ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ТКАЧЕНКО СЕРГЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МОНО- И БИССТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ И КУКУРБИТУРИЛАМИ

02.00.03 – Органическая химия 02.00.04 – Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научные руководители: доктор химических наук О.А. Фёдорова кандидат химических наук Е.Ю. Черникова

Москва – 2018

Содержание

Содержание	2
1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
2.1. Кукурбитурилы и комплексы на их основе	8
2.1.1. Структура и свойства кукурбит[n]урилов	8
2.1.2. Закономерности процессов комплексообразования и распознавания молекул-гостей кукурбит[n]урилами	6
2.1.3. Супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов кукурбит[n]урилов с органическими катионами и их применение	0
2.1.4. Применение кукурбит[n]урилов для адресной доставки молекул терапевтических агентов и в биомедицинских целях	9
2.2. Циклодекстрины и комплексы на их основе 4	6
2.2.1. Циклодекстрины, их структура, свойства и получение 4	6
2.2.2. Комплексы на основе циклодекстринов 4	8
2.3. Молекулярные ансамбли, включающие два типа молекул-хозяев: кукурбитуриль и циклодекстрины	и 8
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 6	2
3.1. Синтез кукурбитурилов и их производных 6	2
3.1.1. Синтез кукурбит[7]урила 6	3
3.1.2. Синтез производных кукурбитурилов 6	5
3.2. Исследование комплексов гость-хозяин на основе стириловых красителей, кукурбитурилов и циклодекстринов	0
3.2.1. Комплексы на основе кукурбитурилов и моностирилового красителя 8	2
3.2.2. Комплексы на основе бисстирилового красителя и кукурбит[7]урила 8	9
3.3. Оптические и комплексообразующие свойства дибензо-18-краун-6- и диаза-18- краун-6-содержащих бисстириловых красителей11	3
3.3.1. Изучение комплексообразования лигандов 29 и 31 с гидроксипропил-β- циклодекстрином	4
3.3.2. Изучение комплексообразования лигандов 30 и 32 с кукурбит[7]урилом 11	7
3.3.3. Способы обратимого разрушения инклюзивных комплексов 11	9
3.3.4. Создание самосортирующейся системы на основе 29, 30, гидроксипропил-β- циклодекстрина и кукурбит[7]урила	3
3.4. Фотоуправляемая супрамолекулярная система «лиганд - гидроксипропил-β- циклодекстрин - кукурбит[7]урил»	7
3.4.1. Изучение комплексообразования между компонентами супрамолекулярной системы	8

3.4.2. Фотохимические свойства комплексов 36 и 37 с гидроксипропил-β- циклодекстрином	133
3.4.3. Исследование реакции окислительной фотоциклизации в присутствии молекул хозяев	- 142
3.4.4. Исследование обратимости фотоактивной супрамолекулярной системы	149
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	154
4.1. Приборы и материалы	154
4.2. Синтез кукурбитурилов и лигандов	155
4.3. Определение устойчивости комплексов с помощью оптической спектроскопи	и 168
4.4. Определение квантовых выходов флуоресценции	169
4.5. Фотохимические реакции красителей и их комплексов	169
4.6. Изучение комплексообразования с помощью спектроскопии ЯМР	171
5. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	180
6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	181
7. ПРИЛОЖЕНИЕ	213

1. ВВЕДЕНИЕ

<u>Актуальность темы</u>. Супрамолекулярная химия относится к одному из самых молодых разделов химического знания. Достигнутые ею успехи во многом обеспечивают современные нужды смежных областей, особенно таких, как создание новых «умных» материалов, систем адресной доставки лекарственных веществ, разработка новых подходов к терапии патологических состояний с помощью различных молекулярных архитектур. При этом спектр потенциальных гостей и хозяев для создания новых структур чрезвычайно широк. Заметное внимание среди синтетических рецепторов по-прежнему занимают такие макроциклы, как краун-эфиры, каликсарены, циклодекстрины и кукурбитурилы.

Среди разнообразных классов органических молекул значительный интерес представляют стириловые красители, что обусловлено относительной простотой их синтеза, а также их физико-химическими и спектрально-люминисцентными свойствами. Стириловые красители в настоящее время заслуживают все большее внимание в биологических и медицинских исследованиях. Так, они используются в качестве флуоресцентных меток для визуализации биологических объектов, при флуоресцентном распознавании ДНК, РНК и их фрагментов. Известен ряд стириловых производных, которые демонстрируют различные виды биологической активности. Одной из актуальных задач при использовании биологически активных соединений является увеличение их растворимости в воде, которое может быть достигнуто путём капсулирования соединений в полость молекул-контейнеров. Капсулирование также может быть полезным для достижения пролонгированного действия активного компонента или повышения его стабильности. Окрашенные производные стирилов являются подходящими компонентами для изучения капсулирования молекуламиконтейнерами, поскольку связывание и высвобождение стирилов можно легко анализировать с использованием оптической спектроскопии.

Кукурбит[n]урилы – кавитанды, построенные из гликольурильных фрагментов ($n = 5 \div 10$), соединённых метиленовыми мостиками в жёсткую макроциклическую структуру. Они считаются одними из наиболее перспективных молекул-хозяев в 21-ом веке. Кукурбитурилы обладают рядом существенных преимуществ, обеспечивающих их возрастающую значимость, а именно, достаточно хорошей растворимостью в воде, способностью к высокоизбирательному связыванию катионных органических соединений и образованию разнообразных архитектур с катионами металлов. Высокая селективность кукурбитурилов при комплексообразовании с успехом применяется в ряде практических

разработок, таких как биохимические сенсоры, материалы для электроники, супрамолекулярные полимеры и управляемая доставка молекул лекарственных средств.

Циклодекстрины, как И кукурбитурилы, являются макроциклическими производными и уже нашли широкое применение в создании лекарственных композитов. Они обладают более высокой растворимостью в воде, а также предпочтительно связывают нейтральные органические молекулы. Последнее свойство существенно отличает данный тип хозяина от кукурбитурилов, связывающих катионные соединения. Объединение в одной супрамолекулярной системе двух молекул-хозяев с диаметрально противоположными комплексообразующими свойствами представляется привлекательной исследовательской задачей.

Цели и задачи исследования. В настоящей работе по направлению органического синтеза целями исследования являлась оптимизация методов получения ароматических и алифатических производных кукурбит[*n*]урилов. Для достижения поставленной цели решалась задача усовершенствования метода «строительных блоков».

По направлению физико-химических исследований планировалось: а) провести анализ взаимодействия незаряженных моно- и бисстириловых производных с циклодекстрином, положительно стириловых а заряженных производных с кукурбитурилами; б) ИЗУЧИТЬ условия селективного образования ИНКЛЮЗИВНЫХ комплексов и способы высвобождения красителей из полости органических контейнеров; в) подобрать условия перемещения молекулы красителя из полости одной молекулыконтейнера в другую под действием света.

<u>Научная новизна</u>. 1) Предложены условия синтеза ранее неописанных алифатических и ароматических производных кукурбит[n]урилов.

 Предложена система бисстириловый лиганд – кукурбит[7]урил, в которой комплексообразование приводит к опосредованному протонированием перемещению молекулы-хозяина по оси молекулы-гостя.

3) Предложена четырёхкомпонентная система бисстириловые гости – молекулыхозяина, в которой возможно селективное образование только двух типов комплексов.

4) Впервые получена и исследована фото- и катион-чувствительная многокомпонентная система лиганд – молекулы-хозяина. В данной системе исходный стириловый лиганд образует комплекс включения с циклодекстрином. Под действием УФ-облучения молекула-гость подвергается фото-превращениям, в результате которых покидает полость циклодекстрина и встраивается в полость находящегося в растворе кукурбитурила. Образующийся таким образом комплекс может быть разрушен катионами металлов, а исходный комплекс лиганда с циклодекстрином – кислотой.

Практическая ценность: 1) Предложенные в работе методы синтеза и выделения кукурбит[7]урила и производных кукурбит[n]урилов (n = 6, 7) могут быть полезны в дальнейшем исследовании реакции олигомеризации гликольурила и промышленном получении данных производных, имеющих большой потенциал применения в медицине в качестве средств адресной доставки молекул лекарственных препаратов.

2) Установление структуры, состава, устойчивости, а также исследование свойств новых комплексов стириловых красителей на основе кукурбитурилов и циклодекстринов, является несомненным вкладом в фундаментальные знания в области супрамолекулярной химии и химии комплексов включения.

 Предложенная система фотоуправляемого контроля за комплексообразованием с молекулами-контейнерами представляет интерес при создании средств доставки и удаления биологически активных соединений.

<u>Личный вклад автора</u>. Автор диссертации участвовал в анализе литературных данных, обсуждении задач, решаемых в диссертационной работе, подготовке и проведении экспериментов, интерпретации полученных результатов и их обобщении, формулировке основных научных выводов, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 09-03-00241-а, 12-03-01021-а, 12-03-09443-моб_з, 12-03-31251, 13-03-00806, 14-03-32038, 15-03-04695, 16-03-00423, 16-33-00617, 16-33-00748, РФФИ НЦНИЛ 09-03-93116, 13-03-93106, 13-03-93107.

Измерения спектров ЯМР проведены сотрудниками ИНЭОС РАН д.х.н. А.С. Перегудовым и к.х.н. И.А. Годовиковым. Автор также выражает благодарность за помощь при выполнении данной работы на разных её этапах профессору Л. Айзаксу (Университет Мэриленда в Колледж Парке, Мэриленд, США), профессору, д.х.н. Т.Г. Делигеориеву (Университет Софии, Болгария), д.х.н. Ю.В. Федорову, к.х.н. Е.Н. Гулаковой, к.х.н. Шепель Н.Э. (ИНЭОС РАН), студентке РХТУ им. Д.И. Менделеева О.И. Цветковой.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 9 статей, 3 из них в научных изданиях, рекомендованных ВАК, а также глава в книге «Химия растворов биологически активных веществ». Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: Международные конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2012», «Ломоносов-2013», «Ломоносов-2014», «Ломоносов-2015», «Ломоносов-2016» (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, 2012, 2013, 2014, 2015 и 2016); V и VI Молодёжной конференции ИОХ РАН, Москва, Россия, 2012 и 2014; международном симпозиуме Supramolecular Systems in Chemistry and Biology 2012,

Strasbourg, France, 2012; The 21st IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC 21), Durham, Great Britain, 2012; VIII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии "МКХТ", Москва, Россия, 2012; XXVI Международной Чугаевской Конференции по Координационной Химии, Казань, Россия, 2014; International Symposium on Photochromism 2013 ISOP2013, Berlin, Germany, 2013; 8th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC 2013), Arlington, Virginia, USA, 2013; 13th Conference on methods and Applications of Fluorescence, Genoa, Italy, 2013; 1st International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials, Caparica - Almada, Portugal, 2014; Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), Ростов-на-Дону, Россия, 2015; I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», Россия, Kaзaнь, 2015.

<u>Структура работы.</u> Диссертационная работа общим объёмом 224 страницы состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и приложений и содержит 69 схем, 9 таблиц и 82 рисунка. Список литературы включает 373 наименования.

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Различные комплексы хозяин-гость, а также молекулярные устройства и машины продолжают оставаться невероятно популярными темами для исследования. К настоящему времени лишь двум классам молекул-хозяев посвящено столь большое количество исследований в области супрамолекулярной, медицинской и токсикологической химии кукурбитурилам и циклодекстринам. При этом стоит отметить, что, хотя количество публикаций классов практически соизмеримо, для этих ДВУХ развитие химии циклодекстринов началось раньше, в 50-60-ые гг. 20 века, в то время как активное исследование кукурбитурилов начинается только в 90-ые годы. В этой связи становится понятным, что именно удивительными практическими свойствами кукурбитурилов обусловлен интерес к данному классу соединений и экспоненциальный рост числа исследований в этой области. К настоящему времени опубликовано достаточно много обзорной литературы по циклодекстринам и их комплексам, в том числе на русском языке. Обзоры, посвященные кукурбитурилам и их комплексам более редки, поэтому в рамках данного обзора основное внимание будет уделено именно данному классу, однако, наиболее интересные особенности циклодекстринов и их комлексов также будут рассмотрены в его второй части.

2.1. Кукурбитурилы и комплексы на их основе 2.1.1. Структура и свойства кукурбит[n]урилов

В 1905 году одновременно с первой публикацией Ф. Шардингера по циклодекстринам появляется публикация Р. Беренда с сотрудниками [1], в которой описано, что при взаимодействии гликольурила (ацетиленмочевины) с формальдегидом в концентрированной соляной кислоте образуется плохо растворимое в разбавленных кислотах и основаниях высоко гигроскопичное белое полимерное соединение, известное как полимер Беренда. На тот момент было установлено, что в этом полимерном продукте есть соединение, содержащее не менее трёх фрагментов гликольурила, соединённых вдвое большим количеством остатков формальдегида. Путём перекристаллизации из концентрированной серной кислоты удалось выделить в кристаллическом виде с хорошим выходом (40-70%) соединение, отвечающее формуле $C_{18}H_{18}N_{12}O_6$. Было установлено, что данное соединений, включающим КМпО₄,

AgNO₃, H₂PtCl₆, NaAuCl₄, и такими красителями, как конго красный и метиленовый синий. Строение этого вещества оставалось неизвестным на протяжении почти всего двадцатого века, до тех пор, пока в 1981 группой исследователей под руководством доктора В. Л. Мока не были повторены эксперименты Беренда [2]. Ими было установлено, что соединение имеет удивительную макроциклическую структуру, в которой шесть гликольурильных фрагментов связаны двенадцатью метиленовыми мостиками. Соединение было названо кукурбитурилом из-за сходства формы его молекулы с формой тыквы – плода самого известного представителя семейства тыквенных – сисигbitaceae. По современной номенклатуре это соединение называется кукурбит[6]урил и обозначается CB[6], а его гомологи, включающие n фрагментов гликольурила, принято, соответственно, называть кукурбит[n]урилами (CB[n]).



Рис. 1. Получение гомологов кукурбитурила из гликольурила **1** и формальдегида в кислых условиях при нагревании и структура **СВ[7]** по данным РСА.

В сравнении с химией комплексов гость-хозяин на основе циклодекстринов, которая развивалась на протяжении всего прошлого века, супрамолекулярная химия CB[6] берет начало с1980-х – 1990-х годов благодаря фундаментальным работам В. Л. Мока [2, 3], Х.-Дж. Бушмана с соавторами [4] и К. Кима с соавторами [5, 6]. Хотя в реакции конденсации по условиям, предложенным В. Л. Моком [2], вместе с основным продуктом CB[6] должны были образовываться и другие гомологи кукурбитурила, они не были выделены и охарактеризованы вплоть до 2000 года. Только в 2000 году в группе К. Кима впервые были получены и охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа следующие представители ряда кукурбитурилов: кукурбит[5]урил CB[5], кукурбит[7]урил CB[7] и кукурбит[8]урил CB[8] (рис. 1) [7].

Уже в первой публикации В. Л. Мока [2], также как и в статье Р. Беренда [1], были описаны исследования комплексообразующих свойств нового соединения СВ[6] и была

открыта способность к связыванию ряда алкиламмонийных катионов. Появление и развитие химии новых молекулярных контейнеров – кукурбитурилов – неразрывно связано с обнаружением их уникальных комплексообразующих свойств.

В новом тысячелетии интерес к химии кукурбитурилов резко возрос. Два года спустя после публикации К. Кима в группе А. И. Дэя [8-9] был получен и выделен комплекс СВ[10] СВ[5]. Позже такие гомологи, как СВ[5]-СВ[8] стали производиться В промышленности и в настоящее время коммерчески доступны для исследователей. Возросший интерес к химии кукурбитурилов связан с огромными достижениями в области химии, биологии, науки о материалах, нанотехнологии и обусловлен появившейся возможностью изучать и контролировать нековалентные взаимодействия между различными молекулами. Невероятный интерес к химии кукурбитурилов сделал эту область самой быстро развивающейся в 21 веке. Ни один другой класс молекулярных контейнеров не получал такого внимания. С 1997 года количество статей, патентов и обзоров, связанных с кукурбитурилами, выросло с менее чем 10 за год до 124 в 2010 году. И сейчас количество публикаций продолжает неуклонно возрастать. Неудивительно, что за последние годы появляются все новые и новые обзоры [3, 5, 6, 10-32] и патенты [30, 33-50]. В настоящее время кукурбитурилы постепенно начинают побеждать в конкурентной борьбе с такими широко используемыми хозяевами, как циклодекстрины, в качестве объектов выбора для биологических испытаний in vitro и in vivo, а также для применения в промышленности. Это обусловлено тем, что все представители семейства CB[n] в настоящее время обладают широким спектром свойств, которые обеспечивают высочайший потенциал для их использования в нанотехнологии с целью создания уникальных молекулярных машин и устройств. Из особенностей представителей семейства СВ[n] можно отметить следующие: 1) коммерческую доступность 4 основных представителей ряда, имеющих разные размеры; 2) способность к связыванию молекул-гостей с чрезвычайно высокими константами комплексообразования; 3) высокую селективность связывания; 4) возможность синтетического контроля за размером, формой и положением в молекуле функциональных групп; 5) высокую структурную целостность и жёсткость; 6) растворимость в водных и органических растворах; 7) возможность кинетического контроля процессов ассоциации и диссоциации; 8) возможность управления процессами молекулярного распознавания с помощью электрохимического, фотохимического или химического воздействия.

2.1.1.1. Получение и разделение кукурбитурилов

При конденсации гликольурила с формальдегидом в концентрированной соляной кислоте ни Р. Беренд с соавторами, ни В. Л. Мок не смогли обнаружить гомологов CB[6] с различным количеством гликольурильных фрагментов (CB[5], CB[7] или CB[8]).



Синтез кукурбит[6]урила CB[6] из гликольурила 1 и формальдегида в жёстких условиях и смеси кукурбит[n]урилов CB[n] в более мягких условиях: a) CH₂O, HCl, 80-100°C, 24-100 часов; б) H₂SO₄, 120°C, 10-100 часов; в) CH₂O, HCl, 100°C, 18 часов.

Только 20 лет спустя, когда эта реакция была проведена в более мягких, кинетически контролируемых условиях, в исследовательских группах К. Кима и А. И. Дэя, новые гомологи CB[5] – CB[8] и CB[10]·CB[5] были обнаружены и выделены (схема 1) [7-9, 51]. Особого успеха в синтезе кукурбитурилов и их производных достигла группа под руководством доктора Л. Айзакса в университете Мэриленда (США), где были разработаны и подробно описаны методы синтеза как основных представителей ряда кукурбитурилов CB[5] – CB[8], так и многих аналогов и производных [52 – 63].

Общая процедура получения [7, 8, 52] состоит в следующем: смесь гликольурила с водным формальдегидом или параформальдегидом в соляной или серной кислоте (концентрированной или разбавленной до 5М) нагревают в закрытом сосуде при 80-100°C в течение 10-100 часов. При упаривании или нейтрализации реакционной смеси в смесях воды и метанола образуется осадок, содержащий CB[5]-CB[8], где основным продуктом является кинетически наиболее быстро образующийся и термодинамически наиболее устойчивый CB[6], со следами комплекса CB[10]·CB[5], а также *i*-CB[6] и других олигомеров. Разделение

компонентов основано на их различной растворимости в воде, водно-метанольных растворах и разбавленной соляной кислоте, рис. 2.



Рис. 2. Очистка и разделение кукурбитурилов. Изогнутые стрелки означают выпадение осадка.

Очень полезным стало усовершенствование метода, предложенное А. И. Дэем [7] и впоследствии повторенное Р. Л. Хальтерманом [64] и Н. Левентисом [65]. Суть его заключается в использовании горячего 20%-ного водного раствора глицерина, который позволяет осуществить более полную экстракцию СВ[7] из смеси олигомеров с высокой селективностью. О. А. Шерманом [66] был найден альтернативный способ разделения СВ[5] и СВ[7]: СВ[7] может быть селективно выделен в виде осадка при комплексообразовании с 1алкил-3-метилимидазолий бромидом И анионной замене при взаимодействии с гексафторфосфатом аммония, а СВ[5] перекристаллизовывается из водной фазы. Комплекс **СВ**[7] с имидазолом подвергают анионному обмену Br⁻/PF₆, а свободный **СВ**[7] получают обратной заменой аниона Br^{-} в реакции с NH_4PF_6 в дихлорметане в гетерогенных условиях.

Свободный CB[10] был впервые получен в 2005 году в группе Л. Айзакса из комплекса CB[10]·CB[5] под действием избытка производного меламина [67]. В более новой методике используется коммерчески доступный 1,12-додекандиамин в кислой среде [68].

Чистота продуктов может быть оценена методом ¹Н ЯМР спектроскопии, поскольку химические сдвиги атомов водорода метиленовых групп различаются для разных представителей семейства кукурбитурилов [8, 52]. Кукурбитурилы очень гигроскопичны и могут содержать несколько молекул воды даже после длительного высушивания. Они также могут быть загрязнены соляной кислотой, различными анионами и катионами, поэтому перед использованием в целях комплексообразования их следует титровать высоко аффинными

гостями для определения молекулярного веса комплекса CB[n]·xH₂O·yHCl, для чего могут быть использованы методы оптической и ЯМР-спектроскопии [69, 70].

2.1.1.2. Фундаментальные свойства кукурбитурилов

На рис. 3 представлены данные о кристаллической структуре основных представителей ряда по данным РСА.



Рис. 3. Кристаллическая структура кукурбитурилов по данным РСА.

Полость CB[6] в твёрдом состоянии содержит 3 молекулы воды, связанные водородными связями. При комплексообразовании с подходящим гостем происходит вытеснение этих высокоэнергетических молекул воды.

Таблица	2.1.	Геометрические	параметры	И	физические	свойства	кукурбит[n]урилов	И
циклодек	стрин	HOB.						

	M _r	a [Å]	b [Å]	c [Å]	V [Å ³]	S _{H2O} [mM]	Стаби льност ь [°C]	pK _a	N _{H2O}	$K_a^{h}[M^{-1}]$
CB[5]	830	2.4	4.4	9.1	82	20-30	>420		2	
CB[6]	996	3.9	5.8	9.1	164	0.018	425	3.02	4	5.4×10^{10}
CB [7]	1163	5.4	7.3	9.1	279	20-30	370		8	5.0×10^{15}
CB[8]	1328	6.9	8.8	9.1	479	< 0.01	>420		12	4.3×10^{11}
CB[10]	1661	9.0-11.0	10.7-12.6	9.1	-	< 0.05	-	-	22	
α-CD	972	4.7	5.3	7.9	174	149	287	12.332		
β-CD	1135	6.0	6.5	7.9	262	16	314	12.202		
γ-CD	1287	7.5	8.3	7.9	427	178	283	12.081		

S_{H2O} – растворимость в воде, мМ; N_{H2O} – число молекул воды в полости; K_a^h – самая высокая из известных аффинность органических гостей.

Свойства кукурбитурилов CB[5] – CB[10] определяются тем, что вход в их гидрофобные полости образован уреидокарбонильными группами, образующими своеобразные высокополярные порталы для входа молекул-гостей [71]. Как и циклодекстрины, кукурбитурилы имеют одинаковую глубину полости (9.1 Å), но отличаются экваториальной шириной, шириной кольца *a*, а также внутренним объёмом (табл. 2.1). Порталы примерно на 2Å у́же внутренней полости молекулы, что создаёт определённые стерические барьеры для процессов ассоциации и диссоциации с гостями [72].

В зависимости от размера, в полости кукурбитурила может находиться от 2 до 22 высокоэнергетических молекул воды (по сравнению с их энергией в водном растворе) [73, 74]. Содержание воды в CB[5] и CB[8] примерно соответствует её содержанию в α- и γциклодекстринах соответственно, но в случае β-циклодекстрина, включающего 6-7 молекул воды, нет такого соответствия: в CB[6] – 4, а в CB[7] – 8 молекул [74]. Гораздо более сложной задачей является определение количества молекул воды на карбонильных порталах: здесь может образовываться сложная молекулярная сеть в результате диполь-дипольных взаимодействий.

Полость кукурбитурилов неполярна и неполяризуема: основываясь на батохромном сдвиге, наблюдаемом при инкапсуляции **CB**[7] родамина 6G, исследователи из группы В. Нау установили, что диэлектрическая константа в полости не превышает 10 [75]. Также было установлено, что **CB**[7] имеет очень низкую поляризуемость, даже меньшую, чем у перфторгексана [76, 77]. Это не кажется столь удивительным, если учесть, что внутри полости макроцикла нет неподелённых электронных пар. Согласно данным РСА, все атомы водорода в кукурбитуриле находятся с внешней стороны полости, образованной атомами углерода и азота.

Межмолекулярные взаимодействия. CB[5], CB[6] и CB[8] образуют кристаллы с хорошо организованными одномерными каналами. Для CB[6] могут быть получены две полиморфные формы, имеющие структуру сот и различающиеся ориентацией молекул [78, 79], с большими каналами, заполненными молекулами воды. Молекулы CB[8] могут располагаться в центре и в вершинах квадратного параллелепипеда [79] или организуются в форме искажённых сот с частично закрытыми полостями [80]. CB[5] среди прочих форм может иметь форму искажённых сот с каналами, заполненными молекулами воды, которые трансформируются при нагревании в многослойную фазу [81]. Эта искажённая структура, в которой взаимодействие между внешними метиленовыми и метиновыми атомами водорода и карбонильными порталами соседнего макроцикла максимально, является общей

характеристикой кукурбитурилов в твёрдой фазе. СН/О взаимодействия ответственны за высокую термическую стабильность кристаллов.

Растворимость является одним из возможных ограничений применения кукурбитурилов: она в целом ниже, чем у их ближайших конкурентов – циклодекстринов. Тем не менее, как и в случае мочевины, карбонильные порталы являются слабыми основаниями: значение pK_a для комплекса CB[6] с кислотой составляет 3.02. Хотя значения pK_a не были определены для CB[5], CB[7] и CB[8], они должны иметь примерно такое же значение. Соответственно, растворимость CB[5]-CB[8] значительно увеличивается в концентрированных водных растворах кислот: 61 мМ для CB[6] в HCOOH/H₂O (1:1), около 60 мМ для CB[5], примерно 700 мМ для CB[7] и 1.5 мМ для CB[8] в 3 м HCl.

Электростатические эффекты имеют решающее значение для процессов молекулярного распознавания, как в водных, так и в органических растворах [82]. На рис. 4 показано распределение электростатического потенциала для β-циклодекстрина и кукурбит[7]урила. Из карты видно, что электростатический потенциал на порталах и в полости кукурбит[7]урила значительно более отрицательный, чем у β-циклодекстрина. Эта разница в потенциале играет определяющую роль в процессах молекулярного распознавания: кукурбит[n]урилы связываются предпочтительно с катионными гостями, в то время как циклодекстрины – с нейтральными или анионными гостями.



Рис. 4. Карты электростатического потенциала для а) β-циклодекстрина, б) кукурбит[7]урила. Цветовая шкала от красного до синего покрывает значения от -80 до 40 ккал/моль [5]

2.1.2. Закономерности процессов комплексообразования и распознавания молекул-гостей кукурбит[n]урилами

Кукурбит[n]урилы способны связывать широкий ряд катионов различной природы как в растворах, так и в газовой фазе. За прошедшее десятилетие появилось множество публикаций, описывающих большое количество кристаллических структур кукурбитурилов, связанных с металлическими кластерами, катионами металлов и соответствующими им противоинонами. Особое место среди этих публикаций занимают работы В. П. Федина с соавторами [83, 84].

Кукурбитурилы способны инкапсулировать широчайший ряд органических молекулгостей, и в большинстве случаев термодинамические параметры комплексообразования оптической могут быть определены методами спектроскопии, изотермическим калориметрическим титрованием и методами ¹Н ЯМР-спектроскопии. В последнем случае сигналы протонов, связанных с атомами, располагающимися ближе к центру полости кукурбитурила, претерпевают сильные сдвиги в сильное поле (до 1.6 м.д.) [85]. Более удалённые от центра атомы водорода подвергаются меньшему экранирующему воздействию полости и испытывают более умеренные сильнопольные сдвиги [86], а сигналы атомов водорода, расположенных снаружи от полости, сдвигаются в область слабого поля (до 0.7 м.д.), так как подвергаются эффекту дезэкранирования, который ослабевает по мере увеличения расстояния между порталами и атомами водорода молекулы-гостя [87].

2.1.2.1. Термодинамические параметры взаимодействия кукурбит[n]урил – гость

Одним из самых поразительных свойств кукурбитурилов является их экстремально высокое сродство по отношению к определённым органическим гостям (табл. 1). В 2005 в группе д-ра Л. Айзакса были получены значения констант комплексообразования для комплексов CB[7] с некоторыми производными адамантана, превышающие 10^{12} M⁻¹ [88], а два года спустя А. Е. Кайфер, Л. Айзакс, М. К. Гилсон, К. Ким и И. Иноуэ сообщили о рекордно высоком сродстве кукурбит[7]урила по отношению к ферроценильному производному **2c** с константой, составляющей 3.0×10^{15} M⁻¹ [89]. Не так давно К. Кимом, И. Иноуэ и М. К. Гилсоном была измерена константа связывания в 5.0×10^{15} M⁻¹ [90] между адамантановым производным **3c** [91] и кукурбит[7]урилом. Эти значения констант связывания, которые достигают или слегка превышают эталонное значение для связывания авидина с биотином, составляющее примерно 10^{15} M⁻¹ [92, 93], являются самыми большими

из измеренных когда-либо для комплексов, построенных на нековалентных взаимодействиях. небольшое число Исключение составляет систем. построенных по принципу поливалентности, хотя в них взаимодействие на единичный центр связывания ниже [94] и, конечно, взаимодействий между белками и их субстратами в переходном состоянии [95]. Как было установлено В. Л. Моком более четверти века назад, кукурбитурилы являются идеальными хозяевами для связывания положительно заряженных амфифильных гостей, в которых положительные заряды взаимодействуют с карбонильными порталами по принципам ион-дипольной стабилизации, а гидрофобный фрагмент располагается внутри полости молекулы. Им были измерены и первые константы комплексообразования, составившие 1.3×10⁷ М⁻¹ для кукурбит[6]урила и спермина в 50%-ном водном растворе муравьиной кислоты [96].



Энтальпия связывания. Природа взаимодействия кукурбит[n]урил – гость является гораздо более тонкой, чем предполагалось ранее, что стало совершенно ясно после публикации А. Е. Кайфера и К. Кима [98], в которой было показано, что константа связывания кукурбит[7]урилом нейтрального гостя гидроксиметилферроцена 2а составляет 3.0×10⁹ М⁻¹. В фундаментальной статье [89] А. Е. Кайфер, Л. Айзакс, М. К. Гилсон, К. Ким и И. Иноуэ сообщили, что энтальпии связывания ферроценильных производных 2а-с кукурбит[7]урилом практически одинаковы (-21.5 ккал/моль), хотя их полные заряды совершенно различны (рис. 5). Не так давно похожие данные были получены и для замещённых адамантанов 3 и бицикло[2,2,2]октанов 4 (энтальпии связывания от -19.0 до -20.1 и от -15.6 до -16.3 ккал/моль соответственно), рис. 5 [90]. Возможное объяснение связано с тем, что сильное кулоновское притяжение положительно заряженных заместителей к порталам частично отрицательно заряженным кукурбит[7]урила абсолютно

уравновешивается значительным уменьшением энергии сольватации при связывании, следовательно, ион-дипольные взаимодействия в воде сами по себе не являются главной движущей силой взаимодействия кукурбит[n]урил – гость, и уменьшение энергии сольватации может как превысить, так и не достичь значений энергии кулоновского притяжения (в случае гостей **2-4** сумма энергии кулоновского притяжения и энергии сольватации принимает значения от -7.0 до +7.2 ккал/моль [123], при использовании эмпирического алгоритма Mining Minima M2) [97, 99].



Рис. 5. График энтальпийно-энтропийной компенсации для комплексообразования αциклодекстрина (розовые точки), β-циклодекстрина (оранжевые точки), γ-циклодекстрина (зелёные точки) [104], CB[6] (красные точки) [85, 102, 106-125] и **CB[7]** (синие точки) [90, 117, 118, 126-133] с различными гостями; пунктирная зелёная линия соединяет точки для 1алкил-метилимидазолия **7** (длина алкильной цепи: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 атомов углерода) [126].

Соответствие или комплементарность между формой и размером полости кукурбит[n]урила и молекулой гостя, возможно, приводит к преобладающему влиянию на прочность связывания Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий (от -27 до -39 ккал/моль в сериях **2-4** [90], расчёт М2). Следует помнить, что кукурбит[n]урилы имеют крайне низкую поляризуемость, следовательно, (1) взаимодействия между гидрофобными гостями в объёме раствора являются более предпочтительными в сравнении с взаимодействиями с полостью кукурбитурила и (2) дисперсионные силы между гостем и полостью должны быть слабыми.

В. Нау предполагает, что движущая сила взаимодействия полость-гость появляется исключительно за счёт вытеснения высокоэнергетических молекул воды из полости, т.е. за счёт неклассического энтальпийного гидрофобного эффекта [100]. Значительно более отрицательные средние значения энтальпии связывания определённых гостей кукурбитурилами в сравнении с циклодекстринами только подтверждает эту модель (рис. 5). Е. Кейнан показал значительные термодинамические различия между связыванием 1,6гександиаммония и серией дикатионов, таких, например, как 1,6-гекса-2,4-дииндиаммоний кукурбит[6]урилом [101]: энтальпия связывания гександиаммония составляет -14 ккал/моль, а дикатиона 5 - только -0.70. Авторы предполагают, что взаимодействие между богатым электронами диином и стенками макроцикла может иметь характер отталкивания [101]. Этот эффект может быть объяснён тем, что благодаря низкой поляризуемости полости прирост энтальпии полость-среда в дисперсионных взаимодействиях между ненасыщенными системами типа дикатиона 5 и молекулами воды значительно больше, чем между насыщенным катионом гександиаммония и водой. Маккартни предположил, что важную роль в стабильности комплексов кукурбитурилов с нейтральными гостями и в ориентации гостей внутри макроцикла играют квадруполь-дипольные взаимодействия [102]. Оптимальная геометрия достигается, когда диполь гостя располагается перпендикулярно квадрупольному моменту кукурбитурила.

Изменения энтропии при связывании (из-за потери мобильности как кукурбитурилом, так и его гостем при комплексообразовании) не зависят в значительной степени от заряда гостя, и жёсткие молекулы кукурбитурилов имеют более высокое сродство к более жёстким Например, связывание с кукурбит[6]урилом более гибкого гостям. дикатиона гександиаммония сопровождается уменьшением энтропии на 6.1 ккал/моль, в то время как капсулирование диина 5 приводит к росту энтропии на 7.0 ккал/моль [102]. Тем не менее, полная энтропия связывания, определённая методом изотермического калориметрического титрования, становится все более и более благоприятной для комплексообразования при увеличении числа положительно заряженных фрагментов в молекуле гостя (например, $T\Delta S =$ -8.6→-0.5, -4.9→+1.4 и -2.4→+4.3 ккал/моль для серий **2**, **3** и **4** соответственно, рис. 5). Так как эффектом конфигурационной энтропии можно пренебречь, то параметром, оказывающим самое значительное влияние на устойчивость комплексов, является изменение энтропии сольватации, вызванное высвобождением при комплексообразовании молекул воды из полости хозяина и молекул воды, связанных с гостем. Это наблюдение находится в

противоречии с общей моделью энтальпийно-энтропийной компенсации, справедливой для большинства супрамолекулярных систем, для которых энтальпии и энтропии связывания тесно связаны между собой [95, 103-105]. Например, большой объем термодинамических данных, описывающих связывание гостей с α-, β- и γ-циклодекстринами показывает, что в общем, положительные эффекты энтальпии связывания примерно полностью компенсируются потерями в энтропии [104], приводя к довольно узкому ряду прочности связывания (10^{2.1±0.9}, 10^{2.6±1.0} и 10^{2.8±1.1}М⁻¹, 0.9, 1.0 и 1.1 являются стандартными Пирсона отклонениями; коэффициенты корреляции r энтальпийно-энтропийной компенсации: 0.91, 0.88, 0.91 соответственно). В случае же кукурбит[6]урила и особенно отклонения в энтальпийно-энтропийной компенсации кукурбит[7]урила, являются значительными, с более широким рядом прочности связывания: $10^{3.6\pm1.5}$ и $10^{7.1\pm3.5}$ M^{-1} соответственно, с коэффициентами корреляции r равными 0.83, и 0.56 (рис. 5). Совокупность термодинамических данных, относящихся к кукурбитурилам, примерно в 15 раз меньше совокупности термодинамических данных по циклодекстринам, поэтому для кукурбитурилов наблюдается тенденция к меньшим коэффициентам корреляции. Тем не менее, представляется верным, что более широкий ряд прочности связывания для кукурбитурилов появляется не из-за статистических эффектов, а реально отражает тот факт, что изменения в энтропии сольватации при связывании вызывают отклонение от общей модели энтальпийноэнтропийной компенсации.

Суммируя вышеописанное, можно заключить, что экстремально высокая прочность связывания кукурбитурилов обусловлена (1) возможностью молекул-гостей и их располагающихся близко к порталам заместителей (особенно положительно заряженных) вытеснять в процессе связывания (процесс является и энтальпийно и энропийно предпочтительным) в свободный объем раствора максимально возможное количество связанных молекул воды, (2) жёсткостью макроцикла и некоторых молекул-гостей, (3) минимальными потерями энергии сольватации при инкапсуляции и (4) предпочтительными ион-дипольными взаимодействиями положительно заряженных заместителей с порталами кукурбитурилов, так же как и многочисленными водородными связями. Влияние положительно заряженных заместителей может быть определено при сравнении прочности связывания различных аммонийных гостей и их незаряженных аналогов. Многочисленные исследования В. Нау [130, 134-137] и Д. Х. Макартни [138-139] показывают, что значения констант устойчивости для двух форм аммонийных гостей с различными кукурбитурилами

находятся в пределах от 16 до 32 000 [136]. Последнее значение является одним из наибольших из когда-либо измеренных для синтетических и природных систем [140].

2.1.2.2. Особенности молекулярного распознавания отдельными представителями ряда кукурбитурилов. Кинетика взаимодействия кукурбит[n]урил – гость

К настоящему времени, после более тридцати лет, прошедших с момента повторного открытия и установления структуры кукурбит[n]урилов, накоплено значительное количество данных об их комплексообразующих свойствах в водных растворах, установлены структуры наиболее прочно связываемых гостей, возможности контроля над процессами комплексообразования, обмена молекул гостей. Наиболее хорошо изученными гомологами являются кукурбит[6]урил и кукурбит[7]урил, что обусловлено в основном тем, что кукурбит[6]урил был первым получен и выделен и находился в поле внимания исследователей наибольшее количество времени, а кукурбит[7]урил по своим физикохимическим параметрам (размер полости, растворимость в водных растворах) оказался наиболее оптимальным хозяином для широкого ряда органических и биоактивных молекул. Высшие гомологи ряда – кукурбит[8]урил и кукурбит[10]урил – в силу сложности получения, выделения и малой растворимости изучены недостаточно, однако имеют широкий потенциал возможного биомедицинского применения. Рассмотрим подробнее основные гомологи.

CB[5]. Молекула CB[5] слишком мала, чтобы иметь возможность инкапсулировать многие органические молекулы, однако она способна успешно связывать неорганические катионы. Стоит также отметить, что CB[5] может инкапсулировать ксенон $(1.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1})$ [141], метан, этилен и этан (константы связывания порядка 10^3 , 10^2 , 10^1 M^{-1} соответственно) [142].

CB[6]. CB[6] на данный момент является наиболее хорошо изученным соединением. Для него были впервые найдены гости, образующие комплексы с высокой устойчивостью. Кроме того, именно на примере CB[6] была изучена кинетика комплексообразования и обмена гостей в комплексах. Кинетический аспект комплексообразования важен для понимания особенностей механизма комплексообразования и для осуществления внешнего контроля над этим процессом, что особенно важно для создания различных молекулярных устройств и машин и систем адресной доставки.

Кинетика молекулярного распознавания. Как и всякое слабое основание, кукурбитурил может протонироваться в умеренно кислой среде, поэтому, если исследования комплексообразующих свойств CB[6] проводятся в кислой среде (например, смесь





Сравнительная механистическая схема молекулярного распознавания CB[6]. Красная стрелка: протонирование, синяя стрелка – связывание катионов, зелёная стрелка – связывание катионов аммония, голубая стрелка – связывание аминов [31].

СВ[6] может связывать по карбонильным порталам протоны, катионы щелочных, щелочно-земельных, переходных металлов, лантанидов. Однако селективность по отношению к различным металлам не превышает 10, что может быть связано с несоответствием размеров ионных радиусов катионов металлов и диаметра относительно жесткого кольца ионофора CB[6] (1.95 Å). Процессы связывания катионов металла (синяя стрелка) конкурируют с процессами протонирования (красная стрелка), и при повышении кислотности раствора значения logK для катионов уменьшаются. В отличие от большинства других синтетических рецепторов в водных растворах, СВ[6] обычно показывает медленную кинетику ассоциации, диссоциации и обмена с молекулами гостей во временной шкале ЯМР. СВ[6] быстро связывает протоны и катионы металлов по своим порталам. Это взаимодействие является конкурентным по отношению к гостям и соответственно снижает Ка для гостей (схема 3, красная и синяя стрелка). В. Л. Мок и Н.-И. Ши [86, 143] изучали кинетику обмена гостя в соответствии с двумя лимитирующими механизмами, представленными на схеме 4: 1) механизм ассоциации, напоминающий реакции S_N2 и 2) механизм диссоциации по типу механизма реакций S_N1. Кинетика замещения гостя имеет первый порядок для комплекса СВ[6].9 и не зависит от концентрации замещающего гостя, что предполагает, что диссоциация протекает по S_N1-подобному механизму. Интересно, что

скорость поступления молекулы гостя в полость хозяина не коррелирует со значениями pK_a . Однако скорость поступления зависит от размеров молекулы гостя. Так, если ширина молекулы гостя больше диаметра портала, построенного из карбонильных групп (3.9 Å), то в переходном состоянии для обеспечения возможности входа молекулы в полость должна наблюдаться значительная деформация порталов CB[6], что приводит к увеличению свободной энергии и уменьшению константы входа $k_{ingress}$. Хотя CB[6] считается жёсткой структурой, тем не менее он подвергается деформации в переходном состоянии в процессах входа и выхода молекул-гостей, и даже в твёрдом состоянии в своих комплексах [144].



Также В. Л. Моком и Н.-И Ши было обнаружено два возможных способа связывания аммонийных гостей: CB[6]·GH_{in}⁺ и CB[6]·GH_{out}⁺ (схема 3) [86]. Равновесие между двумя этими изомерными формами зависит в основном от размера и формы присоединённых алкильных групп. В. Кнохе и Х. Дж. Бушман с сотрудниками провели исследование связывания 9H⁺ с CB[6] методом оптической спектроскопии и установили, что наблюдаемая кинетика комплексообразования не может быть объяснена простым равновесием между $CB[6], 9H^+$ и $CB[6], 9H^+$. Адекватное моделирование данных требует существования двух комплексов: один в быстром предравновесии с СВ[6] и второй, представляющий собой спектроскопически наблюдаемый комплекс включения CB[6]·9H_{in}⁺ (схема 4). Также было предположено, что эксклюзивный комплекс CB[6] 9H_{out}⁺ (показан на схеме 3 в общей форме CB[6]·GH_{out}⁺) является интермедиатом в быстром предравновесии. В. Нау с сотрудниками позже предложил идею о том, что переходное состояние, соединяющее эксклюзивный комплекс с инклюзивным, может быть представлено в виде "flip-flop" процесса (схема 3, $[CB[6] \cdot GH^{+}]^{\neq}$), в котором присоединяющаяся алкильная группа вкручивается в полость, не разрушая свои NH···O водородные связи [72, 76, 145]. Механизм предложенного В. Нау процесса представлен на схеме 5.



Недавно в группе Э. Массона была детально изучена кинетика проскальзывания CB[6] по полиаминированной оси **11** и было обнаружено два возможных механизма перемещения CB[6] от сайта 1 к сайту 2 (рис. 6) [146].



Рис. 6. Проскальзывание молекулы CB[6] по оси молекулы-гостя **11** между сайтами 1 и 2. Механизм депротонирования-репротонирования аммонийных фрагментов (путь 2) является предпочтительным по сравнению с прямым перемещением CB[6] вдоль положительно заряженных групп.

Хотя наиболее очевидным представляется продевание гостя через молекулу хозяина, Э. Массон с сотрудниками считают более предпочтительным более сложный альтернативный процесс, включающий (1) «интра-ротаксановое» депротонирование аммонийного катиона карбонильными порталами кукурбитурила, за которым следует кислотно-основное равновесие в водном окружении, (2) продевание нейтрального аминного гостя через полость

СВ[6] и (3) быстрое протонирование противоположного карбонильного портала, после которого идёт репротонирование аминного гостя (рис. 6). Также было показано, что проникновение молекул воды в полость хозяина при продевании гостя очень маловероятно, поскольку должно привести к повышению энергии на 60 ккал/моль, что соответствует потере сольватации катиона при входе аммонийной группы в полость хозяина СВ[6]. Потеря энергии сольватации при продевании для свободного амина составляет всего 4 ккал/моль [147]. Кроме того, скорость продевания очень сильно зависит даже от незначительных стерических затруднений при N-терминальном заместителе R: свободная энергия Гиббса лежит в пределах от 24 до 28 ккал/моль (что соответствует времени жизни [2]псевдоротаксана $11 \cap CB[6]$ при $100^{\circ}C$ от 2 с до 3 часов). Сходные значения энергетических барьеров от 24 до 26 ккал/моль были найдены для двух других случаев продевания CB[6].

Ещё одним интересным примером продевания молекул через полость кукурбитурила может быть исследование [148], в котором было показано, что такие молекулы, как краунэфиры, могут продеваться через полость хозяина при образовании супрамолекулярного ансамбля.

Свойства молекулярного распознавания СВ[6] изучались на протяжении более тридцати лет, и было найдено большое количество высоко аффинных гостей [149]. Среди прочих ди- и полиаммонийных соединений самое высокое сродство проявляет положительно заряженная форма спермина 12 (5.4×10¹⁰ M⁻¹ в 0.20 M LiCl, 3.3×10⁹ M⁻¹ в 50 mM NaCl), за которой следуют 1,6-гексан- и 1,5-пентандиаммоний (2.9 и 1.5×10^8 M⁻¹ соответственно в 50 mM NaCl). Самым коротким 1, ш-диаммонийным дикатионом, прочно связывающимся с СВ[6], является 1,4-бутандиаммоний, который образует в 6.0×10⁴ более прочный комплекс, чем его 1,3аналог $(2.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ против } 3.3 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ в 50 M mM NaCl})$. Согласно К. Киму и И. Иноуэ, это наибольшая разница в пересчёте на одну метиленовую группу из когда-либо определённых в супрамолекулярной химии [137]. На самом деле 1,3-пропандиаммоний не образует инклюзивный комплекс, но взаимодействует с порталами извне [150]. При удлинении алкильной цепи ($\omega \ge 7$) прочность связывания падает. Подобная зависимость справедлива и для 1-алкил-3-метилимидазолия 13 [126] и алкиламмонийных катионов [106]. В случае Nэтилпиперазина 8a [180] и ионной жидкости 8b 1-этил-3-метилимидазолия [151] возможно образование с СВ[6] комплексов 2:1, в которых две этильные группы располагаются внутри полости макроцикла. В случае длинных полиаминных гостей возможно образование сложных комплексов, в которых две молекулы СВ[6] располагаются на длинной оси молекулы-гостя (рис. 7), причём за счёт изменения кислотности среды возможно изменение положения

молекул-хозяев. Кроме того, для подобных **13** линейных аминов возможно образование более сложного комплекса сразу с двумя хозяевами: CB[6] и β-CD (рис. 7).



Рис. 7. а) Две молекулы CB[6] перемещаются по оси молекулы замещённого 1,12додекандиаммония **12**; б) образование тройного комплекса между CB[6], **13** и β-CD.

СВ[7]. Полость **СВ[7]** немного больше полости β-циклодекстрина и, поэтому, может связывать более широкий ряд гостей, чем СВ[5] или СВ[6]. **СВ[7]** может эффективно связывать ряд производных адамантана и бициклооктанов [5, 152-154], нафталина [7, 155, 156], стильбена [157], виологена [85, 128, 158-161], о-карборана [162], ферроцена [5, 163] и кобальтоцена [163] **14** – **24**.

Схема 6



CB[7] также может связывать такие металлокомплексы, как **25** [164] и **26** [5, 41] и подобные соединения [165, 166], что предполагает возможность использования **CB**[7] для снижения побочных токсических эффектов при химической терапии рака.

CB[7] также проявляет высокое сродство к триметилсилильным производным 27а,b. Связывает он и другие молекулы гостей, несущих диффузионный положительный заряд, такие как трициклические основные красители 28 профлавин, пиронин, акридин, оксонин, тионин и некоторые их производные. Однако не установлено, находятся ли гетероатомы циклов возле порталов или внутри полости [167-169]. Также **CB**[7] образует комплексы с карбокатионами ди- и трифенилметана **28а,b** [170-171] и трифенилпирилия **28c** [172, 173], так же как и с рядом радикалов. Например, катион-радикал метилвиологена **30**, полученный восстановлением дикатиона **19а**, образует стабильный комплекс с **CB**[7] [174] (5.0×10^4 M⁻¹). Более сложные радикалы нитроксида **31a** и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксида **31b** и некоторых их производных [175, 176] также связываются **CB**[7], что было установлено методом электронного парамагнитного резонанса.

Стоит отметить, что **CB**[7] может быть использован для разрушения агрегатов, построенных, например, за счёт нековалентных взаимодействий, таких как π - π стэкинг: А. Е. Кайфер продемонстрировал, что **CB**[7] может эффективно разрушать *J*-агрегаты, образованные за счёт стэкинг взаимодействия молекул псевдоизоцианинового красителя **32a** и *H*-агрегаты, сформированные пинацинольным красителем **32b** [177, 178]. В обоих случаях полоса поглощения *J*- и *H*-агрегатов (575 и 473 нм) затухает при добавлении макроцикла.

СВ[8]. Полость СВ[8] имеет примерно такой же объем, как и полость γ-циклодекстрина, но является гораздо менее конформационно подвижной. Структуры характерных для него гостей показаны на схеме 7.





Также как и CB[5]-CB[7], CB[8] предпочтительно связывает положительно заряженные молекулы гостей за счёт ион-дипольного взаимодействия. Типичными гостями для него являются такие объёмные производные адамантана, как **33а-b**, а также другие макроциклы, например, полностью протонированный циклен **34a** и циклам **34b**, также как их Cu (I) и Zn комплексы [24, 121]. Частично метилированный циклен **34c** может частично проникать в полость CB[8] [179].

В отличие от **CB**[7], молекула CB[8] может инкапсулировать сразу два ароматических фрагмента кумаринов **35** [180], N-фенилпиперазина **36** [211], производных нафталина **15** [181], аминоакридизиния **37** [182] и нейтрального красного **38** в кислых условиях [183]. Тройные гетеро-комплексы особенно стабильны, когда между гостями существует

взаимодействие, повышающее стабильность ансамбля. Например, комплекс с переносом заряда между электрон-дефицитным **19a** и электрон-донорным 2,6-дигидроксинафталином **39** быстро и легко инкапсулируется CB[8] [184]. Кайфером получены комплексы CB[8] с 2,7диметилдиазафенантреном **40** и производными индола **41** [185]; тройные комплексы CB[8] с **42** и катехолом **43a** и дофамином **43b** [186]. В случае гостя, включающего два различных фрагмента нафтола и виологена, соединённых достаточно длинным и гибким спейсером, может быть получен более сложный изогнутый комплекс (схема 8) [187-192].

Схема 8



Другим интересным свойством CB[8] является возможность инкапсулировать катионрадикалы метилвиологена **30**, причём дикатионная форма **19a** образует с CB[8] бинарный комплекс, электрохимическое или фотоиндуцированное восстановление которого приводит к получению катион-радикала метилвиологена **30** [193-198]. Более того, [2]псевдоротаксан CB[8] с **19a** обладает избирательным сродством к некоторым аминокислотам: триптофану **33a**, фенилаланину **38a** и тирозину **386**, со значительным предпочтением к связыванию триптофана **41a** (4.3×10^4 против 5.3 и 2.3×10^3 M⁻¹ для **45a** и **45b** соответственно) [199, 200]. Более того, в пептидных последовательностях [2]псевдоротаксан CB[8] с **19a** селективно связывает N-терминальные молекулы триптофана, не затрагивая внутренние или Cтерминальные остатки [199]. Сам CB[8] проявляет высокое сродство к коротким пептидам, несущим на N-терминальном конце триптофан или фенилаланин (3.6×10^9 и 1.5×10^{11} M⁻² соответственно) [201].

CB[10]. Не так много исследований было проведено с CB[10] с момента его получения в индивидуальном виде в 2005 году в группе Л. Айзакса [67]. В первой же публикации была установлена способность CB[10] к комплексообразованию с производным каликс[4]арена 47 и к образованию тройных комплексов CB[10] \cap 47 с некоторыми производными адамантана (рис. 8).



Рис. 8. а) оптимизированная методом MMFF структура тройного комплекса между CB[10], **47** (показан коричневым и фиолетовым) и 1-адамантанаммонием **3b** (показан зелёным). б) конформеры производного **48** и структура комплекса a,a,a,a-**48**∩CB[10] [233] по данным PCA. Красные стрелки направлены к фениленовым фрагментам. Комплексы **49** и **50** могут быть инкапсулированы CB[10].

Помимо работы, в которой был выделен комплекс $H_2O\cap CB[5]\cap CB[10]$ [232], есть ещё три публикации [203, 204, 233] о молекулярном распознавании CB[10]: исследовано конформационное поведение триазин-ариленового производного **48** и показано, что в полости CB[10] подобные гости принимают исключительно квадрупольную анти конформацию (а,а,а,а-**48** на рис. 8). Авторы показывают, что модель взаимодействия CB[10]-гость во многом сходна с трёхмерным фолдингом белков: движущей силой как фолдинга белков так и инкапсуляции CB[n] является вытеснение сольватационной воды в окружающее пространство, а водородные связи и кулоновское притяжение ответственны за точную геометрию свёрнутой (связанной) молекулы [203].

