

СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМОГО ПОЛИАММОНИЙНОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДНК ТИМУСА ТЕЛЕНКА

© 2020 г. В. А. Бурилов^{a,*}, Д. А. Миронова^a, И. А. Григорьев^a, А. М. Валияхметова^a,
С. Е. Соловьева^b, И. С. Антипин^a

^a Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия,

^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
“Казанский научный центр Российской академии наук”, Казань, 420088 Россия

*e-mail: ultrav@bk.ru

Поступило в Редакцию 21 июня 2019 г.

После доработки 21 июня 2019 г.

Принято к печати 25 июня 2019 г.

Впервые получено водорастворимое производное тиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащее четыре диэтилентриаминовых фрагмента. С использованием бромистого этидия установлено, что полученный макроцикл способен взаимодействовать с ДНК тимуса теленка. Обнаружено, что макроцикл взаимодействует с ДНК путем бороздочного связывания. Закрепление четырех диэтилентриаминовых фрагментов на платформе каликсарена приводит к мультивалентным взаимодействиям, в результате чего наблюдается рост константы связывания с ДНК на два порядка по сравнению с индивидуальным диэтилентриамином.

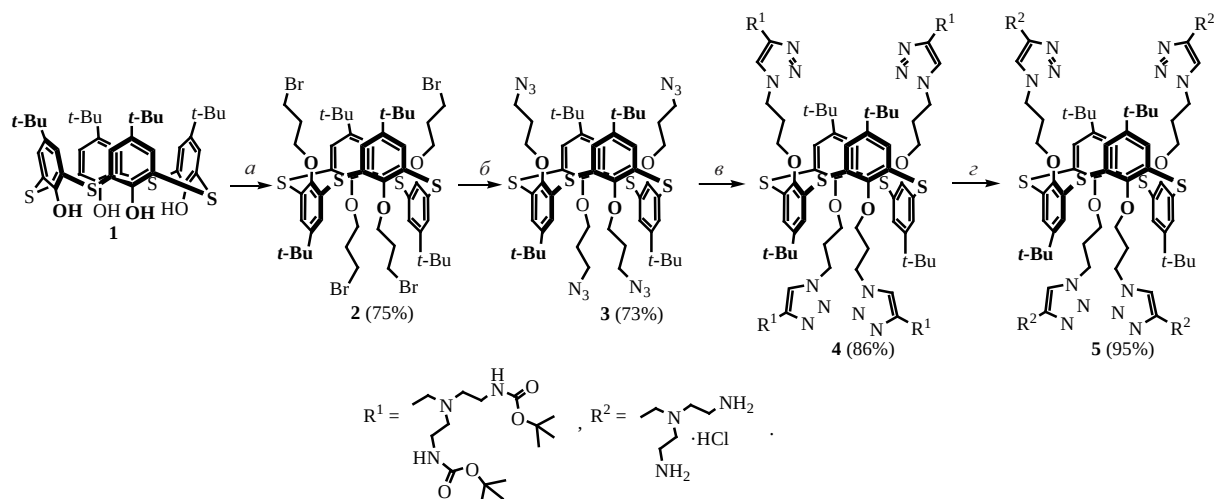
Ключевые слова: каликс[4]арен, дезоксирибонуклеиновая кислота, флуориметрия, бромистый этидий

DOI: 10.31857/S0044460X20010163

В настоящее время внимание многих исследовательских групп направлено на процессы нековалентного распознавания и связывания ДНК синтетическими молекулами [1]. Известно, что многие терапевтические агенты, в частности противораковые лекарственные средства, взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами через нековалентные связывания, такие как интеркаляция между парами оснований, связывание малыми/большими бороздками, внешнее связывание и сложные комбинированные взаимодействия [2]. Поэтому поиск молекул, способных эффективно и избирательно взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, по-прежнему имеет решающее значение. Каликс[*n*]арены и их тиа-аналоги являются широко распространенными макроциклическими молекулами с весьма разнообразными свойствами. Наличие нескольких стереоизомерных форм и лег-

кая функционализация верхнего и нижнего обода позволяют использовать каликсарены в качестве универсальной молекулярной платформы для создания молекулярных рецепторов, экстрагентов, стимул-чувствительных коллоидных систем и т.д. [3, 4]. Ранее в нашей исследовательской группе было показано, что амфифильные полиаминные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* являются эффективными агентами для компактизации ДНК [5]. Продолжая исследования в данной области, в настоящей работе представлен синтез водорастворимого производного тиакаликс[4]арена, содержащего четыре диэтилентриаминовых фрагмента в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* и исследование его взаимодействия с модельной ДНК тимуса теленка.

