

УДК 547.639.5

ТИАКАЛИКС[4]АРЕНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АМИДНЫЕ И ФЕНИЛМОЧЕВИННЫЕ ФРАГМЕНТЫ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ: СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПО ОТНОШЕНИЮ К АНИОННЫМ СУБСТРАТАМ

© 2022 г. А. А. Вавилова, И. Э. Шибаев, П. Л. Падня, П. В. Зеленихин,
Е. В. Субакаева, И. И. Стойков*

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова,
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Поступила в редакцию 01.06.2022 г.

После доработки 20.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

Получены новые тетразамещенные по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты, в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. С помощью УФ-спектроскопии изучена их комплексообразующая способность по отношению к ряду солей тетрабутиламмония *n*-Bu₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻). Исследована цитотоксичность синтезированных соединений с использованием МТТ-теста. Исследованные макроциклы не токсичны в выбранном диапазоне концентраций (2–50 мкг/мл) и могут быть использованы в разработке новых терапевтических и диагностических средств.

Ключевые слова: тиакаликсарены, синтез, связывание анионов, УФ-спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749222080080, **EDN:** DCFQUW

ВВЕДЕНИЕ

Трансмембранный перенос анионов находится в центре внимания многих исследователей, работающих в области супрамолекулярной химии, в течение нескольких лет [1–3]. Большая часть этих исследований обусловлена поиском новых методов лечения заболеваний, вызванных нарушением транспорта анионов [4]. Нарушение регуляции анионов является причиной многих заболеваний [4, 5]. Например, муковисцидоз вызван генетическими нарушениями, ведущими к дисфункции каналов муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, что реализуется в снижении транспорта хлоридов и бикарбонатов через мембраны эпителиальных клеток [6, 7]. Разработка су-

прамолекулярных систем для функционирования в биологических системах с терапевтическим эффектом все еще находится на ранней стадии развития. Такие селективные синтетические рецепторы могут быть использованы в медицине в качестве лекарственных и диагностических средств. В связи с этим разработка и синтез систем для распознавания анионов остается одной из важных задач в органической химии [8–12].

Существует широкий диапазон форм и геометрии анионных частиц, и поэтому необходимо конструирование комплексообразователей, платформенных определенному типу аниона. Удобной платформой для дизайна таких структур является тиакаликс[4]арен [13–18]. Благодаря наличию ма-

кроциклической структуры, возможности модификации по трем направлениям (верхний и нижний ободы и мостиковые фрагменты), они обладают способностью к селективному распознаванию и связыванию различных типов субстратов [19–21]. Тиакаликс[4]арены являются конформационно гибкими платформами, позволяющими варьировать в определенных пределах размеры внутренней полости, а также число и характер центров связывания, пространственное расположение связывающих групп. Тиакаликс[4]арен является уникальной макроциклической платформой, которая может сочетать в своей структуре как гидрофобную часть, необходимую для встраивания в фосфолипидную мембрану, так и участки, необходимые для связывания анионов. Таким образом, целью данной работы является синтез производных тиакаликс[4]арена, содержащих фенолмочевинные фрагменты, а также оценка комплексообразующей способности полученных макроциклов по отношению к ряду однозарядных анионов (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , $CH_3CO_2^-$, $H_2PO_4^-$, NO_3^-). Одним из важных факторов при разработке лекарственных средств является нетоксичность соединения. В связи с этим была изучена цитотоксичность полученных метациклофанов методом проточной цитофлуориметрии с использованием МТТ-тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных тиакаликс[4]арена.

Традиционно супрамолекулярные рецепторы на анионы содержат фрагменты, способные к образованию водородных связей и электростатическому взаимодействию для управления распознаванием анионов. Кроме того, в последнее время все чаще используются другие неклассические взаимодействия, такие как связывание галогена со сложными анионными субстратами, демонстрирующие улучшенные или дополнительные характеристики по сравнению с традиционными подходами [22, 23]. Для функционализации *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена мы остановили свой выбор на фенолмочевинном фрагменте, который содержит полярную NH группу, способную к взаимодействию с анионами, и связанный с ней хромофорный фрагмент, необходимый для детектирования комплексообразования спектрофотометрическим методом.

