Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
(НИ ТГУ)

На правах рукописи

Гусляков Алексей Николаевич

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ КУКУРБИТ[5-8,10]УРИЛОВ, БАМБУС[6]УРИЛА И СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1.4.3 – Органическая химия
Диссертация на соискание ученой степени
Кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н, профессор
Бакибаев Абдигали Абдиманапович

Томск– 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ... 4

Глава 1. Литературный обзор ... 10

1.1 Общие сведения о кукурбит[n]урилах и бамбус[n]урилах ... 10

1.1.1 Общие методы синтеза и физико-химические свойства ... 11

1.2 Синтез супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила ... 24

1.2.1 Комплексы «хозяин-гость» и механизм инкапсулирования с участием кукурбит[n]урилов (CB[n], n=5-8,10) ... 24

1.2.2 Комплексы «хозяин-гость» и механизм инкапсулирования с участием бамбус[6]урилов (BU[n]) ... 26

1.3 Общие сведения о золедроновой кислоте, свойства и применение ... 29

Глава 2. Материалы и методы исследования ... 31

2.1 Приборы и методы исследования ... 31

2.2 Синтез и исследование исходных веществ ... 33

2.2.1 Синтез кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила ... 33

2.2.2 Идентификация и физико-химические свойства кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила ... 41

2.3 Синтез, идентификация и физико-химические свойства солей азотсодержащих гетероциклов ... 74

Глава 3. Синтез и исследование супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила ... 80

3.1 Синтез и исследование нового супрамолекулярного комплекса на основе кукурбит[6]урила и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина ... 80

3.2 Исследование реакции образования супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=6-8,10) и солей золедроновой кислоты в растворе ... 87

3.3 Синтез и исследование линейных супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7) и бамбус[6]урила ... 92

3.3.1 Синтез и физико-химические свойства линейных внешне связанных супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7) и бамбус[6]урила ... 92

Глава 4. Изучение условий высвобождения лигандов из супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5-7) 98

4.1 Изучение условий высвобождения дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина из Pipa•2HCl@CB[6] 98

4.2. Изучение условий высвобождения золедроната серебра из линейных внешне связаных супрамолекулярных систем 99

Глава 5. Биологические свойства синтезированных соединений и материалов 102

5.1 Изучение гемолитической активности 102

5.2 Изучение антибактериальной активности 105

Список обозначений и сокращений 108

Выводы 109

Список литературы 111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Известные комплексообразователи для формирования супрамолекулярных систем – циклодекстрины, каликсарены, кукурбитурилы и др. представляют собой установленные надмолекулярные макроциклы, которые способны включать органические и неорганические молекулы-гости в свою полость. Макроциклические карбамидсодержащие кавитанды такие как кукурбит[n]урилы (**CB[n]**, n = 5-8, 10) и бамбус[n]урилы (**BU[n]**, n = 6) известны сравнительно недавно. Однако, в последние десятилетия **CB[5-8,10]** и **BU[6]** обрели многообещающий потенциал в качестве молекул-хозяев в супрамолекулярной химии. Так, супрамолекулярные соединения на основе **CB[n]** могут внести существенный вклад в несколько ключевых приложений, особенно, связанных с доставкой лекарств, зондированием и катализом.

CB[n] состоит из n (n = 5-8, 10) повторяющихся гликольурильных звеньев, соединённых между собой парами метиленовых мостиков. Полости **CB[n]** классифицируются как гидрофобные наносреды, способные связывать гидрофобные соединения, нейтральные молекулы-гости в воде. Кроме того, их отрицательно заряженные карбонильные порталы способствуют связыванию ионов металлов и катионных соединений (алкиламмонийных и алкилдиаммонийных).

В отличие от **CB[6]**, **BU[6]** состоит из шести повторяющихся звеньев 2,4-диметилгликольурила, соединенных метиленовыми мостиками, образуя цилиндрическую структуру с электроположительной внутренней полостью и слабой электроотрицательной внешней поверхностью. Благодаря такому строению **BU[6]** обладает способностью образовывать комплексы "хозяин-гость" с различными органическими и неорганическими анионами, такими как галогенид-анионы, тиоцианаты, перхлораты и др.

Развитие химии **CB[n]** и **BU[n]** показывает, что, несмотря на широкий ряд полученных супрамолекулярных комплексов на их основе, описано ограниченное количество способов получения супрамолекулярных комплексов с биологически активными свойствами. Таким образом, успешное развитие методов синтеза супрамолекулярных комплексов на основе кукурбит[n]урилов и бамбус[n]урилов с заданными свойствами открывает многообещающий путь к синтезу и исследованию новых ценных веществ, прежде всего, обладающих потенциалом биомедицинского приложения.

Целью диссертационной работы является синтез новых инкапсулированных или внешне связанных линейных супрамолекулярных комплексов кукурбит[5-8,10]урилов и бамбус[6]урила с предварительно полученными золедронатами серебра, 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и диэтилентриамина.

Для достижения поставленных целей необходимо решить следующие **задачи**:

1. Изучить препаративные возможности реакции конденсации 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила с гликольурилом в кислотнокатализируемых условиях для синтеза семейства кукурбит[n]урилов.

2. На основе изучения структурных и физико-химических особенностей в ряду кукурбит[5→8]урилов, выявить сходства и различия свойств структурно родственных макроциклов бамбус[6]урила и кукурбит[6]урила.

3. Осуществить реакции солеобразования золедроновой кислоты с 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазином, диэтилентриамином и нитратом серебра и охарактеризовать полученные новые соединения.

4. Исследовать реакции комплексообразования кукурбит[5-8,10]урилов и бамбус[6]урила с дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, тригидрозоледронатом диэтилентриамина и золедронатом серебра.

5. Изучить условия высвобождения дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина из инкапсулированных супрамолекулярных комплексов на основе кукурбит[5-8]урилов

6. Изучить условия высвобождения золедроната серебра из внешне связанных линейных супрамолекулярных комплексов на основе кукурбит[5-8]урилов и бамбус[6]урила.

7. Определить первичную биосовместимость полученных внешне связанных линейных супрамолекулярных комплексов на основе кукурбит[5-8]урилов и бамбус[6]урила и золедроната серебра.

Научная новизна:

Впервые осуществлено взаимодействие 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила с гликольурилом в кислотнокатализируемых условиях, приводящее к образованию **CB[n]** (n=5-8), выявлена зависимость соотношения образующихся гомологов **CB[n]** (n=5-8) от силы кислоты. Установлено, что увеличение силы кислот в ряду $H_3PO_4 \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow HCl$ приводит к уменьшению препаративного выхода **CB[6]** с 81% до 65% и **CB[7]** с 14% до 9%, при этом в отношении **CB[5]** и **CB[8]** наблюдается обратная зависимость – их препаративный выход повышается с 5% до 11% и с 0% до 15% соответственно. Впервые экспериментально изучена сорбционная и десорбционная способность **CB[n]** (n=5-8) и **BU[6]** к парам воды, что позволило установить сорбционную ёмкость, константы сорбции и десорбции паров воды и кинетические зависимости изучаемых макроциклов, построена DFT-модель аквакомплекса **BU[6]**. Синтезированы ранее

неизвестные соли золедроновой кислоты: дигидрозоледронат 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, тригидрозоледронат диэтилентриамина и золедронат серебра с выходами до 90%, а также установлены их состав и структура. Методами ^{1}H и ^{31}P ЯМР-спектроскопии исследована динамика комплексообразования **CB[n]** (n=6-8,10) с дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и тригидрозоледронатом диэтилентриамина в водном растворе, методом масс-спектрометрии установлено, что образующиеся супрамолекулярные комплексы имеют состав равный 1:1. Впервые получен и охарактеризован новый инкапсулированный супрамолекулярный комплекс по типу «хозяин – гость» на основе **CB[6]** и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa·2HCl**), который по данным рентгеноструктурного анализа представляет собой супрамолекулярные цепочки из чередующихся звеньев **CB[6]** и **Pipa·2HCl**. Методом спектрофотомерии изучено высвобождение **Pipa·2HCl** из супрамолекулярного комплекса **Pipa·2HCl@CB[6]**, что позволило установить, что по достижении 83% высвобождения **Pipa·2HCl** наступает динамическое равновесие, а время высвобождения составляет 230 минут. Синтезированы новые внешне связанные линейные супрамолекулярные комплексы на основе **CB[n]** (n=5,7), **BU[6]** и золедроната серебра с выходами до 89%, установлены их состав и структура. Методом спектрофотометрии изучено высвобождение золедроната серебра из внешне связанных линейных супрамолекулярных комплексов на основе **CB[n]** (n=5,7), установлено, что полученные комплексы распадаются на 100%, а время распада составляет 18 и 25 минут соответственно.

Практическая значимость:

В результате выполненных исследований получен патент РФ на способ получения кукурбит[5-8]урилов из 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила и гликольурила. Получена ранее неизвестная инкапсулированная супрамолекулярная система на основе кукурбит[6]урила и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, которая обладает пролонгированным высвобождением дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. Синтезирован ряд новых солей золедроновой кислоты: дигидрозоледронат 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, тригидрозоледронат диэтилентриамина и золедронат серебра. Разработаны новые подходы к синтезу внешне связанных линейных супрамолекулярных систем на основе кукурбит[5,7]урила, бамбус[6]урила и золедроната серебра – перспективных синтонов для получения новых биологически активных соединений и материалов. Полученные супрамолекулярные системы показали низкий уровень гемолиза и проявили антибактериальную активность. Предложенный метод получения соли диэтилентриамина служит перспективной моделью для синтеза и исследования подобных солей биогенных полиаминов (спермидина, спермина и др.).

Работа выполнена при поддержке российского научного фонда в рамках гранта РНФ 24-43-20044 и при поддержке Государственного задания Минобрнауки России (проект FSWM-2025-0013).

Методология и методы исследования.

В работе использованы современные подходы к органическому синтезу. Структуры синтезированных органических соединений установлены с помощью современных физико-химических методов анализа, включая ИК-спектроскопию, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{31}P-спектроскопию, порошковую и монокристальную рентгеновскую дифракцию, элементный анализ, масс-спектрометрию и рентгенофлуоресцентный анализ. Биологические испытания проведены в профильной организации с применением с применением современных биологических методов.

Положения выносимы на защиту:

1. Метод синтеза кукурбит[5-8]урилов на основе 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила и гликольурила, иллюстрирующий влияние силы кислоты на препаративный выход кукурбит[5-8]урилов. Зависимость кинетических параметров сорбционной и десорбционной способности по отношению к парам воды, где сорбционная ёмкость возрастает в ряду кукурбит[5]урил → кукурбит[6]урил → кукурбит[8]урил → кукурбит[7]урил. Сравнение сорбционной способности и десорбционной способности, некоторых физико-химических свойств структурно родственных макроциклов – кукурбит[6]урила и бамбус[6]урила по отношению к парам воды.

2. Состав и структура новых солей золедроновой кислоты на основе 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, диэтилентриамина и нитрата серебра.

3. Результаты синтеза и характеристики нового инкапсулированного супрамолекулярного комплекса на основе кукурбит[6]урила и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. Динамическое равновесие при высвобождении дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина из супрамолекулярного комплекса достигается при 83% высвобождения за 230 минут.

Экспериментальное подтверждение образования инкапсулированных супрамолекулярных систем на основе кукурбит[6-8,10]урилов с дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и тригидрозоледронатом диэтилентриамина методами ^{1}H и ^{31}P ЯМР спектроскопией и масс-спектрометрией.

4. Условия синтеза и характеристика новых внешне связанных линейных супрамолекулярных комплексов на основе золедроната серебра и кукурбит[5,7]урила и бамбус[6]урила. Высвобождение золедроната серебра из внешне связанных линейных

супрамолекулярных комплексов на основе кукурбит[5]урила и кукурбит[7]урила происходит нацело и достигается за 18 и 25 минут соответственно.

Степень достоверности и апробация результатов. Обеспечена тщательностью проведения эксперимента и подтверждается применением современных физико-химических методов исследования, большим количеством экспериментальных данных и их хорошей воспроизводимостью. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Основные результаты работы докладывались на XIX и XXI Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Перспективы развития фундаментальных наук» (26–29 апреля 2022 г., Томск; 23–26 апреля 2024 г., Томск), IV Школе-конференции для молодых ученых (с международным участием) «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (03–06 октября 2022 г., Казань), XII Международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня рождения первого президента Академии наук Казахстана К. И. Сатпаева «Актуальные проблемы естественных наук» (12 апреля 2024 г., Петропавловск), X Международном симпозиуме, посвященному 90-летнему юбилею академика РАН А. И. Коновалова «Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур» (15–19 апреля 2024 г., Казань), XXXV Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 165-летию со дня рождения Н. С. Курнакова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (22–25 апреля 2025 г., Екатеринбург), X Международной научно-практической конференции «Булатовские чтения» (31 марта 2026 г., Краснодар).

Публикации. По результатам диссертационных исследований опубликовано 5 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий рекомендованных ВАК, из них 3 статьи в зарубежных научных журналах, входящих в Web of Science, 1 статья в зарубежном научном журнале, входящем в Scopus, 10 тезисов и материалов докладов на конференциях всероссийского и международного уровней, получен 1 патент РФ.

Личный вклад автора заключается в самостоятельном поиске, анализе и обобщении данных по методам синтеза кукурбит[n]урилов и бамбус[6]урила, а так же методам синтеза супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов и бамбус[6]урила, планировании и проведении экспериментов, выделении и очистки полученных в ходе экспериментов соединений, интерпретации данных физико-химических методов исследований, в написании и оформлении публикаций по результатам исследований.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора по теме исследования, глав обсуждения результатов, описания экспериментов, биологических испытаний, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы. Материалы изложены на 125 страницах машинописного текста, содержат 15 таблиц и 81 рисунок. Список литературы содержит 153 наименования.

Благодарности.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Бакибаеву Абдигали Абдиманаповичу за всестороннюю помощь в подготовке диссертационной работы, к.х.н. Селиховой Наталье Юрьевне за помощь в выполнении физико-химических исследований, а также к.х.н. Федоришину Дмитрию Александровичу за выполнение биологических испытаний и помощь в интерпретации данных. Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории органического синтеза и коллективу лаборатории физико-химических методов анализа химического факультета НИ ТГУ за бесценные советы в проведении экспериментальных работ и плодотворные дискуссии по поводу полученных результатов.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Общие сведения о кукурбит[n]урилах и бамбус[n]урилах

Кукурбитурилы (**CB[n]**, n = 5-8,10) представляют собой макроциклические соединения, по форме напоминающие тыкву и содержащие жесткую гидрофобную полость, доступ к которой осуществляется через два противоположно расположенных квазиплоских портала, окаймленных карбонильными группами (Рисунок 1.1). Они построены из n фрагментов гликольурила, соединенных мостиками из 2n-метиленовых групп. Свое тривиальное название эти соединения получили благодаря внешнему сходству их структуры с тыквой.

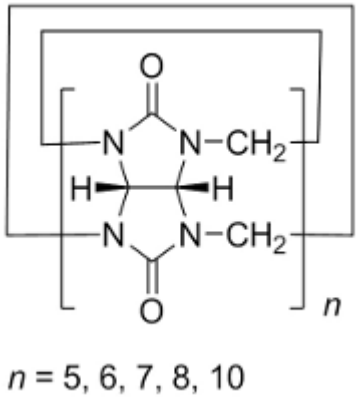


Рисунок 1.1 – Структурная формула кукурбит[n]урилов, где n = 5-8,10

На рисунке 1.2 приведены пространственные структуры **CB[n]**, n = 5-8,10 по результатам монокристальной рентгеновской дифракции.

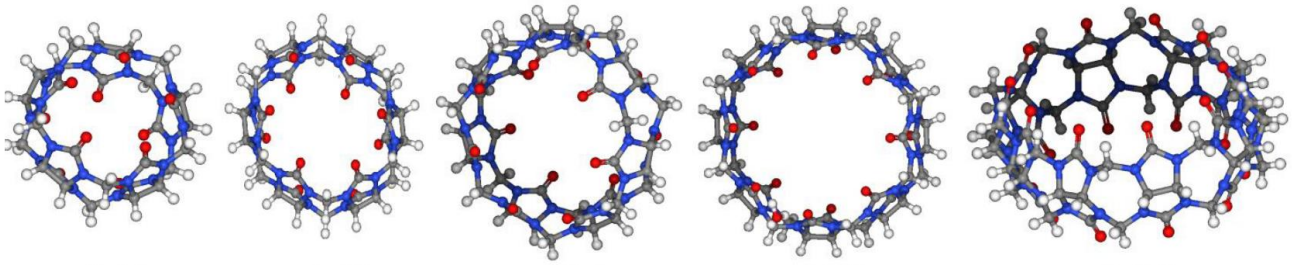


Рисунок 1.2 – Пространственное строение **CB[n]**, n = 5-8,10 по результатам монокристальной рентгеновской дифракции

Другими представителями макроциклических кавитандов на основе гликольурилов являются бамбусурилы **BU[n]** (n = 4,6), которые представляют собой макроциклические соединения, по форме напоминающие бамбук, состоящие из 4-х или 6-ти 2,4-диметилгликольурильных фрагментов, соединенных мостиками из n-метиленовых групп (Рисунок 1.3).

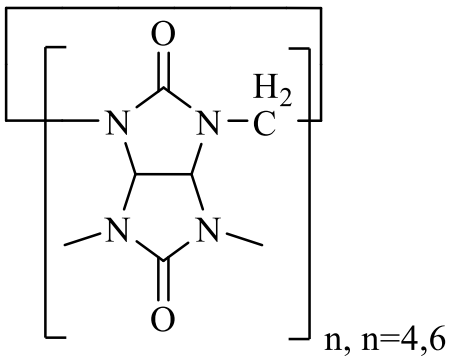


Рисунок 1.3 – Структурная формула бамбус[n]урилов, где n = 4,6

На рисунке 1.4 приведено пространственное строение **BU[6]** по результатам монокристальной рентгеновской дифракции.

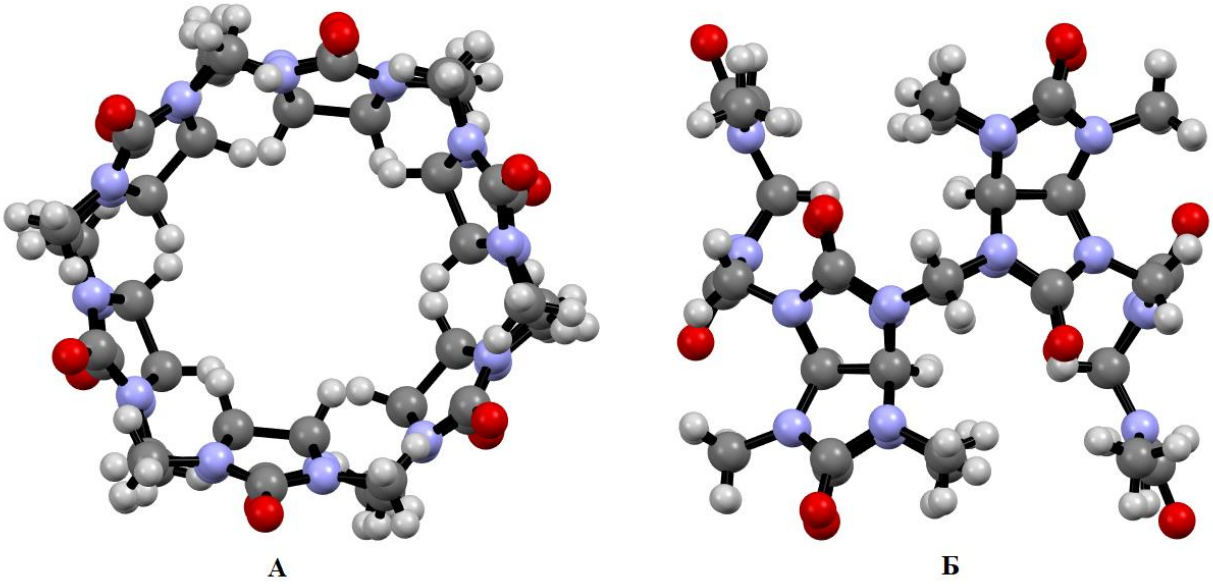
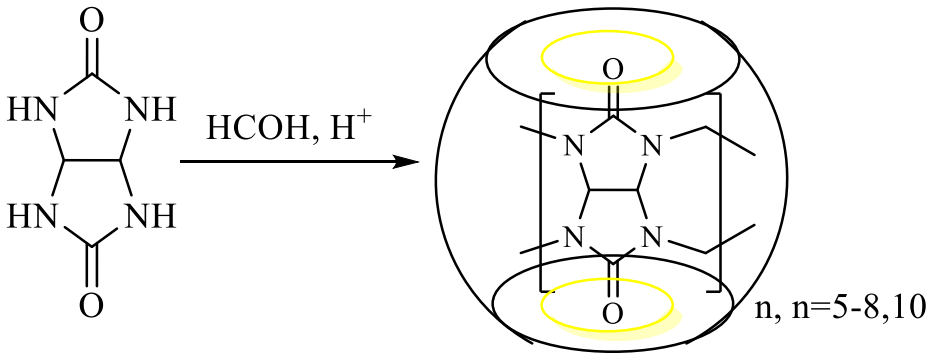


Рисунок 1.4 – Пространственное строение бамбус[6]урила по данным монокристальной рентгеновской дифракции. **А** – вид сверху, **Б** – вид сбоку

1.1.1 Общие методы синтеза и физико-химические свойства

Синтез кукрбит[n]урилов

Хотя «классический» синтез **CB[n]** (n = 5-8,10) представляет собой простой процесс, включающий смешивание гликольурила с формальдегидом или параформальдегидом в кислой среде (например, H_2SO_4 или HCl) при кипячении с обратным холодильником (Рисунок 1.5) [1,2] в результате образуется смесь продуктов, в которой, как правило, преобладает **CB[6]**.



Риунок 1.5 – Схема синтеза кукурбит[n]урилов (n=5-8,10)

В работе 1981 года Мок с сотрудниками [1] предположили, что **CB[6]** является термодинамическим продуктом синтеза, а также выдвинули гипотезу о наличии матричного эффекта, при котором ионы гидроксония направляют сборку выпуклой структуры посредством взаимодействия с карбонильными группами «ободка» [2]. Ким и соавторы [3] исследовали эту модель с помощью расчетов методов теории функционала плотности (DFT) и пришли к выводу, что матричный эффект действительно имеет место и заключается в связывании ионами гидроксония строительных блоков в процессе сборки макроциклической структуры. Тем не менее, в последующих расчетных исследованиях [4,5] высказано предположение, что образование **CB[n]** (n = 5-8,10) протекает через агрегацию в растворе мономерного гидрата продукта конденсации гликольурила и формальдегида (Рисунок 1.6)

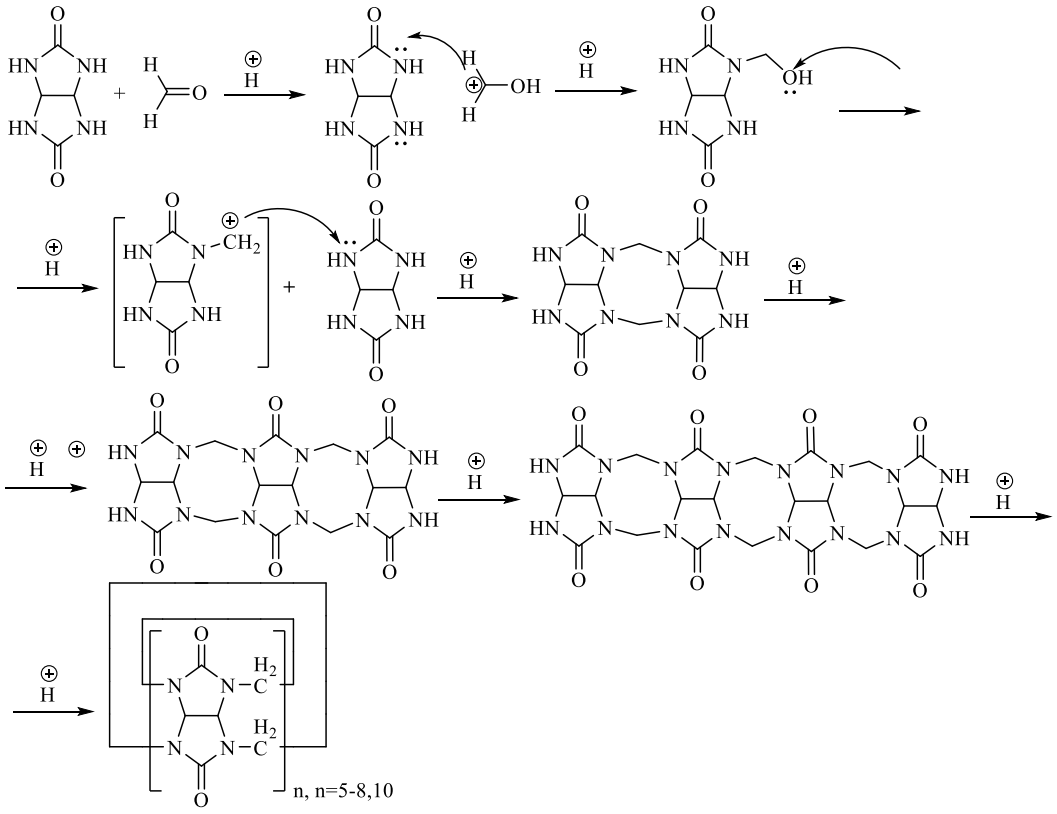


Рисунок 1.6 – Предполагаемый химизм образования **CB[n]** (n = 5-8,10)

Еще в 1994 году Цинтас [6] отметил, что, хотя **CB[6]** (как и другие **CB[n]** (n = 5-8,10) можно получить путем прямой реакции гликольурила с формальдегидом в присутствии кислотного катализатора (как упоминалось выше), возможен также синтез через реакцию *in situ* глиоксаля с мочевиной при pH=6 с последующим взаимодействием с формальдегидом при pH ~1 (Рисунок 1.7). В последнем случае такой порядок действий необходим, поскольку образующийся промежуточный моноциклический продукт устойчив лишь при pH > 6,5, тогда как для конденсации с мочевиной, приводящей к образованию гликольурила, требуется кислая среда. В этой связи было показано, что ранние двухстадийные методы синтеза – включавшие первоначальную реакцию формальдегида с гликольурилом в среде HCl с образованием олигомера и последующее получение **CB[n]** (n = 5-8,10) в среде H_2SO_4 – излишни [7]: достаточно проведения однореакторного синтеза с использованием любой сильной кислоты и нагреванием смеси при 100°C в течение двух часов.

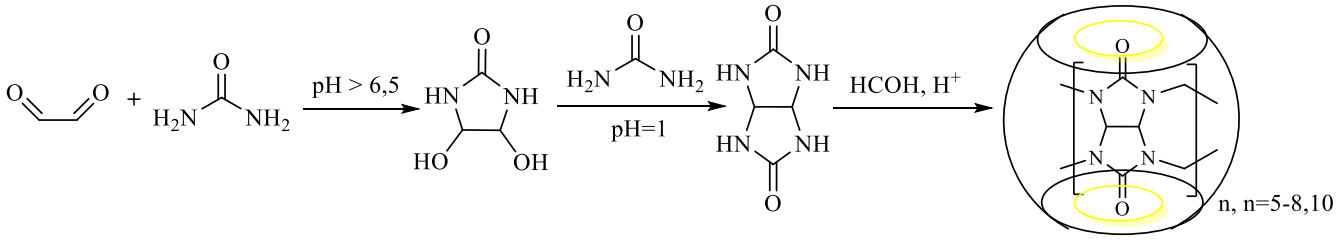


Рисунок 1.7 – Схема синтеза кукурбит[n]урилов (n = 5-8,10) методом *in situ*

В работе 2000 года Ким и соавторы [8] сообщили, что реакция гликольурила с формальдегидом в 9M H_2SO_4 при температуре 75°C в течение 24 часов, а затем при 100°C в течение 12 часов, приводила к образованию смеси **CB[n]** (n = 5-8,10). Согласно данным масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, состав этой смеси был следующим: ~92% **CB[6]**, 2% **CB[5]**, 3% **CB[7]** и 3% более высокомолекулярных гомологов **CB[n]** (n =8,10). При использовании этого исходного «классического» метода синтеза удалось выделить только **CB[5]**, **CB[6]**, **CB[7]** и **CB[8]** [8, 9]. Однако было отмечено, что состав смеси продуктов несколько варьировался от партии к партии [8]. Впоследствии ряд исследовательских групп занялся оптимизацией условий синтеза, стремясь разработать более эффективные и экономически выгодные методы получения **CB[n]** (n = 5-8,10). Дэй и соавторы [7] изучили широкий спектр условий реакции, включая влияние типа и концентрации кислоты, концентрации реагентов и температуры, с целью оптимизации выхода выделяемых кукурбит[n]урилов [7]. Они также установили, что как растворитель, так и температура реакции оказывают существенное влияние на относительное содержание образующихся кукурбит[n]урилов (n = 5-8,10). Было показано, что органические молекулы (например, о-карборан [6]) и ионы металлов (например, ионы щелочных металлов [10]) могут выступать в роли темплатов, изменяя распределение **CB[n]** (n = 5-8) в

соответствующих синтезах. Также ими проведено сравнение распределения продуктов синтеза **CB[n]** (n = 5-8) из гликольурила и формальдегида, катализируемого кислотой, в присутствии хлоридов щелочных металлов и NH_4Cl.

Сатклифф и соавторы [11] подробно изучили синтез **CB[n]** (n = 5-8) в условиях микроволнового облучения. Полученные ими результаты показали, что микроволновый синтез представляет собой эффективный и экономически выгодный метод крупномасштабного производства **CB[n]** (n = 5-8) [11]. Янг и соавторы [12] также исследовали применение этого метода и продемонстрировали, что время синтеза **CB[n]** (n = 5-8) сокращается в 60 раз. Другие научные группы [7, 13-18] также изучали различные условия синтеза и методики очистки для получения гомологов **CB[n]** (n = 5-8,10) [6, 11, 12, 19]. Были разработаны различные способы выделения индивидуальных **CB[n]** (n = 5-8,10), что позволило выделить и другие представители этого ряда [13, 20.]. Так, в 2002 году Дэй и соавторы [13] описали новое производное – **CB[5]@CB[10]** (Рисунок 1.8). Ими установлено, что в кристаллической структуре этого соединения два макроциклических кольца расположены концентрически, но не соосно, тогда как в растворе они свободно вращаются друг относительно друга.

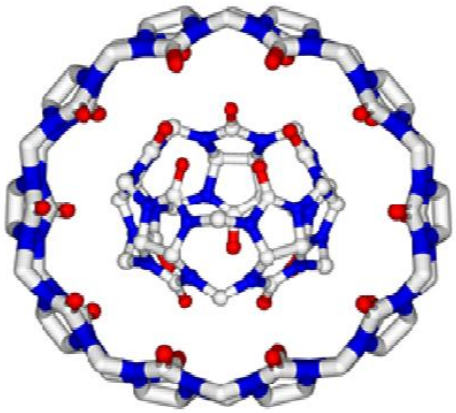


Рисунок 1.8 – Структура **CB[5]@CB[10]** по данным монокристальной рентгеновской дифракции

Недавно было сообщено о получении еще одного производного – «скрученного» **tCB[14]** (Рисунок 1.9), представляющего собой самый крупный из известных на сегодняшний день кукурбит[n]урилов ряда **CB[n]** (n = 5-8,10) [20].

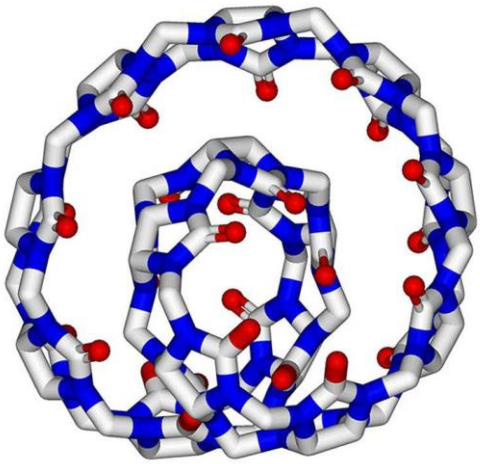


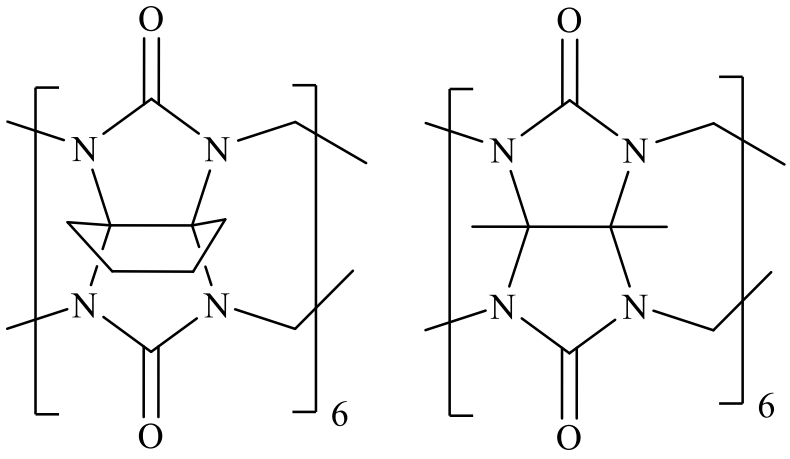
Рисунок 1.9 – Структура **tCB[14]** по данным монокристальной рентгеновской дифракции

Его выделение стало результатом применения «классической» методики синтеза кукурбитурилов: при осаждении реакционной массы метанолом ожидаемо образовывалась смесь различных гомологов **CB[n]** (n = 5-8,10). Полученный смешанный осадок промывали горячей водой, выделяя водорастворимую фракцию, состоявшую преимущественно из **CB[5]** и **CB[7]**. Последующее разделение этой фракции методом ионообменной хроматографии и тонкослойной хроматографии позволило выделить небольшое количество **tCB[14]**. Это макроциклическое соединение, состоящее из 14 стандартных гликольурильных звеньев, соединенных 28 метиленовыми мостиками, самопроизвольно (без использования внешнего темплата) принимает конформацию, напоминающую сложенную «восьмерку» [20]. Данное соединение является крупнейшим представителем ряда **CB[n]**; факт его выделения указывает на то, что в процессе синтеза кукурбит[n]урилов могут образовываться и другие, еще более крупные гомологи. Высказывалось предположение, что скручивание этой молекулы может иметь ту же природу, что и скручивание, наблюдаемое у более длинных олигомерных предшественников на основе гликольурила [16]: если изгиб цепей у олигомеров меньшего размера (от димера до пентамера) ограничен преимущественно одной плоскостью, то для гексамера характерно выраженное скручивание с выходом из плоскости.

Выделение и очистка кукурбит[n]урилов, где n=5-8

Описан ряд методов очистки, позволяющих получать индивидуальные кукурбитурилы **CB[n]** (n = 5-8). Так, Кейнан с сотрудниками [21] предложили практичный способ разделения и очистки **CB[6]** и его замещенных производных методом аффинной хроматографии с использованием модифицированной полистирольной смолы, содержащей аминопентиламинометильные группы. Присоединенный линейный амин был подобран таким

образом, чтобы селективно включаться в полости соответствующих **CB[n]** (n = 5-8), обеспечивая тем самым их разделение. Данная методика позволила быстро и удобно выделять замещенные **CB[6]**, в том числе **гексациклогексано-CB[6]** и **додекаметил-CB[6]** (Рисунок 1.10). Хотя эта функционализированная смола представляется наиболее подходящей для выделения производных **CB[6]**, полученные результаты открывают возможности для использования других иммобилизованных молекул-«гостей» с целью выделения и/или очистки производных **CB[n]** с иными значениями n.



А **Б**

Рисунок 1.10 – Структурные формулы **гексациклогексано-CB[6]** (**А**) и **додекаметил-CB[6]** (**Б**)

Шерман и соавторы [22] описали метод отделения **CB[7]** от смеси **CB[5]/CB[7]**, (Рисунок 1.11) основанный на образовании комплекса включения с «гостем» – алкилимидазолиевой ионной жидкостью **[C$_n$mim]Br**. Этот катион «вмещается» в полость **CB[7]**, тогда как полость **CB[5]** слишком мала для размещения имидазолиевого ядра. При добавлении гексафторфосфата аммония к водному раствору полученного комплекса **CB[7]–[C$_n$mim]Br** выпадал твердый осадок **CB[7]–[C$_n$mim]PF$_6$**, а **CB[5]** оставался в растворе. Твердый продукт **CB[7]–[C$_n$mim]PF$_6$** отделяли, а **CB[5]** выделяли путем кристаллизации из оставшегося раствора. Затем комплекс **CB[7]–[C$_n$mim]** подвергали реакции ионного обмена в твердой фазе для получения чистого **CB[7]**, при этом имидазолиевую ионную жидкость можно было рекуперировать и использовать повторно.

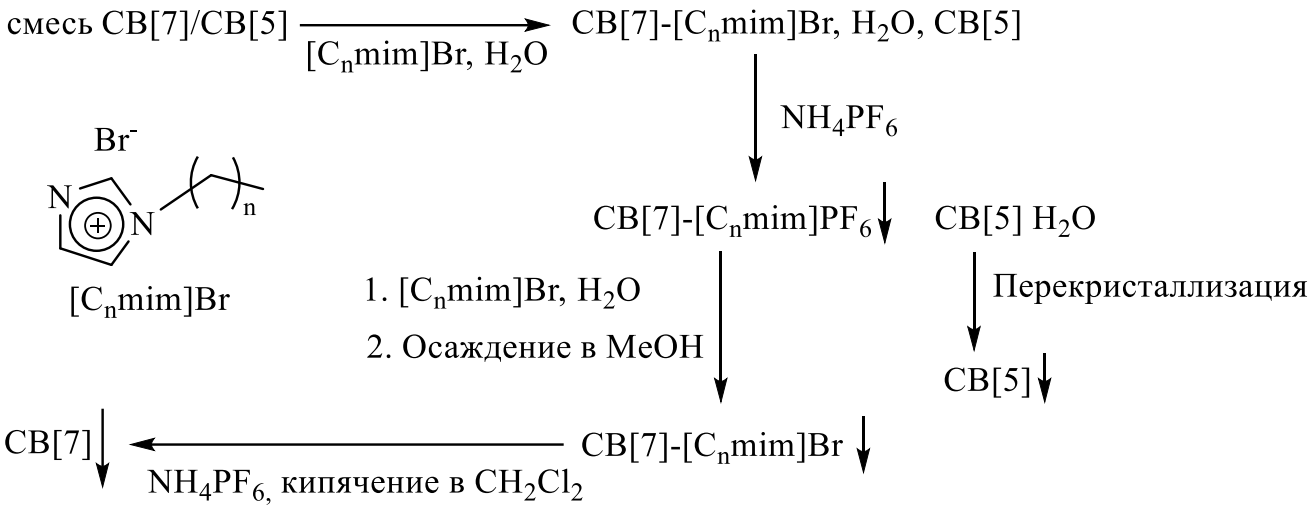


Рисунок 1.11 – Схема разделения смеси **CB[5]** и **CB[7]**

В связи с вышеизложенным следует отметить, что Юи и Кайфер [23] разработали методику титрования с использованием УФ/вид-спектроскопии для определения чистоты **CB[7]** или **CB[8]**, основанную на образовании в водном растворе высокостабильных комплексов включения с кобальтоцениевым катионом Cob^+. Это стало возможным благодаря высоким значениям констант ассоциации для комплексов **Cob^+@CB[7]** и **Cob^+@CB[8]**.

Смесь **CB[n]**, получаемую в ходе классического синтеза [9, 8, 24], можно разделить на две части [20]: водонерастворимую фракцию, содержащую преимущественно **CB[n]** с четным значением «n» (например, **CB[6]**, **iCB[6]** («инвертированный» **CB[6]**) [15], **CB[8]** и **CB[5]@CB[10]**), и водорастворимую часть, содержащую в основном **CB[n]** с нечетным значением «n» (например, **CB[5]**, **CB[7]** и **iCB[7]** («инвертированный» **CB[7]**)). Следует отметить, что **iCB[n]** (где n = 6, 7) представляют собой аналоги **CB[n]**, содержащие одно инвертированное звено гликольурила, ориентированное внутрь соответствующей полости [15]. Айзекс с сотрудниками показали, что **iCB[6]** и **iCB[7]** образуются как кинетические промежуточные продукты при синтезе **CB[n]** из гликольурила и формальдегида в среде HCl (при 85°C), после чего происходит «сжатие кольца», приводящее к образованию более стабильных малых колец – **CB[5]** и **CB[6]** соответственно [25].

В лаборатории авторов [15] применяются две основные методики разделения и выделения отдельных **CB[n]** и **iCB[n]** (Рисунок 1.12). Обе они основаны на различиях в растворимости и хроматографическом поведении продуктов, образующихся в ходе стандартного синтеза **CB[n]** [15, 26, 27]. В первом методе смесь **CB[n]**, полученную классическим методом синтеза, осаждают добавлением метанола (Метод 1, рисунок 1.12). Затем твердую смесь подвергают экстракции горячей водой, а растворимые и нерастворимые компоненты **CB[n]** разделяют фильтрованием. Собирают объединенные фильтраты, содержащие преимущественно водорастворимые **CB[n]**, и

осадок на фильтре, состоящий в основном из водонерастворимых **CB[n]**. Фильтрат концентрируют, наносят на колонку с сорбентом Dowex (H^+) и элюируют смесью H_2O/AcOH/HCl [26]. Выход **CB[n]** из колонки происходит в следующей последовательности: **iCB[7]**, **CB[5]**, **CB[7]**, **tCB[14]**.

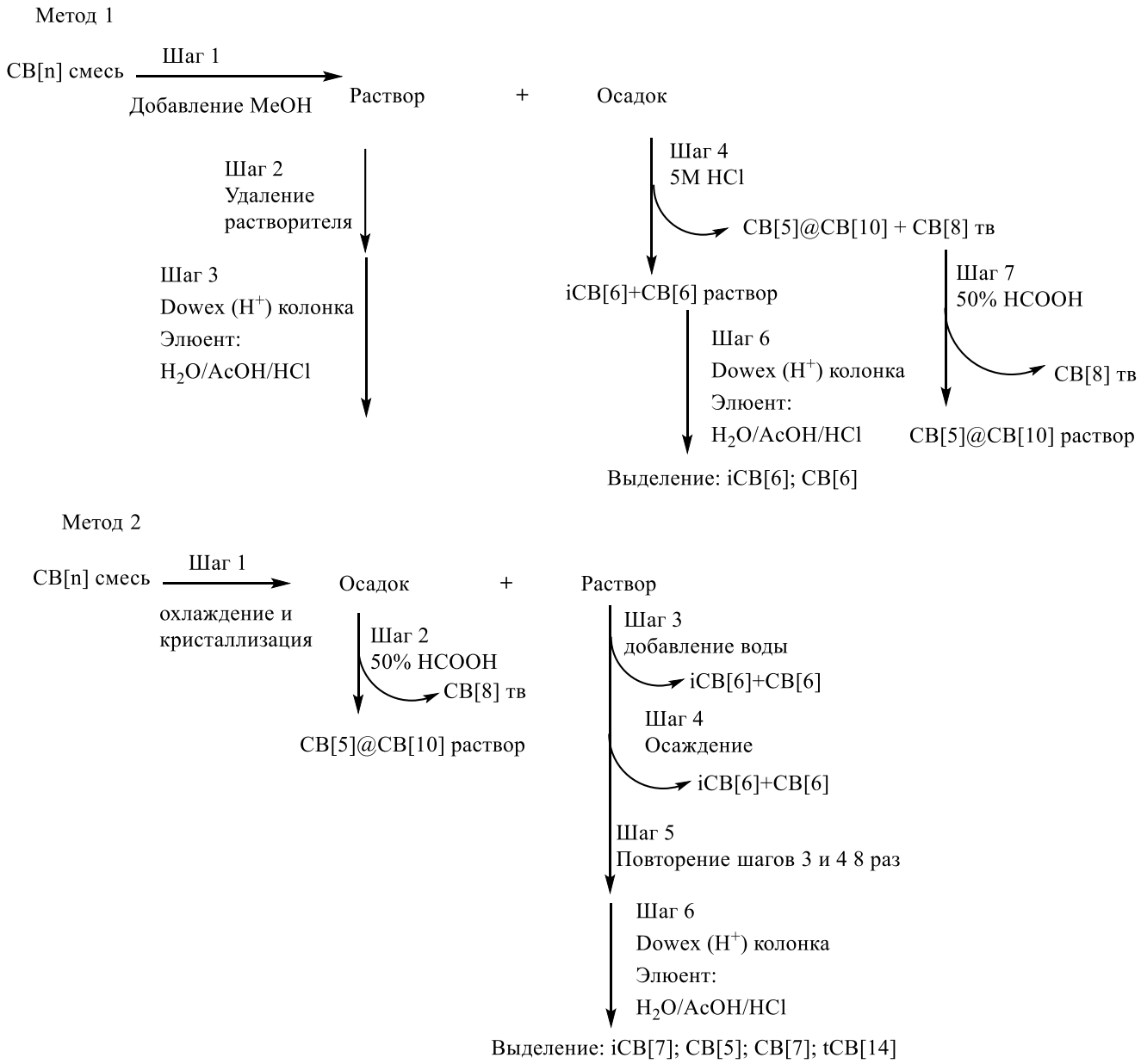


Рисунок 1.12 – Два процесса разделения смеси **CB[n]**

Измельченный в порошок осадок на фильтре обрабатывают 5M раствором HCl, который растворяет **CB[6]** и **iCB[6]**, что позволяет выделить из смеси **CB[8]** и **CB[5]@CB[10]** благодаря их крайне низкой растворимости. **CB[5]@CB[10]** можно отделить от **CB[8]** путем обработки смеси 50%-ной муравьиной кислотой: **CB[5]@CB[10]** в ней растворяется, тогда как **CB[8]** – нет. Разделение **iCB[6]** и **CB[6]** осуществляется методом колоночной хроматографии на сорбенте Dowex (H^+) [27].

Второй метод (Рисунок 1.12) отличается главным образом способом отделения водонерастворимых **CB[n]** от водорастворимых. Реакционный раствор (концентрация HCl 5M) оставляют на ночь для кристаллизации; образующиеся кристаллы, состоящие преимущественно из **CB[8]** (с небольшой примесью **CB[5]@CB[10]**), отфильтровывают. Затем фильтрат разбавляют до концентрации HCl 5M и снова оставляют на ночь; выпавшие кристаллы, состоящие в основном из **CB[6]** и **iCB[6]**, отфильтровывают. Фильтрат дополнительно упаривают на роторном испарителе для выделения новых порций осадка **CB[6]** и **iCB[6]**; этот процесс повторяют до прекращения выпадения осадка. Маточный раствор содержит преимущественно смесь водорастворимых **CB[n]**. Осадок, состоящий из **CB[6]** и **iCB[6]**, а также смесь водорастворимых **CB[n]** (включающую главным образом **iCB[7]**, **CB[5]**, **CB[7]**, **tCB[14]** и др.) можно разделить так, как описано для метода 1 (См. выше).

В связи с вышесказанным следует отметить, что «инвертированные» **CB[n]** – **iCB[6]** и **iCB[7]** – демонстрируют значения R_f, существенно отличающиеся от таковых для соответствующих **CB[n]** при элюировании на колонке с сорбентом Dowex (H^+). Это согласуется с различиями в электростатических свойствах поверхности **iCB[n]** и **CB[n]** (Рисунок 1.13). Сравнение результатов расчета электростатического потенциала для **CB[6]**, **CB[7]** и **iCB[6]**, **iCB[7]** выявляет явные различия в распределении заряда между этими типами соединений [15]. Поскольку два метиновых протона каждого гликольурильного фрагмента направлены внутрь полости соответствующих **iCB[n]**, объем полости уменьшается, а электростатический потенциал положительно заряженной внешней поверхности **iCB[n]** оказывается ниже, чем у соответствующих **CB[n]**. Это различие, несомненно, облегчает разделение **iCB[n]** и **CB[n]** на катионообменной смоле, такой как Dowex 50W×2-400(H^+).

