

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. ЛОМОНОСОВА»

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



ГОРБУНОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ

**ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ КАЛИКСАРЕНЫ:
ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И РЕЦЕПТОРНЫЕ СВОЙСТВА**

02.00.03 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель
к. х. н. Вацуро Иван Михайлович

МОСКВА – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	6
2.1 Синтез триазолсодержащих каликсаренов в реакциях алкилирования и CuAAC	9
2.2 Каликсареновые молекулярные рецепторы и сенсоры с триазольным сайтом связывания	24
2.3 Способы получения и некоторые свойства <i>n</i> -сульфокаликсаренов	32
2.3.1 Способы получения <i>n</i> -сульфокаликсаренов	32
2.3.2 Рецепторные свойства <i>n</i> -сульфокаликсаренов	44
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	55
3.1 Пропаргилированные <i>n</i> - <i>трет</i> -бутилкаликсарены	60
3.2 Синтез триазолсодержащих <i>n</i> - <i>трет</i> -бутилкаликсаренов	67
3.2.1 Каликсарены с одной триазольной группой	68
3.2.2 Каликсарены с двумя триазольными группами	69
3.2.3 Каликсарены с тремя триазольными группами	75
3.2.4 Каликсарены с четырьмя триазольными группами	76
3.2.5 Гетеродитопные триазолсодержащие молекулы-рецепторы	81
3.3 Особенности протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов	83
3.3.1 Эквивалентные реакции CuAAC пропаргилированных каликсаренов и азидов	83
3.3.2 Выявление причин селективного образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC	91
3.3.3 Влияние пиридиновых заместителей в молекулах каликсаренов на ход реакций CuAAC	103
3.4 Синтез триазолсодержащих <i>n</i> -сульфокаликсаренов	107
3.4.1 Сульфирование триазолсодержащих <i>n</i> - <i>трет</i> -бутилкаликсаренов	107
3.4.2 Синтез пропаргилированных <i>n</i> -сульфокаликсаренов	110
3.4.3 Пропаргилированные <i>n</i> -сульфокаликсарены в реакциях CuAAC	113
3.5 Рецепторные свойства триазолсодержащих каликсаренов	118
3.5.1 Исследование рецепторной активности каликсареновых бис- и тетра(триазолов)	118
3.5.2 Свойства триазолсодержащих гетеродитопных рецепторов	124
3.5.3 Комплексы триазолсодержащих каликсаренов с ионами меди(I)	133
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	140
5. ВЫВОДЫ.....	197
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	198

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Исследования, связанные с предорганизацией нескольких рецепторных групп на единой молекулярной платформе и изучением свойств полученных полифункциональных производных, на протяжении уже нескольких десятилетий составляют одно из бурно развивающихся направлений супрамолекулярной химии. Неослабевающий интерес ученых к таким исследованиям обусловлен, с одной стороны, высокими эффективностью и селективностью созданных полифункциональных рецепторных/сенсорных (супра)молекулярных систем, а с другой стороны – широким кругом нерешенных задач, связанных с обнаружением и определением заряженных и нейтральных субстратов, повышением эффективности и селективности катализаторов, поиском нетоксичных средств доставки контрастных веществ и лекарственных препаратов при диагностике и терапии различных заболеваний и т.д.

Благодаря уникальным конформационным свойствам и доступности методов исчерпывающей и селективной модификации, молекулярные платформы каликсаренов предоставляют широкие возможности для комбинирования и пространственной предорганизации нескольких (различных) рецепторных функций.^[1-3] В последнее десятилетие спектр эффективных методов химической модификации каликсаренов пополнился катализируемым Cu(I) циклоприсоединением азидов к алкинам (CuAAC).^[4-7] Образующиеся в таких реакциях 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы оказались чрезвычайно удобными линкерами для закрепления в макроциклах функциональных и рецепторных групп различной природы. Несмотря на значительное число опубликованных работ, связанных с получением триазолсодержащих каликсаренов, влияние предорганизации нескольких азидных/ацетиленовых групп в каликсаренах на ход реакций CuAAC практически не изучено. Кроме того, собственная рецепторная способность формируемых в таких синтезах олиготриазольных рецепторных сайтов исследована лишь для ограниченного набора производных.

Целями настоящей работы являлись:

- выявление и детальное изучение особенностей протекания реакций CuAAC с участием каликсаренов, содержащих различное число пропаргильных групп;
- расширение спектра доступных триазолсодержащих соединений при введении в реакции CuAAC пропаргилированных каликсаренов и азидов, несущих дополнительные функциональные группы;
- изучение рецепторной активности полученных соединений в отношении катионов ряда металлов.

Научная новизна работы. Из пропаргиловых эфиров каликс[4]- и каликс[6]аренов в реакциях CuAAC получена серия ранее не известных конформационно предорганизованных производных, содержащих нефункциональные, рецепторные и флуорофорные группы в триазольных гетероциклах.

Обнаружена беспрецедентная селективность протекания реакций CuAAC с участием пропаргиллированных каликсаренов – в реакции с азидами, взятыми в недостатке, в первую очередь вступают все доступные ацетиленовые группы одной молекулы. Установлены факторы как способствующие, так и препятствующие селективному протеканию реакций CuAAC с участием пропаргиллированных каликсаренов.

Экспериментально и теоретически исследованы наиболее вероятные причины селективного протекания реакций CuAAC. Эффективная передача двух атомов меди от вновь образованного двуядерного триазолидного медного комплекса к вступающей в реакцию CuAAC конформационно доступной пропаргильной группе той же молекулы каликсарена предложена в качестве процесса, обуславливающего каскадный характер и селективность протекания реакций CuAAC.

Реакции CuAAC впервые использованы при модификациях водорастворимых *n*-сульфокаликсаренов. Показано, что последовательные реакции пропаргиллирования и CuAAC составляют эффективный способ получения не доступных в рамках известных синтетических подходов сульфированных макроциклов, содержащих различные функциональные группы.

В результате исследований ионофорной активности синтезированных соединений выявлена способность олиготриазольных сайтов каликсаренов эффективно связывать катионы ряда металлов, а также функционировать в составе гетеродитопных катионных рецепторов.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы. Выявленная в работе взаимосвязь между структурными особенностями ацетиленовых субстратов, условиями проведения реакций и селективностью присоединения азидов к пропаргиллированным каликсаренам, как ожидается, позволит осуществлять дизайн и оптимизировать методики получения новых полифункциональных триазолсодержащих каликсаренов, родственных им макроциклов, малых молекул и полимеров с прогнозируемой степенью модификации в реакциях CuAAC.

Разработанный подход к модификациям нижнего обода малотоксичных сульфированных каликсаренов открывает возможность получения практически неограниченного набора недоступных ранее водорастворимых полифункциональных макроциклов, перспективных для биомедицинского применения.

Результаты исследований способности триазолсодержащих каликсаренов связывать катионы могут быть использованы при разработке новых (супра)молекулярных рецепторов и сенсоров, молекулярных переключателей и логических устройств.

Личный вклад автора состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР), регистрации и анализе спектров поглощения, флуоресценции (титрование) и кругового дихроизма, интерпретации экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

Положения, выносимые на защиту:

- Синтезы каликсаренов, содержащих различное число пропаргильных групп на нижнем ободе; получение триазолсодержащих каликсаренов в реакциях CuAAC.
- Селективность присоединения азидов к пропаргилированным каликсаренам; установление взаимосвязи между условиями проведения реакций, строением пропаргилированных каликсаренов и селективностью протекания реакций CuAAC; анализ наиболее вероятных причин селективного протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов.
- Разработка способа получения триазолсодержащих *n*-сульфокаликсаренов в последовательных реакциях пропаргилирования и CuAAC.
- Изучение способности синтезированных в работе триазолсодержащих каликсаренов связывать в комплексы катионы; исследование свойств каликсареновых гетеродитопных триазолсодержащих рецепторов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных конференциях и симпозиумах: 6-й Международный симпозиум «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology» (Страсбург, Франция, 2012), 12-я Международная конференция по каликсаренам «Calix 2013» (Сент-Джонс, Канада, 2013), 13-я Международная конференция по каликсаренам «Calix 2015» (Джиардини-Наксос, Италия, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 2 статьи в научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и тезисы 5 докладов на конференциях.

Автор выражает благодарность Козюлиной А.В., Дриго Н.А., Готмановой Н.Н., Чешкову Д.А., д.х.н. Ковалеву В.В., к.х.н. Пучнину К.В., к.х.н. Соколовой Н.В., д.х.н. Ненайденко В.Г., д.х.н. Кудряшовой Е.В., к.х.н. Беззубову С.И., к.ф.-м.н. Сеницыну Д.О., к.х.н. Кононцу М.Ю., к.х.н. Волкову Д.С. за помощь при выполнении работы на разных ее этапах. Работа выполнена при поддержке РФФИ (11-03-92006, 12-03-31715, 15-03-06131).

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Каликс[*n*]арены – циклические олигомеры, состоящие из *n* фенольных фрагментов, связанных метиленовыми мостиками.^[1–3] Синтезы функционально замещенных фенолов и их линейных олигомеров с последующей макроциклизацией позволяют получать каликсареновые макроциклы самых разных размеров, однако выходы в таких многостадийных синтезах крайне низки.^[1] Развитие химии каликсаренов стало возможным лишь после разработки методов их одностадийного синтеза. Исследования конденсаций *n*-замещенных фенолов с формальдегидом показали, что циклические олигомеры образуются с высокими выходами при использовании в качестве исходного соединения *n*-трет-бутилфенола.^[8, 9] К настоящему времени созданы методики, позволяющие получать в препаративных количествах *n*-трет-бутилкаликс[4]арен (49%),^[10] *n*-трет-бутилкаликс[6]арен (83–88%)^[11] и *n*-трет-бутилкаликс[8]арен (62–65%)^[12] из *n*-трет-бутилфенола и формальдегида при основном катализе. В аналогичных условиях получают значительно менее доступные *n*-трет-бутилкаликс[5]арен (15–16%)^[13, 14] и *n*-трет-бутилкаликс[7]арен (4–23%).^[15, 16] При использовании кислотного катализа получены также *n*-трет-бутилкаликс[9–20]арены.^[17]

При описании структур каликсаренов заместительную номенклатуру IUPAC применяют крайне редко по причине громоздкости; в большинстве случаев используют рациональную номенклатуру, где в качестве родовой структуры выбирают каликсареновый макроцикл с указанием размера (например, «каликс[4]арен»). Для обозначения положений заместителей используют нумерацию атомов углерода^[9] и термины «верхний (широкий) обод» (англ. upper (wide) rim) и «нижний (узкий) обод» (англ. lower (narrow) rim), идеализируя форму каликсаренового макроцикла как усеченный конус (рис. 1).

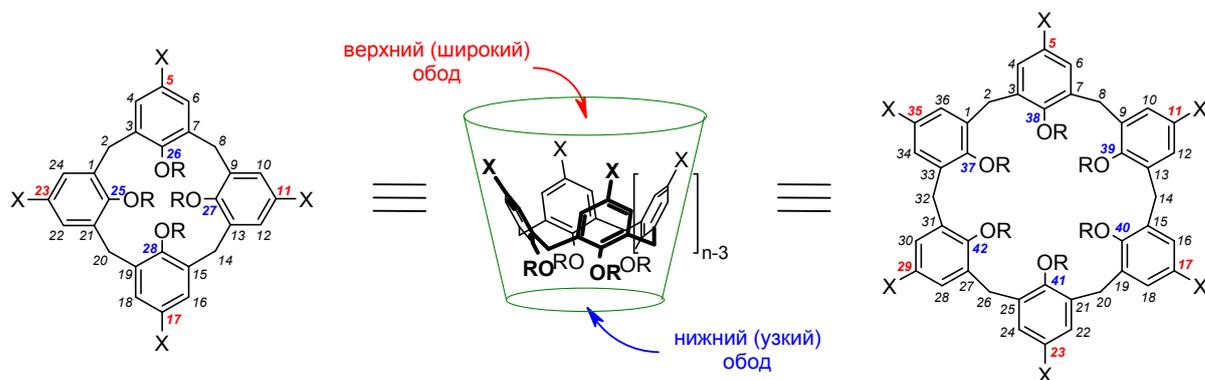


Рис. 1. Каликс[4]арены и каликс[6]арены в дву- и трехмерном изображениях, нумерация атомов углерода.

Термины «верхний обод» и «нижний обод» становятся условными (хотя находят применение и в этих случаях) при описании каликсареновых макроциклов, в которых один или несколько ароматических фрагментов инвертированы относительно плоскости, проходящей через метиленовые мостиковые группы. В общем случае каликсарены – конформационно подвижные соединения, и рост числа фенольных фрагментов сопровождается увеличением конформационной гибкости макроциклов. В связи с тем, что объектами исследований в настоящей работе являются каликс[4]- и каликс[6]арены, ниже приведены некоторые сведения о конформационных свойствах только четырех- и шестичленных каликсареновых макроциклов. Так, для каликс[4]аренов выделяют четыре основные группы конформеров, объединенных по принципу взаимного *син*- или *анти*-расположения ароматических фрагментов: *конус*, *частичный конус*, *1,2-альтернат* и *1,3-альтернат* (рис. 2);^[9, 18] для каликс[6]аренов число таких групп равно восьми (*конус*, *частичный конус*, *1,2-альтернат*, *1,3-альтернат*, *1,4-альтернат*, *1,2,3-альтернат*, *1,2,4-альтернат*, *1,3,5-альтернат*). Переходы между конформерами каликс[4]аренов возможны только при таком вращении ароматических фрагментов молекулы, при котором заместитель нижнего обода проходит через центр макроцикла; в каликс[6]аренах возможны оба пути вращения фенольных фрагментов (рис. 2).^[1, 3]

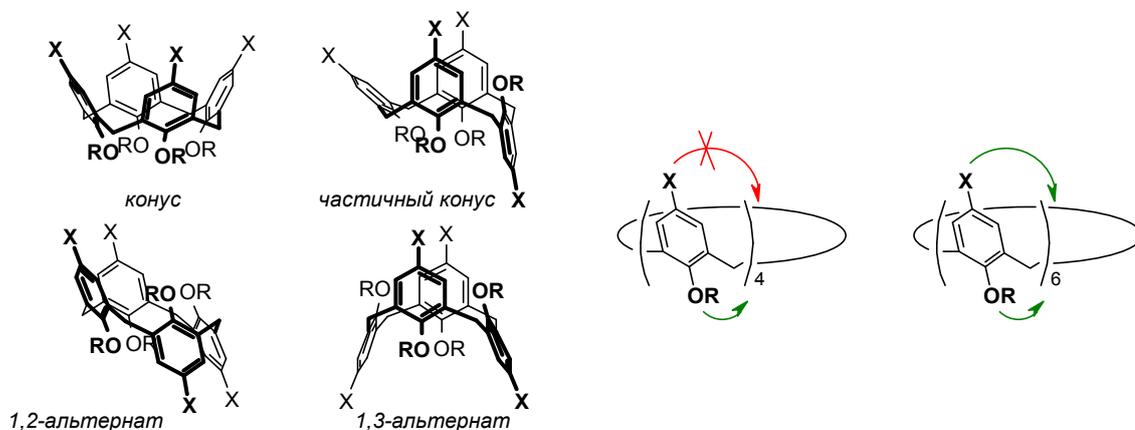


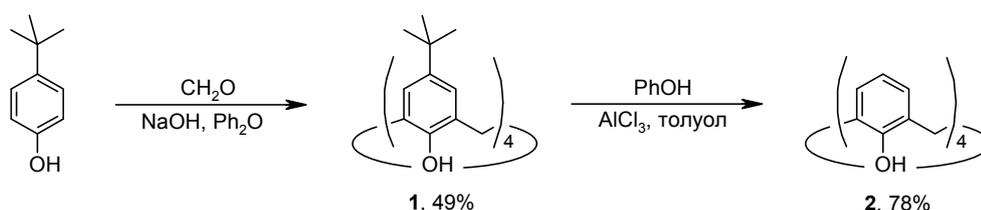
Рис. 2. Основные конформеры каликс[4]аренов и пути вращения ароматических фрагментов в каликс[4]- и каликс[6]аренах.

Конформационные переходы в каликсаренах, содержащих на нижнем ободе свободные гидроксильные группы, * затруднены за счет образования внутримолекулярных водородных связей $\text{OH}\cdots\text{OR}$ (в неконкурентных растворителях).^[1, 3]

* Несмотря на то, что фенольные атомы кислорода формально входят в состав заместителей и учтены при составлении названий каликсаренов, макроциклы, содержащие свободные группы OH , часто называют не замещенными или частично замещенными по нижнему ободу каликсаренами, что использовано и в настоящей работе.

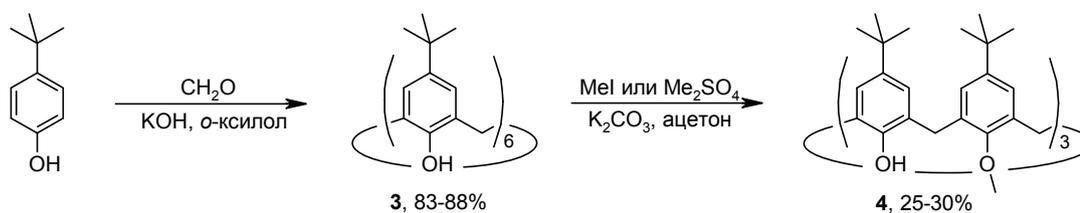
Введение объемных заместителей на нижний обод каликс[4]аренов позволяет эффективно блокировать конформационную инверсию замещенных фенольных фрагментов, и при подборе условий проведения реакций закреплять эти макроциклы в любой из основных конформаций (при сохранении остаточной подвижности макроцикла и заместителей).^[1] В подавляющем большинстве случаев в качестве исходных соединений для получения замещенных по нижнему ободу и конформационно предорганизованных каликс[4]аренов используют *n*-трет-бутилкаликс[4]арен **1** и не замещенный по верхнему ободу каликс[4]арен **2**, получаемый из соединения **1** при действии хлорида алюминия и фенола (схема 1).^[19]

Схема 1



В случае каликс[6]аренов, в которых возможно прохождение заместителей верхнего обода через центр макроцикла, доступными платформами для получения конформационно предорганизованных соединений фактически являются только полностью алкилированные производные 37,39,41-триметоксикаликс[6]аренов, которые, благодаря $\text{CH}_3 \cdots \pi$ -взаимодействиям метоксигрупп с ароматическими фрагментами, находятся в конформации *уплощенный конус* в разных растворителях и в широком интервале температур.^[20] В качестве исходного соединения для синтеза таких производных используют получаемый селективным алкилированием *n*-трет-бутилкаликс[6]арена **3** конформационно подвижный каликсарен **4**,^[21, 22] содержащий в альтернирующих положениях нижнего обода три метоксигруппы (схема 2).

Схема 2



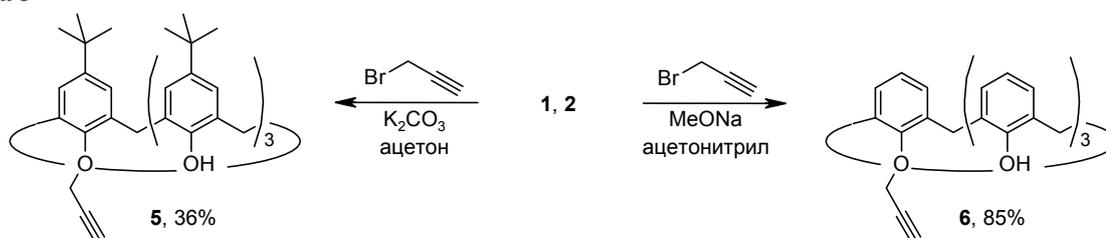
В настоящем Обзоре рассмотрены основные сведения о каликс[4]- и каликс[6]аренах, содержащих на нижнем ободу пропаргильные и получаемые на их основе триазольные заместители, а также о методах получения и некоторых свойствах водорастворимых *n*-сульфокаликсаренов, поиск способов функционализации которых составляет одну из задач настоящего исследования.

2.1 Синтез триазолсодержащих каликсаренов в реакциях алкилирования и CuAAC

Использование реакций CuAAC для синтеза триазолсодержащих производных подразумевает предварительное получение каликсаренов, содержащих азидные или терминальные алкиновые фрагменты. За редкими исключениями, азидные и алкиновые группы вводят в уже синтезированные макроциклы с использованием известных методов их функционализации. Ниже рассмотрены примеры синтезов каликсаренов, содержащих на нижнем ободе различное число ацетиленовых фрагментов и созданных на их основе триазольных заместителей. В подавляющем большинстве случаев ацетиленовый фрагмент на нижний обод каликсаренов вводят в реакциях алкилирования с использованием доступного пропаргилбромида. В качестве субстратов для алкилирования используют как не замещенные по нижнему ободу каликсарены, так и селективно модифицированные производные.

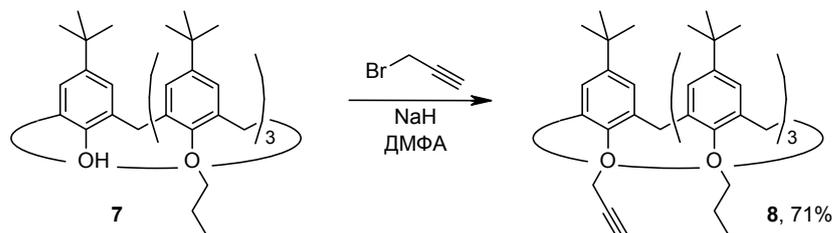
Для приготовления монопропаргиллированных по нижнему ободу каликс[4]аренов используют два подхода: селективная модификация одной из четырех гидроксильных групп нижнего обода и исчерпывающая модификация – для предварительно тризамещенных по нижнему ободу макроциклов (схемы 3 и 4). Монопропаргилловый эфир **5** получают при кипячении *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **1** с пропаргилбромидом в ацетоне в присутствии K_2CO_3 .^[23] При модификации каликс[4]арена **2** для получения соединения **6**^[24, 25] в качестве основания используют метилат натрия.

Схема 3



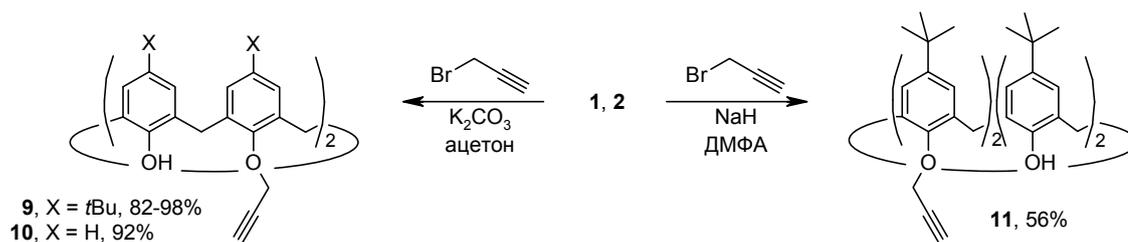
Монопропаргиллированный каликс[4]арен **8** (конформация конус), содержащий на нижнем ободе три пропильные группы и один ацетиленовый фрагмент, синтезируют при исчерпывающем пропаргиллировании селективно алкилированного каликсарена **7**.^[26]

Схема 4



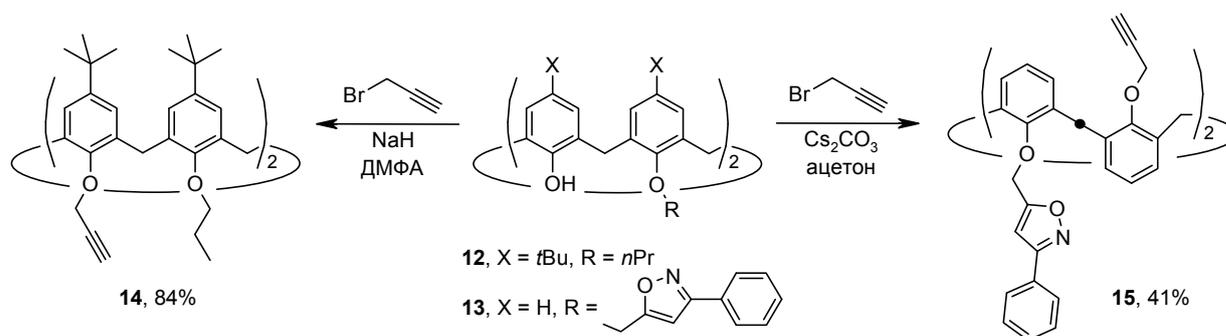
Синтез дистального дипропаргилового эфира **9** проводят в присутствии двух эквивалентов алкилирующего агента и двух эквивалентов K_2CO_3 в сухом ацетоне при кипячении,^[27–29] не замещенный по верхнему ободу аналог **10** получают при комнатной температуре с использованием избытков реагентов (схема 5).^[30] Для введения двух пропаргильных групп в проксимальные положения нижнего обода *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **1** при синтезе соединения **11** используют избыток сильного основания (NaH), а степень модификации регулируют количеством добавленного алкилирующего агента.^[31]

Схема 5



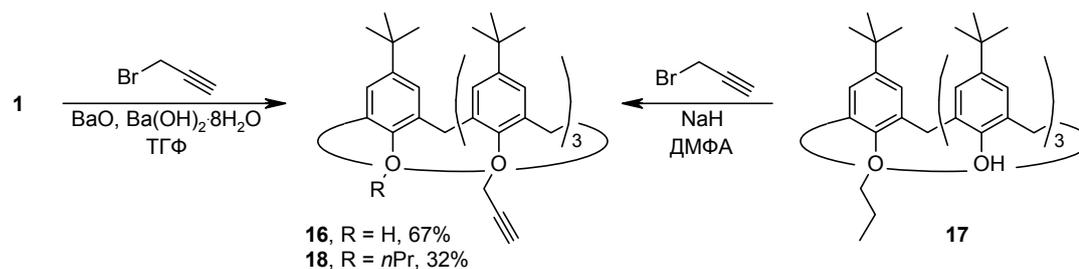
Дистально дизамещенные ацетиленсодержащими фрагментами макроциклы, закрепленные в конформациях *конус* (например, соединение **14**^[26]) и *1,3-альтернат* (например, соединение **15**^[32]) получают в реакциях исчерпывающего пропаргилирования из предварительно диалкилированных соединений в присутствии NaH (DMF, комнатная температура) и Cs_2CO_3 (ацетон, кипячение), соответственно (схема 6).

Схема 6



В литературе удалось обнаружить лишь несколько примеров использования в реакциях CuAAC трипропаргильрованных каликс[4]аренов, несмотря на доступность таких субстратов (схема 7). Так, применение в качестве основания смеси оксида и гидроксида бария позволяет получать селективно трипропаргильрованный каликс[4]арен **16** непосредственно из каликсарена **1**.^[33] Как и для моно- и дипропаргильовых эфиров, альтернативный способ синтеза трипропаргильовых эфиров – исчерпывающее алкилирование монозамещенных по нижнему ободу макроциклов (например, синтез соединения **18**^[26]).

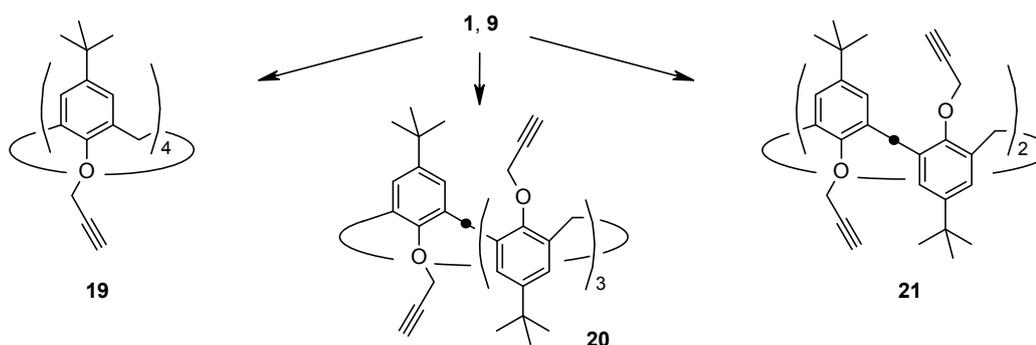
Схема 7



При исчерпывающем пропаргилировании *p*-*tert*-бутилкаликс[4]арена **1** или дистального дипропаргилового эфира **12** всегда образуется смесь изомерных полностью замещенных по нижнему ободу каликсаренов в разных конформациях с преобладанием одной из них в зависимости от условий проведения реакций.

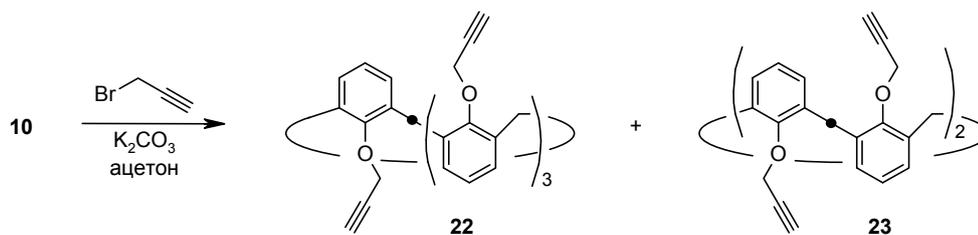
Так, тетрапропаргилированный каликс[4]арен **19**, закрепленный в конформации *конус*, получают в смеси с изомером *частичный конус* **20** при исчерпывающем алкилировании *p*-*tert*-бутилкаликс[4]арена **1** избытком пропаргилбромидом в присутствии NaNH или K₂CO₃ (выходы соединения **19** – 65 и 45%, соответственно).^[34, 35] Смесь соединений **20** и **21** с преобладанием последнего получают при исчерпывающем пропаргилировании дистально замещенного каликсарена **9** в присутствии карбоната цезия в ацетоне. Выходы каликсаренов **20** и **21** составляют 26 и 40–60%, соответственно (схема 8).^[26, 35]

Схема 8



Синтез не замещенного по верхнему ободу аналога каликсарена **19** (конформер *конус*) в литературе не описан. Смесь тетрапропаргиловых эфиров **22** и **23**, закрепленных в конформациях *частичный конус* и *1,3-альтернат*, соответственно, получают алкилированием соединения **10** пропаргилбромидом в кипящем ацетоне в присутствии K₂CO₃ (схема 9). Длительность проведения синтеза сильно влияет на соотношение конформеров продуктов реакции в связи с возможностью прохождения пропилильного фрагмента нижнего обода через полость макроцикла при повышенных температурах.^[30]

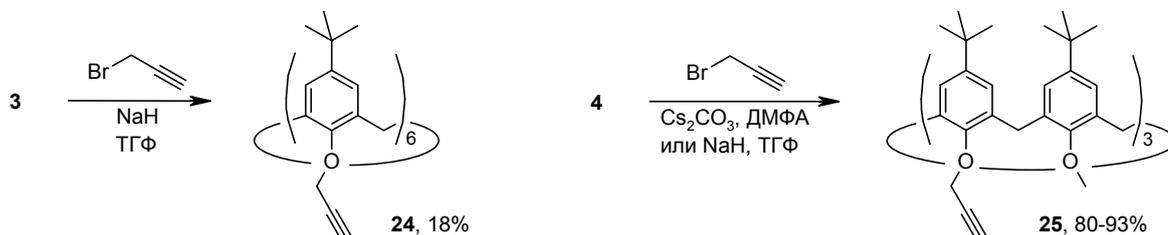
Схема 9



Приведенные выше синтетические подходы используют и при получении более сложных ацетиленсодержащих каликс[4]аренов (например, синтез соединения **15**) для последующего введения в реакции CuAAC.

Конформационно подвижный каликс[6]арен **24**, содержащий шесть пропаргильных групп на нижнем ободе, получают алкилированием соединения **3** пропаргилбромидом в присутствии NaH в тетрагидрофуране.^[36] Из частично метилированного каликсарена **4** в аналогичных условиях^[20] или же при использовании карбоната цезия в диметилформамиде^[37, 38] с высокими выходами получают трипропаргильный эфир **25** (схема 10).

Схема 10



Синтезы каликсаренов с закрепленными посредством C(4)-атомов фрагментами 1-замещенных 1,2,3-триазолов осуществляют из ацетиленсодержащих каликсаренов и самых разных азидов в условиях реакции CuAAC с использованием различных растворителей и медьсодержащих катализаторов, эффективность которых широко изучена при модификациях некаликсареновых субстратов.^[4]

Так, каликс[4]арен **8** вводили в реакции с защищенной азидсодержащей галактозой в различных условиях при поиске наиболее удобного способа синтеза мультивалентных гликокластеров (схема 11, табл. 1). Наибольшая скорость реакции была достигнута при использовании ДМФА в качестве растворителя при термическом или микроволновом (МВ) нагреве. Авторы не приводят данные о выходе соединения **26** во всех условиях проведения синтезов, однако для препаративного получения защищенных форм гликокластеров выбраны условия $\text{CuI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ДМФА, 110 °С (МВ-нагрев), 15 мин.^[26]

Схема 11

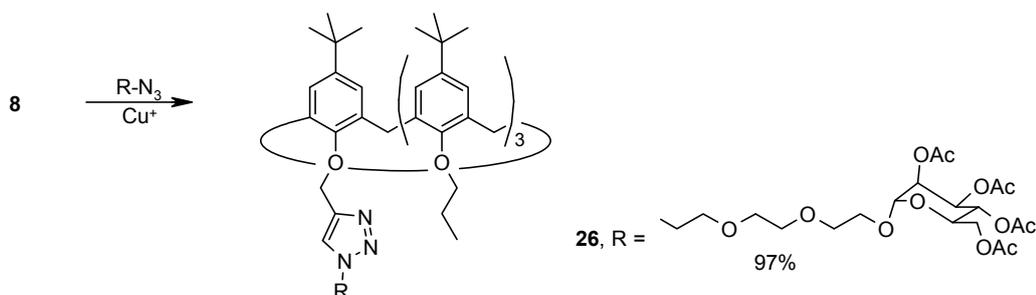


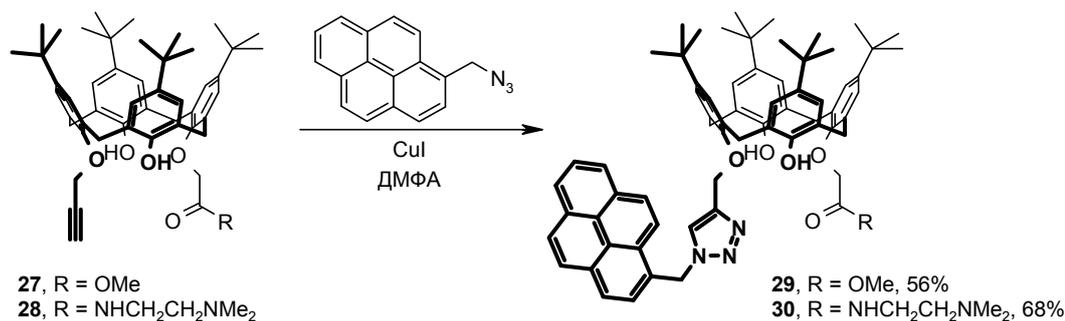
Таблица 1

Условия проведения реакций CuAAC между каликсареном 8 и азидсодержащей галактозой

№ п/п	Катализатор	Растворитель	Температура, °С	Время
1	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	толуол	20	11 сут
2	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	толуол	70	7 ч
3	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	толуол	70 МВ	5 × 15 мин
4	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	толуол	110 МВ	3 × 15 мин
5	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	ДМФА	20	6 сут
6	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	ДМФА	110	40 мин
7	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt	ДМФА	110 МВ	15 мин
8	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	110 МВ	15 мин

Соединения **27** и **28**, содержащие на нижнем ободе сложноэфирную или амидную функциональные группы напротив пропаргильного фрагмента, вводили в реакции CuAAC с 1-азидометилпиреном при использовании одних и тех же катализатора и растворителя, но при разных температурах (схема 12): каликсарен **29** получен с выходом 56% при нагревании (90 °С),^[23, 39] а соединение **30** – при комнатной температуре с выходом 68%.^[39]

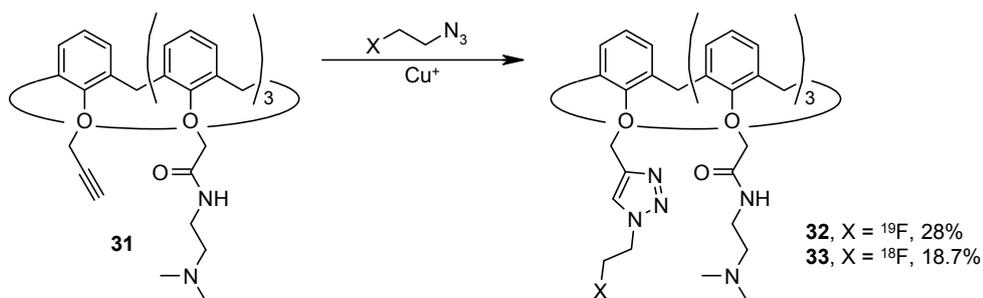
Схема 12



Каликс[4]арен **31** вводили в реакции с 1-азидо-2-фторэтанами (схема 13). При получении стабильного макроцикла **32** (CuSO₄/аскорбат натрия, ДМФА/Н₂О (2:1), комнатная температура) от избытка ионов меди избавлялись добавлением NaOH при экстракции. Для приготовления меченого аналога **33** предварительно полученный 1-азидо-2-[¹⁸F]-фторэтан (радиохимический выход с поправкой на распад 53±5%, время синтеза 60 мин) вводили в реакцию с макроциклом **31** в присутствии избытка

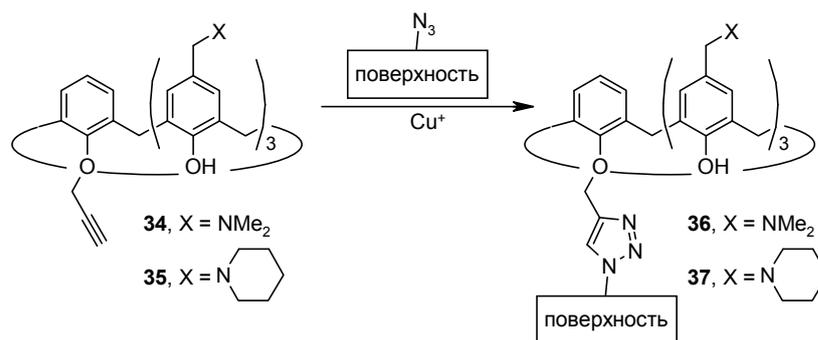
свежеприготовленного катализатора (водный раствор CuSO_4 /аскорбат натрия) в ДМСО и выдерживали 15 мин при 80°C . После очистки с помощью полупрепаративной ВЭЖХ целевой меченый каликс[4]арен **33** получен с радиохимическим выходом $18.7 \pm 2.7\%$ и радиохимической чистотой $> 97\%$. На синтез меченого макроцикла затрачено в общей сложности менее 2 ч.^[40]

Схема 13



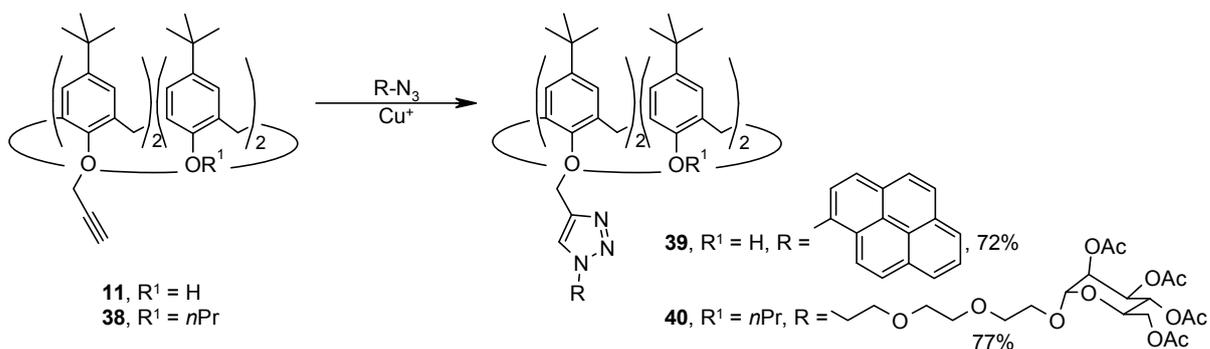
Монопропаргильные эфиры **34** и **35**, модифицированные по верхнему ободу аминотильными фрагментами, вводили в реакции CuAAC с азидами, привитыми к различным поверхностям (схема 14). При иммобилизации макроциклических алкинов на микроструктурированной поверхности SiO_2 , а также на наночастицах Au использовали протонные растворители (H_2O , MeOH, EtOH) и смесь CuSO_4 /аскорбат натрия в качестве катализатора. Закрепление макроциклов на поверхности SiO_2 осуществляли при повышенных температурах, а реакцию с модифицированными наночастицами проводили при комнатной температуре во избежание их агрегации.^[24, 25, 41]

Схема 14



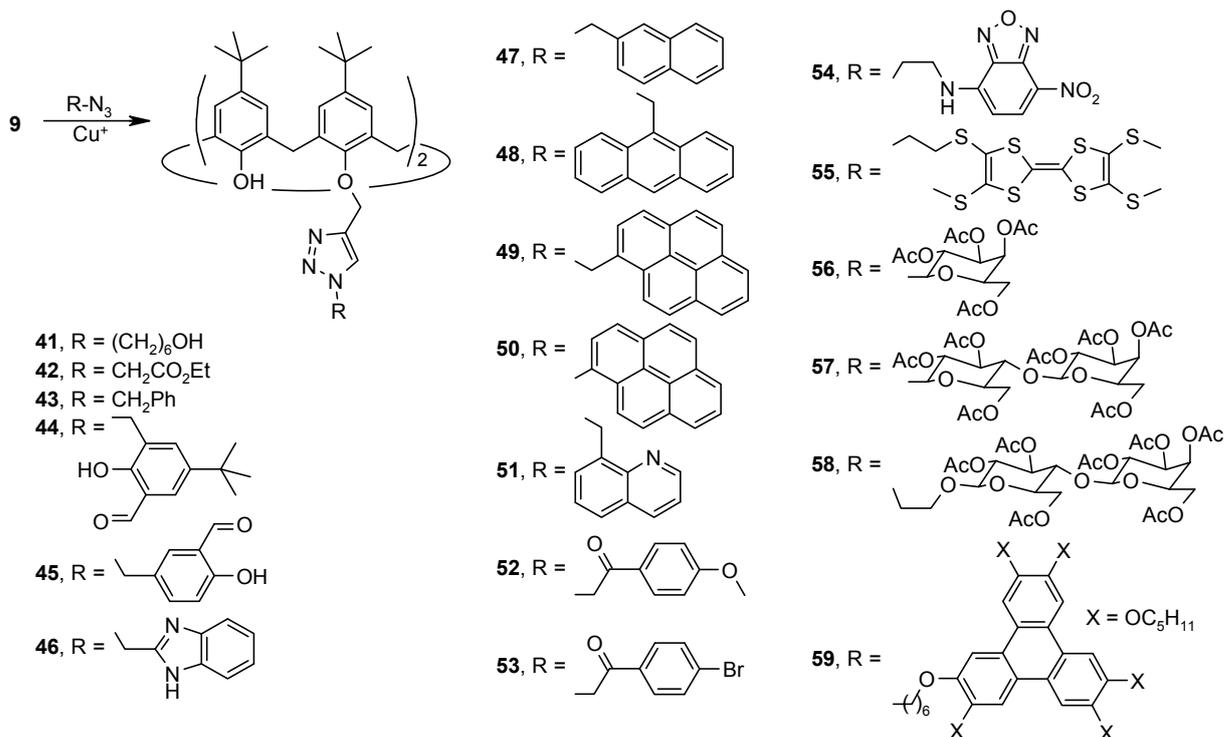
Проксимально дипропаргильрованный макроцикл **11** вводили в реакцию CuAAC с 1-азидопиреном в смеси ТГФ/ H_2O (2:1) при катализе CuI (50°C , 24 ч),^[31] а каликсарен **38**, содержащий на нижнем ободу пары проксимальных пропильных и пропаргильных групп, – с защищенной азидсодержащей галактозой ($\text{CuI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ДМФА, 110°C , микроволновое облучение).^[36, 31] В результате флуоресцентный сенсор **39** и двухвалентный гликокластер **40** были получены с высокими выходами (схема 15).

Схема 15



Модификации в реакциях CuAAC каликс[4]аренов, содержащих две дистальные пропаргильные группы на нижнем ободе, представлены в литературе очень широко. С использованием каликсарена **9** в реакциях CuAAC получены триазолсодержащие каликс[4]арены **41–59** с самыми разными заместителями в триазольных фрагментах. Помимо бензилазида,^[42] 6-азидогексанола^[43] и этил-2-азидоацетата,^[43, 44] в реакциях используют азидсодержащие производные салицилового альдегида,^[29, 42, 45, 46] бензимидазола,^[47] нафталина,^[48] антрацена,^[49–51] пирена,^[23, 31] хинолина,^[52] ацетофенона,^[53] бензоксадиазола,^[54] тетрагидрофульвалена,^[55] ряда защищенных углеводов^[56] и гексаалкокситрифенилена (схема 16).^[57] В большинстве случаев реакции проводят в полярных средах с использованием каталитической системы CuSO₄/аскорбат натрия. Условия проведения реакций и выходы в синтезах приведены в табл. 2.

Схема 16

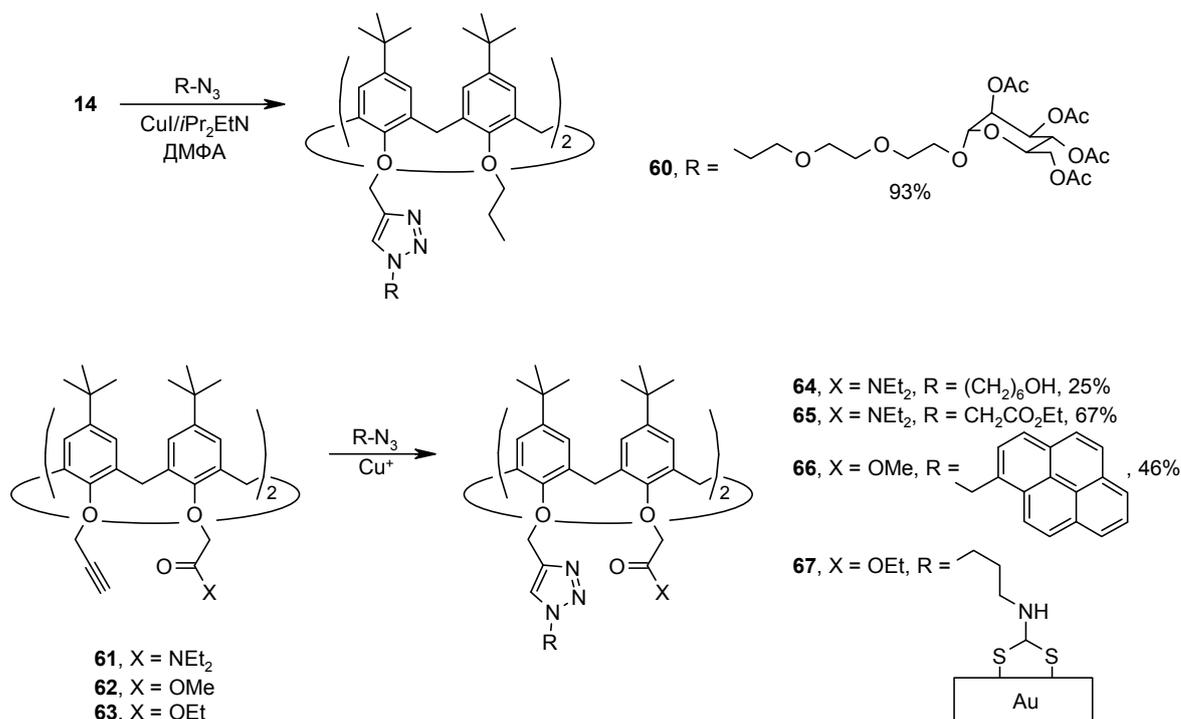


Условия проведения синтезов и выходы в реакциях CuAAC между каликсареном **9** и азидами

№ п/п	Катализатор	Растворитель	Темп., °С	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %
1	Amberlyst A21·CuI	CH ₂ Cl ₂	комн.	48	41	29 ^[43]
2	Amberlyst A21·CuI	CH ₂ Cl ₂	комн.	~12	42	73 ^[43]
3	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	42	86 ^[44]
4	CuSO ₄ /аскорбат натрия	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	43	88 ^[42]
5	CuSO ₄ /аскорбат натрия	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	44	90 ^[45]
6	CuSO ₄ /аскорбат натрия	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	45	75 ^[42]
7	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	46	73 ^[47]
8	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	4	47	95 ^[48]
9	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	4	48	93 ^[49]
10	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	48	56 ^[50]
11	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	48	60 ^[51]
12	CuI	ДМФА	90	2	49	57 ^[23]
13	CuI	ТГФ/H ₂ O	50	24	50	74 ^[31]
14	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/H ₂ O	комн.	12	51	76 ^[52]
15	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ТГФ/H ₂ O	50	24	52	75 ^[53]
16	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ТГФ/H ₂ O	50	24	53	74 ^[53]
17	CuI	ДМСО	60	24	54	не указан ^[54]
18	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	55	32 ^[55]
19	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	56	85 ^[56]
20	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	57	72 ^[56]
21	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	58	75 ^[56]
22	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	59	81 ^[57]

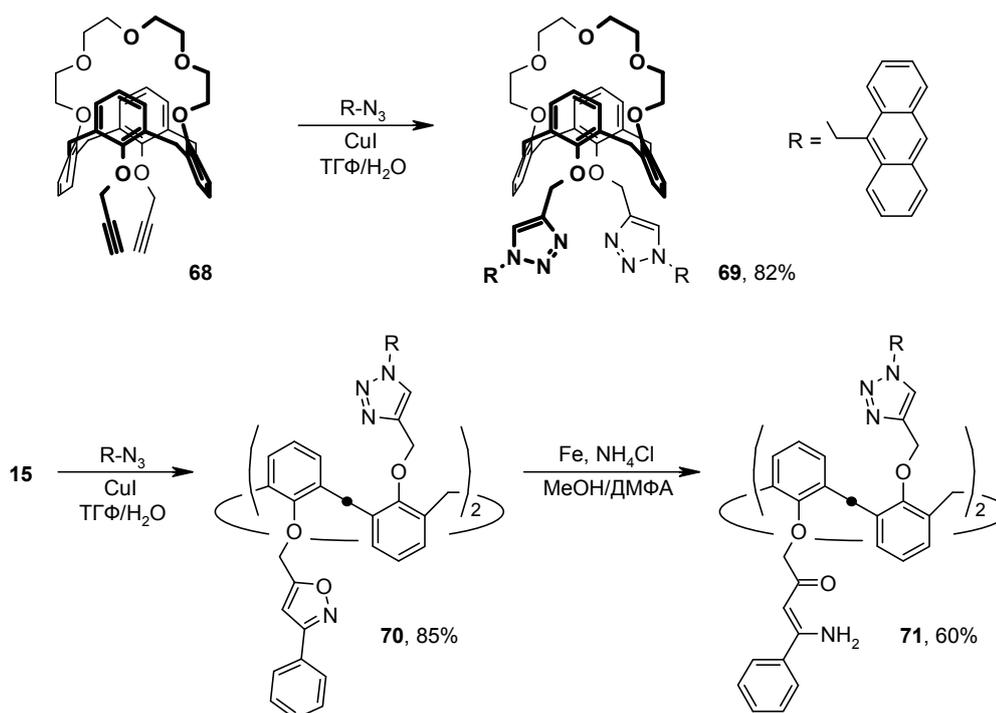
Закрепленный в конформации *конус* каликсарен **14**, содержащий на нижнем ободе две *n*-пропильные и две пропаргильные группы, а также соединения **61–63**, несущие амидные или сложноэфирные фрагменты, также использованы в качестве субстратов для реакций CuAAC (схема 17). При синтезе каликсаренов **60**^[26] и **66**^[39] в качестве катализатора используют CuI или CuI/*i*Pr₂EtN, реакции проводят при нагревании в диметилформамиде. Синтез каликсаренов **64** и **65**, содержащих, соответственно, 6-гидроксигексильные и сложноэфирные заместители в триазольных фрагментах осуществляют с использованием иммобилизованного на полимерном носителе CuI (аналогично синтезам соединений **41** и **42**)^[43] Для модификации каликсареном **63** поверхности золота с предварительно закрепленными на ней 3-азидопропиламиногруппами (синтез соединения **67**) использована каталитическая система CuSO₄/аскорбат натрия (ацетонитрил, 60 °С, 8 ч).^[58]

Схема 17



Пропаргилированные каликс[4]арен **15** и каликс[4]краун-5-эфир **68**, закрепленные в конформации *1,3-альтернат*, также вступают в CuAAC с образованием полифункциональных флуоресцентных молекул **69**,^[59] **70** и **71** (после раскрытия изоксазольных фрагментов),^[32] с разделенными каликсареновой платформой рецепторными сайтами различной природы (схема 18).