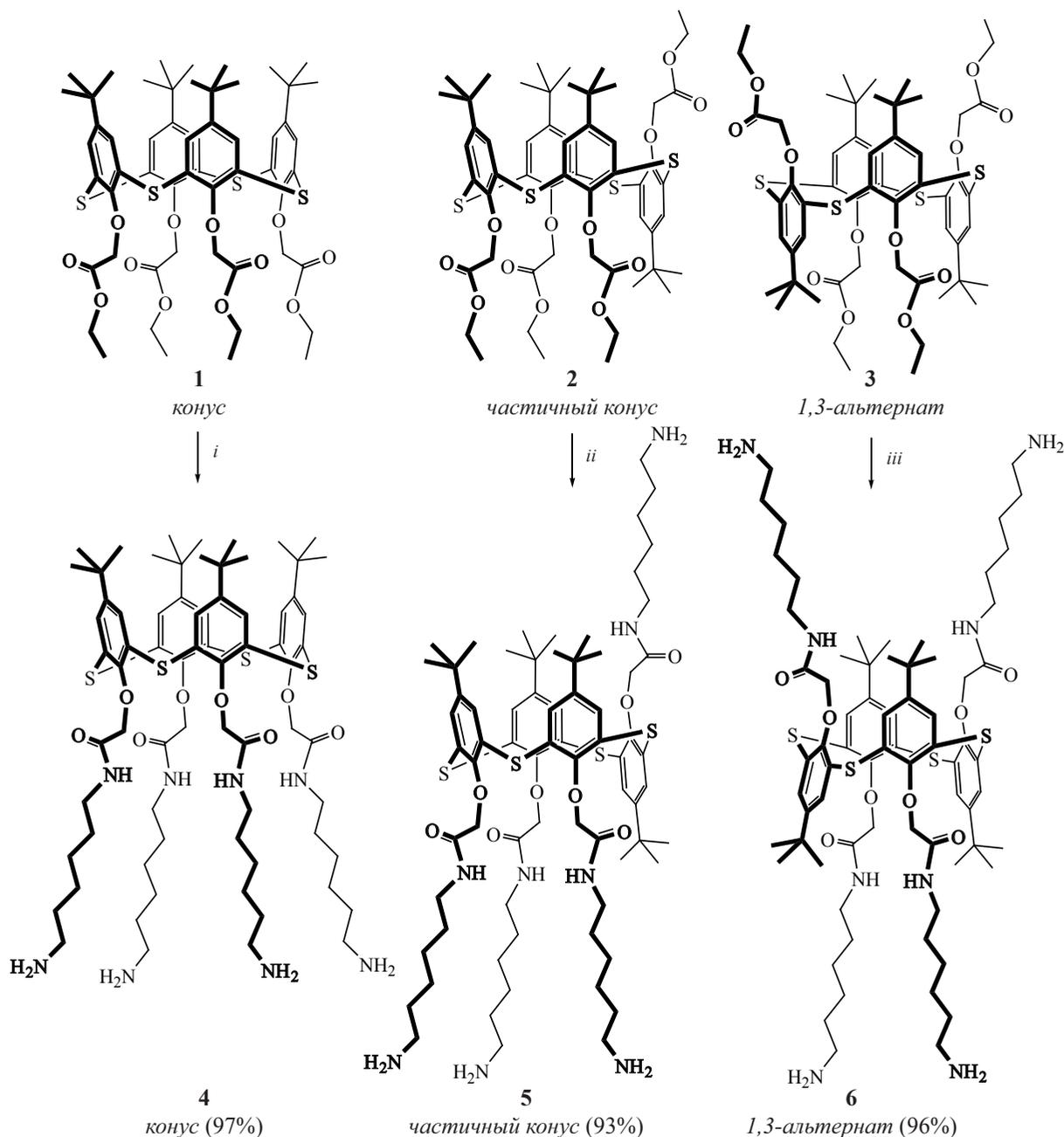
По методикам, разработанным ранее в нашей научной группе, из исходных тетраэфиров **1–3** были синтезированы тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены **4–6**, содержащие амидные и первичные аминогруппы, в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* [24]. В качестве растворителя была выбрана смесь толуола и метанола, поскольку в ней хорошо растворяются исходные соединения: тетраэфиры **1–3** и выбранный диамин. Следует отметить, что метанол, как протонодонорный полярный растворитель, хорошо подходит для аминолита сложных эфиров. Соединения **4–6** были синтезированы с высокими выходами 93–97% (схема 1).

Структура полученных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена была охарактеризована комплексом физических методов – ЯМР 1H , ^{13}C , ИК спектроскопией, масс-спектрометрией.

В спектре ЯМР 1H полученных соединений **4** (*конус*), **6** (*1,3-альтернат*) сигналы трет-бутильных и ароматических протонов проявляются в виде синглетов в области 1.06–1.18 и 7.34–7.51 м.д. соответственно, что свидетельствует об образовании симметричных продуктов. Оксиметиленовые протоны наблюдаются так же в виде синглетов, при чем для стереоизомера *1,3-альтернат* **6** – в области сильных полей (3.93 м.д.) по сравнению со стереоизомером *конус* **4**, сигналы $-OCH_2-$ протонов которых наблюдаются в области более слабых полей (4.77 м.д.). По-видимому, это связано с экранированием оксиметиленовых протонов ароматическими фрагментами макроцикла в конфигурации *1,3-альтернат*. В то же время сигналы оксиметиленовых протонов стереоизомера *частичный конус* **5** проявляются в виде двух дублетов АВ системы и двух синглетов, что обусловлено несимметричностью структуры. Сигналы метиленовых протонов наблюдаются в виде мультиплетов, а сигналы амидных протонов – в виде уширенного триплета в слабом поле. Химические сдвиги, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов протонов в спектре ЯМР 1H хорошо согласуются с предложенными структурами *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов.