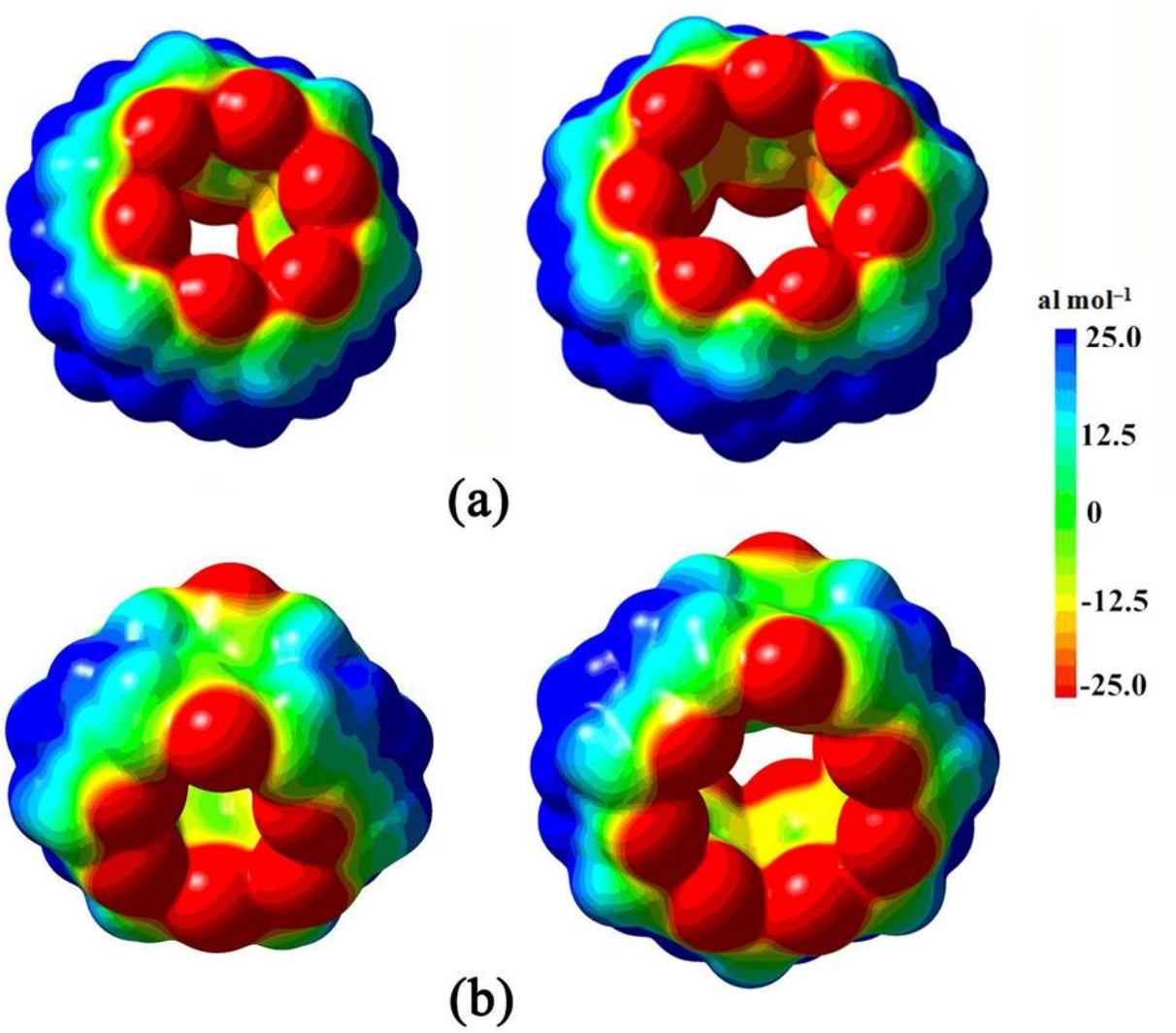


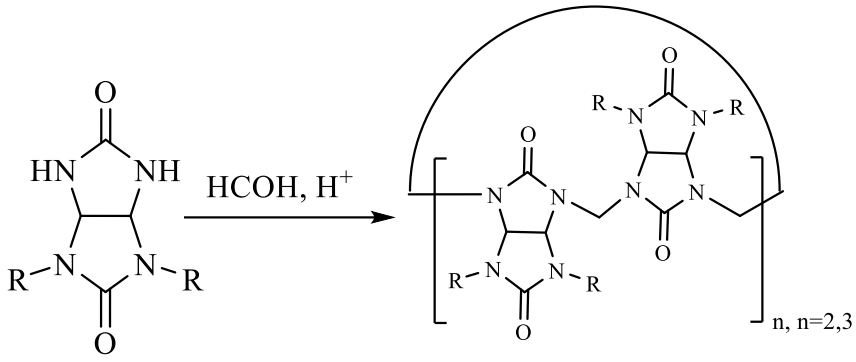
Рисунок 1.13 – Распределение электростатических потенциалов на поверхности **CB[6]** и **iCB[6]**

Стоит также отметить, что приведенные выше расчеты подтверждают: карбонильные группы у «входов» в полость (выделены красным) в каждом из типов систем несут отрицательный заряд и поэтому, например, склонны взаимодействовать с ионами металлов, тогда как практически нейтральные полости (желто-зеленые) благоприятствуют включению органических молекул (Рисунок 1.13). Напротив, положительно заряженная внешняя поверхность (синяя) во всех случаях указывает на склонность к взаимодействию с отрицательно заряженными частицами [28]. После того как Дэй с сотрудниками [13] впервые выделили и охарактеризовали комплекс **CB[5]@CB[10]**, группы Дэя и Айзекса независимо друг от друга получили **CB[10]**, свободный от **CB[5]**, используя различные методы, основанные на принципе «гость-хозяин». Дэй и др. [29] добавляли 1,12-диаминододекан к комплексу **CB[5]@CB[10]** в смеси 1M HCl и 90% HCOOH (1:1; 10 мл) при кипячении с обратным холодильником, получая твердый комплекс **1,12-диаминододекан•HCl@CB[10]**. Этот комплекс вносили в кипящий метанольный раствор NaOH, смесь фильтровали в горячем виде, а полученный осадок тщательно

промывали метанолом. Из метанольных промывных вод выделяли комплекс **[1,12-диаминододекан]@CB[10]**. Айзекс и др. [30] применили альтернативный подход: к **CB[5]@CB[10]** добавляли 4,6-бис(4-аминометилфениламино)-1,3,5-триазин-2-он для вытеснения **CB[5]**; это приводило к образованию тройного комплекса включения **[4,6-бис(4-аминометилфениламино)-1,3,5-триазин-2-он]$_2$@CB[10]** и выпадению в осадок внешнего комплекса **[4,6-бис(4-аминометилфениламино)-1,3,5-триазин-2-он]@CB[5]**. Свободный **CB[10]** выделяли путем обработки комплекса **[4,6-бис(4-аминометилфениламино)-1,3,5-триазин-2-он]$_2$@CB[10]** уксусным ангидридом с последующей промывкой метанолом, диметилсульфоксидом и водой.

Синтез бамбус[n]урилов, где n=4,6

Детали механизма синтеза **BU[n]** скудны, в отличие от **CB[n]**, хотя, вероятно, схожи с механизмом образования **CB[n]** (Рисунок 1.6). На рисунке 1.14 представлена общая схема синтеза **BU[n]**, где n=4,6.



R=Me, Pr, Allyl, Bn, BnCOOH

Рисунок 1.14 – Общая схема синтеза **BU[n]**, где n=4,6

Реакция гликольурила с одним эквивалентом формальдегида приводит к образованию димера гликольурила (Рисунок 1.15) C_1 (C-образная форма), димера с относительной ориентацией пар метиновых групп C-H, наблюдаемой в макроцикле, и не наблюдается никаких признаков образования диастереомеров C_2 (S-образная форма). Эта селективность объяснена с учетом термодинамического предпочтения C_1, что согласуется с модельными исследованиями, проведенными с производными C_1 и C_2, содержащими группы CO_2Et [31].

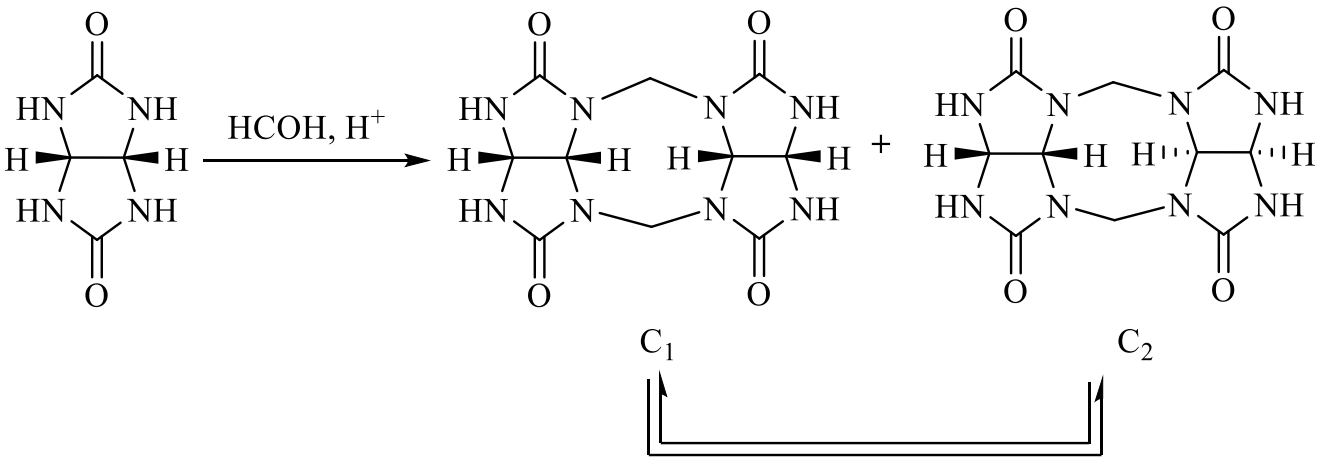


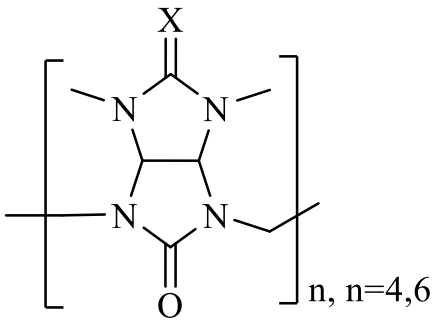
Рисунок 1.15 – Общая схема получения димеров гликольурила с метиленовым мостиком

Тем не менее, при синтезе **CB[n]** гликольурил первоначально реагирует с двумя эквивалентами формальдегида, образуя смесь диастереомеров C_1 и C_2, которые могут подвергаться взаимопревращению посредством внутримолекулярного процесса [32.]. Дальнейшая олигомеризация димера с последующей макроциклизацией приводит к образованию **CB[n]**. Однако Синделар и др. [33] продемонстрировали, что для замещенных гликольурилов процесс иммеризации включает первоначальный синтез S-образного димера, который подвергается изомеризации в его C-образный диастереоизомер [33].

Бамбусурилы получают в результате реакции соответствующего 2,4-дизамещенного гликольурила с формальдегидом (Рисунок 1.14), протекающей в условиях кислотного катализа. В этих гликольурильных строительных блоках для реакции с формальдегидом доступны лишь два атома азота, принадлежащие одному и тому же кольцу имидазолидин-2-она, что приводит к образованию бамбус[n]урила (**BU[n]** n=4,6), в котором гликольурильные фрагменты соединены одним метиленовым мостиком.

На сегодняшний день производные бамбусурила (**BU[n]**) были получены из двузамещенных гликольурильных структурных блоков, содержащих алифатические (метильные [34-36], пропильные и аллильные [37] группы) и ароматические (бензильные [38] и бензоильные [39] группы) заместители. Варьируя заместители, можно регулировать такие свойства макроциклического остова, как растворимость и молекулярное сродство. Следует особо отметить, что производные **BU[n]** образуются в результате периферического замещения, при котором для построения макроцикла используются двузамещенные гликольурильные фрагменты с алифатическими или ароматическими заместителями; в то же время для получения аналогов **BU[n]** [40-42], в которых атомы кислорода карбонильных групп (расположенные у «входа» в полость или в экваториальной части) замещены на другие гетероатомы (Рисунок 1.16) (например,

серу [42.] или азот [41]), требуются реакции с участием аналогов гликольурила (например, монотиогликольурила).



X=O, S, NH

Рисунок 1.16 – Структурная формула **BU[n],** в которых атомы кислорода карбонильных групп замещены на другие гетероатомы

Получение метилзамещенного производного **BU[6]** впервые описано в 2010 году [35] группой исследователей под руководством Синделара; метод основывался на кислотно-катализируемой конденсации 2,4-диметилгликольурила с формальдегидом. В ходе синтеза хлорид-анион (из HCl) выступал в роли темплата, и макроцикл образовывался в виде комплекса состава 1:1, в котором хлорид-анион удерживался в центральной части полости. Комплекс **Cl^-@BU[6]** был растворим как в смеси хлороформ–метанол (1:1), так и в смеси вода–ацетонитрил (1:1). Высокая стабильность комплекса затрудняла его диссоциацию с целью получения свободного от анионов **BU[6]**. Замещение хлорид-аниона удавалось осуществить только с помощью бромид- или иодид-анионов, которые способны включаться внутрь **BU[6]** с более высоким сродством по сравнению с хлорид-анионом. Окисление иодид-аниона в составе комплекса **HI@BU[6]** позволило выделить свободный от анионов **BU[6]**, который оказался нерастворимым в исследованных растворителях [35]. **BU[6]** является эффективным рецептором анионов, однако его синтез зависит от эффекта анионного темплатирования, как описано в работах [35, 43, 44]. Данный подход базируется на использовании целевого аниона в качестве темплата для объединения фрагментов гликольурила в структуры, обладающие высокой селективностью по отношению к этому аниону. Последний можно рассматривать как агент, обладающий свойствами, необходимыми для организации строительных блоков определенным образом в ходе термодинамически или кинетически контролируемого процесса [45]. После открытия **BU[6]** было сообщено о синтезе других производных, а именно октабензилбамбус[4]урила (**Bn_8BU[4]**), додекабензилбамбус[6]урила (**Bn_{12}BU[6]**) и додекапропилбамбус[6]урила (**Pr_{12}BU[6]**) [34]; их получали из 2,4-дибензилгликольурила (для **Bn_8BU[4]** и **Bn_{12}BU[6]**) или 2,4-дипропилгликольурила (для **Pr_{12}BU[6]**) соответственно. Синтез

этих производных осуществлялся в неполярных растворителях под контролем анионных темплатов, в отличие от синтеза **BU[6]**, проводившегося в водных средах.

Хек с сотрудниками [37] подробно описали синтез ненасыщенных бамбусурилов, включая производные октааллилбамбус[4]урил (**Ally$_8$BU[4]**) и додекааллилбамбус[6]урил (**Allyl$_{12}$BU[6]**), с учетом предварительного получения диаллилгликольурила. Последний вступал в реакцию с формальдегидом в классических условиях, образуя бамбус[n]урилы, содержащие фрагменты диаллилгликольурила. Также сообщалось о монофункционализации **Ally$_8$BU[4]** путем реакции кросс-метатезиса [37] с использованием 2 эквивалентов гексена и катализатора Ховейды-Граббса II, в результате чего был получен **Allyl$_7$HepBU[4]**. Кроме того, было осуществлено получение пропильного производного **Pr$_8$BU[4]** путем гидрирования **Allyl$_8$BU[4]** водородом на катализаторе 10% Pd/C в этаноле.

Синделар и соавторы [38] синтезировали водорастворимый бамбусурил, функционализированный двенадцатью бензоатными группами – **(BnCOOH)$_{12}$BU[6]**. Этот рецептор обладает хорошей растворимостью в нейтральных и щелочных водных растворах, что делает его пригодным для применения в таких областях, как биомедицина и аналитическая химия [38].

1.2 Синтез супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила

1.2.1 Комплексы «хозяин-гость» и механизм инкапсулирования с участием кукурбит[n]урилов (**CB[n]**, n=5-8,10)

Повышения биодоступности и биологической активности, а также адресной доставки лекарственных средств можно добиться путем включения терапевтических молекул в макроциклические молекулярные контейнеры за счет супрамолекулярных нековалентных взаимодействий в водной среде [46]. Кукурбитурилы (**CB[n]**) обладают значительным потенциалом применения, например, при создании полимерных структур и наночастиц, благодаря своей способности инкапсулировать определенные молекулы внутри своих уникальных внутренних полостей (Рисунок 1.17).



Рисунок 1.17 – Общая схема синтеза супрамолекулярных систем на основе **CB[n]**

В этой связи стоит отметить, что при увеличении размера полости можно ожидать более эффективного комплексообразования или инкапсулирования. По сравнению с **CB[5]** и **CB[6]**, кукурбитурилы **CB[7,8,10]**, как ожидается, способны инкапсулировать макромолекулы и газообразные вещества [47]. Для образования комплекса «хозяин-гость» с **CB[n]** лекарственные препараты должны обладать определенными химическими свойствами. Они должны содержать гидрофобный фрагмент (например, цепь из 4–6 и более атомов углерода) или замещенное ароматическое кольцо (предпочтительно с пара-замещением). Кроме того, алифатические метиленовые цепи, характерные для аминокислот [48, 49], а также ароматические кольца, присутствующие в молекулах триамтерена и гистамина [50], обеспечивают наличие выраженных гидрофобных участков. Аминогруппы способствуют образованию комплекса «хозяин-гость» за счет формирования водородных связей с карбонильными атомами кислорода у входа в полость **CB[n]**. Помимо этого, катионные лекарственные средства могут стабилизировать связывание посредством ион-дипольных взаимодействий с входными участками **CB[n]**. Величина констант устойчивости комплекса «хозяин-гость» является наиболее характерной чертой взаимодействий с участием **CB[n]** [51, 52]. В результате комплексы, образуемые молекулой-«гостем» и **CB[n]**, демонстрируют исключительную стабильность, а сродство при связывании может достигать значений порядка 10^{15} М [53]. Кроме того, полость **CB[n]** обладает выраженным квадрупольным моментом; предполагается, что он действует как ориентирующий фактор, способствующий слабому связыванию малых полярных растворителей, таких как ацетон ($K_{\mathbf{CB[7]}}$ = 580 $М^{-1}$) [54]. Показано, что инкапсулирование в **CB[n]** повышает растворимость и стабильность фармацевтических препаратов, а дальнейшая модификация **CB[n]** облегчает их адресную доставку и контролируемое высвобождение. Более того, включение биомолекул в структуру **CB[n]** помогает регулировать их физиологические функции в организме пациента, что открывает дополнительные перспективы для лечения заболеваний. Многочисленные исследования кристаллической структуры подтвердили возможность включения анионов в полость **CB[n]**; к недавним примерам относятся включение нитрат- и хлорид-ионов в **CB[5]** [55-59], а также перренат-аниона $ReO4^{-}$ в **CB[6]** и **CB[7]** [60,61]. Важно отметить, что инкапсулирование с использованием **CB[n]** способствует повышению растворимости. Так, применение ациклического аналога **CB[n]** обеспечило увеличение растворимости альбендазола в 226 раз, тогда как при инкапсулировании в **CB[7]** этот показатель вырос в 100 раз [62,63]. Инкапсулирование в **CB[n]**, как правило, препятствует деградации биологически активных соединений и оказывает незначительное положительное или отрицательное влияние на их цитотоксичность, что зависит от размера макроцикла и характеристик образующегося комплекса [64]. Благодаря более крупной гидрофобной полости **CB[10]** способен транспортировать мощные терапевтические агенты, недоступные для **CB[7]** и **CB[8]**; в частности, это касается доставки

двухъядерного комплекса платины (II) CT008 [65], молекул бипиридиния и ряда других соединений.

1.2.2 Комплексы «хозяин-гость» и механизм инкапсулирования с участием бамбус[6]урилов (**BU[n],** n=4,6)

Соединение **BU[6]** связывает анионы в органических растворителях с константами сродства, достигающими 3,0 × 10^9 л·моль$^{-1}$ [38]. Рассчитанные на основе измерений растворимости равновесные константы ассоциации **BU[6]** с анионами Cl^-, Br^-, BF_4^-, NO_3^- и CN^-. Несмотря на разнообразие методов определения констант устойчивости подобных комплексов, большинство из них требуют значительного количества вещества, отличаются трудоемкостью и применимы лишь к системам, содержащим один рецептор и один (или два) аниона. В качестве альтернативного подхода для изучения связывания малых анионов с **BU[6]** применялась масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-MS); этот метод позволил установить корреляцию между связыванием анионов в конденсированной фазе и содержанием кластеров «анион–рецептор» в газовой фазе [66]. Прочность связывания анионов исследовалась преимущественно с помощью экспериментов по конкурентному связыванию [36]. Однако важные данные были получены и при изучении **BU[6]** , не связанного с анионами [36]. Последний использовался для определения равновесных констант ассоциации комплексов с различными анионами и для демонстрации способности связывать галогенид-ионы как в органических растворителях, так и в водных средах, сохраняя при этом высокое сродство и селективность. Ряд изменения прочности связывания **BU[6]** с галогенид-ионами выглядит следующим образом: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Также было исследовано влияние размера аниона на структурные параметры макроцикла и электрохимическое поведение комплекса [36]. На основании данных рентгеноструктурного анализа монокристалла было подтверждено наличие двенадцати участков, обеспечивающих слабые благоприятные взаимодействия (в случае хлорид-иона); кроме того, рассматривались возможности модификации данного макроцикла для получения новых материалов, предназначенных для различных областей применения.

На основе расчетов методом теории функционала плотности (DFT) было предсказано образование катионных (**H_3O^+@BU[6]** и·**$(H_3O^+)_2$@BU[6]**) [67], нейтральных (**CsI@BU[6]** [68] и **NaI@BU[6]** [69]) и анионных (**OCN^-@BU[6]**, **SCN^-@BU[6]** [70] и **SH^-@BU[6]** [71]) комплексов. Следует отметить, что устойчивость комплексов **H_3O^+@BU[6]** и **$(H_3O^+)_2$@BU[6]** примерно вдвое ниже устойчивости соответствующих комплексов **H_3O^+@CB[6]**·и **$(H_3O^+)_2$@CB[6]**.

Октабензилбамбус[4]урил (**Bn_8BU[4]**) обладает структурными особенностями, схожими с характеристиками ранее описанного **BU[6]** . Однако небольшая полость макроцикла **Bn_8BU[4]** не проявляет сродства к анионам. Недавние исследования, проведенные группой Синдалара [39, 72],

показали, что додекабензилбамбус[6]урил (**Bn_{12}BU[6]**) образует устойчивые супрамолекулярные комплексы с бензоатами и тозилатами тетрабутиламмония как в твердом состоянии, так и в растворе во влажном хлороформе, причем этот процесс опосредован молекулами воды. Хотя важную роль играют ион-дипольные взаимодействия, образование комплексов между данными компонентами также обеспечивается молекулами воды, выступающими в качестве «мостиков» между двумя карбоксилатными и двумя сульфонатными группами, что стабилизирует комплексы состава 1:2. Аналогичная организация наблюдалась в комплексах **BU[6]** с анионами диэтилфосфата [73]. В этих комплексах молекула воды служит мостиком между двумя фосфатными анионами, расположенными у противоположных «входов» (порталов) макроцикла, образуя две водородные связи типа O–H···O. Впервые два производных бамбус[6]урила (содержащие 12 бензильных и 12 бензоильных групп) были использованы в качестве ЯМР-активных хемосенсоров для анализа смесей, содержащих анионы с константами связывания выше 10^4 M^{-1}; такие системы применяются, в частности, для анализа загрязнителей окружающей среды, биологически активных анионов и компонентов, используемых в катализе с участием ионных пар [72]. Способность этих рецепторов распознавать отдельные компоненты смесей анионов в водных растворах в сочетании с методами ^{1}H ЯМР-спектроскопии позволила создать сенсорную систему, пригодную для обнаружения и характеризации сложных смесей неорганических анионов [72].

Опираясь на результаты предыдущих исследований по синтезу ротаксанов, включающих фосфатные фрагменты [74,75], методами ^{1}H ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа были охарактеризованы супрамолекулярные комплексы **Bn_{12}BU[6]** с рядом диалкилфосфатов, содержащих различные алкильные заместители [73]. Были предложены два возможных способа связывания, соответствующих образованию комплексов состава 1:1 с размещением «гостя» внутри или снаружи макроцикла; однако в действительности образовывался только внешний комплекс, что исключало формирование сцепленных структур, таких как ротаксаны.

Также было изучено комплексообразование между **BU[6]** и диалкилфосфатами; в твердом состоянии был получен комплекс стехиометрии 1:2. Два аниона диэтилфосфата связывались с карбонильными «порталами» макроцикла **BU[6]**, а стабилизация комплекса осуществлялась за счет одной молекулы воды – структура, аналогичная той, что ранее наблюдалась в комплексах **Bn_{12}BU[6]** с бензоатами и тозилатами [39].

На основе квантово-химических расчетов методом функционала плотности (DFT) были предложены наиболее вероятные структуры комплексов бамбус[n]урилов с галогенид-ионами [76]. Взаимодействие типа «хозяин-гость» для этих молекул в водных средах и неполярных

растворителях также исследовалось с использованием методов термической калориметрии и данных ^{1}H ЯМР-спектроскопии. В недавней работе [77] основное внимание уделено связывающим свойствам додекабензилбамбус[6]урила (**Bn$_{12}$BU[6]**) в присутствии смесей различных анионов в хлороформе; константы ассоциации при этом достигают 10^{10} M^{-1}.

Было предложено использовать бамбус[n]урилы (**BU[n]**) в водных растворах, в частности, для создания сенсоров, способных выявлять аномальные концентрации солей в организме человека при контакте с очень малыми объемами крови или мочи [78, 79]. Дополнительный интерес к этому классу соединений возник после получения первого водорастворимого производного – **(BnCOOH)$_{12}$BU[6]** [38, 80]. Эта молекула, функционализированная двенадцатью бензоатными группами, способна связывать анионы в буферных водных растворах с высоким сродством (константы устойчивости до 10^7 M^{-1}) [38] и высокой селективностью. Структура и характеристики комплексообразования данной молекулы **BU** с привитыми карбоксилатными группами были изучены методами титрования с использованием ^{1}H ЯМР-спектроскопии и изотермической титрационной калориметрии. Константы ассоциации для образования комплексов состава 1:1 между **(BnCOOH)$_{12}$BU[6]** и различными галогенид-ионами были определены путем расчета свободной энергии [80] и проведения экспериментов по конкурентному связыванию [38] с другим анионом (чаще всего хлорид-ионом). Стабилизация комплекса обеспечивается множественными слабыми взаимодействиями типа C–H···анион, что приводит к образованию в водной среде исключительно прочных комплексов с различными анионами, в том числе с теми, которые обычно характеризуются слабым связыванием (например, PF_6^-, BF_4^- и ClO_4^-).

Эти молекулы открывают интересные перспективы как в фундаментальной, так и в прикладной науке. Было показано, что образованию гексамерного макроцикла способствует использование галогенид-анионов в качестве темплатов. Успешный синтез **семитио-BU[6]** был осуществлен [41, 42], не только с использованием солей тетрабутиламмония (TBAX, где X = Cl^-, Br^-, I^-, $ClO4^-$), но и с применением Et_4NClO_4, Ph_4PBr, CsI и Me_4NI [42]. Эти производные бамбусурила на основе тиомочевины могут найти применение в нанотехнологиях (в частности, при создании упорядоченных структур из наночастиц и формировании монослоев на металлических поверхностях), а также в катализе. В работах [40, 41], посвященных изучению улучшенных свойств аналогов бамбус[n]урила, предсказывается, что протонированные аза-бамбус[n]урилы способны связывать несколько анионов и функционировать как синтетические анионные каналы, что перспективно для использования в механизмах ионного транспорта. Замена шести атомов кислорода в «порталах» молекулы **BU[6]** на атомы азота приводит к образованию семиаза-бамбус[6]урилов. Примечательно, что положительный

электростатический потенциал их внутренней полости позволяет вмещать несколько анионов, поскольку система способна преодолевать электростатическое отталкивание между ионами, что важно для обеспечения потока множественных ионов. Это открывает уникальные возможности, связанные с перспективой превращения молекулы, связывающей один анион, в полноценный ионный канал.

Следует отметить, что были разработаны и другие анионные рецепторы на основе гликольурильного молекулярного каркаса, например, производные дифенилгликольурила и соединения, содержащие имидазолиевые кольца. Характер связывания рецепторов на основе дифенилгликольурила с различными анионами зависел от формы, размера и основности последних [81-84].

1.3 Общие сведения о золедроновой кислоте, свойства и применение

Золедроновая кислота (Рисунок 1.18) представляет собой бисфосфоновую кислоту, которая обладает селективным действием на костную ткань и успешно применяются в лечении заболеваний костей [85, 86], в том числе остеопароза [87].

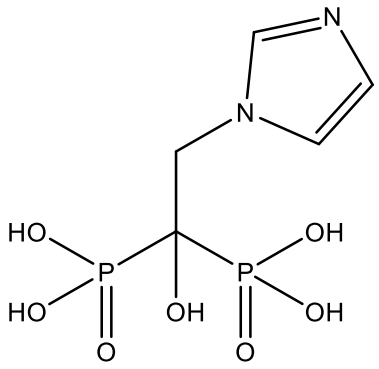


Рисунок 1.18 – Структурная формула золедроновой кислоты

Золедроновая кислота малорастворима в воде и большинстве органических растворителях [88], однако для улучшения растворимости получают натриевые соли золедроновой кислоты [89]. Для повышения биодоступности золедроновой кислоты известен достаточно широкий круг солей с различными металлами [90, 91], аминами [92-94], а также аминокислотами [95].

Наличие бисфосфонатной группы в молекуле золедроновой кислоты позволяет получать на её основе различные координационные полимеры с полидентатными металлами. Так, например, синтезирован ряд координационных полимеров на основе цинка [96], меди [97, 98], стронция [99], бария [99], марганца [100, 101], железа [100], кобальта [101, 102], никеля [102]. В работе [103] описаны комплексы рения и технеция при участии в координировании не только бисфосфонатной группы, но и атомов азота имидазольного кольца. Так же известны координационные полимеры (Металлорганические каркасы) на основе золедроновой кислоты с

поливалентными металлами при участии различных солигандов, например, никель с солигандом 4,4'-бипиридином [104, 105], никель с транс-4,4'-винилендипиридином [105], меди с 2,2′-бипиридином [106], кобальта с этилендиамина и щавелевой кислоты [107], кадмия и щавелевой кислоты [107]. Помимо этого, получены гетерометаллические полиоксомолибдат-золедронаты железа и марганца [108], а также полиоксомолибдат-/ ванадат-/ вольфрамат-золедронаты аммония, натрия или калия [109].

В литературе не встречаются сведенья о применении золедроновой кислоты при синтезе супрамолекулярных систем, однако известна супрамолекулярная система на основе кукурбит[7]урила, наночастиц железа и золедроновой кислоты [110].

Таким образом в ходе литературного обзора установлено, что кукурбит[n]урилы (n=5-8, 10) способны участвовать в образовании супрамолекулярных систем с катионами металлов или кватернизированными аминами, причем спектр аминов весьма разнообразен ввиду различных размеров внутренних полостей кукурбит[n]урилов. С другой стороны, бамбус[n]урилы (n=4,6), наоборот склонны к образованию супрамолекулярных систем с анионами, такими как галогенид-анионы, нитрат-анион и другие. Однако в литературе не встречается упоминаний о синтезе супрамолекулярных систем с участием кукурбит[n]урилов, бамбус[6]урила и солей на основе золедроновой кислоты.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Приборы и методы исследования

Элементный анализ проводили на приборе CHNS-O UNICUBE® с детекторами: детектором теплопроводности (TCD) и инфракрасным (IR) для определения содержания серы.

Рамановские спектры регистрировали на приборе комбинированной системы Рамановской спектроскопии и ACM LabRam (Horiba) в режиме однократного сканирования в течение 10 секунд при длине волны 785 нм.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 630 FTIR методом НПВО (кристалл – алмаз) в диапазоне волновых чисел 4000-400 $см^{-1}$.

Термический анализ (TG) в комбинации с дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC) выполнены на одновременном термическом анализаторе Perkin Elmer STA-6000. Эксперименты проводились в потоке азота и воздуха (20 $см^3$/мин) при скорости нагрева 10°C в минуту; масса образца составляла около 10–16 мг.

Рентгенофлуоресцентный анализ выполняли на рентгенофлуоресцентном волнодисперссионном спектрометре последовательного действия XRF-1800.

Температуру плавления определяли в открытых капилярах на приборе Buchi M560 для визуального определения точек плавления и кипения.

ЯМР-спектры регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker AVANCE 400 III HD (Bruker, Billerica, MA, USA). Для подтверждения структур органических веществ записаны одномерные спектры на ядрах атомов ^{1}H, ^{13}C и ^{31}P на частотах 400,17 МГц, 100,63 МГц и 162 МГц соответственно. В качестве растворителей использовали DMSO-d_6, $CDCl_3$ и D_2O, в качестве внутреннего стандарта использовали TMS, для ЯМР ^{31}P использовали внешний стандарт – H_3PO_4.

Кристаллы дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **Pipa(Zol)$_2$ 13** и золедроната серебра **Ag(Zol)$_2$ 16** измеряли с помощью излучения Mo-Kα на дифрактометре Tongda TD-5000 при температуре 200 K. Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения CrysAlisPro 1.171.42.59a (Rigaku Oxford Diffraction, 2022). Структуры **Pipa(Zol)$_2$ 13** и **Ag(Zol)$_2$ 16** определены прямыми методами и уточнены методом наименьших квадратов анизотропно с полной матрицей для атомов, отличных от водорода. Атомы водорода во всех структурах размещены в идеально рассчитанных положениях, определенных в соответствии со статистическими данными нейтронографии [111], а затем уточнены как сталкивающиеся атомы с параметрами относительного изотропного смещения. Все расчеты выполнены с использованием программных пакетов SHELX [112, 113], входящих в состав программного пакета OLEX2 [114].

Данные рентгенографии монокристаллов супрамолекулярного комплекса **Pipa·2HCl@CB[6] 20** на основе кукурбит[6]урила **8** и дигидрохорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19** получены на дифрактометре Bruker D8 Venture с детектором CMOS PHOTON III и источником IμS 3.0 (зеркальная оптика, λ(MoKa) = 0,71073 Å). Для измерения интенсивности использованы методы φ- и ω-сканирования. Кристаллическая структура **Pipa·2HCl@CB[6] 20** определена с помощью программных пакетов SHELXT [112] и уточнены с помощью программ SHELXL [113] с графическим интерфейсом OLEX2 [114]. Параметры смещения атомов для атомов, не содержащих водорода, уточнены анизотропно, атомы водорода были расположены геометрически и уточнены в модели райдинга.

Исследование кристаллических порошков кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) проводили на порошковом рентгеновском дифрактометре XRD-7000 (Shimatdzu, Япония), анод: Cu, длина волны излучения Kα(Cu) = 1,5406 Å, диапазон измерения 5-50° в 2θ, скорость измерения 30°/мин. Идентификация анализируемых образцов осуществлялась при совпадении дифрактограмм синтезированных и эталонных веществ с использованием дифракционных данных из базы The Cambridge Crystallographic Data Centre.

Определение динамической сорбционной/ десорбционной способности **CB[n]** (n=5-8) **8-11 BU[6] 5** по отношению к воде определяли весовым методом с помощью пружинных кварцевых весов МакБейна–Бакра [115]. Чувствительность весов составляла 2.9·10–3 г·мм$^{-1}$, навеска сорбента составляла 0,02÷0,03 г, что позволило разместить сорбент в кварцевой чашечке в один слой. Перед проведением сорбционных испытаний макроциклы регенерировали для избавления от остаточной влаги при температуре 200°C в токе аргона (Ar особой чистоты с содержанием примесей не более 10 ppm), подаваемом со скоростью 5 л·ч$^{-1}$ в течение 1 ч.

Для проведения процесса сорбции паров воды на образцы подавался аргон, пропущенный через две склянки Дрекселя, наполненные дистиллированной водой (влажность 100%). Для того, чтобы исключить фактор влияния скорости подвода паров воды к внешней поверхности макроциклов, предварительно проведена серия экспериментов при разных, последовательно увеличивающихся скоростях потока. На основании результатов экспериментов выбрана скорость газового потока равная 30 л/ч.

После достижения равновесной емкости макроциклов для проведения процесса десорбции воды на образец подавался поток сухого аргона подаваемом со скоростью 10 л·ч$^{-1}$.

Оптимизация геометрии **BU[6]**, его гидратов и водных кластеров выполнена с помощью комбинированного метода DFT B97-3c [116] с использованием программного обеспечения ORCA 5.0.2 [117] на сервере (процессор 16×2,4 ГГц, 16 Гб оперативной памяти), работающем под управлением Ubuntu 20.04. Неявная модель сольватации или ограничения симметрии не применялись. Молекула **BU[6]**, кластеры воды $(H_2O)_8$, $(H_2O)_9$ и низкоэнергетическая структура

каждого типа гидратов (моно-, ди-, три-, тетра- и пентагидратированного бамбус[6]урила) подвергнуты дальнейшему анализу нормальных колебаний и термохимические расчеты с использованием упомянутого выше приближения DFT. Энтальпии и свободные энергии Гиббса рассчитаны с использованием Quasi-RRHO-подхода [118], который обеспечивает наиболее корректный учет низкочастотных нормальных колебаний, что особенно важно при расчетах супрамолекулярных систем. Визуализация результатов и моделирование ИК-диапазонов выполнены с использованием программного обеспечения Chemcraft 1.8 [119].

Компьютерное исследование электронных свойств **BU[6]** и **CB[6]** проведено с использованием расчетов по теории функционала плотности (DFT) в газовой фазе. Во всех расчетах использовался гибридный функционал с разделением диапазонов ωB97X-D с базисным набором 6-311G (d,p) с использованием программного пакета Gaussian 09. После оптимизации геометрии проведен анализ частоты колебаний, чтобы подтвердить, что полученные стационарные точки соответствуют истинным энергетическим минимумам на поверхности потенциальной энергии. Изоповерхности электронной плотности сгенерированы при значении 0,0004 a.e. используя программное обеспечение GaussView 06, электростатический потенциал нанесен на эти изоповерхности для визуализации распределения заряда внутри и вокруг макроциклических полостей.

Для проведения реакций использовали растворители: хлороформ, DMSO, ацетонитрил, ацетон, метанол квалификации «ОСЧ» или «ХЧ» без дополнительной очистки и осушения. Гликольурил, параформальдегид, золедроновая кислота, диэтилентриамин, нитрат серебра, соляная кислота, фосфорная кислота, 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин, гидроксид натрия, , глиоксаль, мочевина, диметилмочевина, серная кислота, оксиэтилидендифосфоновая кислота – коммерчески доступные реагенты и использованы без дополнительной очистки.

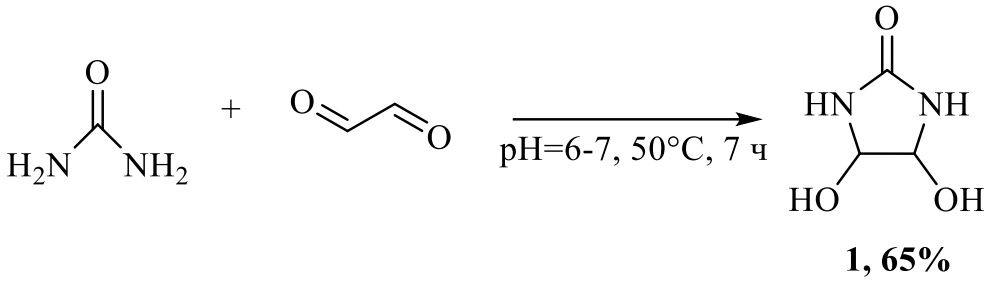
2.2 Синтез и исследование исходных веществ

2.2.1 Синтез кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила

*4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он (**DHI**) **1***

Синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **1** осуществляли по известной методике [36], схема синтеза представлена на рисунке 2.1. Мочевину (60 г; 1 моль) и глиоксаль (40% водный раствор, 114,6 мл; 1 моль) перемешивали до полного растворения, затем по каплям добавляли 1М раствор NaOH до pH=6-7. После реакционную массу выдерживали при температуре 50°C в течение 7 часов. После окончания синтеза реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и доводили pH до 9-10, полученный раствор помещали в холодильник на 2 суток при температуре 2-4 °C. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом, сушили на

воздухе, получая 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он **1** с выходом 65% (76,7 г). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, δ, м.д.) 7,17 (s, 4H, NH), 5,24 (s, 2H, CH). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, δ, м.д.) 161,7 (C=O), 65,0 (CH).

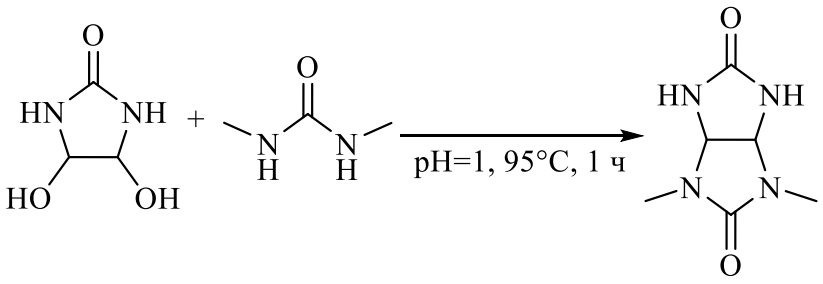


1, 65%

Рисунок 2.1 – Схема синтеза 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **1**

*2,4-диметилгликольурил (**2,4-DMGU**) **2***

Синтез 2,4-диметилгликольурила **2** осуществляли по известной методике [36], схема синтеза представлена на рисунке 2.2. Смесь 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **1** (29,5 г, 0,25 моль), 1,3-диметилмочевины (22 г, 0,25 моль) растворили в 125 мл дистиллированной воды, доводили pH до 1 35%-ной HCl. Реакционную массу выдерживали 1 час при температуре 95°C. После завершения реакции раствор концентрировали при пониженном давлении до 1/3 от общего объёма. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из воды и сушили на воздухе. Получали 2,4-диметилгликольурил **2** с выходом 73% (31 г). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, δ, м.д.) 7,54 (s, 2H, NH), 5,12 (s, 2H, CH), 2,64 (s, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, δ, м.д.) 161,58 (C=O), 158,23 (C=O), 67,68 (CH), 28,22 (CH_3).



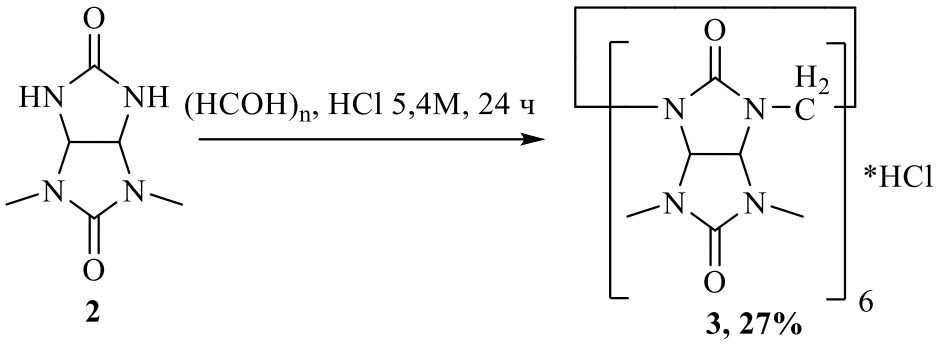
1 **2, 73%**

Рисунок 2.2 – Схема синтеза 2,4-диметлгликольурила (**2,4-DMGU**) **2**

*Бамбус[6]урил (**BU[6]·HCl**) **3***

Бамбус[6]урил **3** синтезировали по известной методике [36], схема синтеза представлена на рисунке 2.3. 2,4-диметилгликольурил **2** (17 г, 100 ммоль) и параформальдегид (3,02 г, 100 ммоль) нагревали при температуре 45°C в HCl (5,4 М, 55,5 мл) до полного растворения исходных веществ. Затем раствор охлаждали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученный осадок отфильтровывали, промывали концентрированной HCl и водой и

сушили под вакуумом, получая белый порошок **BU[6]·HCl 3** с выходом 9 г, 27%. Температура плавления >300°C с разложением.

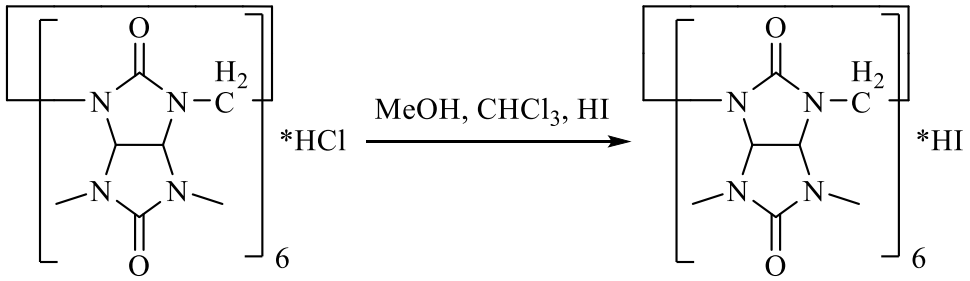


2 **3, 27%**

Рисунок 2.3 – Схема синтеза бамбус[6]урила (**BU[6]·HCl**) **3**

*Бамбус[6]урил (**BU[6]·HI**) **4***

Бамбус[6]урил **4** синтезировали по известной методике [36], схема синтеза представлена на рисунке 2.4. **BU[6]·HCl 3** (2 г, 1,77 ммоль) растворяли в 100 мл смеси хлороформ/ метанол (1:1) и добавляли водный раствор HI (56 %, 0,237 мл), затем раствор концентрировали досуха. Твёрдый остаток промывали водой и ацетоном и сушили при пониженном давлении. Выход **BU[6]·HI 4** составил 2,05 г, 95%. Температура плавления >300°C с разложением.

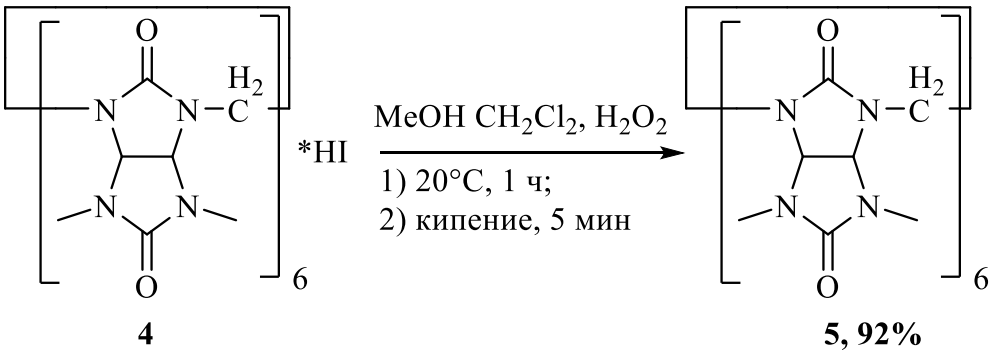


3 **4, 95%**

Рисунок 2.4 – Схема синтеза бамбус[6]урила (**BU[6]·HI**) **4**

*Бамбус[6]урил (**BU[6]**) **5***

Бамбус[6]урил **5** синтезировали по известной методике [36], схема синтеза представлена на рисунке 2.5. **BU[6]·HI 4** (1 г, 0,819 ммоль) растворяли в 300 мл смеси хлористый метилен/ метанол (1:1). Затем к полученному раствору по каплям добавляли водный раствор перекиси водорода (30%, 0,25 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 20°C, нагревали с обратным холодильником до кипения в течение 5 мин и охлаждали до комнатной температуры. Раствор концентрировали досуха, а полученный сухой остаток промывали смесью метанола/дихлорметана (1:1) и ацетоном, полученный белый порошок без кислотного **BU[6] 5** сушили на воздухе. Выход **BU[6] 5** составил 92%. Температура плавления >300°C с разложением.

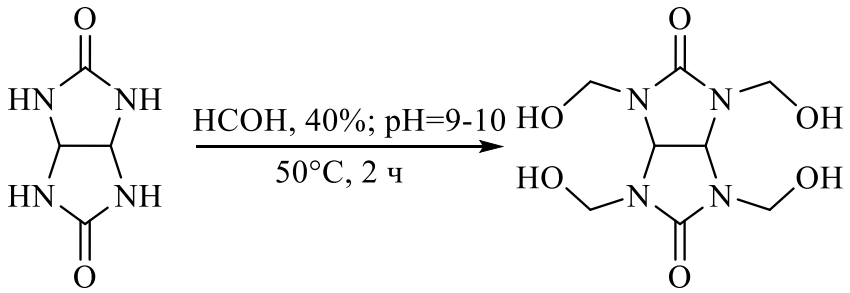


4 **5, 92%**

Рисунок 2.5 – Схема синтеза бамбус[6]урила **BU[6] 5**

*2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурил (**2,4,6,8-THMGU**)* **6**

Синтез **2,4,6,8-THMGU 6** осуществлялся по известной методике [120] схема синтеза представлена на рисунке 2.6. К суспензии 14,2 г (0,1 моль) гликольурила (**GU**, **7**) и 90,0 мл (100,0 г) 40% раствора формальдегида добавляют 20% раствор NaOH до pH 9-10, реакционную смесь перемешивают при температуре 50°C в течение 2 ч. Далее раствор концентрируют до 2/3 от начального объема, добавляют 200 мл метанола, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 100 мл метанола и получают 14,93 г (57 %) продукта. Т.пл. 136,5 °C. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, δ, м.д.) 5,97 (s, 4H, OH), 5,51 (s, 2H, CH), 4,80 (d, 4H, J = 11,2 Гц, CH_2), 4,70 (d, 4H, J =11,2 Гц, CH_2). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, δ, м.д.) 157,48 (C=O), 87,03 (CH), 65,10 (CH_2).



