

УДК 547.639.5;544.77.051.6

ДЕНДРИМЕРЫ ПЕРВОЙ ГЕНЕРАЦИИ НА ПЛАТФОРМЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСИЛЬНЫЕ ТЕРМИНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ: СИНТЕЗ И САМОСБОРКА

© 2022 г. И. Э. Шиабиев^a, Д. А. Пысин^a, П. Л. Падня^a, И. И. Стойков^{a,b,*}

^a Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

^b Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань, 420075 Россия
*e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Поступило в редакцию 30 сентября 2022 г.

После доработки 17 октября 2022 г.

Принято к печати 27 октября 2022 г.

Синтезированы новые дендримеры первой генерации, содержащие в качестве ядра тиакаликс[4]арен в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, с терминальными гидроксильными группами. Показано, что в результате самосборки в водном растворе дендримеров с макроциклическим ядром в конфигурации *конус*, содержащих терминальные амидотанольные фрагменты, происходит образование стабильной монодисперсной супрамолекулярной системы, состоящей из наночастиц с гидродинамическим диаметром 11.4 ± 0.1 нм.

Ключевые слова: тиакаликс[4]арен, макроцикл, дендримеры, самосборка, наночастицы

DOI: 10.31857/S0044460X22120046, **EDN:** MTSNDU

Создание систем адресной доставки лекарственных препаратов неизменно остается одним из самых востребованных направлений на стыке химии и медицины в последние десятилетия [1–3]. Данные системы позволяют обойти недостатки классических терапевтических агентов (малых лекарственных молекул, пептидов, генов), такие как низкая растворимость в водных средах, высокая токсичность, низкая стабильность, неконтролируемое и неравномерное высвобождение, что ведет к повышению терапевтического индекса лекарственных препаратов и уменьшению нежелательных побочных эффектов.

Особый интерес представляют наноразмерные системы адресной доставки [4–6], поскольку для медицинского применения наиболее оптималь-

ными признаются системы с частицами порядка 30–200 нм [7]. Среди наноразмерных средств доставки лекарств дендримеры выгодно отличаются благодаря своим свойствам: мультивалентности, разветвленной четко определенной структуре, задаваемой на этапе синтеза, монодисперсности, варьируемым терминальным группам, внутренним полостям между дендронами, способным к связыванию гидрофобных молекул [8, 9]. Как средства доставки лекарств, дендримеры проявляют гибкость в загрузке субстратов: лекарственный препарат может быть связан нековалентно внутри макромолекулы или на ее поверхности, а также ковалентно привит к дендримеру [10]. Вышеперечисленные свойства позволяют дендримерам эффективно осуществлять как пассивный, так и активный варианты адресной доставки.

К наиболее используемым в настоящее время водорастворимым дендримерам относят поли(амидоаминные), поли(пропилениминные), поли(L-лизиновые) дендримеры, содержащие терминальные первичные аминогруппы, легко поддающиеся модификации для придания необходимых свойств макромолекуле. Недостатком подобных дендримеров является существенное возрастание их цитотоксичности при увеличении генерации макромолекулы вследствие наличия большого положительного заряда на поверхности [11]. Для решения данной проблемы терминальные группы дендримера модифицируются различными фрагментами, такими как полиэтиленгликолевые, карбоксильные, гидроксильные, ацетильные [11]. Это позволяет снизить общую токсичность макромолекулы по сравнению с ее немодифицированными аналогами, содержащими терминальные первичные аминогруппы [12, 13]. Однако при этом также наблюдается уменьшение эффективности связывания субстратов модифицированными дендримерами [12, 14]. Таким образом, задача создания низкотоксичных дендримеров, способных эффективно связывать биологические субстраты, до сих пор остается нерешенной.

