

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2018**

Работа выполнена в лаборатории Фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева).

**Научные руководители:**

доктор химических наук  
**Фёдорова Ольга Анатольевна**  
профессор РХТУ им. Д.И. Менделеева,  
заведующая лабораторией Фотоактивных  
супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН

кандидат химических наук  
**Черникова Екатерина Юрьевна**  
старший научный сотрудник лаборатории  
Фотоактивных супрамолекулярных систем  
ИНЭОС РАН

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук  
**Ковалев Владимир Васильевич**  
профессор, главный научный сотрудник кафедры  
Химии нефти и органического катализа  
Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

доктор химических наук  
**Светлана Евгеньевна Соловьева**  
доцент, ведущий научный сотрудник  
Лаборатории химии каликсаренов  
Института органической и физической химии им.  
А.Е. Арбузова – обособленного структурного  
подразделения Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный  
центр Российской академии наук»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт неорганической химии  
им. А.В. Николаева Сибирского отделения  
Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

Защита состоится 27 ноября 2018 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» октября 2018 г.

Учёный секретарь диссертационного совета Д 002.250.01  
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** 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 стироловые красители, что обусловлено относительной простотой их синтеза, а также их физико-химическими и спектрально-люминисцентными свойствами. Стироловые 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 стироловых 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 стиролов являются подходящими компонентами для взаимодействия с молекулами-контейнерами, поскольку связывание и высвобождение стиролов 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: хорошей растворимостью в воде, способностью к высоко-избирательному 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 бисстироловых производных с циклодекстрином, а положительно заряженных стироловых 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 молекулы-контейнера в другую под действием света.

**Научная новизна.** 1) Предложены условия синтеза ранее не описанных алифатических и ароматических производных кукурбит[*n*]урилов.

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

3) Создана четырёхкомпонентная система бисстириловые гости – молекулы-хозяева, в которой возможно селективное образование только двух типов комплексов.

4) Впервые получена и исследована фото- и катион-чувствительная многокомпонентная система лиганд – молекулы-хозяева. 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.

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

**Личный вклад автора.** 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; 8<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC 2013), Arlington, Virginia, USA, 2013; 13<sup>th</sup> 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, Казань, 2015.

**Структура работы.** Диссертационная работа общим объёмом \_\_\_\_\_ страниц состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и приложений и содержит \_\_\_\_\_ схем, \_\_\_\_\_ таблиц и \_\_\_\_\_ рисунков. Список литературы включает \_\_\_\_\_ наименования.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

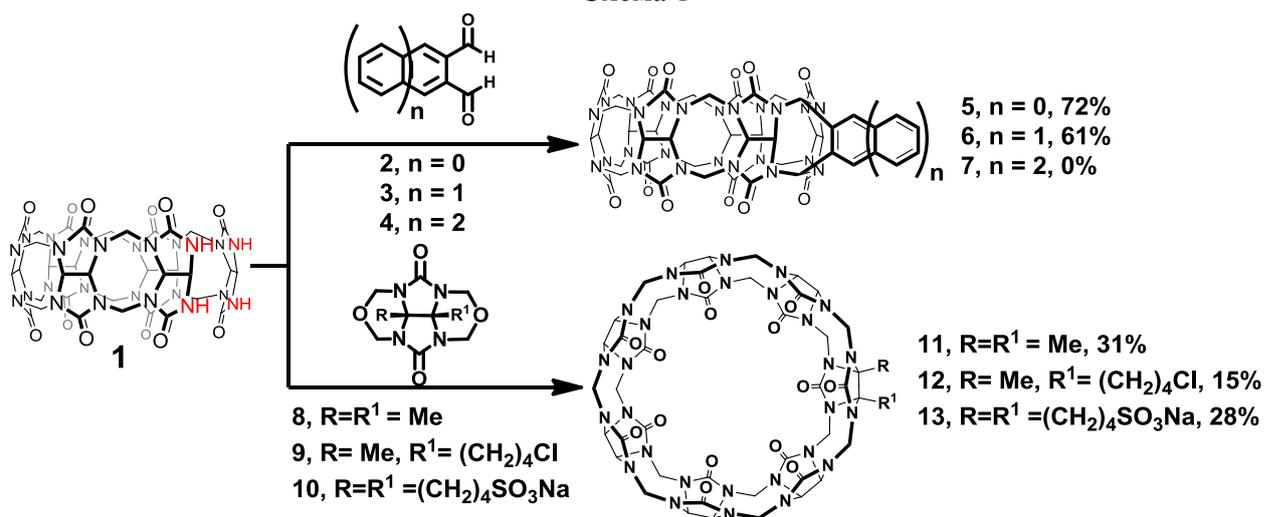
### 1. Синтез кукурбитурилов и их производных

Основным методом получения незамещённых кукурбитурилов является конденсация гликольурила с формальдегидом в среде сильной кислоты при нагревании. Варьирование температурного режима, типа кислоты, времени проведения реакции позволяет получить в большем процентном соотношении заданный продукт. Необходимо отметить, что в таких условиях, всегда получается смесь гомологичных продуктов, один из которых является преобладающим. Поэтому отдельную трудность представляет разделение реакционной смеси на компоненты и выделение целевого продукта.

В рамках данной работы был оптимизирован метод получения и выделения кукурбит[7]урила. Реакция проводилась в условиях концентрированной соляной кислоты при нагревании до 100°C в течение 15 часов. В качестве источника формальдегида в реакции был использован параформ. Процесс выделения кукурбит[7]урила также подвергся оптимизации. 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.

Синтез замещённых кукурбитурилов представляет отдельную интересную и актуальную задачу современной органической химии. Получение производных кукурбитурилов с улучшенными физико-химическими свойствами позволит преодолеть ряд ограничений по их использованию в водных и неводных средах. Для создания целевых соединений был использован метод «строительных блоков», который основывается на конденсации двух молекул с получением полноценного нового производного кукурбитурила (схема 1). Суть метода основана на представлениях об общей олигомеризации гликольурила: в процессе конденсации остатков гликольурила с формальдегидом происходит рост цепи с одновременным её сворачиванием. Ключевой стадией при этом является замыкание цикла. От того, при каком числе  $n$  гликольурильных звеньев происходит замыкание цикла, в конечном итоге зависит, какой кукурбит[ $n$ ]урил образуется. Здесь стоит отметить, что термодинамически и кинетически оптимальным продуктом является кукурбит[6]урил, образующийся из гексамера гликольурила. По методу «строительных блоков» для получения производных кукурбитурилов используется гексамер гликольурила (**1**) в качестве остова будущей молекулы и ароматические диальдегиды (**2-4**) в случае получения ароматических производных кукурбит[6]урилов (**5-7**) и бисэфиры (**8-10**) при получении алифатических производных кукурбит[7]урилов (**11-13**).

Схема 1



Исходный гексамер **1** был получен по общей схеме синтеза кукурбитурилов путем олигомеризации гликольурилы в среде соляной кислоты с использованием темплатного агента – дихлорида *n*-ксилилендиаммония. Данный агент позволяет остановить олигомеризацию на стадии образования гексамера, при этом не позволяя ему циклизироваться в кукурбит[6]урил. Детали синтеза и выделения данного полупродукта представлены в экспериментальной части диссертации.

Для того, чтобы получить производные кукурбит[6]урилы, необходимо провести реакцию конденсации гексамера **1** с ароматическими диальдегидами, несущими карбонильные группы при соседних атомах углерода ароматического кольца. Такие соединения являются оптимальными с точки зрения геометрического соответствия компонентов для образования продуктов. Таким образом, с хорошими выходами были получены фенил- и нафтил-производные кукурбит[6]урилы **5** и **6** (схема 1). Однако, выделить продукт **7** из реакционной смеси в случае использования диальдегида антрацена **4** нам не удалось ввиду образования малорастворимого осадка вероятных комплексов продукта **7** с исходным альдегидом, а также других побочных комплексов. Сами исходные диальдегиды, за исключением *o*-фталевого, были получены по методикам, представленным в экспериментальной части диссертации.

В случае получения производных кукурбит[7]урилов метод «строительных блоков» также подходит, отличие состоит только в необходимости использования более сложного диальдегида или его производного, которое должно иметь в составе остаток гликольурилы. Такими соединениями являются использованные нами бисэфир замещённых гликольурилов **8-10**. Данные соединения позволяют получить замещённые по одному гликольурильному остатку кукурбит[7]урилы **11-13**. Использование бисэфиров гликольурилов вместо самих гликольурилов оказалось более эффективным и позволило получить более высокие выходы целевых продуктов. Кроме того, полученный продукт **12** может быть использован для дальнейшей модификации и получения более сложных производных, так как содержит в алифатической цепи лабильный атом хлора, что позволяет ему вступать в реакции с азидом натрия. Следует отметить, что все производные кукурбит[7]урилы **11-13** получают по реакции конденсации в кислой среде при нагревании до 100-110°C, однако во всех случаях время реакции невелико и составляет 0.5 часа. Аналогично получению гексамера гликольурилы **1**, оправданным является использование темплатного агента, которым в данном случае может быть йодид или хлорид калия. В отсутствие темплатного агента или при использовании более длительного времени реакции наблюдалось уменьшение образования целевых продуктов.

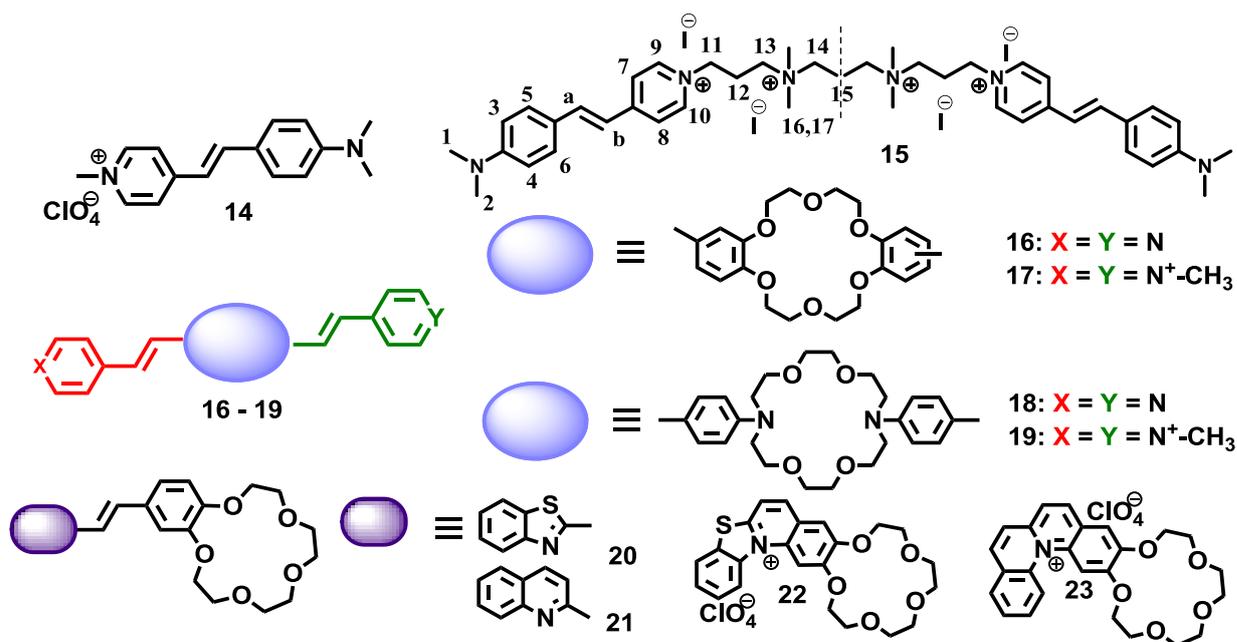
Таким образом, в рамках данной работы нами был усовершенствован метод получения и выделения чистого кукурбит[7]урилы, а также успешно адаптирован метод

«строительных блоков» для получения новых алифатических и ароматических производных кукурбит[*n*]урилов (*n* = 6, 7).