7 **6, 57%**

Рисунок 2.6 – схема синтеза 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила (**2,4,6,8-THMGU**) **6**

*Синтез кукурбит[6]урила (**CB[6]**) **8**, с использованием оксиэтилидендифосфоновой кислоты*

Кукурбит[6]урил **8** синтезировали по методике [121], схема синтеза представлена на рисунке 2.7. В реактор поместили гликольурил **7** (21,4 г, 0,15 моль), оксиэтилидендифосфоновую кислоту (61,8 г, 0,30 моль) и 120 мл воды. Смесь нагревали до 50°C, а затем порционно добавляли параформальдегид (9 г, 0,30 моль), давая раствору хорошо перемешаться. Вязкому раствору давали перемешиваться еще 30 мин, пока раствор не затвердеет в виде геля, который затем нагревали до 100°C, что приводило к быстрому растворению геля. Реакционную массу кипятили

с обратным холодильником в течение 20 ч при 100°С. По окончанию реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали и промывали кипящей водой, после чего растворяли в кипящей 37%-ной HCl. Полученный раствор охлаждали и оставляли при 0°С на неделю для кристаллизации. Получали бесцветные гексагональные кристаллы гидрата кукурбит[6]урила **8**, который сушили при 60 °С и 100 мбар. Выход **CB[6] 8** составил 6,3 г (25 %). ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 4,28 (d, 12H, J=15,5 Гц, CH_2), 5,54 (s, 12H, CH), 5,69 (d, 12H, J = 15,5 Гц, CH_2). Температура плавления >300°С с разложением.

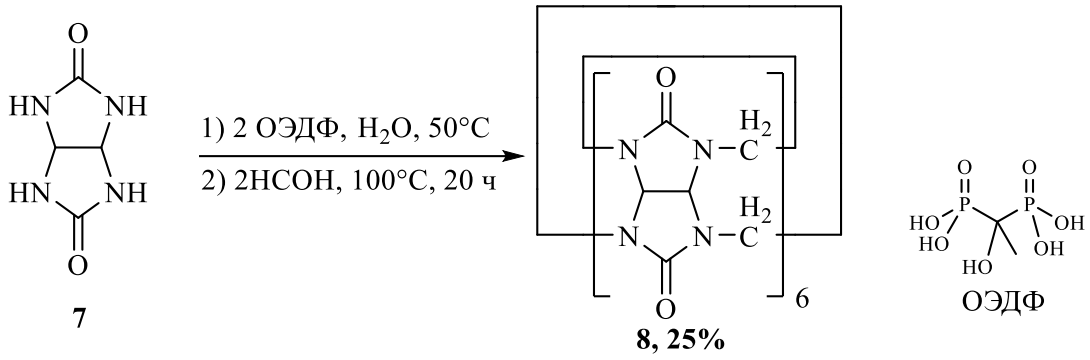
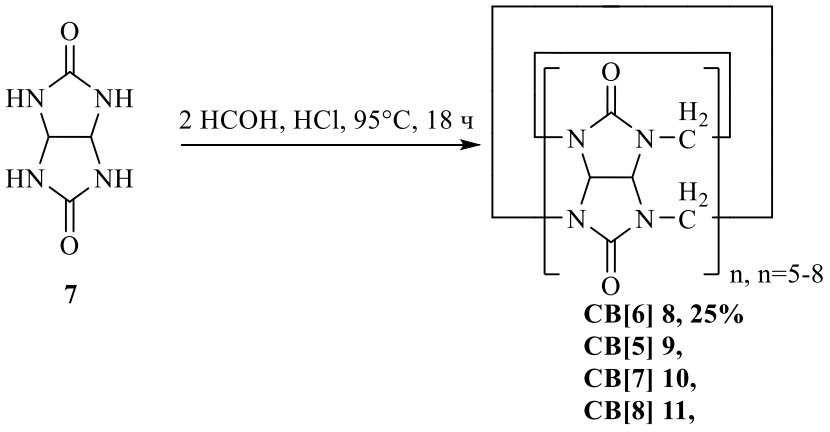


Рисунок 2.7 – Схема синтеза кукурбит[6]урила (**CB[6]**) **8**, с использованием оксиэтилидендифосфоновой кислоты

*Синтез и разделение кукурбит[n]урилов (**CB[n]**, n=5-8)*

Кукурбит[n]урилы (n=5-8) синтезировали и делили по известной методике [122], схема синтеза представлена на рисунке 2.8. Гликольурил **7** 100 г (0,704 моль) и растворяли в 142 мл концентрированной соляной кислоте, а затем порциями прибавляли 42,2 г (1,407 моль) параформальдегида. После окончания добавления параформальдегида, смесь затвердевала в виде геля. Полученный гель нагревали до 95 °С и выдерживали при этой температуре 18 часов. По истечению времени реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и выдерживали 3 суток для формирования кристаллов кукурбит[6]урила **8**. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 9М раствора соляной кислоты, получая 17 г кукурбит[6]урила. ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 4,28 (d, 12H, J=15,5 Гц, CH_2), 5,54 (s, 12H, CH), 5,69 (d, 12H, J = 15,5 Гц, CH_2). Температура плавления >300°С с разложением.



7

Рисунок 2.8 – Схема синтеза семейства кукурбит[n]урилов (n=5-8)

Выделение кукурбит[8]урила ***(CB[8]) 11***

Маточный раствор, полученный после удаления кристаллов кукурбит[6]урила **8**, концентрировали при пониженном давлении досуха, получая липкую твёрдую жёлтую массу, состоящую из **CB[5] 9**, **CB[7] 10, CB[8] 11** и остатков **CB[6] 8**. Полученную жёлтую массу растворяли в 160 мл 40% муравьиной кислоты. Полученную суспензию перемешивали в течении 2 часов, после чего отфильтровывали и получали белый аморфный порошок кукурбит[8]урила **11**. Его перекристаллизовывали из концентрированной соляной кислоты, получая 8 г кристаллического **CB[8] 11**. ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 4,21 (d, 16H, J = 15,3 Гц, CH_2), 5,53 (s, 16H, CH), 5,78 (d, 16H, J = 15,3 Гц, CH_2). Температура плавления >300°C с разложением.

Очистка кукурбит[6]урила ***(CB[6]) 8***

Маточный раствор, полученный после удаления курурбит[8]урила **11**, концентрировали при пониженном давлении досуха. К полученной сухой массе добавляли 400 мл дистиллированной воды и перемешивали в течении 12 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, к осадку добавляли 150 мл воды, полученную суспензию дважды обрабатывали ультразвуком в течении 30 минут при температуре 55°C для удаления остаточного количества кукурбит[7]урила **10**. Суспензию отфильтровывали, осадок перекристаллизовывали из 9М раствора соляной кислоты, получая дополнительно 21 г кукурбит[6]урила **8**. ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 4,28 (d, 12H, J=15,5 Гц, CH_2), 5,54 (s, 12H, CH), 5,69 (d, 12H, J = 15,5 Гц, CH_2). Температура плавления >300°C с разложением.

Выделение кукурбит[7]урила ***(CB[7]) 10***

Раствор, полученный при удалении **CB[6] 8**, концентрировали при пониженном давлении до 100 мл. К концентрату добавляли 800 мл метанола, смесь перемешивали в течении 12 часов. После чего наблюдали медленное выпадение аморфного белого порошка представляющего

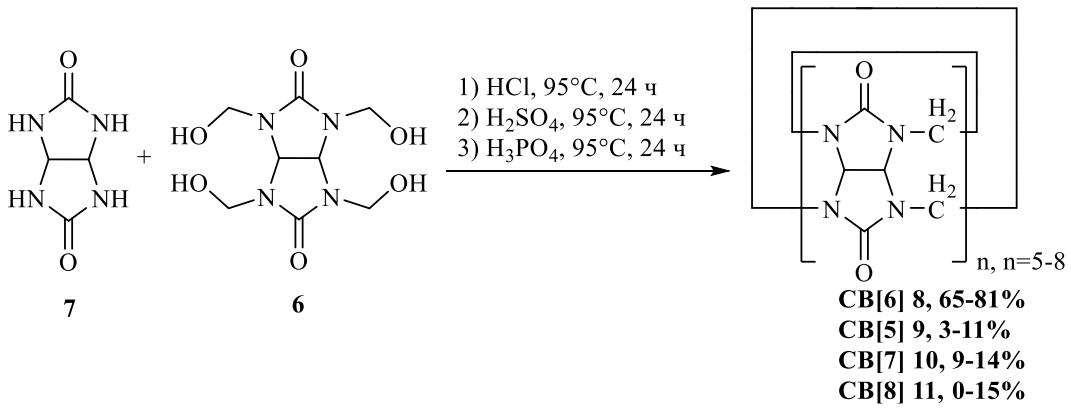
собой кукурбит[7]урил **10**. Осадок отфильтровывали и трижды промывали 50 мл метанола. Затем осадок помещали в вакуумный шкаф и выдерживали трое суток при 70°С и остаточном давлении 100 мбар. Получали 16 грамм белого аморфного пороша кукурбит[7]урила **10**. ^{1}Н ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 4,23 (d, 14H, J=15,6 Гц, CH_2), 5,52 (s, 14H, CH), 5,75 (d, 14H, J = 15,4 Гц, CH_2). Температура плавления >300°С с разложением.

*Выделение кукурбит[5]урила (**CB[5]**) **9***

Маточный раствор, полученный после удаления кукурбит[7]урила **10**, концентрировали при пониженном давлении до 100 мл. К концентрату добавляли 800 мл ацетона и перемешивали в течении 12 часов, после чего отфильтровывали кристаллический осадок кукурбит[5]урила **9**. Осадок перекристаллизовывали из 6М раствора соляной кислоты, получая 13 грамм кукурбит[5]урила **9**. ^{1}Н ЯМР (D_2O, δ, м.д.) δ 4,35 (d, 10H, J = 15,6 Гц, CH_2), 5,55 (s, 10H, CH), 5,65 (d, 10H, J = 15,6 Гц, CH_2). Температура плавления >300°С с разложением.

*Методы синтеза семейства кукурбит[n]урилов (**CB[n]**, n=5-8) с использованием 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила (**2,4,6,8-THMGU**)* **6**

Метод **А** с использованием концентрированной соляной кислоты в качестве катализатора. Синтез осуществляли по методике [123], схема синтеза представлена на рисунке 2.9. В реактор поместили 14,2 г (0,1 моль) гликольурила **7**, 26,2 г (0,1 моль) 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила **6** и 30 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивали до полного растворении компонентов, зачем нагревали до 95°С и выдерживали 24 ч. После окончания реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, получая **CB[6] 8**. Дальнейшее разделение проводили как показано выше. Селективность по кукурбитурилам составила: **CB[5] 9** – 11%, **CB[6] 8** – 65%, **CB[7] 10** – 9%, **CB[8] 11** – 15%.



7 6

Рисунок 2.9 – Схема синтеза семейства кукурбит[n]урилов (**CB[n]**, n=5-8) с использованием 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила (**2,4,6,8-THMGU**) **6**

Метод **Б** с использованием концентрированной серной кислоты в качестве катализатора. Синтез осуществляли по методике [123], схема синтеза представлена на рисунке 2.9. В реактор поместили 14,2 г (0,1 моль) гликольурила **7**, 26,2 г (0,1 моль) 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила **6** и 30 мл концентрированной серной кислоты. Смесь перемешивали до полного растворения компонентов, затем нагревали до 95°С и выдерживали 24 ч. После окончания реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 300 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали. Дальнейшее разделение проводили как показано выше. Селективность по кукурбитурилам составила: **CB[5] 9** – 3%, **CB[6] 8** – 70%, **CB[7] 10** – 13%, **CB[8] 11** – 14%.

Метод **В** с использованием концентрированной фосфорной кислоты в качестве катализатора. Синтез осуществляли по методике [123], схема синтеза представлена на рисунке 2.9. В реактор поместили 14,2 г (0,1 моль) гликольурила **7**, 26,2 г (0,1 моль) 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила **6** и 30 мл концентрированной фосфорной кислоты. Смесь перемешивали до полного растворения компонентов, затем нагревали до 95°С и выдерживали 24 ч. После окончания реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 300 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали. Дальнейшее разделение проводили как показано выше. Селективность по кукурбитурилам составила: **CB[5] 9** – 5%, **CB[6] 8** – 81%, **CB[7] 10** – 14%, **CB[8] 11** – отсутствует.

*Кукурбит[10]урил (**CB[10]**) **12***

Синтез кукурбит[10]урила **12** осуществляли по известной методике [124], схема синтеза представлена на рисунке 2.10. Гликольурил **7** 500,0 г (3,52 моль) и параформальдегид 235,0 г (7,83 моль) растворяли в 750 мл концентрированной соляной кислоты и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, а фильтрат разбавляли водой до прекращения выпадения осадка. Осадок снова отфильтровывали; все полученные осадки объединяли и высушивали, получая нерастворимую смесь **CB[n]** (содержащую преимущественно **CB[6] 8**, **CB[8] 11**, **CB[5]@CB[10]** и **iCB[6]**). Нерастворимую смесь **CB[n]** 50,0 г тщательно перемешивали с насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3) и фильтровали; собирали светло-серый осадок (30 г), содержащий в основном **CB[5]@CB[10]** и **CB[8] 11**. Полученный осадок (30 г) и гидрохлорид амантадина (5 г) диспергировали в 300 мл 3М раствора HCl и перемешивали при 60°С в течение 12 часов. Осадок (16,5 г) отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и высушивали. Осадок (16,5 г) смешивали с NaOH (1 г), диспергировали в метаноле (60 мл) и тщательно перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 часов; затем осадок отфильтровывали, трижды промывали метанолом и высушивали, получая 15 г **CB[10] 12**. Температура плавления >300°C с разложением.

2.2.2 Идентификация и физико-химические свойства кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила

Впервые селективно синтезирован кукурбит[6]урил **8** (Рисунок 2.7) из гликольурила **7** с параформальдегидом при их соотношении 1:2 проводили по традиционной методике [122], однако в качестве катализатора использовали оксиэтилидендифосфоновую кислоту (ОЭДФ) в количестве двух эквивалентов по отношению к гликольурилу **7**. Высказано предположение [125], что ОЭДФ способствует более эффективному переходу гликольурила **7** в раствор, что значительно ускоряет реакцию конденсации. В ходе синтеза **CB[6] 8** при нагревании реакционная масса становилась гомогенной через 5 минут. Затем, через 20 минут после начала реакции, выпадал осадок, который представляет собой промежуточные олигомеры **а**–**в**, образующиеся при синтезе **CB[6] 8** [7]; их предполагаемые структуры представлены на рисунке 2.10.

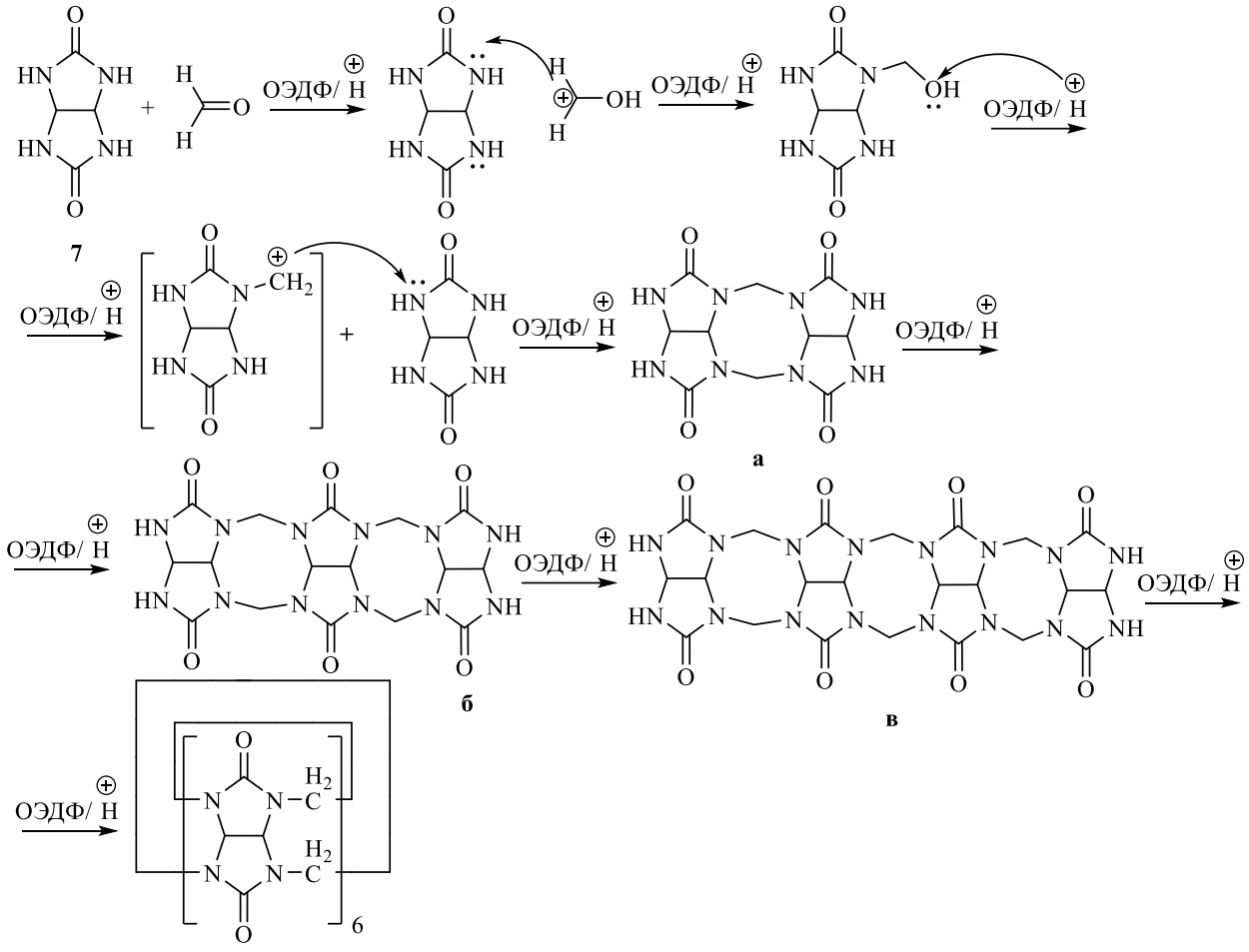


Рисунок 2.10 – Схема образования **CB[6] 8** путём ступенчатой олигомеризации с использованием оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора

Образование ациклических структур **а**–**в** свидетельствует о том, что ОЭДФ выступает в роли инициатора формирования линейной платформы, необходимой для последующей

термодинамически обусловленной циклизации в **CB[6] 8** в водной среде. Полученный кукурбит[6]урил **8** и нециклизованные высокомолекулярные олигомеры одинаково нерастворимы в воде, что затрудняет выделение **CB[6] 8** из водной среды. В ИК-спектре конечного осадка наблюдаются характеристические полосы поглощения групп C=O нециклизованных олигомеров (1675 $см^{-1}$) и групп C=O кукурбит[6]урила (1719 $см^{-1}$). Характеристическая полоса поглощения групп C=O **CB[6] 8** смещена в коротковолновую область вследствие резонанса отрицательного заряда карбамидной группы, обращенной в полость **CB[6] 8**.

Дополнительно проведен анализ фазового состава выделенных кристаллов гидрата **CB[6] 8** методом порошковой рентгеновской дифракции (Рисунок 2.11). Результаты показали, что тип кристаллической решетки и фазовый состав кристаллов гидрата **CB[6] 8**, полученных в присутствии ОЭДФ, идентичны характеристикам кристаллов гидрата кукурбит[6]урила состава **CB[6]·4,66H₂O** [122], синтезированных с использованием HCl в качестве катализатора.

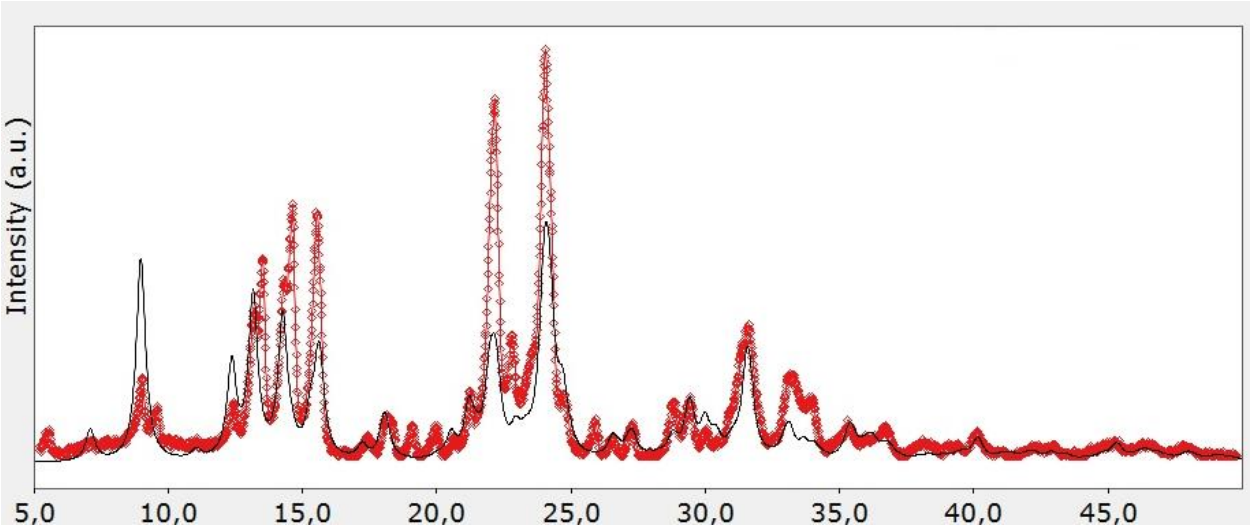


Рисунок 2.11 – Дифрактограмма порошка кристаллов выделенного гидрата **CB[6]·4,66H₂O** (красная линия) и соответствующая теоретическая дифрактограмма гидрата **CB[6] 8** (черная линия)

Таким образом, ОЭДФ впервые использована в качестве катализатора «зеленой химии» в водной среде при синтезе кукурбит[6]урила. Показано, что ОЭДФ не только способствует образованию линейных структур, но и обеспечивает циклизацию олигомеров в кукурбит[n]урил (n=5-8), причем наиболее вероятный и стабильный гексамер **CB[6] 8** образуется с выходом 25 %.

Впервые осуществлено взаимодействие 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила **6** с гликольурилом **7** в кислотно-катализируемых условиях с целью получения кукурбит[n]урилов (n=5-8), где в качестве метиленовой компоненты выступал 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурил (Рисунок 2.9). Установлено, что на соотношение **CB[n]** (n=5-8)

8-11 влияет природа и сила используемой кислоты при прочих равных условиях (95°C, 24 часа). Так, проведение синтеза в фосфорной кислоте приводит к образованию **CB[6] 8** с выходом 81%. В таблице 2.1 приведены условия синтеза и препаративные выходы целевых продуктов **CB[5-8] 8-11**.

Таблица 2.1 – Влияние силы кислоты на препаративный выход **CB[5-8]**

Метод	Кислота	**CB[5] 9**	**CB[6] 8**	**CB[7] 10**	**CB[8] 11**
А	H_3PO_4	5	81	14	-
Б	H_2SO_4	3	70	13	14
В	HCl	11	65	9	15

Так, увеличение силы кислоты в ряду $H_3PO_4 \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow HCl$ приводит к уменьшению выхода **CB[6] 8** и **CB[7] 10** с 81% до 65% и с 14% до 9% соответственно, при этом в отношении **CB[5] 9** и **CB[8] 11** наблюдается обратная зависимость и выход повышается с 5% до 11% и с 0% до 15% соответственно. Вероятно, полученные результаты можно объяснить тем, что процесс образования **CB[n]** многостадиен, где на первом этапе образуются олигомерные цепи с числом гликольурильных звеньев n = 2-8, после образования цепи с числом гликольурильных звеньев 5 и более происходит циклизация. Стоит отметить, что при увеличении силы кислоты, вероятно, рост олигомерной цепи происходит быстрее, а наиболее термодинамическими стабильными макроциклами являются **CB[6] 8** и **CB[8] 11**, следовательно их образование наиболее препаративно благоприятно. Неожиданным экспериментальным фактом является то, что в продуктах реакции обнаруживаются не только чётные представители семейства кукурбит[n]урилов (n=6,8), но и нечётные (n=5,7). Данный экспериментальный факт связан с тем, что реакция протекает по параллельному маршруту, а именно – деметилолированию 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила, в ходе которого образуется свободный формальдегид. Однако образующийся формальдегид снова вступает в реакцию метилолирования NH-групп гликольурира или уже образовавшихся олигомеров, что в конечном итоге приводит к образованию всего набора семейства кукурбит[n]урилов (n=5-8).

Впервые установлены закономерности изменения физико-химических свойств **CB[n] 8-11**, n=5-8 от размера макроцикла комплексом физико-химических методов исследований Данные ИК- и ^{1}H ЯМР- спектроскопий приведены в таблице 2.2.

Так, в ряду **CB[5]→CB[8]** при увеличении размеров макроцикла в ^{1}H ЯМР-спектрах наблюдается два дублета, соответствующих аксиальным и экваториальным протонам метиленовых мостиков. Разница в химическом сдвиге между дублетом соответствующих экваториальным протонам метилена постепенно увеличивается с 4,32 до 4,43 м.д. при переходе от **CB[5]** к **CB[8]**, а аксиальных с 5,84 до 5,89 м.д. Метиновые протоны также смещаются в более

слабое поле при увеличении размеров макроцикла с 5,58 до 5,64 м.д. Так, с увеличением размеров макроциклов **CB[5-8]**, уменьшается экранирование протонов, и, как следствие влияние заместителей на химические сдвиги.

В ИК-спектрах в ряду соединений **CB[5]→CB[8]** также наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп от 1721 до 1711 $см^{-1}$, что указывает на то, что чем больше размер макроцикла, тем меньше напряжение испытывают карбонильные группы.

Таблица 2.2 – Данные ИК- и ^{1}Н ЯМР- спектроскопий для **CB[5]** – **CB[8]**

Макроцикл	$>CH_{2\ акс.}$, м.д.	$>CH_{2\ экв.}$, м.д.	>CH-CH<, м.д.	>C=O, $см^{-1}$
CB[5] 9	5,84 (d, 10H, J = 15,2 Гц).	4,32 (d, 10H, J = 15,2 Гц)	5,58 (s, 10H)	1721
CB[6] 8	5,85 (d, 12H, J = 15,6 Гц)	4,37 (d, 12H, J = 15,6 Гц)	5,60 (s, 12H)	1719
CB[7] 10	5,86 (d, 14H, J = 15,6 Гц).	4,39 (d, 14H, J = 15,6 Гц),	5,61 (s, 14H)	1716
CB[8] 11	5,89 (d, 16H, J = 15,6 Гц).	4,43 (d, 16H, J = 15,6 Гц)	5,64 (s, 16H)	1711

Элементный анализ полученных **CB[n] 8-11**, n=5-8 не показал принципиальных различий в составе макроциклов в зависимости от его размера.

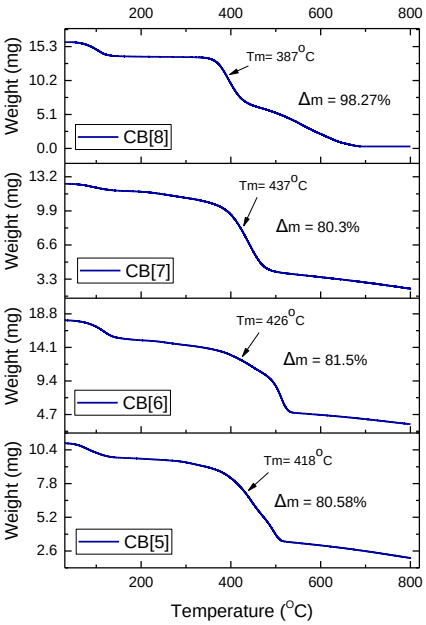
CB[5] 9: Найдено – w(C) = 43,32%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,69% и w(O) = 19,38%; Рассчитано – w(C) = 43,37%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,73% и w(O) = 19,28%.

CB[6] 8: Найдено – w(C) = 42,56%, w(H) = 3,74%, w(N) = 33,1% и w(O) = 20,59%; Рассчитано – w(C) = 43,37%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,73% и w(O) = 19,28%.

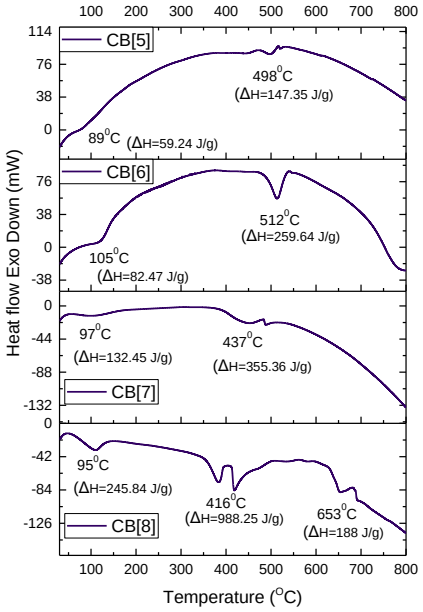
CB[7] 10: Найдено – w(C) = 43,33%, w(H) = 3,68%, w(N) = 33,73% и w(O) = 19,26%; Рассчитано – w(C) = 43,37%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,73% и w(O) = 19,28%.

CB[8] 11: Найдено – w(C) = 43,34%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,71% и w(O) = 19,34%; Рассчитано – w(C) = 43,37%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,73% и w(O) = 19,28%.

На TG/ DSC-кривых (Рисунок 2.12А и 2.12Б соответственно) видно, что соединения **CB[n] 8-11**, n=5-8 имеют высокую термостабильность и разлагаются при температуре больше 350°C, исходя из DSC-кривых на первом этапе происходит дегидратация макроциклов в пределах 89-105 °C, на втором этапе в пределах 416-512 °C происходит разложение **CB[n] 8-11**, n=5-8 с зауглероживанием образцов в безвоздушной среде с общей потерей массы до 98%.



2.12А



2.12Б

Рисунок 2.12 – TG/ DSC-кривые **CB[n]**, n=5-8. 2.12А – TG-кривые **CB[n]**, n=5-8, 2.12Б – DSC-кривые **CB[n]**, n=5-8

Структуры полученных кукурбит[n]урилов **8-12**, n=5-8,10 также подтверждены с помощью порошковой рентгеновской дифракции путем сравнения полученных нами дифрактограмм с дифрактограммами имеющимися в базе данных The Cambridge Crystallographic Data Centre: **CB[5] 9** №883370, **CB[6] 8** №7209204, **CB[7] 10** №1428201, **CB[8] 11** №883371, **CB[10] 12** №169807 Кристаллические порошки кукурбитурилов выдержаны в вакуумном сушильном шкафу при температуре 70°C в течении 24 часов, для удаления кристаллизационной воды и соляной кислоты. Дифрактограммы кукурбит[n]урилов приведены на рисунках 2.13 – 2.17. Совпадение полученных нами дифрактограмм при сравнении с известными данными не только подтверждает структуры полученных кукурбит[n]урилов (n=5-8,10), но и говорит о их достаточном разделении на индивидуальные макроциклы для дальнейшей работы с ними.

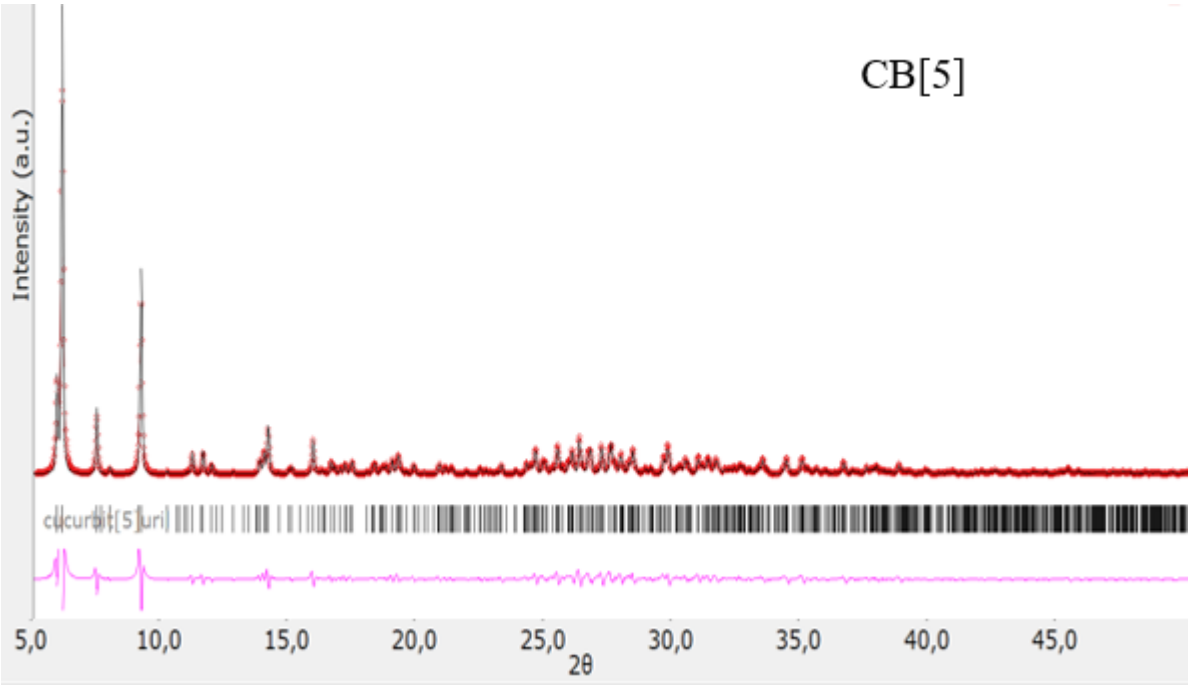


Рисунок 2.13 – Дифрактограмма кукурбит[5]урила (красная линия) и соответствующая теоретическая дифрактограмма **CB[5] 9** (черная линия)

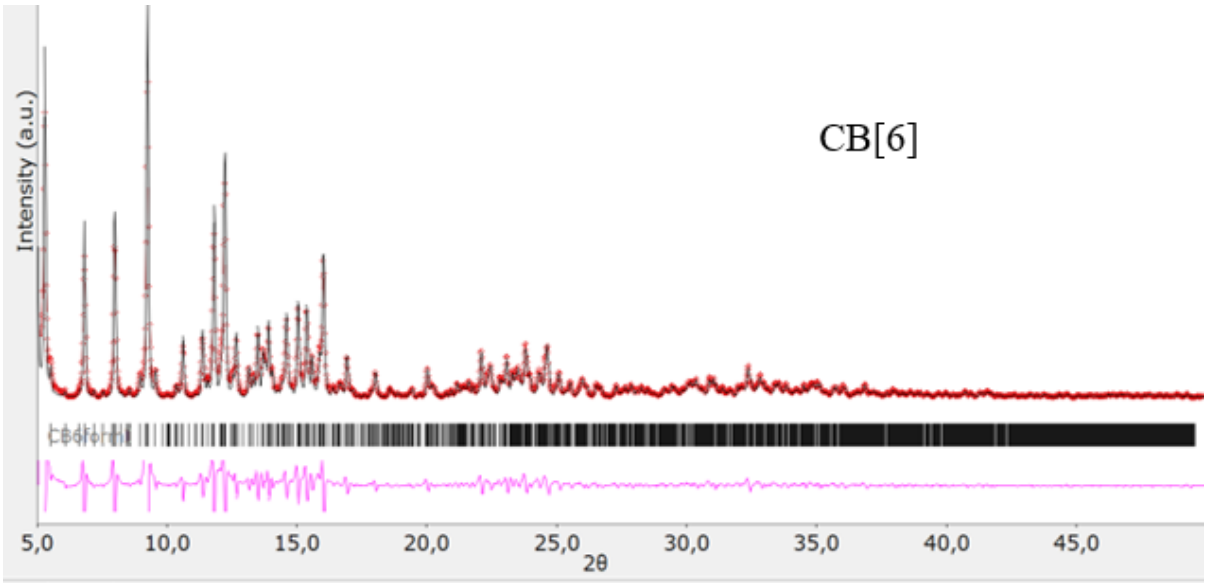


Рисунок 2.14 – Дифрактограмма кукурбит[6]урила (красная линия) и соответствующая теоретическая дифрактограмма **CB[6] 8** (черная линия)

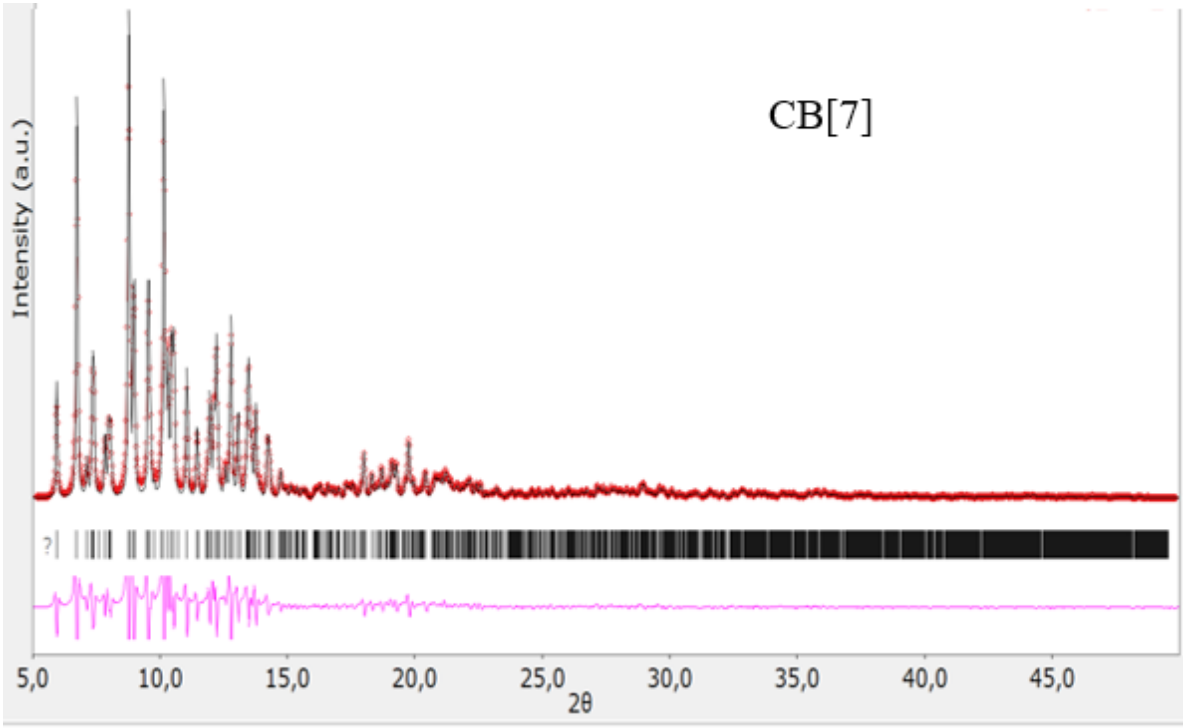


Рисунок 2.15 – Дифрактограмма кукурбит[7]урила (красная линия) и соответствующая теоретическая дифрактограмма **CB[7] 10** (черная линия)

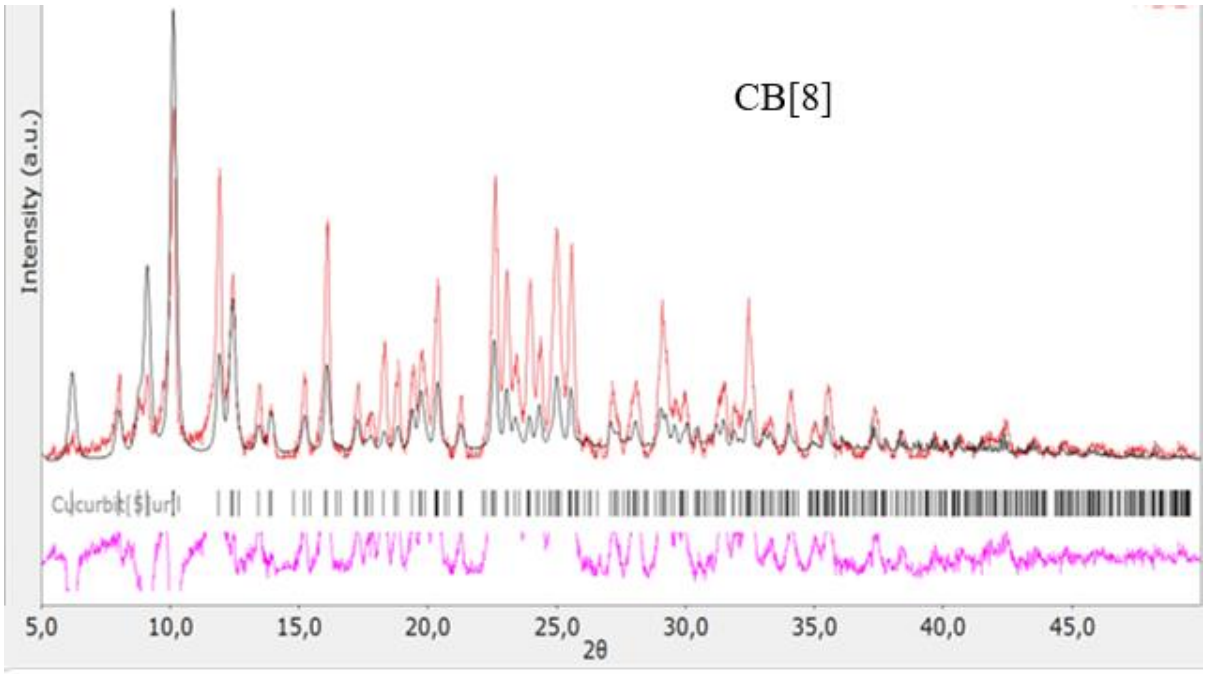


Рисунок 2.16 – Дифрактограмма кукурбит[8]урила (красная линия) и соответствующая теоретическая дифрактограмма гидрата **CB[8] 11** (черная линия)

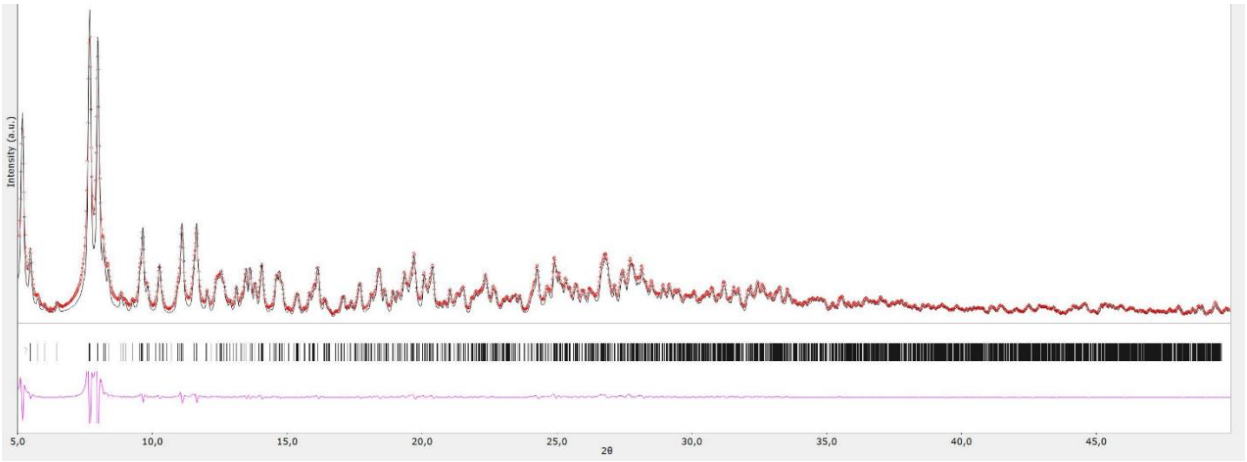


Рисунок 2.17 – Дифрактограмма кукурбит[10]урила (красная линия) и соответствующая теоретическая дифрактограмма гидрата **CB[10] 12** (черная линия)

Кукурбит[n]урилы (n=5-8) демонстрируют характерные полосы комбинационного рассеяния, которые возникают из-за колебательных режимов их молекулярной структуры. Спектры комбинационного рассеяния всех гомологов представлены на рисунке 2.18. Некоторые общие черты, наблюдаемые в Рамановских спектрах кукурбитурилов, включают:

Область отпечатка пальца (400-1800 $см^{-1}$): Эта область содержит несколько полос, которые связаны с гликольурильнымими звеньями и метиленовыми мостиками внутри молекулы кукурбитурила. Конкретные положения и интенсивности этих полос могут варьироваться в зависимости от размера макроцикла.

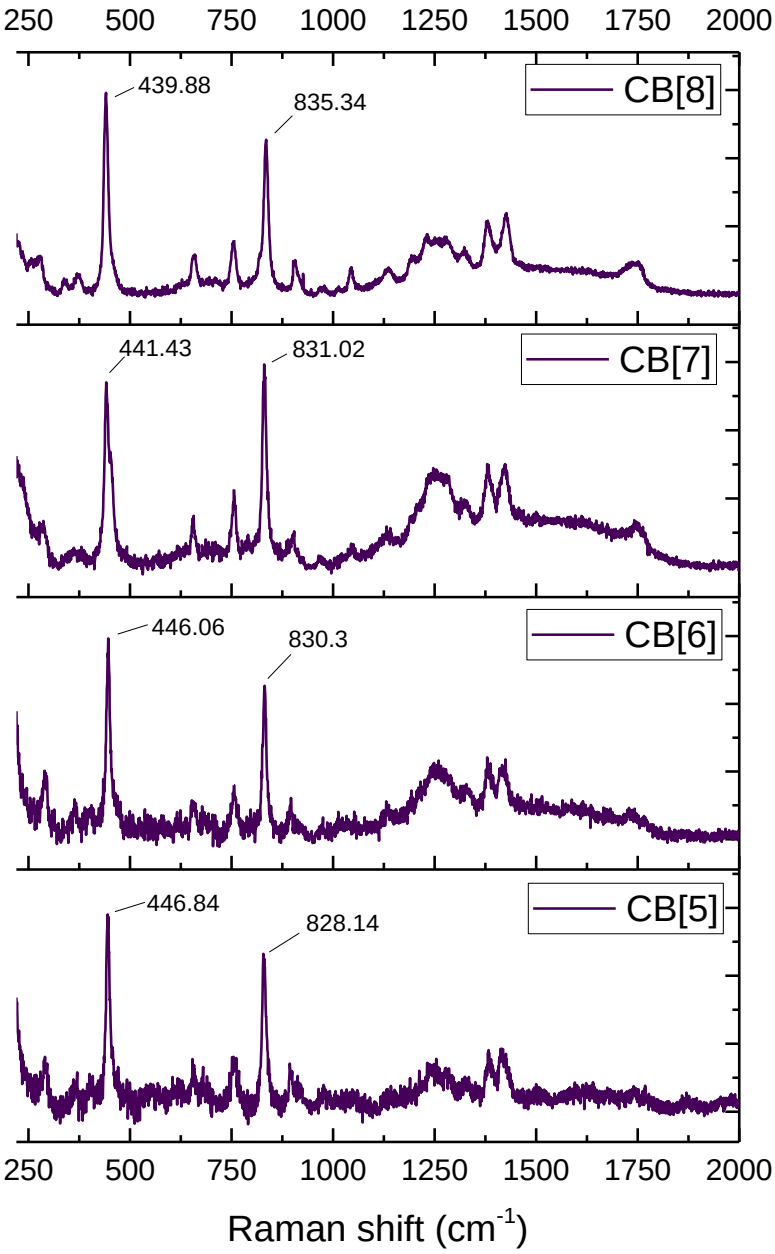


Рисунок 2.18 – Спектры комбинационного рассеяния **CB[n]** (n=5-8) в области отпечатка пальца

В спектрах в диапазоне до 1000 см$^{-1}$ наблюдаются два наиболее интенсивных сигнала при 830 см$^{-1}$ и 440 см$^{-1}$. Так сигнал при 440 см$^{-1}$ в ряду **CB[5]** → **CB[8]** смещается в низкочастотную область на 7 см$^{-1}$, также пик при 828 см$^{-1}$ в ряду **CB[5]** → **CB[8]** смещается в высокочастотную область на 1-2 см$^{-1}$ на каждую дополнительную единицу гликольурила.

Высокочастотная область (>1800 см$^{-1}$): в этой области кукурбит[n]урилы (n=5-8) обычно демонстрируют более слабые и менее интенсивные полосы. Эти полосы могут быть отнесены к различным молекулярным колебаниям, таким как режимы растяжения и изгиба молекулярного каркаса макроциклов.

Одним из наиболее важный свойств **CB[n] 8-11**, n=5-8, является способность сорбировать и десорбировать пары воды [126]. Так как синтез **CB[n] 8-11**, n=5-8 проводится в водных средах, то получаемые индивидуальные макроциклы содержат в своём составе сорбированную воду, что подтверждается данными TG-анализа (Рисунок 2.12А). Так при синтезе супрамолекулярных систем на основе **CB[n] 8-11**, n=5-8 в водных средах будет наблюдаться два конкурирующих процесса: образование супрамолекулярного комплекса и десорбция воды с поверхности, и полости макроцикла.

Исследование сорбционной и десорбционной способности **CB[n] 8-11**, n=5-8 по отношению к парам воды проводили гравиметрическим методом на пружинных кварцевых весах МакБейна-Бакра (Рисунок 2.19).