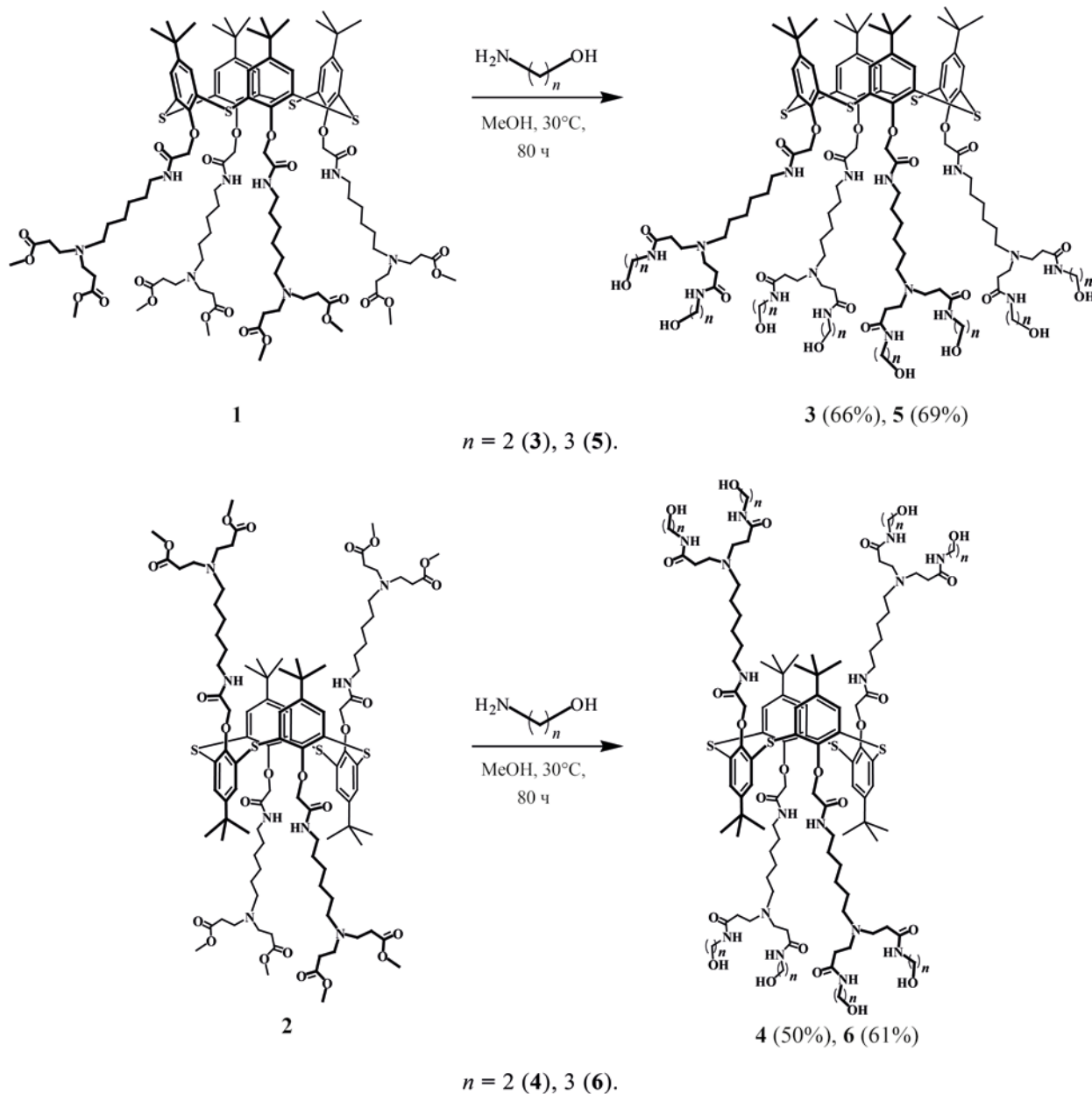
Ранее нами был предложен метод синтеза поли(амидоаминных) дендримеров первой генерации на платформе тиакаликс[4]арена [15] и их прекурсоров, который удобно использовать для получения разветвленных макромолекул с заданными свойствами. Однако синтезированные ранее соединения содержат терминальные первичные аминогруппы, что может негативно сказаться на их токсичности. Поэтому для нивелирования вышеописанных недостатков дендримеров и обеспечения низкой токсичности мы предлагаем дизайн дендримеров, содержащих в качестве ядра тиакаликс[4]арен и гидроксильные фрагменты в качестве терминальных групп. Наличие в структуре данных дендримеров нетоксичного ядра тиакаликс[4]арена, способного существовать в трех различных конфигурациях (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*) и обеспечивающего широкие внутренние полости внутри дендримера, а также большое количество центров связывания – амидных и терминальных гидроксильных групп, позволят создать дендример, одновременно обладающий низкой токсичностью и способный эффективно связывать различные субстраты.

Таким образом, в данной работе впервые предлагается синтез новых дендримеров первой генерации на основе макроциклического ядра тиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, содержащих терминальные гидроксильные группы, а также изучается их агрегационная способность.