Схема 1.



Условия реакций: (а) 3-бромпропан-1-ол, DEAD, Ph_3P , толуол 70°C , 15 ч; (б) NaN_3 , ДМФА, MW (400 Вт), 110°C , 5 ч; (в) N,N -бис[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]пропаргиламин, CuI , Et_3N , толуол, 20°C , 12 ч; (г) HCl , диоксан, 20°C , 3 ч.

Реакция Мицунобу является хорошей альтернативой реакции Вильямсона для региоселективного синтеза тетразамещенных производных тиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* благодаря высоким выходам целевых продуктов, использованию эквимольных количеств реагентов и возможности проведения синтеза при невысоких температурах за относительно небольшой промежуток времени [6]. Так, при взаимодействии *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена и 3-бромпропан-1-ола в системе DEAD/ Ph_3P при нагреве 70°C в течение 15 ч было получено производное **2** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* (схема 1) с выходом 75 %. Спектральные характеристики продукта **2** полностью согласуются с литературными данными [7].

Тетрабромид **2** был использован в реакции нуклеофильного замещения с азидом натрия. Известная в литературе методика синтеза соединения **3** [8] была нами оптимизирована с использованием микроволнового нагрева, в результате чего удалось сократить время реакции с 12 до 5 ч. Целевое соединение было получено с выходом 73%. Спектральные характеристики продукта **3** полностью совпали с литературными данными [8].

Полученный тетраазид **3** был использован в реакции азид-алкинового циклоприсоединения с N,N -бис[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-

пропаргиламином в присутствии йодида меди (I) в толуоле и триазол **4** был выделен с выходом 86%. В ИК спектре соединения **4** наблюдается интенсивная характеристическая полоса при 1693 см^{-1} , характерная для карбонильной группы. В спектре ЯМР ^1H продукта **4** наблюдали синглет при 1.43 м. д., соответствующий сигналу протонов *трет*-бутильных заместителей *трет*-бутоксикарбонильного фрагмента, триплеты при 2.56 и 3.15 м. д. с $J = 5.8\text{ Гц}$, соответствующие сигналам протонов метиленовых фрагментов диэтилентриаминового фрагмента, синглет при 4.87 м. д., соответствующий сигналу протонов при азоте амидных групп и синглет при 7.92 м. д., соответствующий сигналу протона при атоме C^5 триазольного цикла. В масс-спектре МАЛДИ зафиксирован пик с m/z 2443 $[M + \text{Na}]^+$.

Снятие защитной *трет*-бутоксикарбонильной группы в соединении **4** было осуществлено с использованием соляной кислоты в диоксане, а целевой амин **5** был выделен с выходом 95% (схема 1). В ИК спектре соединения **5** наблюдается интенсивная характеристическая полоса при 3425 см^{-1} , характерная для аминогруппы. Отсутствие в спектре ЯМР ^1H синглета при 1.43 м. д., соответствующего сигналу протонов *трет*-бутильных заместителей *трет*-бутоксикарбонильного фрагмента, позволяет сделать вывод об образовании целевого продукта. По данным элементного анализа и рН-ме-

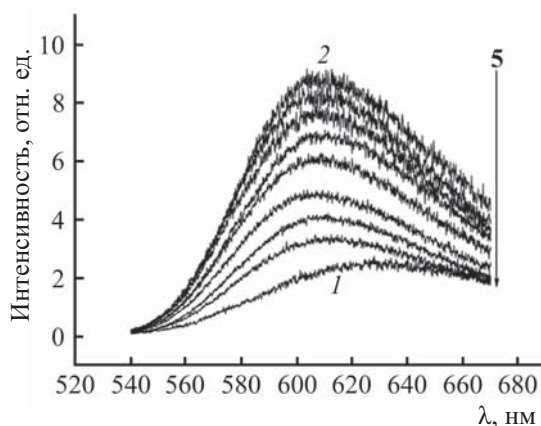


Рис. 1. Спектры флуоресценции EthBr (1) и системы EthBr–ДНК ТТ (2) в отсутствие и присутствии разных количеств макроцикла **5**. [EthBr] = 2 мкмоль/л, [ДНК ТТ] = 5 мкмоль/л, [**5**] = 0–5 мкмоль/л, [ТРИС] = 50 ммоль/л, pH = 7.3.