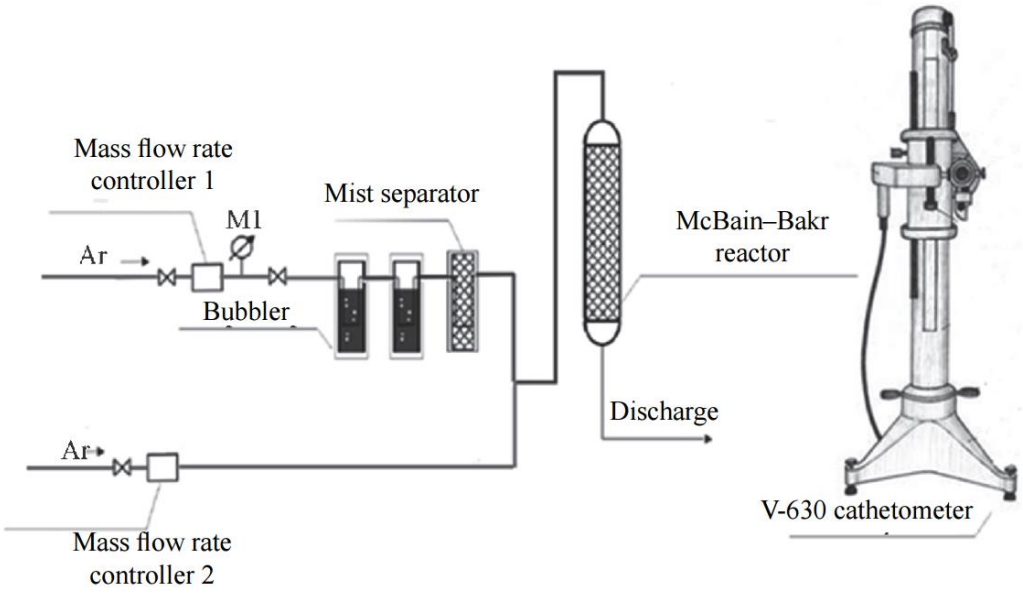
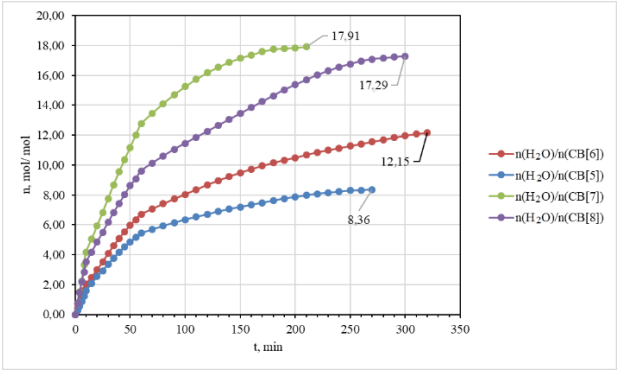
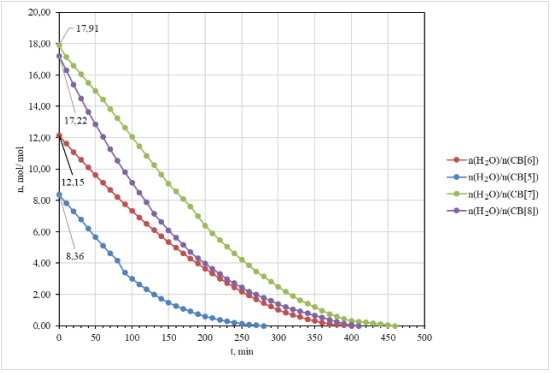


Рисунок 2.19 – Установка по определению сорбционной/ десорбционной способности **CB[n] 8-11**, n=5-8 по отношению к парам воды

Так, **CB[n] 8-11**, n=5-8 способны сорбировать воду в свою полость и на поверхности благодаря гидрофильным карбонильным группам. На рисунке 2.20А и 2.20Б представлены кинетические кривые сорбции/ десорбции соответственно паров воды **CB[n] 8-11**, n=5-8 в терминах мольных отношений.



2.20А



2.20Б

Рисунок 2.20 – Кинетические кривые сорбции **CB[n] 8-11**, n=5-8 водяного пара представленные в виде мольных отношений n(H_2O)/n(**CB[n]**) (2.20А); кинетическая кривая десорбции **CB[n] 8-11**, n=5-8 паров воды в мольных соотношениях n(H_2O)/n(**CB[n]**) (2.20Б)

На рисунке 2.20А показано, что наибольшая скорость сорбции воды для всех образцов **CB[n] 8-11**, n=5-8 наблюдается в течение начального 60-минутного периода, когда образцы **CB[n] 8-11**, n=5-8 поглощают около половины своей максимальной емкости по содержанию H_2O. Значения сорбции и время сорбции приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Параметры сорбции **CB[n] 8-11**, n=5-8

	n(H_2O)/n(**CB[n]**)	t_{sorp}, мин	k_{sorp}, мин$^{-1}$	R^2
CB[5] 9	8	270	0,017	0,9986
CB[6] 8	12	320	0,013	0,9979
CB[7] 10	18	210	0,020	0,9941
CB[8] 11	17	280	0,013	0,9913

Последовательное увеличение количества воды, поглощаемой кукурбит[n]урилами (n=5-8) в ряду **CB[5]→CB[8]**, объясняется увеличением размера полости, а также постепенным увеличением количества карбонильных групп на порталах и, как следствие, количества сорбционных центров, способных образовывать водородные связи с молекулами воды. Данные, приведенные в таблице 2.3, наглядно демонстрируют, что **CB[7] 10** является наиболее гидрофильным в семействе кукурбит[n]урилов, который поглощает наибольшее количество воды (18 моль на 1 моль **CB[7] 10**) за 210 минут с наибольшей константой сорбции (k_{sorp}=0,020 мин$^{-1}$). Следует отметить, что **CB[5] 9** и **CB[7] 10** обладают самыми высокими константами сорбции воды, что можно объяснить более высокой растворимостью **CB[5] 9** и **CB[7] 10** в воде по сравнению с другими гомологами семейства кукурбит[n]урилов (n=5-8) (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Растворимость кукурбит[n]урилов **8-11**, n=5-8

CB[n]	S_{H_2O}, ммоль	Литература
CB[5] 9	20-30	[152]
CB[6] 8	0,018	[153]
CB[7] 10	20-30	[152]
CB[8] 11	<0,01	[152]

Полученные нами экспериментальные результаты существенно отличаются от данных квантово-химических расчетов [7, 127]. Например, данные по образованию аквакомплексов с составом **CB[5]•3H₂O**, **CB[6]•4H₂O**, **CB[7]•9H₂O**, **CB[8]•10H₂O** представлены в работах [127, 128]. Столь заметная разница в экспериментальных значениях может быть объяснена с учетом динамической природы замкнутой воды, как подчеркнули в работе [129]. Проведенное ими моделирование молекулярной динамики показало, что свойства воды внутри полостей **CB[n] 8-11**, n=5-8 не являются статичными; количество и энергия инкапсулированных молекул воды очень чувствительны к размеру полости и способности образовывать сети с водородными связями. В то время как статические квантово-химические расчеты [127, 128] позволяют получить структуру внутрирезонаторного кластера с минимизированной энергией, наш экспериментальный подход определяет общее поглощение в равновесных условиях, что позволяет включить в себя динамические молекулы воды, которые могут находиться в менее оптимальных, “высокоэнергетических” состояниях [129], а также молекулы воды, координированные с карбонильными порталами, которые также вносят свой вклад в общую сорбционную способность.

Для моделирования динамической сорбции водяного пара поглощающей поверхностью используется общепринятая модель псевдопервого порядка [115]. Для изотермической сорбции при постоянном парциальном давлении процесс сорбции описывается уравнением (1) [130]:

$$\frac{d\alpha}{d\tau} = k_{sorp}(\alpha_{max} - \alpha), \qquad (1),$$

где α - массовое отношение г(H_2O)/г(**CB[n]**), измеренное в момент времени t; α_{max} – максимальное значение α, достигаемое при насыщении образца парами воды; и k_{sorp} – постоянная скорости сорбции.

Интегральная форма этого кинетического уравнения представляет собой линейную функцию от t (2).

$$\ln(\alpha_{max} - \alpha) = -\kappa_{sorp} t - \ln \alpha_{max}, \qquad (2),$$

Из линейных графиков, построенных на основе уравнения (2), получены значения постоянных скоростей сорбции, представленные в таблице 2.3.

На рисунке 2.20Б показаны кривые десорбции паров воды из **CB[n] 8-11**, n=5-8, полученные на основе усредненных данных из трех отдельных экспериментов. Эти кривые получены в результате проведения эксперимента при температуре 25°C и расходе сухого аргона 10 л·ч$^{-1}$. Значения времени десорбции и констант десорбции приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – параметры десорбции паров воды из **CB[n] 8-11**, n=5-8

CB[n]	t_{des}, мин	k_{des}, мин$^{-1}$	R^2
CB[5] 9	270	0,010	0,9768
CB[6] 8	390	0,005	0,9894
CB[7] 10	450	0,004	0,9957
CB[8] 11	400	0,006	0,9983

Константа скорости десорбции паров воды может быть определена из модели псевдопервого порядка (3):

$$\ln \alpha = -\kappa_{des}\, t + \ln \alpha_{max}, \qquad (3),$$

где k_{des} – постоянная скорость десорбции.

Линейность процесса в соответствии с уравнением (3) наблюдалась в течение первых 80 минут эксперимента. На основе этой модели рассчитаны постоянные скорости десорбции, указанные в таблице 2.5. Ошибки k_{sorp} и k_{des} оцениваются с использованием дисперсий линейных приближений с уровнем достоверности 0,95.

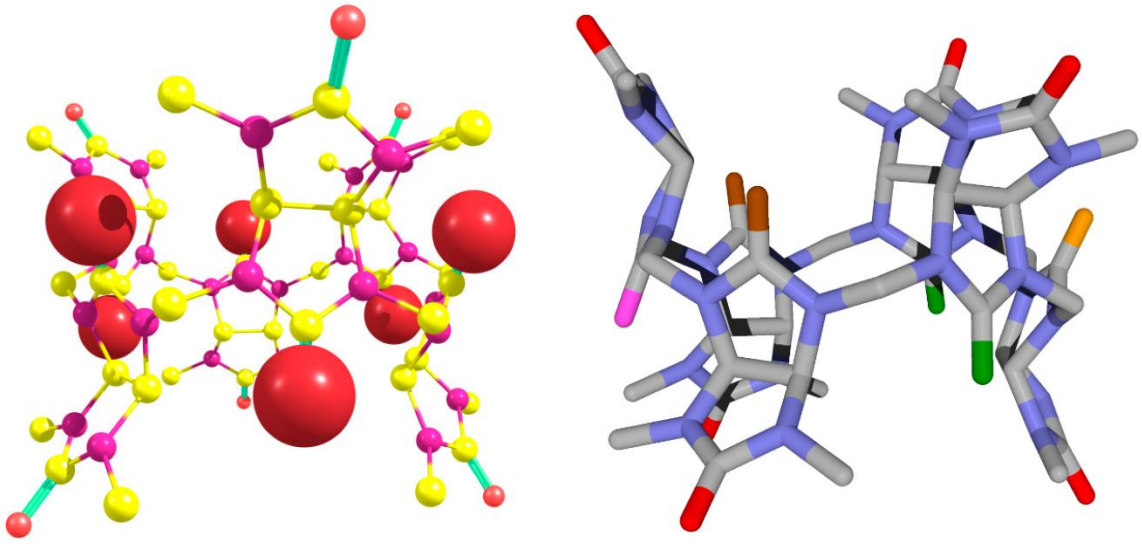
Данные, приведенные в таблице 2.5, показывают, что **CB[7] 10**, наиболее гидрофильный из изученных кукурбит[n]урилов (n=5-8), обладает самой низкой константой десорбции (k_{des}=0,004 мин$^{-1}$) и самым длительным временем десорбции (450 мин), что соответствует его гидрофильности. Самая высокая константа десорбции, наблюдаемая для **CB[5] 9** (k_{des}=0,010 мин$^{-1}$), вероятно, отражает низкую стабильность молекул или кластеров воды внутри его полости и на его поверхности. Хотя комплексообразование с водой должно быть многостадийным процессом, как сорбция, так и десорбция водяного пара макроциклами **CB[n] 8-11**, n=5-8 подчиняются кинетике первого порядка, что указывает на поведение, контролируемое диффузией. Коэффициенты насыщения α_{max} соответствуют стабильным аквакомплексам следующих составов: **CB[5]•8H$_2$O**, **CB[6]•12H$_2$O**, **CB[7]•18H$_2$O** и **CB[8]•17H$_2$O**. Однако соответствующие массовые доли воды − 17,35%, 21,69%, 27,88% и 23,04% для **CB[5]-CB[8]** соответственно – свидетельствуют о том, что изучаемые макроциклы в целом остаются относительно слабогидрофильными.

Проведенные исследования убедительно показывают, что кукурбит[5]урил и кукурбит[7]урил, которые относительно хорошо растворимы в воде, обладают самыми высокими константами сорбции. Присутствие прочно связанных молекул воды во внутренней полости кукурбит[n]урилов (n=5-8) может влиять на образование и стабильность супрамолекулярных комплексов "хозяин-гость", что важно для формирования супрамолекулярных структур с заданными свойствами.

В развитие проведённых исследований [126], нами определена собрционная и десорбционная способность структурно родственного макроцикла **BU[6] 5** по отношению к парам воды [131]. Установлено, что **BU[6] 5** способен сорбировать до 4 молекул воды (k_{sorp} = 0.166 мин$^{-1}$, t_{sorp} = 20 мин, t_{des} = 100 мин, k_{des} = 0,022 мин$^{-1}$) в свою полость, которые удерживаются за счёт водородных связей между молекулами воды и атомами кислорода карбонильных групп. Причём, сорбция первых двух молекул воды происходит в первые две минуты процесса. Для подтверждения полученных экспериментальных данных построена DFT модель аквакомплексов **BU[6] 5**, а также рассчитаны термодинамические параметры процесса гидратации **BU[6] 5**.

Для исследования потенциального проникновения молекул воды в полость **BU[6] 5** посредством газофазной сорбции, проведены квантово-химические расчеты с использованием метода DFT. Эти расчеты проведены для самой молекулы **BU[6]** и для соединений включения **BU[6]•nH_2O** (где n варьировалось от 1 до 5). Для оптимизации геометрии как **BU[6]**, так и супрамолекулярных аквакомплексов использован современный вариант DFT – композитный метод B97-3c [116]. Этот метод учитывает дисперсионные взаимодействия и корректирует ошибки суперпозиции базисных множеств (BSSE), что особенно важно для DFT-расчетов супрамолекулярных систем и координационных соединений.

Оптимизация геометрии **BU[6] 5** в газовой фазе привела к созданию структуры, показанной на рисунке 2.21. В молекуле **BU[6] 5** шесть из двенадцати карбонильных атомов кислорода расположены на периферии молекулы, в то время как остальные шесть атомов кислорода расположены вблизи центральной плоскости двадцати четырехчленный макроцикл. Атомы кислорода последнего типа можно назвать экваториальными (Рисунок 2.21).



(**A**) (**B**)

Рисунок 2.21 – Структура молекулы **BU[6] 5** оптимизирована с использованием метода B97-3c. Атомы водорода опущены для наглядности. (**А**) Экваториальные атомы карбонильного кислорода представлены более крупными красными сферами, в то время как периферийные атомы кислорода изображены в виде красных сфер меньшего размера. (**Б**) Периферийные атомы кислорода показаны в виде красных цилиндров. По отношению к экваториальному атому кислорода, выделенному розовым цилиндром, другие экваториальные атомы кислорода расположены в *syn*-, *gauche*- или *trans*-ориентации, как указано зеленым, коричневым или оранжевым цилиндрами соответственно.

Чтобы определить терминологию, используемую в этом исследовании, важно установить относительное расположение экваториальных атомов кислорода. Положение *syn* относится к двум экваториальным атомам кислорода, расположенным на той же стороне макроцикла, что и текущий экваториальный атом; положение *gauche* обозначает пару экваториальных атомов кислорода, расположенных ближе всего к текущему с противоположной стороны макроцикла; наконец, *trans* положение представляет карбонильный атом кислорода, который находится дальше всего от текущего экваториального атома. На рисунке 2.21B соответствующие позиции показаны визуально и будут обозначены как *s*, *g* и *t*.

Согласно результатам DFT, внешний диаметр молекулы **BU[6] 5** в газовой фазе, рассчитанный как удвоенное среднее расстояние трех периферийных атомов кислорода от их геометрического центра, равен 11,3 Å. Расстояние между геометрическими центрами трех “верхних” и трех “нижних” периферийных атомов кислорода составляет 9,1 Å. Это значение можно рассматривать как высоту молекулы. Однако целесообразно измерить эффективный диаметр и высоту **BU[6] 5**, добавив к этим значениям два Ван-дер-Ваальсовых радиуса атома кислорода (2 × 1,40 Å), что дает 14,1 и 11,9 Å соответственно. Также рассчитан диаметр

внутренней полости в молекуле **BU[6] 5**. Мы оценили эту характеристику как удвоенное среднее расстояние между двенадцатью центральными атомами водорода (протонными ядрами) в CH-CH фрагментах гликольурильных групп от их геометрического центра. Такой расчет дает диаметр 7,0 Å. Учитывая, что эффективный размер внутренней полости следует оценивать путем вычитания из этого значения двух Ван-дер-Ваальсовых радиусов атома водорода (2 × 1,2 Å), мы оценили эффективный внутренний диаметр в 4,6 Å. Рассчитанные геометрические характеристики молекулы **BU[6] 5** в газовой фазе могут быть полезны для дальнейшего приблизительного сравнения размеров потенциальных молекул-гостей или ионов с бамбус[6]урилом-хозяином при синтетическом дизайне супрамолекулярных систем.

При взаимодействии с **BU[6] 5** одна молекула воды предпочтительно связывается с экваториальным карбонильным атомом кислорода, выступая, таким образом, в качестве донора водородной связи (HB). Этот “экваториальный” режим связывания позволяет молекуле H_2O дополнительно взаимодействовать со связями C-H соседних остатков гликольурила, тем самым стабилизируя полученный моногидрат **BU[6]·H_2O**. На рисунке 2.22 показаны оптимизированные DFT-структуры **BU[6] 5** с молекулой воды, расположенной как “**in**” (внутри), так и “**out**” (снаружи) в полости **BU[6] 5**.

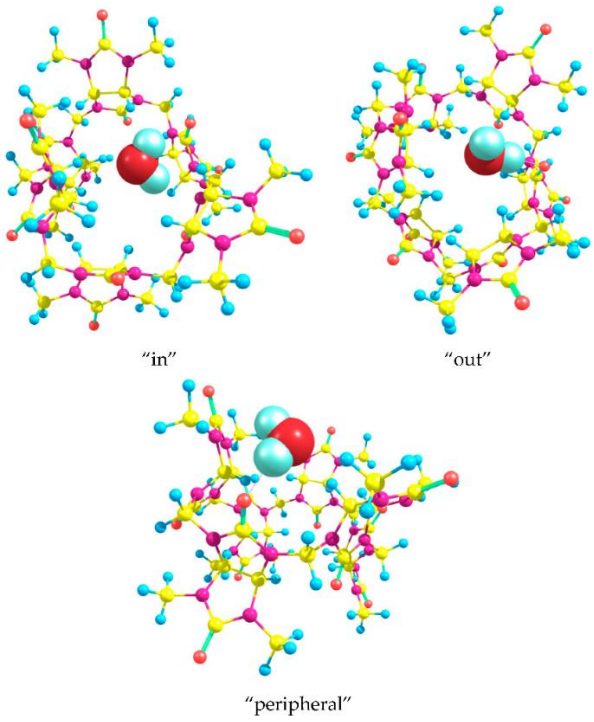


Рисунок 2.22 – Структуры **BU[6]·H_2O** оптимизированы с использованием метода DFT. На двух верхних панелях молекула воды образует водородную связь с одним из экваториальных атомов кислорода и ориентирована внутри (“**in**”) и снаружи (“**out**”) полости бамбус[6]урила. На нижней панели молекула воды образует водородную связь с одним из периферийных (“**peripheral**”) атомов кислорода.

Для того, чтобы рассчитать изменение энергии в процессе гидратации, важно иметь результаты DFT как для систем **BU[6] 5**, так и для **BU[6]·H_2O**, а также для молекулы воды, которые получены на одном и том же теоретическом уровне. Учитывая, что молекулы воды демонстрируют сильную ассоциацию даже в газовой фазе [132] мы использовали кластерную модель для воды и выполнили расчеты для кластеров $(H_2O)_8$ и $(H_2O)_9$. Хотя молекулы воды легко образуют кластеры разного размера как в жидкой, так и в газовой фазах, мы выбрали кластеры из восьми и девяти молекул, которые имеют, соответственно, кубическую и модифицированную кубическую геометрию [133], удобную для моделирования из-за их определенной и негибкой структуры. Таким образом, процесс образования моногидрата может быть представлен следующей схемой 1:

$$\textbf{BU[6]} + (H_2O)_9 \rightarrow \textbf{BU[6]}\cdot\textbf{H}_2\textbf{O} + (H_2O)_8 \qquad (1)$$

Расчеты методом DFT показывают, что изменение энергии ΔE для этого процесса определяется как -1,51 и -3,01 ккал/моль для “входной” (“**in**”) и “выходной” (“**out**”) структур продукта соответственно. Большее выделение энергии, полученное при “**out**” моногидрата, может быть объяснено образованием относительно прочных дополнительных водородных связей C-H···OH_2. Обнаружено, что в оптимизированной “**out**” структуре расстояния H···O между атомом кислорода воды и атомами водорода метина соседних фрагментов гликольурила составляют 2,49 Å. Примечательно, что длина самой прочной водородной связи, которая образуется между молекулой воды и экваториальным карбонильным кислородом, составляет 1,87 Å. Мы также оптимизировали структуру моногидрата **BU[6]·H_2O**, содержащего молекулу воды, связанную в различных направлениях с одним из периферийных атомов кислорода. В найденном низкоэнергетическом “периферийном” (“**peripheral**”) моногидрате (Рисунок 2.22) длина водородной связи H···O равна 1,90 Å. Связанная молекула воды также действует как донор HB (H-bond, водородные связи) для атома азота в одном из соседних гликольурильных фрагментов и как акцептор HB для водорода CH в другом соседнем гликольурильном фрагменте. Длины этих более слабых водородных связей составляют 2,58 и 2,20 Å соответственно. Однако энергия “периферийного” (“**peripheral**”) моногидрата на 4,06 ккал/моль выше по сравнению с “внешней” (“**out**”) структурой, описанной выше. Следовательно, изменение энергии ΔE для процесса (1), когда происходит моногидратация за счет периферического кислорода, может быть легко рассчитано как +1,05 ккал/моль. Этот результат согласуется с нашим первоначальным предположением о том, что молекула воды предпочтительнее связывается с экваториальным атомом кислорода **BU[6] 5**, чем с периферийным.

Две молекулы воды при связывании с **BU[6] 5** могут участвовать в образовании водородных связей с экваториальными атомами кислорода в различных относительных

положениях (*syn*-, *gauche*- или *trans*-), принимая при этом две различные ориентации (“внутрь” (“**in**”) и “наружу” (“**out**”)). Чтобы изучить энергетику, мы провели расчеты для дигидратов, рассматривая различные возможные комбинации положений и ориентаций. Примечательно, что дигидрат с наименьшей энергией, как было обнаружено, обладает структурой **out_in(*g*)** (Рисунок 2.23).

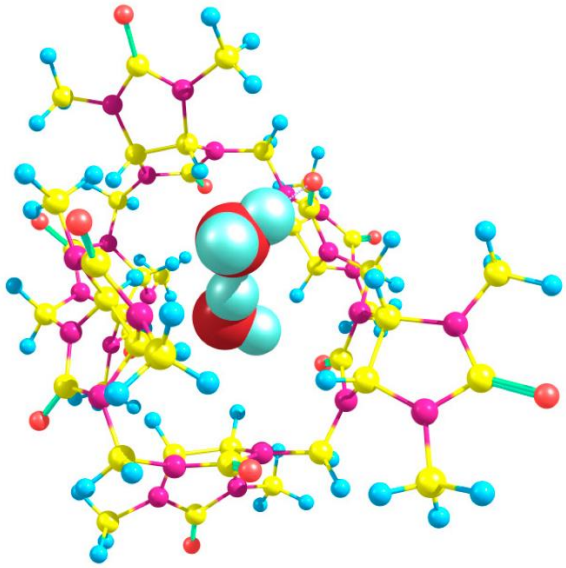


Рисунок 2.23 – Структура наиболее стабильного дигидрата **BU[6]·2H₂O**, соответствующая расположению **out_in(*g*)**, определена с использованием метода DFT.

Образование дигидрата можно рассматривать в соответствии со следующим процессом (2), в котором участвуют кластеры воды:

$$\mathbf{BU[6]\cdot H_2O} + (H_2O)_9 \rightarrow \mathbf{BU[6]\cdot 2H_2O} + (H_2O)_8 \qquad (2)$$

Энергии, рассчитанные с использованием метода DFT для исходных соединений и продуктов, дают значение ΔE = -4,65 ккал/моль для этого процесса. Следовательно, общее изменение энергии при образовании дигидрата, начиная с **BU[6] 5**, составляет -7,66 ккал/моль, что указывает на то, что связывание двух молекул воды с **BU[6] 5** является весьма энергетически выгодным. В дигидрате **out_in(*g*)** молекулы воды образуют водородные связи с экваториальными карбонильными атомами кислорода (1,88 и 2,10 Å), а также друг с другом (длина HB равна 1,89 Å). Стоит отметить, что водородные связи между молекулами воды образуются и в других исследованных дигидратных структурах, за исключением двух из трех структур с trans-ориентированными молекулами воды: **out_in(*t*)** и **out_out(*t*)**. Рассчитанные относительные энергии дигидратов находятся в значительном диапазоне, при этом наименее стабильный дигидрат **out_in(*t*)** обладает большей энергией на 9,52 ккал/моль по сравнению со структурой **out_in(*g*)**.

Пытаясь оптимизировать структуры тригидрата **BU[6]·3H₂O** с различными относительными положениями и ориентациями трех молекул воды, связанных с экваториальными атомами кислорода, мы получили энергии соответствующих аквакомплексов, изменяющиеся в интервале 4,54 ккал/моль. Среди них структура **out_out(*s*)_in(*t*)** (Рисунок 2.24) обладала наименьшей энергией. Примечательно, что исходная геометрия до ее оптимизации соответствовала расположению **out_in(*g*)_in(*t*)** и, таким образом, напоминала модификацию низкоэнергетического дигидрата **out_in(*g*)**. Однако в ходе процедуры оптимизации он был изменен на **out_out(*s*)_in(*t*)**.

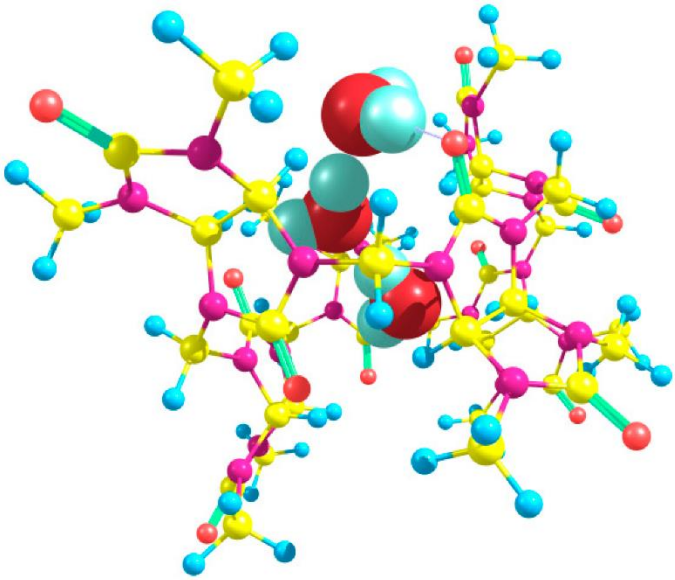


Рисунок 2.24 – Структура наиболее стабильного тригидрата **BU[6]·3H₂O**, соответствующая расположению **out_out(*s*)_in(*t*)**, определенному с использованием метода DFT

Превращение дигидрата в тригидрат с участием кластеров воды может быть описано процессом (3):

$$\mathbf{BU[6]\cdot 2H_2O} + (H_2O)_9 \rightarrow \mathbf{BU[6]\cdot 3H_2O} + (H_2O)_8 \qquad (3)$$

Изменение энергии ΔE, рассчитанное для реакции (3), составляет -0,90 ккал/моль. Таким образом, выделение энергии в этом процессе значительно ниже, чем при образовании дигидрата в результате реакции (2). В тригидрате **out_out(*s*)_in(*t*)** две молекулы воды образуют прочные водородные связи с экваториальными атомами кислорода **BU[6] 5** с расстояниями H···O 1,86 и 2,02 Å, тогда как третья молекула воды, имеющая trans-ориентацию "**in**", образует очень слабую НВ с атом *trans*-кислорода (расстояние H···O 3,15 Å), в то время как он связан водородом с ближайшим атомом азота (расстояние H···N 2,43 Å). Три молекулы воды, входящие в состав **BU[6] 5**, образуют водородные связи друг с другом. Длина этих связей составляет 1,78 и 1,79 Å.

Обнаружено, что линейная цепочка из четырех связанных водородными связями молекул воды $(H_2O)_4$ также может быть инкапсулирована в полость бамбус[6]урила-хозяина. Тетрагидрат **BU[6]·4H₂O** с наименьшей энергией получен на основе тригидрата **out_out(*s*)_in(*t*)**, и его можно классифицировать как **out_out(*s*)_w_out(*t*)**. При таком расположении три молекулы воды образуют водородные связи с экваториальными карбонильными атомами кислорода молекулярного контейнера **BU[6] 5**. Однако одна из молекул H_2O, обозначенная как "**w**", не имеет водородной связи с **BU[6]**, за исключением слабого НВ типа $CH\cdots OH_2$ (расстояние H···O составляет 2,38 Å). Соответствующая структура, оптимизированная с использованием метода DFT, изображена на рисунке 2.25. Наши попытки оптимизировать тетрагидраты **BU[6] 5** с другими положениями и ориентациями четырех молекул H_2O привели к созданию структур с более высокой энергией, самой высокой из которых является **BU[6] 5** с включением разветвленного $(H_2O)_4$ гостевого кластера. Эта структура на 8,16 ккал/моль выше, чем у тетрагидрата **out_out(*s*)_w_out(*t*)**.

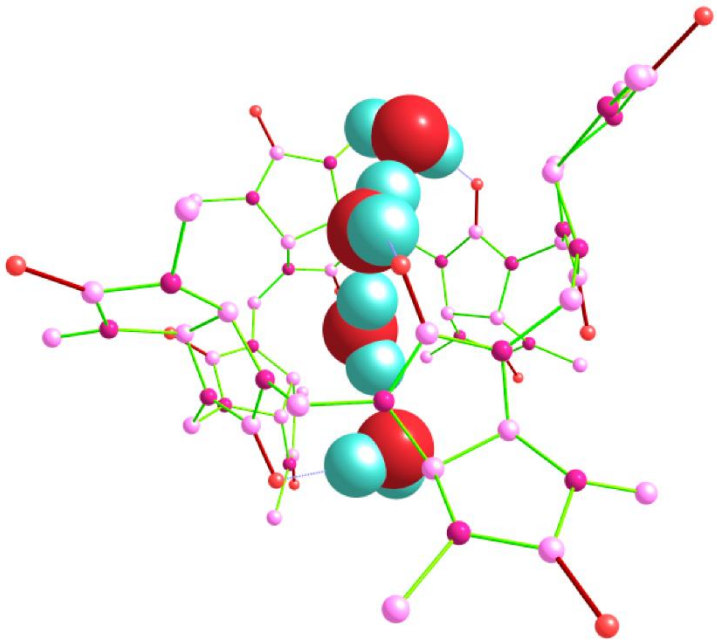


Рисунок 2.25 – Структура тетрагидрата **BU[6]·4H₂O**, соответствующая расположению **out_out(*s*)_w_out(*t*)**, определенная с использованием метода DFT. Атомы водорода в молекуле **BU[6] 5** не показаны.

В тетрагидратной структуре с расположением **out_out(*s*)_w_out(*t*)** водородные связи, включающие карбонильные атомы кислорода, имеют длину в диапазоне от 1,81 до 1,95 Å. Длина водородных связей между самими молекулами воды составляет от 1,82 до 1,94 Å. Процесс (4) соответствует образованию тетрагидрата из тригидрата с участием кластеров воды.

$$\mathbf{BU[6]\cdot 3H_2O} + (H_2O)_9 \rightarrow \mathbf{BU[6]\cdot 4H_2O} + (H_2O)_8 \qquad (4)$$

Согласно результатам DFT, изменение энергии, связанное с этим процессом, составляет ΔE = -3,20 ккал/моль. Легко рассчитать величину ΔE = -4,10 ккал/моль для образования тетрагидрата из дигидрата с помощью последовательности этапов (3) и (4). Это значение указывает на то, что связывание двух дополнительных молекул, следующих схемам (3) и (4), менее энергетически выгодно по сравнению со связыванием первых двух молекул H_2O при образовании дигидрата (-4,10 против -7,66 ккал/моль). Полученные расчетные данные согласуются с результатами кинетического эксперимента, представленного выше, что указывает на быстрое связывание двух молекул H_2O с контейнером **BU[6] 5**, за которым следует более медленное включение двух других молекул воды.

Наконец, мы попытались смоделировать несколько структур пентагидрата **BU[6]·5H_2O**, в том числе с разветвленными и неразветвленными гостевыми кластерами $(H_2O)_5$. Наименьшая энергия после оптимизации DFT соответствовала структуре, классифицированной как **out_out(*s*)_w_out(*t*)_in(*g*)** (Рисунок 2.26), которая основана на геометрии тетрагидрата с наименьшей энергией.

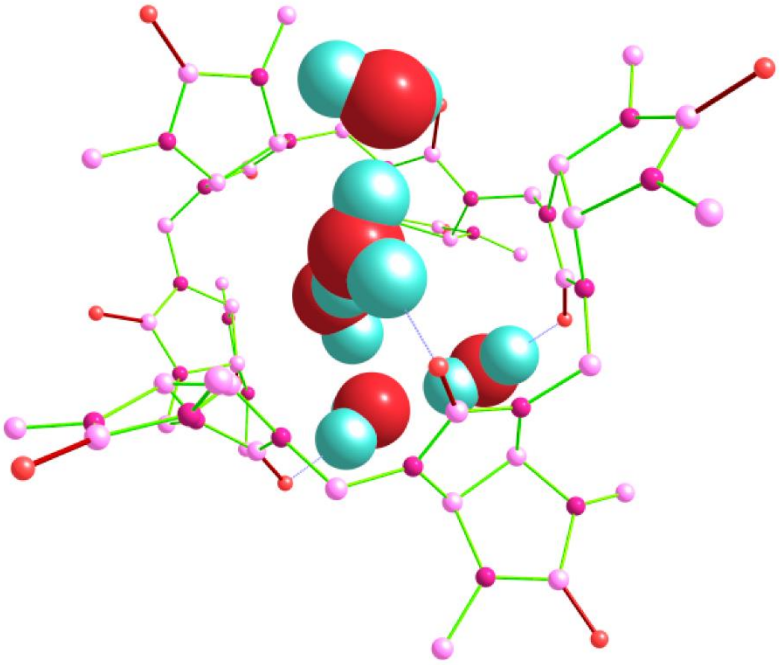


Рисунок 2.26. Структура пентагидрата **BU[6]·5H_2O**, соответствующая расположению **out_out(*s*)_w_out(*t*)_in(*g*)**, определенная с использованием метода DFT. Атомы водорода в молекуле **BU[6] 5** не показаны.

Моногидратация тетрагидрата с образованием пентагидрата может быть описана способом (5):

$$\textbf{BU[6]}\cdot 4H_2O + (H_2O)_9 \rightarrow \textbf{BU[6]}\cdot 5H_2O + (H_2O)_8 \qquad (5)$$

Значение ΔE = +1,23 ккал/моль рассчитано для образования пентагидрата в соответствии с уравнением (5). Следовательно, дальнейшая гидратация тетрагидрата **BU[6]·4H₂O** становится энергетически невыгодной. Этот результат может быть объяснен конформационными особенностями **BU[6] 5**, необходимыми для одновременного размещения пяти молекул воды. Действительно, для включения четырех или менее молекул H_2O контейнер **BU[6] 5** может быть легко деформирован, чтобы обеспечить эффективное образование водородных связей H···O, H···N и CH···O с соответствующим гостевым кластером. В случае пентагидрата **BU[6]**-носитель вынужден становиться менее деформированным (Рисунок 2.26), и у него меньше возможностей для одновременного образования водородных связей со всеми захваченными молекулами воды.

Более разумно анализировать термодинамику реакции, а не значения ΔE для процессов гидратации (1)–(5). С этой целью рассчитаны частоты нормальных колебаний методом DFT для оптимизированной молекулы **BU[6] 5**, всех низкоэнергетических гидратов **BU[6] 5** (Рисунки 2.22 – 2.26) и кластеров воды $(H_2O)_8$ и $(H_2O)_9$. Ни в одном случае не было обнаружено мнимых частот, что указывает на достижение реальных энергетических минимумов для этих структур при оптимизации геометрии. Следует отметить, что контур ИК-спектра, смоделированного методом DFT, полученный с помощью Лоренцевского уширения пиков для **BU[6] 5** в газовой фазе, содержит полосы высокой и средней интенсивности при 1766, 1751, 1467, 1425, 1219, 1041, и 796 $см^{-1}$, которые находятся в удовлетворительном соответствии с экспериментальным ИК-спектром твердого образца **BU[6] 5**. Термодинамические характеристики (энтальпия $\Delta H°_{298}$ и свободная энергия Гиббса $\Delta G°_{298}$) для последовательных реакций (1)–(5) рассчитаны на основе вычисленных частот. Эти значения, а также энергии ΔE приведены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Значения ΔE, $\Delta H°_{298}$ и $\Delta G°_{298}$ (в ккал/моль) для процессов гидратации (1)–(5), рассчитанные методом DFT

Реакция	Гидрат	ΔE	$\Delta H°_{298}$	$\Delta G°_{298}$
(1)	**BU[6]·H₂O**	−3.01	−2.96	−2.58
(2)	**BU[6]·2H₂O**	−4.65	−4.23	−3.23
(3)	**BU[6]·3H₂O**	−0.90	−0.39	+0.67
(4)	**BU[6]·4H₂O**	−3.20	−2.78	−2.28
(5)	**BU[6]·5H₂O**	+1.23	+1.51	+2.28

Значения $\Delta H°_{298}$ для последовательной моно-, ди-, три- и тетрагидратации указывают на экзотермический характер этих процессов, в то время как добавление пятой молекулы воды является эндотермическим. Экспериментально наблюдаемое образование тетрагидрата из **BU[6] 5** и четырех молекул H_2O в результате процессов (1)–(4), согласно данным DFT, является в

высшей степени экзотермичным ($\Delta H°_{298}$ = -10,36 ккал/моль). Рассчитанные свободные энергии Гиббса $\Delta G°_{298}$ менее отрицательны (или более положительны), чем энтальпии $\Delta H°_{298}$, из-за неблагоприятного влияния энтропии на все реакции (1)–(5). Тем не менее, образование тетрагидрата из безводного **BU[6] 5** в результате последовательности этих реакций имеет полностью отрицательную суммарную величину $\Delta G°_{298}$, равную -7,42 ккал/моль, несмотря на положительное изменение свободной энергии на стадии (3). Важно отметить, что для первых двух стадий (1) и (2) образования дигидрата сумма энергий Гиббса равна -5,81 ккал/моль, в то время как для следующих двух стадий (3) и (4) соответствующая сумма $\Delta G°_{298}$ составляет -1,61 ккал/моль. Этот результат хорошо согласуется с наблюдаемым быстрым образованием дигидрата **BU[6]·2H$_2$O** с последующим его более медленным превращением в тетрагидрат **BU[6]·4H$_2$O**, хотя мы не оценивали энергетические барьеры для последовательных реакций гидратации.

Таким образом, метод DFT можно рассматривать как информативный инструмент для описания геометрических и термодинамических свойств супрамолекулярных систем на основе бамбус[6]урила.

Так же, в рамках исследования физико-химических свойств макроциклов и их способности образовывать супрамолекулярные комплексы решено провести сравнительные физико-химические исследования между структурно родственными макроциклами **CB[6] 8** и **BU[6] 5**.

Бамбус[6]урил имеет эмпирическую формулу $C_{42}H_{60}N_{24}O_{12}$. Элементный анализ проводили трижды и путем нахождения аналитического среднего значения получены следующие результаты для массовых долей элементов: w(C) = 44,68%, w(H) = 5,67%, w(N) = 29,79%, w(O) = 19,86%. Рассчитано: w(C) = 46,15%, w(H) = 5,49%, w(N) = 30,77% и w(O) = 17,58%.

Несколько завышенное содержание водорода ($w_{расч}$(H) = 5,49%, $w_{изм}$(H) = 5,67%) и кислорода ($w_{расч}$(O) = 17,58%, $w_{изм}$(O) = 19,86%) по отношению к содержанию азота и углерода, очевидно, связано с сорбированной водой внутри полости бамбус[6]урила как показано выше. Исходя из этого предположения, расчёт показывает, что образец **BU[6] 5** имеет следующую эмпирическую формулу $C_{42}H_{64}N_{24}O_{16}$, что соответствует наличию двух молекул воды в полости **BU[6] 5**, тогда справедливой эмпирической формулой будет **$C_{42}H_{60}N_{24}O_{12}$•2H$_2$O** или **2H$_2$O@BU[6]**. Полученный экспериментальный факт согласуется с вышеописанными экспериментами по сорбции водяного пара молекулами **BU[6] 5**.

Кукурбит[6]урил имеет эмпирическую формулу $C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$. Элементный анализ проводили трижды, и путем нахождения аналитического среднего значения получены следующие результаты для массовых долей элементов: w(C) = 43,38%, w(H) = 3,60%, w(N) =

33,73%, w(O) = 19,28%. Рассчитано: w(C) = 43,37%, w(H) = 3,61%, w(N) = 33,73% и w(O) = 19,27%.

В таблице 2.7 представлены химические сдвиги ЯМР ^{1}H и ^{13}C **BU[6] 8** и **CB[6] 5**.

Таблица 2.7 – Сигналы ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектров **BU[6]** и **CB[6]**.

Группа	**BU[6] 5** (DMSO-d_6/$CDCl_3$ (1:1)) δ, м.д.	**CB[6] 8** (D_2O) δ, м.д.
	ЯМР ^{1}H	
CH	5,27 (c, 12H)	5.54 (c, 12H)
CH_2	5,03 (c, 12H)	5,69 (d, J = 15,5 Гц, 12H) 4,28 (d, J = 15,5 Гц, 12H)
CH_3	2,97 (c, 36H)	–
	ЯМР ^{13}C	
C=O	159,40 158,31	156,27
CH	67,83	70,22
CH_2	48,56	51,29.
CH_3	31,02.	–

В отличие от ЯМР ^{1}H **BU[6] 5**, в спектре ЯМР ^{1}H **CB[6] 8** наблюдается два дублета соответствующих мостиковым метиленовым протонам (Рисунок 2.27), что указывает на химическую неэквивалентность этих протонов. Указанные протоны подвержены расщеплению вследствие принимаемых аксиальных и экваториальных положений (Рисунок 2.28) с соответствующей константой спин-спинового взаимодействия 15,5 Гц. Такое поведение родственных макроциклов **BU[6] 5** и **CB[6] 8** объясняется их различной конформационной жёсткостью.

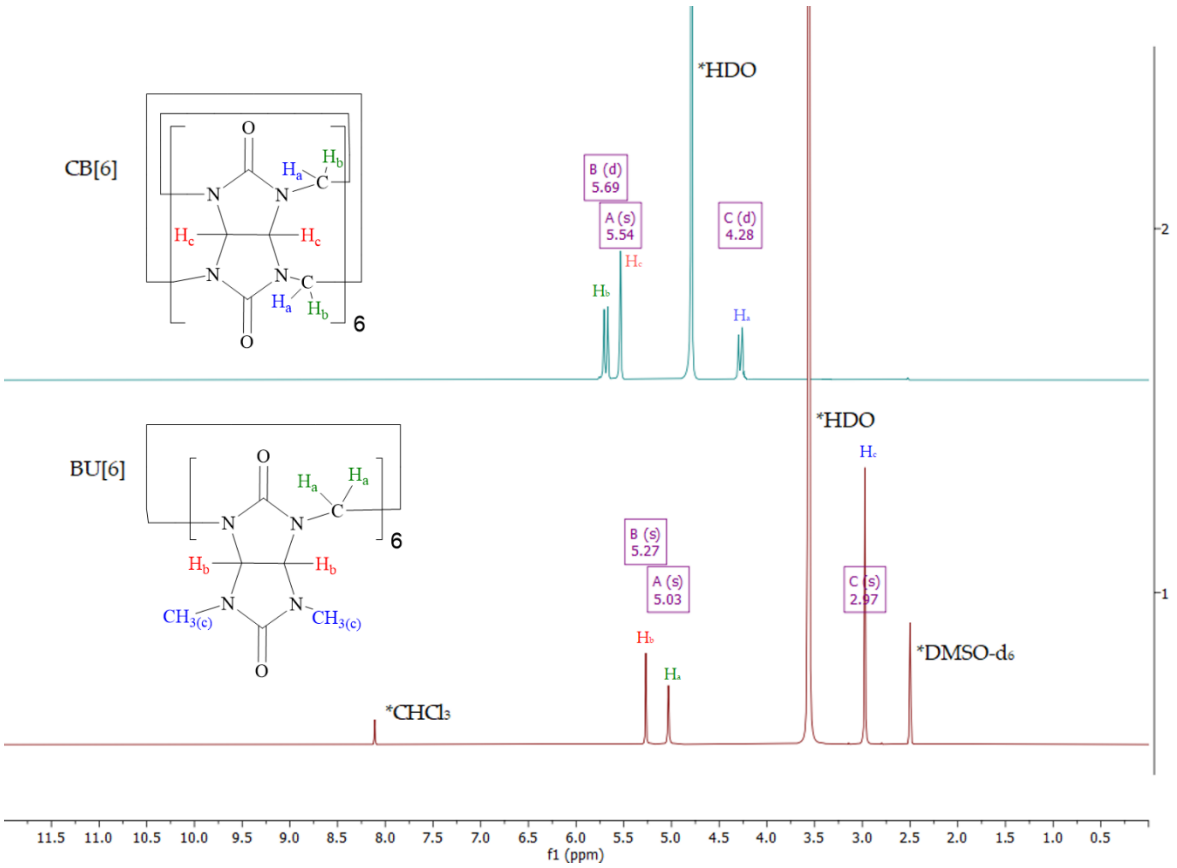
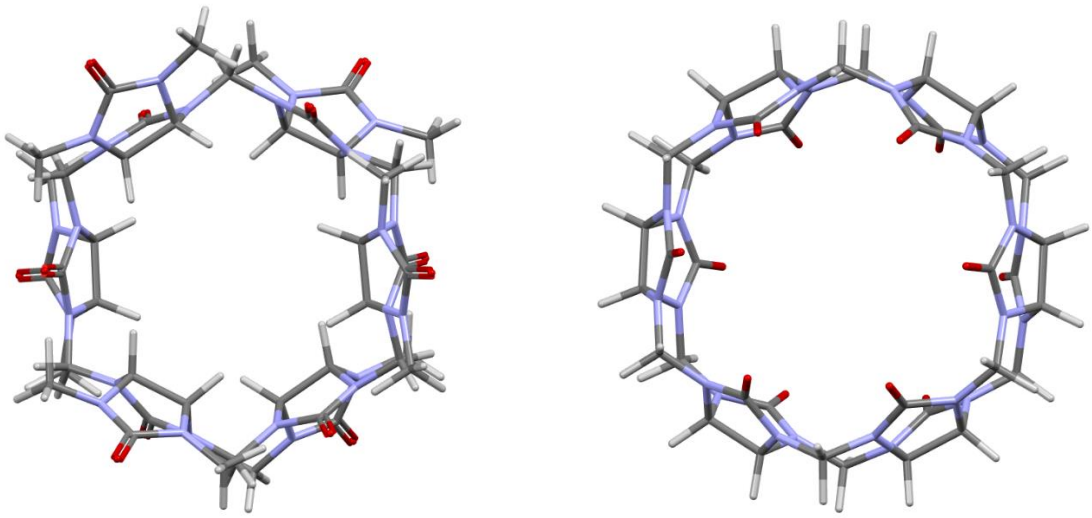


Рисунок 2.27 – ЯМР ^{1}H спектры кукурбит[6]урила и бамбус[6]урила

Так, в литературе описаны профили электростатических потенциалов изчаемых макроциклов **BU[6] 5** и **CB[6] 8** где показано, что во внутренней полости **BU[6] 5** сосредоточен положительный потенциал за счёт обращённых во внутрь метиновых протонов гликольурильных фрагментов. А наличие только одной цепочки метиленовых фрагментов придает полости повышенную гибкость и приспособляемость к размеру аниона [134; 135].

