

УДК 547.639.5

# МОДИФИКАЦИЯ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ РАЗЛИЧНО ЗАМЕЩЕННЫМИ АМИНОТИАКАЛИКС[4]АРЕНАМИ: ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. Р. В. Шурпик, Д. Н. Шурпик\*, А. В. Герасимов, И. И. Стойков\*\*

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

\*e-mail: dnshurpik@mail.ru

\*\*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.

Синтезирован ряд новых *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих один триэтоксисилильный фрагмент и третичные аминогруппы в конфигурации *конус* и *1,3-альтернат*. Получены новые гибридные органо-неорганические наночастицы диоксида кремния с фрагментами *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов. Показано, что наночастицы, образованные из *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конформации *конус* и SiO<sub>2</sub>, избирательно взаимодействуют с ДНК молок лосося. Наночастицы SiO<sub>2</sub>/*n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арен в конформации *1,3-альтернат*, содержащие *N,N*-диэтиламинопропильные фрагменты, способны взаимодействовать с модельной ДНК тимуса теленка. Полученные гибридные материалы могут быть использованы в медицине для транспорта нуклеиновых кислот.

**Ключевые слова:** *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арен, ДНК тимуса теленка, ДНК молок лосося, диоксид кремния, наночастицы, ЯМР, ассоциация

DOI: 10.31857/S0514749222080109, EDN: DDDTMU

## ВВЕДЕНИЕ

Применение синтетических органических соединений в создании лекарственных препаратов лидирует в современной фармацевтической индустрии. Однако в последнее время появилась интересная тенденция объединения чистых органических систем в передовые молекулярные архитектуры на основе органо-неорганических систем [1]. Эти междисциплинарные области, где возможны связи между органическими и гибридными системами, могут привести к конструированию многофункциональных соединений для разработки практически ценных материалов, которые недоступны при использовании классических методов органического синтеза [2–9]. На сегодняшний

день нанотехнологии и наномедицина открывают новые, весьма значительные направления применения подобных материалов – это электроника, медицина, химическая фармацевтика, косметология и биомедицина [10–16]. Особый интерес вызывают разработки для обнаружения, диагностики и лечения различных форм онкогенных вирусных заболеваний. В этом направлении ведется активный поиск новых лекарственных препаратов, что позволяет значительно улучшить качество человеческой жизни [17]. В последние десятилетия внимание исследователей в качестве потенциальных лекарственных препаратов привлекают нуклеиновые кислоты и их синтетические аналоги [18–21]. Основным препятствием широкого применения

нуклеиновых кислот в биомедицинских целях служит отсутствие путей транспортировки в клетки и к мишеням внутри них, поэтому для их целевой доставки требуется создание специальных транспортных систем [22]. Однако предполагается, что проникновение нуклеиновых кислот в клетку осложняется тем, что поверхность клетки заряжена отрицательно, как и сами нуклеиновые кислоты [23]. В связи с этим нами в данной работе нами был синтезирован ряд положительно заряженных гибридных наночастиц на основе нетоксичного диоксида кремния, способных селективно распознавать биополимеры. В качестве рецепторной компоненты были выбраны пространственно предорганизованные тиакаликс[4]арены. Для их получения был разработан оригинальный синтез прекурсоров на основе замещенных по нижнему ободу производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих три третичные аминогруппы и один фталимидный фрагмент, в конфигурациях *1,3-альтернат* и *конус*, а также синтез соответствующих кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена, содержащих один якорный фрагмент.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пошаговый синтез целевых гибридных органико-неорганических наночастиц на платформе диоксида кремния предполагает три основных этапа: (1) синтез прекурсоров на основе замещенных по нижнему ободу производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих три третичные аминогруппы и один фталимидный фрагмент, в конфигурациях *1,3-альтернат* и *конус*; (2) синтез соответствующих кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена, содержащих один якорный фрагмент [26]; (3) поверхностная модификация наночастиц диоксида кремния синтезированными макроциклами (рис. 1). На первом этапе работы были синтезированы различно замещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены, содержащие наряду с участками связывания (протонодонорные/протоноакцепторные мочевиновые, карбоксильные, сложноэфирные, аминогруппы) для распознавания биологически важных соединений, дополнительный триэтоксисилильный фрагмент, выполняющий якорную функцию, который позволяет ковалентно «прикрепить» полифункциональ-

ный макроциклический фрагмент к поверхности наночастицы.

Синтетическая доступность прекурсоров тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов в стереоизомерных формах *1,3-альтернат* **1** и *конус* **2** [27] с различной ориентацией сложноэфирных фрагментов относительно макроциклического кольца, а также легкость их дальнейшей химической модификации соответствующими функциональными группами обусловили выбор данных соединений.

Благодаря тому, что аминолиз сложных эфиров первичными аминами протекает с высокой скоростью, а также тому, что исходные триэфиры **1** и **2** обладают хорошей растворимостью, данные реакции протекают с высокими выходами (рис. 1). Благодаря достаточно высокой основности аминов (*N,N*-диметилпропан-1,3-диамин, *N,N*-диэтилпропан-1,3-диамин, *N,N*-диметилэтан-1,2-диамин) фталимидный фрагмент достаточно легко может быть удален [28] с образованием свободной аминогруппы. В связи с этим, аминолизом полученных ранее по литературной методике [27] триэфиров **1** и **2** в конфигурациях *1,3-альтернат* и *конус* с избытком соответствующего первичного амина (*N,N*-диметилпропан-1,3-диамин, *N,N*-диэтилпропан-1,3-диамин, *N,N*-диметилэтан-1,2-диамин) в инертной атмосфере аргона были получены соединения **3–8** (рис. 1). Макроциклы **3–8**, находящиеся в конфигурации *1,3-альтернат*, были получены аминолизом триэфира на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **1** соответствующими аминами при комнатной температуре с выходами 84–95%. Продукты **6–8** были выделены из реакционных смесей после аминолиза триэфира на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **2** в конфигурации *конус* при пониженной температуре (–10°C).

В ИК спектрах тетразамещенных производных **3–8** появляются полосы поглощения вторичных амидных групп. Следует отметить, что отсутствие полос поглощения сложноэфирных групп ( $\nu$ , 1735–1768  $\text{см}^{-1}$ ) в ИК спектрах продуктов **3–8** свидетельствует об отсутствии исходных тиакаликс[4]аренов и полноте протекания аминолиза.

Полученные аминопроизводные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **3–8** были вовлечены в реакцию