В качестве исходных соединений для создания целевых дендримеров с терминальными гидроксильными группами были выбраны полученные ранее сложноэфирные производные тиакаликсарена **1** и **2** в конфигурации *конус* и *1,3-альтернат* соответственно. С целью введения гидроксильных групп изучался аминолиз соединений **1** и **2** аминоспиртами с различной длиной алкилиденового фрагмента (этаноламин и пропаноламин), для оценки влияния длины спейсера на агрегационную способность. Известно, что синтез поли(амидоаминных) дендримеров проводится в мягких условиях для минимизации протекания побочных реакций, таких как ретро-реакция Михаэля, внутри- и межмолекулярные сшивки вследствие переэтерификации, поэтому аминолиз соединений **1** и **2** проводился при температуре не более 30°C (схема 1). Контроль за протеканием реакции осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии. В результате, после 80 ч проведения реакции были выделены дендримеры первой генерации **3–6**, содержащие этилиденовые и пропилиденовые спейсеры, с выходами 50–69%. Пониженные выходы соединений по сравнению с полученными нами ранее дендримерами [15], содержащими терминальные первичные аминогруппы, объясняются потерями из-за разных способов выделения: поскольку этаноламин и пропаноламин невозможно эффективно удалить из-за их температуры кипения, соединения были выделены с помощью пересадки водой, в которой целевые соединения частично растворяются.

В спектре ЯМР ^1H соединения **3** в конфигурации *конус* сигналы протонов *трет*-бутильных, оксиметиленовых, ароматических фрагментов проявляются в виде синглетов при 1.07, 4.75, 7.38 м. д. соответственно, в то время как метиленовые группы при амидных атомах азота представлены в виде двух мультиплетов в областях 3.04–3.12 и 3.12–3.20 м. д. (табл. 1). В случае соединения **4** (*1,3-альтернат*) сигналы протонов вы-

Схема 1.



шеперечисленных фрагментов проявляются при 1.19, 3.93, 7.52 м. д., а сигналы метиленовых групп при амидных атомах азота накладываются друг на друга, и проявляются общим мультиплетом в области 3.01–3.12 м. д. Подобное смещение сигналов характерно для производных тиакаликс[4]-арена и связано с различным расположением частей макромолекулы друг относительно друга

в пространстве и, как следствие, экранированием стерически близких к платформе макроцикла групп. В свою очередь, по мере отдаления от платформы тиакаликсарена наблюдается ослабление ее влияния на более отдаленные группы заместителей. Так, химические сдвиги сигналов протонов разветвления, метиленовых групп при третичном атоме азота и при гидроксильной группе остаются

Таблица 1. Величины характеристичных химических сдвигов (м. д.) сигналов протонов соединений **3–6**

Отнесение	3 (конус)	4 (1,3-альтернат)	5 (конус)	6 (1,3-альтернат)
<i>t</i> -Bu	1.07	1.19	1.07	1.19
NCH ₂ CH ₂ C(O)	2.14–2.22	2.15–2.22	2.13–2.21	2.12–2.21
CH ₂ N	2.40–2.47	2.41–2.47	2.40–2.47	2.41–2.47
NCH ₂ CH ₂ C(O)	2.61–2.67	2.61–2.68	2.61–2.69	2.60–2.68
NHCH ₂ CH ₂ OH	3.04–3.12		3.02–3.10	
NHCH ₂ (CH ₂) ₅	3.12–3.20	3.01–3.12	3.11–3.20	2.99–3.13
CH ₂ OH	3.33–3.39	3.33–3.41	3.34–3.42	3.34–3.43
OCH ₂ C(O)	4.75	3.93	4.75	3.93
Ar-H	7.38	7.52	7.38	7.52
NHCH ₂ (CH ₂) ₅	8.30–8.37	7.65–7.72	8.30–8.40	7.64–7.73
NHCH ₂ CH ₂ OH	7.95–8.01	7.94–8.00	7.92–7.98	7.91–7.99

неизменными вне зависимости от конфигурации тиакаликсарена. Стоит также отметить, что в спектрах ЯМР ¹H всех полученных соединений **3–6** сигналы протонов метиленовых групп разветвления и гексилиденовых фрагментов представлены в виде уширенных мультиплетов, что затрудняет извлечение констант спин-спинового взаимодействия. По-видимому, такая спектральная картина связана с общей конформационной подвижностью макромолекулы дендримера и наложением сигналов протонов разных метиленовых групп друг на друга. Таким образом, значения химических сдвигов и соотношение интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **3–6** однозначно подтверждают структуру дендримеров.