Схема 18



Реакции CuAAC дипропаргилового эфира **9** с бис(азидами) в соотношении 1:1 открывают путь к получению разнообразных бимакроциклических мостиковых производных (схема 19, табл. 3).

Схема 19

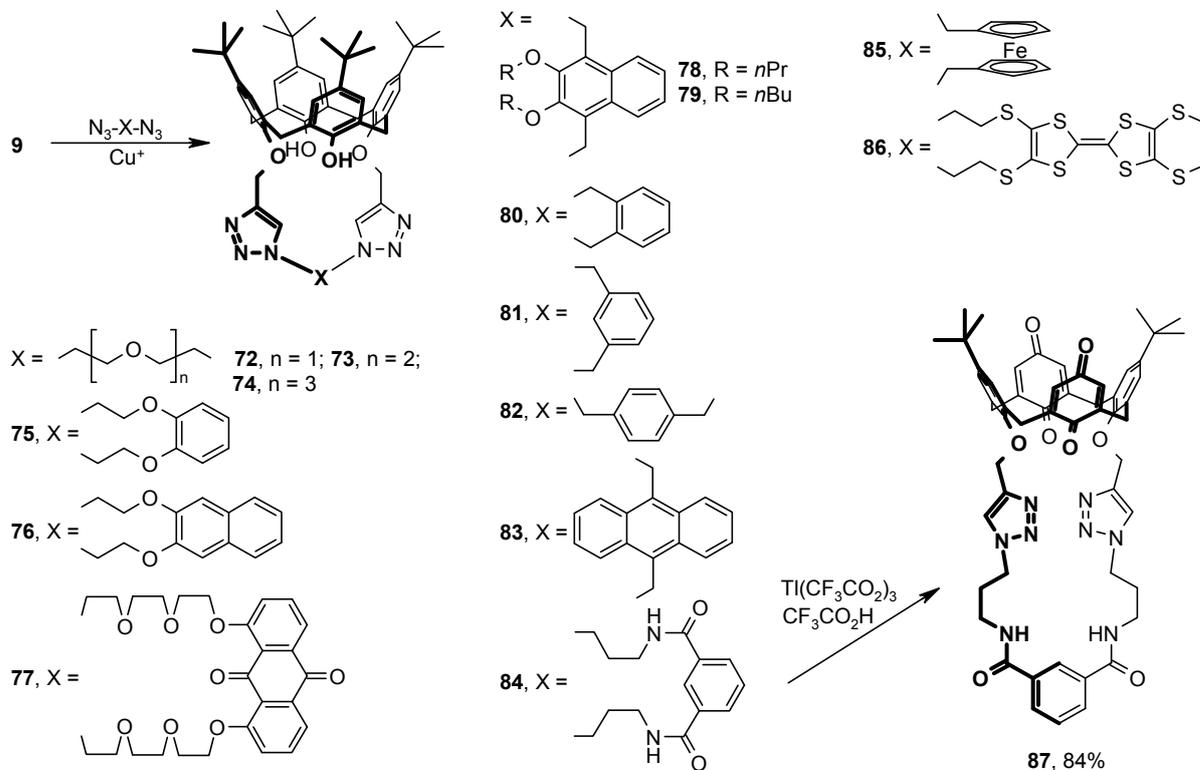


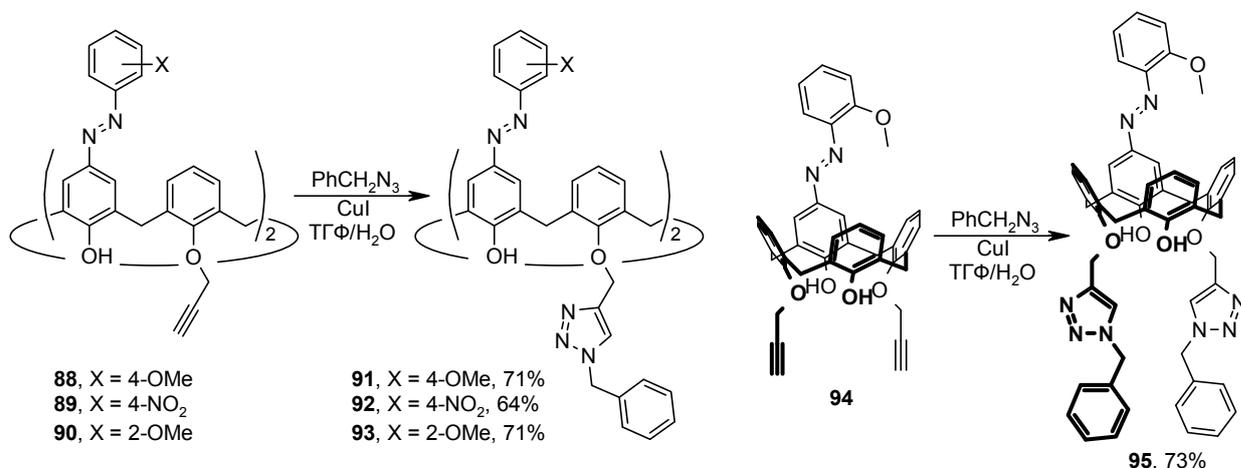
Таблица 3
Условия проведения синтезов и выходы в реакциях CuAAC между каликсареном **9** и бис(азидами)

№ п/п	Катализатор	Растворитель	Темп., °С	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %
1	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	72	81 ^[60]
2	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	73	62 ^[60]
3	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	74	68 ^[60]
4	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	75	89 ^[60]
5	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	110	12	76	50 ^[61]
6	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	90	12	77	35 ^[62]
7	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	ТГФ	60	24	78	45 ^[63]
8	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	ТГФ	60	24	79	43 ^[63]
9	CuI·P(OEt) ₃ / <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	110	1	80	50 ^[64]
10	CuI·P(OEt) ₃ / <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	110	1	81	46 ^[64]
11	CuI·P(OEt) ₃ / <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	110	1	82	41 ^[64]
12	CuI·P(OEt) ₃ / <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	110	1	83	34 ^[64]
13	[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ / <i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂ /ТВТА/ТВАСl	комн.	72	84	77 ^[65]
14	CuI·P(OEt) ₃ / <i>i</i> Pr ₂ EtN	толуол	110	1	85	39 ^[64]
15	CuSO ₄ /аскорбат натрия	ДМФА	90	10	86	35 ^[55]

Так, с хорошими выходами были получены каликсарены **72–77**, содержащие краун-эфирные цепочки различной длины,^[60–62] бис(макроциклы) **78–83** с изомерными ксилольными, нафталиновыми и антраценовой группами в мостиковых заместителях,^[63, 64] соединения **84–86** с бис(амидным),^[65] ферроценовым^[64] и тетрагидрофульваленовым^[55] фрагментами, связывающими дистальные положения нижнего обода каликс[4]арена. При последующем окислении трифторацетатом таллия на основе каликсарена **84** получен каликсхинон **87**.^[65] В ряде случаев авторы отмечают, что мостиковые производные являются основными продуктами реакций, в то время как образование циклодимерных и полимерных соединений происходит в значительно меньшей степени или не происходит вовсе, что может быть обусловлено особенностями строения медных комплексов каликсаренов (полупродуктов), в которых только один пропаргильный фрагмент вступил в реакции CuAAC.^[64]

Использование модифицированных по верхнему ободу каликсаренов **88–90** и **94** в качестве исходных соединений позволяет получать хромофорные триазолсодержащие макроциклы **91–93**, **95** с хорошими выходами (схема 20).^[66–68]

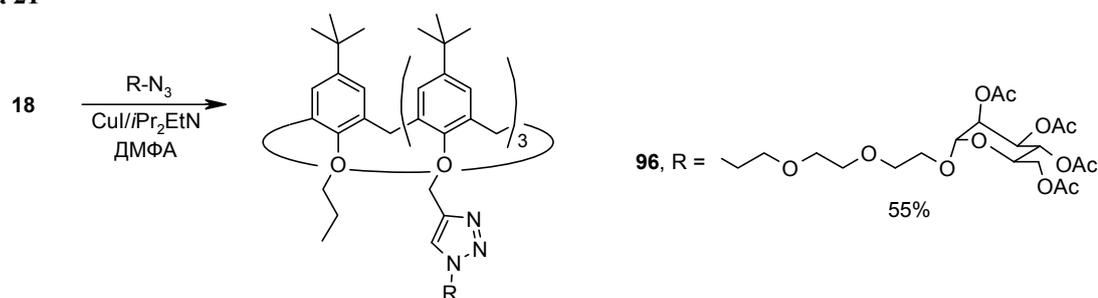
Схема 20



Как и в случае каликсаренов, содержащих на нижнем ободу только одну пропаргильную группу (например, соединения **34**, **35**), дистальные дипропаргильные эфиры каликс[4]аренов используют для модификации поверхностей^[49, 69–71] и при получении полимеров^[28, 72] в реакциях CuAAC.

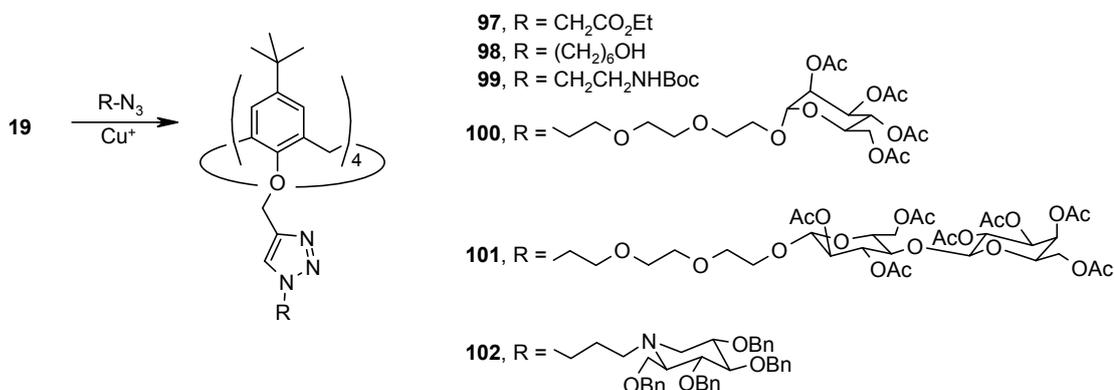
В литературе удалось обнаружить единственный пример (без учета опубликованных результатов, полученных в настоящей работе) использования реакции CuAAC для модификации каликс[4]аренов, содержащих на нижнем ободу три пропаргильные группы. Так, из трипропаргильного эфира **18** получено триазольное производное **96**, содержащее фрагменты галактозы (схема 21). Как и при получении соединений **26**, **40** и **60**, реакцию CuAAC проводят при нагревании с использованием микроволнового облучения.^[26]

Схема 21



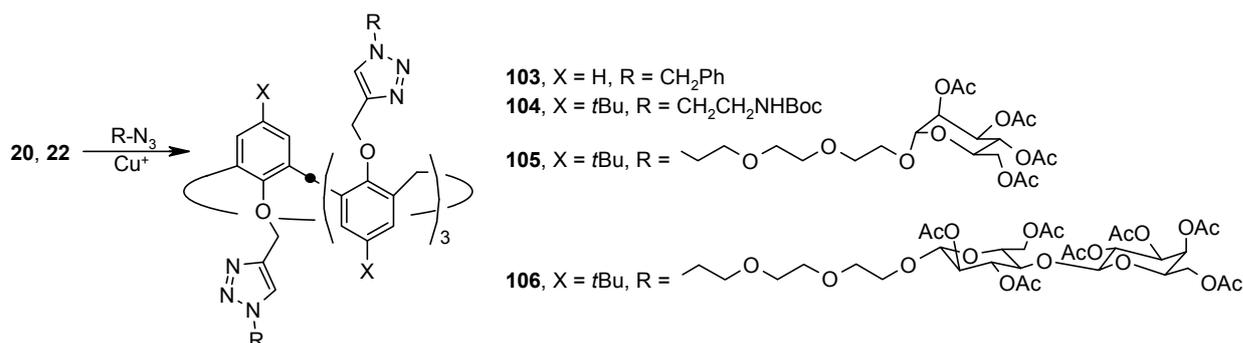
Использование в качестве исходного соединения каликсарена **19**, закрепленного в конформации *конус*, позволяет получать производные с четырьмя сонаправленными триазолсодержащими заместителями на нижнем ободе. С хорошими выходами получены продукты реакций соединения **19** с этил-2-азидоацетатом, 6-азидогексанолам,^[43] защищенным 2-азидоэтиламино^[73] и рядом азидсодержащих сахаров (схема 22).^[26, 74–76]

Схема 22



Тетрапропаргильные эфиры **20–23**, закрепленные в конформациях *частичный конус* и *1,3-альтернат*, также стали исходными соединениями для получения широкой серии триазолсодержащих каликсаренов, включая незамещенные (соединения **103**, **107** и **108**^[77, 78]) и замещенные (соединения **109–113**^[78]) бензильные производные, Вос-защищенное аминопроизводное **104**^[73] и гликокластеры **105**,^[26] **106**,^[75, 76] **114–119**^[26, 74, 75, 79] с различной взаимной ориентацией фрагментов сахаров (схемы 23 и 24).

Схема 23

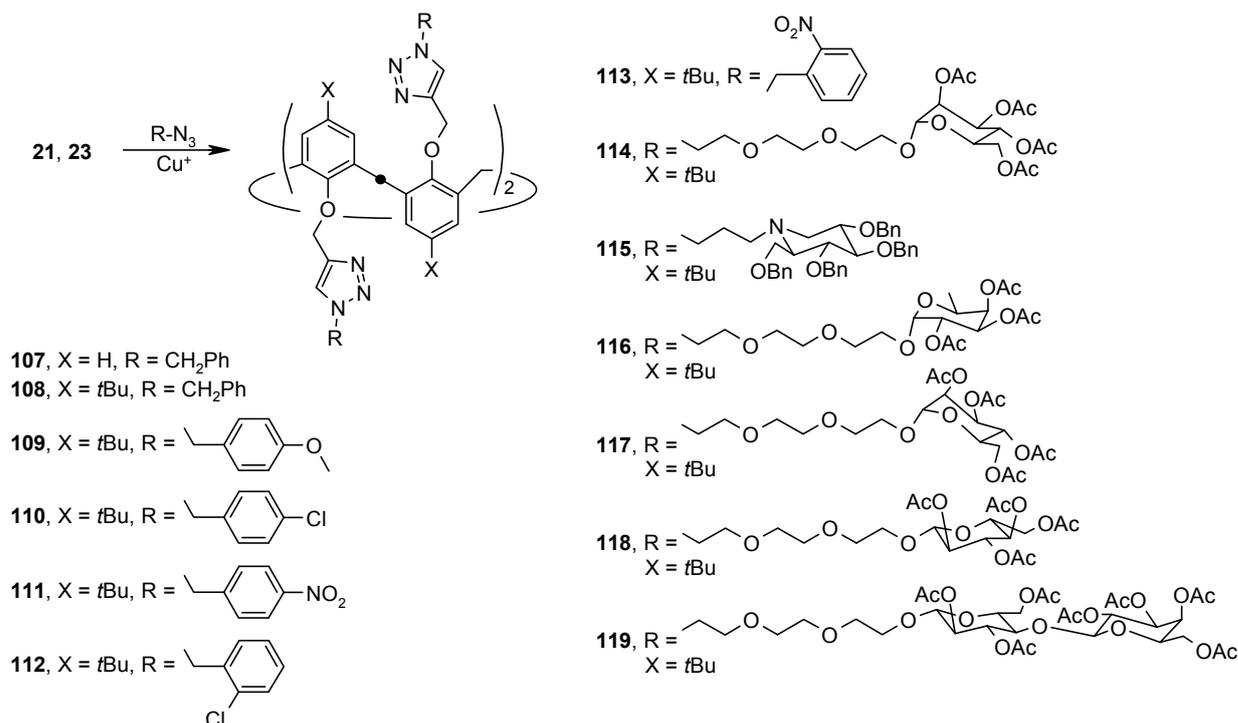


Условия проведения синтезов и выходы в реакциях CuAAC тетрапропаргиловых эфиров **19–23** и азидов

№ п/п	Катализатор	Растворитель	Темп., °С	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %
Реакции тетрапропаргилового эфира 19 (конус):						
1	Amberlyst A21·CuI	CH ₂ Cl ₂	комн.	~12	97	61 ^[43]
2	Amberlyst A21·CuI	CH ₂ Cl ₂	комн.	~12	98	45 ^[43]
3	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/ТГФ/Н ₂ O	комн.	36	99	50 ^[73]
4	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	100	52 ^[26]
5	CuSO ₄ /аскорбат натрия	DMФА	70 МВ	0.33	101	55 ^[76]
6	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	101	86 ^[75]
7	CuSO ₄ /аскорбат натрия	диоксан/Н ₂ O	80 МВ	0.75	102	64 ^[74]
Реакции тетрапропаргиловых эфиров 20 и 22 (частичный конус):						
8	CuCl/Et ₃ N	толуол	комн.	5	103	81 ^[77]
9	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	103	81 ^[78]
10	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/ТГФ/Н ₂ O	комн.	36	104	88 ^[73]
11	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	105	73 ^[26]
12	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	106	94 ^[75]
13	CuSO ₄ /аскорбат натрия	DMФА	70 МВ	0.33	106	66 ^[76]
Реакции тетрапропаргиловых эфиров 21 и 23 (1,3-альтернат):						
14	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	107	88 ^[78]
15	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	108	83 ^[78]
16	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	109	89 ^[78]
17	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	110	89 ^[78]
18	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	111	91 ^[78]
19	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	112	71 ^[78]
20	CuI/Et ₃ N	толуол	комн.	4–9	113	78 ^[78]
21	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	114	79 ^[26]
22	CuSO ₄ /аскорбат натрия	диоксан/Н ₂ O	80 МВ	0.75	115	75 ^[74]
23	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	116	85 ^[79]
24	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.42	117	98 ^[79]
25	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.42	118	71 ^[79]
26	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMФА	110 МВ	0.25	119	53 ^[75]

Сведения об условиях проведения реакций CuAAC с участием каликсареновых тетрапропаргиловых эфиров приведены в табл. 4. Использование различных каталитических систем, растворителей, термического и микроволнового (МВ) нагрева не позволяют выявить какие-либо закономерности в изменениях выходов в реакциях CuAAC для тетрапропаргиловых эфиров в различных конформациях.

Схема 24



Примеры использования реакций CuAAC для модификации селективно пропаргилированного по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[6]арена **25** немногочисленны (схема 25, табл. 5). В таких реакциях получают каликс[6]арены **120–126**, содержащие на нижнем ободу три незамещенные^[37] и замещенные^[38] бензильные группы, фрагменты салицилового альдегида,^[37] защищенные аминогруппы^[80] и углеводные заместители,^[36] связанные с нижним ободом макроциклической платформы триазольными линкерами. Полученные соединения находятся преимущественно в конформации *уплощенный конус* с направленными внутрь каликсареновой полости метоксигруппами нижнего обода, что подтверждает смещение сигнала этих групп в спектрах ЯМР ¹H в сильное поле:^[20] 2.10, 2.35, 2.25, 2.37, 2.10, 2.20 и 2.15 м.д. для соединений **120–126**, соответственно; для сравнения: сигнал групп OMe в спектре ЯМР ¹H конформационно подвижного каликс[6]арена **25** проявляется при 3.46 м.д.

Схема 25

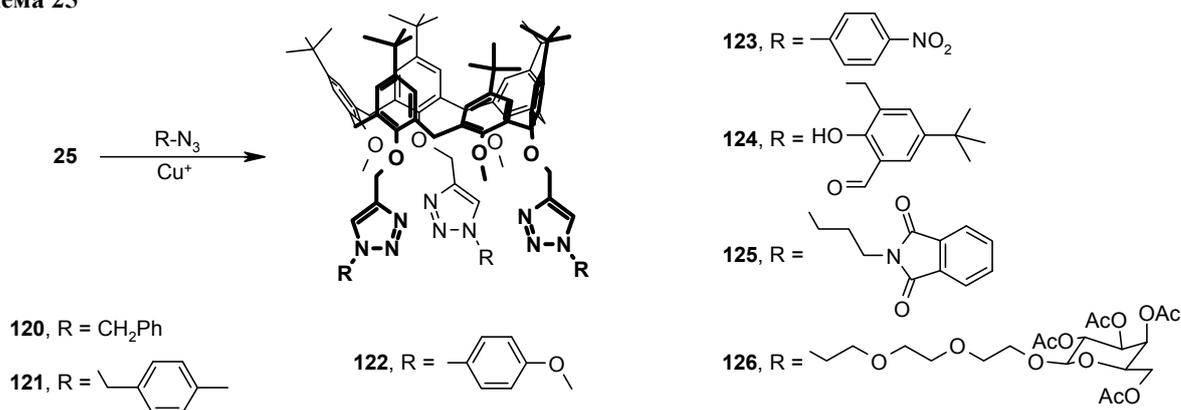


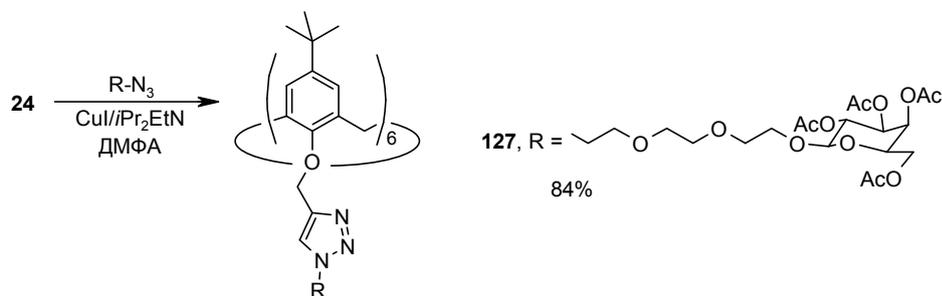
Таблица 5

Условия проведения синтезов и выходы в реакциях CuAAC каликсарена **25** с азидами

№ п/п	Катализатор	Растворитель	Темп., °С	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %
1	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	120	64 ^[37]
2	CuSO ₄ /аскорбат натрия	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	48	121	76 ^[38]
3	CuSO ₄ /аскорбат натрия	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	48	122	87 ^[38]
4	CuSO ₄ /аскорбат натрия	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	48	123	87 ^[38]
5	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	124	93 ^[37]
6	CuSO ₄ /аскорбат натрия	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	комн.	12	125	62 ^[80]
7	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ EtN	DMF	110 MB	0.25	126	65 ^[36]

В литературе удалось обнаружить единственный пример использования в реакции CuAAC каликс[6]арена **24**, содержащего на нижнем ободе шесть пропаргильных групп (схема 26). Так, при взаимодействии соединения **24** с азидсодержащим защищенным углеводом в присутствии CuI и диизопропилэтиламина в DMF при нагревании (микроволновое облучение) с высоким выходом был получен гексавалентный гликокластер **127**, который, согласно данным спектров ЯМР, является конформационно подвижным соединением.^[36]

Схема 26



Представленные литературные данные ограничены примерами синтезов триазольных производных на основе только пропаргилированных по нижнему ободу каликс[4]- и каликс[6]аренов, однако и они свидетельствуют о том, что катализируемое солями Cu(I) циклоприсоединение азидов к алкинам является эффективным способом функционализации каликсареновых макроциклов и создания, в частности, конъюгатов сложного строения. Синтезы триазолов с использованием каликсаренов, в которых ацетиленовые группы связаны с нижним ободом макроциклической платформы какими-либо другими линкерами, ограничены несколькими примерами. В значительно большей степени изучены реакции CuAAC каликсаренов, содержащих азидоалкильные группы на нижнем ободе или ацетиленовые/азидные группы на верхнем ободе и в метиленовых мостиках.

2.2 Каликсареновые молекулярные рецепторы и сенсоры с триазольным сайтом связывания

Молекулярные сенсоры – органические лиганды, способные селективно изменять свои легко регистрируемые физико-химические характеристики при связывании целевых субстратов. К таким характеристикам относятся, например, положения и интенсивности полос в спектрах поглощения и флуоресценции. Необходимо различать понятия «молекулярный рецептор» и «молекулярный сенсор»: в то время как важнейшей характеристикой молекулярного рецептора является его способность наиболее эффективно и селективно связывать целевой субстрат (ион, ионную пару, нейтральную молекулу), основное требование к молекулярному сенсору – селективность появления аналитического отклика в ответ на присутствие в анализируемом образце целевого субстрата. Другими словами, высокая прочность комплекса с субстратом не является обязательным условием эффективной работы молекулярного сенсора.

Как следует из данных, представленных в разд. 2.1, реакции CuAAC с участием каликсаренов позволяют вводить в макроциклы самые разные функциональные и рецепторные группы. Во многих случаях образующиеся в реакциях триазольные фрагменты выполняют не только функцию линкеров, предорганизующих рецепторные группы, но и сами участвуют в формировании рецепторных сайтов. Данный раздел Обзора содержит сведения об ионофорной активности, проявляемой триазольными группами (индивидуально или совместно с другими рецепторными группами) в каликс[4]- и каликс[6]аренах, полученных из соответствующих пропаргилированных каликсаренов в реакциях CuAAC.

В наибольшей степени исследованы рецепторные свойства каликсаренов, содержащих две свободные гидроксильные группы и два триазольных заместителя на нижнем ободе, наряду с формирующими аналитический сигнал хромофорными или флуорофорными группами. Так, каликсарены **91** и **92**, содержащие *n*-метокси- и *n*-нитрофенилазофенольные фрагменты, проявляют свойства селективных сенсоров для ионов Ca^{2+} и Pb^{2+} (исследованы смеси лигандов с солями Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{3+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} (только **91**), Ag^+ (только **91**), Ni^{2+} , Hg^{2+} (только **92**), Mn^{2+} , Zn^{2+}).^[66, 67] В частности, связывание ионов Ca^{2+} и Pb^{2+} каликсареном **91** сопровождается значительным ростом интенсивности поглощения при ~ 527 нм, что не наблюдается при взаимодействии лиганда с другими ионами.^[66] Согласно данным спектров ЯМР ^1H свободного лиганда **91** и его смесей с солями Ca^{2+} и Pb^{2+} , изменения положений сигналов, отвечающих триазольным заместителям, невелики и, таким образом, в связывание этих ионов наибольший вклад вносят группы OH и OR нижнего обода (рис. 3а).^[66]

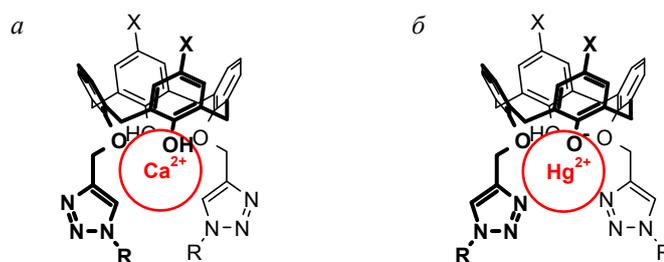


Рис. 3. Предполагаемое координационное окружение ионов в комплексах **91**·Ca²⁺ (а) и **93**·Hg²⁺ (б).

Исследования спектров поглощения изомерного каликсарену **91** соединения **93**, содержащего метоксигруппы в *o*-положениях фенилазофенольных фрагментов, выявили сенсорную селективность в отношении ионов Hg²⁺ (в ряду солей Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Ba²⁺, Ag⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Pb²⁺, Cr³⁺).^[68] В этом случае, при добавлении соли Hg²⁺ в спектрах ЯМР ¹H каликсарена **93** наибольшее смещение в слабое поле наблюдается для триазольных протонов, что свидетельствует о значительно большем вкладе триазольных групп в связывание ионов переходных металлов (рис. 3б). Аналогичные выводы были сделаны о строении ртутных комплексов каликсаренов **52** и **53**; необходимо отметить, что по данным ЯМР-титрования каликсарен **52** образует, наряду с комплексом **52**·Hg²⁺, также комплексы [52]₂·Hg²⁺ и [52]₂·[Hg²⁺]₂.^[53]

При образовании комплекса каликсарена **48**, содержащего антраценовые флуорофорные группы в триазольных заместителях, с ионом Co²⁺ происходит сильное тушение флуоресценции. Обнаружению Co²⁺ не мешают ионы других металлов (Zn²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, Fe²⁺, Mn²⁺, Pb²⁺, Ag⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺), предел обнаружения Co²⁺ составляет 55 ppm.^[51] Замена антраценовых флуорофорных групп на пиреновые сопровождается драматическим изменением сенсорной активности триазолсодержащих каликсаренов: добавление солей Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ и Ag⁺ не оказывают влияния на спектр флуоресценции каликсарена **49**, добавление Cu²⁺ и Hg²⁺ приводит к полному, а добавление Pb²⁺ – к неполному тушению мономерной и эксимерной эмиссии, в то время как взаимодействие каликсарена **49** с ионами Cd²⁺ и Zn²⁺ сопровождается тушением эксимерной эмиссии с одновременным значительным ростом интенсивности мономерной флуоресценции. Авторы полагают, что такая сенсорная активность обусловлена реориентацией пиреновых заместителей при связывании ионов кадмия или цинка и образованием конформационно жестких комплексов, в которых пиреновые фрагменты удалены друг от друга (рис. 4).^[23] Изменения взаимной ориентации пиреновых заместителей в рецепторе **50** аналогичны, что дает похожую сенсорную активность, но уже в отношении ионов Ag⁺; добавление солей Cd²⁺ и Zn²⁺, наряду с солями многих других металлов, мало изменяет спектр флуоресценции, а добавление Cu²⁺ и Hg²⁺ сопровождается лишь тушением эксимерной эмиссии.^[31]

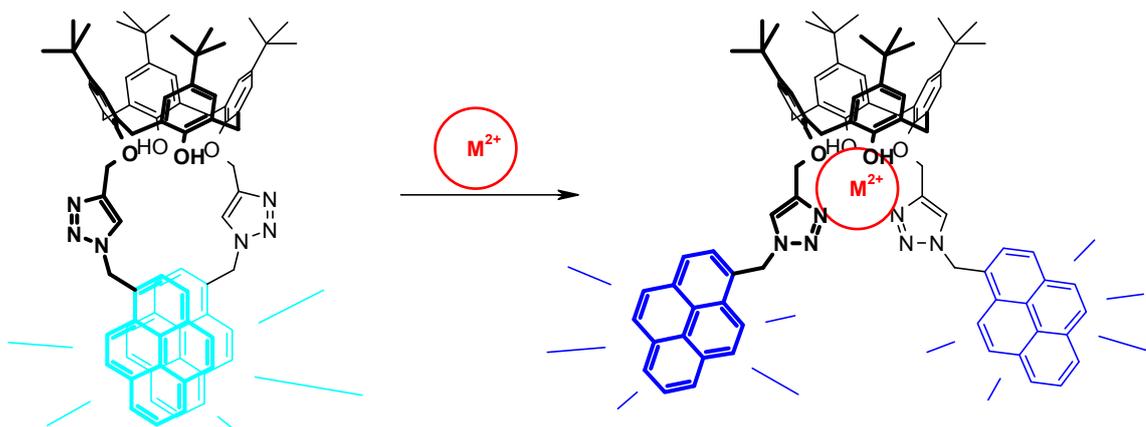


Рис. 4. Изменение характера флуоресценции каликсарена **49** при образовании комплексов с Cd^{2+} и Zn^{2+} .

При проксимальном расположении 1-пиренил-4-триазолильных заместителей характер сенсорной активности соединения **39** в отношении Ag^+ изменяется – при добавлении соли серебра происходит рост как мономерной, так и эксимерной эмиссии флуорофора. Несмотря на то, что прочность комплекса $\text{39} \cdot \text{Ag}^+$ ниже прочности комплекса $\text{50} \cdot \text{Ag}^+$, проксимальный изомер проявляет бóльшую чувствительность к Ag^+ и может быть использован в качестве селективного молекулярного сенсора в водно-метанольных средах.^[31]

Селективным флуориметрическим сенсором для ионов Ag^+ является каликсарен **54**, содержащий оксадиазольные заместители. Только при образовании комплекса с ионами серебра в спектрах флуоресценции наблюдается тушение флуоресценции при 527 нм и одновременный рост эмиссии при 576 нм (предел обнаружения Ag^+ 6.2×10^{-7} М). Комплекс $\text{54} \cdot \text{Ag}^+$ может быть разрушен при добавлении формальдегида, что сопровождается восстановлением флуоресцентной эмиссии свободного лиганда (предел обнаружения НСНО 6.6×10^{-7} М).^[54]

Бензимидазольный и хинолиновый флуоресцентные рецепторы **46** и **51** селективно связывают ионы Cu^{2+} и Fe^{3+} , соответственно. В обоих случаях в связывании ионов принимают участие не только триазольные атомы азота и свободные гидроксильные группы нижнего обода каликсарена, но также и атомы азота бензимидазола и хинолина. Постепенное прибавление соли Cu^{2+} к каликсарену **46** в метаноле или водно-метанольном растворе сопровождается тушением полосы при 311 нм и сначала ростом, а затем – сильным тушением флуоресценции при 380 нм. По мнению авторов, при взаимодействии соединения **46** с Cu^{2+} происходит образование одноядерного комплекса $\text{46} \cdot \text{Cu}^{2+}$ со стабилизацией иона триазольными и бензимидазольными донорными атомами азота (рис. 5а), который затем переходит в двуядерный комплекс $\text{46} \cdot [\text{Cu}^{2+}]_2$ (рис. 5б).^[47] Связывание ионов Fe^{3+} каликсареном **51** сопровождается усилением флуоресценции.

С привлечением данных спектрофотометрического титрования показано, что в этом случае возможно образование двух одноядерных комплексов: при недостатке Fe^{3+} ион стабилизирован гидроксильными группами нижнего обода каликсарена и триазольными атомами азота (рис. 5а); при высоких концентрациях Fe^{3+} ион мигрирует в рецепторный сайт, сформированный триазольными и хинолиновыми атомами азота (рис. 5з).^[52]

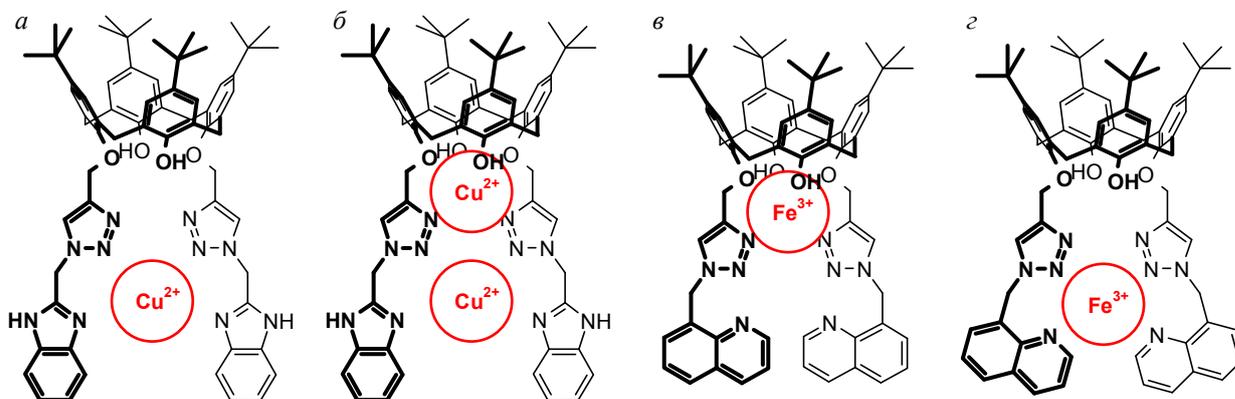


Рис. 5. Предполагаемое строение комплексов $46 \cdot \text{Cu}^{2+}$ (а), $46 \cdot (\text{Cu}^{2+})_2$ (б) и $51 \cdot \text{Fe}^{3+}$ (в,з).

Каликс[4]арен **77**, модифицированный мостиковым антрахиноновым заместителем, закрепленным на нижнем обода посредством гибких триэтиленоксидных фрагментов, селективно связывает ионы Ca^{2+} в комплекс состава 1:1 с одновременным усилением флуоресценции. Возникновение флуоресцентного отклика авторы относят к внутримолекулярному фотоиндуцированному переносу электрона от антрахинона к электронодефицитным триазольным циклам в комплексе с металлом. Благодаря низкой растворимости CaF_2 , комплекс $77 \cdot \text{Ca}^{2+}$ может быть использован для вторичного детектирования анионов F^- .^[62] Тушение флуоресценции каликсаренов **78** и **79**, содержащих мостиковые нафталиновые фрагменты, происходит наиболее эффективно при добавлении Fe^{3+} и Hg^{2+} . По данным спектров ЯМР для ртутных комплексов, связывание иона переходного металла в комплекс состава 1:1 происходит при участии триазольных атомов азота и фенольных гидроксильных групп.^[63]

Управляемое катионами «выключение» и «включение» флуоресценции обнаружено для каликсарена **69**, закрепленного в конформации *1,3-альтернат*. Соединение **69** – дитопный рецептор, в котором один ионофорный сайт образован краун-5-эфирным, а второй – триазольными фрагментами. Образование триазольным сайтом комплексов с катионами Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} или Pb^{2+} приводит к тушению флуоресценции, в то время как добавление соли калия к $69 \cdot \text{Pb}^{2+}$ восстанавливает эмиссию (в меньшей степени флуоресцентная эмиссия может быть восстановлена при добавлении солей Ba^{2+} или Zn^{2+}) при образовании калиевого комплекса в краун-5-эфирном сайте каликсарена и

высвобождении Pb^{2+} (рис. 6). В то же время, добавление K^+ к комплексам $69 \cdot Hg^{2+}$, $69 \cdot Cu^{2+}$, $69 \cdot Cr^{3+}$ не изменяет интенсивность флуоресценции, что авторы объясняют тем, что связывание иона калия краун-эфирным кольцом не вызывает разрушения более прочных комплексов с переходными металлами, или же что катион переходного металла остается связанным с одним из триазольных фрагментов «раскрытого» за счет конформационных изменений гетероциклического ионофорного сайта.^[59]

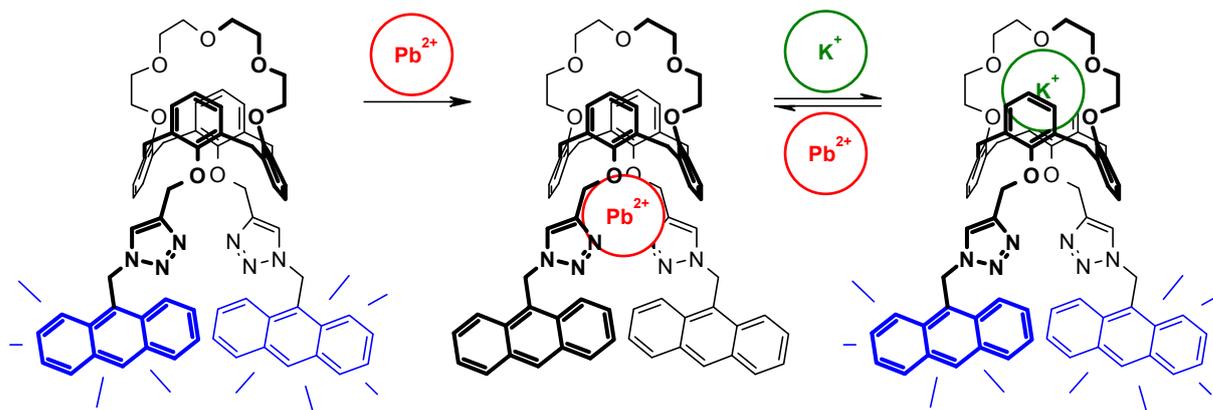


Рис. 6. Механизм «выключения» и «включения» флуоресценции в каликсарене **69** при связывании ионов.

Формально дитопный рецептор **70** образует только одноядерный комплекс с Ag^+ при стабилизации иона триазольными атомами азота и тушении антраценовой флуоресценции за счет обратного фотоиндуцированного переноса электрона от флуорофорных групп к катиону. Интенсивность флуоресценции свободного дитопного рецептора **71**, полученного раскрытием изоксазольных циклов в соединении **70**, значительно снижена за счет большей по сравнению с изоксазолами конформационной гибкости енаминоновых фрагментов. В отличие от соединения **70**, каликсарен **71** образует комплекс с двумя ионами Ag^+ , один из которых стабилизирован триазольными группами, соединенными с антраценовыми фрагментами, а второй находится в енаминовом сайте рецептора. Оба катиона также дополнительно стабилизированы катион- π -взаимодействиями с ароматическими фрагментами каликсарена. Существенное повышение жесткости молекулы сопровождается ростом интенсивности флуоресценции относительно ее уровня в свободном лиганде, причем рост квантового выхода флуоресценции за счет конформационной предорганизации значительно превышает снижение квантового выхода за счет фотоиндуцированного переноса электрона. При использовании данных флуориметрического титрования, спектрофотометрического титрования и спектров ЯМР 1H свободного лиганда и комплексов показано, что образование комплекса с первым ионом серебра повышает эффективность связывания второго иона серебра (положительный аллостерический эффект).^[32]

Рецепторные характеристики рассмотренных каликсаренов обобщены в табл. 6.

Таблица 6
Рецепторные характеристики каликсаренов **39**, **46**, **48–52**, **69–71**, **77–79**, **91–93**

Каликсарен	Ион	Состав комплекса, L:M	Среда	log β
39	Ag ⁺	1:1	MeOH/CHCl ₃ (98:2)	3.8 ^[31]
46	Cu ²⁺	1:2	MeOH/H ₂ O (буфер pH 7.4)	9.9–10.3 ^[47]
48	Co ²⁺	1:1	EtOH	5.7 ^[51]
49	Zn ²⁺	1:1	CH ₃ CN	4.2 ^[23]
	Cd ²⁺	1:1	CH ₃ CN	4.7 ^[23]
50	Ag ⁺	1:1	MeOH/CHCl ₃ (98:2)	4.3 ^[31]
51	Fe ³⁺	1:1	CH ₃ CN	5.3 ^[52]
52	Hg ²⁺	1:1	CD ₃ CN/CDCl ₃ (1:1)	6.8 ^[53]
		2:1	CD ₃ CN/CDCl ₃ (1:1)	11.9 ^[53]
		2:2	CD ₃ CN/CDCl ₃ (1:1)	15.1 ^[53]
69	Pb ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	4.6 ^[59]
	Hg ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	5.5 ^[59]
	Cu ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	5.3 ^[59]
	Cr ³⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	4.9 ^[59]
70	Ag ⁺	1:1	MeOH/CHCl ₃ (49:1)	4.6 ^[32]
71	Ag ⁺	1:1	MeOH/CHCl ₃ (49:1)	3.6 ^[32]
		1:2	MeOH/CHCl ₃ (49:1)	8.6 ^[32]
77	Ca ²⁺	1:1	CH ₃ CN	3.9–4.1 ^[62]
78	Fe ³⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (9:1)	5.1 ^[63]
79	Fe ³⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (9:1)	5.0 ^[63]
91	Ca ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	4.8 ^[66]
	Pb ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	3.9 ^[66]
92	Ca ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	5.0 ^[67]
	Ba ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	4.4 ^[67]
	Pb ²⁺	1:1	CH ₃ CN/CHCl ₃ (250:1)	4.8 ^[67]
93	Hg ²⁺	1:1	MeOH/CHCl ₃ (49:1)	3.6 ^[68]

Способность Н–С(5)-атомов триазолов участвовать в связывании органических и неорганических анионов более подробно изучена на примерах триазольных кластеров, созданных на платформах пиллараренов,^[81] и каликс[4]пирролов, соединенных в *мезо*-положениях триазолсодержащими мостиками.^[82, 83] Однако исследована анионофорная активность и некоторых триазолсодержащих каликсаренов.

Изменения интенсивности флуоресценции каликс[4]ареновых рецепторов **29** и **30**, содержащих один пиреновый фрагмент, при добавлении различных анионов (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻ и OH⁻) незначительны. В то же время, при добавлении йодида к раствору каликсарена **66**, содержащего два аналогичных пиреновых заместителя,

происходит сильное тушение флуоресценции при образовании одноядерного комплекса ($\log\beta$ 3.0, CH_3CN).^[39] Для азопроизводного **92** обнаружена способность к образованию комплексов 1:1 с фторид-, ацетат- и дигидрофосфат-анионами ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (250:1), $\log\beta$ 4.6, 4.4 и 3.7, соответственно).^[67] Каликс[4]ареновый рецептор **83**, содержащий антраценовый фрагмент в мостиковом заместителе на нижнем ободе, связывает некоторые неорганические анионы: Br^- , I^- и HS^- . Несмотря на значительные изменения аналитического сигнала, авторы не сообщают о стехиометрии образующихся комплексов, их термодинамических характеристиках и структурах.^[64]

Возможность использования триазольных фрагментов каликсаренов для одновременного связывания катионов и анионов продемонстрирована на примере гетеродитопного рецептора **87**. Лиганд способен образовывать комплексы состава 1:1 как с катионами, так и с анионами в солях с некоординируемыми противоионами. Однако более эффективное связывание наблюдается для ионных пар (табл. 7).^[65]

Таблица 7
Связывание катионов и анионов соединением **87**, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (50:1)

Добавляемый ион	Ион в растворе	$\log\beta$	Фактор кооперативности
Cl^-	–	2.3	–
	K^+	3.2	9.6
	Na^+	3.3	10.9
	NH_4^+	2.9	4.2
Br^-	–	1.8	–
	K^+	2.6	6.2
	Na^+	2.7	7.2
	NH_4^+	2.5	4.6
I^-	–	1.5	–
	K^+	2.0	3.1
K^+	–	2.2	–
	Cl^-	2.5	2.1
	Br^-	2.4	1.6
	I^-	2.3	1.4
Na^+	–	2.7	–
	Cl^-	3.0	2.2
	Br^-	2.8	1.4
NH_4^+	–	–	–
	Cl^-	2.6	–
	Br^-	2.5	–

Так, не удастся зафиксировать образование комплекса соединения **87** с ионом NH_4^+ , в то время как комплекс $\text{87}\cdot\text{NH}_4^+\cdot\text{Cl}^-$ выделен и полностью охарактеризован. Сравнение

спектров ЯМР ^1H свободного лиганда и комплексов свидетельствует об участии N(3)-атомов триазолов в связывании катионов, а H-C(5)-атомов – в стабилизации анионов (рис. 7), что подтверждено также данными УФ-спектрофотометрии и РСА.^[65]

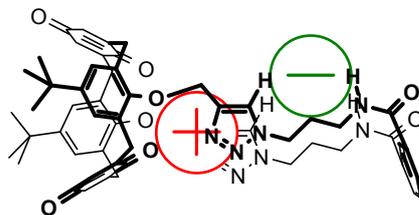


Рис. 7. Предполагаемое координационное окружение катионов и анионов в растворах комплексов соединения **87** с ионными парами.

В литературе удалось обнаружить единственный пример исследования рецепторных свойств сайтов, сформированных триазилилметильными группами на нижнем ободе каликс[6]аренов. В развитие многолетних исследований, связанных со свойствами каликс[6]аренов, содержащих на нижнем ободе три имидазолилметильных или пиколильных заместителя, авторы изучили способность каликсаренов **121–123** образовывать комплексы с Cu^+ и Zn^{2+} . С использованием методов ЯМР и циклической вольтамперометрии показано, что с ионами Zn^{2+} (более сильная кислота Льюиса) соединения **121–123** образуют более прочные комплексы при тетраэдрическом окружении иона (три триазольных гетероцикла и нейтральная молекула-гость – вода, ацетонитрил, *n*-пропиламин). Прочность комплексов с Cu^+ ниже, и, в отсутствие дополнительной стабилизации связанной каликсареновой ароматической полостью молекулой-гостем (ацетонитрил, CO), ионы меди совершают осцилляции внутри рецепторного сайта, образуя связи с двумя из трех триазольных заместителей нижнего обода.^[38]

Таковы основные сведения об ионофорной активности олиготриаазольных сайтов, сформированных на нижнем ободе каликс[4]- и каликс[6]аренов. В значительно большей степени изучены свойства молекулярных рецепторов, в которых фрагменты триазолов выполняют только линкерную функцию и позволяют предорганизовать на макроциклической платформе ионофорные группы, не принимая участия в связывании ионов. Представленные данные позволяют заключить, что наибольшую ионофорную активность олиготриаазольные рецепторные сайты каликсаренов проявляют в отношении ионов некоторых переходных металлов и свинца. Однако, в связи с тем, что в литературе не удалось обнаружить ни одного примера исследования ионофорных свойств сайтов, образованных на нижнем ободе каликсаренов более чем тремя триазольными группами, рецепторные свойства триазолсодержащих каликсаренов нельзя считать в полной мере изученными.