## 2. Изучение комплексов гость-хозяин на основе стироловых красителей и молекул-контейнеров

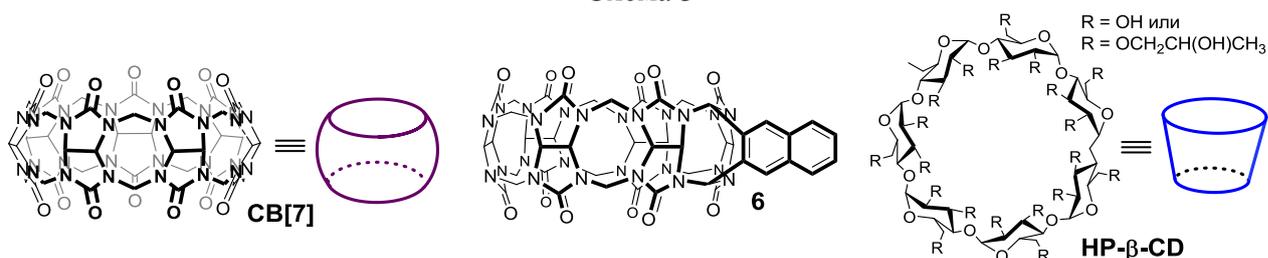
В качестве молекул-гостей в работе были использованы стироловые производные, представленные на схеме 2; в качестве молекул-хозяев – кукурбит[7]урил (**CB[7]**), нафталин-содержащий кукурбит[6]урил **6**, а также 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (**HP-β-CD**), схема 3.

Схема 2



Все молекулы-гости относятся к классу стироловых красителей (за исключением соединений **22** и **23**, которые представляют собой продукты внутримолекулярной фотоциклизации лигандов **20** и **21** соответственно), имеющих в составе стироловый фрагмент, связанный с гетероциклическим ядром. Лиганды **15-19** являются бисхромофорами, в которых два стироловых фрагмента связаны различными линкерами. Так, в случае гостя **15** – это заряженный пропандиаммонийный линкер, который создаёт дополнительные места для координации с молекулами кукурбитурила. В случае гостей **16-19** 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 **14-15**, **17**, **19**, **22-23** хорошо подходят для образования комплексов с кукурбитурилами, гидрофобные гетероциклические фрагменты гостей **16**, **18**, **20-21** – циклодекстрина **HP-β-CD**. Таким образом, подобранные нами лиганды являются хорошей основой для создания различных комплексов включения.

Схема 3



Хромофорные соединения **14-23** 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, распределения электронной плотности и других молекулярных характеристиках при переходе из основного электронного состояния в возбуждённые. Образование комплексов включения с молекулами-хозяевами должно приводить к модификации спектрального отклика лиганда в водном растворе, что вызвано изменением его микроокружения, а также способности к деактивации возбуждённого состояния. За время выполнения диссертационной работы собран значительный массив данных по спектрально-люминесцентным свойствам исследованных красителей и их комплексов с молекулами-контейнерами, значения которых суммированы в табл. 1. В ряде случаев для исследования состава комплексов был использован метод электроспрей масс-спектрометрии. 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:  $^1\text{H}$  и DOSY для кукурбитурилов и ROESY/NOESY для комплексов циклодекстринов.

Таблица 1. Спектрально-люминесцентные характеристики лигандов **14-23** и их комплексов с молекулами-контейнерами: **CB[7]**, **6** и **HP- $\beta$ -CD** в  $\text{H}_2\text{O}$  и буферном растворе ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 10 mM, pH = 7.0), T = 293 K.

Система	$\lambda_{\text{abs}}$ (нм)	$\Delta\lambda_{\text{abs}}$ (нм)	$\varepsilon \times 10^4$ (л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$ )	$\log K$ (M $^{-1}$ , M $^{-2}$ или M $^{-3}$ )	$\lambda_{\text{fl}}$ (нм)	$\Delta\lambda_{\text{fl}}$ (нм) <sup>b</sup>	$\varphi_{\text{fl}} \times 10^2$	$\tau^{\text{fl}}/\text{нс}$ (A,%)
<b>14</b> , буферный раствор	450	-	2.29	-	620	-	-	-
<b>14-CB[7]</b>	476	26	2.30	$\log K_{11} = 4.61 \pm 0.06$	-	-	-	-
<b>14-(CB[7])<sub>2</sub></b>	461	11	1.79	$\log K_{12} = 8.59 \pm 0.01$	604	-16	-	-
буферный раствор								
<b>14-6</b> , буферный раствор	456	6	2.16	$\log K_{11} = 5.36 \pm 0.07$	585	-35	-	-
<b>15</b> , вода	482	-	5.95	-	613	-	0.30	-
<b>15-CB[7]</b>	473	-9	5.77	$\log K_{11} = 6.4 \pm 0.06$	-	-	-	--
<b>15-(CB[7])<sub>2</sub></b>	518	36	5.96	$\log K_{12} = 11.9 \pm 0.3$	-	-	-	-
вода								
<b>15</b> , буферный раствор	480	-	5.99	-	610	-	-	-
<b>15-CB[7]</b>	475	-5	5.18	$\log K_{11} = 5.4 \pm 0.4$ ,	-	-	-	-
<b>15-(CB[7])<sub>2</sub></b>	507	27	5.70	$\log K_{12} = 10.4 \pm 0.3$	-	-	-	-
<b>15-(CB[7])<sub>3</sub></b>	533	53	5.70	$\log K_{13} = 14.0 \pm 0.2$	601	-9	1.56	-
буферный раствор								
<b>15-H<sup>+</sup></b>	482,	0,	5.61, 0.14	$\log K_{11} = 3.21 \pm 0.06$	-	-	-	-
<b>15-(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub></b>	345	-137	5.95	$\log K_{12} = 5.96 \pm 0.09$	-	-	-	-
вода	335	-147						
<b>16</b>	337	-	3.15	-	449	-	0.021	0.25 (53) 1.71 (33) 7.75 (14)
<b>16-HP-<math>\beta</math>-CD</b>	-	-	-	$\log K_{11} = 4.06 \pm 0.05$	-	-	-	-
<b>16-(HP-<math>\beta</math>-CD)<sub>2</sub></b>	340	3	4.06	$\log K_{12} = 5.43 \pm 0.50$	438	-11	0.043	0.20 (63) 1.52 (27) 6.90 (10)
<b>17</b>	386	-	3.80	-	528	-	0.070	0.31 (100)
<b>17-CB[7]</b>	-	-		$\log K_{11} = 8.58 \pm 0.06$	-	-	-	-
<b>17-(CB[7])<sub>2</sub></b>	416	30	3.09	$\log K_{12} = 14.25 \pm 0.06$	512	-16	0.13	0.51 (95) 4.46 (5)

Система	$\lambda_{\text{abs}}$ (нм)	$\Delta\lambda_{\text{abs}}$ (нм)	$\varepsilon \times 10^4$ (л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup> )	$\log K$ (M <sup>-1</sup> , M <sup>-2</sup> или M <sup>-3</sup> )	$\lambda_{\text{fl}}$ (нм)	$\Delta\lambda_{\text{fl}}$ (нм) <sup>b</sup>	$\varphi_{\text{fl}} \times 10^2$	$\tau^{\text{fl}}/\text{нс}$ (А,%)
<b>18</b>	378	-	3.42	-	507	-	1.13	-
<b>18-HP-<math>\beta</math>-CD</b>	-	-	-	$\log K_{11} = 3.16 \pm 0.05$	-	-	-	-
<b>18-(HP-<math>\beta</math>-CD)<sub>2</sub></b>	385	7	4.00	$\log K_{21} = 4.57 \pm 0.11$	493	-14	5.04	-
<b>19</b>	459	-	5.04	-	605	-	0.54	-
<b>19-СВ[7]</b>	-	-	-	$\log K_{11} = 6.18 \pm 0.22$	-	-	-	-
<b>19-(СВ[7])<sub>2</sub></b>	489	30	4.84	$\log K_{21} = 11.32 \pm 0.23$	592	-13	16.43	-
<b>20</b>	358	-	3.4	-	463	-	0.78	-
<b>HP-<math>\beta</math>-CD 20</b>	362	4	3.4	$\log K_{11} = 3.58 \pm 0.01$ $\log K_{21} = 4.70 \pm 0.15$	445	-18	7.78	-
<b>21</b>	357	-	2.9	-	487	-	4.07	-
<b>HP-<math>\beta</math>-CD 21</b>	360	1	2.9	$\log K_{11} = 3.04 \pm 0.06$	460	-27	11.84	-
<b>22</b>	399	-	1.5	-	442	-	2.66	-
<b>СВ[7] 22</b>	404	5	1.1	$\log K_{11} = 3.14 \pm 0.01$	439	-3	2.53	-
<b>23</b>	431	-	0.28	-	488	-	33.42	-
<b>СВ[7] 23</b>	440	9	0.25	$\log K_{11} = 2.47 \pm 0.15$	484	-4	33.21	-

$\varphi^{\text{fl}}$  – квантовый выход флуоресценции;  $\tau^{\text{fl}}$  – времена жизни флуоресценции для разных частиц; (А,%) – вклад частицы в интенсивность затухания.

$$\Delta\lambda^{\text{abs}} (\text{нм}) = \lambda^{\text{abs}} (\text{комплекс}) - \lambda^{\text{abs}} (\text{лиганд})$$

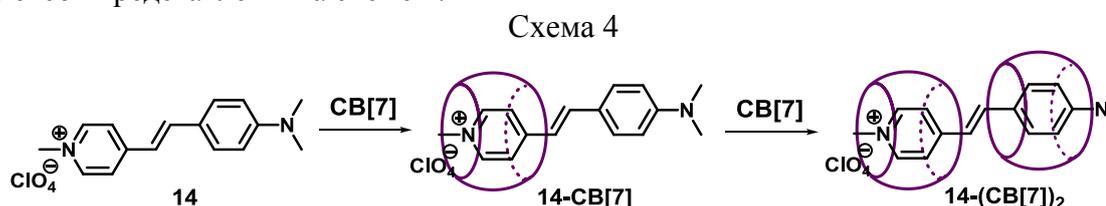
$$\Delta\lambda^{\text{fl}} (\text{нм}) = \lambda^{\text{fl}} (\text{комплекс}) - \lambda^{\text{fl}} (\text{лиганд})$$

## 2.1. Комплексы гость-хозяин на основе стироловых красителей и кукурбит[7]урилы

### 2.1.1. Изучение комплексов методом оптической спектроскопии

*Взаимодействие с моностириловыми красителями.* Взаимодействие лиганд–кукурбитурил можно описать следующими специфическими изменениями в оптических спектрах. Например, для лиганда **14** образование комплекса с **СВ[7]** приводит к батохромному сдвигу полосы поглощения ( $\Delta\lambda^{\text{abs}} = 11$  нм), гипсофлорному сдвигу полосы испускания ( $\Delta\lambda^{\text{fl}} = 16$  нм) и увеличению интенсивности флуоресценции. Наблюдаемые эффекты характерны для всех стироловых 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.