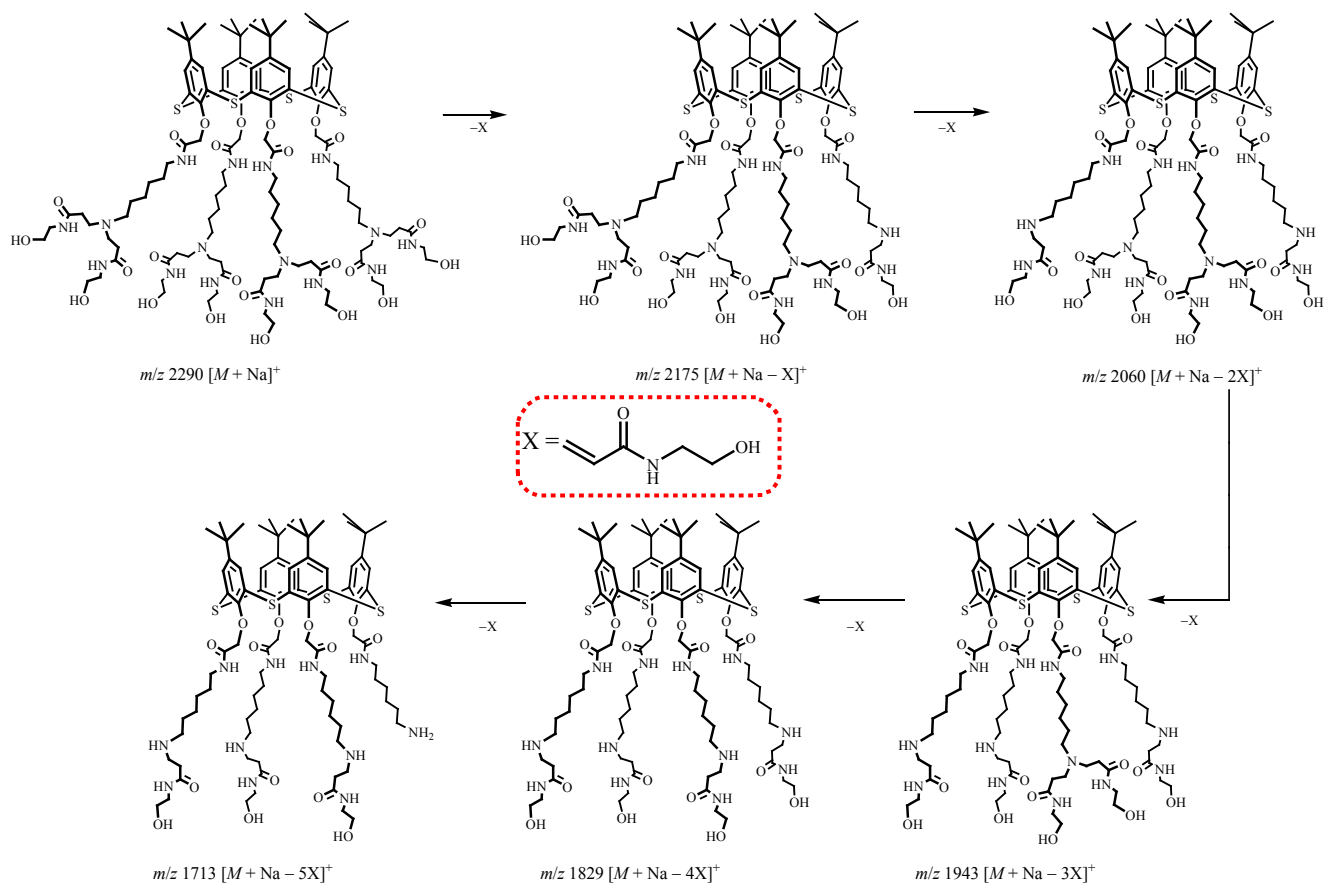
В ИК спектрах полученных дендримеров **3–6** наблюдается ряд характеристичных полос поглощения: полоса при 1085 см⁻¹ отвечает за колебания арилалкильных простых эфиров (C_{ph}OCH₂), полосы амид I и амид II при 1648 и 1538 см⁻¹ соответствуют колебаниям амидных групп, и широкие полосы при 3072 и 3290 см⁻¹ отвечают за колебания связей N–H и O–H. Значительное уширение полосы поглощения при 3290 см⁻¹, по всей видимости, говорит о наличии большого числа внутри- и межмолекулярных водородных связей в кристаллической структуре.

Интересно отметить, что при изучении структуры полученных дендримеров **3–6** методом масс-спектрометрии МАЛДИ во всех полученных

масс-спектрах помимо пика молекулярного иона присутствовал последовательный ряд интенсивных сигналов, соответствующих ступенчатому отщеплению ветвей дендримера по реакции ретро-Михаэля, происходящей вследствие деструкции молекулярного иона. Так, в масс-спектре соединения **3** присутствует пик малой интенсивности *m/z* 2290.765, соответствующий молекулярному иону с ионом натрия [M + Na]⁺, а также наблюдаются пики молекулярных ионов за вычетом последовательно одной (*m/z* 2175.438), двух (*m/z* 2030.123), трех (*m/z* 1944.815), четырех (*m/z* 1829.554) и пяти (*m/z* 1714.286) ветвей дендримера (схема 2). Данная картина является характерной при использовании масс-спектрометрии МАЛДИ для анализа дендримеров [16, 17].