2.3 Способы получения и некоторые свойства *n*-сульфокаликсаренов

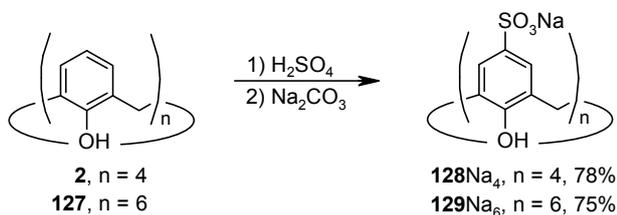
Значительное число публикаций, связанных с каликсаренами (более 10%), посвящены *n*-сульфокаликсаренам – полностью или частично сульфированным по верхнему ободу макроциклам (сульфокислотам, их солям и амидам). Интерес к *n*-сульфокаликсаренам связан, прежде всего, с их растворимостью в полярных растворителях, что позволяет исследовать их свойства в водных растворах, включая физиологические среды.^[84–90] В данном разделе рассмотрены основные способы получения *n*-сульфокаликсаренов и некоторые их рецепторные свойства (на примерах *n*-сульфокаликс[4 и 6]аренов).

2.3.1 Способы получения *n*-сульфокаликсаренов

Сульфогруппы вводят на верхний обод каликсаренов при использовании серной или хлорсульфоновой кислот. Выбор сульфорирующего агента обусловлен структурой каликсаренового субстрата (растворимость при условиях проведения синтеза, устойчивость имеющихся в молекуле заместителей к действию кислот) и необходимостью в дальнейших химических превращениях сульфогрупп. Ниже приведены известные литературные данные об использовании серной и хлорсульфоновой кислот для получения различных *n*-сульфокаликсаренов. Также рассмотрены немногочисленные примеры последующих химических превращений *n*-сульфокаликсаренов, связанные с реакциями свободных гидроксильных групп нижнего обода.

Впервые сведения об успешном исчерпывающем сульфировании верхнего обода каликсаренов были опубликованы в 1984 г: не замещенный по верхнему и нижнему ободам каликс[6]арен **127** нагревали при 100 °С в концентрированной серной кислоте; при последующей обработке карбонатом кальция, карбонатом натрия и многократных переосаждениях в системе вода/метанол целевой *n*-сульфокаликс[6]арен был получен с выходом 75% в виде гексанатриевой соли **129Na₆** (схема 27).^[91] Позднее те же авторы модифицировали методику синтеза – температура проведения реакции была снижена до 80 °С, для удаления избытка серной кислоты был использован карбонат бария.^[92]

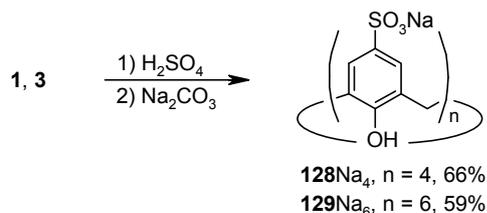
Схема 27



В аналогичных условиях не замещенный по верхнему ободу каликс[4]арен **2** был превращен в тетра(сульфонат) 128Na_4 ^[93] (синтезы полностью сульфированных по верхнему ободу каликс[5]-, каликс[7]- и каликс[8]аренов осуществляют в тех же условиях^[93–95]). В современных методиках для удаления избытка серной кислоты используют диэтиловый эфир.^[96]

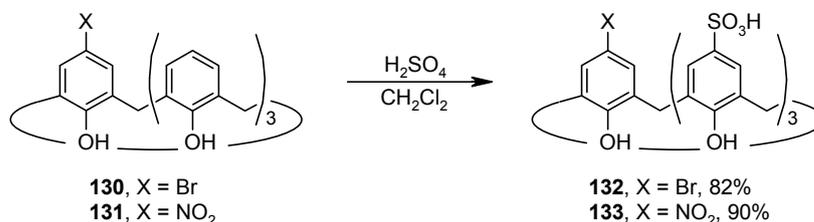
Полностью сульфированные по верхнему ободу каликсарены получают и в реакциях *inco*-замещения с использованием *n*-трет-бутилкаликсаренов (схема 28).^[97]

Схема 28



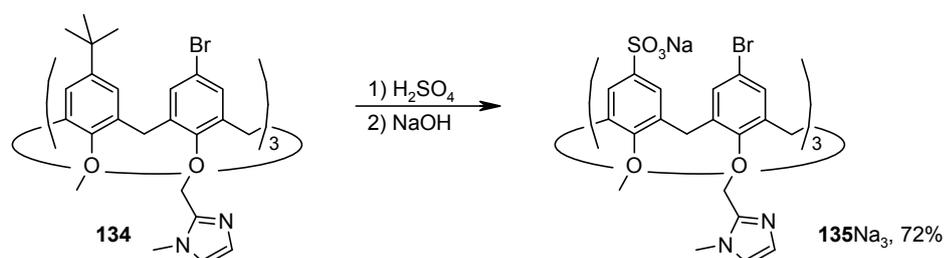
Использование селективно замещенных *n*-бром- или *n*-нитрокаликсаренов позволяет осуществлять частичное (*inco*-)сульфирование верхнего обода. Так, сульфирование избытком H_2SO_4 в хлористом метиле при нагревании в течение 1–3 ч позволило получить трис(сульфо кислоты) **132** и **133** из монозамещенных по верхнему ободу каликсаренов **130** и **131**, соответственно (схема 29).^[98]

Схема 29



Симметрично трибромированный по верхнему ободу каликс[6]арен **134** был превращен в трис(сульфо кислоту) **135** действием концентрированной серной кислоты при комнатной температуре в течение 15 ч (низкая растворимость соединения **135** в ледяной воде позволила отделить избыток H_2SO_4); последующая обработка полученного вещества NaOH позволила получить соль 135Na_3 с общим выходом 72% (схема 30).^[99]

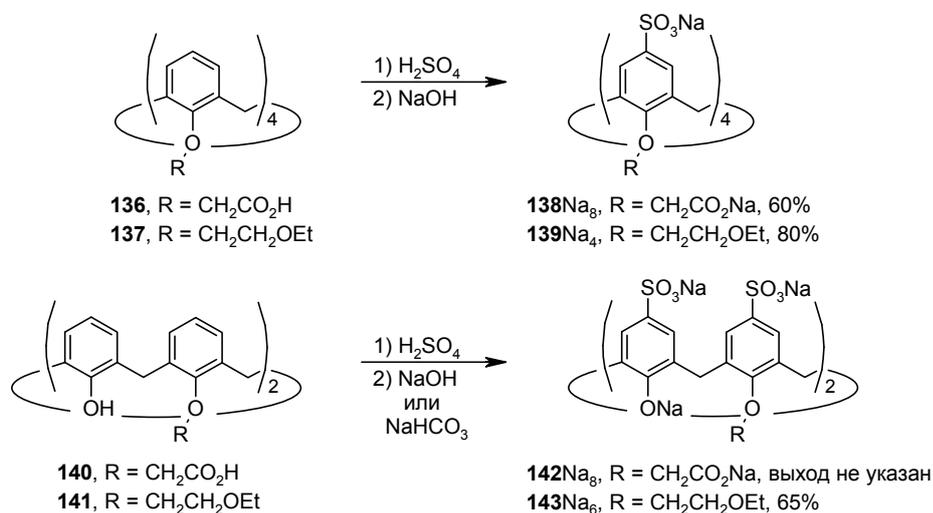
Схема 30



Необходимо отметить, что в случае соединения **134** устойчивыми к действию серной кислоты оказались не только легко протонируемые *N*-метилимидазольные фрагменты (что препятствует кислотному гидролизу связанных с ними феноловых эфирных групп), но также и метоксигруппы на нижнем ободе.

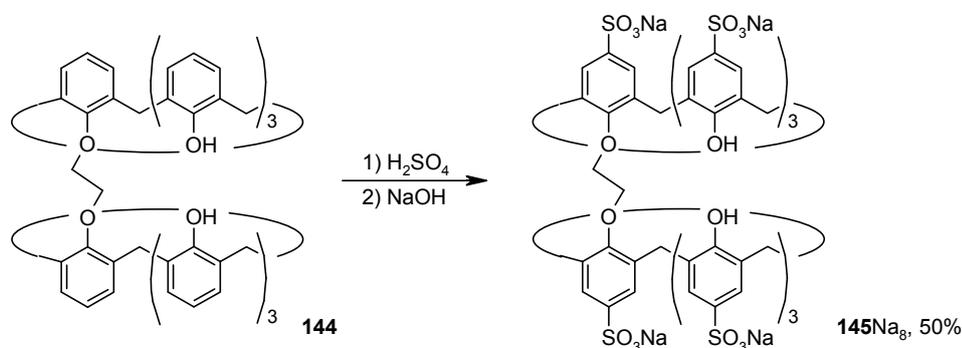
Сульфирование серной кислотой не сопровождается отщеплением и других заместителей нижнего обода, содержащих протонируемые гетероатомы (кислород или азот) вблизи фенольного эфирного атома кислорода. Так, исчерпывающее сульфирование верхнего обода тетракарбоновой кислоты **136** и тетра[(2-этокси)этилового] эфира **137** проходит селективно при комнатной температуре в течение нескольких часов.^[100] В аналогичных условиях были получены частично алкилированные *n*-сульфокаликс[4]арены **142Na₈**^[101] и **143Na₆** (схема 31).^[102]

Схема 31



Этиленовые линкеры, связывающие макроциклы в бис(каликсарене) **144**, также устойчивы в условиях сульфирования (50 °С, 24 ч) (схема 32).^[103]

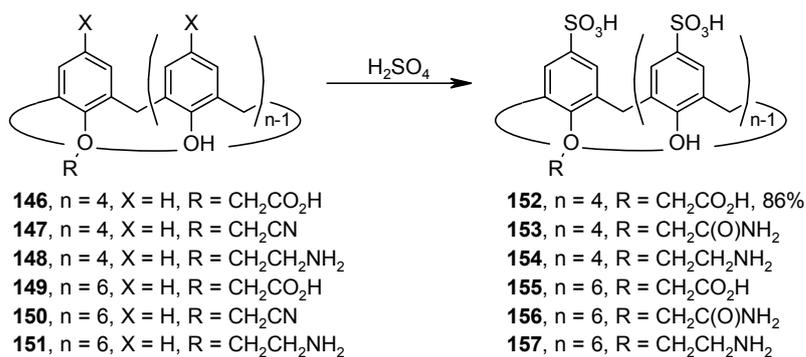
Схема 32



Исследования реакций сульфирования серии монозамещенных каликс[4]- и каликс[6]аренов **146–151** (схема 33) показали, что в условиях синтезов (50 °С, 24 ч, избыток H₂SO₄) устойчивы не только карбоксиметильные (соединения **152**, **155**), но также

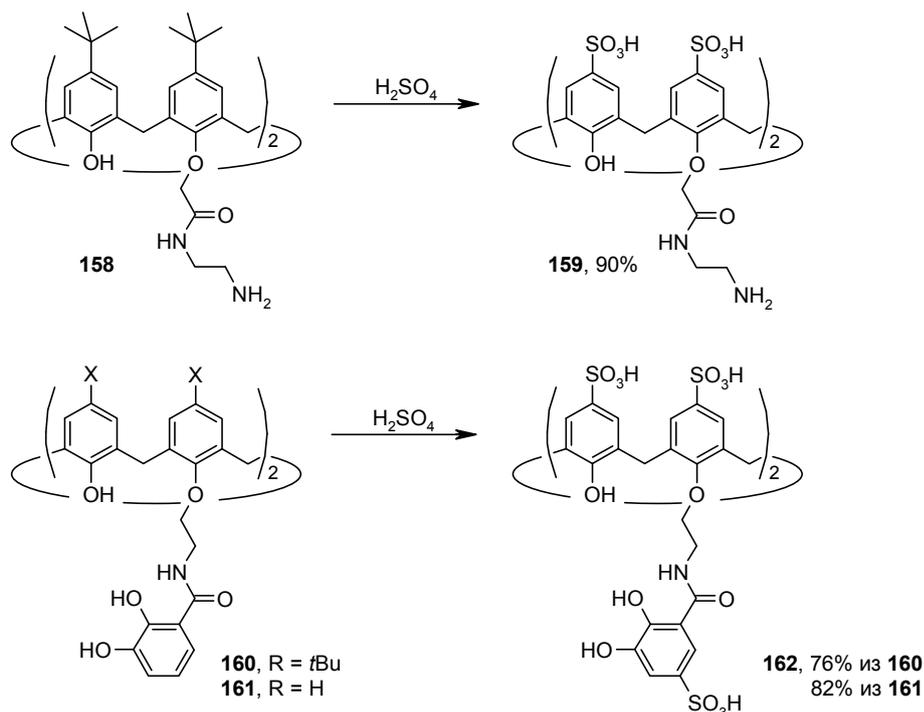
и аминоэтильные группы (соединения **154**, **157**, выходы в реакциях не приведены; несмотря на то, что, согласно методикам, продукты реакции не подвергали обработке основаниями, авторы приводят структуры свободных аминов, а не их гидросульфатов). Сульфирование соединений **147** и **150** сопровождается гидролизом нитрильных групп до амидных; авторы отмечают, что дальнейший гидролиз амидов **153** и **156** до карбоновых кислот происходит лишь в незначительной степени в этих условиях (однако увеличение температуры и продолжительности проведения реакции сопровождается образованием значительных количеств карбоновых кислот).^[104]

Схема 33



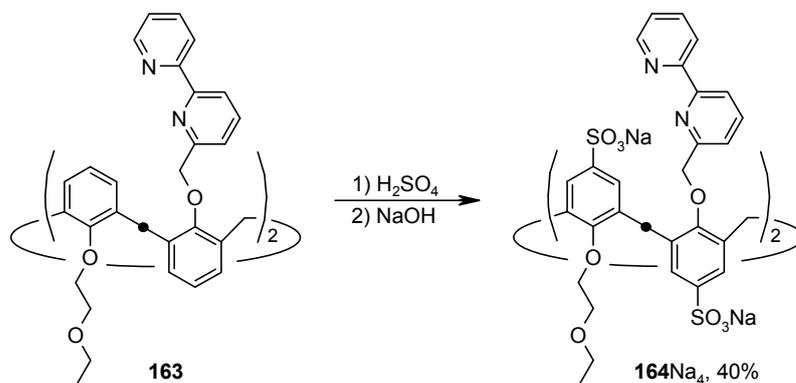
Устойчивость amino- и амидных групп в условиях сульфирования серной кислотой позволила получить с высокими выходами каликсарены **159**^[105] и **162**.^[106] В последнем случае сульфированию подвергаются не только *п*-положения фенольных фрагментов каликсарена, но также и пирокатехиновые заместители (схема 34).

Схема 34



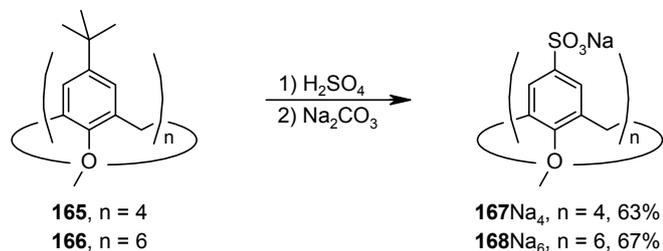
Каликс[4]арен **163**, закрепленный в конформации *1,3-альтернат* и содержащий одновременно бипиридиновые и 2-этоксиэтильные фрагменты, также был успешно просульфирован по верхнему ободу (серная кислота, комнатная температура). После обработки щелочью и очистки с использованием обращенно-фазовой колоночной хроматографии целевой каликсарен **164Na₄** был выделен с выходом 40% (схема 35).^[107]

Схема 35



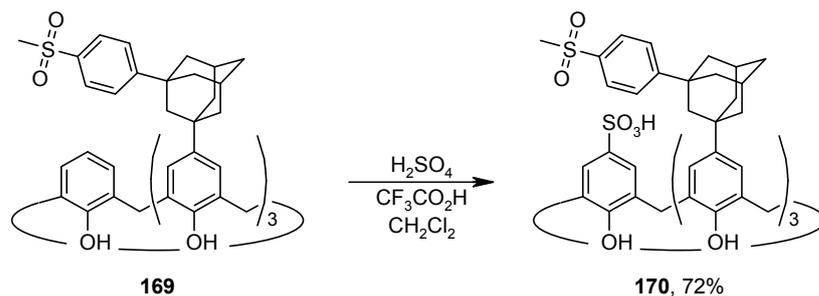
Устойчивость простых алкильных заместителей на нижнем ободу каликсаренов к действию концентрированной серной кислоты, наряду с соединением **134**, показана для метиловых эфиров **165** и **166** (схема 36).^[97]

Схема 36



В литературе удалось обнаружить единственный пример устойчивости алкильных заместителей на верхнем ободу каликсарена к сульфированию серной кислотой: при использовании 3 экв серной кислоты и проведении реакции в среде хлористый метилен/трифторуксусная кислота (нагревание, 10 ч) удалось осуществить селективное сульфирование верхнего обода адамантилкаликс[4]арена **169** (схема 37).^[108]

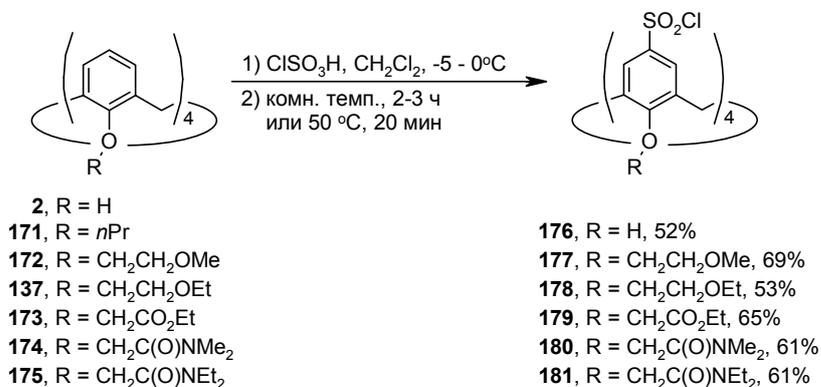
Схема 37



Как видно из приведенных выше сведений, использование концентрированной серной кислоты позволяет получить *n*-сульфокаликсарены с очень ограниченным набором заместителей на нижнем ободе, что обусловлено как устойчивостью самих заместителей в условиях проведения реакций, так и низкой растворимостью многих замещенных по нижнему ободу каликсаренов в полярных растворителях. Применение в качестве сульфорирующего агента хлорсульфоновой кислоты, растворимой в нейтральных к сульфированию хлористом метиле и хлороформе, позволяет избежать указанных трудностей и несколько расширить спектр доступных сульфированных производных каликсаренов.

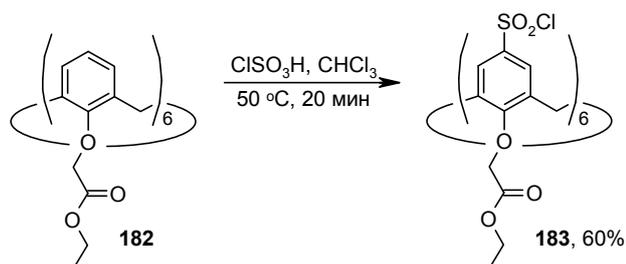
Так, введение каликс[4]аренов **2**, **137**, **172–175**, содержащих на нижнем ободе различные заместители, в реакцию с хлорсульфоновой кислотой в хлористом метиле позволило синтезировать ряд полностью замещенных по верхнему ободу хлорсульфонильных производных каликс[4]аренов, включая не доступный в реакциях с серной кислотой сложный эфир **179** (схема 38).^[109, 110] В то же время, пропильные заместители на нижнем ободе каликсарена не устойчивы в условиях синтеза, и в результате обработки соединения **171** хлорсульфоновой кислотой с выходом 35% был получен не замещенный по нижнему ободу сульфированный каликсарен **176**.^[109]

Схема 38



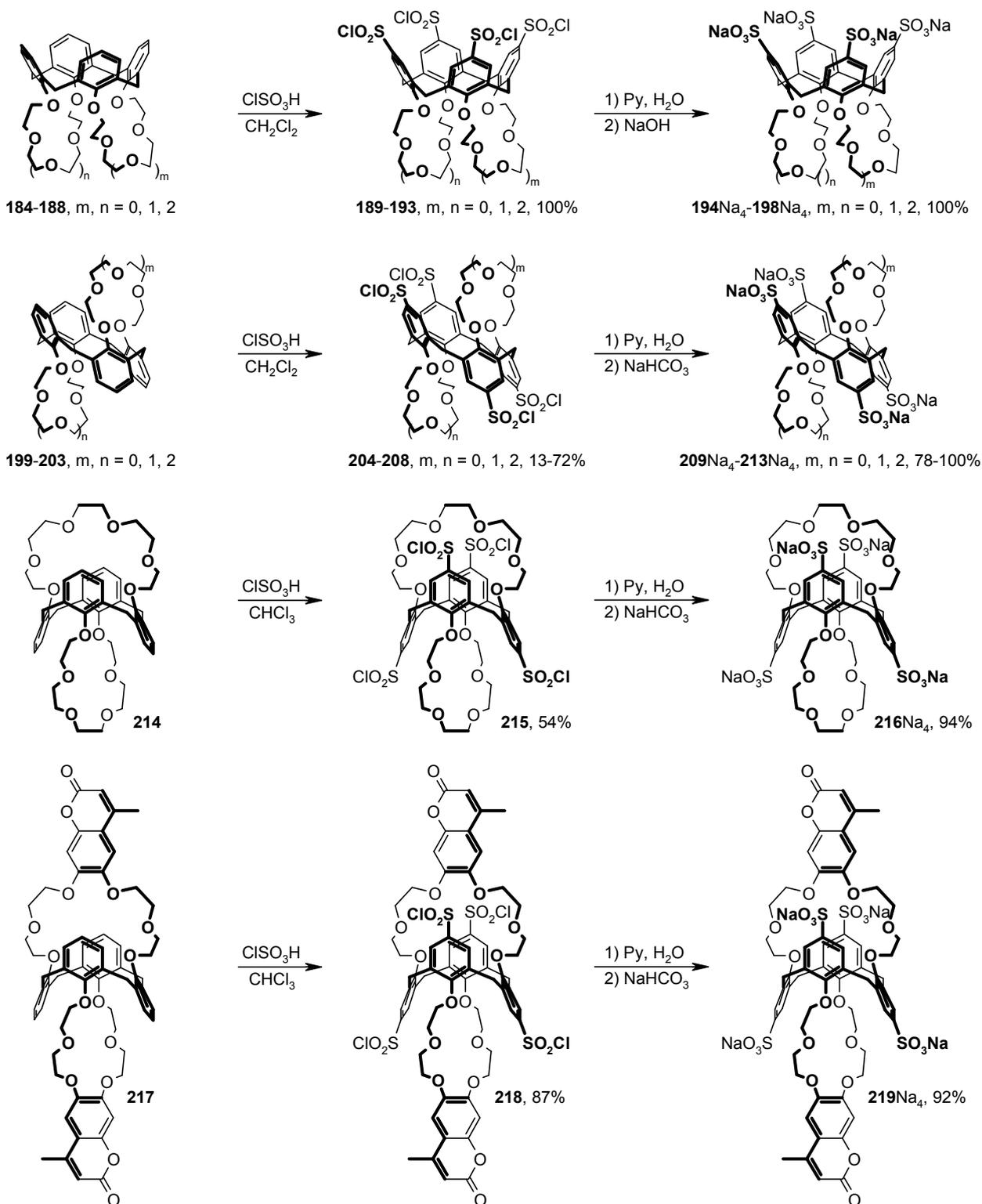
С использованием хлорсульфоновой кислоты было синтезировано также сложноэфирное производное каликс[6]арена – соединение **183** (схема 39).^[110]

Схема 39



Хлорсульфонилирование симметричных и несимметричных калекс[4]бискраун-эфиров, закрепленных в конформациях *конус* (соединения **184–188**),^[111] *1,2-альтернат* (соединения **199–203**)^[112] и *1,3-альтернат* (соединение **214**^[113] и флуоресцентный калекс[4]бискраун-6-эфир **217**^[114]), проходит, в основном, с высокими выходами и, в случае соединения **217**, не затрагивает кумариновые фрагменты (схема 40).

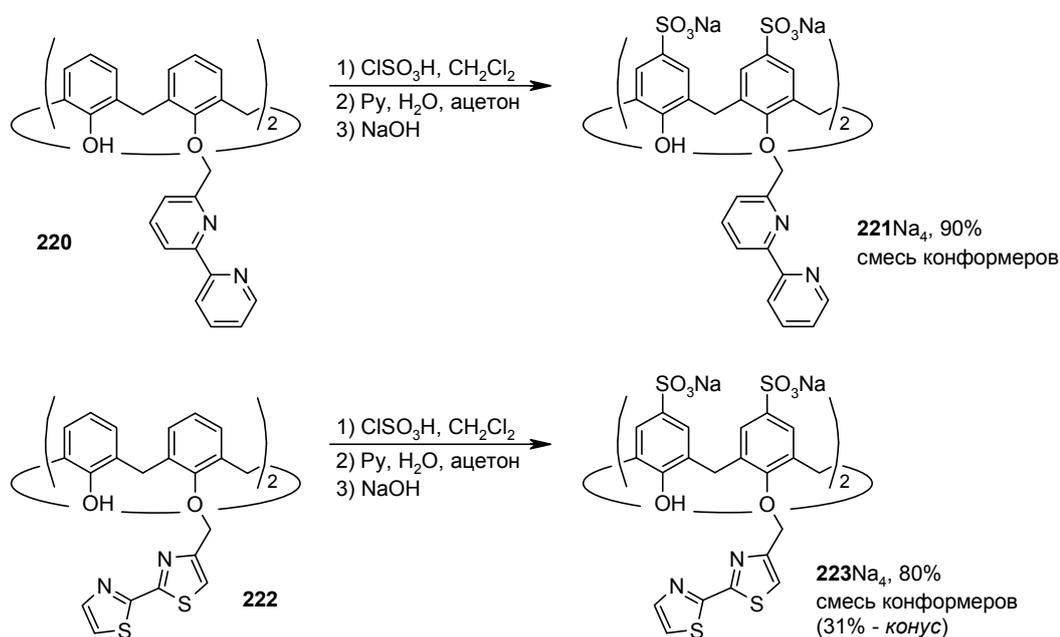
Схема 40



Для получения натриевых солей хлорсульфоновые производные каликскраун-эфиров обрабатывают последовательно водным пиридином и NaOH или NaHCO₃ (как и при гидролизе других хлорсульфонилованных производных каликсаренов).

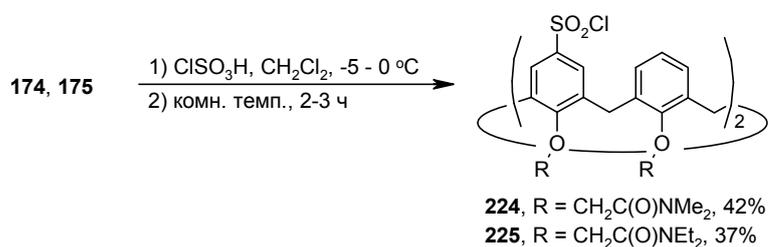
Бипиридинсодержащий каликс[4]арен **220** (конформация *конус*) легко вступает в реакцию с хлорсульфоновой кислотой, однако после гидролиза дает смесь конформеров (уже на стадии образования пиридиниевой соли).^[115, 116] Аналогично поведение дитиазольного каликсарена **222**, однако в этом случае авторам удалось выделить конформер *конус* тетранатриевой соли **223Na₄** в результате кислотно-основного переосаждения и перекристаллизации (схема 41).^[117]

Схема 41



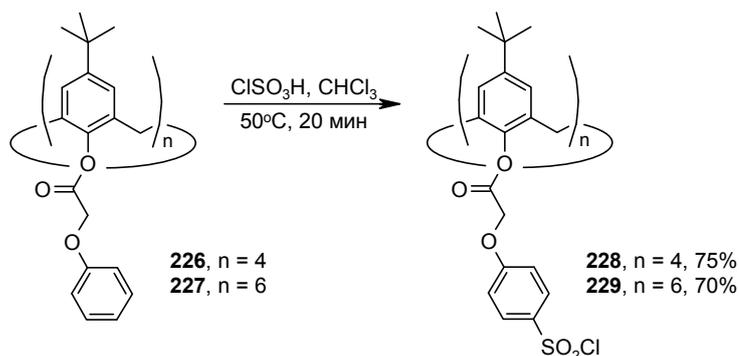
Варьирование условий проведения реакций (длительность, температура) позволило осуществить селективное дистальное хлорсульфонилование верхнего обода каликс[4]аренов **174** и **175** и получить с препаративными выходами не доступные при использовании других методов синтеза амиды **224** и **225** (схема 42). Авторы полагают, что при действии сильной кислоты происходит частичное протонирование амидных групп на нижнем обода соединений **174** и **175**, что снижает реакционную способность *n*-положений соответствующих фенольных фрагментов каликсаренов.^[109]

Схема 42



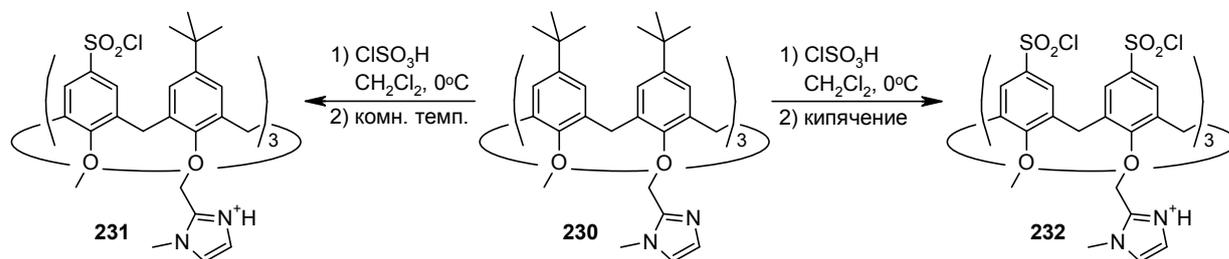
Более высокая селективность хлорсульфоновой кислоты по сравнению с серной кислотой и ее толерантность к функциональным группам хорошо видна на примере реакций каликсареновых фениловых эфиров **226** и **227**. При обработке этих соединений ClSO_3H в хлороформе *трет*-бутильные заместители на верхнем ободе каликсаренов, деактивированные ацильными группами на нижнем ободе, сохраняются, и в реакцию вступают только сложноэфирные фенильные группы (схема 43).^[110]

Схема 43



Взаимодействие *n*-*трет*-бутилкаликс[6]арена **230**, содержащего легко протонируемые *N*-метилимидазольные группы, с хлорсульфоновой кислотой протекает по-разному в зависимости от условий проведения реакции. Так, выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре позволяет осуществить селективное *ипсо*-хлорсульфонилирование анизольных фрагментов каликсарена, в то время как при более высокой температуре в реакцию вступают все шесть ароматических фрагментов каликсарена (схема 44). Образовавшиеся в реакциях хлорсульфонильные каликсарены **231** и **232** (в протонированной форме) не охарактеризовывали и вводили в реакции с нуклеофильными агентами.^[118]

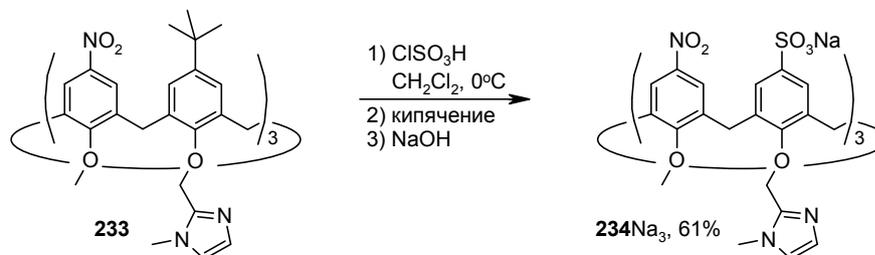
Схема 44



Авторы связывают селективность взаимодействия соединения **230** и хлорсульфоновой кислоты с протонированием имидазолсодержащих ароматических фрагментов каликсарена и, как следствие, их деактивацией для электрофильных реакций, и также отмечают, что использование серной кислоты вместо хлорсульфоновой приводит к исчерпывающей модификации верхнего обода соединения **230**.^[118]

Как и в случае соединения **135**, направленное селективное введение хлорсульфонильных групп в имидазолсодержащие ароматические фрагменты каликсарена **230** требует предварительной модификации анизольных фрагментов – в результате хлорсульфонирования нитропроизводного **233** и последующего гидролиза с хорошим выходом была получена соль **234Na₃** (схема 45).^[118]

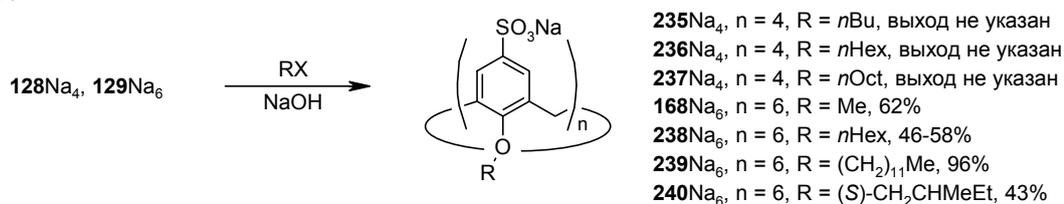
Схема 45



Альтернативный подход к получению *n*-сульфокаликсаренов, содержащих на нижнем ободе не устойчивые к сульфированию заместители, состоит в модификации фенольных гидроксильных групп уже сульфированных макроциклов. Однако в литературе удалось обнаружить лишь несколько примеров модификации *n*-сульфокаликсаренов в реакциях алкилирования нижнего обода.

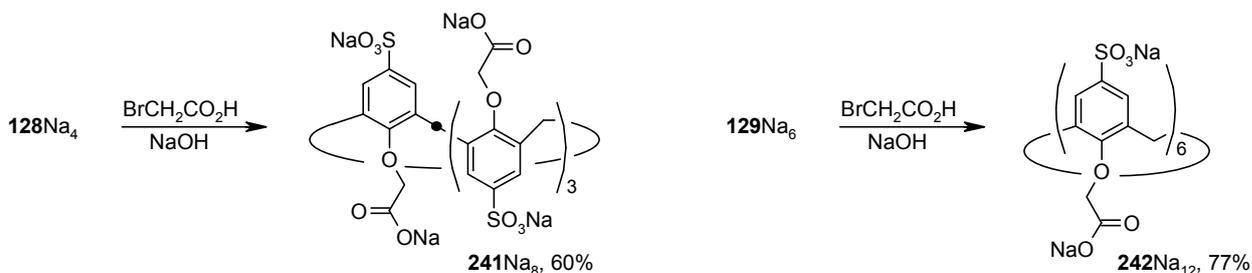
Наряду с метиловым эфиром **168**,^[92] при взаимодействии *n*-сульфокаликсаренов с различными алкилгалогенидами получены не доступные прямым сульфированием алкилированных каликсаренов соединения **235–240**, несущие *n*-бутильные,^[119] *n*-гексильные,^[91, 92, 119, 120] *n*-октильные,^[119] *n*-додецильные^[92] и (*S*)-2-метилбутильные^[121] группы на нижнем ободе (схема 46). Реакции проводят при нагревании в диметилсульфоксиде или его смеси с водой, в качестве основания используют NaOH. Согласно приведенным в работах данным спектров ЯМР ¹H, полученные в результате этих реакций каликс[4]арены закреплены в конформации конус, в то время как производные каликс[6]аренов конформационно подвижны.

Схема 46



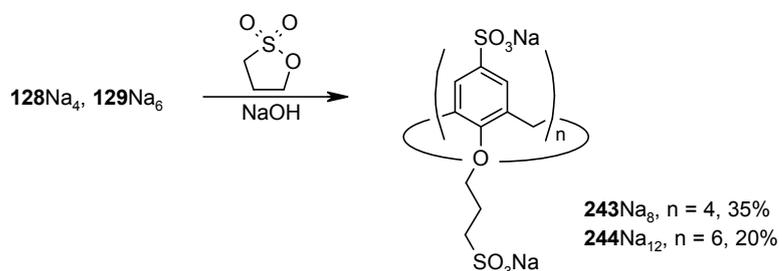
Использование бромуксусной кислоты для алкилирования *n*-сульфокаликсаренов позволяет с высокими выходами получать тетра- и гексакарбоновые кислоты **241**^[122] и **242**^[92] (схема 47). В условиях реакции (вода, 90 °C) тетракарбоновая кислота **241** образуется в конформации *частичный конус* (конформационный изомер соединения **138**).

Схема 47



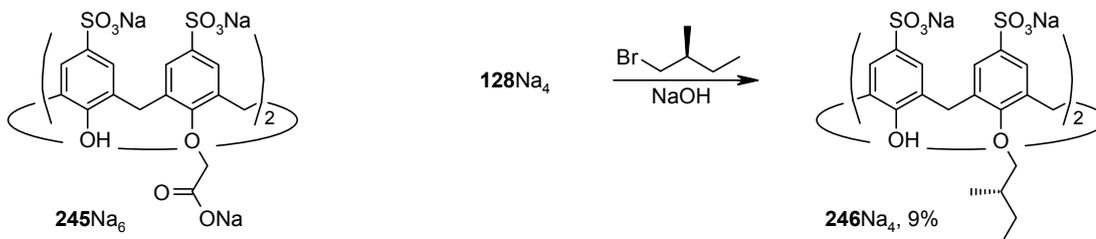
Каликсарены, содержащие сульфогруппы как на верхнем, так и на нижнем ободах, были получены алкилированием соединений **128** и **129** пропан-1,3-сультоном в присутствии NaOH (схема 48).^[96] Согласно приведенному в работе спектру ЯМР ^1H , каликс[4]арен **243** образуется в виде смеси конформеров.

Схема 48



Примеры неполного алкилирования нижнего обода *n*-сульфокаликсаренов чрезвычайно немногочисленны. Так, в качестве побочного продукта реакции при получении кислоты **241** с выходом 10% был выделен сульфокаликсарен **245**, содержащий две карбоксиметильные группы в дистальных положениях нижнего обода.^[123] Взаимодействие *n*-сульфокаликс[4]арена **128** с (*S*)-1-бром-2-метилбутаном в присутствии NaOH не приводит к образованию тетразамещенного по нижнему ободу каликсарена (тетрамерного аналога соединения **240**), как полагают авторы, из-за стерических затруднений, однако позволило получить с низким выходом дистально дизамещенный каликсарен **246** (схема 49).^[121]

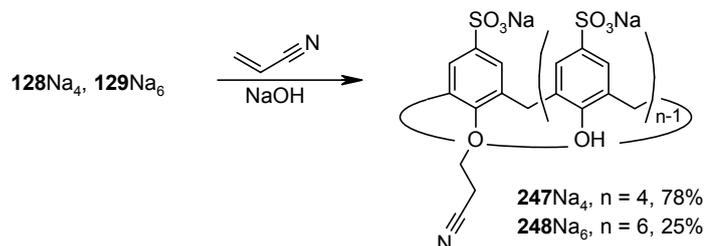
Схема 49



В литературе удалось обнаружить лишь несколько примеров направленного синтеза частично замещенных по нижнему ободу *n*-сульфокаликсаренов в реакциях алкилирования. При взаимодействии *n*-сульфокаликсаренов **128** и **129** с акрилонитрилом в

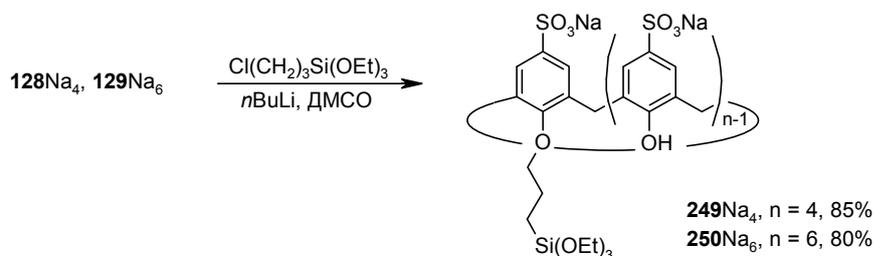
присутствии гидроксида натрия с препаративными выходами были получены моноалкилированные *n*-сульфокаликсарены **247** и **248** (схема 50).^[124]

Схема 50



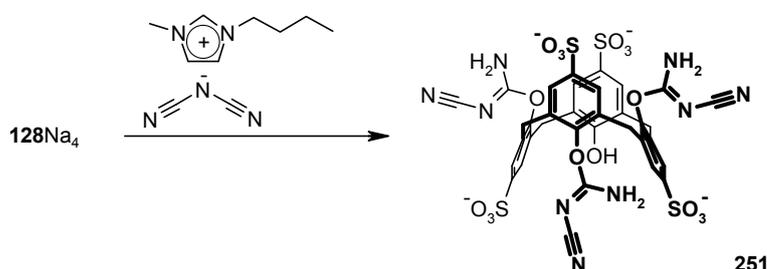
Моноалкилирование нижнего обода *n*-сульфокаликсаренов **128** и **129** (3-хлорпропил)триэтоксисиланом проходит, согласно авторам, при использовании различных оснований и растворителей, однако наибольшие выходы соединений **249** и **250** могут быть достигнуты в системе бутиллитий/диметилсульфоксид (схема 51).^[125]

Схема 51



Тризамещенный по нижнему ободу *n*-сульфокаликс[4]арен **251** был получен при со-кристаллизации соединения **128Na₄** и хлорида гадолиния из горячего раствора в воде и ионной жидкости – 1-метил-3-бутилимидазолия дигидрофосфате (схема 52). Согласно данным РСА, анион **251** находится в необычной для частично замещенных по нижнему ободу каликсаренов конформации *1,3-альтернат*.^[126]

Схема 52



Как видно из приведенных выше сведений, набор доступных функциональных производных *n*-сульфокаликсаренов чрезвычайно узок, что обусловлено необходимостью использования жестких условий проведения синтезов, значительно ограничивающих выбор имеющихся в молекулах и/или вводимых функциональных групп.

2.3.2 Рецепторные свойства *p*-сульфокаликсаренов

p-Сульфокаликсарены широко изучены в качестве рецепторов для различных заряженных и нейтральных субстратов. Большое число публикаций не позволяет рассмотреть все имеющиеся литературные данные о рецепторных свойствах *p*-сульфокаликсаренов, в связи с чем в настоящем Обзоре приведены лишь некоторые сведения о способности *p*-сульфокаликс[4]аренов связывать в комплексы неорганические катионы, аминокислоты/пептиды и некоторые лекарственные препараты.

Несмотря на то, что во многих случаях в реакциях сульфирования получают *p*-сульфокаликсарены в формах свободных кислот, для изучения способности связывать ионы и нейтральные органические молекулы *p*-сульфокаликсарены переводят в соли, как правило, натриевые. При перекристаллизации натриевой соли не замещенного по нижнему ободу каликсарена **128** из смеси ацетон/вода был получен образец, состав которого соответствует не тетранатриевой (128Na_4), а сольватированной пентанатриевой соли 128Na_5 . По данным рентгеноструктурного анализа в кристалле молекулы каликс[4]арена и гидратированные ионы натрия образуют чередующиеся слои, подобные, по мнению авторов, структуре некоторых глин. Фрагмент кристаллической структуры пентанатриевой соли соединения **128** приведен на рис. 8.^[127]

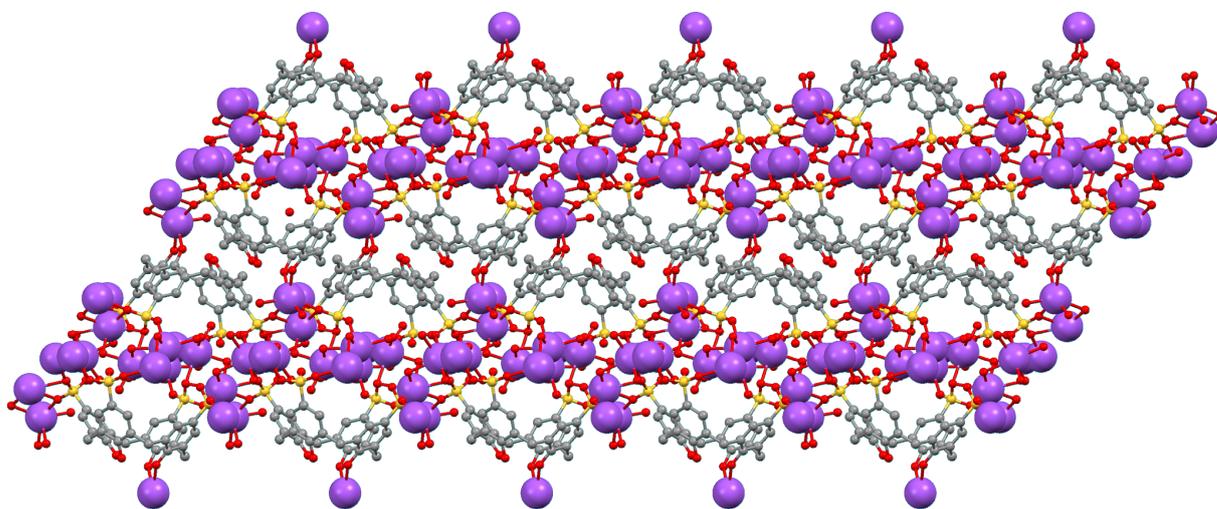


Рис. 8. Фрагмент слоистой кристаллической структуры пентанатриевой соли *p*-сульфокаликс[4]арена **128**.

Недавно было показано, что магниевая и кальциевая соли *p*-сульфокаликс[4]арена **128** ($128^{4-} \cdot [\text{Mg}^{2+}]_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{15} \cdot [\text{EtOH}]_2$ и $128^{4-} \cdot [\text{Ca}^{2+}]_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_8 \cdot [\text{EtOH}]_2$) также образуют слоистые структуры в кристаллах.^[128] Аналогично строение соли $128^{4-} \cdot [\text{Pb}^{2+}]_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{8.75}$ (рис. 9), которая была получена обменной реакцией натриевой соли соединения **128** и нитрата свинца.^[129]

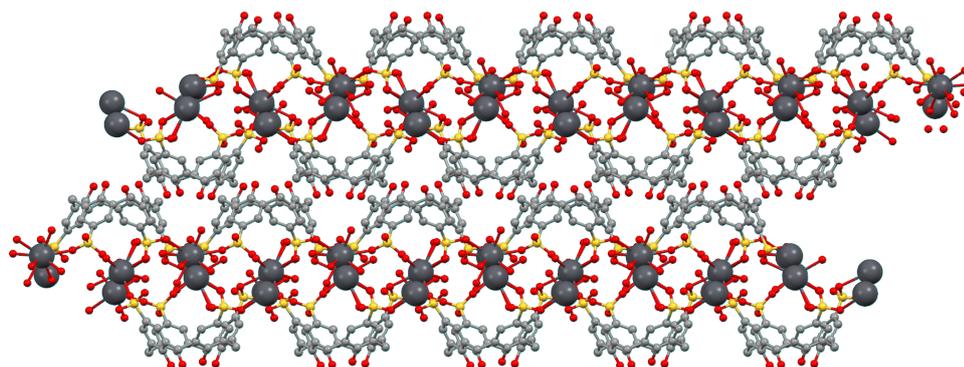


Рис. 9. Фрагмент кристаллической структуры свинцовой соли *n*-сульфокаликс[4]арена **128**.

При взаимодействии *n*-сульфокаликс[4]арена **128** (в форме свободной сульфокислоты) с нитратом уранила в присутствии гидроксида тетраметиламмония был получен комплекс, отвечающий составу $\mathbf{128}^{4-} \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{0.5} \cdot [\text{NMe}_4^+]_2$, в котором уранил-катионы связывают молекулы каликсаренов в анионные слои, чередующиеся с катионными тетраметиламмонийными слоями (рис. 10а). Замена NMe_4OH нитратом церия приводит к образованию гибридного комплекса состава $[\mathbf{128}^{4-}]_2 \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot [\text{Ce}^{3+}]_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{30}$, в котором анионные слои уранильных комплексов $[\mathbf{128}^{4-}]_2 \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{15}$ чередуются с катионными слоями $\mathbf{128}^{4-} \cdot [\text{Ce}^{3+}]_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{15}$ (рис. 10б).^[130] Использование, наряду с нитратом уранила, нитрата европия дает гибридный комплекс, в котором чередующиеся анионные ($[\mathbf{128}^{4-}]_2 \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot \text{Eu}^{3+} \cdot [\text{H}_2\text{O}]_7$) и катионные ($\text{Eu}^{3+} \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{8.5}$) фрагменты образуют линейные координационные полимеры (рис. 10в).^[130]

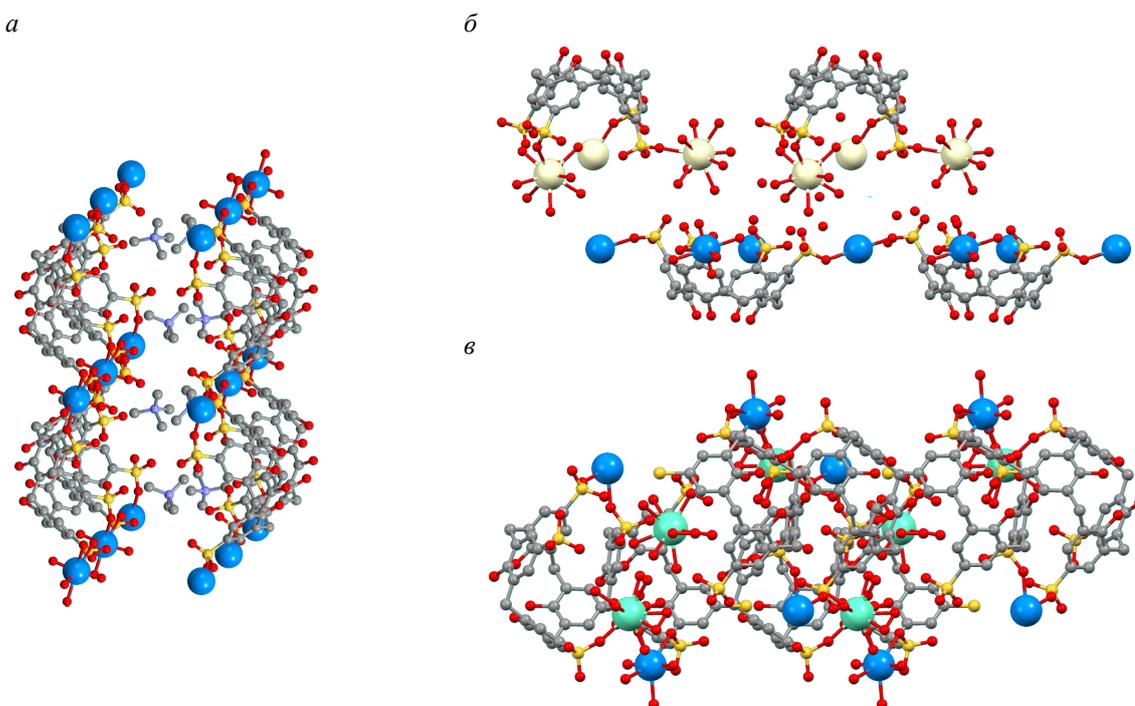


Рис. 10. Фрагменты структур соли $\mathbf{128}^{4-} \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot [\text{NMe}_4^+]_2$ (а), комплекса $[\mathbf{128}^{4-}]_2 \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot [\text{Ce}^{3+}]_2$ (б) и координационного полимера $[\mathbf{128}^{4-}]_2 \cdot \text{UO}_2^{2+} \cdot [\text{Eu}^{3+}]_2$ (в).