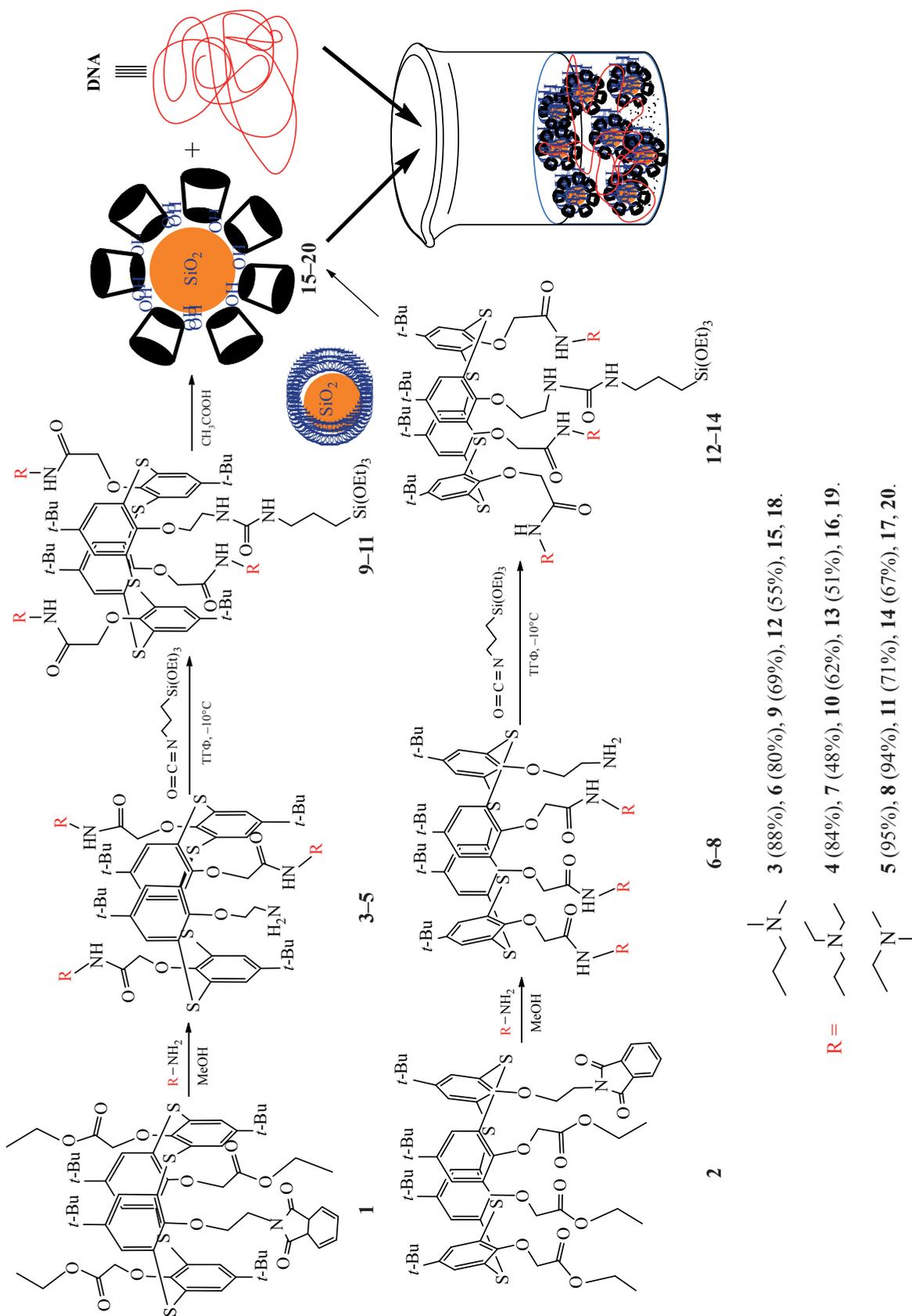


Рис. 1. Синтез гибридных органо-неорганических наночастиц и их взаимодействие с ДНК

с 3-(триэтоксисилил)пропилизотиоцианатом. Реакция протекала в течение семи дней при пониженной температуре ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) в абсолютном ТГФ. В результате были синтезированы различно замещенные по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены **9–14**, содержащие  $\gamma$ -уреидопропил-триэтоксисилильный фрагмент и третичные аминогруппы. Продукты **9–11** в конфигурации *1,3-альтернат* получены с выходами 62–71%. В случае аминопроизводных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **6–8**, находящихся в конфигурации *конус*, с выходами 51–67% были синтезированы макроциклы **12–14**, содержащие  $\gamma$ -уреидопропил-триэтоксисилильный фрагмент и третичные аминогруппы. В спектрах ЯМР  $^{29}\text{Si}$  макроциклов **9–11** и **12–14** наблюдается один сигнал в области  $\Delta\delta_{\text{Si}}$   $-45$ – $-46$  м.д., относящийся к атому кремния во фрагменте  $\text{CH}_2\text{-Si}(\text{OEt})_3$ , что подтверждает образование целевых продуктов. Структура полученных соединений охарактеризована рядом физических методов: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{29}\text{Si}$  и  $^{13}\text{C}$ , двумерной  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY ЯМР, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией МАЛДИ.

Следующим этапом исследования стало изучение взаимодействия макроциклических алкоксисиланов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **9–14** с нанопорошком диоксида кремния. В качестве подложки для химической модификации поверхности нами был выбран нанопорошок диоксида кремния с диаметром частиц 12 нм. На поверхности нанопорошка диоксида кремния находятся свободные силанольные группы, за счет которых возможна химическая модификация его

поверхности синтезированными макроциклическими алкоксисиланами. Далее с целью получения гибридных частиц, обладающих способностью к связыванию с биомолекулами (ДНК, РНК) поверхность нанопорошка диоксида кремния модифицировали макроциклическими алкоксисиланами **9–14** в ледяной уксусной кислоте. Таким образом, были синтезированы гибридные органо-неорганические частицы **15–20**.

На основании данных (см. таблицу), полученных методом динамического светорассеяния (ДСР), можно сделать вывод о том, что модификация поверхности наночастиц диоксида кремния производными тиакаликсарена в конфигурации *конус* [индекс полидисперсности (ИПД)  $\geq 0.2$ ], по сравнению с конфигурацией *1,3-альтернат* (ИПД  $\leq 0.1$ ), способствует агрегации частиц. Одной из причин агрегации модифицированных частиц диоксида кремния является расположение липофильных *трет*-бутильных групп, которые в случае стереоизомеров *конус* направлены наружу, что вследствие гидрофобного эффекта приводит к слипанию частиц в воде.

С помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) был исследован индивидуальный размер синтезированных гибридных частиц. В соответствии с полученным изображением, при упаривании растворителя из частиц образуются сферические коллоидные структуры с размером  $\approx 18$  нм (рис. 2).

Поверхностная модификация наночастиц диоксида кремния соответствующим тиакаликс[4]

Характеристики синтезированных органо-неорганических частиц **15–20**, установленные методами ТГ/ДСК/МС и динамического светорассеяния

Продукты	Динамическое светорассеяние (ДСР)		ТГ/ДСК/МС ( $1000^{\circ}\text{C}$ )	
	Средний гидродинамический диаметр, нм	ИПД	$\text{H}_2\text{O}$ , %	Органическая часть, %
<b>15</b> ( <i>1,3-альтернат</i> )	162 $\pm$ 1	0.11 $\pm$ 0.01	2.6	8.1
<b>16</b> ( <i>1,3-альтернат</i> )	142 $\pm$ 1	0.12 $\pm$ 0.01	2.6	5.7
<b>17</b> ( <i>1,3-альтернат</i> )	142 $\pm$ 1	0.12 $\pm$ 0.01	2.9	6.7
<b>18</b> ( <i>конус</i> )	424 $\pm$ 11	0.43 $\pm$ 0.02	1.4	6.6
<b>19</b> ( <i>конус</i> )	229 $\pm$ 3	0.21 $\pm$ 0.01	1.0	4.7
<b>20</b> ( <i>конус</i> )	451 $\pm$ 10	0.42 $\pm$ 0.01	1.6	6.9

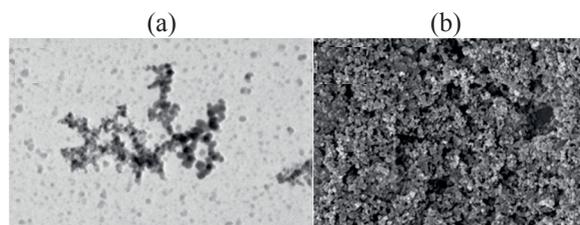


Рис. 2. Изображение гибридных частиц **15** получено методами просвечивающей (а) – и сканирующей (б) – электронной микроскопии

ареном была подтверждена с помощью метода совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ДСК): потеря массы варьировалась в пределах 4.7–8.1% (см. таблицу). Так, для гибридных органо-неорганических частиц **15** на рис. 3 приведены данные ТГ/ДСК/МС. По данным ТГ/ДСК анализа разложение частиц происходит в две ступени, первая из которых соответствует удалению молекул растворителя – воды и уксусной кислоты, а вторая ступень – разложению органической части, химически привитой к поверхности диоксида кремния.

Эффективная доставка ДНК внутрь клетки важна для успеха молекулярной медицины будущего (например, ДНК-вакцинация и генная терапия). Методы доставки синтетической ДНК (трансфекция) имеют много преимуществ по сравнению с процедурами, опосредованными вирусами (инфекция), такими как низкая цитотоксичность, низкая иммуногенность и высокая адаптивность [29]. В связи с этим выбор модельных ДНК обусловлен их размерами. Так, в случае ДНК из молок лосося ее молекулы обладают относительно низким молекулярным весом и небольшими размерами, а ДНК из тимуса телят наоборот – большим молекулярным весом и большими размерами [30]. Взаимодействие гибридных органо-неорганических наночастиц **15–20**, модифицированных производными тиакаликсарена **9–14** с модельными ДНК из тимуса телят и молок лосося было изучено методами УФ спектроскопии, ДСР и ПЭМ.