Следующим этапом работы являлось изучение агрегационной способности полученных соединений **3–6** с помощью метода динамического светорассеяния (ДСР) во фталатном буферном растворе (рН 4.01) в диапазоне концентраций от 1×10⁻⁶ до 1×10⁻³ М. Известно, что растворимость в воде производных тиакаликс[4]арена зависит от конфигурации макроцикла [18–20]. Как правило, соединения в конфигурации 1,3-альтернат значительно хуже растворяются по сравнению со стереоизомерами конус. В нашем случае наблюдается аналогичная тенденция: оказалось, что соединение **6**, содержащее пропилиденовые спейсеры, нерастворимо в изучаемых условиях. Было установлено, что полу-

Схема 2.



ченные соединения **3–5** в концентрациях от 1×10^{-6} до 1×10^{-4} М. не образуют устойчивых систем, на что указывают неудовлетворительные значения корреляционной функции. В случае концентрации 1×10^{-3} М. для соединений **3–5** наблюдается образование стабильных супрамолекулярных систем, состоящих из частиц нанометрового размера (табл. 2). При этом образование монодисперс-

ных систем с низким индексом полидисперсности (ИПД) наблюдается лишь в случае дендримера **3**, содержащего макроциклическое ядро в конфигурации *конус*: средний гидродинамический диаметр частиц составляет 11.4 ± 0.1 нм (ИПД 0.15). В случае же дендримеров **4** и **5** в концентрации 1×10^{-3} М. наблюдается преимущественно бимодальное распределение. Для соединения **5** в кон-

Таблица 2. Значения гидродинамических диаметров частиц и индексов полидисперсности для серии исследованных соединений **3–5** в концентрации 1×10^{-3} М. во фталатном буферном растворе (рН 4.01)

Соединение	Конфигурация	ИПД	d_1 , нм (%)	d_2 , нм (%)
3	<i>конус</i>	0.15	11.4 ± 0.1 (100)	–
4	<i>1,3-альтернат</i>	0.39	223 ± 4 (90)	3487 ± 1487 (10)
5	<i>конус</i>	0.32	7.5 ± 0.2 (82)	393 ± 81 (18)

фигурации *конус* наряду с наночастицами с размером 7.5 ± 0.2 нм образуются частицы размером 393 ± 81 нм, соотношение (по интенсивности) между этими частицами составляет 90:10 соответственно, ИПД 0.32. В случае соединения **4** с макроциклическим ядром в конфигурации *1,3-альтернат* размер частиц первой фракции составляет 223 ± 4 нм, второй – 3487 ± 1487 нм (ИПД 0.39), при соотношении (по интенсивности) 82:18 соответственно.

Полученное мономодальное распределение в случае соединения **3** может быть объяснено конфигурацией макроциклического ядра дендримера (*конус*), при которой гидрофильные заместители нижнего обода макроцикла (ветви дендримера) находятся по одну сторону от макроциклической платформы, а гидрофобные заместители верхнего обода (*трет*-бутильные группы) – по другую. Данное расположение заместителей наделяет полученные дендримеры амфифильными свойствами. Это, по всей видимости, обуславливает образование стабильных систем с наночастицами размером 11.4 ± 0.1 нм с низким индексом полидисперсности. Дендример **5** является более липофильным по сравнению с соединением **3** в связи с увеличением длины спейсера между амидной и гидроксильной группами на одну метиленовую группу на каждом из восьми терминальных фрагментов, что приводит к образованию наряду с наночастицами размером 7.5 ± 0.2 нм также второй фракции частиц размером 393 ± 81 нм и, как следствие, увеличению полидисперсности системы. Соединение **4** в конфигурации *1,3-альтернат* содержит заместители, которые располагаются симметрично относительно макроциклической платформы, при этом макромолекула не обладает амфифильными свойствами, что объясняет образование систем с более крупными агрегатами размером 223.3 ± 4.3 и 3487 ± 1487 . При этом, стоит отметить, что длина спейсера перед гидроксильной группой оказала существенное влияние на агрегационные способности полученных дендримеров. Так, в случае соединений **3** и **5** увеличение спейсера с этилиденового на пропилиденовый привело к увеличению полидисперсности системы, а в случае соединений **4** и **6** – к значительному снижению растворимости полученных соединений.