трического титрования, соединение **5** выделено в виде тетрагидрохлорида. В масс-спектре МАЛДИ наблюдается пик с m/z 1619 $[M - 4HCl + H]^+$.

Было изучено взаимодействие макроцикла **5** с ДНК тимуса теленка (ДНК ТТ) – одной из самых распространенных модельных нуклеиновых кислот, широко используемых при изучении взаимодействий с производными каликсаренов [9, 10]. В качестве зонда для спектральных исследований взаимодействия каликсарен **5**–ДНК ТТ был выбран органический краситель бромистый этидий (EthBr).

Известно, что EthBr интеркалирует ДНК за счет стекинга со спаренными парами оснований, при этом происходит гипсофлорный сдвиг максимума флуоресценции EthBr, сопровождающийся существенным увеличением интенсивности флуоресценции [11]. При взаимодействии ДНК с конкурентными молекулами часть EthBr вытесняется, что приводит к изменению его спектральных характеристик (прежде всего, уменьшению интенсивности флуоресценции). Согласно полученным данным (рис. 1), флуоресценция этидийбромид в системе EthBr–ДНК эффективно тушится при увеличении концентрации макроцикла. Такой эффект однозначно свидетельствует о вытеснении молекул красителя из центров связывания в ДНК и таким образом о взаимодействии макроцикла **5** с ДНК ТТ.

Анализ графика в координатах Штерна–Фольмера позволил рассчитать значение кажущейся

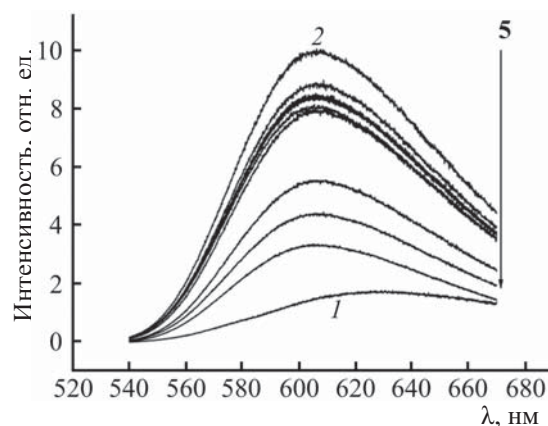


Рис. 2. Спектры флуоресценции EthBr (1) и системы EthBr–ДНК ТТ (2) в отсутствие и присутствии разных количеств диэтилентриамин. [EthBr] = 2 мкмоль/л, [ДНК ТТ] = 5 мкмоль/л, [диэтилентриамин] = 0–300 мкмоль/л, [ТРИС] = 50 ммоль/л, pH = 7.3.

щейся константы связывания ДНК ТТ с макроциклом ($K_{\text{каж}}$) по уравнению (1).

$$K_{\text{EthBr}}[\text{EthBr}] = K_{\text{каж}}[\mathbf{5}], \quad (1)$$

где значение K_{EthBr} известно и составляет $4.94 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ [12], [**5**] – концентрация каликсарена **5**, при которой интенсивность эмиссии EthBr снижается на 50%. Значение $K_{\text{каж}}$ составило $4.29 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, что в два раза больше соответствующей константы для известного биогенного полиамина спермидина ($2.23 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) [13].

Для выявления вклада каликсареновой платформы в эффективность взаимодействия с ДНК было также изучено взаимодействие ДНК ТТ с диэтилентриамином, не закрепленным на макроциклической платформе (рис. 2). Согласно данным флуориметрии с использованием EthBr, кажущаяся константа связывания ДНК ТТ с диэтилентриамином составила $6.88 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, а для полного высвобождения EthBr пришлось добавить 300 мкмоль/л диэтилентриамин, в то время как при использовании макроцикла **5** уже при его концентрации 5 мкмоль/л наблюдали полное высвобождение EthBr. Таким образом, закрепление четырех диэтилентриаминовых фрагментов на платформе каликсарена приводит к мультивалентным взаимодействиям, в результате чего эффективность взаимодействия с нуклеиновой кислотой существенно возрастает, приводя к росту константы связывания на два порядка по сравнению с диэти-

лентриамином, не закрепленным на макроциклической платформе.