Первоначально были записаны электронные спектры поглощения модельной ДНК в присутствии различных количеств гибридных частиц в буфере (буфер 10 мМ Трис-НСl, 100 мМ NaCl, pH 6.5). Известно, что взаимодействие некоторых соединений с ДНК может приводить к образованию

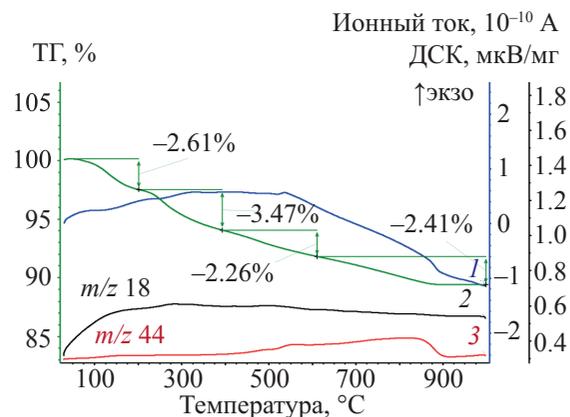


Рис. 3. Кривые термогравиметрии (ТГ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и дифференциальной термогравиметрии (ДТГ) с масс-спектрометрическим детектированием (МС) для гибридных органо-неорганических наночастиц **15**

ассоциатов, характеризующихся смещением полосы поглощения ДНК и/или соответствующими изменениями в поглощении смеси. Таким образом, поглощение отдельных компонентов в растворе в отсутствие взаимодействия должно иметь аддитивный характер.

При взаимодействии гибридных частиц **16** с ДНК из тимуса телят наблюдался гиперхромный эффект полосы поглощения при 270 нм (рис. 4, б), что может быть связано с изменением конформации ДНК. В случае взаимодействия наночастиц **15** с ДНК наблюдались незначительное изменение оптической плотности с гипохромным эффектом полосы поглощения при 270 нм (рис. 4, а) и коагуляция образующихся ассоциатов. В случае использования остальных гибридных органо-неорганических частиц изменений в УФ спектрах при добавлении ДНК не наблюдалось.

Стоит отметить, что в синтезированных наночастицах **15–20**, в которых диоксид кремния модифицирован производными тиакаликсарена **9–14** в конфигурации конус, поверхность может быть покрыта трет-бутильными группами макроцикла, а аминогруппы оказываются экранированными, что может препятствовать эффективному взаимодействию с ДНК. Методом УФ спектроскопии было показано, что взаимодействие частиц **15–20** с ДНК отсутствует. Также следует отметить, что частицы **17**, в отличие от частиц **16** и **15**, не взаимодействуют с ДНК. Это, по-видимому, связано с

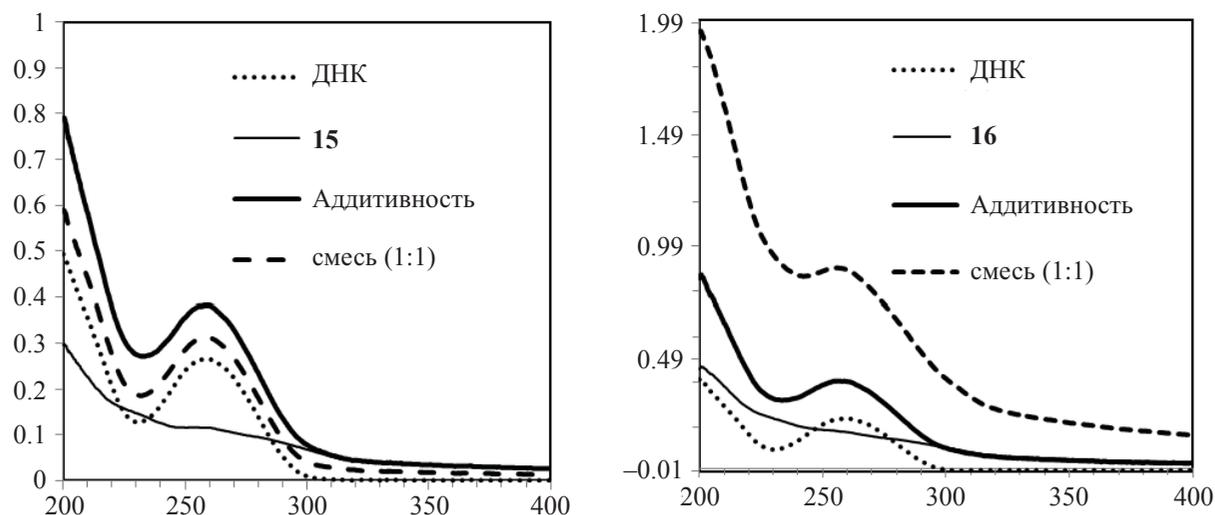


Рис. 4. Спектры поглощения ДНК из тимуса теленка в присутствии гибридных частиц (а) – 15 ( $1 \times 10^{-5}$  моль/л) и (б) – 16 ( $1 \times 10^{-5}$  моль/л)

длиной линкера между амидной и аминогруппами в синтезированных производных тиакаликс[4]арена.

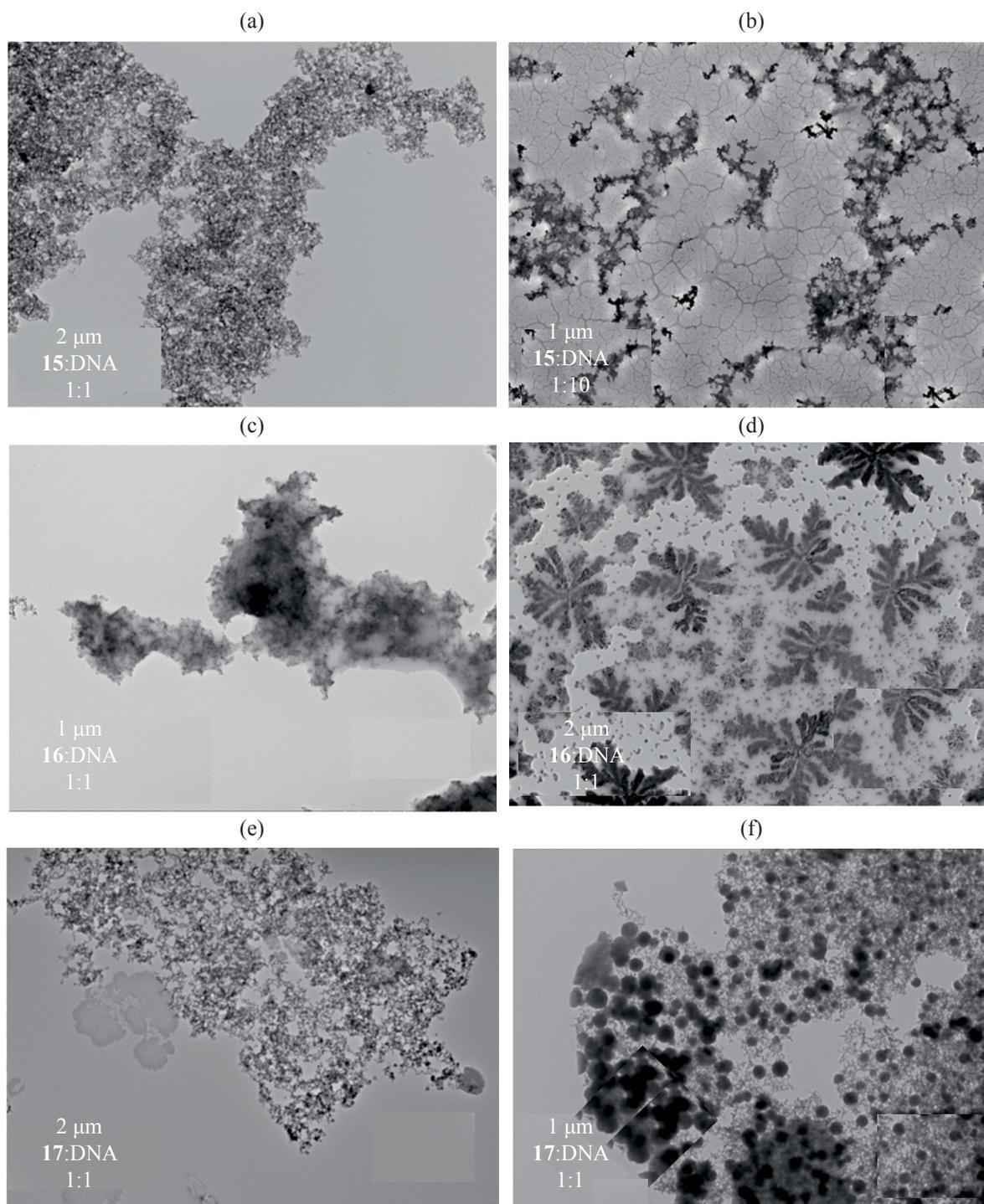
В электронных спектрах поглощения ДНК из тимуса теленка в присутствии исследованных гибридных частиц 15 и 16 наблюдается подъем базовой линии, обусловленный процессами светорассеяния. Формирование агрегатов также было подтверждено методом ДСР. Было установлено, что при взаимодействии гибридных частиц 15–20 с ДНК происходит образование субмикронных частиц ( $D$  200–600 нм) с индексом полидисперсности  $> 0.5$ .