Таким образом, были получены новые дендримеры первой генерации, содержащие терми-

нальные гидроксильные группы, на платформе тетразамещенного по нижнему ободу тиакаликс[4]-арена в конфигурации *конус* и *1,3-альтернат*. Было установлено, что образование в водной среде монодисперсных систем, содержащих наночастицы размером 11.4 ± 0.1 нм (ИПД 0.15), наблюдается только в случае дендримера с макроциклическим ядром в конфигурации *конус*, содержащего терминальные амидоэтанольные фрагменты. Показано, что увеличение длины спейсера заместителей в полученных дендримерах на одну метиленовую группу приводит к существенному понижению растворимости в воде. Полученные результаты могут быть использованы для создания новых низкотоксичных систем адресной доставки лекарственных средств на основе стимул-чувствительных наночастиц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance 400 на рабочей частоте 400.0 и 100.0 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (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, интервал съемки $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$. 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 PerkinElmer 2400 Series II.

Распределение по размерам частиц, образованных в результате самоагрегации дендримеров первой генерации, при 20°C было определено методом динамического светорассеяния на анализаторе размера наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) в кварцевых кюветах. Инструмент оснащен 4 мВ He-Ne лазером, работающим на длине волны 633 нм. Измерения были проведены при угле измерения 173° , позиция измерения внутри кювет была определена автоматически. Обработка результатов была выполнена программой DTS (Dispersion

Technology Software 4.20). Эксперименты выполнялись во фталатном буфере (рН 4.1). Концентрации соединений в растворах варьировались от 1×10^{-6} до 1×10^{-3} М.

Исходные производные тиакаликс[4]арена **1** и **2**, содержащие восемь сложноэфирных групп на нижнем ободе, были получены в соответствии с разработанной ранее методикой [15].

Общая методика синтеза соединений 3 и 4. К раствору 0.22 г (0.11 ммоль) исходного соединения **1** или **2** в 10 мл метанола добавляли 0.21 мл (3.52 ммоль) этаноламина. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 80 ч. После удаления растворителя к остатку добавляли 20 мл воды. Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(6-{N,N-ди[N-(2-гидроксиэтил)карбамоилэтил]амино}гексил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетраатриакаликс[4]арен (3, конус). Выход 0.16 г (66%), т. пл. 60°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3289 (N–H, O–H), 3075 (N–H), 1644 [C(O)NH, амид I], 1541 [C(O)NH, амид II], 1094 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 с [36H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.16–1.31 м [16H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 1.31–1.39 м (8H, CH₂CH₂N), 1.40–1.50 м [8H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂], 2.14–2.22 м [16H, NCH₂CH₂C(O)NH], 2.40–2.47 м (8H, CH₂CH₂N), 2.61–2.67 м [16H, NCH₂CH₂C(O)NH], 3.04–3.12 м (16H, NHCH₂), 3.12–3.20 м (8H, NHCH₂), 3.33–3.39 м (16H, CH₂OH), 4.75 с [8H, OCH₂C(O)], 7.38 с (8H, Ar-H), 7.95–8.01 м (8H, NH), 8.30–8.37 м (4H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.57, 26.73, 29.22, 29.58, 30.77, 33.09, 33.93, 35.80, 38.53, 45.80, 49.17, 59.92, 73.81, 128.03, 134.41, 146.50, 157.77, 167.68, 171.51. Масс-спектр (MALDI), m/z : 2290.77 [M + Na]⁺. Найдено, %: C 59.04; H 8.61; N 10.19; S 5.35. $\text{C}_{112}\text{H}_{184}\text{N}_{16}\text{O}_{24}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 59.34; H 8.18; N 9.89; S 5.66.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(6-{N,N-ди[N-(2-гидроксиэтил)карбамоилэтил]амино}гексил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетраатриакаликс[4]арен (4, 1,3-альтернат). Выход 0.17 г (69%), т. пл. 73°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 (N–H, O–H), 3072 (N–H), 1648 [C(O)NH, амид I], 1538 [C(O)NH, амид II],

1085 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.14–1.30 м [52H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 1.31–1.49 м [16H, CH₂CH₂N, C(O)NHCH₂CH₂CH₂], 2.15–2.22 м [16H, NCH₂CH₂C(O)NH], 2.41–2.47 м (8H, CH₂CH₂N), 2.61–2.68 м [16H, NCH₂CH₂C(O)NH], 3.01–3.12 м (24H, NHCH₂), 3.33–3.41 м (16H, CH₂OH), 3.93 с [8H, OCH₂C(O)], 7.52 с (8H, Ar-H), 7.65–7.72 м (4H, NH), 7.94–8.00 м (8H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.12, 26.61, 29.17, 29.48, 30.78, 33.13, 33.89, 35.77, 38.80, 45.76, 49.10, 59.94, 70.40, 127.49, 132.08, 146.26, 156.53, 166.88, 171.59. Масс-спектр (MALDI), m/z : 2268.87 [M + H]⁺. Найдено, %: C 58.99; H 8.67; N 9.97; S 5.27. $\text{C}_{112}\text{H}_{184}\text{N}_{16}\text{O}_{24}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 59.34; H 8.18; N 9.89; S 5.66.