Для получения рецепторов на анионные субстраты необходимо было получить производные тиакаликс[4]арена, содержащие фенолмочевин-

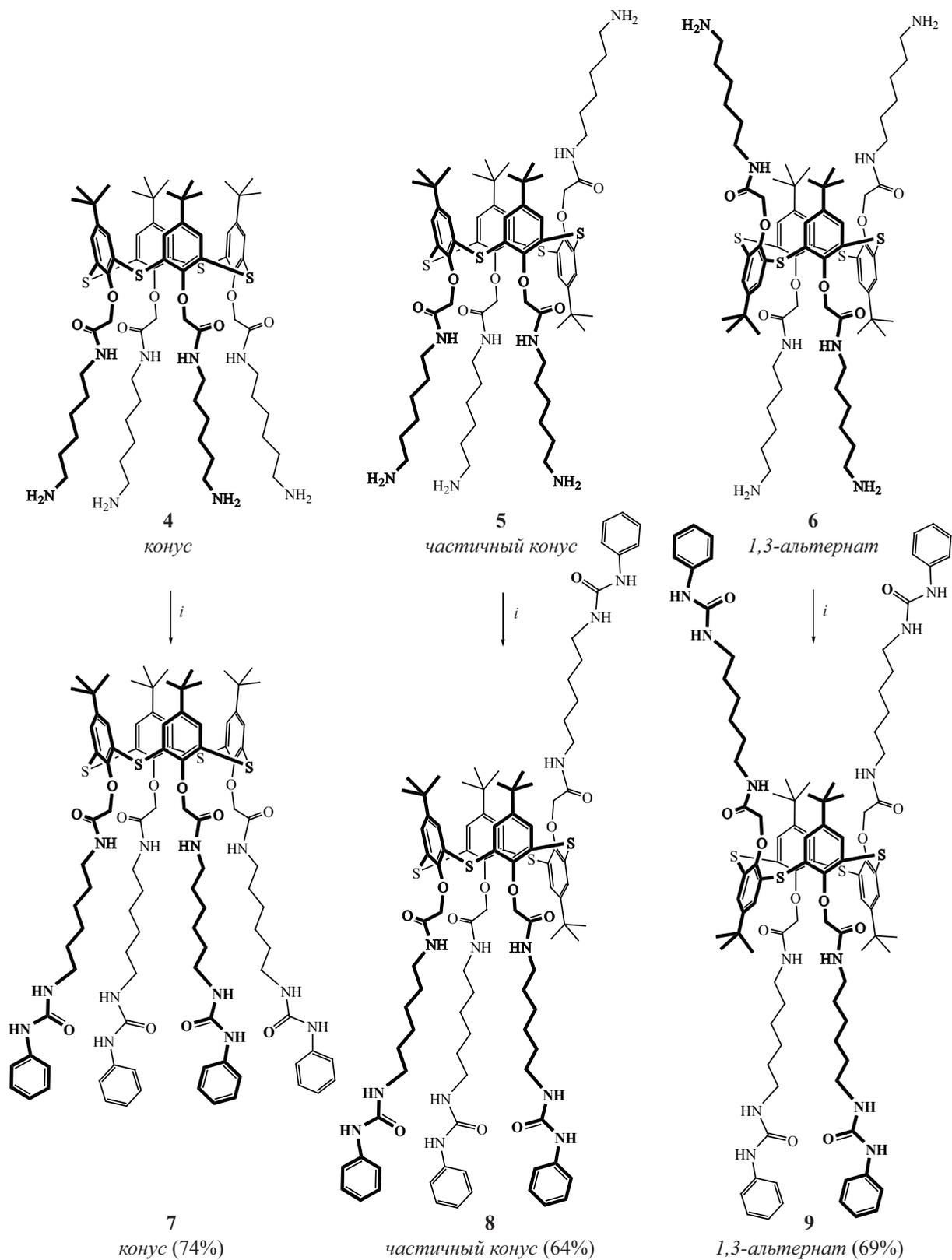
Схема 1



ные фрагменты. В связи с этим было изучено взаимодействие прекурсоров 4–6 с фенилизоцианатом. Реакцию проводили в течение 24 ч в ТГФ при комнатной температуре. Соединения 7–9, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты на нижнем ободе макроцикла, были получены с выходами 74, 64 и 69% соответственно (схема 2).