Важной характеристикой частиц, определяющей эффективность их взаимодействия с нуклеиновыми основаниями, является электрокинетический или *дзета*-потенциал, возникающий в процессе движения дисперсных частиц в дисперсионной фазе [23–25]. *Дзета*-потенциал гибридных частиц 15–20, определенный измерением электрофоретической подвижности частиц, варьируется от 10 до 46 мВ, что обусловлено протонированием третичных аминогрупп гибридных частиц 15–20 в буфере. В двойных системах ДНК из тимуса теленка – частицы 15–20 значения *дзета*-потенциала значительно меняются, принимая отрицательные значения: от –11 до –62 мВ, что, очевидно, обусловлено обволакиванием положительно заряженных частиц отрицательно заряженными макромолекулами ДНК. *A priori* можно

предположить тривиальный тип экзосвязывания (встраивание в большую бороздку), основываясь на структуре тиакаликс[4]арена и литературных данных [31]. В связи с этим, взаимодействие гибридных органо-неорганических частиц 15–20 с ДНК тимуса теленка было изучено методом просвечивающей электронной микроскопии. На рис. 5 представлены снимки, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии, при взаимодействии гибридных частиц 15–17 с ДНК тимуса теленка.

При взаимодействии частиц 15 и 16 с ДНК (1:1) на изображениях ПЭМ наблюдаются два типа ассоциатов: один в виде частиц 15 (рис. 5 а, б) и 16 (рис. 5 с, d), полностью покрытых слоем ДНК (рис. 5, с), другой – в виде дендритных фрактальных структур (рис. 5, d), образованных, по-видимому, за счет кулоновских взаимодействий и водородных связей между тиакаликс[4]ареном и ДНК. В качестве примера отсутствия взаимодействия на рис. 5, е, f приведены изображения системы ДНК из тимуса теленка – частиц 17. На рис. 5, f наблюдается формирование сферических частиц биополимера вследствие влияния частиц 17.

При взаимодействии гибридных частиц с ДНК из молок лосося только в случае частиц 18, 19 и 20 наблюдался гипохромный эффект полосы поглощения при 270 нм, что может быть связано также с изменением конформации ДНК. В качестве примера на рисунке 6 приведены спектры поглощения



**Рис. 5.** Изображение агрегатов, формирующихся при взаимодействии частиц **15–17** с ДНК из тимуса теленка, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии, в соотношениях (а, с–е) – 1:1; (b) – 1:10

ДНК из молок лосося в присутствии гибридных частиц **18**. В случае взаимодействия гибридных частиц **20**, модифицированных тиакаликс[4]ареном **14** в конфигурации *конус*, с ДНК из молок лосося наблюдалось незначительное изменение

оптической плотности с гипохромным эффектом при 270 нм.

При взаимодействии равных объемов коллоидных растворов гибридных частиц **15–17**, модифи-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

цированных тиакаликс[4]аренами **9–11** в конфигурации *1,3-альтернат*, с равными объемами ДНК из молок лосося с одинаковыми концентрациями ( $1.9 \times 10^{-7}$  моль/л) наблюдается седиментация, в связи с этим нами был изучен процесс сорбции. Измеряли оптическую плотность  $A_i$  раствора биополимера при  $\lambda$  270 нм после адсорбции наночастицами **9–11** и исходного раствора биополимера  $A_0$  [32]. Процент сорбирования ДНК рассчитывали как отношение  $100 \times (A_0 - A_i) / A_0$ . Оказалось что эффективность извлечения ДНК (молоки лосося) гибридными наночастицами **15** и **16** – 73 и 70%, а частицами **17** составляет 51%, что, по-видимому, связано с длиной линкера между амидной и аминогруппой.

Взаимодействие ДНК молок лосося с синтезированными гибридными органо-неорганическими частицами **15–18** также было изучено методом просвечивающей электронной микроскопии. На рис. 7 представлены снимки, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии, смесей гибридных частиц **15** с ДНК (молоки лосося) с соотношением 1:1 (рис. 7, b) и 1:10 (рис. 7, c). Исходная низкомолекулярная ДНК из молок лосося в водном растворе изображена на рис. 7, a.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^{29}\text{Si}$  регистрировали на спектрометре Bruker WP-250 SY (Германия) (79.5 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записывали на спектрометре Bruker Avance 400 (Германия) на рабочей частоте 400.0 и 100.0 МГц соответственно. Химические сдвиги протонов определялись относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-}d_6$ ).

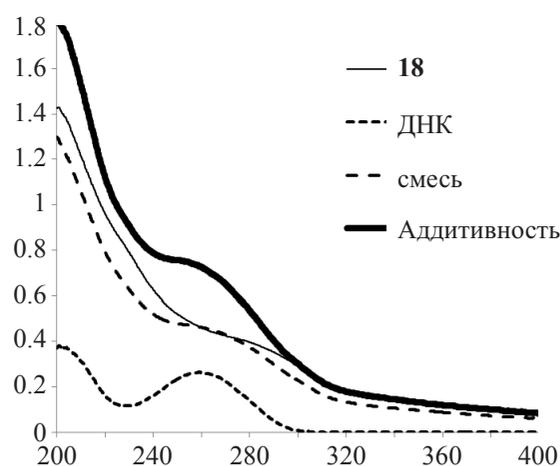


Рис. 6. Спектры поглощения ДНК из молок лосося в присутствии гибридных частиц **18** ( $1.9 \times 10^{-7}$  моль/л)

Концентрация анализируемых растворов составляла 3–5% (по массе). Масс-спектры записывали на спектрометре Bruker Ultraflex III MALDI-TOF. В качестве матриц были использованы *n*-нитроанилин, 2,5-дигидроксibenзойная кислота. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР или ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне  $m/z$  от 100 до 2800. Напряжение на капилляре –4500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 300°C и расходом 10 л·мин $^{-1}$ . Соединения растворяли в ацетонитриле до концентрации 10 $^{-6}$  г/л. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Элементный анализ кристаллических образцов был выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 Series II. Температуру плав-

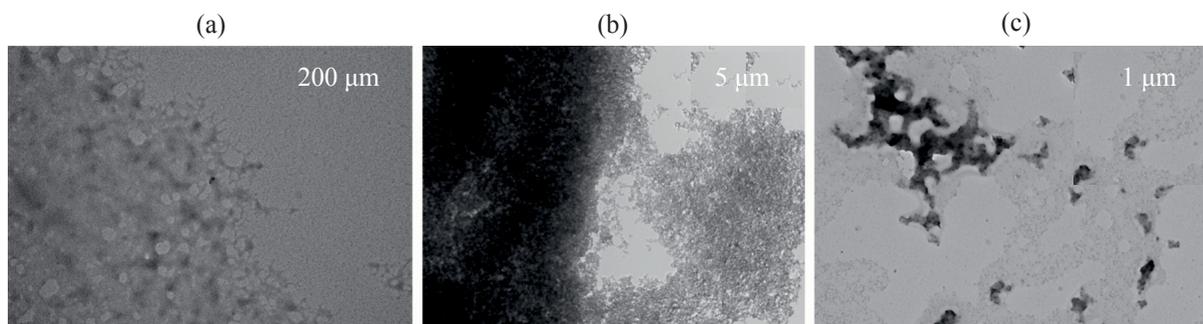


Рис. 7. Изображения ДНК из молок лосося а – и изображение агрегатов, формирующихся при взаимодействии частиц **15** с ДНК из молок лосося, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии, в соотношениях **15**: ДНК (b) – 1:1; (c) – 1:10

ления веществ определяли на нагревательном столике «Voetius». ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer) с приставкой НПВО Алмаз KRS-5: разрешение  $1\text{ см}^{-1}$ , накопление 64 скана, время регистрации 16 с, в интервале волновых чисел  $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ . Размерное распределение частиц по интенсивности, объему, количеству и индекс полидисперсности (индекс полидисперсности определялся как  $r^2/Z_D^2$ , где  $r$  – стандартное отклонение гипотетического распределения Гаусса и  $Z_D$  – средневзвешенный по интенсивности гидродинамический диаметр) в растворе определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе размеров наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) при температуре  $20^\circ\text{C}$ , угол детектирования рассеянного света –  $173^\circ$  в полистирольных кюветах, лазер 4мВ He-Ne, длина волны – 633 нм. Ошибка определения размеров менее 2%. Эксперименты по просвечивающей электронной микроскопии проводились на микроскопе JEOL JEM 100CX II после упаривания растворов в хлороформе/метаноле с концентрацией  $10^{-4}\text{--}10^{-6}$  г/мл на никелевой сетке (150 Меш, покрытой формваром) в течение часа. Эксперименты по сканирующей электронной микроскопии проводились на микроскопе Carl Zeiss Merlin. Анализ методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ДСК) проводили на термоанализаторе STA 449 F1 Jupiter (Netzsch). Анализ проводился в платиновых тиглях объемом 40 мкл с крышкой, имеющей 1 отверстие диаметром 0.5 мм, при постоянных скоростях нагрева (10 и 4 К/мин) в динамической атмосфере аргона при скорости потока 20 мл/мин при атмосферном давлении. Для анализа использовались образцы массой 10–20 мг. Диапазон нагрева  $303\text{--}1173\text{ К}$ .

