

УДК 547.639.5

СИНТЕЗ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЛЬБУМИНОМ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФОБЕТАИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *n*-трет-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА

© 2022 г. Л. С. Якимова*, А. Ф. Кунафина, П. Л. Падня, И. И. Стойков**

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

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

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

Поступила в редакцию 31.05.2022 г.

После доработки 22.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

Взаимодействием *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих терминальные *N,N*-диметильные фрагменты, с 1,4-бутансультоном синтезированы с хорошими выходами сульфобетаиновые производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена. Установлено влияние стереоизомерной формы макроциклической платформы (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) на их реакционную способность. Для синтезированных макроциклов исследована способность образовывать стабильные наноразмерные ассоциаты с модельным белком сывороточным альбумином человека. Обнаружено, что стереоизомер *частичный конус* повышает термическую стабильность модельного белка.

Ключевые слова: макроциклы, *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен, сульфобетаины, самосборка, альбумин

DOI: 10.31857/S0514749222080110, **EDN:** IQURES

ВВЕДЕНИЕ

Бетаины представляют собой гидрофильные молекулы, которые при этом могут проявлять свойства амфифилов и образовывать различные типы ассоциатов (мицеллы, ламеллы, бислои и т.п.) [1–3]. Они содержат одновременно как положительно, так и отрицательно заряженные ионные центры, при этом оставаясь нейтральными молекулами, и поэтому являются перспективными веществами в различных областях применения. Так, они являются неопасными для кожи и глаз, проявляют низкую токсичность, у них отличная водорастворимость, широкий изоэлектрический диапазон, высокая стабильность пены и стойкость к жесткой воде [4, 5]. Материалы, содержащие бетаиновые фрагменты, устойчивы в широком

диапазоне pH, к воздействию коагулянтов [6]. Полимеры, содержащие бетаиновые фрагменты, могут повышать эффективность терапевтических белков, а конъюгаты на их основе способствуют повышению стабильности белков [7]. Однако существует проблема доставки таких белков, потому что многие наноматериалы, такие как диоксид кремния и некоторые полимеры, по своей природе несовместимы с белками и это приводит к их агрегации. Конформационные изменения и агрегация белка во время его инкапсуляции и высвобождения считаются одной из наиболее важных проблем для устойчивой доставки белка [8].

Применение широко известного макроцикла, тиакаликс[4]арена [9], в качестве платформы для модификации сульфобетаиновыми фрагментами

с целью повышения стабильности белковых препаратов открывает новые перспективы. Благодаря синтетической доступности трех стереоизомерных форм (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*) тиакаликсареновой платформы реализуется различное пространственное расположение функциональных групп, ответственных за селективное связывание как с низкомолекулярными, так и с высокомолекулярными субстратами (белки, ДНК) [10–12]. Высокогидрофильные свойства бетаиновых молекул [13] в совокупности с гидрофобным макроциклическим фрагментом могут обеспечить синергизм воздействия на стабильность белковых молекул, потому что сворачивание белка в основном обусловлено гидрофобными и электростатическими взаимодействиями, водородными связями, а различные стереоизомеры позволяют управлять самосборкой белка.

В настоящей работе представлен подход к синтезу новых тетразамещенных водорастворимых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих сульфобетаиновые фрагменты, проведена оценка влияния стереоизомерной формы макроциклической платформы (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) на реакционную способность их предшественников с 1,4-бутансультоном. Дополнительно для целевых соединений исследована их способность образовывать стабильные наноразмерные ассоциаты с модельным белком – сывороточным альбумином человека. Выявлено, как добавление макроциклов, содержащих сульфобетаиновые фрагменты, находящихся в разных стереоизомерных формах, может влиять на термическую стабильность модельного белка. Представленное исследование направлено на получение веществ, которые могут защитить структуру белка и сохранить его свойства в биологических условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аминолизом *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов 1–3, тетразамещенных по нижнему ободу сложнэфирными фрагментами в стереоизомерных формах *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*, *N,N*-диметилпропан-1,3-диамином были получены тетразамещенные производные тиакаликс[4]арена 4–6, содержащие третичные аминогруппы [14] – предшественники для синтеза суль-

фобетаиновых макроциклических соединений (схема 1).