Используя уравнение Штерна–Фольмера, тушение флуоресценции в системе EthBr–ДНК в присутствии каликсарена **5** может быть описано уравнением (2).

$$(I_0/I) = 1 + K_q\tau_0[D] = 1 + K_{SV}[D], \quad (2)$$

где I_0 и I интенсивность флуоресценции EthBr–ДНК в отсутствие и присутствии макроцикла **5** соответственно, K_q – бимолекулярная константа тушения, τ_0 – время жизни EthBr в возбужденном состоянии, K_{SV} – константа Штерна–Фольмера, $[D]$ – концентрация тушителя.

Значение K_{SV} было вычислено по наклону прямой, полученной построением графика в координатах Штерна–Фольмера (I_0/I –[каликсарен]) и составило 7.9×10^5 л/моль. Значение константы тушения составило 7.9×10^{12} л/(моль·с), что превышает максимальное значение контролируемой диффузии в процессах тушения биологических макромолекул [14]. Полученные данные свидетельствуют о статическом механизме тушения.

Для системы макроцикл **5**–EthBr–ДНК ТТ есть две возможные причины тушения флуоресценции при добавлении макроцикла. Одной из них является взаимодействие между интеркалированным EthBr и макроциклом, второй – высвобождение интеркалированного EthBr из дуплексной ДНК ТТ. Для выяснения механизма взаимодействия каликсарена **5** с ДНК были проведены эксперименты с использованием УФ видимой спектроскопии (рис. 3).

Как правило, батохромные и гипохромные эффекты наблюдаются в спектрах поглощения молекул, если они интеркалируют в ДНК ТТ [15]. Максимум длины волны поглощения макроцикла **5** при 270 нм не претерпевает батохромного сдвига при его введении в систему EthBr–ДНК ТТ, что свидетельствует, по меньшей мере, о неклассическом интеркаляционном связывании. Анализ видимой области спектров поглощения позволил сделать вывод о том, что EthBr в свободном виде вытесняется в объем раствора. Так, постепенное добавление макроцикла **5** к системе EthBr–ДНК ТТ, имеющей максимум поглощения при 520 нм (рис. 3, 3–7), приводит к гипсохромному сдвигу максимума поглощения красителя до 475 нм, что

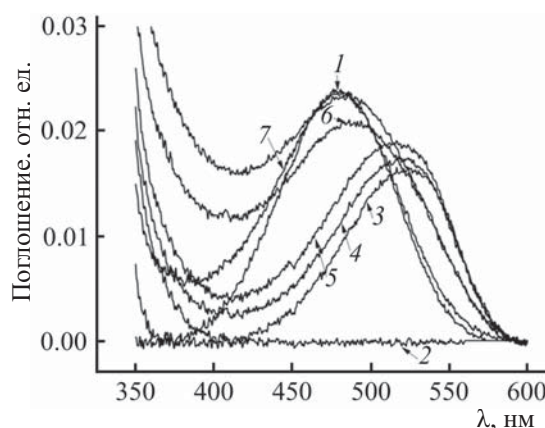


Рис. 3. Спектры поглощения свободного EthBr (1), каликсарена **5** (2), двойной системы EthBr–ДНК ТТ (3) и тройной системы **5**–EthBr–ДНК, содержащей 1 (4), 2 (5), 3 (6) или 4 (7) мкмоль/л каликсарена **5**. [EthBr] = 2 мкмоль/л, [ДНК] = 5 мкмоль/л, [ТРИС] = 50 ммоль/л, pH = 7.3.

полностью соответствует поглощению свободного EthBr (рис. 3, 1). В пользу бороздочного связывания свидетельствуют также данные динамического рассеяния света (см. таблицу).

В спектрах распределения по интенсивности, объему и числу отсутствуют типичные признаки интеркаляции, такие как раскручивание и удлинение спирали. Наоборот, добавление макроцикла **5** к ДНК ТТ приводит к небольшой компактизации ДНК ТТ.