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрометре «Shimadzu UV-3600», толщина пропускающего слоя 1 см.

Деионизированную воду первой степени очистки с сопротивлением  $> 18.0\text{ МОм}\cdot\text{см}$  при  $25^\circ\text{C}$  получали из дистиллированной воды на системе Millipore-Q.

Диспергирование коллоидных и нерастворимых образцов ультразвуком выполнялось на при-

боре Sonics Vibracell VCX 500 с применением ступенчатого микротипа (диаметр 3 мм), погружаемого в коллоидный раствор, при нормальных условиях. Мощность диспергирования варьировалась в диапазоне 20–40% от максимальной, для избежания нагревания образца был задан период диспергирования: диспергирование – 5 с, пауза – 15 с.

pH растворов определялся на pH-метре Thermo Orion.

**Общая методика синтеза соединений 3–5 (1,3-альтернат).** В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, смешивали 0.5 г (0.43 ммоль) триэфира **1** и 52.10 ммоль соответствующего амина (*N,N*-диэтилэтан-1,2-диамина, *N,N*-диметилпропан-1,3-диамина, *N,N*-диэтилпропан-1,3-диамина), затем прибавляли 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 70 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали на роторном испарителе, промывали водой, сухой остаток высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (3) (1,3-альтернат).** Выход 0.48 г (88%), белый порошок, т.пл.  $111^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3322 (NH), 2952, 1667 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.23 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.26 с [18H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.70–1.79 м (6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.22 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.25 с [12H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.34–2.38 м (6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.73 т (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц), 3.24–3.30 м (6H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.33–3.38 м (2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.95–4.10 м [6H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 7.39 с (2H, ArH), 7.52 с (2H, ArH), 7.53 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.4 Гц), 7.59 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.5 Гц), 7.85 т [2H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.1 Гц], 8.27 т [1H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.5, 27.5, 31.2, 31.3, 34.5, 38.0, 38.2, 41.4, 45.6, 57.6, 71.1, 71.3, 72.6, 127.3, 127.5, 127.9, 128.6, 130.5, 132.7, 132.8, 133.2, 147.1, 147.3, 147.5, 156.9, 157.0, 168.3, 168.4. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1190.8 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 59.53; H 7.97; N 8.23; S 10.22.  $\text{C}_{63}\text{H}_{95}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4$ . Вычислено, %: C 63.55; H 8.04; N 8.23; S 10.77.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилме-**

**токси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен (4) (1,3-альтернат).** Выход 0.47 г (84%), белый порошок, т.пл. 87°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3317 (NH), 2963, 1660 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.96–1.04 м (18H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.22 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.25 с [18H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.65–1.76 м (6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.44–2.53 м [18H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ], 2.69 т (2H,  $\text{NH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.7 Гц), 3.21–3.26 м (4H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.30–3.35 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.76 д [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  15.1 Гц], 3.87 д [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  15.1 Гц], 4.03 т (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.7 Гц), 4.28 с [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 7.36 с (2H, ArH), 7.48 с (2H, ArH), 7.56 уш.с (2H, ArH), 7.57 уш.с (2H, ArH), 7.91 т [2H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.1 Гц], 8.32 т [1H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.3 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.3, 11.5, 26.0, 26.3, 26.7, 30.9, 31.2, 31.3, 34.4, 34.5, 38.1, 38.3, 38.5, 38.6, 39.0, 41.4, 46.9, 50.8, 50.85, 50.9, 51.6, 71.1, 71.2, 71.3, 127.2, 127.4, 127.6, 128.1, 128.9, 130.5, 131.8, 132.1, 132.5, 133.1, 133.3, 133.6, 133.8, 146.9, 147.0, 147.1, 147.4, 147.4, 157.1, 157.2, 158.9, 168.4, 168.5. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1274.7 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1269.9 (60) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 64.88; Н 8.31; N 6.88; S 9.99.  $\text{C}_{69}\text{H}_{107}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4$ . Вычислено, %: С 65.00; Н 8.46; N 7.69; S 10.06.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен (5) (1,3-альтернат).** Выход 0.47 г (95%), белый порошок, т.пл. 121°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3322 (NH), 2952, 1671 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 уш.с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.20 уш.с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.22 с [18H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 2.13 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.14 с [12H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.30–2.36 м (8H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 3.15–3.25 м (8H,  $\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.52 д (2H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  14.4 Гц), 3.61 д (2H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  14.4 Гц), 3.89 т (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.7 Гц), 4.24 с [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 7.35 с (2H, ArH), 7.43 с (2H, ArH), 7.57 т [2H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.6 Гц], 7.60 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.5 Гц), 7.70 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.5 Гц), 7.84 т [1H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.8, 30.9, 33.9, 33.9, 34.0, 36.8, 36.9, 40.74, 45.2, 57.9, 70.1, 70.7, 72.7, 127.3, 127.3, 127.9, 128.8, 129.5, 131.0, 133.2, 133.7, 146.2, 146.3, 155.9, 156.2, 156.9, 167.1, 167.2. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1148.6 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ ,

1170.5 (56) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 62.01; Н 7.81; N 8.05; S 11.10.  $\text{C}_{60}\text{H}_{89}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4$ . Вычислено, %: С 62.74; Н 7.81; N 8.54; S 11.17.

**Общая методика синтеза соединений 6–8 (конус).** В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, смешивали 0.5 г (0.43 ммоль) триэфира **2** и 52.10 ммоль соответствующего амина (*N,N*-диэтилэтан-1,2-диамина, *N,N*-диметилпропан-1,3-диамина, *N,N*-диэтилпропан-1,3-диамина), затем прибавляли 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, последующие 46 ч – при охлаждении (0°C). Раствор упаривали на ротаторном испарителе, осадок промывали водой, сухой остаток высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен (6) (конус).** Выход 0.42 г (80%), белый порошок, т.пл. 131–134°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1672 (C=O), 2952, 3312 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.91 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 0.91 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.29 с [18H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.75–1.84 м (6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.19–2.20 м [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.22–2.25 м [12H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.28–2.38 м (8H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.21–3.26 м (2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.31–3.52 м (6H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.19 т (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.7 Гц), 4.48 д [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  15.1 Гц], 4.71 д [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  15.1 Гц], 4.98 с [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 6.95–7.0 м (2H, ArH), 7.01–7.21 м (2H, ArH), 7.67 с (2H, ArH), 7.68 с (2H, ArH), 8.82–8.87 м [3H,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 31.3, 31.3, 34.31, 34.4, 34.5, 37.2, 37.3, 45.7, 41.2, 58.4, 70.5, 71.1, 73.1, 127.7, 127.7, 128.4, 129.2, 129.9, 131.5, 133.7, 133.7, 134.1, 146.7, 146.7, 156.4, 156.6, 157.3, 167.5, 167.7. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1190.6 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1212.4 (60) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 60.36; Н 7.82; N 7.22; S 10.65.  $\text{C}_{63}\text{H}_{95}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4$ . Вычислено, %: С 63.55; Н 8.04; N 8.23; S 10.77.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен (7) (конус).** Выход 0.53 г (48%), белый порошок, т.пл. 192°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3328 (NH), 2963, 1667 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.89 с [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 0.97–1.05 м