Общая методика синтеза соединений 5 и 6. К раствору 0.22 г (0.11 ммоль) исходного соединения **1** или **2** в 10 мл метанола добавляли 0.27 мл (3.52 ммоль) пропаноламина. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 80 ч. После удаления растворителя к остатку добавляли 20 мл воды. Образовавшийся осадок отделяли на фильтре Шотта и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(6-{N,N-ди[N-(2-гидроксипропил)карбамоилэтил]амино}гексил)карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетраатриакаликс[4]арен (5, конус). Выход 0.13 г (50%), т. пл. 59°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3289 (N–H, O–H), 3075 (N–H), 1648 [C(O)NH, амид I], 1544 [C(O)NH, амид II], 1094 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 с [36H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.16–1.30 м [16H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 1.30–1.40 м (8H, CH₂CH₂N), 1.40–1.56 м [24H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂, NHCH₂CH₂CH₂OH], 2.13–2.21 м [16H, NCH₂CH₂C(O)NH], 2.40–2.47 м (8H, CH₂CH₂N), 2.61–2.69 м [16H, NCH₂CH₂C(O)NH], 3.02–3.10 м (16H, NHCH₂), 3.11–3.20 м (8H, NHCH₂), 3.34–3.42 м (16H, CH₂OH), 4.75 с [8H, OCH₂C(O)], 7.38 с (8H, Ar-H), 7.92–7.98 м (8H, NH), 8.30–8.40 м (4H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.57, 26.74, 29.23, 29.62, 30.77, 32.48, 33.93, 35.57, 35.87, 38.53, 45.88, 49.17, 58.40, 73.84, 128.04, 134.40, 146.50, 157.74, 167.67, 171.49. Масс-спектр (MALDI), m/z : 2418.0 [M + K]⁺. Найдено, %: C 60.24; H 8.83; N 9.87; S 5.21. $\text{C}_{120}\text{H}_{200}\text{N}_{16}\text{O}_{24}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 60.58; H 8.47; N 9.42; S 5.39.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(6-{N,N-ди[N-(2-гидроксипропил)-карбамоилэтил]амино}гексил)карбамоил-метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (6, 1,3-альтернат). Выход 0.15 г (61%), т. пл. 78°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (N–H, O–H), 3074 (N–H), 1648 [C(O)NH, амид I], 1538 [C(O)NH, амид II], 1086 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.12–1.30 м [52H , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$], 1.31–1.47 м [16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$], 1.48–1.56 м (16H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) 2.12–2.21 м [16H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 2.41–2.47 м (8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.60–2.68 м [16H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 2.99–3.13 м (24H, NHCH_2), 3.34–3.43 м (16H, CH_2OH), 3.93 с [8H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$], 7.52 с (8H, Ar-H), 7.64–7.73 м (4H, NH), 7.91–7.99 м (8H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.60, 26.64, 29.17, 29.51, 30.78, 32.47, 33.90, 35.57, 35.82, 38.80, 45.82, 49.11, 58.40, 70.38, 127.48, 132.04, 146.26, 156.50, 166.88, 171.46. Масс-спектр (MALDI), m/z : 2417.9 [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: C 60.49; H 9.00; N 9.78; S 5.19. $\text{C}_{120}\text{H}_{200}\text{N}_{16}\text{O}_{24}\text{S}_4$. Вычислено, %: C 60.58; H 8.47; N 9.42; S 5.39.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шиабиев Игорь Эдуардович, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4950-8078>