Тогда как **CB[6] 8** имеет двухцепочечное строение, т.е. гликольурильные фрагменты связаны между собой двумя метиленовыми мостиками. Такое строение обеспечивает более жёсткую структуру, по сравнению с **BU[6] 5**. Данные профиля электростатических потенциалов указывают, что положительный потенциал **CB[6] 8** распределён во внешней сфере за счёт метиновых протонов гликолурильных фрагментов (Рисунок 2.30) [134, 136, 137] Наличие двух цепочек метиленовых мостиков обеспечивает конформационную жёсткость структуры **CB[6] 8** за счет формирования внутреннего циклического скелета, и, как следствие, уменьшения подвижности метиленовых протонов из-за отсутствия торсионного вращения вокруг связи –N–CH_2– что и обеспечивает экваториальное и аксиальное положения.



2.28А 2.28Б

Рисунок 2.28 – Оптимизированные структуры: 2.28А – бамбус[6]урил, 2.28Б – кукрбит[6]урил. Вид сверху. Оптимизация выполнена методом DFT в приближении ωB97X-D с базисным набором 6-311G(d,p)

Принципиальным различием в структурах **BU[6] 5** и **CB[6] 8** является то, что гликольурильные фрагменты, которые имеют строение полураскрытой книги, в случае **BU[6] 5** направлены наружу (Рисунок 2.28А), а в случае **CB[6] 8** во внутрь макроцикла (рисунок 2.28Б). При таком строении обеспечивается направленность карбонильных групп в порталах **CB[6] 8** к центру, а в **BU[6] 5** во внешнюю сферу.

Так, в спектре ЯМР ^{13}C **BU[6]** (Рисунок 2.29) наблюдается чёткое проявление двух сигналов карбонильных групп 159,40 м.д. и 158,31 м.д. соответствующих диметилмочевинному и мочевинному фрагменту соответственно, когда как в спектре ЯМР ^{13}C **CB[6]** присутствует только один сигнал в области 156,23 м.д. соответствующий мочевинному фрагменту.

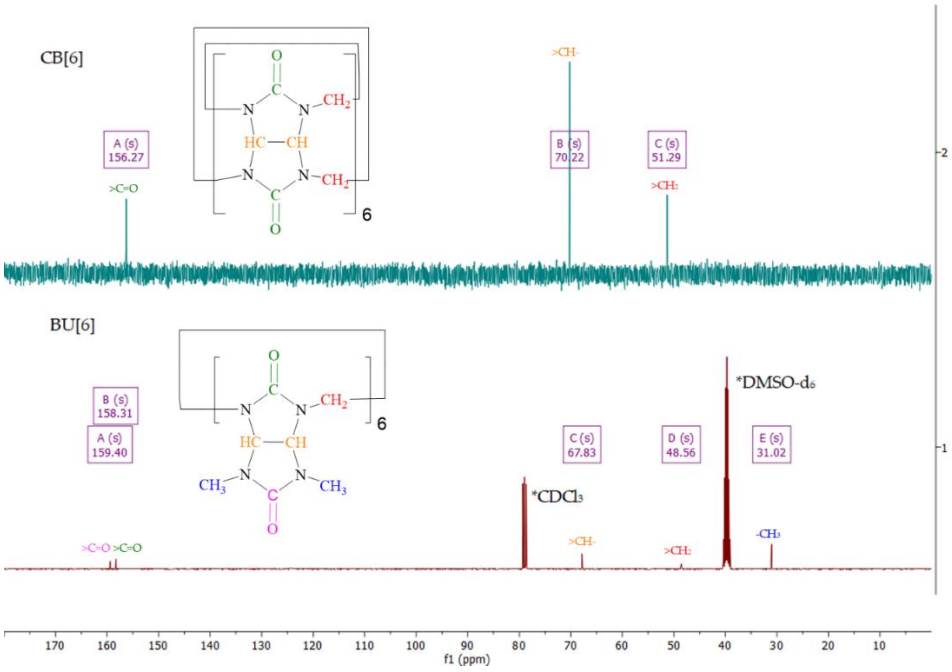


Рисунок 2.29 – ЯМР ^{13}C спектры кукурбит[6]урила **8** и бамбус[6]урила **5**

Исходя из данных ЯМР ^{13}C видно, что химический сдвиг карбонильных атомов углерода в **CB[6] 8** наблюдается в более сильном поле относительно аналогичного в **BU[6] 5** на 2 м.д. Наблюдаемый экспериментальный факт указывает на то, что в случае **CB[6] 8** карбонильные атомы углерода более экранированы вследствие концентрирования электронной плотности на порталах макроцикла **CB[6] 8**. Тогда как, в случае **BU[6] 5**, по данным профиля электростатических потенциалов отрицательный заряд распределён не равномерно и сконцентрирован локально на карбонильных фрагментах [134; 135].

Расчеты методом DFT выявили четкое распределение электростатического потенциала в полостях бамбуса[6]урила и кукурбита[6]урила, которые однозначно отражают их взаимодополняющие предпочтения хозяина и гостя. Для бамбуса[6]урила отображение электростатического потенциала на изоповерхности электронной плотности (Рисунок 2.30А) показало ярко выраженную положительно заряженную область внутри молекулярного контейнера. Эта область обозначена синей окраской, соответствующей значениям не менее +0,05 а.е. Этот внутренний положительный потенциал согласуется со способностью бамбуса[6]урила удерживать анионы посредством благоприятных электростатических взаимодействий, как ранее отмечалось в экспериментальных исследованиях связывания анионов [138].

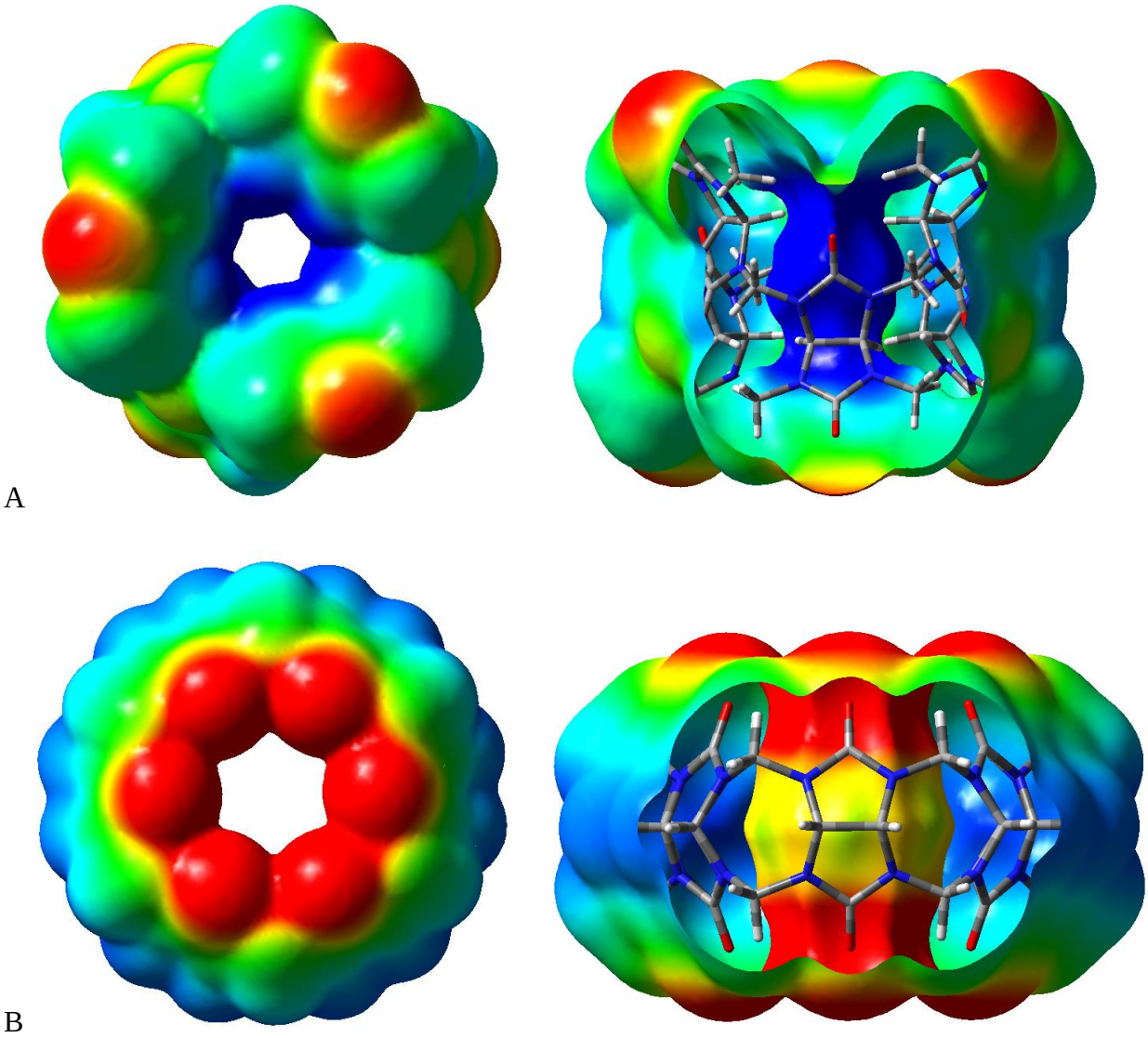
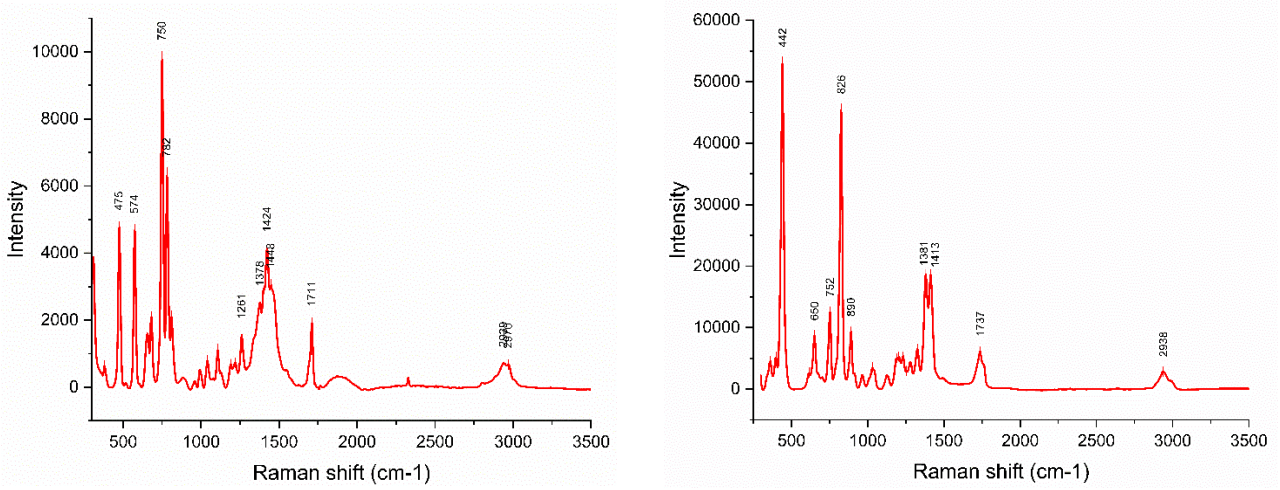


Рисунок 2.30 – Вид сверху (слева) и обрезанный вид сбоку (справа) распределения электростатического потенциала вокруг молекул бамбуса[6]урила (панель А) и кукурбит[6]урила (панель Б) на изоповерхности с электронной плотностью (0,0004 а.е.). Цвета указывают значения потенциала от от ≤-0,05 а.е. (красный) до ≥+0,05 а.е. (синий).

Напротив, распределение электростатического потенциала для кукурбит[6]урила показало сильно отрицательную область внутри полости, особенно сконцентрированную вблизи карбонильных порталов. Эти места обозначены красным цветом при значениях -0,05 а.е. или ниже (Рисунок 2.30Б) и соответствуют хорошо известной способности кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) связывать катионные соединения, которые часто стабилизируются за счет водородных связей с карбонильными атомами кислорода на порталах [8, 139]. Наблюдаемые различия подчеркивают, насколько тонкие различия в структуре гликольурила и функционализации портала между этими двумя макроциклами определяют их селективность в отношении противоположно заряженных частиц. Полученные результаты DFT обеспечивают теоретическую основу, которая дополняет экспериментальные измерения сродства хозяина и гостя, описанные

в литературе [140]. Эти результаты также предполагают потенциальное применение при разработке селективных супрамолекулярных систем, в которых электростатическая комплементарность может быть настроена для целенаправленного молекулярного распознавания.

КР-спектры **BU[6] 5** и **CB[6] 8** представлены на рисунке 2.31А и 2.31Б соответственно и показывают полосы рассеяния, соответствующие модам колебаний функциональных групп, присутствующих в молекулах. Характеристические полосы рассеяния **BU[6] 5** и **CB[6] 8** представлены в таблице 2.8.



2.31А 2.31Б

Рисунок 2.31 – Спектры комбинационного рассеяния макроциклов **BU[6] 5** и **CB[6] 8**. 2.31А – бамбус[6]урил, 2.31Б – кукурбит[6]урил

Сравнительные КР-спектры **BU[6] 5** и **CB[6] 8** показывают, что имеют схожие профили, однако в КР-спектре **BU[6] 5** наблюдаются две малоинтенсивные полосы рассеяния при 1711 и 1716 $см^{-1}$ отвечающие за растяжение связи C=O в диметилмочевинных и мочевинных фрагментах. С другой стороны в КР-спектре **CB[6]** полоса отвечающая за растяжение связи C=O в мочевинных фрагментах обнаруживается при 1737 $см^{-1}$, что существенно отличается от аналогичной на 21 $см^{-1}$ в **BU[6] 5**.

Остальные же обнаруженные полосы рассеяния в КР-спектрах **BU[6] 5** и **CB[6] 8** не отличаются существенно для обоих макроциклов.

Таблица 2.8 – Характерные Рамановские полосы рассеяния **BU[6] 5** и **CB[6] 8**

	BU[6] 5	**CB[6] 8**
σN–C–N	445	443
τHC–CH	652	650
δC–N–C + ρCH_2	750	752

Продолжение таблицы 2.8

βC–N–C + τN–C–C–N + ϑC–C	1043	1037
Симметричные ϑC – N	1261	1263
Ассиметричные ϑC – N	1424	1413
ϑC=O	1711 и 1716	1737
Симметричные и ассиметричные ϑHC–CH	2939 и 2970	2938

ИК-спектры **BU[6] 5** и **CB[6] 8** представлены на рисунке 2.32А и 2.32Б соответственно и показывают полосы поглощения, соответствующие модам колебаний функциональных групп, присутствующих в молекулах. В ИК-спектрах **BU[6] 5** и **CB[6] 8** наблюдается аналогичная тенденция, как и в КР-спектрах **BU[6] 5** и **CB[6] 8**, характерные полосы поглощения, которых представлены в таблице 2.9.

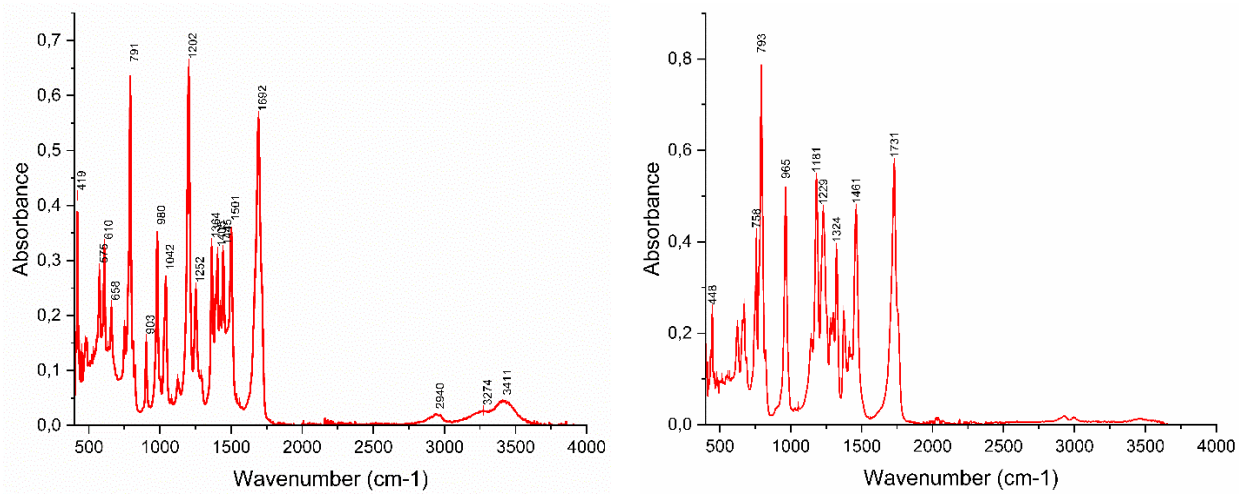
Таблица 2.9 – Характерные полосы поглощения **BU[6] 5** и **CB[6] 8** в ИК-спектрах

Группа	**BU[6] 5**, $см^{-1}$	**CB[6] 8**, $см^{-1}$
H-bond, уш.	3411	3450
C-H, вал.	2940	2943, 2927
C=O, вал.	1703, 1692	1731
CH_3	1446	-
C-H, деф.	791, 658	793, 653

Профили ИК-спектров **BU[6] 5** и **CB[6] 8** похожи, однако существенным различием является наблюдение двух полос поглощения карбонильных групп при 1703 и 1692 $см^{-1}$, отвечающих мочевинному и диметилмочевинному фрагменту, а также наблюдение полосы поглощения валентных колебаний метильных групп 1446 $см^{-1}$.

Стоит заметить, что в **CB[6] 8** полоса валентных колебаний карбонильных групп, отвечающих мочевинному фрагменту, находится при 1731 $см^{-1}$, что существенно отличается на (28 $см^{-1}$) от аналогичной в **BU[6] 5** (1703 $см^{-1}$).

Данный экспериментальный факт, вероятно, так же связан с профилями электростатических потенциалов макроциклов **BU[6] 5** и **CB[6] 8.**



2.32А 2.32Б

Рисунок 2.32 – ИК-спектры макроциклов **BU[6] 5** и **CB[6] 8**. 2.32А – бамбус[6]урил, 2.32Б – кукурбит[6]урил

BU[6] 5 и **CB[6] 8** – это макроциклические молекулы, которые обладают высокой термостабильностью. TG кривые **BU[6] 5** и **CB[6] 8** представлены на рисунке 2.33. Кривая TG **BU[6] 5** показывает, что макроцикл **BU[6] 5** стабилен до 200°C с потерей массы при 83°C на 3,19%, что соответствует потере 2-х молекул сорбированной воды. При температуре выше 300 °C **BU[6] 5** начинает разлагаться и быстро теряет вес, при этом максимальная потеря веса составляет 87,68% при температуре около 384 °C.

С точки зрения термостабильности **CB[6] 8** более устойчив по сравнению с **BU[6] 5**. Так, интенсивное разложение **CB[6] 8** начинается только при 426°C, а потеря сорбированной происходит только при 105°C.

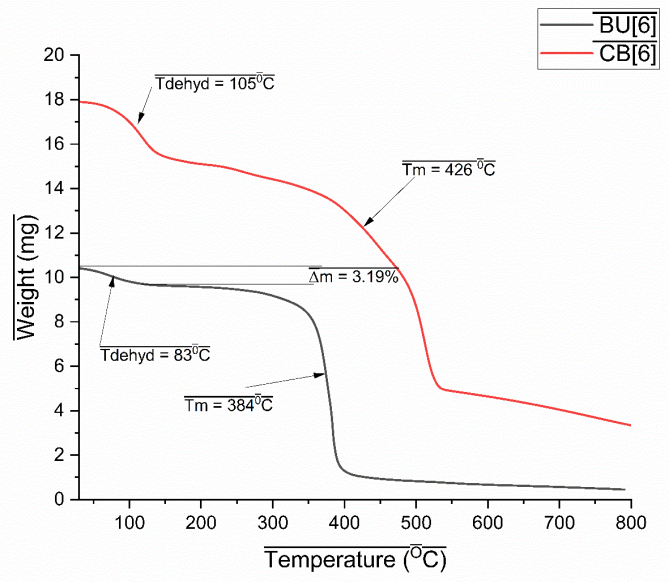


Рисунок 2.30 – TG кривые **BU[6]** и **CB[6]**

Кривые DSC **CB[6] 8** и **BU[6] 5** показаны на рисунке 2.33. На DSC-кривой **BU[6]** первый пик при 83°C является узким и соответствует обезвоживанию **BU[6]**, с энтальпией 97,6 Дж/г. Второй пик при 384°C, соответствует основному разложению **BU[6]** со значением энтальпии 525,7 Дж/г. Этот пик на кривой DSC представляет температуру плавления **BU[6] 5** с последующим разложением.

На кривой DSC **CB[6] 8** первый пик при 105°C является узким и соответствует потере сорбированной воды кукурбит[6]урилом с энтальпией 82,5 Дж/г. Второй пик при 512°C, соответствует основному разложению **CB[6] 8** со значением энтальпии 259,6 Дж/г. Этот пик на кривой DSC представляет его температуру плавления **CB[6] 8** с интенсивным разложением.

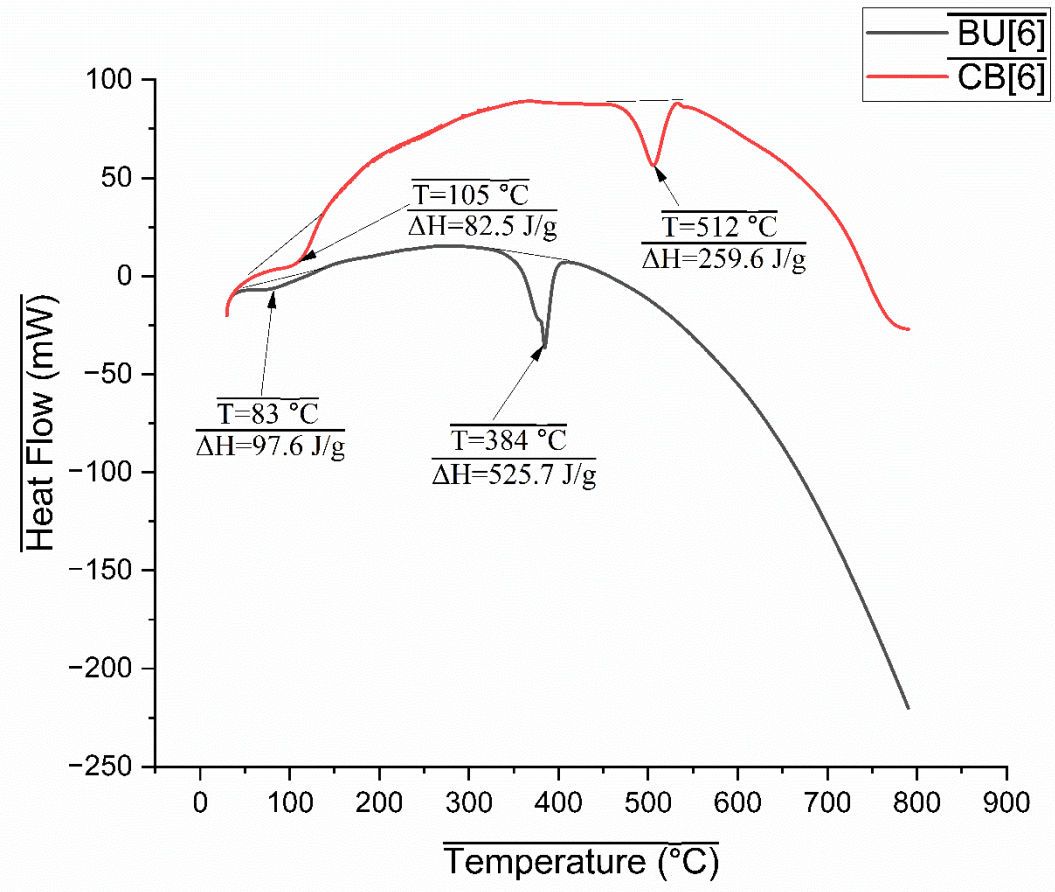


Рисунок 2.33 – DSC-кривые **BU[6] 5** и **CB[6] 8**

Из сравнительных данных TG/ DSC – анализа видно, что **CB[6] 8** несколько более термостабилен по сравнению с **BU[6] 5**, однако энтальпии процессов обезвоживания различаются (82,5 Дж/г для **CB[6] 8**, против 97,6 Дж/г для **BU[6] 5**), что говорит о том, что в полости **BU[6] 5** вода удерживается сильнее. Аналогичная зависимость наблюдается и при разложении макроциклов **BU[6] 5** и **CB[6] 8**, где теплота разложения **BU[6] 5** выше почти в два раза (525,7 Дж/г), по сравнению с **CB[6] 6** (259,6 Дж/г).

Несмотря на то, что **BU[6] 5** и **CB[6] 8** являются родственными макроциклическими соединениями с некоторыми общими характерными чертами, например, такими как растворимость и термостабильность, они имеют большие различия в физико-химических свойствах. Так, **BU[6] 5** начинает терять сорбированную воду при 83°C, а **CB[6] 8** при 105°C. А также **CB[6] 8** на 42°C более термически устойчив, чем **BU[6] 5**, с точкой интенсивного разложения при 426°C. В ИК-спектрах **BU[6] 5** и **CB[6] 8** в профили спектров практически идентичны, за исключением полос поглощения валентных колебаний карбонильных групп, и -CH_3 группы в **BU[6] 6**. Так в ИК-спектре **BU[6] 5** обнаружены полосы поглощения при 1703 и 1692 $см^{-1}$, отвечающих мочевинному и диметилмочевинному фрагменту, а также наблюдение полосы поглощения валентных колебаний метильных групп 1446 $см^{-1}$. Когда как у **CB[6] 8** наблюдается всего одна полоса поглощения карбонильных групп при 1731 $см^{-1}$, что существенно отличается на 28 $см^{-1}$ от таковой в **BU[6] 5**. Схожая тенденция наблюдается и в спектрах комбинационного рассеяния для **BU[6] 5** и **CB[6] 8**. Так КР-спектрам **BU[6] 5** присущи две слабы полосы рассеяния при 1711 и 1716 $см^{-1}$ отвечающие за растяжение связи C=O в диметилмочевинных и мочевинных фрагментах, а в **CB[6] 8** только одна при 1737 $см^{-1}$. В ^{13}C ЯМР спектрах для **BU[6] 5** характерно наличие двух сигналов отвечающих карбонильным группам мочевинных и диметилмочевинных фрагментов при 159,40 и 158,31 м.д. в соответственно, в **CB[6] 8** 156,27 м.д. Однако в ^{1}H ЯМР спектре **CB[6] 8** характерно наличие двух дублетов при 5,69 и 4,28 м.д. отвечающих экваториальным и аксиальным протонам метиленовых мостиков, когда как в **BU[6] 5** наблюдается только один синглет при 5,03 м.д. Все наблюдаемые различия в физико-химических свойствах **BU[6] 5** и **CB[6] 8** связаны в первую очередь с их строением, а именно **BU[6] 5** является одноцепочечным макроциклом, а **CB[6] 8** двухцепочечным, такое строение позволяет по разному распределять электростатический потенциал в молекуле и как следствие оказывать влияние как на физико-химические свойства, так и на химические. Расчеты распределения электростатического потенциала методом DFT обеспечивают теоретическую поддержку наблюдаемых различий в поведении хозяев и гостей между двумя макроциклами. Например, бамбус[6]урил обладает сильно положительным внутренним потенциалом, который способствует инкапсуляции анионов, в то время как кукурбит[6]урил обладает отрицательным потенциалом, сосредоточенным вблизи его карбонильных порталов, что обеспечивает связывание катионов посредством благоприятных электростатических и водородных взаимодействий. Эти результаты расчетов рационализируют закономерности селективности, установленные в ходе экспериментальных исследований.

2.3 Синтез, идентификация и физико-химические свойства солей азотсодержащих гетероциклов

*Дигидрозоледронат 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13***

Дигидрозоледронат 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина получали путём смешения водных растворов моногидрата золедроновой кислоты (**Zol**, **14**) 8 мл (145 мг, 0,5 ммоль) и 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa**, **15**) 2 мл (43,5 мг, 0,25 ммоль), схема синтеза приведена на рисунке 2.34. Полученный раствор выдерживали при температуре 60°С в течении 2 часов. Затем упаривали раствор до 5 мл при той же температуре, после добавляли 5 мл изопропилового спирта, наблюдали обильное выпадение белого осадка. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Выход **Pipa(Zol)$_2$ 13** составил 90%. Полученная соль плавится с разложением при 230,5-232,5°С. ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 8,58 (s, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 4.57 – 4.50 (m, 4H), 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,58 (s, 8H), 3,27 (t, J = 5,0 Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 135,76; 123,92; 118,14; 72,89 (t, J = 132,8 Гц); 58,05; 55,02; 52,58; 48,73. ^{31}P ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 13,59 (t, J = 9.2 Гц). В ИК-спектре найдены следующие сигналы ν, см$^{-1}$: 917 (P-O), 962 (P=O, с.), 1019 (C-O, с.), 1132 (C-N, ср.), 1581 (NH^+, сл.), 2280 (POH, сл., ш.), 2711 (PO-H), 3058 (NH^+, ср., ш.)

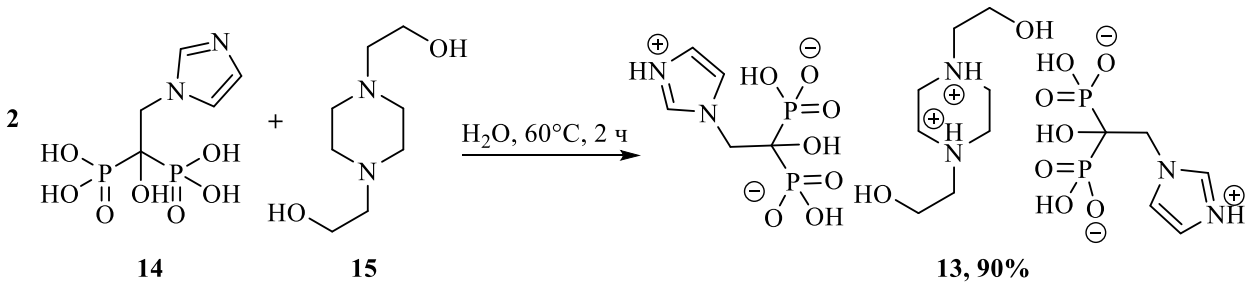


Рисунок 2.34 – Схема синтеза дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13**

*Золедронат серебра (**Ag(Zol)$_2$**) **16***

Схема синтеза золедроната серебра **16** приведена на рисунке 2.35. Навеску 290 мг (1 ммоль) моногидрата золедроновой кислоты **14** растворили в 10 мл дистиллированной воды при температуре 60 °С. К поученному раствору добавили 170 мг (1 ммоль) $AgNO_3$ в 1 мл воды. Смесь выдерживали 2 часа при постоянном перемешивании и температуре 60°С. После чего раствор медленно охладили до комнатной температуры, при этом осаждались бесцветные игольчатые кристаллы золедроната серебра, кристаллы отфильтровали и сушили на воздухе. Выход соли **16** составил 359 мг, 90%.

Элементный анализ показал содержание: H – 4,75 %, C – 15,02 %, N – 6,98 %, O – 44,05 %; расчётные значения: H – 4,79 %, C – 15,0 %, N – 7,0 %, O – 44,2 %. Рентгенофлюоресцентный

анализ показал содержание: P – 13,54 %, Ag – 15,53 %; расчётное значение: P – 13,48 %, Ag – 15,49 %. Исходя из данных элементного и ренгенофлюоресцентного анализов установлена эмпирическая формула золедроната серебра – **$C_{10}H_{22}N_4O_{14}P_4Ag*8H_2O$** (**$Ag(Zol)_2*8H_2O$**), что подтверждается данными монокристальной рентгеновской дифракции.

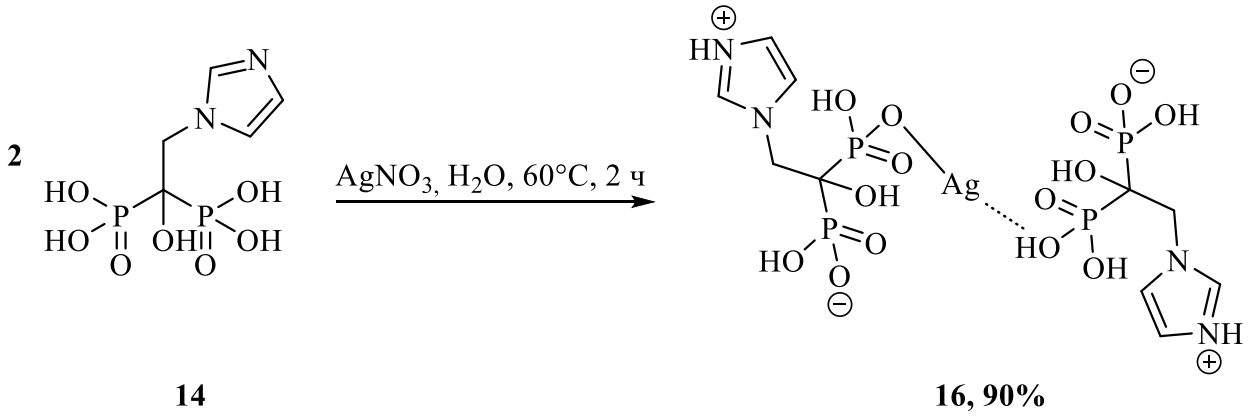
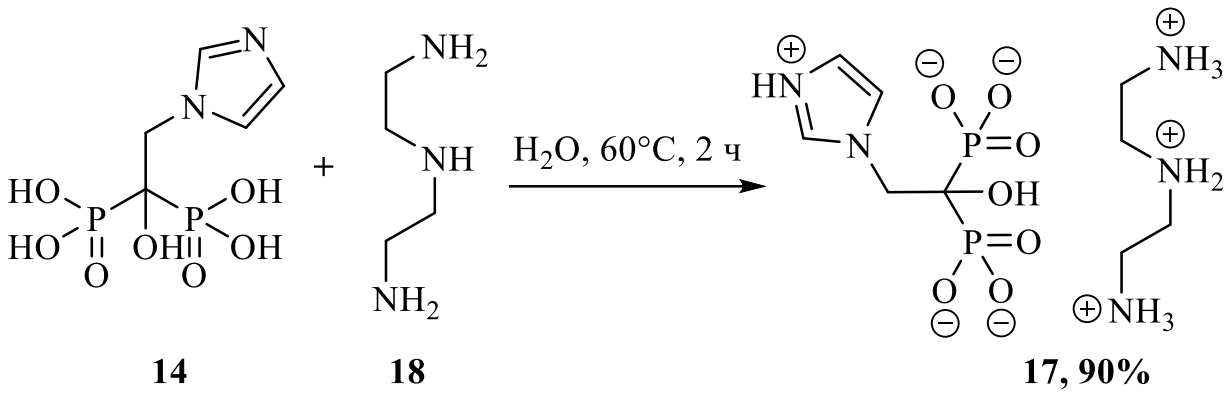


Рисунок 2.35 – Схема синтеза *золедроната серебра (**$Ag(Zol)_2$**) **16***

*Тригидрозоледронат диэтилентриамина (**DETAZol**) **17***

Схема синтеза соли **DETAZol 17** приведена на рисунке 2.36. Тригидрозоледронат диэтилентриамина получали путём смешения водных растворов: моногидрата золедроновой кислоты **14** 8 мл (145 мг, 0,5 ммоль) и дэтилентриамина **18** 2 мл (51,5 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор выдерживали при температуре 60°C в течении 2 часов. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении до 5 мл при той же температуре, после добавляли 25 мл изопропилового спирта и оставляли перемешиваться на 12 часов. Выпавший белый осадок отфильтровывали и сушили в вакуумном шкафу при 70°C и 100 мбар. Полученный осадок соли **17** гигроскопичен. Выход соли **17** составил 90%. ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 8,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 2,96 (t, J = 5,9 Гц, 4H), 2,79 (t, J = 5,9 Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 136,16; 123,57; 119,34; 72,68 (t, J = 125,0 Гц); 52,89; 45,12; 38,41. ^{31}P ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 14,38 – 14,14 (m). В исследуемых условиях не удалось получить пригодный монокристалл для установления пространственного строения вследствие гигроскопичности синтезированной соли **17**.

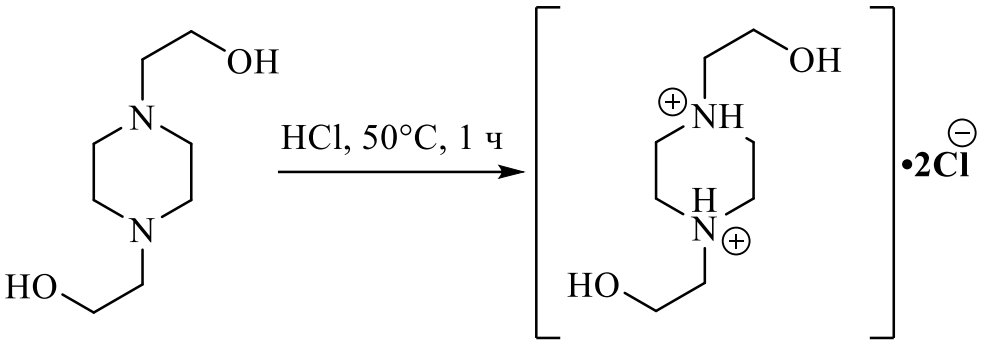


14 **18** **17, 90%**

Рисунок 2.36 – Схема синтеза тригидрозоледроната диэтилентриамина (**DETAZol**) **17**

*Дигидрохлорид 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa•2HCl**) **19***

Схема синтеза дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19** представлена на рисунке 2.37. Синтез соли осуществлялся путём растворения 174 мг (1 ммоль) 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина в 3 мл 6М соляной кислоты. Полученный раствор выдерживали 1 час при 50°С, затем концентрировали до половины от исходного объёма, после раствор охлаждали до 4-5°С и выдерживали при заданной температуре 12 часов. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и дважды перекристаллизовывали из смеси метанол–вода (50:50). Выход составил 180 мг (73 %). ^{1}Н ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 3,91 (t, J = 5,6 Гц, 4Н); 3,72 (s, 8Н) 3,41 (t, J = 5,6 Гц). ^{13}С ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 48,48; 54,74; 58,00.



15 **19, 73%**

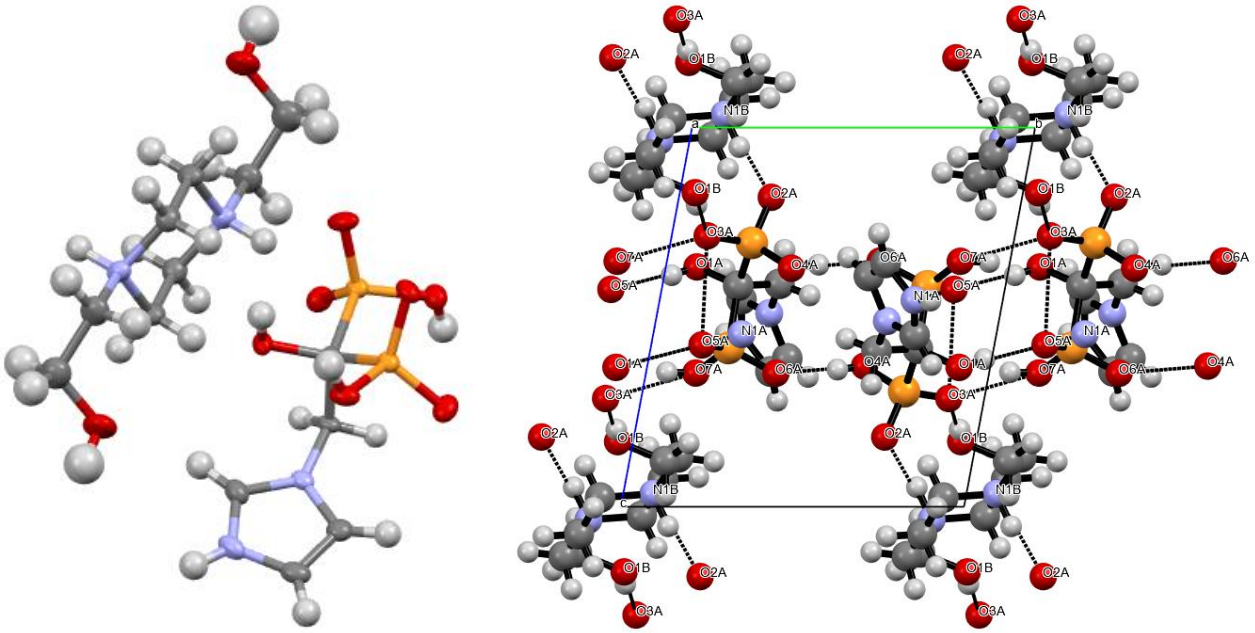
Рисунок 2.37 – Схема синтеза дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa•2HCl**) **19**

Полученная соль дигидрозоледронат 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13** кристаллизуется в триклинной сингонии, пространственной группе P-1, Z=2. Параметры элементарной ячейки, следующие: a = 8.5471(4) Å, b = 9,4930(6) Å, c = 11,0362(6) Å, α = 99,987(5)°, β = 104,738(5)°, γ = 91,109(5)°, V = 850,97(8) Å^3, M = 429,28, d_x = 1,675 г/см^3. Измерено 10205 отражений, 3308 из которых были независимыми. Количество уточненных параметров

составило 203. Итоговые значения индексов расходимости: $R(F^2 > 2\,(F^2)) = 0{,}0854$, $R(F^2) = 0.0556$, $wR(F^2) = 0{,}1432$, $S = 1{,}041$.

Рентгеноструктурные данные полученной соли внесены в Кембриджский центр кристаллографических данных (www.ccdc.cam.ac.uk/structures) под номером CCDC №2472745.

Молекулярная структура синтезированной соли**,** по данным монокристальной рентгеновской дифракции, показана на рисунке 2.38А. Молекулы соли **13** удерживаются в кристалле системой водородных связей, которая показана на рисунке 2.38Б. В таблице 2.10 приведены длины водородных связей в кристалле соли дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13**.



2.38А 2.38Б

Рисунок 2.38 – 2.38А Молекулярная структура дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13**; 2.38Б система водородных связей в кристалле дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина

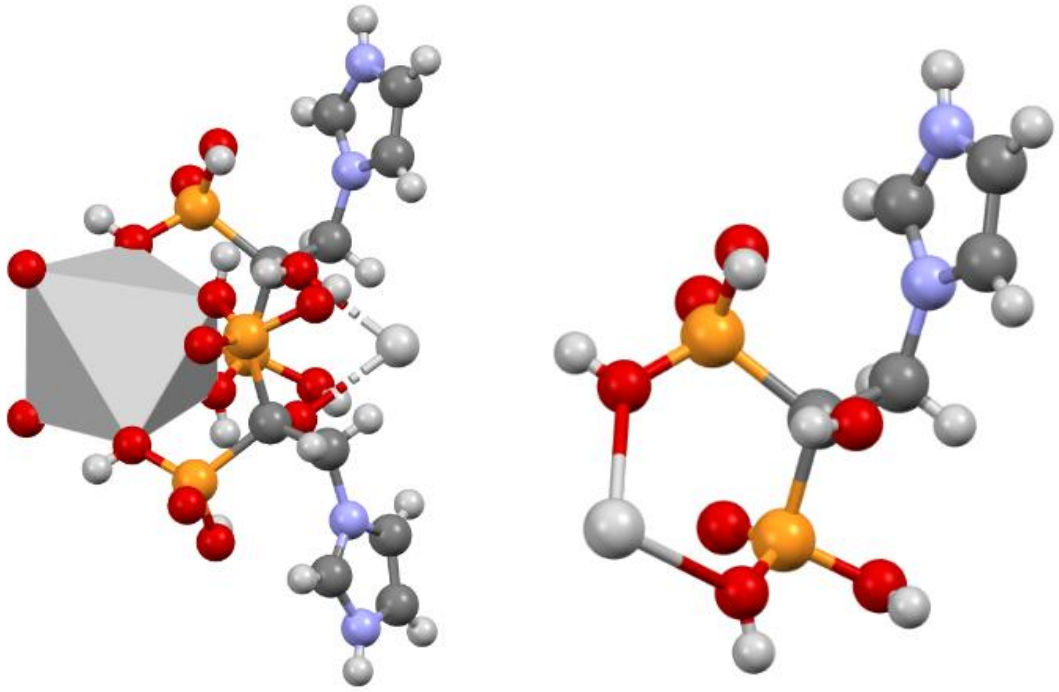
Таблица 2.10 – Длины водородных связей в кристалле дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13**

H-bond	d, Å
O1A–H1A···O5A	2,602
N1A–H1AA···O5A	2,703
O7A–H7A···O3A	2,615
O4A–H4A···O6A	2,537
O1B–H1B···O3A	2,672
N1B–H1AB···O2A	2,631
O3A···O5A	3,030

Исследуемая соль золедронат серебра (**Ag(Zol)$_2$**) **16** имеет состав **$C_{10}H_{22}N_4O_{14}P_4Ag*8.1H_2O$** и кристаллизуется в орторомбической сингонии, пространственной группе Pccn, Z=4. Параметры элементарной ячейки, следующие: a = 15,9824(8) Å, b = 14,9927(8) Å, c = 10,6525(5) Å, α = β = γ = 90°, V = 850.97(8) Å^3, M = 799,99, dx = 2,088 г/см^3.

Рентгеноструктурные данные полученной соли внесены в Кембриджский центр кристаллографических данных (www.ccdc.cam.ac.uk/structures) под номером CCDC № 2542273.

По результатам монокристальной рентгеновской дифракции соль **16** представляет собой координационный полимер (Рисунок 2.39А), на рисунке 2.39Б показан ассиметричный фрагмент полимера.



2.39А 2.39Б

Рисунок 2.39 – Молекулярная структура золедроната серебра **Ag(Zol)$_2$ 16** по данным монокристальной рентгеновской дифракции вид вдоль кристаллографической оси *a* (2.39А); ассиметричный фрагмент золедроната серебра **Ag(Zol)$_2$ 16** (2.39Б)

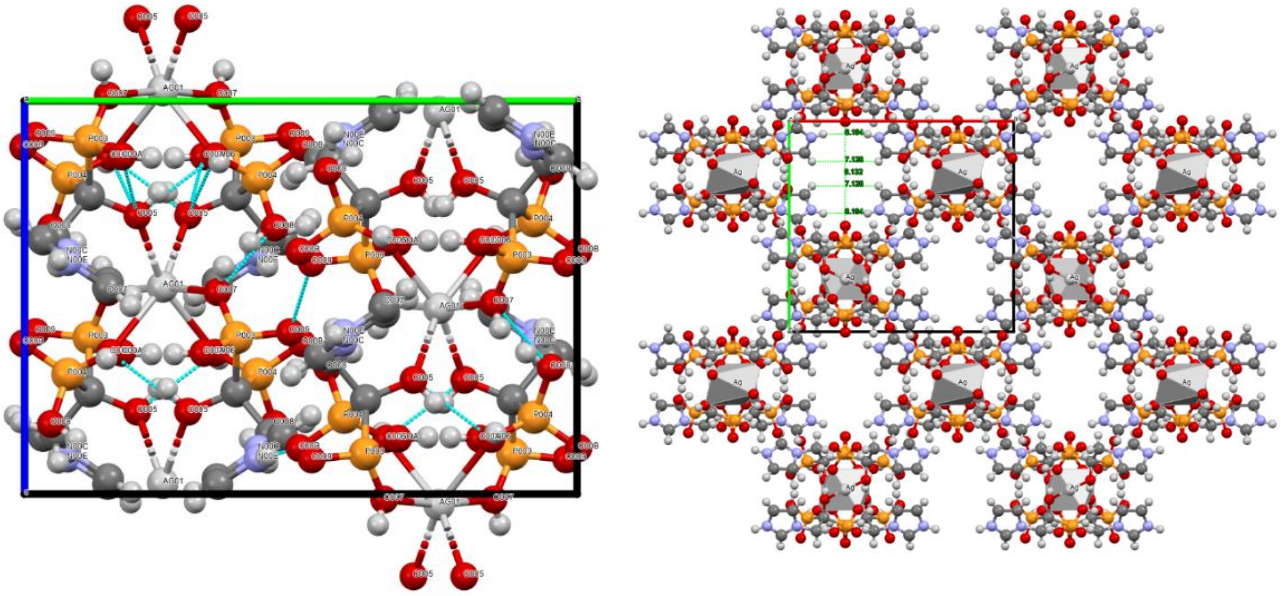
Молекулы золедроната серебра удерживаются благодаря развитой сети водородных связей (Рисунок 2.40А) и образуют пустотные каналы вдоль кристаллографической оси *c* (рисунок 2.40Б) размером 7,128 × 9,132 Å (без учёта Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов), в которых расположены молекулы воды. В таблице 2.11 показаны длины водородных связей в кристалле соли.