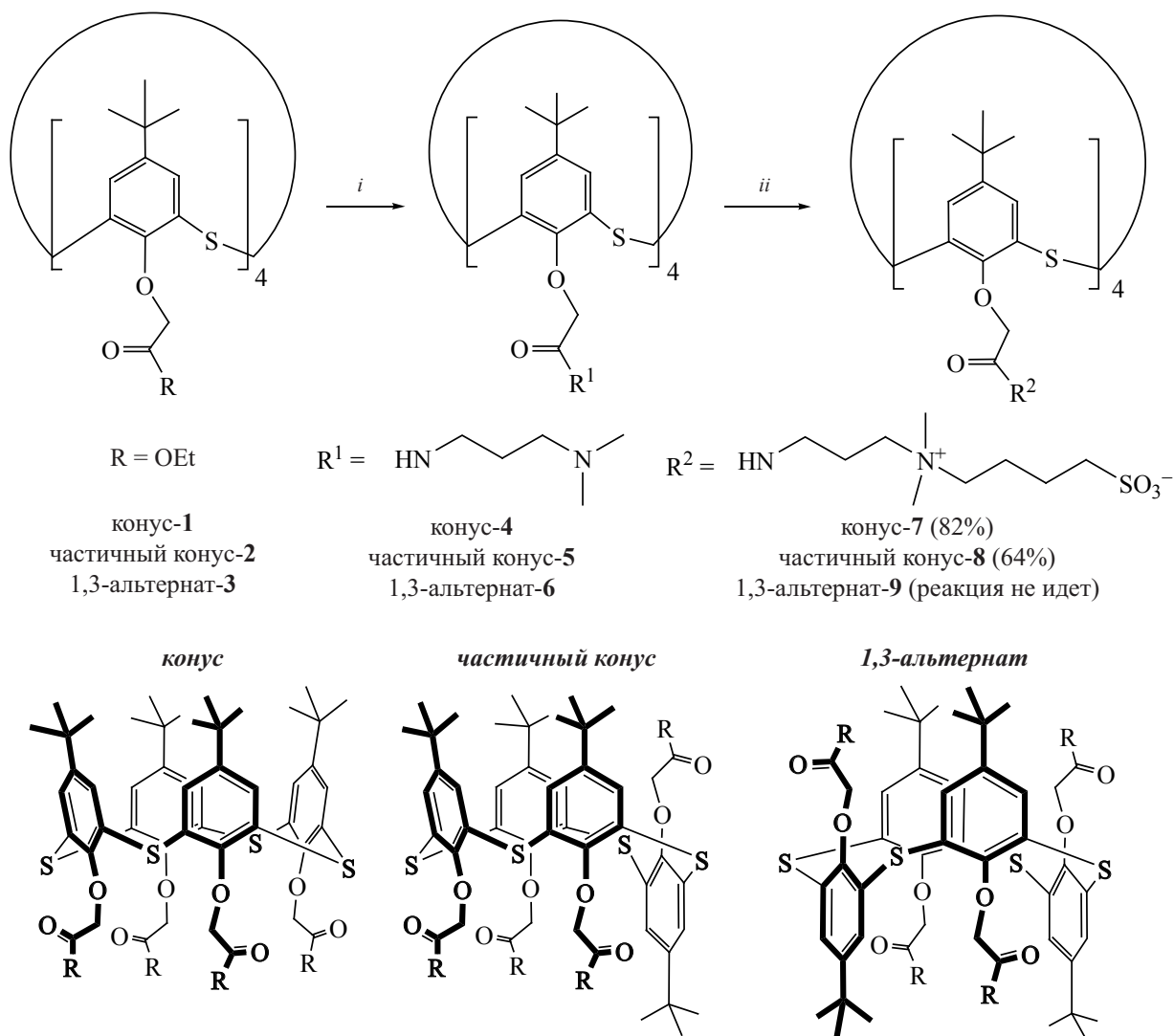
Ранее нами было показано, что реакция нуклеофильного замещения при третичном атоме азота в макроциклах 4–6 с 1,3-пропансультоном протекает с хорошими выходами для всех трех стереоизомеров в ацетонитриле при кипячении в течение 72 ч [15]. Однако в аналогичных условиях получить продукты реакции макроциклов 4–6 с 1,4-бутансультоном не удалось ни для одного стереоизомера. Учитывая меньшую реакционную способность наименее напряженного шестичленного цикла 1,4-бутансультона по сравнению с пятичленным 1,3-пропансультоном, было решено провести реакцию в более жестких условиях, повысив температуру проведения синтеза заменой растворителя ацетонитрила на более высоко кипящий – диметилформамид (ДМФА). При изменении условий протекания реакции с выходом 82% был выделен продукт 7. В спектре ЯМР ¹H макроцикла 7 сигналы протонов *трет*-бутильных групп, оксиметиленовых и ароматических фрагментов и метильных групп при атоме азота проявляются в виде синглетов при 1.08, 4.84 и 7.41 и 3.02 м.д. соответственно. Сигналы протонов амидной группы наблюдаются в виде уширенного триплета при 8.51 м.д.; сигналы протонов остальных метиленовых групп проявляются в виде мультиплетов области 1.63–2.52 и 3.29–3.35 м.д.