Б. Д. Вагнер, А. Е. Кайфер и Л. Айзакс также показали, что порфирины (свободные или координированные Zn(II), Mn(III) и Fe(III)), имеющие 4 метилпиридиниевых заместителя, также образуют комплексы включения с CB[10] [204]. Ф. Р. Кини, А. И. Дэй и Дж. Г. Коллинз показали, что Pt(II) и Ru(II) комплексы **49** и **50** могут проникать через полость CB[10] и взаимодействовать с макроциклом за счёт центрального алкильного спейсера [68]. В случае гостя **50** бипиридиновые лиганды тоже частично располагаются в полости хозяина.

2.1.3. Супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов кукурбит[n]урилов с органическими катионами и их применение

Как было показано в предыдущем разделе, кукурбит[n]урилы способны связывать очень широкий ряд разнообразных по природе органических катионов. Это обеспечило им возможность применения при создании удивительных по архитектуре супрамолекулярных ансамблей. В данном разделе мы более подробно рассмотрим комплексы на основе кукурбитурилов как основу этих ансамблей. Отдельное внимание будет уделено возможностям управляемой сборки и разрушения комплексов с помощью различных физикохимических воздействий в соответствии с задачами исследований.

2.1.3.1. Самосортирующиеся и самоорганизующиеся системы

Способность кукурбит[n]урилов селективно связывать молекулы в зависимости от их формы и размера, и особенно способность СВ[8] инкапсулировать сразу две молекулы гостей, привела к возможности создания весьма разнообразных супрамолекулярных архитектур [184, 288, 205-216]. Для дизайна супрамолекулярных архитектур в условиях термодинамического контроля был предложен системный подход [217], основанный на способности самоорганизации смешанных солей арил/алкилимидазолия с СВ[7] и СВ[8] в водном растворе, как показано на схеме 9. В данном подходе [Np-mim]Br использовался в качестве гостя как для СВ[7] так и для СВ[8], и в зависимости от концентрации и природы хозяина были получены различные ансамбли. Было показано, что добавление CB[n] к концентрированным растворам солей имидазолия может изменить природу агрегатов. При добавлении СВ[8] размер больших одномерных стопок, образовавшихся в воде, можно контролировать за счёт обратимого создания и разрушения комплексов гость-хозяин, построенных из двух молекул лигандов, инкапсулированных в макроцикле. С другой стороны, CB[7] может быть использован для контроля за агрегатами [Np-mim]Br и также может способствовать образованию новой разветвлённой супрамолекулярной архитектуры за счет связывания (1) в полость и (2) за счёт порталов, что позволяет другим гостям, например, соли 1-адамантиламмония, встраиваться в эту архитектуру и приводить к самоорганизации ещё более сложных ансамблей.



Чтобы освоить весь потенциал супрамолекулярных систем на основе кукурбитурилов, необходимо разработать методы их иммобилизации на твёрдой поверхности. К. Ким с соавторами функционализировали поверхность наночастиц золота с помощью псевдоротаксанов СВ[6]. 51 [194, 218]. Измерения методом поверхностного плазмонного резонанса самособирающихся монослоев (SAM, Self-Assembled Monolayers) показали, что комплекс CB[6] 51 подвергается обратимому разрушению и сборке при последовательном воздействии NaOH и CB[6]. В более поздней работе К. Ким продемонстрировал образование на поверхности наночастиц золота полимера, стабилизированного за счет процессов переноса заряда в полости СВ[8] (схема 10). При добавлении к раствору СВ[8] тиола 52 образуется псевдоротаксан СВ[8] 52; а погружение золотой подложки в этот раствор приводит к формированию на его поверхности самособирающихся монослоев. Супрамолекулярная полимеризация на самособирающихся монослоях CB[8] 52 инициируется при погружении субстрата в раствор, содержащий СВ[8] и 53. Протекание супрамолекулярной полимеризации быть исследовано методами ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием, может поверхностного плазмонного резонанса и атомно-силовой микроскопии и контролироваться за счет изменения условий (время и концентрация). В среднем полимер включает 8 молекул СВ[8] в одной цепи [211].



Кроме супрамолекулярной полимеризации на поверхности может протекать и полимеризация/олигомеризация в растворе, приводящая к получению не менее интересных структур. Заблокированные структуры, такие как катенаны и ротаксаны, являются важным объектом исследования в супрамолекулярной химии в связи с возможностью их потенциального использования для создания молекулярных машин в нанотехнологических устройствах [219]. К. Ким с сотрудниками продемонстрировали возможность семейства CB[n] служить «бусинами» для создания «молекулярных ожерелий» ([n]MN), содержащих (n-1) колец, продетых на одно большое кольцо. Взаимодействие 54 с СВ[6] приводит к образованию псевдоротаксана CB[6]:54. В этом процессе в молекуле все связи спейсера закрепляются в *транс*-конформации гостя, а пиридильные группы разводятся в противоположные направления. Кипячение СВ[6] 54 в присутствии 56 в воде приводит к сборке [4]MN за счет координации пиридильных групп платиновыми центрами [220]. В исследовании К. Кима было установлено, что длина алкиламмонийного линкера, положение атомов азота в пиридине (54 и 55) и температура процесса сборки контролируют равновесие между [4]МN и [5]МN. Подход К. Кима может быть распространён на другие CB[n] и прочие 57 нековалентные взаимолействия. Например, содержит электронообогащенное нафталиновое кольцо и электрондефицитный дипиридилэтильный фрагмент. По отдельности эти фрагменты могут формировать комплекс с переносом заряда. Для получения [6]MN эти два фрагмента были соединены метиленовым мостиком, обеспечивающим угол в 109°, что должно способствовать образованию пентамерного макроцикла. В самом деле, самоорганизация CB[8] и 57 приводит к образованию [6]MN-58, что доказано методами ЯМР-спектроскопии, ESI масс-спектрометрии и PCA. Варьирование длины и угла линкерных

групп должно сделать возможным получение молекулярных ожерелий разных размеров, форм и с различным количеством CB[n] бусин.



Донорно-акцепторные комплексы могут быть основой для создания различных полимерных структур в водных растворах. Комбинирование в водном растворе СВ[8] и различных молекул, несущих донорные и акцепторные фрагменты, приводит к формированию разнообразных полимерных структур, включающих различное количество донорных и акцепторных элементов, включённых в полость СВ[8] (схема 12). Наличие в растворе различных сополимеров легко определяется методом диффузионноориентированной ЯМР-спектроскопии (DOSY) [194, 221-223]. На основе подобных систем могут быть получены нековалентно связанные 3D сети и гели в водной среде.





Трехмерные супрамолекулярные поперечно сшитые полимерные материалы могут быть получены за счет образования прочных, но обратимо образующихся тройных комплексов в воде (схема 13) [224]. Мультивалентные полимерные цепи с относительно невысоким молекулярным весом ($M_n < 40$ kDa), модифицированные донорными или акцепторными фрагментами, могут быть использованы для создания поперечно сшитого геля. Бесцветный раствор двух мультивалентных сополимеров может быть превращен в вязкий окрашенный гидрогель, плотность поперечной сшивки которого легко контролируется количеством добавляемого CB[8].





Существует достаточно много примеров получения подобных гидрогелей [216, 223-267]. Кроме того, в некоторых случаях, реакция полимеризации может протекать непосредственно в полости CB[n] [216, 223, 225], что позволяет получать длинные цепи **60**, на которые нанизаны молекулы кукурбитурила (схема 14).





2.1.3.2. Молекулярные переключатели на основе комплексов кукурбитурилов

Температурно-контролируемые переключатели. В предыдущем разделе были рассмотрены случаи самоорганизации супрамолекулярных структур в растворах. В случае если под действием каких-либо внешних стимулов: изменения pH, температуры, фотооблучения, происходит перестройка изначальной архитектуры в новую хорошо организованную структуру или детектируется изменение какого-либо отклика системы, сама система приобретает механизм молекулярного переключателя. За последние годы количество публикаций по созданию новых типов переключателей, включающих CB[n], значительно возросло. Основными внешними стимулами, используемыми для переключателей, являются температура, кислотность раствора, электрохимическое окисление/восстановление, облучение видимым и УФ-светом, действие ферментов. Примером температурноконтролируемого переключателя является система, представленная на схеме 15 [238].

Схема 15



Производное спермина **61** в присутствии CB[6] и **CB**[7] при 25°C образует ансамбль, состоящий из одной молекулы гостя, двух молекул CB[6] и одной – **CB**[7]. Данный комплекс образуется ввиду кинетических причин наиболее быстро. Однако нагревание раствора до 90°C в течение 2 часов приводит к перестановке элементов комплекса (**CB**[7] выходит из комплекса, а его место занимает CB[6]) и образованию термодинамически более стабильной структуры [238]. Существует ряд других примеров, в которых для перемещения CB[6] между разными сайтами связывания необходима энергия активации порядка 24-28 ккал/моль и для преодоления этого барьера необходимо нагревание [147, 239, 240].

рН-контролируемые переключатели. Наряду с упомянутым выше (см. раздел 2.1.2.2) переключателем на основе линейного полиамина [241], существует множество примеров,

построенных на основе производных метилвиологена. А.Е. Кайфером показано, что в кислой среде **CB**[7] располагается на карбоксиалкильных заместителях производного **62**, добавление щелочи приводит к перемещению хозяина на центральный бипиридиновый фрагмент из-за отталкивания карбонильных порталов и ионизированных карбоксильных групп (схема 16, а) [242-244]. В случае V-образного цианинового красителя **63**, **CB**[7] располагается на протонированном анилиновом фрагменте при значениях pH раствора 4-6, при повышении его до 8-11 происходит депротонирование, и хозяин передвигается на диметиланилиновый фрагмент (схема 16, б). В результате перемещения хозяина меняется цвет раствора: жёлтый в кислой среде (428 нм), он переходит в красный (459 нм) при подщелачивании [245]. Более сложная система может быть получена на основе CB[10] и бипиридинового производного **64** [246]. При подщелачивании молекула сворачивается в полости хозяина, принимая форму петли; при подкислении и протонировании бипиридинового фрагмента гость разворачивается и CB[10] инкапсулирует уже алкильный фрагмент.





Несколько иной тип переключателя описан В. Нау: хотя в этой системе не происходит перемещения хозяина между сайтами гостя, возможность управления флуоресценцией (включение и выключение) позволяет отнести это устройство к переключателям [247]. При высоких значениях рН производное бензимидазола **65** за счет фотоиндуцированного переноса электрона между возбуждённым нафталимидным флуорофором и бензимидазолом флуоресцирует очень слабо. Подкисление раствора приводит к разгоранию флуоресценции из-за подавления процесса переноса электрона. Аналогично действует и добавление **CB**[7], инкапсулирующего бензимидазольный фрагмент. Таким образом, система функционирует как логическое устройство: как протонирование, так и **CB**[7] способны вызывать флуоресцентный отклик (схема 16, д).
Редокс-управляемые переключатели. Элегантным примером подобных систем можно назвать переключатель А. Е. Кайфера (схема 17), в котором **CB**[7] перемещается между ферроценильным и ксилиленовым (или гексиленовым) сайтами связывания при электрохимическом окислении ферроцена до ферроценильного катиона, который имеет значительно меньшее сродство к **CB**[7] [248]. Система является полностью обратимой и может работать циклично.



Большинство редокс-управляемых переключателей построено на способности CB[8] инкапсулировать сразу два радикал-катиона метилвиологена. Например, линейное соединение **67** складывается в полости CB[8] в **67**·CB[8] (возможны два варианта конфигурации), и при электрохимическом восстановлении подвергается реорганизации в **68**·CB[8] (схема 18а) [188].

Более сложная самоорганизующаяся редокс-управляемая система предложена К. Кимом: CB[8] инкапсулирует **19a** и электронодонорный тетратиофульвален **69**. Восстановление приводит к тому, что **69** выходит из полости, а его место занимает димер катион-радикала **30**. Тройной комплекс **19a**·**69**·CB[8] регенерируется при обработке раствора кислородом. Донорно-акцепторный комплекс также может быть окислен Fe(III). При этом полость покидает **19a** и образуется тройной комплекс димера катион-радикала **30** с CB[8]. Последующее восстановление метабисульфитом натрия регенерирует исходный ансамбль **19a**·**69**·CB[8] (схема 18, б) [249].



Фотоуправляемые переключатели. Хорошим примером фотоуправляемого переключателя является система, представленная на схеме 19 [250]. Производное *транс*-коричной кислоты **70** образует прочный комплекс с **СВ[7]** ($\mathbf{K} = 2.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Фотооблучение светом с длиной волны 300 нм приводит к *транс-цис*-фотоизомеризации гостя, молекула которого претерпевает структурную перестройку, сворачивается, что приводит к диссоциации комплекса, что было установлено методами оптической и ЯМР спектроскопии. Обратный процесс – фотоуправляемое комплексообразование – осуществляется при облучении УФ-светом (254 нм), позволяющим осуществить *цис-транс* фотоизомеризацию гостя. Система является обратимой и процессы сборки и разрушения можно повторять много раз.



Л. Сан соавторами разработал устройства, способные с изменять свою пространственную структуру или стехиометрию под действием света. Основу системы составляет комплекс [Ru(bpy)₃]²⁺, ковалентно связанный через алкильные спейсеры с электроноакцепторным фрагментом бипиридина [190, 196, 251, 252]. Однако такие системы можно отнести скорее к частному случаю редокс-управляемых систем, в которых генерация электрона вызывается не действием электрохимического потенциала, а поглощением кванта света определённой энергии. Впрочем, действие света на этом и заканчивается, обратная реакция запускается окислителями (молекулярный кислород). Стоит сособо отметить, что примеры фото-управляемых переключателей ограничены этим кругом. Есть множество систем, в которых кукурбитурилы запускают или катализируют фотореакции, но они, как правило, необратимы и используются для получения продуктов или соединений, которые сложно получить в обычных условиях без супрамолекулярной организации и катализа. Этим вопросам посвящён ряд обзоров [253-256].

2.1.4. Применение кукурбит[n]урилов для адресной доставки молекул терапевтических агентов и в биомедицинских целях

Главная задача современной фармакологии и медицины – возможность достижения с помощью терапевтического или диагностического агента максимального желаемого эффекта [257-260]. Главными недостатками многих терапевтических агентов являются низкая растворимость и, как следствие, низкая биодоступность, что приводит к необходимости увеличения дозы вводимого препарата, а это в свою очередь, повышает их токсичность. Для решения этой проблемы используется супрамолекулярный подход: молекулярная инкапсуляция позволяет увеличить растворимость многих плохо солюбилизируемых соединений, их стабильность и одновременно снизить токсичность. Все большее развитие получает концепция адресной доставки, которая позволит многократно увеличить эффективность за счет увеличения селективности и направленности воздействия лекарственного средства и максимально снизить токсичность и побочные эффекты. Искусственные наноансамбли или более сложные наночастицы, везикулы и прочие агрегаты получают все большее внимание исследователей в связи с возможностью их реального использования в медицинской практике. Кукурбитурилы практически нетоксичны $(IC_{50}(CB[7]) = 0.53 \pm 0.02$ мМ для клеток яичника китайского хомяка (CHO-K1), максимальная переносимая доза смеси CB[7]+CB[8] – 250 мг/кг i/v и 600 мг/кг p/o для мышей) [261], но также они способны проникать через клеточную мембрану, что было показано на клетках эмбриона мыши 3T3 и клетках макрофагов RAW264.7 [168, 262].

К настоящему времени исследовано и установлено влияние капсулирования кукурбитурилами на свойства молекул многих лекарственных веществ и флуоресцентных маркеров [263, 264]. Кукурбитурилы повышают значения pKa гостей за счет предпочтительного связывания протонированных структур, модулируют прочие равновесные процессы, включающие гостей, улучшают растворимость, стабильность и адресность доставки, снижают токсичность и прочие побочные эффекты [263].

Как было указано ранее (см. раздел 2.1.2.), кукурбитурилы являются высоко аффинными хозяевами и способны инкапсулировать широчайший ряд органических молекул разнообразной структуры. Это обеспечивает им уникальные способности по связыванию многих используемых сейчас в клинической практике терапевтических агентов для реализации концепции адресной доставки. Кукурбитурилы способны связывать многие антипатогены, анти-неопластики, антагонисты и ингибиторы ферментов, офтальмологические

средства, витамины и гормоны, противотуберкулёзные средства, нейротрансмиттеры, блокаторы нервно-мышечной передачи, анестетики, противовоспалительные средства (подробно и всесторонне этот вопрос изложен в монографии [265]). Кроме исследования влияния связывания макроциклами молекул активных компонентов лекарственных средств, ряд исследователей уже создаёт и использует кукурбитурилы в качестве вспомогательных веществ для создания новых лекарственных форм [266]. В настоящее время кукурбитурилы уже стали использоваться в составе таблеток и интраназальных средств, однако весь их потенциал в этой области только предстоит раскрыть полностью [266].

Поскольку проблема лечения и ранней диагностики злокачественных новообразований не становится менее острой, противораковые средства остаются одними из самых активно исследуемых. В частности, платиновые комплексы благодаря инкапсулированию обрели новую жизнь [166, 267-274].





Структура и модель цис-платина; количество времени, необходимое для опухолевых трансплантантов человека голым мышам для удвоения объема при введении в 0-ой день внутрибрюшинной инъекции соляного раствора (контроль), **СВ**[7], цис-платина и комплекса цис-платин **СВ**[7].

Комплексы включения цис-платина в CB[n] стабилизируются водородными связями и взаимодействием с переносом заряда между Pt-лигандом и молекулой хозяина. Н. Дж. Вит с сотрудниками систематически исследовали CB[n] в качестве переносчиков Pt-содержащих противораковых лигандов [275]. Они доказали, что образование комплексов с CB[n] повышает стабильность и растворимость Pt комплексов в физиологических условиях. Кроме того, использование различных CB[n] позволяет модулировать скорость высвобождения лекарственного вещества и цитотоксичность комплекса. Комплекс цис-платин CB[7] может быть использован для предотвращения возникновения резистентности к цис-платину. Клеточные линии яичников A2780 и A2780/ср70 были выбраны в качестве цис-платинчувствительных и резистентных соответственно. Эксперименты *in vivo* показали, что цис-

платин **CB**[7] успешно подавляет рост опухолевых клеток, резистентных к свободному цисплатину (схема 20). В группе Л. Айзакса было синтезировано биотин-производное **CB**[7], которое имеет высокое сродство к оксалиплатину и может быть использовано для его адресной доставки [58].

Этими же исследователями было впервые показано, что цитотоксичность биоактивных соединений может быть модулирована при инкапсуляции **СВ[7]** [276].



Схема 21

Группы Л. Айзакса B.M. Ротелло И создали наночастицы золота, функционализированные серией гександиаммониевых фрагментов (AuNP-NH₂ на схеме 21), с которыми связывается СВ[7] (около 40 макроциклов вокруг одной наночастицы, общий диаметр 12 нм, AuNP-NH₂- CB[7] на схеме 21), таким образом эффективно защищая ядро частицы. После 3 часов инкубации в присутствии опухолевых клеток MCF-7 рака груди человека полученные наноансамбли полностью поглощались клетками и оставались в эндосомах в течение 24 часов, не проявляя никакой токсичности при концентрации, не превышавшей 50 µМ. Напротив, наночастицы без **СВ[7]**, помещенные в цитозоль, вызывали апоптоз 50% клеток при 1.3 µM (при 2 µM процент выживших клеток - 34% после 24 часового выдерживания). Последующая инкубация клеток, содержащих защищённые СВ[7] наночастицы адамантиламмонием 96 (0.4 mM), приводит к тому, что более аффинный лиганд связывается с хозяином и высвобожденные частицы, лишённые СВ[7], разрушают мембраны эндосом, приводя к гибели клеток (выживает 40% клеток при 2 µM, что сопоставимо с 34% контрольного опыта) [276].

В более позднем исследовании [277] впервые проведена огромная работа по изучению нейротоксических, миотоксических и кардиотоксических эффектов **СВ[7]** в составе

комплекса цис-платин **CB**[7] в качестве молекулярного переносчика и показано, что использование инкапсуляции значительно снижает токсичность и побочные эффекты этого противоопухолевого препарата.



В группе О. А. Шермана [278] были сконструированы сложные мицеллы, состоящие из трёх строительных блоков: концевого поли(диметиламиноэтилметакрилата) (PDMAEMA) (рН-контролируемый блок), поли(п-изопропилакриламида (PNIPAAm) (термоактивный блок) и СВ[8] для доставки действующего вещества (схема 22). Размер частиц составляет около 280 нм, морфология частиц зависит от внешних воздействий – температуры, рН и присутствия конкурирующих гостей. Молекулы доксорубицина (DOX) могут быть загружены в ядро мицеллы при замене растворителя с эффективностью загрузки 18% (вес в процентах инкапсулированного DOX, отнесённый к общей загрузке) и высвобождены управляемо за счет различных внешних воздействий. Например, понижение температуры от 37 до 15°С приводит к солюбилизации двойного ядра мицеллы, вызывая разрушение мицелл и высвобождение DOX. Кроме того, DOX высвобождается в кислой среде за счет поли(диметиламиноэтилметакрилат)ного протонирования аминогрупп фрагмента. Добавление некоторых аминов приводит к разрушению частиц и высвобождению DOX, а использование нескольких стимулов сразу приводит к ускоренному высвобождению. Такое инкапсулирование позволяет снизить системную токсичность DOX против клеток HeLa (рак шейки матки), однако после внешнего воздействия цитотоксичность многократно возрастает. Эта система представляет новое поколение управляемых внешними стимулами переносчиков для адресной доставки.



Не менее сложной системой являются гибридные наночастицы, созданные на основе мезоструктурированного кремния [279-281], в которые встраиваются нанокристаллы легированного Zn оксида железа. Частицы также загружаются доксорубицином. Поверхность N-(6-Nтакой частицы покрывается псевдоротаксаном на основе аминогексил)аминоэтилтриэтоксисилана и СВ[6] (схема 23). Под действием внешнего осциллирующего магнитного поля наночастицы нагреваются, что приводит к разрушению псевдоротаксана и высвобождению DOX. При этом гибель клеток после 5 минут воздействия составляет 37% если частицы загружены DOX и 16% если не загружены, таким образом доказывая, что как гипертермия, так и высвобождение активного вещества вызывают гибель клеток [282, 283].

Фотополимеризация тиол-енов (аллилокси)₁₂CB[6] с высаживанием в воде позволяет получить наночастицы на основе CB[6] [284]. Поверхность наночастиц покрывается за счет нековалентных взаимодействий лигандами либо флуоресцентными (изотиоцианат флуоресцеина) либо фолат-распознающими, присоединёнными к спермину. Гидрофобный противораковый препарат пакликсател может быть загружен в эти наночастицы. Наночастицы с фолатом и пакликсателом показали повышенную цитотоксичность по отношению к клеткам HeLa за счет фолат-опосредованного эндоцитоза. В последующем теми же исследователями [285] на основе CB[6] были созданы полые внутри наночастицы. В полимерную сеть были добавлены дисульфидные мостики, которые легко могут быть разрушены в восстановительной среде. Частицы были покрыты конъюгатом галактозы со

спермидином в качестве распознаваемого лиганда и загружены флуоресцентным красителем (карбоксифлуоресцеин). В среднем в одной капсуле оказывалось около 700 молекул красителя при размере частиц 90±30 нм. Только наночастицы, содержащие одновременно дисульфидные связи и распознаваемый лиганд, могут высвободить краситель из полости в восстановительной среде клетки. В данном случае было достигнуто специфическое проникновение наноагрегатов в клетки HepG2 (гепатоцеллюлярной карциномы), которые чрезмерно экспрессируют рецепторы галактозы, за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза.



Е. Накамура и К. Ким исследовали возможность нековалетной доставки СВ[6] в ДНК [286]. Концепция представлена на схеме 24. Производное 71 содержит акридиновый и тетраминовый фрагменты, которые являются соответственно ДНК-интеркалятором и СВ[6] аффинным гостем. Смешивание ДНК, 71 и СВ[6] приводит к образованию межмолекулярного комплекса (ДНК 71 CB[6]), что доказано методом гель-электрофореза. ДНК·71·СВ[6] способен защищать суперспиральную ДНК от действия рестриктаз BanII. В исследовании К. Кима [287] показано, что G3, G4 и G5 дендримеры на основе поли(пропиленимина), имеющие диаминобутильные группы (PPI-DAB), работают как частицы, доставляющие гены. Конъюгат $PPI-DAB \cdot CB[6]$ имеет очень низкую цитотоксичность и осуществляет эффективную трансфекцию клеток Vero 76 и 283.

Кроме наносистем для адресной доставки, CB[n] могут быть использованы и для новых систем по разделению пептидов и белков. В 2007 году К. Ким с сотрудникам представил новое исследование метода иммобилизации протеинов на твёрдой поверхности с использованием CB[7]-ферроцениламмонийной пары [288] (схема 25), с помощью которого была иммобилизована ферроценилированная глюкозооксидаза на CB[7]-модифицированном

золотом субстрате. Эта концепция может быть использована для иммобилизации любой биомолекулы на любой поверхности, включая стекло, силикон, кремний и полимеры.



О. А. Шерманом [289] была придумана новая технология разделения пептидов путём селективной иммобилизации распознаваемых пептидов в пептидной смеси на модифицированной поверхности золота за счет тройных комплексов с CB[8]. Последующее электрохимическое высвобождение связанных пептидов осуществляется одноэлектронным восстановлением виологеновых фрагментов.

Помимо очистки пептидов, такие большие структуры, как клетки, также могут быть абсорбированы и высвобождены за счет комплексов хозяин-гость на поверхности. Группы Д. Джонкейма и Р. Хаскенса [280] создали метод иммобилизации трипептидного лиганда аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) на поверхности золота. Электрохимическая активация приводит к диссоциации комплексов хозяин-гость, что вызывает высвобождение RGD лиганда с поверхности. Все клетки, связанные с RGD, были отсоединены от поверхности. Чтобы продемонстрировать управляемые клеточную алгезию И электрохимическое высвобождение, биоповерхности были засеяны клетками миобластов мыши в течение 1 часа в среде клеточной культуры. Было установлено, что клеточная адгезия ограничена в отсутствие пептида RGD. После клеточной культуры к биоповерхности был приложен электрохимический потенциал -0.5 В, что привело к удалению с поверхности более 90% адгезированных клеток при простом промывании раствором соли.

Как было показано в данном разделе, к настоящему времени кукурбитурилы продемонстрировали уникальные комплексообразующие свойства по отношению к широкому ряду заряженных органических молекул. Это привело к активной разработке на их

основе систем адресной доставки молекул терапевтических агентов. Способность кукурбитурилов к образованию комплексов с высокой устойчивостью, возможность вариации структуры и состава комплексов включения органических молекул с кукурбитурилами при изменении кислотности среды, под действием электрохимических или оптических импульсов открыли возможность использования кукурбитурилов для построения молекулярных машин и устройств различного назначения, а также для создания новых инновационных материалов с уникальными характеристиками и свойствами.

2.2. Циклодекстрины и комплексы на их основе

Циклодекстрины могут быть получены из возобновимого природного сырья, крахмала, под действием энзимов. В настоящее время объем их производства достигает нескольких тысяч тонн в год [281], причём технология их получения не наносит вреда окружающей среде, а стоимость производства за последние годы значительно снизилась, что позволило использовать циклодекстрины во многих технологических процессах. Кроме того, циклодекстрины обладают высокой способностью к образованию комплексов включения с органическими молекулами подходящего размера и полярности, благодаря чему могут изменять свойства молекул-гостей. Эта удивительная молекулярная инкапсуляция широко используется во многих промышленных продуктах, технологиях и аналитических методах [1 - 3]. Циклодекстрины также совершенно не токсичны в широком диапазоне дозировки, что позволяет использовать их в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях промышленности [282, 283].

2.2.1. Циклодекстрины, их структура, свойства и получение

Первая ссылка на вещества, которые позднее получили название циклодекстрины, относится к 1891 году. Её автором является М. Вилльерс, выделивший из 1000 г крахмала, находившегося под воздействием Bacillus amylobacter, около 3 г кристаллического вещества. Веществу была приписана формула ($C_6H_{10}O_5$)·3H₂O и название «целлюлозин» в связи со сходством с целлюлозой благодаря устойчивости к кислотному гидролизу и отсутствию восстановительных свойств.

Однако в индивидуальном виде циклодекстрины были получены гораздо позже [281, 283]. Первая схема выделения однородных и чистых фракций циклодекстринов из продуктов ферментативного гидролиза была разработана в 1936 году и тогда же была постулирована

циклическая структура этих соединений. К концу 60-ых годов 20 в. были открыты лабораторные методы получения циклодекстринов, изучены их структура, физические и химические свойства, а также способность к образованию комплексов включения [281 - 283].

Структура. Циклодекстрины – это циклические олигосахариды, построенные из остатков α -D-глюкопиранозы, соединённых α -1,4-гликозидными связями. Три наиболее важных представителя семейства циклодекстринов – это α -циклодекстрин (α -CD), β циклодекстрин (β -CD) и γ -циклодекстрин (γ -CD), содержащие соответственно шесть, семь и восемь глюкопиранозидных фрагментов (схема 26). Известно несколько других, менее распространённых циклодекстринов, включая δ -циклодекстрин и ε -циклодекстрин (девять и десять фрагментов соответственно), а также пятичленный пре- α -циклодекстрин [281 – 283]. Основные характеристики α -, β - и γ -циклодекстринов представлены в таблице 2.2.



Таблица 2.2. - Основные характеристики α-, β- и γ-циклодекстринов.

Параметр	α-CD	β-CD	γ-CD
Число остатков глюкозы	6	7	8
Молекулярный вес, Да	972,85	1134,99	1287,14
Внешний диаметр, Å (b)	13,7	15,3	16,9
Внутренний диаметр, Å (c)	5,2	6,6	8,4
Высота, Å (a)	7,8	7,8	7,8
Объём внутренней полости, Å ³	174	262	472
Растворимость в воде при 25 °C, г/100 мл	14,5	1,85	23,2
Температура разложения, °С	278	289	267

Строение циклодекстринов установлено с использованием совокупности физикохимических методов, включая рентгеноструктурный анализ и ЯМР. Было установлено, что глюкопиранозидные звенья макроцикла имеют ${}^{4}C_{1}$ конформацию «кресло» [281, 283]. Следствием такой конформации является то, что все вторичные гидроксильные группы расположены на одной из сторон кольца, в то время как все первичные – на другой. Молекула циклодекстрина имеет форму конического цилиндра или полого усеченного конуса. Внутренняя полость покрыта атомами водорода и гликозидными кислородными мостиками. Несвязывающие электронные пары гликозидных кислородов направлены внутрь полости, создавая там высокую электронную плотность и придавая ей характеристики основания по Льюису. Именно наличие этой полости в сочетании с растворимостью в воде, обусловленной гидрофильными спиртовыми группами, придает циклодекстринам уникальную способность к комплексообразованию в водном растворе.

Жёсткость структуры циклодекстринов обусловлена водородными связями, которые возникают между вторичными C-2-OH группами одного глюкопиранозида и C-3-OH группами соседнего глюкопиранозного остатка [281]. Эти внутримолекулярные водородные связи объясняют, почему β-CD обладает наименьшей растворимостью среди остальных циклодекстринов. Пояс водородных связей в α-CD является неполным, т.к. один глюкопиранозный остаток имеет искажённую структуру, вследствие чего вместо 6 возможных водородных связей образуется только 4. γ-CD обладает некомпланарной, более гибкой структурой, он обладает наилучшей растворимостью среди трех циклодекстринов.

Кроме незамещённых циклодекстринов широкое применение находят также модифицированные циклодекстрины, которые получают за счет замещения первичных гидроксильных групп [284 – 288]. В основном они находят применение для модулирования способности к комплексообразованию. Такие модифицированные циклодекстрины селективно связываются с органическими молекулами [285, 287] и способны к хиральному распознаванию [288]. Одним из наиболее интересных хозяев является гидроксипропил-β– циклодекстрин (**HP**-β-CD), который был в дальнейшем использован в работе. Его структура и схематическое изображение представлены на схеме 26.

2.2.2. Комплексы на основе циклодекстринов

Как уже было отмечено, благодаря наличию в структуре циклодекстринов гидрофильных гидроксильных групп в сочетании с гидрофобной полостью, данные хозяева могут образовывать комплексы с различными органическими молекулами в воде. В водных растворах слабо полярные полости циклодекстринов заполнены молекулами воды, которые могут быть заменены на подходящих гостей менее полярных, чем вода. Таким образом, движущая сила образования комплекса – замещение высокоэнергетических молекул воды на подходящих гостей. Наиболее распространённое соотношение гость:хозяин – 1:1. Это и есть

основа «молекулярного инкапсулирования». Кроме того возможно получение комплексов состава 2:1, 1:2, 2:2 и ещё более сложных ассоциатов. Также важной особенностью циклодекстринов является способность к самоорганизации в водных растворах [281 – 283].

В виду ограниченности объёма литературного обзора будут показаны только наиболее интересные из полученных на основе циклодекстринов молекулярных систем, ассоциатов и устройств.

2.2.2.1. Молекулярные устройства на основе циклодекстринов

Молекулярные устройства, построенные из различных органических молекул, в последнее время изучаются очень активно, о чем свидетельствует огромное количество литературы в данной области [289 – 315]. Среди молекул, использующихся для построения таких устройств, представлено большое количество фотоактивных соединений. Широко применяются различные производные нафталимидов, хроменов, аннелированных краунэфиров, стириловых и бисстириловых красителей. Циклодекстрины могут использоваться для создания фото- и редокс-переключаемых систем [300], или фото- и термически управляемых [301], а также для создания функциональных фотоактивных ротаксанов [303 – 308], из которых могут быть созданы, в частности, молекулярные мускулы [305]. Также на основе циклодекстринов создаются весьма необычные наночастицы, обладающие удивительной способностью к управляемому высвобождению органических, в том числе лекарственных, веществ [307 – 315].





Одни из самых распространённых молекулярных устройств на основе циклодекстринов – молекулярные шаттлы. Один из таких шаттлов может быть построен на поверхности золота [289]. Поверхность золота модифицируют монослоями производного азобензола **72** (схема 27), который способен образовывать комплексы с α-CD. Под действием облучения эта

система способна к обратимому изменению смачиваемости поверхности за счет превращения энергии света в энергию механического молекулярного движения.

Комплекс α -CD с фторированным азобензолом 72 является фотохимически управляемым: в зависимости от длины волны облучения он может разрушаться и образовываться снова. Для получения гладкой поверхности золота применяется электроосаждение. Наличие тиольных групп позволяет молекулам соединения 72 сорбироваться (хемосорбция) на поверхности золота с образованием самособирающихся монослоев (SAM, Self-Assembled Monolayers). Таким образом, поверхность золота сначала обрабатывают спиртовым раствором *н*-тиобутанола, молекулы которого занимают часть сайтов связывания на поверхности золота. Далее золото обрабатывается раствором комплекса α -CD/72, который занимает оставшиеся сайты связывания на поверхности, что позволяет комплексам располагаться достаточно свободно на поверхности, не мешая друг другу при фотоизомеризации азобензола 72 и фотоуправляемом перемещении α -CD по 72-SAM при облучении УФ/видимым светом.

При облучении УФ светом с длиной волны 365 нм происходит превращение *транс*изомера 72 в его *цис*-форму. При этом из-за несоответствия размера объёмной *цис*-формы молекулы гостя и хозяина, α -CD перемещается на алкилтиольный остаток молекулы соединения 72. Трифторметильная группа азобензола 72 выступает в качестве блокирующей группы и не позволяет α -CD покинуть пределы молекулы гостя.

Было обнаружено, что контактный краевой угол поверхности, созданной на основе *транс*-изомера азобензола **72**, составляет $70 \pm 2^{\circ}$. После облучения УФ-светом ($\lambda = 365$ нм) этот угол составляет $120 \pm 2^{\circ}$. Повторное облучение видимым светом приводит к обратному изменению краевого угла до первоначального значения. Таким образом, создаётся поверхность с фотоуправляемым обратимым контролем смачиваемости.

Более сложные системы на основе циклодекстринов могут включать двойное обратимое фото- и редокс-управление [300]. Для создания таких систем было использовано несимметричное соединение-гость **73**, включающее два различных сайта связывания: ферроцен и азобензол, два типичных представителя электро- и фотоактивируемых фрагментов. Данное соединение легко образует комплексы с циклодекстринами. Активные сайты ковалентно связаны с виологеном в качестве гидрофильного положительно заряженного фрагмента, являющегося барьером (схема 28). Когда один из связывающих сайтов изменяется под действием внешнего воздействия, соответствующий циклодекстрин отделяется от молекулы гостя, в то время как другой сайт остаётся связанным, что приводит к

возможности существования данной системы в виде двух различных комплексов **75** и **76**. Комплекс 2:1 также может быть разрушен с выделением трансформированной молекулыгостя, потерявшей способность к связыванию молекул циклодекстрина (77, схема 28).



Схема 28

Добавление двух эквивалентов а-циклодекстрина к соединению 73 приводит к образованию комплекса состава 2:1, что может быть определено по смещению максимума поглощения в область больших длин волн за счет связывания азобензольного фрагмента циклодекстрином, а также за счет смещения пика потенциала вольтамперограммы в сторону более положительных значений за счет связывания ферроценового фрагмента β-CD. Облучение комплекса приводит к значительному снижению интенсивности поглощения, что связано с переходом *транс*-формы азобензола в *цис*-форму. Добавление избыточного количества циклодекстрина не приводит к смещению максимума спектра поглощения, что свидетельствует об отсутствии комплексообразования между иис-формой 73 и β-CD. Аналогичным образом на вольтамперограмме ток обратного сканирования имеет плато, что свидетельствует о том, что окисленная форма ферроцена очень плохо связывается с β-CD. Таким образом, оба сайта связывания в водном растворе способны к эффективному комплексообразованию с β-CD, а окисление ферроцена или фотоизомеризация азобензола в цис-форму приводят к неспособности данного сайта к связыванию с циклодекстрином. Процесс сборки/разрушения комплекса является обратимым за счет обратимости редокс- и фотохимических Ступенчатая превращений. молекулярная конверсия открывает возможности для дизайна и развития процессов трансформации супрамолекул с легко идентифицируемым оптическим откликом.

Также возможно двойное термическое и фотоуправление супрамолекулярными системами на основе циклодекстринов [301]. В данном случае был использован β-CD **78**, модифицированный полиэтиленгликольным фрагментом, содержащим азобензольный фрагмент на конце цепи (схема 29).



При охлаждении до 1°С все молекулы **78** переходят в форму, в которой гидрокоричный фрагмент заключён в полость циклодекстрина. Нагревание до 60°С приводит к изменению комплекса: в полость циклодекстрина включается азобензольный фрагмент молекулы **78**, а нагревание до 80°С вызывает разрушение комплекса (схема 30).



При 80°С все молекулы существуют в линейной, несвернутой форме, что подтверждается отсутствием кросс-пиков протонов азобензольного или гидрокоричного фрагментов с протонами циклодекстрина в 2D ЯМР-спектре (ROESY). Облучение УФ-светом в течение 2 часов при 30°С приводит к образованию комплекса, в котором *цис*-азобензольный фрагмент заключён в полость β -CD, при этом в 2D ЯМР-спектре (ROESY) кросс-пики на гидрокоричный фрагмент отсутствуют. Такие же результаты могут быть получены при 1°С.

Также установлено, что *цис*-**78** не образует межмолекулярных комплексов, только комплексы авто-включения, в которых полость циклодекстрина содержит азобензольные фрагмент независимо от концентрации **78**. *Транс*-**78** образует различные комплексы авто-включения или существует в линейной форме в зависимости от температуры лишь при низкой его концентрации. При высокой – образуются обычные межмолекулярные комплексы. Облучение УФ-светом приводит к изменению конформации и формированию комплекса авто-включения, в котором полость циклодекстрина содержит азобензольный фрагмент при любой концентрации соединения **78**.

Также циклодекстрины являются идеальной основой создания различного типа ротаксанов, управляемых с помощью света [302 – 308]. Они являются перспективной основой для создания новых высокотехнологичных материалов.

Одним из наиболее интересных подходов к созданию систем с управляемыми свойствами является биомиметический. С его использованием группа ученых из Австралии создала аналог человеческого мускула – молекулярный мускул на основе стильбена и α-CD (схема 31) [305].





В группе Истона был получен молекулярный ансамбль димерного ротаксана **79**, в котором стильбен, связанный с молекулой α -CD, продет через другую молекулу α -CD, связанного с другим стильбеном. Стильбеновые фрагменты содержат объемные группы для предотвращения разделения компонентов. Изначально оба стильбена находятся в *транс*-конфигурации и играют роль гостей для α -CD. При облучении светом с длиной волны 350 нм один или оба стильбена изомеризуются, что приводит к перемещению молекул α -CD по цепи и смещению хозяина к замыкающему объёмному заместителю, что в конечном итоге приводит к расширению ротаксана. Процесс может быть обращён облучением с длиной волны 254 нм, что заставляет систему сжиматься или расширяться под действием света. Полная обратимость фотоизомеризации позволяет многократно повторять процессы расширения и сжатия, которые лежат в основе работы человеческих мускулов.

Эта новая молекулярная система, способная сжиматься и расширяться в качестве отклика на внешние условия, может оказаться весьма интересной для разработки так называемых интеллектуальных материалов, меняющих свойства в зависимости от условий.

Весьма перспективными являются устройства, полученные группой американских исследователей [309 – 315]. В качестве основы они использовали пористые кремниевые модифицируется наночастицы. Поверхность частиц различными ароматическими соединениями, способными к комплексообразованию с циклодекстринами. В поры загружается вещество – метка или транспортируемое соединение. Далее поры закрывают за счет комплексообразования ароматических фрагментов на поверхности с циклодекстринами. За счет разрушения этих комплексов в зависимости от природы ароматических центров под действием света [309], кислотности среды [310 – 313], ферментов [314], оксислительно-[315] или магнитной активации [49] восстановительных процессов происходит высвобождение загруженного соединения. Подбирая природу ароматических соединений и модифицируя поверхность частиц кремния можно добиться осуществления переноса практически любого загруженного соединения в определённый орган или ткань с его последующим высвобождением посредством соответствующей активации [315]. Созданные таким образом управляемые наночастицы могут быть использованы и уже тестируются in vivo для создания новых лекарственных форм – наночастиц с адресной доставкой лекарственных веществ [315].

Схема 32



Для создания фотоуправляемых наночастиц [309] были использованы гибридные наночастицы 82, созданные на основе мезоструктурированного кремния, модифицированного ПАВ. Данные наночастицы были получены путём модифицирования двумя производными азобензола, полученными из 4-(3-триэтоксисилилпропилуреидо)азобензола (80) и (Е)-4-((4-(бензилкарбамоил)фенил)-диазо)бензойной кислоты (81). В данные частицы загружается флуоресцентная метка – родамин В, 84. Такие модифицированные наночастицы, содержащие азобензольные фрагменты, способны связывать В водных растворах молекулы модифицированного пиреновыми фрагментами β -CD (83) таким образом, закрывая нанопоры и останавливая высвобождение молекул метки 84, загруженных в наночастицы 82. Облучение светом с длиной волны $\lambda = 351$ нм приводит к *транс-цис*-изомеризации азобензольных фрагментов и разрушению комплексов с циклодекстрином, тем самым открывая нанопоры и вызывая высвобождение загруженного в них красителя 84. Синтез и активация механизированных наночастиц представлены на схеме 32. Детектирование высвобождения как 84, так и 83 с поверхности наночастиц осуществляется люминесцентной спектроскопией. Таким образом, использование данного подхода является очень интересным примером адресного высвобождения веществ и может быть применено в дальнейшем для создания систем адресной доставки лекарств.

2.2.2.2. Циклодекстрины и их комплексы для биомедицинских целей

Как было показано в данном разделе ранее, циклодекстрины являются относительно недорогими нетоксичными соединениями, способными к комплексообразованию с широким рядом органических молекул. Среди прочих органических соединеий особого внимания заслуживают молекулы действующих веществ лекарственных препаратов. Они, зачастую являются липофильными и малорастворимы в водной среде организма. Использование циклодекстринов позволяет решить проблемы растворимости и стабильности лекарственных веществ, увеличить биодоступность и снизить необходимые действующие дозы, что также позволяет получать новые лекарственные формы и снизить себестоимость производства лекарственных препаратов.

Одним из характерных примеров систем на основе производных циклодекстринов могут служить молекулярные шаттлы. Группой учёных из Франции и Испании был создан специальный шаттл для доставки противоопухолевого препарата Таксотера (действующее вещество – доцетаксел) в клетки макрофагов человека [316]. Сам шаттл был создан на основе димера β-циклодекстрина, полученного посредством сочетания тиомочевины и двух молекул 6^I-амино-6^I-дезокси-β-циклодекстрина с производным диизотиоцианата, включающим спейсер, подобранный таким образом, чтобы добиться соответствия расстояния между двумя ароматическими кольцами доцетаксела расстоянию между молекулярными контейнерами циклодекстрина для образованием хелато-подобного комплекса. Линкер был снабжён активной аминогруппой, которая позволяет ввести в молекулу фрагмент гексавалентного α-D-маннопиранозного лиганда, проявляющего высокую аффинность к маннозным рецепторам на поверхности макрофагов. Полученный шаттл связывает молекулу доцетаксела и при введении в среду клеток макрофагов селективно связывается с маннозными рецепторами на их поверхности за счет высокого сродства маннозного лиганда к данным рецепторам. Эксперименты по исследованию клеточной адгезии показали, что комплекс димера циклодекстрина с лекарственным веществом связывается с рецептором, образуя тройной комплекс и вызывая интернализацию молекул доцетаксела внутрь клетки.

Стоит отметить, что такой подход, хоть и является относительно не новым, достаточно распространён и продолжает развиваться и в настоящее время, поскольку открывает возможность адресной доставки молекул лекарственных веществ [317-323].

Высокая солюбилизирующая способность циклодекстринов позволяет использовать их для создания новых полимеров с возможностью повышенной загрузки действующего вещества и модифицированного высвобождения. Как правило, полимеры представляют собой гидрогели, хорошо растворимые в водной среде, при этом за счет включения молекул циклодекстринов в структуру полимера в нем появляются сайты связывания молекул-гостей [324-328]. Одним из преимуществ таких полимеров является возможность контролируемого и

управляемого высвобождения загруженного в полимер вещества, что может быть использовано для создания систем адресной доставки.



Одним из наиболее интересных примеров является фотоактивный гидрогель на основе β-циклодекстрина [328]. Кросом с сотрудниками был получен полимер на основе смеси декстранов, модифицированных циклодекстрином или азобензолом, имеющий кросс-сшитую структурную матрицу с фото-переключаемым размером пор. Данный полимер может инкапсулировать зелёный флуоресцентный белок (ЗФБ), который очень медленно высвобождается из полимера, когда он находится в основном состоянии (транс-форма азобензола), что связано с комплексообразованием азобензола с циклодекстрином, благодаря чему поры фиксируются по размеру. Однако, фотооблучение УФ-светом приводит к *транс*иис-изомеризации азобензола, В результате чего комплексы распадаются, поры увеличиваются и происходит усиленное и ускоренное высвобождение ЗФБ (схема 34). Таким образом, получается очень интересный полимер с фото-контролируемым высвобождением загруженного вещества, что может найти применение в различных областях молекулярной биологии и медицины.

Схема 34



На основе циклодекстринов создано огромное количество различных переключаемых систем, а также других типов молекулярных устройств, наночастиц, генных векторов, терапевтических агентов и сенсорных устройств, рассмотреть которые в рамках данного обзора не представляется возможным, однако они достаточно подробно описаны в литературе [330].

2.3. Молекулярные ансамбли, включающие два типа молекул-хозяев: кукурбитурилы и циклодекстрины

В литературе описано не так много примеров молекулярных систем, в которых одновременно используются два типа молекул-хозяев, описанных в данном литературном обзоре. В большинстве случаев данные системы можно разделить на две группы: длинноцепочечные полимеры, на которые нанизываются молекулы-хозяева [331-332] и длинные линейные молекулы, имеющие не менее двух различных по природе сайтов связывания молекул-хозяев [333-336].

На схеме 35 показано образование олигомерного полипсевдоротаксана, образующегося при сливании растворов модифицированного 1,6-диаммонийгексаном 6-деокси-βциклодекстрина в комплексе с кукурбит[6]урилом и полипропиленгликоля (ППГ). При этом исходный модифицированный циклодекстрин несёт сайты связывания кукурбитурилов – две аммонийные группы, разделённые гидрофобным алифатическим фрагментом, что и обеспечивает прочное связывание с кукурбит[6]урилом. При взаимодействии данного

комплекса с линейными цепями ППГ происходит нанизывание молекул циклодекстрина на ось полимера с образованием двумерной структуры, показанной на схеме. Образующийся полипсевдоротаксан может быть использован для осаждения из растворов ДНК, а также отделения молекул ДНК из смесей электрофорезом на агарозном геле [331-332]. Варьируя соотношение компонентов в данной системе можно получать полипсевдоротаксаны различного строения, что изменяет их способность связывать ДНК. Было установлено, что полипсевдоротаксан, содержащий 70% кукурбит[6]урила наиболее эффективен [332].





На схеме 35 представлен ансамбль, образующийся при взаимодействии в растворе двух комплексов на основе двух разных молекул-хозяев [334]. Описанный ранее нафтол **39** образует прочные комплексы включения с β-циклодекстрином, а адамантан-содержащий виологен **85** – с кукурбитурилом. Данные комплексы являются устойчивыми, их существование в растворе было доказано комплексом физико-химических методов исследования. Однако, при сливании растворов данных комплексов происходит перестройка их структуры с образованием более сложного молекулярного ансамбля. Как было показано в разделе, посвящённом кукурбит[8]урилу (2.1.4., схема 18), данный тип хозяев способен включать целые донорно-акцепторные комплексы в свою полость. В описываемой молекулярной системе такую пару могут образовывать нафтол **39** и виологен **85**. Таким образом, в растворе происходит разрушение исходных комплексов, молекулы **39** и **85** образуют комплекс, инкапсулируемый кукурбит[8]урилом, а циклодекстрин связывает фрагмент адамантана (схема 35).



В представленной системе происходит интересная перестройка и своеобразная ресортировка компонентов исходных комплексов в новую более сложную структуру. В статье [335] описана похожая система, однако фрагменты нафтола и виологена находятся в составе одной длинной осевой молекулы-гостя, включающей так же Ru(bpy)₃. При добавлении к данному гостю циклодекстрина происходит связывание им фрагмента нафтола. Дальнейшее добавление кукурбит[8]урила приводит к вытеснению молекул циклодекстрина в раствор, а молекула гостя сворачивается с образованием донорно-акцепторной пары, включённой в полость нового хозяина – кукурбит[8]урила.

Более интересный пример представлен в публикации [336]. В качестве гостя использована молекула, включающая пиперидиновый, нафталимидный, виологеновый и алифатический сайты связывания, а в качестве хозяев – кукурбит[7]урил и α-циклодекстрин. Исходная молекула гостя обладает очень низкой флуоресценцией, что объясняется высокоэффективным переносом электрона с нафталимидного фрагмента на виологеновый. Добавление 2 эквивалентов циклодекстрина приводит к связыванию пиперидинового и алифатического фрагментов молекулы гостя **86**, которые не задействованы в переносе электрона. В результате образования комплекса такого строения изменение оптического отклика молекулы **86** не происходит (схема 36).

Добавление 1 эквивалента кукурбит[7]урила приводит к связыванию виологенового и частично алифатического сайтов молекулы гостя. В данном комплексе перенос электрона затруднён, что вызывает появление оптического отклика системы – флуоресценции. Однако, наибольший по интенсивности сигнал флуоресценции наблюдается в системе, включающей сразу три молекулы-хозяина: 2 молекулы циклодекстрина и 1 молекулу кукурбитурила.

Таким образом, система имеет ступенчатый отклик, что может быть использовано для создания логических и запоминающих устройств с оптическим (флуоресцентным) откликом.



В рамках данного литературного обзора были рассмотрены два класса наиболее активно изучаемых в настоящее время молекул-хозяев – циклодекстрины и кукурбитурилы. Были рассмотрены особенности строения данных молекул-контейнеров, обеспечивающие их уникальные свойства к связыванию органических лигандов в водных растворах. Возможность связывания разных типов гостей обеспечивает их использование в разнообразных областях научных исследований, а также предполагает возможность дальнейшего применения в самых разнообразных прикладных областях – от новых типов молекулярных логических и запоминающих устройств до систем адресной доставки лекарственных средств.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Синтез кукурбитурилов и их производных

Как было показано в литературном обзоре, синтез и выделение различных изомерных кукурбитурилов является довольно сложной и трудоёмкой задачей. Это касается как незамещённых кукурбитурилов, так и в ещё большей степени их различных функциональных производных, что может быть объяснено тем фактом, что молекулы почти каждого нового производного, в особенности несущего гидрофобный фрагмент или функциональную группу, способны образовывать между собой ассоциаты и комплексы включения, что значительно затрудняет выделение чистых продуктов.

Тем более интересным представляется получение и выделение новых производных данного класса органических соединений. Так, в настоящее время только две группы исследователей в мире занимаются разработкой методов получения новых производных кукурбитурилов: это группы К. Кима в Южной Корее и Л. Айзакса в Университете Мэриленда (США). Однако, стоит отметить, что в группе К. Кима был получен довольно узкий и ограниченный ряд производных основных кукурбит[n]урилов (n = 6, 7), причём функционализация велась на основе готовых незамещённых соединений. Л. Айзаксом впервые был открыт и детально описан механизм олигомеризации гликольурила, что позволило понять, каким именно образом происходит сборка кукурбитурилов в кислой среде. Именно эти открытия позволили ему с сотрудниками получить ряд новых перспективных производных кукурбитурилов, которые ранее не могли быть получены.

В синтетической части работы планировалось получить ряд новых производных кукурбит[6]- и кукурбит[7]урилов, которые были бы интересны при создании новых молекулярных устройств. Для создания целевых производных был адаптирован метод «строительных блоков», который основывается на конденсации двух молекул с получением полноценного нового производного кукурбитурила. Так, производные кукурбит[6]урилов, содержащие в структуре ароматический остаток были бы интересны при создании комплексов со стириловыми красителями, что позволило бы изучать процессы переноса энергии с этого остатка на стириловый фрагмент. Производные кукурбит[7]урилов планировалось использовать для конъюгации с различными гетероароматическими молекулами для создания новых флуоресцентных комплексов.

3.1.1. Синтез кукурбит[7]урила

В настоящее время самым популярным и наиболее часто используемым при создании различных комплексов «хозяин-гость» кукурбитурилом является кукурбит[7]урил, что обусловлено его оптимальными физико-химическими параметрами и высокой комплексообразующей способностью. В данной работе он также был использован в качестве одного из главных хозяев.