Таким образом, впервые получено водорастворимое производное тиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащее четыре диэтилентриаминовых фрагмента. Установлено, что полученный макроцикл эффективно взаимодействует с ДНК тимуса телят путем бороздочного связывания. Сравнительный эксперимент

Величины среднего гидродинамического диаметра и индекса полидисперсности в водных растворах ДНК ТТ в присутствии макроцикла **5**^a

Соединение	D , нм	ИПД
ДНК ТТ	468±17	0.196±0.104
5	698±54	0.567±0.001
5 –ДНК ТТ	400±23	0.324±0.056

^a [ДНК ТТ] = 5 мкмоль/л, [**5**] = 5 мкмоль/л, [ТРИС] = 50 ммоль/л, pH = 7.3.

по взаимодействию ДНК с диэтилентриамином показал, что кажущаяся константа связывания падает на два порядка при переходе от каликсарена к диэтилентриамину. Таким образом, закрепление четырех диэтилентриаминовых фрагментов на платформе каликсарена приводит к мультивалентным взаимодействиям, в результате чего эффективность взаимодействия с нуклеиновой кислотой существенно возрастает.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР снимали на спектрометре Avance 400 Nanobay Bruker в ДМСО- d_6 или CD_3OD-d_4 . ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Vector-22 в интервале волновых чисел 400–4000 cm^{-1} в таблетках KBr. Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Merck UV 254 с проявлением ультрафиолетовой лампой VL-6.LC (6 Вт, 254 нм). Масс-спектры (MALDI) получены на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF в линейном режиме, в качестве матрицы использовали *л*-нитроанилин. Элементный анализ выполняли на анализаторе PerkinElmer PE 2400 CHNS/O.

Эксперименты по динамическому и электрофретическому рассеянию света проводили на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, США) с источником излучения He-Ne лампы с мощностью 4 мВт, длиной волны 633 нм и углом рассеяния света 173°. Данные обрабатывали программным обеспечением DTS (Dispersion Technology Software 5.00). Для каждой системы проводили минимум три эксперимента в одноразовых пластиковых ячейках DTS 0012 (Sigma-Aldrich, США) при 298 К. Обработку статистических данных проводили с использованием коэффициента Стьюдента, погрешность определения размера частиц составляла <2%. Спектры флуоресценции регистрировали в 10 мм кварцевых кюветах на спектрофлуориметре Fluorolog FL-221 HORIBA Jobin Yvon в диапазоне 350–430 нм при длине волны возбуждения 500 нм с щелью 2.5 нм в диапазоне 540–670 нм. Все исследования проводили в буферном растворе (ТРИС, pH = 7.3) при 298 К. Спектры поглощения регистрировали в 10 мм кварцевых кюветах на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu) в диапазоне 350–600 нм. Все исследования проводили в буферном растворе (ТРИС, pH = 7.3) при 298 К.

Растворители марки ХЧ или ЧДА очищали в соответствии со стандартными методиками [16]. Синтез *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена [17] и *N,N*-бис[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-пропаргиламина [18] был осуществлен по известным методикам.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis(3-бромпропилокси)-2,8,14,20-тетра-тиакаликс[4]арен (2). К смеси *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена (1 г, 1.4 ммоль), трифенилфосфина (3.67 г, 14 ммоль), 3-бромпропан-1-ола (1.25 мл, 14 ммоль) и 30 мл абсолютного толуола при охлаждении добавляли по каплям 40%-ный раствор диэтилазодикарбоксилата в толуоле (2.25 мл, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Продукт был очищен переосаждением в системе метанол–дихлорметан, полученный осадок отфильтровывали на фильтре Шотта и сушили в вакуум-эксикаторе, получив продукт в виде порошка белого цвета с массой 1.25 г. Выход 75%. Все физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [7].

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis(3-азидопропилокси)-2,8,14,20-тетра-тиакаликс[4]арен (3). Смесь соединения 2 (0.5 г, 0.41 ммоль) и азидата натрия (0.54 г, 8.3 ммоль) в 20 мл абсолютного ДМФА нагревали при температуре 110°C в микроволновом реакторе EasyPrep (CEM corp.) в течение 5 ч в микроволновой печи MARS 5 при мощности излучения 400 Вт. Растворитель удаляли, затем сухой остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали водой (3×20 мл) и органическую фазу сушили $MgSO_4$. Растворитель удаляли, к полученному маслу добавляли 50 мл метанола. Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта и сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 73% (0.32 г), белый порошок. Физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [8].