По аналогичной методике, но с более трудоемкой разработкой реакционной смеси, был получен тетразамещенный *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арен 8, содержащий сульфобетаиновые фрагменты, в стереоизомерной форме *частичный конус* с выходом 64%. Химические сдвиги, интегральные интенсивности и мультиплетность сигналов протонов подтверждают структуру, приписанную продукту 8.

Успешное получение макроциклов 7 и 8 позволило нам перейти к более стериически затрудненному соединению, а именно к *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арену 6, содержащему терминальные *N,N*-диметиламинные фрагменты, в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*.

Реакцию между 1,4-бутансультоном и макроциклом 6 также проводили в ДМФА при кипячении. К сожалению, получить целевой продукт в

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, *N,N*-диметилпропан-1,3-диамин, толуол/метанол, кипячение;
ii, 1,4-бутансульфон, ДМФА, кипячение.

стереоизомерной форме *1,3-альтернат* получить не удалось, несмотря на варьирование мольных соотношений исходных реагентов (1:4, 1:16 и 1:20 моль макроцикла/моль сульфата), продолжительности реакции (72, 108 ч) и природы растворителей (ацетонитрил, ТГФ и ДМФА). При этом стоит отметить, что, используя в качестве реагента 1,3-пропансульфон, нам удалось получить *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арен, содержащий сульфобетаиновые фрагменты, в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* [15]. Очевидно, что кроме влияния реакционной способности сульфонов на протекание данной реакции, немаловажную роль играет стерическая загруженность реакционных

центров макроцикла **6**, в качестве которых выступают третичные атомы азота. Последняя вызвана сближенностью терминальных фрагментов на нижнем (*N,N*-диметиламиновые фрагменты) и на верхнем (*трет*-бутильные группы) ободах. Таким образом, на реакционную способность макроциклов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* влияют сразу два фактора: активность реагента, обусловленная степенью напряженности цикла (пяти- и шестичленный), и стерическая загруженность неподеленных электронных пар третичного атома азота. Нахождение макроциклов **4** и **5** в стереоизомерной форме *конус* и *частичный конус* нивелирует влияние последнего.

Известно, что вещества и материалы, содержащие бетаиновые фрагменты, могут повышать эффективность применения терапевтических белков, а также повышать их стабильность [7]. В качестве модельного белка в настоящей работе был выбран сывороточный альбумин человека. Синтезированные сульфобетаиновые макроциклы **7** и **8** в стереоизомерных формах *конус* и *частичный конус* были исследованы на способность стабилизировать мономерную форму сывороточного альбумина человека (ЧСА), которая является наиболее терапевтически активной [16], при варьировании температуры среды. Так, методом динамического рассеяния света (ДСР) при температуре 25°C было показано, что раствор ЧСА при концентрации 1×10^{-4} М в фосфатном буфере представляет собой монодисперсную коллоидную систему (PDI = 0.22) с размером ассоциатов 6.8 ± 0.2 нм. При повышении температуры до 37°C происходит увеличение размеров ассоциатов до 8.8 ± 0.1 нм, низкая полидисперсность системы при этом сохраняется (PDI = 0.20). Очевидно, это связано с переходом мономерной формы альбумина в его димер, диаметр частиц которого согласно квантово-химическим расчетам соответствует 8.68 ± 0.01 нм [17]. Макроциклы **7** и **8** при растворении их в фосфатном буфере при pH 7.4 во всем ди-