Таблица 2.11 – Длины водородных связей в кристалле золедроната серебра

H-bond	d, Å

Продолжение таблицы 2.11

O005–H005···O006	2.709
O00A–H00A···O005	2.618
O008–H008···O007	2.618
O009···H009···O009	2.568
N00E–H00E···O00B	2.703



2.40А 2.40Б

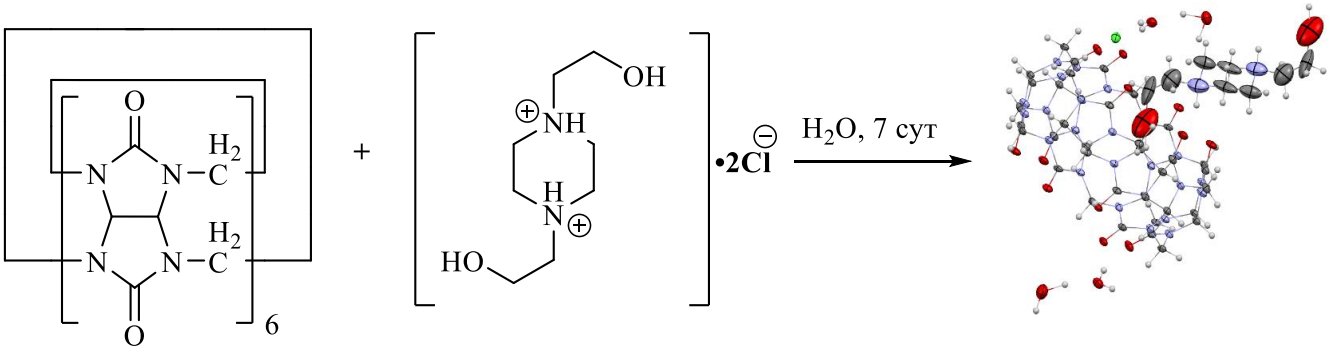
Рисунок 2.40 – Сеть водородных связей в кристалле соли **16** (2.40А); Пустотные каналы вдоль кристаллографической оси *c* в кристалле соли **16**, проекция вдоль кристаллографической оси *a* (2.40Б)

Глава 3. Синтез и исследование супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5-8,10) и бамбус[6]урила

3.1 Синтез и исследование нового супрамолекулярного комплекса на основе кукурбит[6]урила и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина

*Супрамолекулярный комплекс включения на основе кукурбит[6]урила и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa•2HCl@CB[6]) 20***

Синтез соединения **20** осуществлён по методике [141], схема синтеза представлена на рисунке 3.1. Кукурбит[6]урил (1 г, 1 ммоль) растворяли в 100 мл воды при постоянном перемешивании до полного растворения. Затем добавляли дигидрохлорид 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (0,248 г, 1 ммоль), смесь перемешивали до полного растворения. Полученный раствор отфильтровали и оставляли на открытом воздухе на 14 дней для медленного испарения растворителя. Через 5 дней наблюдалось выпадение первых кристаллов **Pipa·2HCl@CB[6] 20**, по прошествии 7 дней выпавшие кристаллы отфильтровали и высушили на воздухе. Масса полученного **Pipa·2HCl@CB[6] 20** составила 0,63 г, выход 51%. ^{1}H ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 5,59 (d, J = 15,6 Гц, 12H), 5,43 (s, 12H), 4,17 (d, J = 15,6 Гц, 12H), 3,73 (s, 8H), 3,38 – 3,30 (m, 8H). ^{13}C ЯМР (D_2O, δ, м.д.) 156,66; 156,21; 70,23; 58,23; 54,74, 51,29; 48,82.



8 **19** **20, 51%**

Рисунок 3.1 – Схема синтеза супрамолекулярного комплекса включения **Pipa•2HCl@CB[6] 20**

Элементный анализ CHN (%), рассчитанный для **CB[6]@Pipa•2HCl 20**: N – 26,24%, C – 38,06%, H – 5,12%. Найдено: N – 26,24%, C – 38,00%, H – 5,15%.

Pipa·2HCl@CB[6] 20 ($C_{44}H_{72}Cl_2N_{26}O_{22}$, M=1387,17 г/моль) кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/c$, a = 12,1074(6) Å, b = 20,3920(9) Å, c = 12,6061(5) Å, β = 112,368(2)°, V = 2878,2(2) Å^3, Z = 2.

Рентгеноструктурные данные полученной соли внесены в Кембриджский центр кристаллографических данных (www.ccdc.cam.ac.uk/structures) под номером CCDC № 2295984.

Супрамолекулярный комплекс **Pipa•2HCl@CB[6] 20** представляет собой соединение включения и кристаллизуется в моноклинной кристаллической системе с пространственной

группой симметрии $P2_1/c$. Асимметричный элемент содержит половину молекулы-хозяина **CB[6] 8**, половину молекулы-гостя **Pipa•2HCl 19**, один хлорид-анион и четыре молекулы сольватной воды. Молекулярная структура показана на рисунке 3.2.

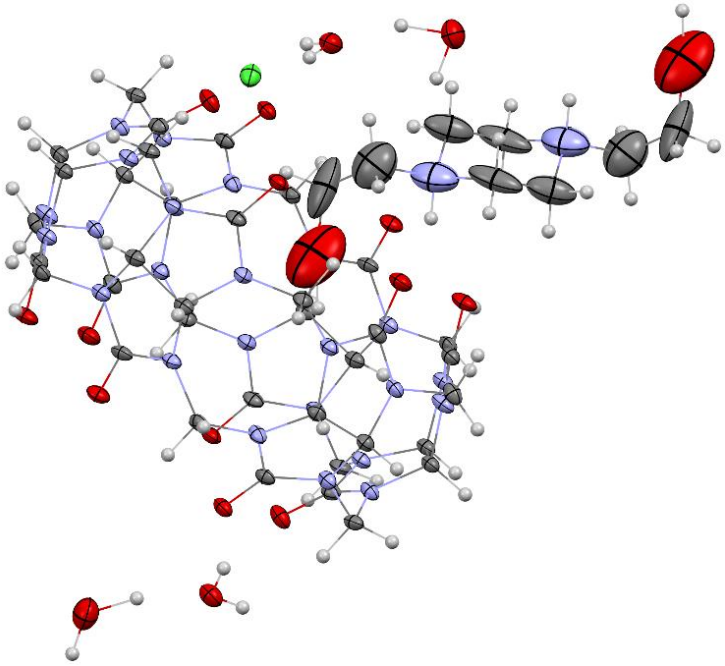
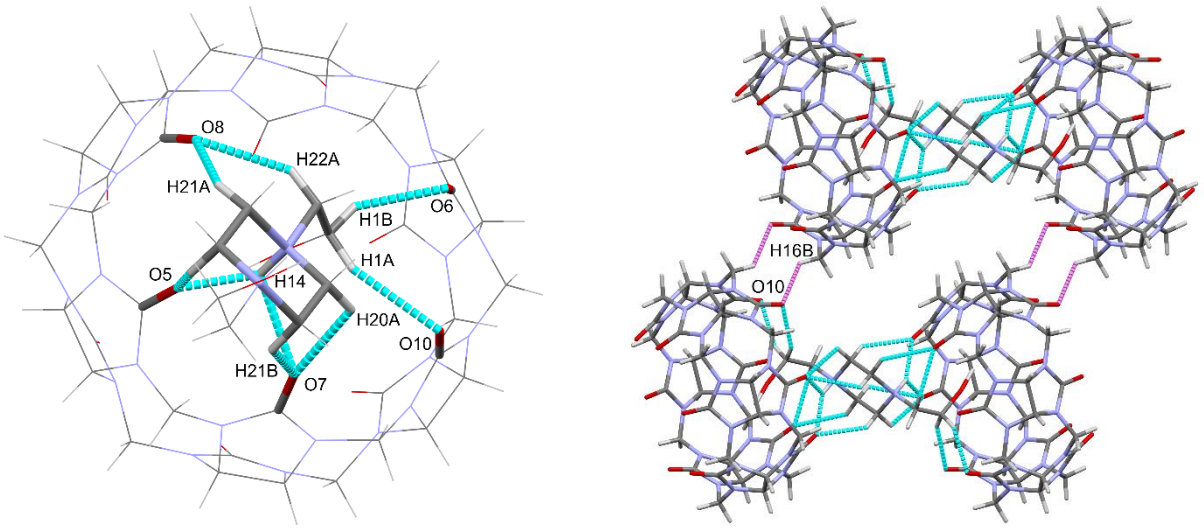


Рисунок 3.2 – Молекулярная структура **Pipa•2HCl@CB[6] 20** по даннымонокристальной рентгеновской дифракции. Тепловые эллипсоиды показаны с вероятностью 30% для гостевой молекулы и с вероятностью 50% для остальных атомов.

Молекулы-гости, **Pipa•2HCl 19**, расположены между порталами соседних молекул **CB[6] 8**. Метиленовые и NH–группы молекул–гостей **Pipa•2HCl 19** участвуют во множестве взаимодействий C-H···O и N-H···O с пятью из шести карбонильных групп хозяина **CB[6] 8** (Рисунок 3.3А). Наблюдаются два различных типа взаимодействий N–H···O с межъядерными расстояниями H···O, равными 1,919 Å и 2,524 Å, в то время как взаимодействия C–H···O в основном однородны со средним расстоянием H···O, равным 2,45 Å. Оба указанных взаимодействия соединяют молекулы **CB[6] 8** в супрамолекулярные цепочки, ориентированные вдоль кристаллографической оси *c* (Рисунок 3.3Б, Рисунок 3.4). Цепи связаны взаимодействиями C–H···O (d(H···O) = 2,646 Å) с участием метиленовых и карбонильных групп молекул **CB[6] 8** из разных цепей (Рисунок 3.4).



3.3А 3.3Б

Рисунок 3.3 – Супрамолекулярные взаимодействия в кристаллической структуре **Pipa•2HCl@CB[6] 20**: (3.3А) контакты хозяин–гость C–H···O и N–H···O (показаны синим цветом), вид вдоль кристаллографической оси *c*; (3.3Б) C-H···O контакты между супрамолекулярными цепями (показаны фиолетовым цветом), вид вдоль кристаллографической оси *b*.

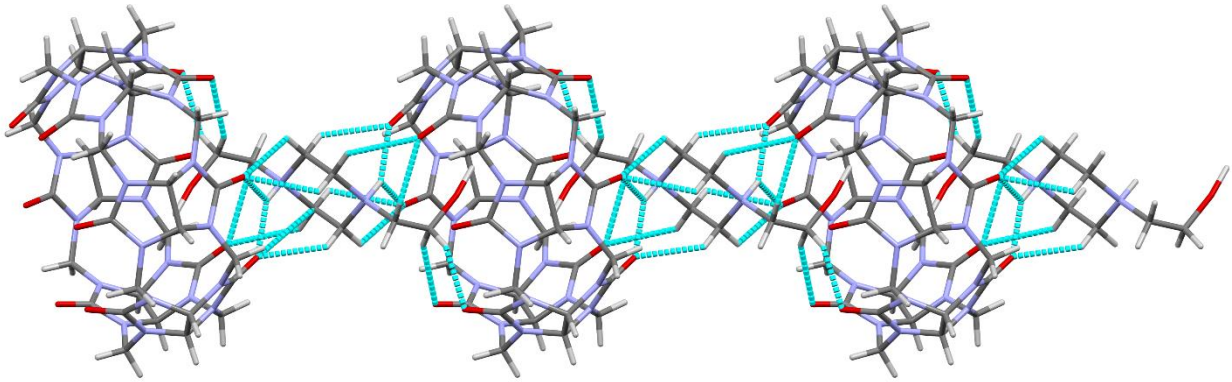


Рисунок 3.4 – Супрамолекулярная цепь **Pipa•2HCl@CB[6] 20**, образованная из молекул **CB[6] 8** и **Pipa·2HCl 19** контактами C–H···O и N–H···O, вид вдоль кристаллографической оси *b*.

Результаты, полученные с помощью дифракции рентгеновских лучей на монокристаллах, подтверждены методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса. В спектрах ЯМР ^{1}H наблюдались два дублета при 5,59 (J = 15,6 Гц) и 4,17 (J = 15,6 Гц) м.д., что указывает на сигналы аксиальных и экваториальных метиленовых протонов кукурбит[6]урила. Кроме того, идентифицирован сигнал в области 5,43 м.д., соответствующий метиновым протонам кукурбит[6]урила. Сигнал для метиленовых протонов в пиперазиновом кольце дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина проявлялся в виде синглета при 3,73 м.д., со сдвигом на 0,1 м.д. в область слабого поля по сравнению со свободным дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. Существенное смещение поля группы –CH_2-OH инкапсулированного

дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина на 0,47 м.д. в область слабого поля по сравнению с дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина привело к тому, что протоны метилена (–CH_2-OH) образовали мультиплетный сигнал внутри 2-гидроксиэтильной группы. На рисунке 3.5 приведены ^{1}H ЯМР спектры исходных соединений и полученного супрамолекулярного комплекса.

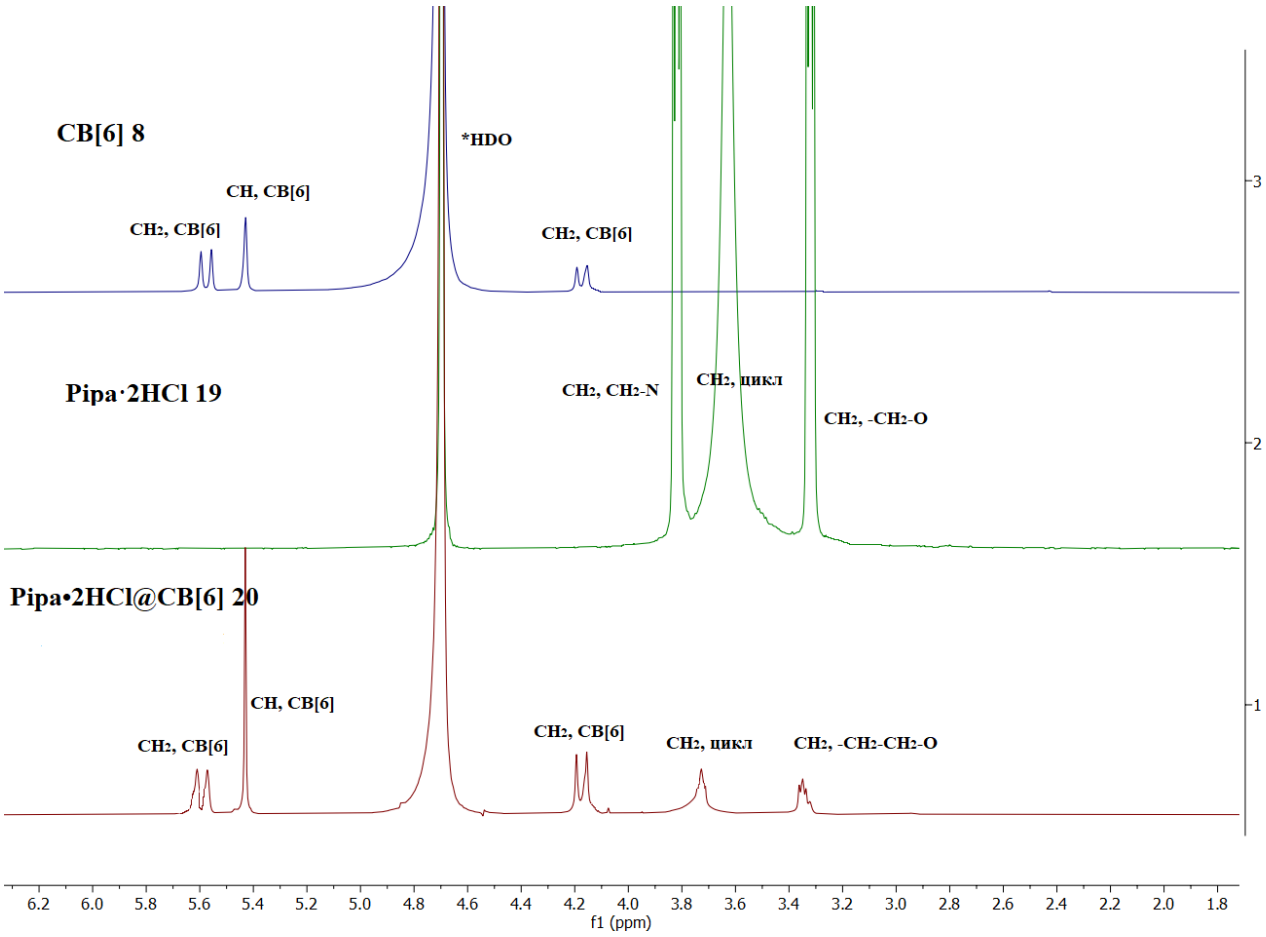


Рисунок 3.5 – Сравнительные ^{1}H ЯМР-спектры исходных **CB[6] 8** и **Pipa·2HCl 19** и синтезированного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20**

В спектре ЯМР ^{13}C **Pipa•2HCl@CB[6] 20** (Рисунок 3.6) два отличительных сигнала при 156,21 и 156,66 частях на миллион соответствуют карбонильным атомам углерода. Это расщепление сигнала позволяет предположить, что один из порталов кукурбит[6]урила испытывает более сильные взаимодействия с молекулой-гостем. Дополнительные сигналы при 70,23 и 51,29 м.д связаны с метиновыми и метиленовыми атомами углерода кукурбит[6]урила соответственно.

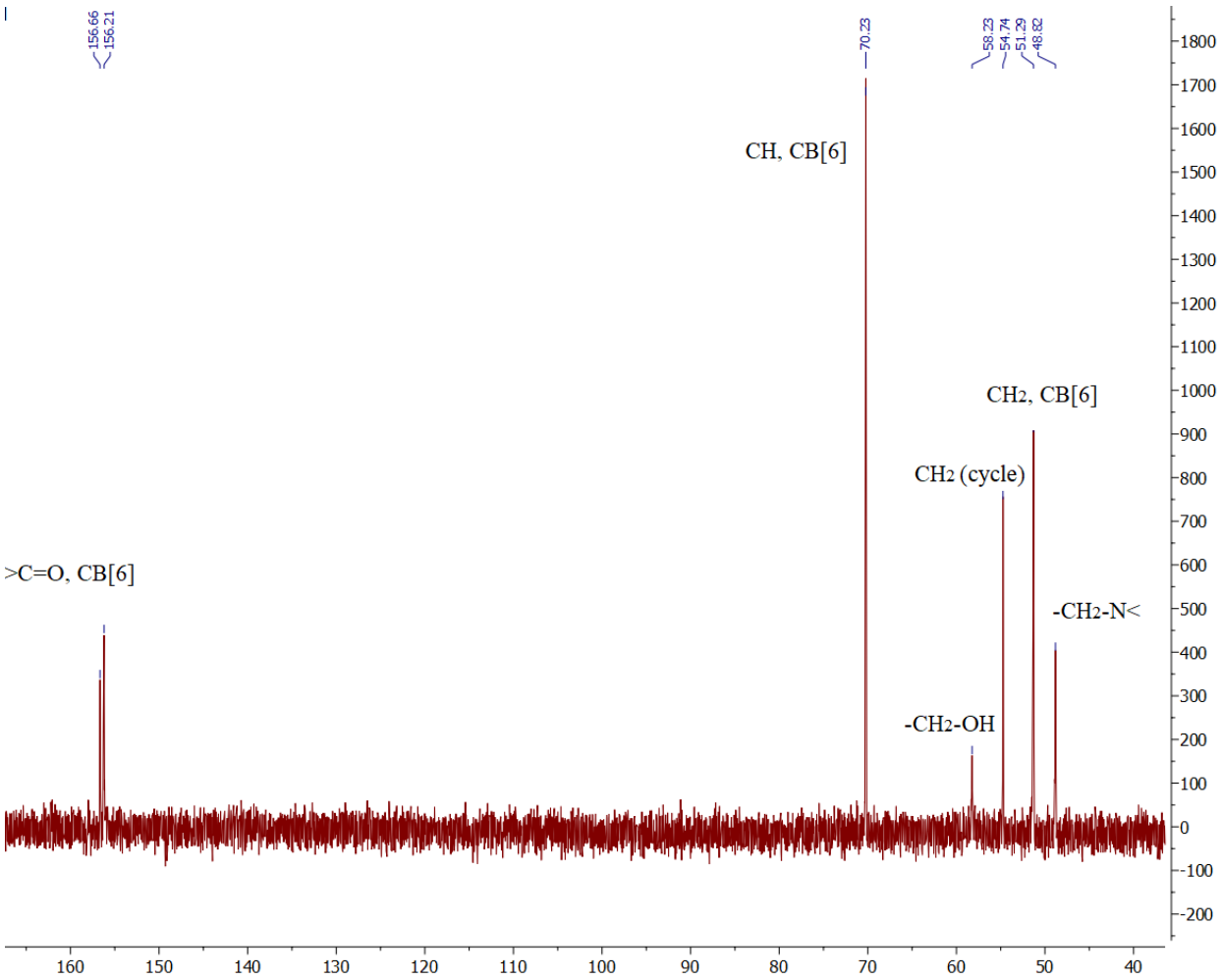


Рисунок 3.6 – ^{13}C ЯМР-спектр супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20**

Для инкапсулированной молекулы дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина наблюдались сигналы при 54,74 м.д. для $–CH_2-N <$ и при 48,82 м.д. для метиленовых атомов углерода пиперазинового кольца. Примечательно, что эти сигналы демонстрировали химические сдвиги на 0,34 м.д. и 0,23 м.д. соответственно в более слабом поле по сравнению с несвязанным дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. На рисунке 3.7 приведены ^{13}C ЯМР спектры сравнения исходных соединений и полученного комплекса.

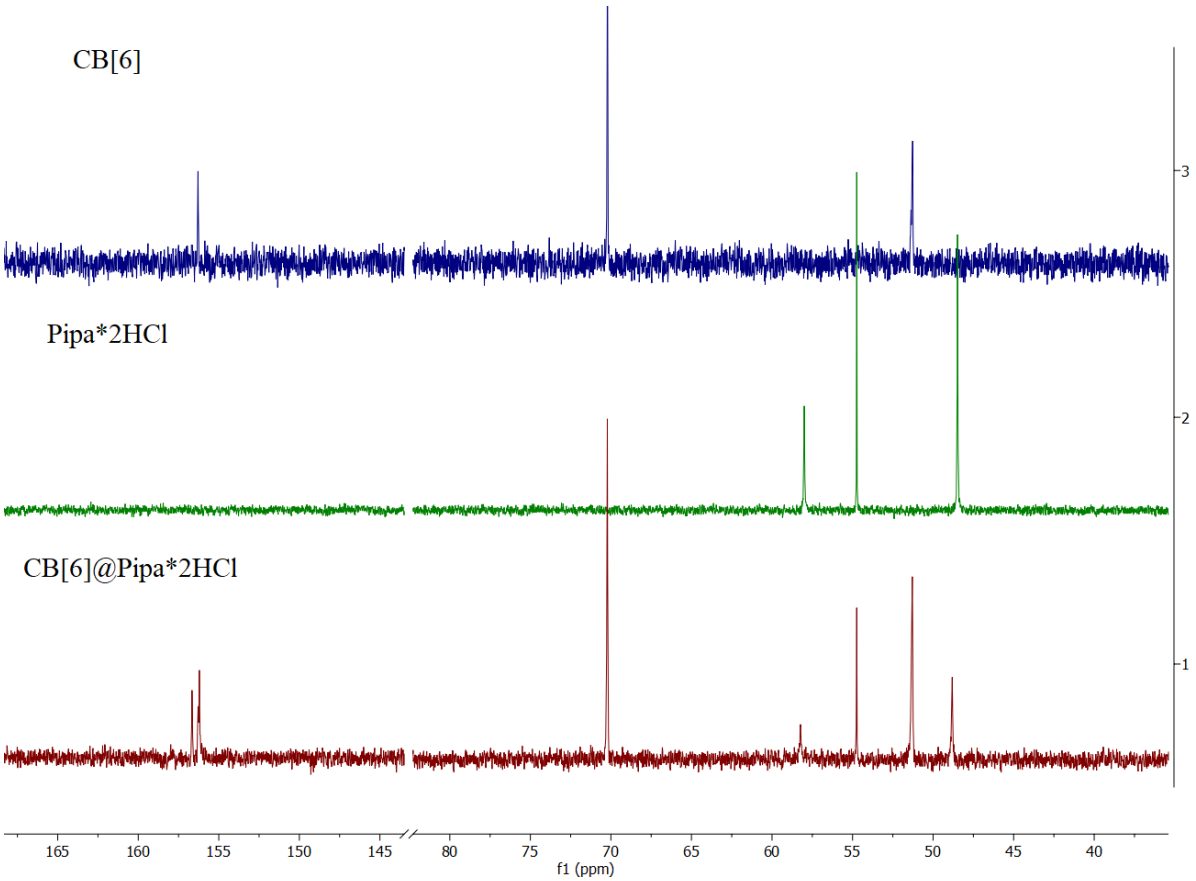


Рисунок 3.7 – Сравнительные ^{13}C ЯМР-спектры исходных **CB[6] 8** и **Pipa·2HCl 19** и синтезированного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20**

Результаты ЯМР-спектроскопии убедительно свидетельствуют о комплексообразовании и локализации молекулы-гостя (дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19**) на порталах кукурбит[6]урила **8**.

ИК-спектр **Pipa•2HCl@CB[6] 20** (Рисунок 3.8) имеет сложный профиль, что затрудняет однозначную интерпретацию сигналов. Однако сравнительный анализ ИК-спектров исходных **CB[6] 8** и **Pipa·2HCl 19** и полученного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** показывает расщепление полосы поглощения, соответствующей валентным колебаниям карбонильных групп кукурбит[6]урила, а также их заметный сдвиг на 36 $см^{-1}$ и 12 $см^{-1}$ в сторону коротковолнового диапазона. Расщепление полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп свидетельствует о наличии в супрамолекулярном комплексе двух групп неэквивалентных карбонильных групп, что подтверждается данными рентгеновской дифракции монокристалла. Полоса поглощения при 1684 $см^{-1}$ соответствует пяти из шести карбонильных групп, которые чувствительны к взаимодействию с дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина.

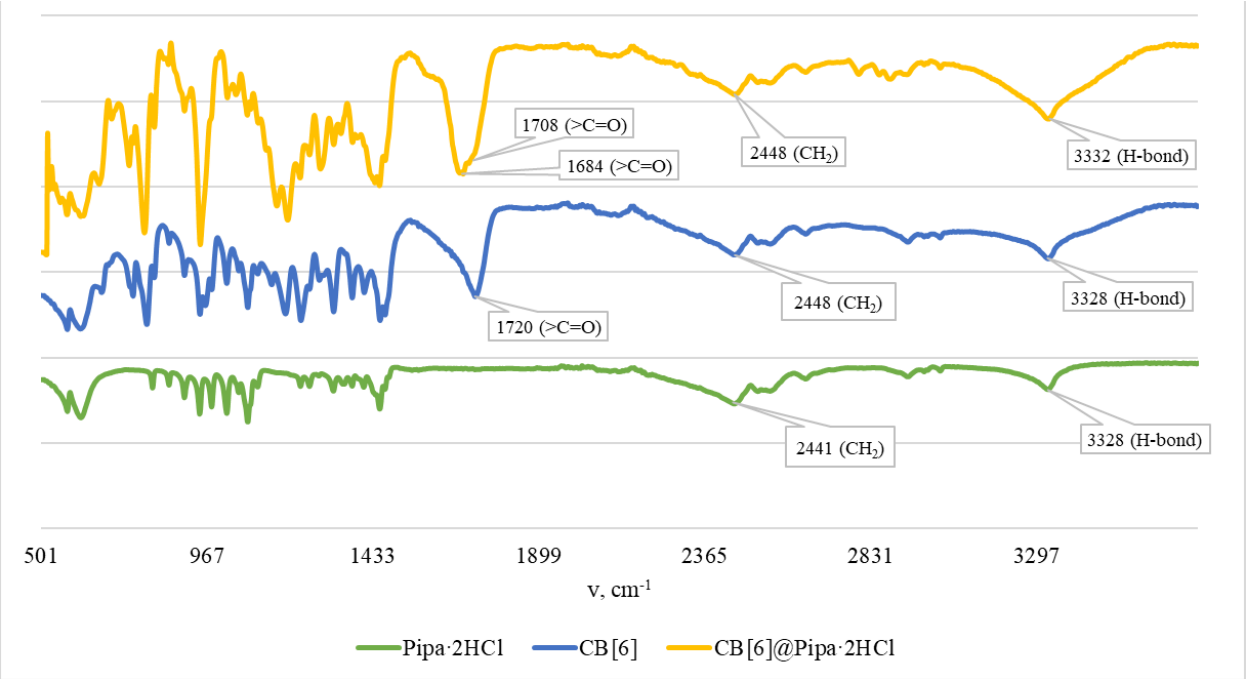


Рисунок 3.8 – Сравнительный анализ ИК-спектров полученного супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** и исходных **CB[6] 8** и **Pipa·2HCl 19**

Для оценки термостабильности полученного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** проведён TG-анализ для исходных веществ **CB[6] 8** и **Pipa·2HCl 19**, а также синтезированного комплекса, охватывающего диапазон температур 30-800°C в атмосфере инертного азота (Рисунок 3.9). Результаты показали, что термическая стабильность инкапсулированного дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19** выше на 55°C по сравнению с несвязанным дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19**. Однако следует отметить, что общий профиль кривой TG полученного комплекса совпадает с профилем кривой TG исходного кукурбит[6]урила. Хотя, разложение комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** происходит при температуре 473°C, что на 44°C ниже, чем разложение свободного кукурбит[6]урила. Значительное повышение термостабильности **Pipa·2HCl 19** в составе комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** обусловлено тем, что он находится в полости кукурбит[6]урила и удерживается за счет межмолекулярных нековалентных связей.

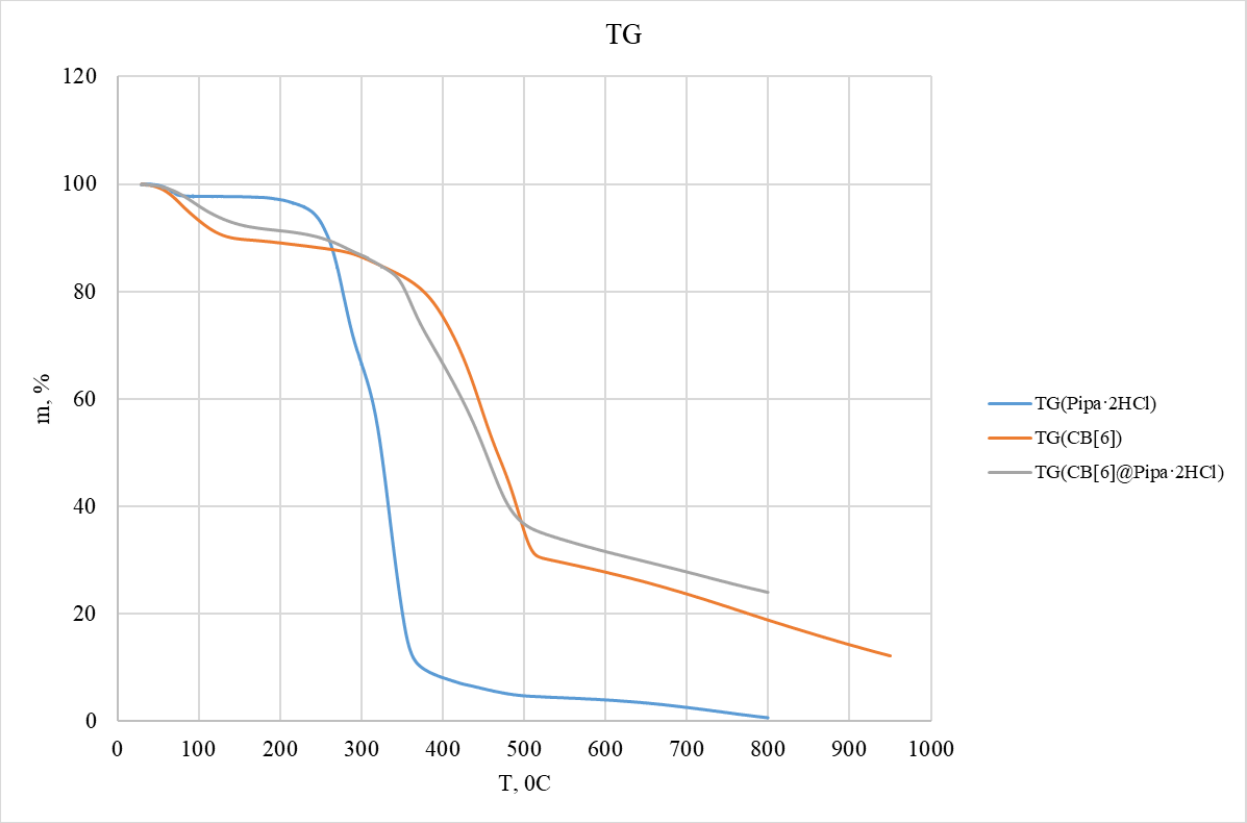


Рисунок 3.9 – TG-кривые исходных **CB[6] 8**, **Pipa·2HCl 19** и синтезированного супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20**

Комплекс физико-химических исследований синтезированного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** однозначно показывает образование супрамолекулярного комплекса между кукурбит[6]урилом и дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазином **19** за счёт нековалентных взаимодействий между карбонильными порталами кукурбит[6]урила **8** и кватернизированными атомами азота пиперазинового кольца дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина.

3.2 Исследование реакции образования супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=6-8,10) и солей золедроновой кислоты в растворе

Опираясь на полученные данные об образовании супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** и учитывая способность кватернизированного 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина образовывать супрамолекулярные комплексы с **CB[6] 8**, предприняты попытки вовлечь в реакцию комплексообразования **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12** с синтезированными ранее дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **Pipa(Zol)$_2$ 13** и тригидрозоледронатом диэтилентриамина **DETAZol 17** (См. раздел 2.3.1). Однако, в изучаемых условиях выделить целевые продукты не удалось. В случае реакции **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12** с дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **13** в условиях кристаллизации в первую очередь наблюдается кристаллизация исходной соли **13**, так как её растворимость в воде

весьма ограничена. В случае реакции **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12** с тригидрозоледронатом диэтилентриамина **17** в условиях кристаллизации наблюдали образование вязкой маслообразной жидкости, что обусловлено гигроскопичностью исходной соли **17**. Для изучения способности к комплексообразованию **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12** с дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **13** и тригидрозоледронатом диэтилентриамина **17** в растворе регистрировали методами ^{1}H и ^{31}P ЯМР.

Общая методика эксперимента

Брали 0,5 мл раствора тригидрозоледроната диэтилентриамина **17** (или дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13** (C=55 мг/мл)) в D_2O (C=91,85 мг/мл), затем к этому раствору добавляли навеску **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12**, и обрабатывали полученный раствор в ультразвуковой ванне (60 мин, 70°C, 80 кГц). После чего записывали ^{1}H и ^{31}P ЯМР-спектры. На рисунке 3.10 приведена общая схема реакции между **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12** тригидрозоледронатом диэтилентриамина **17**.

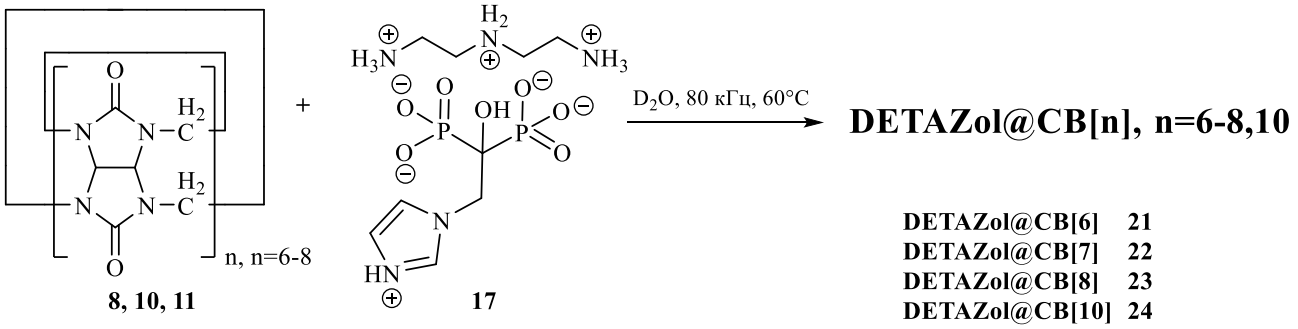
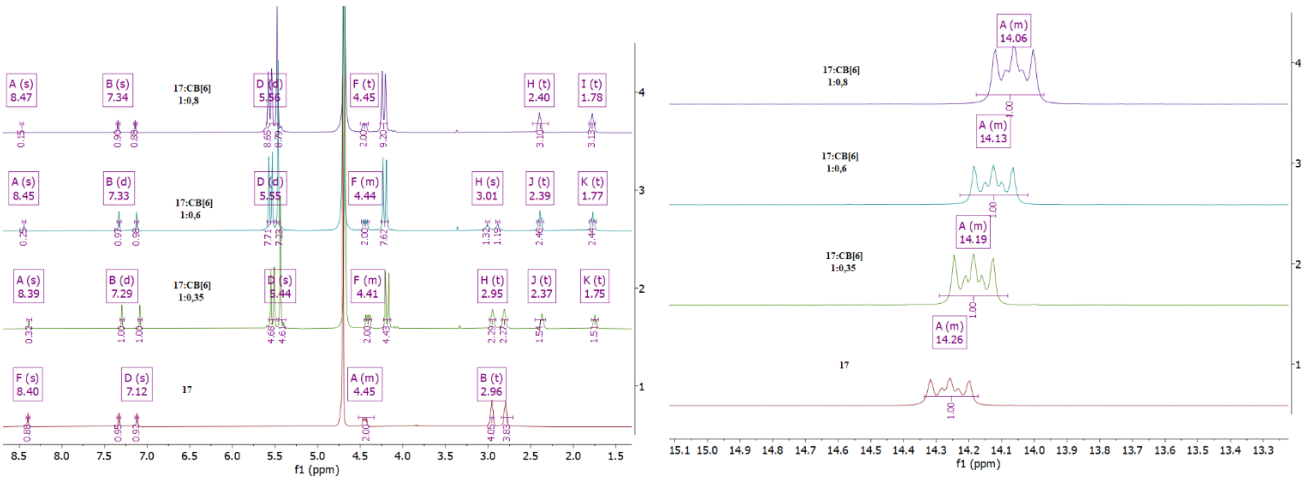


Рисунок 3.10 – Общая схема реакции между **CB[n]** (n=6-8,10) **8,10-12** тригидрозоледронатом диэтилентриамина **17**

На рисунках 3.11А и 3.11Б приведены ^{1}H и ^{31}P ЯМР спектры, соответственно, реакционной смеси **CB[6] 8** и тригидрозоледронатом диэтилентриамина **17** в D_2O для различных соотношений соль **17** : **CB[6] 8**.



3.11А 3.11Б

Рисунок 3.11 – ^{1}H (3.11А) и ^{31}P (3.11Б) ЯМР-спектры реакционной смеси **CB[6] 8** и тригидрозоледронатом диэтилентриамина **17**

Из результатов ЯМР-эксперимента (Рисунок 3.11А) видно образование супрамолекулярного комплекса по смещению сигналов кватернизированного диэтилентриамина в область более сильного поля на 0,56 и 1 м.д., где соотношение **CB[6] 8** и соли **17** составляет 1:1, в ^{31}P ЯМР-спектрах видно смещение сигнала на 0,2 м.д в область сильного поля, что также говорит об образовании супрамолекулярного комплекса в растворе. Полученные данные подтверждены МС-спектрометрией (Рисунок 3.12), где найден двузарядный молекулярный ион *m/z* 550,8 Да (вычислено **$C_4H_{15}N_3^{2+}$@CB[6] 21** – $[C_4H_{13}N_3@CB[6]+2H^+][M+2H^+]$ – 550,8 Да), отвечающий составу **CB[6] 8** и соли **17** составляет 1:1. В масс-спектрах в режиме отрицательной ионизации найден однозарядный молекулярный ион *m/z* 271,9 Да (вычислено **$C_5H_{10}N_2O_7P_2^-$ 14** – $[C_5H_9N_2O_7P_2\text{-}H^-][M\text{-}H^-]$ – 271,9 Да), отвечающий золедроновой кислоте **14**.

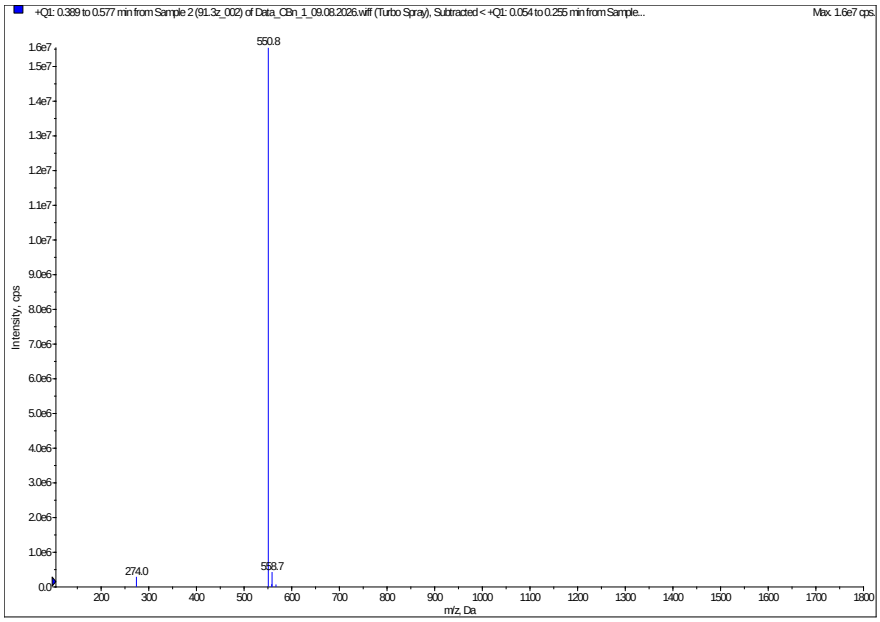


Рисунок 3.12 – Масс-спектр раствора **DETAZol@CB[6] 21** в режиме положительной ионизации

Аналогичное поведение в изучаемых условиях демонстрируют другие представители семейства **CB[n]** (n=7,8,10) **10-12**. Так, в масс-спектрах растворов соединений **DETAZol@CB[n]** (n=7,8,10) **22-24** так же найдены двузарядный молекулярный ионы, отвечающие составу **DETAZol 17** : **CB[n]** (n=7,8,10) равные 1 : 1. В таблице 3.1 представлены расчётные и найденные двузарядные молекулярные ионы для **DETAZol@CB[n]** (n=7,8,10) **22-24**. Для **22-24** в масс-спектрах в режиме отрицательной ионизации найдены однозарядные молекулярный ион *m/z* 271,9 Да (вычислено **$C_5H_{10}N_2O_7P_2^-$ 14** – $[C_5H_9N_2O_7P_2\text{-}H^-][M\text{-}H^-]$ – 271,9 Да), отвечающие золедроновой кислоте **14**.

Таблица 3.1 – Расчётные и найденные двузарядные молекулярные ионы для **DETAZol@CB[n]** (n=7,8,10) **22-24**

DETAZol@CB[n]	*m/z* расчётные	*m/z* найденные
DETAZol@CB[7] 22	633,7	633,7
DETAZol@CB[8] 23	716,6	716,6
DETAZol@CB[10] 24	882,5	882,5

Аналогичный ЯМР-эксперимент проведён для **CB[6-8,10]** и дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. На рисунке 3.13 приведена общая схема реакции между **CB[n]** (n=6-8) **8, 10, 11** и дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13**.

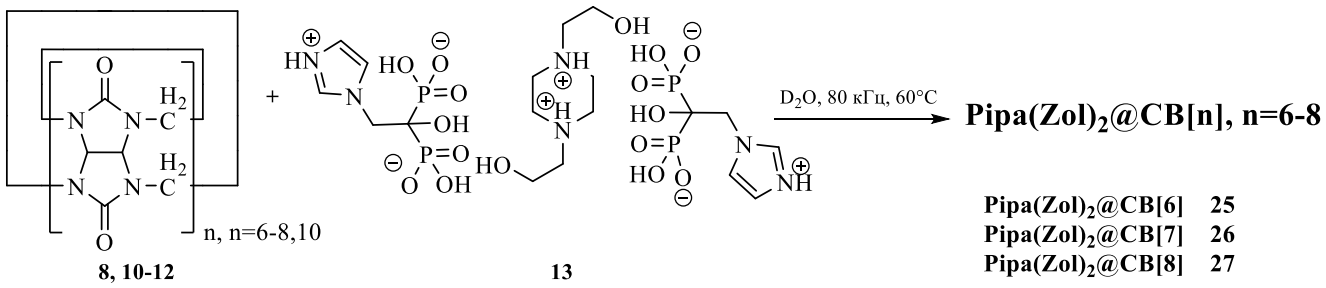
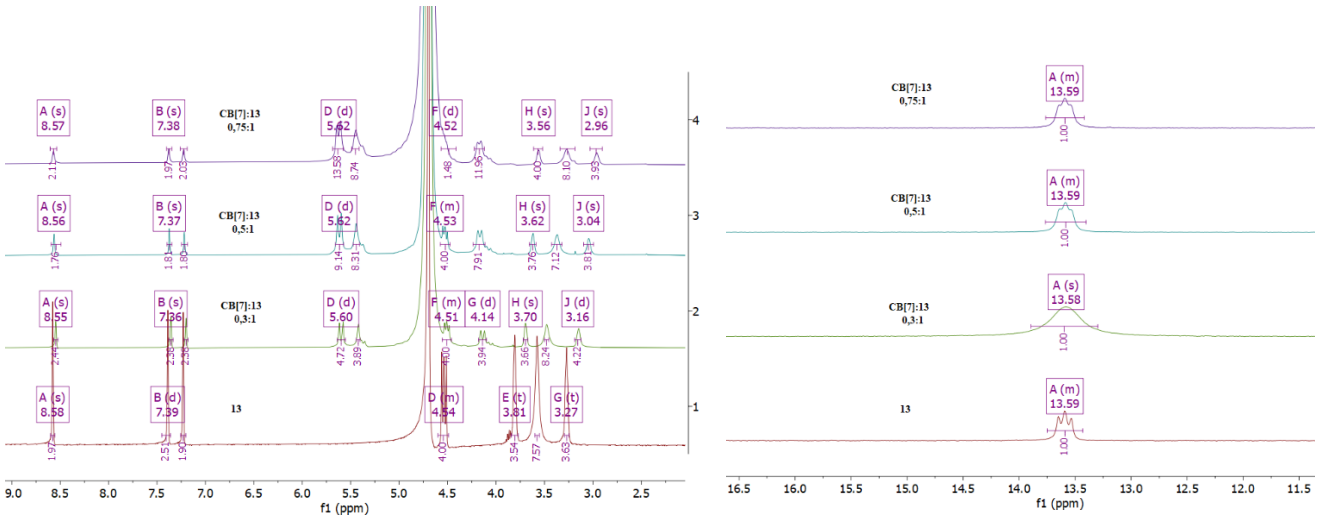


Рисунок 3.13 – Общая схема реакции между **CB[n]** (n=6-8,10) **8, 10, 11** дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина (**Pipa(Zol)$_2$**) **13**

На рисунках 3.14А и 3.14Б приведены ^{1}H и ^{31}P ЯМР спектры, соответственно, реакционной смеси **CB[7] 10** с дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **13** в D_2O для различных соотношений соль **13** : **CB[7] 11**.



3.14А 3.14Б

Рисунок 3.14 – ^{1}H (3.14А) и ^{31}P (3.14Б) ЯМР спектры реакционной смеси **CB[7]** и дигидрозоледронатом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **13**

^{1}H ЯМР-спектр (Рисунок 3.14А) чётко показывает образование супрамолекулярного комплекса по смещению сигналов метиленовых групп гидроксиэтильного фрагмента кватернизированного 1,4-бис(2-идроксиэтил)пиперазина в область более сильного поля на 0,25 и 0,31 1 м.д. и на 0,3 м.д. для пиперазинового кольца, где соотношение **CB[7] 11** и соли **13** составляет 1:1, показывают образование супрамолекулярного комплекса состава 1:1 **CB[7] 11** и соли дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **13** соответственно. Полученные данные подтверждены масс-спектрометрией, где найден двузарядный молекулярный ион *m/z* 669,7 Да (вычислено **$C_8H_{20}N_2O_2^{2+}$@CB[7] 26** – [$C_8H_{18}N_2O_2$@CB[7]+2H^+][M+2H^+] – 669,7 Да), отвечающий составу **CB[7] 11** и соли **13** составляет 1:1. В масс-спектрах в режиме отрицательной ионизации найден однозарядный молекулярный ион *m/z* 271,9 Да (вычислено **$C_5H_{10}N_2O_7P_2^-$ 14** – [$C_5H_9N_2O_7P_2$-H^-][M-H^-] – 271,9 Да), отвечающий золедроновой кислоте **14**.

Аналогичное поведение в изучаемых условиях демонстрируют другие представители семейства **CB[n]** (n=6,8) **8, 11**. Так, в масс-спектрах растворов соединений **Pipa(Zol)$_2$@CB[n]** (n=6,8) **25, 27** так же найдены двузарядный молекулярный ионы, отвечающие составу **Pipa(Zol)$_2$ 13** : **CB[n]** (n=6, 8) равные 1 : 1. В таблице 3.2 представлены расчётные и найденные двузарядные молекулярные ионы для **Pipa(Zol)$_2$@CB[n]** (n=6,8) **25, 27**. Для **25, 27** в масс-спектрах в режиме отрицательной ионизации найдены однозарядные молекулярный ион *m/z* 271,9 Да (вычислено $C_5H_{10}N_2O_7P_2^-$ **14** – [$C_5H_9N_2O_7P_2$-H^-][M-H^-] – 271,9 Да), отвечающие золедроновой кислоте **14**.

