

УДК 547.639.5

СИНТЕЗ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

© 2022 г. А. А. Назарова*, В. Р. Сулганаев, Л. С. Якимова**, И. И. Стойков***

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова,
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

*e-mail: anas7tasia@gmail.com

**e-mail: mila.yakimova@mail.ru

***e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 14.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

Синтезированы новые водорастворимые пиллар[5]арены, содержащие одновременно четвертичные аммониевые фрагменты и аминокислотные остатки (Gly, L-Ala), с хорошими выходами. Методами двумерной спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H NOESY и ИК-спектроскопии показано, что синтезированные пиллар[5]арены склонны к образованию разных типов β -структур. Для макроцикла, содержащего остатки сложного эфира глицина, характерно образование β -листов, в то время как для пиллар[5]арена, содержащего фрагменты L-аланина, происходит образование β -петель. Методами динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии показано образование наноразмерных ассоциатов со средним гидродинамическим диаметром 150 нм пиллар[5]ареном, содержащим остатки сложного эфира глицина, что обусловлено более компактной упаковкой заместителей.

Ключевые слова: пиллар[5]арен, алкилирование, синтез, аминокислота, реакция Меншуткина, ЯМР, ассоциация

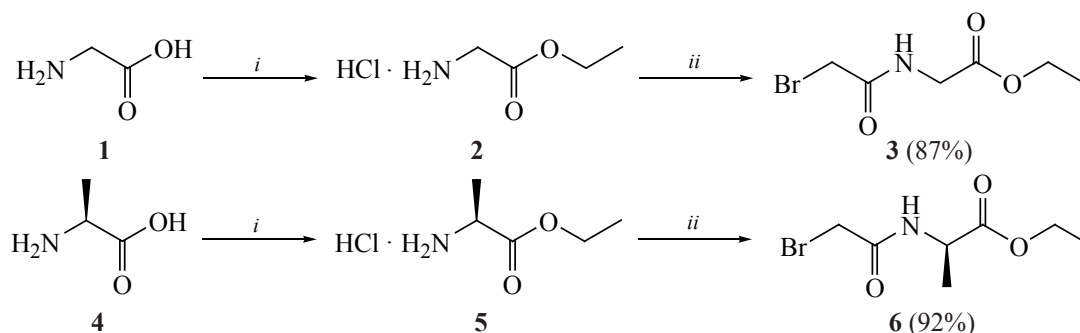
DOI: 10.31857/S0514749222080079, **EDN:** DBVOZU

ВВЕДЕНИЕ

Яркими примерами супрамолекулярной организации в биологических системах являются белки и ДНК, капсиды вирусов, клеточные мембраны и органеллы [1, 2]. В процессе самосборки супрамолекулярных структур происходит организация отдельных молекул (мономеров) за счет ряда нековалентных взаимодействий, таких как водородные связи, электростатическое притяжение, силы Ван-дер-Ваальса и π - π -стэкинг, что приводит к образованию стабильных и упорядоченных структур. Аминокислоты являются простейшими биологическими строительными блоками, способными

образовывать наноструктуры (слои и спирали) за счет процесса супрамолекулярной самосборки [3, 4]. Понимание процессов самосборки и самоорганизации веществ, в том числе пептидных структур [5], имеет фундаментальное значение для изучения болезней, например, связанных с нарушением обмена веществ. Несмотря на то, что к настоящему моменту накоплен обширный теоретический и экспериментальный материал, посвященный изучению структуры и свойств пептидов и пептидомиметиков, мало внимания уделяется изучению макроциклических производных, содержащих пептидные фрагменты. Введение производных

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, SOCl_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; *ii*, $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Br}$, NaHCO_3 , $\text{C}_6\text{H}_6/\text{H}_2\text{O}$, 5 ч.

аминокислот в структуру макроциклических соединений представляется привлекательной стратегией для создания на их основе селективных синтетических рецепторов [6, 7] и материалов.

Пиллар[5]арены впервые были получены в 2008 году группой ученых под руководством Томоки Огоши [8], и представляют собой 1,4-замещенные парациклофаны, содержащие фрагменты гидрохинона [9]. Пиллар[*n*]арены характеризуются легкостью синтеза с последующей функционализацией макроциклического остова разнообразными группами, образованием симметричных архитектур в форме колонн и наличием планарной хиральности [10]. Введение в структуру пиллар[5]арена аминокислотных фрагментов открывает возможность для создания на их основе биосовместимых систем доставки лекарственных средств и распознавания поверхности белков [11]. Для пиллар[5]аренов, содержащих аминокислотные заместители, характерно наличие нескольких активных

центров связывания, что окажет существенное влияние на управление их комплексообразующими свойствами и способностью к самосборке, что, в свою очередь, скажется на селективности взаимодействия с различными биообъектами в живых системах.