Комплексообразующие свойства синтезированных макроциклов по отношению к ряду анионов. Следующим этапом работы было изучение закономерностей «структура–свойство» синтезированных макроциклов 7–9 на примере взаимодействия с анионными «гостями», поскольку полученные тиакаликсарены содержат в своей

Схема 2



структуре полярные NH группу и мочевиный фрагмент, способные к взаимодействию с анионами, и связанный с ними хромофорный фрагмент, необходимый для детектирования комплексообразования спектрофотометрическим методом.

Рецепторные свойства синтезированных тиакаликсаренов **7–9**, содержащих амидные и фенолмочевиновые фрагменты на нижнем ободе, по отношению к однозарядным анионам различного типа [соли тетрабутиламмония $n\text{-Bu}_4\text{NX}$ ($X = \text{F}^-$, Cl^- , Br^- , I^- , CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- , NO_3^-)] были изучены методом УФ-спектроскопии. Предварительно для оценки возможности связывания тетрабутиламмонийного катиона синтезированными тиакаликс[4]аренами растворы соединений **7–9** в присутствии 10-кратного избытка $n\text{-Bu}_4\text{NX}$ ($X = \text{F}^-$, Cl^- , Br^- , I^- , CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- , NO_3^-) в ДМСО- d_6 были изучены с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^1H хим. сдвиги протонов $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ не меняются, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия полученных тиакаликс[4]аренов с тетрабутиламмонийным катионом.

Влияние комплексообразования соединений **7–9** с анионами на электронные спектры было изучено в присутствии 200-кратного избытка солей тетрабутиламмония в ДМСО. Наиболее существенные изменения в электронных спектрах тиакаликс[4]аренов наблюдаются при взаимодействии данных синтезированных макроциклов с ацетатом, дигидрофосфатом и фторидом тетрабутиламмония.

Константу ассоциации определяли на основе спектрофотометрического титрования, при котором концентрация аниона изменялась (от 2.5×10^{-5} до 7.5×10^{-3} М), а концентрация тиакаликс[4]арена (2.5×10^{-5} М) оставалась постоянной (рис. 1). Результаты были обработаны с использованием

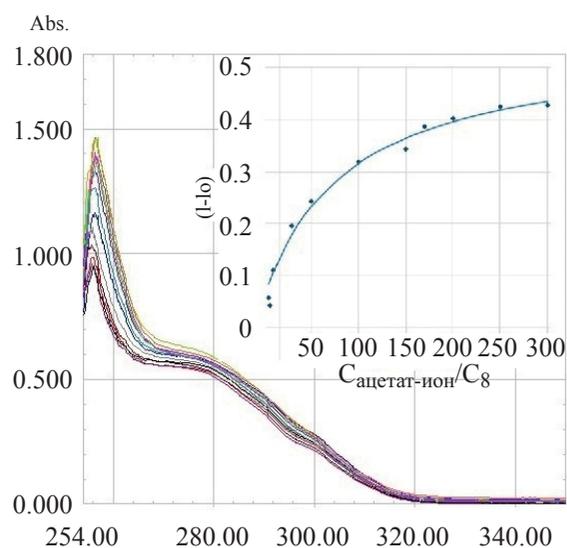


Рис. 1. УФ-спектры поглощения, полученные титрованием системы рецептор **8** (C_8 2.5×10^{-5} М) и ацетат-ион ($C_{\text{начал}}$ 2.5×10^{-5} М, $C_{\text{конеч}}$ 7.5×10^{-3} М) в ДМСО. На вставке: кривая титрования (C_8 2.5×10^{-5} М)

BindFit [25] в предположении к модели связывания 1:1. Для подтверждения предложенной стехиометрии данные титрования также обрабатывали с помощью модели связывания при соотношении «хозяин–гость» = 1:2. Однако в этом случае константы определяются с гораздо большей неопределенностью. Полученные таким образом логарифмы константы ассоциации изученных тиакаликс[4]аренов **7–9** с анионами (F^- , CH_3CO_2^- , H_2PO_4^-) представлены в таблице. Стехиометрия во всех случаях составила 1:1.

Оказалось, что конфигурация макроцикла влияет на связывание фторид-, ацетат-ионов, и не оказывает влияния на связывание дигидрофосфат-иона. Логарифмы констант ассоциации комплексов изученных тиакаликс[4]аренов с дигидрофосфат-ионом практически одинаковы для всех стереоизомеров. Интересно отметить, что логарифмы константы ассоциации и стехиометрия комплексов изученных тиакаликс[4]аренов с анионами

Логарифмы константы ассоциации и стехиометрия комплексов изученных тиакаликс[4]аренов с анионами

Макроцикл	Стехиометрия «хозяин»-«гость»	$\lg K_a$						
		F^-	Cl^-	Br^-	I^-	CH_3CO_2^-	H_2PO_4^-	NO_3^-
7 (конус)	1:1	2.58	— ^a	— ^a	— ^a	3.41	3.02	— ^a
8 (частичный конус)	1:1	2.61	— ^a	— ^a	— ^a	2.64	2.92	— ^a
9 (1,3-альтернат)	1:1	1.88	— ^a	— ^a	— ^a	2.90	3.20	— ^a