Основной подход к синтезу незамещённых кукурбитурилов состоит в конденсации гликольурила с формальдегидом в присутствии кислоты при нагревании.

Как правило, используется двукратный избыток формальдегида по отношению к количеству исходного гликольурила. В качестве кислот используются концентрированная серная и соляная кислоты. При этом диапазон используемых температур составляет примерно 60 – 120°C, а время реакции варьируется от нескольких часов до нескольких дней. По этой схеме могут быть получены все основные представители ряда кукурбитурилов.

Данный подход (с некоторыми модификациями) был использован нами для получения кукурбит[7]урила (схема 1).





В качестве источника формальдегида в реакции используется параформ, который легче в обращении и дозировании. Также в данной реакции использовалась концентрированная соляная кислота и нагревание до 100°C в течение 15 часов. Использование соляной кислоты позволяет упростить процедуру выделения и очистки продукта, поскольку её проще удалить из реакционной массы. При этом стоит отметить, что сама по себе процедура очистки достаточно сложна.

Хотя синтез кукурбитурилов был освоен уже достаточно давно, были описаны основные процедуры и методики, масштабирование процесса все ещё является достаточно затруднительным. В разных лабораториях и разными группами разработаны различные регламенты по синтезу и выделению изомерных кукурбитурилов. Главные отличия касаются, как правило, температурного режима синтеза, его аппаратурного оформления, а также в наибольшей степени всех процедур нейтрализации реакционной массы и разделения продуктов реакции.

Для получения целевых продуктов нами был адаптирован и усовершенствован метод, ранее разработанный в лаборатории Л. Айзакса.

Известно, что на процесс синтеза кукурбитурилов влияют многие параметры. Очень важным является соотношение гликольурила и формальдегида в реакционной массе: оно должно составлять как можно более точно 1:2 для получения кукурбит[n]урилов. При недостатке формальдегида могут образовываться побочные продукты, в частности, бис-норсеко-кукурбит[6]урил и бис-нор-секо-кукурбит[10]урил. Поэтому очень важно максимально точно дозировать и использовать исходные реагенты. С этой целью в синтезе использовался исключительно параформ. Также нами было установлено, что для получения лучших результатов, точно взвешенные количества гликольурила и параформальдегида необходимо тщательно перемешать и измельчить эту смесь в ступке до наиболее тонкодисперсного порошка. Далее эту смесь переносят в реакционный сосуд и уже затем медленно добавляют кислоту.

Поскольку выход целевого кукурбитурила редко превышает 30%, наработка соединения представляет также определённую сложность. С этой целью нами были использованы различные варианты загрузки реагентов, от 1 до 50 граммов исходного гликольурила. Использование как относительно низких (от 1 до 5-6 граммов) так и относительно высоких загрузок (более 20 г) сопряжено с рядом трудностей: чем ниже или выше загрузка, тем сложнее выделить из реакционной массы ключевой кукурбит[7]урил. В наших целях оптимальным оказалось использование около 10 граммов гликольурила, что позволяло получить до 4 граммов смеси СВ[6] с СВ[7] (содержание СВ[7] около 94-96 % по ЯМР), из которой путём последующей дополнительной очистки можно выделить СВ[7] с чистотой 99%. более Более подробно оптимизированная нами методика приведена в экспериментальной части.

Процесс выделения кукурбит[7]урила, также оптимизированный нами, хоть и является достаточно сложным и затратным по времени, однако, позволяет получить максимально чистый продукт. Главными отличиями предложенного нами метода являются последовательное использование соляной кислоты, метанола, водного глицерина и ацетона для более полного отделения кукурбит[7]урила от других гомологов.

3.1.2. Синтез производных кукурбитурилов

Синтез замещённых кукурбитурилов представляет отдельную интересную и актуальную задачу современной органической химии, поскольку получение производных с улучшенными физико-химическими свойствами позволит преодолеть ряд ограничений по использованию кукурбитурилов в водных и неводных средах. Кукурбитурилы способны связывать некоторые молекулы гостей с очень высокими константами и почти не связывать другие (подробно данный аспект комплексообразования был описан в литературном обзоре). Однако к главным недостаткам этого ряда соединений можно отнести как узость этого ряда (всего около 3 незамещённых представителей, имеющих практическую значимость) так и низкую растворимость в воде представителей этого ряда. Поэтому с одной стороны, очень перспективным и интересным представляется синтез новых представителей данного семейства соединений, а с другой стороны, было бы также очень ценно, если бы новые представители имели улучшенные физико-химические характеристики, а именно более высокую растворимость в водных и неводных средах.

До настоящего времени главный и единственный подход к получению замещенных кукурбитурилов, предложенный в группе К. Кима, состоял либо (1) в использовании замещённого по С-Н группам гликольурила либо (2) в модификации готовых кукурбитурилов путем окисления его С-Н групп до С-ОН с последующим их алкилированием или ацилированием. В первом случае можно получать производные кукурбитурилов, в которых все фрагменты гликольурила модифицированы какими-либо функциональными группами, например метильными или циклогексильными. Во втором случае, как и при получении замещенных циклодекстринов, степень замещения С-Н групп может варьироваться, что также осложняет выделение и разделение продуктов. Кроме того, получение производных кукурбит[7]урила и более высоких гомологов таким методом крайне затруднено, поскольку они плохо вступают в реакцию гидроксилирования. Лучше всего эта реакция протекает на СВ[5] и СВ[6]. При этом стоит отметить, что наиболее перспективными для различных целей являются именно производные СВ[7], что свидетельствует об ограниченности применения данного подхода к получению замещенных кукурбитурилов. Вместе с тем стоит отметить, что полученные в группе К. Кима декаметил-СВ[5] и додекаметил-СВ[6], также как и пентациклогексил-СВ[5] И гексациклогексил-СВ[6] имеют более высокую, чем незамещенные кукурбитурилы, растворимость как в воде (порядка 10⁻² М) так и в ряде

органических растворителей, что подтверждает актуальность разработки методов синтеза новых производных более высоких гомологов.

Для получения новых перспективных производных кукурбитурилов необходим новый подход.

Как известно из литературы [1-3, 5, 7-8], синтез кукурбитурила является процессом олигоконденсации гликольурила с формальдегидом с последующей завершающей стадией При этом процесс в зависимости от условий может макроциклизации. быть термодинамически или кинетически контролируемым, но в обоих случаях главным и основным продуктом является кукурбит[6]урил. Однако, обрыв цепи конденсации может происходить как при меньшем (5) так и при большем числе сконденсированных остатков гликольурила (7, 8). При этом CB[5] – CB[7] являются кинетическими ловушками в синтезе кукурбитурилов: именно на них он чаще всего останавливается. Последняя стадия замыкания цикла также является реакцией конденсации, но только внутримолекулярной: два пространственно сближенных атома азота на каждом из будущих ободов кукурбитурила должны связаться через атом углерода, поставляемый альдегидом. Известно также, что при наращивании цепи сконденсированных молекул гликольурила они имеют преимущественно С-конформацию, в которой все атомы водорода располагаются с одной внешней стороны будущего макроцикла, в то время как сама цепь имеет тенденцию сворачиваться в форме буквы С. Другой возможной конформацией является S, в которой атомы водорода С-Н групп соседних остатков гликольурила располагаются по разные стороны от плоскости образующегося олигомера, при этом растущая цепь изгибается сразу с обоих концов. Эта форма является менее стабильной и в условиях реакции переходит в С-форму, таким образом у всех кукурбитурилов всегда все атомы водорода располагаются с внешней стороны полости.

Как и в любой реакции макроциклизации, в синтезе кукурбитурилов можно применять различные темплатные агенты: как правило, это четвертичные соли алифатических или ароматических бисаминов. Бисамины способствуют предорганизации карбонильных атомов кислорода вокруг заряженных четвертичных аминогрупп, облегчая замыкание макроцикла. Здесь стоит отметить, что при этом, как правило, действие алифатических аминов неселективно и не позволяет получить преимущественно один продукт макроциклизации. Использование ароматических бисаминов более селективно.

На основе этих представлений был разработан новый подход к получению производных кукурбитурилов, который назван «методом строительных блоков».

Ключевой реакцией в синтезе кукурбитурилов является последняя стадия, то есть макроциклизация, когда происходит сшивка гликольурильного остова в единую молекулу посредством альдегида. Таким образом, кукурбитурил можно получить конденсацией гликольурильного олигомера с подходящим по размеру диальдегидом или бисциклическим эфиром гликольурила. Эти реакции и лежат в основе «метода строительных блоков». В качестве олигомера наиболее подходящим является гексамер, поскольку из него можно получать производные как CB[6] так и CB[7]. В качестве диальдегидов могут быть использованы, например, фталевый и 2,3-нафталин-диальдегид. В качестве бисциклических эфиров гликольурила можно использовать моно- и дизамещенные производные гликольурила (схема 2).



Ключевым соединением во всей цепочке является гексамер гликольурила (**3**). Именно его синтез позволил реализовать данный подход.

Для осуществления синтеза данного соединения нами был использован темплатный агент, дихлорид *n*-ксилилендиаммония **4** (схема 3). Выбор данного темплатного агента объясняется тем, что он способен образовывать стабильные комплексы включения с CB[6], **CB[7]**, CB[8], а, значит, может стабилизировать широкий ряд рецепторов CB[n]-типа. Кроме того, поскольку скорость обменных процессов комплексов данного амина с различными контейнерами является медленной во временной шкале ЯМР, для комплекса каждого контейнера с·*n*-ксилилендиаммонием в протонных спектрах существует характерный диагностический сигнал, по которому он может быть идентифицирован. Так сигналы

протонов ароматического кольца выходят в виде синглета при 6.51 ppm для комплекса с CB[6] и 6.64 ppm для комплекса с CB[7], что было установлено при регистрации протонных спектров дихлорида *n*-ксилилендиаммония в эквимолярной смеси с чистыми CB[6] и CB[7]. Как было установлено позднее, резонансный сигнал протонов для комплекса гексамера с темплатным агентом выходит при 6.71 ppm.

Для получения гексамера нами было проведено множество экспериментов: варьировалось соотношение исходных реагентов, температура процесса, количество эквивалентов темплатного агента, концентрация кислоты, количество эквивалентов формальдегида. Однако наилучшие результаты были получены при использовании следующих условий: нагревание смеси **1** (7.1 г, 1 эквивалент), параформа (1.67 эквивалента) и **4** (0.1 эквивалента) в концентрированной соляной кислоте при 58°C в течение 3-5 дней (схема 3).



При этих условиях через 3-5 дней непрерывного нагревания из реакционной массы выпадает беловатый осадок, который можно отделить центрифугированием. Анализ данного осадка методом ЯМР показал, что он примерно на 89% состоит из комплекса гексамера 3 с темплатным агентом 4. Супернатант содержит около 11% данного комплекса, 5% CB[6] и различные неидентифицированные примеси. Выход продукта в среднем составляет 10%. Нам представляется, что темплатный агент 4 играет две важные роли: (1) связывает гексамер и таким образом термодинамически его стабилизирует и (2) вызывает в условиях реакции выпадение комплекса в осадок, что также термодинамически стабилизирует гексамер и способствует выведение его из сферы реакции, препятствуя его дальнейшим превращениям.

Дальнейшее варьирование основных параметров процесса не привело к повышению выхода целевого продукта, поэтому описанная выше методика была использована для наработки соединения для всех последующих синтезов.

3.1.2.1. Синтез ароматических производных кукурбит[6]урила

После получения гексамера гликольурила перед нами стояла задача получить на его основе производные как кукурбит[6]урила, так и кукурбит[7]урила.

Для получения производных кукурбит[6]урила необходимо было использовать диальдегид, конденсация с которым позволила бы макроциклизовать молекулу. Такими подходящими диальдегидами могли стать, например такие ароматические диальдегиды, как фталевый, 2,3-нафталин-диальдегид и 2,3-антрацен-диальдегид. Фталевый диальдегид был использован как модельное соединение. На его основе так же были получены два остальных диальдегида.

Для синтеза фталевого производного кукурбит[6]урила мы также испробовали различные условия. Однако оптимальным оказалось использование 9М серной кислоты при комнатной температуре. Так с выходом около 72% было получено производное **6** (схема 4).





Для получения диальдегидов нафталина и антрацена фталевый альдегид **5** вводился в реакцию с 2,5-диметокситетрагидрофураном **7** в среде уксусной кислоты в присутствии основания. При этом получается смесь 2,3-нафталин-диальдегида и 2,3-антрацендиальдегида, которые выделяют возгонкой. Выход целевых продуктов по данному методу не высок и составляет около 28% для 2,3-нафталин-диальдегида **8** и 17% для 2,3-антрацендиальдегида **9** (схема 5). Схема 5



Далее полученные диальдегиды вводились в реакцию с гексамером 3.

В случае 2,3-нафталин-диальдегида 8 оптимальными оказались иные условия, чем при реакции с фталевым альдегидом 5. Так использование концентрированной соляной кислоты при комнатной температуре позволяет получить чистый продукт 10 с высоким выходом в 61%. Время реакции составляет 24 часа. При этом исходные реагенты растворяются в кислоте, и по мере реакции продукт выпадает в осадок, что упрощает его выделение. Полученный осадок был отфильтрован, промыт метанолом и высушен. Чистота продукта установлена с помощью различных физико-химических методов анализа. Протонный ЯМР спектр продукта представлен на рис. 1.

В случае 2,3-антрацен-диальдегида 9, нам не удалось выделить чистый продукт макроциклизации 11. Для проведения данной реакции были использованы различные условия, однако оптимизировать метод синтеза данного соединения так и не удалось. При использовании соляной и серной кислот различной концентрации во всех случаях наблюдалось получение неразделимой смеси исходных соединений и продуктов реакции. Возможно, данные результаты связаны с тем, что сам альдегид может выступать в качестве гостя для гексамера, таким образом блокируя процесс циклизации. Также возможно образование более сложных комплексов включения в продуктах реакции. При этом в протонных спектрах при добавлении *n*-ксилилендиаммония в качестве стандарта наблюдалось несколько типов его ароматических сигналов, только один из которых был идентифицирован (комплекса с гексамером при 6.71 ppm) что с одной стороны

свидетельствовало о протекании реакции, однако, с другой стороны, остальные сигналы оказались уширенными, что может свидетельствовать о возможной конкуренции между данным диамином и диальдегидом за места связывания. Все наши попытки выделить продукт реакции в данном случае оказались неуспешными.



Рис. 1. Протонный спектр продукта **10**, 400 MHz, D₂O, в присутствии избытка **4** (сигналы от свободного **4** отмечены цифрой 4).

К сожалению, нам также не удалось получить кристаллы соединения **6** или **10**, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Для того чтобы представить некоторую структурную информацию о данных соединениях, мы провели минимизацию энергии этих кукурбитурилов по методу MMFF, результаты представлены на рис. 2.

Как видно из полученных результатов, введение ароматического фрагмента в метиленовые мостики остова кукурбит[6]урила приводит в общем итоге к эллипсоидной деформации полости вдоль плоскости, проходящей через ароматический фрагмент. Известно, что в некоторых комплексах незамещенного кукурбит[6]урила происходит аналогичная деформация полости хозяина [61, 67]. Также сходную форму имеют производные кукурбит[6]урила, полученные на основе модифицированных остатков гликольурила [5, 7, 9, 55, 57, 61]. Таким образом данная тенденция характерна для многих производных и связана со структурными особенностями производных кукурбит[6]урила.



Рис. 2. Структура соединений 6 и 10, полученная минимизацией энергии по методу MMFF.

Соотнесение полученной расчётной структуры с протонным спектром позволяет сделать вывод о принципиальной верности проведенного расчета. Деформация полости молекулы вдоль плоскости ароматического фрагмента значительно сказывается на геометрии молекулы, что в свою очередь, приводит к магнитной неэквивалентности различных групп протонов, и, как следствие, приводит к расщеплению сигналов С-Н и -СН₂- групп в спектре, которое мы и наблюдаем. Так, отдельными дублетами регистрируются сигналы С-Н протонов q, r, p, o, s и t, таким образом проявляется неэквивалентность положения всех этих протонов. Молекула имеет две плоскости симметрии: одна проходит через ароматический фрагмент, а вторая – перпендикулярно оси кукурбитурильного фрагмента на уровне С-Н групп, поэтому логично предположить наличие 6 групп сигналов этих протонов, что мы и наблюдали. Также в спектре значительно расходятся сигналы -СН₂- фрагментов: так сигналы протонов у (4.57 м.д.) и z (5.91 м.д.), от группы максимально удаленной от нафталинового фрагмента, смещены относительно остальных протонов -СН₂- фрагментов в более слабое поле, что может быть обусловлено их положением в молекуле. Протоны С-Н групп, связывающих нафталиновый фрагмент с гликольурильным остовом, как и ожидалось оказались в слабом поле (синглет при 7.04 м.д.), что обусловлено близким расположением сразу двух атомов азота гликольурильных остатков и ароматического фрагмента. Протоны нафталинового фрагмента в спектре имеют характерные сигналы: два расщепленных дублета
для g (8.10 м.д.) и f (7.76 м.д.), и синглет для h (8.28 м.д.). В целом полученный спектр имеет довольно сложный для кукурбитурилов вид, но в то же время в нем хорошо видны все сигналы алифатических и ароматических групп, что позволяет более определенно говорить о структуре данного соединения.

3.1.2.2. Синтез алифатических производных кукурбит[7]урила

Открытие возможности получения гексамера гликольурила в граммовых количествах позволило работать над получением нескольких различных производных кукурбит[6]урила и кукурбит[7]урила. При разработке синтеза и выделения производных кукурбит[7]урила мы столкнулись с рядом трудностей. Ключевым соединением для данного синтеза является уже не диальдегид, а производное гликольурила. В самом простом случае, как мы считали вначале, следовало использовать некоторое производное гликольурила. Таким модельным соединением нами был выбран диметилгликольурил (13, схема 6). Для его получения использовался метод, применяемый для синтеза незамещенных гликольурилов: конденсация диальдегида с мочевиной в кислой среде. Исходный диацетил 12 добавляли к водному раствору мочевины в присутствии соляной кислоты и выдерживали при интенсивном перемешивании в течение суток. Продукт 13 выпадает в осадок, его отфильтровывают, промывают водой и метанолом и сушат. Выход диметилгликольурила 13 составляет 56% (схема 6).

Для циклизации гексамера с данным производным необходимо использование формальдегида. Однако в кислых условиях в присутствии формальдегида гексамер гликольурила сам может легко циклизоваться. Мы провели несколько пробных реакций с малой загрузкой и выяснили, что при нагревании смеси гексамера 3, продукта 13 и параформальдегида в присутствии кислоты основным продуктом по ЯМР является кукурбит[6]урил (проба с 4 в качестве стандарта). Так в протонных спектрах появляется характерный протонов пик ароматических п-ксилилендиаммония, связанного с кукурбит[6]урилом, при 6.51 ррт. Другие пики, которые могли быть соотнесены как пики комплексов 4 с продуктами реакции присутствовали в количестве менее 10%. В связи с этим нами было принято решение модифицировать исходный полупродукт 13. Для этого мы провели предварительную конденсацию данного соединения с формальдегидом в кислой среде (схема 6).

Схема 6



Выход циклического бисэфира **13** составляет 65%. Далее полученный циклический бисэфир **14** вводили в реакцию с гексамером **3**. Нами были испробованы различные условия проведения данного синтеза. Оптимальными условиями оказались использование 9M серной кислоты и нагревание при 110°C в течение 30 минут (схема 7). Высокая температура процесса характерна для получения как самого незамещенного кукурбит[7]урила, так и (как было нами установлено) его производных. Малое время процесса связано с тем, что дальнейшее нагревание способствует образованию более термодинамически стабильного продукта – кукурбит[6]урила.





¹H *Я*MP Анализ сырой реакционной смеси методом с использованием nкукурбит[6]урила ксилилендиаммония В качестве пробы показал присутствие И диметилкукурбит[7]урила в соотношении 55:45. Как и ожидалось, главным побочным процессом в реакции гексамера с гликольурильным мономером по «методу строительных блоков» оказалась мономолекулярная циклизация гексамера с образованием кукурбит[6]урила. Однако, в данном случае, в отличие от использования нециклизованного производного 13, содержание целевого продукта 15 в реакционной смеси было достаточным для выделения продукта. Растворимость продукта 15 в воде (≥264 мМ) значительно больше чем у незамещенного кукурбит[7]урила (20-30 мМ), что позволяет предположить, что он может найти применение в прикладных целях в тех случая, когда требуются хорошо растворимые в воде соединения (супрамолекулярные полимеры, солюбилизация лекарств).

Для получения более сложных функциональных производных кукурбит[7]урила нами были синтезированы моно- и ди-замещенные бисциклические эфиры гликольурила 20 и 24 (схема 8). В качестве исходного соединения нами был выбран диацетил, который коммерчески доступен и на основе которого можно довольно просто получить симметричные и несимметричные гликольурилы и их бисциклические эфиры.

Схема 8



На первой стадии диацетил 12 вводят в реакцию с изопропиламином 16 в диэтиловом эфире при охлаждении в присутствии тетрахлорида титана. Полученный таким образом диимин 17 алкилируют 3-йод-1-хлорпропаном. Проведение данной реакции при 0°С позволяет получить продукт моно-, а при -78°С – диалкилирования, 18 и 21 соответственно. Получение дизамещённого продукта при более низкой температуре может быть объяснено тем, что дидепротонированная форма имина очень реакционноспособна и может быть устойчива только в условиях использования низких температур.

Полученный 7-хлоргептан-2,3-дион **18** вводили в реакцию с мочевиной в среде соляной кислоты для получения монофункционализированного гликольурила **19**. Далее полученный гликольурил превращали в бисциклический эфир **20** по реакции с формальдегидом в кислой среде, аналогично реакции для диметилгликольурила.

1,10-дихлордекан-5,6-дион **21** аналогично диону **18** превращали сначала в дифункционализированный гликольурил **22**, а затем в его эфир **23**. Однако в данном случае для получения гликольурила использовали кипячение в бензоле в присутствии трифторуксусной кислоты. На заключительной стадии хлор заменяли сульфитом натрия с получением дисульфированного бисциклического эфира **24**. Введение сульфогрупп в

кукурбитурил, как мы полагали, будет способствовать более высокой растворимости конечного продукта.

Полученные таким образом эфиры далее использовали для получения производных кукурбит[7]урилов.

В случае монофункционального производного **20** оптимальными оказались идентичные использованным при синтезе диметилкукурбит[7]урила условия: 9М серная кислота, 110°С, 30 минут (схема 9).



В протонном спектре ЯМР реакционной смеси при использовании **4** в качестве пробы также были найдены сигналы, соотнесенные как сигналы комплекса с кукурбит[6]урилом и продуктом реакции в соотношении примерно 34:66.



Рис. 3. Протонный спектр продукта **25**, 400 MHz, D₂O, в присутствии **4**. Сигналы, отмеченные * относятся к свободному **4**.

Выделение продукта проводили методом ионообменной хроматографии. В качестве носителя использовали ионообменную смолу Dowex 50WX2 200-400, элюент – смесь HCl и 88% водной муравьиной кислоты.

Протонный спектр монофункционализированного кукурбитурила **25** приведен на рис. 3. Как видно из представленного спектра, для данного замещенного кукурбит[7]урила характерно наличие трёх групп сигналов, аналогично трём группам сигналов незамещенного кукурбит[7]урила, которые соответствуют двум группам дублетов -CH₂- сигналов и одной группе синглетов С-Н сигналов. Однако, в отличие от спектра обладающего осью и плоскостью симметрии незамещенного аналога, спектр полученного нами производного лишен подобной простоты: вместо четких сигналов эквивалентных протонов мы наблюдаем группы хоть и очень близких, но перекрывающихся сигналов, что усложняет их однозначное соотнесение. Тем не менее сигналы алифатических фрагментов (метильная, хлорбутильная группы) хорошо видны и достаточно разрешены.

На последнем этапе получали дифункционализованное производное кукурбит[7]урила **26** (схема 10).



Реакцию между **3** и **24** проводили в различных условиях с целью определения оптимальных параметров процесса. Нами было установлено, что для данной реакции наилучшими условиями являются: нагревание смеси **3** и **24** (2 эквивалента) при 100°С в течение 30 минут в присутствии концентрированной соляной кислоты и 2 эквивалентов хлорида калия. При этом содержание продукта в реакционной смеси (по ЯМР) составляет 46%. Очистку проводили ионообменной хроматографией. Сырой продукт после колонки обрабатывали раствором NaOH, чтобы перевести его в соль. Выход продукта **26** составил 28%.

Протонный спектр чистого дисульфо-производного кукурбит[7]урила 26 представлен на рис. 4.



Рис. 4. Протонный спектр продукта **26**, 400 MHz, D_2O .

Как видно из представленного спектра, данное соединение обладает очень высокой симметрией: чётко видны сигналы протонов алифатических фрагментов, а сигналы протонов кукурбитурила выходят в виде всего трех характерных групп сигналов, что свойственно высокосимметричным незамещенным кукурбитурилам. В отличие OT монофункционализированного производного 25, спектр соединения 26 гораздо проще для соотнесения и расшифровки. Относительно высокая растворимость данного соединения позволяет записывать протонные спектры в дейтероводе без использования стандартной пробы (в виде соединения 4). Сигналы всех С-Н протонов выходят в виде одной группы при 5.51 м.д., а сигналы от -CH₂- групп подвергаются расщеплению аналогично сигналам в CB[7] на две подгруппы при 4.26 и 5.63 м.д. В отличие от протонного спектра незамещенного CB[7], в котором сигналы от всех -CH₂- групп выходят в виде двух дублетов, в спектре данного производного это скорее набор из перекрывающихся дублетов с практически одинаковыми химическими сдвигами, что также указывает на почти полную магнитную эквивалентность данных ядер в магнитном поле. Сигналы С-Н протонов также выходят в виде набора перекрывающихся синглетов с очень близкими химическими сдвигами, при этом однозначно разделить и проинтегрировать данные сигналы не представляется возможным, что делает точное соотнесение индивидуального сигнала каждого из протонов в данном Тем не менее четкое деление всех случае весьма затруднительным. сигналов кукурбитурильного остова на три группы косвенным образом подтверждает высокую симметрию молекулы, геометрия которой максимально близка к геометрии незамещенного

аналога, несмотря на наличие двух алифатических цепей, которые вносят очень умеренный вклад в деформацию молекулы, которая скорее характерна для производных кукурбит[6]урила.

Также мы исследовали растворимость соединения **26** в воде. Вопреки нашим ожиданиям, она составила всего только 20 мМ, что нисколько не превышает растворимости незамещенного кукурбит[7]урила (20-30 мМ). Скорее всего данный факт обусловлен наличием в молекуле восьми гидрофобных –СН₂- групп, вклад которых в суммарную растворимость соединения нивелирует вклад двух гидрофильных групп -SO₃Na.

3.2. Исследование комплексов гость-хозяин на основе стириловых красителей, кукурбитурилов и циклодекстринов

Как было показано в литературном обзоре, ароматические соединения являются одними из лучших гостей для образования комплексов с кукурбитурилами и циклодекстринами. Среди различных классов органических молекул для нас наибольший интерес представляют разнообразные моно- и бисстириловые красители, что обусловлено относительной легкостью их получения, спектрально-люминисцентными свойствами и обширной областью практического применения [337-341].



Использованные для исследования молекулы-гости относятся к классу стириловых красителей, имеющих в составе стириловый фрагмент, связанный с гетероциклическим ядром (схема 11). Лиганды **28-32** являются бисхромофорами, в которых два стириловых фрагмента связаны различными линкерами. Так, в случае гостя **28** – это заряженный пропандиаммонийный линкер, который создаёт дополнительные места для координации с молекулами кукурбитурила. В случае гостей **29-32** роль такого линкера выполняют 18-краун-6-эфирные фрагменты. Все данные лиганды имеют сайты связывания для селективного взаимодействия с различными по природе молекулами-хозяевами: положительно заряженные пиридиновые ядра соединений **27-28**, **30**, **32** хорошо подходят для образования комплексов с кукурбитурилами, гидрофобные гетероциклические фрагменты гостей **29**, **31**, **33-34** – циклодекстрина **HP-β-CD**. Таким образом, подобранные нами лиганды являются хорошей основой для создания различных комплексов включения.





В качестве молекул-хозяев в данной работе были использованы кукурбит[7]урил (**CB**[7]), нафталин-содержащий кукурбит[6]урил **10** и 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (**HP-β-CD**) (схема 12). Все выбранные соединения обладают подходящими размерами полости для инкапсулирования стириловых производных с образованием термодинамически стабильных комплексов включения. Структурные особенности молекул-хозяев обеспечивают уникальные условия для изучения комплексообразования в водных растворах. Растворимость молекул-хозяев увеличивается в ряду: **10** < **CB**[7] < **HP-β-CD**. Введение гидроксипропильных групп в шестое положение глюкопиранозного фрагмента способствует повышенной растворимости **HP-β-CD** и создает дополнительные сайты связывания молекул-гостей.

Хромофорные соединения 27-34 способны поглощать свет в УФ- и/или видимом диапазоне спектра, что позволяет использовать для анализа их свойств в свободном и связанном состоянии методы оптической спектроскопии, дающие информацию об электронных состояниях молекул, в частности об изменениях энергии, геометрической конфигурации, электронной распределения плотности И других молекулярных характеристиках при переходе из основного электронного состояния в возбуждённые. Образование комплексов включения с молекулами-хозяевами должно приводить к изменению спектрального отклика лиганда в водном растворе, что вызвано изменением микроокружения лиганда, а также его способности к деактивации возбуждённого состояния. Изучению свойств свободных красителей, а также красителей в составе молекул-хозяев методами оптической спектроскопии посвящена значительная часть диссертационной работы.

В ряде случаев для исследования состава комплексов были использован метод электроспрей масс-спектрометрии (ESI-MS). Поскольку образование комплексов включения выбранных нами гостей с хозяевами связано с частичным погружением первых в полости

вторых, значительную информацию о строении образующихся комплексов позволяют извлечь методы спектроскопии ЯМР: ¹Н и DOSY для кукурбитурилов и ROESY/NOESY для комплексов циклодекстринов.

3.2.1. Комплексы на основе кукурбитурилов и моностирилового красителя

3.2.1.1. Комплексы на основе красителя 27 и кукурбит[7]урила

Изучение комплексообразования методом абсорбционной спектроскопии. Электронный спектр поглощения соединения **27** характеризуется интенсивной длинноволновой полосой поглощения (ДПП) с максимумом при 450 нм ($\varepsilon = 2.29 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$), соответствующей полосе внутримолекулярного переноса заряда с неподелённой пары электронов атома азота диметиламиногруппы на электрон-дефицитный атом азота метилпиридинового фрагмента.

Диметиламиногруппа, входящая в состав молекулы 27, является довольно эффективным основанием и может протонироваться в водной среде при определённых условиях. Как известно, самым простым и традиционно используемым способом смещения протолитического равновесия pH-чувствительной молекулы является погружение ее в кислую среду. В последнее время несколько исследовательских групп продемонстрировали, что супрамолекулярное инкапсулирование кукурбитурилом **CB**[7] также приводит к значительным сдвигам p K_a хромофорных молекул благодаря различному сродству молекулыхозяина к протонированному и нейтральному гостю [342-344].

В подтверждении этого мы провели спектрофотометрическое титрование 27 кукурбит[7]урилом в воде. Постепенное добавление раствора **CB**[7] к раствору лиганда 27 приводит к исчезновению полосы поглощения при 450 нм и появлению новой полосы, значительно сдвинутой гипсохромно относительно исходной, при 332 нм (рис. 5, а). Подобные изменения в спектрах поглощения могут происходить, если существенно изменяется донорная способность диметиламиногруппы, а именно, происходит ее протонирование. Если постепенно добавлять к раствору лиганда 27 водный раствор хлорной кислоты, происходят аналогичные изменения в спектрах поглощения появление новой, сдвинутой гипсохромно при 330 нм (рис. 5, б). Максимумы новых полос поглощения практически совпадают, однако, в присутствии кукурбитурила максимум немного сдвинут в область больших длин волн (на 2 нм, 332 нм), что может свидетельствовать о том, что протонированная молекула лиганда также образует комплекс с кукурбитурилом.



Рис. 5. а) Спектрофотометрическое титрование раствора лиганда **27** кукурбитурилом в воде при 20°С: $C_{27} = 1.1 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0 \div 1.00 \cdot 10^{-3}$ M; б) Спектрофотометрическое титрование раствора лиганда **27** хлорной кислотой в воде при 20°С: $C_{27} = 0.9 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{HClO4} = 0 \div 2.90 \times 10^{-3}$ M.

Потенциально протонированная молекула лиганда несет два сайта связывания кукурбитурила: исходный метилпиридиниевый фрагмент новый И заряженный диметиламиниевый. Таким образом, в случае титрования лиганда 27 кукурбитурилом в воде, получаем сложную систему (схема 13), В которой одновременно ΜЫ С комплексообразованием идет процесс протонирования, что делает невозможным расчет констант устойчивости комплексов. Стоит отметить, что в случае аналогичного моностирилового производного, содержащего вместо диметиламино-группы аза-дитиакраунэфирную, протонирование в присутствии кукурбитурила не наблюдалось [345], что вероятно обусловлено меньшим значением константы основности атома азота в составе краун-эфире.



Для того чтобы определить константы устойчивости комплексов и исключить протонирование красителя, мы использовали фосфатный буферный раствор с pH = 7.0 (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 10 мM). Результаты титрования лиганда **27** представлены на рис. 6. При добавлении раствора **CB**[7] к раствору лиганда происходит небольшое смещение длинноволнового максимума поглощения на 10 нм в область больших длин волн.



Рис. 6. а) Спектрофотометрическое титрование красителя **27** кукурбит[7]урилом в фосфатном буферном растворе (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 10 мM); $C_{27} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0 \div 1.00 \cdot 10^{-3}$ M; б) Спектры поглощения свободного красителя **27** и его комплексов с **CB[7]** состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофотометрического титрования в воде; в) Зависимость концентрации красителя **27** и его комплексов от концентрации **CB[7]** в растворе.

Обработка данных спектрофотометрического титрования с помощью программного пакета SpecFit/32 (см. раздел 4.3.) показала образование в растворе двух типов комплексов состава 1:1 **27–CB[7]** ($\log K_{11} = 4.61 \pm 0.06$) и 1:2 **27–(CB[7]**)₂ ($\log K_{12} = 8.59 \pm 0.11$), что хорошо согласуется с литературными данными [346-348]. Возможный процесс комплексообразования представлен на схеме 14.

Схема 14



Изучение комплексообразования методом флуоресцентной спектроскопии. Краситель **27** принадлежит к серии стириловых красителей, включающих донорный заместитель аминного типа (диметиламиногруппа) и акцепторный пиридиниевый фрагмент, соединенные в единую π -систему посредством двойной связи. Возбужденные электронные состояния таких молекул благодаря донорно-акцепторной природе обусловлены внутримолекулярным

переносом заряда. Принимая во внимание структурные особенности молекулы лиганда, следует выделить два безызлучательных канала релаксации возбужденного состояния: *транс-иис-*изомеризацию и образование ТІСТ-состояний. Релаксация возбужденного состояния в последнем случае связана с особым внутримолекулярным переносом заряда -TICT (Twisted Intramolecular Charge Transfer). Главным различием между TICT и другими моделями внутримолекулярного переноса заряда (ICT) является отсутствие электронного взаимодействия различными группами (принцип нулевого между электронного перекрывания) [349-350]. Ранее в нашей лаборатории было показано, что для катионных стириловых красителей, содержащих диметиламино группу, в водных растворах транс-цисфотоизомеризация не наблюдается. Для подобных соединений доминирующим процессом является быстрая безызлучательная релаксация через образование высоко полярного ТІСТ состояния [351].

Лиганд 27 обладает довольно низкой флуоресценцией в водном буферном растворе. Добавление избытка CB[7] приводит к значительному увеличению интенсивности флуоресценции: она возрастает примерно в 11 раз (рис. 7). Наблюдаемые спектральные изменения обусловлены тем, что молекула-хозяин в комплексе блокирует безызлучательные каналы релаксации возбужденного состояния молекулы 27, таким образом увеличивая долю излучательных процессов, а именно флуоресценции. Кроме того, в присутствии кукурбитурила полоса флуоресценции сдвигается гипсофлорно на 16 нм, что обусловлено перемещением молекулы-гостя из полярного водного окружения в неполярную полость кукурбитурила.



Рис. 7. Спектры флуоресценции свободного красителя **27** и красителя **27** в присутствии **CB**[7] в фосфатном буферном растворе (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 10 мM): $C_{27} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0.81 \cdot 10^{-3}$ M, $\lambda_{B030} = 450$ нм.

Таким образом, взаимодействие лиганд-кукурбитурил можно описать следующими специфическими изменениями в оптических спектрах: батохромной сдвиг полосы поглощения, гипсофлорной сдвиг полосы испускания и увеличение интенсивности флуоресценции. Наблюдаемые эффекты характерны для всех стириловых красителей, использованных в данной работе, и обусловлены переходом молекулы лиганда из полярной водной среды в гидрофобную полость кукурбитурила. Значительное разгорание флуоресценции, сопровождающее процесс комплексообразования, вызвано тем, что внутри жесткой полости хозяина молекула гостя оказывается ограниченной в числе возможных вариантов безызлучательной деактивации возбуждённого состояния, что и приводит к наблюдаемым изменениям.

3.2.1.2. Комплексы «хозяин-гость» на основе 27 и нафталин-содержащего кукурбитурила 10

Спектральные свойства 10. Модифицированный кукурбитурил 10 имеет в своей структуре фрагмент нафталина, введённый в гликольурильный остов посредством метильных групп. Таким образом, данная молекула помимо гидрофобной полости и карбонильных порталов включает ковалентно связанный флуоресцентный фрагмент. Ввиду обозначенных особенностей строения, данный кукурбитурил представляет особый интерес для создания различных молекулярных ансамблей, поскольку может включать достаточно широкий ряд молекул-гостей, связывать катионы металлов, и все эти процессы будут иметь влияние на люминесцентные свойства самого хозяина.



Рис. 8. Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции соединения (10): $C_{10} = 1.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}, \lambda_{возб} = 285 \text{ нм.}$

Для того чтобы оценить спектрально-люминисцентные свойства полученного хозяина **10** мы записали спектры поглощения и флуоресценции его водного раствора (рис. 8). Электронный спектр поглощения кукурбитурила **10** имеет колебательную структуру. Можно выделить максимумы при 258, 265, 275, 285, 304, 311 и 319 нм. В спектре флуоресценции также наблюдается несколько максимумов при 321, 335, 353, 368 нм.

Кукурбитурил 10 обладает достаточной полостью для инкапсулирования моностирилового гостя 27. Основные электронные полосы поглощения 10 и 27 не перекрываются (поглощение 10 лежит в области до 320 нм, а 27 – в области 450 нм), поэтому взаимодействие между ними удобно детектировать методами оптической спектроскопии.

Изучение комплексообразования методом абсорбционной спектроскопии. Для определения констант устойчивости комлексов использовался метод спектрофотометрического титрования (рис. 9). При добавлении раствора модифицированного кукурбитурила **10** к раствору лиганда **27** происходит смещение длинноволнового максимума поглощения на 6 нм в область больших длин волн. Обработка полученных данных показала образование в растворе только одного типа комплексов состава 1:1 лиганд – **10**, $\log K_{11} = 5.36 \pm 0.07$ (схема 15).



Рис. 9. а) Спектрофотометрическое титрование красителя 27 кукурбитурилом 10 в воде; $C_{27} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{10} = 0 \div 4.4 \cdot 10^{-5}$ M; б) Спектры поглощения свободного красителя 27 и его комплекса с 10 состава 1:1, рассчитанные на основе данных спектрофотометрического титрования в воде; в) Зависимость концентрации красителя 27 и его комплекса от концентрации 10 в растворе (450 нм).

Поскольку растворимость кукурбитурила **10** значительно ниже растворимости кукурбит[7]урила (0.1 и 30-40 мМ, соответственно), становится невозможным создание в растворе значительного избытка кукурбитурила в процессе титрования. Предельное значение

концентрации **10** в ходе титрования составило всего $4.5 \cdot 10^{-5}$ М. Поэтому в условиях эксперимента наблюдается образование только одного типа комплексов состава 1:1. По аналогии со схемой комплексообразования красителя **27** с CB[7], вполне разумно предположить, что при бо́льшем избытке кукурбитурила **10** может образовываться и комплекс более сложного состава хозяин-гость 1:2. Однако заметное содержание таких комплексов возможно при концентрациях от $1 \cdot 10^{-4}$ M до $1 \cdot 10^{-3}$ M, что недостижимо в условиях данного эксперимента.





Изучение комплексообразования методом флуоресцентной спектроскопии. Добавление избытка хозяина **10** к лиганду **27** приводит к значительному увеличению интенсивности флуоресценции: она возрастает примерно в 40 раз (рис. 10).



Рис.10. Спектры флуоресценции свободного красителя 27 и красителя 27 в присутствии 10 в воде: $C_{27} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{10} = 2.8 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda_{B030} = 448$ нм.

Также стоит отметить, что в случае нафталин-содержащего кукурбитурила 10 интенсивность флуоресценции возрастает примерно в четыре раза больше, чем в случае кукурбит[7]урила, а максимум флуоресценции смещается более значительно в область

меньших длин волн примерно на 35 нм. Более выраженные изменения в спектрах флуоресценции комплекса с **10** могут быть вызваны тем, что полость этого хозяина меньше полости кукурбит[7]урила, и таким образом достигается большее геометрическое соответствие хозяина и гостя. Это приводит к более сильному изменению окружения молекулы гостя при переходе из полярной водной среды в гидрофобную полость кукурбитурила. В литературе нами был найден пример комплекса использованного нами лиганда (в форме йодида) с кукурбит[6]урилом [346]. В данном случае было показано увеличение интенсивности флуоресценции в 270 раз.

3.2.2. Комплексы на основе бисстирилового красителя и кукурбит[7]урила

Изучение комплексообразования методом абсорбционной спектроскопии. Электронные спектры поглощения лиганда **28** в воде характеризуются интенсивной ДПП с максимумом при 482 нм, ($\varepsilon = 5.99 \times 10^4$ M⁻¹cm⁻¹). По сравнению с молекулой лиганда **27** ДПП **28** смещена батохромно на 32 нм, что может быть обсусловлено электростатическим влиянием при сближении двух акцепторных фрагментов пиридиния, а также наличием дополнительных акцепторных фрагментов аммония в линкере, соединяющем пиридиневые фрагменты. Как было показано ранее на примере лиганда **27**, атомы азота диметиламиногрупп могут протонироваться в присутствии **CB**[7] за счет изменения pK_a, что, в случае лиганда **28**, приведет к получению 6-зарядной молекулы.

На первом этапе наших исследований мы изучали протонирование лиганда **28** при добавлении к нему хлорной кислоты в водном растворе. Постепенное добавление HClO₄ к раствору лиганда приводит к значительным изменениям в спектрах поглощения: максимум смещается гипсохромно с 482 до 335 нм (рис. 11). Результаты титрования лиганда **28** кислотой представлены на рис. 11а. Согласно расчетам было получено две константы ассоциации для моно- (log K_{11} = 3.21±0.06) и ди-протонированной (log K_{12} = 5.96±0.09) форм лиганда **28** (схема 16).



Рис. 11. а) Спектрофотометрическое титрование лиганда **28** ($C_{28} = 2.0 \cdot 10^{-5}$ M) хлорной кислотой HClO₄ (0÷1.00·10⁻¹ M) в воде; б) Спектры поглощения свободного красителя (**28**) (1), его моно- (**2**) и дипротонированных форм (**3**), рассчитанные на основе данных спектрофотометрического титрования в воде; в) зависимость концентрации **28** и его протонированных форм в системе (**28**+HClO₄) от [HClO₄]; г) зависимость поглощения **28**, измеренная на 482 нм и 335 нм от концентрации [HClO₄] (0÷2.30×10⁻² M) в растворе.



Далее мы изучили влияние **CB**[7] на абсорбционные свойства лиганда в водном растворе. Добавление к водному раствору **28** (10 μ M) вплоть до 3 эквивалентов **CB**[7] первоначально приводит к умеренному батохромному сдвигу максимума поглощения ($\Delta \lambda_{\text{макс}}$ = 32 нм) до 514 нм, который может быть обусловлен включением лиганда в менее полярное

окружение – полость кукурбитурила. Дальнейшее добавление **CB[7]** вплоть до 40 эквивалентов приводит к появлению новой полосы поглощения, сдвинутой гипсохромно, при 336 нм, при этом полоса при 514 нм полностью пропадает (рис. 12а).



Рис. 12. Спектры поглощения лиганда **28** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M) а) при добвлении **CB[7]** ($0 \div 6.70 \cdot 10^{-4}$ M) в H₂O; б) при добавлении **CB[7]** ($0 \div 1.00 \cdot 10^{-3}$ M) в фосфатном буферном растворе (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 10 мM) с pH=7.00.

Наблюдаемые изменения в спектрах поглощения аналогичны изменениям при титровании лиганда 27 кукурбитурилом в воде. Значительный гипсохромный сдвиг (на 146 нм) длинноволновой полосы поглощения при комплексообразовании приводит к легко наблюдаемому полному обесцвечиванию красно-оранжевого раствора. Очевидно, что нековалентные взаимодействия лиганд–кукурбитурил не могли бы привести к подобным изменениям спектрального отклика. Как и в случае с лигандом 27, протонирование гостя 28, происходящее при добавлении избытка кукурбитурила и приводящее к значительным изменениям донорной способности диметиламиногрупп, может объяснить подобное поведение.

При определении состава и констант устойчивости комплексов основная проблема состояла в образовании моно- и дипротонированных форм **28** в присутствии больших избытков **CB**[7] (5-67 эквивалентов). Это приводит к образованию в процессе титрования мультикомпонентного растовора, что делает невозможным точное определение стехиометрии комплексов и констант комлексообразования. Использование всего набора данных в данном случае нецелесообразно, однако, если использовать только часть данных при небольшом избытке **CB**[7] (до 3 эквивалентов), когда нет спектрально наблюдаемого протонирования, можно определить константы комплексообразования.



Рис. 13. Зависимость поглощения лиганда **28** измеренная при а) 482 нм, **CB[7]** 0÷6.70×10⁻⁴ M в H₂O; б) 482 нм, **CB[7]** 0÷6.67×10⁻⁴ M в фосфатном буферном растворе (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄).

Обработка данных титрования позволила определить наличие в растворе на данном этапе титрования двух типов комплексов состава 1:1 и 1:2 (рис. 13). Константы устойчивости для расчётных комплексов **28–CB**[7] и **28–**(**CB**[7])₂ составляют $\log K_{11} = 6.4 \pm 0.4$ и $\log K_{12} = 11.9 \pm 0.3$; расчетные спектры поглощения комплексов представлены на рис. 14-а. Данные константы соответствуют связыванию одной или двух молекул **CB**[7] с одной молекулой непротонированного гостя **28**.

Для того чтобы исключить влияние протонирования на комплексообразование **28** с **CB**[7], было проведено спектрофотометрическое титрование в фосфатном буферном растворе (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 10 mM) при pH = 7.00 (рис. 12б и 13б). Согласно расчетным данным в буферном растворе при pH=7.00 **28** и **CB**[7] образуются три типа комплексов состава 1:1, 1:2 и 1:3, с константами комплексообразования соответственно $\log K_{11} = 5.4\pm0.4$ для **28**–**CB**[7], $\log K_{12} = 10.4\pm0.3$ для **28**–(**CB**[7])₂ и $\log K_{13} = 14.0\pm0.2$ для **28**–(**CB**[7])₃ (табл. 1). Электронные спектры поглощения этих комплексов представлены на рис. 14б.

Спектры поглощения комплексов 28-CB[7] и $28-(CB[7])_2$ в фосфатном буферном растворе и в воде практически одинаковы. Длинноволновая полоса поглощения комплекса 28-CB[7] немного сдвинута гипсохромно по сравнению с максимумом поглощения свободного лиганда на 9 или 5 нм (в воде или буферном растворе, соответсвенно), в то время как максимум поглощения комплекса $28-(CB[7])_2$ сдвинут в красную область по сравнению с свободным красителем на величину 36 или 27 нм (в воде или буферном растворе, соответственно). Эти наблюдения показывают, что способ взаимодействия хозяина и гостя в рассмотренных нами комплексах одинакового состава является довольно близким. Также следует отметить, что константы устойчивости для комплексов 28-CB[7] и $28-(CB[7])_2$ в водном растворе несколько выше, чем в буферном растворе (табл. 1). Небольшое понижение констант устойчивости данных комплексов в буферном растворе находится в соответствии с

хорошо известной способностью **CB**[7] выступать в качестве ионофора для катионов металлов в водных растворах за счет взаимодействия катионов с карбонильными порталами **CB**[7] (*K*_{CB[7]Na+}= 80-120 M⁻¹, [352-353]). Примеры подобного изменения констант комплексообразования для инкапсулированнх гостей достаточно хорошо описаны в литературе [354-357].



Рис. 14. Электронные спектры поглощения, полученные на основе расчета в SpecFit/32, для а) **28** (1) и его комплексов **28–CB[7]** (2) и **28–(CB[7])**₂ (3) в H₂O; б) **28** (1) и его комплексов **28–CB[7]** (2), **28–(CB[7])**₂ (3) и **28–(CB[7])**₃ (4) в фосфатном буферном растворе.

Таблица	1.	Суммарные	данные	ПО	поглощению	И	флуоресценции	для	лиганда	28	И	его
комплексо	ов (с СВ[7] в Н ₂	О, в прис	утс	твии HClO ₄ и	в¢	осфатном буфер	ном ј	растворе.			

Система	$\lambda_{ m abs}$	$\Delta \lambda_{\rm abs}$	$\varepsilon \times 10^{-4}$	log K	λ_{fl}	$\Delta \lambda_{\mathbf{fl}}$	$\phi_{\rm fl} imes 10^2$
	(нм)	(нм)	(L·моль ⁻¹ ·см ⁻¹)	$(M^{-1}, M^{-2} \text{ or } M^{-3})$	(нм)	(нм) ^b	
28 , вода	482	-	5.95	-	613	-	0.30
28-CB[7]	473	-9	5.77	$\log K_{11} = 6.4 \pm 0.4$	-	-	-
28 –(CB [7]) ₂	518	36	5.96	$\log K_{12} = 11.9 \pm 0.3$	-	-	-
вода							
28, буферный	480	-	5.99	-	610	-	-
раствор							
28-CB[7]	475	-5	5.18	$\log K_{11} = 5.4 \pm 0.4,$	-	-	-
28 –(CB [7]) ₂	507	27	5.70	$\log K_{12} = 10.4 \pm 0.3$	-	-	-
28 –(CB [7]) ₃	533	53	5.70	$\log K_{13} = 14.0 \pm 0.2$	601	-9	1.56
буферный							
раствор							
28 -H ⁺	482, 345	0, -137	5.61, 0.14	$\log K_{11} = 3.21 \pm 0.06$	-	-	-
$28 - (H^+)_2$	335	-147	5.95	$\log K_{12} = 5.96 \pm 0.09$	-	-	-
вода							

Изучение комплексообразования методом флуоресцентной спектроскопии. Как и в случае красителя 27 в полярных растворителях флуоресценция вносит незначительный вклад в релаксацию возбужденного состояния 28: его квантовый выход флуоресценции в водном растворе составляет всего 0.003.

Чтобы оценить влияние гидрофобного окружения на фотофизические свойства бисстирилового красителя, мы изучили изменение спектров флуоресценции **28** при добавлении **CB**[7]. Принимая во внимание результаты, полученные при исследовании спектров поглощения данного лиганда, следовало учесть влияние протонирования в водной среде. Как показано на рис. 15а, исходный лиганд **28** (10 μ M) в водном растворе имеет максимум флуоресценции при $\lambda = 613$ нм. Добавление **CB**[7] (до 2.5 эквивалентов) к водному раствору **28** приводит к увеличению интенсивности флуоресценции примерно в 11 раз, при этом максимум флуоресценции немного сдвигается гипсохромно ($\Delta \lambda = 5$ нм). Последующее добавление **CB**[7] к раствору лиганда (до 50 эквивалентов) приводит к последовательному тушению обозначенной выше полосы при $\lambda = 608$ нм и появлению новой интенсивной полосы испускания при $\lambda = 403$ нм (рис. 15а). Полученные данные также находятся в соотвествии с идеей о том, что инкапсулирование молекулы **28** кукурбитурилом приводит к протонированию диметиламинных атомов азота.

Аналогичные исследования были также проведены для системы **28**+**CB**[7] в фосфатном буферном растворе с pH = 7.0 (рис. 15б). При невысоких избытках **CB**[7], оптический отклик в спектрах испускания лиганда **28** аналогичен отклику, наблюдаемому при титровании в водном растворе и характеризующемуся небольшим сдвигом максимума в область меньших длин волн ($\Delta\lambda = 9$ нм). В присутствии больших избытков **CB**[7] интенсивность флуоресценции возрастает примерно в 19 раз, при этом максимум больше не смещается. Наблюдаемые изменения достигают максимального значения в присутствии 2500 μ M **CB**[7]. При отсутствии протонирования в буферном растворе, комплексообразование **28** с **CB**[7] приводит только к увеличению интенсивности флуоресценции без появления новой полосы испускания.



Рис. 15. Спектры флуоресценции **28** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ М) а) при добавлении **СВ**[7] ($0 \div 50.0 \times 10^{-5}$ М) в воде, $\lambda_{B036} = 483$ нм (длинноволновая область) и $\lambda_{B036} = 335$ нм (коротковолновая область); б) при добавлении **СВ**[7] ($0 \div 250.0 \times 10^{-5}$ М) в фосфатном буферном растворе, $\lambda_{B036} = 483$ нм.

Еще одно исследование было проведено для соединения **28**: изучалась зависимость флуоресценции при добавлении избытка хлорной кислоты (рис. 16-а). Согласно полученным данным, в присутствии избытка кислоты исчезает полоса при 613 нм, а полоса при 416 нм немного сдвигается в область меньших длин волн ($\Delta\lambda = 5$ нм). Подобные спектральные изменения также подтверждают факт протонирования лиганда в присутствии кукурбитурила. Важно отметить, что в отсутствие **CB**[7] требуется 1800 эквивалентов HClO₄ для полного протонирования **28** (рис.16-б), в то время как в присутствии **CB**[7] – только 40 (рис. 11). Таким образом, кукурбитурил смещает прототропное равновесие в сторону образования протонированной формы лиганда, что облегчает протекание данного процесса. Это, в свою очередь, делает возможным полное протонирование лиганда в водной среде, без добавления кислоты.