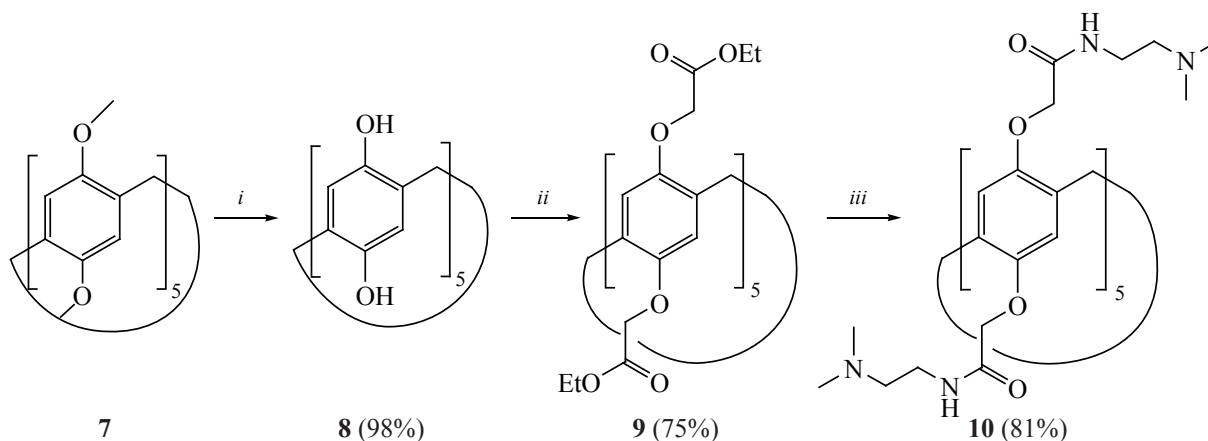
В настоящей работе представлен синтез новых деказамещенных водорастворимых пиллар[5]аренов, содержащих фрагменты сложных эфиров аминокислот (Gly, L-Ala), и изучено влияние строения аминокислотного остатка на макроциклической платформе на агрегационные свойства соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно по литературным методикам были получены алкилирующие агенты **3** и **6** [12] из соответствующих аминокислот (схема 1).

Синтез пиллар[5]арена **8** [13] проводили в безводном хлороформе в присутствии трибро-

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, BBr_3 , CHCl_3 ; *ii*, $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, K_2CO_3 , CH_3CN ; *iii*, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_3OH .

мида бора (схема 2). После этого полученное соединение **8** вводилось в реакцию алкилирования с этилбромацетатом в среде ацетонитрила [14]. Аминолиз макроцикла **9** проводили *N,N*-диметил-1,2-этандиамином (схема 2). Реакция проводилась в метаноле [15]. Декаамин **10** был получен с выходом 81%.

Следующим этапом работы стал синтез макроцикла **11**, содержащего фрагменты сложного эфира глицина, путем взаимодействия амина **10** и алкилирующего агента **3** (схема 3).

Реакцию было предложено проводить в ацетонитриле при температуре кипения растворителя. По завершении реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, целевой продукт перекристаллизовывали из пропанола-2. Пиллар[5]арен **11** был выделен с выходом 89%. Спектр ЯМР ^1H макроцикла **11** подтверждает приписанную ему структуру (рис. 1). Так, протоны амидных фрагментов H^4 и H^9 резонируют в виде мультиплета и уширенного триплета в областях 8.47–8.53 и 9.11–9.18 м.д. соответственно. Сигналы протонов ароматических фрагментов макроцикла H^1 проявляются в виде синглета при 6.86 м.д. Сигналы протонов метильных H^{12} и оксиметиленовых H^{11} фрагментов этоксильной группы представлены в виде триплета (δ 1.17 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц) и мультиплета (δ 1.17 м.д.) соответственно. Метильные протоны H^7 при четвертичном атоме азота проявляются в виде синглета при 3.34 м.д. Оксиметиленовые протоны H^3 и метиленовые протоны H^8 при четвертичном атоме азота резонируют в виде мультиплетов в области 4.35–4.43 м.д.