Комплексы, полученные при взаимодействии натриевой соли *n*-сульфокаликс[4]арена **128** с $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$ (рис. 11а), YbCl_3 (рис. 11б) или CuCl_2 (рис. 11в), демонстрируют три разных варианта включения иона металла в слоистую кристаллическую структуру.^[131]

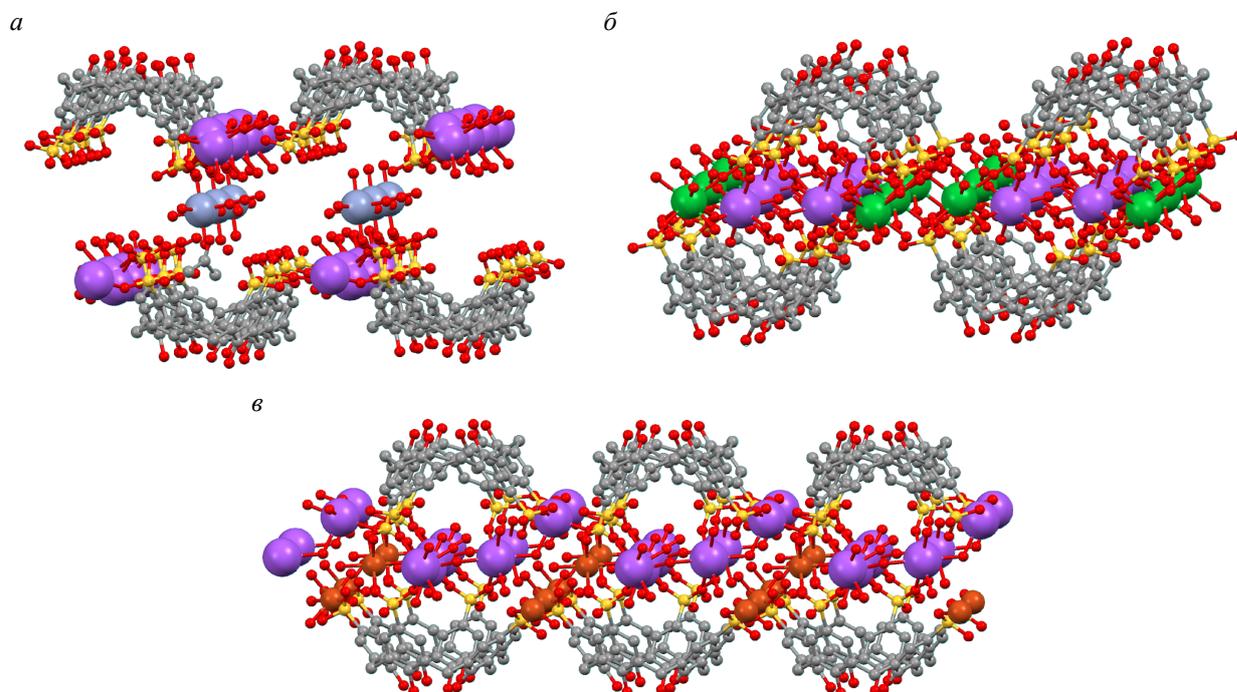


Рис. 11. Фрагменты структур комплексов $128^{4-} \cdot \text{Cr}^{3+} \cdot \text{Na}^+$ (а), $128^{4-} \cdot \text{Yb}^{3+} \cdot \text{Na}^+$ (б) и $128^{4-} \cdot [\text{Cu}^{2+}]_2 \cdot \text{Na}^+$ (в).

Так, в первом случае, гидратированные ионы Cr^{3+} интеркалированы в гидрофильные слои моновалентной соли каликсарена **128** (с включением в каликсареновые полости молекул ацетона); во втором случае, гидратированные ионы Yb^{3+} связаны непосредственно с атомами сульфогрупп каликсарена; в третьем – ионы меди взаимодействуют с атомами кислорода сульфогрупп, принадлежащих разным молекулам каликсарена **128**, как внутри слоев, так и между ними.^[131] Образование слоистых структур в кристаллическом состоянии показано и для многих других комплексов *n*-сульфокаликсаренов с катионами и нейтральными молекулами.^[87, 132]

Рецепторные свойства *n*-сульфокаликс[4]аренов широко изучены в водных растворах. При этом большое влияние на способность лигандов связывать катионы оказывает кислотность среды. Исследование кислотно-основных равновесий в водных растворах тетранатриевой соли 128Na_4 методами потенциометрического и спектрофотометрического титрования позволило установить следующие значения констант кислотности гидроксильных групп нижнего обода: $pK_{a1} \sim 3$, $pK_{a2} \sim 11$, $pK_{a3} \sim 13$, $pK_{a4} \sim 14$. Таким образом, диссоциация первой группы ОН возможна даже при низких значениях рН, в то время как диссоциация остальных гидроксильных групп происходит только при $\text{pH} > 7$.^[133]

Связывание катионов металлов при разных рН изучено, в основном, методом изотермического калориметрического титрования, которое, наряду с константами устойчивости (табл. 8), позволяет получать данные об изменениях энтропии и энтальпии при образовании комплексов.

Таблица 8
Константы устойчивости ($\log\beta$) комплексов 1:1 тетранатриевой соли 128Na_4 с катионами различных металлов в воде (H_2O и D_2O , 25 °С) при разных значениях рН

Катион	рН (pD)			
	2 ^a	2.4 ^b	7 ^c	7.4 ^b
Li ⁺		1.85	2.14	1.90
Na ⁺		1.88	2.26	1.93
K ⁺	0.46	2.00	2.34	2.06
Rb ⁺	0.77	2.04	2.40	2.13
Cs ⁺	1.16	2.18	2.88	2.45
Mg ²⁺		3.01	3.58	3.34
Ca ²⁺	3.32 ^c	3.20	3.90	3.58
Sr ²⁺	3.30 ^c	3.26		3.67
Ba ²⁺				3.83
Al ³⁺		4.31		
Ga ³⁺		4.40		
Ag ⁺			2.43	
Tl ⁺	2.66			
Zn ²⁺			3.75	
Ni ²⁺			3.75	
Cu ²⁺			3.75	
La ³⁺	4.23 ^c	4.37		4.72
Nd ³⁺	4.08 ^c			
Sm ³⁺	3.82 ^c			
Eu ³⁺	3.83 ^c			
Gd ³⁺	3.94 ^c			
Dy ³⁺	3.88 ^c			
Yb ³⁺	3.81 ^c			

a – микрокалориметрия, H_2O ; ^[134] *b* – конкурентное титрование, вытеснение 2,3-диазобикакло[2.2.2]окт-2-ена из его комплекса с 128Na_4 , ЯМР и флуориметрия, D_2O ; ^[135] *c* – микрокалориметрия, H_2O ; ^[136]
z – микрокалориметрия, H_2O . ^[137]

Согласно полученным результатам, при рН 2 связывание однозарядных катионов обусловлено преимущественно энтальпийным фактором и отрицательным или небольшим положительным энтропийным фактором. В то же время, при связывании двух и трехзарядных катионов основной вклад в устойчивость комплексов вносит энтропийный

фактор при дестабилизирующем энтальпийном. Таким образом, комплексы *n*-сульфокаликс[4]арена с одно- и многозарядными катионами значительно различаются по строению. Однозарядные катионы входят в полость каликсарена и удерживаются за счет катион- π -взаимодействий (в особенности – ионы Ti^+ , что объясняет более высокую прочность его комплекса). Значительно более гидратированные двух- и трехзарядные катионы уже не могут быть включены в π -полость каликсарена, и их связывание обусловлено сильными электростатическими взаимодействиями с сульфогруппами.^[134, 137] При рН 7, связывание как одно-, так и двухзарядных катионов энтальпийно невыгодно и обусловлено энтропийным фактором при электростатических взаимодействиях и десольватации заряженных фрагментов молекулы и катионов-гостей.^[136]

Проведенные позднее исследования строения комплексов каликсарена **128Na₄** с ионами Cs^+ и Ti^+ в водных растворах (D_2O) методами ЯМР (измерение времен продольной релаксации ароматических атомов углерода каликсарена в свободном лиганде и в комплексах) подтвердили, что эти катионы действительно глубоко входят в ароматическую полость каликсарена.^[138, 139] Также методами ЯМР было показано, что в комплексе с La^{3+} ион, напротив, располагается в сольватной оболочке сульфогрупп соединения **128Na₄**.^[140]

Рецепторная активность в отношении неорганических катионов изучена для ряда сульфированных каликс[4]аренов, содержащих на нижнем ободе ионофорные заместители. Так, методами калориметрического титрования, ЯМР, ЭПР и УФ-спектрофотометрии изучена способность *n*-сульфокаликс[4]аренов **138Na₄**, **241Na₄** и **142Na₄**, модифицированных карбоксиметильными группами, образовывать комплексы с ионами Cu^{2+} в водных растворах.^[122, 123] Было показано, что каликсарен **138Na₄** образует более прочные комплексы с Cu^{2+} , чем изомерный ему каликсарен **241Na₄** (в зависимости от рН комплексы образуются при различной степени протонирования карбоксилатных групп), что обусловлено участием в связывании иона четырех групп COO^- в первом случае, и только трех – во втором.^[122] В то же время, каликсарен **142Na₄**, содержащий только две карбоксилатные функции на нижнем ободе, образует еще более прочные комплексы с Cu^{2+} , что авторы связывают с дополнением координационной сферы иона меди молекулами воды.^[123]

Исследование ионофорной активности карбоксилатного каликсарена **138Na₄** в отношении ионов лантаноидов, выполненное в тех же условиях, что и для каликсарена **128Na₄** (табл. 9) показало, что присутствие четырех групп $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ на нижнем ободе молекулы не оказывает значительного влияния на способность *n*-сульфокаликсарена связывать эти ионы.^[141]

Константы устойчивости ($\log\beta$) комплексов 1:1 тетранатриевой соли $^{138}\text{Na}_4$ с катионами лантаноидов (H_2O , pH 2, 25 °C, калориметрия)

Катион							
La^{3+}	Ce^{3+}	Pr^{3+}	Nd^{3+}	Sm^{3+}	Eu^{3+}	Gd^{3+}	Tb^{3+}
3.73	3.82	3.97	4.09	4.08	3.51	3.86	3.63

Бипиридинсодержащий каликсарен $^{164}\text{Na}_4$, закрепленный в конформации *1,3-альтернат*, образует в воде (pH ~7) комплексы с ионами Cu^{2+} ($\log\beta$ 5.4) и Co^{2+} ($\log\beta$ 5.2). Методом спектрофотометрического титрования установлено образование исключительно одноядерных комплексов, в отличие от несulfированного каликсарена **163**, который в ацетонитриле дает с этими металлами более прочные одноядерные, а также двухядерные комплексы.^[107]

Пирокатехиновый рецептор **162** (в форме натриевой соли), исследованный в ряду структурно близких каликсаренов в качестве уранофила, при связывании UO_2^{2+} в воде показал наибольшую эффективность ($\log\beta$ 20.2 при pH 9). Сравнение спектров ЯМР ^1H свободного лиганда и его комплекса с нитратом уранила показало, что в связывании катиона принимают участие пирокатехиновые фрагменты (сигналы в комплексе смещены в слабое поле).^[106]

Сульфированный по верхнему ободу каликс[4]бискраун-6-эфир $^{216}\text{Na}_4$, закрепленный в конформации *1,3-альтернат*, образует комплекс состава 1:1 с ионами Cs^+ ($\log\beta$ 4.48, УФ-спектрофотометрия, H_2O , pH 11).^[113] Аналоги этого соединения с краун-эфирными кольцами разных размеров, закрепленные в конформации *1,2-альтернат* (соединения $^{209}\text{Na}_4$ – $^{213}\text{Na}_4$), также образуют, по предварительным данным (ЯМР), комплексы с Cs^+ , но не с ионами натрия.^[112] Среди производных $^{194}\text{Na}_4$ – $^{198}\text{Na}_4$ (конформация *конус*) только соединение $^{198}\text{Na}_4$ с мостиковыми группами наибольшей длины ($m = n = 2$) образует комплекс с Cs^+ , что связывают с соответствием размеров катиона и краун-эфирного рецепторного сайта. Различия в ионофорной активности конформационных изомеров краун-эфирных производных каликсаренов свидетельствуют о важном вкладе катион– π -взаимодействий (возможны только в конформациях *1,2-альтернат* и *1,3-альтернат*) в стабилизацию ионов Cs^+ .^[111]

Кумаринсодержащий аналог соединения $^{216}\text{Na}_4$ – сульфированный каликс[4]бискраун-6-эфир $^{219}\text{Na}_4$ – проявляет свойства селективного к Cs^+ флуоресцентного сенсора в нейтральных водных растворах.^[114] Флуориметрическими и УФ-спектрофотометрическими методами (включая исследование кинетики процесса образования комплексов) было показано, что соединение $^{219}\text{Na}_4$ образует одно- и двухядерные комплексы с ионами Cs^+ в воде (pH 7) при отсутствии аллостерического

(положительного или отрицательного) влияния двух краун-эфирных сайтов молекулы друг на друга ($\log\beta \sim 4$ по обоим ступеням комплексообразования).^[114, 142]

Представленные данные свидетельствуют о том, что ионофорная активность рецепторных молекул на основе *n*-сульфокаликсаренов может быть связана как с сильными ионными взаимодействиями ионов-гостей с сульфогруппами, так и с взаимодействиями катионов с ароматической полостью каликсарена и донорными атомами на нижнем ободе молекулы.

Чрезвычайно важной особенностью *n*-сульфокаликсаренов является их способность образовывать комплексы с заряженными и нейтральными органическими молекулами; ключевым структурным элементом *n*-сульфокаликсаренов в этих случаях является гидрофобная ароматическая полость.^[84, 88, 89] Сведения о связывании *n*-сульфокаликсаренами небольших биологически активных органических молекул и образовании конъюгатов с более крупными биоорганическими объектами – олигопептидами и белками – систематизированы в нескольких обзорах.^[89, 86, 143–145] Ниже рассмотрены лишь некоторые примеры таких работ.

Интерес к *n*-сульфокаликсаренам как потенциальным биологически активным молекулам был вызван обнаруженной еще в ранних работах способностью этих соединений образовывать комплексы с различными аминокислотами (рис. 12), олигопептидами и белками.^[146–148] Эти и более поздние исследования показали, что *n*-сульфокаликс[4]арен **128** образует наиболее прочные комплексы с основными аминокислотами – лизином и аргинином; соединения **152–154** более эффективны при связывании других аминокислот, что обусловлено присутствием дополнительных рецепторных заместителей (табл. 10).^[104]

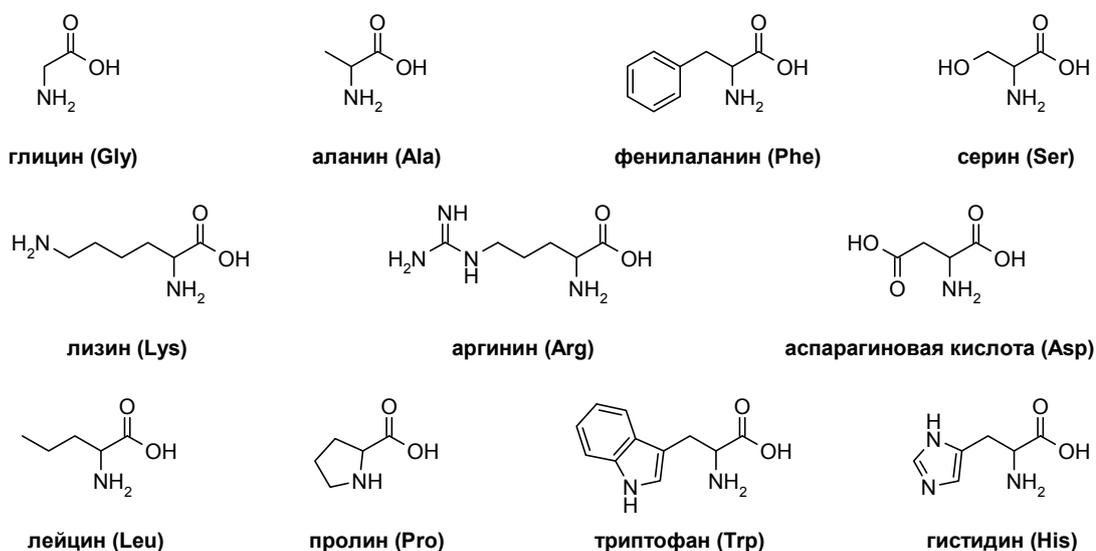


Рис. 12. Аминокислоты, изученные в комплексах с *n*-сульфокаликсаренами.

Таблица 10

Константы устойчивости ($\log\beta$) комплексов *n*-сульфокаликс[4]аренов с аминокислотами
(D₂O, pD 8, 25 °C, ЯМР-титрование)

Аминокислота	Сульфокаликсарен			
	128	152	153	154
Gly	1.51	1.72	1.48	1.63
Ala	1.89	1.92	2.01	2.00
Leu	2.89	2.69	2.44	2.49
Pro	3.10	2.68	2.56	2.32
Phe	2.91	2.59	2.69	2.45
Trp	2.42	2.25	2.32	2.31
Asp	2.71	3.46	3.35	3.75
Ser	2.08	3.55	2.73	2.62
Lys	3.13	2.95	2.76	2.31
Arg	3.19	2.90	2.92	2.65
His	2.70	2.49	2.32	2.31

С применением методов ЯМР было установлено, что в комплексах боковые алифатические цепочки или ароматические фрагменты аминокислот располагаются в полости каликсарена. Микрокалориметрические исследования показали, что связывание аминокислот обусловлено не только энтальпийным выигрышем при включении неполярных фрагментов молекул-гостей в гидрофобную полость, но также и энтропийными эффектами при десольватации заряженных групп.^[147]

Изучение связывания *n*-сульфокаликсаренами ди- и трипептидов, состоящих из остатков лизина и аргинина (лизил-лизин, аргинил-аргинин, лизил-аргинин, аргинил-лизин, лизил-лизил-лизин и аргинил-аргинил-аргинин) показало, что соединение **128** образует с этими олигопептидами устойчивые комплексы состава 1:1. По данным спектров ЯМР, лизил-лизин образует компактную структуру при связывании каликсареном. Образование комплексов со смешанными дипептидами, содержащими остаток лизина, происходит аналогично и обусловлено втягиванием лизинового фрагмента в полость каликсарена. Трипептиды образуют две водородные связи с молекулой каликсарена, благодаря чему возрастает устойчивость комплексов.^[149]

Строение комплексов *n*-сульфокаликсарена **128** с аминокислотами изучено также методом рентгеноструктурного анализа. Так, в комплексе с *L*-лизином соединение **128** образует слоистую структуру, причем в полости каждого каликсарена, как и в растворах, находится одна молекула аминокислоты, однако в промежутках между слоями располагаются дополнительные молекулы *L*-лизина (в другой конформации), так что комплекс имеет формальный состав **128**·[Lys]₂ (рис. 13а).^[150]

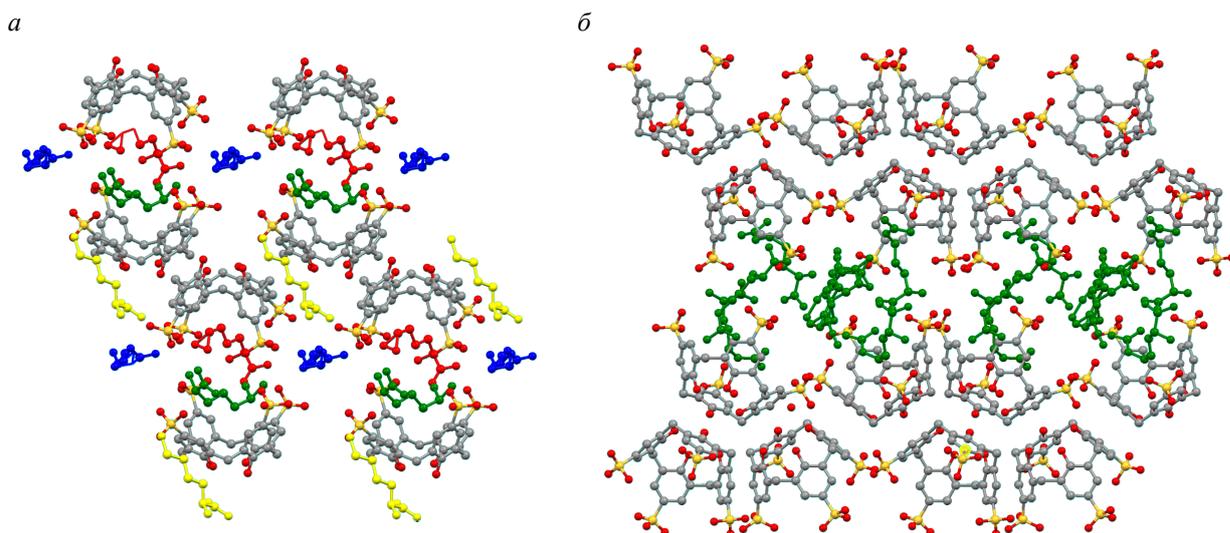


Рис. 13. Фрагменты кристаллических структур комплексов каликсарена **128** с лизином (*a*) и аргинином (*б*); конформеры аминокислот выделены разными цветами.

Похожее слоистое строение имеют и комплексы *n*-сульфокаликс[4]арена **128** с аланином, гистидином и тирозином.^[89] При исследовании строения комплекса каликсарена **128** с аргинином в кристаллическом состоянии были обнаружены зигзагообразные слои молекул каликсаренов, в которых располагаются молекулы аргинина, находящиеся в шести различных конформациях (рис. 13*б*); молекулы воды находятся между слоями в промежутках – «бесконечных» каналах; формальный состав комплекса $[\mathbf{128}]_4 \cdot [\text{Arg}]_6 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{26}$.^[151]

Для конъюгатов *n*-сульфокаликсаренов с некоторыми белками также показано преимущественное связывание макроцикла с лизинсодержащими сайтами пептидов в растворах.^[89] Недавние исследования кристаллических структур комплексов натриевой соли $\mathbf{128Na}_4$ с диметилированным лизоцимом и цитохромом *c* подтвердили наличие супрамолекулярных взаимодействий свободных и метилированных боковых аминогрупп лизина с ароматическими полостями макроциклов (рис. 14).^[152–154]

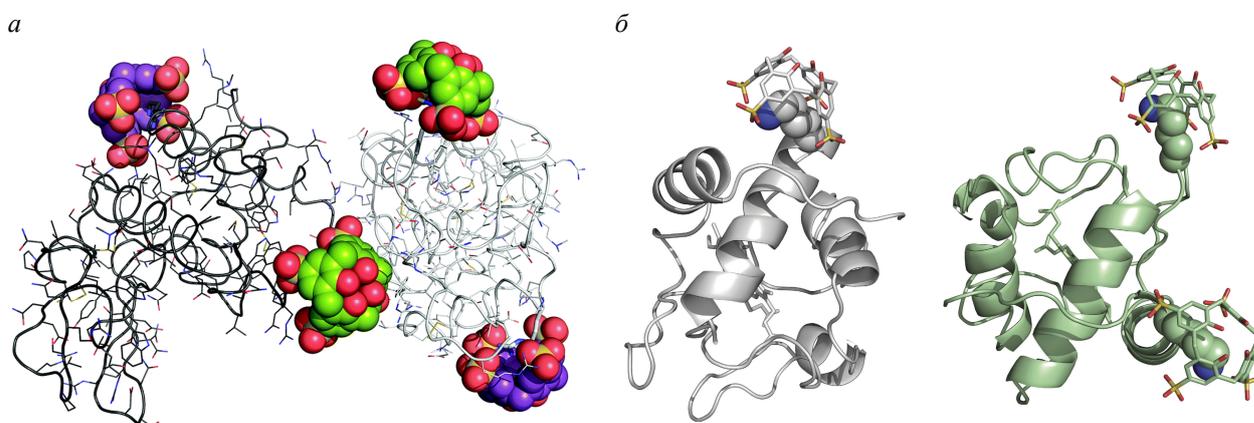


Рис. 14. Фрагменты кристаллических структур супрамолекулярных комплексов $\mathbf{128Na}_4$ с диметилированным лизоцимом (*a*) и цитохромом *c* (*б*).

Другим свойством, обуславливающим перспективность биомедицинского использования *n*-сульфокаликсаренов, является их низкая токсичность.

На первых этапах исследования токсичности была изучена гемолитическая активность *n*-сульфокаликсаренов. Было показано, что среди *n*-сульфокаликсаренов разного размера циклические тетрамеры **128**, **152–154** (в форме натриевых солей) в значительно меньшей степени разрушают эритроциты (рН 7.4, фосфатный буфер, 37 °С, 30 мин), чем их гекса- и октамерные аналоги. Среди алкилированных по нижнему ободу *n*-сульфокаликс[4]аренов наибольшей гемолитической активностью обладает аминокпроизводное **154**. В целом же, соединения **128**, **152–154** оказывают малозначительное негативное влияние на эритроциты при концентрациях до 200 мМ.^[155]

Также исследовано влияние натриевых солей *n*-сульфокаликсаренов **128**, **129** и соответствующего октамера на нейтрофилы – клетки неспецифической иммунной системы организма человека (рН 7.3). Оказалось, что доля погибающих клеток (в результате как апоптоза, так и некроза) не изменяется в присутствии каликсаренов (по сравнению с контрольным образцом). Более того, исследованные каликсарены не активируют НАДФ-Н-оксидазу – фермент, участвующий в противомикробной защитной системе клеток, – и, следовательно, не вызывают неспецифического иммунного ответа.^[156]

Токсичность меченого радиоактивной ³⁵S *n*-сульфокаликс[4]арена **128** изучена *in vivo*. Опыты на мышах показали, что это соединение нетоксично в концентрациях до 100 мг/кг, быстро выводится с мочой, не накапливается в печени и селезенке, и не проникает в мозг.^[157]

Хорошая растворимость в воде, низкая токсичность и способность образовывать комплексы с биогенными молекулами делают *n*-сульфокаликсарены перспективными соединениями для солюбилизации малорастворимых и нерастворимых в воде лекарственных препаратов. Как и при связывании аминокислот и пептидов, образованию комплексов с активными компонентами синтетических лекарственных препаратов способствует включение в полость макроцикла неполярных алифатических или ароматических фрагментов молекул-гостей. Так, были получены растворимые в воде комплексы *n*-сульфокаликс[4]арена **128** с нифедипином (блокатор клеточных кальциевых каналов, который широко используют для лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний), фуросемидом (мочегонный препарат), никлозамидом (глистогонное лекарство), хлоргексидином (антисептическое средство), противоопухолевыми препаратами иринотеканом, топотеканом, куркумином и др. (рис. 15).^[89, 158–163]

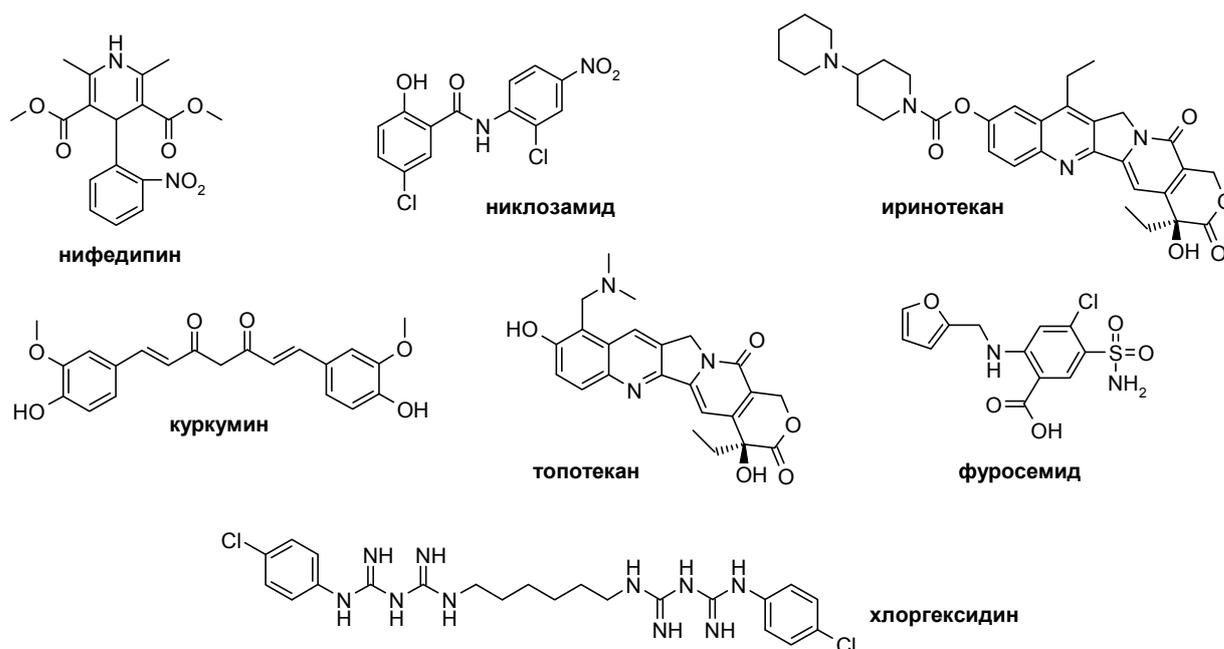


Рис. 15. Примеры лекарственных препаратов, солюбилизируемых *n*-сульфокаликс[4]ареном **128**.

Кроме того, *n*-сульфокаликсарены и некоторые их комплексы с металлами проявляют собственную антивирусную, противомикробную и противоопухолевую активность, как показали исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*.^[86, 89, 164] Например, *n*-сульфокаликсарены **128**, **129** и их октамерный аналог эффективно ингибируют *Corynebacterium*, *Fusarium solani f. sp. Mori* и также обладают высокой и селективной антимикотической активностью в отношении штаммов *Rosellinia necatrix* и *Colletotrichum dematium*.^[165] Недавно было обнаружено, что *n*-сульфокаликсарены **128** и **129** способны селективно ингибировать образование и способствовать разрушению инсулиновых амилоидов, что делает эти соединения перспективными для борьбы с амилоидозом.^[166]

Представленные сведения охватывают лишь некоторые литературные данные об участии *n*-сульфокаликсаренов в нековалентных взаимодействиях, но и они демонстрируют большой потенциал сульфированных каликсаренов как основы для создания супрамолекулярных рецепторных систем с уникальными свойствами. Необходимо отметить, что в большинстве случаев исследована рецепторная активность *n*-сульфокаликсаренов, связанная с сульфо/сульфонатными группами и ароматическими полостями макроциклов. Значительно менее изучены функционализированные *n*-сульфокаликсарены, что в значительной степени обусловлено недостатками известных способов получения и модификации *n*-сульфокаликсаренов, которые позволяют вводить в молекулы лишь ограниченный набор функциональных и рецепторных групп.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важнейшая функция молекулярной платформы при создании сложных полифункциональных рецепторных систем состоит в способности удерживать в единой (супра)молекуле необходимое число функциональных рецепторных и/или сенсорных групп и конформационно предорганизовывать их в требуемой взаимной ориентации. Каликсарены – практически универсальные молекулярные платформы, что обусловлено легкостью синтеза макроциклической полифенольной основы и доступностью способов химической модификации макроциклов и управления их конформационной подвижностью. На основе каликсаренов созданы эффективные и селективные молекулярные рецепторы, оптические и электрохимические молекулярные сенсоры для заряженных и нейтральных субстратов, лиганды для металлокомплексного катализа, универсальные линкеры для функционализации поверхностей, молекулярные переключатели и другие компоненты супрамолекулярных систем.^[1–3]

При разработке стратегий получения полифункциональных молекул на платформах каликсаренов и родственных макроциклов наибольшее значение имеют те синтетические методы органической химии, которые позволяют в мягких условиях и при отсутствии конкурирующих реакций вводить в молекулы самые разные заместители. В связи с этим, при функционализации каликсаренов, наряду с модификациями непосредственно фенольных фрагментов макроциклов (алкилирование, ацилирование, фосфорилирование гидроксильных групп, реакции электрофильного ароматического замещения), большое развитие получили двухэтапные подходы, включающие введение в макроциклы удобных для модификации функциональных групп (например, сложноэфирных, карбоксильных, аминогрупп) и их последующие превращения в мягких условиях.

В течение нескольких лет после первых публикаций^[167, 168] катализируемое солями Cu(I) циклоприсоединение азидов к алкинам (Cu(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, CuAAC), позволяющее региоспецифично получать 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы, стало мощным инструментом органического синтеза. Накопленные к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о том, что реакция CuAAC обладает признаками универсального и мягкого способа получения полифункциональных молекул: высокая селективность, толерантность ко многим функциональным группам, возможность использования растворителей различной природы.^[4–7, 169] Необходимо отметить также, что образующиеся в ходе реакций CuAAC триазольные фрагменты способны участвовать в процессах молекулярного узнавания и, в частности, формировать в полифункциональных молекулах самостоятельные рецепторные сайты.^[5, 170–172]

Впервые сведения об использовании реакции CuAAC для модификации каликсаренов были опубликованы в 2005 г.^[34] За прошедшие годы опубликованы около двухсот работ, посвященных синтезам триазольных производных каликсаренов и родственных макроциклов в реакциях CuAAC и исследованиям их свойств. В реакциях CuAAC получают каликсарены, содержащие триазольные гетероциклы как на верхнем, так и на нижнем ободе, исходя из соответствующих ацетилен- или азидсодержащих макроциклов. В наибольшей степени (более половины опубликованных работ) изучены каликсарены, модифицированные триазольными заместителями на нижнем ободе, и получаемые из доступных пропаргиловых эфиров. Соединения именно этого типа стали основными объектами исследования в настоящей работе. Несмотря на то, что в реакциях CuAAC с участием пропаргилированных производных созданы каликсарены, содержащие самые разные функциональные заместители на нижнем ободе, сведения о рецепторной активности олиготриазольных сайтов полученных в таких реакциях молекул ограничены (см. Обзор литературы).

В связи с этим, с целью более детального изучения ионофорной активности олиготриазольных рецепторных сайтов молекул, на первом этапе настоящей работы из пропаргилированных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]- и *n*-трет-бутилкаликс[6]аренов получена серия триазолсодержащих производных. В частности, синтезированы каликсарены, содержащие сигнальные флуорофорные группы, соединения с гибридными сайтами связывания катионов, а также гетеродитопные рецепторы, в которых дополнительный сайт связывания катионов сформирован функциональными группами заместителей в триазольных ядрах (рис. 1[†]).^[173]

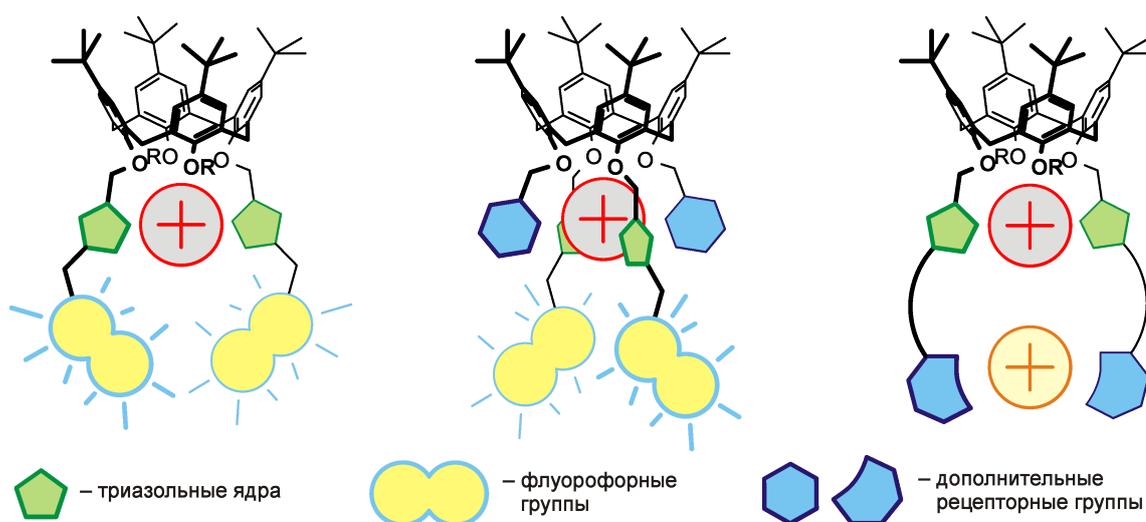


Рис. 1. Виды триазолсодержащих молекулярных рецепторов на основе *n*-трет-бутилкаликсаренов, полученных и изученных в настоящей работе.

[†] В Обсуждении результатов и Экспериментальной части принята новая нумерация соединений, рисунков, схем и таблиц.

Ранее было обнаружено, что соединения с двумя жестко закрепленными и близко расположенными азидными группами вступают в реакции CuAAC при недостатке алкина с преимущественным образованием бис(триазолов), вместо статистической смеси продуктов реакции; был предложен механизм, согласно которому в ключевых интермедиатах происходит пространственное сближение медного производного триазола и второй молекулы алкина, что обуславливает селективность процесса.^[174] Позднее аналогичная селективность образования олиго(триазолов) была установлена и для некоторых азидных производных циклодекстринов,^[175] каликсаренов,^[176] каркасных кремнийорганических соединений^[177] и др. Напротив, реакции CuAAC между олиго(алкинами) и азидами проходят значительно менее предсказуемо. Так, в реакциях CuAAC бис(алкинов), в том числе структурно близких, при недостатках азидов было обнаружено как преимущественное образование бис(триазолов),^[178–181] так и полная потеря селективности, приводящая к образованию статистической смеси моно- и бис(аддуктов).^[174] В литературе удалось обнаружить единственный пример строго селективного вовлечения в реакции CuAAC соседних ацетиленовых фрагментов полифункциональной молекулы – при взаимодействии полипропаргилметакрилата с недостатком бензилазида был получен полимер с чередующимися олиготриазольными и олигопропаргильными блоками.^[182] Предложенные объяснения как проявления селективности реакций CuAAC с участием олиго(алкинов),^[182] так и ее отсутствия,^[174] не имеют общего характера, так как содержат взаимоисключающие предположения о взаимодействии ионов Cu^+ с триазольными фрагментами полупродуктов реакций.

Сложности в интерпретации особенностей протекания реакций CuAAC с участием полифункциональных реагентов связаны, в значительной степени, с отсутствием на протяжении длительного времени единого мнения о механизме самой реакции циклоприсоединения. В ранних работах был предложен механизм CuAAC, включающий образование шестичленного металлацикла в качестве ключевой стадии процесса, определяющей скорость реакции при ее значительном увеличении по сравнению со скоростью некаталитического термического циклоприсоединения (реакция Хьюсена).^[168, 183] Установленный второй порядок реакции по $\text{Cu}^{[174]}$ связывали с образованием различных медь-ацетиленидных кластеров и других полиядерных медьсодержащих интермедиатов,^[174, 184, 185] однако в рамках «классического» описания механизма реакций CuAAC в каталитическом цикле учитывали, как правило, только один атом меди. В 2011 г был опубликован сравнительный расчет величин энергий активации ключевых стадий большинства предложенных к тому времени механизмов реакции CuAAC – наименьшая величина барьера была установлена для образования

шестичленного металлацикла из двуядерного медь-ацетиленидного комплекса.^[186] Экспериментальное доказательство именно такого механизма реакций CuAAC было опубликовано только в 2013 г, когда с использованием изотопно обогащенных ⁶³Cu- и ⁶⁵Cu-реагентов участие двух атомов меди в каталитическом цикле было однозначно подтверждено (рис. 2).^[187]

Высокая реакционная способность ключевых интермедиатов **C** (двуядерный ацетиленид-азид-медный комплекс) и **D** (шестичленный металлацикл с экзоциклическим атомом меди), не позволила до сих пор выделить такие соединения и охарактеризовать их, однако еще в 2007 г были опубликованы данные рентгеноструктурного анализа для стабилизированного карбеновыми лигандами триазида меди **E**,^[188] а совсем недавно, в 2015 г, – кристаллографические данные для стабильных двуядерного медь-ацетиленидного комплекса **B** и двуядерного медь-триазилидного комплекса **F**, образовавшегося после сжатия шестичленного металлацикла.^[189]

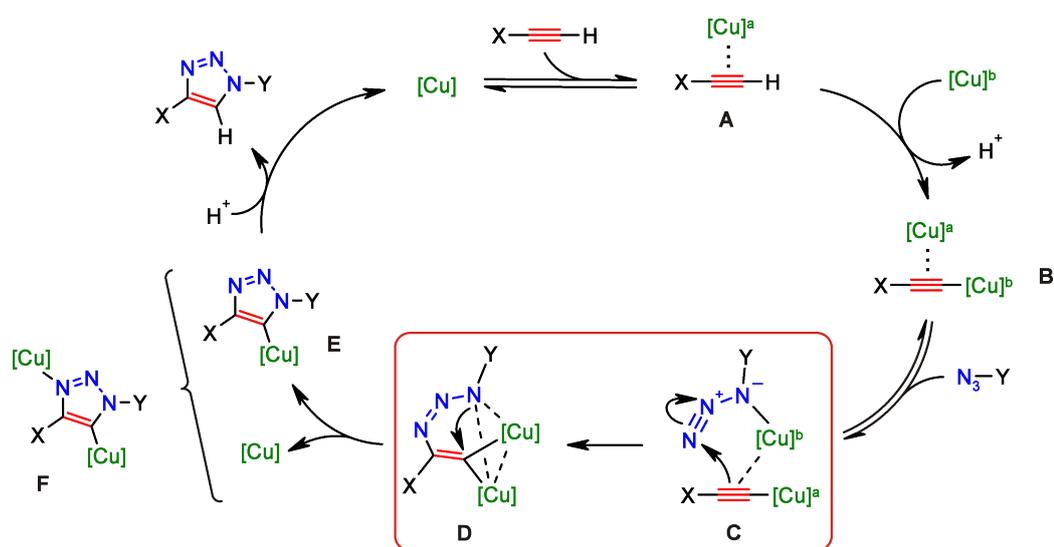


Рис. 2. Каталитический цикл реакций CuAAC, включающий два атома меди; рамкой выделена ключевая стадия образования шестичленного металлацикла (**C**→**D**); [Cu] – стабилизированные лигандами атомы меди; [Cu]^a, [Cu]^b – разные изотопы меди, использованные при установлении механизма циклоприсоединения.

Из приведенных выше данных следует, что особенности протекания реакций CuAAC с участием олиго(алкинов) требуют более детального изучения. Доступные в реакциях алкилирования нижнего обода *n*-трет-бутилкаликсарены, содержащие различное число пространственно предорганизованных пропаргильных групп (см. Обзор литературы), представляются удобными объектами для выполнения таких исследований. На втором этапе настоящей работы с использованием различных пропаргильированных *n*-трет-бутилкаликсаренов систематически изучена селективность протекания реакций CuAAC между олиго(алкинами) и азидами, взятыми в недостатке (рис. 3).^[190]

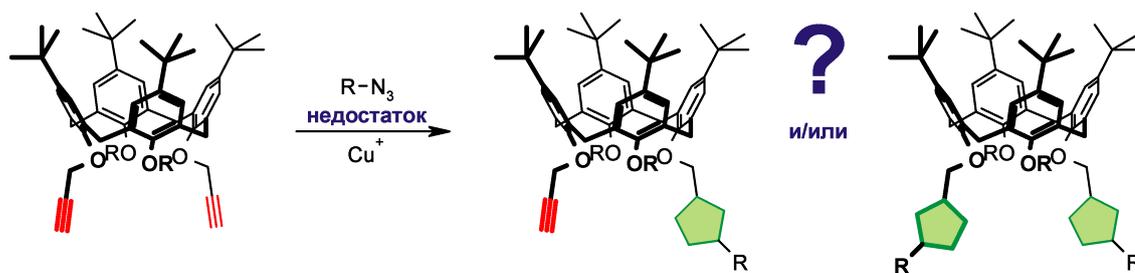


Рис. 3. Общий подход к изучению особенностей протекания реакций CuAAC между олиго(алкинами) и азидами с использованием пропаргилированных *n*-*tert*-бутилкаликсаренов.

Как следует из данных, представленных в Обзоре литературы, интерес исследователей к каликсаренам, содержащим на верхнем ободе сульфо/сульфонатные группы, не ослабевает на протяжении вот уже нескольких десятилетий. Такой интерес обусловлен растворимостью сульфированных каликсаренов в воде, их низкой токсичностью и уникальной рецепторной активностью как самих предорганизованных сульфо/сульфонатных групп, так и гидрофобной ароматической полости *n*-сульфокаликсаренов. В то же время, спектр доступных *n*-сульфокаликсаренов, содержащих в макроциклах дополнительные функциональные и/или рецепторные группы, чрезвычайно узок, что значительно ограничивает возможности использования этих молекулярных платформ в различных областях супрамолекулярной химии. В связи с этим, поиск новых, эффективных и универсальных, способов получения функционализированных производных *n*-сульфокаликсаренов представляется актуальной задачей. На третьем этапе настоящей работы изучена возможность использования реакций CuAAC для синтеза функционализированных по нижнему ободу *n*-сульфокаликсаренов при прямом и обратном порядках введения в молекулы триазольных фрагментов и сульфогрупп (рис. 4).

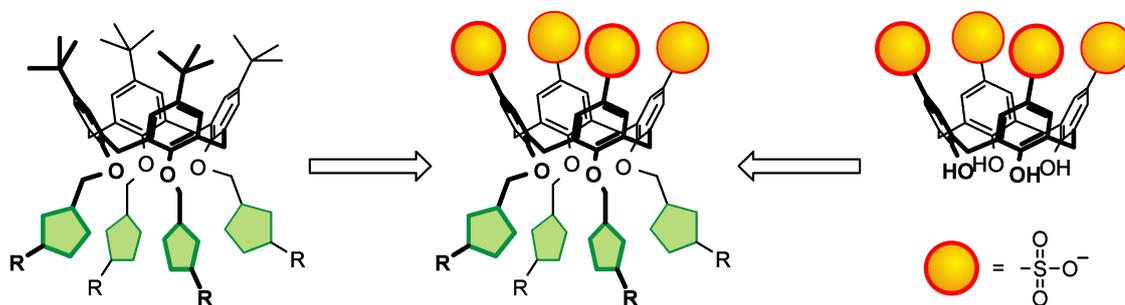


Рис. 4. Общие подходы к синтезу триазолсодержащих *n*-сульфокаликсаренов.

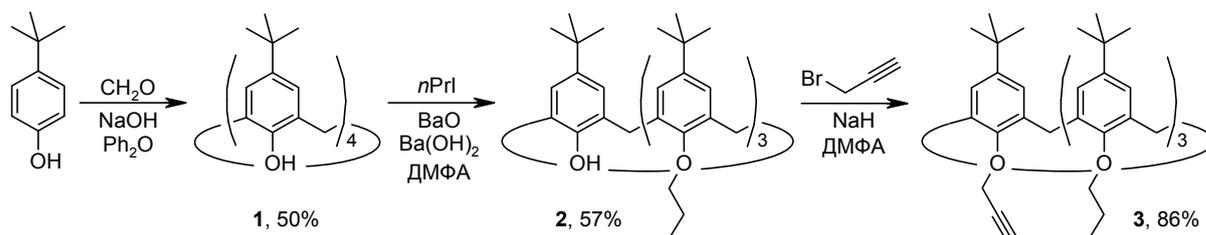
На заключительном этапе работы изучена рецепторная активность синтезированных триазолсодержащих каликсаренов в отношении катионов ряда переходных металлов и свинца. Также исследована способность полученных в работе гетеродитопных триазолсодержащих рецепторов образовывать комплексы с парами разных катионов.^[173]

3.1 Пропаргилированные *p*-трет-бутилкаликсарены

В качестве исходных соединений для получения триазолсодержащих производных, а также для изучения особенностей протекания реакций CuAAC с участием олиго(алкинов), в работе синтезированы *p*-трет-бутилкаликс[4]- и *p*-трет-бутилкаликс[6]арены с различным числом пропаргильных групп на нижнем ободе.

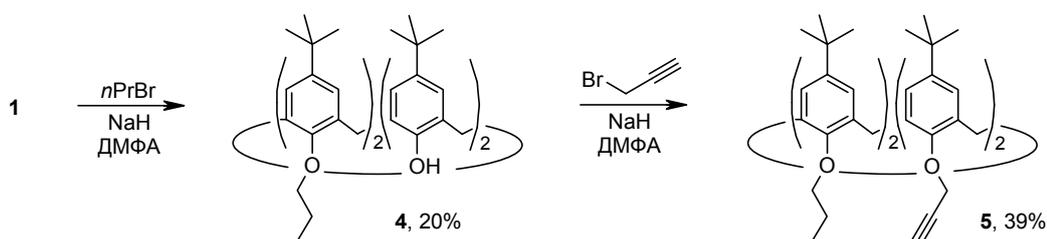
Стартовое соединение для синтеза пропаргилированных каликс[4]аренов – *p*-трет-бутилкаликс[4]арен **1** – получали взаимодействием *p*-трет-бутилфенола с формальдегидом в присутствии NaOH при кипячении в дифениловом эфире.^[10] После очистки кристаллизацией выход соединения **1** в виде комплекса с толуолом (1:1) составил 50% (схема 1). В связи с низкими конформационной устойчивостью и выходом в синтезе, *p*-трет-бутилкаликс[4]арен, содержащий пропаргильную группу в качестве единственного заместителя на нижнем ободе,^[23] не получали. Предорганизованный в конформации конус трипропиловый-монопропаргильный эфир **3**^[26] был синтезирован при алкилировании каликсарена **2**,^[191] предварительно селективно модифицированного тремя пропиловыми группами на нижнем ободе, избытком пропаргилбромида в диметилформамиде в присутствии гидрида натрия (схема 1).