апазоне концентраций (от 1×10^{-6} М до 1×10^{-4} М) представляли собой полидисперсные коллоидные растворы с PDI > 0.70. При добавлении к раствору макроцикла **8** в стереоизомерной форме *частичный конус* раствора ЧСА размер ассоциатов белок/макроцикл (6.9 ± 0.1 нм) практически не изменяется по сравнению с системой в отсутствие макроцикла (6.8 ± 0.2 нм), причем доля мономерной формы альбумина составляет 97% (см. таблицу). Напротив, макроцикл **7** в стереоизомерной форме *конус* приводит к образованию преимущественно димеров альбумина с гидродинамическим диаметром 8.1 ± 0.2 нм, при этом в растворе содержится 23% более крупных агрегатов. С понижением концентрации исходных растворов (макроциклов **7** и **8**, а также ЧСА) наблюдается увеличение доли более крупных агрегатов, которые по всей видимости образованы разными формами ЧСА (димерами, тетрамерами, гексамерами и т.д.).

При 37°C многие терапевтические белки очень склонны к агрегации [18,19], что может вызывать нежелательные иммунные реакции. Поэтому стабильность белковых ассоциатов **7/ЧСА** и **8/ЧСА** была исследована при температуре 37°C, близкой к температуре тела человека (см. таблицу). Методом ДСР было показано, что при concentra-

Размеры агрегатов (гидродинамические диаметры частиц d , нм), индекс полидисперсности (PDI), S (площадь пика, %), исходя из размерного распределения частиц по интенсивности, образованных в результате ассоциации макроциклов **7** и **8** в буфере в присутствии ЧСА при различных температурах

| c , моль/л | 7+ЧСА 25°C | | 7+ЧСА 37°C | | 8+ЧСА 25°C | | 8+ЧСА 37°C | |
|----------------------|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|--|-----------------|--|
| | PDI | d , нм S, % | PDI | d , нм S, % | PDI | d , нм S, % | PDI | d , нм S, % |
| 1×10^{-4} М | 0.31 ± 0.01 | 8.1 ± 0.2 (77%) 280 ± 52 (23%) | 0.21 ± 0.02 | 7.8 ± 0.1 (80%) 238 ± 27 (20%) | 0.16 ± 0.01 | 6.9 ± 0.1 (97%) 134 ± 48 (3%) | 0.20 ± 0.01 | 7.5 ± 0.1 (96%) 109 ± 68 (4%) |
| 1×10^{-5} М | 0.37 ± 0.01 | 8.4 ± 0.3 (76%) 254 ± 21 (24%) | 0.31 ± 0.10 | 7.6 ± 0.3 (74%) 158 ± 31 (26%) | 0.29 ± 0.03 | 6.9 ± 0.2 (85%) 357 ± 120 (15%) | 0.30 ± 0.05 | 8.1 ± 0.3 (84%) 247 ± 143 (16%) |
| 1×10^{-6} М | 0.39 ± 0.12 | 8.7 ± 0.6 (48%) 254 ± 21 (52%) | 0.46 ± 0.12 | 8.0 ± 0.8 (46%) 368 ± 62 (54%) | 0.36 ± 0.11 | 6.0 ± 0.4 (37%) 198 ± 5 (63%) | a | a |

^a Система полидисперсна PDI > 0.70

ции макроцикла 1×10^{-4} М с увеличением температуры с 25°C до 37°C гидродинамический радиус и полидисперсность практически не меняются для системы **8**/ЧСА, что свидетельствует о сохранении исходной конформации белка и способности данного макроцикла **8** выполнять роль стабилизирующего агента для сывороточных альбуминов, которая имеет важное значение для устойчивой доставки белка. Макроцикл **7** напротив оказался неэффективной в стабилизации альбумина молекулой. Очевидно, определяющую роль здесь играет стереоизомерная форма макроциклической платформы и определенное пространственное расположение функциональных групп (амидных, сульфобетаиновых), которые приводят к формированию различных типов ассоциатов, строение которых и определяет эффективность в стабилизации белка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 (США) на рабочей частоте 400.1 и 100.6 МГц соответственно. Химические сдвиги протонов определялись относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (дейтерохлороформ- d_1 , ДМСО- d_6). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C использовались гетероядерные 2D методики ^1H - ^{13}C HSQC на спектрометре Bruker Avance 400 (США). Концентрация анализируемых растворов составляла 3–5% (по массе).