Схема взаимодействия лиганда **14** с **СВ[7]**, а также структуры инклюзивных комплексов представлены на схеме 4.



*Взаимодействие с бисстириловыми красителями.* Особенности связывания бисстириловых красителей с кукурбитурилами рассмотрено на примере соединения **15**. Отдельное внимание уделено различиям комплексообразования в зависимости от вариабельности рН среды.

Спектр поглощения **15** в воде характеризуется интенсивной полосой поглощения с максимумом при  $\lambda = 482$  нм. При добавлении **СВ[7]** к водному раствору лиганда первоначально наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения на 32 нм, а затем, при более чем трёхкратном избытке хозяина, происходит одновременное

исчезновение полосы с максимумом  $\lambda = 514$  нм и появление новой полосы поглощения с максимумом  $\lambda = 336$  нм, соответствующей протонированному красителю (рис. 1а).

При этом в спектрах флуоресценции при возбуждении светом с  $\lambda_{\text{возб}} = 483$  нм наблюдается появление полосы с максимумом  $\lambda = 608$  нм, которая растёт при добавлении вплоть до трёх эквивалентов кукурбитурила, после чего её интенсивность снижается, и полоса пропадает. Одновременно с этим появляется полоса с максимумом  $\lambda = 397$  нм, которая соответствует флуоресценции протонированной формы лиганда (рис. 2а).

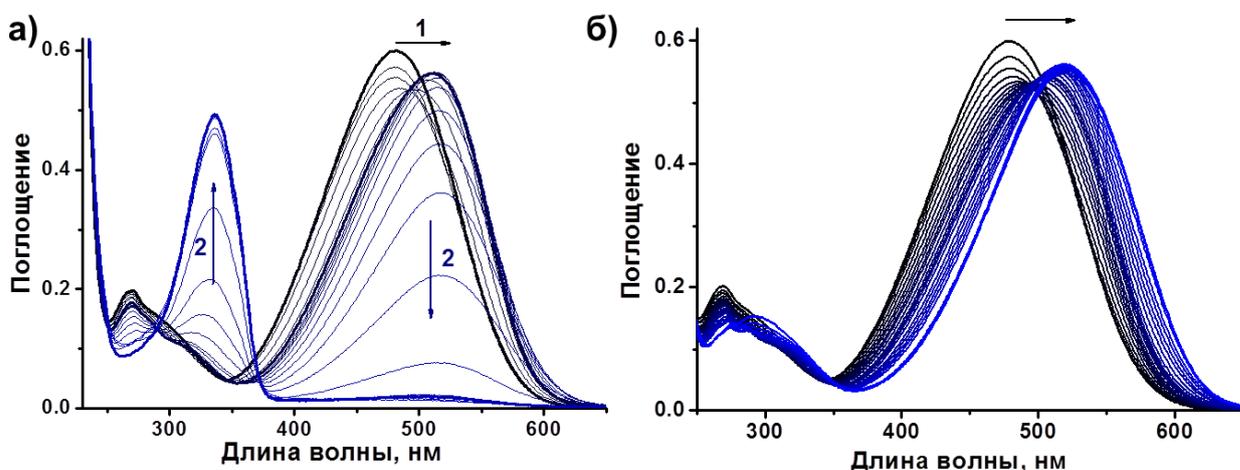


Рис. 1. Спектры поглощения лиганда **15** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М) а) при добавлении **CB[7]** ( $0 \div 6.7 \cdot 10^{-4}$  М) в  $\text{H}_2\text{O}$ ; б) при добавлении **CB[7]** ( $0 \div 1.0 \cdot 10^{-3}$  М) в фосфатном буферном растворе ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 мМ) с рН=7.00.

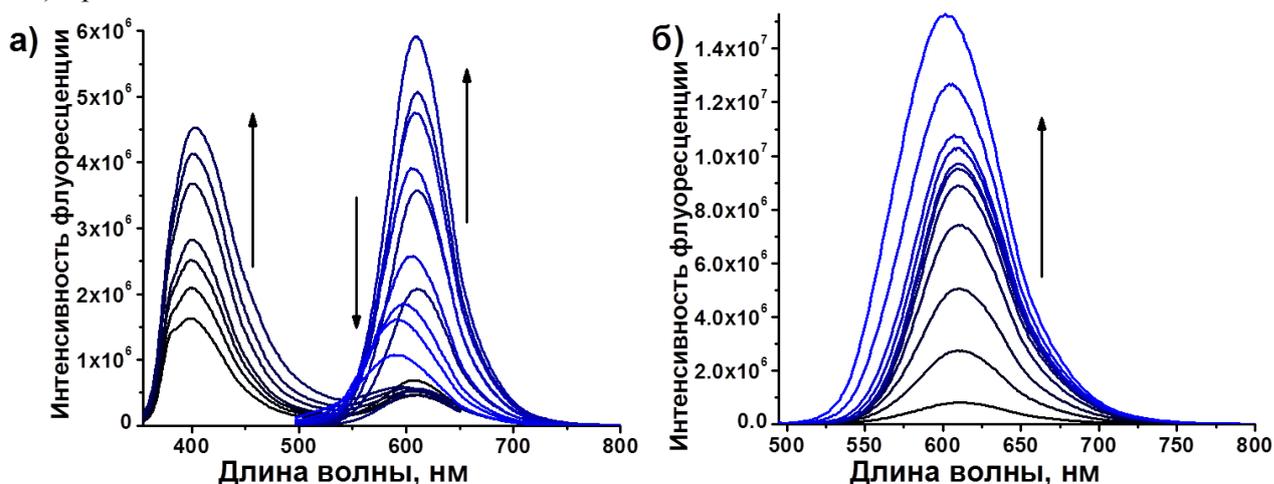


Рис. 2. Спектры флуоресценции **15** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М) а) при добавлении **CB[7]** ( $0 \div 50 \cdot 10^{-5}$  М) в воде,  $\lambda_{\text{возб}} = 483$  нм (длинноволновая область) и  $\lambda_{\text{возб}} = 335$  нм (коротковолновая область); б) при добавлении **CB[7]** ( $0 \div 250 \cdot 10^{-5}$  М) в фосфатном буферном растворе,  $\lambda_{\text{возб}} = 483$  нм.

Наблюдаемые спектральные изменения обусловлены увеличением основности аминогрупп в присутствии кукурбитурила. Кроме того, раствор кукурбитурила имеет значение рН~3-4, что приводит к возможности протонирования диметиламиногрупп в данных условиях. В этом случае представляется довольно сложным определение констант комплексообразования, поскольку в равновесии находятся протонированная и непротонированная формы лиганда в комплексах с кукурбитурилом. Однако при небольшом избытке кукурбитурила ( $\text{CB[7]}/L = 3/1$ ), когда протонирование практически не проявляется спектрально, нам удалось с приемлемой точностью определить стехиометрию преобладающих комплексов и их значения констант устойчивости (табл. 1).

Использование фосфатного буферного раствора ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 10 мМ, рН = 7.0) позволяет избежать протонирования лиганда и рассчитать состав раствора, а также определить устойчивость комплексов в большом диапазоне концентраций кукурбитурила

(табл. 1). В данном случае характер изменения в спектрах прослеживается однозначно: наблюдается bathochromный сдвиг полосы поглощения при  $\lambda = 482$  нм на 53 нм и гипсофлорный сдвиг полосы испускания при  $\lambda = 610$  нм на 9 нм (рис. 16, 26).

### 2.1.2. Изучение комплексов методом спектроскопии ЯМР

В отличие от известной методики, применяемой для идентификации места положения циклодекстрина относительно молекулы лиганда, комплексообразование с СВ[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 СВ[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 кросс-пики, отражающие пространственные взаимодействия протонов молекул-гостей с СВ[7], в спектрах NOESY/ROESY не наблюдаются. В данном случае для определения места связывания СВ[7] используют  $^1\text{H}$  ЯМР спектры. Двумерные эксперименты, позволяющие выявить гомоядерные  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY и ROESY) взаимодействия, проводились только для соотнесения сигналов в молекулах свободного лиганда и его комплекса с СВ[7]. Молекула кукурбитурила СВ[7] содержит 14 магнитно-анизотропных С=О 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 капсулированных 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.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР свободного **15** наблюдаются сигналы, характерные для протонов двойной связи, пиридиниевого и фенильного фрагментов (рис. 3А). При добавлении 0.5 - 1 эквивалента СВ[7] к раствору лиганда в дейтероводе наблюдаются сдвиги сигналов всех протонов в слабое поле на 0.03 – 0.08 м.д., что может быть связано с образованием эксклюзивного комплекса **15-СВ[7]** (схема 5, рис. 3 В-С, выделен розовым). В таком комплексе кукурбитурил связывается с молекулой красителя только за счёт ион-дипольных взаимодействий: полярные карбонильные порталы взаимодействуют с четырьмя положительно заряженными атомами азота, при этом молекула гостя находится снаружи от полости хозяина и подвергается её дезэкранирующему эффекту, что и объясняет наблюдаемые сдвиги сигналов протонов. Дальнейшее добавление 1.5 – 2.5 эквивалентов СВ[7] приводит к появлению тройного набора сигналов в протонных спектрах. Первый набор соответствует описанному ранее внешнему комплексу **15-СВ[7]**, а два других – двум разным инклюзивным комплексам по типу [3]псевдоротаканов: **15-(СВ[7])<sub>2</sub>** и **(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub>-15-(СВ[7])<sub>2</sub>**. Сигналы протонов пиридиниевого и этиленового фрагментов в **15-(СВ[7])<sub>2</sub>** сдвинуты в сильное поле (схема 5, рис. 3 D-F, выделен зелёным), т.е. находятся в полости кукурбитурила, в то время как сигналы алифатических и ароматических протонов – в слабое. В третьем наборе, соответствующем **(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub>-15-(СВ[7])<sub>2</sub>** (схема 5, рис. 3 D-F, выделен синим), в область сильного поля сдвигаются протоны ароматических и этиленовых фрагментов, а протоны пиридиниевого фрагмента оказываются в области дезэкранирования.

В то же время сигналы протонов диметиламиногрупп сдвигаются в область слабого поля, что также свидетельствует об их протонировании и образовании комплекса **(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub>-15-(СВ[7])<sub>2</sub>**. При добавлении 3.5 эквивалентов кукурбитурила все наборы сигналов вырождаются в один, соответствующий переходу всех предыдущих комплексов в один [4]псевдоротакасан – **(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub>-15-(СВ[7])<sub>3</sub>**. Для него (схема 5, рис. 3, выделен оранжевым)

характерны сдвиги сигналов протонов центрального тетраметилпропандиаминового и стироловых фрагментов в сильное поле, а пиридиниевых и прилегающих к ним алифатических линкеров – в слабое. Таким образом, все сайты связывания в исходной молекуле лиганда оказываются занятыми молекулами хозяина – кукурбит[7]урилом (схема 5).