^a Нет изменений в УФ-спектрах

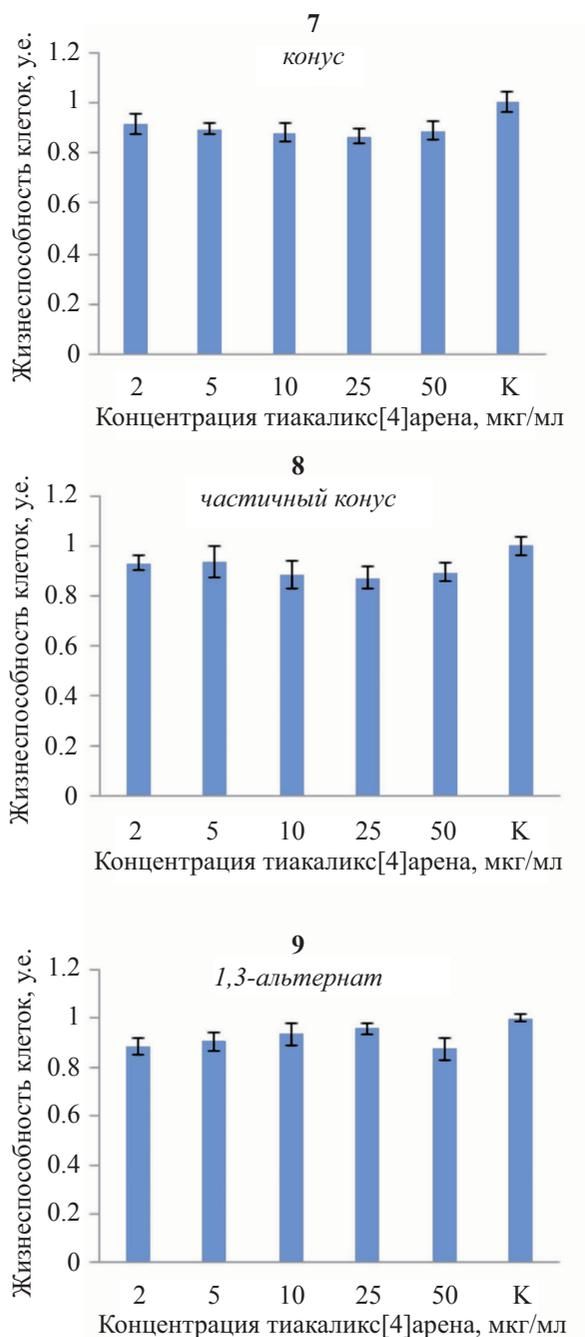


Рис. 2. Цитотоксичность макроциклов 7–9 при различных концентрациях (мкг/мл)

рифм константы ассоциации тиакаликс[4]арена **9** в конфигурации *1,3-альтернат* с фторид-ионом на порядок ниже по сравнению с логарифмами констант ассоциации стереоизомеров *конус-7* и *частичный конус-8* с $n\text{-Bu}_4\text{NF}$. По-видимому, псевдополости, образованные фенилмочевинными фрагментами, велики для связывания небольшого по

размеру фторид-иона, а два амидных NH протона, расположенных ближе к макроциклическому остову, недостаточны для эффективного связывания.

Изучение цитотоксичности. Заключительным этапом исследования стало изучение цитотоксичности полученных метациклофанов в МТТ-тесте. Для тиакаликс[4]аренов **7** (*конус*), **8** (*частичный конус*), **9** (*1,3-альтернат*), растворимых в ДМСО (рис. 2), была определена способность ингибировать жизнеспособность и пролиферативную активность клеток [26]. В качестве модели для первичной оценки цитотоксичности макроциклов использовали клетки аденокарциномы легкого человека A549 (ATCC).

Установлено, что во всем диапазоне исследованных концентраций 2–50 мкг/мл для **7** (*конус*), **8** (*частичный конус*), **9** (*1,3-альтернат*) синтезированные тиакаликс[4]арены не обладали значимой способностью снижать жизнеспособность клеток A549 (рис. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance 400 (Швейцария) на рабочей частоте 400.0 и 100.0 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ($\text{DMSO-}d_6$). Концентрация анализируемых растворов составляла 10 мМ. ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer): разрешение 1 см^{-1} , накопление 64 скана, время регистрации 16 с; в интервале волновых чисел $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Масс-спектры были зафиксированы на масс-спектрометре MALDI-TOF Dynamo Finnigan. В качестве матриц был использован *n*-нитроанилин. Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Voetius». Элементный анализ кристаллических образцов выполняли на приборе Perkin Elmer 2400 Series II.

Соединения **4–6** были синтезированы в соответствии с описанной нами ранее методикой [24].