[27H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 1.29 с [18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.77–1.84 м (6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.53–2.59 м [12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.27–3.48 м (8H, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4.25–4.31 м [2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)], 4.53–4.49 м [2H, OCH<sub>2</sub>C(O)], 4.69–4.65 м [2H, OCH<sub>2</sub>C(O)], 4.96 с [2H, OCH<sub>2</sub>C(O)], 6.98 уш.с (2H, ArH), 7.00 уш.с (2H, ArH), 7.67 с (2H, ArH), 7.68 с (2H, ArH), 8.57–8.61 м [1H, C(O)NH], 8.88–9.01 м [2H, C(O)NH]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.3, 30.3, 31.3, 33.4, 38.0, 41.2, 49.9, 60.7, 66.2, 70.4, 114.9, 115.0, 123.6, 124.0, 142.8, 143.5, 160.7, 163.9, 168.6. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 1274.6 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.45, 66.88; Н 8.31, 8.28; N 6.88, 6.71; S 9.49, 9.99. C<sub>69</sub>H<sub>107</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 65.00; Н 8.46; N 7.69; S 10.06.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен (8) (конус).** Выход 0.47 г (94%), белый порошок, т.пл. 195–197°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1667 (C=O), 2952, 3334 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.84 уш.с. [18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.33 уш.с [9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.34 с [9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 2.29 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.35 с [12H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.68–2.73 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.40–3.63 м (8H, NHCH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>), 4.51 д [2H, OCH<sub>2</sub>C(O), АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 14.3 Гц], 4.61–4.64 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.77 д [2H, OCH<sub>2</sub>C(O), АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 14.3 Гц], 5.18 с [2H, OCH<sub>2</sub>C(O)], 5.57–5.63 м (4H, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 6.90–6.93 м (2H, ArH), 6.94–6.97 м (2H, ArH), 7.73 с (2H, ArH), 7.76 с (2H, ArH), 8.24 уш.с [1H, C(O)NH], 8.56 уш.с [2H, C(O)NH]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 31.3, 33.4, 39.0, 41.2, 46.7, 60.4, 66.2, 70.4, 114.9, 115.0, 124.0, 123.6, 142.8, 143.5, 160.7, 163.9, 168.6. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 1148.5 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 61.84; Н 7.61; N 8.01; S 11.10. C<sub>60</sub>H<sub>89</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 62.74; Н 7.81; N 8.54; S 11.17.

#### Общая методика синтеза соединений 9–14.

В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, перемешивали при охлаждении (0°C) смесь 0.50 г (0.48 ммоль) тиакаликс[4]арена **3–8** и 0.12 мл (0.48 ммоль) 3-изоцианатопропилтриэтоксисилана в 20 мл абсолютного ТГФ в присутствии триэтиламина в течение 168 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток промыли абсолютным *n*-гексаном (3×10 мл) и сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арена (9) (1,3-альтернат).** Выход 0.41 г (69%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 81–83°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3317 (NH), 2952, 1644 (C=O), 1264 (C–O–C), 764 (Si–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.63–0.67 м (2H, CH<sub>2</sub>Si), 1.20–1.25 м [45H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 1.52–1.60 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1.69–1.72 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78–1.84 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.23 с [12H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.25 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.32–2.34 м (6H, CH<sub>2</sub>N), 2.53 с [2H, OCH<sub>2</sub>C(O)], 3.14 д.т (2H, NHCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 13.1, 6.7 Гц), 3.22–3.33 м [4H, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>], 3.39 д.т (4H, NHCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 13.1, 6.4 Гц), 3.83–3.86 м (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17–4.25 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.69 д [2H, OCH<sub>2</sub>C(O), АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 16.1 Гц], 4.94 д [2H, OCH<sub>2</sub>C(O), АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 16.1 Гц], 5.95 т [1H, NHС(O)NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.7 Гц], 6.05 т [1H, NHС(O)NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц], 7.37 д (2H, ArH, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 2.4 Гц), 7.48 д (2H ArH, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 2.4 Гц), 7.62 с (2H, ArH), 7.67 с (2H, ArH), 8.54 т (2H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц), 8.59–8.63 м (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 18.5, 27.7, 30.9, 31.3, 31.3, 45.5, 45.5, 131.9, 147.2. Спектр ЯМР <sup>29</sup>Si (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: –45.03. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 1437.7 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 1459.7 (70) [*M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.83; Н 8.01; N 7.71; S 8.99; Si 1.90. C<sub>73</sub>H<sub>116</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>S<sub>4</sub>Si. Вычислено, %: С 60.05; Н 7.98; N 7.78; S 8.91; Si 1.95.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арена (10) (1,3-альтернат).** Выход 0.31 г (62%), Порошок светло-желтого цвета, т.пл. 79–82°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3316 (NH), 2965, 1644 (C=O), 1264 (C–O–C), 1077 (Si–O), 953. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.62–0.66 м (2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.96–1.01 м (18H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19–1.22 м [45H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 1.51–1.82 м (8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45–2.59 м (6H, CH<sub>2</sub>N), 3.11–3.16 м (2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.26–3.39 м (8H, NHCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.81–3.95 м [8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)], 4.16–4.22 м [2H, OCH<sub>2</sub>C(O)], 4.70 д (2H, OCH<sub>2</sub>C(O), <sup>2</sup>J<sub>H</sub> 16.1 Гц), 4.92 д (2H, OCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 16.1 Гц), 5.98–6.09 м [1H, NHС(O)NH], 6.13 т [1H, NHС(O)NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.4 Гц], 7.35 д (2H, ArH, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.4 Гц), 7.46–7.54 м (2H, ArH), 7.62 с (2H,

ArH), 7.66 с (2H, ArH), 8.57 т (2H, NH,  $^3J_{\text{NH}}$  5.4 Гц), 8.74 т (1H, NH,  $^3J_{\text{NH}}$  4.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.6, 7.7, 8.0, 11.4, 11.4, 11.6, 18.4, 18.4, 23.3, 23.7, 23.7, 24.1, 25.5, 27.2, 30.9, 31.2, 34.2, 34.3, 34.4, 37.9, 39.9, 41.2, 42.8, 46.9, 50.7, 52.6, 58.4, 58.5, 70.6, 71.7, 75.5, 126.8, 127.5, 127.7, 131.5, 131.8, 134.8, 146.5, 147.2, 147.2, 155.9, 157.7, 158.9, 161.3, 167.8, 168.7. Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -45.18. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1523.6 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1545.6 (56) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 61.02, Н 8.41; N 7.36; S 8.25; Si 1.80.  $\text{C}_{79}\text{H}_{128}\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}_4\text{Si}$ . Вычислено, %: С 62.33; Н 8.48; N 7.36; S 8.43; Si 1.84.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'- $\gamma$ -уреидопропилтриэтоксисилл]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арена (11) (1,3-альтернат).** Выход 0.61 г (71%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 80–82°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3336 (NH), 2952, 1647 (C=O), 1264 (C–O–C), 1078 (Si–O), 954. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.62–0.66 м (2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.20–1.25 м [45H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ], 1.52–1.66 м (8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 2.21 с [12H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.27 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.44–2.51 м (6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.12–3.17 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.25–3.29 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.32–3.51 м (4H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.80–3.85 м (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19–4.25 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.71 д (2H,  $\text{OCH}_2$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  16.1 Гц), 4.98 д (2H,  $\text{OCH}_2$ , АВ-система,  $^2J_{\text{HH}}$  16.1 Гц), 5.88 т [1H,  $\text{NHС}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9 Гц], 5.94 т [1H,  $\text{NHС}(\text{O})\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.5 Гц], 7.36 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.3 Гц), 7.43 т (1H, NH,  $^3J_{\text{HH}}$  4.6 Гц), 7.47 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.4 Гц), 7.72 с (2H, ArH), 7.74 с (2H, ArH), 8.48 т (2H, NH,  $^3J_{\text{HH}}$  4.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.2, 14.3, 31.1, 31.4, 31.5, 34.1, 34.4, 34.4, 37.9, 60.6, 60.8, 70.5, 70.6, 71.9, 123.2, 128.9, 129.2, 129.9, 130.8, 132.5, 133.3, 133.4, 133.8, 134.9, 135.0, 146.3, 146.4, 146.9, 158.5, 157.2, 159.3, 168.3, 169.6, 169.9. Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -45.22. Масс-спектр (МВЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1395.5 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1417.4 (72) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 57.81; Н 7.52; N 8.01; S 8.52; Si 1.30.  $\text{C}_{70}\text{H}_{110}\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}_4\text{Si}$ . Вычислено, %: С 60.22; Н 7.94; N 8.03; S 9.19; Si 2.01.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'- $\gamma$ -уреидопропилтриэтоксисилл]-**