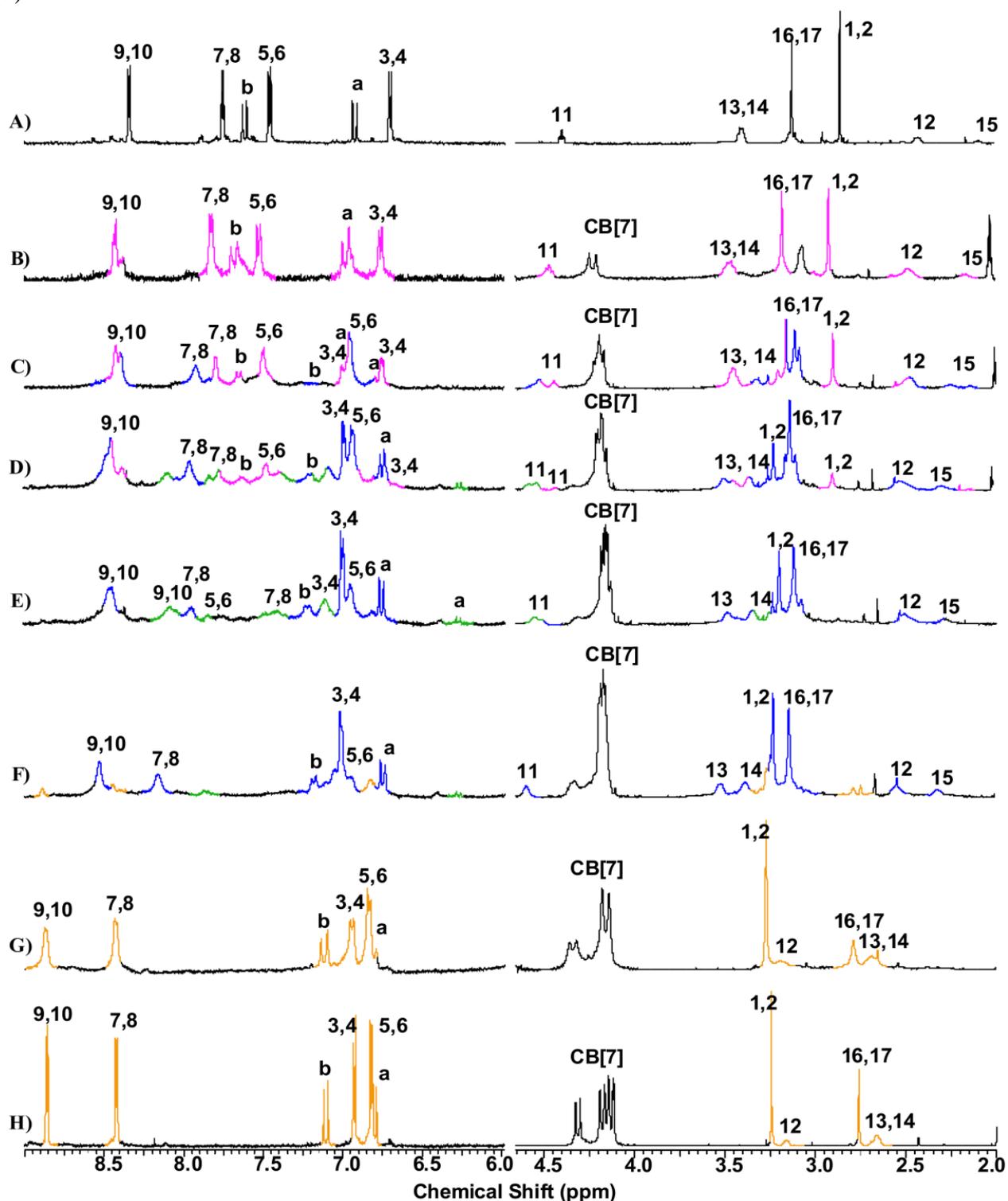
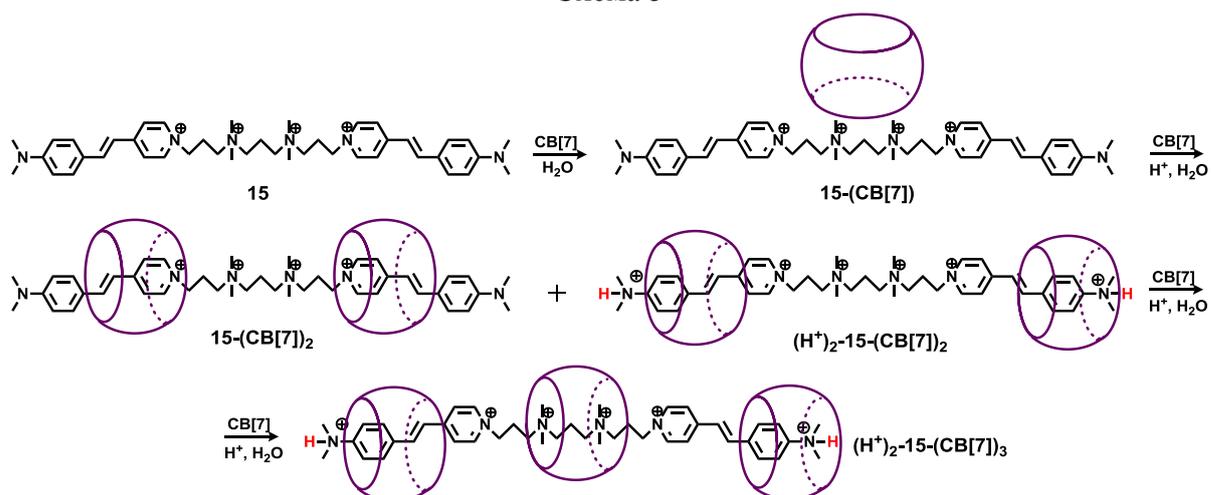


Рис. 3.  $^1\text{H}$  ЯМР спектры (600 МГц, 288 К, в  $\text{D}_2\text{O}$ ) для (А) **15** (1.0 мМ); (В) **15**·**CB[7]** (1.0 мМ /0.5 мМ); (С) **15**, **CB[7]** (1.0 мМ /1.0 мМ); (D) **15**, **CB[7]** (1.0 мМ /1.5 мМ); (Е) **15**, **CB[7]** (1.0 мМ /2.0 мМ); (F) **15**, **CB[7]** (1.0 мМ /2.5 мМ); (G) **15**, **CB[7]** (1.0 мМ /3.5 мМ); (H) **15**, **CB[7]** (1.0 мМ /5.0 мМ). Сигналы свободного **15** обозначены черным; **15**·**CB[7]** – розовым; **15**·(**CB[7]**)<sub>2</sub> – зелёным; ( $\text{H}^+$ )<sub>2</sub>·**15**·(**CB[7]**)<sub>2</sub>, – синим; ( $\text{H}^+$ )<sub>2</sub>·**15**·(**CB[7]**)<sub>3</sub>, – оранжевым. Сигналы протонов Н-15 в случае G и H расположены при 1.64 ppm и не представлены на рисунке.

Схема 5



Интересным представляется тот факт, что на стадии образования [3]псевдоротаксанов протонирование индуцирует передвижение кукурбитурила вдоль молекулы лиганда, приводя к изменению сайта связывания с пиридиниевых фрагментов на протонированные диметиламинофенильные фрагменты.

Таким образом, на основе данных, полученных методами оптической и ЯМР спектроскопии, нами установлено, что состав и геометрия комплексов бисстирилового лиганда **15** с кукурбит[7]урилом зависит от концентрации **CB[7]** в растворе (схема 5). При недостатке молекул-хозяев образуется эксклюзивный комплекс **15-CB[7]**, который по мере увеличения соотношения гость-хозяин превращается сначала в смесь комплексов **15-(CB[7])<sub>2</sub>** и **(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub>-15-(CB[7])<sub>2</sub>**, а затем – в конечный [4]псевдоротаксан **(H<sup>+</sup>)<sub>2</sub>-15-(CB[7])<sub>3</sub>**.

### 2.1.3. Способы разрушения комплексов на основе стириловых красителей **17**, **19** и кукурбитурила

Помимо взаимодействия с органическими молекулами, **CB[7]** образует стабильные комплексы с катионами различных по природе металлов. В работе было проверено, какое влияние оказывает взаимодействие с катионами  $\text{Ba}^{2+}$  на систему бисстириловый краситель – кукурбитурил. Барий был выбран на основе проводившихся ранее в нашей лаборатории исследований, показавших наибольшую эффективность данного катиона для разрушения комплексов лиганд-**CB[7]**.

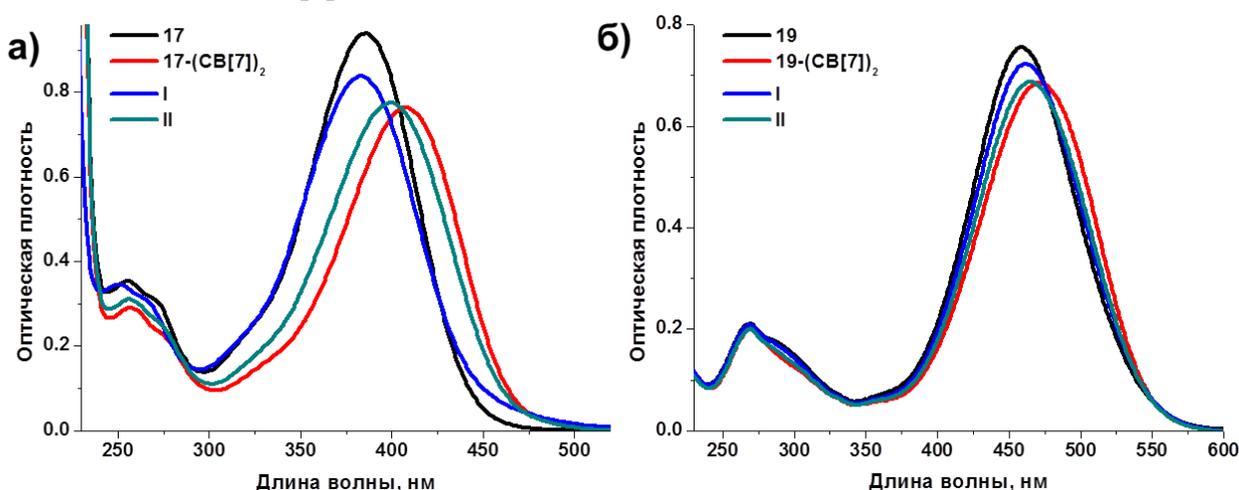
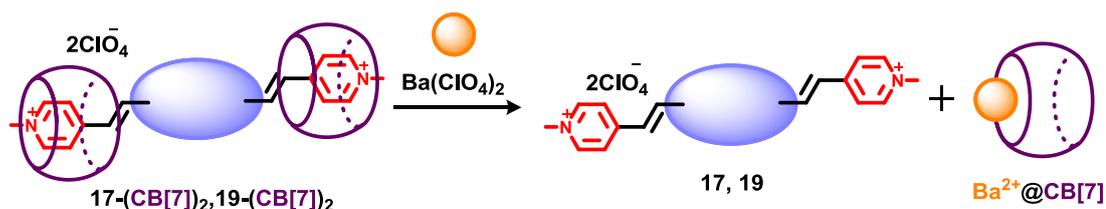


Рис. 4. (а) Спектры поглощения лиганда **17** в воде  $C_{17} = 1 \cdot 10^{-5}$  М ( $\lambda_{\text{max}} = 385$  нм); в присутствии кукурбит[7]урилла **17-(CB[7])<sub>2</sub>** ( $\lambda_{\text{max}} = 415$  нм),  $C_{17} = 1 \cdot 10^{-5}$  М,  $C_{\text{CB[7]}} = 2 \cdot 10^{-3}$  М; и при добавлении (I) 10 и (II) 100-кратного избытка катионов  $\text{Ba}^{2+}$  ( $\lambda_{\text{max}} = 385$  нм). (б) Спектры поглощения лиганда **19** в воде  $C_{19} = 1 \cdot 10^{-5}$  М ( $\lambda_{\text{max}} = 459$  нм); в присутствии кукурбит[7]урилла **19-(CB[7])<sub>2</sub>**,  $C_{19} = 1 \cdot 10^{-5}$  М,  $C_{\text{CB[7]}} = 2 \cdot 10^{-3}$  М ( $\lambda_{\text{max}} = 489$  нм); и при добавлении (I) 20 и (II) 150-кратного избытка катионов  $\text{Ba}^{2+}$  ( $\lambda_{\text{max}} = 459$  нм).