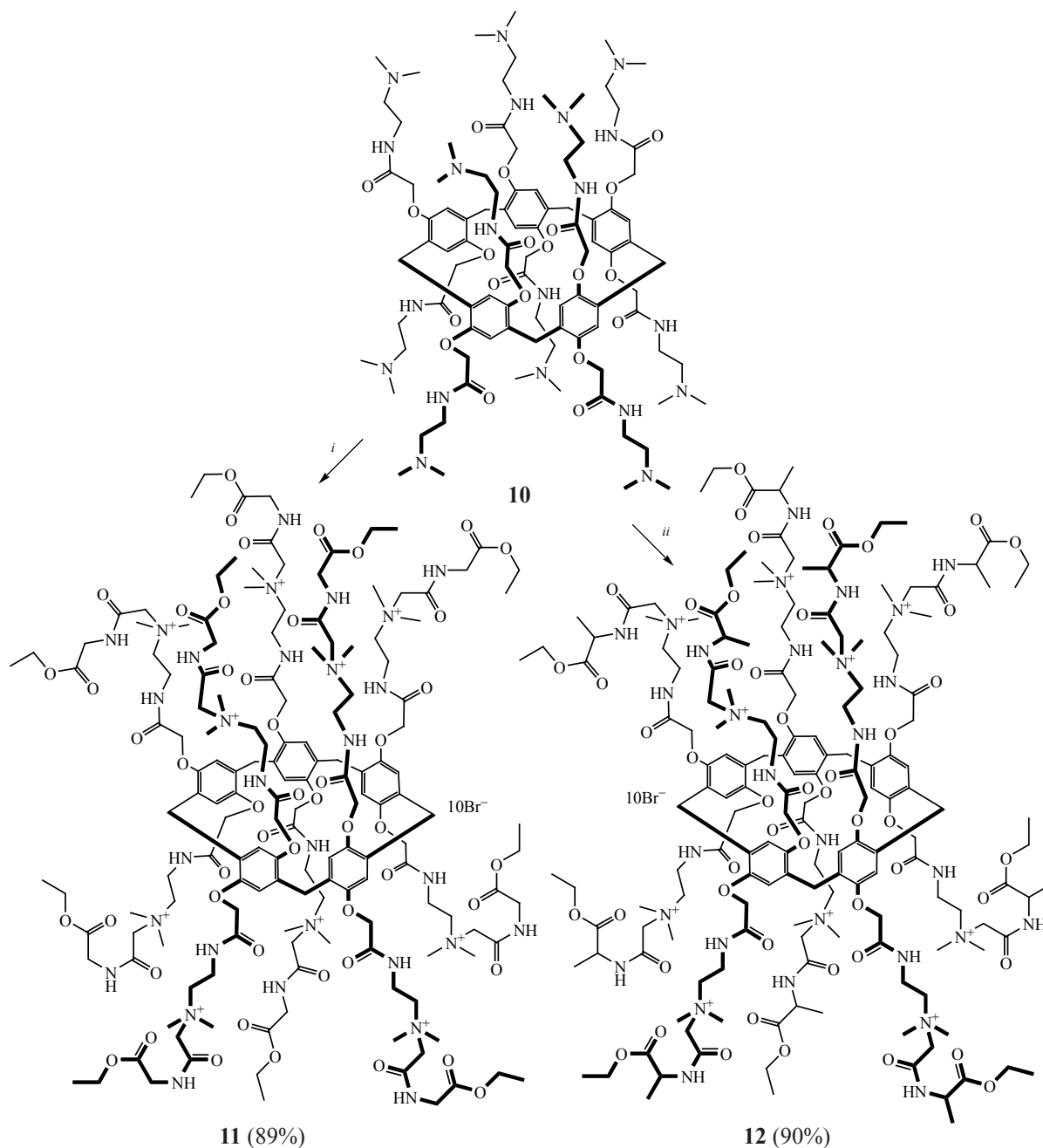
Изучение пространственной структуры макроцикла **11** при помощи двумерной спектроскопии ЯМР ^1H – ^1H NOESY (рис. 1) показало, что в двумерном спектре соединения **11** наблюдаются кросс-пики между протонами H^1 ароматических фрагментов и метиленовыми протонами H^8 при четвертичном атоме азота, а также протонами H^7 метильных групп при четвертичном атоме азота (рис. 1). Кроме того, стоит отметить наличие корреляций между протонами H^1 ароматических фрагментов макроцикла и протонами H^{12} метильного фрагмента этоксильной группы. В двумерном спектре NOESY пиллар[5]арена **11** проявляются кросс-пики между пространственно-сближенными

протонами амидной группы H^4 и оксиметиленовыми протонами H^{11} этоксильного фрагмента, а также между метильными протонами H^7 при четвертичном атоме азота и метильными протонами H^{12} этоксильного фрагмента. Важным является наличие корреляций между метиленовыми протонами H^5 этилиденового фрагмента и протонами H^9 амидной функции фрагмента глицина (рис. 1). Присутствие вышеперечисленных кросс-пиков в спектре ЯМР ^1H – ^1H NOESY соединения **11**, содержащего фрагменты сложного эфира глицина, позволяет предположить, что заместители верхнего и нижнего ободов макроцикла оказываются пространственно сближены между собой.

По аналогичной методике был получен деказамещенный пиллар[5]арен **12**, содержащий фрагменты *L*-аланина, с выходом 90%. Химические сдвиги, интегральные интенсивности и мультиплетность сигналов протонов подтверждают структуру, приписанную продукту **12**. Изучение пространственного строения пиллар[5]арена **12**, содержащего фрагменты сложного эфира *L*-аланина, показало отличное от макроцикла **11** строение (рис. 2).