Рис. 16. а) Спектры флуоресценции **28** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ М) при добавлении хлорной кислоты HClO₄ ($5.00 \cdot 10^{-4} \div 5.00 \cdot 10^{-2}$ М) в воде, $\lambda_{BO36} = 335$ нм; б) спектры поглощения **28** (2.0×10^{-5} М) (черная линия), смеси **28** (2.0×10^{-5} М) и **CB**[7] (8.0×10^{-5} М) (красная линия) при добавлении HClO₄ ($0 \div 1.00 \times 10^{-3}$ М) (синие линии) в H₂O.

Изучение комплексообразования методом спектроскопии ЯМР. В отличие от известной методики, применяемой для идентификации места положения циклодекстрина относительно молекулы лиганда, комплексообразование с **CB**[7] не может быть изучено с применением 2D спектроскопии ЯМР. Протоны основного кольца циклодекстрина обращены внутрь полости и доступны для взаимодействия с протонами гостя. В противоположность этому структура **CB**[7] такова, что все его протоны, наоборот, направлены во внешнюю сторону. Это приводит к тому, что расстояние между потенциально взаимодействующими протонами молекулы гостя и хозяина становится свыше 3-4 Å, что превышает порог чувствительности данного метода. Поэтому пространственные взаимодействия протонов молекул-гостей с **CB**[7] в спектрах NOESY/ROESY не наблюдаются. В данном случае для определения места связывания **CB**[7] используют ¹Н ЯМР спектры. Двумерные эксперименты, позволяющие выявить гомоядерные ¹H-¹H (COSY и ROESY) взаимодействия, проводились только для соотнесения сигналов в молекулах свободного лиганда и его комплекса с **CB**[7].

Молекула кукурбитурила **CB**[7] содержит 14 магнитно-анизотропных C=O групп на своих порталах, ввиду чего направление их магнитных моментов и их воздействие на соседние магнитные группы будет в значительной степени определяться взаимным расположением молекул хозяина и гостя. Ввиду этого кукурбитурил будет оказывать экранирующее влияние на положение резонансных сигналов инкапсулированных в его

полость протонов за счёт локального ослабления вокруг них внешнего магнитного поля. В то же время на протоны молекулы-гостя, оказавшиеся снаружи от полости кукурбитурила, будет оказываться противоположное дезэкранирующее влияние.

Для определения строения комплексов был применен метод ¹Н ЯМР спектроскопии. Для соотнесения сигналов использовались двумерные методики ROESY и COSY. Анализ протонных спектров лиганда 28 в присутствии 0.5 эквив. **СВ[7]** в D₂O, показал, что сигналы всех протонов немного сдвинуты в область слабого поля на 0.04-0.08 ррт (выделены розовым на рис. 17-а). Такие же сигналы протонов 28 (сдвинутые на 0.03-0.06 ррт) были обнаружены и в присутствии 1 эквив. СВ[7]. В обоих случаях не было обнаружено экранирующего влияния полости кукурбитурила СВ[7] на сигналы протонов красителя. На основе полученных данных мы предположили, что строение комплекса соответствует 17: представленному на схеме два стирилпиридиновых фрагмента И тетраметилпропандиминиевый линкер 28 располагаются снаружи полости СВ[7] за счет сворачивания алифатической цепи, аналогично описанным ранее комплексам СВ[7] с бисстириловыми красителями [148].





Такие внешние (эксклюзивные) комплексы стабилизируются в основном за счет межмолекулярных сил Ван дер Ваальса и ион-дипольных взаимодействий электрондонорных карбонильных атомов кислорода порталов **СВ[7]** и электрон-дефицитных атомов азота пиридиния и кватернизованных атомов азота центрального линкера **28**. Расстояние между 4 положительно заряженными атомами азота слишком мало, для того чтобы алифатические фрагменты линкера могли быть включены в полость **CB**[7]. Таким образом, в данном комплексе сигналы протонов **28** в ¹Н ЯМР спектре попадают под дезэкранирующее влияние полости **CB**[7]. Аналогичные эксклюзивные комплексы были описаны в литературе [358-359].

Дальнейшее добавление избытка **CB**[7] (1.5-2.5 эквив.) к раствору **28** приводит к более сложным изменениям в протонных спектрах ЯМР. Присутствие 1.5 эквив. **CB**[7] приводит к расщеплению сигналов молекулы-гостя на три различных набора, что обусловлено медленной скоростью обмена между тремя различными комплексами во временной шкале ЯМР (рис. 17). Первый набор сигналов идентичен сигналам внешнего комплекса. Данный набор полностью исчезает при добавлении двух эквивалентов **CB**[7] к раствору лиганда. Два других набора обусловлены двумя различными комплексами включения, которые могут быть описаны как [3]псевдоротаксаны.

Рассмотрим подробно второй набор сигналов **28** (выделен зеленым на рис. 17). В сравнении со свободным красителем, резонансные сигналы этиленовых фрагментов ($\Delta\delta H_a = -0.66$ ppm и $\Delta\delta H_b = -0.66$ ppm при соотношении **28/CB[7]=**1/2) и пиридиневых гетероциклов ($\Delta\delta H_{7,8} = -0.37$ ppm и $\Delta\delta H_{9,10} = -0.28$ ppm при соотношении **28/CB[7]=**1/2) значительно сдвинуты в сильное поле, что свидетельствует об их включении в полость **CB[7]**. В то же время, сигналы протонов алифатического линкера ($\Delta\delta H_{11} = +0.16$ ppm при соотношении **28/CB[7]=**1/2) и ароматических фрагментов ($\Delta\delta H_{3,4} = +0.39$ ppm и $\Delta\delta H_{5,6} = +0.36$ ppm при соотношении **28/CB[7]=**1/2) сдвигаются в слабое поле, что подтверждает их расположение снаружи от полости **CB[7]**. Эти наблюдения показывают, что молекула **28** инкапсулирована в полость **CB[7]** с образованием инклюзивного комплекса **28–(CB[7])**2. Вероятнее всего макроциклы **CB[7]** в образующемся [3]псевдоротаксане располагаются вблизи пиридиниевых фрагментов **28**, как показано на схеме 17.



Рис. 17. ¹Н ЯМР спектры (600 MHz, 288 K, в D₂O) для (A) **28** (1.0 мМ); (б) **28 ·**CB[7] (1.0 мМ /0.5 мМ); (C) **28**, CB[7] (1.0 мМ /1.0 мМ); (D) **28**, CB[7] (1.0 мМ /1.5 мМ); (E) **28**, CB[7] (1.0 мМ /2.0 мМ); (F) **28**, CB[7] (1.0 мМ /2.5 мМ); (G) **28**, CB[7] (1.0 мМ /3.5 мМ); (H) **28**, CB[7] (1.0 мМ /5.0 мМ). Сигналы свободного **28** обозначены черным; **28**–CB[7] – розовым; **28**–(CB[7])₂ – зеленым; (H⁺)₂–**28**–(CB[7])₂, – синим; (H⁺)₂–**28**–(CB[7])₃, – оранжевым. Сигналы протонов H-15 в случае G и H расположены при 1.64 ррт и не представлены на рисунке.

Изучение третьего набора сигналов 28 (выделен синим на рис. 17) показывает, что сигналы ароматических протонов ($\Delta\delta H_{5.6} = -0.53$ ppm) и протонов этиленовых фрагментов $(\Delta\delta H_a = -0.18$ ppm и $\Delta\delta H_b = -0.45$ ppm при соотношении **28/СВ[7]**=1/2.5) значительно сдвинуты в сильное поле, в то время как сигналы пиридиниевых циклов ($\Delta\delta H_{7,8} = +0.38$ ppm и $\Delta\delta H_{3,4} = +0.15$ ppm при соотношении **28/СВ[7]=**1/2.5) подвергаются эффекту дезэкранирования карбонильными порталами СВ[7]. При этом химические сдвиги протонов диметиламиногрупп в область слабого поля становятся более выраженными ($\Delta\delta H_{1,2} = +0.37$ ррт и ΔδH_{3,4} = +0.30 ppm при соотношении **28/CB[7]**=1/2.5), что подтверждает предположение о протонировании диметиламинных атомов азота в избытке CB[7]. В ROESY спектре ЯМР видны кросс-пики между протонами пиридиния H_{3,4} и H_{5,6} и синглетом при 3.08 ррт, относящимся к N-H протонам аминогрупп (как и с синглетом протонов H_{1.2} метильных групп при 3.20 ppm). Из полученных по третьему набору сигналов данных можно сделать вывод о том, что он обусловлен комплексом [3] псевдоротаксана $(H^+)_2 - 28 - (CB[7])_2$, в котором СВ[7] располагаются вокруг фенилэтиленовых фрагментов, макроциклы вблизи диметиламиногрупп, а пиридиниевые фрагменты остаются снаружи от полости. Таким образом, изменения химических сдвигов комплекса (H⁺)₂-28-(CB[7])₂ обусловлены следующей комбинацией: а) химические сдвиги, вызванные протонированием молекулыгостя; б) индуцированные СВ[7] химические сдвиги в комплексе состава 1:2.

Следует отметить, что молекулы **CB**[7] в комплексе $(H^+)_2 - 28 - (CB[7])_2$ смещаются с пиридиниевых колец и располагаются вблизи диметиламиногрупп, что отлично от их расположения в комплексе **28**–(**CB**[7])₂. Необходимо отметить, большинство сигналов в протонных спектрах обоих комплексов включения значительно уширено, что указывает на динамический характер взаимодействия хозяина и гостя. Также это может свидетельствовать о перемещении молекул **CB**[7] между двумя сайтами связывания, происходящем после протонирования молекулы **28**. Интегрирование релевантных сигналов **28** в ¹Н ЯМР спектрах в присутствии 2 эквивалентов **CB**[7] показывает, что более 80% **28** находится в комплексе (H⁺)₂–**28**–(**CB**[7])₂, а комплекс **28**–(**CB**[7])₂ является минорным компонентом.

После добавления 3 и более эквивалентов **CB**[7] к лиганду **28** происходящие в протонных спектрах изменения указывают на то, что различные [3]псевдоротаксаны превращаются в один [4]псевдоротаксан, в котором три молекулы **CB**[7] последовательно нанизываются на ось молекулы **28** (рис. 17-g,h). В сравнении со свободным лигандом, алифатические протоны H₁₃, H₁₄ и H₁₅ центрального линкера подвергаются экранированию $(\Delta\delta H_{13} = -0.73 \text{ ppm}, \Delta\delta H_{14} = -0.73 \text{ ppm}, \Delta\delta H_{15} = -0.44 \text{ ppm} \text{ и } \Delta\delta H_{16,17} = -0.35 \text{ ppm}$ при

соотношении **28/CB[7]**=1/5), что указывает расположение **CB**[7] на на тетраметилпропандиаминиевом фрагменте. Сигналы протонов стириловых фрагментов сдвигаются в сильное поле ($\Delta\delta H_{5.6} = -0.65$ ppm, $\Delta\delta H_b = -0.51$ ppm и $\Delta\delta H_a = -0.13$ ppm при соотношении 28/СВ[7]=1/5), что указывает на инкапсулирование данных фрагментов в полость **CB**[7]. Сигналы протонов H₇, H₈, H₉ и H₁₀ пиридиниевых фрагментов, H₁₁ и H₁₂ центрального алифатического линкера сдвигаются в область слабого поля ($\Delta\delta H_{7.8} = +0.66$ ррт, $\Delta\delta H_{9,10}$ = +0.51 ppm, $\Delta\delta H_{11}$ = +0.35 ppm и $\Delta\delta H_{12}$ = +0.75 ppm при соотношении 28/СВ[7]=1/5), что находится в соотвествии с их расположением снаружи полости СВ[7]. Кроме того, сигналы протонов метильных групп H₁ и H₂ и протонов фенильных колец H_{3,4} сдвигаются в область слабого поля ($\Delta\delta H_{1,2}$ = +0.40 ppm и $\Delta\delta H_{12}$ = +0.22 ppm при соотношении 1:5 28/СВ[7]), что может быть обусловлено протонированием аминогрупп. Полученные данные указывают на то, что макроциклы **CB**[7] в комплексе (H⁺)₂-28-(CB[7])₃ занимают три сайта связывания молекулы 28: один из них – тетраметилпропандиаммониевый фрагмент центрального линкера, а два других – диметиламиностирильные фрагменты.

Дополнительное доказательство существования комплекса $(H^+)_2 - 28 - (CB[7])_3$ было получено с помощью методики диффузионно-ориентированной спектроскопии ЯМР (DOSY) (рис. 18). При добавлении 3.5 эквивалентов CB[7] к раствору 28, было обнаружено только два типа частиц с логарифмами коэффициентов диффузии $\log K^{\partial u\phi}_{CB[7]} = -9.58$ и $\log K^{\partial u\phi}_{KOMПЛЕКС} = -$ 9.75 соотнесенные как свободный CB[7] и комплекс, соответственно.

Подробный анализ сигналов, относящихся к комплексу, позволил выделить три типа молекул **CB**[7] при одной молекуле лиганда, что находится в соответствии с данными оптической и одномерной ¹Н ЯМР спектроскопии. Из рис. 20 видно, что в спектре присутствуют три различных типа сигналов, относящихся к **CB**[7], один из них соответствует свободному **CB**[7], а два других – комплексу включения **28** в **CB**[7]. Интегральная интенсивность сигналов связанного в комплекс кукурбитурила, соответствующих протонам линкера, что подтверждает вывод о том, что три молекулы **CB**[7] взаимодействуют с одной молекулой лиганда в комплексе (H^+)₂–**28**–(**CB**[7])₃.



Рис. 18. 2D DOSY ЯМР спектр (600 MHz, 288 K, в D₂O) для **28** (1.0 мМ) в присутствии **CB**[7] (3,5 мМ).

Комплексообразование оказывает влияние на резонансные сигналы протонов метиленовых групп, связывающих гликольурильные фрагменты, составляющие молекулу СВ[7]. При взаимодействии с 28, дублеты протонов СВ[7] при 4.14 и 5.69 ррт подвергаются расщеплению, что указывает на то, что кислородные порталы СВ[7] находятся в разном окружении (рис. 19). Например, в случае эксклюзивного комплекса 28-СВ[7] только один портал СВ[7] взаимодействует с молекулой гостя 28. Другой портал хозяина остается свободным (схема 17). Такая конфигурация комплекса полностью согласуется с наблюдаемым расщеплением резонансных сигналов протонов молекулы СВ[7]. Для описанных ранее комплексов бисстириловых красителей [148] подобное расщепление не наблюдалось, что обусловлено тем, что они образуют симметричные эксклюзивные комплексы типа (краситель)₂-СВ[7] за счет взаимодействия двух молекул лиганда с двумя порталами СВ[7]. То же самое справедливо и для комплексов, образующихся по типу псевдоротаксанов.

Стоит отметить, что после добавления 3 и более эквивалентов **CB**[7] к лиганду **28** в протонных спектрах появляются два набора сигналов **CB**[7] (рис. 19g,h). Один из них соответствует сигналам протонов (дублеты при 5.69 и 4.17 ррт и синглет при 5.45 ррт), наблюдаемых при более низких концентрациях **CB**[7] в растворе, и соотнесенным с

расположением молекулы хозяина вокруг ароматических фрагментов молекулы **28**. Второй набор сигналов протонов (дублеты при 5.75 и 4.33 ppm и синглет при 5.60 ppm) сдвинут в область слабых полей на 0.10-0.20 ppm в сравнении со свободным **CB**[7]. Как было показано ранее, в присутствии 3 эквив. **CB**[7] образуется комплекс $(H^+)_2$ –**28**–(**CB**[7])₃, в котором две из трех молекул **CB**[7] располагаются вокруг стирилпиридиниевых фрагментов, а третья – вокруг центрального линкера (схема 17).



Рис. 19. ¹Н ЯМР спектры (600 MHz, 288 K, D₂O), область сигналов **CB**[7], (A) **CB**[7] (1.0 мМ); (B) **28** · **CB**[7] (1.0 мМ /0.5 мМ); (C) **28**, **CB**[7] (1.0 мМ /1.0 мМ); (D) **28**, **CB**[7] (1.0 мМ /1.5 мМ); (E) **28**, **CB**[7] (1.0 мМ /2.0 мМ); (F) **28**, **CB**[7] (1.0 мМ /2.5 мМ); (G) **28**, **CB**[7] (1.0 мМ /3.5 мМ); (H) **28**, **CB**[7] (1.0 мМ /5.0 мМ).

Известно, что взаимодействия по типу хозяин-гость влияют на процессы распределения заряда в инкапсулированной молекуле гостя, модулируя их химические и физико-химические свойства [261, 360, 361]. Аналогично можно предположить, что молекулы-гости также будут оказывать влияние на **CB**[7]. В случае комплекса $(H^+)_2-28-(CB[7])_3$ оба кислородных портала центральной молекулы **CB**[7] окружены четырьмя положительно заряженными атомами азота пиридиниевых колец и пропандиаммоневого фрагмента 28. Принимая во внимание этот факт, справедливо предположить, что донорные свойства карбонильных групп **CB**[7] немного снижаются благодаря микроокружению и, в результате, сигналы соседних протонов сдвигаются в область слабого поля. Таким образом, второй набор сигналов протонов **CB**[7] на рис. 19g,h принадлежит макроциклам **CB**[7], расположенным вокруг центрального сайта связывания молекулы **28**.

Далее мы исследовали вклад в изменения химических сдвигов лиганда **28** в ¹Н ЯМР спектрах, вносимый протонированием (опосредованным комплексообразованием) и взаимодействием гостя с **CB[7]**, поотдельности. На первом этапе мы получили раствор дипротонированной формы **28** (1.76×10^{-3} М **28** + 1.64×10^{-3} М HClO₄) в дейтероводе и записали его ¹Н ЯМР спектр (рис. 20). Добавление HClO₄ привело к изменениям положения сигналов протонов метильных групп и фрагментов стирилпиридиния примерно на 0.11-0.66 ppm. Так сигналы протонов H_{3,4} фенильных колец значительно сдвигаются в область слабого поля ($\Delta\delta H_{3,4} = +0.66$ ppm), что указывает на протонирование прилегающих аминогрупп.

На втором этапе методом ¹Н ЯМР спектроскопии мы изучали взаимодействие **CB**[7] с дипротонированной формой лиганда **28** (рис. 20). Анализ связывания $(H^+)_2$ –**28** с **CB**[7] проводился по аналогии с данными, полученными из рис. 19. Проведенные эксперименты показали, что присутствие 0.5 или 1 эквив. **CB**[7] в растворе лиганда **28** приводит к расщеплению сигналов его протонов на три набора. Первый набор сигналов идентичен набору для свободного гостя, а два других набора сигналов отражают различное положение молекулы **CB**[7] между аммониевыми и пиридиновыми фрагментами молекулы в комплексе $(H^+)_2$ –**28**–(**CB**[7])₂ (тип I и II, схема 18).

Схема 18





Рис 20. ¹Н ЯМР спектры (500 MHz, 288 K, D₂O) для (A) 28 (1.76 мМ); (B) 28·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ); (C) 28·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), **CB[7]** (0,83 мМ); (D) 28·HClO₄(1.76 мМ /1.64 мМ), **CB[7]** (1,78 мМ); (E) 28·HClO₄(1.76 мМ /1.64 мМ), **CB[7]** (2,67 мМ); (F) 28·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), **CB[7]** (3,51 мМ); (G) 28·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), **CB[7]** (4,37 мМ); (H) 28·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), **CB[7]** (5,34 мМ). Свободный **28**, черный; (H⁺)₂–**28**, темно-

желтый; (H⁺)₂-28-(CB[7])₂, тип I, зеленый; (H⁺)₂-28-(CB[7])₂, тип II, розовый; (H⁺)₂-28-(CB[7])₃, оранжевый.

Тип I (обозначенный зеленым на рис. 20), характеризуется тем, что протоны ароматических колец $H_{3,4}$ и $H_{5,6}$ ($\Delta\delta H_{3,4} = -0.34$ ppm и $\Delta\delta H_{5,6} = -0.87$ ppm при соотношении $(H^+)_2$ –28/СВ[7]=1/0.5) и протоны при двойной связи H_a и H_b ($\Delta\delta H_a = -0.55$ ppm и $\Delta\delta H_b =$ -0.68 ppm при соотношении (H⁺)₂-28/CB[7]=1/0.5) значительно сдвигаются в область сильного поля, в то же время сигналы протонов пиридиниевых фрагментов H_{7.8} ($\Delta\delta H_{7.8}$ = +0.32 ppm при соотношении (H⁺)₂-28/CB[7]=1/0.5) и протонов метильных групп H₁ и H₂ $(\Delta\delta H_{1,2} = +0.14$ ppm при соотношении (H⁺)₂-28/CB[7]=1/0.5) сдвигаются в область слабого поля. Также есть небольшие изменения в положении сигналов протонов пиридиниевого фрагмента $H_{9,10}$ и протонов пропандиаммониевого фрагмента ($\Delta \delta = 0.01-0.11$ ppm). Эти данные указывают на то, что стириловые фрагменты 28 полностью погружаются в полость хозяина, в то время как центральный линкер остается не инкапсулированным. В противоположность этому, в типе II (обозначен розовым на рис. 20) молекулы CB[7] немного удалены от аммонийных фрагментов к пиридиновым, что подтверждается менее выраженными сдвигами сигналов в область сильного ($\Delta\delta H_{3.4} = -0.11$ ppm, $\Delta\delta H_{5.6} = -0.40$ ppm, $\Delta\delta H_a = -0.25$ ppm и $\Delta\delta H_b = -0.31$ ppm при соотношении (H⁺)₂-28/CB[7]=1/0.5) и слабого поля $(\Delta\delta H_{7,8} = +0.19$ ppm и $\Delta\delta H_{1,2} = +0.11$ ppm при соотношении $(H^+)_2 - 28/CB[7] = 1/0.5)$. Добавление небольшого избытка **CB**[7] (1.5 эквив.) к раствору (H⁺)₂-28 приводит к полному смещению равновесия в сторону образования комплекса с СВ[7], в котором макроциклы хозяина окружают аммонийный фрагменты (тип I); в протонных спектрах наблюдается только один набор сигналов (рис. 20). Эти данные подтверждают, что молекулы СВ[7] в комплексе (H⁺)₂-28-(CB[7])₂ являются мобильными и могут перемещаться между двумя положениями. При больших избытках СВ[7] (2-2.5 эквив.) в протонных спектрах появляются сигналы, которые ранее были соотнесены как комплекс (H⁺)₂-28-(CB[7])₃ (обозначен оранжевым на рис. 20). Так сигналы протонов ароматических фрагментов $H_{3,4}$ и $H_{5,6}$ ($\Delta\delta H_{3,4}$ = -0.45 ppm и $\Delta\delta H_{5.6} = -0.91$ ppm при соотношении (H⁺)₂-28/CB[7]=1/2.5) и протонов этиленовых фрагментов H_a и H_b ($\Delta\delta$ H_a = -0.46 ppm и $\Delta\delta$ H_b = -0.62 ppm при соотношении $(H^+)_2$ -28/CB[7])=1/2.5, так же как и алифатических протонов H_{13} , H_{14} , H_{15} , $H_{16,17}$ центрального линкера ($\Delta\delta H_{13} = -0.84$ ppm, $\Delta\delta H_{14} = -0.77$ ppm, $\Delta\delta H_{15} = -0.61$ ppm и $\Delta\delta H_{16,17} = -0.36$ ppm при соотношении (H⁺)₂-28/CB[7]=1/2.5) попадают под экранирующее влияние полости CB[7] и смещаются в область сильного поля. В то же время сигналы протонов метильных групп H₁ и H₂, пиридиниевых фрагментов H_{7,8} и H_{9,10} и протонов алифатического линкера H₁₂ 106

сдвигаются в область слабого поля ($\Delta\delta H_{1,2} = +0.12$ ppm, $\Delta\delta H_{7,8} = +0.42$ ppm, $\Delta\delta H_{9,10} = +0.26$ ppm и $\Delta\delta H_{12} = +0.66$ ppm при соотношении (H^+)₂-**28/CB[7]=**1/2.5), что вызвано дезэкранирующим действием карбонильных порталов **CB[7]**. В случае протонированного лиганда не было обнаружено сигналов эксклюзивного комплекса **28–CB[7]**, так же как и инклюзивного **28–(CB[7])**₂, которые существуют в водном растворе при низких концентрациях **CB[7]** в отсутствие HClO₄. Однако, в целом, полученные результаты и выводы полностью согласуются с результатами и выводами для ¹Н ЯМР титрования водного раствора непротонированного **28** кукурбит[7]урилом.

Изучение комплексообразования методом электроспрей масс-спектрометрии. Дополнительные данные о составе комплексов **28** с **CB**[7] были получены из экспериментов ESI-MS. Образующиеся при разных молярных соотношениях **28/CB**[7] комплексы определялись как мультизарядные ионы (табл. 2).

Соотношение	Комплекс	Наблюдаемое <i>m/z</i>	Расчетное $m/z^{[a]}$	
28/CB[7]				
1:0	$[28-I]^{3+}$	263.2	263.14	
	$[28-2I]^{2+}$	458.1	458.16	
1:1	[28–CB [7]] ⁴⁺	456.4	456.21	
1:2	[28–CB [7]] ⁴⁺	456.4	456.21	
	[H -28 -2 CB [7]] ⁵⁺	598.0	597.64	
1:5	[H- 28 -2 CB [7]] ⁵⁺	597.9	597.64	
	[28 –2 CB [7]] ⁴⁺	747.2	746.80	
	[H- 28 -3 CB [7]] ⁵⁺	830.5	830.11	

Таблица 2. Суммарные данные по ESI-MS для комплексов 28 с CB[7] в водных растворах.

^[a] Расчетные значения *m/z* были получены для моноизотопных масс **28** (662.50 Da), **СВ[7]** (1162.34 Da) и I (126.91 Da).

При соотношении **28**/**CB**[7] равном 1/1 преобладающим является комплекс [**28**–**CB**[7]]⁴⁺ с m/z 456.4. Повышение содержания **CB**[7] до соотношения **28**/:**CB**[7] = 1/5 приводит к появлению в масс-спектрах сигналов, соответствующих комплексам непротонированного и моно-протонированного красителя [**28**–**2CB**[7]]⁴⁺, [H–**28**–**2CB**[7]]⁵⁺ и [H–**28**–**3CB**[7]]⁵⁺. Таким образом, данные ESI–MS спектрометрии предоставляют дополнительное подтверждение стехиометрии комплексов, рассчитанных по результатам оптических исследований.

Сравнительный анализ взаимодействия лиганд-кукурбитурил в водном и буферном растворах. В данном разделе суммируются данные, полученные методами оптической и

ЯМР спектроскопии, электроспрей масс-спектрометрии и проводится сравнительный анализ связывания СВ[7] с бисстириловым красителем 28 в разных средах (водном и буферном растворах). В обоих случаях взаимодействие хозяин-гость имеет многоступенчатый характер. Вначале рассмотрим схему комплексообразования 28 с СВ[7] в водном растворе (схема 17). Ввиду сравнительно низких концентраций СВ[7], использованных при проведении титрования, стало возможным обнаружение эксклюзивного комплекса 28-CB[7], существующего за счет ион-дипольных взаимодействий четырех положительно заряженных атомов азота молекулы 28 и карбонильных порталов СВ[7] и доминирующего в системе на начальных этапах титрования, что дополнительно подтверждается высокой константой комплексообразования ($\log K_{11} = 6.4 \pm 0.4$ в водном растворе). Для такого ансамбля молекул характерен небольшой сдвиг максимума длинноволновой полосы поглощения в область меньших длин волн (рис. 14-а) и меньшее влияние на резонансные сигналы 28 в ¹Н ЯМР спектрах ввиду удаленного расположения протонов красителя от карбонильных групп СВ[7]. Кроме того, сигнал со значением отношения *m/z* 456.4 был соотнесен с комплексом состава 1:1 [**28–CB**[**7**]]⁴⁺ (рис. 21).



Рис. 21. ESI-MS спектр **28** (25 µМ) в присутствии **CB**[7] (25 µМ) в H₂O.

Несмотря на высокое значение константы комплексообразования для эксклюзивного комплекса, при более высоких концентрациях CB[7] равновесие смещается в сторону образования термодинамически предпочтительного инклюзивного комплекса $28-(CB[7])_2$ ([3]псевдоротаксана), в котором ароматические фрагменты 28 погружены в гидрофобную полость CB[7], а положительно заряженные атомы азота пиридина располагаются ближе к поляризованным карбонильным порталам CB[7]. Эта супрамолекулярная ассоциация дестабилизирует ICT-состояние молекулы красителя, что приводит к облегчению процесса
протонирования атомов азота диметиламиногрупп. В результате, когда содержание СВ[7] превышает 1 эквивалент, макроциклы СВ[7] смещаются к анилиновым фрагментам 28, при этом происходит инкапсулирование диметиламинофенильных фрагментов с образованием $(H^+)_2 - 28 - (CB[7])_2.$ Индуцированное нового [3]псевдоротаксана протонированием передвижение молекул СВ[7] между двумя стабильными сайтами связывания молекулы 28 хорошо видно в ЯМР-спектрах. Поскольку все процессы обмена между различными структурами являются медленными во временной шкале ЯМР, стало возможным наблюдение двух отдельных наборов сигналов протонов от двух [3]псевдоротаксанов. Кроме того, протонирование анилиновых атомов азота приводит к значительному изменению их донорной способности, что существенно уменьшает их способность к внутримолекулярному переносу заряда, в результате чего максимум поглощения смещается на 144 нм в область меньших длин волн (рис. 12-а).

Алифатическая цепь, содержащая положительно заряженные атомы азота и соединяющая два стирилпиридиновых фрагмента, является одним из возможных сайтов связывания СВ[7]. Тем не менее, когда СВ[7] располагается вокруг пиридиновых фрагментов в комплексе $28 - (CB[7])_2$, становится невозможным расположение молекулы CB[7] на электростатического отталкивания центральном линкере ввиду сильного близко располагающихся кислородных порталов хозяина. Индуцированное протонированием передвижение молекул СВ[7] с пиридиновых фрагментов на анилиновые приводит к тому, что центральный сайт связывания становится более предпочтительным для взаимодействия с СВ[7]. Таким образом, последний этап комплексообразования представляет собой самоорганизацию мультикомпонентого комплекса $(H^+)_2 - 28 - (CB[7])_3$, в котором как ароматические фрагменты, так и алифатическая цепь погружены в полость СВ[7]. Последовательное нанизывание молекул СВ[7] на ось из молекулы 28 хорошо просматривается с помощью ESI-MS спектрометрии: сигналы с отношением m/z 597.9, 747.2 и 830.5 легко соотносятся с комплексами [H-28-2CB[7]]⁵⁺, [28-2CB[7]]⁴⁺ и [H-28-3CB[7]]⁵⁺, соответственно (рис. 22, 23).



Рис 22. ESI-MS спектр **28** (25µM) в присутствии **CB**[7] (50µM) в H₂O. Соотнесенные сигналы: m/z 456.4 [**28**–CB7]⁴⁺, 598.0 [H–**28**–2**CB**[7]]⁵⁺. На вставке показана расширенная область пика при m/z 598, с изотопным разрешением 0.2 *ати/z*.



Рис. 23. ESI-MS спектр **28** (25 µМ) в присутствии **CB[7]** (125 µМ) в H₂O. Соотнесены сигналы: *m/z* 597.9 [H–**28**–2CB7]⁵⁺, 747.2 [**28**–2CB7]⁴⁺, 830.5 [H–**28**–3**CB[7]**]⁵⁺.

Полученные результаты сравнивались с результатами, полученными для связывания **28** с **CB**[7] в буферном растворе (схема 19). Главное отличие процессов комплексообразования в водном и буферном растворах состоит в том, что в последнем случае благодаря поддержанию постоянного значения pH раствора отсутствует протонирование анилиновых фрагментов лиганда в комплексе **28**–(**CB**[7])₂. Данное отличие обуславливает спектральные отличия комплекса **28**–(**CB**[7])₃, образующегося на последнем этапе комплексообразования. В

отличие от гипсохромного сдвига, наблюдаемого в случае протонированного комплекса $(H^+)_2-28-(CB[7])_3$, образование непротонированного комплекса $28-(CB[7])_3$ сопровождается появлением новой полосы поглощения с максимумом при 533 нм. Данная полоса сдвинута батохромно на 53 нм по сравнению с полосой поглощения свободного красителя и на 26 нм по сравнению с комплексом $28-(CB[7])_2$ (рис. 14-б). В комплексе $28-(CB[7])_3$ гидрофобные фрагменты красителя располагаются как в неполярной полости CB[7] так частично и в водном окружении. Полярные порталы CB[7], расположенные вблизи диметиламиногрупп, увеличивают их донорную способность, стабилизируя ICT состояние и способствуя смещению длинноволновой полосы поглощения в область больших длин волн.





Передвижение молекул **CB**[7] с пиридиниевых колец на анилиновые фрагменты молекулы **28** происходит не только в водном растворе, но и в буферном, однако, движущая сила различна в двух этих случаях. В водном растворе она обусловлена протонированием арильных аминогрупп в комплексе **28**–(**CB**[7])₂. В буферном растворе перемещение молекул **CB**[7] вызвано электростатическим отталкиванием карбонильных порталов молекулы **CB**[7], окружающей алифатическую цепь, и порталов молекул **CB**[7], расположенных вокруг пиридиниевых колец гостя в комплексе **28**–(**CB**[7])₃.

В заключение следует отметить, что среда и микроокружение оказывают значительное влияние на процессы комплексообразования pH-чувствительных гостей с такими хозяевами, как кукурбитурилы, и способствует изменению их химических и спектральных свойств. Было установлено, что состав и геометрия образующихся комплексов зависят от относительной стехиометрии лиганда и CB[7], при этом эксклюзивный комплекс состава 1:1 доминирует при низком соотношении 28/CB[7], а инклюзивный комплекс состава 1:3 преобладает при высоком соотношении 28/CB[7]. Промежуточные комплексы представляют собой [3]псевдоротаксаны с различным расположением CB[7] на молекуле гостя. Система

28+**CB**[7] представляет собой молекулярный шаттл с двумя сайтами распознавания для молекулы **CB**[7], а именно, пиридиниевыми кольцами и анилиновыми фрагментами. Перемещение между ними может быть вызвано протонированием арильных аминогрупп молекулы красителя в водном растворе в комплексе **28**–(**CB**[7])₂ или электростатическим отталкиванием макроциклов **CB**[7] в комплексе **28**–(**CB**[7])₃ в буферном растворе.

3.3. Оптические и комплексообразующие свойства дибензо-18-краун-6- и диаза-18-краун-6-содержащих бисстириловых красителей

На следующем этапе наших исследований мы изучали взаимодействие ряда бисстириловых соединений с различными молекулами-хозяевами. В качестве молекул-гостей были использованы четыре симметричные краун-содержащие бисстириловые красители **29-32** (схема 20). Данные соединения структурно близки лиганду **28**: они также включают два стирилпиридиновых хромофорных фрагмента, соединенные посредством линкера в одну молекулу. Однако в случае лигандов **29-32** линкером служит краун-эфир.





Благодаря своему строению каждая из молекул 29-32 способна к селективному образованию комплексов по типу гость-хозяин. Лиганды 29 и 31, содержащие нейтральные фрагменты предпочтительно образуют пиридина, комплексы включения с циклодекстринами, в то время как 30 и 32, у которых атом азота пиридина кватернизован, - с кукурбитурилами. Высокая избирательность молекул-хозяев по отношению к катионным и нейтральным молекулам может быть использована для создания супрамолекулярных систем, способных к так называемой авто-сортировке. Другими словами в четырехкомпонентной смеси, состоящей из двух хозяев (CB[7] и HP-β-CD) и двух гостей (L₁ и L₂) будут образовываться только два типа инклюзивных комплекса: $L_1@CB[7]$ и $L_2@HP-\beta-CD$. Обратимость данного процесса может быть достигнута за счет добавления ионов металлов или изменения кислотности среды, соответственно.

Краун-содержащие бисстириловые красители **29-32** являются бисхромофорными системами. Каждая из независимых хромофорных частей содержит 14π -электронов и состоит из двух ароматических фрагментов (пиридинового и фенильного ядер), связанных между собой двойной C=C связью. Спектры поглощения соединений представлены на рис. 24.



Рис. 24. Спектры поглощения красителей **29-32,** H₂O, 20°C. C_{29,30, 33} = 1.0·10⁻⁵ M, C₃₁ = 5.0·10⁻⁶ M.

3.3.1. Изучение комплексообразования лигандов 29 и 31 с гидроксипропил-βциклодекстрином

Электронные спектры поглощения дибензо- и диазакраун-содержащих 4стирилпиридина **29** и **31** характеризуются интенсивными полосами поглощения с максимумами в области $\lambda_{max} = 335$ нм и $\lambda_{max} = 378$ нм, соответственно. Эти полосы обусловлены электронным переходом, связанным с внутримолекулярным переносом заряда с электронодонорной краун-эфирной части на акцепторную пиридиновую.



Рис. 25. (а) Спектры поглощения лиганда **29** в воде (**1**) ($\lambda_{max} = 335$ нм) и при добавлении циклодекстрина **HP-β-CD** (**2**) ($\lambda_{max} = 340$ нм), C₂₉ = 1.0·10⁻⁵ M, C_{HP-β-CD} = 2.00·10⁻² M; (б) Спектр поглощения лиганда **31** в воде (**1**) ($\lambda_{max} = 378$ нм) и при добавлении циклодекстрина **HP-β-CD** ($\lambda_{max} = 385$ нм) (**2**), C₃₂ = 5.0·10⁻⁶ M, C_{HP-β-CD} = 2.00·10⁻² M.

Добавление циклодекстрина **HP-** β -**CD** к водным растворам лигандов **29** и **31** приводит к небольшому сдвигу ДПП в область больших длин волн ($\Delta\lambda_{max} = 5$ нм для лиганда **29** и $\Delta\lambda_{max} = 7$ нм для лиганда **31**, рис. 25). В комплексе циклодекстрин–лиганд первый понижает полярность окружения инкапсулированного лиганда по сравнению со свободным лигандом в воде, что сопровождается батохромным сдвигом максимума длинноволновой полосы поглощения (проявление отрицательного сольватохромного эффекта).

В спектрах испускания взаимодействие циклодекстрин–лиганд отражается в значительном разгорании флуоресценции – её интенсивность увеличивается примерно в 5 раз для красителя **29** и в 8 раз для соединения **31**, что позволяет говорить о формировании комплексов включения (рис. 26). Природа наблюдаемых эффектов аналогична причинам разгорания флуоресценции при образовании инклюзивных комплексов с кукурбитурилами. Инкапсулирование молекул лигандов в молекулярные ячейки циклодекстрина ограничивает возможность лиганда к безызлучательной дезактивации электронно-возбужденного состояния, что приводит к увеличению доли излучательных путей релаксации.



Рис. 26. Спектрофлуорометрическое титрование: (а) раствора лиганда **29** в воде при 20°С: С₂₉ = $1.0 \cdot 10^{-5}$ M, С_{**HP**-β-CD} = $0 \div 0.10$ M, λ_{B036} = 335 нм; (б) раствора лиганда **31** циклодекстрином **HP**-β-CD в воде при 20°С: С₃₁ = $5.0 \cdot 10^{-6}$ M, С_{**HP**-β-CD} = $0 \div 0.10$ M, λ_{B036} = 378 нм.

Поскольку изменения в спектрах флуоресценции при добавлении циклодекстрина выражены ярче по сравнению с изменениями в спектрах поглощения, для определения состава и устойчивости образующихся комплексов нами был использован метод спектрофлуориметрического титрования (рис. 26). Обработка данных спектрофлуориметрического титрования показала наличие в растворе двух видов инклюзивных комплексов состава циклодекстрин–лиганд 1:1 (logK₁₁ = 4.06 ± 0.05) и 2:1 (logK₂₁ = 5.43 ± 0.50) для соединения **29**, а также комплекса состава циклодекстрин–лиганд 1:1 (logK₁₁ = 3.16 \pm 0.05) и 2:1 (logK₂₁ = 4.57 \pm 0.11) для соединения **31** (рис. 27, схема 21).

Схема 21



Рис. 27. а) Спектры поглощения свободного красителя **29** и его комплексов с **HP-***β***-CD** состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофлуориметрического титрования в воде; б) зависимость концентрации красителя **29** и его комплексов с **HP-***β***-CD** от концентрации **HP-***β***-CD** в растворе; в) спектры поглощения свободного красителя **31** и его комплексов с **HP-***β***-CD** состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофлуориметрического титрования **31** и его комплексов с **HP-***β***-CD** состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофлуориметрического титрования в воде; б) зависимость концентрации красителя **31** и его комплексов с **HP-***β***-CD** от концентрации **HP-***β***-CD** в растворе.

3.3.2. Изучение комплексообразования лигандов 30 и 32 с кукурбит[7]урилом.

Результаты спектрофотометрического титрования соединений **30** и **32** кукурбит[7]урилом представлены на рис. 28. Согласно полученным данным, добавление аликвот раствора кукурбит[7]урила к растворам лигандов приводит к значительному смещению ДПП лигандов в область больших длин волн ($\Delta\lambda_{max} = 30$ нм), что свидетельствует об образовании комплексов включения.



Рис. 28. (а) Спектрофотометрическое титрование раствора лиганда **30** кукурбит[7]урилом в воде при 20°С: $C_{30} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0 \div 1.50 \times 10^{-4}$ M; (б) Спектрофотометрическое титрование раствора лиганда **32** кукурбит[7]урилом в воде при 20°С: $C_{32} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0 \div 1.85 \times 10^{-3}$ M.

Обработка данных спектрофотометрического титрования показала наличие в растворе обоих лигандов двух видов инклюзивных комплексов состава кукурбитурил—лиганд 1:1 и 2:1 с константами равными соответственно $\log K_{11} = 4.68 \pm 0.03$ и $\log K_{21} = 7.97 \pm 0.11$ для лиганда **30** и $\log K_{11} = 6.18 \pm 0.22$ и $\log K_{21} = 11.32 \pm 0.23$ для **32** (рис. 29, схема 22).

Схема 22





Рис. 29. а) Спектры поглощения свободного красителя **30** и его комплексов с **CB**[7] состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофотометрического титрования в воде; б) зависимость концентрации красителя **30** и его комплексов с **CB**[7] от концентрации **CB**[7] в растворе; в) спектры поглощения свободного красителя **32** и его комплексов с кукурбит[7]урилом состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофотометрического титрования в воде; г) зависимость концентрации красителя **32** и его комплексов от концентрации кукурбитурила в растворе.

3.3.3. Способы обратимого разрушения инклюзивных комплексов

Как было показано в предыдущих разделах, лиганды 29 и 31 образуют устойчивые комплексы с циклодекстрином, лиганды 30 и 32 – с кукурбитурилом. Однако особый интерес представляет не только сборка таких комплексов, но и возможности их обратимого многократного управляемого разрушения – создания. Предполагается, что добавление кислоты к комплексам соединений 29 и 31 с циклодекстрином будет приводить к протонированию молекул лигандов, т.е. появлению положительного заряда на атомах азота пиридина, и, как следствие, – к разрушению данных молекулярных ансамблей. В случае комплексов соединений 30 и 32 добавление конкурирующих ионов металла, такого как барий, способного связываться с кукурбитурилом, также должно приводить к распаду одних молекулярных ансамблей и самосборке других.

pH-управляемое разрушение комплексов включения лигандов **29** и **31** с *гидроксипропил-βциклодекстрином*. В молекулах лиганда **29** центрами протонирования являются атомы азота пиридинового фрагмента, а в молекулах лиганда **31** этому процессу также подвержены атомы азота краун-эфирного макроцикла. Поэтому в отличие от соединения **29**, для соединения **31** было сделано предположение о ступенчатом протонировании: 1) протонирование атома азота пиридиновой части (что приведет к батохромному сдвигу ДПП); 2) протонирование макроциклической части (что приведет к последующему гипсохромному сдвигу ДПП).

При добавлении к водному раствору 29 или смеси 29+НР-β-СD хлорной кислоты наблюдается батохромный сдвиг ДПП на 44 нм (рис. 30 а, б). Аналогичные изменения происходят и в случае соединения 31 или смеси 31+НР-β-СД: в присутствии хлорной кислоты ДПП сдвигается в область больших длин волн на 77 нм (рис. 30 г). Наблюдаемые изменения спектрах поглощения свидетельствуют 0 протонировании более В электронодонорного пиридинового азота, в то время как азот макроцикла лиганда 31 в данных условиях не протонируется. В противном случае мы наблюдали бы исчезновение ДПП 31 в области 455 нм и образование новой полосы, значительно сдвинутой в синюю область, что связано с затруднением переноса заряда от протонированного азота макроцикла на гетероциклический фрагмент (см. спектральные изменения на рис. 5 для моностирилового красителя).



Рис. 30. (а) Спектры поглощения лиганда **29** в воде $C_{29} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ М ($\lambda_{max} = 335$ нм) и при добавлении хлорной кислоты ($\lambda_{max} = 379$ нм), C(HClO₄) = 0 – 3.0 \cdot 10^{-3} M; (б) Спектры поглощения лиганда **29** ($C_{29} = 1.2 \cdot 10^{-5}$ М) в присутствии **HP-β-CD** ($C_{HP-\beta-CD} = 5.00 \cdot 10^{-3}$ М) в воде ($\lambda_{max} = 335$ нм) и при добавлении хлорной кислоты ($\lambda_{max} = 379$ нм), C(HClO₄)= 0 – 2.90 \cdot 10^{-3} М; (в) спектры поглощения лиганда **31** в воде $C_{31} = 5.0 \cdot 10^{-6}$ М ($\lambda_{max} = 378$ нм) и при добавлении хлорной кислоты ($\lambda_{max} = 455$ нм), C(HClO₄) = 0 – 5.00 \cdot 10^{-3} М; (г) Спектры поглощения лиганда **31** ($C_{31} = 5.0 \cdot 10^{-6}$ М) в присутствии **HP-β-CD** ($C_{HP-\beta-CD} = 5.00 \cdot 10^{-3}$ М) в воде ($\lambda_{max} = 384$ нм) и при добавлении хлорной кислоты ($\lambda_{max} = 455$ нм), C(HClO₄) = 0 – 4.90 \cdot 10^{-3} М.

В спектрах флуоресценции при протонировании лигандов **29** и **31** в присутствии HP-β-CD наблюдается батофлорный сдвиг полосы испускания на 76 и 70 нм, соответственно (рис. 31). Очевидно, что наблюдаемые спектральные изменения вызваны увеличением доли протонированного лиганда в растворе при добавлении кислоты. Следует отметить, что интенсивность появляющейся полосы флуоресценции меньше интенсивности исчезающей, что является следствием того, что протонированный лиганд не образует комплексов включения с циклодекстрином. Таким образом, молекулы лиганда связывают протон(ы), что вызывает разрушение супрамолекулярных ансамблей, и свободные молекулы лиганда оказываются в растворе. При этом, поскольку положительно заряженный лиганд не ограничен полостью хозяина, в нем начинают преобладать безызлучательные процессы дезактивации возбуждённого состояния, что и вызывает снижение интенсивности флуоресценции.



Рис. 31. а) Спектры флуоресценции лиганда **29** ($C_{29} = 1 \cdot 10^{-5}$ М) в присутствии **HP-β-CD** (C_{HP} . β -CD = 5.00·10⁻³ М) в воде ($\lambda_{max} = 445$ нм) и при добавлении хлорной кислоты ($\lambda_{max} = 522$ нм), C(HClO₄) = 0 - 1.90·10⁻³ М, $\lambda_{B036} = 340$ нм; б) спектры флуоресценции лиганда **31** ($C_{31} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ ⁵ М) в присутствии **HP-β-CD** ($C_{HP-\beta-CD} = 5 \cdot 10^{-3}$ М) в воде ($\lambda_{max} = 490$ нм) и при добавлении хлорной кислоты ($\lambda_{max} = 560$ нм), C(HClO₄) = 0 - 1.90·10⁻³ М, $\lambda_{B036} = 384$ нм.

Суммарные изменения, происходящие при добавлении хлорной кислоты к водному раствору комплексов **29** и **31** с циклодекстрином, представлены на схеме 23.



Катион-управляемое разрушение комплексов включения лигандов 30, 32 с кукурбит[7]урилом. Помимо взаимодействия с органическими молекулами, **CB[7]** образует стабильные комплексы с катионами различных по природе металлов [83, 84]. Краун-эфиры, входящие в состав молекул стириловых красителей, также могут координировать с

катионами металлов [345, 362]. В нашей работе было проверено, какое влияние оказывает взаимодействие с катионами Ва²⁺ на систему бисстириловый краситель – кукурбитурил. Барий был выбран на основе проводившихся ранее в нашей лаборатории исследований, показавших наибольшую эффективность данного металла для разрушения комплексов лиганд-кукурбитурил [345].

Увеличение концентрации катионов металлов в растворе комплекса 30 или 32 с СВ[7] приводило к сдвигу максимума полосы поглощения, соответствующей комплексу с СВ[7], в направлении положения полосы поглощения свободного красителя (рис. 32). Наблюдаемый эффект можно объяснить предпочтительным связыванием катионов металлов кукурбитурилом, что приводит к разрушению комплекса $L-(CB[7])_2$ (L = 30, 32) и вытеснению молекулы красителя из полости кукурбитурила в раствор (схема 24). Так уже 20кратный избыток катионов бария в растворе комплекса приводит к значительным спектральным изменениям, а при 100-кратном избытке максимум поглощения совпадает с максимумом поглощения свободного красителя или даже смещается гипсохромно, что может быть вызвано взаимодействием Ba^{2+} с краун-эфиром (рис. 32).



Рис. 32. (а) Спектры поглощения лиганда **30** в воде $C_{30} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ М ($\lambda_{max} = 385$ нм); в присутствии кукурбит[7]урила **30**-(**CB**[7])₂ ($\lambda_{max} = 415$ нм), $C_{30} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ М , $C_{CB[7]} = 2.00 \cdot 10^{-3}$ М; и при добавлении (I) 10 и (II) 100-кратного избытка катионов Ba^{2+} ($\lambda_{max} = 385$ нм). (б) Спектры поглощения лиганда **32** в воде $C_{32} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ М ($\lambda_{max} = 459$ нм); в присутствии кукурбит[7]урила **32**-(**CB**[7])₂, $C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ М, $C_{CB[7]} = 2.00 \cdot 10^{-3}$ М ($\lambda_{max} = 489$ нм); и при добавлении (I) 20 и (II) 150-кратного избытка катионов Ba^{2+} ($\lambda_{max} = 459$ нм); и при добавлении (I) 20 и (II) 150-кратного избытка катионов Ba^{2+} ($\lambda_{max} = 459$ нм).

Схема 24



Таким образом, нами продемонстрирована возможность создания pH- и катионуправляемых супрамолекулярных ансамблей на основе дибензо- и диазакраун-содержащих бисстириловых красителей, гидроксипропил-β-циклодекстрина и кукурбит[7]урила, способных к обратимым самосборке и разрушению.

3.3.4. Создание самосортирующейся системы на основе 29, 30, гидроксипропил-βциклодекстрина и кукурбит[7]урила

Поскольку **HP-β-CD** и **CB[7]** проявляют при комплексообразовании достаточно высокую избирательность по отношению к молекулам **29** и **30**, соответственно, мы предположили, что в четырехкомпонентной смеси, включающей **29**, **30**, **HP-β-CD** и **CB[7]** будут образовываться только два типа комплексов (схема 25).

Схема 25



В более простой трехкомпонентной смеси, включающей **HP-β-CD**, **CB**[7] и молекулу **30**, предпочтительно должен образовываться комплекс включения лиганда **30** в кукурбитурил, ввиду его высокой аффинности к положительно заряженным соединениям. В смеси **29**, **HP-β-CD** и **CB**[7] должен преобладать комплекс лиганда с **HP-β-CD** ввиду большего сродства последнего к нейтральным молекулам. Данные оптической спектроскопии подтверждают эти заключения (рис. 33, 34).



Рис. 33. (а) Спектры поглощения **29** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M) (1), **30** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M) (2), их смеси [**29**] = [**30**] = $1.0 \cdot 10^{-5}$ M (3), смеси [**29**] = [**30**] = $1.0 \cdot 10^{-5}$ M с HP- β -CD ($5.00 \cdot 10^{-3}$ M) (4), смеси [**29**] = [**30**] = $1.0 \cdot 10^{-5}$ M, HP- β -CD ($5.00 \cdot 10^{-3}$ M) и CB[**7**] ($5.00 \cdot 10^{-4}$ M) (5). б) Спектры поглощения **29** ($1.1 \cdot 10^{-5}$ M) (1), **29** ($1.1 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии $5.00 \cdot 10^{-4}$ M CB[**7**] (2) и **29** ($1.1 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ M HP- β -CD и $5.00 \cdot 10^{-4}$ M CB[**7**] (3). Фосфатный буферный раствор, pH = 7.07.



Рис. 34. а) Нормализованные спектры флуоресценции **29** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda_{B036} = 335$ нм) (1), **30** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda_{B036} = 385$ нм) (2), [**29**] = [**30**] = $1.0 \cdot 10^{-5}$ M ($\lambda_{B036} = 343$ нм); б) Нормализованные спектры флуоресценции **29** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda_{B036} = 335$ нм) (1), **30** ($1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda_{B036} = 385$ нм) (2), [**29**] = [**30**] = $1.0 \cdot 10^{-5}$ M в присутствии $8.00 \cdot 10^{-4}$ M **CB**[**7**] и $1.50 \cdot 10^{-2}$ M HP- β -CD ($\lambda_{B036} = 343$ нм) (3). Фосфатный буферный раствор, pH = 7.07.

Для создания четырехкомпонентной системы мы использовали эквимолярную смесь лигандов **29** и **30** ($1 \cdot 10^{-5}$ M) с добавлением избытков **HP-***β***-CD** ($5 \cdot 10^{-3}$ M) и **CB**[7] ($5 \cdot 10^{-4}$ M). Равновесие в этой смеси определяется константами, представленными в табл. 3. Согласно

полученным данным, процесс селективного комплексообразования в данной системе достаточно эффективен: примерно 97% лигандов в смеси находятся в комплексах **29-HP-**β-**CD**, **29**-(**HP-**β-**CD**)₂, и **30**-(**CB**[7])₂, (**30**)₂-(**CB**[7])₂.