Схема 1



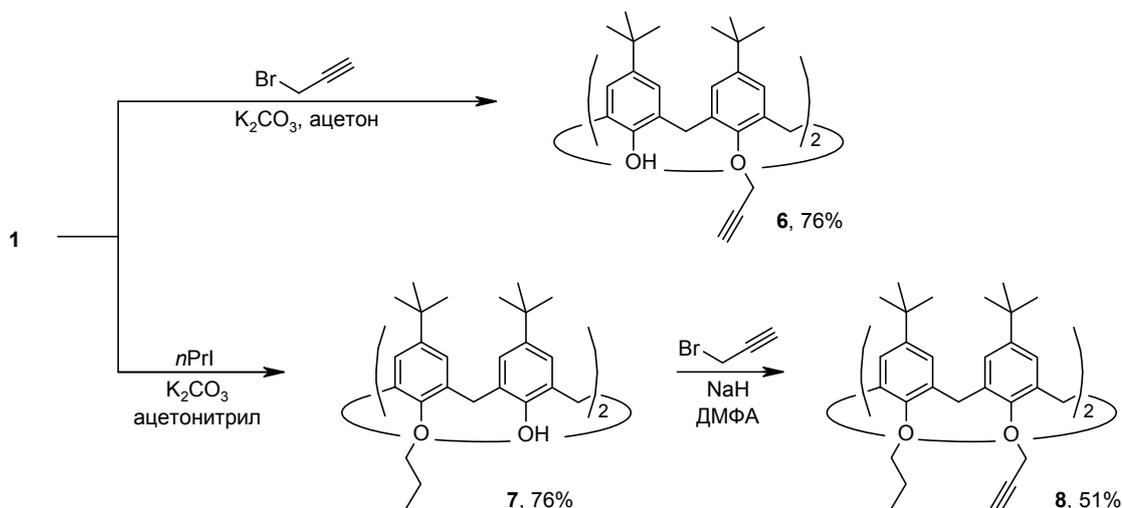
Аналогично был получен *p*-трет-бутилкаликс[4]арен **5**,^[26] содержащий две проксимально расположенные пропаргильные группы на нижнем ободе. В этом случае в качестве исходного соединения для исчерпывающего пропаргилирования был использован дипропиловый эфир **4**,^[192] синтезированный при селективном алкилировании нижнего обода каликсарена **1** 1-йодпропаном в присутствии расчетного количества NaH (схема 2).

Схема 2



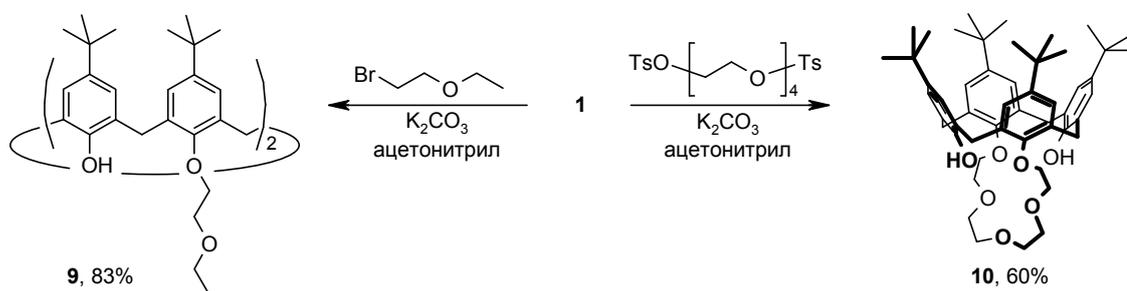
Две пропаргильные группы вводили в дистальные положения нижнего обода *n*-трет-бутилкаликс[4]арена при селективном алкилировании соединения **1** пропаргилбромидом в присутствии K_2CO_3 в ацетоне. Выход дипропаргилового эфира **6**^[193] составил 76%. Полностью замещенный по нижнему ободу дипропаргильный-дипропиловый эфир **8**^[26] получали исчерпывающим алкилированием предварительно синтезированного дипропилового эфира **7**^[191] (схема 3).

Схема 3



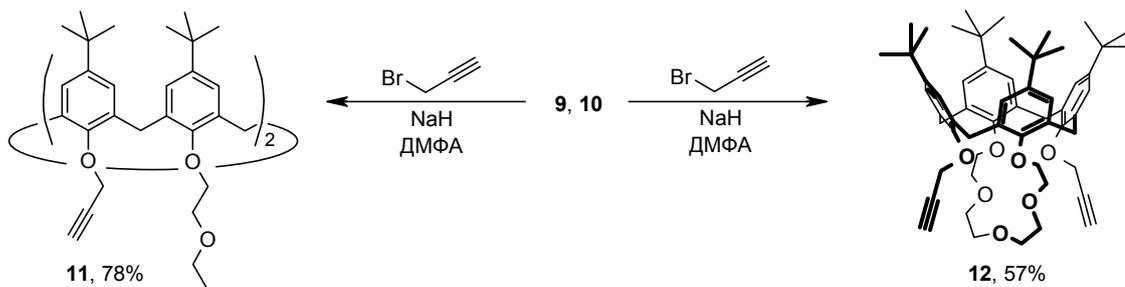
При использовании 2-бромэтоксиэтана и дитозилата тетраэтиленгликоля в качестве алкилирующих агентов и K_2CO_3 в качестве основания из соединения **1** были синтезированы каликс[4]арены **9**^[194, 195] и **10**^[196] содержащие два этоксиэтильных заместителя и краун-5-эфирную мостиковую группу в дистальных положения нижнего обода, соответственно (схема 4).

Схема 4



В последующих реакциях с избытком пропаргилбромидом в диметилформамиде в присутствии NaH с выходами 78% и 57% были получены ранее не известные каликс[4]арены **11** и **12**, закрепленные в конформации конус и содержащие, наряду с пропаргильными группами, олигоэтиленоксидные рецепторные сайты открытого и закрытого типов (схема 5).

Схема 5



При медленном упаривании растворов соединений **11** и **12** в смеси хлористый метилен/этанол были получены кристаллы, позволившие подтвердить строение этих соединений с использованием рентгеноструктурного анализа (рис. 5, 6; кристаллографические данные для структур приведены в Экспериментальной части).

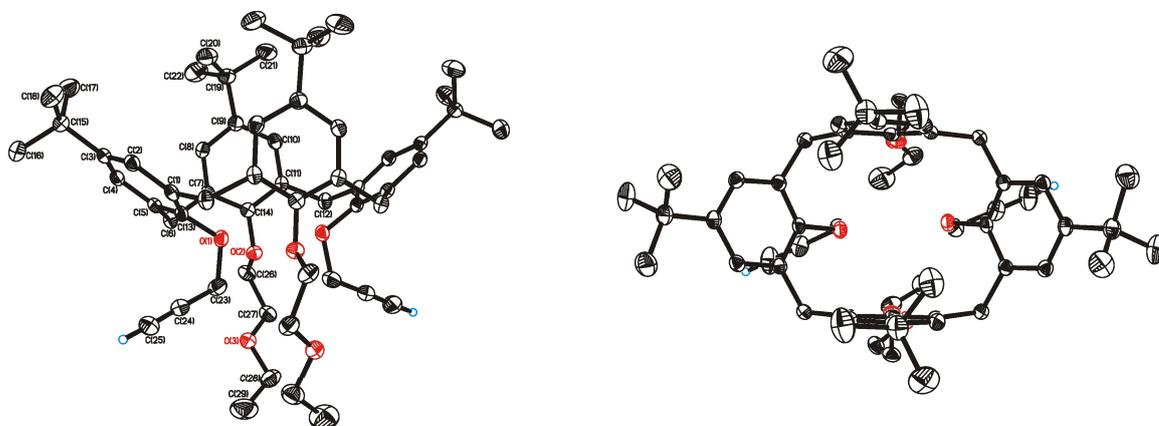


Рис. 5. Молекулярная структура каликсарена **11** в двух проекциях (одна из кристаллографически независимых молекул в ячейке); тепловые эллипсоиды приведены с 50%-ной вероятностью; показаны только ацетиленовые атомы водорода.

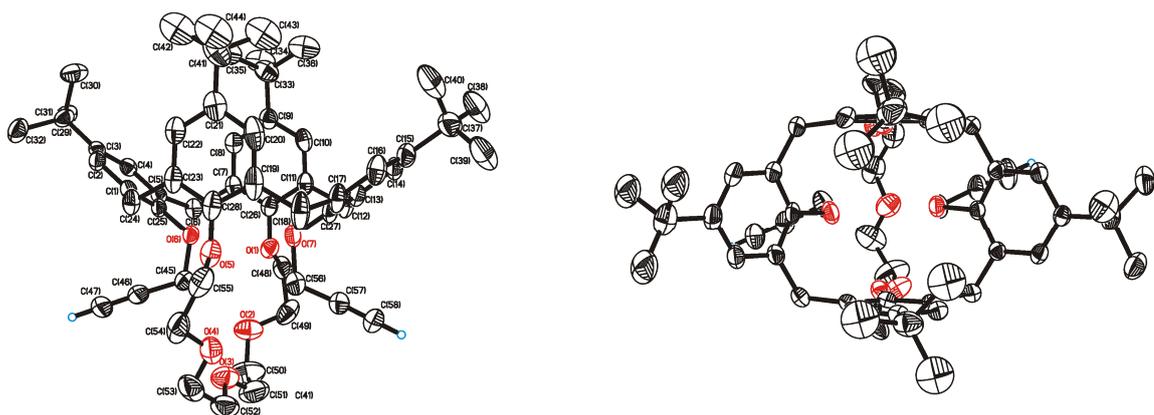


Рис. 6. Молекулярная структура каликсарена **12** в двух проекциях; тепловые эллипсоиды приведены с 50%-ной вероятностью; показаны только ацетиленовые атомы водорода.

В обоих случаях макроциклы находятся в характерной для каликс[4]аренов конформации *сжатый конус* (*pinched cone*),^[1] при этом молекулы соединения **11** обладают симметрией C_2 , в то время как молекулы каликсарена **12** полностью асимметричны за счет мостикового краун-5-эфирного фрагмента. В случае соединения **11**

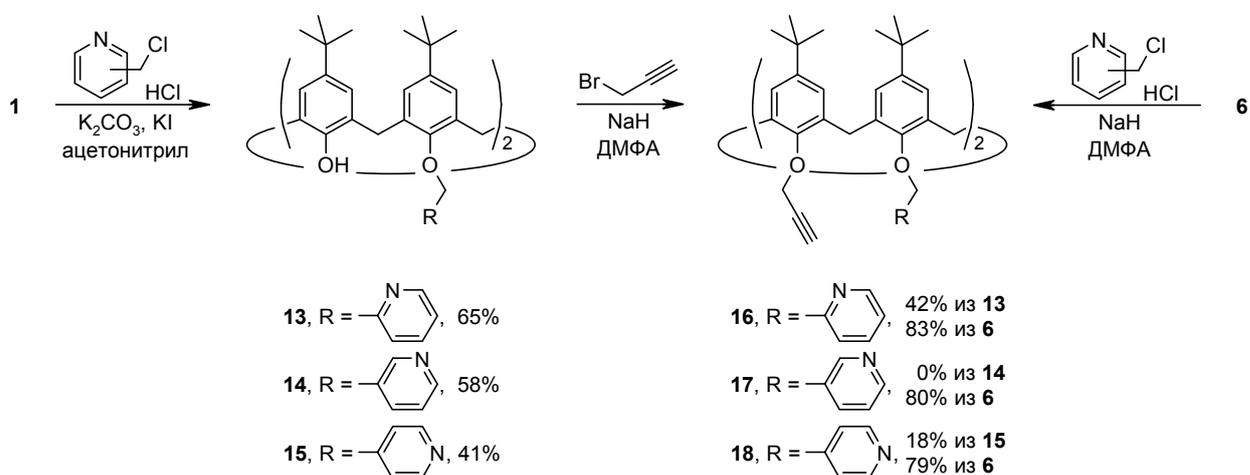
в элементарной ячейке присутствует также вторая кристаллографически независимая молекула каликсарена, отличающаяся от приведенной на рис. 5 ориентацией *трет*-бутильных групп относительно ароматических фрагментов макроцикла.

С использованием последовательных реакций селективного и исчерпывающего алкилирования получена также серия каликс[4]аренов, содержащих в альтернирующих положениях нижнего обода пропаргильные группы и изомерные α -, β - и γ -пиколильные заместители.

В настоящей работе опробованы обе возможные последовательности введения пропаргильных и пиколильных заместителей на нижний обод каликс[4]арена **1**. Так, в реакциях каликсарена **1** с хлорметилпиридинами были получены дистально замещенные по нижнему ободу каликсарены **13–15**. В литературе удалось обнаружить две методики синтеза каликс[4]арена **13**, содержащего два α -пиколильных фрагмента.^[197, 198] В обоих случаях соединение **13** получают в реакции каликсарена **1** с гидрохлоридом 2-хлорметилпиридина в диметилформамиде. Однако при попытках воспроизвести методики целевой каликсарен **13** удалось выделить лишь с низкими выходами.

Из литературных данных известно, что при получении дистальных эфиров каликс[4]аренов часто используют ацетон или ацетонитрил в качестве растворителя.^[1] В частности, при кипячении смеси каликсарена **1**, гидрохлорида 4-хлорметилпиридина, K_2CO_3 и KI в ацетонитриле препаративно получают γ -пиколилсодержащий каликсарен **15**.^[199, 200] Замена диметилформамида ацетонитрилом, добавление KI и длительное кипячение реакционной смеси позволили получить целевой макроцикл **13** с выходом 65%. В аналогичной реакции с гидрохлоридом 3-хлорметилпиридина впервые получен каликсарен **14** с выходом 58%. Синтез соединения **15** осуществлен согласно опубликованной методике^[199, 200] с выходом 41% (схема 6).

Схема 6

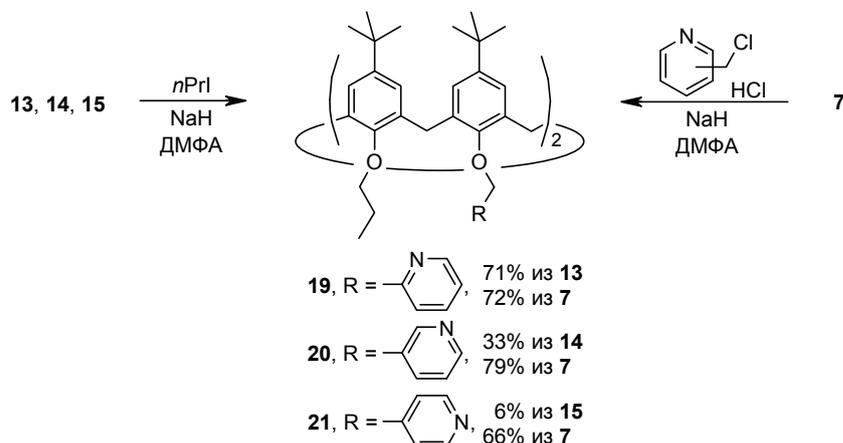


Каликс[4]арены **13–15** вводили в реакции исчерпывающего алкилирования нижнего обода пропаргилбромидом в ДМФА с использованием NaH в качестве основания. В результате после хроматографической очистки были впервые с выходами 42% и 18% получены пропаргиловые эфиры **16** и **18**, содержащие в дистальных положениях нижнего обода по два α - или γ -пиколильных фрагмента, соответственно. Осуществить в таких условиях синтез каликс[4]арена **17**, содержащего β -пиколильные фрагменты на нижнем обode, не удалось: при обработке реакционной смеси был получен образец вязкого флуоресцирующего вещества, не содержащий, по данным спектров ЯМР, каликсарена **17**. Вероятно, в условиях синтеза преимущественно протекает побочная реакция полимеризации кватернизованных пропаргилбромидом фрагментов пиридина: в литературе удалось обнаружить примеры получения макромолекул при самопроизвольной полимеризации бромид пропаргилпиридиния и ближайших аналогов.^[201–203]

В связи с трудностями, возникшими при получении соединения **17**, и невысокими выходами в синтезах каликсаренов **16** и **18**, для получения пиколилсодержащих пропаргиловых эфиров использовали альтернативный подход. Каликс[4]арен **6** алкилировали избытками хлорметилпиридинов в присутствии гидрида натрия. В результате, недоступный ранее каликсарен **17** был получен с выходом 80%, а выходы соединений **16** и **18** – повышены до 83 и 79%, соответственно (схема 6).

В модельных экспериментах при замене пропаргилбромида 1-йодпропаном на стадиях селективного или исчерпывающего алкилирования каликсаренов было обнаружено, что выходы пиридинсодержащих полностью алкилированных каликсаренов **19–21** тоже существенно зависят от порядка введения заместителей на нижний обод макроциклов. Так, исчерпывающее алкилирование каликс[4]аренов **13–15** 1-йодпропаном позволило выделить целевые макроциклы **19–21** с выходами, которые понижаются при переходе от α - к γ -пиколилсодержащим макроциклам (схема 7).

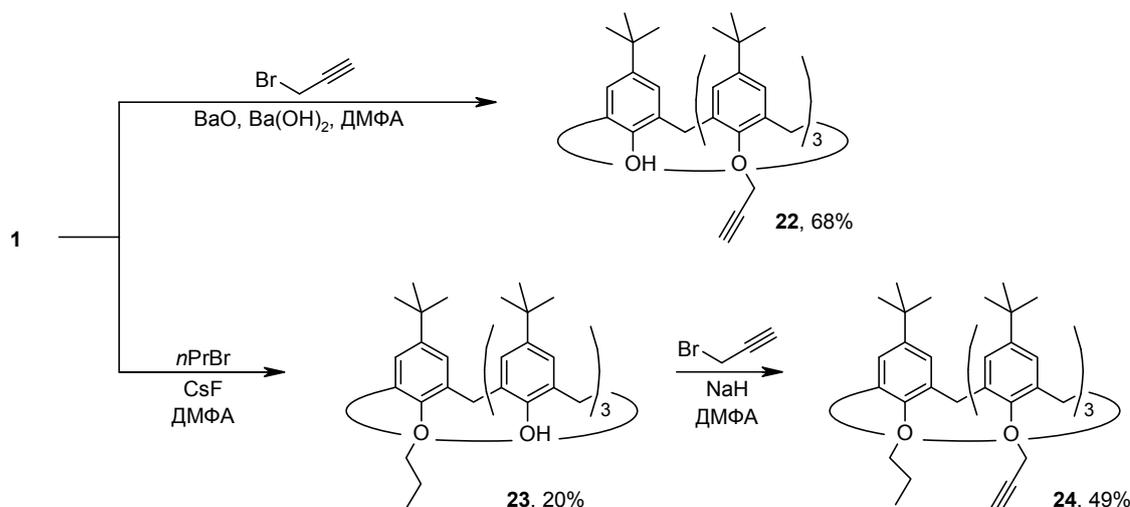
Схема 7



Обратный порядок введения заместителей на нижний обод позволил существенно увеличить выходы соединений **19–21** (схема 7). Вероятно, такая тенденция связана с большей стерической доступностью *N*-атома пиридина в соединении **15** для побочной реакции кватернизации алкилгалогенидом.

Аналогично синтезу трипропилового эфира **2**, использование в качестве основания смеси оксида и гидроксида бария позволило селективно ввести на нижний обод каликсарена **1** три пропаргильные группы.^[33] Выход соединения **22** составил 68% (схема 8).

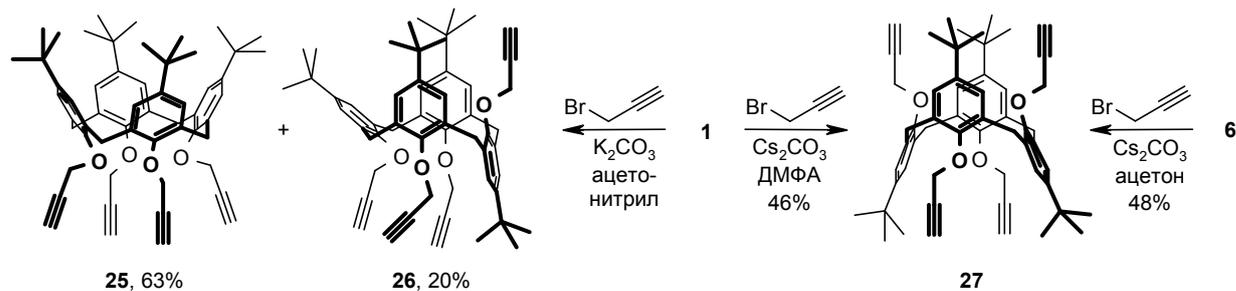
Схема 8



Полностью алкилированный по нижнему ободу *n*-tert-бутилкаликс[4]арен **24**, содержащий три пропаргильные группы, был получен в реакциях селективного алкилирования соединения **1** 1-бромпропаном в диметилформамиде в присутствии CsF ^[192] и последующего исчерпывающего пропаргилирования синтезированного монопропилового эфира **23** в диметилформамиде в присутствии NaH ^[26] (схема 8).

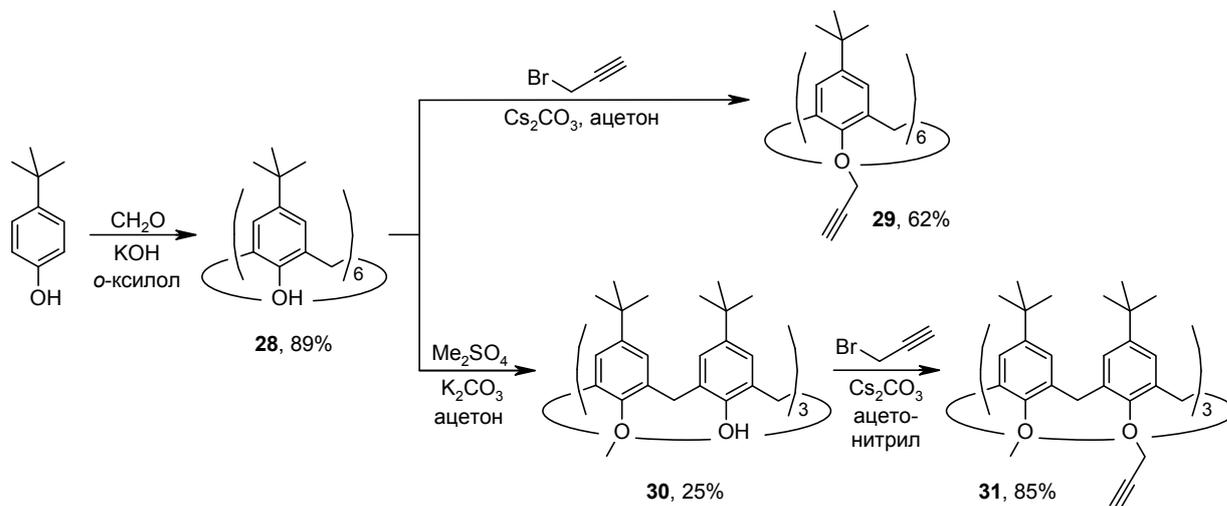
Полностью пропаргилированные по нижнему ободу каликс[4]арены **25** и **26**, находящиеся в конформациях *конус* и *частичный конус*, получали исчерпывающим алкилированием *n*-tert-бутилкаликс[4]арена **1** избытком пропаргилбромидом в присутствии K_2CO_3 в ацетонитриле с выходами 63% и 20%, соответственно.^[26, 35] Изомерные каликсарены **25** и **26** разделяли кристаллизацией. Алкилирование каликсарена **6** пропаргилбромидом в присутствии Cs_2CO_3 в ацетоне позволило получить каликс[4]арен **27**, находящийся в конформации *1,3-альтернат*, с выходом 48%.^[35] Соединение **27** также удалось получить по модифицированной нами методике в одну стадию. Для этого каликсарен **1** вводили в реакцию исчерпывающего алкилирования пропаргилбромидом в диметилформамиде в присутствии Cs_2CO_3 . Выход целевого соединения в этом случае составил 46% (схема 9).

Схема 9



n-трет-Бутилкаликс[6]арен **28** получали взаимодействием *n*-трет-бутилфенола с формальдегидом (37%) в присутствии КОН при кипячении в *o*-ксилоле.^[11] Выход соединения **28** составил 89%. Синтез полностью пропаргиллированного по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[6]арена **29** опубликован в единственной работе.^[36] При этом выход целевого соединения при проведении синтеза в условиях пропаргилбромид/NaH/ТГФ низок (18%), и авторы отмечают, что методика получения этого соединения требует оптимизации. В настоящей работе при использовании в качестве основания карбоната цезия и проведении синтеза в ацетоне при кипячении, соединение **29** получено с выходом 62% (схема 10). В отличие от прочих изученных в работе каликсаренов с пропаргильными группами на нижнем ободу, соединение **29** конформационно подвижно.

Схема 10



Для получения каликс[6]арена **31** с тремя пропаргильными и тремя метильными группами на нижнем ободу каликсарен **28** был введен в реакцию селективного метилирования в ацетоне в присутствии поташа.^[21, 22] В качестве алкилирующего агента был использован диметилсульфат вместо метилйодида в опубликованной методике. Свободные гидроксильные группы каликсарена **30** были проалкилированы пропаргилбромидом в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде,^[20] и целевой каликс[6]арен **31** был получен с выходом 85%.

3.2 Синтез триазолсодержащих *n*-трет-бутилкаликсаренов

Триазольные производные каликсаренов получали в реакциях CuAAC из *n*-трет-бутилкаликсаренов, содержащих от одной до шести пропаргильных групп на нижнем ободе, и нефункциональных бензилазида и фенилазида, флуоресцентных 2-азидометилнафталина, 1-азидометилпирена и 1-азидопирена, этил-2-азидоацетата и более сложных полифункциональных хиральных азидов **32**^[204] и **33**,^[205] содержащих короткие защищенные пептидные фрагменты (рис. 7).

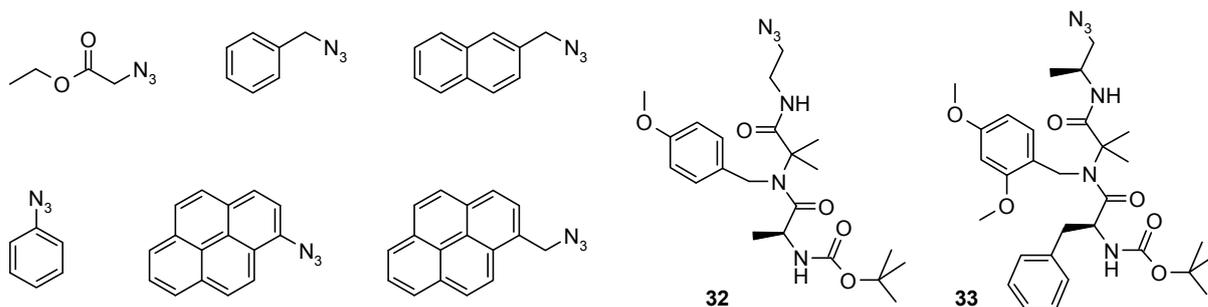


Рис. 7. Азиды, введенные в реакции CuAAC с пропаргилированными *n*-трет-бутилкаликсаренами.

Анализ литературных данных не позволил выявить наиболее предпочтительные условия проведения реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов – каталитические системы на основе CuI и CuSO₄·5H₂O в смеси с аскорбатом натрия одинаково часто используют при синтезах триазолсодержащих каликсаренов (см. Обзор литературы). В настоящей работе реакции CuAAC проводили, в большинстве случаев, в толуоле с использованием в качестве катализатора устойчивого к окислению и растворимого в толуоле комплекса CuI·P(OEt)₃. За редкими исключениями, синтезы проводили при нагревании в течение нескольких часов – анализ реакционных смесей пробных реакций, проведенных при комнатной температуре в течение 24 ч, показал присутствие преимущественно исходных пропаргилированных каликсаренов и следовых количеств целевых триазольных производных.

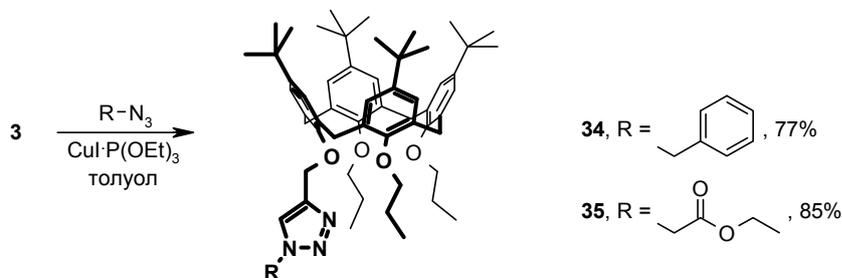
Экспериментально обнаружена особенность выделения целевых триазолсодержащих каликсаренов из реакционных смесей. Для удаления солей меди использовали длительную (2 ч) экстракцию в системе водн. HCl/хлористый метилен или водн. Na₂S₂O₃/хлористый метилен. В случаях, когда экстракцию проводили в течение меньшего времени, в спектрах ЯМР полученных образцов наблюдали уширение и смещение сигналов, связанные с присутствием медных комплексов в равновесии с триазолсодержащими каликсаренами.

Ниже рассмотрены сведения о полученных в работе каликсаренах в соответствии с числом присутствующих в молекулах триазольных групп.

3.2.1 Каликсарены с одной триазольной группой

В реакциях CuAAC пропаргилового эфира **3** и азидов впервые получены каликс[4]арены **34** и **35**, содержащие на нижнем ободе по три пропильные группы и по одному триазольному заместителю (схема 11).

Схема 11



Наличие только одного гетероциклического фрагмента не позволяет ожидать высокой рецепторной активности соединений **34** и **35**, связанной с триазольными группами. Тем не менее, данные спектров ЯМР ^1H монотриазольных производных необходимы на этапе изучения особенностей протекания реакций CuAAC (см. разд. 3.3), а также наглядно демонстрируют изменения, наблюдаемые в спектрах ЯМР каликсаренов при превращениях ацетиленовых фрагментов в триазольные (рис. 8).

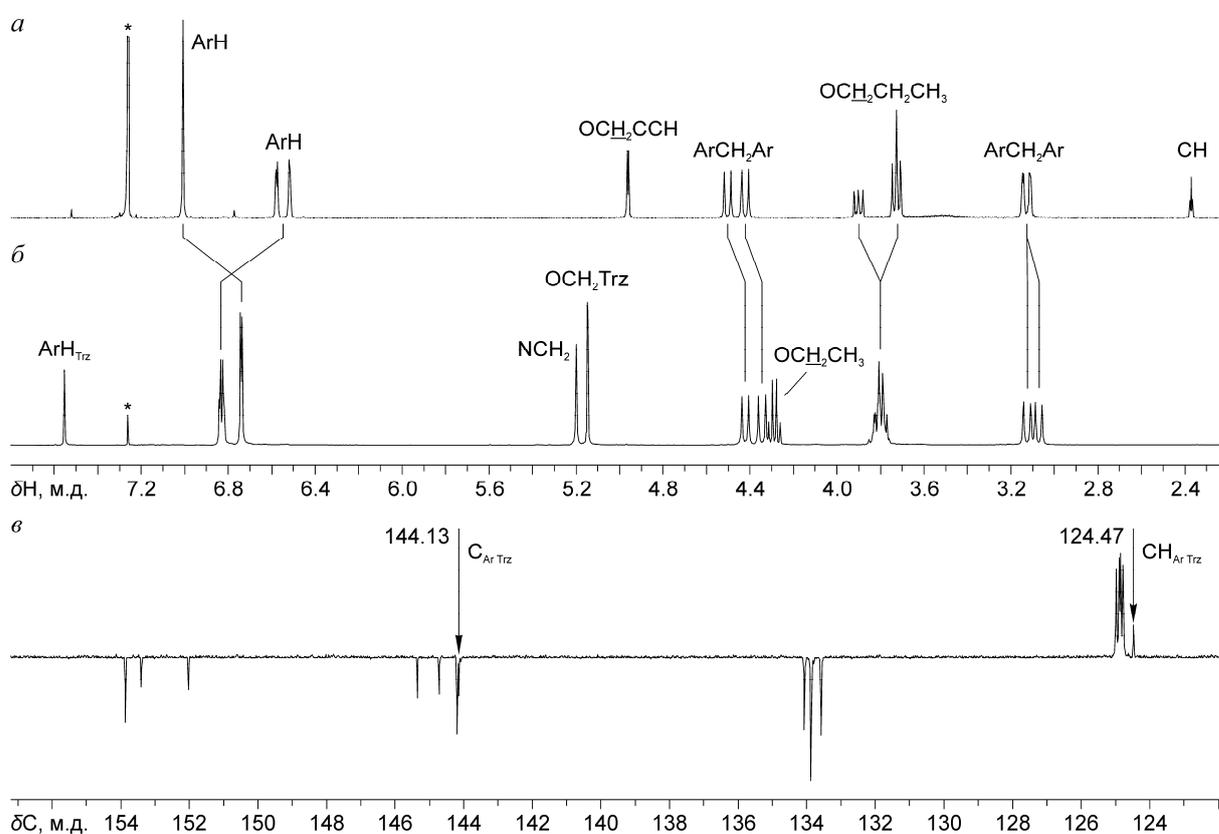


Рис. 8. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединений **3** (а) и **35** (б); ароматическая область спектра ЯМР ^{13}C (АПТ, CDCl_3 , 100 МГц) соединения **35** (в).

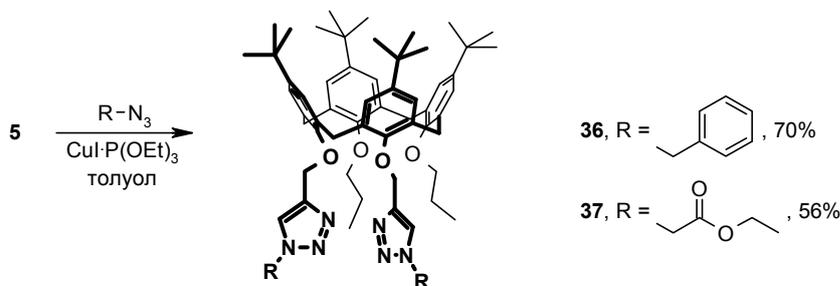
Так, при образовании триазольного цикла в спектре соединения **35** больше не наблюдаются характеристические дублет и триплет протонов пропаргильной группы, уступая место синглету метиленовой группы и синглету триазольного протона в ароматической области спектра ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^{13}C триазольному циклу соответствуют два сигнала в ароматической области при 144.13 и 124.47, значительное взаимное удаление которых свидетельствует об образовании 1,4-дизамещенного гетероцикла.^[206] Образование триазольного цикла сопровождается также существенными изменениями положений сигналов каликс[4]ареновой платформы (сигналы ароматических протонов и протонов метиленовых мостиковых групп), что отражает изменение состава смеси находящихся в обмене конформеров макроцикла (в рамках группы конформеров *конус*), связанное с появлением объемного заместителя на нижнем ободе молекулы.

Аналогичные наблюдения были сделаны при сравнении спектров ЯМР других изученных в работе пропаргилированных и триазолсодержащих каликсаренов.

3.2.2 Каликсарены с двумя триазольными группами

При введении соединения **5** в реакции CuAAC были синтезированы ранее не известные каликс[4]арены **36** и **37**, содержащие в проксимальных положениях нижнего обода 1-бензил- и 1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметильные заместители (схема 12).

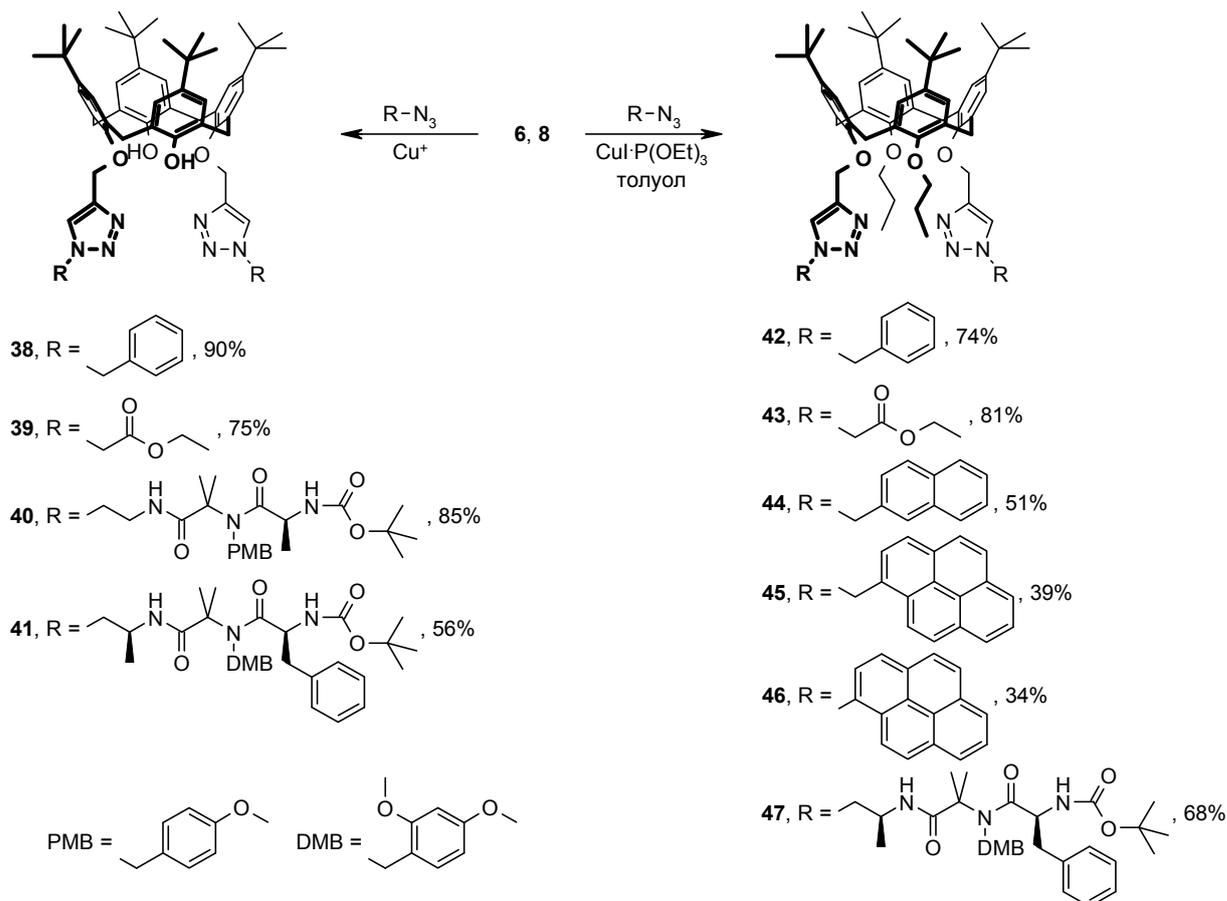
Схема 12



Значительно более широкая серия триазолсодержащих каликс[4]аренов была получена в реакциях CuAAC между азидами и каликс[4]аренами с дистальным расположением пропаргильных групп (схемы 13–15).

Присоединение этил-2-азидоацетата и полифункциональных азидов **32** и **33** к каликсарену **6**, содержащему чередующиеся гидроксигруппы и пропаргилосигруппы, при нагревании в толуоле с $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ позволило с хорошими выходами получить производное **39**^[43, 44] и ранее не известные бис(триазолы) **40**, **41**, рецепторные возможности которых расширены ионофорными сложноэфирными группами и фрагментами *N*-защищенных коротких пептидов (схема 13).

Схема 13



Осуществить в этих условиях препаративный синтез соединения **38** не удалось – даже при продолжительном нагревании реакционной смеси целевой бис(триазол) был выделен лишь с низким выходом. Причиной этого может быть образование внутримолекулярных водородных связей $\text{OH}\cdots\text{OR}$ на нижнем ободе каликсарена **6**, затрудняющих остаточные конформационные движения пропаргильных групп и препятствующих их участию в реакции CuAAC. Водородные связи $\text{OH}\cdots\text{OR}$ устойчивы в толуоле и не могут быть разрушены при добавлении неполярного бензилазида (в отличие от этил-2-азидоацетата и азидов **32**, **33**). Синтез каликсарена **38** был успешно осуществлен (выход 90%) при замене $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ каталитической системой $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия и проведении реакции в смеси полярных тетрагидрофурана и воды, что подтверждает предположение о влиянии внутримолекулярных водородных связей на активность каликсарена **6** в реакциях CuAAC.

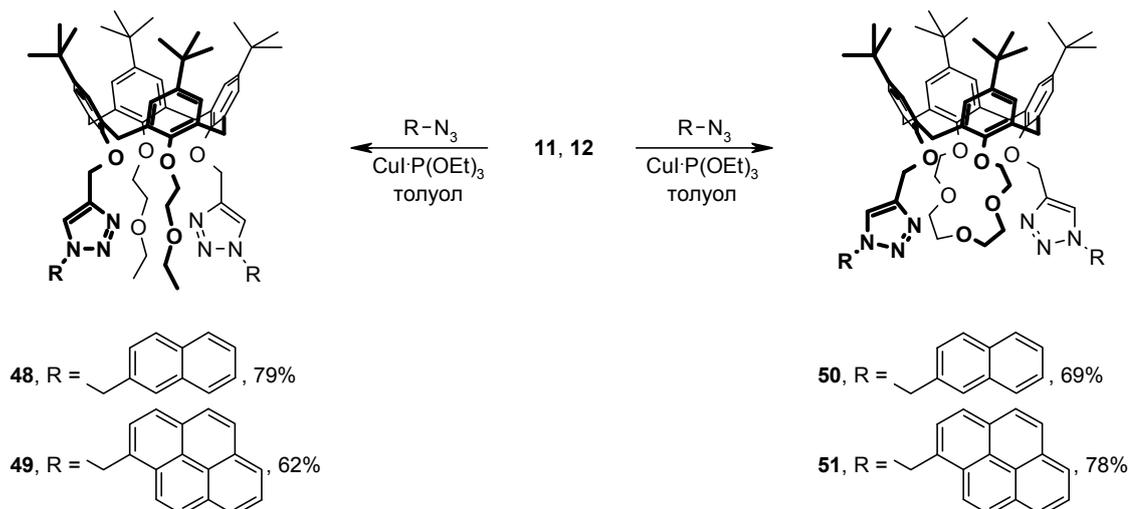
Пропаргильный эфир **8**, не содержащий свободных групп OH на нижнем ободе, был успешно превращен в бис(триазолы) в реакциях не только с бензилазидом, этил-2-азидоацетатом и полифункциональным азидом **33** (схема 13, соединения **42**, **43** и **47**, соответственно), но также и с менее полярными флуоресцентными 2-азидометилнафталином, 1-азидометилпиреном и 1-азидопиреном (соединения **44–46**)

при кипячении в толуоле (во избежание побочных термических превращений 1-азидопирена, синтез соединения **46** осуществляли при температуре 60 °С).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **38**, **39**, **42–46**, зарегистрированные в CDCl_3 , содержат сигналы, положения и интенсивности которых полностью отвечают приведенным структурам. Масс-спектрометрические данные для пептидокаликсаренов **40**, **41** и **47** хорошо согласуются со структурами соединений, однако спектры ЯМР ^1H , зарегистрированные в CDCl_3 при комнатной температуре, чрезвычайно сложны, вероятно, вследствие конформационных колебаний объемных пептидных заместителей, замедленных внутримолекулярными водородными связями $\text{C}=\text{O}\cdots\text{NH}$ или/и стерическим факторами. Замена CDCl_3 на CD_3CN и значительно более полярный $\text{DMCO-}d_6$ также не позволила получить разрешенные спектры ЯМР ^1H при комнатной температуре, что свидетельствует о небольшом вкладе образования водородных связей в уширение сигналов в спектрах ЯМР пептидокаликсаренов. Хорошо разрешенные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C пептидокаликсаренов **40**, **41** и **47**, отвечающие структурам соединений и подтверждающие их чистоту, были получены при нагревании образцов в $\text{DMCO-}d_6$ при 75 и 90 °С (для производных азидов **32** и **33**, соответственно). При отнесении сигналов в спектрах использовали данные двумерных гомо- и гетероядерных корреляций ЯМР COSY и HETCOR. По данным спектров ЯМР, несмотря на высокие температуру и полярность растворителя, молекулы пептидокаликсаренов **40** и **41** не претерпевают конформационную инверсию, связанную с прохождением свободных гидроксильных групп через центр макроцикла (что возможно для каликс[4]аренов с таким типом замещения, см. Обзор литературы). Об этом свидетельствует присутствие в спектрах ЯМР ^1H хорошо разрешенных пар дублетов протонов фрагментов ArCH_2Ar . В случаях соединений **41** и **47** аксиальные и экваториальные протоны соседних фрагментов ArCH_2Ar диастереотопны в связи с близким расположением асимметрических атомов углерода пептидных заместителей – в спектрах ЯМР ^1H этим протонам отвечают по два разрешенных дублета (уширенный дублет для экваториальных протонов групп ArCH_2Ar соединения **41**). По тем же причинам в спектрах ЯМР ^{13}C пептидокаликсаренов **40**, **41** и **47** присутствуют удвоенные наборы сигналов, соответствующих ароматическим фрагментам макроциклической платформы и связывающим их метиленовым группам (см. Экспериментальную часть).

На основе пропаргилированных каликсаренов **11** и **12** в реакциях CuAAC получены бис(триазолы) **48–51**, содержащие в молекулах этоксиэтильные группы и краун-5-эфирные мостики в качестве дополнительных рецепторных фрагментов (схема 14). Синтезы пиренсодержащих соединений **49** и **51** проводили при пониженной температуре.

Схема 14



При упаривании раствора каликсарена **49** в смеси хлористый метилен/этанол были получены кристаллы, позволившие охарактеризовать это соединение с использованием рентгеноструктурного анализа. В отличие от исходного пропаргилированного каликсарена **11** (рис. 5), молекулы соединения **49** в кристалле полностью асимметричны: макроциклическая платформа находится в искаженной конформации *сжатый конус*, этоксиэтильные группы и пиренсодержащие заместители пространственно неэквивалентны. Два пиреновых ядра расположены в двух непараллельных плоскостях, удалены друг от друга и не взаимодействуют в пределах одной молекулы (рис. 9).

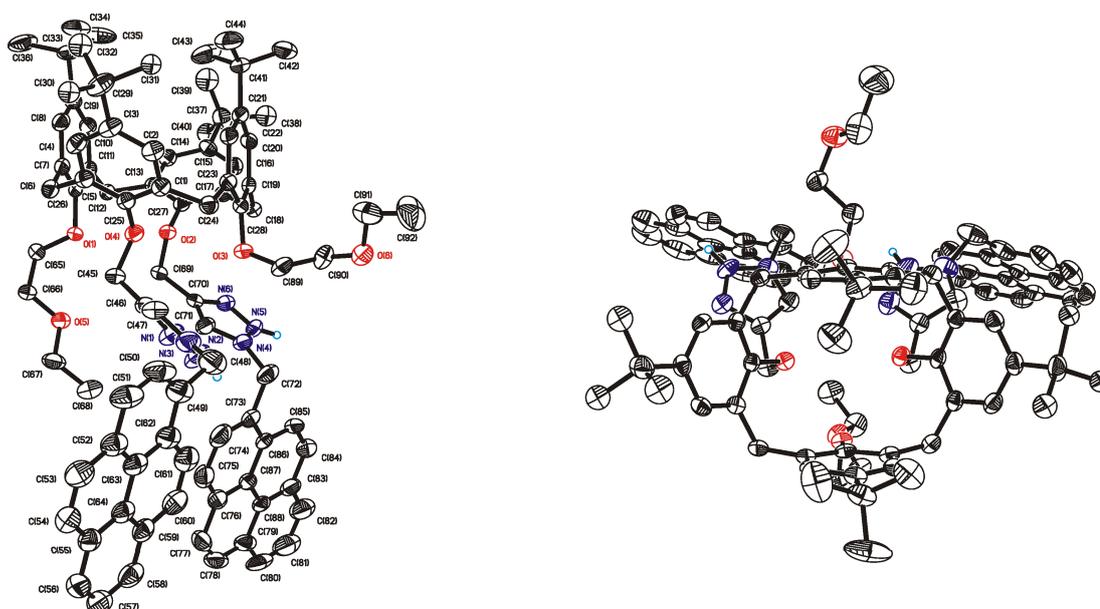


Рис. 9. Молекулярная структура каликсарена **49** в двух проекциях; тепловые эллипсоиды приведены с 50%-ной вероятностью; показаны только триазольные атомы водорода.

В кристалле молекулы каликсарена **49** упакованы слоями (рис. 10а), соседние слои образуют пары, в которых молекулы каликсаренов направлены друг к другу нижними ободами (рис. 10б). Молекулы в слоях и слои в каждой паре связаны π - π -стэкинг-взаимодействиями между пиреновыми фрагментами каликсаренов, принадлежащих разным слоям (рис. 10в,г; молекулы разных слоев в паре выделены синим/желтым и красным/зеленым цветами).