В двумерном спектре ЯМР ^1H – ^1H NOESY соединения **12** присутствуют кросс-пики между протонами H^9 амидного фрагмента и метиленовыми протонами H^5 этилиденового фрагмента, а также между протонами амидного фрагмента H^4 и оксиметиленовыми протонами H^{12} этоксильного фрагмента (рис. 2). Также стоит отметить наличие корреляций между оксиметиленовыми протонами H^{12} и метиленовыми протонами H^5 этилиденового фрагмента и протонами H^7 метильных групп при четвертичном атоме азота. Кроме того, стоит отметить наличие кросс-пика между протонами H^{11} метильной группы остатка *L*-аланина и метиленовыми протонами H^5 этилиденового фрагмента. Таким образом, можно предположить, что в случае макроцикла **12** не происходит пространственного сближения заместителей верхнего и нижнего обода макроцикла друг с другом. Наличие вышеперечисленных кросс-пиков в двумерном спектре ЯМР ^1H – ^1H NOESY позволяет предположить, что в олигопептидной структуре заместителей формируется «петля», направленная в сторону макроциклической полости так, что положительно заряженные

Схема 3



Реагенты и условия: *i*, BrCH₂C(O)-Gly-OEt, CH₃CN; *ii*, BrCH₂C(O)-Ala-OEt, CH₃CN.

атомы азота оказываются максимально удалены друг от друга. Отсутствие корреляций между протонами H¹ ароматических фрагментов соединения **12** и протонами H¹² и H¹³ этоксильного фрагмента также указывает на отличающееся от макроцикла **11** пространственное строение. Вероятно, это связано с образованием внутримолекулярной водородной связи между NH-протонами H⁴ и кис-

лородом этоксильного фрагмента, что дополнительно подтверждается ИК спектрами соединений **11** и **12** (рис. 3), в которых интенсивность полосы сложноэфирного фрагмента в области 1060 см⁻¹ и полосы амид I при 1670 см⁻¹ для макроцикла **12** значительно больше. Известно [16], что пептидная цепь, состоящая из остатков глицина и L-аланина, склонна к образованию β-структур. На основании

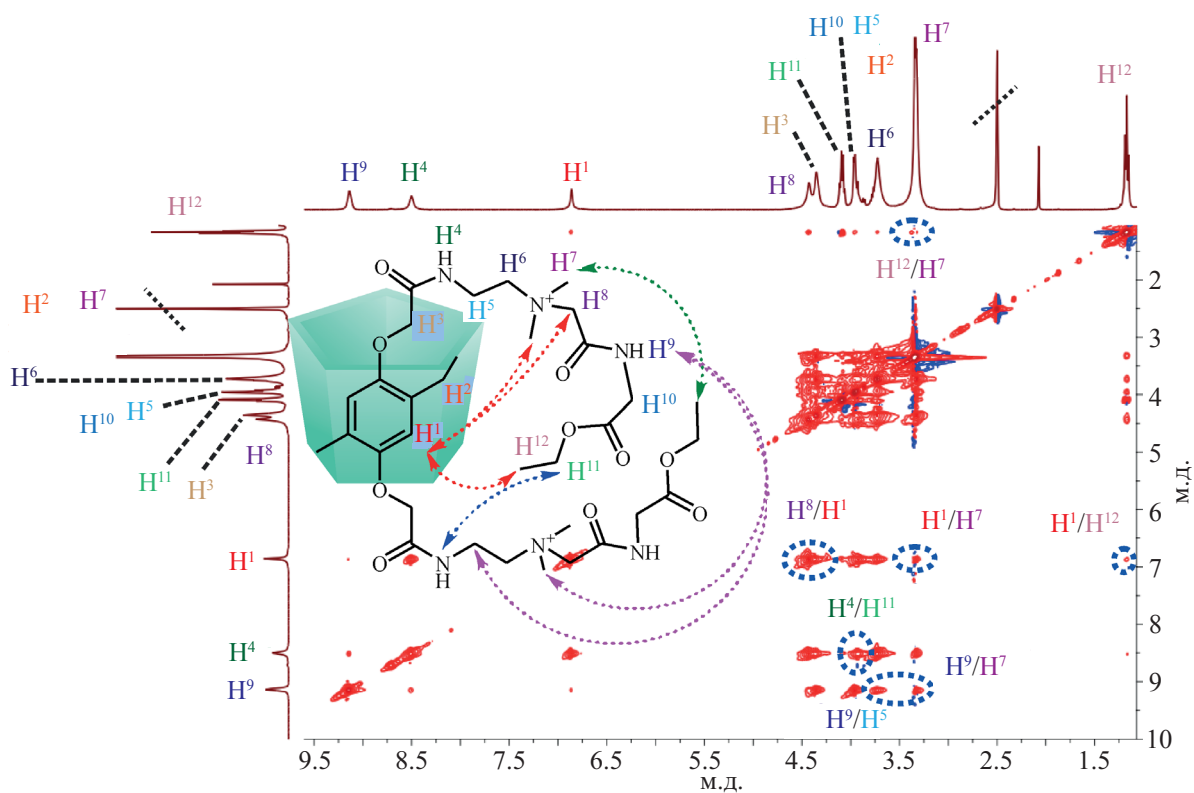


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединения **11** ($\text{DMSO-}d_6$, 25°C , 400 MHz)