Оптимальные условия для получения авто-сортирующейся системы были подобраны с помощью програмного пакета SpecFit/32, который позволяет, зная константы устойчивости комплексов (см. разделы 3.3.1.1 и 3.3.1.2), смоделировать процесс титрования при выбранных условиях (рис. 35). Согласно полученным данным при концентрациях лигандов $C_{29} = C_{30} = 1 \cdot 10^{-5}$ М необходимы следующие избытки хозяев: $5 \cdot 10^{-3}$ М **НР-***β***-CD** и $5 \cdot 10^{-4}$ М **СВ[7]**. При расчете было сделано допущение, что комплексообразование происходит исключительно селективно, т.е. катионные молекулы лиганда **30** взаимодействуют только с **СВ[7]**, а нейтральные молекулы лиганда **29** – с **НР-***β***-CD**. Другие перекрестные взаимодействия между молекулами гостей и хозяев полностью отсутствуют.



Рис. 34. а) Зависимость концентрации красителя **29** и его комплексов с **HP-β-CD** от концентрации **HP-β-CD** в растворе; б) Зависимость концентрации красителя **30** и его комплексов с **CB**[7] от концентрации **CB**[7] в растворе.

Соединение	λ^{abs}/HM	ε×10 ⁻⁴	ε×10 ⁻⁴ logK		Φ^{fl}	τ ^{fl} /нc
	$(\Delta \lambda^{ads}/HM)^*$	(л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹)	(М ⁻¹ илиМ ⁻²)	(∆λ ^п /нм)**		(A,%)
29	337	3.15	-	450	0.021	0.25 (53)
						1.71 (33)
						7.75 (14)
29-НР-β-СD	-	-	4.06 ± 0.05	-	-	-
29-(HP-B-CD) ₂	340	4.06	5.43 ± 0.50	438 (-12)	0.043	0.20 (63)
(P ()2						1.52 (27)
						6.90 (10)
30	386	3.80	-	528	0.070	0.31 (100)
$(30)-(CB[7])_2$	-	-	8.58 ± 0.06	-	-	-
(30) ₂ -(CB [7]) ₂	416	3.09	14.25 ± 0.06	512 (-16)	0.13	0.51 (95)
						4.46 (5)
≖ fl	· · 1	fl	1			() ()

Таблица 3. Суммарные данные по поглощению и флуоресценции для лигандов 29 и 30 и их комплексов с НР-β-СД и СВ[7] в водной среде.

 $\frac{4.46 (5)}{\Phi^{\rm fl} - \text{квантовый выход флуоресценции; } \tau^{\rm fl} - \text{времена жизни флуоресценции для разных частиц; (А,%)} - \text{вклад частицы в интенсивность затухания.} \\ * \Delta \lambda^{\rm abs} (\text{HM}) = \lambda^{\rm abs} (\text{комплекс}) - \lambda^{\rm abs} (лиганд) \\ ** \Delta \lambda^{\rm fl} (\text{HM}) = \lambda^{\rm fl} (\text{комплекс}) - \lambda^{\rm fl} (лиганд)$

3.4. Фотоуправляемая супрамолекулярная система «лиганд гидроксипропил-β-циклодекстрин - кукурбит[7]урил»

Данная часть работы посвящена разработке сложной супрамолекулярной системе, функционирование которой так же, как и в предыдущем разделе, основано на различном сродстве гостя по отношению к определенным молекулам-хозяевам. Уникальность предлагаемой системы заключается в способности молекулы-гостя менять свои комплексообразующие свойства по ходу протекания цепочки фотохимических реакций, что в свою очередь приведет к его перемещению из полости одного хозяина в другую.

На данный момент в литературе известно не так много подобных примеров [134, 137, 245, 250, 300, 336]. В основном, такие системы основаны на варьировании рН среды или добавлении катионов металла, в результате чего происходит понижение сродства гостя к исходному хозяину [134, 137, 336]. В ряде случаев используется обратимое окисление/восстановление гостя [245, 300], при этом может реализоваться не только распад системы, но и перемещение хозяина по оси молекулы лиганда. Реже встречается использование фотооблучения: протекание под действием света *транс-иис*-изомеризации инкапсулированного гостя приводит к распаду комплекса, а облучение при другой длине волны, приводящее к протеканию обратной *цис-транс*-изомеризации – к его восстановлению [250]. Подобные молекулярные ансамбли являются весьма перспективными ДЛЯ исследования, т.к. на их основе можно создавать сложные молекулярные системы, способные выполнять определённые функции – адресную доставку молекул лекарственных препаратов [276-281, 309-315].

Как и в предыдущем разделе работы, для создания молекулярных ансамблей использовались гидроксипропил-β-циклодекстрин и кукурбит[7]урил в качестве молекулхозяев. Поскольку циклодекстрины предпочитают образовывать комплексы с неполярными молекулами, а кукурбитурилы, наоборот, с положительно-заряженными, в качестве фотоактивной составляющей необходимо было подобрать такие соединения, превращение которых под действием света происходило бы с изменением их полярности. Прекрасными кандидатами осуществления поставленной задачи для являются производные стирилгетероциклов, для которых характерны различные фотохимические реакции: трансцис-фотоизомеризация, [2+2]-фотоциклоприсоединение и электроциклическая реакция. Однако только последняя из перечисленных фоторансформаций протекает с изменением

заряда исходного лиганда. Именно данная реакция и была взята на основу при создании фотоуправляемой трехкомпонентной системы.

Недавно в нашей лаборатории были изучены фотохимические реакции серии стирил(аза)гетероциклов [363]. Было обнаружено, что реакция окислительной фотоциклизации протекает в ряду *орто*-стирилзамещенных N-гетероциклов, содержащих один или два атома азота в кольце. Исходя из этого, мы выбрали в качестве молекул-гостей 15-краун-5-содержащие 2-стирилбензотиазол **33** и 2-стирилхинолин **34**, из которых в процессе фототрансформации могут образовываться продукты фотоциклизации с участием C-N связи **35** и **36**, соответственно (схема 26).

Схема 26



3.4.1. Изучение комплексообразования между компонентами супрамолекулярной системы

Комплексообразование **33** и **34** с циклодекстрином. Ранее [364] в нашей лаборатории было проведены исследования по взаимодействию лигандов **33** и **34** с **HP-** β **-CD**, которые показали наличие в растворе двух видов инклюзивных комплексов состава циклодекстрин–лиганд 1:1 (logK₁₁ = 3.58 ± 0.01) и 2:1 (logK₂₁ = 4.70 ± 0.15) для соединения **33**, а также комплекса состава циклодекстрин–лиганд 1:1 (logK₁₁ = 3.04 ± 0.06) для соединения **34** (схема 27).



Комплексообразование **35** *и* **36** *с кукурбитурилом.* Для изучения взаимодействия лигандкукурбитурил нами были получены перхлораты фотопродукты **35**, **36** (см. раздел 4.5.). Согласно данным спектрофотометрического титрования, добавление аликвот раствора **СВ**[7] к растворам лигандов **35** и **36** приводит к уменьшению интенсивности максимума ДПП лигандов и небольшому ее смещению в область больших длин волн ($\Delta \lambda_{max} = 5$ нм), что характерно для образования комплексов включения.



Рис. 36. а) Спектры поглощения лиганда **35** (1) и его комплекса с кукурбит[7]урилом состава 1:1 (2), рассчитанного из данных спектрофотометрического титрования в воде; б) Зависимость концентрации лиганда **35** (1) и комплекса **35-CB[7]** (2) от концентрации **CB[7]** в растворе; в) Спектры поглощения лиганда **36** (1) и его комплекса с кукурбит[7]урилом состава 1:1 (2), рассчитанного из данных спектрофотометрического титрования в воде; г) Зависимость концентрации лиганда **36** (1) и комплекса **36-CB[7]** (2) от концентрации **CB[7]** в растворе.

Обработка данных спектрофотометрического титрования показала, что соединения **35** и **36** образуют с **CB**[7] только один вид комплексов состава кукурбитурил-лиганд 1:1 (схема 28) с константой устойчивости $\log K_{11} = 3.14 \pm 0.01$ и $\log K_{11} = 2.47 \pm 0.15$, соответственно. Спектры поглощения комплексов **35**-CB[7] и **36**-CB[7], полученные при обработке данных спектрофотометрического титрования, а также зависимость равновесных концентраций комплексов и свободных лигандов **35** и **36** от количества CB[7] в растворе приведены на рис. 36.



Структура образующихся инклюзивных комплексов была определена на примере 35-СВ[7] с использованием спектроскопии ЯМР. Предполагается, что лиганд 36 будет образовывать комплекс с СВ[7] схожего строения. Теоретически строение комплекса 35-СВ[7] может быть двух видов: (а) с расположением СВ[7] со стороны бензотиазолиевого фрагмента и (b) со стороны бензокраун-эфирной части (схема 29). Существование комплекса 35b-CB[7] представляется маловероятным ввиду электростатического отталкивания между атомами кислорода карбонильных групп СВ[7] и краун-эфира 35.



В спектре ¹Н ЯМР соединения **35** в присутствии кукурбит[7]урила происходит значительное изменение химических сдвигов различных групп протонов. Суммарные изменения в спектрах ¹Н ЯМР представлены в таблице 4.



Рис. 37. Спектры ЯМР ¹Н (ароматическая часть) лиганда **35**: a) $C_{35} = 2.00 \cdot 10^{-3}$ М в D₂O; б) лиганда **35** ($C_{35} = 2.00 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии $2.00 \cdot 10^{-3}$ М CB[7] в D₂O; в) лиганда **35** ($C_{35} = 2.00 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ М CB[7] в D₂O.

Как видно из рисунка 37, добавление **CB**[7] к раствору соединения **35** приводит к комбинации сильнопольных и слабопольных сдвигов сигналов протонов. В область экранирования полости **CB**[7] попадают протоны H-2, H-3, H-4 и H-5 бензотиазолиевого фрагмента, в результате чего наблюдается сдвиг данных ароматических протонов ($\Delta\delta$ 0.92, 0.77, 0.71 и 0.06 м.д., соответственно) в область сильных полей. Одновременно с этим сигналы протонов H-a, H-b, H-6' и H-3' сдвигаются в область слабых полей ($\Delta\delta$ 0.76, 0.12, 0.18 и 0.87 м.д., соответственно), что связано с дезэкранирующим влиянием полости **CB**[7]. Величина слабопольного сдвига пропорционально уменьшается по мере удаления протонов лиганда от полости CB[7]. Наблюдаемая совокупность химических сдвигов свидетельствует об образовании комплекса лиганда **35** с CB[7] с локализацией последнего на бензотиазолиевом фрагменте молекулы гостя (**35а**/CB[7]).

Таблица 4. Изменение химических сдвигов протонов в спектре ¹Н ЯМР лиганда **35** в присутствии кукурбит[7]урила CB[7] в D₂O, T = 283 K, C₃₅ = $2.00 \cdot 10^{-3}$ M, C_{CB[7]}= $2.00 \cdot 10^{-3}$ M, C_{CB[7]}= $1.00 \cdot 10^{-2}$ M.

	$\delta_{\rm H}$, м.д./ $\Delta\delta_{\rm H} = \delta_{\rm комплекс} - \delta_{\rm L}$, м.д.							
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-3'	H-6′	H-a	H-b
35 ; D ₂ O	8.24	7.82	7.87	8.83	8.28	7.61	8.18	8.46
35-CB7 (1:1)	7.44	7.16	7.26	8.79	9.04	7.70	8.79	8.57
$\Delta\delta_{\text{complex}}(1:1)$	-0.8	-0.66	-0.61	-0.04	0.76	0.09	0.61	0.11
35-CB7 (1:5)	7.32	7.05	7.16	8.77	9.15	7.79	8.94	8.58
$\Delta\delta_{\text{complex}}(1:5)$	-0.92	-0.77	-0.71	-0.06	0.87	0.18	0.76	0.12

Добавление избытка **CB[7]** не приводит к образованию комплексов другого состава или строения, что подтверждается практически идентичной картиной, наблюдаемой в ¹Н спектрах ЯМР при соотношении концентраций лиганд : кукурбит[7]урил 1:1 и 1:5 (рис. 37).

Таким образом, проведенные первоначальные исследования показали, что фотопродукты **35** и **36** действительно образуют стабильные комплексы с кукурбит[7]урилом. Данный факт позволил нам предположить, что облучение исходных лигандов **33** и **34** в присутствии обоих молекул-хозяев будет также приводить к протеканию серии фотохимических реакций и связыванию образующихся полиароматических фотопродуктов молекулами кукурбит[7]урила. Как показали результаты исследований, соединения **40** и **41** образуют равные по строению и прочности комплексы с кукурбит[7]урилом.

Изучение селективности взаимодействия компонентов системы. Для правильного функционирования трехкомпонентной системы немаловажным критерием является селективность взаимодействия между гостями и хозяевами. Необходимым условием является связывание исходного лиганда с циклодекстрином при отсутствии комплексообразования с кукурбитурилом. Для продукта фотоциклизации, наоборот, необходимо образование устойчивых комплексов с кукурбитурилом при отсутствии взаимодействия с циклодекстрином.

Для проверки выполнимости заявленных условий в растворы исходного лиганда **33** и продукта его фотопревращения **35** были добавлены **CB**[7] и **HP-**β**-CD**, соответственно. Как видно из рис. 38а добавление аликвот **CB**[7] к раствору лиганда **33** не приводит к смещению его полосы поглощения, что свидетельствует о том, в данных условиях не происходит взаимодействия молекул хозяина и гостя. Аналогично, добавление избытка циклодекстрина к

раствору продукта **35** также не вызывает изменение спектрального отклика (рис. 38б), что свидетельствует об отсутствии взаимодействия между данной парой молекул.



Рис. 38. а) Спектры поглощения **33** при добавлении CB[7] в фосфатном буферном растворе, 25 °C, $C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0 - 0.40 \, 10^{-3}$ M; б) спектры поглощения лиганда **35** (1), $C_{35} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, и 35 ($C_{35} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии в **HP-β-CD** ($C_{HP-\beta-CD} = 5.00 \cdot 10^{-4}$ M) в воде.

3.4.2. Фотохимические свойства комплексов 36 и 37 с гидроксипропил-βциклодекстрином

Наличие в структуре молекул лигандов двойной этиленовой C=C связи предполагает возможность различных путей их фототрансформации под действием света. С помощью оптических методов нами были изучены фотохимические реакции лигандов **33** и **34**, протекающие в полости циклодекстрина: геометрическая *транс-цис-*изомеризация и окислительная фотоциклизация (схема 30).



Изучение фотохимической трансформации методом абсорбционной спектроскопии. Под действием света с длиной волны $\lambda = 365$ нм происходит превращение комплекса *транс*лиганд/НР- β -CD в форму *цис*-лиганд/НР- β -CD (схема 30), что отражается в уменьшении интенсивности поглощения и сдвиге максимума полосы поглощения в область меньших длин волн (рис. 39). Гипсохромный сдвиг, сопровождающий процесс изомеризации, связан, главным образом, с выходом ароматических ядер лигандов из планарного расположения и, как следствие, с частичным нарушением сопряжения между донорным и акцепторным фрагментами молекулы лиганда. В результате этого внутримолекулярный перенос заряда при электронном возбуждении хромофора оказывается затрудненным, что приводит к наблюдаемым изменениям в спектрах поглощения.



Рис. 39. Спектры поглощения а) комплекса транс-**33** с **HP-β-CD** (λ_{max} =362 нм), цис-**33** с **HP-β-CD** (λ_{max} =360 нм), **35** (λ_{max} =403 нм) в воде; б) комплекса транс-**34** с **HP-β-CD** (λ_{max} =357 нм), цис-**34** с **HP-β-CD** (λ_{max} =340 нм), **36** (λ_{max} =431 нм) в воде.

Дальнейшее облучение лиганд-HP-β-CD цис-изомеров комплексов полным нефильтрованным светом ртутной лампы приводит образованию к продуктов фотоциклизации (схема 30), с максимами поглощения $\lambda_{max} = 403$ нм для стирилбензотиазола 33 и $\lambda_{max} = 431$ нм для стирилхинолина 34, существенно сдвинутыми относительно максимумов поглощения исходных соединений в длинноволновую область. Наблюдаемые батохромные сдвиги обусловлены в первую очередь увеличением сопряжения в результате образования полиароматических соединений. Второй причиной спектральных изменений является облегчение внутримолекулярного переноса заряда от гетероатомов краун-эфира к положительно заряженному атому азота благодаря увеличению акцепторности тиазолиевого фрагмента.

Таким образом, согласно экспериментальным данным, механизм образования гетероароматических катионов включает в себя несколько стадий. Первым шагом на пути фотохимической трансформации комплекса лиганд-HP- β -CD под действием света с длиной волны $\lambda = 365$ нм является образование фотостационарной смеси *транс-* и *цис-*изомеров. Переход на нефильтрованный свет в качестве источника облучения образца приводит к внутримолекулярной электроциклизации с образованием гетероароматического катиона в соответствии со схемой 30. Промежуточный продукт является нестабильным. Выделение его в условиях эксперимента не оказалось возможным вследствие быстрого окисления кислородом воздуха до конечного продукта фотоциклизации.

Изучение фотохимической трансформации методом спектроскопии ЯМР. Для установления структуры комплексов и продуктов фотохимических реакций применялась комбинация 1D и 2D спектроскопии ЯМР. Для точного отнесения сигналов и выявления пространственно сближенных протонов в молекулах свободного лиганда и комплексах были проведены двумерные эксперименты, позволяющие обнаружить гомоядерные ¹H-¹H (COSY, ROESY) взаимодействия.



Рис. 40. Спектры ЯМР ¹Н (ароматическая часть) следующих соединений в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ М **НР-***β*-**CD** в D₂O: а) транс-изомера лиганда **33** (C₃₃ = $3.00 \cdot 10^{-4}$ М), б) цис-изомера лиганда **33**; в) продукта фотоциклизации **35**.

Константы спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов исходных лигандов 33 и 34 в присутствии HP-β-CD имеют значения, близкие к 16 Гц, что доказывает их существование в виде *транс*-изомеров (рис. 40a, 41a). Как было показано методом оптической спектроскопии, облучение комплексов лиганд-**HP**-**β**-**CD** светом с длиной волны λ = 365 нм в воде приводит к протеканию реакции фотоизомеризации. Эксперименты показали, что *цис*-формы лигандов достаточно устойчивы в темноте. Данный факт позволил изучить протекание процесса фотоизомеризации с помощью спектроскопии ЯМР. Фототрансформация *транс*-изомеров лигандов в их *цис*-формы подтверждается константами спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов с характерными значениями в 12 Гц (рис. 40б, 41б).



Рис. 41. Спектры ЯМР ¹Н (ароматическая часть) следующих соединений в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ М **НР-***β*-**CD** в D₂O: а) транс-изомера лиганда **34** (C₃₄ = $2 \cdot 10^{-4}$ М), б) цис-изомера лиганда **34**; в) продукта фотоциклизации **36**.

Спектры ¹Н ЯМР облученных растворов лигандов **33** и **34** в присутствии HP-β-CD представляют собой смесь изомеров, причем их соотношение составляет примерно 1:3 и 1:2.5, соответственно. Это свидетельствует о том, что примерно 75% исходного лиганда **33** и 71% лиганда **34** переходят в *цис*-форму. Полное превращение одного изомера в другой не возможно в виду того, что оба поглощают в одной спектральной области.

Образование *цис*-изомеров комплексов лиганд/**НР-β-CD** сопровождается перераспределением электронной плотности в молекулах лиганда, что должно найти отражение в изменении химических сдвигов протонов в спектрах ¹Н ЯМР. Нарушение сопряжения в *цис*-изомерах приводит к уменьшению акцепторного влияния

гетероциклических фрагментов, что вызывает сдвиг протонов H-2' и H-6' бензольного ядра краун-эфира и протонов H-а и H-b двойной связи в область сильных полей (рис. 406, 416). Полное изучение конформаций *транс-* и *цис*-изомеров было выполнено ранее [365], поэтому в данной работе не проводилось.

Облучение нефильтрованным светом ртутной лампы *цис*-формы лигандов **33** и **34** в присутствии циклодекстрина приводит к образованию соответствующих продуктов фотоциклизации **35** и **36** со 100%-ной конверсией. В полученных ¹Н ЯМР спектрах сигналы *транс*- и *цис*-форм лиганда полностью отсутствуют. Образование продуктов фотоциклизации значительно сказывается на химических сдвигах сигналов протонов в ¹Н ЯМР-спектрах (рис. 40в, 41в). Так, было обнаружено исчезновение сигналов олефиновых протонов (H-a, H-b), а сигналы всех ароматических протонов оказались существенно сдвинутыми в область слабых полей по сравнению с исходными лигандами. Характерные изменения в спектрах ЯМР однозначно указывают на образование гетероароматических катионов.

Двумерная спектроскопия ЯМР позволяет получить представление о межмолекулярном взаимодействии молекул гостя и хозяина в супрамолекулярных комплексах. Для определения строения образующихся комплексов лигандов **33** и **34** с **HP-β-CD**, состав которых был рассчитан из данных спектрофлуориметрического титрования, были записаны двумерные спектры ЯМР. Анализ ROESY спектра *транс*-изомера лиганда **35** в присутствии циклодекстрина позволил выявить пары пространственно взаимодействующих протонов между составными компонентами комплекса. Согласно найденным кросс-пикам, протоны циклодекстрина H-5", H-3" и H-6" взаимодействуют с протонами H-2, H-3, H-4, H-5 ароматического ядра бензотиазольного фрагмента, протонами H-а и H-b двойной связи, а также протонами H-2' ароматического ядра краун-эфирного фрагмента лиганда (рис. 42а).

В ROESY спектре *транс*-изомера лиганда **34** в присутствии циклодекстрина найденные кросс-пики аналогичны кросс-пикам в спектре соединения **33**: протоны циклодекстрина H-5" и H-6" взаимодействуют с протонами H-4, H-5, H-7, H-8 ароматического ядра хинолинового фрагмента, протонами H-а и H-b двойной связи, а также протонами H-2', H-5', H-6' ароматического ядра краун-эфирного фрагмента лиганда (рис. 42б).



Рис. 42. a) ROESY спектр ЯМР транс-изомера лиганда **33** ($C_{33} = 3.00 \cdot 10^{-4}$ М) в присутствии 1.00·10⁻² М **HP-***β*-**CD** в D₂O; б) ROESY спектр ЯМР транс-изомера лиганда **34** ($C_{34} = 2.00 \cdot 10^{-4}$ М) в присутствии 1.00·10⁻² М **HP-***β*-**CD** в D₂O.

Наличие перечисленных кросс-пиков свидетельствует о том, что в условиях эксперимента (т.е. при 20-ти кратном избытке циклодекстрина) образуются комплексы состава 2:1. Идентифицировать в растворе комплексы состава 1:1 методом спектроскопии ЯМР нам не удалось ввиду недостаточной растворимости исходных лигандов 33 и 34 при меньшем избытке циклодекстрина в растворе (5-ти кратном), необходимого для В 2:1 преимущественного образования данного вида комплекса. комплексе гидроксипропильные группы молекул циклодекстрина должны быть ориентированы в противоположные стороны, что облегчает их гидратацию в воде. Действительно, наличие кросс-пиков протонов 8" гидроксипропильных групп циклодекстрина с протонами бензокраун-эфирных фрагментов лигандов 33 и 34 в *транс*-форме (рис. 42) позволяет предположить, что в комплексе молекулы хозяева и гостя ориентированы таким образом.

Комбинация кросс-пиков, свидетельствующая о взаимодействии протонов циклодекстрина с протонами молекулы гостя, в ROESY спектре *цис*-формы лигандов **33** и **34** в присутствии циклодекстрина аналогична той, что была для *транс*-формы лигандов (рис. 43). Так наблюдаются кросс-пики протонов циклодекстрина H-5", H-3" и H-6" с протонами H-2, H-5 ароматического ядра бензотиазолиевого фрагмента, протонами H-а и H-b двойной

связи, а также протонами H-3' ароматического ядра краун-эфирного фрагмента лиганда. Схожая комбинация кросс-пиков наблюдалась и в спектре *цис*-формы лиганда **37** в присутствии циклодекстрина **HP-β-CD**.



Рис. 43. В) ROESY спектр ЯМР лиганда **33** в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ М **HP-** β -**CD** (C₃₃ = $3.00 \cdot 10^{-4}$ М) после облучения светом с λ =365 нм в D₂O; б) ROESY спектр ЯМР лиганда **34** в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ М **HP-** β -**CD** (C₃₄ = $2 \cdot 10^{-4}$ М) после облучения светом с λ =365 нм в D₂O.

Предполагается, что в данном случае наличие перечисленных кросс-пиков является следствием того, что молекулы стирилбензотиазола **33** и стирилхинолина **34** в *цис*-форме принимают изогнутые структуры и их протоны становятся более доступными для взаимодействия с протонами одной молекулы циклодекстрина. Изогнутая *цис*-форма лигандов не может образовывать комплексы состава 1:2 с **HP-β-CD** (как в случае *транс*изомеров) из-за стерических затруднений, возникающих при сближенном положении двух молекул циклодекстрина.

Наличие кросс-пиков протонов 8" гидроксипропильных групп **HP-β-CD** с протонами бензокраун-эфирных фрагментов лигандов **33** и **34** в *цис*-форме (рис. 43) позволяет предположить что, как и в случае *транс*-изомеров, в комплексе молекулы хозяева и гостя ориентированы таким образом, что гидроксипропильные группы **HP-β-CD** оказываются в непосредственной близости с бензокраун-эфирными фрагментами лигандов **33** и **34**, что позволяет объяснить наблюдаемые взаимодействия.

Образующиеся на последней стадии фототрансформации катионы не способны к взаимодействию с молекулами циклодекстрина, что было доказано 2D ЯМР-спектроскопией. В полученных ROESY спектрах кросс-пиков, свидетельствующих о взаимодействии протонов **HP-β-CD** и продуктов фотоциклизации **35** и **36**, обнаружено не было (рис. 44).



Рис. 44. a) ROESY спектр ЯМР продукта фотоциклизации **35** лиганда **33** ($C_{35} = 3.00 \cdot 10^{-4}$ M) в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ M **HP-β-CD** в D₂O; б) ROESY спектр ЯМР продукта **36** фотоциклизации лиганда **34** ($C_{36} = 2.00 \cdot 10^{-4}$ M) в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ M **HP-β-CD** в D₂O.

Для установления строения продуктов фотоциклизации был проведен детальный анализ структуры гетероароматических катионов, образующихся в ходе фотореакции. Как видно из схемы 31, циклические продукты **35a** и **35b**, а также **36a** и **36b** должны быть легко различимы по спектрам ¹H и ROESY.



В случае циклического продукта **35а** в спектре ¹Н ЯМР следует ожидать появления синглетных сигналов от двух протонов фенильного фрагмента в положениях 3' и 6', а в ROESY спектре присутствовать кросс-пики протонов H-5 \leftrightarrow H-3' и H-6' \leftrightarrow H-b (схема 31). Для второго возможного продукта **35b** в спектре будут проявляться два дублета от протонов в положениях 2' и 3' и взаимодействие протонов бензольного ядра H-4 \leftrightarrow H-5 с протонами краун-эфира. Как показывает эксперимент, реализуется процесс образования продукта **35a** с участием атома азота (рис. 40в, 45).



Рис. 45. ROESY спектр ЯМР продукта **35** фотоциклизации лиганда **33** ($C_{35} = 3.00 \cdot 10^{-4}$ M) в присутствии 1.00·10⁻² M **HP-β-CD** в D₂O (ароматическая часть).

Аналогичные рассуждения были использованы для установления структуры гетероароматического катиона **36**. Анализ ¹Н и ROESY спектров ЯМР подтвердил образование продукта **36а**, для которого наблюдалось появления синглетных сигналов двух протонов фенильного фрагмента в положениях 2' и 5', а также кросс-пики протонов H-8↔H-5' и H-2'↔H-b в ROESY спектре (схема 32, рис. 41в, 46).

Схема 32





Рис. 46. ROESY спектр ЯМР продукта **36** фотоциклизации лиганда **34** ($C_{36} = 2.00 \cdot 10^{-4}$ M) в присутствии $1.00 \cdot 10^{-2}$ M **HP-β-CD** в D₂O (ароматическая часть).

Таким образом, экспериментально было подтверждено, что воздействие света приводит к разрушению супрамолекулярных ансамблей циклодекстрин–лиганд и самопроизвольному высвобождению циклического продукта из полости хозяина. Важной особенностью данной реакции является образование продукта фотоциклизации с участием С-N связи со 100%-ной конверсией. Образующиеся в ходе фотооблучения полиароматические катионы обладают положительными зарядами на атомах азота, что придает им все необходимые свойства для комплексообразования с кукурбитурилами.

3.4.3. Исследование реакции окислительной фотоциклизации в присутствии молекулхозяев

Как было сказано ранее, изменение способности к комплексообразованию одновременно с протеканием фотохимической реакции может быть использовано для получения фотоуправляемых молекулярных реакторов и систем переноса молекул в процессе фотохимического превращения. Поэтому поиск наиболее выгодных условий фотохимической реакции лиганда в присутствии обоих молекул-хозяев (**CB**[7] и **HP-**β**-CD**), при которых выход конечного продукта будет максимальным, представляет наибольший интерес. Данные исследования были выполнены на примере лиганда **33**.

Для того чтобы начать исследования со сложной тройной системой, первоначально было решено подобрать условия для проведения фотохимической реакции свободного *транс*-изомера **33**. В ходе эксперимента варьировались длина волны облучения, природа растворителя (использовались полярные, неполярные, протонные и апротонные растворители) и присутствие молекул-хозяев. Результаты исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5. Параметры реакции фотоциклизации в зависимости от условий: длины волны (диапазона) облучения, присутствия молекул-хозяев, растворителя. Концентрации исходных реагентов: $C_{33} = 4 \cdot 10^{-5} M$, $C_{CB[7]} = 4 \cdot 10^{-3} M$ и $C_{HP-\beta-CD} = 4 \cdot 10^{-3} M$.

Система: лиганд, растворитель, присутствие молекул-хозяев	Облуче- ние, длина волны (фильтр)	Врем	ия протекания ре	Соотношение оптических плотностей лиганд/продукт в максимуме поглощения		
		Начало образова- ния продукта 35 , мин	Образование максим. количества продукта 35 , мин	Начало разрушения продукта 35 , мин	<i>Транс-</i> форма/ продукт	<i>Цис-</i> форма/ продукт
33 – H ₂ O	Полный свет Нg лампы	2	24	30	1.9 1.42:0.77	0.9 0.71:0.77
33 - H ₂ O – HP-β-CD	- -	4	30	34	2.3 1.41:0.62	$1.1 \\ 0.67:0.62$
33 – H ₂ O	313 нм	Переход транс-цис > 120 мин	∞	œ	(1.51)	(0.79)
33 – H ₂ O	365 нм	110	240	250	1.7 1.44:0.87	0.6 0.57:0.87
$33-\mathrm{H_{2}O}$	БС-3	15	30	40	1.3 1.51:1.14	0.6 0.67:1.14
33 – 90% H ₂ O- 10% CH ₃ CN	БС-3	15	50	55	1.3 1.54:1.19	0.6 0.71:1.19
33 – CH ₃ CN	БС-3	35	> 120	-	(1.55)	(0.912)
33 – H ₂ O	БС-4	10	25	30	1.3 1.47:1.10	0.6 0.62:1.10
33 – 90% H ₂ O- 10% CH ₃ CN	БС-4	15	40	45	1.3 1.55:1.19	0.6 0.70:1.19
33 – CH ₃ CN	БС-4	35	> 120	-	(1.55)	(0.92)
$33 - \mathrm{H}_2\mathrm{O}$	БС-7	15	37	40	1.6 1.42:0.91	0.6 0.55:0.91
33 – 50% H ₂ O- 50% CH ₃ CN	БС-7	40	> 120	-	(1.47)	(0.65)
$33 - CH_3CN$	БС-7	> 60	-	-	(1.45)	(0.80)
33 – EtOH	БС-7	> 60	-	-	(1.54)	(0.76)
33 – 50% H ₂ O- 50% EtOH	БС-7	80	-	-	(1.60)	(0.69)
33 – ДМСО	БС-7	25	35	40	4.0 1.45:0.36	2.3 0.83:0.36

Система: лиганд, растворитель, присутствие молекул-хозяев	Облуче- ние, длина волны (фильтр)	Bper	мя протекания ре	Соотношение оптических плотностей лиганд/продукт в максимуме поглощения		
		Начало образова- ния продукта 35 , мин	Образование максим. количества продукта 35 , мин	Начало разрушения продукта 35 , мин	<i>Транс-</i> форма/ продукт	<i>Цис-</i> форма/ продукт
33 – Диоксан	БС-7	> 60	-	-	(1.55)	(0.89)
33 - H ₂ O	БС-14	15	37	40	1.4 1.46:1.04	0.6 0.61:1.04
33 – 90%H ₂ O- 10% CH ₃ CN	БС-14	35	> 60	-	(1.54)	(0.92)
$33 - CH_3CN$	БС-14	50	> 60	-	(1.45)	(0.82)
33 – Этиленгликоль	БС-14	> 65	-	-	(1.43)	(0.68)
33 - H ₂ O –HP-β-CD	БС-14	> 50	-	-	(1.44)	(0.55)
33 - H ₂ O –HP-β-CD	БС-7	50	> 60	-	(1.47)	(0.53)
33 - H ₂ O	БС-8 (2 фильтра)	50	68	80	1.5 1.38:0.90	0.7 0.60:0.90
33 – фосфатный буферный раствор	БС-4	15	30	34	1.3 1.41:1.10	0.6 0.65:1.10
33 - фосфатныйбуферный раствор –HP-β-CD	БС-4	45	120	130	1.4 1.45:1.02	0.6 0.64:1.02
33 - фосфатный буферный раствор – СВ[7]	БС-4	25	85	90	1.8 1.69:0.96	1 0.97:0.96
33- фосфатный буферный раствор – НР-в-СD - СВ[7]	БС-4	45	155	165	1.7 1.47:0.85	0.9 0.78:0.85

Согласно полученным данным, наибольшее количество фотопродукта **35** образуется в воде при облучении раствора **33** со светофильтром БС-4. Данный светофильтр пропускает свет с длиной волны более 300 нм (рис. 47). Облучение полным светом ртутной лампы приводит к уменьшению выхода продукта реакции за счет разрушения облучаемого лиганда под действием жёсткого ультрафиолета.

Использование других светофильтров, таких как БС-7, БС-8, комбинации фильтров для выделения длины волны $\lambda = 365$ нм, поглощающих большую часть коротких УФ-лучей (до 350 нм), приводит к увеличению времени протекания фотоциклизации. Так, образование циклического продукта **35** при облучении полным светом в воде начинается через 2 минуты, при облучении фильтром БС-4 – через 10 минут, фильтром БС-3 и БС-7 – через 15 минут, комбинацией фильтров с $\lambda = 365$ нм – через 110 минут. Таким образом, длина волны облучения существенным образом влияет на скорость образования продукта, а также на его выход.


Рис. 47. Спектры поглощения светофильтров БС-7, БС-14, БС-8, БС-3, БС-4, 2 фильтра БС-8, комбинация фильтров с λ=365 нм.

Растворитель также оказывает существенное влияние на протекание реакции фотоциклизации. Наибольший выход продукта достигается при использовании воды в качестве растворителя. Применение водно-спиртовой или водно-ацетонитрильной смеси приводит к значительному уменьшению скорости протекания фотоциклизации. Например, в 10% водно-ацетонитрильном растворе при использовании оптимального светофильтра БС-4 время начала образования электроцикла **35** увеличивается в 1.5 раза, а в чистом ацетонитриле – в 3.5 раза по сравнению с чистой водой. Использование таких растворителей как диметилсульфоксид или диоксан приводит к разрушению соединения и уменьшению образования продукта фотоциклизации, даже с применением светофильтра БС-7, поглощающего большую часть жесткого УФ-света (до 350 нм).

Таким образом, были установлены следующие оптимальные условия для изучения протекания реакции фотоциклизации 2-стрилбензотиазола **33** в присутствии двух молекулхозяев (**CB**[7] и **HP-β-CD**): растворитель – вода, облучение – светофильтр БС-4.

Проведение фотохимических превращений в тройной системе требует соблюдения определенных условий. Большое значение имеют концентрации молекул-хозяев. Необходимо подобрать соотношения компонентов таким образом, чтобы циклодекстрин образовывал комплекс с исходным лигандом **33**, а кукурбит[7]урил – с продуктом его фотоциклизации **35** в растворе. Согласно расчетным данным, полученным на основе спектрофотометрического (в случае **35**) или спектрофлуориметрического (в случае **33**) титрования (см. раздел 3.4.1),

необходим 50-кратный избыток каждого из хозяев, если учесть, что исходная концентрация лиганда **33** равна $C_{33}=2\cdot10^{-5}$ М. Подробная методика приготовления образцов приведена в экспериментальной части.

В процессе эксперимента было обнаружено, что раствор кукурбит[7]урила с расчетной концентрацией $2 \cdot 10^{-3}$ М имеет pH = 3.5. При данном значении pH происходит протонирование молекулы лиганда **33**, что детектируется по изменению спектров поглощения: максимумы поглощения значительно смещаются в видимую область спектра. Поскольку ранее мы установили, что циклодекстрин не образует комплексы с положительнозаряженными частицами, то были вынуждены использовать для исследований в качестве растворителя буферный раствор, чтобы создать нейтральное значение pH. Для работы был выбран фосфатный буферный раствор (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 10 *м*M) с pH = 7.0. Чтобы исключить влияние буферного раствора на протекание реакции фотоциклизации, раствор соединения **33** был облучен непосредственно в буферном растворе, а наблюдаемые спектральные изменения сопоставлены с изменениями, происходящими с соединение **33**, когда в качестве растворителя использовалась чистая вода. В буферном растворе при облучении лиганда **33** со светофильтром БС-4 не наблюдалось значительных отклонений в выходе продукта **35** или скорости его образования по сравнению с облучением в воде (табл. 5).

Присутствие в растворе молекул-хозяев (циклодекстрина или кукурбитурила) играет важную роль в образовании продукта фотоциклизации. Поэтому в дальнейшем было изучено влияние каждого из хозяев в отдельности и совместно на протекание реакции фотоциклизации. Добавление **HP-β-CD** увеличивает время начала образования продукта фотоциклизации при облучении лиганда **33** со светофильтром БС-4 в буферном растворе, но при этом и замедляет его разрушение, не уменьшая выхода. Это может быть обусловлено тем, что молекула хозяина действует как внутренний фильтр и поглощает УФ-свет, способствующий разрушению продукта. Кроме того, комплексообразование также вносит свой вклад в данный процесс. Как было установлено ранее с помощью оптической и ЯМР-спектроскопии, циклодекстрин образует комплексы как с *транс*- так и с *цис*-формой лиганда **33**. Инкапсулирование молекул лиганда **33** в молекулярные ячейки циклодекстрина не только защищает их от УФ-облучения, но и возможно способствует дополнительной стабилизации комплекса с *цис*-изомером, что и приводит к увеличению времени протекания процесса.

Добавление **CB**[7] в тех же условиях (светофильтр БС-4, буферный раствор), напротив, уменьшает время образования продукта фотоциклизации **35**, уменьшая его выход и не

увеличивая скорость его деградации. В данном случае хозяин не образует комплекса с исходным лигандом **33**, а только с продуктом реакции **35**. Поэтому дополнительная стабилизация с *цис*-изомером **33**, как в случае комплекса с циклодекстрином, отсутствует и не препятствует ускорению фотохимического процесса. Инкапсулирование молекул продукта **35** кукурбитурилом, поглощающим УФ-свет, также может защищать его от разрушения при облучении, тем самым замедляя побочный процесс фотодеградации.

При облучении лиганда **33** в смеси двух хозяев увеличивается время образования продукта **35** и снижается его выход, что обуславливается наличием в растворе и циклодекстрина и кукурбитурила одновременно. Наблюдаемые изменения являются аддитивными по сравнению с двумя предыдущими случаями, когда в растворе присутствует только один хозяин.

Таким образом, проведенные исследования показали возможность протекания окислительной фотоциклизации лиганда **35** в смеси двух молекул-хозяев. Селективное связывание исходного лиганда и продукта его фотоциклизации с определенным хозяином было подтверждено комбинацией физико-химических методов: оптической спектроскопией и спектроскопией ЯМР. Каждое из описанных соединений и их комплексов с молекуламихозяевами обладает характеристичным положением максимумов в спектрах поглощения. Поэтому использование электронной спектроскопии дает прямую информацию, в какой форме находится молекула лиганда **35** в процессе облучения. Так, например, положение максимума поглощения циклического продукта в тройной смеси соответствует положению максимума поглощения перхлората продукта при титровании его кукурбитурилом, что доказывает его связывание с данной молекулой-хозяина (табл. 6).

Для дополнительного доказательства того факта, что в присутствии двух молекулхозяев продукт фотоциклизации образует комплекс именно с кукурбитурилом, был получен протонный спектр ЯМР тройной смеси перхлората соединения **35** в присутсвии обоих хозяев. Как видно из рисунка 48, химические сдвиги сигналов протонов соединения **35** при пятикратном избытке, а также в смеси **CB**[7] и **HP-β-CD**, полностью соответствуют друг другу. Наблюдается аналогичная комбинация сильнопольных и слабопольных сдвигов сигналов протонов. Все это однозначно указывает на то, что в присутствии двух молекулхозяев исходный лиганд **33** селективно образует комплекс с циклодекстрином. А по мере протекания фотоциклизации положительно-заряженные молекулы фотопродукта покидают полость циклодекстрина и связываются с молекулами кукурбитурила, образуя новые супрамолекулярные ансамбли. Добавление избытка катионов бария к системе **35-CB**[7]

приводит к разрушению комплексов, что отражается в изменении сдвигов и формы сигналов протонов лиганда: спектр становится более разрешенным и четким и приближен к исходному спектру лиганда в воде (рис. 48, г).

Таблица 6. Суммарные данные по поглощению и флуоресценции для лигандов **33-36** и их комплексов с **HP-β-CD** и **CB[7]** в водной среде.

Соединение	λ _{abs} (нм)	Δλ _{abs} (нм)	<i>є</i> ×10 ⁴ (л·моль ⁻ ¹ ·см ⁻¹)	$\log K (M^{-1} \text{ or } M^{-2})$	Δλ _{fl} (нм)	Δλ _{fl} (нм)	$\phi_{\rm fl}, 10^{-2}$
33	358	-	3.4	-	463	-	0.78
НР-β-СД-33	362	4	3.4	$log K_{11} = 3.58 \pm 0.01$ $log K_{21} = 4.70 \pm 0.15$	445	-18	7.78
CB[7]-33	358	0	3.4	-	-	-	-
HP-β-CD-33, CB[7]	362	4	3.4	-	-	-	-
Цис-33	353	-	1.45	-	-	-	-
HP-β-CD- <i>цис</i> - 33	357	4	1.45	-	-	-	-
СВ[7]- и- <i>цис</i> - 33	353	0	1.45	-	-	-	-
НР-β-CD- <i>цис</i> - 33 и CB[7]	357	4	1.45	-	-	-	-
35	399	-	1.5	-	442	-	2.66
CB[7]-35	404	5	1.1	$\log K_{11} = 3.14 \pm 0.01$	439	-3	2.53
НР-β-СD и 35	399	0	1.5	-	-	-	-
СВ[7]-35 и	404	5	1.1	-	-	-	-
HP-β-CD							
34	357	-	2.9	-	487	-	4.07
HP-β-CD-34	360	1	2.9	$\log K_{11} = 3.04 \pm 0.06$	460	-27	11.84
36	431	-	0.28	-	488	-	33.42
CB[7]-36	440	9	0.25	$\log K_{11} = 2.47 \pm 0.15$	484	-4	33.21

 ϕ^{fl} – квантовый выход флуоресценции; $\Delta\lambda^{abs}$ (нм) = λ^{abs} (комплекс) – λ^{abs} (лиганд); $\Delta\lambda^{fl}$ (нм) = λ^{fl} (комплекс) – λ^{abs} (лиганд); $\Delta\lambda^{fl}$ (нм) = λ^{fl} (комплекс)



Рис. 48. ¹Н ЯМР спектры (600 МГц, D₂O) для а) свободного лиганда **35** (2.00·10⁻³ M); б) **35** в присутствии **CB**[7] (1.00·10⁻² M); в) **35** в присутствии **CB**[7] (2.00·10⁻³ M) и **HP-β-CD** (4.00·10⁻³ M); г) **35** в присутствии 1.00·10⁻² M **CB**[7] и 2.00·10⁻¹ M Ba(ClO₄)₂.

3.4.4. Исследование обратимости фотоактивной супрамолекулярной системы

На заключительном этапе исследований мы провели ряд экспериментов для дальнейшего расширения возможностей функционирования полученной молекулярной системы. Важно отметить, что наибольшим практическим значением обладают обратимые молекулярные системы, в которых возможно возвращение в исходное состояние. Такие системы могут работать циклически, что расширяет их потенциальные области применения. В разработанной нами системе фотохимическая циклизация лиганда является необратимой реакцией. Для придания системе лабильности были применены основные приёмы индуцированного распада инклюзивных комплексов, примеры которых были продемонстрированы в предыдущих разделах (см. раздел 3.3.2.1). Так, исходный комплекс с циклодекстрином может подвергаться диссоциации при добавлении в раствор кислоты, а конечный комплекс продукта фотоциклизации 22 с кукурбитурилом – избытка катионов бария.

Исследование обратимости комплексообразования лигандов **33** *и* **34** *с* **HP-β-CD**. Для решения поставленной задачи были изучены изменения в спектрах поглощения и испускания лигандов **33** и **34**, а также их протонированных форм **33**-H⁺ и **34**-H⁺, происходящие при добавлении **HP-β-CD** (рис. 49).



Рис. 49. а) Спектры поглощения **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M); **33**-HP- β -CD ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_1 = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M); б) спектры флуоресценции **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M); **33** ·HP- β -CD ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M); **33** ·HP- β -CD ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **33** ($C_{33} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1}$ M), $\lambda_{exc} = 358$ нм; в) спектры поглощения **34** ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M); **34** ·HP- β -CD ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2}$ M); **34**

 $(C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M})$ в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ M}$) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ M}$); **34** ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ M}$); г) спектры флуоресценции **34** ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$); **34** ·HP-β-CD ($C_{37} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ M}$); **34** ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ M}$) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ M}$); **34** ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ M}$) и $C_{HP-\beta-CD} = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ M}$); **34** ($C_{34} = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) в присутствии HClO₄ ($C_{HClO4} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ M}$), $\lambda_{B036} = 357 \text{ HM}$.

Согласно полученным данным для осно́вных форм лигандов **33** и **34** наблюдаются характерные для образования инклюзивных комплексов с **HP-\beta-CD** спектральные изменения: гипсофлорный сдвиг максимума в спектрах испускания и разгорание флуоресценции. В противоположность этому, изменения спектральных откликов при добавлении **HP-\beta-CD** в раствор протонированных форм **33**-H⁺ и **34**-H⁺ не происходило. Таким образом, результаты исследований наглядно демонстрируют, что добавление хлорной кислоты в раствор инклюзивных комплексов приведет к их диссоциации на исходные компоненты: в данном случае на протонированный лиганд и свободный циклодекстрин. Стоит отметить, что этот процесс является обратимым, так как добавление основания и депротонирование приведёт к восстановлению изначальных комплексов.

Исследование обратимости комплексообразования лигандов 35 и 36 с CB[7]. Как видно из рисунка 50а, в взаимодействие лиганд-кукурбитурил отражается в небольшом сдвиге полосы испускания в длинноволновую область спектра и снижении интенсивности оптического сигнала. Добавление катионов бария к растворам комплексов 35-CB[7] и 36-CB[7], наоборот, восстанавливает интенсивность флуоресценции и смещает максимум полосы испускания к значениям, близким к значениям для исходных свободных лигандов (рис. 506,г).



Длина волны, нм Рис. 50. а) Спектры флуоресценции **35** при добавлении CB[7], $C_{35} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 1 \div 200 \times 10^{-4}$ M в воде, $\lambda_{exc} = 399$ нм; б) спектры флуоресценции **35**-CB[7] при добавлении Ba(ClO₄)₂, $C_{35} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 1.00 \cdot 10^{-3}$ M, $C_{Ba(ClO4)2} = 0 \div 1000 \cdot 10^{-4}$ M в воде, $\lambda_{exc} = 378$ нм; в) спектры флуоресценции **36** при добавлении CB[7], $C_{36} = 4.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 0 \div 100 \cdot 10^{-4}$ M в воде, $\lambda_{exc} = 406$ нм; г) спектры флуоресценции **36**-CB[7] при добавлении Ba(ClO₄)₂, $C_{36} = 4.0 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{CB[7]} = 1.00 \cdot 10^{-3}$ M, $C_{Ba(ClO4)2} = 0 \div 200 \cdot 10^{-4}$ M в воде, $\lambda_{exc} = 406$ нм.

Разрушение инклюзивных комплексов **35**-CB[7] и **36**-CB[7] было также изучено посредством спектроскопии ЯМР. Было обнаружено, что добавление перхлората бария в растворы комплексов приводит к значительным изменениям в протонных спектрах: резонансные сигналы всех ароматических протонов становятся гораздо более разрешенными и сдвигаются к своим изначальным значениям (рис. 48, 51). Проведенные исследования доказывают диссоциацию исклюзивных комплексов на основе кукурбитурилов за счет введения в раствор катионов бария.



Рис. 51. ¹Н ЯМР спектры (600 МНz, D₂O) для а) свободного лиганда **36** (1.00·10⁻³ M); б) **36** в присутствии **CB**[7] (1.00·10⁻³ M); в) **36** в присутствии CB[7] (5.00·10⁻³ M); г) **36** в присутствии 5.00·10⁻³ M **CB**[7] и 1.00·10⁻¹ M Ba(ClO₄)₂.

Таким образом, предложенная управляемая молекулярная система, состоящая из одной молекулы-гостя и двух молекул-хозяев, действительно была реализована в соответствии со схемой 33. В ходе протекания фотореакций наблюдается перестройка системы из одного инклюзивного комплекса в другой. Протекающие процессы легко детектируются с использованием оптической и ЯМР спектроскопии, поскольку все промежуточные компоненты имеют характеристичное расположение полос поглощения и флуоресценции, а также сигналов протонов в спектрах ¹Н ЯМР. В заключение также стоит отметить, что разработанная нами система уже нашла применение для создания фотоуправляемой интеркаляции ДНК [366].





4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Приборы и материалы

Реагенты для синтеза кукурбитурила и его производных (гликольурил, параформ, неорганические кислоты, Fisher Scientific) использовались без дополнительной очистки. Гидроксипропил-β-циклодекстрин (Aldrich) использовали без дополнительной очистки. Перхлорат бария (Ba(ClO₄)₂, Aldrich) высушивали в вакууме при 240°C до постоянной массы.

Использованные в работе краунсодержащие 2-стирилбензотиазол **33** и 2-стирилхинолин **34** были синтезированы в лаборатории ЛФСМС №107 ИНЭОС РАН в соответствии с методиками, описанными в литературе [367-368]. Соединение **28** было получено по методике [369] на факультете Химии и фармации Университета Софии (Болгария), в рамках совместных исследований.

В работе для проведения спектральных исследований и для приготовления растворов были использованы следующие растворители: ацетонитрил (Panreac), диметилсульфоксид (ACROS ORGANICS), диоксан (ACROS ORGANICS), этанол (ACROS ORGANICS), этиленгликоль (ACROS ORGANICS). Для изучения комплексообразования с кукурбитурилами и циклодекстринами использовалась деионизированная вода, прошедшая комплексную систему очистки TKA Smart2Pure. Все работы с растворами фотоактивных моно- и бисстириловых красителей проводились в темноте при красном свете ламп.

Спектры ЯМР ¹Н были зарегистрированы на спектрометрах, работающих на частотах 400, 500 или 600 МГц для ¹Н и 100, 125 или 150 МГц для ¹³С спектров. Химические сдвиги ядер ¹Н определены от остаточных сигналов растворителя (CD₃CN или D₂O) и пересчитаны к внутреннему стандарту (TMC). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовалась двумерная методика gs-COSY с импульсными полевыми градиентами. Для структурных отнесений были использованы фазочувствительные gs-NOESY или gs-ROESY 2D-методики. Для исследований использовали растворы образцов в дейтерированной воде и ацетонитриле.

Электронные спектры поглощения измерялись на двухканальных спектрофотометрах «Varian-Cary 100» и «Specord-M40». Регистрация электронных спектров поглощения при непрерывном облучении образцов проводилась при помощи высокоскоростного оптоволоконного спектрометра «AvaSpec-2048-USB2, Avantes BV».

Спектры флуоресценции регистрировались на спектрофлуориметре «Fluorolog 3-221, Jobin Yvon-Spex». Наблюдаемая флуоресценция детектировалась под прямым углом относительно пучка возбуждения. Измеренные спектры флуоресценции были скорректированы по отношению к чувствительности измеряющего фотоэлектронного умножителя (ФЭУ).

Масс-спектры с ионизацией при электрораспылении (метод ИЭР) были получены на масс-спектрометре «Agilent 1100» серии LC/MSD с прямым вводом образца в область ионизации. Растворы для исследований состава комплексов красителей с CB[7] были приготовлены в деионизованной воде при различном соотношении краситель/CB[7]. Оптимальная скорость потока составляла 400 мл/л. Потенциалы ионизации на входе и выходе были постоянны и равнялись 3.5 кВ и 10 кВ, соответственно. Температура газовой фазы 150°C. Расчет изотопного состава комплексов производился, используя Molecular Weight Calculator, Version 6.37 [Matthew Monroe, Molecular Weight Calculator, Version 6.37].