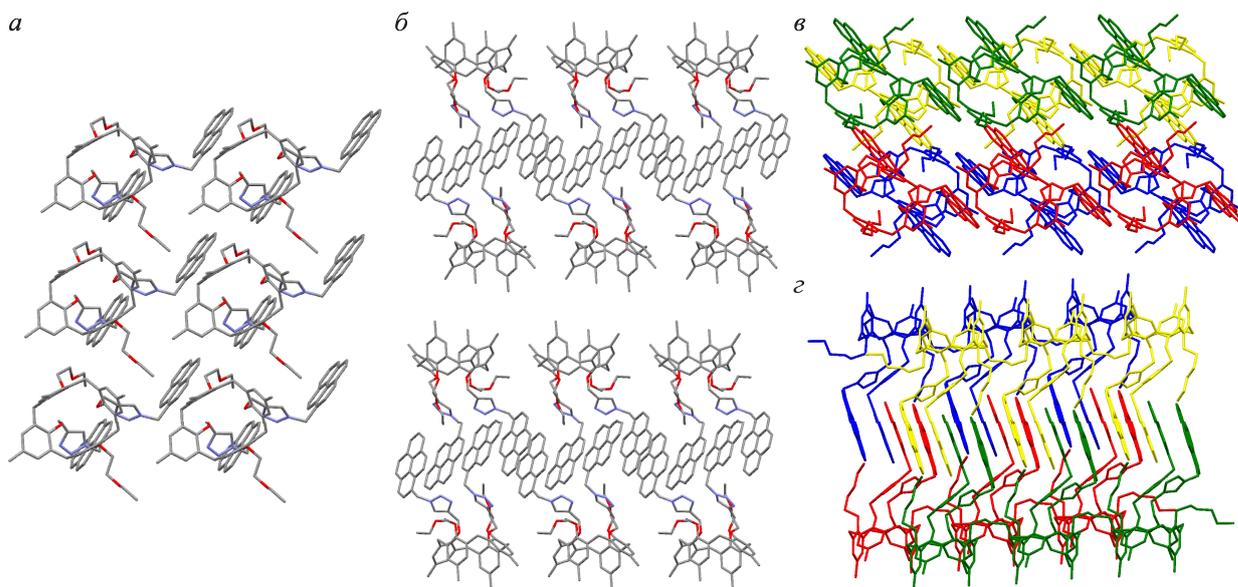


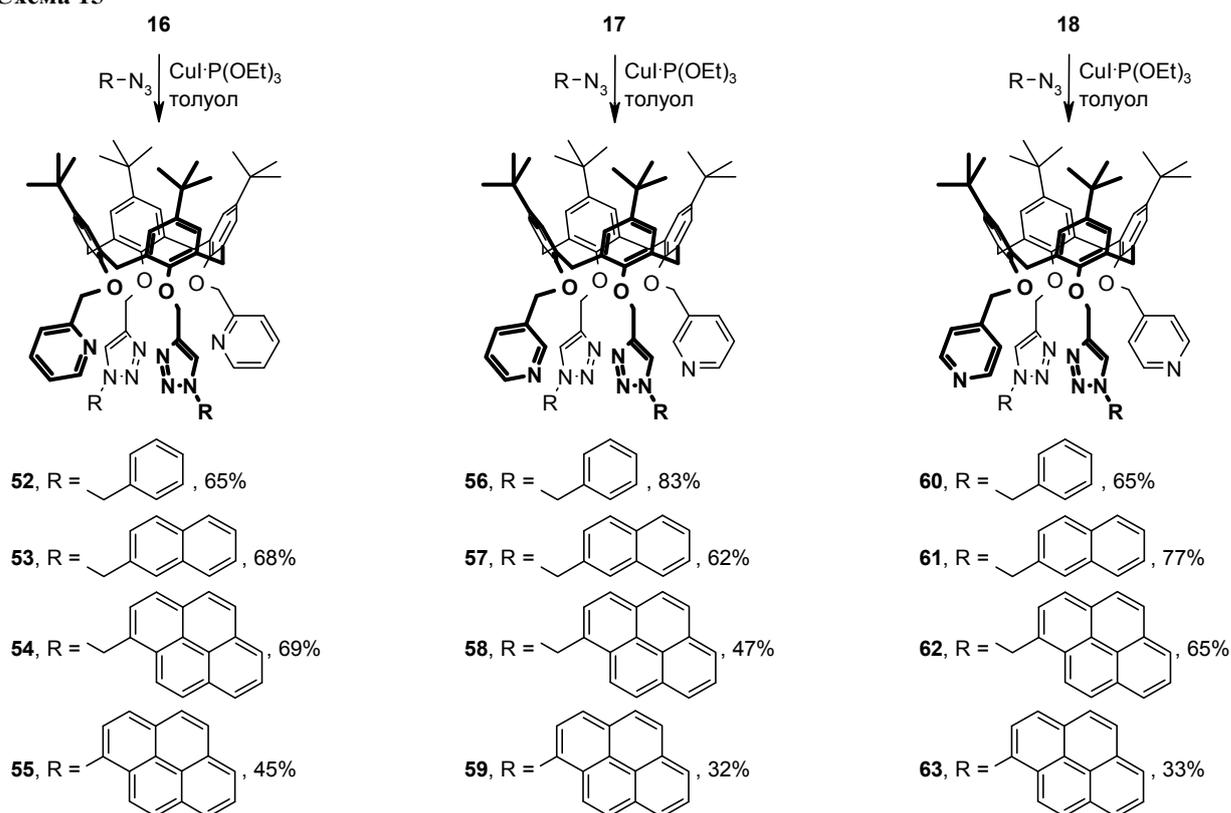
Рис. 10. Фрагменты кристаллической упаковки каликсарена **49**; атомы водорода и частично разупорядоченные метильные группы *tert*-бутильных заместителей не показаны.

В отличие от других осуществленных в настоящей работе синтезов триазолсодержащих каликсаренов, взаимодействие пропаргилового эфира **12**, 1-азидометилпирена и $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ в гомогенном толуольном растворе сопровождалось образованием осадка целевого бис(триазола) **51**, не требовавшего дополнительной очистки. Вероятно, эффективные стэкинг-взаимодействия между пиреновыми заместителями обуславливают объединение нескольких молекул триазолсодержащего каликс[4]краун-5-эфира **51** в нерастворимые аморфные агрегаты. Получить пригодные для рентгеноструктурного исследования кристаллы соединения **51** не удалось, что может быть обусловлено влиянием краун-5-эфирного мостикового фрагмента, который препятствует необходимому для образования регулярных структур пространственному расположению пиреновых заместителей.

Несмотря на обнаруженные в твердых образцах стэкинг-взаимодействия, спектры ЯМР пиренсодержащих каликсаренов **49** и **51**, зарегистрированные для растворов в CDCl_3 при комнатной температуре, хорошо разрешены и отвечают структурам C_2 -симметричных каликс[4]аренов, содержащих пары одинаковых заместителей на нижнем ободе.

Из пропаргиловых эфиров **16–18** в реакциях CuAAC с бензилазидом и флуоресцентными 2-азидометилнафталином, 1-азидометилпиреном и 1-азидопиреном были получены каликс[4]ареновые рецепторы **52–63**, содержащие в молекулах чередующиеся изомерные α -, β - или γ -пиколильные группы и триазольные фрагменты (схема 15). Выходы в синтезах пиренсодержащих бис(триазолов) **55**, **59** и **63** невысоки, что может быть обусловлено протеканием побочных реакций с участием 1-азидопирена даже при пониженной (60 °C) температуре. В ходе оптимизации условий получения соединений **55**, **59** и **63** было обнаружено, что синтез каликсарена **55**, содержащего два α -пиколильных фрагмента, может быть успешно осуществлен и при комнатной температуре из пропаргилового эфира **16** и 1-азидопирена в системе толуол/CuI·P(OEt)₃. Результаты более детального исследования влияния изомерных пиколильных заместителей в молекулах пропаргилированных каликсаренов **16–18** на ход реакций CuAAC приведены в разд. 3.3.3.

Схема 15



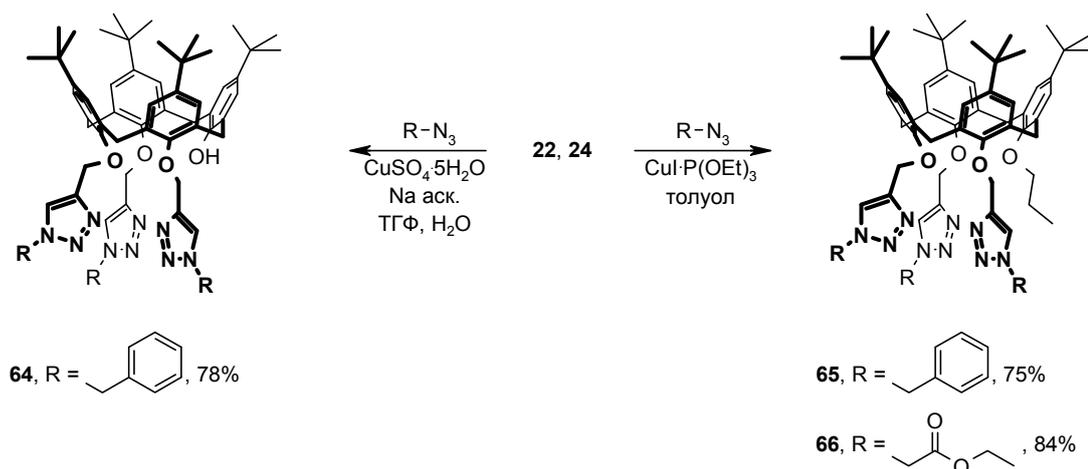
В ряде случаев сигналы пиридиновых фрагментов в спектрах ЯМР ¹H синтезированных пиренсодержащих бис(триазолов) значительно уширены, а в спектрах ЯМР ¹³C – не проявляются, вероятно, вследствие особенностей динамики и релаксации пиридиновых заместителей в окружении объемных пиреновых групп. Данные масс-спектров подтверждают структуры всех полученных соединений.

3.2.3 Каликсарены с тремя триазольными группами

В качестве исходных соединений для получения каликсаренов, содержащих три триазольных фрагмента, использовали трипропаргиловые эфиры каликс[4]- и каликс[6]аренов **22**, **24** и **31**.

Как и в случае соединения **38**, успешный синтез каликсарена **64**, содержащего три триазольных заместителя и свободную гидроксильную группу на нижнем ободе, удалось осуществить из трипропаргилового эфира **22** и бензилазида только в полярной среде (тетрагидрофуран/вода), эффективно разрушающей внутримолекулярные водородные связи $\text{OH}\cdots\text{OR}$, при использовании каталитической системы $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия. Трис(триазолы) **65** и **66**, не содержащие свободные гидроксильные группы на нижнем ободе, были получены из соединения **24** и азидов при кипячении в толуоле в присутствии $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (схема 16).

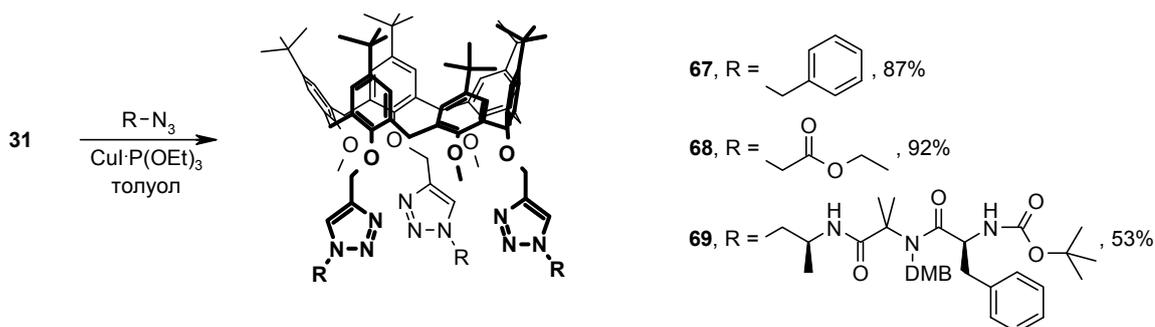
Схема 16



В опубликованной работе синтез каликс[6]арена **67**, содержащего в альтернирующих положениях нижнего обода метильные и 1-бензил-4-триазолилметильные группы, осуществляли в сложной смеси растворителей (*трет*-бутанол/вода/хлористый метилен) при использовании сульфата меди и аскорбата натрия.^[37] В настоящей работе это соединение получено с несколько бóльшим выходом (87% против 64% в опубликованной методике) при кипячении смеси каликс[6]арена **31**, бензилазида и $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ в толуоле. В таких же условиях получены ранее не известные каликс[6]арены **68** и **69**, содержащие сложноэфирные группы и пептидные фрагменты в триазольных ядрах (схема 17).

Аналогично бис(триазолам) **40**, **41** и **47**, содержащим по два пептидных заместителя, разрешенные спектры ЯМР каликсарена **69** были получены только при нагревании раствора полученного вещества в $\text{DMSO-}d_6$.

Схема 17



Как отмечено в Обзоре литературы, особенностью спектров ЯМР ^1H каликс[6]аренов, содержащих на нижнем ободе чередующиеся метоксигруппы и объемные заместители, является смещение сигналов групп OMe в сильное поле, обусловленное их втягиванием в ароматическую полость макроцикла при стабилизации конформации *уплощенный конус*.^[20] Группам OMe в спектрах ЯМР ^1H полученных в работе триазолсодержащих каликс[6]аренов **67**, **68** и **69** отвечают синглеты при 2.15, 2.30 (CDCl₃, комнатная температура) и 2.16 м.д. (DMCO-*d*₆, 90 °C), соответственно. Это свидетельствует о предорганизации каликсаренового макроцикла соединений **67–69** в конформации *уплощенный конус* за счет внутримолекулярных CH₃⋯π-взаимодействий, эффективных как в растворителях различной полярности, так и при нагревании.

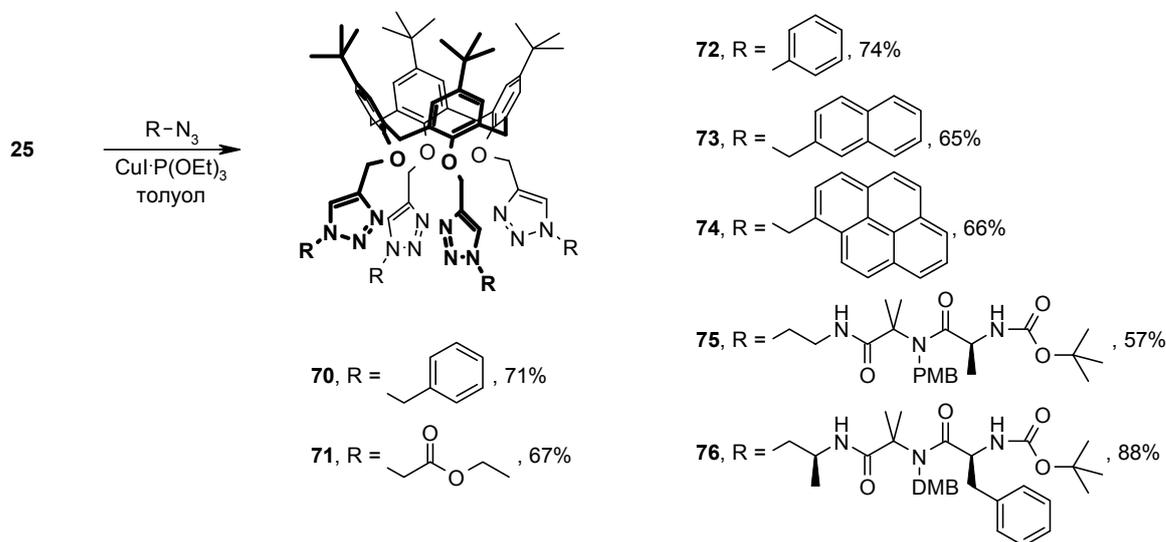
3.2.4 Каликсарены с четырьмя триазольными группами

Несмотря на доступность закрепленного в конформации *конус* каликсарена **25**, содержащего четыре пропаргильные группы, примеры использования этой молекулярной платформы для получения производных с тесно расположенными четырьмя триазольными группами на нижнем ободе чрезвычайно немногочисленны, а рецепторные свойства таких тетратриазольных сайтов не изучены вовсе (см. Обзор литературы). Одной из причин этого может быть некорректная интерпретация результатов исследований, опубликованных в первой работе, связанной с использованием реакций CuAAC для модификации каликсаренов.^[34] В реакции соединения **25** и азидоуксусной кислоты авторам не удалось осуществить синтез целевого тетра(триазола) – в том случае, когда синтез проводили при комнатной температуре, исходный каликсарен возвращался неизменившимся, в то время как при нагревании (60 °C) была получена сложная смесь соединений (каталитическая система и растворители в работе не указаны, однако, основываясь на опубликованных там же методиках получения других триазольных производных, синтезы проводили, вероятно, в среде тетрагидрофуран/этанол/вода с использованием каталитической системы CuSO₄·5H₂O/аскорбат натрия).^[34] Несмотря на

то, что авторы оригинальной работы отметили, что причиной неудачи может быть ограниченная растворимость каликсарена **25** и азидоуксусной кислоты при выбранных условиях проведения реакции,^[34] авторы широко известной обзорной работы, посвященной реакциям CuAAC в целом,^[4] использовали эти результаты в качестве частного примера строго негативного влияния тесного расположения ацетиленовых фрагментов в одной молекуле на их способность присоединять азиды в присутствии солей Cu^+ . Почти за год до начала написания обзора, названного авторами «исчерпывающим на сентябрь 2007 г»,^[4] был опубликован успешный синтез триазольного производного на основе соединения **25** ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия, *t*BuOH/ТГФ/ H_2O , комнатная температура),^[73] что, однако, не было учтено в обзорной работе. Способность пропаргилового эфира **25** присоединять четыре молекулы азиды в реакциях CuAAC была подтверждена и в нескольких более поздних публикациях (см. Обзор литературы).

В настоящей работе, наряду с известным сложноэфирным производным **71**,^[43] получены каликсарены **70**, **72–76**, содержащие в четырех триазольных заместителях на нижнем ободе бензильные, фенильные, флуоресцентные 2-нафталилметильные и 1-пиренилметильные группы, а также полифункциональные хиральные пептидные фрагменты (схема 18).

Схема 18

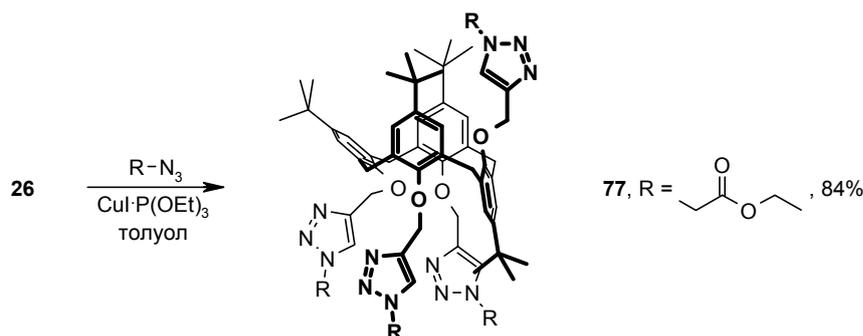


Спектры ЯМР соединений **70–76** наиболее просты для интерпретации среди спектров полученных в настоящей работе триазолсодержащих каликсаренов с другими типами замещения. Благодаря тому, что скорость переходов между двумя C_{2v} -симметричными конформерами *сжатый конус* велика в шкале времени ЯМР, спектры соответствуют усредненным по времени структурам, в которых каликсареновый макроцикл имеет симметрию C_{4v} . В результате, все четыре ароматических фрагмента

каликсаренов **70–76** оказываются эквивалентными, и спектры ЯМР ^1H соединений **70–74** содержат по одному сигналу ароматических протонов макроциклической платформы и протонов *tert*-бутильных групп, по два дублета аксиальных и экваториальных протонов метиленовых мостиковых групп, и по одному набору сигналов замещенных триазолов. Спектры ЯМР пептидокаликсаренов **75** и **76**, зарегистрированные при 75 и 90 °С, соответственно, отражают усредненную по времени C_{4v} -симметрию макроциклической платформы для пространственно менее затрудненного соединения **75** и пониженную до C_4 симметрию платформы в случае каликсарена **76** (в спектре ЯМР ^1H диастереотопным ароматическим протонам макроцикла соответствует пара *m*-расщепленных дублетов, а в спектрах ЯМР ^{13}C – шесть сигналов ароматических атомов углерода).

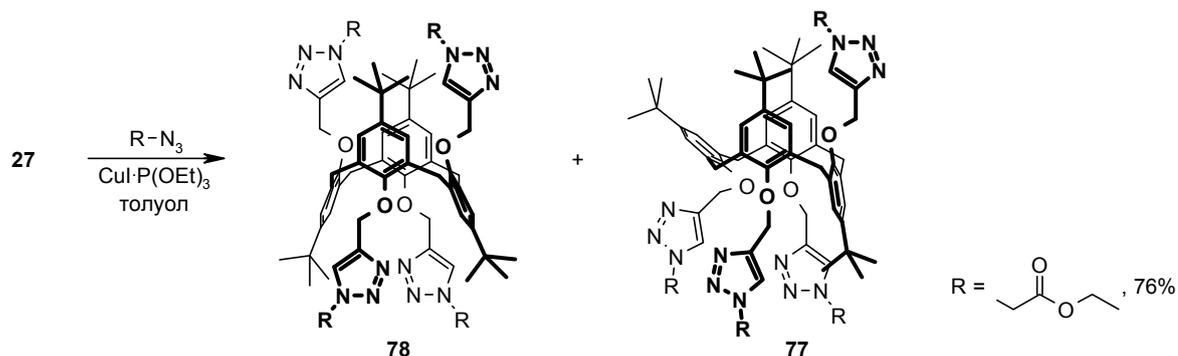
Изомерное соединению **71** сложноэфирное производное **77**, впервые полученное в настоящей работе из этил-2-азидоацетата и каликсарена **26** (схема 19), закреплено в конформации *частичный конус* с усредненной по времени C_s -симметрией платформы, что значительно усложняет спектры ЯМР (см. Экспериментальную часть).

Схема 19



При введении каликсарена **27**, находящегося в конформации *1,3-альтернат*, в реакцию с этил-2-азидоацетатом в присутствии $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ при кипячении в толуоле была получена смесь изомерных каликсаренов **78** и **77**, закрепленных в конформациях *1,3-альтернат* и *частичный конус*, соответственно (схема 20). По данным спектра ЯМР ^1H , соотношение изомеров составило 3:2 (**78/77**).

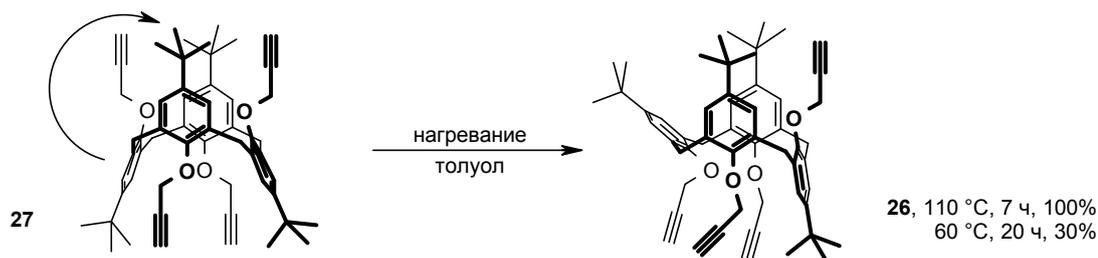
Схема 20



Как отмечено в Обзоре литературы, фиксация конформации каликс[4]аренового макроцикла происходит при введении на нижний обод четырех объемных заместителей. В ранних работах было установлено, что такие заместители должны по размерам превышать этильную группу.^[191, 207] Однако эти исследования были проведены для серии полностью алкилированных каликс[4]аренов с насыщенными *n*-алкильными заместителями на нижнем ободе (метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил). Систематически конформационная устойчивость каликс[4]аренов, содержащих на нижнем ободе группы, превышающие по размерам этильные, но уступающие пропильным, практически не изучена. Лишь совсем недавно были опубликованы сведения о низкой конформационной устойчивости цианометилированных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов, для которых наиболее устойчивой при нагревании оказалась конформация *частичный конус*.^[208] В литературе удалось обнаружить лишь одно упоминание о низкой устойчивости конформеров *1,3-альтернат* пропаргильных эфиров не замещенных по верхнему ободу каликс[4]аренов.^[30] Необходимо отметить, что известные синтезы закрепленных в конформации *1,3-альтернат* тетра(триазолов) из соединения **27** осуществлены в реакциях CuAAC в присутствии оснований в толуоле при комнатной температуре либо при кратковременном нагревании в ДМФА с использованием микроволнового облучения (см. Обзор литературы).

Для оценки конформационной устойчивости *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов с четырьмя пропаргильными группами на нижнем ободе растворы соединений **25** (*конус*), **26** (*частичный конус*) и **27** (*1,3-альтернат*) в толуоле кипятили в течение 7 ч, растворитель выпаривали и остаток анализировали при помощи спектров ЯМР ¹H. Оказалось, что соединения **25** и **26** к нагреванию устойчивы (нет изменений в спектрах ЯМР), в то время как соединение **27** в этих условиях количественно переходит в соединение **26**, то есть имеет место конформационный переход *1,3-альтернат* → *частичный конус* (схема 21). При пониженной до 60 °С температуре такая изомеризация также происходит, но в значительно меньшей степени, даже при нагревании в течение 20 ч (мольное соотношение соединений **27** и **26** в смеси составляет 7:3).

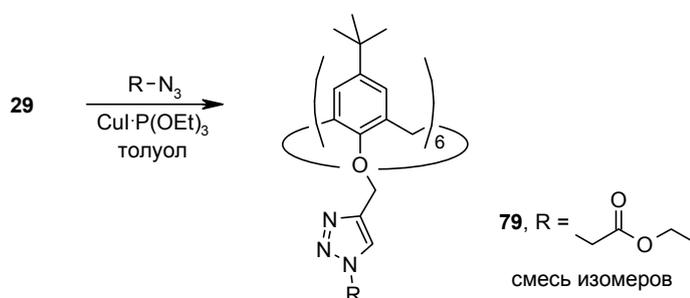
Схема 21



Снижение температуры проведения реакции CuAAC между каликсареном **27** и этил-2-азидоацетатом позволило несколько повысить содержание изомера *1,3-альтернат* (соотношение **78/77** 7:3), однако полностью избежать изомеризации не удалось. Существенные различия в составе смесей конформеров, полученных при нагревании соединения **27** в толуоле и при проведении реакции CuAAC в таких же условиях, свидетельствуют о том, что скорость инверсии макроцикла, закрепленного в конформации *1,3-альтернат*, сравнима со скоростью реакции циклоприсоединения. Основываясь на приведенных выше литературных данных, скорость реакций CuAAC с участием каликсарена **27** может быть существенно увеличена относительно скорости конформационной инверсии при добавлении основания и/или при использовании микроволнового облучения, что требует проведения отдельного детального исследования, выходящего за рамки настоящей работы.

При введении конформационно подвижного гексапропаргилового эфира **29** в реакцию с этил-2-азидоацетатом при кипячении в толуоле была получена смесь продуктов полной и частичной модификации каликсарена в различных конформациях. Выделить и охарактеризовать эти соединения не удалось, однако по данным спектров ЯМР основным продуктом реакции является конформер *конус* гекса(триазола) **79** (схема 22).

Схема 22



Об образовании преимущественно гекса(аддукта) свидетельствуют данные масс-спектров: интенсивные сигналы 1999.0438 и 2015.0194 соответствуют ионам $[M+Na]^+$ ($C_{108}H_{138}NaN_{18}O_{18}$; 1999.0329) и $[M+K]^+$ ($C_{108}H_{138}KN_{18}O_{18}$; 2015.0068). Присутствие конформера *конус* подтверждают уширенный сигнал протонов триазольных фрагментов (7.56 м.д.), уширенный синглет ароматических протонов каликсарена (6.86 м.д.), два дублета протонов мостиковых групп $ArCH_2Ar$ (4.39 и 3.30 м.д., $J = 15.0$ Гц) и синглет протонов *трет*-бутильных групп (1.04 м.д.), наблюдаемые в спектре ЯМР 1H смеси (сигналы метиленовых и метильных групп соединения также присутствуют, но перекрываются с аналогичными сигналами других соединений в смеси).

С целью снижения скорости протекания реакции CuAAC и увеличения доли гекса(аддукта), закрепленного в конформации *конус*, реакцию между каликсареном **29** и этил-2-азидоацетатом проводили при 60 °С. Однако даже при увеличении продолжительности синтеза до 20 ч была получена смесь частично модифицированных каликс[6]аренов и различных конформеров гекса(триазола), детально проанализировать которую не представляется возможным.

3.2.5 Гетеродитопные триазолсодержащие молекулы-рецепторы

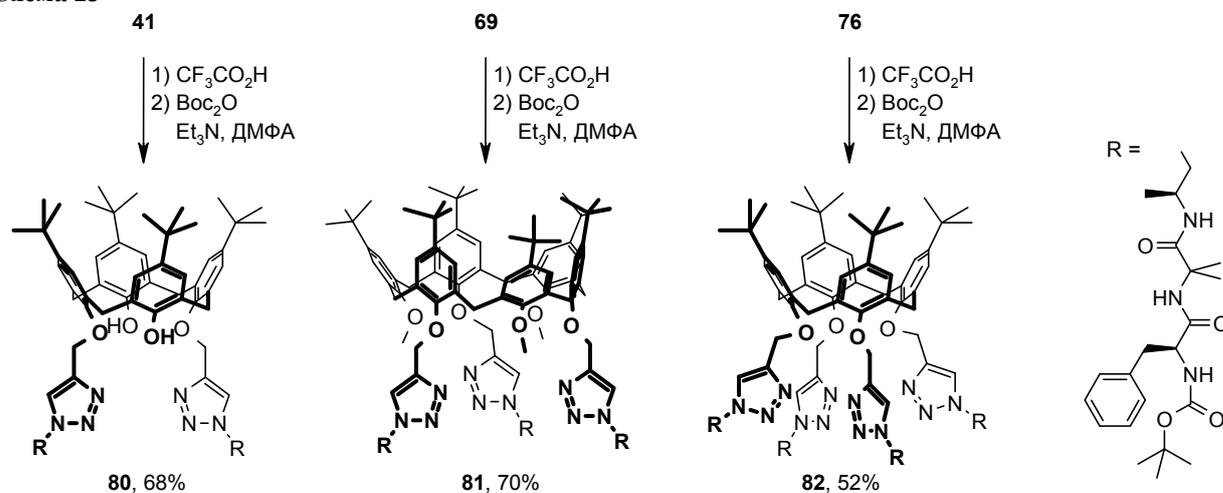
Полученные в настоящей работе каликсарены, содержащие два (соединения **40**, **41**, **47**), три (соединение **69**) и четыре (соединения **75**, **76**) хиральных пептидных фрагмента на нижнем ободе, можно рассматривать как потенциальные гетеродитопные рецепторы, в которых первый сайт связывания катионов образован двумя, тремя и четырьмя триазольными гетероциклами, а второй – карбонильными группами пептидных заместителей. В то же время, необходимость нагревания растворов этих соединений в ДМСО-*d*₆ для получения разрешенных спектров ЯМР свидетельствует о пространственных затруднениях в молекулах, связанных с присутствием объемных заместителей. Такие затруднения должны существенно усложнять интерпретацию результатов исследований рецепторной активности соединений при комнатной температуре, в то время как проведение исследований при высоких температурах технически труднореализуемо.

Для уменьшения стерических отталкиваний пептидных заместителей в настоящей работе изучена возможность удаления защитных бензильных групп при действии трифторуксусной кислоты. Попытки удалить 4-метоксибензильные (PMB) группы в соединениях **40** и **75** успехом не увенчались: во всех случаях из реакционных смесей были выделены бензилированные каликсарены с удаленными *трет*-бутоксикарбонильными группами или же были получены сложные смеси соединений, установить структуры которых не удалось.

Для оптимизации условий удаления более лабильных 2,4-диметоксибензильных (DMB) групп наиболее пространственно затрудненный пептидокаликсарен **76** обрабатывали трифторуксусной кислотой при варьировании концентраций реагентов в со-растворителе (хлористый метилен), температуры и длительности проведения реакций (использовали также добавки воды и более сильной трифторметансульфоновой кислоты). Во всех случаях происходило удаление лабильных в этих условиях *трет*-бутоксикарбонильных защитных групп, при этом в мягких условиях де-бензилирование протекало не полностью, а в более жестких – сопровождалось

частичным разрушением пептидных и/или триазольных заместителей. Наибольшее содержание целевого соединения было достигнуто при проведении синтеза в чистой трифторуксусной кислоте при 50 °С в течение 2 ч. Тем не менее, полностью очистить полученный пептидокаликсарен со свободной терминальной аминогруппой не удалось. В связи с этим, после удаления бензильных групп образец вводили в реакцию с ди(*трет*-бутил)дикарбонатом в присутствии триэтиламина в ДМФА и образовавшийся в результате каликсарен **82** очищали хроматографически. В аналогичных двухстадийных превращениях были синтезированы также пептидокаликсарены **80** и **81** из соединений **41** и **69**, соответственно (схема 23).

Схема 23



При использовании в качестве исходного соединения каликсарена **47** была получена смесь продуктов реакций де-бензилирования и частичного отщепления пропильных групп на нижнем ободе. Попытки провести реакцию селективно в других условиях также не увенчались успехом.

В отличие от спектров *N*-бензилированных пептидокаликсаренов, спектры ЯМР соединений **80–82**, зарегистрированные для растворов в $\text{DMCO-}d_6$, CDCl_3 и CD_3CN , хорошо разрешены уже при комнатной температуре. Связанное с присутствием асимметрических атомов углерода удвоение наборов сигналов каликсареновых ароматических фрагментов и связывающих их метиленовых групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C свидетельствует об эквивалентности пептидных заместителей и усредненной по времени симметрии молекул C_2 , C_3 и C_4 для соединений **80**, **81** и **82**, соответственно. Это, в свою очередь, указывает на диастереомерную, а с учетом отсутствия инверсии асимметрических центров в ходе превращений – также и на энантиомерную чистоту пептидокаликсаренов **80–82** с (*S*)-конфигурацией каждого асимметрического атома углерода. Полностью данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **80–82** и величины углов удельного вращения приведены в Экспериментальной части.

3.3 Особенности протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов

Целевыми соединениями в реакциях CuAAC, представленных на схемах 11–20 и 22, являлись каликсарены **34–78**, в которых все присутствующие в исходных соединениях пропаргильные группы превращены в триазольные. Однако, доступность различных олигопропаргилированных каликсаренов и других олигоацетиленовых субстратов делает чрезвычайно привлекательным получение соединений, в которых лишь часть ацетиленовых фрагментов превращены в триазольные, в то время как оставшиеся могут быть введены в другие реакции (включая реакции CuAAC с другими азидами). В связи с тем, что опубликованы сведения как о возможности, так и о невозможности вовлечения в реакции CuAAC не всех, а лишь части ацетиленовых фрагментов олиго(алкинов), в настоящей работе изучены реакции CuAAC между каликсаренами, содержащими от двух до четырех по-разному предорганизованных пропаргильных групп, и азидами при мольном соотношении каликсарен/азид 1:1 (далее – эквимольные реакции).

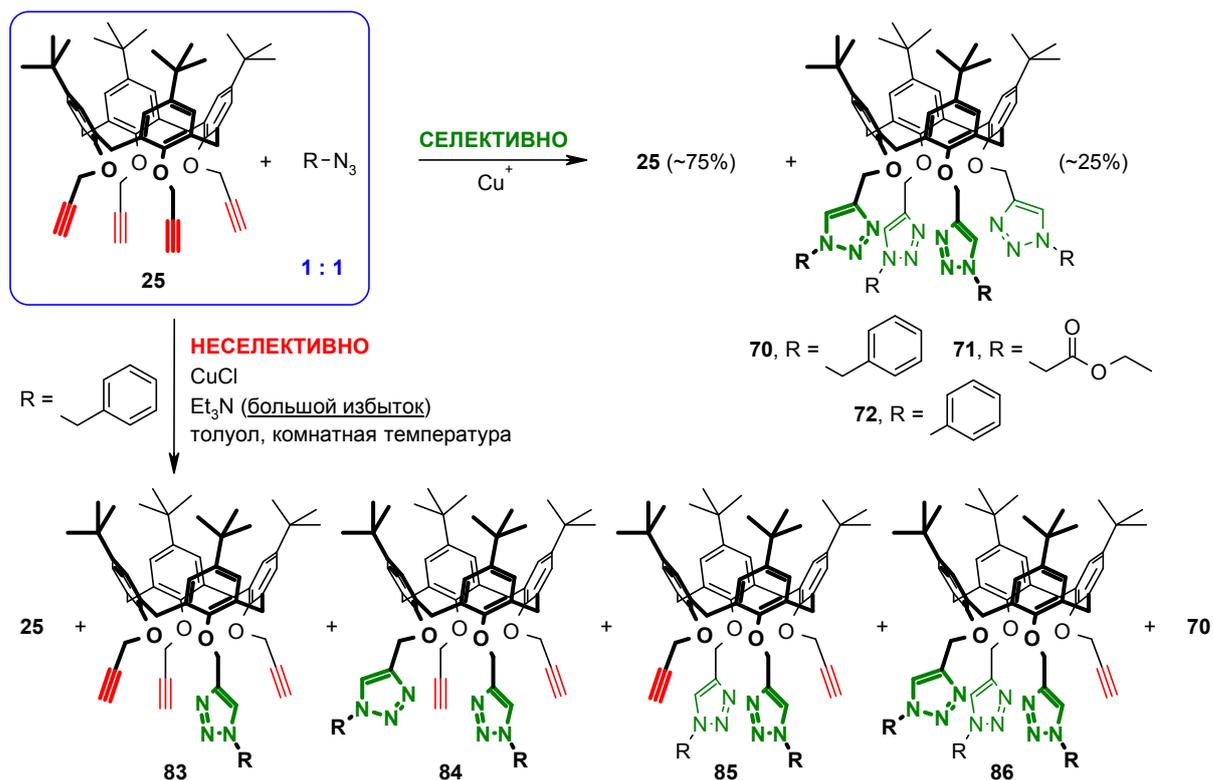
3.3.1 Эквимольные реакции CuAAC пропаргилированных каликсаренов и азидов

На первом этапе работы в ходе изучения эквимольных реакций CuAAC между различными азидами и *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном **25**, содержащим четыре пропаргильные группы на нижнем ободе (конформация *конус*), было обнаружено, что при комнатной температуре реакции не идут, а при нагревании в разных условиях (табл. 1) образуются почти исключительно тетра(триазолы), и ~75% каликсарена **25** возвращаются неизменчившимися (схема 24, статистически ожидаемое содержание тетра(триазолов) в смесях составляет 1.9%, а содержание непрореагировавшего каликсарена **25** – 36.6%).

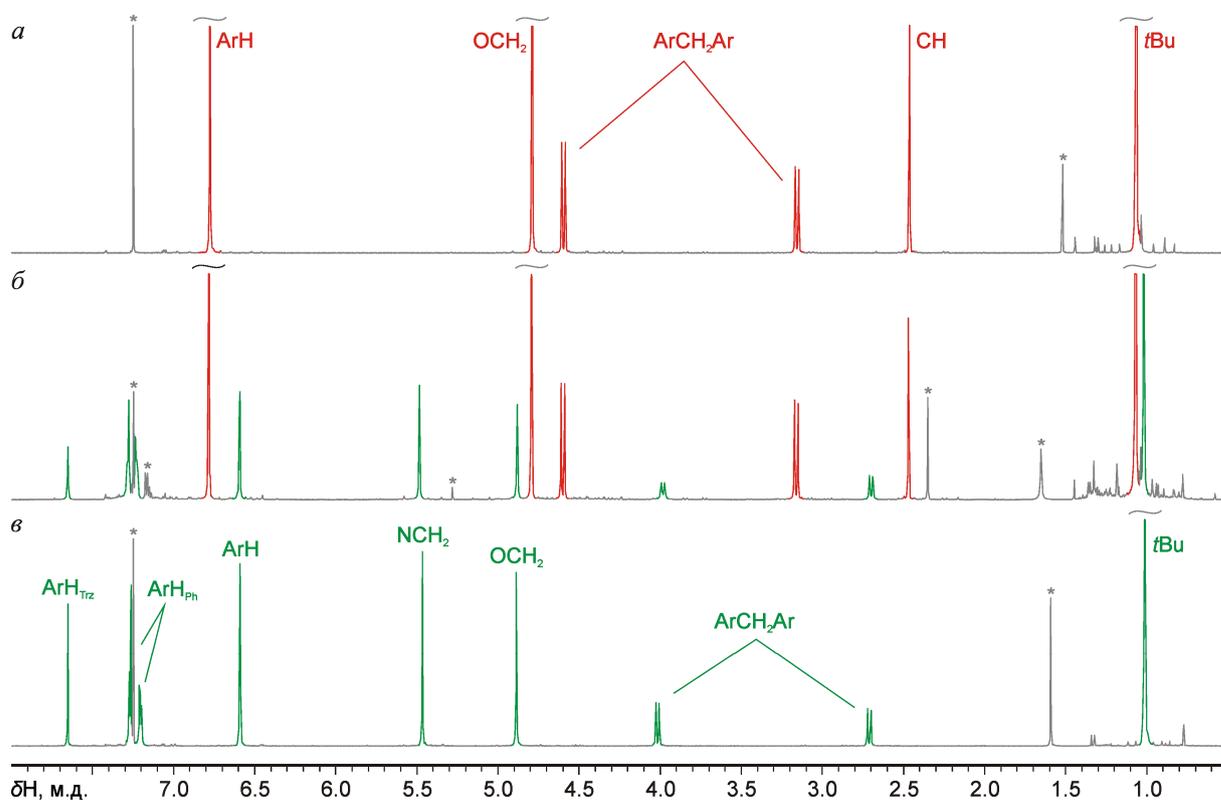
Таблица 1
Условия проведения эквимольных реакций CuAAC между каликсареном **25** и азидами;
15 мол. % катализатора, время реакции 5–7 ч, $c(\mathbf{25}) = c(\text{азид}) = 0.01 \text{ M}$

№ п/п	Азид	Катализатор	Растворитель	Темп., °C
1	бензилазид	CuI·P(OEt) ₃	толуол	110
2	бензилазид	CuSO ₄ ·5H ₂ O/аскорбат натрия	ТГФ/Н ₂ О	65
3	бензилазид	[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	толуол	110
4	бензилазид	CuCl	толуол	110
5	этил-2-азидоацетат	CuI·P(OEt) ₃	толуол	110
6	этил-2-азидоацетат	CuI	толуол	110
7	этил-2-азидоацетат	CuI/ <i>i</i> Pr ₂ NEt (20 экв на Cu ⁺)	толуол	110
8	фенилазид	CuI·P(OEt) ₃	толуол	60

Схема 24



Состав смесей каликсаренов определяли по соотношениям интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР 1H очищенных от солей меди образцов. Пример полученного спектра ЯМР 1H (табл. 1, условия 4) и спектры соединений **25** и **70** приведены на рис. 11.



Реакции проходят селективно с образованием тетра(триазолов) за 5–7 ч при использовании различных источников меди(I) (при использовании чистого CuI требуется более продолжительное нагревание), в неполярной и полярной среде (при использовании ацетонитрила в качестве растворителя был выделен только исходный каликсарен **25**, даже при кипячении с избытком азида). Сигналы частично модифицированных каликсаренов, содержащих на нижнем ободе одновременно триазольные и пропаргильные группы, в спектрах ЯМР ^1H полученных смесей веществ обнаружить не удалось (в некоторых случаях были обнаружены сигналы примесей, образовавшихся, вероятно, в побочных реакциях сочетания ацетиленов в присутствии солей меди и йодирования триазолов). Кинетические исследования реакции каликсарена **25** и бензилазида показали, что образование каликсарена **70** происходит постепенно, и не позволили выявить сигналы ацетилен/триазолсодержащих каликсаренов в спектрах ЯМР ^1H образцов, полученных даже на ранних стадия процесса (рис. 12).

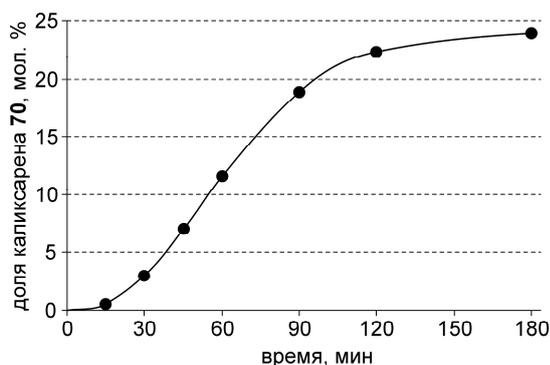


Рис. 12. Зависимость от времени доли каликсарена **70** (по данным спектров ЯМР ^1H) в реакционной смеси при взаимодействии эквимольных количеств каликсарена **25** и бензилазида (15 мол. % CuI·P(OEt)₃, толуол, 100 °С, $c(\mathbf{25}) = c(\text{азид}) = 0.01 \text{ M}$); реакцию останавливали Na₂S₂O₃, соли меди удаляли при экстракции с HCl.

Реакции CuAAC соединения **25** протекают селективно с образованием только тетра(триазолов) также в присутствии ограниченного количества диизопропилэтиламина (табл. 1, условия 7), способного разрушать кластеры Cu_xI_y при образовании комплексов. В то же время, реакция CuAAC между эквимольными количествами каликсарена **25** и бензилазида, проведенная при комнатной температуре в толуоле в присутствии CuCl и большого избытка триэтиламина (240 моль на 1 моль Cu⁺; использованы условия проведения реакции, разработанные для получения триазольных производных из тетрапропаргилового эфира *n*-H-каликс[4]арена, закрепленного в конформации *частичный конус*^[77]), проходит с потерей селективности (схема 24), что позволило выделить каликс[4]арены **83–86** со всеми возможными комбинациями пропаргильных и триазолилметильных групп на нижнем ободе и полностью охарактеризовать их. Фрагменты спектров ЯМР ^1H соединений **83–86** приведены на рис. 13.

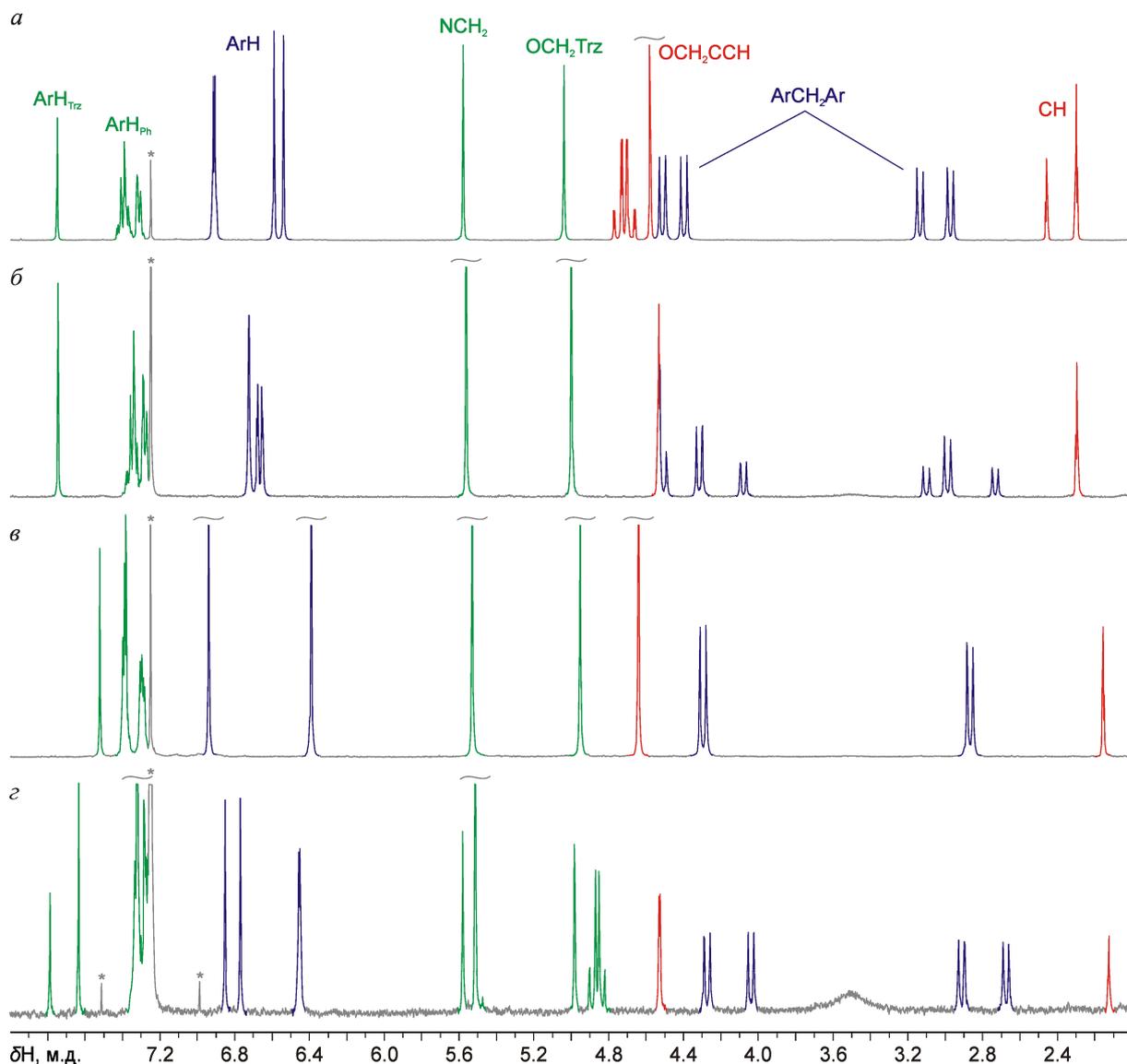


Рис. 13. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) каликсаренов **83** (а), **84** (б), **85** (в) и **86** (г); цветами выделены сигналы, относящиеся к ацетиленсодержащим (красный), триазолсодержащим (зеленый) заместителям и каликсареновой платформе (синий); * – сигналы растворителя.

Приведенные на рис. 13 фрагменты спектров ЯМР ^1H наглядно демонстрируют существенные различия в спектральных характеристиках каликс[4]аренов с разными типами замещения на нижнем ободе. В частности, значительно различаются число и положения сигналов в спектрах изомерных каликсаренов **84** и **85** (рис. 13б,в), что является следствием разной усредненной по времени симметрии молекул (C_s для каликсарена **84** и C_{2v} для каликсарена **85**). Данные о химических сдвигах протонов в соединениях **83–86** использованы при анализе спектров ЯМР ^1H смесей, полученных в эквимольных реакциях CuAAC с участием каликсарена **25**. Несмотря на то, что низкий выход (не может быть определен численно) и чрезвычайная длительность выделения каликсаренов **83–86** с использованием колоночной хроматографии не позволяют считать препаративным способ их получения, эти соединения оказались ключевыми при выявлении причин селективного образования олиго(триазолов) из олиго(алкинов) в эквимольных реакциях CuAAC.