Увеличение концентрации  $Ba^{2+}$  в растворе комплекса между лигандами **17** или **19** с **CB[7]** приводило к сдвигу максимума полосы поглощения комплекса в направлении положения полосы поглощения свободного красителя (рис. 4). Наблюдаемый эффект можно объяснить предпочтительным связыванием катионов металлов кукурбитурилом, что приводит к разрушению комплекса  $L-(CB[7])_2$  ( $L = 17, 19$ ) и вытеснению молекулы красителя из полости кукурбитурила в раствор (схема 6). Были установлены спектральные изменения, происходящие при добавлении катионов  $Ba^{2+}$ : уже 20-кратный избыток катионов 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 катионов бария с краун-эфиром (рис. 4).

Схема 6



## 2.2. Комплексы гость-хозяин на основе стироловых красителей и циклодекстрина

### 2.2.1. Изучение комплексов методом оптической спектроскопии

Изучение комплексообразования стироловых красителей с циклодекстрином с использованием оптических методов будет рассмотрено на примере соединения **18**. Добавление циклодекстрина **HP-β-CD** к водному раствору лиганда **18** приводит к сдвигу длинноволнового максимума в спектрах поглощения в область больших длин волн лишь на 5 нм. Используя столь незначительные спектральные изменения не представляется возможным оценить стехиометрию и устойчивость образующихся комплексов. Поэтому основным оптическим методом, позволяющим анализировать взаимодействие в системе циклодекстрин-лиганд является спектроскопия флуоресценции (рис. 5).

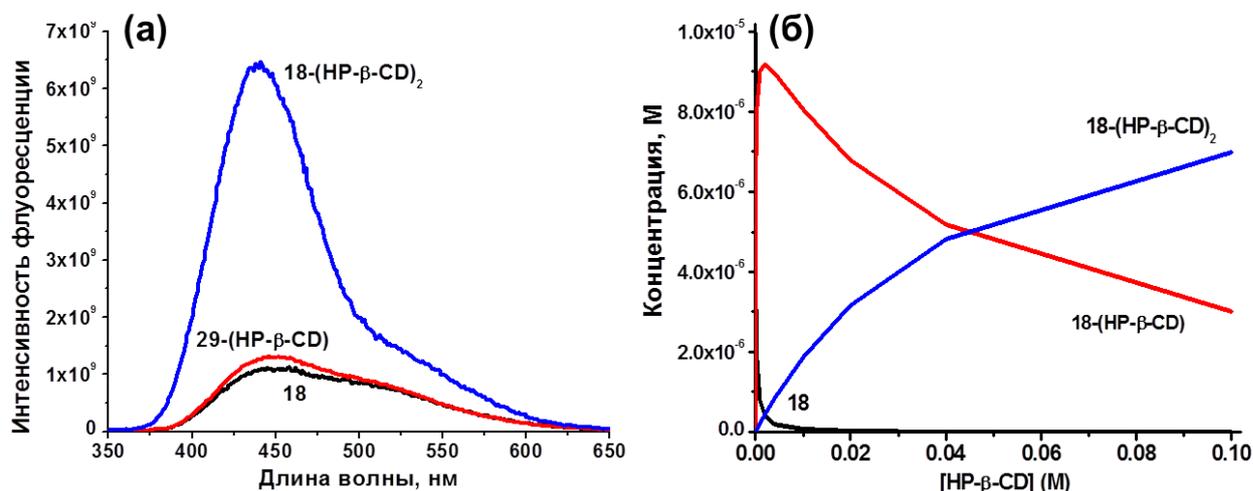


Рис. 5. а) Спектры поглощения свободного красителя **18** и его комплексов с **HP-β-CD** состава 1:1 и 1:2, рассчитанные на основе данных спектрофлуориметрического титрования в воде; б) зависимость концентрации красителя **18** и его комплексов с **HP-β-CD** от концентрации **HP-β-CD** в растворе.

Так, было обнаружено, что постепенное увеличение концентрации **HP-β-CD** в растворе лиганда **18** приводит к заметному разгоранию флуоресценции – её интенсивность увеличивается примерно в 5 раз, что позволяет говорить о формировании комплексов включения (табл. 1, рис. 5). При этом положение максимума флуоресценции сдвигается гипсохромно на 14 нм.

### 2.2.2. Изучение комплексов методом спектроскопии ЯМР

Весьма информативным методом в случае исследования пространственного строения комплексов включения на основе циклодекстринов является двумерная спектроскопия ЯМР. Ввиду того, что часть протонов циклодекстрина обращена внутрь его полости, становится возможным исследовать взаимное расположение хозяина и гостя в комплексе и судить о строении комплексов в растворе. Однако в отличие от оптической спектроскопии для проведения экспериментов по изучению комплексов с циклодекстринами методами ЯМР требуются более высокие концентрации лигандов в водной среде, что возможно было получить не для всех использованных в нашей работе молекул-гостей. Двумерная спектроскопия оказалась полезным методом при изучении комплексов на основе лигандов **20** и **21** (рис. 6).

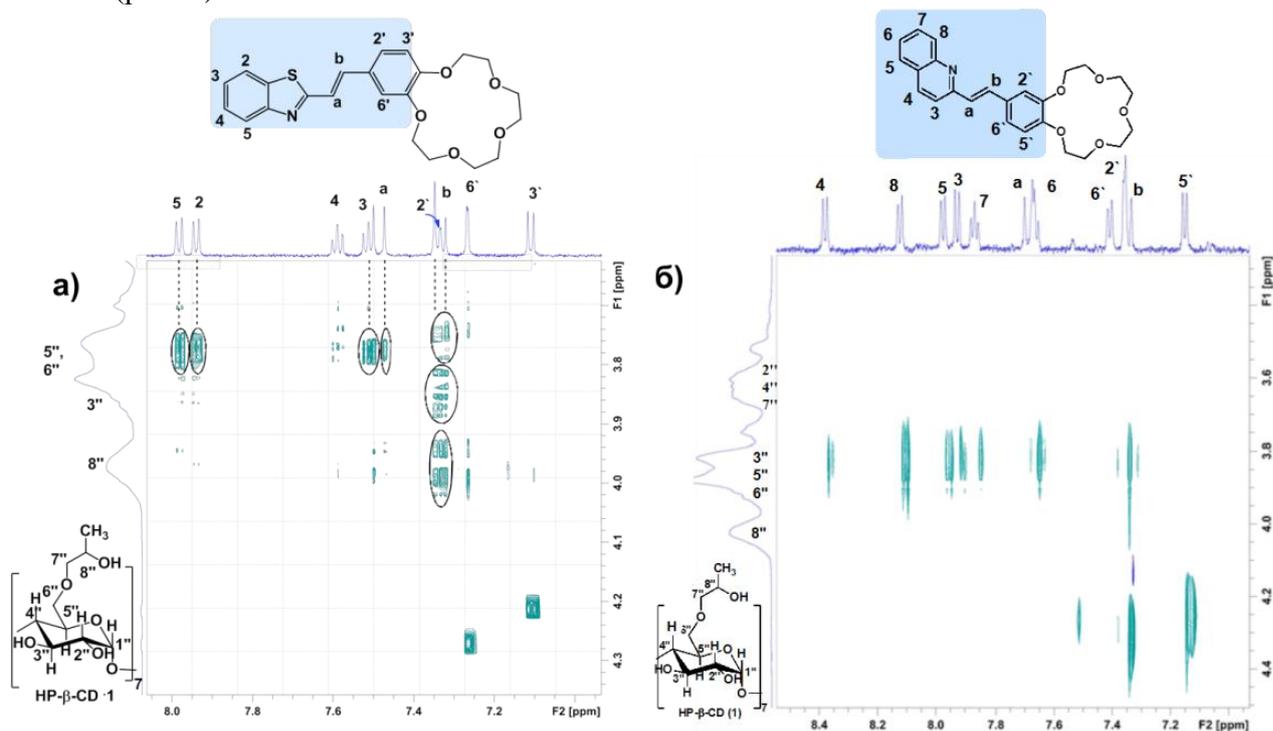


Рис. 6. а) ROESY спектр ЯМР *транс*-изомера лиганда **20** ( $C_{20} = 3 \cdot 10^{-4}$  М) в присутствии 0.01 М **HP- $\beta$ -CD** в  $D_2O$ ; б) ROESY спектр ЯМР *транс*-изомера лиганда **21** ( $C_{21} = 2 \cdot 10^{-4}$  М) в присутствии 0.01 М **HP- $\beta$ -CD** в  $D_2O$ .

Анализ ROESY спектра *транс*-изомера лиганда **20** 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'' одновременно взаимодействуют с протонами H-2, H-3, H-4, H-5 ароматического ядра бензотиазольного фрагмента, протонами H-a и H-b двойной связи, а также протонами H-2' ароматического ядра краун-эфирного фрагмента лиганда (рис. 6-а). В ROESY спектре *транс*-изомера лиганда **21** в присутствии циклодекстрина найденные кросс-пики аналогичны кросс-пикам в спектре соединения **20**: протоны циклодекстрина H-5'' и H-6'' одновременно взаимодействуют с протонами H-4, H-5, H-7, H-8 ароматического ядра хинолинового фрагмента, протонами H-a и H-b двойной связи, а также протонами H-2', H-5', H-6' ароматического ядра краун-эфирного фрагмента лиганда (рис. 6-б). Наличие таких кросс-пиков свидетельствует о том, что в условиях эксперимента (т.е. при 20-ти кратном избытке циклодекстрина) образуются комплексы состава 2:1. В комплексе 2:1 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 бензокраунэфирных фрагментов лигандов **20** и **21** в *транс*-форме (рис. 6) позволяет предположить, что в комплексе молекулы хозяина и гостя ориентированы таким образом.

### 2.2.3. Способы разрушения комплексов на основе стироловых красителей 16, 18 и циклодекстрина

Циклодекстрины предпочтительно образуют комплексы включения с нейтральными органическими молекулами. Ввиду этого управляемое (фотохимически или путём изменения рН) превращение нейтральных гостей в положительно заряженные должно приводить к их высвобождению из полости макроцикла. Используемые нами лиганды **16** и **18**, содержащие пиридиновые фрагменты, могут быть легко переведены в протонированные формы под действием такой сильной кислоты, как хлорная, что повлечет за собой диссоциацию комплексов включения. Стоит отметить, что в данном случае этот процесс является обратимым, так как добавление основания и депротонирование приведёт к восстановлению комплексов. Рассмотрим процесс разрушения на примере лиганда **16** (рис. 7, схема 7).