4.2. Синтез кукурбитурилов и лигандов



Кукурбит[7]урил, СВ[7]. Смесь гликольурила (10.2 г, 72 ммол) и параформальдегида (4.42 г, что 147 ммол) измельчают в агатовой ступке в тонкий порошок в течение 10 минут, после чего переносят в круглодонную колбу на 100 мл. В колбу по частям при перемешивании вносят 6 мл концентрированной соляной кислоты, тщательно размешивая реакционную массу стеклянной палочкой до однородного

состояния. Горло колбы закрывают септой, которую тщательно

фиксируют медной проволокой, после чего колбу помещают в баню, нагретую до 100°С и продолжают нагревание в течение 15 часов. Далее баню убирают и дают колбе остыть до комнатной температур, после чего её вскрывают и вносят ещё 6 мл соляной кислоты. Полученную суспензию медленно вносят в 200 мл дистилированой воды при интенсивном перемешивании, при этом образуется белый осадок. Перемешивание продолжают в течение получаса после окончания прибавления суспензии, после чего отфильтровывают осадок, промывают его ещё 100 мл воды, собирают фильтрат. Фильтрат упаривают на роторном испарителя до половины его объёма. Полученный концентрат медленно вносят в 500 мл метанола, при этом образуется белый осадок, который отфильтровывают, промывают на фильтре метанолом, сушат под вакуумом. Полученный белый порошок вносят в 100 мл

тёплой смеси воды и глицерина в соотношении 80:20 при перемешивании. Полученную суспензию выдерживают при 70°С при перемешивании в течение получаса, затем фильтруют горячей. Фильтрат медленно приливают к 500 мл ацетона при интенсивном перемешивании. При этом выпадает белый осадок. Перемешивание продолжают в течение часа после окончания прибавления водно-глицериновой смеси для завершения процесса формирования осадка. Далее полученный осадок кукурбит[7]урила дополнительно очищают методом ионообменной хроматографии. Для этого в качестве носителя использовали ионообменную смолу Dowex 50WX2 200-400, элюент - смесь HCl и 88% водной муравьиной кислоты. В колонку высотой 25-30 см и диаметром 20 мм вносят предварительно обработанную водой и смесью 1.0 М соляной и 88% муравьиной кислот (1:1, по объёму) ионообменную смолу на высоту 20 см. Примерно 1 г полученного в процессе выделения осадка растворяют в минимально возможном количестве 0.6 М соляной кислоты и 88% водной муравьиной кислоты и наносят на колонку. Элюируют также смесью кислот: используются смеси 0.6 М HCl/88% HCOOH (200 мл), а далее градиентно 0.8 М (200 мл) – 1.0 М (200 мл). Фракции (не более 10-15 мл) собирают в пробирки, содержание продуктов смотрят по наличию сухого остатка в капле на матовом стекле. Анализ содержания продуктов проводят методом 1Н ЯМР, с использованием *n*-ксилилендиаммония в качестве пробы. Фракции, содержащие только чистый продукт собирают, объединяют и упаривают, сухой остаток дважды промывают метанолом для удаления избытка муравьиной кислоты, затем сушат под вакуумом в течение 24 часов. Получают примерно 0.5 г чистого кукурбит[7]урила. Т.пл. > 300°C. ¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 4.14 (д, 14 H, H(y), J=15.4), 5.44 (с, 14 H, H(z)), 5.69 (д, 14 Н, Н(х), Ј=15.4).



Гексамер гликольурила 3. Смесь гликольурила (7.1 г, 49.96 ммоль), парафомальдегида (2.5 г, 83.43 ммоль) и *п*ксилилендиаммония (0.68 г, 4.996 ммоль) помещают в 25 мл круглодонную колбу, в которую помещают мешалку. Твердые компоненты тщательно смешивают в течение нескольких

минут. Далее в колбу вносят 10 мл концентрированной соляной кислоты. Колбу закрывают септой, которую фиксируют медной проволокой, после чего содержимое колбы тщательно встряхивают в течение 30 секунд для того чтобы экспонировать твердые компоненты кислоте. Далее колбу помещают на баню, предварительно нагретую до 58°C и оставляют для протекания реакции на 3-5 дней. За это время в колбе образуется и оседает беловатый осадок.

Реакционную массу переносят в пробирки для центрифуги и центрифугируют в течение 5 минут при скорости 7600 об/мин при комнатной температуре. Прозрачный желтый супернатат декантируют и отставляют. Осадок в пробирке сушат под вакуумом в течение 24 часов. Далее сухой осадок (1.213 г, 1.092 ммоль) растворяют в 17 мл воды. Полученную гетерогенную смесь в центрифужной пробирке помещают на ультразвуковую баню и выдерживают в течение 10 минут, после чего достают и дают ей охладиться до комнатной температуры. Полученную белую гетерогенную смесь центрифугируют при 7200 об/мин в течение 10 минут, после чего супернатат декантируют в новую предварительно взвешенную пробирку. Далее в эту побирку вносят 5М водный раствор NaOH (1.65 мл, 8.22 ммоль), в результате чего выпадает белый осадок. Белую гетерогенную смесь помещают в ультразвуковую баню на 30 минут, далее дают смеси охладиться до комнатной температуры, после чего центрифугируют в течение 10 минут при 7200 об/мин. Супернатант декантируют и отставляют, а белый осадок (гексамер) промывают 0.1 М метанольным раствором NaOH (40 мл), затем центрифугируют 5 мин при 7200 об/мин. Супернатант декантируют, а осадок промывают метанолом (40 мл), затем центрифугируют 5 мин при 7200 об/мин. После этого осадок сушат в вакууме. Получают белый порошок (0.901 г, 0.926 ммоль, выход 10%). Т.пл. > 300°С. ¹Н NMR (400 MHz, D₂O): 5.82 (д, J= 15.6, 2H), 5.70-5.50 (м, 16H), 5.41 (д, J = 8.8, 2H), 5.38 (μ , J = 8.8, 2H), 4.41 (μ , J = 15.6, 2H), 4.22 (μ , J = 15.6, 4H), 4.12 (μ , J = 15.6, 4H).



Бензо-СВ[6], соединение 6. Смесь гексамера 3 (1.000 г, 1.028 ммоль) и фталевого альдегида (0.152 г, 1.131 ммоль) помещают в колбу, тщательно перемешивают и заливают 9 М серной кислотой (10 мл) и выдерживают при интенсивном перемешивании при

комнатной температуре в течение 36 часов. Реакционную массу медленно выливают в 100 мл метанола при интенсивном перемешивании, что приводит к выпадению белого осадка. Перемешивание продолжают в течение получаса после окончания прибавления всей реакционной смеси, после чего полученную суспензию разделяют центрифугированием при 7200 об/мин в течение 10 минут. Супернатат декантируют, а осадок сушат под вакуумом в течение 24 часов. Получают беловатый порошок (1.078 г), который вносят в 50 мл дистилированой воды и выдерживают при перемешивании 30 минут. Затем полученную суспензию центрифугируют в течение 5 мин при 7200 об/мин. Супернатант декантируют в круглодонную колбу, а осадок отбрасывают. Растворитель из супернатанта удаляют

упариванием, получают желтоватый порошок, который сушат под вакуумом. Далее его промывают метанолом (40 мл), центрифугируют 5 мин при 7200 об/мин. Супернатант декантируют, осадок сушат под вакуумом в течение 24 часов. Получают белый порошок (0.792 г, 0.74 ммоль), выход 72%. Т.пл. > 300°С. ИК (АТR, cm⁻¹): 1710s, 1457m, 1231m, 1182s, 961m, 792m, 756m. ¹H NMR (400 MHz, D₂O, >1 эквив. 4): 7.74 (м, 4H), 7.50 (с, свободный 4), 6.89 (с, 2H), 6.55 (с, 4H), 5.92 (д, J = 16.0, 2H), 5.80-5.59 (м, 12H), 5.30 (д, J = 8.8, 2H), 5.21 (д, J = 8.8, 2H), 5.12 (д, J = 9.6, 2H), 4.93 (д, J = 9.6, 2H), 4.58 (д, J = 16.0, 2H), 4.43 (с, 4H), 4.18 (с, свободный 4), 4.17 (д, J = 15.6, 4H), 4.00 (д, J = 15.2, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, D₂O, в качестве внутреннего стандарта использовали диоксан, 1 эквивалент 4): δ 156.9, 156.4, 155.7, 132.9, 132.1, 130.8, 129.9, 123.9, 71.6, 70.7, 70.0, 69.8, 65.6, 64.5, 53.1, 51.5, 50.9, 41.6 (получено 18 из 19 ожидаемых резонансных сигналов). ESI-MS: m/z 604.2 ([6•4]²⁺, [C₄₂H₃₈N₂₄O₁₂•C₈H₁₄N₂] ²⁺, рассчитано: 604.21).



2,3-нафталиндиальдегид и 2,3-антрацендиальдегид, 8 и 9.

Смесь фталевого альдегида (2 г, 15 ммоль), 2,5диметокситетрагидрофурана (2 г, 15 ммоль), уксусной кислоты (1 мл), воды (1.5 мл) и

пирролидина (100 мкл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционную массу охлаждают, красно-коричневый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10%-ной соляной кислотой (20 мл), водой (2×50 мл), метанолом (2×50мл), эфиром (2×50 мл) после чего тщательно сушат под вакуумом. Сухой осадок помещают в прибор для возгонки и включают нагревание. При 114°C собирают 2,3-нафталиндиальдегид, при 180°C – 2,3-антрацендиальдегид.

Получено: 2,3-нафталин-диальдегид (0.784 г, 28%), 2,3-антрацен-диальдегид (0.597 г, 17%).

2,3-нафталин-диальдегид: т. пл 131-132°С (132°С, [370]). ¹Н NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.66 (с, 2H, CHO), 8.49 (с, 2H), 8.08 (дд, J = 8.0, 2H), 7.77 (дд, J = 8.0, 2H), 7.27 (с, 2H).

2,3-антрацен-диальдегид: т. пл 216-217°С (217°С, [370]). ¹Н NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.69 (с, 2H, CHO), 8.67 (с, 2H), 8.50 (с, 2H), 8.14 (дд, J = 8.0, 2H), 7.79 (дд, J = 8.0, 2H).



Нафталин-СВ[6], соединение 10. Смесь гексамера (1.000 г, 1.028 ммоль) и 2,3нафталиндиальдегида (0.208 г, 1.131 ммоль) тщательно перемешивают и помещают в круглодонную колбу, в которую затем вносят мешалку и приливают при

перемешивании 5 мл концентрированной соляной кислоты. Колбу закрывют септой и выдерживают при комнатной температуре при перемешивании 24 часа. Желтую гетерогенную реакционую массу выливают в пробирку для цетрифуги и центрифугируют 5 мин при 7200 об/мин. Супернатант декантируют, а осадок промывают метанолом (40 мл), после чего снова центрифугируют в тех же условиях. Далее осадок сушат под вакуумом. Получают продукт в виде желтоватого порошка (0.951 г, 0.849 ммоль). Выход 83%. Т.пл. > 300°С. ИК (ATR, cm⁻): 1712s, 1464m, 1232m, 1182m, 961m, 795m, 758m. ¹Н NMR (400 MHz, D₂O, >1 эквив. 4): 8.27 (с, 2H), 8.10 (м, 2H), 7.75 (м, 2H), 7.49 (с, свободный 4), 7.04 (с, 2H), 6.56 (с, 4H), 5.91 (д, J = 16.0, 2H), 5.75-5.55 (м, 12H), 5.28 (д, J = 8.8, 2H), 5.19 (д, J = 8.8, 2H), 5.12 (д, J = 9.6, 2Н), 5.00 (д, J = 9.6, 2Н), 4.57 (д, J = 16.0, 2Н), 4.43 (с, 4Н), 4.18 (д, J = 15.2, 4H), 4.19 (с, свободный 4), 4.00 (д, J = 15.6, 4H). ¹³С NMR (125 MHz, D2O в качестве внутреннего стандарта использовали диоксан, >1 эквивалента **4**): 8 156.9, 156.4, 155.7, 133.6 (свободный 4), 133.5, 133.0, 130.3, 129.6 (свободный 4), 128.5, 127.3, 123.9, 71.6, 70.7, 70.0, 69.9, 69.8, 65.7, 64.7, 53.1, 51.5, 51.0, 42.7 (свободный **4**), 41.6 (получено 23 из 24 ожидаемых резонансных сигналов). ESI-MS: m/z 629.1 ([10•4]²⁺ ,C₄₆H₄₀N₂₄O₁₂•C₈H₁₄N₂, рассчитано: 629.22).



Диметилгликольурил, соединение 13. Диацетил (5 г, 58 ммоль) вносят в колбу с раствором мочевины (10,45 г, 174 ммоль) в 40 мл воды, после чего вносят туда 6 мл концентрированной соляной кислоты. Выдерживают при

о ¹³ интенсивном перемешивании 36 часов. Далее фильтруют, осадок на фильтре промывают водой (2×30 мл) и метанолом (2×35мл), сушат. Получают 5.53 г белого порошка, выход 56 %. Т.пл. > 170°С (с разложением). ¹Н NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.27 (с, 2H, NH), 7.19 (с, 2H, NH), 1.35 (с, 6H, CH₃).



Бисциклический эфир диметилгликольурила, соединение 14. Диметилгликольурил (5 г, 29 ммоль), 37% формалин (6.5 мл), воду (4 мл) и концентрированную соляную кислоту (13 мл) помещают в круглодонную колбу и выдерживают при интенсивном перемешивании 24 часа. Далее в колбу приливают еще 50 мл воды и выдерживают при перемешивании 10

часов. Полученный осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (2 ×30 мл) и метанолом (2×30 мл), сушат. Получают 4.79 г, выход 65 %. Т.пл. > 150°С (с разложением). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 5.57 (д, J = 11.1, 8H), 1.75 (с, 6H, CH₃).



Диметил-СВ[7], Ме₂СВ[7], соединение 15. Смесь гексамера гликольурила 3 (1.000 г, 1.03 ммоль) и йодида калия (0.230 г, 1.35 ммоль) растворяют в 9 М серной кислоте (5 мл), после чего прибавляют бисциклицеский эфир диметилгликольурила 14 (0.260 г, 1.03 ммоль). Далее колбу закрывают септой и помещают в баню, нагретую до 110°С и выдерживают 30 минут. Далее красную гомогенную реакционную массу выливают в пробирку для

центрифуги на 50 мл, в которую приливают 43 мл метанола и наблюдают выпадение белого осадка. Полученную суспензию выдерживают на УЗ бане в течение 5 минут, а затем центрифугируют 10 минут при 7600 об/мин. Супернатант декантируют, а к осадку приливают 45 мл ацетона, после чего снова помещают его на УЗ баню, где выдерживают до полного ресуспензирования, а затем снова центрифугируют 8 мин при 7200 об/мин. Супернатант сливают, а осадок сушат под вакуумом 12 часов. Сухой осадок анализируют методом 1Н ЯМР в присутствии *п*-ксилилендиаммония в качестве пробы. По ЯМР состав смеси примерно 50:50 CB[6]:Ме₂CB[7]. Осадок растворяют в 30 мл воды и выдерживают 5 мин на УЗ бане. К полученному раствору приливают 1.8 мл 1М водного раствора KI, после чего тщательно встряхивают колбу для интенсивного перемешивания. Колбу отставляют на 10 минут, за это время выпадает желтоватый осадок. Полученную смесь центрифугируют при 7200 об/мин в течение 10 минут. Супернатат вливают в 100 мл метанола, после чего центрифугируют в тех же условиях. Супернатант декантируют, осадок сушат под вакуумом. Осадок растворяют в 30 мл воды и, добавляют к полученому раствору активированный уголь (4 г) и выдерживают при перемешивании 24 часа. Раствор фильтруют от угля, а затем упаривают. Получают белый осадок (0.38 г, 0.321 ммоль, 31%). Т.пл. > 350°С. IR (КВг, ст⁻¹): 1733s, 1473m, 1321m, 1235m, 160

1193m, 1117m, 806m. ¹H NMR (400 MHz, D₂O, в виде комплекса Me₂CB[7]•3): 6.61 (с, 4H), 5.75-5.65 (м, 14H), 5.60-5.40 (м, 12H), 4.32 (д, J = 15.6, 4H), 4.26 (д, J = 15.6, 2H), 4.21 (д, J = 15.6, 4H), 4.16 (д, J = 15.6, 4H), 3.90 (с, 4H), 1.80 (с,6H). ¹³C NMR (125 MHz, D₂O, в качестве внутреннего стандарта использовали 1,4-диоксан,): δ 157.3, 157.1, 157.0, 156.1, 78.9, 72.0, 71.9, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 53.4, 53.0, 52.9, 49.2, 16.2. ESI-MS (гость – **4**): m/z 664 ([M•3+2H]²⁺). HR ESI-MS (гость – **4**): m/z 664.24531 ([Me₂CB[7]•3+2H]²⁺, C₅₂H₆₀N₃₀O₁₄²⁺, рассчитано: 664.24526).

N,N⁻-диизопропил-2,3-бутандиимин, соединение 17. В трехгорлую колбу на 1000 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром в токе азота помещают изопропиламин

(187 мл, 2320 ммоль). Колбу помещают на ледяную баню. Диацетил (10 г, 116 ммоль) растворяют в 300 мл сухого диэтилового эфира и медленно при перемешивании приливают в колбу. Полученную смесь выдерживают 30 мин при 0°С, после чего медленно прикапывают TiCl₄ (15.3 мл, 140 ммоль) в течение получаса таким образом, чтобы температура в колбе не поднималась выше 5-10°С. По окончании добавления тетрахлорида титана реакционную массу выдерживают при 0°С еще 30 минут, после чего баню убирают и дают колбе нагреться до комнатной температуре, после чего выдерживают реакцию при перемешивании еще 20 часов. Реакционную массу фильтруют, промывают на фильтре диэтиловым эфиром (3×250 мл). Фильтрат упаривают на роторном испарителе, после чего фильтруют полученный органический концентрат еще раз. Осадок на фильтре промывают эфиром (3×20 мл), после чего перегоняют при 34-39°С (0.02 мм.рт.ст.). Получают продукт в виде желтоватой слегка вязкой жидкости (12.29 г, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.78 (к, J = 4, 2H), 2.05 (с, 6H), 1.14 (д, J = 8, 12H).



7-хлоргептан-2,3-дион, соединение **18**. К раствору N,Nдиизопропил-2,3-бутандиимина **17** (10 г, 64.4 ммоль) в 150 мл свежеперегнанного ТГФ, охлажденного до 0°С, прибавляют ЛДА (38.8

мл, 77.6 ммоль) и выдерживают полученную смесь в течение 6 часов при 0°С. Далее прибавляют раствор 1-хлор-3-йодпропана (15.6 г, 76.4 ммоль) в 20 мл ТГФ и выдерживают реакционную массу при перемешивании при 0°С 10 часов. В реакционную массу приливают 1 М соляную кислоту (320 мл) и выдерживают 5 часов для завершения гидролиза. ТГФ удаляют на роторном испарителе, оставшийся водный слой экстрагируют дихлорметаном

 $(3 \times 300 \text{ мл})$. Объединенный органический слой последовательно промывают 1 н HCl (200 мл), водой (200 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл), а затем сушат над сульфатом натрия. Органический слой упаривают, после чего перегоняют (56-58°C, 0.05 мм. рт. ст.) Получают продукт в виде жёлтого масла (7.3 г, 44.9 ммоль, 69%). ИК (KBr, cm⁻¹): 2952w, 1715s, 1353w. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.54 (т, J =6.2, 2H), 2.78 (т, J = 6.9, 2H), 2.33 (с, 3H), 1.85-1.70 (м, 4H). 13 C NMR (100 MHz, CDCl 3): 198.6, 197.3, 44.4, 34.8, 31.7, 23.6, 20.3.



Соединение 19. К соединению 18 (9.4г, 57.8 ммоль) добавляют раствор мочевины (10.4 г, 173.4 ммоль) в 0.3 М соляной кислоте (50 мл), колбу закрывают септой, выдерживают при перемешивании при комнатной температуре 24 часа. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (2×30 мл) и ацетоном (2×30 мл), сушат сначала на

фильтре, а затем, под вакуумом 12 часов. Получают продукт **19** в виде белого порошка (10 г, 40.6 ммоль, 70 %). Т.пл.>194°С с разложением. IR (KBr, cm -1): 2952w, 1723s, 1677s, 1502m, 1174m, 1139w, 1046w. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.19 (c, 2H), 7.09 (c, 2H), 3.62 (т, J = 6.5, 2H), 1.75-1.65 (м, 2H), 1.65-1.60 (м, 2H), 1.55-1.45 (м, 2H), 1.34 (c, 3H), ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 159.6, 77.2, 75.5, 45.1, 34.5, 32.3, 21.5, 20.3 ppm. ESI-MS: m/z 247.1 ([M+H]⁺).



Соединение 20. В круглодонную колбу вносят смесь соединения 19 (5.00 г, 20.3 ммоль), 37%-ного раствора формалина (7.9 мл), воды (4.5 мл) и концентрированной соляной кислоты (15 мл), после чего закрывают колбу септой и выдерживают при перемешивании 24 часа. Далее в колбу вносят дополнительно 60 мл

воды и выдерживают при перемешивании еще 6 часов. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (200 мл) и этанолом (50 мл), после чего сушат под вакуумом. Получают соединение **20** в виде белого порошка (4.6 г, 13.9 ммоль, 68%). Т.пл. > 165°С с разложением. ИК (KBr, cm⁻¹): 3434m, 3013w, 2952w, 2882w, 1721s, 1475s, 1421s, 1388m, 1305m, 1245m, 1180m, 1146w, 1108w, 1063w, 1019m, 985w, 947w, 875w. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.53 (д, J = 11.1, 2H), 5.51 (д, J = 11.1, 2H), 4.82 (д, J = 11.1, 2H), 4.76 (д, J = 11.1, 2H), 3.61 (т, J = 6.2, 2H), 2.30-2.20 (м, 2H), 1.95-1.85 (м, 2H), 1.86 (с, 3H), 1.60-1.50 (м, 2H) ppm. ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): 157.6, 75.3, 73.5, 71.1, 70.8, 44.2, 31.9, 28.9, 21.4, 17.2 ppm. ESI-MS: m/z 331.1 ([M+H]⁺).



Соединение 21. К раствору N,N-диизопропил-2,3бутандиимина 17 (20 г, 119 ммоль) в 180 мл свежеперегнанного ТГФ, охлажденного до -78°С, в течение

1,5 часов прибавляют ЛДА (2.0 М, 137 мл, 274 ммоль) и выдерживают полученную смесь в течение 5 часов при -78°C в атмосфере азота. Далее прибавляют раствор 1-хлор-3-йодпропана (57.4 г, 280 ммоль) в 20 мл ТГФ и выдерживают реакционную массу при перемешивании при -78°C 15 часов. По истечении этого времени в реакционную массу приливают 1 М соляную кислоту (600 мл) и выдерживают 5 часов для завершения гидролиза. ТГФ удаляют на роторном испарителе, оставшийся водный слой экстрагируют дихлорметаном (3×160 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают 1 н HCl (60 мл), водой (120 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (120 мл), а затем сушат над сульфатом магния. Органический слой упаривают, после чего перегоняют (133-137°C, 0.08 мм. рт. ст.) Получают продукт в виде оранжевого масла (22.5 г, 94.1 ммоль, 79%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 3.55 (т, J = 6.3, 4H), 2.79 (т, J = 7.1, 4H), 1.85–1.70 (м, 8H). ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): 198.9, 44.4, 35.1, 31.7, 20.2. ESI-MS: m/z 241 ([M + H]⁺, рассчитано для $C_{10}H_{17}^{35}$ Cl⁻³⁷ClO₂⁺, 241.17554).



Соединение 22. В круглодонную колбу вносят 70 мл бензола, снабжают колбу насадкой Дина-Старка и нагревают бензол до кипения в атмосфере азота. Через час в колбу вносят 21 (8.00 г, 33.5 ммоль), мочевину (10.0 г, 167 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3.00 мл, 39.2 ммоль). Смесь

выдерживают при кипячении в атмосфере азота в течение 5 часов, после чего нагревание снимают и дают колбе остыть до комнатной температуры. Далее в колбу приливают 200 мл этанола, при этом выпадает осадок, который отфильтровывают. Осадок на фильтре промывают этанолом (3×100 мл), после чего сушат под вакуумом. Получают белый порошок (3.21 г, 9.94 ммоль. 30%). Т.пл. 220-222°C. ИК (ATR,cm⁻¹): 3206m, 2955w, 1669s, 1497m, 1459m, 1306w, 1174m, 1108m, 1063m, 1007w. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.16 (c, 4H), 3.63 (т, J = 6.7, 4H), 1.73 (к, J = 6.7, 4H), 1.70–1.45 (м, 8H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 159.8, 77.6, 45.1, 34.0, 32.4, 20.1. ESI-MS: m/z 323 ([M + H]⁺). HR-MS: m/z 323.1056 ([M + H]⁺, рассчитано для $C_{12}H_{21}^{35}Cl_2N_4O_2^+$, 323.10416).



Соединение 23. В круглодонную колбу вносят смесь соединения 22 (8.80 г, 27.2 ммоль), 37%-ного раствора формалина (11.0 мл, 147 ммоль), и соляной кислоты (9М, 26 мл), после чего закрывают колбу септой и выдерживают при перемешивании 20 часов. Далее в колбу вносят

дополнительно 150 мл воды и выдерживают при перемешивании еще 24 часа. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (3×100 мл) и этанолом (50 мл), после чего сушат под вакуумом. Получают соединение **23** в виде серого порошка (10.4 г, 25.8 ммоль, 94%). Т.пл. 134–137°С. ИК (ATR, cm 21): 2950w, 1718s, 1419s, 1236m, 1173s, 1011s, 891s, 722s. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 5.52 (д, J = 11.4, 4H), 4.75 (д, J = 11.4, 4H), 3.60 (т, J = 6.2, 4H), 2.30–2.20 (м, 4H), 1.95–1.85 (м, 4H), 1.65–1.50 (м, 4H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): 158.1, 75.7, 71.3, 44.4, 32.1, 28.7, 21.6. ESI-MS: m/z 407 ([M + H]+). HR-MS: m/z 407.1233 ([M + H]⁺, рассчитано для $C_{16}H_{25}^{35}Cl_2N_4O_4^+$, 407.12528).



Соединение 24. Соединение 23 (3.00 г, 7.37 ммоль) и Na₂SO₃ (4.60 г, 36.8 ммоль) смешивают в круглодонной колб, после чего добавляют 60 мл воды и выдерживают при кипячени с обратным холодильником и перемешивании 3 дня. После

охлаждения реакционной массы растворитель удаляют на роторном испарителе, сухой остаток суспензируют в метаноле (100 мл ×3) и выдерживают при перемешивании 3 дня. Далее раствор фильтруют, растворитель удаляют на роторном испарителе. Получают продукт 24 в виде белого осадка (2.00 г, 3.68 ммоль, 54%). Т.пл. > 300°С. ИК (ATR, cm⁻¹): 2933w, 1743m, 1419m, 1171s, 1034s, 983m, 916m, 735m. ¹H NMR (500MHz, D₂O): 5.41 (д, J = 10.9, 4H), 5.06 (д, J = 10.9, 4H), 2.96 (т, J = 7.1, 4H), 2.42 (т, J = 8.0 4H), 1.87 (к, J = 7.4, 4H), 1.55 (к, J д 7.4, 4H). ¹³C NMR (125MHz, D₂O, 1,4-диоксан в качестве внутреннего стандарта): 159.0, 76.2, 70.4, 49.9, 27.1, 23.5, 21.6. ESI-MS: m/z 248 ([M–2Na] 22). HR-MS: m/z 248.0453 ([M - 2Na]²⁻, рассчитано для $C_{16}H_{24}N_4O_{10}S_2^{2-}$, 248.04669.

Монофункционализированный СВ[7] 25. Смесь



гексамера 3 (1.00 г, 1.03 ммоль) и йодида калия (0.23 г, 1.35 ммоль) растворяют в 9 М серной кислоте (5 мл), после чего прибавляют соединение **20** (0.510 г, 1.55 ммоль). Колбу закрывают септой и помещают в баню, нагретую до 110°С, где выдерживают 30 мин. Реакционную массу выливают в 40 мл метанола, при этом

выпадают серый осадок. Смесь центрифугируют 5 мин при 7200 об/мин. Супернатант декантируют, осадок промывают 3×40 мл метанола и центрифугируют в тех же условиях, после чего сушат осадок под вакуумом. Осадок растворяют в смеси 88% водной муравьиной и 0.4 М HCl (1:1 по объему, 10 мл). Полученный раствор наносят на колонку из ионообменной смолы Dowex 50WX2 (3 см в диаметре и 20 см высотой), обработанной смесью 88% водной муравьиной и 0.4 М HCl (1:1 по объему). Элюируют последовательно смесями кислот: используются 0.4 М HCl/88% HCOOH (400 мл), 0.6 М HCl/88% HCOOH (400 мл), 0.8 М (400 мл). Фракции (не более 10-15 мл) собирают в пробирки, содержание продуктов смотрят по наличию сухого остатка в капле на матовом стекле. Анализ содержания продуктов проводят методом ¹Н ЯМР, с использованием **п**-ксилилендиаммония в качестве пробы. Фракции, содержащие чистый продукт собирают, объединяют и упаривают, сухой остаток дважды промывают метанолом для удаления избытка муравьиной кислоты, затем сушат под вакуумом в течение 24 часов. Получают продукт в виде бежевого порошка (0.21 г, 0.16 ммоль, 16%). Т.пл. > 300°С. ИК (КВг, ст⁻¹): 3001w, 2917w, 1729s, 1479s, 1423m, 1376m, 1321s, 1290m, 1235s, 1193s, 968m, 828m, 807s. ¹H NMR (500 MHz, D₂O, >1 эквивалента 4): 7.51 (с, свободный 4), 6.62 (с,4H), 5.80-5.65 (м, 14H), 5.60-5.40 (м, 12H), 4.40–4.20 (м, 10H), 4.21 (с, unbound 3), 4.16 (д, J = 15.4, 4H), 3.92 (с, 4H), 3.64 (т, J = 6.3, 2H), 2.40-2.30 (м, 2H), 1.90 (с, 3H), 1.95-185 (м, 2H), 1.40-1.30 (м, 2H). ¹³С NMR (125 MHz, D₂O, 1,4-диоксан в качестве внутреннего стандарта, > эквивалента 4): 156.8, 156.7, 156.5, 156.5, 156.5, 156.2, 133.7, 133.6, 129.6, 128.0, 80.5, 78.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 71.3, 71.2, 71.2, 71.1, 70.3, 53.2, 53.1, 52.6, 52.6, 52.3, 49.3, 48.9, 44.8, 42.7, 42.4, 31.2, 27.4, 19.6, 14.7 (получено 35 из 39 ожидаемых резонансных сигналов). HR-MS: m/z 702.2476 ([18·3]²⁺, рассчитано для $C_{47}H_{51}CIN_{28}O_{14} \cdot C_8H_{14}N_2^{2+}, 702.2493).$

Дифункционализированный CB[7] 26. Смесь



гексамера **3** (1.50 г, 1.54 ммоль), хлорида калия (0.229 г, 3.09 ммоль) и концентрированной соляной кислоты (7.5 мл) помещают в круглодонную колбу и выдерживают при интенсивном перемешивании до полного растворения компонентов, после чего прибавляют соединение **24** (1.68 г, 3.09 ммоль). Колбу закрывают

септой и помещают в баню, нагретую до 100°С, где выдерживают 30 мин. Реакционную массу выливают в 50 мл центрифужную пробирку, содержащую 40 мл метанола, при этом выпадают красно-коричневый осадок. Смесь центрифугируют 7 минут при 7700 об/мин. Супернатант декантируют, и в пробирку вносят еще 40 мл метанола. Далее ее помещают на УЗ баню, где выдерживают 10 мин, после чего снова центрифугируют 7 минут при 7700 об/мин. Данные операции повторяют и для двух последующих дополнительных порций метанола (2×40 мл). Осадок (2.34 г) сушат под вакуумом 12 часов, после чего полученный порошок растворяют в 5 мл воды. Полученный раствор наносят на колонку из ионообменной смолы Dowex 50WX2 (3 см в диаметре и 50 см высотой, заполненной на высоту 35 см), предварительно обработанной водой. Колонку элюируют водой (600 мл). Фракции (не более 10-15 мл) собирают в пробирки, содержание продуктов смотрят по наличию сухого остатка в капле на матовом стекле. Анализ содержания продуктов проводят методом ¹Н ЯМР, с использованием *п*-ксилилендиаммония в качестве пробы. Фракции, содержащие чистый продукт объединяют и упаривают. Полученный остаток растворяют в воде (10 мл), после чего выливают в 40 мл метанола, в результате чего выпадает осадок. Полученную суспензию центрифугируют 5 мин при 7700 об/мин. Супернатант сливают, осадок суспензируют в 5 мл воды. рН полученного раствора доводят до нейтрального значения добавлением водного раствора NaOH (0.5 M). Растворитель удаляют на роторном испарителе, после чего остаток сушат под вакуумом 12 часов. Получают продукт 26 в виде бежевого порошка. Выход 0.634 г, 28%. Т.пл. > 300°С. ИК (ATR, cm⁻¹): 1728m, 1465m, 1322m, 1231m, 1188m, 1035m, 963m, 802s, 759m, 671m. ¹H NMR (400MHz, D₂O, > 2 эквивалентов 4): 7.46 (с. свободный 4), 6.60 (с. связанный 10, 4H), 5.77 (д, J = 15.1, 2H), 5.73 (д, J = 15.1, 4H), 5.70 (д, J = 15.3, 4H), 5.64 (д, J = 15.3, 4H), 5.57 (д, J = 8.6, 2H), 5.53 (д, J = 8.6, 2H), 5.50–5.35 (м, 8H), 4.29 (d, J = 15.6, 6H), 4.21 (д, J = 15.6, 4H), 4.13 (д, J = 15.6 4H), 3.91 (с, 4H), 2.92 (т, J = 7.2, 4H), 2.50–2.30 (м, 4H), 1.90– 1.75 (м, 4Н), 1.50–1.30 (м, 4Н). ¹³С NMR (125MHz, D₂O, 1,4-диоксан в качестве внутреннего стандарта, > 1 эквивалента 4): 156.2, 156.1, 155.9, 155.9, 133.0, 128.9, 127.3, 79.8, 71.3, 71.0, 166

70.9, 70.8, 70.6, 70.4, 52.6, 52.0, 51.7, 49.7, 48.7, 42.2, 42.1, 41.9, 41.8, 26.7, 23.4, 20.3, 19.2. ESIMS: m/z 786 ($[M-2Na+4H]^{2+}$). HR-MS: m/z 786.2488 ($[M-2Na+PXDA+4H]^{2+}$, рассчитано для $[C_{58}H_{72}N_{30}O_{20}S_2]^{2+}$, 786.24903).



Перхлорат 1,4–диметилпиридиния. Смесь 5.3 мл (0.054 моль) 4пиколина и 8.1 мл (0.054 моль) метил-*n*-толилсульфоната выдерживали на силиконовой бане при 125°C в течение 5.5 ч. Образовавшийся спёк

растирали в 40 мл смеси этилацетат-этанол 50:1, отфильтровывали нерастворившийся осадок, высушивали и перекристаллизовывали из этанола. Высушенный после перекристаллизации осадок растворяли в минимально возможном количестве этанола и добавляли 3.6 мл 60% хлорной кислоты. Отфильтровывали выпавший после охлаждения осадок, высушивали. Получено 8.1 г продукта 26. Выход 72%. Т. пл=135-136°C. Лит. [371]: 132-134°C. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ацетон-d₆, $\delta / м.д.$, J / Гц): 2.42 (c, 3H, H₈), 4.32 (c, 3H, H₇), 7.41 (д, 2H, H_{3,5}, J = 8.1), 7.78 (д, 2H, H_{2,6}, J = 8.1).

(Е)-4-(4-(диметиламино)стирил)-1-



метилпиридин-1-иум перхлорат, **26**. Смесь перхлората 1,4-диметилпиридиния (695 мг, 3.35 ммоль) и 4диметиламинобензальдегида (500 мг, 3.35 ммоль) помещают в трехгорлую круглодонную колбу,

снабженную обратным холодильником, термометром и мешалкой. В колбу в токе аргона вносят 2 мл метанола и включают перемешивание, после растворения исходных веществ добавляют 100 мкл пирролидина. Реакционную массу нагревают до 67-70°С и выдерживают при нагревании 24 часа. После охлаждения из реакционной массы выпадает осадок, его отфильтровывают, промывают на фильтре холодным метанолом (2×5 мл), сушат. Перекристаллизовывают из этанола. Получают продукт 26 в виде темно-красного порошка (1.067 г, 94%). Т. пл = 215-217°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMCO-d₆, δ / м.д., J / Гц): 3.03 (с, 6H, H_{1,2}), 4.18 (с, 3H, H₁₁), 6.80 (д, 2H, H_{3,4}, J = 8.1), 7.17 (д, 1H, H_a, J = 16.1), 7.60 (д, 2H, H_{5,6}, J =8.1), 7.91 (д, 1H, H_b, J = 16.1), 8.05 (д, 2H, H_{7,8}, J =8.0), 8.69 (д, 2H, H_{9,10}, J =8.0).

4.3. Определение устойчивости комплексов с помощью оптической спектроскопии

Для определения констант устойчивости комплексов лигандов 27, 28, 30, 32, 35, 36 с СВ[7], 27 с 10 использовали метод спектрофотометрического титрования, а в случае комплексов 29, 31, 33, 34 с HP-β-CD – спектрофлуорометрического титрования при 20±1°C. Для этого в кварцевой кювете (l=1см) готовили раствор соответствующего лиганда в воде с концентрацией 1.0.10-5/2.0.10-5 М путем разбавления исходных ацетонитрильных растворов лигандов (C=1.00·10⁻³ M) и записывали спектр поглощения/флуоресценции. Затем к раствору лигандов в воде порциями с известной концентрацией добавляли раствор CB[7] или HP-β-CD растворителе. После каждой добавки записывали В том же спектр поглощения/флуоресценции. Титрование считалось оконченным, если спектр поглощения/флуоресценции переставал меняться при добавлении очередной порции титранта.

В присутствии молекулы хозяина в растворе устанавливается равновесие, характеризуемое константой, и поглощение/флуоресценция раствора определяется равновесными концентрациями участвующих в комплексообразовании частиц. В зависимости от конкретного вида лиганда в расчетах учитывалась возможность образования комплексов по следующим схемам (L – лиганд, M – HP-β-CD или CB[7]):

$$L + M \xleftarrow{K_{11}} LM, \quad K_{11} = \frac{[LM]}{[L] \cdot [M]}$$
$$L + 2M \xleftarrow{K_{12}} LM_2, \quad K_{12} = \frac{[LM_2]}{[M]^2 \cdot [L]}$$
$$L + 3M \xleftarrow{K_{13}} LM_3, \quad K_{13} = \frac{[LM_3]}{[L] \cdot [M]^3}$$

Обработку результатов спектрофотометрического/спектрофлуориметрического титрования и расчет констант устойчивости комплексов проводили, используя численные методы, в результате которых итерационными приближениями удается получить необходимые параметры с заданной точностью. Такими возможностями обладает пакет программ SPECFIT/32[®] (Spectrum Software Associates, PMB 361, 197M Boston Post Road, West Marlborough, MA 01752, U.S.A.), с помощью которого были получены усредненные

суммарные значения констант устойчивостей комплексов и их электронные спектры поглощения (зависимость ε от λ).

4.4. Определение квантовых выходов флуоресценции

Квантовые выходы флуоресценции определялись в насыщенных воздухом растворах при температуре $20 \pm 1^{\circ}$ С по отношению к стандартам: сульфату хинина в 1н. серной кислоте ($\Phi = 0,55$) [370] и родамину 6G в этаноле ($\Phi = 0,95$) [371]. Для расчета квантовых выходов использовалась формула (1) [372]:

$$\Phi_{F,\chi} = \Phi_{F,r} \frac{(1-10^{-A_r})D_{\chi}n_r^2}{(1-10^{-A_\chi})D_rn_{\chi}^2}$$
 (1), где

 $\Phi_{F,x}$ и $\Phi_{F,r}$ - квантовые выходы анализируемого раствора и стандарта соответственно, A_x и A_r – поглощение анализируемого раствора и стандарта соответственно, D_x и D_r – площадь под кривой спектра флуоресценции анализируемого раствора и стандарта соответственно, n_x и n_r – показатели преломления растворителей исследуемого вещества и стандартного соединения.

4.5. Фотохимические реакции красителей и их комплексов

Фотохимические превращения осуществляли, облучая растворы лигандов **33** и **34**, их комплексов с HP- β -CD, а также тройной смеси, содержащей лиганды **33** и **34**, HP- β -CD и CB[7], светом ртутной лампы (ДРК-120, 120 Вт). Отдельные линии спектра ртутной лампы выделяли при помощи стеклянных фильтров из стандартного набора цветных оптических стекол (УФС-6+БС-7 для выделения линий с λ = 365 нм). Также для выделения необходимого спектрального диапазона использовали следующие светофильтры: БС-3, БС-4, БС-7, БС-8, БС-14.

Исследование фотопроцессов проводили в кварцевой кювете толщиной 1 см с фторопластовой пробкой при постоянном перемешивании.

Методика получения соединений 35 и 36 путем фотохимической транс-формации (электроциклизации):

Соединение 35 был получен путем облучения в течение 12 минут ацетонитрильного раствора (V = 60 мл, ацетонитрил для спектральных исследований, Panreac) исходного лиганда 33 (18.9 мг, $4.43 \cdot 10^{-5}$ моль) полным (нефильтрованным) светом ртутной лампы в фотохимическом реакторе RQ125 (Photochemical Reactors Ltd., UK) при пропускании через раствор воздуха (100 мл/мин) до полного расходования исходного соединения (спектрофотометрический контроль). Полученный раствор упаривали на роторном испарителе. Остаток промывали петролейным эфиром (2 × 10 мл) и бензолом (2 × 15 мл), растворяли в минимально возможном количестве этанола (V = 2 мл), добавляли по каплям 70% водный раствор HClO₄ ($4.43 \cdot 10^{-5}$ моль, V = 3 мкл, ρ = 1.664 г/мл) до легкого помутнения, охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход продукта составил 9,1 мг (39%).

Получено соединение **35**: 2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[4,5]тиазоло[3,2-а]-[1,4,7,10,13]пентаоксацикло-пентадецино[2,3-g]хинолин-15-иум перхлорат.

Соединение 36 был получен путем облучения в течение 10 минут ацетонитрильного раствора (V = 60 мл, ацетонитрил для спектральных исследований, Panreac) исходного лиганда (34) (19.2 мг, $4.55 \cdot 10^{-5}$ моль) полным (нефильтрованным) светом ртутной лампы в фотохимическом реакторе RQ125 (Photochemical Reactors Ltd., UK) при пропускании через раствор воздуха (100 мл/мин) до полного расходования исходного соединения (спектрофотометрический контроль). Полученный раствор упаривали на роторном испарителе. Остаток промывали петролейным эфиром (2 × 10 мл) и бензолом (2 × 15 мл), растворяли в минимально возможном количестве этанола (V = 2 мл), добавляли по каплям 70% водный раствор HClO₄ (4.55 $\cdot 10^{-5}$ моль, V = 3.1 мкл, ρ = 1.664 г/мл) до легкого помутнения, охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход продукта составил 7.2 мг (30%).

Получено соединение **36**: 8,9,11,12,14,15,17,18-октагидро-[1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецино[2,3-g]хинолино[1,2-а]хинолин-5-иум перхлорат.

		H	айдено	(%)				
Соединение	Т. пл.,°С	Вы	числено		Брутто-			
		С	Н	Ν	формула			
1	2	3			4			
(2,3,5,6,8,9,11,12- октагидро	243-245	<u>52.21</u>	4.46	2.30	C23H24ClNO9S			
[1,3]бензотиазоло [3,2-а]-		52.52	4.60	2.66				
[1,4,7,10,13]пентаоксациклопента								
децино[2,3-g]хинолин-22-иум								
перхлорат) 35								
8,9,11,12,14,15,17,18-октагидро-	224-226	<u>57.39</u>	4.87	<u>2.44</u>	C ₂₅ H ₂₆ ClNO ₉			
[1,4,7,10,13]пентаоксациклопента		57.75	5.04	2.69				
децино[2,3-g]хинолино[1,2-								
а]хинолин-5-иум перхлорат 36								

Таблица 4.1. Характеристики синтезированных соединений 35 и 36

4.6. Изучение комплексообразования с помощью спектроскопии ЯМР

Методом спектроскопии ЯМР были изучены лиганды **28**, **33** – **36**, **33**, **34** в присутствии HP-β-CD, а также лиганды **28** и **35**, **36** в присутствии различного количества CB[7].

Приготовление раствора комплекса лигандов **33** и **34** с HP- β -CD осуществляли путем добавления дейтерированного раствора лиганда в CD₃CN (V = 60 мкл) к раствору HP- β -CD в D₂O (V = 0.6 мл). Предварительно HP- β -CD растворяли в дейтерированной воде (1×10⁻² M) и упаривали с целью максимального обмена протонов циклодекстрина на дейтерий. Обработанный таким способом HP- β -CD в дальнейшем использовали для изучения комплексов методом спектроскопии ЯМР.

При соотнесении сигналов в спектрах ЯМР была использована нумерация атомов, представленная на рисунках ниже.



HP- β -CD. C(HP- β -CD) = 1·10⁻² M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 1.08 (c, 21 H, H(9")), 3.42 – 3.65 (м, 21 H, H(2", 7", 4)), 3.80 – 3.95 (м, 28 H, H(8", 3", 5", 6")), 5.09 (д, 7 H, H(1"), J = 108.0).

CB[7]. C(CB[7]) = 1×10^{-3} M.

¹H NMR (D2O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 4.14 (д, 14 H, H(y), J=15.4), 5.44 (с, 14 H, H(z)), 5.69 (д, 14 H, H(x), J=15.4).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.08 (м, 2H, H(15)), 2.42 (м, 2H, H(12)), 2.85 (c, 6H, H(1,2)), 3.12 (c, 6H, H(16, 17)), 3.40 (м, 4H, H(13, 14)), 4.40 (т, 2H, H(11), ³J=6.1), 6.72 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 6.94 (д, 1H, H(b), ³J=15.9), 7.48 (д, 2H, H(5, 6), ³J=12), 7.64 (д, 1H, H(a), ³J=15.9), 7.78 (д, 2H, H(7, 8), ³J=6), 8.37 (д, 2H, H(9, 10), ³J=6).

Лиганд (28), C(28) = 1.76·10⁻³ М, в присутствии 1.0 эквив HClO₄, C(HClO₄) = 1.64·10⁻³ М.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.27 (ш.с., 2H, H(15)), 2.54 (ш.с., 2H, H(12)), 3.16 (с, 6H, H(1,2)), 3.16 (с, 6H, H(16, 17)), 3.45 (ш.с., 2H, H(14)), 3.52 (ш.с., 2H, H(13)), 4.58 (ш.с., 2H, H(11)), 7.30 (д, 1H, H(a), ³J=16.0), 7.41 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 7.77 (м, 1H, H(b), ³J=16.), 7.77 (м, 2H, H(5, 6), ³J=12), 7.64 (д, 1H,), 8.04 (д, 2H, H(7, 8), ³J=6.0), 8.64 (д, 2H, H(9, 10), ³J=6.0).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 0.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 0.5·10⁻³ М. Комплекс 28-CB[7].

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γų]): 2.16 (ш.с., 2H, H(15)), 2.48 (ш.с., 2H, H(12)), 2.92 (c, 6H, H(1,2)), 3.18 (c, 6H, H(16, 17)), 3.47 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 4.22 (д, 14H, H(y), ³J=24), 4.46 (ш.с., 2H, H(11)), 5.48 (c, 14H, H(z)), 5.71 (д, 14H, H(x), ³J=24), 6.77 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 6.98 (д, 1H, H(b), ³J=23.9), 7.53 (д, 2H, H(5, 6), ³J=12), 7.68 (д, 1H, H(a), ³J=23.9), 7.83 (д, 2H, H(7, 8), ³J=12), 8.43 (д, 2H, H(9, 10), ³J=12).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 1.0 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 1.0·10⁻³ М. Комплекс 28-CB[7].

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.14 (ш.с., 2H, H(15)), 2.48 (ш.с., 2H, H(12)), 2.90 (c, 6H, H(1,2)), 3.16 (c, 6H, H(16, 17)), 3.45 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 4.19 (м, 14H, H(y)), 4.44 (ш.с., 2H, H(11)), 5.46 (д, 14H, H(z), ³J=24), 5.69 (т, 14H, H(x), ³J=12), 6.76 (д, 2H, H(3, 4), ³J=6), 6.97 (д, 1H, H(b), ³J=23.9), 7.52 (д, 2H, H(5, 6), ³J=12), 7.67 (д, 1H, H(a), ³J=23.9), 7.81 (д, 2H, H(7, 8), ³J=12), 8.43 (д, 2H, H(9, 10), ³J=12).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 1.0 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 1.0·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₂.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.25 (ш.с., 2H, H(15)), 2.48 (ш.с., 2H, H(12)), 3.09 (c, 2H, N-H), 3.11 (c, 6H, H(16, 17)), 3.20 (c, 6H, H(1,2)), 3.32 (ш.с., 2H, H(14)), 3.45 (ш.с., 2H, H(13)), 4.19 (м, 14H, H(y)), 4.52 (ш.с., 2H, H(11)), 5.46 (д, 14H, H(z), ³J=24), 5.69 (т, 14H, H(x), ³J=12), 6.79 (ш.с., 1H, H(b)), 6.96 (ш.с., 2H, H(5, 6)), 7.01 (д, 2H, H(3, 4)), 7.22 (ш.с., 1H, H(a)), 7.94 (ш.с., H(7, 8)), 8.43 (д, 2H, H(9, 10), ³J=12).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 1.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 1.5·10⁻³ М. Комплекс 28-CB[7].

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γη]): 2.14 (ш.с., 2H, H(15)), 2.50 (ш.с., 2H, H(12)), 2.88 (c, 6H, H(1,2)), 3.14 (c, 6H, H(16, 17)), 3.43 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.42 (ш.с., 2H, H(11)), 5.43 (м, 14H, H(z)), 5.68 (м, 14H, H(x)), 6.73 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 6.92 (ш.с., 1H, H(b)), 7.49 (ш.с., 2H, H(5, 6)), 7.64 (ш.с., 1H, H(a)), 7.79 (ш.с., 2H, H(7, 8)), 8.40 (ш.с., 2H, H(9, 10)).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 1.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 1.5·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₂.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.28 (ш.с., 2H, H(15)), 2.50 (ш.с., 2H, H(12)), 3.09 (c, 2H, N-H), 3.12 (c, 6H, H(16, 17)), 3.21 (c, 6H, H(1,2)), 3.35 (ш.с., 2H, H(14)), 3.48 (ш.с., 2H, H(13)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.52 (ш.с., 2H, H(11)), 5.43 (м, 14H, H(z)), 5.68 (м, 14H, H(x)), 6.77 (д, 1H, H(b), ³J=18), 6.95 (д, 2H, H(5, 6), ³J=12), 7.01 (д, 2H, H(3, 4), ³J=10), 7.22 (ш.с., 1H, H(a)), 7.97 (ш.с., H(7, 8)), 8.48 (д, 2H, H(9, 10), ³J=12).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 1.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 1.5·10⁻³ М. Комплекс 28-(CB[7])₂.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γη]): 2.28 (ш.с., 2H, H(15)), 2.50 (ш.с., 2H, H(12)), 3.12 (c, 6H, H(16, 17)), 3.24 (c, 6H, H(1,2)), 3.35 (ш.с., 2H, H(14)), 3.48 (ш.с., 2H, H(13)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.57 (ш.с., 2H, H(11)), 5.43 (м, 14H, H(z)), 5.68 (м, 14H, H(x)), 6.28 (ш.с., 1H, H(b)), 6.98 (ш.с., 1H, H(a)), 7.10 (ш.с., 2H, H(3, 4)), 7.40 (ш.с., 2H, H(7, 8)), 7.85 (ш.с., H(5, 6)), 8.11 (ш.с., 2H, H(9, 10)).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 2.0 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 2.0·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₂.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.28 (ш.с., 2H, H(15)), 2.50 (ш.с., 2H, H(12)), 3.08 (с, 2H, N-H), 3.12 (ш.с., 6H, H(16, 17)), 3.20 (с, 6H, H(1,2)), 3.35 (ш.с., 2H, H(14)), 3.48 (ш.с., 2H, H(13)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.51 (ш.с., 2H, H(11)), 5.43 (м, 14H, H(z)), 5.67 (м, 14H, H(x)), 6.76 (д, 1H, H(b), ³J=18), 6.95 (ш.с., 2H, H(5, 6)), 7.00 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 7.22 (ш.с., 1H, H(a)), 7.95 (ш.с., H(7, 8)), 8.46 (ш.с., 2H, H(9, 10)).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 2.0 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 2.0·10⁻³ М. Комплекс 28-(CB[7])₂.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.28 (ш.с., 2H, H(15)), 2.50 (ш.с., 2H, H(12)), 3.12 (с, 6H, H(16, 17)), 3.24 (с, 6H, H(1,2)), 3.35 (ш.с., 2H, H(14)), 3.48 (ш.с., 2H, H(13)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.56 (ш.с., 2H, H(11)), 5.43 (м, 14H, H(z)), 5.67 (м, 14H, H(x)), 6.28 (ш.с., 1H, H(b)), 6.98 (ш.с., 1H, H(a)), 7.11 (ш.с., 2H, H(3, 4)), 7.41 (ш.с., 2H, H(7, 8)), 7.84 (ш.с., H(5, 6)), 8.09 (ш.с., 2H, H(9, 10)).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 2.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 2.5·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₂.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γη]): 2.31 (ш.с., 2H, H(15)), 2.54 (ш.с., 2H, H(12)), 3.08 (c, 2H, N-H), 3.13 (c, 6H, H(16, 17)), 3.22 (c, 6H, H(1,2)), 3.38 (ш.с., 2H, H(14)), 3.51 (ш.с., 2H, H(13)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.59 (ш.с., 2H, H(11)), 5.45 (м, 14H, H(z)), 5.68 (д, 14H, H(x), ³J=12), 6.76 (д, 1H, H(b), ³J=18), 6.95 (ш.с., 2H, H(5, 6)), 7.02 (ш.с., 2H, H(3, 4)), 7.20 (д, 1H, H(a), ³J=18), 8.16 (ш.с., H(7, 8)), 8.52 (ш.с., 2H, H(9, 10)).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 2.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 2.5·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₃.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γu]): 1.64 (ш.с., 2H, H(15)), 2.67 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 2.78 (c, 6H, H(16, 17)), 3.19 (ш.с., 2H, H(12)), 3.26 (c, 2H, N-H), 3.26 (c, 6H, H(1, 2)), 4.17 (м, 14H, H(y)), 4.75 (ш.с., 2H, H(11)), 5.45 (м, 14H, H(z)), 5.68 (д, 14H, H(x), ³J=12), 6.82 (ш.с., 1H, H(b)), 6.83 (ш.с., 2H, H(5, 6)), 6.95 (ш.с., 2H, H(3, 4)), 7.12 (ш.с., 1H, H(a)), 8.45 (ш.с., H(7, 8)), 8.88 (ш.с., 2H, H(9, 10)).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ М, в присутствии 3.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 3.5·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₃.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [M.д.], J [Гц]): 1.65 (ш.с., 2H, H(15)), 2.68 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 2.78 (c, 6H, H(16, 17)), 3.19 (ш.с., 2H, H(12)), 3.27 (c, 2H, N-H), 3.27 (c, 6H, H(1, 2)), 4.16 (д, 28H, H(y), ³J=24), 4.33 (д, 14H, H(y), ³J=18), 4.75 (ш.с., 2H, H(11)), 5.44 (c, 28H, H(z)), 5.49 (д, 14H, H(z), ³J=12), 5.62 (ш.с., 14H, H(x)), 5.70 (ш.с., 28H, H(x)), 6.83 (м, 1H, H(b)), 6.85 (м, 2H, H(5, 6)), 6.95 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 7.13 (д, 1H, H(a), ³J=18), 8.45 (д, H(7, 8), ³J=6), 8.89 (д, 2H, H(9, 10), ³J=6).