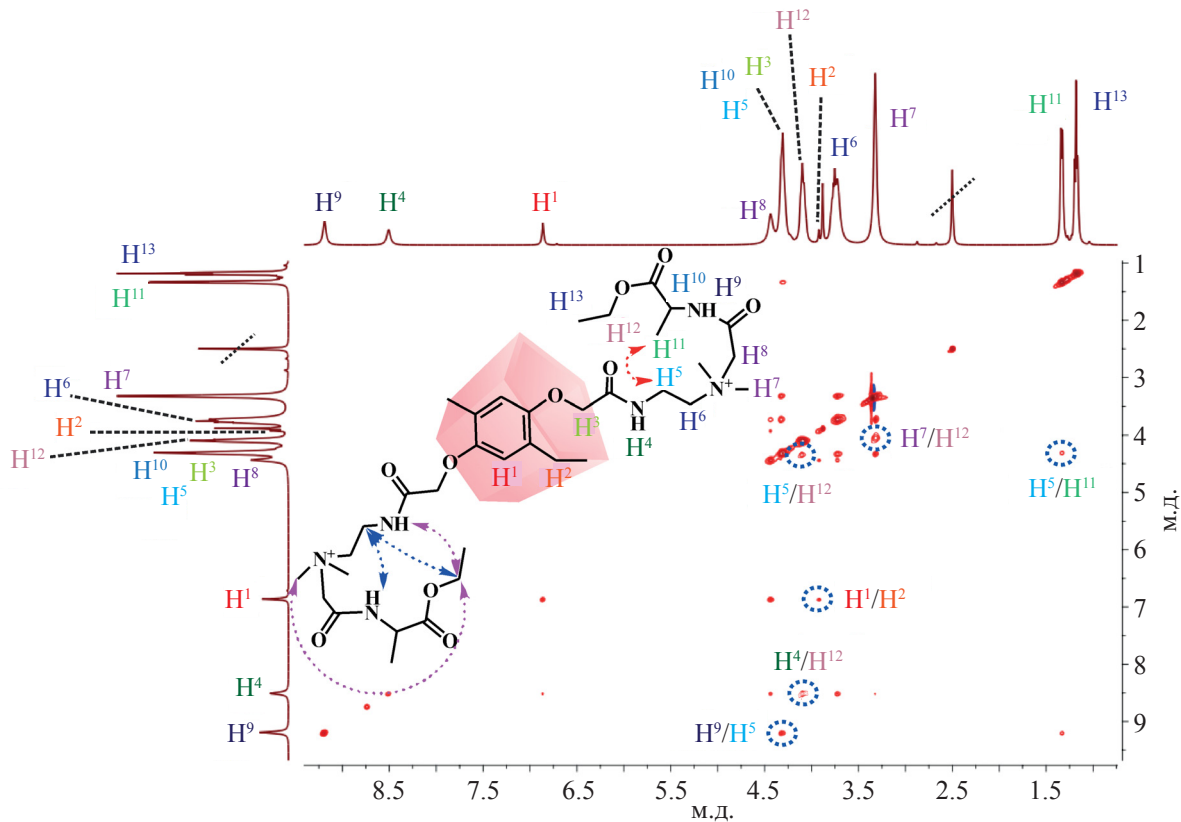


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединения **12** ($\text{DMSO-}d_6$, 25°C , 400 MHz)

данных двумерной ЯМР и ИК спектроскопии можно предположить, что в случае макроцикла **12**, содержащего фрагменты L-аланина, происходит образование β -петли, в то время как для соединения **11** характерно образование β -листов.

Для изучения влияния аминокислотных заместителей на агрегационные свойства синтезированных пиллар[5]аренов **11** и **12** были приготовлены их водные растворы с концентрацией макроциклов 1×10^{-6} М, 1×10^{-5} М и 1×10^{-4} М. Изучение агрегационных свойств проводилось посредством динамического рассеяния света. Так, для соединения **12** было показано образование полидисперсных систем для всех изученных концентраций. В то время как для пиллар[5]арена **11** ($C 1 \times 10^{-4}$ М), содержащего фрагменты этилового эфира глицина, характерно образование стабильных систем с мономодальным распределением частиц со средним гидродинамическим диаметром 150 ± 25 нм и индексом полидисперсности системы 0.26. Дополнительным фактором, подтверждающим стабильность образующейся системы, является значение ζ -потенциала (ζ), который характеризует степень и характер взаимодействия между частицами в системе. Ранее было установлено [17], что критическому значению устойчивости коллоидной системы соответствует значение ζ -потенциала 30 мВ по модулю. Для макроцикла **11** значение ζ раствора ($C 1 \times 10^{-4}$ М) было определено как $+32 \pm 6$ мВ. Отличное друг от друга агрегационное поведение вероятно обусловлено разной упаковкой пиллар[5]аренов **11** и **12**, содержащих остатки глицина и L-аланина. Согласно данным двумерной ЯМР и ИК-спектроскопии для соединений **11** и **12** характерны разные типы β -структур. Таким образом, для пиллар[5]арена **11**, содержащего фрагменты этилового эфира глицина, наблюдается более компактная упаковка, и, как следствие, образование наноразмерных ассоциатов. Наличие наноразмерных ассоциатов было подтверждено при помощи просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ): соединение **11** образует (рис. 4) частицы с размерами, близкими к размерам, определенным методом динамического рассеяния света.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (400.0 МГц), ^{13}C (100.0 МГц) и 2D ^1H - ^1H NOESY (400.0 МГц) были зарегистрированы на спектрометре «Bruker Avance-400» (Bruker Corp., Billerica, MA, USA). Химические сдвиги были определены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя $\text{DMSO-}d_6$. Концентрации анализируемых растворов составляли 3–5% по массе.