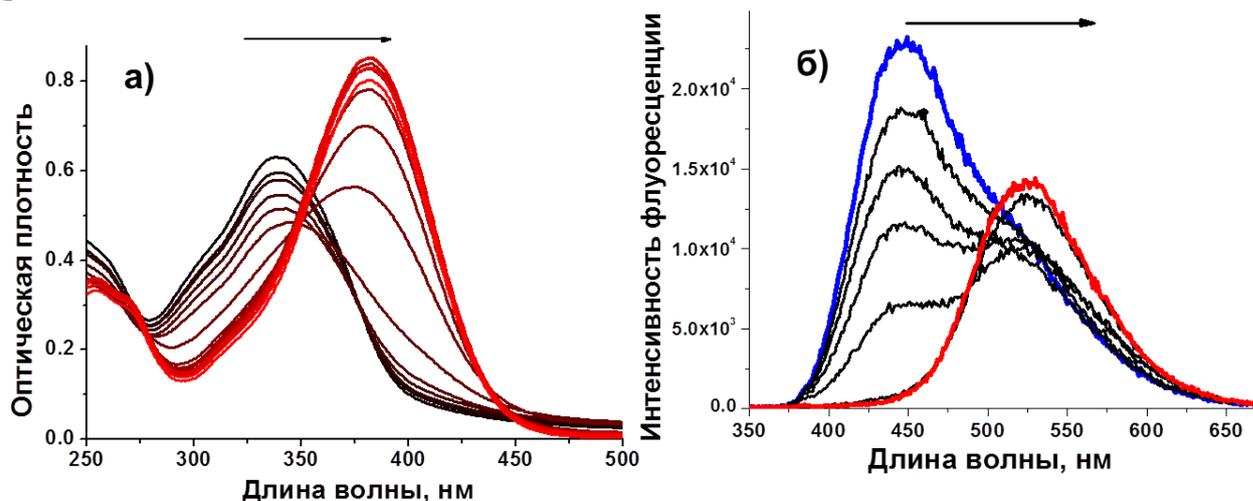
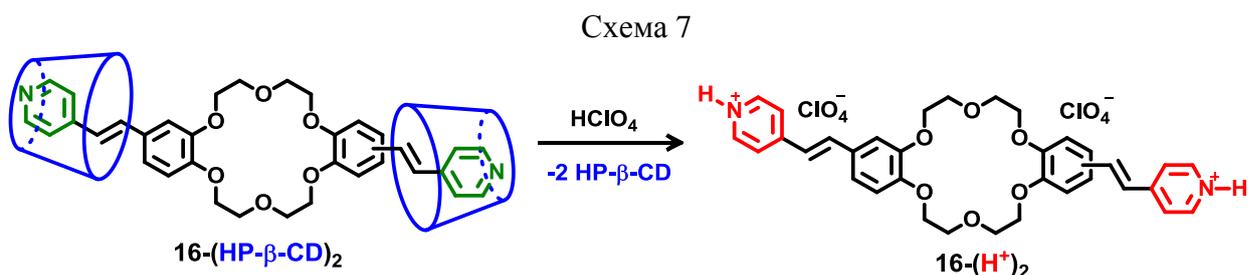


Рис. 7. (а) Спектры поглощения лиганда **16** ( $C_{16} = 1.2 \cdot 10^{-5}$  М) в присутствии **HP-β-CD** ( $C_{HP-β-CD} = 5.0 \cdot 10^{-3}$  М) в воде ( $\lambda_{max} = 335$  нм) и при добавлении хлорной кислоты ( $\lambda_{max} = 379$  нм),  $C(HClO_4) = 0 - 2.9 \cdot 10^{-3}$  М; (б) спектры флуоресценции лиганда **16** ( $C_{16} = 1.0 \cdot 10^{-5}$  М) в присутствии **HP-β-CD** ( $C_{HP-β-CD} = 5.0 \cdot 10^{-3}$  М) в воде ( $\lambda_{max} = 445$  нм) и при добавлении хлорной кислоты ( $\lambda_{max} = 522$  нм),  $C(HClO_4) = 0 - 1.9 \cdot 10^{-3}$  М,  $\lambda_{возб} = 340$  нм.

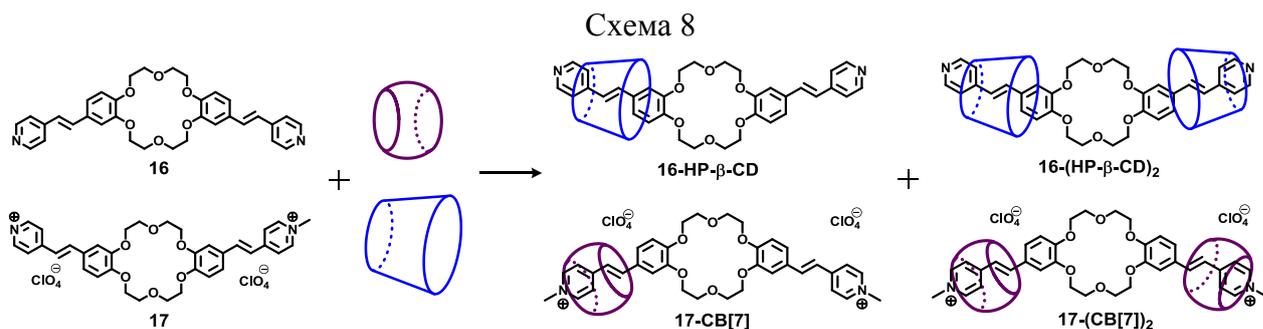
В молекуле лиганда **16** центрами протонирования являются атомы азота пиридинового фрагмента. При добавлении в раствор **16+HP-β-CD** хлорной кислоты происходит батохромный сдвиг полосы поглощения на 44 нм (рис. 7а) и батофлорный сдвиг полосы испускания на 76 нм (рис. 7б). Очевидно, что наблюдаемые 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.



## 2.3. Создание сложных супрамолекулярных систем с участием двух типов молекул-хозяев

### 2.3.1. Самосортирующаяся система на основе красителей **16**, **17**, гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и кукурбит[7]урила

Высокая избирательность кукурбитурилов и циклодекстринов по отношению к катионным и нейтральным молекулам, соответственно, была использована для создания супрамолекулярной системы, способной к так называемой «авто-сортировке». Другими словами в четырехкомпонентной смеси, состоящей из двух хозяев (**CB[7]** и **HP- $\beta$ -CD**) и двух гостей (**16** и **17**) будут образовываться только два вида инклюзивных комплекса: лиганд–циклодекстрин и лиганд–кукурбитурил (схема 8).



Для того чтобы экспериментально подтвердить это высказывание, мы провели серию исследований в более простых трёхкомпонентных смесях. Действительно оказалось, что в растворе, содержащем **HP- $\beta$ -CD**, **CB[7]** и молекулу **17**, предпочтительно образуется инклюзивный комплекс лиганд–кукурбитурил, ввиду его высокой аффинности к положительно заряженным соединениям. В смеси **16**, **HP- $\beta$ -CD** и **CB[7]** преобладает комплекс лиганда с **HP- $\beta$ -CD** ввиду большего сродства последнего к нейтральным молекулам. Данные оптической спектроскопии подтверждают эти заключения (рис. 8, 9).

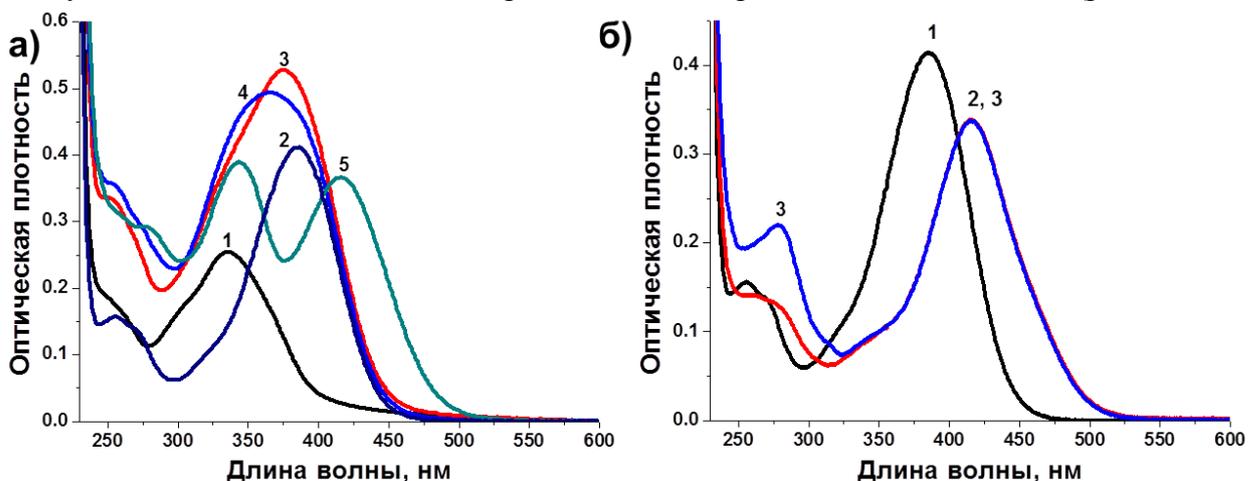


Рис. 8. (а) Спектры поглощения **16** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М) (1), **17** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М) (2), их смеси [**16**] = [**17**] =  $1.0 \cdot 10^{-5}$  М (3), смеси [**16**] = [**17**] =  $1.0 \cdot 10^{-5}$  М с **HP- $\beta$ -CD** ( $5.0 \cdot 10^{-3}$  М) (4), смеси [**16**] = [**17**] =  $1.0 \cdot 10^{-5}$  М, **HP- $\beta$ -CD** ( $5.0 \cdot 10^{-3}$  М) и **CB[7]** ( $5.0 \cdot 10^{-4}$  М) (5). б) Спектры поглощения **17** ( $1.1 \cdot 10^{-5}$  М) (1), **17** ( $1.1 \cdot 10^{-5}$  М) в присутствии  $5.0 \cdot 10^{-4}$  М **CB[7]** (2) и **17** ( $1.1 \cdot 10^{-5}$  М) в присутствии  $1.0 \cdot 10^{-2}$  М **HP- $\beta$ -CD** и  $5.0 \cdot 10^{-4}$  М **CB[7]** (3). Фосфатный буферный раствор, рН = 7.1.