Лиганд (28), C(28) = 1.0·10⁻³ M, в присутствии 5. эквив. CB[7], C(CB[7]) = 5.0·10⁻³ M. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₃.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 1.64 (ш.с., 2H, H(15)), 2.67 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 2.77 (с, 6H, H(16, 17)), 3.17 (ш.с., 2H, H(12)), 3.25 (с, 2H, N-H), 3.25 (с, 6H, H(1, 2)), 4.16 (м,

28H, H(y)), 4.32 (д, 14H, H(y), ³J=18), 4.75 (ш.с., 2H, H(11)), 5.42 (м, 28H, H(z)), 5.49 (м, 14H, H(z)), 5.61 (м, 14H, H(x)), 5.69 (м, 28H, H(x)), 6.81 (д, 1H, H(b), ³J=16), 6.83(д, 2H, H(5, 6), ³J=12), 6.94 (д, 2H, H(3, 4), ³J=6), 7.13 (д, 1H, H(a), ³J=18), 8.44 (д, H(7, 8), ³J=6), 8.88 (д, 2H, H(9, 10), ³J=6).

Лиганд (28), C(28) = 1.76·10⁻³ М, в присутствии 1.0 эквив HClO₄, C(HClO₄) = 1.64·10⁻³ М и присутствии 0.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 0.88·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₂, тип I.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.38 (ш.с., 2H, H(15)), 2.60 (ш.с., 2H, H(12)), 3.20 (с, 6H, H(1,2)), 3.20 (с, 6H, H(16, 17)), 3.45 (ш.с., 2H, H(14)), 3.59 (ш.с., 2H, H(13)), 4.22 (д, 7H, H(y), ³J=24), 5.48 (с, 7H, H(z)), 5.71 (д, 7H, H(x), ³J=24), 6.75 (д, 1H, H(a), ³J=16.0), 6.90 (д, 2H, H(5, 6), ³J=12), 7.07 (м, 2H, H(3, 4).), 7.09 (м, 1H, H(b)), 8.36 (д, 2H, H(7, 8), ³J=6.0), 8.64 (д, 2H, H(9, 10), ³J=6.0).

Лиганд (28), C(28) = 1.76·10⁻³ М, в присутствии 1.0 эквив HClO₄, C(HClO₄) = 1.64·10⁻³ М и присутствии 0.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 0.88·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₂, тип II.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 2.38 (ш.с., 2H, H(15)), 2.60 (ш.с., 2H, H(12)), 3.18 (с, 6H, H(16, 17)), 3.27 (с, 6H, H(1, 2)), 3.45 (ш.с., 2H, H(14)), 3.59 (ш.с., 2H, H(13)), 4.22 (д, 7H, H(y), ³J=24), 5.48 (с, 7H, H(z)), 5.71 (д, 7H, H(x), ³J=24), 7.05 (д, 1H, H(a), ³J=16.0), 7.30 (д, 2H, H(3, 4), ³J=12), 7.37 (ш.с., 2H, H(5, 6)), 7.46 (м, 1H, H(b)), 8.23 (д, 2H, H(7, 8), ³J=6.0), 8.67 (д, 2H, H(9, 10), ³J=6.0).

Лиганд (28), C(28) = 1.76·10⁻³ М, в присутствии 1.0 эквив HClO₄, C(HClO₄) = 1.64·10⁻³ М и присутствии 2.5 эквив. CB[7], C(CB[7]) = 4.4·10⁻³ М. Комплекс H⁺-28-(CB[7])₃.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 1.66 (ш.с., 2H, H(15)), 2.68 (ш.с., 4H, H(13, 14)), 2,80 (c, 6H, H(16, 17)), 3.20 (ш.с., 2H, H(12)), 3.28 (c, 6H, H(1, 2)), 4.22 (д, 28H, H(y), ${}^{3}J=24$), 5.48 (c, 28H, H(z)), 5.71 (д, 28H, H(x), ${}^{3}J=24$), 6.84 (д, 1H, H(a), ${}^{3}J=16.0$), 6.86 (м, 2H, H(5, 6)), 6.96 (д, 2H, H(3, 4), ${}^{3}J=12$), 7.15 (д, 1H, H(b), ${}^{3}J=16.0$), 8.46 (д, 2H, H(7, 8), ${}^{3}J=6.0$), 8.90 (д, 2H, H(9, 10), ${}^{3}J=6.0$).



Лиганд (*транс*-33). C(33) = 3.9·10⁻⁴ M.

¹H NMR (D₂O –CD₃CN 1:1, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 4.09 (м, 4 H, H(δ, δ')), 4.14 (м, 4 H, H(γ, γ')), 4.31 (м, 4 H, H(β, β')), 4.59 (м, 2 H, H(α')), 4.63 (м, 2 H, H(α)), 7.44 (д, 1 H, H(3'), ${}^{3}J = 8.24$), 7.69 (д, 1 H, H(2'), ${}^{3}J=8.36$), 7.74 (c, 1 H, H(6')), 7.81 (д, 1 H, H(b), ${}^{3}J=16.25$), 7.88 (т, 1 H, H(3), ${}^{3}J=7.55$), 7.97 – 8.00 (м, 2 H, H(a, 4)), 8.37 (д, 1 H, H(2), ${}^{3}J=8.01$), 8.42 (д, 1 H, H(5), ${}^{3}J=7.56$).

Лиганд (*транс-33*)·в присутствии НР-β-CD, C(33) = 3.9·10⁻⁴ M, C(HP-β-CD) = 1·10⁻² M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 1.17 (c, 21 H, H(9")), 3.50 – 3.70 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.70 – 3.95(м, 28 H, H(2", 5", 6", 3")), 3.95 – 4.05 (м, 1H, H(8")), 4.27 (м, 2H, H (α ')), 4.33 (м, 2H, H (α)), 5.16 (д, 1 H, H(1"), ³J = 96.0), 7.17 (д, 1 H, H(3'), ³J = 8.24), 7.32 (c, 1 H, H(6')), 7.37 – 7.40 (м, 2 H, H(2', b)), 7.53 – 7.58 (м, 2 H, H(a, 3)), 7.64 (т, 1 H, H(4), ³J=7.1), 8.00 (l, 1 H, H(2), ³J=8.14), 8.04 (д, 1 H, H(5), ³J=8.24).



Лиганд (*цис*-33)·в присутствии HP- β -CD, C(33) = 3.9·10⁻⁴ M, C(HP- β -CD) = 1·10⁻² M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γη]): 1.16 (c, 21 H, H(9")), 3.45 – 3.65 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.65 – 3.95 (м, 28 H, H(2", 3", 5", 6")), 3.95 – 4.10 (м, 7 H, H(8")), 4.18 (м, 2H, H (α')), 4.29 (м, 2H, H(α)), 5.16 (д, 1 H, H(1"), ³J = 102.04), 7.00 (д, 1 H, H(b), ³J = 11.9), 7.07 (c, 1 H, H(6')), 7.10 – 7.14 (м, 2 H, H(2', 3')), 7.34 (д, 1H, H(a), ³J=11.9)), 7.57 (т, 1 H, H(3), ³J=7.1), 7.65 (т, 1 H, H(4), ³J=7.78), 7.85 (д, 1 H, H(2), ³J=7.79), 8.05 (д, 1 H, H(5), ³J=7.78).



Лиганд (35) в присутствии HP- β -CD, C(35) = 3.9·10⁻⁴ M, C(HP- β -CD) = 1·10⁻² M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γu]): 1.12 (c, 3 H, H(1')), 3.45 – 3.65 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.65 – 3.90 (м, 28 H, H(3", 5", 6", 2")), 3.90 – 4.05 (м, 7H, H(8")), 4.19 (м, 2H, H (β')), 4.25 (м, 2H, H (β)), 4.41 (м, 2H, H (α')), 4.57 (м, 2H, H (α)), 5.12 (д, 1 H, H(1"), ³J = 108.0), 7.79 (c, 1 H, H(6')), 7.90 (т, 1 H, H(3), ³J = 9.00), 7.97 (т, 1 H, H(4), ³J = 7.79), 8.30 (д, 1 H, H(a), ³J = 8.7), 8.34 (д, 1 H, H(2), ³J = 8.24), 8.51 (c, 1 H, H(3')), 8.62 (д, 1 H, H(b), ³J=9.15), 9.03 (д, 1 H, H(5), ³J=8.7).



Лиганд (35). $C(35) = 2 \cdot 10^{-4} M.$

¹H NMR (*CD*₃*CN*, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 3.66 (м, 4 H, H(δ, δ')), 3.73 (м, 4 H, H(γ, γ')), 3.91 (м, 2 H, H(β')), 3.97 (м, 2 H, H(β)), 4.34 (м, 2 H, H(α')), 4.54 (м, 2 H, H(α)), 7.74 (c, 1 H, H(6')), 7.92 (т, 1 H, H(3), ³J=6.00), 7.99 (т, 1 H, H(4), ³J=7.50), 8.28 (д, 1 H, H(a), ³J=6.00), 8.36 (д, 1 H, H(2), ³J=12.00), 8.44 (c, 1 H, H(3')), 8.60 (д, 1 H, H(b), ³J=12.00), 9.05 (д, 1 H, H(5), ³J=6.00).

Лиганд (35). $C(35) = 2 \cdot 10^{-3} M.$

¹H NMR (*D*₂*O*, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 3.67 (м, 4 H, H(δ, δ')), 3.76 (м, 4 H, H(γ, γ')), 3.96 (м, 2 H, H(β')), 4.00 (м, 2 H, H(β)), 4.30 (м, 2 H, H(α')), 4.45 (м, 2 H, H(α)), 7.61 (c, 1 H, H(6')), 7.82 (т, 1 H, H(3), ³J=7.55), 7.87 (т, 1 H, H(4), ³J=7.79), 8.18 (д, 1 H, H(a), ³J=4.35), 8.24 (д, 1 H, H(2), ³J=7.78), 8.28 (c, 1 H, H(3')), 8.46 (д, 1 H, H(b), ³J=8.70), 8.83 (д, 1 H, H(5), ³J=8.70).

Лиганд (35) в присутствии 1 эквив. CB[7]. C(335) = 2·10⁻³ M, C(CB[7]) = 2·10⁻³ M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 3.70 (м, 4 H, H(δ, δ')), 3.77 (м, 4 H, H(γ, γ')), 4.01 (м, 4 H, H(β', β)), 4.10 (д, 14 H, H(y), ³J=12.00), 4.24 (м, 2 H, H(α')), 5.06 (м, 2 H, H(α)), 5.38 (c, 14 H, H(z)), 5.62 (м, 14 H, H(x)), 7.21 (ш.с., 2 H, H(3, 4)), 7.44 (ш.с, 1 H, H(2)), 7.78 (c, 1 H, H(6')), 8.57 (д, 1 H, H(b), ³J=6.00), 8.79 (ш.с, 2 H, H(a, 5)), 9.04 (ш.с, 1 H, H(3').

Лиганд (35) в присутствии 5 эквив. CB[7]. C(35) = 2·10⁻³ M, C(CB[7]) = 1·10⁻² M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γμ]): 3.70 (м, 4 H, H(δ, δ')), 3.77 (м, 4 H, H(γ, γ')), 4.01 (м, 4 H, H(β', β)), 4.17 (д, 14 H, H(y), ³J=18.01), 4.43 (м, 2 H, H(α')), 5.15 (м, 2 H, H(α)), 5.45 (c, 14 H, H(z)), 5.70 (д, 14 H, H(x), ³J=12.00), 7.05 (ш.с., 1 H, H(3)), 7.16 (ш.с., 1 H, H(4)), 7.32 (ш.с, 1

H, H(2)), 7.79 (c, 1 H, H(6')), 8.58 (α , 1 H, H(b), ³J= 12.00), 8.77 (α , 1 H, H(5), ³J= 12.00), 8.94 (μ .c, 1 H, H(a)), 9.15 (μ .c, 1 H, H(3')).

Лиганд (35) в присутствии 2 эквив. CB[7] и 2 эквив. HP- β -CD. C(35) = 2·10⁻³ M, C(CB[7]) = 4·10⁻³ M, C(HP- β -CD) = 4·10⁻³ M.

¹H NMR (D₂O, 25°C, δ [м.д.], J [Γų]): 1.17 (c, 21 H, H(9")), 3.50 - 3.70 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.70 - 3.95(м, 28 H, H(2", 5", 6", 3")), 3.95 - 4.05 (м, 1H, H(8")), 4.15 (д, 14 H, H(y), ³J=18.01), 4.44 (ш.с., 2 H, H(α')), 5.09 (д, 14 H, H(1")), 5.43 (c, 14 H, H(z)), 5.69 (д, 14 H, H(x), ³J= 12.00), 7.06 (ш.с., 1 H, H(3)), 7.17 (ш.с., 1 H, H(4)), 7.33 (ш.с, 1 H, H(2)), 7.80 (c, 1 H, H(6')), 8.58 (д, 1 H, H(b), ³J= 12.00), 8.77 (д, 1 H, H(5), ³J= 12.00), 8.93 (ш.с, 1 H, H(a)), 9.15 (ш.с, 1 H, H(3')).



Лиганд 34·в присутствии HP-β-CD, C(*mpahc*-34) = $3.0 \cdot 10^{-4}$ M, C(HP-β-CD) = $1 \cdot 10^{-2}$ M. ¹H NMR (D2O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 1.17 (c, 21 H, H(9")), 3.50 – 3.70 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.70 – 3.95(M, 28 H, H(2", 5", 6", 3")), 3.95 - 4.05 (M, 1H, H(8")), 4.27 (M, 2H, H (α')), 4.33 (M, 2H, H(α)), 5.16 (д, 1 H, H(1"), ³J = 96.0), 7.16 (д, 1 H, H(5'), ³J = 8.24), 7.36 (д, 1 H, H(b), ³J = 15.11),7.37 (c, 1 H, H(2')), 7.41 (д, 1H, H(6'), ³J = 7.78), 7.67 (т, 1 H, H(6), ³J = 8.01), 7.70 (д, 1 H, H(a),³J=16.48), 7.87 (т, 1 H, H(7), ³J=7.33), 7.94 (д, 1 H, H(3), ³J=7.78), 7.98 (д, 1 H, H(5), ³J=8.24),8.13 (д, 1 H, H(8), ³J=8.70), 8.39 (д, 1 H, H(4), ³J=8.70).



Лиганд 34·в присутствии HP-β-CD после облучения светом с λ=365 нм, C(*цис*-34) = **3.0**·10⁻⁴ M, C(HP-β-CD) = 1·10⁻² M. ¹H NMR (D2O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 1.16 (с, 21 H, H(9")), 3.45 – 3.65 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.65 – 3.95 (м, 28 H, H(2", 3", 5", 6")), 3.95 – 4.10 (м, 7 H, H8")), 4.18 (м, 2H, H (α')), 4.29 (м, 2H, H(α)), 5.16 (д, 1 H, H(1"), ³J = 102.04), 6.86 (д, 2 H, H(5'), H(b), ³J = 11.90), 6.89 (д, 1 H, H(6'), ³J = 7.32), 6.90 (с, 1 H, H(2')), 7.07 (д, 1H, H(a), ³J = 11.30), 7.43 (д, 1 H, H(3), ³J = 8.70), 7.70 (т, 1 H, H(6), ³J=7.78), 7.88 (т, 1 H, H(7), ³J=7.56), 7.94 (д, 1 H,

H(5), ³J=8.24), 8.07 (д, 1 H, H(8), ³J=8.69), 8.15 (д, 1 H, H(4), ³J=8.70), 8.38 (д, 1 H, H(4), ³J=8.24).



Лиганд (36). $C(36) = 2 \cdot 10^{-4} M.$

¹H NMR (*CD*₃*CN*, 25°C, δ [м.д.], J [Γц]): 3.64 (м, 4 H, H(δ, δ')), 3.70 (м, 4 H, H(γ, γ')), 3.88 (м, 2 H, H(β')), 3.92 (м, 2 H, H(β)), 4.30 (м, 2 H, H(α')), 4.36 (м, 2 H, H(α)), 7.70 (c, 1 H, H(2')), 7.98 (м, 2H, H(7, 8)), 8.08 (м, 2H, H(3, a)), 8.30 (м, 2H, H(5', 6), 8.57 (д, 1H, H(4), ³J=8.7), 8.67 (д, 1 H, H(b), ³J=8.7), 9.04 (д, 1H, H(5), ³J=8.7).



Лиганд 36, C(36) = 3.0·10⁻⁴ M, C(HP-β-CD) = 1·10⁻² M. ¹H NMR (D2O, 25°C, δ [м.д.], J [Гц]): 1.16 (c, 21 H, H(9")), 3.45 – 3.65 (м, 14 H, H(7", 4")), 3.65 – 3.95 (м, 28 H, H(2", 3", 5", 6")), 3.95 – 4.10 (м, 7 H, H(8")), 4.18 (м, 2H, H (α ')), 4.29 (м, 2H, H(α)), 5.16 (д, 1 H, H(1"), ³J = 102.04), 7.74 (c, 1 H, H(2')), 7.95 (м, 2 H, H(6), H(7)), 8.08 (м, 2 H, H(4), H(a)), 8.27 (д, 1H, H(5), ³J = 7.79), 8.38 (c, 1 H, H(5')), 8.56 (д, 1 H, H(3), ³J=8.69), 8.65 (д, 1 H, H(b), ³J=8.69), 9.01 (д, 1 H, H(8), ³J= 8.70).

5. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- 1. Оптимизирован метод синтеза и выделения индивидуального незамещённого кукурбит[7]урила.
- Для получения новых производных кукурбит[6]урила и кукурбит[7]урила применён модифицированный и оптимизированный «метод строительных блоков», позволяющий в одну стадию получать различные замещённые алифатические и ароматические кукурбитурилы.
- 3. Показано, что среда и микроокружение оказывают значительное влияние на процессы комплексообразования pH-чувствительных гостей с кукурбитурилами и способствуют изменению их химических и спектральных свойств. На основе таких гостей может быть создан молекулярный шаттл с двумя сайтами распознавания для молекулы CB[7]. Перемещение между ними осуществляется за счёт протонирования арильных аминогрупп молекулы красителя в водном растворе.
- 4. Продемонстрирована селективность комплексообразования в системе из двух близких по структуре, но отличающихся по комплексообразующим свойствам стириловых красителей в присутствии двух молекул-хозяев (кукурбитурила и циклодекстрина). Данная система обладает способностью к авто-сортировке и в водном растворе всех 4 компонентов избирательно образуется только два типа комплексов.
- 5. На основе молекул стирилового красителя, циклодекстрина и кукурбитурила создана мультиуправляемая супрамолекулярная система, в которой исходный комплекс лигандциклодекстрин действием облучения светом диссоциирует, под а фототрансформированный лиганд образует комплекс с новым хозяином кукурбитурилом. Лабильность системы достигается благодаря чувствительности инклюзивных комплексов к изменению ионной силы и pH раствора.
6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Behrend R., Meyer E., Rusche F. Ueber Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd. // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1905. – Vol. 339. – P. 1–37.
- Freeman W.A., Mock W.L., Shih N.-Y. Cucurbituril. // J. Am. Chem. Soc. 1981. Vol. 103. – P. 7367–7368.
- 3. Mock W.L. Cucurbituril. // Top. Curr. Chem. –1995. Vol. 175. P. 1–24.
- Hoffmann R., Knoche W., Fenn C., Buschmann H.-J. Host-Guest Complexes of Cucurbituril with the 4-Methylbenzylammonium Ion, Alkali-metal Cations and NH⁴⁺. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. – 1994. – Vol. 90. – P. 1507–1511.
- Lee H.-J., Samal S., Selvapalam N., Kim H.-J., Kim K. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry. // Acc. Chem. Res. – 2003. – Vol. 36. – P. 621–630.
- Kim K. Mechanically interlocked molecules incorporating cucurbituril and their supramolecular assemblies. // Chem. Soc. Rev. – 2002. – Vol. 31. – P. 96–107.
- Kim J., Jung I.-S., Kim S.-Y., Lee E., Kang J.-K., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8). // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 122. – P. 540–541.
- Day A.I., Arnold A.P., Blanch R.J., Snushall B. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. // J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 66. – P. 8094–8100.
- Day A.I., Blanch R.J., Arnold A.P., Lorenzo S., Lewis G.R., Dance I. A Cucurbituril-Based Gyroscane: A New Supramolecular Form. // Angew. Chem. – 2002. – Vol. 114. – P. 285 – 287; Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – Vol. 41 – P. 275–277.
- Hubin T.J., Kolchinski A.G., Vance A.L., Busch, D.H. Template routes to interlocked molecular structures and orderly molecular entanglements. // Adv. Supramol. Chem. – 1999. – Vol. 6. – P. 237–357.
- Elemans J.A.A.W., Rowan A.E., Nolte R.J.M. Self-Assembled Nanoreactors. // Ind. Eng. Chem. Res. -2000. - Vol. 39. - P. 3419-3428.
- Buschmann H.-J., Mutihac L., Jansen K. Complexation of Some Amine Compounds by Macrocyclic Receptors. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2001. – Vol. 39. – P. 1– 11.

- 13. Kihara N., Takata T. Asymmetric Benzoin Condensation Catalyzed by Chiral Rotaxanes Tethering a Thiazolium Salt Moiety via the Cooperation of the Component: Can Rotaxane Be an Effective Reaction Field? // Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi. – 2001. – Vol. 59. – P. 206–218.
- Robinson T., McMullan G., Marchant R., Nigam P. Microbial decolourisation and degradation of textile dyes. // Bioresour. Technol. – 2001. – Vol. 77. – P. 247–255.
- 15. Schollmeyer E., Buschmann H.-J., Jansen K., Wego A. Cucurbit[5]uril, Decamethylcucurbit[5]uril and Cucurbit[6]uril. Synthesis, Solubility and Amine Complex Formation. // Prog. Colloid Polym. Sci. – 2002. – Vol. 121. – P. 39–42.
- Wagner B.D. in Handbook of Photochemistry and Photobiology, Vol. 3 (Ed.: H. S. Nalwa) // American Scientific, California. – 2003. – Vol. 3. – P. 1–57.
- Cintas P., Inclusion J. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. // Phenom. Mol. Recognit. Chem. – 1994. – Vol. 17. – P. 205–220.
- Mock W.L. in Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 2 (Ed.: F. VWgtle) // Pergamon. Oxford. – 1996. – Vol. 2. – P. 477–493.
- Buschmann H.-J. The Cucurbit[n]uril Family. // Biol. Abwasserreinig. –1997. Vol. 9. P. 101–128.
- Kim K. The Cucurbit[n]uril Family. // Perspect. Supramol. Chem. 1999. Vol. 5. P. 371–402.
- Park K.-M., Heo J., Roh S.-G., Jeon Y.-M., Whang D., Kim K. The Cucurbit[n]uril Family. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol A – 1999. – Vol. 327. – P. 65–70.
- 22. Heo J., Kim S.-Y., Roh S.-G., Park K.-M., Park G.-J., Whang D., Kim K. Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol A. – 2000. – Vol. 342. – P. 28–38.
- 23. Fedin V. P., Gerasko O. A. Cucurbituril: playing in the molecule. // Nature 2002. Vol. 70 No. 8 P. 3-8.
- 24. Gerasko O.A., Samsonenko D.G., Fedin V.P. Supramolecular chemistry of cucurbiturils. // Russ. Chem. Rev. 2002. Vol. 71. №. 9. P. 741–760.
- 25. Han B.-H., Liu Y. The Cucurbit[n]uril Family. // Youji Huaxue. 2003. 23. P. 139–149.
- Sokolov M.N., Dybtsev D.N., Fedin V.P. Supramolecular compounds of cucurbituril with molybdenum and tungsten chalcogenide cluster aqua complexes. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. – 2003. – Vol. 52. – P. 1041–1060.

- Hardie M.J. Hydrogen Bonded Network Structures Constructed from Molecular Hosts. // Struct. Bonding. – 2004. – Vol. 111. – P. 139 –174.
- Fedin V.P. New Lines of Research in Chemistry of Chalcogenide Complexes: From Clusters to Supramolecular Compounds. // Coord. Chem. – 2004. – Vol. 30. – P. 151–158.
- Kim K., Selvapalam N., Oh D.H. Functionalized cucurbiturils and their applications. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 31–36.
- Kim K., Kim H.-J. in Encyclopedia of Supramolecular Chemistry (Ed.: L. J. Atwood). // Dekker, New York. – 2004. – P. 390–397.
- 31. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S. and L. Isaacs. The Cucurbit[n]uril family. // Angew. Chem. Int. Ed. 2005. Vol. 44. №. 31. P. 4844–4870.
- Masson E., Ling X., Joseph R., Kyeremeh-Mensah L., Lu X. Cucurbituril chemistry: a tale of supramolecular success. // RSC Adv. – 2012. – Vol. 2. – P. 1213–1247.
- 33. Заявка 4001139 DE MПК <u>C 02 F1/54</u> Buschmann H.-J., Fink H. The Cucurbit[n]uril Family. // Chem. Abstr. – 1991. – Vol. 114. Приоритет 17.01.1990 № 253475
- 34. Заявка 4412320 DE MПК <u>C 02 F1/28</u> Buschmann H.-J., Jonas C., Saus W. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. // Chem. Abstr. – 1996. – Vol. 124. Приоритет 11.04.1994 № 65677
- 35. Заявка 19603377 DE MПК <u>C 07 D4 87/22</u> Buschmann H.-J., Fink H., Schollmeyer E. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. // Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. Приоритет 31.01.1996 № 205599
- 36. Заявка 0043851 AU MПК C 07 D4 71/22 Day A.I., Arnold A.P., Blanch R.J. A Cucurbituril-Based Gyroscane: A New Supramolecular Form. // Chem. Abstr. – 2000. – Vol. 133. Приоритет 07.05.1999 № 362775
- 37. Заявка 1094065 EP МПК <u>A 01 N 25/00</u> Kim K., Kim J., Jung I.-S., Kim S.-Y., Lee E., Kang J.-K. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n) 5, 7, and 8). // Chem. Abstr. 2001. Vol. 134. Приоритет 21.10.1999 № 326547
- 38. Заявка 0605635 US МПК <u>A 01 N 25/00</u> Kim K., Kim J., Jung I.-S., Kim S.-Y., Lee E., Kang J.-K. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n) 5, 7, and 8). // Chem. Abstr. 2001. Vol. 134. Приоритет 21.10.1999 № 326547

- Заявка 0333018 JP МПК <u>C02F1/54</u> Taketsuji K., Ito R. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. // Chem. Abstr. – 2001. – Vol. 135. Приоритет 24.11.1999 № 6819
- 40. Заявка 0122765 EP МПК <u>В 01 D 39/16</u> Blum H., Sick S., Salow H., Kaussen M. The Cucurbit[n]uril Family. // Chem. Abstr. 2002. Vol. 137. Приоритет 01.12.2000 № 21835
- 41. Заявка 0317682 AU MПК <u>B 01 J 20/26</u> Richter A.M., Felicetti M. Inorganic absorbent composites method for the production thereof and use of the same. // Chem. Abstr. 2003. Vol. 138. Приоритет 28.05.2001 № 8757
- 42. Заявка 0317682 AU MПК <u>B 01 J 20/26</u> Richter A.M., Felicetti M. Inorganic absorbent composites method for the production thereof and use of the same. // Chem. Abstr. 2002. Vol. 136. Приоритет 28.05.2001 № 200050
- 43. Заявка 0301874 US МПК <u>C 07 D4 71/22</u> Day A.I., Arnold A.P., Blanch R.J. A Cucurbituril-Based Gyroscane: A New Supramolecular Form. // Chem. Abstr. 2003. Vol. 139. Приоритет 07.05.1999 № 135453
- 44. Заявка 2468801 CA MПК <u>A 61 K 47/22</u> Kim K., Jon S.-Y., Selvapalam N., Oh D.-H. Facile Synthesis of Cucurbit[n]uril Derivatives via Direct Functionalization: Expanding Utilization of Cucurbit[n]uril. // Chem. Abstr. 2003. Vol. 139. Приоритет 03.01.2002 № 101128
- 45. Заявка 01755 KR MПК <u>C 07 D4 87/04</u> Kim K., Jeon Y.J., Kim S.-Y., Ko Y.H. Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in www.rsc.org/obc cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. // Chem. Abstr. 2003. Vol. 138. Приоритет 18.09.2001 № 264767
- 46. Заявка 01259 KR МПК <u>B 01 D 15/08</u> Kim K., Zhao J., Kim H.-J., Kim S.-Y., Oh J. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // Chem. Abstr. 2003. Vol. 138. Приоритет 07.04.2001 № 89832
- 47. Miyahara Y. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. // Патент Sangaku Rentai Kiko Kyushu K. K., Japan JP 2003212877. 2001 [Chem. Abstr. 2001. Vol. 135. 6819
- 48. Заявка 13810 EP МПК <u>D 06 M 13/00</u> Doering S., Kainz S., Roesmann R. The Cucurbit[n]uril Family. // Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. Приоритет 17.12.2002 № 90461
- 49. Заявка 0667221 US МПК <u>A 61 K 47/22</u> Geckeler K.E., Constabel F. Solvent-free self-assembly of C60 and cucurbit[7]uril using high-speed vibration milling. // Chem. Abstr. 2004.
 Vol. 141. Приоритет 25.02.2003 № 207239

- 50. Заявка 00272 KR МПК <u>В 01 J 20/286</u> Kim K., Balaji R., Oh D.-H., Ko Y.-H., Jon S.-Y. The Cucurbit[n]uril Family. // Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. Приоритет 11.02.2003 № 207238
- Marquez C., Huang F., Nau W.M. Cucurbiturils: Molecular Nanocapsules for Time-Resolved Fluorescence-Based Assays. // IEEE Trans. Nanobioscience – 2004. – Vol. 3. – P. 39–45.
- 52. Huang W.-H., Liu S. and Isaacs L. Cucurbit[n]urils, in: Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocycle Synthesis, ed. Diederich F., Stang P.J. and Tykwinski R.R. // Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim. – 2008. – P. 1–113.
- 53. Isaacs L. Cucurbit[n]urils: from mechanism to structure and function. // Chem. Commun. 2009. №. 6 Р. 619–628.
- Isaacs L. The Mechanism of Cucurbituril Formation. // Isr. J. Chem. 2011. Vol. 51. P. 578–591.
- 55. Lucas D., Minami T., Iannuzzi G., Cao L., Wittenberg J.B., Anzenbacher P. Jr., Isaacs L. Templated Synthesis of Glycoluril Hexamer and Monofunctionalized Cucurbit[6]uril Derivatives. // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. №. 44. P. 17966–17976.
- 56. Ma D., Gargulakova Z., Zavalij P.Y., Sindelar V., Isaacs L. Reasons Why Aldehydes Do Not Generally Participate in Cucurbit[n]uril Forming Reactions. // J. Org. Chem. – 2010. – Vol.75. – P. 2834–2841.
- Cao L. and Isaacs L. Daisy Chain Assembly Formed from a Cucurbit[6]uril Derivative // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14. – P. 3072–3075.
- Cao L., Hettiarachchi G., Briken V., Isaacs L. Cucurbit[7]uril Containers for Targeted Delivery of Oxaliplatin to Cancer Cells. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52. – P. 12033–12037.
- 59. Cao L., Sekutor M., Zavalij P.Y., Mlinaric-Majerski K., Glaser R., Isaacs L. Cucurbit[7]uril·Guest Pair with an Attomolar Dissociation Constant. // Angew. Chem. Int. Ed. 2014. Vol. 53. P. 988–993.
- Vinciguerra B., Cao L., Cannon J.R., Zavalij P.Y., Fenselau C., and Isaacs L. Synthesis and Self-Assembly Processes of Monofunctionalized Cucurbit[7]uril. // J. Am. Chem. Soc. – 2012.
 Vol. 134. – P. 13133–13140.
- Wittenberg J.B., Zavalij P.Y., and Isaacs L. Supramolecular Ladders from Dimeric Cucurbit[6]uril. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52. – P. 3690–3694.
- Isaacs L. Stimuli Responsive Systems Constructed Using Cucurbit[n]uril-Type Molecular Containers. // Acc. Chem. Res. – 2014. – Vol. 47. – P. 2052-2062.

- Robinson E.L., Zavalij P.Y., and Isaacs L. Synthesis of a disulfonated derivative of cucurbit[7]uril and investigations of its ability to solubilise insoluble drugs. // Supramolecular Chemistry. 2015. Vol. <u>27</u>. №. 56. P. 288–<u>287</u>.
- 64. Halterman R.L., Moore J.L., Mannel L.M. Disrupting Aggregation of Tethered Rhodamine B Dyads through Inclusion in Cucurbit[7]uril. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. P. 3266–3269.
- Thangavel A., Rawashdeh A.M., Sotiriou-Leventis C. and Leventis N. Simultaneous Electron Transfer from Free and Intercalated 4-Benzoylpyridinium Cations in Cucurbit[7]uril. // Org. Lett. – 2009. – Vol. 11. – P. 1595–1598.
- 66. Jiao D., Zhao N. and Scherman O.A. A "green" method for isolation of cucurbit[7]uril via a solid state metathesis reaction. // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. P. 2007–2009.
- 67. Liu S., Zavalij P.Y. and Isaacs L. The Cucurbit[n]uril Family: Prime Components for Self-Sorting Systems. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. P. 15959–15967.
- Pisani M.J., Zhao Y., Wallace L., Woodward C.E., Keene F.R., Day A.I. and Collins J.G. Cucurbit[10]uril binding of dinuclear platinum(II) and ruthenium(II) complexes: association/dissociation rates from seconds to hours. // Dalton Trans. – 2010. – Vol. 39. – P. 2078–2086.
- 69. Yi S. and Kaifer A.E. Determination of the Purity of Cucurbit[n]uril (n=7, 8) Host Samples // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. P. 10275–10278.
- 70. Mahajan S., Lee T.-C., Biedermann F., Hugall J.T., Baumberg J.J. and Scherman O.A. Precise Subnanometer Plasmonic Junctions for SERS within Gold Nanoparticle Assemblies Using Cucurbit[n]uril "Glue". // ACS Nano. – 2011. – Vol. 5. – P. 3878–3887.
- Pichierri F. Calculation of absorption and emission spectra of [n]cycloparaphenylenes: the reason for the large Stokes shift. // Chem. Phys. Lett. – 2004. – Vol. 390. – P. 214–219.
- Marquez C., Hudgins R.R., Nau W.M. Effect of cucurbit[n]urils on tropicamide and potential application in ocular drug delivery. // Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 126. –P. 5806–5816.
- Mecozzi S., Rebek J. The 55% Solution: A Formula for Molecular Recognition in the Liquid State. // Jr. Chem.–Eur. J. – 1998. – Vol. 4. – P. 1016–1022.
- 74. Nau W.M., Florea M., Assaf K.I. Deep Inside Cucurbiturils: Physical Properties and Volumes of their Inner Cavity Determine the Hydrophobic Driving Force for Host–Guest Complexation.
 // Isr. J. Chem. 2011. Vol. 51. P. 559–577.
- Mohanty J., Nau W.M. Ultrastable Rhodamine with Cucurbituril. // Angew. Chem., Int. Ed. 2005. – Vol. 44. – P. 3750–3754.

- Marquez C., Nau W.M. Mechanism of Host-Guest Complexation by Cucurbituril. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2001. – Vol. 40. – P. 4387–4390.
- 77. Koner A.L. and Nau W.M. Activation and Stabilization of Drugs by Supramolecular pKa Shifts: Drug-Delivery Applications Tailored for Cucurbiturils. // Supramol. Chem. – 2007. – Vol. 19. – P. 55–66.
- 78. Lim S., Kim H., Selvapalam N., Kim K.-J., Cho S.J., Seo G. and Kim K. Cucurbit[6]uril: Organic Molecular Porous Material with Permanent Porosity, Exceptional Stability, and Acetylene Sorption Properties. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – Vol. 47. – P. 3352–3355.
- 79. Bardelang D., Udachin K.A., Leek D.M. and Ripmeester J.A. Cucurbit[n]urils (n = 58): A Comprehensive Solid State Study. // CrystEngComm. – 2007. – Vol. 9. – P. 973–975.
- Bardelang D., Udachin K., Leak D.M., Margeson J.C., Chan G., Ratcliffe C.I. and Ripmeester J.A. Cucurbit[n]urils (n=5-8): A Comprehensive Solid State Study. // Cryst. Growth Des. 2011. Vol. 11. P. 5598–5614.
- 81. Bardelang D., Udachin K.A., Anedda R., Moudrakovski I., Leak D.M., Ripmeester J.A. and Ratcliffe C.I. Single-crystal to single-crystal phase transition of cucurbit[5]uril hydrochloride hydrates: large water-filled channels transforming to layers of unusual stability. // Chem. Commun. – 2008. – P. 4927.
- Honig B., Nicholls A. Protein Folding and Association: Insights From the Interfacial and Thermodynamic Properties of Hydrocarbons. // Science – 1995. – Vol. 268. – P. 1144–1149.
- 83. Gerasko O.A., Samsonenko D.G. and Fedin V.P. Cucurbituril as a New Macrocyclic Ligand for Complexation of Lanthanide Cations in Aqueous Solutions. // Russ. Chem. Rev. – 2002. – P. 741–760.
- Gerasko O.A., Sokolov M.N. and Fedin V.P. Cucurbituril as a New Macrocyclic Ligand for Complexation of Lanthanide Cations in Aqueous Solutions. // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76. – P. 1633–1646.
- Moon K. and Kaifer A.E. Modes of Binding Interaction Between Viologen Guests and the Cucurbit[7]uril Host. // Org. Lett. – 2004. – Vol. 6. – P. 185–188.
- Mock W.L. and Shih N.-Y. Structure and Selectivity in Host-Guest Complexes of Cucurbituril.
 // J. Org. Chem. 1986. Vol. 51. P. 4440–4446.
- 87. Buschmann H.-J., Wego A., Zielesny A. and Schollmeyer E., Inclusion Phenom J. Structure, Stability, Electronic Properties and NMR-Shielding of the Cucurbit[6]uril–Spermine-Complex.
 // Macrocyclic Chem. – 2006. – Vol. 54. – P. 241–246.

- Liu S., Ruspic C., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Zavalij P.Y. and Isaacs L. The Cucurbit[n]uril Family: Prime Components for Self-Sorting Systems. // J. Am. Chem. Soc. -2005. – Vol. 127. – P. 15959–15967.
- Rekharsky M.V., Mori T., Yang C., Ko Y.H., Selvapalam N., Kim H., Sobransingh D., Kaifer A.E., Liu S., Isaacs L., Chen W., Moghaddam S., Gilson M.K., Kim K. and Inoue Y. A synthetic host-guest system achieves avidin-biotin affinity by overcoming enthalpy–entropy compensation. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007. Vol. 104. P. 20737–20742.
- 90. Moghaddam S., Yang C., Rekharsky M., Ko Y.H., Kim K., Inoue Y. and M.K., Gilson J. New Ultrahigh Affinity Host-Guest Complexes of Cucurbit[7]uril with Bicyclo[2.2.2]octane and Adamantane Guests: Thermodynamic Analysis and Evaluation of M2 Affinity Calculations. // Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. P. 3570-3581.
- Ghosh S., Isaacs L. Biological Catalysis Regulated by Cucurbit[7]uril Molecular Containers. // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132. – P. 4445–4454.
- 92. Green N.M. A 3 l-Residue Tryptic Peptide From The Active Site Of The [Ca++]-Transporting Adenosine Triphosphatase Of Rabbit Sarcoplasmic Reticulum. // Methods Enzymol. – 1990. – Vol. 184. – P. 51.
- 93. Pazy Y., Kulik T., Bayer E.A., Wilchek M., Livnah O. Ligand Exchange between Proteins exchange of biotin and biotin derivatives between avidin and streptavidin. // Biol J. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 30892–30900.
- 94. Rao J., Lahiri J., Weis R.M. and Whitesides G.M. A Trivalent System from VancsrnycinaD-Ala-D-Alla with Higher Affinity Than AvidineBiotin. // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 122. – P. 2698–2710.
- 95. Houk K.N., Leach A.G., Kim S.P. and Zhang X. Binding Affinities of Host–Guest, Protein– Ligand, and Protein–Transition-State Complexes. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2003. – Vol. 42. – P. 4872–4897.
- 96. Mitkina T.V., Naumov D.Y., Kurat'eva N.V., Gerasko O.A. and Fedin V.P. Cucurbituril chemistry: a tale of supramolecular success. // Russ. Chem. Bull. – 2006. – Vol. 55. – P. 261– 268.
- 97. Chang C.E. and Gilson M.K. Calculation of Cyclodextrin Binding Affinities: Energy, Entropy, and Implications for Drug Design. // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vo. 126. P. 13156 13164.
- 98. Jeon W.S., Moon K., Park S.H., Chun H., Ko Y.H., Lee J.Y., Lee E.S., Samal S., Selvapalam N., Rekharsky M.V., Sindelar V., Sobransingh D.Y., Kaifer A.E. and Kim K. Complexation of

Ferrocene Derivatives by the Cucurbit[7]uril Host: A Comparative Study of the Cucurbituril and Cyclodextrin Host Families. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127. – P. 12884–12889.

- Moghaddam S., Inoue Y. and Gilson M.K. A synthetic host-guest system achieves avidin-biotin affinity by overcoming enthalpy– entropy compensation. // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 131. – P. 4012.
- 100. Nau W.M., Florea M. and Assaf K.I. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. // Isr. J. Chem. 2011. Vol. 51. P. 559–577.
- 101. Shir I.B., Sasmal S., Mejuch T., Sinha M.K., Kapon M. and Keinan E. Repulsive Interaction Can Be a Key Design Element of Molecular Rotary Motors. // J. Org. Chem. – 2008. – 73. – 8772.
- 102. Wyman I.W., Macartney D.H. Host–guest complexations of local anaesthetics by cucurbit[7]uril in aqueous solution. // Org. Biomol. Chem. 2008. 6. 1796.
- 103. Inoue Y., Wada T. Glutamate Transporter GLAST Is Expressed in the Radial Glia–Astrocyte Lineage of Developing Mouse Spinal Cord. // Adv. Supramol. Chem. – 1997. – 4. – 55.
- Rekharsky M.V. and Inoue Y. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. // Chem. Rev. – 1998. – 98. – 1875.
- Rekharsky M.V. and Inoue Y. Microcalorimetry, in: Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications, ed. H. Dodziuk, Wiley-VCH. // Weinheim – 2006. – 199.
- 106. Rekharsky M.V., Ko Y.H., Selvapalam N., Kim K. and Inoue Y. Complexation Thermodynamics of Cucurbit[6]uril with Aliphatic Alcohols, Amines, and Diamines. // Supramol. Chem. – 2007. – 19. – 39.
- 107. Buschmann H.J., Jansen K., Meschke C., Schollmeyer E. Thermodynamic Data for Complex Formation Between Cucurbituril and Alkali and Alkaline Earth Cations in Aqueous Formic Acid Solution. // J. Solution Chem. – 1998. – 27. – 135.
- 108. Fusaro L., Locci E., Lai A., Luhmer M. NMR Study of the Reversible Trapping of SF₆ by Cucurbit[6]uril in Aqueous Solution. // J. Phys. Chem. B, 2008. – 112. – 5014.
- 109. Jansen K., Buschmann H.J., Zilobaite E., Schollmeyer E. Cucurbit[n]uril Family. // Thermochim. Acta. 2002. 385. 177.
- 110. Jansen K., Buschmann H.J., Wego A., Dopp D., Mayer C., Drexler H.J., Holdt H.J., Schollmeyer E. Polyethylene Glycol as String for the Simultaneous Complexation of a-Cyclodextrin and Cucurbit[6]uril. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2001. – 39. – 357.

- 111. Zhang X.X., Krakowiak K.E., Xue G., Bradshaw J.S. and Izatt R.M. A Highly Selective Compound for Lead: Complexation Studies of Decamethylcucurbit[5]uril with Metal Ions. // Ind. Eng. Chem. Res. 2000. 39. 3516.
- 112. Buschmann H.J., Jansen K. and Schollmeyer E. Cucurbituril as host molecule for the complexation of aliphatic alcohols, acids and nitriles in aqueous solution// Acta Chim. Solv. 1999. 46. 405.
- 113. Buschmann H.J., Jansen K. and Schollmeyer E. Cucurbituril as host molecule for the complexation of aliphatic alcohols, acids and nitriles in aqueous solution. // Thermochim. Acta 1998. 317. 95.
- 114. Sinha M.K., Reany O., Parvari G., Karmakar A., Keinan E. Switchable Cucurbituril– Bipyridine Beacons. // Chem.–Eur. J. –2010. – 16. – 9056.
- 115. Buschmann H.J., Mutihac L. and Schollmeyer E. The formation of amino acid and dipeptide complexes with cyclodextrin and cucurbit[6]uril in aqueous solutions studied by titration calorimetry. // Thermochim. Acta – 2009. – 495. – 28.
- 116. Kim Y., Kim H., Ko Y.H., Selvapalam N., Rekharsky M.V., Inoue Y. and Kim K. Complexation of Ferrocene Derivatives by the Cucurbit[7]uril Host: A Comparative Study of the Cucurbituril and Cyclodextrin Host Families. // Chem.–Eur. J. – 2009. – 15. – 6143.
- 117. Buschmann H.J., Mutihac L. and Schollmeyer E. Complexation behavior of cucurbit[6]uril with short polypeptides. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2006. – 56. – 363.
- Rekharsky M.V., Yamamura H., Inoue C., Kawai M., Osaka I., Arakawa R., Shiba K., Sato A., Ko Y.H., Selvapalam N., Kim K. and Inoue Y. Chiral Recognition in Cucurbituril Cavities.
 // J. Am. Chem. Soc. 2006. –128. 14871.
- 119. Buschmann H.-J., Mutihac L., Jansen K. and Schollmeyer E. The formation of amino acid and dipeptide complexes with cyclodextrin and cucurbit[6]uril in aqueous solutions studied by titration calorimetry J. Inclusion Phenom. Macrocyclic // Chem – 2005. – 53. –281.
- Buschmann H.-J., Mutihac L., Mutihac R.-C. and Schollmeyer E. Complexation behavior of cucurbit[6]uril with short polypeptides. // Thermochim. Acta – 2005. – 430. – 79.
- 121. Buschmann H.-J., Jansen K. and Schollmeyer E. Thermodynamic Data for Complex Formation Between Cucurbituril and Alkali and Alkaline Earth Cations in Aqueous Formic Acid Solution. // Inorg. Chem. Commun. – 2003. – 6. – 531.
- 122. H.J. Buschmann. Complex formation between cucurbit[n]urils and alkali, alkaline earth and ammonium ions in aqueous solution. // J Incl P Ma. 2001. 40. 12. 117-120.

- 123. Buschmann H.-J., Schollmeyer E. and Mutihac L. The formation of amino acid and dipeptide complexes with alpha-cyclodextrin and cucurbit[6]uril in aqueous solutions studied by titration calorimetry. // Thermochim. Acta – 2003. – 399. – 203.
- 124. He X., Li G. and Chen H. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // Inorg. Chem. Commun. 2002. 5. 633.
- 125. Grechin A.G., Buschmann H.-J. and Schollmeyer E. Cucurbituril chemistry: a tale of supramolecular success. // Angew. Chem., Int. Ed. 2007. 46. 6499.
- 126. Wintgens V., Biczok L. and Miskolczy Z. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. // Supramol. Chem. 2010. 22. 612.
- 127. Biedermann F., Rauwald U., Cziferszky M., Williams K.A., Gann L.D., Guo B.Y., Urbach A.R., Bielawski C.W. and Scherman O.A. Benzobis(imidazolium)–Cucurbit[8]uril Complexes for Binding and Sensing Aromatic Compounds in Aqueous Solution. // Chem.–Eur. J. 2010. 16. 13716.
- 128. Yu J.-S., Wu F.-G., Tao L.-F., Luo J.-J. and Yu Z.-W. Mechanism of the fast exchange between bound and free guests in cucurbit[7]uril–guest systems. // Chem. Phys. – 2011. – 13. – 3638.
- 129. Kim H.-J., Jeon W.S., Ko Y.H. and Kim K. Control of the stoichiometry in host-guest complexation by redox chemistry of guests: Inclusion of methylviologen in cucurbit[8]uril. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2002. – 99. – 5007.
- Mohanty J., Bhasikuttan A.C., Nau W.M. and Pal H.J. Cucurbituril Encapsulation of Fluorescent Dyes. // Phys. Chem. B. – 2006. – 110. – 5132.
- 131. Bailey D.M., Hennig A., Uzunova V.D. and Nau W.M. Supramolecular Tandem Enzyme Assays for Multiparameter Sensor Arrays and Enantiomeric Excess Determination of Amino Acids. // Chem. Eur. J. – 2008. – 14. – 6069.
- 132. Huang Y., Xue S.-F., Tao Z., Zhu Q.-J., Zhang H., Lin J.-X. and Yu D. H. Supramolecular Bracelets and Interlocking Rings Elaborated Through the Interrelationship of Neighboring Chemical Environments of Alkyl-Substitution on Cucurbit[5]uril. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2008. – 61. – 171.
- 133. Rekharsky M.V., Yamamura H., Ko Y.H., Selvapalam N., Kim K. and Inoue Y. Sequence recognition and self-sorting of a dipeptide by cucurbit[6]uril and cucurbit[7]uril. // Chem. Commun. – 2008. – 2236.

- 134. Shaikh M., Choudhury S.D., Mohanty J., Bhasikuttan A.C., Nau W.M. and Pal H. Contrasting guest binding interaction of cucurbit[7-8]urils with neutral red dye: controlled exchange of multiple guests. // Chem.–Eur. J. 2009. 15. 12362.
- 135. Saleh N., Koner A.L. and Nau W.M. Activation and Stabilization of Drugs by Supramolecular pKa Shifts: Drug-Delivery Applications Tailored for Cucurbiturils. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – 47. – 5398.
- 136. Praetorius A., Bailey D.M., Schwarzlose T. and Nau W.M. Design of a Fluorescent Dye for Indicator Displacement from Cucurbiturils: A Macrocycle-Responsive Fluorescent Switch Operating through a pKa Shift. // Org. Lett. – 2008. – 10. – 4089.
- 137. Shaikh M., Mohanty J., Bhasikuttan A.C., Uzunova V.D., Nau W.M. and Pal H. Saltinduced guest relocation from a macrocyclic cavity into a biomolecular pocket: interplay between cucurbit[7]uril and albumin. // Chem. Commun. – 2008. – 3681.
- 138. Wang R. and Macartney D.H. Cucurbit[7]uril Mediates the Stereoselective [4+4] Photodimerization of 2-Aminopyridine Hydrochloride in Aqueous Solution. // Org. Biomol. Chem. – 2008. – 6. – 1955.
- Wyman I.W. and Macartney D.H. Host-guest complexations of local anaesthetics by cucurbit[7]uril in aqueous solution. // Org. Biomol. Chem. – 2010. – 8. – 247.
- 140. Pluth M.D., Bergman R.G. and Raymond K.N. Making Amines Strong Bases: Thermodynamic Stabilization of Protonated Guests in a Highly-Charged Supramolecular Host1.
 // J. Am. Chem. Soc. - 2007. - 128. - 11459.
- 141. Huber G., Legrand F.-X., Lewin V., Baumann D., Heck M.-P. and Berthault P. Interaction of Xenon with Cucurbit[5]uril in Water. // ChemPhysChem. – 2011. – 12. – 1053.
- 142. Florea M. and Nau W.M. Angew. Strong Binding of Hydrocarbons to Cucurbituril Probed by Fluorescent Dye Displacement: A Supramolecular Gas-Sensing Ensemble. // Chem., Int. Ed. - 2011. - 50. - 9338.
- 143. Mock W.L., Shih N.-Y. J. Am. Host-Guest Binding Capacity of Cucurbituril. // Chem. Soc. 1989. 111. P. 2697–2699.
- 144. Samsonenko D.G., Virovets A.V., Lipkowski J., Gerasko O.A., Fedin V.P., Struct J. Cucurbituril as a New Macrocyclic Ligand for Complexation of Lanthanide Cations in Aqueous Solutions. // Chem. – 2002. – 43. – P. 664–668.
- 145. Marquez C., Nau W.M. Angew. Two Mechanisms of Slow Host ± Guest Complexation between Cucurbit[6]uril and Cyclohexylmethylamine: pH-Responsive Supramolecular Kinetics.
 // Chem. 2001. 113. P. 3248–3253.