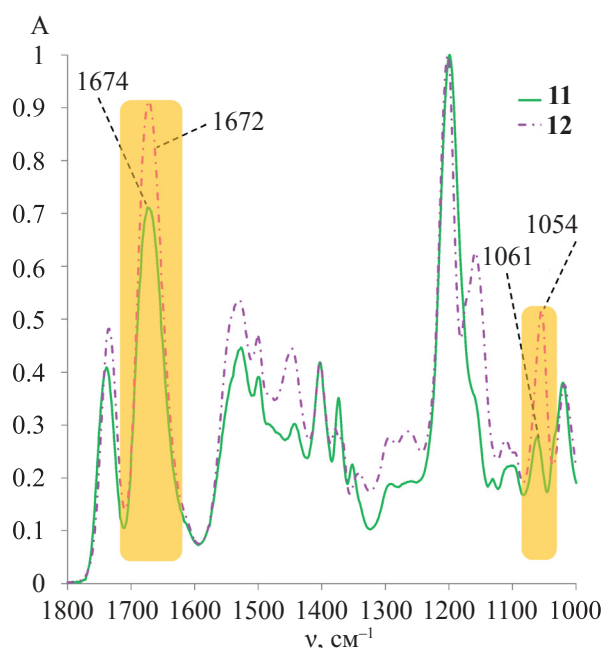


Рис. 3. ИК спектры соединений **11** (сплошная) и **12** (штрих)

стрированы на спектрометре «Bruker Avance-400» (Bruker Corp., Billerica, MA, USA). Химические сдвиги были определены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя $\text{DMSO-}d_6$. Концентрации анализируемых растворов составляли 3–5% по массе.

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer).

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), оснащенный Agilent 1290 Infinity II LC,

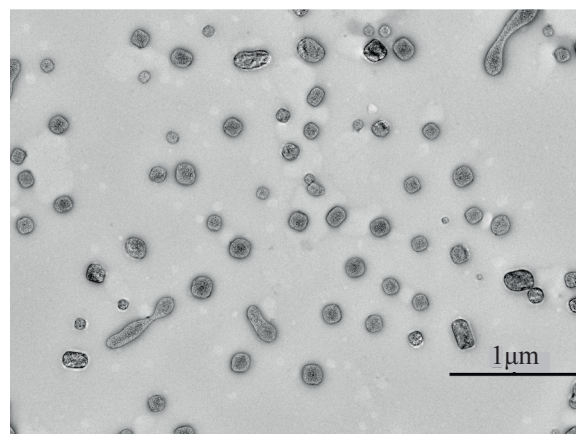


Рис. 4. ПЭМ-изображение агрегатов, образованных пиллар[5]ареном **11** ($C 1 \times 10^{-4}$ М)

методом электрораспылительной ионизации, растворитель – вода.

Для элементного анализа был использован прибор PerkinElmer 2400 Series II. Температуры плавления определяли с помощью прибора Voetius Block.

ПЭМ-изображения образцов были получены с использованием просвечивающего электронного микроскопа Hitachi HT7700 Exalens. Для подготовки образцов 10 мкл суспензии помещали на 3 мм медную сетку с покрытием Formvar™/углерод, которую затем сушили при комнатной температуре. После полного высыхания сетку помещали в просвечивающий электронный микроскоп с помощью специального держателя для микроанализа. Анализ проводился при ускоряющем напряжении 100 кВ в режиме ПЭМ.

Метод динамического (ДСР) и электрофоретического светорассеяния (ЭСР) на анализаторе размера наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) в кварцевых кюветах позволил определить гидродинамические диаметры и ζ -потенциалы синтезированных частиц. Инструмент оснащен 4 мВ He-Ne лазером, работающим на длине волны 633 нм. Измерения были проведены при угле измерения 173°, при этом позиция измерения внутри кювет определяется прибором автоматически. Обработка результатов была выполнена программой DTS (Dispersion Technology Software 4.20). В качестве растворителя для приготовления образцов использовалась вода. Исследования агрегации пиллар-[5]аренов **11** и **12** в воде проводились в диапазоне концентраций от 1×10^{-6} М до 1×10^{-4} М. Растворы выдерживали в течение 1 ч, а затем проводили измерение размеров образующихся частиц.