Таблица 3.2 – Расчётные и найденные двузарядные молекулярные ионы для **Pipa(Zol)$_2$@CB[n]** (n=6,8) **25, 27**

Pipa(Zol)$_2$@CB[n]	*m/z* расчётные	*m/z* найденные

Продолжение таблицы 3.2

Pipa(Zol)$_2$@CB[6]	586,1	586,1
Pipa(Zol)$_2$@CB[8]	752,3	752,3

В изучаемых условиях не удалось установить образование супрамолекулярного комплекса в растворе состава **Pipa(Zol)$_2$@CB[10]**. Вероятно, установленный экспериментальный факт связан с весьма ограниченной растворимостью **CB[10] 12** в растворе дигидрозоледроната 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина или ограниченной растворимостью образовавшего супрамолекулярного комплекса в D_2O.

3.3 Синтез и исследование линейных супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7) и бамбус[6]урила

3.3.1 Синтез и физико-химические свойства линейных внешне связанных супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7) и бамбус[6]урила

*Общая методика синтеза супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7) и золедроната серебра **16**. Способ **I**.*

В 15 мл воды растворили 2 ммоль кукурбит[n]урила (**CB[5] 9** 166 мг или **CB[7] 10** 232,4 мг) при температуре 80°C, к этому раствору добавили 2 ммоль (160 мг) золедроната серебра **16** в 5 мл воды. Схема синтеза представлена на рисунке 3.15. Полученный раствор перемешивали в течении 2 часов при температуре 80°C. В течении этого времени наблюдали выпадение светло-бежевого осадка. После истечения 2 часов, смесь охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали и высушивали на воздухе. Выход супрамолекулярных комплексов составил для **CB[5]** – 243 мг (85%), **CB[7]** – 358 мг (89%).

Элементный анализ супрамолекулярного комплекса **CB[5]** и золедроната серебра показал содержание: H – 3,84 %, C – 30,82 %, N – 21,62 %, O – 28,81 %; расчётные значения: H – 3,86 %, C – 30,85 %, N – 21,59 %, O – 28,79 %. Рентгенофлюоресцентный анализ показал содержание: P – 7,98 %, Ag – 6,97 %; расчётное значение: P – 7,97 %, Ag – 6,94 %. Исходя из данных элементного и ренгенофлюоресцентного анализов установлена эмририческая формула комплекса **28** – $C_{40}H_{60}N_{24}O_{28}P_4Ag$.

Элементный анализ супрамолекулярного комплекса **CB[7]** и золедроната серебра показал содержание: H – 4,18 %, C – 31,51 %, N – 22,59 %, O – 29,97 %; расчётные значения: H – 4,15 %, C – 31,55 %, N – 22,65 %, O – 29,93 %. Рентгенофлюоресцентный анализ показал содержание: P – 6,28 %, Ag – 5,43 %; расчётное значение: P – 6,27 %, Ag – 5,46 %. Исходя из данных элементного и ренгенофлюоресцентного анализов установлена эмпирическая формула комплекса **29** – $C_{52}H_{82}N_{32}O_{37}P_4Ag$.

ESI-MS: Вычислено для $C_{40}H_{60}N_{24}O_{28}P_4Ag$ (**Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28**), [M+H$^+$]: 1556,2 Да, найдено: m/z 1556,2 Да; вычислено для $C_{52}H_{82}N_{32}O_{37}P_4Ag$ (**Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29**), [M + H$^+$]: 1978,35 Да, найдено: m/z 1978,33 Да.

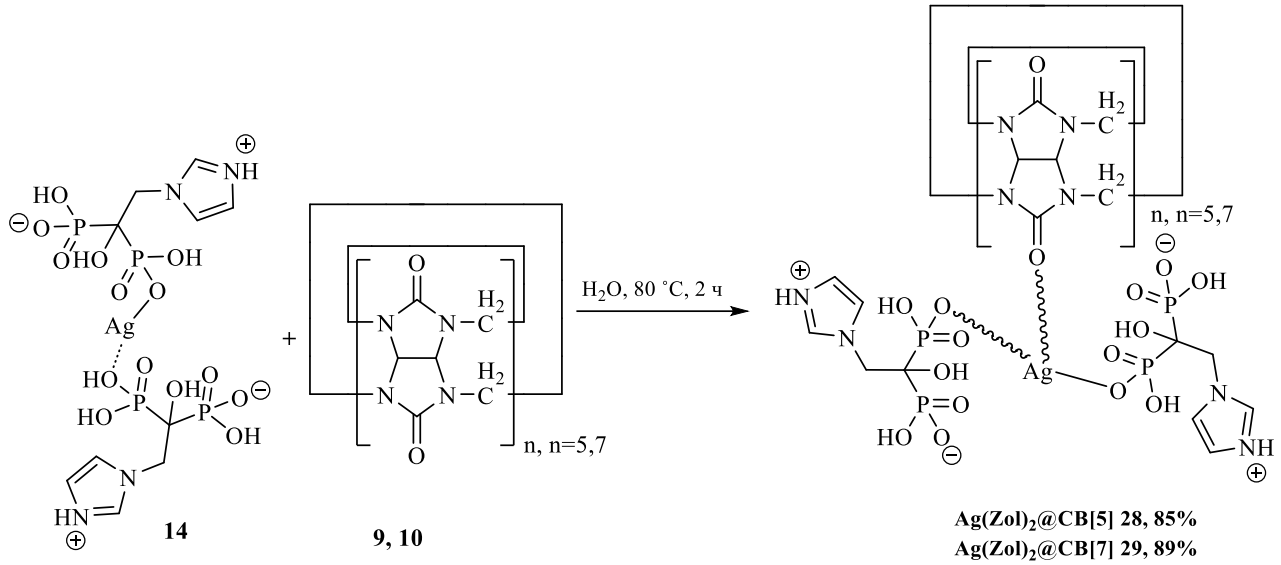
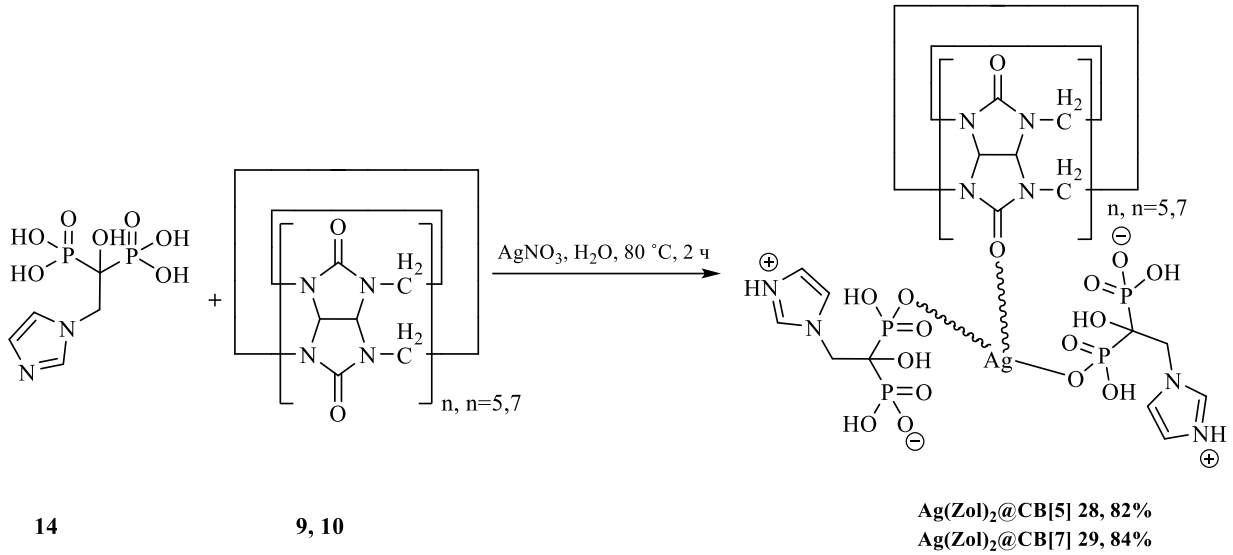


Рисунок 3.15 – Схема синтеза супрамолекулярных систем на основе на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7) и золедроната серебра **16**

*Общая методика синтеза супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7), нитрата серебра и золедроновой кислоты **14**. Способ **II** («one pot»).*

Синтез осуществлён по методике [142]. Схема синтеза супрамолекулярных систем **28** и **29** методом *one pot* представлена на рисунке 3.16. В 15 мл воды растворили 290 мг (1 ммоль) моногидрата золедроновой кислоты **14** при температуре 80°С, к этому раствору добавили 5 мл водного раствора, содержащего 170 мг (1 ммоль) нитрата серебра. Полученный раствор перемешивали в течении 30 минут при температуре 80°С. Затем добавили 10 мл водного раствора содержащих 1 ммоль кукурбит[n]урила (**CB[5] 9** 83 мг или **CB[7] 10** 116,2 мг), после чего раствор моментально окрашивался в бежевый цвет. Далее смесь выдерживали при той же температуре в течении 2 часов. В течении этого времени наблюдали выпадение светло-бежевого осадка. После истечения 2 часов, смесь охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Выход супрамолекулярных комплексов составил для **CB[5]** – 124 мг (82%), **CB[7]** – 179 мг (84%). ESI-MS: Вычислено для $C_{40}H_{60}N_{24}O_{28}P_4Ag$ (**Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28**), [M+H$^+$]: 1556,2 Да, найдено: m/z 1556,2 Да; вычислено для $C_{52}H_{82}N_{32}O_{37}P_4Ag$ (**Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29**), [M + H$^+$]: 1978,35 Да, найдено: m/z 1978,33 Да.



14 **9, 10** **Ag(Zol)$_2$@CB[5] 28, 82%**
Ag(Zol)$_2$@CB[7] 29, 84%

Рисунок 3.16 – Схема синтеза супрамолекулярных систем на основе на основе кукурбит[n]урилов (n=5,7), нитрата серебра и золедроновой кислоты **14** методом *one pot*

*Синтез супрамолекулярной системы на основе бамбус[6]урила **5**, нитрата серебра и золедроновой кислоты **14** методом one pot*

Схема синтеза супрамолекулярной системы **30** на основе бамбус[6]урила **5**, нитрата серебра и золедроновой кислоты **14** методом one pot представлена на рисунке 3.17. В 15 мл смеси метанола и хлороформа (2:1 соответственно) растворили 29 мг (0,1 ммоль) моногидрата золедроновой кислоты **14** при температуре 50°С, к этому раствору добавили 5 мл метанол-хлороформной смеси (2:1 соответственно), содержащей 17 мг (0,1 ммоль) нитрата серебра. Полученный раствор перемешивали в течении 30 минут при температуре 50°С. Затем добавили 10 мл раствора (метанол/ хлороформ 2:1 соответственно) содержащего 0,1 ммоль (109,2 мг) бамбус[6]урила **5**, после чего смесь выдерживали при той же температуре в течении 1 часа. В течении этого времени наблюдали выпадение светло-бежевого осадка. После истечения 2 часов, смесь охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Выход супрамолекулярного комплекса составил 31,5 мг (42%).

Элементный анализ супрамолекулярного комплекса **BU[6]** и золедроната серебра показал содержание: H – 4,53 %, C – 35,80 %, N – 22,49 %, O – 23,87 %; расчётные значения: H – 4,54 %, C – 35,79 %, N – 22,48 %, O – 23,87 %. Рентгенофлюоресцентный анализ показал содержание: P – 7,11 %, Ag – 6,20 %; расчётное значение: P – 7,12 %, Ag – 6,19 %. Исходя из данных элементного и ренгенофлюоресцентного анализов установлена эмпирическая формула комплекса **30** – $C_{52}H_{79}N_{28}O_{26}P_4Ag$.

ESI-MS: Вычислено для $C_{52}H_{98}N_{28}O_{34}P_4Ag$ (**Ag(Zol)$_2$@BU[6] 30**), [M+H$^+$] – 1890,4 Да; Найдено *m/z* 1890,4 Да

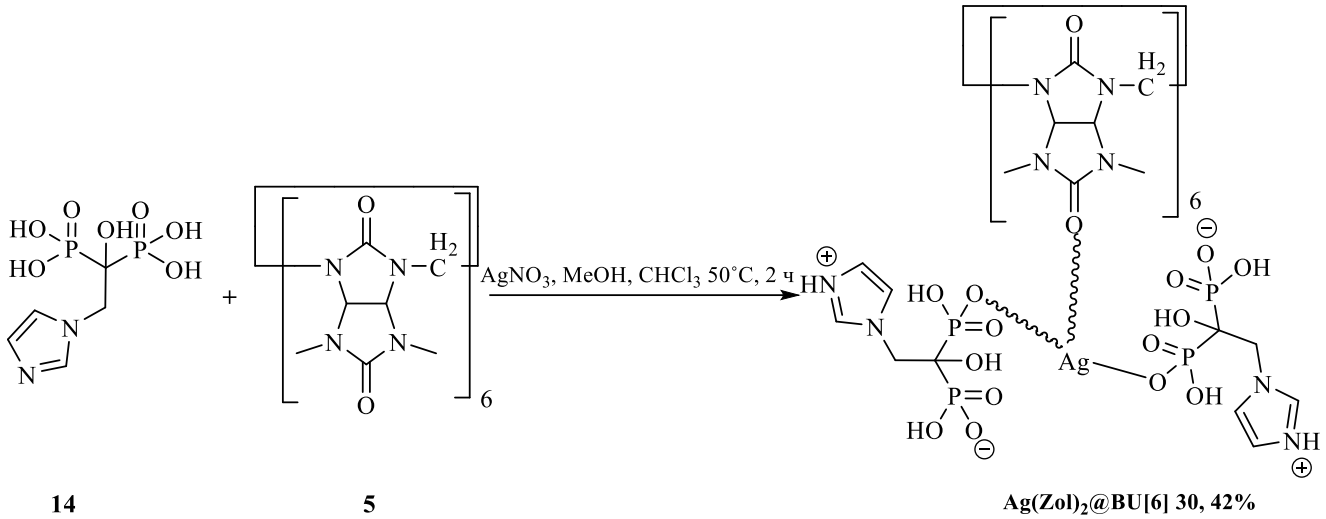


Рисунок 3.17 – Схема синтеза супрамолекулярной системы(**Ag(Zol)$_2$@BU[6] 30**) на основе на основе бамбус[6]урила **5**, нитрата серебра и золедроновой кислоты **14** методом *one pot*

На основе синтезированного нами ранее (См. раздел 2.3.1) координационного полимера – золедроната серебра **16** и **CB[n]** (n=5,7) **9**, **10** синтезированы новые линейно организованные супрамолекулярные системы **28** и **29** с выходами 85% и 89% соответственно (Рисунок 3.15). Также синтезирована линейно организованная супрамолекулярная система **30** на основе **BU[6] 5** нитрата серебра и золедроновой кислоты **14** с выходом 42%. (Рисунок 3.17). Сравнительно низкий выход супрамолекулярной системы **30** (42% против 85 и 89%) вероятно, обусловлен строением **BU[6] 5**, у которого для взаимодействия с золедронатом серебра доступно всего 4 карбонильных группы с каждой стороны макроцикла в отличии от **CB[n]** (n=5,7) **9**, **10**, где реакционно доступными являются 5 и 7 карбонильных групп с каждой стороны макроциклов соответственно.

В ИК-спектре супрамолекулярного комплекса **28** (Рисунок 3.18) найдена характеристическая полоса поглощения при 1725 см$^{-1}$, отвечающая валентным колебаниям карбонильных групп **CB[5]**, которая смещена в длинноволновую область на 11 см$^{-1}$ относительно несвязанного **CB[5] 9**.

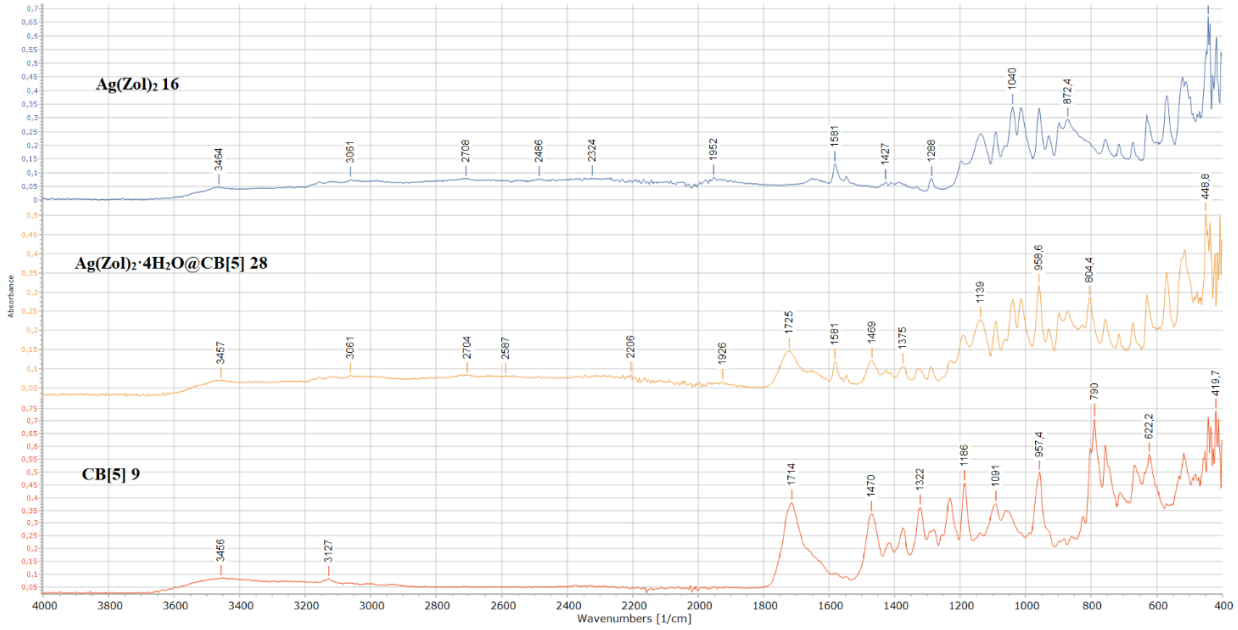


Рисунок 3.18 – Сравнительный ИК-спектр супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28**, **Ag(Zol)$_2$ 16** и **CB[5] 9**

В ИК-спектре (Рисунок 3.19) супрамолекулярного комплекса **29** найдена характеристическая полоса поглощения при 1722 см$^{-1}$, отвечающая валентным колебаниям карбонильных групп **CB[7]**, которая смещена в длинноволновую область на 8 см$^{-1}$ относительно несвязанного **CB[7] 10**.

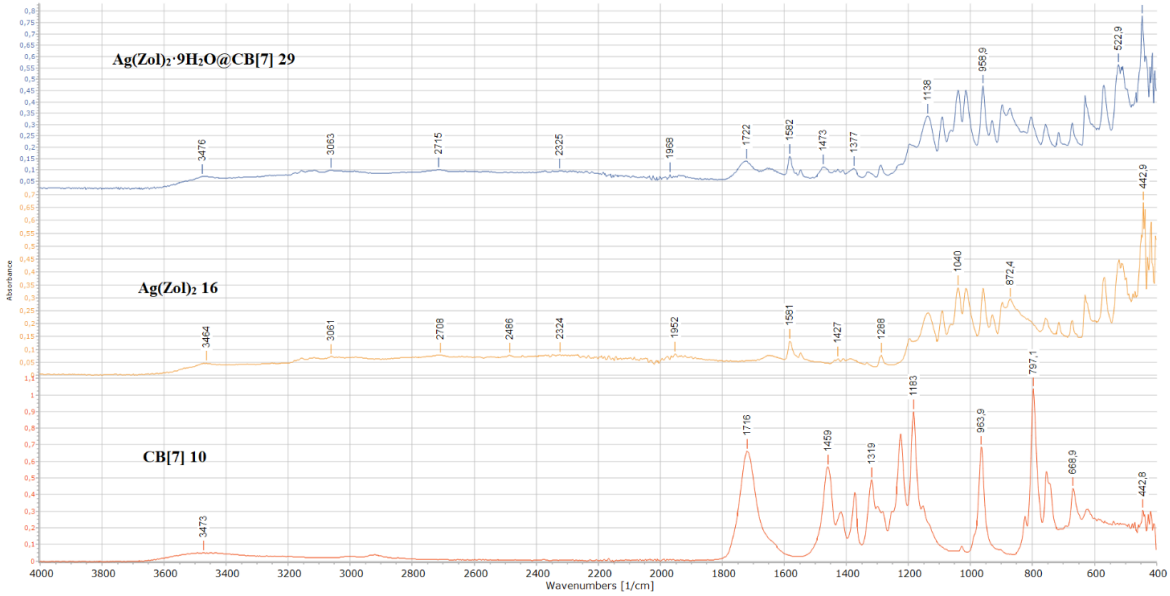


Рисунок 3.19 – Сравнительный ИК-спектр супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29**, **Ag(Zol)$_2$ 16** и **CB[7] 10**

В ИК-спектре супрамолекулярного комплекса **30** найдены характеристические полосы поглощения при 1700 и 1711 см$^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям карбонильных групп **BU[6]**, которые смещены в длинноволновую область на 11 см$^{-1}$ относительно несвязанного **BU[6] 5**.

Также для супрамолекулярных соединений **28**, **29** и **30** характерно наличие полос поглощения 959 $см^{-1}$, 1138 $см^{-1}$ и 2715 $см^{-1}$ отвечающих валентным колебаниям P=O, C=N и PO–H соответственно в молекуле золедроновой кислоты, где колебания связи PO–H смещено на 13 $см^{-1}$ в длинноволновую область относительно несвязанной золедроновой кислоты.

В результате ИК-спектроскопии супрамолекулярных соединений **28**, **29**, **30** и исходных веществ **CB[n]** (n=5,7) **9**, **10**, **BU[6] 5** и **$Ag(Zol)_2$ 16** и , установлено наличие связанных **CB[n]** (n=5,7) **9**, **10**, **BU[6] 5** и золедроната серебра **16**, причём связывание происходит при непосредственном участии ионов серебра.

Опираясь на данные ИК-спектроскопии и количественное содержание элементов, по данным элементного и рентгенофлуоресцентного анализов, в синтезированных супрамолекулярных комплексах **28** и **29** на основе золедроната серебра **16** и **CB[n]** (n=5,7) **9**, **10**, предложено строение комплексов, где и **CB[n]** (n=5,7) **9**, **10** связан с золедроновой кислотой через карбонильные порталы кавитанда при непосредственном участии ионов серебра.

Экспериментальная попытка в изученных условиях вовлечения в процесс образования супрамолекулярных систем на основе золедроната серебра с **CB[n]** (n=6,8,10) **8**, **11, 12** не увенчалась успехом. Причина такого поведения **CB[n]** (n=6,8,10) **8**, **11, 12**, не очевидна, но вероятно установленный экспериментальный факт связан со сравнительно лучшей растворимостью **CB[5] 9** и **CB[7] 10** в воде по сравнению с **CB[n]** (n=6,8,10) **8**, **11, 12**. Полученные экспериментальные данные согласуются с данными о сорбции водяного пара **CB[n]** (n=5-8,10) **8-12** (См. раздел 2.2.2).

Глава 4. Изучение условий высвобождения лигандов из супрамолекулярных систем на основе кукурбит[n]урилов (n=5-7)

4.1 Изучение условий высвобождения дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина из Pipa•2HCl@CB[6]

Контроль за высвобождением дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19** из супрамолекулярной системы **Pipa•2HCl@CB[6] 20** осуществляли методом УФ-спектрофотометрии в условиях термостатирования при 25°C, путём детектирования оптической плотности при 205 нм, отвечающей дигидрохлориду 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19**. Анализ выполняли на приборе Экросхим ПЭ-5400УФ. Диапазон измерений 190-250 нм, шаг измерения 1 нм, длина оптического слоя 5 мм.

На первом этапе построена калибровочная кривая на длине волны в 205 нм по **Pipa•2HCl 19** в пределах концентрации 0 – 10 мг/мл. диапазон линейности которой составил 0 – 9 мг/ мл. Далее растворяли навеску (7,5 мг) соответствующего супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** в 30 мл воды и снимали УФ-спектр через определённые промежутки времени. На рисунке 4.1 изображены УФ-спектры высвобождения **Pipa•2HCl 19** из супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20.**

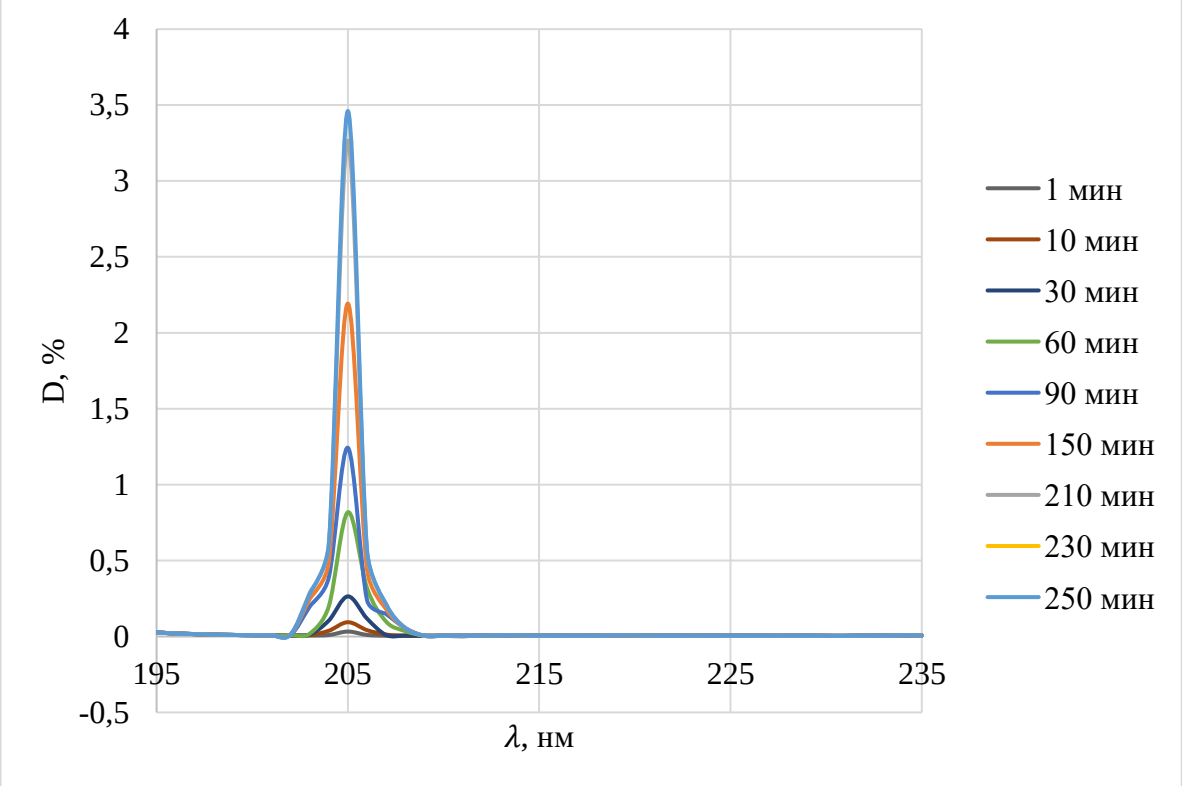


Рисунок 4.1 – УФ-спектры высвобождения **Pipa•2HCl 19** из супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20**

Изучение высвобождения инкапсулированного дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина из супрамолекулярного комплекса **CB[6]@Pipa·2HCl 20** также

проводили в водной среде при помощи УФ-спектрофотометрии, при отслеживании полосы при 205 нм. В изучаемых условиях высвобождение инкапсулированного **Pipa·2HCl 19** не достигается полностью, по достижении 83% устанавливается динамическое равновесие, а время достижения равновесия составляет 230 минут (Рисунок 4.2). Такое поведение супрамолекулярного комплекса указывает на его сравнительную прочность, что обеспечивает пролонгированность высвобождения дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина.

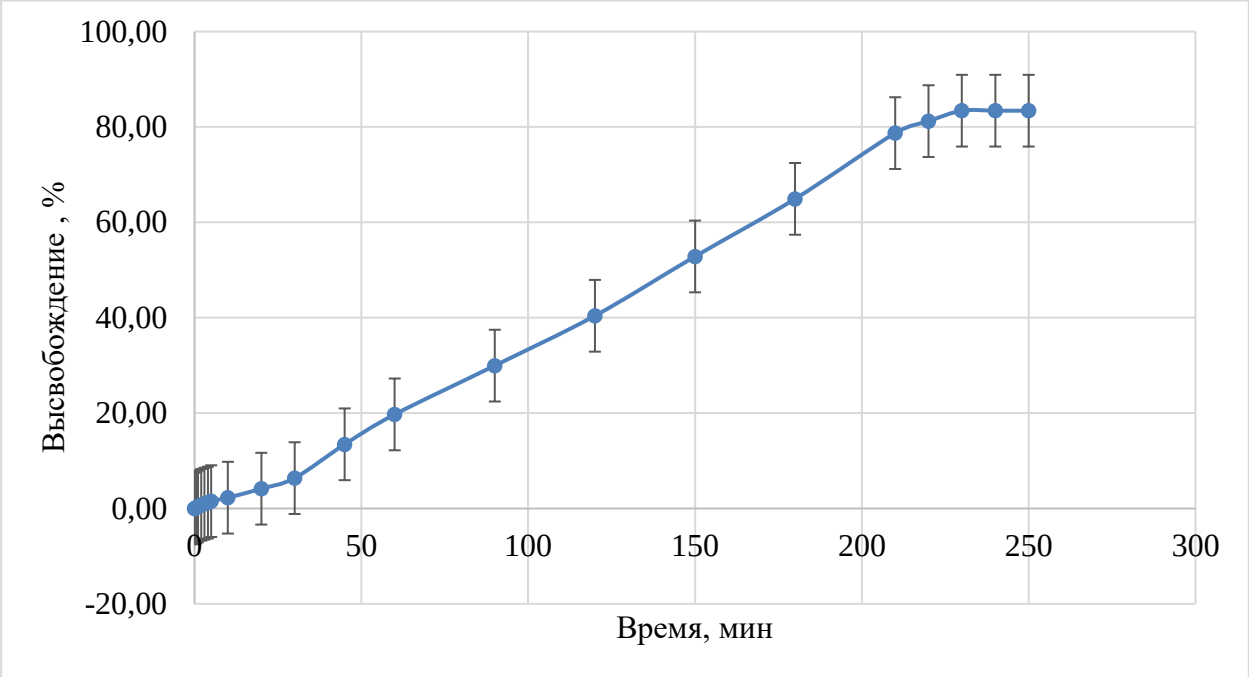


Рисунок 4.2 – График зависимости высвобождения дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина **19** из супрамолекулярного комплекса **Pipa•2HCl@CB[6] 20** от времени

4.2. Изучение условий высвобождения золедроната серебра из линейных внешне связаных супрамолекулярных систем

Контроль за высвобождением золедроната серебра **16** из супрамолекулярных систем **Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28** и **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** осуществляли методом УФ-спектрофотометрии в условиях термостатирования при 25°C, путём детектирования оптической плотности при 210 нм, отвечающей **Ag(Zol)$_2$ 16**. Анализ выполняли на приборе Экросхим ПЭ-5400УФ. Диапазон измерений 190-250 нм, шаг измерения 1 нм, длина оптического слоя 5 мм.

На первом этапе построена калибровочная кривая на длине волны в 210 нм по **Ag(Zol)$_2$ 16** в пределах концентрации 0 – 5 мг/мл. диапазон линейности которой составил 0 – 4 мг/ мл. Далее растворяли навеску (5 мг) соответствующего супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28** и **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** в 30 мл воды и снимали УФ-спектр через определённые промежутки времени. На рисунке 4.3 изображены УФ-спектры высвобождения **Ag(Zol)$_2$ 16** из супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29.**

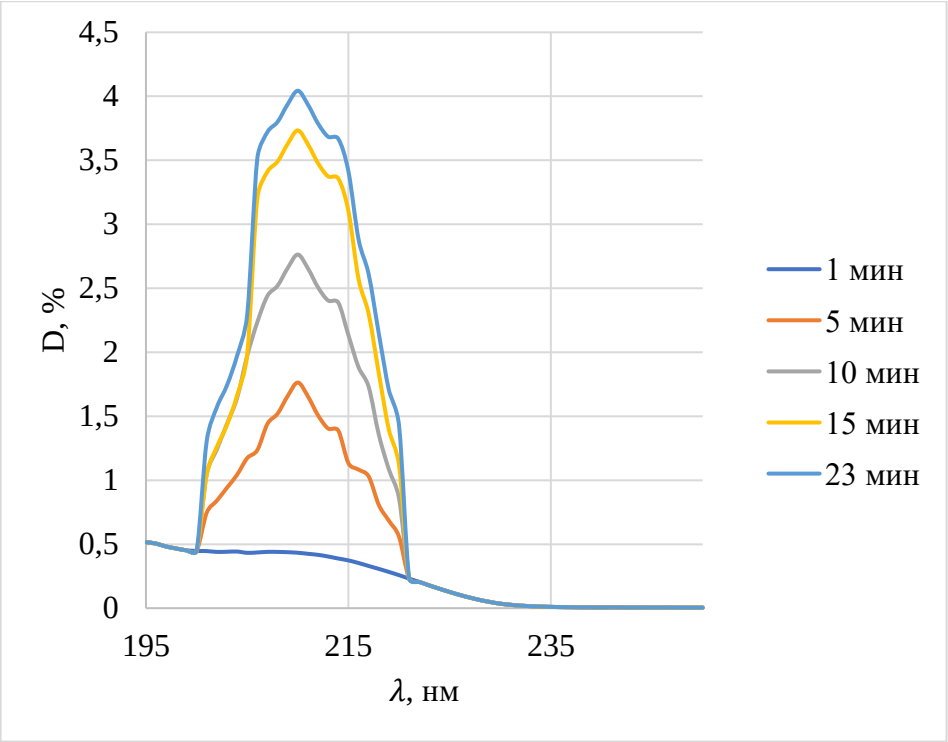


Рисунок 4.3 – УФ-спектры высвобождения **Ag(Zol)$_2$ 16** из супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29**

Полученные внешнесвязанные линейные супрамолекулярные системы **Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28** и **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** имеют потенциальные антибактериальные и противоостеопаратические свойства, поэтому одним из важнейших свойств синтезированных супрамолекулярных систем является – высвобождение гостевой молекулы (золедроната серебра **16**). Контроль за высвобождением вели с помощью УФ-спектрофотометрии, путём детектирования интенсивности поглощения при 210 нм, отвечающего золедронату серебра **16**. Так, установлено, что полное высвобождение **Ag(Zol)$_2$ 16** из комплекса **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** в воде происходит за 25 минут (Рисунок 4.4). Схожим образом в аналогичных условиях эксперимента ведёт себя супрамолекулярный комплекс **Ag(Zol)$_2$·4H$_2$O@CB[5] 28**, время полного высвобождения **Ag(Zol)$_2$ 16** из которого составляет 18 минут.

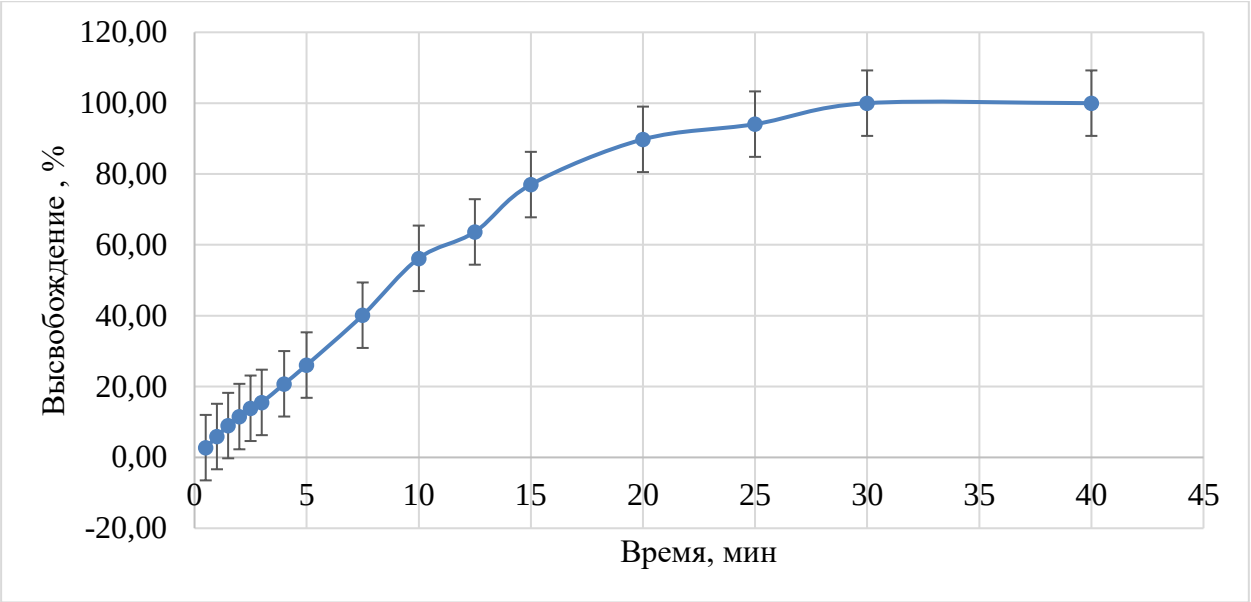


Рисунок 4.4 – График зависимости высвобождения золедроната серебра **16** из супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** от времени

Глава 5. Биологические свойства синтезированных соединений и материалов

5.1 Изучение гемолитической активности

Оценка гемосовместимости. Гемолиз – это процесс высвобождения гемоглобина в результате эритролиза. Тест на гемолитическую активность материалов основан на степени диссоциации эритролиза и гемоглобина при контакте материала с эритроцитами in vitro [143, 144.]. Для оценки гемосовместимости образцов использовалась цельная гемостатированная кровь здорового донора. Кровь центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин для отделения эритромассы. Полученную эритромассу разводили стерильным раствором 1X PBS с температурой 37°C в соотношении 1:9. В качестве положительного контроля (100% гемолиз) использовали деионизированную воду, в качестве отрицательного контроля использовали раствор 1X PBS (0% гемолиз). За значение гемолиза 100% брался уровень гемолиза положительного контроля, за 0% − уровень отрицательного контроля. Затем планшет инкубировали в термостате при 37°C в течение 60 мин. После этого кровь из лунок планшета переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали 5 мин при 3000 об/мин для осаждения оставшихся эритроцитов. Затем осторожно удаляли супернатант и переносили в стандартный 96-луночный планшет для спектроскопического анализа и считывали оптическую плотность с помощью ИФА-ридера Tecan Infinite F50 (Tecan inc., USA) при 492 нм. Процент гемолиза представлял собой среднее значение трех повторений и рассчитывался по формуле (1):

$$\text{Hemolisys} = \frac{\text{OD}_{\text{test}} - \text{OD}^{\text{negative}}_{\text{control}}}{\text{OD}^{\text{positive}}_{\text{control}} - \text{OD}^{\text{negative}}_{\text{control}}} \times 100\% \qquad (1)$$

Тест на гемолитическую активность золедроновой кислоты **14**, золедроната серебра **16** и внешне связанного линейноорганизованного супрамолекулярного комплекса состава **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** основан на степени диссоциации эритролиза и гемоглобина при контакте материала с эритроцитами in vitro [143, 144]. В таблице 5.1 представлены результаты гемолиза золедроновой кислоты, золедроната серебра и супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29**.

Таблица 5.1 – Результаты гемолиза золедроновой кислоты **14**, золедроната серебра **16** и супрамолекулярного комплекса **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29**

Образец	Концентрация	% Гемолиза
Zol 14	10 мг/мл	75,43**
Zol 14	5 мг/мл	1,91
Zol 14	1 мг/мл	0,16
Zol 14	0.1 мг/мл	0
Ag(Zol)$_2$ 16	10 мг/мл	68,12**

Продолжение таблицы 5.1

$Ag(Zol)_2$ 16	5 мг/мл	26,03**
$Ag(Zol)_2$ 16	0,1 мг/мл	25,97**
$Ag(Zol)_2$ 16		8,17*
$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29	10 мг/мл	44,24**
$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29	5 мг/мл	15,47*
$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29	1 мг/мл	17,67*
$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29	0,1 мг/мл	5,69*
CTRL 0% (Blood+PBS)	0	0
CTRL 100% (Blood+H_2O)	100	100

Примечание:
* – уровень гемолиза статистически значимо отличается от отрицательного контроля ($p < 0,01$).
** – уровень гемолиза статистически значимо отличается от отрицательного контроля ($p < 0,001$).

Как следует из данных таблицы 5.1, образцы золедроновой кислоты **14** 10 мг/мл, 5 мг/мл и 1 мг/мл проявили гемолитическую активность, но статистически достоверных различий между процентом гемолиза образцов золедроновой кислоты 5 мг/мл, 1 мг/мл и отрицательным контролем (CTRL 0%) не установлено (p > 0?05).

Образцы групп золедроната серебра **16** и супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** проявили высокую гемолитическую активность во всех представленных на исследование концентрациях ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень гемолиза контактирующих с внутренней средой организма биоматериалов не должен превышать 5% [143, 144].

Золедроновая кислота **14** является бисфосфонатом, широко используемым для подавления резорбции костной ткани, и как следствие, терапии остеопороза. В высоких концентрациях (например, 10 мг/мл) она может проявлять неселективное цитотоксическое действие, в том числе на эритроциты, вызывая гемолиз. Известно, что бисфосфонаты способны связываться с катионами, ингибировать ферменты метаболических путей и вызывать окислительный стресс за счёт нарушения митохондриальной функции. Можно предположить, что в случае лишённых ядра и митохондрий эритроцитов, основной путь повреждения связан с непосредственным взаимодействием золедроновой кислоты с липидным бислоем плазматической мембраны, особенно при высоких концентрациях. Это может привести к изменению поверхностного заряда, увеличению проницаемости мембраны и осмотическому лизису. Однако при снижении концентрации до 5 мг/мл и 1 мг/мл гемолитический эффект ослабевает и становится статистически неразличимым с отрицательным контролем ($p > 0,05$), что указывает на порог токсичности золедроновой кислоты **14** – ниже определённой концентрации её влияние на эритроциты не значимо.

Ионы серебра обладают высокой токсичностью и действуют через связывание сульфгидрильных групп белков мембраны и цитоскелета, генерацию активных форм кислорода (ROS), а также нарушение ионного гомеостаза и осмотического баланса [145, 146].

Как следует из эксперимента, в системах золедроната серебра **16** и супрамолекулярного комплекса **29** наблюдается наиболее выраженный гемолиз при всех концентрациях ($p < 0,05$).

Высокая гемотоксичность соединения **$Ag(Zol)_2$ 16** может быть обусловлена, прежде всего, цитотоксическим действием ионов серебра, которые являются основным биоцидным компонентом этого комплекса. Ионы серебра в составе соединения могут нарушать структурную целостность мембраны, ослаблять её механическую устойчивость и приводить к осмотическому лизису клетки. Также ионы серебра способны генерировать реактивные формы кислорода (ROS) внутри клетки или в её непосредственном окружении. Эритроциты особенно уязвимы к окислительному стрессу из-за высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот в мембране и отсутствия ядра и митохондрий, что ограничивает их антиоксидантные ресурсы. ROS вызывают перекисное окисление липидов, повреждение мембраны и денатурацию гемоглобина. Золедроновая кислота **14** сама по себе при высоких концентрациях может проявлять мембранотоксичность, однако её вклад в гемолиз значительно уступает эффекту ионов серебра. В золедронате серебра **16** золедроновая кислота **14**, скорее всего, выступает в роли лиганда-стабилизатора, предотвращающего агрегацию ионов серебра, но не полностью ингибирующего их взаимодействие с клетками крови. Таким образом, высокая гемотоксичность золедроната серебра **16** является следствием прямого повреждающего действия ионов серебра на эритроцитарную мембрану, реализуемого через окислительный стресс, нарушение белковой архитектуры и ионного баланса.

Активность золедроната серебра **16** выше, чем у супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29.** Этот экспериментальный факт связан с тем, что **CB[7] 10** образует супрамолекулярный комплекс с ионами серебра, выступая в роли макроциклического «хозяина». Такой комплекс может снижать свободную концентрацию ионов серебра в растворе за счёт координации ионов у порталов **CB[7] 10**, при этом замедляя высвобождение ионов серебра, что уменьшает их немедленное взаимодействие с компонентами эритроцитарной мембраны. При этом ограничивается прямой контакт ионов серебра с мембраной эритроцита, уменьшая при этом окислительный стресс и осмотический лизис. Следовательно, присутствие **CB[7] 10** в составе комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** снижает биодоступность цитотоксических ионов серебра, что проявляется в уменьшении степени гемолиза по сравнению с золедронатом серебра **16**, где ионы серебра находятся в более реакционноспособной, свободной форме. Этот механизм согласуется с известными свойствами **CB[7] 10** как супрамолекулярного регулятора высвобождения металлов и подтверждается многочисленными исследованиями его способности

снижать токсичность ионов переходных металлов за счёт контролируемого комплексообразования.

Можно предположить, что в супрамолекулярном комплексе **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29 CB[7] 10** выступает не только как стабилизатор, но и как носитель, обеспечивающий более эффективное сближение ионов серебра с мембраной эритроцита. Как следует из литературных данных, **CB[7] 10** сам по себе обладает способностью взаимодействовать с холестерином и фосфолипидами мембраны эритроцитов, что усиливает ее проницаемость [148, 149]. Золедроновая кислота **14** (10 мг/мл) вызывает гемолиз за счёт прямого мембранотоксического действия, но при снижении концентрации эффект быстро затухает. **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** обеспечивает молекулярную дисперсию и стабилизацию ионов серебра, предотвращая их осаждение и одновременно направляя комплекс к клеточной мембране. Это приводит к максимальной биодоступности токсичных компонентов и, как следствие, к выраженному гемолизу даже при концентрации 0,1 мг/мл. Вероятно, супрамолекулярный комплекс **Ag(Zol)$_2$·9H$_2$O@CB[7] 29** демонстрирует синергетический эффект токсического действия золедроновой кислоты **14**, **CB[7] 10** и серебра, что приводит к необратимой дестабилизации мембраны даже при низких концентрациях, и, как следствие, усиление гемолиза. В таком случае кукурбит[7]урил **10** выступает в роли регулятора биодоступности ионов серебра, снижая их немедленное цитотоксическое и гемолитическое действие.

5.2 Изучение антибактериальной активности

Оценка антибактериальной активности. Для оценки антибактериальной активности в качестве тест-объекта использовали штамм Escherichia coli ATCC 25922 (Masanass, USA). Антибактериальную активность определяли стандартным методом диффузии в агаре в модификации автора [150, 151]. Для культивирования тестового штамма использовалась стандартная среда LB по Miller. Культуральную среду для тест-объекта готовили в соответствии с рекомендациями производителя. Для определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) объектов исследования для использованного тестового штамма был приготовлен ряд суспензий с шагом разведения, равным 2 – 4 мг/мл; 2 мг/мл; 1 мг/мл; 0,5 мг/мл; 0,25 мг/мл; 0,125 мг/мл; 0,063 мг/мл и 0,031 мг/мл. После этого на каждую чашку Петри с 20 мл соответствующей плотной питательной среды осуществлялся посев штамма E. coli методом газона из чистой культуры. Объем вносимого инокулята составлял 0,1 мл (0.5 стандарта МакФарланда, 108 микроорганизмов/мл). 8 мм на всю толщину слоя агара с помощью стерильного пробочного сверла, соединенного с вакуумным экстрактором собственной конструкции. В лунку вносили 0.1 мл суспензии образца. Инкубация осуществлялась в термостате при 37°C в течение 24 часов. После инкубации измеряли зону ингибирования роста бактерий с точностью до 0,1 мм. Чем больше зона ингибирования роста бактерий, тем выше антибактериальная активность образца.

Зоной ингибирования роста бактерий считали область полного подавления роста колоний. В качестве отрицательного контроля использовался 0,9 %-ный раствор NaCl.

На следующем этапе нашего исследования установлена антибактериальная активность золедроновой кислоты **14**, золедроната серебра **16** и супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29**. Как следует из результатов эксперимента, все изученные образцы проявили антибактериальную активность в отношении грамотрицательной (E. coli) микрофлоры. Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) осуществлялось модифицированным методом Кирби-Бауэра [150]. В таблице 5.2 приведены результаты минимальной подавляющей концентрации. Установлено, что для образца золедроновой кислоты **14** при концентрации 4 мг/мл средний диаметр зон подавления роста составил 16,5 мм, при концентрации 2 мг/мл – 12,6 мм.