Наряду с соединением **25**, другие синтезированные в работе пропаргиллированные каликсарены, не содержащие дополнительные функциональные группы, также были изучены в эквимольных реакциях CuAAC с бензилазидом и этил-2-азидоацетатом (схемы 25–29). Численные данные о содержании основных каликсареновых компонентов обработанных реакционных смесей (по отношению к общему количеству каликсаренов в смеси), определенные по интенсивностям сигналов в спектрах ЯМР ^1H , приведены в табл. 2. В каждом случае, для экспериментально выявленного основного продукта реакции в табл. 2 указаны максимальное возможное содержание, рассчитанное для специфичного образования основного продукта реакции, и статистически ожидаемое содержание, рассчитанное в приближении равенства скоростей присоединения первой и последующих молекул азида к олиго(алкинам).

Таблица 2

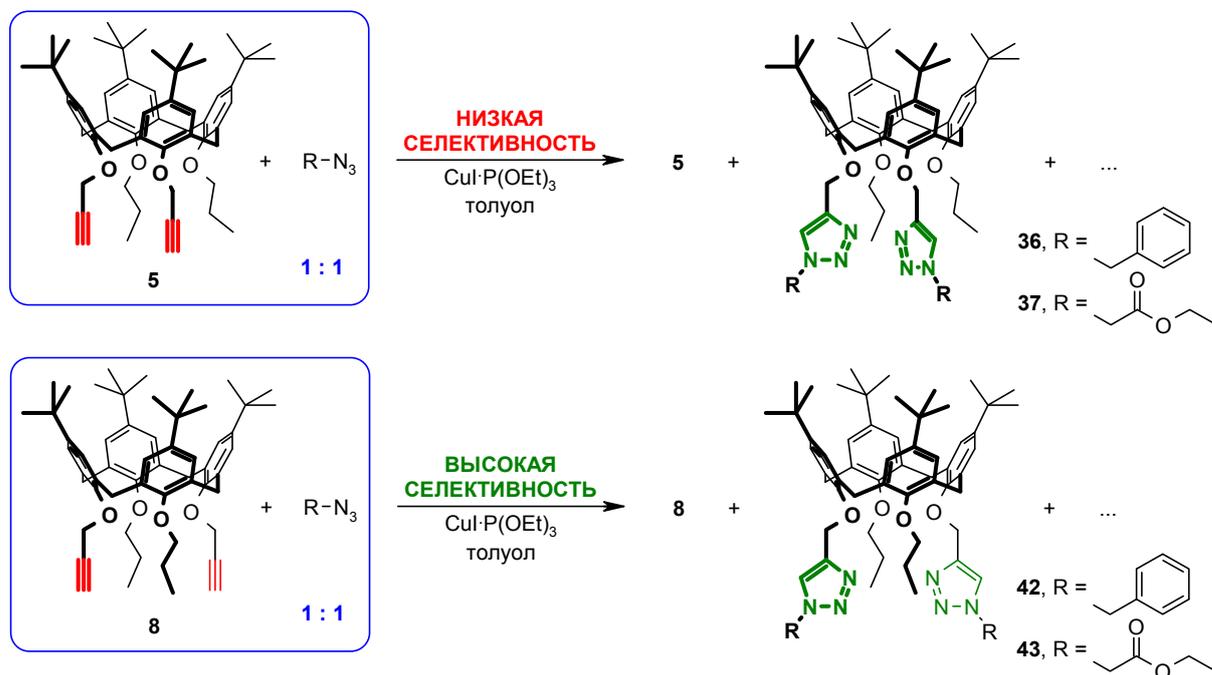
Условия проведения эквимольных реакций CuAAC каликсаренов **5**, **6**, **8**, **22**, **24**, **26** и **31** с азидами (синтезы проводили при кипячении растворов в течение 7 ч); содержание основных продуктов реакций в смесях

Реакция	Катализатор, растворитель	Основной продукт реакции	Содержание основного продукта реакции, мол. %		
			эксп.	стат.	макс.
5 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	36	35	31.8	50
5 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	37	37	31.8	50
6 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	сложная смесь веществ			
6 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20%)/аск. Na, ТГФ/ H_2O	38	50	31.8	50
8 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	42	50	31.8	50
8 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	43	47	31.8	50
22 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	сложная смесь веществ			
22 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20%)/аск. Na, ТГФ/ H_2O	64	27	8.5	33
24 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	65	30	8.5	33
24 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	66	25	8.5	33
26 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	87	18	6.2	33
31 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	67	15	8.5	33
31 + $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (15%), толуол	68	14	8.5	33

Селективность в эквимольных реакциях CuAAC пропаргил/пропилсодержащих каликс[4]аренов **5**, **8**, **24**, предорганизованных (но не зафиксированных) в конформации конус, обусловлена взаимным пространственным расположением ацетиленовых групп в молекуле. Так, при взаимодействии проксимально дизамещенного каликсарена **5** с азидами содержание продуктов модификации обоих ацетиленовых фрагментов **36** и **37** близко к статистическому, в то время как изомерный каликсарен **8** с дистальным

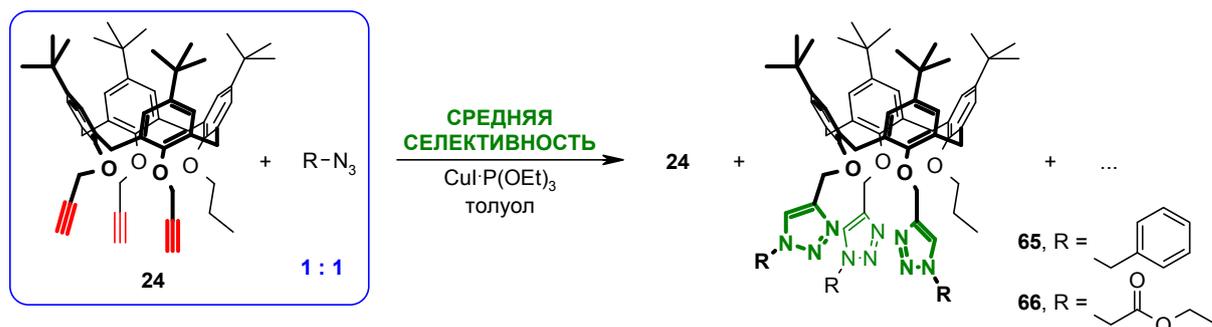
расположением пропаргильных групп реагирует в тех же условиях с образованием почти исключительно бис(триазолов) **42** и **43** (схема 25).

Схема 25



Присоединение трех молекул азидов к ацетиленовым группам каликсарена **24** (содержит пары как проксимально, так и дистально расположенных пропаргильных групп) проходит более селективно, чем образование бис(триазолов) **36** и **37**, но менее селективно, чем присоединение двух молекул азидов к каликсарену **8** (схема 26).

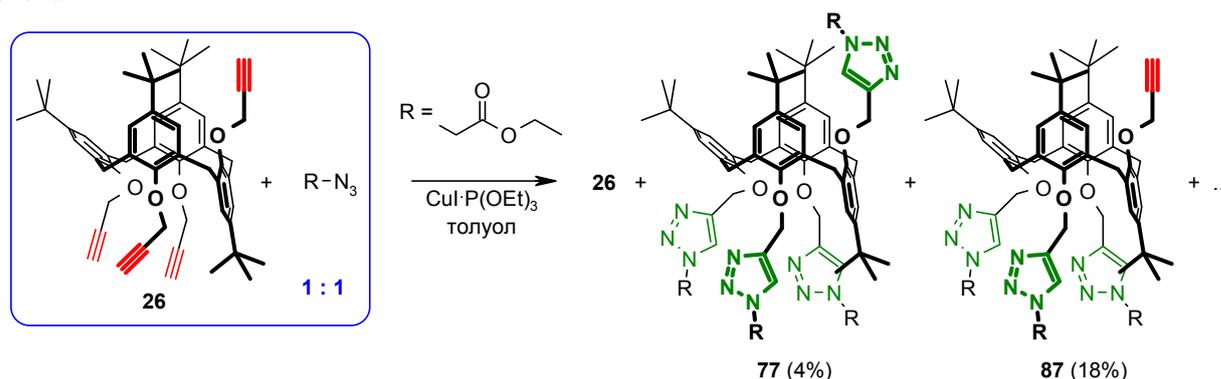
Схема 26



Яркий пример селективности присоединения нескольких молекул азидов к олиго(алкинам) – эквимольная реакция CuAAC между тетрапропаргильным эфиром **26**, предорганизованным в конформации *частичный конус*, и этил-2-азидоацетатом. В отличие от синтезов с использованием тетрапропаргильного эфира **25**, закрепленного в конформации *конус*, в данном случае тетра(триазол) **77** был обнаружен в обработанной реакционной смеси лишь в небольшом количестве (схема 27). По данным спектра ЯМР 1H , основной продукт реакции – закрепленный в конформации *частичный конус*

каликсарен, содержащий три триазольных фрагмента и одну пропаргильную группу, и имеющий усредненную по времени симметрию C_s . Этому описанию соответствуют структуры двух трис(триазолов): в первом случае три триазольных заместителя имеют взаимную *син*-ориентацию, а пропаргильная группа – *анти*-ориентацию; во втором случае *син*-ориентированными оказываются последовательно триазолсодержащая, пропаргильная и вторая триазолсодержащая группы, а третий триазолсодержащий фрагмент имеет *анти*-расположение. Для установления структуры трис(триазол) был выделен в индивидуальном состоянии. С использованием данных двумерных корреляций HSQC и HMBC сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C очищенного образца были полностью отнесены, а с применением данных корреляции ROESY было установлено, что трис(триазол) имеет структуру **87** с *син*-расположенными тремя триазольными заместителями. Таким образом, при взаимодействии эквимольных количеств соединения **26** и этил-2-азидоацетата в реакцию CuAAC оказываются вовлечены три соседние *син*-ориентированные пропаргильные группы каликсарена.

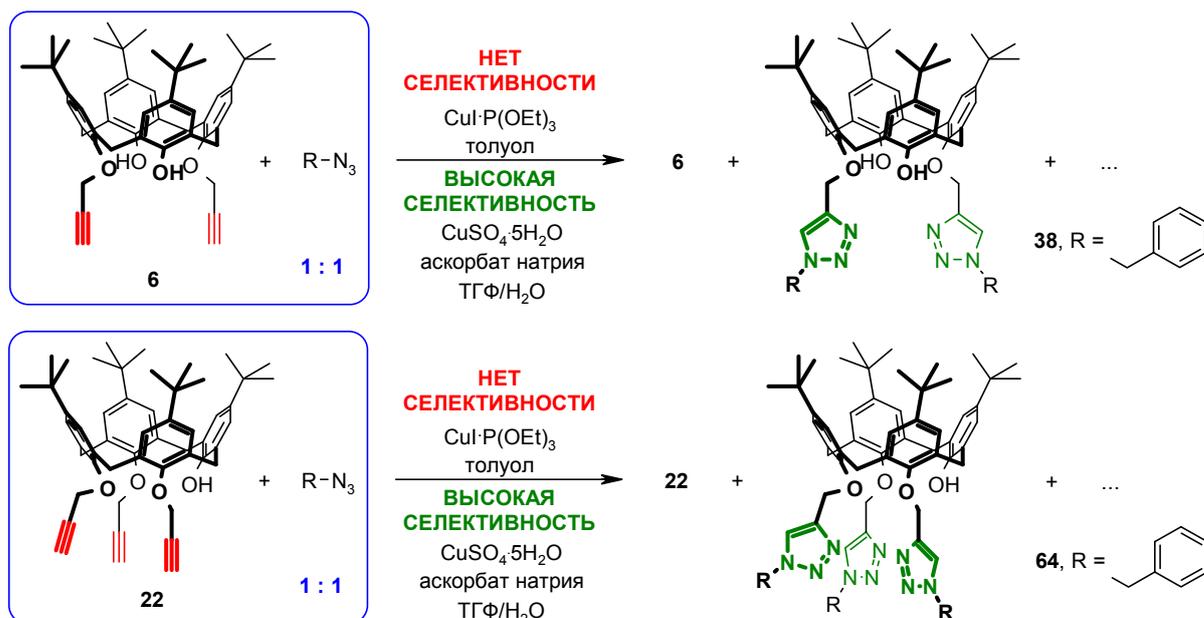
Схема 27



Как уже было отмечено выше, в неполярном толуоле остаточные конформационные движения в ди- и трипропаргилированных каликсаренах **6** и **22** подавлены в результате образования водородных связей $\text{OH} \cdots \text{OR}$ на нижнем ободе. Вероятно, благодаря этому выходы бис(триазолов) **38** и **64** в реакциях соединений **6** и **22** с бензилазидом низки (см. разд. 3.2), а в эквимольных реакциях были получены сложные смеси веществ, содержащие исходные соединения, моно- и бис(триазолы), а также продукты побочных реакций; выявить основные продукты реакций и установить их структуры не удалось.

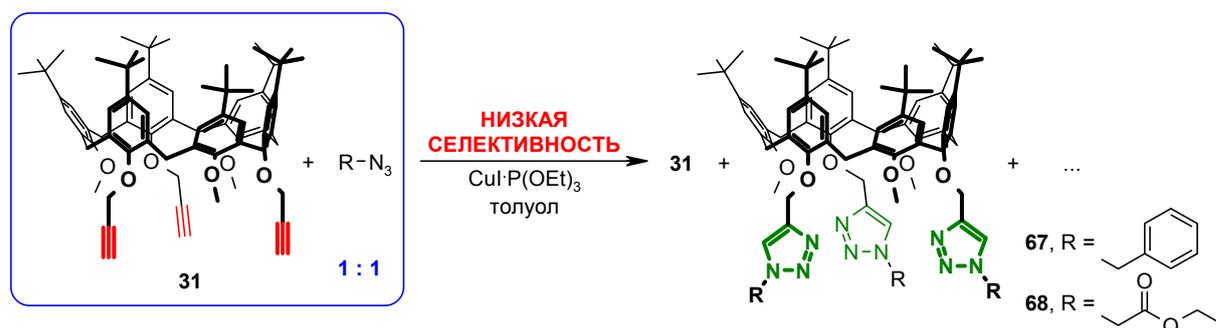
Напротив, в условиях препаративного получения каликсаренов **38** и **64** при использовании полярной среды (ТГФ/вода) и каталитической системы $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия, в эквимольных реакциях каликсаренов **6** и **22** с бензилазидом с высокой селективностью были получены бис- и трис(триазолы), соответственно (схема 28).

Схема 28



Трис(триазолы) **67** и **68** являются основными продуктами эквимольных реакций CuAAC с участием каликс[6]арена **31**, содержащего три пропаргильные группы на нижнем ободе (схема 29). Несмотря на то, что содержание каликсаренов **67** и **68** заметно превышает статистически ожидаемое, селективность образования трис(триазолов) невысока. Аналогично эквимольным реакциям каликс[4]аренов **6** и **22** в неполярной среде, на селективность присоединения азидов к соединению **31** могут оказывать влияние конформационные ограничения в исходном каликсарене и полупродуктах реакций, вызванные внутримолекулярными $\text{CH}_3 \cdots \pi$ взаимодействиями, которые, однако, не могут быть подавлены при замене каталитической системы и изменении полярности среды.

Схема 29



Представленные данные свидетельствуют о том, что селективность образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC между пропаргильрованными каликсаренами и азидами зависит не столько от числа ацетиленовых фрагментов в макроциклах, сколько от их взаимного пространственного расположения на платформах каликсаренов и остаточной конформационной подвижности молекул.

3.3.2 Выявление причин селективного образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC

Приведенные выше сведения о превращениях пропаргилированных каликсаренов в олиго(триазолы) в эквимольных реакциях CuAAC и опубликованные данные не противоречат предположению о том, что селективное присоединение нескольких молекул азидов к олиго(алкинам) происходит постадийно через интермедиаты, содержащие одновременно триазольные и ацетиленовые фрагменты (например, соединения **83–86**), при увеличении скоростей циклоприсоединения на второй и следующих стадиях. Из литературных данных также известно, что использование полидентатного трис(бензилтриазолилметил)амин (ТВТА) и родственных соединений в качестве лигандов для ионов меди препятствует их аэробному окислению и расширяет каталитическую активность в реакциях CuAAC.^[209] С учетом этого, формирование олиготриазольного окружения, активирующего ионы Cu^+ непосредственно в молекулах ацетилен/триазолсодержащих интермедиатов, представлялось вероятной причиной селективного образования олиго(триазолов) в эквимольных реакциях CuAAC между пропаргилированными каликсаренами и азидами. Исследование этой причины селективного присоединения нескольких молекул азидов к олиго(алкинам) проводили с использованием квантово-химических расчетов при анализе энергии активации ключевой стадии формирования шестичленного металлацикла в реакциях CuAAC (рис. 2, 14).

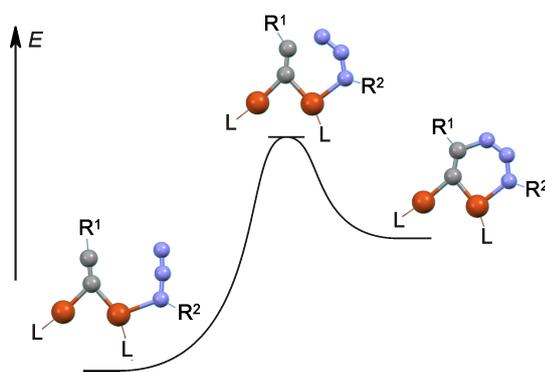


Рис. 14. Стадия образования шестичленного металлацикла в реакциях CuAAC.

В расчетах моделировали пропаргилированные *n*-трет-бутилкаликс[4]арены и, для ускорения вычислений, метилазид. Координационную сферу атомов меди дополняли молекулами воды, сольватацию моделировали в рамках COSMO (H_2O). В каждом случае расчеты включали следующие этапы: 1) предварительная оптимизация структуры предреакционного двухядерного ацетиленид-азид-медного комплекса; 2) поиск приближенной структуры переходного состояния методом сканирования по расстоянию

между атомами углерода и азота, образующими новую связь; 3) предварительная оптимизация структуры переходного состояния; 4) уточнение структуры предреакционного комплекса при спуске по координате реакции (IRC) из структуры переходного состояния (этапы 1–4: DFT PBE/L1/L3, программа Природа^[210]); 5) уточнение структур и расчет энергий предреакционного комплекса и переходного состояния (DFT B3LYP/def2-TZVP(-df)^[211]/LANL(10),^[212] пакет программ ORCA^[213]; для переходного состояния рассчитывали гибридный Гессиян); 6) расчет энергии активации как разницы полных электронных энергий переходного состояния и комплекса.

Выбранные параметры квантово-химических расчетов несколько упрощены по сравнению с использованными в опубликованных расчетах энергий активации реакций CuAAC.^[186] Это обусловлено относительно большими размерами молекул каликсаренов, и связанной с этим необходимостью в экономии вычислительных ресурсов и времени. Для проверки корректности выбранных параметров был рассчитан активационный барьер для модельной реакции CuAAC между метилазидом и пропином (рис. 15а). Полученное значение в 17.0 ккал/моль хорошо согласуется с опубликованными данными для этой же реакции (16.0 ккал/моль^[186]). Молекулы 1,4-диметилтриазола в качестве лигандов для экзоциклического, эндоциклического или обоих ионов меди не оказывают значительного влияния на величину барьера активации (рис. 15б–г). С другой стороны, стабилизация экзоциклического атома меди трис(метилтриазолилметил)амином или ТВТА (рис. 16; стабилизация эндоциклического атома меди этими лигандами невозможна стерически) значительно (~6 ккал/моль) снижает энергетический барьер, что, вероятно, и составляет упомянутое выше расширение каталитической активности ионов меди в присутствии трис(триазолилметил)аминовых лигандов.

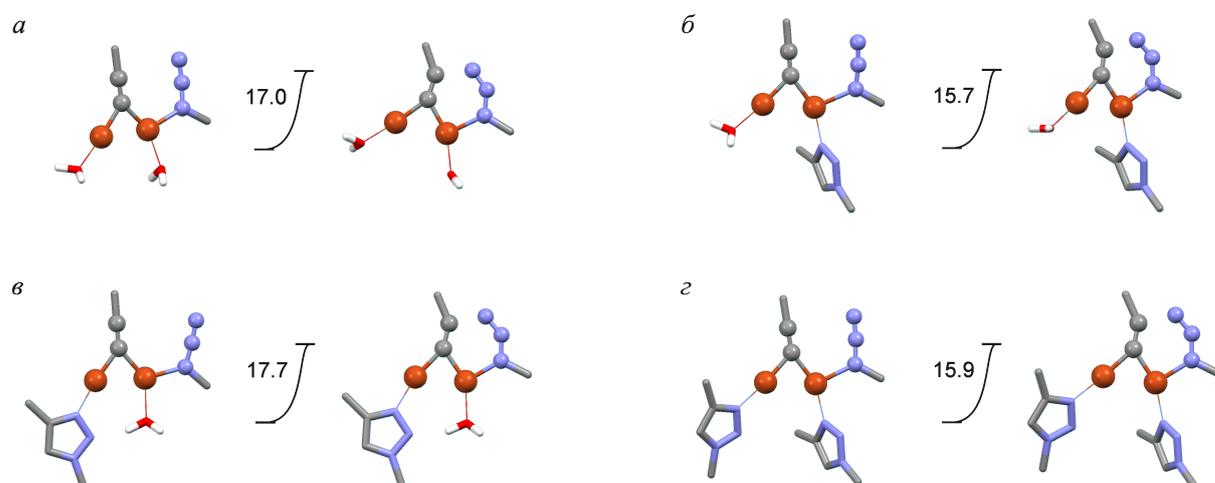


Рис. 15. Расчетные структуры предреакционных комплексов (слева) и переходных состояний (справа) и энергии активации (ккал/моль) стадий циклизации в реакциях CuAAC пропина и метилазида в отсутствие гетероциклических лигандов (а) и при стабилизации атомов меди 1,4-диметилтриазолом (б–г).

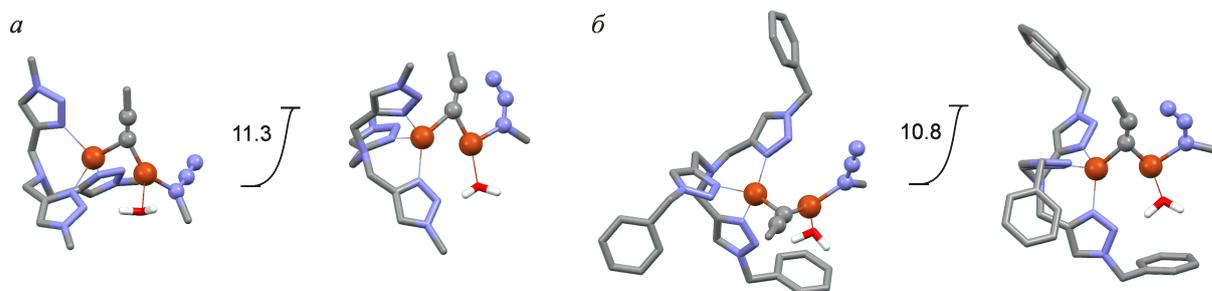


Рис. 16. Расчетные структуры предреакционных комплексов (слева) и переходных состояний (справа) и энергии активации (ккал/моль) стадий циклизации в реакциях CuAAC пропина и метилазида при стабилизации экзоциклического атома меди трис(метилтриазилилметил)амином (*a*) и ТВТА (*б*).

В отсутствие гетероциклических лигандов энергия активации при образовании металлацикла в ходе получения триазольного производного каликсарена **3** близка к рассчитанной для реакции метилазида и пропина (рис. 17*a*). Следовательно, макроциклическая платформа каликсарена не оказывает влияния на скорость этой стадии CuAAC, и пониженная реакционная способность пропаргилированных каликсаренов в реакциях CuAAC при комнатной температуре связана, вероятно, с энергетическими/стерическими затруднениями на начальных стадиях реакций CuAAC.

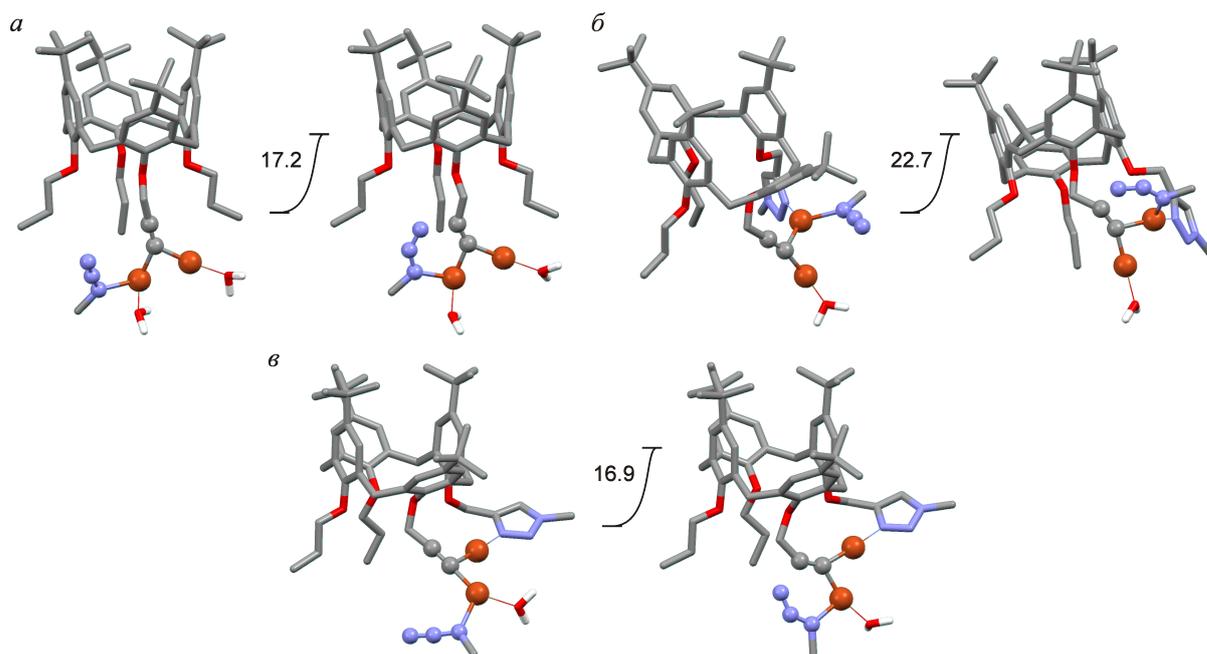


Рис. 17. Расчетные структуры предреакционных комплексов (слева) и переходных состояний (справа) и энергии активации (ккал/моль) стадий циклизации в ходе образования триазолов из каликсаренов **3** (*a*) и **5** (*б,в*, при внутримолекулярной стабилизации атомов меди триазольными фрагментами).

Внутримолекулярная стабилизация эндоциклического атома меди одной триазольной группой (рис. 17*б*) приводит к увеличению энергетического барьера при присоединении второй молекулы азиды к каликсарену **5**; стабилизация экзоциклического атома меди не оказывает существенного влияния на энергию активации (рис. 17*в*).

Аналогично, образование эндоциклическим атомом меди координационной связи хотя бы с одним триазольным фрагментом (рис. 18*а,б*) повышает барьер активации при присоединении третьей молекулы азиды к каликсарену **24**. Однако, стабилизация экзоциклического атома меди двумя (проксимальными или дистальными) триазольными группами сопровождается снижением энергии активации на ~1.5 ккал/моль (рис. 18*в,г*).

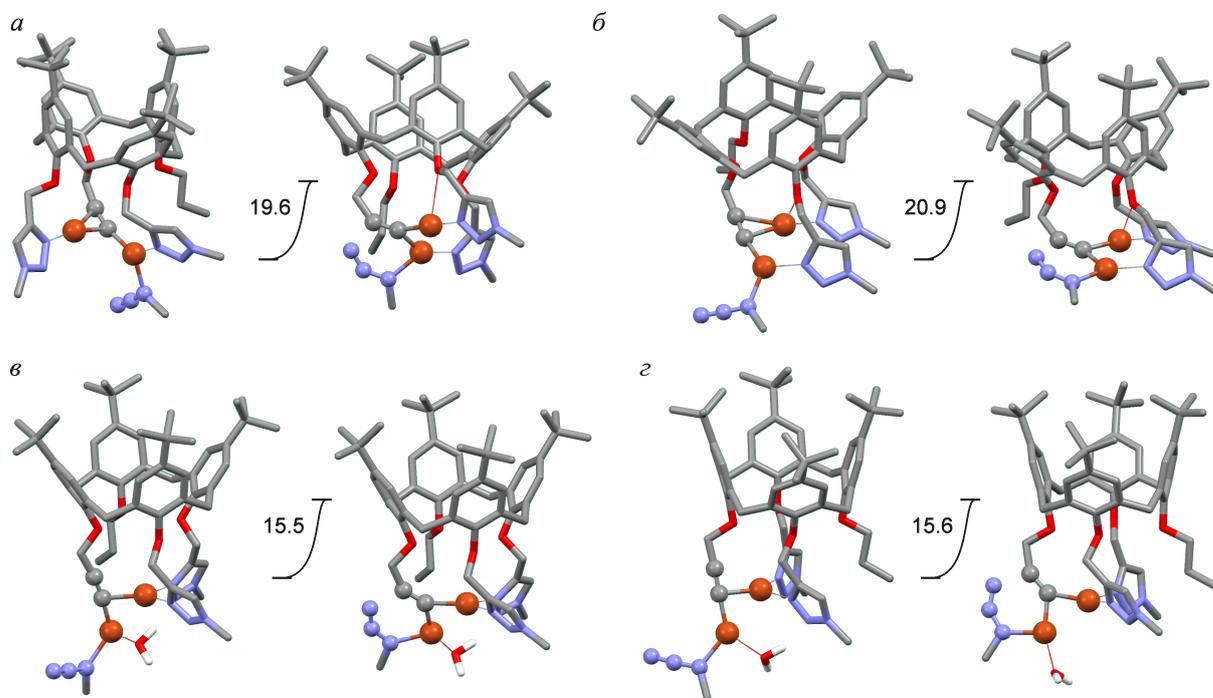


Рис. 18. Расчетные структуры предреакционных комплексов (слева) и переходных состояний (справа) и энергии активации (ккал/моль) стадий циклизации в ходе образования трис(триазола) из каликсарена **24** при разной внутримолекулярной стабилизации атомов меди двумя триазольными фрагментами.

Взаимное расположение трех триазольных групп на нижнем ободе каликс[4]арена не позволяет им создать единый координационный сайт связывания иона меди на стадии образования четвертого триазольного фрагмента. Согласно расчетам, только два из трех триазольных фрагментов могут связывать экзоциклический атом меди, что мало сказывается на величине барьера активации (рис. 19).

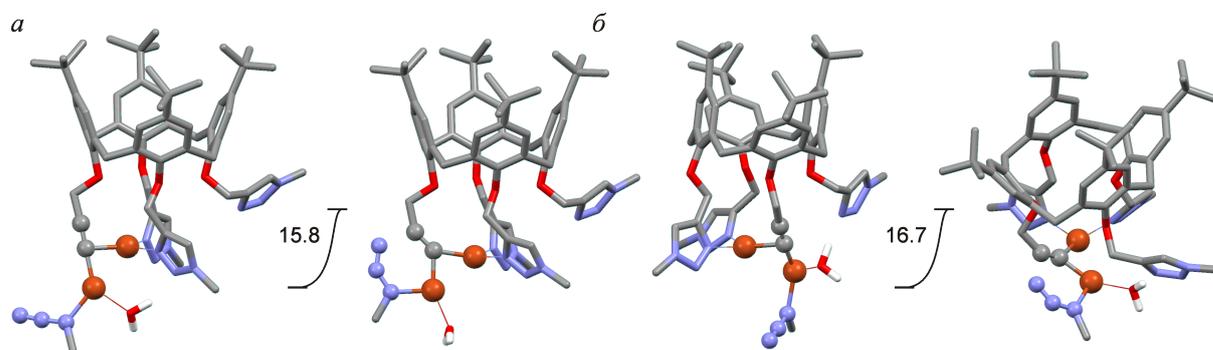


Рис. 19. Расчетные структуры предреакционных комплексов (слева) и переходных состояний (справа) и энергии активации (ккал/моль) стадии циклизации в ходе образования тетра(триазола) из каликсарена **25** при внутримолекулярной стабилизации атомов меди триазольными фрагментами.

Таким образом, в соответствии с результатами теоретических исследований, образование внутримолекулярных медных комплексов при участии триазольных фрагментов реагирующей молекулы может понижать энергии активации ключевых стадий реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов. В то же время энергетический выигрыш ~ 1.5 ккал/моль недостаточен для обоснования наблюдаемого ускорения реакции циклоприсоединения второй и последующих молекул азидов к олигопропаргилированным каликсаренам, приводящего к селективному образованию олиго(триазолов).

Более эффективное присоединение второй и последующих молекул азидов к каликсареновым олиго(алкинам) может происходить и благодаря концентрационным эффектам. Так, эффективно связанные полупродуктами реакций ионы меди не будут покидать нижний обод реагирующей молекулы каликсарена до тех пор, пока все близко расположенные ацетиленовые группы не вступят в реакции CuAAC. В таком случае локальная концентрация меди вблизи реагирующего ацетиленового фрагмента того же каликсарена окажется значительно выше, чем вблизи молекулы, содержащей только ацетиленовые фрагменты.

Для проверки данного предположения была проведена серия экспериментов: реакции CuAAC между каликсареном **25** и азидами (бензилазид, этил-2-азидоацетат), взятыми в мольном соотношении 1:1, проводили в толуоле при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 7 ч при добавлении $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ в количествах 1, 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200 (два иона Cu^+ на каждую молекулу каликсарена), 400, 800 (два иона Cu^+ на каждую тройную связь) и 1000 мол. % по отношению к количеству взятого каликсарена. Во всех случаях после удаления солей меди в смесях были обнаружены $\sim 25\%$ тетра(триазолов) **70** или **71** и $\sim 75\%$ непрореагировавшего каликсарена **25**. Таким образом, селективность реакций CuAAC к образованию олиго(триазолов) не зависит от концентрации ионов Cu^+ в реакционной смеси и сохраняется даже в том случае, когда количество катализатора позволяет осуществлять реакции CuAAC одновременно с участием всех ацетиленовых фрагментов всех присутствующих в реакционной смеси молекул каликсарена **25** (в отсутствие других ускоряющих реакции факторов это должно приводить к образованию статистической смеси продуктов реакции). Следовательно, увеличение локальной концентрации ионов меди при их связывании триазольными фрагментами реагирующих молекул не является, по крайней мере, единственным фактором, способствующим селективному образованию олиго(триазолов) в эквимольных реакциях CuAAC, и не позволяет объяснить различия в селективности присоединения азидов, например, к изомерным каликсаренам **5** и **8**, содержащим по две пропаргильные группы на нижнем ободе.

Направленное изучение связывания ионов меди и реакционной способности каликсаренов **83–86**, которые являются формальными промежуточными продуктами при конверсии пропаргилового эфира **25** в тетра(триазол) **70** и содержат на нижнем ободе одновременно пропаргильные группы и триазольные фрагменты, дало интересные и неожиданные результаты. В то время как тетрапропаргильный эфир **25** не образует комплексов при взаимодействии с $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ как при комнатной температуре, так и при нагревании (в спектрах ЯМР ^1H смеси **25**/ $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (1:2) в толуоле- d_8 не обнаружено смещение сигналов протонов, вызванное комплексообразованием), все четыре каликсарена **83–86** образуют внутренние медные комплексы, в которых как триазольные, так и ацетиленовые группы участвуют в стабилизации ионов меди. Об этом свидетельствуют изменения химических сдвигов сигналов в спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **83–86** и $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (1:2) в толуоле- d_8 по отношению к сигналам в спектрах индивидуальных каликсаренов (описание спектров ЯМР ^1H соединений **83–86** и смесей каликсарен/ $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (1:2) в толуоле- d_8 , а также величины вызванных образованием комплексов изменений химических сдвигов приведены в Экспериментальной части). Следует отметить, что образование медных комплексов в случае моно- и бис(триазолов) **83–85** происходило быстро даже при комнатной температуре (5–10 мин), в то время как в случае соединения **86**, содержащего одну пропаргильную группу и три триазольных фрагмента, для достижения равновесия требовалось более длительное выдерживание при комнатной температуре (72 ч). Равновесие в смеси **86**/ $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (1:2) достигалось гораздо быстрее при нагревании (100 °С, < 2 ч), однако спектр ЯМР ^1H полученного при нагревании комплекса значительно отличался от спектра ЯМР ^1H комплекса, полученного при комнатной температуре, что свидетельствует об их различном строении. Оба медных комплекса соединения **86** были выделены из толуольных растворов в виде осадков при добавлении гексана и охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H в ацетоне- d_6 (см. Экспериментальную часть). Несмотря на то, что в целом изменения положения сигналов в спектрах ЯМР ^1H обоих комплексов относительно спектра ЯМР ^1H соединения **86** имеют общий характер, спектры ЯМР комплексов значительно различаются между собой и, в частности, содержат разные по интенсивности сигналы протонов групп POEt , что свидетельствует о различиях в строении и составе комплексов, полученных в разных условиях.

В связи с особенностями образования медных комплексов, эквимольные реакции CuAAC между соединениями **83–86** и бензилазидом проводили как при одновременном смешивании всех компонентов реакционных смесей, так и при предварительном выдерживании смесей каликсарен/ $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ при разных температурах (табл. 3).

Таблица 3

Условия проведения эквимольных реакций между каликсаренами **83–86** и бензилазидом (толуол, $\text{Cu}^+ = \text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$, $c(\text{каликсарен}) = c(\text{азид}) = 0.01 \text{ M}$); продукты реакций (содержание продуктов реакций, мол. %)

№ п/п	Условия проведения реакции	Исходный каликсарен			
		83	84	85	86
1	Cu^+ (15 мол. %), PhCH_2N_3 , комн. темп., 24 ч	нет	нет	нет	нет
2	Cu^+ (15 мол. %), PhCH_2N_3 , 100 °С, 7 ч	84 (10)	86 (12) 70 (6)	86 (26) 70 (37)	70 (100)
3	1) Cu^+ (200 мол. %), 100 °С, 2 ч или комн. темп. 72 ч 2) PhCH_2N_3 , комн. темп., 24 ч	нет	нет	нет	70 (100)
4	1) Cu^+ (200 мол. %), 100 °С, 2 ч 2) PhCH_2N_3 , 100 °С, 8 ч	84 (20) 70 (25)	86 (29) 70 (34)		

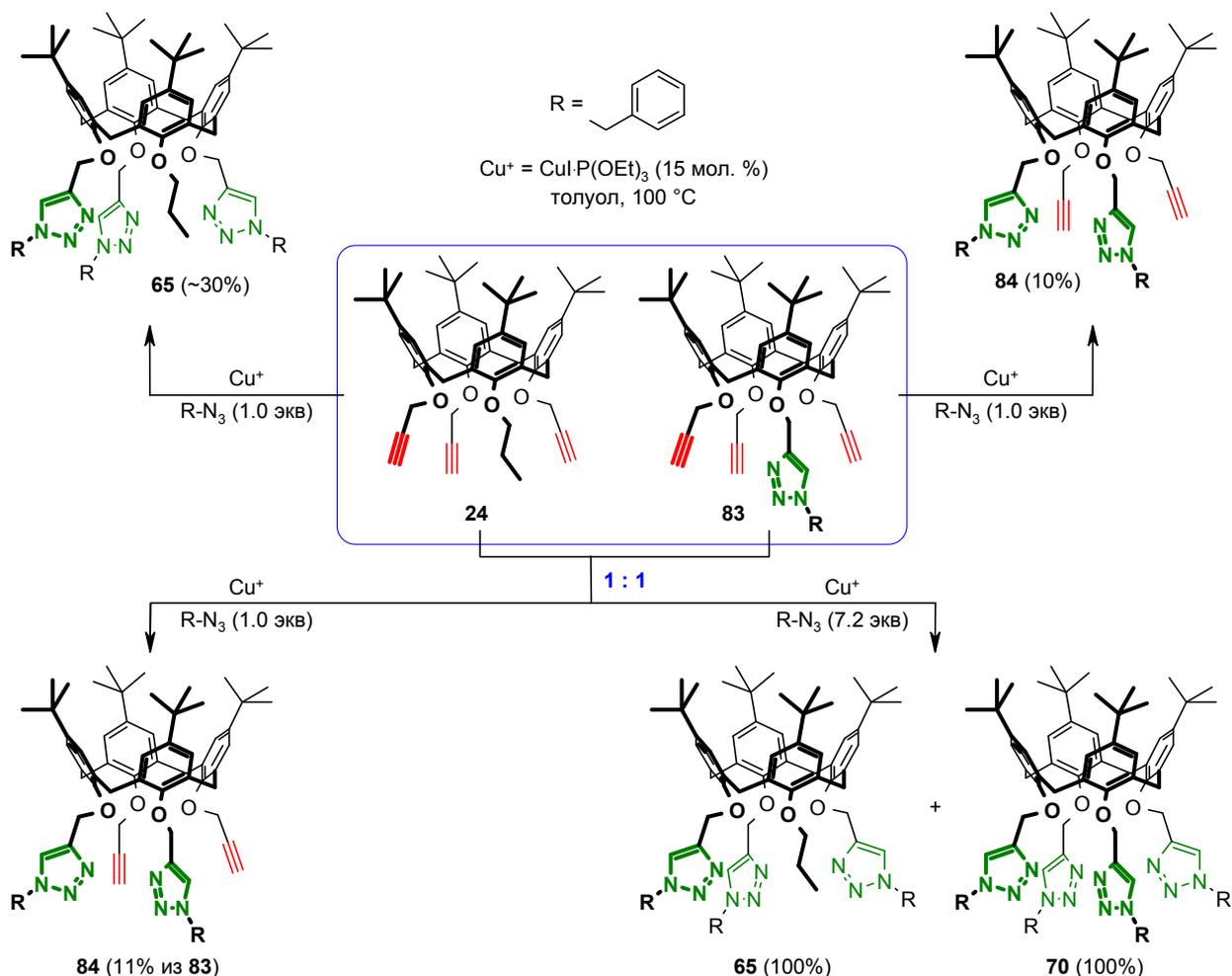
Присутствие на нижнем ободе макроцикла нескольких триазольных фрагментов не оказывает влияния на реакционную способность соседних пропаргильных групп в случае проведения реакции при комнатной температуре и 15 мол. % Cu^+ (табл. 3, условия 1). При повышенной температуре (15 мол. % Cu^+ , табл. 3, условия 2) соединения **83** и **84**, содержащие один или два соседних триазольных цикла, реагируют с бензилазидом значительно медленнее, чем соответствующие им пропаргил/пропилсодержащие каликсарены **3** и **5**, при этом селективное образование тетра(триазола) **70** не происходит. Необходимо отметить, что в эквимольной реакции трипропаргильного эфира **83** с бензилазидом с низким выходом образуется бис(триазол) **84**, в то время как изомерный каликсарен **85** с дистальным расположением пар ацетиленовых и триазольных фрагментов не был обнаружен в реакционной смеси даже в следовых количествах. Сигналы соединения **85** не были обнаружены в спектрах ЯМР ^1H ни одной из реакционных смесей (после удаления солей меди), что может быть результатом неселективного, но полного превращения каликсарена **85** в соединения **86** и **70**. При предварительном приготовлении медных комплексов (табл. 3, условия 3) соединения **83** и **84** при комнатной температуре не вступают в эквимольные реакции CuAAC с бензилазидом, однако при нагревании (табл. 3, условия 4) образуются смеси соединения **70** и каликсаренов с одной модифицированной ацетиленовой группой, находящейся в проксимальном положении по отношению к триазольному фрагменту (**83**→**84**, **84**→**86**). Смесь каликсаренов **86** и **70** была получена и в эквимольной реакции CuAAC соединения **85**, содержащего две дистально расположенные пропаргильные группы, без предварительного приготовления медного комплекса и при 15 мол. % катализатора. В связи с тем, что трис(триазол) **86** образуется в эквимольных реакциях чаще других полупродуктов, можно было бы предположить, что это соединение менее активно в реакциях CuAAC , чем его формальные

предшественники **83–85** и даже тетрапропаргильный эфир **25**. Однако, соединение **86** в реакциях CuAAC с одним эквивалентом бензилазида полностью превращается в каликсарен **70** как при нагревании реакционной смеси (табл. 3, условия 2), так и при комнатной температуре в случае предварительного приготовления медного комплекса (табл. 3, условия 3), что опровергает предположение о низкой реакционной способности этого каликсарена.

Для сравнения активности в реакциях CuAAC частично пропаргильрованных каликсаренов, содержащих и не содержащих триазольные группы на нижнем ободе, были проведены конкурентные эксперименты (схемы 30, 31).

Неожиданно, среди продуктов реакции эквимольной смеси трипропаргильных эфиров **83** и **24** и бензилазида был обнаружен только бис(триазол) **84**, образовавшийся с низким выходом из триазолсодержащего каликсарена **83**, в то время как соединение **24** осталось непрореагировавшим, хотя в аналогичных условиях, но в отсутствие каликсарена **83**, соединение **24** реагирует с 1 экв азида селективно с образованием трис(триазола) **65**.

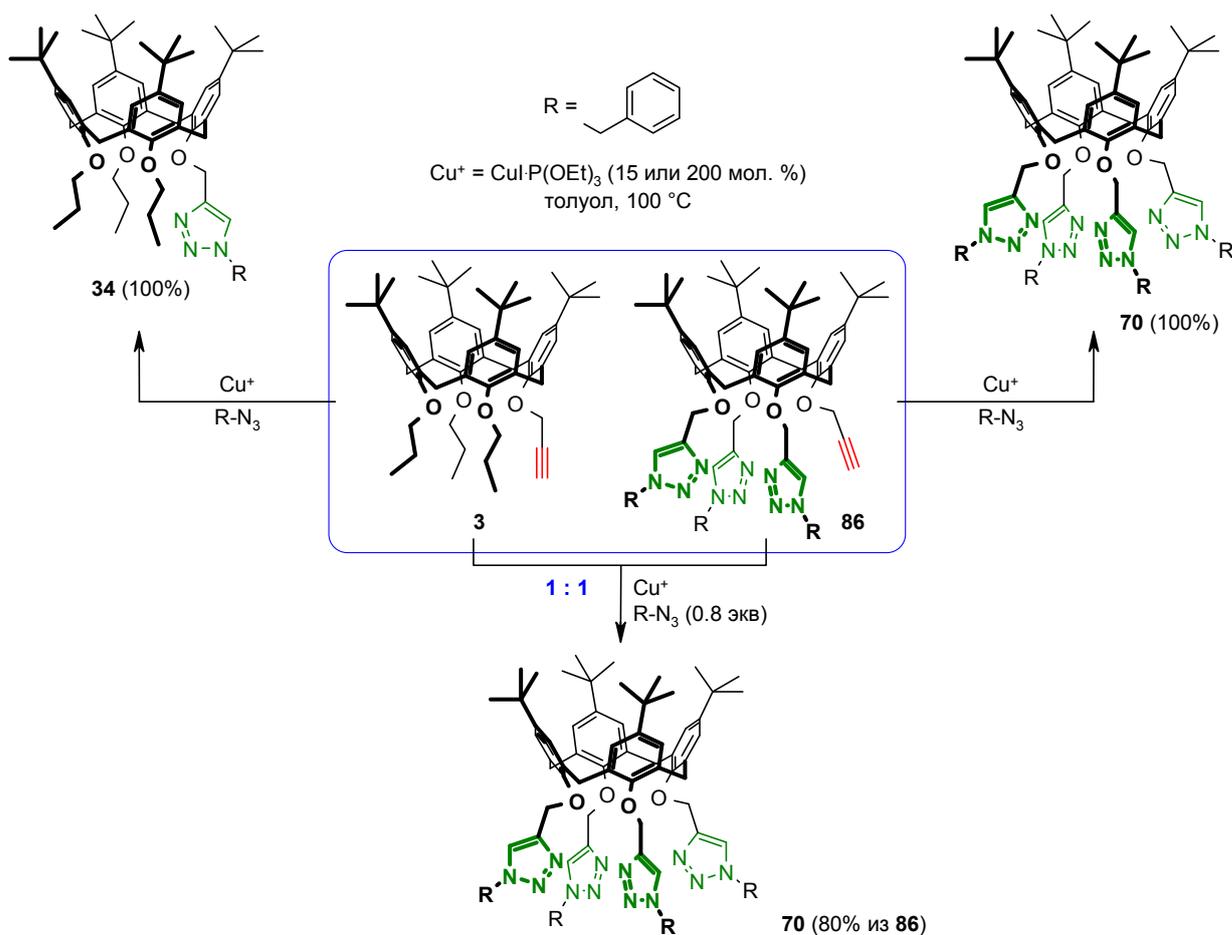
Схема 30



Следовательно, связывание ионов меди каликсареном **83** эффективно деактивирует катализатор как для межмолекулярных, так и для внутримолекулярных реакций CuAAC. При добавлении избытка азиды, являющегося слабым конкурирующим лигандом для ионов Cu^+ , оба соединения **83** и **24** в смеси полностью превращаются в соответствующие им тетра- и трис(триазолы) **70** и **65**.

Из эквимольной смеси соединений **86** и **3**, каждое из которых содержит одну ацетиленовую группу, в реакцию с небольшим недостатком бензилазида (0.8 экв) вступает только триазолсодержащий каликсарен **86**, независимо от количества катализатора (15 или 200 мол. %, включая предварительное приготовление медного комплекса), в то время как пропилсодержащий каликсарен **3** возвращается неизменным. В отсутствие каликсарена **86**, соединение **3** вступает в реакцию CuAAC с бензилазидом (1.0 экв) с образованием триазольного производного **34** (схема 31).

Схема 31



Несмотря на то, что необычное поведение каликсарена **86** в эквимольных реакциях CuAAC с азиды пока не удалось полностью объяснить, экспериментальные данные о реакционной способности каликсаренов **83–85** позволяют утверждать, что по крайней мере один или два триазольных фрагмента, закрепленные на нижнем ободе каликсарена

вблизи реагирующей ацетиленовой группы, не оказывают влияния на селективность образования олиго(триазолов) из олиго(ацетиленовых) каликсареновых субстратов. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что ни сами каликсарены **83–85**, ни их медные комплексы не являются каталитически активными интермедиатами в многостадийном превращении пропаргилированного каликсарена **25** в тетра(триазол) **70**.

Таким образом, проведенные теоретические и экспериментальные исследования показали, что ни внутримолекулярная активация ионов меди, ни их связывание триазольными группами внутри реагирующей молекулы не являются основными причинами селективного образования олиготриазольных каликсаренов в эквимольных реакциях CuAAC, хотя и могут способствовать протеканию реакций на поздних стадиях многостадийного процесса.