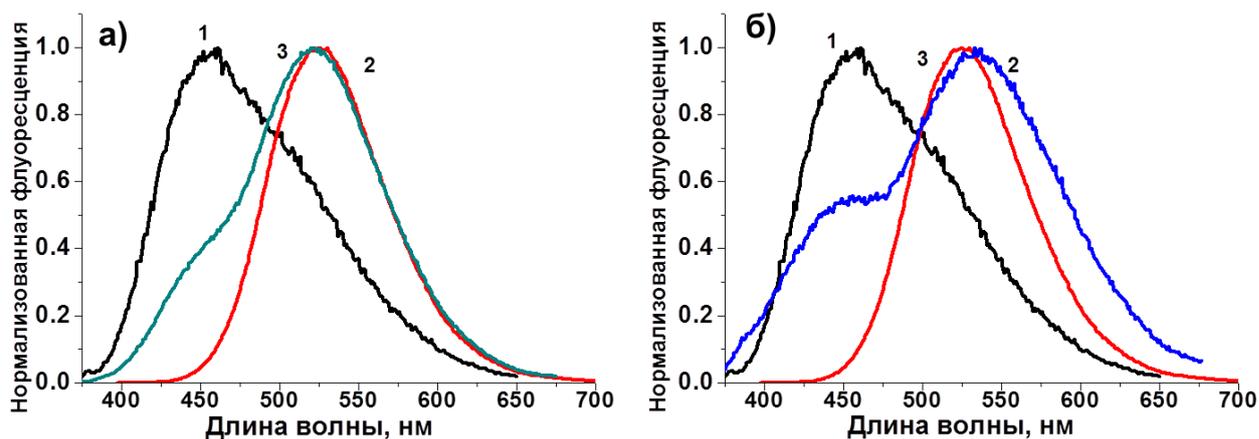


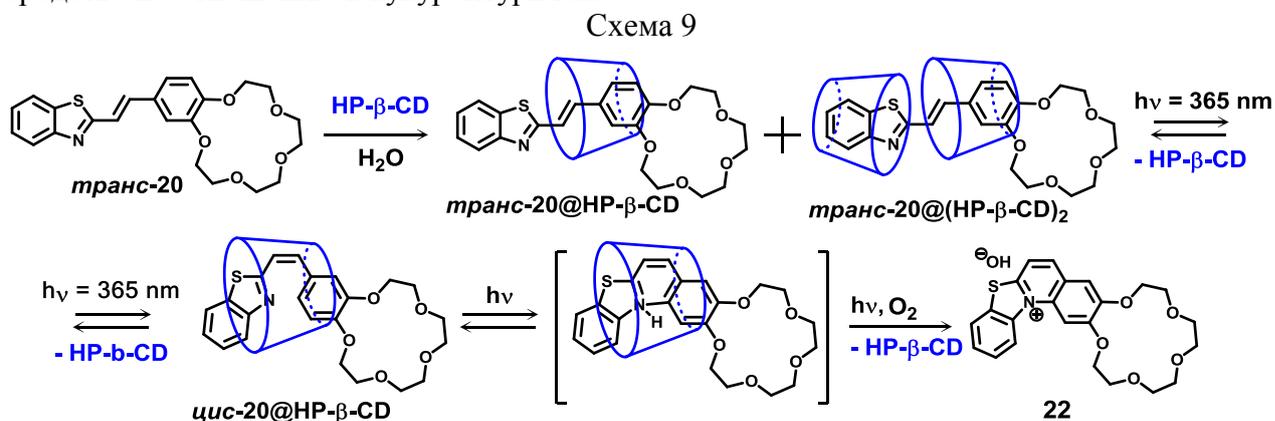
Рис. 9. а) Нормализованные спектры флуоресценции **16** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{возб}} = 335$  нм) (1), **17** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{возб}} = 385$  нм) (2),  $[\mathbf{16}] = [\mathbf{17}] = 1.0 \cdot 10^{-5}$  М ( $\lambda_{\text{возб}} = 343$  нм); б) Нормализованные спектры флуоресценции **16** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{возб}} = 335$  нм) (1), **17** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{возб}} = 385$  нм) (2),  $[\mathbf{16}] = [\mathbf{17}] = 1.0 \cdot 10^{-5}$  М в присутствии  $8.0 \cdot 10^{-4}$  М **CB[7]** и  $1.5 \cdot 10^{-2}$  М **HP-β-CD** ( $\lambda_{\text{возб}} = 343$  нм) (3). Фосфатный буферный раствор, pH = 7.1.

Для создания четырёхкомпонентной системы мы использовали эквимольную смесь лигандов **16** и **17** ( $1 \cdot 10^{-5}$  М), с добавлением избытков **HP-β-CD** ( $5 \cdot 10^{-3}$  М) и **CB[7]** ( $5 \cdot 10^{-4}$  М); равновесие в этой смеси определяется константами, представленными в табл. 1. Согласно полученным данным, процесс селективного комплексообразования в данной системе достаточно эффективен: примерно 97% лигандов находятся в комплексах **16-HP-β-CD**, **16-(HP-β-CD)<sub>2</sub>**, и **17-CB[7]**, **17-(CB[7])<sub>2</sub>**.

### 2.3.2. Многокомпонентная фотоактивная система лиганд – циклодекстрин – кукурбитурил

На основе лигандов **20** и **21** и двух молекул-хозяев – циклодекстрина и кукурбитурила – нами были созданы фотоуправляемые лабильные системы. Рассмотрим данную систему на примере лиганда **20**.

Молекула **20** благодаря наличию двойной связи, соединяющей два ароматических фрагмента, является фотоактивным соединением, которое может вступать в ряд фотохимических превращений, как в свободном виде, так и в комплексах с циклодекстрином: *транс-цис*-изомеризацию и окислительную фотоциклизацию (схема 9). При этом заключительная реакция циклизации приводит к драматическому изменению физико-химических свойств молекулы-гостя: первоначально нейтральная молекула приобретает положительный заряд. Таким образом лиганд **20** теряет способность образовывать комплексы включения с циклодекстринами и начинает проявлять высокое сродство по отношению к кукурбитурилам.



Эта особенность фотохимической трансформации и была положена в основу работы нашей системы. Так, лиганд **20** помещается в водный раствор, который содержит две молекулы-хозяева – **HP-β-CD** и **CB[7]**. При этом благодаря высокой селективности комплексообразования лиганд инкапсулируется только молекулами циклодекстрина **HP-β-CD**. Облучение смеси **HP-β-CD** + лиганд + **CB[7]** фильтрованным светом ртутной лампы ( $\lambda_{\text{обл.}} > 300 \text{ нм}$ ) запускает каскад превращений в соответствии со схемами 9 и 10. На первой стадии происходит изомеризация молекул лиганда в полости циклодекстрина, что подтверждается данными спектроскопии ЯМР (рис. 10а).

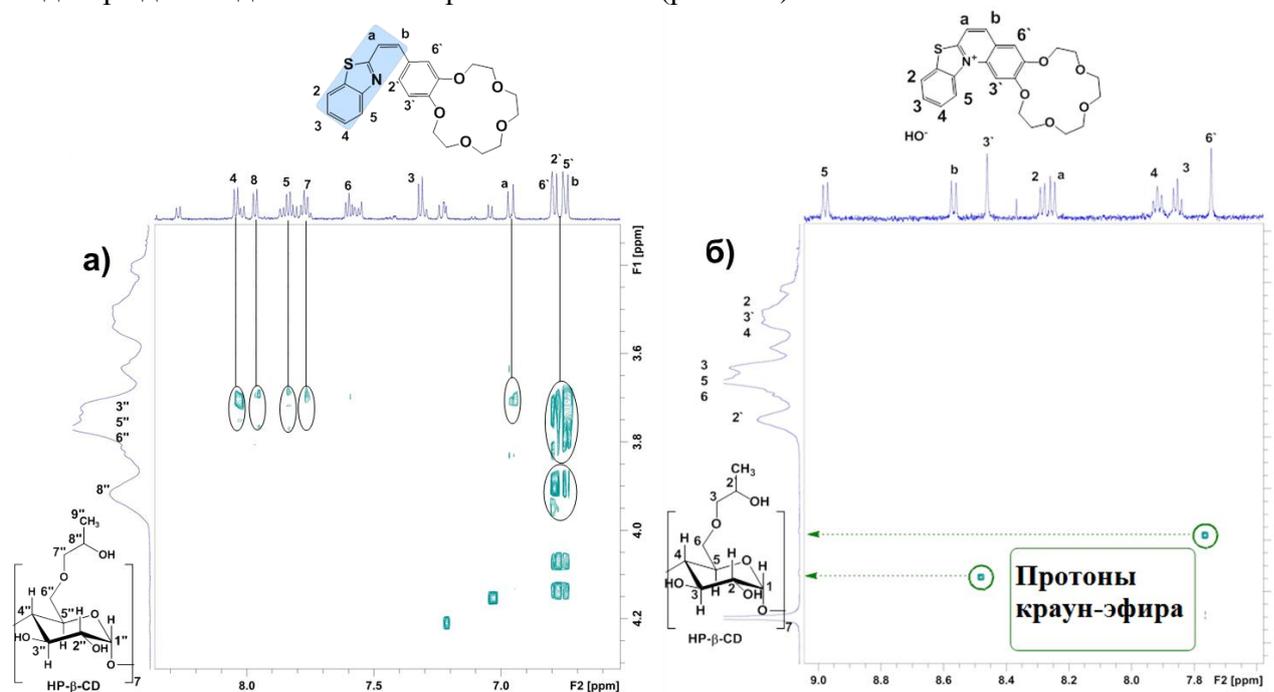


Рис. 10. а) ROESY спектр ЯМР *цис*-изомера лиганда **20** ( $C_{20} = 3.0 \cdot 10^{-4} \text{ М}$ ) в присутствии 0.01 М **HP-β-CD** после облучения светом с  $\lambda=365 \text{ нм}$  в  $\text{D}_2\text{O}$ ; б) ROESY спектр ЯМР продукта фотоциклизации **22** ( $C_{22} = 2.0 \cdot 10^{-4} \text{ М}$ ) в присутствии 0.01 М **HP-β-CD** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Финальная стадия циклизации лиганда завершается появлением положительного заряда на гетероциклическом фрагменте, что, в свою очередь, вызывает диссоциацию исходных комплексов с циклодекстрином, выход трансформированных молекул из его полости и образование новых комплексов с кукурбитурилом. Факт выхода полиароматических лигандов из полости циклодекстрина и распад исходных комплексов легко доказывается с помощью спектроскопии ROESY: в спектрах отсутствуют кросс-пики между сигналами протонов гостя и хозяина (рис. 10б).

Для придания разработанной системе лабильности были применены основные приёмы индуцированного распада инклюзивных комплексов, примеры которых были продемонстрированы в предыдущих разделах (см. пункты 2.1.3. и 2.2.3). Так, исходный комплекс с циклодекстрином может подвергаться диссоциации при добавлении в раствор кислоты, а конечный комплекс продукта фотоцикликации **22** с кукурбитурилом – избытка катионов бария. Таким образом, общая схема превращений в системе может быть представлена в соответствии со схемой 10.

Селективное связывание исходного лиганда и продукта его фотоцикликации с определённым хозяином было подтверждено комбинацией физико-химических методов: оптической спектроскопией и спектроскопией ЯМР. Каждый из соединений *транс*-**20**, *цис*-**20** и **22** и их комплексов с молекулами-хозяевами обладают характеристичными положениями максимумов в спектрах поглощения (табл. 2). Поэтому использование электронной спектроскопии даёт прямую информацию, в какой форме находится молекула лиганда **20** в процессе облучения.

Схема 10

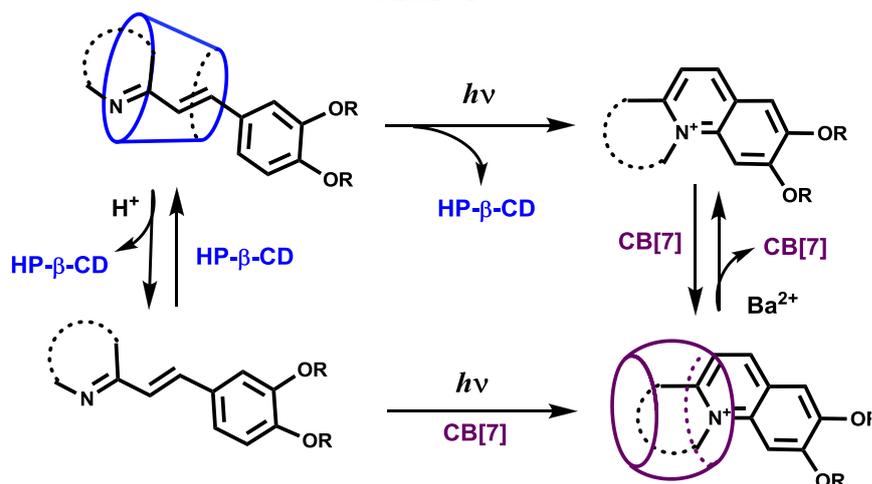


Таблица 2. Положение максимумов поглощения свободных лигандов **20** и **22** и в присутствии молекул-хозяев в воде ( $\lambda_{max}$ , нм). Концентрации исходных реагентов:  $C_{20} = 4 \cdot 10^{-5}$  М,  $C_{CB[7]} = 4 \cdot 10^{-3}$  М и  $C_{HP-\beta-CD} = 4 \cdot 10^{-3}$  М.