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis(3-{4-[(бис-{2-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]этил}амино)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}пропокси)-2,8,14,20-тетра-тиакаликс[4]арен (4). Смесь соединения 3 (0.2 г, 0.19 ммоль), *N,N*-бис[2-(*трет*-бутоксикарбонил-амино)этил]пропаргиламина (0.29 г, 0.85 ммоль), триэтиламина (2.40 мл, 17.09 ммоль), иодида ме-

ди(I) (36 мг, 0.019 ммоль) и 5 мл толуола перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После окончания реакции добавляли хлороформ (20 мл). Органическую фазу промывали раствором аммиака (2×10 мл), затем водой до pH = 7 и сушили MgSO_4 . Растворитель упаривали, к полученному маслу добавляли гексан (30 мл). Полученный осадок отфильтровывали на фильтре Шотта и сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 86% (0.39 г), белый порошок, R_f 0.15 (элюент – этилацетат), т. пл. 91°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1693 (CO). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$), δ , м. д.: 1.13 с (36H, *t*-Bu), 1.43 с (72H, *t*-Bu), 1.73–1.81 м (8H, CH_2), 2.56 т (16H, NCH_2 , $J = 5.9$ Гц), 3.15 т (16H, CH_2NH , $J = 5.9$ Гц), 3.83 с (8H, TrzCH_2N), 4.02 т (8H, CH_2O , $J = 6.8$ Гц), 4.24 т (8H, CH_2NTrz , $J = 6.9$ Гц), 4.87 с (8H, NH), 7.39 с (8H, H_{Ar}), 7.92 с (4H, H-Trz). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$), δ_{C} , м. д.: 28.70, 30.98, 31.54, 35.04, 39.07, 54.13, 67.12, 79.79, 125.18, 128.49, 129.43, 144.69, 147.67, 157.70, 158.21. Масс-спектр, m/z : 2420 $[\text{M}]^+$, 2443 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 59.65; H 8.12; N 13.84; S 5.21. $\text{C}_{120}\text{H}_{192}\text{N}_{24}\text{O}_{20}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 59.69; H 8.16; N 13.75; S 5.12.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[3-(4-{[бис(2-аминоэтил)амино]метил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (5). К раствору соединения **4** (0.2 г, 0.08 ммоль) в 10 мл диоксана по каплям добавляли 0.41 мл (4.96 ммоль) концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После удаления растворителя был получен порошок светло-желтого цвета. Выход 95% (0.13 г), т. пл. 247°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.08 уш. с (36H, *t*-Bu), 1.57 уш. т (8H, CH_2), 2.65 уш. т (16H, NCH_2), 2.99 уш. т (16H, CH_2NH), 3.81–3.91 уш. м (16H, CH_2O , TrzCH_2N), 4.19 уш. т (8H, CH_2NTrz), 7.31 с (8H, H_{Ar}), 8.07–8.15 уш. м (20H, H-Trz, NH_2). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 29.25, 30.81, 33.98, 36.43, 44.94, 46.75, 49.73, 65.92, 124.41, 127.27, 127.47, 140.76, 146.07, 156.04. Масс-спектр, m/z : 1764 $[\text{M}]^+$, 1618 $[\text{M} + \text{H} - 4\text{HCl}]^+$. Найдено, %: C 54.55; H 7.63; Cl 8.23; N 19.18; S 7.2. $\text{C}_{80}\text{H}_{132}\text{Cl}_4\text{N}_{24}\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: C 54.47; H 7.54; Cl 8.04; N 19.06; S 7.27.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (4.1493.2017/4.6, 4.5151.2017/6.7).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hannon M.J. // Chem. Soc. Rev. 2007. Vol. 36. P. 280. doi 10.1039/b606046n
2. Casnati A., Sansone F. // Reference module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering. 2015. P. 1. doi 10.1016/B978-0-12-409547-2.10827-3
3. Giuliani M., Morbioli I., Sansone F., Casnati A. // Chem. Commun. 2015. Vol. 51. P. 14140. doi 10.1016/j.cis.2019.04.004
4. Solovieva S.E., Burilov V.A., Antipin I.S. // Macroheterocycles. 2017. Vol. 10. P.134. doi 10.6060/mhc170512a
5. Ibragimova R.R., Burilov V.A., Aimetdinov A.R., Mironova D.A., Evtugyn V.G., Osin Yu.N., Solovieva S.E., Antipin I.S. // Macroheterocycles. 2016. Vol. 9. P. 433. doi 10.6060/mhc161180b
6. Bitter I., Csokai V. // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44. P. 2261. doi10.1016/S0040-4039(03)00285-5
7. Ovsyannikov A., Noamane M., Abidi R., Ferlay S., Solovieva S., Antipin I., Kononov A., Kyritsakas N., Hosseini M. // Cryst. Eng. Comm. 2016. V. 18. P. 691. doi 10.1039/c5ce02310f
8. Taouai M., Abidi R., Garcia J., Siriwardena A., Benazza M. // J. Org. Chem. 2014. Vol. 79. P.10743. doi 10.1021/jo5015504
9. Pupilampu J.B., Yakimova L.S., Vavilova A.A., Rizvanov I.K., Stoikov I.I. // Macroheterocycles. 2015. Vol. 8. P. 75. doi 10.6060/mhc140722s
10. Валияхметова А.М., Султанова Э.Д., Бурилов В.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 5. С. 1067; Valiyakhmetova A.M., Sultanova E.D., Burilov V.A., Solovieva S.E., Antipin I.S. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. P. 1067. doi 10.1007/s11172-019-2521-4
11. Guo Q., Lu M., Marky L.A., Kallenbach N.R. // Biochemistry. 1992. Vol. 31. P. 2451. doi 10.1021/bi00124a002