Большинство реагентов были приобретены у Aldrich и использовались без дополнительной очистки. Органические растворители очищали по стандартным методикам. Все водные растворы были приготовлены с деионизированной водой Millipore-Q (> 18.0 МОм см при 25°C).

Этиловый эфир *N*-бромацетилглицина (**3**), этиловый эфир *N*-бромацетил-L-аланина (**6**) были получены по литературной методике [12].

Пиллар[5]арен (**8**) синтезировали по литературной методике [13].

4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека[(этоксикарбонил)метокси]пиллар[5]арен (**9**) синтезировали по литературной методике [14].

4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)карбомоилметокси]пиллар[5]арен (**10**) был синтезирован по литературной методике [15].

Синтез соединений 11, 12 (общая методика). В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, растворяли 0.15 г (0.08 ммоль) декамина **10** в 5 мл ацетонитрила, затем добавляли 0.80 ммоль соответствующего алкилирующего агента. Реакционная смесь перемешивалась при кипячении с обратным холодильником в течение 12–14 ч. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя при пониженном давлении. Полученный продукт перекристаллизовывали из пропанола-2 и сушили при пониженном давлении над P_2O_5 .

4,8,14,18,23,26,28,31,32,36-Дека-[*N*-(2-{диметил[(этоксикарбонилметил)аминокарбонилметил]аммоний}этил)аминокарбонилметокси]пиллар[5]арен декабромид (**11**). Выход 0.29 г (89%), т.пл. 78–80°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3205 (N–H), 1738 (COO–Et), 1674 (C=O), 1527 (N–H), 1199, 1061 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.17 т (30H, CH_3CH_2O , J 7.2 Гц), 2.30–2.63 м (20H, $NHCH_2CH_2N^+$), 3.34 с [60H, $N^+(CH_3)_2$], 3.64–3.80 м (30H, $ArCH_2Ar$, $NHCH_2CH_2N^+$), 3.83–3.99 м [40H, $NHCH_2C(O)$, $NHCH_2CH_2N^+$], 4.09 д.д (20H, CH_3CH_2O , J 7.0 Гц), 4.32–4.37 м (20H, $ArOCH_2$), 4.40–4.45 м [20H, $N^+CH_2C(O)$], 6.86 с (10H, ArH), 8.48–8.53 м [10H, $ArOCH_2C(O)NH$], 9.14 уш.т [10H, $C(O)NHCH_2C(O)$]. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 14.5, 25.9, 33.4, 41.2, 41.5, 51.9, 61.3, 62.9, 67.9, 115.1, 128.4, 149.2, 164.3, 169.4, 169.6. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$, %): 403.1 (100) [$M - 6Br^- - C_2H_5 + 3H^+$] $^{9+}$, 279.2 (38.4) [$M - 5Br^- + 4H^+ + Na^+ + 4K^+$] $^{14+}$. Найдено, %: C 43.65; H 6.47; Br 18.70; N 9.66. $C_{155}H_{250}Br_{10}N_{30}O_{50}$. Вычислено, %: C 45.05; H 6.10; Br 19.33; N 10.17.

4,8,14,18,23,26,28,31,32,36-Дека-{*N*-[2-(диметил[(этоксикарбонил(*S*-метил)метил)аминокарбонилметил]аммоний)этил]аминокарбонилметокси}пиллар[5]арен декабромид (**12**). Выход 0.31 г (90%), т.пл. 69–71°C. ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3195 (N–H), 1735 (COO–Et), 1672 (C=O), 1531 (N–H), 1202, 1064 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.18 т (30H, OCH₂CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.33 д (30H, NHCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 3.33 с [60H, N⁺(CH₃)₂], 3.62–3.82 м (30H, NHCH₂CH₂N⁺, ArCH₂Ar), 4.01–4.19 м (20H, OCH₂CH₃), 4.19–4.25 м [10H, C(O)NHCH], 4.17–4.36 м (40H, ArOCH₂, NHCH₂CH₂N⁺), 4.41–4.46 м [20H, N⁺CH₂C(O)], 6.86 с (10H, ArH), 8.48–8.53 м [10H, ArOCH₂C(O)NH], 9.16–9.23 м [10H, C(O)NHCH]. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.0, 16.5, 25.5, 28.9, 33.0, 48.0, 51.5, 60.8, 62.0, 62.4, 62.9, 67.5, 114.7, 128.0, 148.9, 163.1, 168.9, 171.8. Масс-спектр (ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 360.1 (29.45) [*M* – 3Br⁻ + Na⁺ + 7K⁺ + H⁺]¹²⁺, 431.6 (100) [*M* – 5Br⁻ + 4H⁺]⁸⁺, 560.1 (44.76) [*M* – 5Br⁻ + 2Na⁺]⁷⁺. Найдено, %: C 45.78; H 7.23; Br 17.23; N 8.54. C₁₆₅H₂₇₀Br₁₀N₃₀O₅₀. Вычислено, %: C 46.38; H 6.37; Br 18.70; N 9.83.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы с хорошими выходами новые водорастворимые пиллар[5]арены, содержащие одновременно четвертичные аммониевые фрагменты и аминокислотные остатки (Gly, L-Ala). Структура синтезированных соединений полностью охарактеризована комплексом физических методов (ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), индивидуальность – измерением температуры плавления, а состав – элементным анализом. При помощи двумерной спектроскопии ЯМР ¹H–¹H NOESY и ИК спектроскопии показано, что целевые пиллар[5]арены образуют разные типы β-структур. Для макроцикла, содержащего остатки сложного эфира глицина, характерно образование β-листов, в то время как для пиллар[5]арена, содержащего фрагменты L-аланина, происходит образование β-петель. Методами динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии показано образование наноразмерных ассоциатов со средним гидродинамическим диаметром 150 нм пиллар[5]ареном, содержащим остатки сложного эфира глицина, что обусловлено более компактной упаковкой заместителей.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 18-73-10094.