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

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20067). Регистрация масс-спектров проведена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22120046 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tiwari G., Tiwari R., Bannerjee S.K., Bhati L., Pandey S., Pandey P., Sriwastawa B.* // *Int. J. Pharm. Investig.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 2. doi 10.4103/2230-973X.96920
2. *Liu D., Yang F., Xiong F., Gu N.* // *Theranostics.* 2016. Vol. 6. N 9. P. 1306. doi 10.7150/thno.14858
3. *Sung Y.K., Kim S.W.* // *Biomater. Res.* 2020. Vol. 24. N 1. P. 12. doi 10.1186/s40824-020-00190-7
4. *Dang Y., Guan J.* // *Smart Mater. Med.* 2020. Vol. 1. P. 10. doi 10.1016/j.smaim.2020.04.001
5. *Yao Y., Zhou Y., Liu L., Xu Y., Chen Q., Wang Y., Wu S., Deng Y., Zhang J., Shao A.* // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol. 7. P. 193. doi 10.3389/fmolb.2020.00193
6. *Amreddy N., A. Babu, Muralidharan R., Panneerselvam J., Srivastava A., Ahmed R., Mehta M., Munshi A., Ramesh R.* // *Adv. Cancer Res.* 2018. P. 115. doi 10.1016/bs.acr.2017.11.003
7. *Hao M., Chen B., Zhao X., Zhao N., Xu F.J.* // *Mater. Chem. Front.* 2020. Vol. 4. N 9. P. 2571. doi 10.1039/D0QM00323A
8. *Castro R.I., Forero-Doria O., Guzmán L.* // *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2018. Vol. 90. N 2. P. 2331. doi 10.1590/0001-3765201820170387
9. *Mukherjee S., Mukherjee S., Abouehab M.A.S., Sahebkar A., Kesharwani P.* // *Eur. Polym. J.* 2022. Vol. 177. P. 111471. doi 10.1016/j.eurpolymj.2022.111471
10. *Kesharwani P., Jain K., Jain N.K.* // *Prog. Polym. Sci.* 2014. Vol. 39. N 2. P. 268. doi 10.1016/j.progpolymsci.2013.07.005
11. *Hsu H.J., Bugno J., Lee S., Hong S.* // *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* 2016. Vol. 9. N 1. P. e1409. doi 10.1002/wnan.1409
12. *Fant K., Esbjörner E.K., Jenkins A., Grossel M.C., Lincoln P., Nordén B.* // *Mol. Pharm.* 2010. Vol. 7. N 5. P. 1734. doi 10.1021/mp1001312
13. *Duncan R., Izzo L.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005. Vol. 57. N 15. P. 2215. doi 10.1016/j.addr.2005.09.019
14. *Bodewein L., Schmelter F., Di Fiore S., Hollert H., Fischer R., Fenske M.* // *Toxicol. // Appl. Pharmacol.* 2016. Vol. 305. P. 83. doi 10.1016/j.taap.2016.06.008

15. Mostovaya O., Padnya P., Shiabiev I., Mukhametzyanov T., Stoikov I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 21. P. 11901. doi 10.3390/ijms222111901
16. Zhou L., Russell D.H., Zhao M., Crooks R.M. // *Macromolecules* 2001. Vol. 34. N 11. P. 3567. doi 10.1021/ma001782j
17. Subbi J., Agurajua R., Tanner R., Allikmaa V., Lopp M. // *Eur. Polym. J.* 2005. Vol. 41. N 11. P. 2552. doi 10.1016/j.eurpolymj.2005.05.031
18. Padnya P.L., Andreyko E.A., Gorbatova P.A., Parfenov V.V., Rizvanov I.K., Stoikov I.I. // *RSC Adv.* 2017. Vol. 7. N 3. P. 1671. doi 10.1039/C6RA24734B
19. Padnya P.L., Terenteva O.S., Akhmedov A.A., Iksanova A.G., Shtyrlin N.V., Nikitina E.V., Krylova E.S., Shtyrlin Y.G., Stoikov I.I. // *Bioorg. Med. Chem.* 2021. Vol. 29. P. 115905. doi 10.1016/j.bmc.2020.115905
20. Shurpik D.N., Padnya P.L., Stoikov I.I., Cragg P.J. // *Molecules* 2020. Vol. 25. N 21. P. 5145. doi 10.3390/molecules25215145

First Generation Dendrimers Based on Thiacalix[4]arene Containing Hydroxyl Terminal Groups: Synthesis and Self-Assembly

I. E. Shiabiev^a, D. A. Pysin^a, P. L. Padnya^a, and I. I. Stoikov^{a,b,*}

^a*A.M. Butlerov Chemistry Institute of Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia*

^b*Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety, Kazan, 420075 Russia*

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

Received September 30, 2022; revised October 17, 2022; accepted October 27, 2022

Novel first generation dendrimers containing thiacalix[4]arene in *cone* and *1,3-alternate* conformations as a core and hydroxyl groups as terminal ones were synthesized. The formation of stable monodisperse supramolecular system consisting of nanoparticles with a hydrodynamic diameter of 11.4 ± 0.1 nm via self-assembly of dendrimers with macrocyclic core in *cone* conformation and terminal amidoethanol groups in water was shown.

Keywords: thiacalix[4]arene, macrocycle, dendrimers, self-assembly, nanoparticles