**2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арена (12) (конус).** Выход 0.33 г (55%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 78–82°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3328 (NH), 2962, 1652 (C=O), 1265 (C–O–C), 1030 (Si–O), 1079, 760. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.63–0.67 м (2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.21–1.25 м [45H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ], 1.52–1.60 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.73–1.76 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85–1.90 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.29 с [12H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.34 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.49–2.52 м (6H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.37–3.42 м [4H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ ], 3.79–3.85 м (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.18 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.59–4.63 м [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 4.79–4.83 м [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 5.85–5.91 м [2H,  $\text{NHС}(\text{O})\text{NH}$ ], 5.99–6.34 м [1H,  $\text{NHС}(\text{O})\text{NH}$ ], 7.40 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.4 Гц), 7.50 д (2H, ArH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.4 Гц), 7.59 с (2H, ArH), 7.64 с (2H, ArH), 8.47 уш.с. (3H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.4, 18.4, 24.8, 26.4, 31.3, 33.4, 38.0, 41.1, 45.6, 47.0, 58.4, 58.7, 66.2, 67.2, 114.9, 115.0, 123.6, 124.0, 142.8, 143.5, 160.7, 160.8, 163.9, 168.6. Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -45.5. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1437.8 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1459.8 (65) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 60.90; Н 8.13; N 6.93; S 8.11; Si 1.56.  $\text{C}_{73}\text{H}_{116}\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}_4\text{Si}$ . Вычислено, %: С 60.97; Н 8.13; N 7.79; S 8.92; Si 1.95.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'- $\gamma$ -уреидопропилтриэтоксисилл]-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арена (13) (конус).** Выход 0.26 г (51%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 80°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3316 (NH), 2965, 1644 (C=O), 1264 (C–O–C), 1077 (Si–), 953. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.60–0.65 м (2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.86–0.92 м [9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 0.97–1.05 м [26H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ], 1.17–1.28 м [27H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ], 1.58–1.67 м (8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.45–2.59 м (6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.11–3.16 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.26–3.39 м (8H,  $\text{NHCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.76–3.82 м (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.98–4.19 м [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 4.64 с [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ], 5.04 д [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  15.2 Гц], 5.49 д [2H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  16.1 Гц], 5.99–6.05 м [1H,  $\text{NHС}(\text{O})\text{NH}$ ], 6.12–6.26 м [1H,  $\text{NHС}(\text{O})\text{NH}$ ], 6.92 с (2H, ArH), 7.10 с (2H, ArH), 7.61 с (4H, ArH), 8.06 уш.с (2H, NH), 8.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.3, 13.4, 24.8, 18.4, 30.3, 31.3, 33.4, 38.0, 45.6, 49.9, 58.4, 60.7, 66.2, 76.4, 114.9, 124.0, 143.5, 157.6, 163.9, 168.6. Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -45.18. Масс-

спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1523.6 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 1545.6 (46) [ $M + Na$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 61.02, Н 8.41; N 7.36; S 8.25; Si 1.80.  $C_{79}H_{128}N_8O_{11}S_4Si$ . Вычислено, %: С 62.33; Н 8.48; N 7.36; S 8.43; Si 1.84.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбаомилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (14) (конус).** Выход 0.35 г (67%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 81°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330 (NH), 2962, 1668 (C=O), 1191 (C–O–C), 1092 (Si–O), 1023, 781. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.62–0.66 м (2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.97 с [9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.07 с [9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.26 с [18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C], 1.17–1.20 м (9H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55–1.64 м (8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2.19 уш.с [18H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.15–3.54 м (8H, NHCH<sub>2</sub>), 3.75–3.84 м (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.67 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 5.17 д (2H, OCH<sub>2</sub>, АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 15.4 Гц), 5.36 д (2H, OCH<sub>2</sub>, АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 15.4 Гц), 5.96 т [1H, NHС(O)NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц], 6.16 т [1H, NHС(O)NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Гц], 6.97 с (2H, ArH), 7.10 с (2H, ArH), 7.58 с (4H, ArH), 8.08 т (2H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 8.35 т (1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 9.13, 16.48, 22.60, 23.86, 26.38, 26.73, 31.44, 35.23, 37.72, 38.42, 40.57, 41.09, 45.55, 57.48, 59.02, 59.38, 69.48, 69.70, 81.06, 133.49, 134.63, 135.34, 135.64, 144.66, 151.68, 151.94, 159.12, 169.75, 210.85. Спектр ЯМР <sup>29</sup>Si (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: –45.9. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 1395.3 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.77; Н 7.37; N 8.01; S 8.52; Si 1.80.  $C_{70}H_{110}N_8O_{11}S_4Si$ . Вычислено, %: С 60.22; Н 7.94; N 8.03; S 9.19; Si 2.01.

**Общая методика модификации поверхности частиц диоксида кремния органотриалкоксисилильными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена 9–14 (конус, 1,3-альтернат).** 0.04 г тиакаликсарена 9–14 диспергировали в 5 мл ледяной уксусной кислоты при ультразвуковой обработке, затем добавляли в раствор 0.4 г нанопорошка диоксида кремния [Sigma-Aldrich, 12 нм, площадь поверхности составляет 175–225 м<sup>2</sup>/г (ВЕТ)], растворенного в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Коллоидную суспензию диспергировали в ультразвуковой ванне в течение 1 ч. Далее коллоидную суспензию промывали изопропиловым спиртом (3×30 мл). Изопропиловый спирт отделя-

ли от частиц центрифугированием. Полученный влажный порошок диспергировали в 10 мл изопропилового спирта при ультразвуковой обработке. Полученный коллоидный раствор исследовали методом динамического светорассеяния и просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии. Далее органический слой выпаривали, остаток сушили в вакууме при пониженном давлении.

**Частицы диоксида кремния 15, модифицированные 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27-трис[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбаомилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (9) (1,3-альтернат).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1068 (Si–O–Si). Найдено, %: С 5.21; Н 3.47; N 2.08; S 0.98; Si 40.54, для частиц, содержащих 8.1% (согласно данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена 9.

**Частицы диоксида кремния 16, модифицированные 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27-трис[N-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбаомилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (10) (1,3-альтернат).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1062 (Si–O–Si). Найдено, %: С 6.31; Н 2.84; N 0.48; S 2.68; Si 42.46, для частиц, содержащих 5.7% (согласно данным ТГ/ДСК анализа) тиакаликсарена 10.

**Частицы диоксида кремния 17, модифицированные 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27-трис[N-(2',2'-диметиламиноэтил)карбаомилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (11) (1,3-альтернат).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1071 (Si–O–Si). Найдено, %: С 5.21; Н 3.13; N 2.08; S 0.98; Si 40.54, для частиц, содержащих 6.7% (согласно данным ТГ/ДСК анализа) тиакаликсарена 11.

**Частицы диоксида кремния 18, модифицированные 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27-трис[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбаомилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (12) (конус).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1067 (Si–O–Si), 813, 462. Найдено, %: С 2.82; Н 3.13; N 0.30; Si 44.35, для частиц, содержащих 6.6% (согласно данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена 12.

**Частицы диоксида кремния 19, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'- $\gamma$ -уреидопропилтриэтоксисиллил]-2,8,14,20-тетра-*тиакаликс*[4]арена (13) (*конус*).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1062 (Si–O–Si), 807, 461. Найдено, %: С 6.46; Н 2.56; N 0.30; Si 44.32, для частиц, содержащих 4.7% (согласно данным ТГ/ДСК анализа) *тиакаликсарена* 13.

**Частицы диоксида кремния 20, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)карбамоилметокси]-28-[2'- $\gamma$ -уреидопропилтриэтоксисиллил]-2,8,14,20-тетра-*тиакаликс*[4]арен (14) (*конус*).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1063 (Si–O–Si), 810, 454. Найдено, %: С 3.61; Н 3.13; N 0.35; Si 41.64, для частиц, содержащих 6.9% (согласно данным ТГ/ДСК/МС анализа) *тиакаликсарена* 14.

**Спектрофотометрические измерения.** Концентрацию раствора ДНК тимуса телят определяли с использованием молярного коэффициента поглощения  $\epsilon_{260}$   $6600 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ . Концентрацию раствора ДНК лосося определяли с использованием формулы  $\text{Mg} \times \text{m}/\text{V}$   $\text{моль}/\text{мл}$ . Чистоту ДНК проверяли путем определения отношения поглощения  $A_{260}/A_{280}$ , которое составило более 1.9, что указывает на то, что ДНК была достаточно свободной от белка. Растворы готовили с использованием водного буфера (10 мМ Трис-НСl, 100 мМ NaCl, рН 6.5). Спектры соединения, ДНК и их смеси измеряли в диапазоне длин волн 200–400 нм.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые тетразамещенные по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие один триэтоксисилильный фрагмент и три амидные и третичные аминогруппы, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* и получены на их основе новые гибридные органо-неорганические наночастицы. Показано, что образование агрегатов частиц в растворе зависит от конфигурации макроцикла. В случае стереоизомеров *1,3-альтернат* в уксусной кислоте образуются с мономодальным распределением органосиликатные наночастицы (18 нм). Для стереоизомеров *конус*, у которых липофильные *трет*-бутильные группы направлены наружу, характерно слипание частиц вследствие

гидрофобного эффекта в воде. Было выявлено, что частицы, модифицированные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренами 12–14 в конфигурации *конус*, селективно взаимодействуют с ДНК из молок лосося. Также было установлено, что частицы 16, модифицированные тиакаликс[4]ареном 10 в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащим на нижней ободке *N,N*-диэтиламинопропильные фрагменты, способны к результативному взаимодействию с модельной ДНК из тимуса телят по сравнению с остальными аминами.