Общая методика синтеза соединений 7–9. К раствору 0.40 г (0.30 ммоль) исходного соединения **4–6** в сухом тетрагидрофуране прибавляли 0.26 мл (2.4 ммоль) фенилизотиоцианата. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем растворитель удаляли на роторном испарителе, к полученному остатку добавляли ацетонитрил. Образовавшийся при этом осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и сушили при пониженном давлении.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis{N-[6-(3-фенилуреидо)гексил]карбамоил-метокси}-2,8,14,20-тетрагиакаликс[4]арен (7) (конус). Выход 0.40 г (74%), белый порошок, т.пл. 114°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 (N–H), 1646 [C(O)NH, амид I], 1545 [C(O)NH, амид II], 1266 [C(O)NH, амид III], 1093 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.06 с [36H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.21–1.31 м [16H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 1.34–1.43 м (8H, CH₂CH₂NH), 1.43–1.51 м [8H, C(O)NHCH₂CH₂], 3.00–3.10 м (8H, CH₂CH₂NH), 3.12–3.22 м (8H, NHCH₂CH₂), 4.77 с [8H, OCH₂C(O)], 6.09 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 6.85 т (4H, Ar-H, 3J 7.2 Гц), 7.18 т (8H, Ar-H, 3J 7.7 Гц), 7.32–7.41 м (16H, Ar-H), 8.30–8.40 м [8H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.23, 26.30, 29.17, 29.80, 30.75, 33.91, 38.49, 39.01, 73.84, 117.57, 120.90, 128.03, 128.62, 134.40, 140.59, 146.52, 155.21, 157.74, 167.72. Масс-спектр (MALDI), m/z : 1845.18 [$M + \text{Na}$]⁺, 1861.32 [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, %: С 66.03; Н 7.46; N 9.57; S 6.87. $\text{C}_{100}\text{H}_{132}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}_4$. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.30; N 9.22; S 7.04.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis{N-[6-(3-фенилуреидо)гексил]карбамоил-метокси}-2,8,14,20-тетрагиакаликс[4]арен (8) (частичный конус). Выход 0.35 г (64%), белый порошок, т.пл. 115°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3298 (N–H), 1646 [C(O)NH, амид I], 1545 [C(O)NH, амид II], 1265 [C(O)NH, амид III], 1086 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.99 с [18H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.15–1.56 м [50H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 2.99–3.11 м (12H, CH₂NH), 3.13–3.24 м (4H, CH₂NH), 4.12 д [2H, OCH₂C(O), 2J 13.5 Гц], 4.48 с [2H, OCH₂C(O)], 4.57 с [2H, OCH₂C(O)], 4.86 д [2H, OCH₂C(O), 2J 13.5 Гц], 6.09 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 6.86 т (4H, Ar-H, 3J 7.2 Гц), 6.99 д (2H, Ar-H, 4J 2.5 Гц), 7.18 т (8H, Ar-H, 3J 7.7 Гц), 7.36 д (8H, Ar-H, 3J 7.9 Гц), 7.59 с (2H, Ar-H), 7.62 д (2H, Ar-H, 4J 2.5 Гц), 7.70 с (2H, Ar-H), 8.20 уш.т [3H, C(O)NH, J 5.3 Гц],

8.29 уш.т [1H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 8.34 с [4H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.15, 26.27, 26.30, 28.96, 29.08, 29.12, 29.76, 29.84, 30.71, 30.75, 30.99, 33.75, 33.80, 33.85, 38.20, 38.56, 38.97, 39.06, 69.03, 72.67, 72.85, 117.57, 120.89, 126.36, 126.79, 127.43, 127.96, 128.58, 133.55, 133.93, 134.30, 135.46, 140.56, 144.68, 145.41, 146.56, 155.19, 156.51, 157.58, 159.39, 166.79, 167.39, 167.99. Масс-спектр (MALDI), m/z : 1845.48 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: С 65.61; Н 7.61; N 8.97; S 7.12. $\text{C}_{100}\text{H}_{132}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}_4$. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.30; N 9.22; S 7.04.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis{N-[6-(3-фенилуреидо)гексил]карбамоил-метокси}-2,8,14,20-тетрагиакаликс[4]арен (9) (1,3-альтернат). Выход 0.37 г (69%), белый порошок, т.пл. 118°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312 (N–H), 1646 [C(O)NH, амид I], 1542 [C(O)NH, амид II], 1263 [C(O)NH, амид III], 1085 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.18 с [36H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.21–1.32 м [16H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 1.36–1.50 м (16H, NHCH₂CH₂CH₂CH₂NH), 3.00–3.12 м (16H, CH₂NH), 3.93 с [8H, OCH₂C(O)], 6.10 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 6.86 т (4H, Ar-H, 3J 7.3 Гц), 7.19 т (8H, Ar-H, 3J 7.8 Гц), 7.37 д (8H, Ar-H, 3J 7.8 Гц), 7.51 с (8H, Ar-H), 7.69 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 8.37 с [4H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.15, 26.36, 29.16, 29.80, 30.75, 33.88, 38.77, 38.98, 70.41, 117.56, 120.90, 127.48, 128.63, 132.06, 140.61, 146.28, 155.21, 156.52, 166.91. Масс-спектр (MALDI), m/z : 1845.58 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено: С 65.44; Н 7.69; N 9.01; S 7.20. $\text{C}_{100}\text{H}_{132}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}_4$. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.30; N 9.22; S 7.04.