Регистрация масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академиче-

ского лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

Изучение агрегационных свойств проводилось за счет гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-723.2021.1.3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Анастасия Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2364>

Султанаев Вильдан Ринатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3940-5158>

Якимова Людмила Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6637>

Стойков Иван Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3019-7866>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Makam P., Gazit E. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3406–3420. doi 10.1039/c7cs00827a
2. Surin M., Ulrich S. *ChemistryOpen*. **2020**, *9*, 480–498. doi 10.1002/open.202000013
3. Chakraborty P., Gazit E. *ChemNanoMat*. **2018**, *4*, 730–740. doi 10.1002/cnma.201800147
4. Zhao Y., Yang W., Chen C., Wang J., Zhang L., Xu H. *Curr. Opin. Colloid. In.* **2018**, *35*, 112–123. doi 10.1016/j.cocis.2018.02.009
5. Song Z., Chen X., You X., Huang K., Dhinakar A., Gu Z., Wu J. *Biomater. Sci.* **2017**, *5*, 2369–2380. doi 10.1039/c7bm00730b
6. Pan J., Chen W., Mab Y., Pan G. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5574–5587. doi 10.1039/C7CS00854F
7. Nazarova A., Shurpik D., Padnya P., Mukhametzhanov T., Cragg P., Stoikov I. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7206. doi 10.3390/ijms21197206
8. Ogoshi T., Kanai S., Fujinami S., Yamagishi T.-A., Nakamoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022–5023. doi 10.1021/ja711260m
9. Yu G., Xue M., Zhang Z., Li J., Han C., Huang F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13248–13251. doi 10.1021/ja306399f
10. Gragg P., Sharma K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 597–607. doi 10.1039/C1CS15164A

11. Nazarova A., Khannanov A., Boldyrev A., Yakimova L., Stoikov I. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6038. doi 10.3390/ijms22116038
12. Каверзнева Е.Д., Зворыкина В.К., Киселева В.В. *Вест. Акад. наук, Отдел хим. наук.* **1970**, *10*, 2157–2166. [Kaverzneva E.D., Zvorykina V.K., Kiseleva V.V. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1970**, *10*, 2157–2166.] doi 10.1007/BF00861489
13. Ogoshi T., Kanai S., Fujinami S., Yamagishi T.A., Nakamoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022–5023. doi 10.1021/ja711260m
14. Li C., Shu X., Li J., Chen S., Han K., Xu M., Jia X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8458–8465. doi 10.1021/jo201185e
15. Shurpik D.N., Sevastyanov D.A., Zelenikhin P.V., Padnya P.L., Evtugyn V.G., Osin Y.N., Stoikov I.I. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2020**, *11*, 421–431. doi 10.3762/bjnano.11.33
16. Bera S., Mondal S., Rencus-Lazar S., Gazit E. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2187–2197. doi 10.1021/acs.accounts.8b00131
17. Bhattacharjee S. *J. Control. Release.* **2016**, *235*, 337–351. doi 10.1016/j.jconrel.2016.06.017

Synthesis and Supramolecular Properties of Water-soluble Pillar[5]arenes Containig Amino Acid Residues

A. A. Nazarova*, V. R. Sultanaev, L. S. Yakimova**, and I. I. Stoikov***

Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: anas7tasia@gmail.com

**e-mail: mila.yakimova@mail.ru

***e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received May 23, 2022; revised June 18, 2022; accepted June 23, 2022

Novel water-soluble pillar[5]arenes containing both quaternary ammonium fragments and amino acid residues (Gly, L-Ala) were synthesized in good yields. Two-dimensional ^1H – ^1H NOESY NMR spectroscopy and IR spectroscopy have shown that the synthesized pillar[5]arenes tend to form different types of β -structures. The macrocycle containing glycine residues is characterized by the formation of β -sheets, while the formation of β -loops occurs for the pillar[5]arene containing fragments of L-alanine. Dynamic light scattering and transmission electron microscopy showed the formation of nanosized associates with an average hydrodynamic diameter of 150 nm by pillar[5]arene containing glycine fragments, which is due to a more compact packing of substituents.

Keywords: pillar[5]arene, alkylation, synthesis, amino acid, Menshukhtin reaction, NMR, association