На взаимодействие с модельными ДНК влияет конфигурация макроциклов и длина линкера. В связи с этим потенциальный спектр применения подобных соединений весьма широк: они могут использоваться как для оценки количественных и качественных изменений структуры нуклеиновых кислот при различных физиологических состояниях организма, так и для тестирования компонентов окружающей среды. Также они могут применяться в качестве векторов, специфичных к определенным фрагментам ДНК, и непосредственно в качестве лекарственных препаратов.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке 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

Шурпик Дмитрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-6533>

Шурпик Рамиля Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4982-5962>

Герасимов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-9724>

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bagwe R.P., Hilliard L.R., Tan, W. *Langmuir*. **2006**, *22*, 4357–4362. doi 10.1021/la052797j
2. Santra S., Zhang P., Wang K., Tapeç R., Tan W. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 4988–4993. doi 10.1021/ac010406+
3. Kuzin Y., Kappo D., Porfireva A., Shurpik D., Stoikov I., Evtugyn G., Hianik, T. *Sensors*. **2018**, *18*, 3489. doi 10.3390/s18103489
4. Stoikova E.E., Sorvin M.I., Shurpik D.N., Budnikov H.C., Stoikov I.I., Evtugyn, G.A. *Electroanalysis*. **2015**, *27*, 440–449. doi 10.1002/elan.201400494
5. Monger B.C., Landry M.R. *Appl. Environ. Microbiol.* **1993**, *59*, 905–911. doi 10.1128/aem.59.3.905-911.1993
6. Zhang Y., Tu J., Wang D., Zhu H., Maity S.K., Qu X., Bogaert B., Pei H., Zhang, H. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1703658. doi 10.1002/adma.201703658
7. Pjura P.E., Grzeskowiak K., Dickerson R.E. *J. Mol. Biol.* **1987**, *197*, 257–271. doi 10.1016/0022-2836(87)90123-9
8. Wilson W.D., Tanious F.A., Barton H.J., Jones R.L., Fox K., Wydra R.L., Strekowski L. *Biochemistry*. **1990**, *29*, 8452–8461. doi 10.1021/bi00488a036
9. Martin R.F., Denison L. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1992**, *23*, 579–584. doi 10.1016/0360-3016(92)90014-9
10. Hasanzadeh M., Pournaghi-Azar M.H., Shadjou N., Jouyban A. *J. Anal. Chem.* **2016**, *71*, 386–395. doi 10.1134/S106193481602009X
11. Sivasankarapillai V.S., Pillai A.M., Rahdar A., Sobha A.P., Das S.S., Mitropoulos A.C., Mokarra M.H., Kyzas G.Z. *Nanomaterials*. **2020**, *10*, 852. doi 10.3390/nano10050852
12. Wang Y., Sun S., Zhang Z., Shi, D. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1705660. doi 10.1002/adma.201705660
13. Xu S., Lu H., Zheng X., Chen L. *J. Mater. Chem. C*. **2013**, *1*, 4406–4422 doi 10.1039/C3TC30496E
14. Rosenholm J.M., Sahlgren C., Lindén M. *Nanoscale*. **2010**, *2*, 1870–1883. doi 10.1039/C0NR00156B
15. Larsericsdotter H., Oscarsson S., Buijs J. *J. Colloid Interface Sci.* **2001**, *237*, 98–103. doi 10.1006/jcis.2001.7485
16. Kesse S., Boakye-Yiadom K.O., Ochete B.O., Opoku-Damoah Y., Akhtar F., Filli M.S., Farooq M.A., Aquib M., Mily B.J.M., Murtaza G., Wang B. *Pharmaceutics*. **2019**, *11*, 77. doi 10.3390/pharmaceutics11020077
17. Амирханов Р.Н., Зарьтгова В.Ф., Зенкова М.А. *Усп. хим.* **2017**, *86*, 113–127. [Amirkhanov R.N., Zarytova V.F., Zenkova, M.A. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 113.] doi 10.1070/RCR4604/meta
18. Li J., Wang Y., Zhu Y., Oupický, D. *J. Control. Release*. **2013**, *172*, 589–600. doi 10.1016/j.jconrel.2013.04.010
19. Järver P., O'Donovan L., Gait M.J. *Nucleic. Acid. Ther.* **2014**, *24*, 37–47. doi 10.1089/nat.2013.0454
20. Lebleu B., Moulton H.M., Abes R., Ivanova G.D., Abes S., Stein D.A., Iversen P.L., Arzumanov A.A., Gait M.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 517–529. doi 10.1016/j.addr.2007.09.002
21. Torres A.G., Threlfall R.N., Gait M.J. *Artif. DNA PNA XNA*. **2011**, *2*, 71–78. doi 10.4161/adna.17731
22. Han L., Zhao J., Zhang X., Cao W., Hu X., Zou G., Duan X., Liang X. *J. ACS Nano*. **2012**, *6*, 7340–7351. doi 10.1021/nn3024688
23. Тараховский Ю.С. *Биохимия*. **2009**, *74*, 1589–1602. [Tarakhovsky Y.S. *Biochemistry*. **2009**, *74*, 1293–1304.] doi 10.1134/S0006297909120013
24. Saito Y., Kawakami S., Yabe Y., Yamashita F., Hashida M. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 1986–1990. doi 10.1248/bpb.29.1986
25. Pelisek J., Gaedtke L., DeRouchey J., Walker G.F., Nikol S., Wagner E. *J. Gene Med.* **2006**, *8*, 186–197. doi 10.1002/jgm.836
26. Якимова Л.С., Зиятдинова Р.В., Евтюгин В.Г., Ризванов И.Х., Стойков, И.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *4*, 1053–1060. [Yakimova L.S., Ziatdinova R.V., Evtugyn V.G., Rizvanov I.K., Stoikov I.I. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 1053–1060.] doi 10.1007/s11172-016-1412-1
27. Stoikov I.I., Galukhin A.V., Zaikov E.N., Antipin I.S. *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 193. doi 10.1016/j.mencom.2009.07.006
28. Kubasov A.S., Turishev E.S., Golubev A.V., Bykov A.Y., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. *Inorganica Chim. Acta*. **2020**, *507*, 119589. doi 10.1016/j.ica.2020.119589
29. Luo D., Han E., Belcheva N., Saltzman W.M. *J. Control. Release*. **2004**, *95*, 333–341. doi 10.1016/j.jconrel.2003.11.019
30. Ukhatskaya E.V., Kurkov S.V., Matthews S.E., Loftsson T. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 3485–3512. doi 10.1002/jps.23681
31. Hu W., Blecking C., Kralj M., Šuman L., Piantanida I., Schrader T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3589–3597. doi 10.1002/chem.201100634
32. Cleaves II H.J., Crapster-Pregont E., Jonsson C.M., Jonsson C.L., Sverjensky D.A., Hazen R.A. *Chemosphere*. **2011**, *83*, 1560–1567. doi 10.1016/j.chemosphere.2011.01.023

# Modification of Silicon Dioxide with Variously Substituted Aminothiocalix[4]arenes Organic-inorganic Nanoparticles for Nucleic Acid Binding

R. V. Shurpik, D. N. Shurpik\*, A. V. Gerasimov, and I. I. Stoikov\*\*

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

*\*e-mail: dnshurpik@mail.ru*

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

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

A number of new *p-tert*-butylthiocalix[4]arenes containing one triethoxysilyl fragment and tertiary amino groups in the *cone* and *1,3-alternate* configurations have been synthesized. New hybrid organo-inorganic silica dioxide nanoparticles with fragments of *p-tert*-butylthiocalix[4]arenes have been obtained. It has been shown that nanoparticles formed from *p-tert*-butylthiocalix[4]arenes in the *cone* and SiO<sub>2</sub> conformations selectively interact with salmon milt DNA. SiO<sub>2</sub>/*p-tert*-butyl-thiocalix[4]arene nanoparticles in the *1,3-alternate* conformation containing *N,N*-diethylaminopropyl fragments can interact with model calf thymus DNA. The resulting hybrid materials can be used in medicine for the transport of nucleic acids.

**Keywords:** *p-tert*-butylthiocalix[4]arene, calf thymus DNA, salmon milt DNA, silicon dioxide, nanoparticles, NMR, association