Таблица 5.2 – Минимальные подавляющие концентрации образцов для штамма E. coli

Образец	МПК, мг/мл
Zol 14	2
$Ag(Zol)_2$ 16	0.031
$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29	0.063

Как следует из данных таблицы 5.2, МПК золедроновой кислоты для использованного тестового образца составила 2 мг/мл. Меньшие концентрации золедроновой кислоты не проявили активности. Аналогично, МПК для золедроната серебра **16** составила 0,031 мг/мл, а для супрамолекулярного комплекса **29** – 0,063 мг/мл. Из этого следует, что МПК соединения **$Ag(Zol)_2$ 16** в 2 раза выше, чем супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29**. Малый размер зон подавления роста может быть связан с незначительным высвобождением ионов серебра в раствор и устойчивостью использованного тестового штамма.

Как следует из литературных данных, МПК для $AgNO_3$ в отношении E. coli находится в среднем в диапазоне 0,075-0,3 мкг/мл [145, 146].

Как следствие ионы серебра и золедроновая кислота **14** в составе золедроната серебра действуют синергично, но не друг с другом напрямую, а через разные механизмы, которые в совокупности усиливают антибактериальный эффект. Например, ионы серебра могут усиливать проницаемость бактериальной мембраны, что облегчает проникновение золедроновой кислоты **14** внутрь клетки, где дополнительно нарушает метаболизм.

Как следует из вышеизложенного, антибактериальная активность золедроната серебра **16** и супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** обусловлена, главным образом, токсическим действием ионов серебра. Установлено, что золедронат серебра **16** в 64 раза эффективнее свободной золедроновой кислоты, а супрамолекулярный комплекс **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** снижает эффективность в 2 раза. Можно предположить, что причиной

этого может служить то, что **CB[7] 10** образует стабильные супрамолекулярные комплексы с ионами серебра, что замедляет их высвобождение в раствор, тем самым снижая их биодоступность для бактерий. Как следствие, это приводит к увеличению минимальной подавляющей концентрации. Прямая антимикробная активность золедроновой кислоты **14** минимальна, поэтому МПК высока (2 мг/мл). Из чего следует, что активность золедроната серебра и супрамолекулярного комплекса **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** почти полностью обусловлена серебром. Вероятно, различия в МПК исследованных соединений объясняются тем, что золедроната серебра обеспечивает быстрое высвобождение ионов серебра, что даёт высокую антибактериальную активность. **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** действует как система замедленного высвобождения, при этом **CB[7] 10** частично «удерживает» ионы серебра ввиду высокой способности к комплексообразованию, снижая их немедленную биодоступность и как следствие, приводит к умеренному росту МПК по сравнению с золедронатом серебра. Таким образом, увеличение МПК в супрамолекулярном комплексе **$Ag(Zol)_2 \cdot 9H_2O$@CB[7] 29** является ожидаемым результатом, согласующимся с известными свойствами **CB[n]** (n=5-8) как супрамолекулярных контейнеров. При этом, **CB[7] 10** не устраняет токсичность полностью, но модулирует её интенсивность и кинетику, что может быть использовано для повышения терапевтического индекса серебросодержащих лекарственных препаратов [152].

Список обозначений и сокращений

BU[n]	Бамбу[n]сурил, где n=4,6 гликольурильных фрагмента
CB[n]	Кукурбит[n]урил, где n=5-8,10,14 гликольурильных фрагмента
DMSO	Диметилсульфоксид
DFT	Теория функционала плотности
TG	Термогравиметрия
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
HB	H-bond, водородные связи
GU	Гликольурил
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
ИК	Инфракрасный
УФ	Ультрафиолетовый
ОЭДФ	Оксиэтилидендифосфоновая кислота
Гц	Герц
м.д.	Миллионные доли
s	Синглет
d	Дублет
t	Триплет
m	Мультиплет
J	Константа спин-спинового взаимодействия
s	*Syn*-, син-ориентация
g	*Gauche*-, гош-ориентация
t	*Trans*-, транс-ориентация
in	Внутренний
out	Наружний
k_{des}	Константа десорбции
k_{sorp}	Константа сорбции
t_{sorp}	Время сорбции
t_{sorp}	Время десорбции
α_{max}	Максимальная сорбционная емкость
МПК	Минимальная подавляющая концентрация

Выводы

1. Разработан метод получения кукурбит[5-8]урилов с использованием 2,4,6,8-тетрагидроксиметилгликольурила и гликольурила. Установлено, что с повышением силы кислоты в ряду $H_3PO_4 \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow HCl$ увеличивается препаративный выход кукурбит[8]урила и кукурбит[5]урила с 0 до 15% и с 5% до 11% соответственно, а препаративный выход кукурбит[6]урила и кукурбит[7]урила уменьшается с 81% до 65% и с 14% до 9% соответственно.

2. Экспериментально установлены зависимости сорбционных и десорбционных свойств кукурбит[5-8]урилов и бамбус[6]урила по отношению к парам воды, от размера макроцикла и их строения. Так, среди кукурбит[5-8]урилов наибольшей сорбционной ёмкостью по воде обладает кукурбит[7]урил (18 моль), наибольшими константами скорости сорбции обладают наиболее растворимые в воде представители семейства кукурбит[n]урилов – кукурбит[7]урил и кукурбит[5]урил. Структурно родственные макроциклы – бамбус[6]урил и кукурбит[6]урил сорбируют 4 и 12 моль воды соответственно.

3. Синтезированы новые соли золедроновой кислоты с диэтилентриамином, 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазином и нитратом серебра с препаративными выходами до 90%.

4. Разработан метод получения нового инкапсулированного супрамолекулярного комплекса на основе дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и кукурбит[6]урила с выходом 50,5% и установлено его пространственное строение. Полученный комплекс по данным рентгеноструктурного анализа представляет собой супрамолекулярные цепочки из чередующихся звеньев кукурбит[6]урила и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, которые удерживаются между собой за счёт водородных связей.

5. Показано, что линейные внешне связанные супрамолекулярные комплексы на основе кукурбит[5,7]урилов и бамбус[6]урила с золедронатом серебра образуются с выходами до 85%, установлен их состав и строение, при этом, коплексообразование происходит через атомы кислорода карбонильных групп и атом серебра.

6. Установлено, что соли золедроновой кислоты (дигидрозоледронат 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и тригидрозоледронат диэтилентриамина) способны образовывать супрамолекулярные комплексы с кукурбит[6-8,10]урилами в водной среде. По данным ^{1}H и ^{31}P ЯМР-спектроскопии и ESI-MS изучаемые комплексы имеют состав 1:1.

7. Изучено высвобождение дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина из инкапсулированного супрамолекулярного комплекса на основе кукурбит[6]урила. Установлено, что по достижении 83% высвобождения дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина наступает динамическое равновесие, а время высвобождения составляет 230 минут.

8. Изучено высвобождения золедроната серебра из линейных внешне связанных супрамолекулярных комплексов на основе кукурбит[5,7]урилов. Установлено, что полный

распад комплекса с кукурбит[5]урилом достигается за 18 минут, а с кукурбит[7]урилом за 25 минут.

Список литературы

1. Freeman, W. A. Cucurbituril / W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih // Journal of the American Chemical Society. – 1981. – Vol. 103, № 24. – P. 7367–7368. – DOI: 10.1021/ja00414a070.
2. Mock, W. L. Cucurbituril / W. L. Mock // Topics in Current Chemistry. – 1995. – Vol. 175. – P. 1–24. – DOI: 10.1007/3-540-58800-0_11.
3. Oh, K. S. Structural Stabilities and Self-Assembly of Cucurbit[n]uril (n = 4–7) and Decamethylcucurbit[n]uril (n = 4–6): A Theoretical Study / K. S. Oh, J. Yoon, K. S. Kim // The Journal of Physical Chemistry B. – 2001. – Vol. 105, № 40. – P. 9726–9731. – DOI: 10.1021/jp011919n.
4. Bakovets, V. V. A thermodynamic analysis of the mechanism of formation of homologs of the cucurbit[n]uril family / V. V. Bakovets // Russian Journal of Physical Chemistry A. – 2007. – Vol. 81, № 10. – P. 1586–1590. – DOI: 10.1134/S003602440710007X.
5. Bakovets, V. V. Formation Thermodynamics of Cucurbit[6]uril Macrocycle Molecules: A Theory Study / V. V. Bakovets, A. N. Masliy, A. M. Kuznetsov // The Journal of Physical Chemistry B. – 2008. – Vol. 112, № 38. – P. 12010–12013. – DOI: 10.1021/jp802914g.
6. Cintas, P. Cucurbituril: Supramolecular perspectives for an old ligand / P. Cintas // Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry. – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 205–220. – DOI: 10.1007/BF00708781.
7. Day, A. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbit[n]urils and Its Homologues / A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. – Vol. 66, № 24. – P. 8094–8100. – DOI: 10.1021/jo015897c.
8. Kim, J. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8) / J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Vol. 122, № 3. – P. 540–541. – DOI: 10.1021/ja993376p.
9. Day, A. I. Method for synthesis of cucurbiturils : pat. appl. WO 00/68232 A1 / A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch ; applicant: Unisearch Limited. – Publ. date 16.11.2000. – 112 p. – URL: https://patents.google.com/patent/WO2000068232A1/en (date of access: 24.09.2026).
10. Day, A. I. A Systematic Study of the Synthesis of Cucurbituril / A. I. Day, R. J. Blanch, A. Coe, A. P. Arnold // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2002. – Vol. 43, № 3-4. – P. 247–250. – DOI: 10.1023/A:1021271110058.
11. Wheate, N. J. Microwave synthesis of cucurbit[n]urils / N. J. Wheate, N. Patel, O. B. Sutcliffe // Future Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 231–236. – DOI: 10.4155/fmc.09.118.

12. Yang, Q. Progress in the Studies on Mechanical Properties of Materials / Q. Yang, X. L. Li, Y. Jiang [et al.] // Materials Research Innovations. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 280. – DOI: 10.1179/1432891714Z.000000000676.
13. Day, A. I. A Cucurbituril-Based Gyroscane: A New Supramolecular Form / A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – Vol. 41, № 2. – P. 275–279. – DOI: 10.1002/1521-3773(20020118)41:2<275::AID-ANIE275>3.0.CO;2-M.
14. Cheng, X. J. Twisted Cucurbit[14]uril / X. J. Cheng, L. L. Liang, K. Chen [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – Vol. 52, № 28. – P. 7252–7255. – DOI: 10.1002/anie.201302324.
15. Isaacs, L. The Inverted Cucurbit[n]uril Family / L. Isaacs, S. K. Park, S. Liu [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127, № 51. – P. 18000–18001. – DOI: 10.1021/ja056988k.
16. Huang, W. H. Nor-seco-cucurbit[10]uril exhibits homotropic allosterism / W. H. Huang, S. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – Vol. 128, № 46. – P. 14744–14745. – DOI: 10.1021/ja064776x.
17. Huang, W. H. Chiral recognition inside a chiral cucurbituril / W. H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // Angewandte Chemie International Edition. – 2007. – Vol. 46, № 39. – P. 7425–7427. – DOI: 10.1002/anie.200702189.
18. Huang, W. H. Cucurbit[n]uril Formation Proceeds by Step-Growth Cyclo-oligomerization / W. H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130, № 26. – P. 8446–8454. – DOI: 10.1021/ja8013693.
19. Day, A. I. A Systematic Study of the Synthesis of Cucurbituril / A. I. Day, R. J. Blanch, A. Coe, A. P. Arnold // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2002. – Vol. 43, № 3–4. – P. 247–250. – DOI: 10.1023/A:1021271110058.
20. Cheng, X. J. Twisted Cucurbituril / X. J. Cheng, L. L. Liang, K. Chen [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – Vol. 52, № 28. – P. 7252–7255. – DOI: 10.1002/anie.201302324.
21. Sasmal, S. Facile purification of rare cucurbiturils by affinity chromatography / S. Sasmal, M. K. Sinha, E. Keinan // Organic Letters. – 2004. – Vol. 6, № 8. – P. 1225–1228. – DOI: 10.1021/ol0499755.
22. Jiao, D. A “green” method for isolation of cucurbit[7]uril via a solid state metathesis reaction / D. Jiao, N. Zhao, O. A. Scherman // Chemical Communications. – 2010. – Vol. 46, № 12. – P. 2007–2009. – DOI: 10.1039/b920848h.

23. Yi, S. Determination of the Water Solubility of Cucurbit[7]uril and Cucurbit[8]uril / S. Yi, A. E. Kaifer // The Journal of Organic Chemistry. – 2011. – Vol. 76, № 24. – P. 10275–10278. – DOI: 10.1021/jo202108v.

24. Behrend, R. Ueber Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd / R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1905. – Vol. 339, № 1. – P. 1–37. – DOI: 10.1002/jlac.19053390102.

25. Liu, S. Acyclic Cucurbit[n]uril Molecular Containers: Synthesis and Binding Properties / S. Liu, K. Kim, L. Isaacs // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 72, № 18. – P. 6840–6847. – DOI: 10.1021/jo0710219.

26. Li, Q. Coordination of Alkaline Earth Metal Ions in the Inverted Cucurbituril Supramolecular Assemblies Formed in the Presence of [ZnCl4]2− and [CdCl4]2− / Q. Li, Y. Q. Zhang, Q. J. Zhu [et al.] // Chemistry – An Asian Journal. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 1159–1164. – DOI: 10.1002/asia.201500003.

27. Zhang, D. Q. Coordination of Alkaline-Earth Metal Ions in Inverted Cucurbituril Supramolecular Assemblies Formed in the Presence of Tetrachloride Zincates / D. Q. Zhang, T. Sun, Y. Q. Zhang [et al.] // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2015. – Vol. 2015, № 2. – P. 318–323. – DOI: 10.1002/ejic.201402932.

28. Ni, X. L. Self-Assemblies Based on the “Outer-Surface Interactions” of Cucurbit[n]urils: New Opportunities for Supramolecular Architectures and Materials / X. L. Ni, X. Xiao, H. Cong [et al.] // Accounts of Chemical Research. – 2014. – Vol. 47, № 4. – P. 1386–1395. – DOI: 10.1021/ar5000133.

29. Pisani, M. J. Cucurbituril binding of dinuclear platinum(II) and ruthenium(II) complexes: association/dissociation rates from seconds to hours / M. J. Pisani, Y. J. Zhao, L. Wallace [et al.] // Dalton Transactions. – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 2078–2086. – DOI: 10.1039/b921172a.

30. Liu, S. M. Cucurbit[10]uril / S. M. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127, № 48. – P. 16798–16799. – DOI: 10.1021/ja0561502

31. Huang, W.-H. Cucurbit[n]uril Formation Proceeds by Step-Growth Cyclo-oligomerization / W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130, № 26. – P. 8446–8454. – DOI: 10.1021/ja8013693.

32. Chakraborty, A. Diastereoselective formation of glycoluril dimers: isomerization mechanism and implications for cucurbit[n]uril synthesis / A. Chakraborty, A. X. Xu, D. Witt [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – Vol. 124, № 28. – P. 8297–8306. – DOI: 10.1021/ja025816d.

33. Štancl, M. Glycoluril dimer isomerization under aqueous acidic conditions related to cucurbituril formation / M. Štancl, Z. Garguláková, V. Šindelář // The Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 77, № 23. – P. 10945–10948. – DOI: 10.1021/jo302063j.

34. Havel, V. Bambus[n]urils: a new family of macrocyclic anion receptors / V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova [et al.] // Organic Letters. – 2011. – Vol. 13, № 15. – P. 4000–4003. – DOI: 10.1021/ol2015383.

35. Svec, J. Bambus[6]uril / J. Svec, M. Necas, V. Sindelar // Angewandte Chemie International Edition. – 2010. – Vol. 49, № 13. – P. 2378–2381. – DOI: 10.1002/anie.201000420.

36. Svec, J. Anion-free bambus[6]uril and its supramolecular properties / J. Svec, M. Dusek, K. Fejfarova [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2011. – Vol. 17, № 20. – P. 5605–5612. – DOI: 10.1002/chem.201003683.

37. Rivollier, J. Extension of the bambus[n]uril family: microwave synthesis and reactivity of allylbambus[n]urils / J. Rivollier, P. Thuery, M.-P. Heck // Organic Letters. – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 480–483. – DOI: 10.1021/ol303310v.

38. Yawer, M. A. A bambusuril macrocycle that binds anions in water with high affinity and selectivity / M. A. Yawer, V. Havel, V. Sindelar // Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 276–279. – DOI: 10.1002/anie.201409395.

39. Havel, V. Water-mediated inclusion of benzoates and tosylates inside the bambusuril macrocycle / V. Havel, V. Sindelar, M. Necas, A. E. Kaifer // Chemical Communications. – 2014. – Vol. 50, № 11. – P. 1372–1374. – DOI: 10.1039/c3cc47828a.

40. Singh, M. Aza-Bambusurils En Route to Anion Transporters / M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany // Chemistry – A European Journal. – 2016. – Vol. 22, № 26. – P. 8848–8854. – DOI: 10.1002/chem.201600343.

41. Solel, E. Enhanced anion binding by heteroatom replacement in bambusurils / E. Solel, M. Singh, O. Reany, E. Keinan // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2016. – Vol. 18, № 19. – P. 13180–13185. – DOI: 10.1039/C6CP00442C.

42. Singh, M. Dual-functional semithiobambusurils / M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany // Chemistry – A European Journal. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 536–540. – DOI: 10.1002/chem.201404210.

43. Vilar, R. Anion recognition and templation in coordination chemistry / R. Vilar // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2008. – № 3. – P. 357–367. – DOI: 10.1002/ejic.200701017.

44. Chifotides, H. T. Anion-π interactions in supramolecular architectures / H. T. Chifotides, K. R. Dunbar // Accounts of Chemical Research. – 2013. – Vol. 46, № 4. – P. 894–906. – DOI: 10.1021/ar300222b.

45. Vilar, R. Anion Recognition and Templation in Coordination Chemistry / R. Vilar // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2008. – Vol. 2008, № 3. – P. 357–367. – DOI: 10.1002/ejic.200701017.

46. Macartney, D. H. Encapsulation of Drug Molecules by Cucurbiturils: Effects on their Chemical Properties in Aqueous Solution / D. H. Macartney // Israel Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 51, № 5-6. – P. 600–615. – DOI: 10.1002/ijch.201100040.

47. Barrow, S. J. Cucurbituril-Based Molecular Recognition / S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland [et al.] // Chemical Reviews. – 2015. – Vol. 115, № 22. – P. 12320–12406. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341.

48. Gamal-Eldin, M. A. Selective molecular recognition of methylated lysines and arginines by cucurbit[6]uril and cucurbit[7]uril in aqueous solution / M. A. Gamal-Eldin, D. H. Macartney // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – Vol. 11, № 3. – P. 488–495. – DOI: 10.1039/c2ob27007b.

49. Gamal-Eldin, M. A. Cucurbit[7]uril host–guest complexes with piperidinium and pyrrolidinium cation derivatives in aqueous solution / M. A. Gamal-Eldin, M. E. Moustafa, D. H. Macartney // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – Vol. 11, № 8. – P. 1324–1332. – DOI: 10.1039/c2ob27103f.

50. Ma, X. Photo-Responsive Supramolecular Polymers Based on Cucurbit[8]uril Quaternary Complexes / X. Ma, Y. Wang, T. Jiang [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – Vol. 135, № 39. – P. 14744–14749. – DOI: 10.1021/ja4061614.

51. Mock, W. L. Structure and selectivity in host-guest complexes of cucurbituril / W. L. Mock, N. Y. Shih // The Journal of Organic Chemistry. – 1986. – Vol. 51, № 23. – P. 4440–4446. – DOI: 10.1021/jo00373a018.

52. Mock, W. L. Host-guest binding capacity of cucurbituril / W. L. Mock, N. Y. Shih // The Journal of Organic Chemistry. – 1983. – Vol. 48, № 20. – P. 3618–3619. – DOI: 10.1021/jo00168a069.

53. Shetty, D. Can we beat the biotin–avidin pair?: cucurbituril-based ultrahigh affinity host–guest complexes and their applications / D. Shetty, J. K. Khedkar, K. M. Park, K. Kim // Chemical Society Reviews. – 2015. – Vol. 44, № 23. – P. 8747–8761. – DOI: 10.1039/c5cs00331a.

54. Wyman, I. W. Cucurbit[7]uril host–guest complexes with small polar organic guests in aqueous solution / I. W. Wyman, D. H. Macartney // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. 1796–1801. – DOI: 10.1039/b801650j.

55. Liu, Y. Supramolecular polymers constructed from cucurbit[8]uril and viologen derivatives / Y. Liu, Y. M. Zhang, S. H. Sun [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2530–2533. – DOI: 10.1039/c002271c.

56. Chen, Y. Cyclodextrin-Driven Movement of Cucurbit[7]uril / Y. Chen, K. Zhang, R.-L. Lin, Y. Liu // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 72, № 9. – P. 3229–3234. – DOI: 10.1021/jo0624288.

57. Самсоненко, Д. Г. Синтез и кристаллическая структура супрамолекулярного аддукта трехъядерного оксокластера молибдена с макроциклическим кавитандом кукурбит[5]урилом, содержащим включенный ионный ассоциат $Na^+...Cl^-...Na^+$ / Д. Г. Самсоненко, О. А. Герасько, А. В. Вировец, В. П. Федин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2005. – Т. 54, № 12. – С. 2788–2793. – DOI: 10.1007/s11172-006-0201-7.

58. Zhang, Y.-Q. Molecular capsules formed by three different cucurbit[5]urils and some lanthanide ions / Y.-Q. Zhang, J.-P. Zeng, Q.-J. Zhu [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2009. – Vol. 928, № 1-3. – P. 138–143. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2009.03.029.

59. Zhang, H.-Y. Unprecedented cucurbituril-based ternary host–guest complexes / H.-Y. Zhang, Y. Luo, J. Chen [et al.] // Organic Letters. – 2007. – Vol. 9, № 17. – P. 3229–3232. – DOI: 10.1021/ol071110a.

60. Thuéry, P. Uranyl–Lanthanide Heterometallic Complexes with Cucurbit[6]uril and Perrhenate Ligands / P. Thuéry // Inorganic Chemistry. – 2009. – Vol. 48, № 2. – P. 825–835. – DOI: 10.1021/ic802270n.

61. Thuéry, P. Lanthanide Complexes with Cucurbit[n]urils (n = 5, 6, 7) and Perrhenate Ligands: New Examples of Encapsulation of Perrhenate Anions / P. Thuéry // Inorganic Chemistry. – 2009. – Vol. 48, № 10. – P. 4497–4513. – DOI: 10.1021/ic900328z.

62. Ma, D. Cucurbituril slippage: cations as supramolecular lubricants / D. Ma, D. Mao, Y. Liang [et al.] // Organic Letters. – 2012. – Vol. 14, № 18. – P. 4714–4717. – DOI: 10.1021/ol3020056.

63. Ma, D. Acyclic Cucurbit[n]uril Molecular Containers Selectively Solubilize Local Anesthetics / D. Ma, G. Hettiarachchi, D. Nguyen [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2012. – Vol. 134, № 17. – P. 7254–7257. – DOI: 10.1021/ja300431b.

64. Zhao, Y. J. Cucurbit[7]uril and cucurbit[8]uril binding of a dinuclear ruthenium(II) complex: DNA binding and cytotoxicity / Y. J. Zhao, M. J. Pisani, L. Wallace [et al.] // Dalton Transactions. – 2008. – № 13. – P. 1694–1703. – DOI: 10.1039/b716179b.

65. Pisani, M. J. Cucurbit[10]uril binding of dinuclear platinum(II) and ruthenium(II) complexes: association/dissociation rates from seconds to hours / M. J. Pisani, Y. Zhao, L. Wallace [et al.] // Dalton Transactions. – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 2078–2086. – DOI: 10.1039/b921172a.

66. Revesz, A. Anion binding by bambus[6]uril probed in the gas phase and in solution / A. Revesz, D. Schroeder, J. Svec [et al.] // The Journal of Physical Chemistry A. – 2011. – Vol. 115, № 41. – P. 11378–11386. – DOI: 10.1021/jp2058014.

67. Toman, P. Theoretical study on the protonation of bambus[6]uril / P. Toman, E. Makrlik, P. Vanura // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2012. – Vol. 143, № 3. – P. 373–376. – DOI: 10.1007/s00706-011-0610-8.

68. Toman, P. Bambus[6]uril as a ditopic ion-pair molecular receptor for Cs+I− / P. Toman, E. Makrlik, P. Vanura // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2012. – Vol. 143, № 10. – P. 1365–1368. – DOI: 10.1007/s00706-012-0785-y.

69. Makrlik, E. Bambus[6]uril as a novel example of a ditopic ion-pair molecular receptor for sodium iodide / E. Makrlik, P. Toman, P. Vanura // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2014. – Vol. 145, № 5. – P. 721–724. – DOI: 10.1007/s00706-013-1135-2.

70. Toman, P. Theoretical study on the complexation of bambus[6]uril with the cyanate and thiocyanate anions / P. Toman, E. Makrlik, P. Vanura // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2012. – Vol. 143, № 7. – P. 985–988. – DOI: 10.1007/s00706-012-0726-9.

71. Makrlik, E. Theoretical study on the complexation of bambus[6]uril with the hydrogen sulfide anion / E. Makrlik, P. Toman, P. Vanura // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2014. – Vol. 145, № 6. – P. 877–879. – DOI: 10.1007/s00706-014-1165-9.

72. Havel, V. Real-time analysis of multiple anion mixtures in aqueous media using a single receptor / V. Havel, M. A. Yawer, V. Sindelar // Chemical Communications. – 2015. – Vol. 51, № 22. – P. 4666–4669. – DOI: 10.1039/c4cc10108a.

73. Fiala, T. Supramolecular complexes of bambusurils with dialkyl phosphates / T. Fiala, V. Sindelar // Supramolecular Chemistry. – 2016. – Vol. 28, № 9-10. – P. 810–816. – DOI: 10.1080/10610278.2016.1146278.

74. Lee, S. A pentagonal cyanostar macrocycle with cyanostilbene CH donors binds anions and forms dialkylphosphate [3]rotaxanes / S. Lee, C. H. Chen, A. H. Flood // Nature Chemistry. – 2013. – Vol. 5, № 8. – P. 704–710. – DOI: 10.1038/nchem.1668.

75. Yang, Y. D. Multicomponent Self-Assembled Metal–Organic [3]Rotaxanes / Y. D. Yang, C. C. Fan, B. M. Rambo [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2015. – Vol. 137, № 40. – P. 12966–12976. – DOI: 10.1021/jacs.5b07308.

76. Sundararajan, M. Elucidating the structures and binding of halide ions bound to cucurbit[6]uril, hemi-cucurbit[6]uril and bambus[6]uril using DFT calculations / M. Sundararajan, R. V. Solomon, S. K. Ghosh, P. Venuvanalingam // RSC Advances. – 2011. – Vol. 1, № 7. – P. 1333–1341. – DOI: 10.1039/c1ra00224d.

77. Havel, V. Anion Binding Inside a Bambus[6]uril Macrocycle in Chloroform / V. Havel, V. Sindelar // ChemPlusChem. – 2015. – Vol. 80, № 11. – P. 1601–1606. – DOI: 10.1002/cplu.201500345.

78. Lisbjerg, M. Discovery of a cyclic 6 + 6 hexamer of D-biotin and formaldehyde / M. Lisbjerg, B. M. Jessen, B. Rasmussen [et al.] // Chemical Science. – 2014. – Vol. 5, № 7. – P. 2647–2650. – DOI: 10.1039/c4sc00633b.

79. Lisbjerg, M. Anion binding by biotin[6]uril in water / M. Lisbjerg, B. E. Nielsen, B. O. Milhoj [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 369–373. – DOI: 10.1039/c4ob01956k.

80. Cova, T. F. G. G. Bambusurils as effective ion caging agents: does desolvation guide conformation? / T. F. G. G. Cova, S. C. C. Nunes, T. M. V. D. Pinho e Melo, A. A. C. C. Pais // Chemical Physics Letters. – 2017. – Vol. 672. – P. 89–96. – DOI: 10.1016/j.cplett.2017.01.059.

81. Kang, J. M. A new anion receptor with a glycoluril molecular scaffold / J. M. Kang, H. K. Ju, J. H. Jo // Supramolecular Chemistry. – 2004. – Vol. 16, № 3. – P. 175–179. – DOI: 10.1080/10610270310001642232.

82. Kang, J. Carboxylate anion selective receptor with glycoluril molecular scaffold / J. Kang, J. H. Jo, S. In // Tetrahedron Letters. – 2004. – Vol. 45, № 27. – P. 5225–5228. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.05.023.

83. Kim, H. Anion receptor with two imidazolium rings on the glycoluril scaffold / H. Kim, S. In, J. M. Kang // Supramolecular Chemistry. – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 141–145. – DOI: 10.1080/10610270500473911.

84. Kang, J. Anion receptors with glycoluril molecular scaffold / J. Kang, S. In, S. J. Cho // Supramolecular Chemistry. – 2007. – Vol. 19, № 4-5. – P. 243–249. – DOI: 10.1080/10610270601007780.

85. Chesnut III, C. H. Tiludronate: Development as an osteoporosis therapy / C. H. Chesnut III // Bone. – 1995. – Vol. 17, № 5. – P. 517–519. – DOI: 10.1016/8756-3282(95)00277-8.

86. Tsoumpra, M. K. The inhibition of human farnesyl pyrophosphate synthase by nitrogen-containing bisphosphonates. Elucidating the role of active site threonine 201 and tyrosine 204 residues using enzyme mutants / M. K. Tsoumpra, M. J. Rogers, M. P. J. Kotsoni [et al.] // Bone. – 2015. – Vol. 81. – P. 478–486. – DOI: 10.1016/j.bone.2015.08.020.

87. Naciu, A. M. Treating osteoporosis with denosumab or bisphosphonates in the long term: facts, uncertainties and assumptions. A narrative review by the clinical action group of the European Calcified Tissue Society (ECTS) / A. M. Naciu, G. Tabacco, A. Palermo [et al.] // Bone. – 2025. – Vol. 200. – Art. 117600. – DOI: 10.1016/j.bone.2025.117600.

88. ФС.2.1.0601. Золедроновая кислота моногидрат. Золедроновая кислота : фармакопейная статья // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Утв. и введена в действие Приказом Минздрава

России от 20.07.2023 № 377 с 01.09.2023. – URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/ (дата обращения: 24.09.2026).

89. Gossman, W. L. Monosodium [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-3-ium-4-yl) ethane-1, 1-diyl] bis (phosphonate) tetrahydrate (monosodium isozoledronate) / W. L. Gossman, S. R. Wilson, E. Oldfield // Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. – 2002. – Vol. 58, № 12. – P. m599–m600. – DOI: 10.1107/s0108270102019522.
90. Li, X. Reverse microemulsion-based synthesis of (bis) phosphonate–metal materials with controllable physical properties: An example using zoledronic acid–calcium complexes / X. Li, J.-H. Sun, J.-B. Sun [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2017. – Vol. 9, № 16. – P. 14478–14489. – DOI: 10.1021/acsami.6b15006.
91. Au, K. M. Folate-targeted pH-responsive calcium zoledronate nanoscale metal-organic frameworks: turning a bone antiresorptive agent into an anticancer therapeutic / K. M. Au, S. I. Park, S. P. S. Wang [et al.] // Biomaterials. – 2016. – Vol. 82. – P. 178–193. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.12.018.
92. Teixeira, S. A Novel Approach for Bisphosphonates: Ionic Liquids and Organic Salts from Zoledronic Acid / S. Teixeira, M. M. Santos, R. Ferraz [et al.] // ChemMedChem. – 2019. – Vol. 14, № 20. – P. 1767–1770. – DOI: 10.1002/cmdc.201900397.
93. Balasubramanian, S. Tetra- and hexahydrates of bis(adeninium) zoledronate / S. Balasubramanian, K. Ravikumar, B. Varghese // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – 2014. – Vol. 70, № 1. – P. 67–74. – DOI: 10.1107/S2053229613033172.
94. Balasubramanian, S. Multiple hydrogen bonds in cytosinium zoledronate trihydrate / S. Balasubramanian, K. Ravikumar // Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. – 2011. – Vol. 67, № 3. – P. 115–119. – DOI: 10.1107/S0108270111005191.
95. Tabuteau, H. Zoledronic acid dosage forms for the treatment of pain : pat. appl. US 2014/0349974 A1 / H. Tabuteau ; assignee: Antecip Bioventures II LLC. – Publ. date 27.11.2014. – URL: google.com (date of access: 24.09.2026).
96. Zhang, X.-L. Chiral and achiral imidazole-linked tetrahedral zinc phosphonate frameworks with photoluminescent properties / X.-L. Zhang, R.-X. Jin, B. Liu [et al.] // Dalton Transactions. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 285–289. – DOI: 10.1039/C3DT52159A.
97. Ling, Q. Synthesis, crystal structure and antitumor effect of a novel copper (II) complex bearing zoledronic acid derivative / Q. Ling, X.-L. Zhang, R.-X. Jin [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 89. – P. 42–50. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.028.
98. Cao, D.-K. Copper diphosphonates with zero-, one- and two-dimensional structures: ferrimagnetism in layer compound $Cu_3(ImhedpH)_2*2H_2O$ [ImhedpH4=(1-

$C_3H_3N_2)CH_2C(OH)(PO_3H_2)_2$] / D.-K. Cao, Y.-Z. Li, Z.-S. Bai [et al.] // Dalton Transactions. – 2008. – № 37. – P. 5008–5015. – DOI: 10.1039/B805487H.

99. Vassaki, M. Drug-Inclusive Inorganic–Organic Hybrid Systems for the Controlled Release of the Osteoporosis Drug Zoledronate / M. Vassaki, K. E. Papathanasiou, M.-M. Papanastasiou [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27, № 19. – Art. 6212. – DOI: 10.3390/molecules27196212.

100. Freire Espeleta, E. Crystal structure and magnetic properties of two new zoledronate complexes: A Mn dimer $Mn(II)(H_3Zol)_2\cdot(H_2O)_2$] and a Fe_{15} molecular cluster $[Fe(III)_{15}(HZol)_{10}(H_2Zol)_2(H_2O)_{12}(Cl_4{:}(H_2O)_2)\cdot Cl_7\cdot(H_2O)_{65}]$ (where H_4Zol: $C_5H_{10}N_2O_7P_2$ is zoledronic acid) / E. Freire Espeleta, D. Vega, G. E. Borda [et al.] // Inorganica Chimica Acta. – 2013. – Vol. 394. – P. 229–236. – DOI: 10.1016/j.ica.2012.06.045.

101. Cao, D.-K. Cobalt and manganese diphosphonates with one-, two-, and three-dimensional structures and field-induced magnetic transitions / D.-K. Cao, Z.-S. Bai, W. T. A. M. Van der Sluys [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2011. – Vol. 50, № 6. – P. 2278–2287. – DOI: 10.1021/ic1019668.

102. Cao, D.-K. Layered cobalt (II) and nickel (II) diphosphonates showing canted antiferromagnetism and slow relaxation behavior / D.-K. Cao, Y.-Z. Li, L.-M. Zheng // Inorganic Chemistry. – 2007. – Vol. 46, № 18. – P. 7571–7578. – DOI: 10.1021/ic701098t.

103. Yazdani, A. Imidazole-based [2+1] Re(I)/99mTc(I) complexes as isostructural nuclear and optical probes / A. Yazdani, C. Janzen, H. Braband [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2015. – Vol. 54, № 4. – P. 1728–1736. – DOI: 10.1021/ic502663p.

104. Wu, X.-Q. A 3D Ni(II)-MOF with frl topology based on 2-(1-imidazole)-1-hydroxyl-1,1′-ethylidenediphosphonic acid and N,N′-donor co-ligand: Synthesis, structure and magnetic property / X.-Q. Wu, S.-L. Li, J.-S. Qin [et al.] // Inorganic Chemistry Communications. – 2015. – Vol. 58. – P. 60–63. – DOI: 10.1016/j.inoche.2015.06.004.

105. Niu, Q.-J. Syntheses, characterization, and magnetic properties of two 3D frl topological frameworks constructed from nickel diphosphonates / Q.-J. Niu, X.-Q. Wu, S.-L. Li [et al.] // Transition Metal Chemistry. – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 365–373. – DOI: 10.1007/s11243-016-0030-y.

106. Niu, Q.-J. Mono-, di-, and trinuclear phosphonate oxygen-bridged copper (II) complexes: syntheses, structures, and properties / Q.-J. Niu, X.-Q. Wu, J.-S. Qin [et al.] // Journal of Coordination Chemistry. – 2016. – Vol. 69, № 9. – P. 1447–1462. – DOI: 10.1080/00958972.2016.1181756.

107. Niu, Q.-J. Two novel metal–organic coordination polymers based on diphosphonate and oxalate: Synthesis, structures and properties / Q.-J. Niu, X.-Q. Wu, S.-L. Li [et al.] // Journal of Solid State Chemistry. – 2015. – Vol. 227. – P. 212–218. – DOI: 10.1016/j.jssc.2015.03.036.

108. Saad, A. Polyoxomolybdate Bisphosphonate Heterometallic Complexes: Synthesis, Structure, and Activity on a Breast Cancer Cell Line / A. Saad, W. Zhu, G. Rousseau [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2015. – Vol. 21, № 29. – P. 10537–10547. – DOI: 10.1002/chem.201406565.

109. El Moll, H. Polyoxometalates functionalized by bisphosphonate ligands: synthesis, structural, magnetic, and spectroscopic characterizations and activity on tumor cell lines / H. El Moll, W. Zhu, E. Oldfield [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2012. – Vol. 51, № 14. – P. 7921–7931. – DOI: 10.1021/ic3010079.

110. Benyettou, F. Sequential delivery of doxorubicin and zoledronic acid to breast cancer cells by CB[7]-modified iron oxide nanoparticles / F. Benyettou, I. Al-Sabban, R. Ali [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2017. – Vol. 9, № 46. – P. 40006–40016. – DOI: 10.1021/acsami.7b11423.

111. Allen F. H., Bruno I. J. Bond lengths in organic and metal-organic compounds revisited: X–H bond lengths from neutron diffraction data // Acta Crystallographica. Section B, Structural Science. 2010. Vol. 66, pt. 3. P. 380–386. DOI: 10.1107/S0108768110012048.

112. Sheldrick G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Crystallographica. Section A, Foundations and Advances. – 2015. – Vol. 71, pt. 1. – P. 3–8. – DOI: 10.1107/S2053273314026370.

113. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallographica. Section C, Structural Chemistry. – 2015. – Vol. 71, pt. 1. – P. 3–8. – DOI: 10.1107/S2053229614024218.

114. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // Journal of Applied Crystallography. – 2009. – Vol. 42, pt. 2. – P. 339–341. – DOI: 10.1107/S0021889808042726.

115. Неймарк И. Е., Шейнфайн Р. Ю. Силикагель, его получение, свойства и применение. – Киев : Наукова думка, 1973. – 202 с.

116. Brandenburg J. G., Bannwarth C., Hansen A., Grimme S. B97-3c: A revised low-cost variant of the B97-D density functional method // The Journal of Chemical Physics. – 2018. – Vol. 148, no. 6. – Art. 064104. – DOI: 10.1063/1.5012601.

117. Werner H. J., Knowles P. J., Manby F. R. [et al.]. The Molpro quantum chemistry package // The Journal of Chemical Physics. – 2020. – Vol. 152, no. 14. – Art. 144107. – DOI: 10.1063/5.0005081.

118. Grimme S. Supramolecular Binding Thermodynamics by Dispersion-Corrected Density Functional Theory // Chemistry – A European Journal. – 2012. – Vol. 18, no. 32. – P. 9955–9964. – DOI: 10.1002/chem.201200497.

119. Chemcraft: Graphical Software for Visualization of Quantum Chemistry Computations. Version 1.8, Build 654 [Электронный ресурс]. – URL: https://www.chemcraftprog.com (дата обращения: 15.08.2023).

120. Пономаренко О. В., Паньшина С. Ю., Бакибаев А. А., Ташенов А. К. Синтез и идентификация эфиров бициклических бисмочевин // Вестник ЕНУ им. Л.Н. Гумилева. Серия: Химия. География. Экология. – 2019. – Т. 128, № 3. – С. 70–75. – DOI: 10.32523/2616-6771-2019-128-3-70-75.

121. Panshina S. Yu., Bakibaev A. A., Guslyakov A. N., Malkov V. S. Synthesis of Cucurbit[6]uril Using 1-Hydroxyethylidene-1,1-Diphosphonic Acid as a “Green Catalyst” // Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry. – 2022. – № 4 (108). – P. 5–13. – DOI: 10.31489/2022Ch4/4-22-3

122. Assaf K. I., Diallo M. S., Lobanov S. S. [et al.]. Cucurbit[n]urils (n = 5–8): A Comprehensive Solid State Study // Crystal Growth & Design. – 2011. – Vol. 11, no. 12. – P. 5572–5580. – DOI: 10.1021/cg201173j.

123. Пат. 2821502 Российская Федерация, МПК C07D 487/22. Способ получения кукурбит[n]урилов / Бакибаев А. А., Гусляков А. Н., Мурунтаев Д. А., Мальков В. С., Курзина И. А. ; заявитель и патентообладатель Национальный исследовательский Томский государственный университет. – № 2023129532 ; заявл. 14.11.2023 ; опубл. 25.06.2024, Бюл. № 18. – 4 с.

124. Liu M., Yang M., Yao Y. [et al.]. Specific recognition of formaldehyde by a cucurbit[10]uril-based porous supramolecular assembly incorporating adsorbed 1,8-diaminonaphthalene // Journal of Materials Chemistry C. – 2019. – Vol. 7, no. 6. – P. 1597–1603. – DOI: 10.1039/C8TC06339G.

125. Bakibaev A. A., Panshina S. Yu., Hoang N. F. [et al.]. Efficient Synthesis of Tetraacetylglycoluril in the Presence of Phosphorus-Containing Catalysts // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57, no. 1. – P. 58–63. – DOI: 10.1134/S1070428021010085.

126. Befus E. A., Guslyakov A. N., Meshcheryakov E. P., Bakibaev A. A. Sorption properties of the cucurbit[5–8]uril family towards water // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2026. – P. 1–8. – DOI: 10.1007/s10847-026-01347-y.

127. Grishaeva T. N., Masliy A. N., Kuznetsov A. M. Water Structuring inside the Cavities of Cucurbit[n]Urils (n = 5–8): A Quantum-Chemical Forecast // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2017. – Vol. 89, no. 3/4. – P. 299–313. – DOI: 10.1007/s10847-017-0751-3.

128. Masliy A. N., Grishaeva T. N., Kuznetsov A. M., Bakovets V. V. Quantum-Chemical Study of Structurization of Water in the Cavity of Cucurbit[6]Uril // Journal of Structural Chemistry. – 2009. – Vol. 50, no. 3. – P. 391–396. – DOI: 10.1007/s10947-009-0059-2.

129. Biedermann F., Uzunova V. D., Scherman O. A. [et al.]. Release of High-Energy Water as an Essential Driving Force for the High-Affinity Binding of Cucurbit[n]urils // Journal of the American Chemical Society. – 2012. – Vol. 134, no. 37. – P. 15318–15323. – DOI: 10.1021/ja303309e.

130. Ho Y. S. Citation Review of Lagergren Kinetic Rate Equation on Adsorption Reactions // Scientometrics. – 2004. – Vol. 59, no. 1. – P. 171–177. – DOI: 10.1023/B:SCIE.0000013305.99473.cf.

131. Turebayeva P., Guslyakov A. N., Novikova S. A. [et al.]. Absorption of Water Vapor by Bambusuril and a Density Functional Theory Study of Its Aqua Complexes // Molecules. – 2023. – Vol. 28, no. 23. – Art. 7680. – DOI: 10.3390/molecules28237680.

132. Mhin B. J., Lee S. J., Kim K. S. Water-Cluster Distribution with Respect to Pressure and Temperature in the Gas Phase // Physical Review A. – 1993. – Vol. 48, no. 5. – P. 3764–3770. – DOI: 10.1103/PhysRevA.48.3764.

133. Hainam, D. Structural optimization of molecular clusters with density functional theory combined with basin hopping / D. Hainam, N. A. Besley // J. Chem. Phys. – 2012. – Vol. 137, № 13. – P. 134106. – DOI: 10.1063/1.4755994.

134. Cova T. F. G. G., Nunes S. C. C., Valente A. J. M. [et al.]. Properties and patterns in anion-receptors: A closer look at bambusurils // Journal of Molecular Liquids. – 2017. – Vol. 242. – P. 640–652. – DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.065.

135. de Carvalho J. C. C., Cicolani R. S., Demets G. J.-F. Improvements in Methyl-Bambus[6]uril Synthesis Yield // Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2020. – Vol. 31, no. 11. – P. 2224–2231. – DOI: 10.21577/0103-5053.20200074.

136. Pinjari R. V., Gejji S. P. Electronic Structure, Molecular Electrostatic Potential, and NMR Chemical Shifts in Cucurbit[n]urils (n = 5–8), Ferrocene, and Their Complexes // The Journal of Physical Chemistry A. – 2008. – Vol. 112, no. 49. – P. 12679–12686. – DOI: 10.1021/jp807268v.

137. Gobre V. V., Pinjari R. V., Gejji S. P. Density Functional Investigations on the Charge Distribution, Vibrational Spectra, and NMR Chemical Shifts in Cucurbit[n]uril (n = 5–12) Hosts // The Journal of Physical Chemistry A. – 2010. – Vol. 114, no. 12. – P. 4464–4470. – DOI: 10.1021/jp100904c

138. Havel V., Švec J., Wimmerová M. [et al.]. Bambus[n]urils: a New Family of Macrocyclic Anion Receptors // Organic Letters. – 2011. – Vol. 13, no. 15. – P. 4000–4003. – DOI: 10.1021/ol201515c.

139. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L. The Cucurbit[n]uril Family // Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – Vol. 44, no. 31. – P. 4844–4870. – DOI: 10.1002/anie.200460675.

140. Rekharsky M. V., Yamamura H., Ko Y. H. [et al.]. Sequence recognition and self-sorting of a dipeptide by cucurbit[6]uril and cucurbit[7]uril // Chemical Communications. – 2008. – No. 19. – P. 2236–2238. – DOI: 10.1039/b719902c.

141. Burkhanbayeva T., Guslyakov A. N., et al. Synthesis and study of a novel supramolecular 'host–guest' complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride // Journal of the Saudi Chemical Society. – 2024. – Vol. 28, no. 2. – Art. 101819. – DOI: 10.1016/j.jscs.2024.101819.

142. Гусляков А. Н., Пунтус А. Д., Бакибаев А. А. Синтез и исследование нового композиционного материала на основе кукурбит[7]урила, золедроновой кислоты и нитрата серебра // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2026. – № 41. – С. 130–138. – DOI: 10.17223/24135542/41/10.

143. SO 10993-4:2017. Biological evaluation of medical devices. Part 4: Selection of tests for interactions with blood. – Geneva : International Organization for Standardization, 2017. – 42 p. – URL: iso.org (дата обращения: 25.09.2026).

144. Tietz fundamentals of clinical chemistry / ed. by C. A. Burtis, E. R. Ashwood. – 5th ed. – Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2001. – P. 326, 1006.

145. Lemire J. A., Harrison C. N., Turner R. J. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications // Nature Reviews Microbiology. – 2013. – Vol. 11, no. 6. – P. 371–384. — DOI: 10.1038/nrmicro3028.

146. Hernández-Sierra J. F., Ruiz F., Pena-Meri D. C. [et al.]. The antimicrobial sensitivity of Streptococcus mutans to nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 4, no. 3. – P. 237–240. – DOI: 10.1016/j.nano.2008.04.005.

147. Aktanova, A. Assessment of the Biocompatibility of Cucurbiturils in Blood Cells / A. Aktanova, T. Ya. Abramova, E. Pashkina [et al.] // Nanomaterials. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 1356. – DOI: 10.3390/nano11061356.

148. Fink, S. Evaluation of cell and hemocompatibility of Cucurbiturils / S. Fink, K. Reddersen, C. Wiegand [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2020. – Vol. 146. – P. 105271. – DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105271.

149. Turebayeva, P. Nanoparticles Based on Silver Chloride and Bambusuril[6] for the Fine-Tuning of Biological Activity / P. Turebayeva, V. Luchsheva, D. Fedorishin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 22. – P. 16126. – DOI: 10.3390/ijms242216126.

150. Turebayeva, P. Supramolecular Hydrogels Derived from Bambus[6]uril and Poly(ethylene glycol)s / P. Turebayeva, A. Bakibaev, D. Fedorishin [et al.] // Polymers. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 373. – DOI: 10.3390/polym14030373.

151. Fedorishin, D. A. Biocompatibility of cucurbit[n]urils / D. A. Fedorishin, S. Mousanezhad, S. Mashayekhan [et al.] // Chim. Techno Acta. – 2026. – Vol. 13, Issue 1. – DOI: 10.15826/chimtech.9216.

152. Lee, J. W. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry / J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam // Acc. Chem. Res. – 2003. – Vol. 36, № 8. – P. 621–630. – DOI: 10.1021/ar020254k.

153. Jansen, K. Cucurbit[5]Uril, Decamethylcucurbit[5]Uril and Cucurbit[6]Uril. Synthesis, Solubility and Amine Complex Formation / K. Jansen, H.-J. Buschmann, A. Wego // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2001. – Vol. 39, № 3/4. – P. 357–363. – DOI: 10.1023/A:1011184725796.