- Ling X., Samuel E.L., Patchell D.L. and Masson E. Cucurbituril Slippage: Translation is a Complex Motion. // Org. Lett. – 2010. – 12. – P. 2730.
- 147. Bryantsev V.S., Diallo M.S. and Goddard W.A. Calculation of Solvation Free Energies of Charged Solutes Using Mixed Cluster/Continuum Models. // J. Phys. Chem. A. – 2007. – 111. – 4422.
- 148. Fedorova O.A., Chernikova E.Yu., Fedorov Y.V., Gulakova E.N., Peregudov A.S., Lyssenko K.A., Jonusauskas G., Isaacs L. Cucurbit[7]uril Complexes of Crown-Ether Derived Styryl and (Bis)styryl Dyes. // J. Phys. Chem. B. 2009. 113. P. 10149–10158.
- 149. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S. and Isaacs L. Angew. The Cucurbit[n]uril Family. // Chem. Int. Ed. – 2005. – 44. – 4844.
- 150. Rekharsky M.V., Yamamura H., Mori T., Sato A., Shiro M., Lindeman S.V., Rathore R., Shiba K., Ko Y.H., Selvapalam N., Kim K. and Inoue Y. Supramolecular Complexation of N-Alkyl- and N,N'-Dialkylpiperazines with Cucurbit[6]uril in Aqueous Solution and in the Solid State. // Chem.–Eur. J. – 2009. – 15. – 1957.
- 151. Liu L., Zhao N. and Scherman O.A. Measurement of the isolated diphoton cross section in pp collisions at TeV with the ATLAS detector. // Chem. Commun. 2008. P. 1070.
- Shen Y., Xue S., Zhao Y., Zhu Q., Tao Z. The CMS experiment at the CERN LHC. // Chin. Sci. Bull. – 2003. – 48. – P. 2694–2697.
- 153. Mukhopadhyay P., Wu A., Isaacs L. J. Absolute and relative binding affinity of cucurbit[7]uril towards a series of cationic guests. // Org. Chem. 2004. 69. P. 6157–6164.
- 154. Ma P., Dong J., Xiang S., Xue S., Zhu Q., Tao Z., Zhang J., Zhou X. Interaction of hostguest complexes of cucurbit[n]urils with double probe guests. // Sci. China Ser. B – 2004. – 47. – P. 301–310.
- 155. Wagner B.D., Stojanovic N., Day A.I., Blanch R.J. Host Properties of Cucurbit[7]uril: Fluorescence Enhancement of Anilinonaphthalene Sulfonates. // J. Phys. Chem. B – 2003. – 107. – P. 10741–10746.
- 156. Zhang K.-C., Mu T.-W., Liu L., Guo Q.-X. A Theoretical Study on Cucurbit[7]uril and Its Inclusion Complexation. // Chin. J. Chem. – 2001. – 19. – P. 558–561.
- 157. Choi S., Park S.H., Ziganshina A.Y., Ko Y.H., Lee J.W., Kim K. A stable cis-stilbene derivative encapsulated in cucurbit[7]uril. // Chem. Commun. 2003. P. 2176–2177.
- 158. Ong W., Gomez-Kaifer M., Kaifer A.E. Cucurbit[7]uril: A Very Effective Host for Viologens and Their Cation Radicals. // Org. Lett. – 2002. – 4. – P. 1791–1794.

- 159. Ong W., Kaifer A.E. Molecular Encapsulation by Cucurbit[7]uril of the Apical 4,4'-Bipyridinium Residue in NewkomeType Dendrimers. // Angew. Chem. – 2003. – 115. – P. 2214–2217 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – 42. – P. 2164–2167.
- Ong W., Kaifer A.E. Cucurbit[7]uril: A Very Effective Host for Viologens and Their Cation Radicals. // J. Org. Chem. – 2004. – 69. – P. 1383–1385.
- Moon K., Kaifer A.E. Complexation of Ferrocene Derivatives by the Cucurbit[7]uril Host: A Comparative Study of the Cucurbituril and Cyclodextrin Host Families. // Org. Lett. 2004. 6. P. 185–188.
- 162. Blanch R.J., Sleeman A.J., White T.J., Arnold A.P., Day A.I. Cucurbit[7]uril and o-Carborane Self-Assemble to Form a Molecular Ball Bearing. // Nano Lett. – 2002. – 2. – P. 147–149.
- Ong W., Kaifer A.E. Unusual Electrochemical Properties of the Inclusion Complexes of Ferrocenium and Cobaltocenium with Cucurbit[7]uril. // Organometallics – 2003. – 22. – P. 4181–4183.
- 164. Lorenzo S., Day A., Craig D., Blanch R., Arnold A., Dance I. The first endoannular metal halide–cucurbituril: cis-SnCl₄(OH₂)₂@cucurbit[7]uril. // CrystEngComm 2001. 49. P. 1–7.
- 165. Yan K., Huang Z.-X., Liu S.-M., Feng L., Wu C.-T. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. // Wuhan Univ. J. Nat. Sci. 2004. 9. P. 99–101.
- 166. Wheate N.J., Day A.I., Blanch R.J., Arnold A.P., Cullinane C., Collins J.G. Solubilisation and cytotoxicity of albendazole encapsulated in cucurbit[n]uril. // Chem. Commun. – 2004. – P. 1424–1425.
- Montes-Navajas P., Corma A. and Garcıa H. Complexation and Fluorescence of Tricyclic Basic Dyes Encapsulated in Cucurbiturils. // ChemPhysChem. – 2008. – 9. – 713.
- 168. Montes-Navajas P., Gonzalez-Bejar M., Scaiano J.C. and Garcia H. Complexation and Fluorescence of Tricyclic Basic Dyes Encapsulated in Cucurbiturils. // Photochem. Photobiol. Sci. - 2009. - 8. - 1743.
- 169. Halterman R.L., Moore J.L., Yakshe K.A., Halterman J.A.I. and Woodson K.A. Inclusion complexes of cationic xanthene dyes in cucurbit[7]uril. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2010. – 66. – 231.
- 170. Wang R. and Macartney D.H. A green to blue fluorescence switch of protonated 2aminoanthracene upon inclusion in cucurbit[7]uril. // Tetrahedron Lett. – 2008. – 49. – 311.

- 171. Bhasikuttan A.C., Mohanty J., Nau W.M. and Pal H. Interaction of Malachite Green with Guanine-Rich Single-Stranded DNA: Preferential Binding to a G-Quadruplex. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2007. – 46. – 4120.
- 172. Montes-Navajas P., Teruel L., Corma A. and Garcı 'a H. Specific Binding Effects for Cucurbit[8]uril in 2,4,6-Triphenylpyrylium– Cucurbit[8]uril Host–Guest Complexes: Observation of Room-Temperature Phosphorescence and their Application in Electroluminescence. // Chem.–Eur. J. – 2008. – 14. – 1762.
- 173. Montes-Navajas P. and Garcı 'a H. J. Complexes of basic tricyclic dyes in their acid and basic forms with cucurbit[7]uril: Determination of pKa and association constants in the ground and singlet excited state. // Phys. Chem. C. – 2010. – 114. – 2034.
- 174. Ong W., Gomez-Kaifer M. and Kaifer A.E. Molecular-level artificial machines based on photoinduced electron-transfer processes. // Org. Lett. 2002. 4. 1791.
- 175. Mezzina E., Cruciani F., Pedulli G.F. and Lucarini M. Nitroxide Radicals as Probes for Exploring the Binding Properties of the Cucurbit[7]uril Host. // Chem.–Eur. J. – 2007. – 13. – 7223.
- 176. Mileo E., Casati C., Franchi P., Mezzina E. and Lucarini M. Nitroxide biradicals as thread units in paramagnetic cucurbituril-based rotaxanes. // Org. Biomol. Chem. 2011. 9. 2820.
- 177. Gadde S., Batchelor E.K., Weiss J.P., Ling Y. and Kaifer A.E. Control of H- and J-Aggregate Formation via Host-Guest Complexation using Cucurbituril Hosts. // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – 130. – 17114.
- 178. Gadde S., Batchelor E.K. and Kaifer A.E. Controlling the Formation of Cyanine Dye H- and J-Aggregates with Cucurbituril Hosts in the Presence of Anionic Polyelectrolytes. // Chem.– Eur. J. – 2009. – 15. – 6025.
- 179. Wu X., Hu K., Meng X. and Cheng G. Observation of a new particle in the search for the Standard Model Higgs boson with the ATLAS detector at the LHC. // New J. Chem. 2010. 34. 17.
- 180. Wang R., Bardelang D., Waite M., Udachin K.A., Leek D.M., Yu K., Ratcliffe C.I. and Ripmeester J. A. Inclusion complexes of coumarin in cucurbiturils. // Org. Biomol. Chem. – 2009. – 7. – 2435.
- 181. Wu X., Meng X. and Cheng G. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2009. – 64. – 325.

- 182. Wang R., Yuan L., Ihmels H. and Macartney D.H. Cucurbit[8]uril/Cucurbit[7]uril Controlled Off/On Fluorescence of the Acridizinium and 9-Aminoacridizinium Cations in Aqueous Solution. // Chem.–Eur. J. – 2007. – 13. – 6468.
- 183. Shaikh M., Choudhury S.D., Mohanty J., Bhasikuttan A.C. and Pal H. Contrasting guest binding interaction of cucurbit[7-8]urils with neutral red dye: controlled exchange of multiple guests. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2010. – 12. – 7050.
- 184. Kim H.-J., Heo J., Jeon W.S., Lee E., Kim J., Sakamoto S., Yamaguchi K. and Kim K. Selective Inclusion of a Hetero-Guest Pair in a Molecular Host: Formation of Stable ChargeTransfer Complexes in Cucurbit[8]uril. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – 40. – 1526.
- 185. Ling Y., Wang W. and Kaifer A. E. A new cucurbit[8]uril-based fluorescent receptor for indole derivatives. // Chem. Commun. – 2007. – 610.
- 186. Sindelar V., Cejas M.A., Raymo F.M., Chen W., Parker S.E. and Kaifer A.E. Supramolecular Assembly of 2,7-Dimethyldiazapyrenium and Cucurbit[8]uril: A New Fluorescent Host for Detection of Catechol and Dopamine. // Chem. Eur. J. – 2005. – 11. – 7054.
- 187. Ko Y.H., Kim K., Kim E. and Kim K. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // Supramol. Chem. 2007. 19. 287.
- 188. Lee J.W., Hwang I., Jeon W. S., Ko Y.H., Sakamoto S., Yamaguchi K. and Kim K. Synthetic Molecular Machine Based on Reversible End-to-Interior and Endto-End Loop Formation Triggered by Electrochemical Stimuli. // Chem.–Asian J. – 2008. – 3. – 1277.
- 189. Wang W. and Kaifer A.E. Electrochemical Switching and Size Selection in Cucurbit[8]uril-Mediated Dendrimer SelfAssembly. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. – 45. – 7042.
- 190. Zou D., Andersson S., Zhang R., Akermark B., Sun L. A host-induced intramolecular charge-transfer complex and light-driven radical cation formation of a molecular triad with cucurbit[8]uril. // J. Org. Chem. – 2008. – 73. – 10. – P. 3775-3783.
- 191. Jiang W., Wang Q., Linder I., Klautzsch F. and Schalley C.A. Self-Sorting of Water-Soluble Cucurbituril Pseudorotaxanes. // Chem. Eur. J. – 2011. – 17. – P. 2344.
- 192. Zhang T., Sun S., Liu F., Fan J., Pang Y., Sun L. and Peng X. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2009. – 11. – 11134.
- 193. Jeon W. S., Kim H.-J., Lee C. and Kim K. Control of the stoichiometry in host-guest complexation by redox chemistry of guests: Inclusion of methylviologen in cucurbit[8]uril. // Chem. Commun. – 2002. – 1828.

- 194. Jeon W.S., Ziganshina A.Y., Lee J.W., Ko Y.H., Kang J.-K., Lee C. and Kim K. A [2]Pseudorotaxane-Based Molecular Machine: Reversible Formation of a Molecular Loop Driven by Electrochemical and Photochemical Stimuli. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2003. – 42. – 4097.
- 195. Ling Y., Mague J.T. and Kaifer A.E. Inclusion Complexation of Diquat and Paraquat by the Hosts Cucurbit[7]uril and Cucurbit[8]uril. // Chem.–Eur. J. 2007. 13. 7908.
- 196. Andersson S., Zou D., Zhang R., Sun S., Sun L. Light driven formation of a supramolecular system with three CB[8]s locked between redox-active Ru(bpy) 3 complexes. // Org. Biomol. Chem. – 2009. – 7. – P. 3605–3609.
- 197. Andersson S., Zou D., Zhang R., Sun S., Akermark B. and Sun L. A Host-Induced Intramolecular Charge-Transfer Complex and Light-Driven Radical Cation Formation of a Molecular Triad with Cucurbit[8]uril. // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – 1163.
- 198. Sun S., Gao W., Liu F., Fan J. and Peng X. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. // J. Mater. Chem. – 2010. – 20. – 5888.
- 199. Bush M. E., Bouley N. D. and Urbach A. R. Charge-Mediated Recognition of N-Terminal Tryptophan in Aqueous Solution by a Synthetic Host. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – 127. – 14511.
- Rajgariah P. and Urbach A.R. Scope of amino acid recognition by cucurbit [8] uril. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. – 2008. – 62. – 251.
- 201. Heitmann L. M., Taylor A.B., Hart P.J. and Urbach A.R. Sequence-Specific Recognition and Cooperative Dimerization of N-Terminal Aromatic Peptides in Aqueous Solution by a Synthetic Host. // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – 128. – 12574.
- 202. Liu J.-X., Lin R.-L., Long L.-S., Huang R.-B. and Zheng L.-S. A novel inclusion complex form between Q[10] host and Q[5] guest stabilized by potassium ion coordination. // Inorg. Chem. Commun. – 2008. – 11. – 1085.
- 203. Liu S., Zavalij P.Y., Lam Y.-F. and Isaacs L. Refolding Foldamers: Triazene-Arylene Oligomers That Change Shape with Chemical Stimuli. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – 128. – 11232.
- 204. Liu S., Shukla A.D., Gadde S., Wagner B.D., Kaifer A.E. and Isaacs L. Ternary Complexes Comprising Cucurbit[10]uril, Porphyrins, and Guests. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – 47. – 2657.
- 205. Wang W., Kaifer A.E. Electrochemical Switching and Size Selection in Cucurbit[8]uril-Mediated Dendrimer SelfAssembly. // Angew. Chem. – 2006. – 118. – P. 7200 – 7204.

- 206. Kim S.-Y., Jung I.-S., Lee E., Kim J., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n) 5, 7, and 8). // Angew. Chem. 2001. 113. P. 2177–2179.
- 207. Kim S.-Y., Jung I.-S., Lee E., Kim J., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n) 5, 7, and 8). // Angew. Chem. Int. Ed. 2001. 40. P. 2119–2121.
- 208. Lee J. W., Kim K., Choi S. W., Ko Y.H., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K. Unprecedented host-induced intramolecular charge-transfer complex formation. // Chem. Commun. – 2002. – P. 2692–2693.
- 209. Moon K., Grindstaff J., Sobransingh D., Kaifer A. E. Cucurbit[8]uril-Mediated Redox-Controlled SelfAssembly of Viologen-Containing Dendrimers. // Angew. Chem. 2004. 116.
 P. 5612–5615 // Angew. Chem. Int. Ed. 2004. 43. P. 5496–5499.
- Ziganshina A., Ko Y.H., Jeon W.S., Kim K. Complexation of Ferrocene Derivatives by the Cucurbit[7]uril Host: A Comparative Study of the Cucurbituril and Cyclodextrin Host Families.
 // Chem. Commun. 2004. P. 806–807.
- 211. Kim K., Kim D., Lee J. W., Ko Y.H., Kim K. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // Chem. Commun. – 2004. – P. 848–849.
- 212. Ko Y.H., Kim E., Hwang I., Kim K. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. // Chem. Commun. – 2007. – P. 1305–1315.
- 213. Ko Y.H., Kim K., Kang J.K., Chun H., Lee J.W., Sakamoto S., Yamaguchi K., Fettinger J.C., Kim K. Designed Self-Assembly of Molecular Necklaces Using Host-Stabilized Charge-Transfer Interactions. // J. Am. Chem. Soc. 2004. 126. P. 1932–1933.
- 214. Jeon Y.J., Bharadwaj P.K., Choi S., Lee J.W., Kim K. Supramolecular Amphiphiles: Spontaneous Formation of Vesicles Triggered by Formation of a Charge-Transfer Complex in a Host. // Angew. Chem. – 2002. – 114. – P. 4654–4656. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – 41. – P. 4474–4476.
- 215. Jeon W.S., Kim E., Ko Y.H., Hwang I., Lee J.W., Kim S.Y., Kim H.J., Kim K. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy // Angew. Chem. – 2005. – 117. – P. 89–93. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – 44. – P. 87–91.
- 216. Rauwald U., Scherman O.A. Supramolecular Cross-Linked Networks via Host-Guest Complexation with Cucurbit[8]uril. // Angew. Chem. – 2008. – 120. – P. 4014–4017.

- 217. Jiao D., Biedermann F., Tiang F., Scherman O.A. Cucurbituril: At the Interface of Small Molecule Host– Guest Chemistry and Dynamic Aggregates. // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – 132. – P. 15734–15743.
- 218. Kim K., Jeon W.S., Kang J.-K., Lee J.W., Jon S.Y., Kim T., Kim K. A Pseudorotaxane on Gold: Formation of SelfAssembled Monolayers, Reversible Dethreading and Rethreading of the Ring, and Ion-Gating Behavior. // Angew. Chem. – 2003. – 115. – P. 2395–2398.
- Balzani V., Credi A., Raymo F.M., Stoddart J.F. Artificial molecular machines. // Angew. Chem. - 2000, - 112, - 3484–3530. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2000. – 39. – P. 3348–3391.
- 220. Whang D., Park K.-M., Heo J., Ashton P., Kim K. Molecular Necklace: Quantitative Self-Assembly of a Cyclic Oligorotaxane from Nine Molecules. // J. Am. Chem. Soc. 1998. 120. P. 4899–4900.
- 221. Deroo S., Rauwald U., Robinson C.V., Scherman O.A. Correlating Solution Binding and ESI-MS Stabilities by Incorporating Solvation Effects in a Confined Cucurbit[8]uril System. // Chem. Commun. – 2009. – P. 644–646.
- 222. Jeon W.S., Ziganshina A.Y., Lee J.W., Ko Y.H., Kang J.-K., Lee C., Kim K. A [2]Pseudorotaxane-Based Molecular Machine: Reversible Formation of a Molecular Loop Driven by Electrochemical and Photochemical Stimuli. // Angew. Chem. – 2003. – 115. – P. 4231–4234.
- 223. Zayed J.M., Biederman F., Rauwald U., Scherman O.A. Supramolecular Cross-Linked Networks via Host-Guest Complexation with Cucurbit[8]uril. // Polym. Chem. – 2010. – 1. – P. 1434–1436.
- 224. Appel E.A., Biedermann F., Rauwald U., Jones S.T., Zayed J.M., Scherman O.A. Supramolecular Cross-Linked Networks via Host-Guest Complexation with Cucurbit[8]uril. // J. Am. Chem. Soc. 2010. 132. P. 14251–14260.
- 225. Tuncel D. and Steinke J.H.G. The synthesis of [2], [3] and [4]rotaxanes and semirotaxanes. //
 Chem. Commun. 1999. 1509.
- Rauwald U. and Scherman O.A. Supramolecular Block Copolymers with Cucurbit[8]uril in Water. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – 47. – P. 3950–3953.
- 227. Zayed J.M., Biedermann F., Rauwald U. and Scherman O.A. Supramolecular Cross-Linked Networks via Host-Guest Complexation with Cucurbit[8]uril. // Polym. Chem. – 2010. – 1. – 1434.
- 228. Rauwald U., Barrio J.D. Loh X.J. and Scherman O.A. Supramolecular Chemistry webbased thematic issue. // Chem. Commun. 2011. 47. 6000.

- 229. Liu Y., Yu Y., Gao J., Wang Z. and Zhang X. Observation of a new particle in the search for the Standard Model Higgs boson with the ATLAS detector at the LHC. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2010. – 49. – 6576.
- 230. Tan Y., Choi S., Lee J.W., Ko Y.H. and Kim K. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // Macromolecules. – 2002. – 35. – 7161.
- 231. Hou Z., Tan Y. and Zhou Q. Synthesis, characterization and properties of side-chain pseudopolyrotaxanes consisting of cucurbituril[6] and poly-N1 -(4-vinylbenzyl)-1,4-diaminobutane dihydrochloride. // Polymer. 2006. 47. 5267.
- 232. Yang H., Tan Y., Hao J., Yang H. and Liu F. The genomes of Oryza sativa: a history of duplications. // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. – 2010. – 48. – 2135.
- 233. Huang X., Tan Y., Wang Y., Yang H., Cao J. and Che Y. Synthesis, Characterization, and Properties of Copolymer of Acrylamide and Complex Pseudorotaxane Monomer Consisting of Cucurbit[6]uril with Butyl Ammonium Methacrylate. // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. -2008. – 46. – 5999.
- 234. Geng J., Biedermann F., Zayed J.M., Tian F. and Scherman O.A. Supramolecular Glycopolymers in Water: A Reversible Route Toward Multivalent CarbohydrateLectin Conjugates Using Cucurbit[8]uril. // Macromolecules. – 2011. – 44. – 4276.
- Wessling R.A., Polym J. Continuous Glucose Sensing with a Fluorescent Thin-Film Hydrogel. // Sci. Polym. Symp. – 1985. – 72. – 55.
- 236. Ling Y. and Kaifer A.E. Complexation of Poly(phenylenevinylene) Precursors and Monomers by Cucurbituril Hosts. // Chem. Mater. – 2006. – 18. – 5944.
- 237. Lee J.W., Ko Y.H., Park S.-H., Yamaguchi K. and Kim K. Observation of a new particle in the search for the Standard Model Higgs boson with the ATLAS detector at the LHC. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – 40. – 746.
- 238. Masson E., Lu X., Ling X. and Patchell D.L. Kinetic vs Thermodynamic Self-Sorting of Cucurbit[6]uril, Cucurbit[7]uril, and a Spermine Derivative. // Org. Lett. – 2009. – 11. – 3798.
- 239. Tuncel D. and Katterle M. pH-Triggered Dethreading–Rethreading and Switching ofCucurbit[6]uril on Bistable [3]Pseudorotaxanes and [3]Rotaxanes. // Chem. Eur. J. 2008. 14. 4110.
- 240. Lee J.W., Kim K. and Kim K. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // Chem. Commun. 2001. 1042.
- 241. Tuncel D., Ozsar O., Tiftik H.B., and Salih B. Molecular switch based on a cucurbit[6]uril containing bistable [3]rotaxane. // Chem. Commun. 2007. 1369.

- 242. Sindelar V., Silvi S. and Kaifer A.E. Proton and Electron Transfer Control of the Position of Cucurbit[n]uril Wheels in Pseudorotaxanes. // Chem. Commun. - 2006. – 2185.
- 243. Sindelar V., Silvi S., Parker S.E., Sobransingh D. and Kaifer A.E. Proton and Electron Transfer Control of the Position of Cucurbit[n]uril Wheels in Pseudorotaxanes. // Adv. Funct. Mater. - 2007. - 17. - 694.
- 244. Kolman V., Kulhanek P. and Sindelar V. Electron Density Shift in Imidazolium Derivatives upon Complexation with Cucurbit[6]uril. // Chem. Asian J. 2010. 5. 2386.
- Zhang H., Wang Q., Liu M., Ma X. and Tian H. Observation of a new particle in the search for the Standard Model Higgs boson with the ATLAS detector at the LHC. // Org. Lett. 2009. 11. 3234.
- 246. Zhang Z.-J., Zhang Y.-M. and Liu Y. Observation of a new boson at a mass of 125 GeV with the CMS experiment at the LHC. // J. Org. Chem. 2011. 76. 4682.
- 247. Pischel U., Uzunova V.D., Remon P. and Nau W.M. Supramolecular logic with macrocyclic input and competitive reset. // Chem. Commun. – 2010. – 46. – 2635.
- 248. Sobransingh D. and Kaifer A.E. Electrochemically Switchable Cucurbit[7]uril-Based Pseudorotaxanes. // Org. Lett. 2006. 8. 3247.
- 249. Hwang I., Ziganshina A.Y., Ko Y.H. Yun G. and Kim K. A new three-way supramolecular switch based on redox-controlled interconversion of hetero- and homo-guest-pair inclusion inside a host molecule. // Chem. Commun. – 2009. – 416.
- 250. Kim Y., Ko Y.H., Jung M., Selvapalam N. and Kim K. A new photo-switchable "on-off" host-guest system. // Photochem. Photobiol. Sci. 2011. 10. P. 1415-1419.
- 251. Sun S., Zhang R., Andersson S., Pan J., Zou D. Host-guest chemistry and light driven molecular lock of Ru(bpy) 3 – viologen with cucurbit[7-8]urils. // J. Phys. Chem. B. –2007. – 111. – P. 13357–13363.
- 252. Sun S., Andersson S., Zhang R., Sun L. Unusual partner radical trimer formation in a host complex of cucurbit[8]uril, ruthenium(II) tris-bipyridine linked phenol and methylviologen. // Chem. Commun. 2010. 46. P. 463–465.
- 253. Cong H., Tao Z., Xue S.-F., Zhu Q.-J. Host-induced Chemical Control: Supramolecular Catalysis Based on the Host–Guest Interaction of Cucurbit[n]urils. // Current Organic Chemistry. – 2011.– 15. – P. 86–95.
- 254. Pemberton B.C., Raghunathan R., Volla S., and Sivaguru J. From Containers to Catalysts:
 Supramolecular Catalysis within Cucurbiturils. // Chem. Eur. J. 2012. 18. 39. 12178.

- 255. Vallavoju N. and Sivaguru J. Supramolecular photocatalysis: combining confinement and non-covalent interactions to control light initiated reactions. // Chem. Soc. Rev. – 2014. – 43. – P. 4084–4101.
- 256. Tuncel D., Unal O., and Artar M. Supramolecular Assemblies Constructed by Cucurbituril-Catalyzed Click Reaction. // Isr. J. Chem. – 2011. – 51. – P. 525–532.
- Uekama K., Hirayama F. and Irie T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. // Chem. Rev. 1998. – 98. – P. 2045–2076.
- 258. Li J. and Loh X. J. Cyclodextrin-based supramolecular architectures: Syntheses, structures, and applications for drug and gene delivery. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. 60. P. 1000–1017.
- 259. Steed J.W., Gale P.A. Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials. // Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, John Wiley and Sons. 2012.
- 260. Ghosh I. and Nau W.M. The strategic use of supramolecular pKa shifts to enhance the bioavailability of drugs. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. 64. P. 764–783.
- 261. Dsouza R.N., Pischel U., Nau W.M. Fluorescent dyes and their supramolecular host/guest complexes with macrocycles in aqueous solution. // Chem. Rev. 2011. 111. 7941.
- 262. Hettiarachchi G., Nguyen D., Wu J., Lucas D., Ma D., Isaacs L. and Briken V. Toxicology and drug delivery by cucurbit [n] uril type molecular containers. // PLoS One. – 2010. – 5. – 10514.
- 263. Macartney, D.H. Encapsulation of Drug Molecules by Cucurbiturils: Effects on their Chemical Properties in Aqueous Solution. // Isr. J. Chem. – 2011. – 51. – P. 600–615.
- 264. Barooah N., Mohanty J., Pal H., Bhasikuttan A.C. Cucurbituril-Induced Supramolecular pK a Shift in Fluorescent Dyes and Its Prospective Applications. // Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. A Phys. Sci. – 2014. – 84. – P. 1–17.
- 265. Saleh N., Ghoshb I., Nau W.M. Cucurbiturils in Drug Delivery And For Biomedical Applications. // Monographs in Supramolecular Chemistry No. 13. Supramolecular Systems in Biomedical Fields, Edited by Hans-Jorg Schneider, The Royal Society of Chemistry. – 2013.
- 266. Walker S., Oun R., McInnes F.J, Wheate N.J. The Potential of Cucurbit[n]urils in Drug Delivery. // Isr. J. Chem. – 2011. – 51. – P. 616–624.
- 267. Jeon Y.J., Kim S.-Y., Ko Y.H., Sakamoto S., Yamaguchi K. and Kim K. Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. // Org. Biomol. Chem. –2005. – 3. – 2122.

- 268. Wheate N.J., Buck D.P., Day A.I. and Collins J.G. Cucurbit[n]uril binding of platinum anticancer complexes. // Dalton Trans. 2006. 451.
- 269. Wheate N.J., Taleb R.I., Krause-Heuer A.M., Cook R.L., Wang S., Higggins V.J. and Aldrich-Wright J. R. Novel platinum(II)-based anticancer complexes and molecular hosts as their drug delivery vehicles. // Dalton Trans. – 2007. – 5055.
- 270. Wheate N.J., Inorg J. Improving platinum(II)-based anticancer drug delivery using cucurbit[n]urils. // Biochem. 2008. 102. 2060.
- 271. Kemp S., Wheate N.J., Pisani M.J. and Aldrich-Wright J.R. Degradation of Bidentate-Coordinated Platinum(II)-Based DNA Intercalators by Reduced L-Glutathione. // J. Med. Chem. – 2008. – 51. – 2787.
- 272. Zhao Y., Bali M.S., Cullinane C., Day A.I. and Collins J.G. Synthesis, cytotoxicity and cucurbituril binding of triamine linked dinuclear platinum complexes. // Dalton Trans. – 2009. – 5190.
- 273. Wang L., Li L.-l., Fan Y.-S. and Wang H. Host–Guest Supramolecular Nanosystems for Cancer Diagnostics and Therapeutics. // Adv. Mater. – 2013. – 25 – 3888.
- 274. Venkataramanan N.S., Ambigapathy S., Mizuseki H., Kawazoe Y. Theoretical Prediction of the Complexation Behaviors of Antitumor Platinum Drugs with Cucurbiturils. // J. Phys. Chem. B – 2012. – 116. – 14028.
- 275. Plumb J.A., Venugopal B., Oun R., Gomez-Roman N., Kawazoe Y., Venkataramanan N.S., Wheate N.J. Cucurbit[7]uril encapsulated cisplatin overcomes cisplatin resistance via a pharmacokinetic effect. // Metallomics – 2012. – 4. – 561.
- 276. Kim C., Agasti S.S., Zhu Z., Isaacs L. and Rotello V.M. Recognition-mediated activation of therapeutic gold nanoparticles inside living cells. // Nat. Chem. – 2010. – 2. – 962.
- 277. Oun R., Floriano R.S., Isaacs L., Rowan E.G. and Wheate N.J. The ex vivo neurotoxic, myotoxic and cardiotoxic activity of cucurbituril-based macrocyclic drug delivery vehicles. // Toxicol. Res. – 2014. – 3. – P. 447–455.
- 278. Loh X.J., del Barrio J., Toh P.P.C., Lee T.-C., Jiao D., Rauwald U., Appel E.A., Scherman O.A. Triply Triggered Doxorubicin Release From Supramolecular Nanocontainers // Biomacromolecules. 2012. 13. P. 84–91.
- 279. Ambrogio M.W., Thomas C.R., Zhao Y.L, Zink J.I., Stoddartt J.F. Mechanized Silica Nanoparticles: A New Frontier in Theranostic Nanomedicine. // Acc. Chem. Res. – 2011. – 44. – 903.

- 280. Yang Y.W. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. // Med. Chem. Commun. – 2011. – 2. – 1033.
- 281. Michael W. Ambrogio, Pecorelli T.A., Patel K., Khashab N.M., Trabolsi A., Khatib H.A., Botros Y.Y., Zink J.I., and Stoddart J.F. Snap-Top Nanocarriers. // Org. Lett. – 15. – P. 3304– 3307.
- 282. Thomas C.R., Ferris D.P., Lee J.-H., Choi E., Cho M.H., Kim E.S., Stoddart J.F., Shin J.-S., Cheon J. and Zink J.I. Noninvasive Remote-Controlled Release of Drug Molecules in Vitro Using Magnetic Actuation of Mechanized Nanoparticles. // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – 132. – 10623.
- 283. Ambrogio Michael W., Thomas Courtney R., Yan-Lizhao, Jeffreyi.Zink, And Stoddart J.Fraser. Mechanized Silica Nanoparticles: A New Frontier in Theranostic Nanomedicine. // Accounts Of Chemical Research. 2011. 44. 10. P. 903–913.
- Park K.M, Suh K, Jung H. Cucurbituril-based nanoparticles: a new efficient vehicle for targeted intracellular delivery of hydrophobic drugs. // Chem. Commun. 2009. 1. P. 71–73.
- 285. Kim E., Kim D., Jung H. et al. Facile, template-free synthesis of stimuli-responsive polymer nanocapsules for targeted drug delivery. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – 49. – P. 4405– 4408.
- Isobe H., Tomita N., Lee J. W., Kim H.-J., Kim K., Nakamura E. Ternary Complexes Between DNA, Polyamine, and Cucurbituril: A Modular Approach to DNA-Binding Molecules.
 // Angew. Chem. 2000. 112. P. 4424-4427. // Angew. Chem. Int. Ed. 2000. 39. P. 4257-4260.
- 287. Lim Y.-B., Kim T., Lee J.W., Kim S.-M., Kim H.-J., Kim K., Park J.-S. Self-Assembled Ternary Complex of Cationic Dendrimer, Cucurbituril, and DNA: Noncovalent Strategy in Developing a Gene Delivery Carrier. // Bioconjugate Chem. – 2002. – 13. – P. 1181–1185.
- 288. Hwang I., Baek K., Jung M., Kim Y., Park K.M., Lee D.-W., Selvapalam N., Kim K. Noncovalent Immobilization of Proteins on a Solid Surface by Cucurbit[7]uril-Ferrocenemethylammonium Pair, a Potential Replacement of Biotin-Avidin Pair. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – 128. – P. 4170–4171.
- 289. Tian F., Cziferszky M., Dezhi J., Wahlstrçm K., Geng J., Scherman O.A. Supramolecular Glycopolymers in Water: A Reversible Route Toward Multivalent CarbohydrateLectin Conjugates Using Cucurbit[8]uril. // Langmuir – 2011. – 27. – P. 1387–1390.

- 290. An Q., Brinkmann J., Huskens J., Krabbenborg S., de Boer J., Jonkheijm P. A Supramolecular System for the Electrochemically Controlled Release of Cells. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – 51. – P. 12233–12237.
- 291. Szejtli J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. // Chem. Rev. 1998.
 98. P. 1743.
- 292. Стид Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. Пер. с англ.: в 2т. М.: ИКЦ «Академкнига». 2007.
- 293. Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith S. M., Takaha T. Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues - Beyond the Doughnut. // Chem. Rev. – 1998. – 98. – P. 1787.
- 294. Engeldinger E., Armspach D., Matt D. Capped Cyclodextrins. // Chemical Reviews. 2003. Vol. 103. No. 11.
- 295. Hubertus F.M. Nelissen, Arnoldus F.J. Schut, Venema F., Feiters M.C., Nolte R.J.M. Switch-on luminescence detection of steroids by tris(bipyridyl)ruthenium(II) complexes containing multiple cyclodextrin binding sites. // Chem. Commun. – 2000. – P. 577.
- 296. Field M.J., May B. L., Clements P., Tsanaktsidis J., Eastonc C.J., Lincolna S.F. Intramolecular complexation in modified -cyclodextrins: a preparative, nuclear magnetic resonance and pH titration study. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2000. P. 1251–1258.
- 297. Narita M., Itoh J., Kikuchi T., Hamada F. A High Sensitivity Fluorescent Chemo-sensory System Based on β-Cyclodextrin Dimer Modified with Dansyl Moieties. // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. - 2002. – V. 42. – P. 107–114.
- 298. Pak C., Marriott P.J., Carpenter P.D., Amiet R.G. Enantiomeric separation of propranolol and selected metabolites by using capillary electrophoresis with hydroxypropyl-b-cyclodextrin as chiral selector. // Journal of Chromatography A. 1998. V. 73. P. 357.
- 299. Wan P., Jiang Y., Wang Y., Wang Z., Zhang X. Tuning surface wettability through photocontrolled reversible molecular shuttle. // Chem. Commun. 2008. P. 5710–5712.
- 300. Zhu L., Zhang D., Qu D., Wang Q., Ma X., Tian H. Dual-controllable stepwise supramolecular interconversions. // Chem. Commun. 2010. V. 46. P. 2587–2589.
- 301. Inoue Y., Kuad P., Okumura Y., Takashima Y., Yamaguchi H., Harada A. Thermal and Photochemical Switching of Conformation of Poly(ethyleneglycol)-Substituted Cyclodextrin with an Azobenzene Group at the Chain End. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 128. – P. 6396 – 6397.

- 302. Wang Q.-C., Qu D.-H., Ren J., Chen K., Tian H. A Lockable Light-Driven Molecular Shuttle with a Fluorescent Signal. // Angew. Chem. Int. Ed. 2004. V. 43. P. 2661 2665.
- 303. Zhu L., Ma X., Ji F., Wang Q., Tian H. Effective Enhancement of Fluorescence Signals in Rotaxane-Doped Reversible Hydrosol–Gel Systems. // Chem. Eur. J. – 2007. – V. 13. – P. 9216 – 9222.
- 304. Ma X., Tian H. Bright functional rotaxanes. // Chem. Soc. Rev. 2010. V. 39. P. 70-80.
- 305. Dawson R.E., Lincolnb S.F., Easton C.J. The foundation of a light driven molecular muscle based on stilbene and α-cyclodextrin. // Chem. Commun. 2008. P. 3980–3982.
- 306. Dawson R.E., Maniam S., Lincolnb S.F., Easton C.J. Synthesis of α-cyclodextrin [2]-rotaxanes using chlorotriazine capping reagents. // Org. Biomol. Chem. 2008. V. 6. P. 1814–1821.
- 307. Cheetham A.G., Claridge T.D.W., Anderson H.L. Metal-driven ligand assembly in the synthesis of cyclodextrin [2] and [3]rotaxanes. // Org. Biomol. Chem. 2007. 5. P. 457–462.
- 308. Gao C., Ma X., Zhang Q., Wang Q., Qu D., Tian H. A light-powered stretch–contraction supramolecular system based on cobalt coordinated [1]rotaxane. // Org. Biomol. Chem. – 2011. – 9. – P. 1126–1132.
- 309. Ferris D.P., Zhao Y.-L., Khashab N.M., Khatib H.A., Stoddart J.F., Zink J.I. Light-Operated Mechanized Nanoparticles. // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. P. 1686–1688.
- 310. Du L., Liao S., Khatib H.A., Stoddart J.F., Zink J.I. Controlled-access hollow mechanized silica nanocontainers. // J. Am. Chem. Soc. 2009. 131. P. 15136–15142.
- 311. Zhao Y.-L., Li Z., Kabehie S., Botros Y.Y., Stoddart J.F., Zink J.I., pH-Operated nanopistons on the surfaces of mesoporous silica nanoparticles. // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – 132. – P. 13016–13025.
- 312. Meng H., Xue M., Xia T., Zhao Y.-L., Tamanoi F., Stoddart J.F., Zink J.I., Nel A.E. Autonomous in Vitro Anticancer Drug Release from Mesoporous Silica Nanoparticles by pH-Sensitive Nanovalves. // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – 132. – P. 12690–12697.
- 313. Ambrogio M.W., Pecorelli T.A., Patel K., Khashab N.M., Trabolsi A., Khatib H.A., Botros Y.Y., Zink J.I., Stoddart J.F. Snap-Top Nanocarriers. // Org. Lett. 2010. V. 12. N. 15. P. 3304-3307.
- 314. Patel K., Angelos S., Dichtel W.R., Coskun A., Yang Y.-W., Zink J.I., Stoddart J.F.. Enzymeresponsive snap-top covered silica nanocontainers. // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – 130. – P. 2382-2383.

- 315. Ambrogio M.W., Thomas C.R., Zhao Y.-L., Zink J.I., Stoddart J.F. Mechanized silica nanoparticles: a new frontier in theranostic nanomedicine. // Accounts of chemical research. – 2011. – V. 40 – N. 10. – P. 903-913.
- 316. Benito J.M., Gomez Garcia M., Mellet C.O., Baussanne I., Defaye J. and Garcia Fernandez J.M. Optimizing Saccharide-Directed Molecular Delivery to Biological Receptors: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Glycodendrimer–Cyclodextrin Conjugates. // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – 126. – P. 10355–10363.
- 317. Bies C., Lehr C.-M., J. F. Woodley. Lectin-mediated drug targeting: history and applications. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2004. 56. P. 425-435.
- 318. Hattori K., Kenmoku A., Mizuguchi T., Ikeda D., Mizuno M., T. Inazu. Saccharide-branched Cyclodextrins as Targeting Drug Carriers. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2006. – Vol. 56. – P. 9-16.
- 319. Oda Y., Yanagisawa H., Maruyama M., Hattori K., T. Yamanoi. Design, synthesis and evaluation of d-galactose-β-cyclodextrin conjugates as drug-carrying molecules. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – 16. P. 8830-8840.
- 320. G. J. L. Bernardes, R. Kikkeri, M. Maglinao, P. Laurino, M. Collot, S. Y. Hong, B. Lepenies and P. H. Seeberger. Design, synthesis and biological evaluation of carbohydrate-functionalized cyclodextrins and liposomes for hepatocyte-specific targeting. // Org. Biomol. Chem. – 2010. – 8. – P. 4987-4996.
- 321. Zhang, Z. Cai H., Sun Y., Yu F., Chen Y., B. Sun. Folate-conjugated β-cyclodextrin from click chemistry strategy and for tumor-targeted drug delivery. // J. Biomed. Mater. Res. Part A. – 2012. – 100. P. 2441-2449.
- 322. Caliceti P., Salmaso S., Semenzato A., Carofiglio T., Fornasier R., Fermeglia M., Ferrone M., Pricl S. Synthesis and physicochemical characterization of folate-cyclodextrin bioconjugate for active drug delivery. // Bioconj. Chem. – 2003. – 14. P. 899-908.
- 323. Martı'nez A., Mellet C.O., Ferna'ndez J.M.G. Cyclodextrin-based multivalent glycodisplays: covalent and supramolecular conjugates to assess carbohydrate-protein interactions. // Chem. Soc. Rev. - 2013. - 42. - P. 4746-4773.
- 324. Gref R., Amiel C., Molinard K., Daoud-Mahammed S., Sebille B., Gillet B., Beloeil J.-C., Ringard C., Rosilio V., Poupaert J., P. Couvreur. New self-assembled nanogels based on hostguest interactions: characterization and drug loading. // J. Control. Release. – 2006. – 111. – P. 316-324.

- 325. Choi H.S., Ooya T., Sasaki S., N. Yui. Control of Rapid Phase Transition Induced by Supramolecular Complexation of β-Cyclodextrin-Conjugated Poly(ε-lysine) with a Specific Guest. // Macromolecules. – 2003. – 36. – P. 5342-5347.
- 326. Choi H.S., Huh K.M., Ooya T., N. Yui. pH- and thermosensitive supramolecular assembling system: rapidly responsive properties of beta-cyclodextrin-conjugated poly(epsilon-lysine). // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – 125. P. 6350-6351.
- 327. Moya-Ortega M.D., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A., Loftsson T. Cyclodextrin-based nanogels for pharmaceutical and biomedical applications. // Int. J. Pharm. – 2008. – 428. – P. 152-163.
- 328. Trotta F., Cavalli R., Martina K., Biasizzo M., Vitillo J., Bordiga S., Vavia P., Ansari K. Cyclodextrin nanosponges as effective gas carriers // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2011. 71. P. 189-194.
- 329. Peng K., Tomatsu I., Kros A. Light controlled protein release from a supramolecular hydrogel.// Chem. Commun. 2010. 46. P. 4094-4096.
- 330. Mellet C.O., Garcia Fernandez J.M., Benito J.M. Cyclodextrins for Pharmaceutical and Biomedical Applications. // Monographs in Supramolecular Chemistry No. 13. Supramolecular Systems in Biomedical Fields, Edited by Hans-Jorg Schneider, The Royal Society of Chemistry. – 2013.
- 331. Chen Y., Zhang Y.-M., Y. Liu. Molecular Selective Binding and Nanofabrication of Cucurbituril/Cyclodextrin Pairs. // Isr. J. Chem. 2011. 51. P. 515 524.
- 332. Zhang Z.-J., Liu Y. Contstruction and Function of Interpenetrated Molecul Based on the Positively Charged Axle Components. // Synlett. – 2012. – 23. – P. 1733-1750.
- 333. Deska M., Nowik-Zajac A., Sliwa W. Radical-radical rotaxanes with tetracationic cyclophane ring, and quaternary azaaromatic rotaxanes with cage macrocycles. // ARKIVOC. – 2014. – P. 264-306.
- 334. Ding Z.-J., Zhang H.-Y., Wang L.-H., Ding F., Liu Y. A Heterowheel [3]Pseudorotaxane by Integrating β-Cyclodextrin and Cucurbit[8]uril Inclusion Complexes. // Org. Lett. – 2011. –Vol. 13. – 5. – P. 856-859.
- 335. Zou D., Andersson S., Zhang R., Sun S., Åkermark B., Sun L. A Host-Induced Intramolecular Charge-Transfer Complex and Light-Driven Radical Cation Formation of a Molecular Triad with Cucurbit[8]uril. // J. Org. Chem. – 2008. – 73. – P. 3775–3783.
- 336. Zhu L., Lu M., Tian H. Selective supramolecular bindings for stepwise signal output. // Tetrahedron. 2012. 68. P. 79-84.

- 337. Kathirgamanathan P., Surendrakumar S., Vanga R.R., Ravichandran S., Antipan-Lara J., Ganeshamurugan S., Kumaraverl M., Paramaswara G., Arkley V. Arylvinylene phenanthroline derivatives for electron transport in blue organic light emitting diodes. // Org Electron. 2011. 12. P. 666-676.
- 338. Koleva B.B., Stoyanov S., Kolev T., Petkov I., Spiteller M. Structural elucidation, optical, magnetic and nonlinear optical properties of oxystyryl dyes. // Spectrochim Acta A. – 2009. – 71. – P.1857-1864.
- 339. Iwase Y., Kamada K., Ohta K., Kondo K. Synthesis and photophysical properties of new twophoton absorption chromophores containing a diacetylene moiety as the central π-bridge. // J Mater Chem. – 2003. – 13. – P. 1575-1581.
- 340. Shen X., Jiang Q., Wang J., Dai L., Zou G., Wang ZG., Chen W.Q., Jiang W., Ding B. Visualization of the intracellular location and stability of DNA origami with a label-free fluorescent probe. // Chem Commun. 2012. 48. P. 11301-11303.
- 341. Garcia-Acosta B., Martines-Máñes R., Ros-Lis J.V., Sancenón F., Soto J. Discrimination between ω-amino acids with chromogenic acyclic tripodal receptors functionalized with stilbazolium dyes. // Tetrahedron Lett. – 2008. – 49. – P. 1997-2001.
- 342. Barooah N., Mohanty J., Pal H., Bhasikuttan A.C. Cucurbituril-induced supramolecular pK_a shift in fluorescent dyes and its prospective applications. // ProcNatl. Acad. Sci., India Sect. A Phys. Sci. 2014. Vol. 84. №1. P. 1-17.
- 343. Praetorius A., Bailey D.M., Schwarzlose T., Nau W.M. Design of a fluorescent dye for indicator displacement from cucurbiturils: a macrocycle-responsive fluorescent switch operating through a pK_a shift. // Org Lett. – 2008. – 10. – P. 4089-4092.
- 344. Barooah N., Mohanty J., Bhasikuttan A.C. pH-mediated stoichiometric switching of cucurbit[8]uril-hoechst-33258 complexes. // J Phys Chem B. 2013. 117. P. 13595-13603.
- 345. Черникова Е. Ю. Комплексы «гость-хозяин» на основе молекул кукурбит[7]урила и краунсодержащих стириловых красителей. // Диссертация. 2011. с. 153.
- 346. Li Z., Sun S., Liu F., Pang Y., Fan J., Song F., Peng X. Large fluorescence enhancement of a hemicyanine by supramolecular interaction with cucurbit[6]uril and its application as resettable logic gates. // Dyes and Pigments. – 2012. – 93. – P. 1401-1407.
- 347. Sun S., Yuan Y., Li Z., Zhang S., Zhang H., Peng X. Interaction of a hemicyanine dye and its derivative with DNA and cucurbit[7]uril. // New J. Chem. 2014. 38. P. 3600-3605.

- 348. Manna A., Chakravorti S. Switching of emission of a styryl dye in cucurbit[7]uril: A comprehensive experimental and theoretical study. // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2015. 140. P. 241–247.
- 349. Saha S.K., Purkayastha P., Das A.B. Photophysical characterization and effect of pH on the twisted intramolecular charge transfer fluorescence of trans-2-[4-(dimethylamino)styryl]benzothiazole. // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2008. V. 195. P. 368–377.
- 350. Purkayastha P. Cu²⁺ induced charge transfer switch by choosing the right cyclodextrin environment. // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2010. V. 212. P. 43–48.
- 351. Tulyakova E., Delbaere S., Fedorov Yu., Jonusauskas G., Moiseeva A., Fedorova O. Multimodal metal cation sensing with bis(macrocyclic) dye. // Chem Eur J. – 2011. – 17. – P. 10752-10762.
- 352. Marquez C., Hudgins R.R., Nau W.M. Mechanism of host-guest complexation by cucurbituril.
 // J Am Chem Soc. 2004. 126. P. 5806-5816.
- 353. Megyesi M., Biczo'k L., Jablonkai I. Highly sensitive fluorescence response to inclusion complex formation of berberine alkaloid with cucurbit[7]uril. // J Phys Chem C. – 2008. – Vol. 112. – 9. – P. 3410-3416.
- 354. Shaikh M., Mohanty J., Bhasikuttan A.C., Uzunova V.D., Nau W.M., Pal H. Salt-induced guest relocation from a macrocyclic cavity into a biomolecular pocket: interplay between cucurbit[7]uril and albumin. // Chem Commun. 2008. P. 3681-3683.
- 355. Ong W., Kaifer A.E. Salt Effects on the Apparent Stability of the Cucurbit[7]uril–Methyl Viologen Inclusion Complex. // J Org Chem. 2004. 69. P. 1383-1385.
- 356. Khan M.S.A., Heger D., Necas M., Sindelar V. Remarkable salt effect on stability of supramolecular complex between modified cucurbit[6]uril and methylviologen in aqueous media. // J Phys Chem B. – 2009. – 113 (32). – P. 11054-11057.
- 357. Tang H., Fuentealba D., Ko Y.H., Selvapalam N., Kim K., Bohne C. Guest binding dynamics with cucurbit[7]uril in the presence of cations. // J Am Chem Soc. – 2011. – 133(50). – P. 20623-20633.
- 358. Wagner B.D., Stojanovic N., Day A.I., Blanch R.J. Host properties of cucurbit[7]uril: fluorescence enhancement of anilinonaphthalene sulfonates. // J Phys Chem B. – 2003. – 107. – P. 10741-10746.

- 359. Choudhury S.D., Mohanty J., Upadhyaya H.P., Bhasikuttan A.C., Pal H. Photophysical studies on the noncovalent interaction of thioflavin T with cucurbit[n]uril macrocycles. // J Phys Chem B 2009. – 113. – P. 1891-1898.
- 360. Arunkumar E., Forbes C.C., Smith B.D. Improving the properties of organic dyes by molecular encapsulation. // Eur J Org Chem. 2005. P. 4051-4059.
- 361. Bhasikuttan A.C., Pal H., Mohanty J. Cucurbit[n]uril based supramolecular assemblies: tunable physico-chemical properties and their prospects. // Chem Commun 2011. 47. P. 9959-9971.
- 362. Лобазова И.Е. Исследование электроциклических реакций краунсодержащих гетарилфенилэтенов. // Диссертация. 2009. С. 156.
- 363. Алиев Т.М. Синтез и фотохимические свойства стирилзамещенных моно- и бис(стирил)азагетероциклов // Диссертация. 2016. С. 154.
- 364. Fedorov Y.V.; Fedorova O.A.; Andryukhina E.N.; Gromov S.P.; Alfimov M.V.; Aaron J. J. Guest-host interactions between crown-containing 2-styrylbenzothiazole and HP-β-CD. // J. Inclus. Phenom. – 2004. - V. 49. – P. 283–289.
- 365. Федоров Ю.В. Фотоактивные супрамолекулярные системы на основе краунсодержащих моно- и бисстириловых красителей // Диссертация. – 2014. – С. 390.
- 366. Berdnikova D.V., Aliyeu T.M., Paululat T., Fedorov Y.V., Fedorova O.A., Ihmels H. DNAligand interactions gained and lost: light-induced ligand redistribution in a supramolecular cascade. // Chem. Commun. – 2015. – 51. – P. 4906–4909.
- 367. Fedorova O.A., Andryukhina E.N., Gromov S.P. Facile synthesis of novel 2styrylbenzothiazoles containing crown ether moieties. // Synthesis. – 2003. – P. 371-375.
- 368. Fedorova O.A., Andryukhina E.N., Mashura M.M., Gromov S.P. Facile synthesis of novel styryl ligands containing a 15-crown-5 ether moiety // ARKIVOC 2005. XV. P. 12-24.
- 369. Tropcheva R., Lesev N., Danova S., Stoitsova S., Kaloyanova S. Novel cyanine dyes and homodimeric styryl dyes as fluorescent probes for assessment of lactic acid bacteria cell viability. // J Photochem Photobiol B. – 2015. – 143. – P. 120-129.
- 370. Demas J.N. Optical radiation measurements. Measurement of photon yields. // Academic press, Inc., Virginia. – 1982. – V. 3. – P. 223.
- 371. Lakowicz J.R. Principles of fluorescent spectroscopy. // Kluwer Academic, Plenum Publishers, New York. – 1999. – P. 53.
- 372. Renschler C.L., Harrah L.A. Determination of quantum yields of fluorescence by optimizing the fluorescence intensity. // Anal. Chem. 1983. V. 55. P. 798-800.

373. Sundararajan C., Falvey D.F. C-O bond fragmentation of 4-picolyl- and N-methyl-4-picolinium esters triggered by photochemical electron transfer // J. Org. Chem. – 2004. – 69 (7). – P. 5547-5554.

7. ПРИЛОЖЕНИЕ



Рисунок П1. 2D COSY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**, CB[7] (1.0 мМ /0.5 мМ).



Рисунок П2. 2D ROESY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**, CB[7] (1.0 мМ /0.5 мМ).



Рисунок ПЗ. 2D COSY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /1.0 мМ).



Рисунок П4. 2D NOESY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /1.0 мМ).



Рисунок П5. 2D COSY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /1.5 мМ).



Рисунок Пб. 2D COSY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /2.0 мМ).



Рисунок П7. 2D ROESY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D_2O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /2.0 мМ).



Рисунок П8. 2D COSY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /2.5 мМ).


Рисунок П9. 2D ROESY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /2.5 мМ).



Рисунок П10. 2D COSY ЯМР спектр (600 MHz, 298 K, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /3.5 мМ).



Рисунок П11. 2D ROESY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**, CB[7] (1.0 мМ /3.5 мМ).



Рисунок П12. 2D COSY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /5.0 мМ).



Рисунок П13. 2D ROESY ЯМР спектр (600 МГц, 298 К, в D₂O) для 28, CB[7] (1.0 мМ /5.0 мМ).



Рисунок П14. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для 28 (1.76 mM).



Рисунок П15. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ).



Рисунок П16. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (0,83 мМ).



Рисунок П17. 2D ROESY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (0,83 мМ).



Рисунок П18. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (1,78 мМ).



Рисунок П19. 2D ROESY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28** ·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (1,78 мМ).



Рисунок П20. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (2,67 мМ).



Рисунок П21. 2D ROESY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28** ·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (2,67 мМ).



Рисунок П22. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (3,51 мМ).



Рисунок П23. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (4,37 мМ).



Рисунок П24. 2D COSY ЯМР спектр (500 МГц, 298 К, в D₂O) для **28**·HClO₄ (1.76 мМ /1.64 мМ), CB[7] (5,34 мМ).