Лиганд	H <sub>2</sub> O	HP- $\beta$ -CD	CB[7]	HP- $\beta$ -CD + CB[7]
<i>транс</i> - <b>20</b>	360	363	360	363
<i>цис</i> - <b>20</b>	353	357	353	357
<b>22</b>	399	399	404	404

Для дополнительного доказательства того факта, что в присутствии двух хозяев продукты фотоциклизации образуют комплексы именно с кукурбитурилом, были получены протонные спектры ЯМР тройной смеси соединения **22** в присутствии обоих хозяев. Химические сдвиги сигналов протонов **22** при пятикратном избытке кукурбитурила, а также в смеси кукурбитурила и циклодекстрина, полностью соответствуют друг другу. Наблюдается аналогичная комбинация сильнополюсных и слабополюсных сдвигов сигналов протонов.

Проведённые исследования однозначно демонстрируют, что в присутствии двух молекул-хозяев исходный лиганд **20** селективно образует комплекс с циклодекстрином, а по мере протекания фотоциклизации заряженные положительно молекулы фотопродукта покидают полость циклодекстрина и связываются с молекулами кукурбитурила, образуя новые супрамолекулярные ансамбли. При этом исходные и вновь образующиеся ансамбли могут разрушаться химическим воздействием, что позволяет использовать данную систему как основу для создания более сложных молекулярных каскадов и иных систем.

### 3. Основные результаты и выводы

1. Оптимизирован метод синтеза и выделения индивидуального незамещённого кукурбит[7]урилла.
2. Для получения новых производных кукурбит[6]урилла и кукурбит[7]урилла 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 рН-чувствительных гостей с кукурбитуриллами и способствуют изменению их химических и спектральных свойств. На основе таких гостей может быть создан молекулярный шаттл с двумя сайтами распознавания кукурбитурилла.

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 четырех компонентов избирательно образуются только два типа комплексов.
5. На основе молекул стирилового красителя, циклодекстрина и кукурбитурила создана мультиуправляемая супрамолекулярная система, в которой исходный комплекс лиганд–циклодекстрин под действием облучения светом диссоциирует, а фототрансформированный лиганд образует комплекс с новым хозяином – кукурбитурилом. Лабильность системы достигается благодаря чувствительности инклюзивных комплексов к изменению ионной силы и pH раствора.

### **Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

#### **Статьи, монография**

1. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Гулакова Е.Н., Годовиков И.А., Федоров Ю.В., Федорова О.А. Фотоизомеризация краун-содержащих стирилбензотиазола и стирилхинолина в комплексах с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином // Физико-химия поверхности и защита материалов. – 2013. – Т. 49. - №2. - P. 186 – 193.
2. Fedorov Yu.V., Tkachenko S.V., Chernikova E.Yu., Godovikov I.A., Fedorova O.A., Isaacs L. // Photoinduced guest transformation promotes translocation of guest from hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin to cucurbit[7]uril // Chem. Commun. – 2015. – 51. – P. 1349-1352.
3. Chernikova E.Yu., Tkachenko S.V., Fedorova O.A., Peregudov A.S., Godovikov I.A., Shepel N.E., Minkovska S., Kurutos A., Gadjev N., Deligeorgiev T.G., Fedorov Yu.V. Multistep assembling via intermolecular interaction between (bis) styryl dye and cucurbit[7]uril: Spectral effects and host sliding motion. // Dyes and Pigments. – 2016. – 131. – P. 206-214.
4. Ткаченко С.В., Федоров Ю.В., Федорова О.А. Закономерности процессов комплексообразования кукурбит[n]урилов (n = 5-8, 10) с органическими и биоактивными молекулами в водных растворах: структура, устойчивость, динамика. В кн.: Химия растворов биологически активных веществ. // отв. ред. Цивадзе А.Ю. – Иваново. – 2016. – 528 с.
5. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Гулакова Е.Н., Годовиков И.А., Федорова О.А., Федоров Ю.В. Исследование комплексообразования и фотохимической трансформации краунсодержащего стирилбензотиазола в присутствии 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина. // Успехи в химии и химической технологии сб. науч. тр. – 2011. – Т. XXV. - №4. – С. 34 – 38.
6. Ткаченко С.В., Е.Ю. Черникова, Е.Н. Гулакова, И.А. Годовиков, Ю.В. Федоров, О.А. Федорова. Трехкомпонентная фотоуправляемая система на основе краунсодержащего стирилбензотиазола и молекул-хозяев. // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – 2012. – Т. XXVI – №.5. – С. 106 – 110.
7. Ткаченко С.В., М.С. Ощепков, О.И. Цветкова, Е.Ю. Черникова, О.А. Федорова, Ю.В. Федоров. Исследование комплексообразующих свойств краунсодержащих бисстириловых красителей в присутствии молекул-хозяев: циклодекстрина и кукурбитурила. // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXVII. – 2013. – №2. – 142. – С. 75 – 81.
8. Ткаченко С.В., М.С. Ощепков, О.И. Цветкова, Е.Ю. Черникова, О.А. Федорова, Ю.В. Федоров. Комплексообразующие свойства азакраунсодержащих бисстириловых красителей в присутствии молекул-хозяев: циклодекстрина и кукурбитурила. //

Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXVIII. – 2014. - №9 - 158 - С. 86 – 90.

9. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Минковска С., Делигиоргиев Т., Федорова О.А., Федоров Ю.В. // Мультикомпонентные молекулярные ансамбли бисстирилового красителя с кукурбит[7]урилом: строение и спектральные свойства. // Успехи в химии и химической технологии. – 2015. – 29 (7). – С. 117-120.
10. Ткаченко С.В., Ощепков М.С., Цветкова О.И., Черникова Е.Ю., Федорова О.А., Федоров Ю.В. Фотоизомеризация краун-содержащих бисстириловых лигандов в комплексах с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином. // Успехи в химии и химической технологии. – 2015. – 29. – 7. – С. 121-123.

### Тезисы конференций

11. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Гулакова Е.Н., Перегудов А.С., Годовиков И.А., Федоров Ю.В. Комплексообразование и фотохимические свойства краунсодержащих стирилгетероциклов в присутствии молекул-хозяев: модифицированного  $\beta$ -циклодекстрина и кукурбит[7]урила. // V Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва 28-29 марта 2012. – с. 23-24.
12. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю. Фотоактивные комплексы на основе краунсодержащего стирилбензотиазола и молекул-хозяев: самоорганизация и распад компонентов. // Ломоносов 2012 – МГУ – Москва, Россия – 9-13 апреля 2012 – с.392.
13. Tkachenko S.V., Chernikova E.Yu., Gulakova E.N., Peregudov A.S., Godovikov I.A., Fedorov Yu.V., Fedorova O.A. Photoactive complexes based on crown-containing styrylbenzothiazole and host molecules: components self-assembly and breakage. // Supramolecular Systems in Chemistry and Biology 2012, 5-8 September 2012, Strasbourg, France. – P. 114.
14. Tkachenko S.V., Chernikova E.Yu., Gulakova E.N., Peregudov A.S., Godovikov I.A., Fedorov Yu.V., Fedorova O.A. Photoactive complexes on the basis of crown-containing styrylbenzothiazole and host molecules: components self-assembly and breakage. // The 21st IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC 21), 9-13 September Durham, Great Britain, 2012. – P. C06.
15. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Гулакова Е.Н., Годовиков И.А., Федоров Ю.В., Федорова О.А. Трехкомпонентная фотоуправляемая система на основе краунсодержащего стирилбензотиазола и молекул-хозяев. // VIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии “МКХТ”, 6 - 11 ноября 2012 года Москва, Россия. - С. 106-110.
16. O.A. Fedorova, S.V. Tkachenko, E.Yu. Chernikova, A.S. Peregudov, I.A. Godovikov, Yu.V. Fedorov “Photoactive Complexes On The Basis Of Crown-Containing Styrylbenzothiazole And Host Molecules: Components Self-Assembly And Breakage”, XXVI Международная Чугаевская Конференция По Координационной Химии, 6-10 октября 2014 Казань, Россия.
17. Olga Fedorova, Ekaterina Chernikova, Elena Gulakova, Alexander Peregudov, Sergey Tkachenko. Yury Fedorov, Photoinduced E/Z isomerization reaction in supramolecular assemblies of stilbene derivatives // International Symposium on Photochromism 2013 ISOP2013, 23-26 September, Berlin, Germany, Book of abstract P. 111.
18. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Цветкова О.И., Ощепков М.С. Дизайн, синтез краунсодержащих бисстириловых красителей и исследование их комплексообразующих свойств в присутствии молекул-хозяев: циклодекстрина и кукурбитурила. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2013» Москва, Россия – 8-13 апреля 2013 – с. 89
19. Tkachenko S.V., Chernikova E.Yu., Gulakova E.N., Peregudov A.S., Godovikov I.A., Fedorov Yu.V., Fedorova O.A., Isaacs L.D. A novel photocontrollable three component system on the basis of crown-containing styrylbenzothiazole and host molecules. // 8<sup>th</sup>

- International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC 2013), 7-11 July 2013. - Arlington, Virginia, USA. – Book of abstract. *Poster C-30*.
20. Tkachenko S.V., Chernikova E.Yu., Gulakova E.N., Peregudov A.S., Godovikov I.A., Fedorov Yu.V., Fedorova O.A. Fluorescent complexes on the basis of crown-containing styrylbenzothiazole and host molecules: components self-assembly and breakage. // 13<sup>th</sup> Conference on methods and Applications of Fluorescence 8-11 September 2013, Genoa – Italy. – Book of abstract, P. 139.
  21. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Гулакова Е.Н., Перегудов А.С., Годовиков И.А., Федоров Ю.В. Фотоактивные комплексы краунсодержащего стирилбензотиазола и молекул-хозяев: самосборка и распад компонентов. // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва 16-17 апреля 2014. – с. 296-297.
  22. Sergey V. Tkachenko, Ekaterina Yu. Chernikova, Ivan A. Godovikov, Yuri V. Fedorov, Olga A. Fedorova. A new type of fluorescent molecular device based on styryl dye and host molecules. // 1st International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials, 8-10 September 2014, Caparica - Almada, Portugal SG 13A.
  23. Ткаченко С.В., Цветкова О.И. Синтез азакраунсодержащих бисстириловых красителей и исследование их комплексообразующих свойств в присутствии молекул-хозяев: циклодекстрина и кукурбитурилы. // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2014» [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2014. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). (устный доклад).
  24. Ткаченко С.В. Синтетический подход для получения алифатических и ароматических производных кукурбит[*n*]урилы (*n*=6,7) // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2016» [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2016. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). (постерный доклад)
  25. Федорова О.А., Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Перегудов А.С., Годовиков И.А., Федоров Ю.В. // ЯМР и оптические исследования комплексов красителей с молекулярными контейнерами, Материалы XII Международного семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), Ростов-на-Дону, Россия, 2-7 марта 2015 г. - С. 13 (устный доклад).
  26. Ткаченко С.В., Черникова Е.Ю., Годовиков И.А., Федоров Ю.В., Федорова О.А., Айзакс Л. // Фотоиндуцированное превращение гостя как способ его транслокации из полости гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина в кукурбит[7]урил, Сборник тезисов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», Россия, Казань, 25-28 ноября 2015 г., стр. 566 (устный доклад).