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 записывали на спектрометре Bruker Ultraflex III MALDI-TOF (Германия). В качестве матриц были использованы *n*-нитроанилин, 2,5-дигидроксibenзойная кислота. Масс-спектры высокого разрешения (ESI) получали на квадрупольном времяпролетном (*t*, qTOF) масс-спектрометре AB Sciex Triple TOF 5600 (Сингапур) с использованием источника турбоионного распыления (распылитель газа азот, положительная поляризация ионизации, напряжение на игле 5500 В). Запись спектров проводилась в режиме «TOF MS»

с энергией столкновения 10 эВ, потенциалом декластеризации 100 эВ и разрешением более 30000 по полной ширине-полувысоте. Образцы с концентрацией аналита 5 мкмоль/л готовили растворением анализируемых соединений в воде.

Элементный анализ кристаллических образцов был выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 Series II (США).

Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике Voetius (Германия).

Соединения **1–3** были синтезированы по литературной методике [20].

Соединения **4–6** были синтезированы по литературной методике [14].

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис({N-[3',3'-диметил-3'-(4''-сульфонатобутил)аммонийпропил}-карбаомилметокси)-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен в стереоизомерной форме *конус* (**7**). К соединению **4** (*конус*) (0.20 г, 0.16 ммоль) добавили 15 мл растворителя ДМФА, а затем эквимолярное количество (0.64 ммоль) 1,4-бутансультона. Реакционную смесь кипятили в течение 72 ч. Затем растворитель удалили с помощью роторного испарителя. Выход 0.18 г (82%), т.пл. 290°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.07 с [36H , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.60–1.66 м (8H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$), 1.73–1.83 м (8H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$), 1.88–1.98 м (8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.52–2.53 м (8H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$), 3.01 с [24H , $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+$], 3.27–3.30 м (8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.34–3.36 м (8H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$), 3.36–3.37 м (8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.84 с (8H, OCH_2CO), 7.40 с (8H, ArH), 8.51 уш.т (4H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.20, 22.64, 22.86, 31.20, 34.45, 36.05, 50.67, 50.74, 61.28, 62.84, 74.43, 128.58, 134.97, 147.27, 158.26, 168.84. Вычислено, %: С 54.99; Н 7.47; N 6.11; S 13.98. $\text{C}_{84}\text{H}_{136}\text{N}_8\text{O}_{20}\text{S}_8$. Найдено, %: С 55.00; Н 7.38; N 6.23; S 14.03. Масс-спектр (MALDI), m/z : 1832.8 $[M]^+$. $[M]^+$ 1832.7.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис({N-[3',3'-диметил-3'-(4''-сульфонатобутил)аммонийпропил}-карбаомилметокси)-2,8,14,20-тетрагидрокаликс[4]арен в стереоизомерной форме *частичный конус* (**8**). К соединению **5** (*частичный конус*) (0.20 г, 0.16 ммоль)