Определение константы ассоциации. Спектры поглощения регистрировали на УФ спектрометре «Shimadzu UV-3600». Использовались кварцевые кюветы с длиной оптического пути 10 мм. Абсорбционные свойства соединений 7–9 были изучены в растворах ДМСО (C 2.5×10^{-5} М). Эффективность связывания анионов оценивалась путем добавления 200-кратного избытка галогенида тетрабутиламмония в ДМСО. Концентрация соли тетрабутиламмония во время титрования варьировалась от 2.5×10^{-5} М до 7.5×10^{-3} М. Эксперимент проводили при 25°C. Расчет величин констант устойчивости проводили по изменению

интенсивности максимума поглощения длины волны, имеющей наибольший гиперхромный эффект при комплексообразовании, и по изменению отношения интенсивностей двух длин волн, имеющих максимальный гипо- и гиперхромный эффекты при комплексообразовании. Результаты были обработаны с использованием BindFit в предположении к модели связывания 1:1.

Изучение цитотоксичности. Клетки A549 культивировали в среде DMEM с добавлением 10% фетальной сыворотки и по 100 ед/мл пенициллина, стрептомицина и канамицина во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C. Клетки засевали в 96-луночные планшеты в концентрации 7 тысяч клеток/лунку. Через 24 ч культивирования удалили среду из лунок и заменили свежей с добавлением исследуемых веществ. Объем культуральной среды в лунках составлял 100 мкл. Спустя 24 ч инкубирования клеток в присутствии веществ среду в лунках заменили на свежую, содержащую тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (МТТ), который восстанавливается митохондриальными дегидрогеназами клеток в формазан. Концентрация МТТ в лунках составила 0.5 мг/мл. Инкубировали клетки с МТТ 2 ч при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂. Далее аспирировали среду из лунок и вносили туда по 100 мкл ДМСО для растворения формазана, после чего инкубировали при 37°C в течение 15 мин в темноте. Измерили при помощи планшетного ридера (BioRad xMark™ Microplate Spectrophotometer, США) оптическую плотность раствора формазана в лунках при длине волны 570 нм. Провели три серии экспериментов с не менее чем 8 повторностями для каждого варианта в серии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы производные *n*-трет-бутил-тиакаликс[4]арена, содержащие амидные и фенолмочевинные фрагменты в трех конфигурациях (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*). Структура синтезированных макроциклов была полностью подтверждена и охарактеризована комплексом физических методов: ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией. Комплексообразующая способность синтезированных макроциклов по отношению к ряду солей

тетрабутиламмония *n*-Bu₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻) была изучена методом УФ-спектроскопии. Установлено, что изученные макроциклы образуют комплексы с фторид-, ацетат- и дигидрофосфат-анионами со стехиометрией 1:1. В МТТ-тесте установлено, что синтезированные в работе тиакаликс[4]арены не токсичны в изученном диапазоне концентраций (2–50 мкг/мл) по отношению к модельным линиям клеток аденокарциномы легкого. Таким образом, полученные соединения обладают значительной биосовместимостью и могут быть использованы в разработке нового поколения лекарственных и диагностических средств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

Регистрация ЯМР и масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вавилова Алена Артёмовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-735X>

Шибаев Игорь Эдуардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-8078>

Падня Павел Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1924-8028>

Зеленихин Павел Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1971-1745>

Субакаева Евгения Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8062-3248>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu X., Howe E.N.W., Gale P.A. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1870–1879. doi 10.1021/acs.accounts.8b00264