12. Satyanarayana, S., Dabrowiak, J.C., Chaires, J.B. // *Biochemistry*. 1992. Vol. 31. P. 9319. doi 10.1021/bi00154a001
13. Kabir A, Kumar S. // *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. P. e70510. doi 10.1371/journal.pone.0070510
14. Fan P, Wan L., Shang Y., Wang J., Liu Y., Sun X., Chen C. // *Bioorg. Chem*. 2014. Vol. 58. P. 88. doi 10.1016/j.bioorg.2014.12.002
15. Pyle A.M., Rehmann J.P., Meshoyrer R., Kumar C.V., Turro N.J., Barton J.K. // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. Vol. 111. P. 3051. doi 10.1021/ja00190a046
16. Armarego W.L.F., Chai C.L. *Purification of laboratory chemicals*. New York: Elsevier, 2009. P. 743
17. Iki N., Kabuto C., Fukushima T., Kumagai H., Takeya H., Miyanari S., Miyashi T., Miyano S. // *Tetrahedron*. 2000. Vol. 56. P. 1437. doi 10.1016/S0040-4020(00)00030-2
18. Brown N.G., VanderLinden R., Watson E.R., Qiao R., Grace C.R.R., Yamaguchi M., Weissmann F., Frye J.J., Dube P., Ei Cho S., Actis M.L., Rodrigues P., Fujii N., Peters J.M., Stark H., Schulman B.A. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2015. Vol. 112. P. 5272. doi 10.1073/pnas.1504161112

Synthesis of Water-Soluble Polyammonium Thiacalix[4]arene Derivative and Its Interaction with Calf Thymus DNA

V. A. Burilov^{a,*}, D. A. Mironova^a, I. A. Grygoriev^a, A. M. Valiyakhmetova^a,
S. E. Solovieva^b, and I. S. Antipin^a

^a Kazan (Volga region) Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: ultrav@bk.ru

^b Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center
“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia

Received June 21, 2019; revised June 21, 2019; accepted June 25, 2019

For the first time, a water-soluble thiacalix[4]arene derivative containing four diethylenetriamine fragments in *1,3-alternate* stereoisomeric form was obtained. Using ethidium bromide, it was found that macrocycle is able to interact with calf thymus DNA. The macrocycle was found to interact with DNA by fissile binding. The presence of four diethylenetriamine fragments on the calixarene platform leads to multivalent interactions with DNA, resulting in an increase of binding constant by two orders of magnitude compared to individual diethylenetriamine.

Keywords: calix[4]arene, deoxyribonucleic acid, fluorimetry, ethidium bromide