добавили 15 мл растворителя ДМФА, а затем эквивалентное количество (0.64 ммоль) 1,4-бутансульфона. Реакционную смесь кипятили в течение 40 ч. После образования продукта реакции в виде осадка белого цвета его отфильтровали на воронке Шотта (пор 40). Далее осадок отмывали от остатков растворителя ДМФА в ацетоне при кипячении в течение 12 ч. После того как осадок отфильтровали на воронке Шотта (пор 40), сухой продукт реакции высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора. Выход 0.18 г (64%), т.пл. 225°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3429 (NH), 2964, 1663 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 с [18H, (CH₃)₃C], 1.30 с [9H, (CH₃)₃C], 1.31 с [9H, (CH₃)₃C], 1.54–1.65 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻), 1.69–1.78 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻), 1.84–1.95 м (8H, NCH₂CH₂CH₂NH), 2.07–2.09 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻), 2.44–2.47 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻), 2.98–3.01 м [24H, (CH₃)₂N⁺], 3.14–3.21 м (8H, NCH₂CH₂CH₂NH), 3.25–3.32 м (8H, NCH₂CH₂CH₂NH), 4.43 д (2H, OCH₂CO, J 13.6 Гц), 4.48 с (2H, OCH₂CO), 4.58 с (2H, OCH₂CO), 4.82 д (2H, OCH₂CO, J 13.6 Гц), 7.60–7.62 м (2H, ArH), 7.70 с (4H, ArH), 7.78 с (2H, ArH), 8.35 с (2H, CONH), 8.47 с (2H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.86, 22.17, 30.78, 31.07, 33.86, 35.67, 50.24, 60.84, 62.63, 62.84, 126.25, 126.83, 127.69, 128.18, 133.89, 135.54, 145.60, 146.54, 157.33, 167.29, 167.94, 168.74. Масс-спектр (ESI), m/z : 917.3664 [$M + 2\text{H}$]²⁺, 939.3488 [$M + 2\text{Na}$]²⁺, 633.8948 [$M + 3\text{Na}$]³⁺, 619.2401 [$M + \text{Na} + 2\text{H}$]³⁺. Найдено, %: C 54.99; H 7.42; N 6.13; S 13.99. C₈₄H₁₃₆N₈O₂₀S₈. Вычислено, %: C 55.00; H 7.47; N 6.11; S 13.98.

Определение гидродинамического размера частиц методом ДСР. Размерное распределение частиц по интенсивности, объему, количеству и индекс полидисперсности в растворе определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе размеров наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) при температуре 25°C, угол детектирования рассеянного света – 173° в кварцевых кюветах, лазер 4 мВ He-Ne, длина волны – 633 нм. Ошибка определения размеров менее 2%. Обработка результатов проводилась с помощью программы DTS (программное обеспечение Dispersion Technology Software 4.20).

Для приготовления растворов использовали 0.1 М фосфатный буфер с pH 7.4 (0.0027 М KCl и 0.137 М NaCl). В ходе эксперимента концентрации *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов **7** и **8**, а также растворов ЧСА варьировались от 1×10^{-4} до 1×10^{-6} М. Самосборка макроциклов **7** и **8** в присутствии ЧСА была исследована при их мольном соотношении 1:1. Растворы выдерживали в течение 1 ч, а затем проводили измерение размеров образующихся частиц при температурах 25°C и 37°C. Эксперименты проводили для каждого раствора в трех повторностях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы с хорошими выходами тетразамещенные водорастворимые производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащие сульфобетаиновые фрагменты. Структура синтезированных соединений полностью охарактеризована комплексом физических методов (ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), индивидуальность – измерением температуры плавления, а состав – элементным анализом. Проведена оценка влияния стереоизомерной формы макроциклической платформы (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) на реакционную способность их предшественников с 1,4-бутансульфом. Показано, что на реакционную способность макроциклов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* влияют сразу два фактора: активность реагента, обусловленная степенью напряженности цикла (пяти- и шестичленный), и стерическая загруженность неподеленных электронных пар третичного атома азота. Нахождение макроциклов в стереоизомерных формах *конус* и *частичный конус* нивелирует влияние последнего. Методами динамического рассеяния света для синтезированных соединений исследована их способность образовывать стабильные наноразмерные ассоциаты с модельным белком – сывороточным альбумином человека. Обнаружена селективность при самосборке с биополимерами. Только в случае систем *частичный конус*/ЧСА происходит образование монодисперсной системы с размером ассоциатов около 7 нм и низким индексом полидисперсности. Очевидно, в данном случае расположение заместителей при фенольном кислороде в пространстве различно для всех стереоизомеров, что позво-

ляет организовать индивидуальную для каждого стереоизомера ориентацию участков связывания, что, по-видимому, повлияло на селективность взаимодействия с субстратом. Стереоизомер конус вызывает дестабилизацию системы, что отражается на ее монодисперсности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 18-73-10094, <https://rscf.ru/project/18-73-10094>.