2. Cai X.J., Li Z., Chen W.H. *Mini Rev. Org. Chem.* **2018**, *15*, 148–156. doi 10.2174/1570193X14666171114115629
3. Bickerton L.E., Sterling A.J., Beer P.D., Duarte F., Langton M.J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4722–4729. doi 10.1039/d0sc01467b
4. Gale P.A., Davis J.T., Quesada R. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2497–2519. doi 10.1039/c7cs00159b
5. Martinez-Manez R., Sancenon F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419–4476. doi 10.1021/cr010421e
6. Li H., Salomon J.J., Sheppard D.N., Mall M.A., Galiotta L.J. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2017**, *34*, 91–97. doi 10.1016/j.coph.2017.10.002
7. Li H., Valkenier H., Thorne A.G., Dias C.M., Cooper J.A., Kieffer M., Busschaert N., Gale P.A., Sheppard D.N., Davis A.P. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9663–9672. doi 10.1039/C9SC04242C
8. Mungalpara D., Kelm H., Valkonen A., Rissanen K., Keller S., Kubik S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 102–113. doi 10.1039/C6OB02172G
9. Mishra A.K., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 2210–2216. doi 10.1016/j.tet.2017.02.052
10. Satta Y., Nishiyabu R., James T.D., Kubo Y. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 2053–2061. doi 10.1016/j.tet.2017.02.050
11. Shang X., Ren K., Li J., Li W., Fu J., Zhang X., Zhang J. *Inorg. Chim. Acta.* **2017**, *456*, 199–206. doi 10.1016/j.ica.2016.10.046
12. Qi Q., Lin R., Chen X., Li S. *Sens. Actuators B.* **2016**, *222*, 551–555. doi 10.1016/j.snb.2015.08.102
13. Вавилова А.А., Горбачук В.В., Шурпик Д.Н., Падня П.Л., Герасимов А.В., Мостовая О.А., Стойков И.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 2098–2104. [Vavilova A.A., Gorbachuk V.V., Shurpik D.N., Padnya P.L., Gerasimov A.V., Mostovaya O.A., Stoikov I.I. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 2098–2104.] doi 10.1007/s11172-019-2672-3
14. Падня П.Л., Потрекеева О.С., Баярашов Е.Е., Стойков И.И. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 1851–1857. [Padnya P.L., Potrekeeva O.S., Bayarashov E.E., Stoikov I.I. *J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2328–2334.] doi 10.1134/S1070363218110130
15. Stoikov I.I., Yantemirova A.A., Nosov R.V., Rizvanov I.Kh., Julmetov A.R., Klochkov V.V., Antipin I.S., Kononov A.I., Zharov I. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3225–3234. doi 10.1039/c0ob01251c
16. Vavilova A.A., Stoikov I.I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1940–1949. doi 10.3762/bjoc.13.188
17. Mackova M., Miksatko J., Budka J., Eigner V., Curinova P., Lhoták P. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1382–1389. doi 10.1039/C4NJ01956C
18. Rahman S., Tomiyasu H., Kawazoe H., Zhao J.L., Cong H., Ni X.-L., Zeng X., Elsegood M.R.J., Warwick T.G., Teat S.J., Redshaw C., Georghiou P.E., Yamato T. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9245–9251. doi 10.1039/C6NJ00923A
19. Yakimova L., Padnya P., Tereshina D., Kunafina A., Nugmanova A., Osin Y., Evtugyn V., Stoikov I. *J. Mol. Liq.* **2019**, *279*, 9–17. doi 10.1016/j.molliq.2019.01.099
20. Vavilova A.A., Padnya P.L., Mukhametzyanov T.A., Buzyurov A.V., Usachev K.S., Islamov D.R., Ziganshin M.A., Boldyrev A.E., Stoikov I.I. *Nanomaterials.* **2020**, *10*, 2505. doi 10.3390/nano10122505
21. Yakimova L., Vavilova A., Shibaeva K., Sultanaev V., Mukhametzyanov T., Stoikov I. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* **2021**, *611*, 125897. doi 10.1016/j.colsurfa.2020.125897
22. Gilday L.C., Robinson S.W., Barendt T.A., Langton M.J., Mullaney B.R., Beer P.D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118–7195. doi 10.1021/cr500674c
23. Molina P., Zapata F. Caballero A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9907–9972. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00814
24. Mostovaya O.A., Padnya P.L., Shurpik D.N., Shibaev I.E., Stoikov I.I. *J. Mol. Liq.* **2021**, *327*, 114806. doi 10.1016/j.molliq.2020.114806
25. Hibbert D. B., Thordarson P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12792–12805. doi 10.1039/C6CC03888C
26. Mosmann T. *J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 55–63. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4

Thiacalix[4]arenes Containing Amide and Phenylurea Fragments at the Lower Rim: Synthesis and Complexation Properties Towards Anionic Substrates

A. A. Vavilova, I. E. Shiabiev, P. L. Padnya, P. V. Zelenikhin, E. V. Subakaeva, and I. I. Stoikov*

Kazan (Volga Region) Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

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

Received June 1, 2022; revised June 20, 2022; accepted June 23, 2022

New *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes tetrasubstituted at the lower rim by amide and phenylurea fragments in the *cone*, *partial cone*, and *1,3-alternate* conformations were obtained. By UV spectroscopy their complexing ability toward a number of tetrabutylammonium salts *n*-Bu₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻) was studied. The cytotoxicity of the synthesized compounds was studied by flow cytometry using MTT tests. It turned out that the studied macrocycles are not toxic in the studied concentration range (2–50 μg/mL) and can be used in the development of new therapeutic and diagnostic agents.

Keywords: thiacalixarenes, synthesis, anion binding, UV spectroscopy