Работа по масс-спектрометрическому анализу синтезированных соединений была выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Айсылу Фависовна Кунафина, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8852-7645>

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Erfani A., Flynn N.H., Aichele C.P., Ramsey J.D. *J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, *137*, 49550. doi 10.1002/app.49550
- Sarkar R., Pal A., Rakshit A., Saha B. *J. Surfactants Deterg.* **2021**, *24*, 709–730. doi 10.1002/jsde.12542
- Harijan M., Singh M. *J. Mol. Recognit.* **2022**, *35*, e2944. doi 10.1002/jmr.2944
- Ogino K., Abe M. *Mixed Surfactant Systems. Surfactant Science Series 46*. New York: Marcel Dekker. **1993**. Chapter 11.
- Ghosh S., Moulik S.P. *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, *208*, 357–366. doi 10.1006/jcis.1998.5752
- Wang Y., Wang F., Zhang H., Yu B., Cong H., Shen, Y. *Appl. Mater. Today.* **2021**, *25*, 101192. doi 10.1016/j.apmt.2021.101192
- Zhang P., Sun F., Tsao C., Liu S., Jain P., Sinclair A., Hung H.-C., Bai T., Wu K., Jiang S. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **2015**, *112*, 12046. doi 10.1073/pnas.1512465112
- Jiskoot W., Randolph T.W., Volkin D.B., Middaugh C.R., Schöneich C., Winter G., Friess W., Crommelin D.J., Carpenter J.F. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 946. doi 10.1016/j.taap.2016.01.005
- Neri P., Sessler J.L., Wang M.-X. *Calixarenes and Beyond*. Eds. P. Neri, J.L. Sessler, M.-X. Wang. Cham: Springer Int. Publ. **2016**, 1–1062. doi 10.1007/978-3-319-31867-7
- Ziganshin M.A., Yakimova L.S., Khayarov K.R., Gorbachuk V.V., Vysotsky M.O., Böhmer V. *Chem. Commun.* **2006**, *37*, 3897–3899. doi 10.1039/B607568A
- Yakimova L.S., Padnya P.L., Kunafina A.F., Nugmanova A.R., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 86–88. doi 10.1016/j.mencom.2019.01.029
- Puplampu J.B., Yakimova L.S., Vavilova A.A., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. *Macroheterocycles.* **2015**, *8*, 75–80. doi 10.6060/mhc140722s
- Erathodiyil N., Chan H.M., Wu H., Ying J.Y. *Mater. Today.* **2020**, *38*, 84–98. doi 10.1016/j.mattod.2020.03.024
- Padnya P.L., Andreyko E.A., Mostovaya O.A., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5894–5904. doi 10.1039/C5OB00548E
- Yakimova L., Kunafina A., Nugmanova A., Padnya P., Voloshina A., Petrov K., Stoikov I. *Molecules.* **2022**, *27*, 1364. doi 10.3390/molecules27041364
- Keefe A.J., Jiang S. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 59–63. doi 10.1038/nchem.1213
- Atmeh R.F., Arafa I.M., Al-Khateeb M. *Jordan J. Chem.* **2007**, *2*, 169–182.
- Martin N., Ma D., Herbet A., Boquet D., Winnik F.M., Tribet C. *Biomacromolecules.* **2014**, *15*, 2952. doi 10.1021/bm5005756
- Manning M.C., Chou D.K., Murphy B.M., Payne R.W., Katayama D.S. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 544. doi 10.1007/s11095-009-0045-6
- Iki N., Narumi F., Fujimoto T., Morohashi N., Miyano S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1998**, 2745–2750. doi 10.1039/A803734E

Synthesis and Interaction with Albumin of Some Sulfobetaine Derivatives of *p*-*tert*-Butylthiacalix[4]arene Stereoisomers

L. S. Yakimova*, A. F. Kunaфина, P. L. Padnya, and I. I. Stoikov**

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

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

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

Received May 31, 2022; revised June 22, 2022; accepted June 23, 2022

Sulfobetaine derivatives of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene were synthesized in good yields by reacting *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arenes containing terminal *N,N*-dimethyl fragments with 1,4-butanedisulfonate. The influence of the stereoisomeric form of the macrocyclic platform (*cone*, *partial cone*, *1,3-alternate*) on their reactivity was established. For the synthesized macrocycles, the ability to form stable nanosized associates with the model protein human serum albumin was studied. It was found the *partial cone* stereoisomer increases the thermal stability of the model protein.

Keywords: macrocycles, *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene, sulfobetaines, self-assembly, albumin