Движущей силой наблюдаемого селективного образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC может быть эффективный перенос ионов меди внутри полифункционального субстрата, при котором внутримолекулярное перемещение активного реакционного центра к соседней ацетиленовой группе той же молекулы происходит значительно быстрее аналогичного межмолекулярного переноса. Предположение о возможности внутримолекулярного переноса ионов меди от образовавшегося триазиолида меди к вступающему в реакцию CuAAC ацетиленовому фрагменту олиго(алкина) было опубликовано,^[75] однако этот процесс не был исследован ни экспериментально, ни теоретически.

Полученные в настоящей работе экспериментальные данные свидетельствуют о независимости состава смесей продуктов эквимольных реакций CuAAC от концентрации ионов меди в растворах. Следовательно, для селективного вовлечения в реакции CuAAC второй и оставшихся ацетиленовых групп реагирующей молекулы источник обоих атомов меди должен быть внутримолекулярным. Образовавшийся в первом цикле CuAAC триазиолид меди может быть внутримолекулярным источником одного иона. Однако и второй ион меди, высвободившийся на стадии сжатия шестичленного металлацикла в триазиолид (рис. 2), должен оставаться вблизи вступающего в реакцию ацетиленового фрагмента до его превращения в двудерный медь-ацетиленидный комплекс и старта второго цикла CuAAC. Для того чтобы смоделировать этот процесс, можно предположить, что непосредственно в результате сжатия шестичленного металлацикла (стадия с невысоким энергетическим барьером ~ 1.6 ккал/моль; рассчитано для модельной реакции CuAAC между пропином и метилазидом) происходит образование двудерного медь-триазиолидного интермедиата (рис. 20), который затем распадается на триазиолид меди и ион Cu^+ .

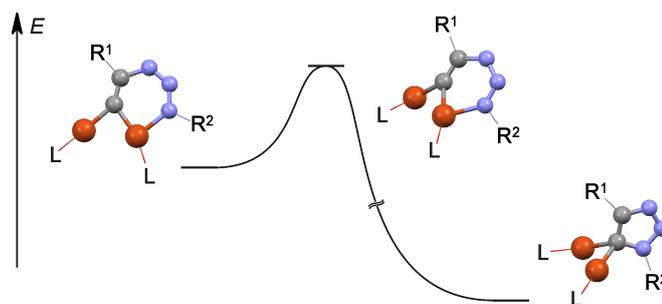


Рис. 20. Образование предполагаемого двухядерного медь-триазолидного интермедиата при сжатии шестичленного металацикла в реакциях CuAAC.

Структуры таких двухядерных триазолидных комплексов были смоделированы для предпоследних стадий образования олиго(триазолов) из каликсаренов **8**, **5**, **24** и метилазида. Затем взаимное расположение триазолсодержащих и ацетиленовых заместителей в структурах было принудительно изменено таким образом, чтобы один из атомов меди мог участвовать в π -координации ацетиленового фрагмента. Полученные после полной оптимизации геометрии (DFT B3LYP/def2-TZVP(-df)^[211]/LANL(10)^[212] пакет программ ORCA^[213]) предполагаемые структуры комплексов представлены на рис. 21.

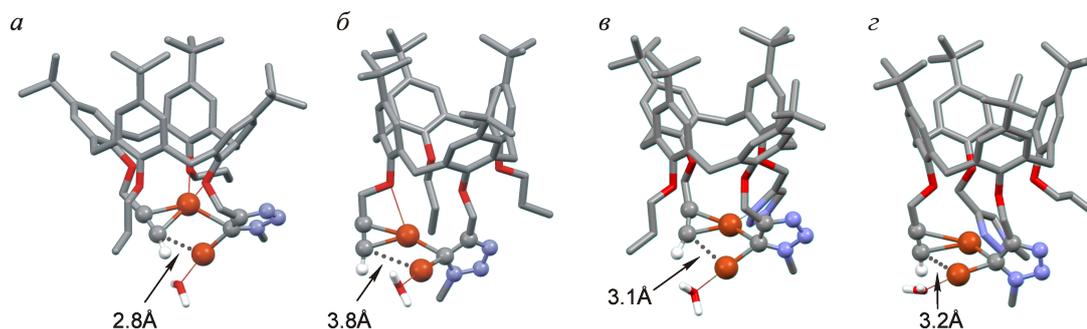


Рис. 21. Структуры предполагаемых комплексов, в которых происходит внутримолекулярный перенос реакционного центра между предпоследней и последней стадиями присоединения азидов к молекулам каликсаренов **8** (а), **5** (б) и **24** (в, г); ключевые межъядерные расстояния Cu–C.

Несмотря на то, что начальное приближение для расчета структур комплексов было задано вручную, π -координация первого атома меди тройной связью ацетиленовой группы сохранялась и после оптимизации геометрии. Кроме того, во всех случаях второй атом меди оказался приближенным к терминальному атому углерода ацетиленового фрагмента. Таким образом, двухядерные медные комплексы, представленные на рис. 21, могут являться интермедиатами, в которых происходит перенос реакционного центра от сформированного триазольного гетероцикла к вступающему в реакцию CuAAC ацетиленовому фрагменту каликсарена.

Согласно расчетам, в комплексе на основе соединения **8** (рис. 21а) расстояние между терминальным ацетиленовым атомом углерода и не связанным катион- π -

взаимодействиями атомом меди приблизительно в 1.4 раза меньше, чем расстояние между такими же атомами в комплексе на основе каликсарена **5** (рис. 21б). Различия в межъядерных расстояниях C–Cu хорошо коррелируют с экспериментальными данными: в эквимольных реакциях CuAAC с азидами каликсарен **8** с высокой селективностью переходит в бис(триазолы) **42** и **43**, в то время как каликсарен **5** присоединяет две молекулы азида значительно менее селективно (см. табл. 2). На основании полученных данных можно предположить, что эффективность переноса двух атомов меди от одного образовавшегося триазольного фрагмента к ацетиленовому определяется межъядерными расстояниями C–Cu в интермедиатах. При этом в случае каликсаренов возможность сближения медьсодержащих и ацетиленсодержащих заместителей на нижнем ободе сильно зависит от остаточной конформационной подвижности макроцикла.

В общем случае, две структурные особенности олигоацетиленовых субстратов должны в наибольшей степени способствовать эффективному внутримолекулярному переносу двух атомов меди. Во-первых, взаимное расположение и гибкость ацетиленовых фрагментов молекулы должны допускать возможность необходимой взаимной ориентации медьсодержащих и ацетиленовых фрагментов. Так, неразрушенные внутримолекулярные водородные связи в соединениях **6**, **22** и $\text{CH}_3 \cdots \pi$ -взаимодействия в каликсарене **31** и полупродуктах его превращения в трис(триазолы) ограничивают конформационные движения ацетиленсодержащих ароматических фрагментов каликсаренов, что снижает эффективность внутримолекулярного переноса атомов меди. Во-вторых, дополнительные донорные атомы и/или группы должны быть расположены (или сформированы в процессе синтеза) таким образом, чтобы наилучшим образом стабилизировать атомы меди в двуядерных интермедиатах, ответственных за перенос реакционного центра. Например, в комплексе соединения **5** (рис. 21б) только эфирный атом кислорода реагирующей пропаргильной группы обеспечивает дополнительную стабилизацию π -координированному атому меди, и рассчитанное расстояние между вторым атомом меди и терминальным ацетиленовым атомом углерода (3.8Å) слишком велико для эффективной передачи обоих атомов меди и, следовательно, селективного образования бис(триазолов). В то же время, в оптимизированных структурах интермедиатов на основе каликсаренов **8** и **24** π -координированные атомы меди дополнительно стабилизированы несколькими эфирными атомами кислорода (рис. 21а) или атомами азота уже образованных триазольных групп (рис. 21в,г). Благодаря таким взаимодействиям ключевые интермедиаты становятся более компактными, и расстояния C–Cu (2.8–3.2Å) делают возможным эффективный внутримолекулярный перенос двух атомов меди.

Представленные выше простое (и относительно быстрое) моделирование и анализ механизма внутримолекулярного переноса двух атомов меди позволяют объяснить селективное образование олиго(триазолов) в эквимольных реакциях CuAAC между азидами и каликсаренами **6**, **8**, **22**, **24** и **25**, и снижение или отсутствие селективности в аналогичных реакциях с участием соединений **5** и **31**. В рамках этой же модели может быть объяснена и потеря селективности протекания эквимольных реакций CuAAC при добавлении больших количеств связывающих Cu^+ лигандов (например, триэтиламина). Так, при низких концентрациях внешний лиганд не может достичь прочно удерживаемые атомы меди в интермедиатах внутримолекулярного переноса реакционного центра или их предшественниках и конкурировать даже со слабыми координационными связями Cu–O. В высоких концентрациях (сравнимых с концентрацией растворителя) внешний лиганд способен эффективно сольватировать компоненты реакционной смеси, образовывать комплексы с ионами меди на всех стадиях реакции CuAAC и, следовательно, препятствовать внутримолекулярным перемещениям реакционного центра, делая более предпочтительным межмолекулярный обмен Cu^+ .

Тем не менее, предложенный эффективный внутримолекулярный перенос двух атомов меди не следует рассматривать как единственный процесс, определяющий селективность присоединения молекул азидов к одной и той же молекуле олиго(алкина) на протяжении всего каскада реакций CuAAC. На поздних стадиях реакции и другие факторы могут значительно ускорять превращения ацетиленовых фрагментов субстратов в триазольные. Об этом свидетельствует повышенная активность в реакциях CuAAC, обнаруженная для каликсарена **86**, в котором на нижнем ободе одновременно присутствуют один ацетиленовый и три триазольных фрагмента.

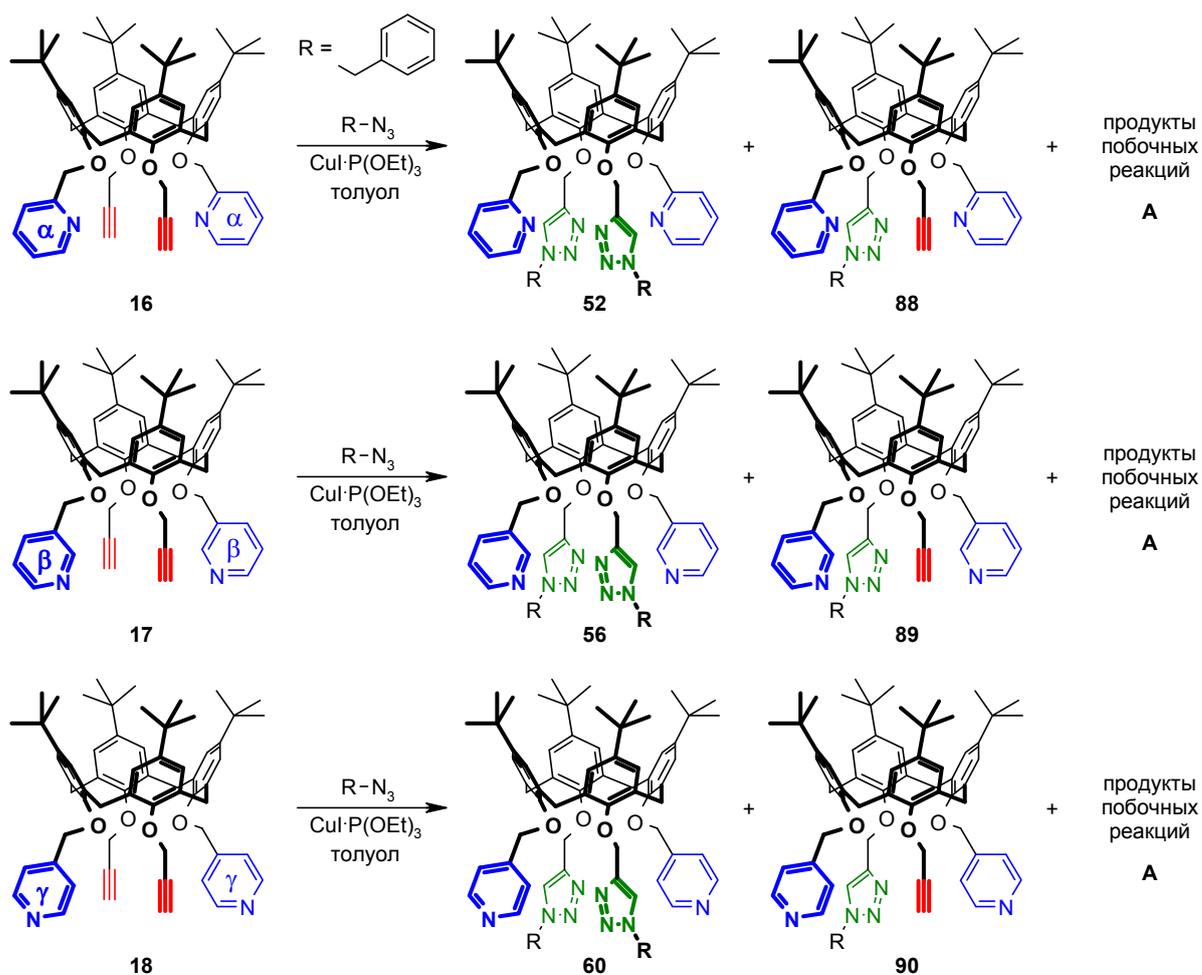
3.3.3 Влияние пиридиновых заместителей в молекулах каликсаренов на ход реакций CuAAC

Синтезированные в настоящей работе пропаргилированные каликс[4]арены **16–18** содержат на нижнем ободе изомерные пиколильные заместители, которые обладают одновременно свойствами оснований и лигандов для ионов меди и, следовательно, могут оказывать значительное влияние как на скорость присоединения азидов к пропаргильным группам на нижнем ободе каликсаренов, так и на селективность процесса.

Для оценки влияния пиридиновых заместителей на ход реакций CuAAC, в настоящей работе изучено присоединение бензилазида к каликсаренам **16–18** (схема 32) в различных условиях. Во всех случаях по окончании реакций соли меди удаляли при действии $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и состав полученных смесей веществ определяли по данным спектров ЯМР ^1H .

При этом выявляли сигналы, относящиеся к бис(триазолам) **52**, **56** и **60**, продуктам присоединения только одной молекулы азида (**88–90**) и к продуктам побочных реакций (A). В тех случаях, когда надежно идентифицировать сигналы, относящиеся к моно(триазолам) и продуктам побочных реакций, не удалось, определяли общее содержание этих компонентов в смесях веществ. Условия проведения реакций и полученные результаты приведены в табл. 4.

Схема 32



Присутствие на нижнем ободе соединения **18** двух γ -пиколильных заместителей не способствует увеличению скорости протекания реакции $CuAAC$ с бензилазидом – в синтезах, проведенных при комнатной температуре и без предварительного получения медного комплекса, основным компонентом полученных смесей веществ являлся исходный каликсарен. Также в небольшой степени протекали побочные реакции (предположительно, катализируемая солями меди димеризация ацетиленов). В то же время, в реакции с 1 экв $PhCH_2N_3$, проведенной при нагревании в присутствии 0.15 экв катализатора, введенный азид был израсходован полностью, и образовывалась смесь моно- и бис(триазолов) с преобладанием каликсарена **60**.

Таблица 4

Условия проведения реакций между каликсаренами **16–18** и бензилазидом (толуол, $\text{Cu}^+ = \text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$; состав реакционных смесей после удаления солей меди (мол. %)

№ п/п	Условия проведения реакции	Исходный каликсарен		
		16	17	18
1	Cu^+ (15 мол. %), PhCH_2N_3 (4.8 экв), комн. темп., 24 ч	16 (нет)	17 (нет)	18 (91)
		52 (80)	56 (81)	60 (нет)
		88+A (20)	89 (нет) A (19)	90 (нет) A (9)
2	Cu^+ (15 мол. %), PhCH_2N_3 (1.0 экв), комн. темп., 24 ч	16 (80)	17 (85)	18 (89)
		52 (нет)	56 (нет)	60 (нет)
		88+A (20)	89 (нет) A (15)	90 (6) A (5)
3	Cu^+ (15 мол. %), PhCH_2N_3 (1.0 экв), 100 °C, 7 ч	16 (21)	17 (23)	18 (37)
		52 (49)	56 (34)	60 (42)
		88+A (30)	89+A (30)	90 (16) A (5)
4	Cu^+ (200 мол. %), PhCH_2N_3 (1.0 экв), комн. темп., 24 ч	16 (32)	17 (36)	18 (90)
		52 (38)	56 (26)	60 (нет)
		88+A (30)	89 (28) A (нет)	90 (нет) A (10)
5	1) Cu^+ (200 мол. %), 100 °C, 2 ч 2) PhCH_2N_3 (1.0 экв), комн. темп., 24 ч	16 (26)	17 (51)	18 (27)
		52 (38)	56 (13)	60 (17)
		88+A (36)	89 (25) A (11)	90 (30) A (26)

Предварительное нагревание каликсарена **18** с избытком соли меди, вероятно, способствует протеканию побочных процессов, и в реакцию с азидом (при его почти полной конверсии) может вступать меньшее количество пропаргильированного каликсарена. И в этом случае реакция CuAAC проходила неселективно с образованием смеси каликсаренов **60** и **90**. Вероятно, гетероциклические атомы азота в γ -пиколильных заместителях из-за удаленности от реагирующих пропаргильных групп не способствуют образованию двуядерных ацетиленидных медных комплексов на первых стадиях каталитического цикла CuAAC и, следовательно, не ускоряют реакцию. В то же время, стабилизация ионов меди удаленными пиридиновыми атомами азота затрудняет внутримолекулярный перенос реакционного центра от образовавшегося триазольного цикла ко второй вступающей в реакцию CuAAC пропаргильной группе, в результате чего присоединение второй молекулы азиды происходит с участием «внешних» ионов меди, что, в свою очередь, приводит к образованию как моно-, так и бис(триазолов).

Каликсарены **16** и **17**, в которых пиридиновые атомы азота расположены ближе к макроциклической платформе и способны участвовать в депротонировании ацетиленовых

фрагментов на стадиях образования ацетиленидных медных комплексов, вступают в реакции CuAAC с избытками азида уже при комнатной температуре, что приводит к образованию бис(триазолов) **52** и **56**, соответственно. В то же время, оба каликсарена неактивны в эквимольных реакциях CuAAC, проведенных при комнатной температуре в присутствии 0.15 экв катализатора. Вероятно, пиридиновые заместители в соединениях **16** и **17** способны связывать все имеющиеся в системе ионы меди в каталитически малоактивные комплексы, которые могут быть разрушены при добавлении только избытка бензилазида – слабо координируемого лиганда для Cu^+ . Действительно, при больших количествах катализатора (введенного как одновременно с азидом, так и при предварительном нагревании смесей каликсаренов **16** и **17** с $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$) в эквимольных реакциях были получены смеси продуктов присоединения одной и двух молекул бензилазида к каликсаренам **16** и **17**. О низкой активности медного комплекса соединения **17** в реакциях CuAAC свидетельствует также пониженная конверсия азида (51%) в синтезе, включающем предварительное нагревание смеси каликсарена **17** и $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$.

В эквимольных реакциях с бензилазидом, проведенных при нагревании и в присутствии 0.15 экв катализатора, каликсарены **16** и **17** проявляют различную селективность к образованию бис(триазолов). В то время как в реакции с β -пиколилсодержащим каликсареном **17** азид далеко не полностью переходит в бис(триазол) **56**, доля бис(триазола) **52** в смеси, полученной в эквимольной реакции α -пиколилсодержащего каликсарена **16** с бензилазидом, составила 49% при максимальном возможном содержании 50%. Вероятно, пространственное расположение пиридиновых атомов азота в соединении **16** способствует дополнительной стабилизации атомов меди при внутримолекулярном переносе реакционного центра между реагирующими пропаргильными группами на нижнем ободе каликсарена (аналогично связыванию атомов меди в интермедиатах, ответственных за перенос реакционного центра в каликсарене **24**, рис. 21*в,г*), что и приводит к преимущественному образованию соединения **52**.

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты позволяют утверждать, что ориентация пиридиновых фрагментов в соединениях **16–18** по отношению к пропаргильным группам по-разному влияет как на скорость, так и на селективность протекания реакций CuAAC с участием этих каликсаренов. В то время как присутствие γ -пиколильных заместителей (соединение **18**) мало сказывается на скорости реакции при негативном влиянии на ее селективность к образованию бис(триазола), α - и β -пиколильные заместители (соединения **16** и **17**) заметно ускоряют реакции CuAAC и, в случае каликсарена **16**, позволяют получать преимущественно бис(триазолы) даже при недостатке азидов.

3.4 Синтез триазолсодержащих *p*-сульфокаликсаренов

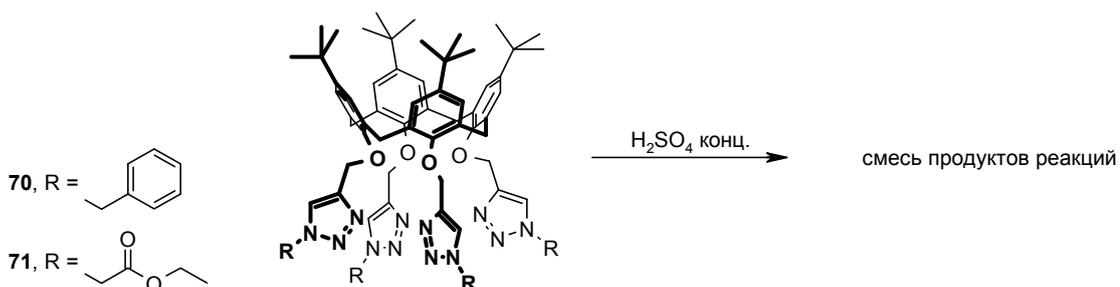
В настоящей работе изучены два подхода к получению каликсаренов, содержащих на нижнем ободе триазольные заместители, а на верхнем ободе – сульфо/сульфонатные группы. Первый подход состоит в сульфировании полученных на предыдущих этапах работы триазолсодержащих *p*-*трет*-бутилкаликсаренов. Несмотря на то, что примеры таких синтезов в литературе обнаружить не удалось, возможность протонирования триазолсодержащих заместителей при действии сильных кислот позволяет предполагать их устойчивость в условиях сульфирования каликсаренов (см. Обзор литературы).

Второй подход состоит в получении сульфированных по верхнему ободу каликсаренов, содержащих свободные гидроксильные группы на нижнем ободе, и введении этих соединений в последовательные реакции пропаргилирования по нижнему ободу и CuAAC. Необходимо отметить, что примеры использования этого или аналогичных двухстадийных подходов к получению *p*-сульфокаликсаренов, содержащих функциональные заместители на нижнем ободе, в литературе обнаружить не удалось – в немногочисленных известных примерах синтезов алкилирование нижнего обода является заключительной стадией модификации сульфированных каликсаренов (см. Обзор литературы).

3.4.1 Сульфирование триазолсодержащих *p*-*трет*-бутилкаликсаренов

Для изучения возможности синтеза триазолсодержащих *p*-сульфокаликсаренов в реакциях сульфирования верхнего обода были использованы *p*-*трет*-бутилкаликсарены **70** и **71**, содержащие по четыре триазольных заместителя на нижнем ободе (схема 33). В качестве сульфорирующего агента использовали концентрированную серную кислоту, температуру и длительность проведения реакций варьировали; по окончании синтезов основную часть взятой в избытке серной кислоты отмывали эфиром.

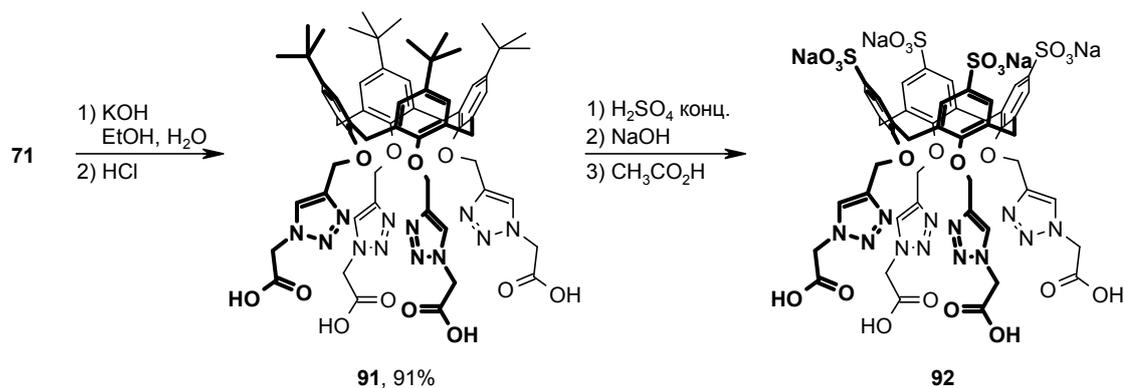
Схема 33



В различных условиях при сульфировании производного **70** были получены сложные смеси веществ, что, вероятно, является следствием полного или частичного отщепления бензильных групп. Анализ спектров ЯМР необработанных реакционных смесей, полученных при введении в реакцию с серной кислотой соединения **71**, свидетельствует об образовании целевого сульфированного каликсарена, содержащего четыре 1-этоксикарбонилметил-4-триазилилметильных заместителя на нижнем ободе. Однако при попытках выделить целевое соединение в виде тетранатриевой соли (при обработке NaHCO_3) происходил частичный гидролиз сложноэфирных групп, в то время как обработка реакционной смеси, сохраняющая свободную сульфокислоту (гидролиз водой, удаление примеси серной кислоты при использовании анионообменной смолы), приводила к образованию сложной смеси веществ, выделить и охарактеризовать которые не представлялось возможным.

Для того чтобы исключить образование смеси веществ в результате гидролиза сложноэфирных групп, из соединения **71** была получена тетракарбоновая кислота **91** при обработке щелочью с последующим подкислением (схема 34).

Схема 34

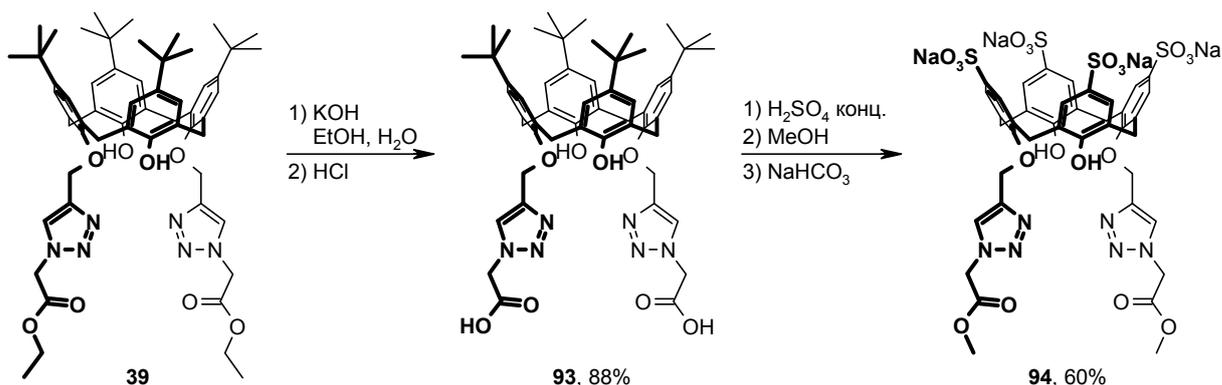


Сульфирование соединения **91** проходило с сохранением карбоксиметильных и триазилилметильных групп, и в результате, после удаления избытка серной кислоты и обработки остатка последовательно гидроксидом натрия и уксусной кислотой, был получен образец, содержащий преимущественно целевой *n*-сульфокаликсарен **92**, полную очистку которого осуществить не удалось (в связи с тем, что для получения соединений этого типа был разработан более эффективный и общий подход, дальнейший поиск условий выделения и очистки каликсарена **92** не проводили).

Возможность получения *n*-сульфокаликсаренов, в которых лишь часть положений нижнего обода содержат триазилилметильные заместители, в реакции сульфирования вводили ди- и трикарбоновые кислоты, предварительно полученные из сложноэфирных производных **39** и **68** (схемы 35, 36).

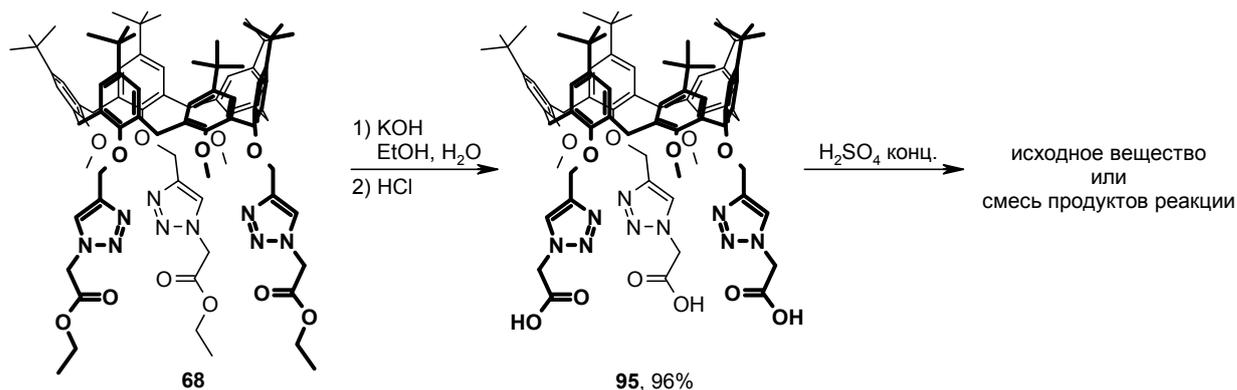
При модификации дикарбоновой кислоты **93** сульфирование проходило селективно, однако полученное непосредственно в реакции полностью сульфированное дикарбоксильное производное (в форме свободной сульфокислоты) оказалось ограниченно устойчивым вне растворов. В связи с этим, выделенное вещество превращали в диметилловый эфир при кипячении в метаноле (без добавления внешнего кислотного катализатора). Целевой каликсарен **94** был получен с выходом 60% в форме тетранатриевой соли после обработки реакционной смеси гидрокарбонатом натрия (схема 35).

Схема 35



В отличие от соединения **93**, трикарбоновая кислота **95** содержит в альтернирующих положениях нижнего обода метильные группы. Несмотря на то, что в литературе были обнаружены примеры успешного сульфирования каликс[6]аренов такого типа при сохранении на нижнем обode метоксигрупп (см. Обзор литературы), при варьировании температуры и длительности проведения реакций осуществить селективное сульфирование трис(триазола) **95** не удалось – во всех случаях были получены сложные смеси исходного вещества и продуктов полного и/или частичного отщепления метильных групп на нижнем обode каликсарена (схема 36). Замена серной кислоты на хлорсульфоновую кислоту или бис(трифторацетилсульфат) также не позволили получить целевой сульфированный трис(триазол).

Схема 36



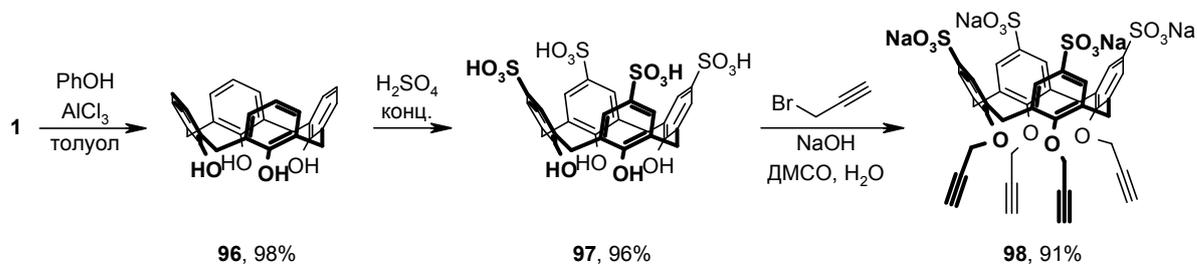
Сульфирование других полученных в работе триазолсодержащих каликсаренов не проводили, поскольку функциональные группы, присутствующие в этих соединениях, в большинстве случаев неустойчивы к действию серной кислоты. Кроме того, проведенные эксперименты показали, что даже при успешном селективном сульфировании в каждом случае необходим подбор условий выделения и очистки целевого соединения, что существенно ограничивает применение такого способа синтеза сульфированных триазолсодержащих каликсаренов.

3.4.2 Синтез пропаргилированных *p*-сульфокаликсаренов

В поисках альтернативного и более универсального подхода к синтезу сульфированных триазолсодержащих каликсаренов в настоящей работе изучена возможность получения пропаргилированных по нижнему ободу *p*-сульфокаликсаренов для их последующего введения в реакции CuAAC.

Среди сульфированных каликсаренов наиболее изученным является не замещенный по нижнему ободу *p*-сульфокаликс[4]арен **97**. Синтез этого соединения (в форме свободной сульфокислоты) осуществляли в соответствии с опубликованной методикой^[96] из каликс[4]арена **96** со свободным верхним ободом^[19] при действии концентрированной серной кислоты (схема 37). Избыток сульфорирующего агента отмывали эфиром.

Схема 37



Из литературных данных известно, что свободные гидроксильные группы на нижнем ободу соединения **97** могут быть проалкилированы в присутствии гидроксида натрия в диметилсульфоксиде или его смесях с водой (см. Обзор литературы). В настоящей работе для исчерпывающего алкилирования нижнего обода *p*-сульфокаликс[4]арена **97** в таких условиях впервые использован пропаргилбромид. Целевой полностью пропаргилированный по нижнему ободу *p*-сульфокаликс[4]арен **98** был получен с высоким выходом (91%) с использованием ДМСО/Н₂О (4:1) в качестве растворителя при интенсивном перемешивании реакционной смеси в течение 24 ч при комнатной температуре. Широкое варьирование условий проведения реакции показало, что именно такое соотношение растворителей является оптимальным. Большое влияние на ход

реакции также оказывают соотношения и концентрации реагентов. Кроме того, важна последовательность смешивания растворителей и реагентов – каликсарен, ДМСО, водный раствор NaOH, пропаргилбромид – так как конкурентным процессом, вероятно, является образование агрегатов пентанатриевой соли *n*-сульфокаликс[4]арена (см. Обзор литературы), обладающих низкой растворимостью при условиях проведения синтеза.

Пропаргилированный *n*-сульфокаликсарен **98** хорошо растворим в воде и, согласно данным спектров ЯМР, находится в растворе в конформации *конус* – в спектре ЯМР ^1H (D_2O) присутствуют два характеристических дублета при 4.74 и 3.58 м.д., отвечающие протонам фрагментов ArCH_2Ar , а в спектре ЯМР ^{13}C метиленовым мостиковым группам соответствует только один сигнал при 32.46 м.д.

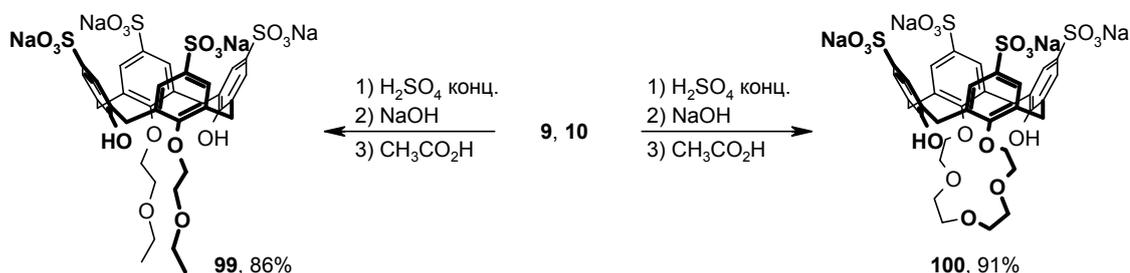
Чрезвычайно привлекательными для дальнейших модификаций в условиях реакций CuAAC являются частично пропаргилированные по нижнему ободу каликс[4]арены. В связи с этим, в настоящей работе были предприняты попытки получения таких производных *n*-сульфокаликсарена **97**. Низкая растворимость в ацетонитриле и ацетоне – растворителях, используемых для селективного дистального алкилирования каликс[4]аренов по нижнему ободу с использованием слабых оснований, – не позволила применить эти подходы для модификации соединения **97**. При введении *n*-сульфокаликсарена **97** в реакцию с недостатком пропаргилбромида в смеси ДМСО/ H_2O и в присутствии NaOH была получена смесь продуктов частичного и исчерпывающего алкилирования нижнего обода каликсарена, выделить и охарактеризовать которые не удалось (в аналогичных условиях *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арен **1** может быть селективно превращен в проксимально алкилированные производные^[214]). Таким образом, получение частично пропаргилированных *n*-сульфокаликс[4]аренов требует использования в качестве исходных соединений предварительно модифицированных по нижнему ободу производных.

Из литературных данных известно, что заместители на нижнем ободе каликсаренов, содержащие этоксиэтильные фрагменты, устойчивы в условиях реакций сульфирования (см. Обзор литературы). В связи с этим, полученные в работе *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арены **9** и **10**, содержащие на нижнем ободе два 2-этоксиэтильных заместителя или краун-5-эфирный мостиковый фрагмент, соответственно, изучены при получении дипропаргильных эфиров *n*-сульфокаликс[4]аренов.

Сульфирование каликсарена **10**, содержащего на нижнем ободе краун-эфирный мостиковый фрагмент, удалось осуществить селективно выдерживанием его раствора в серной кислоте при комнатной температуре в течение 24 ч (схема 38). Полностью сульфированный каликс[4]краун-5-эфир **100** был получен с выходом 91% в форме

тетранатриевой соли (во избежание де-алкилирования нижнего обода в свободной сульфокислоте при концентрировании водных растворов и хранении сухих образцов).

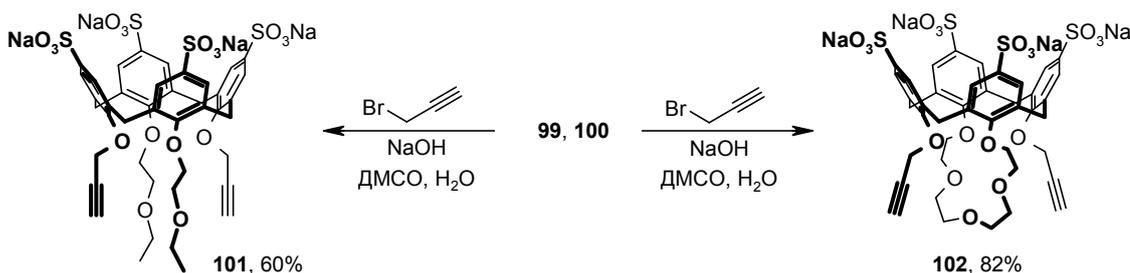
Схема 38



Согласно литературным данным, в таких же условиях с выходом 65% может быть получен *n*-сульфокаликс[4]арен **99**, но при использовании в качестве исходного соединения де-*трет*-бутилированного аналога каликсарена **9**.^[102] В настоящей работе *ипсо*-сульфирование соединения **9** проводили при пониженной температуре (4 °C) в течение 48 ч – экспериментально было установлено, что при сульфировании в таких условиях и после щелочной обработки целевой тетра(сульфонат) **99** практически не содержит примесей и может быть получен с выходом 86% (схема 38).

Аналогично синтезу соединения **98**, при исчерпывающем пропаргилировании *n*-сульфокаликс[4]аренов **99** и **100** впервые с выходами 60 и 82% получены полностью сульфированные по верхнему ободу дистальные дипропаргиловые эфиры **101** и **102**, закрепленные (согласно данным спектров ЯМР) в конформации *конус* и содержащие 2-этоксиэтильные и краун-эфирные группы на нижнем ободу, соответственно (схема 39).

Схема 39



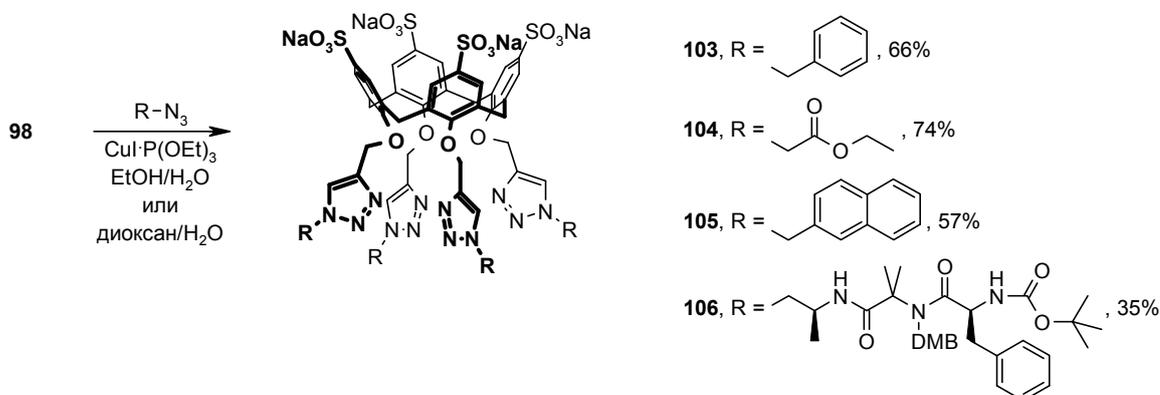
Таким образом, в последовательных реакциях *ипсо*-сульфирования и пропаргилирования в настоящей работе впервые получены водорастворимые *n*-сульфокаликс[4]арены, содержащие четыре и два ацетиленовых фрагмента на нижнем ободу, что позволяет использовать эти соединения для получения триазольных производных в реакциях CuAAC.

3.4.3 Пропаргилированные *p*-сульфокаликсарены в реакциях CuAAC

Синтезированные в работе полностью и частично пропаргилированные по нижнему ободу *p*-сульфокаликс[4]арены **98**, **101** и **102** изучены в реакциях CuAAC с различными азидами. В связи с тем, что соединения **98**, **101** и **102** хорошо растворимы в воде, в то время как выбранные азиды (бензилазид, этил-2-азидоацетат, 2-азидометилнафталин, полифункциональный азид **33**) гораздо менее полярны, в качестве среды для проведения синтезов в настоящей работе использованы смеси 1,4-диоксан/вода или этанол/вода. В качестве катализатора выбран растворимый в этаноле и диоксане, устойчивый к окислению комплекс $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$. Во всех случаях синтеза проводили при нагревании. На стадиях подбора растворителей и их соотношений за полнотой протекания реакций следили, отбирая пробы и регистрируя спектры ЯМР ^1H .

Так, в реакциях тетрапропаргилового эфира **98** с азидами впервые получены водорастворимые тетра(триазолы) **103–106**, содержащие бензильные, сложноэфирные, флуоресцентные нафталиновые заместители и фрагменты коротких пептидов в молекулах (схема 40).

Схема 40



В отличие от синтезов малополярных триазольных производных *n*-трет-бутилкаликсаренов (см. разд. 3.2), «традиционное» удаление связанных в комплексы солей меди при экстракции в системе хлористый метилен/водн. HCl или хлористый метилен/водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ невозможно при очистке водорастворимых тетра(триазолов). В настоящей работе предложены два способа очистки триазолсодержащих *p*-сульфокаликсаренов. Первый способ основан на различной подвижности неорганических солей и *p*-сульфокаликсаренов на обращенной фазе, а второй – на экстракции солей меди из водной фазы в органическую при использовании неполярного лиганда.

В рамках первого способа очистки (использован при выделении соединения **105**) к водному раствору смеси продуктов реакции (после удаления избытков азидов) прибавляли тиосульфат натрия (из расчета 10 моль на 1 моль Cu^+), и интенсивно перемешивали раствор в течение нескольких часов. После удаления растворителя остаток очищали с использованием обращенно-фазовой хроматографии (полимерный гидрофильно-липофильный смачиваемый водой сорбент LPS-500-H): неорганические вещества, включая прочный тиосульфатный комплекс Cu^+ , элюировали водой, целевой *n*-сульфокаликсарен элюировали смесью вода/этанол (1:1, при необходимости – в градиенте концентраций). Сорбент может быть использован повторно после регенерации (промывание раствором гидроксида натрия и этанолом).

В качестве неполярного лиганда в рамках второго подхода к очистке сульфированных каликсаренов использовали полученный в работе *n*-трет-бутилкаликс[4]арен **70**, содержащий четыре 1-бензил-4-триазолилметильные группы на нижнем ободе. Обменную реакцию проводили при кипячении в смеси этанол/вода, очищенный *n*-сульфокаликсарен и медный комплекс неполярного каликсарена разделяли, используя их различную растворимость в воде, обработку повторяли несколько раз (рис. 22). Каликсарен **70** может быть почти количественно регенерирован из образовавшегося медного комплекса экстракцией в системе хлористый метилен/соляная кислота и многократно использован для очистки триазолсодержащих сульфированных каликсаренов.

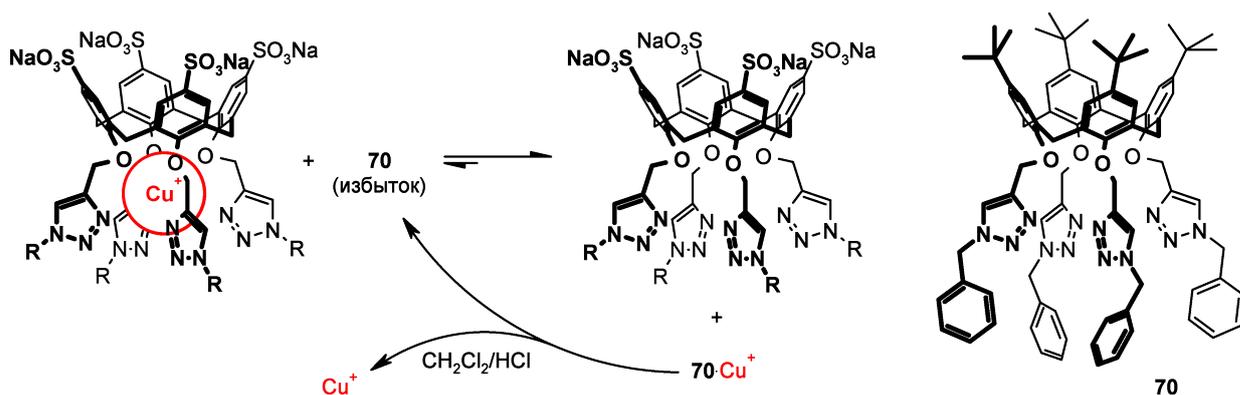


Рис. 22. Схема экстракционной очистки сульфированных триазолсодержащих каликсаренов от солей меди.

В качестве примера на рис. 23 представлены спектры ЯМР ^1H образцов тетра(триазола), полученного в реакции CuAAC между пропаргиловым эфиром **98** и этил-2-азидоацетатом, до и после экстракционного удаления солей меди. Сигналы в спектре ЯМР ^1H образца, очищенного только от триэтилфосфита и избытка азидоацетата при промывании этанолом и гексаном (рис. 23а), значительно уширены (в особенности –

сигналы ароматических протонов каликсарена и метиленовых мостиковых групп), что может быть следствием образования в ходе синтеза медного комплекса в смеси со свободным триазолсодержащим каликсареном. Спектры ЯМР ^1H очищенного при экстракции образца, зарегистрированные как в ДМСО- d_6 (рис. 23б), так и в D_2O (рис. 23в), содержат узкие сигналы, полностью отвечающие структуре *n*-сульфокаликсарена **104**, несущего на нижнем ободе четыре эквивалентных триазолсодержащих заместителя и закрепленного в конформации конус.

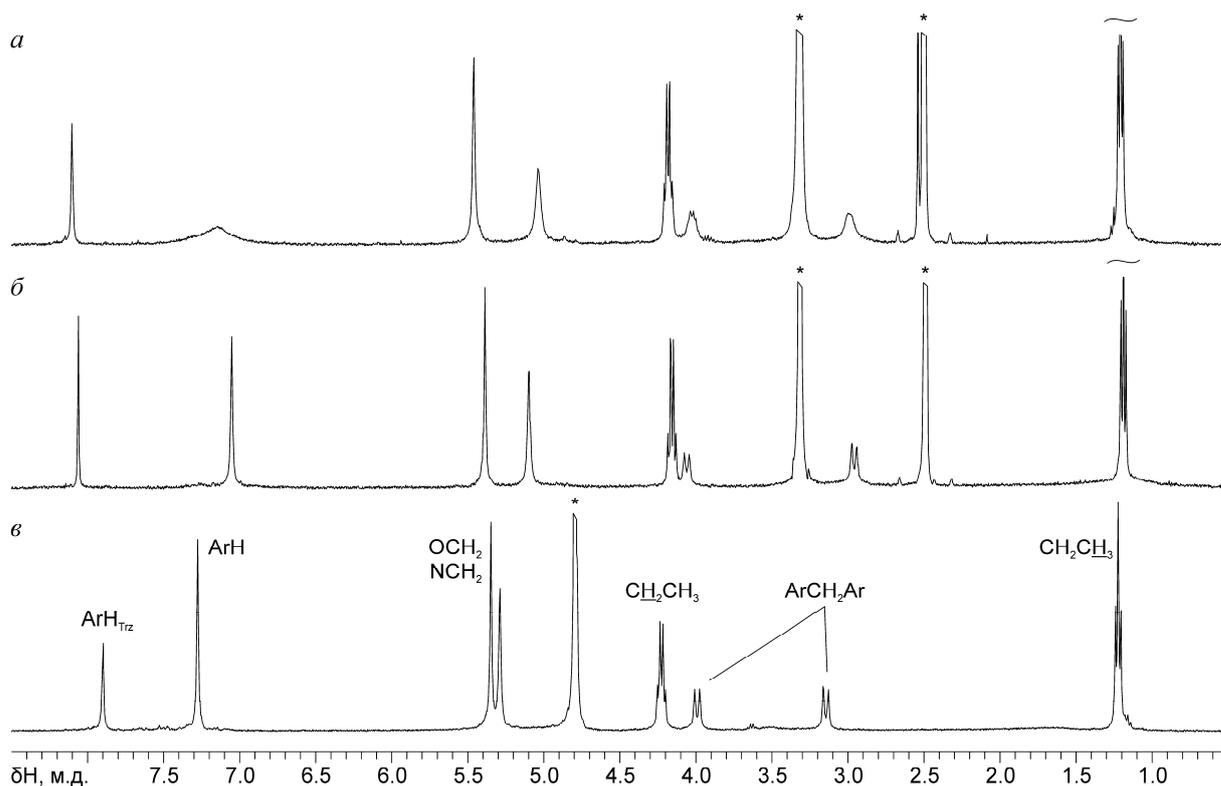


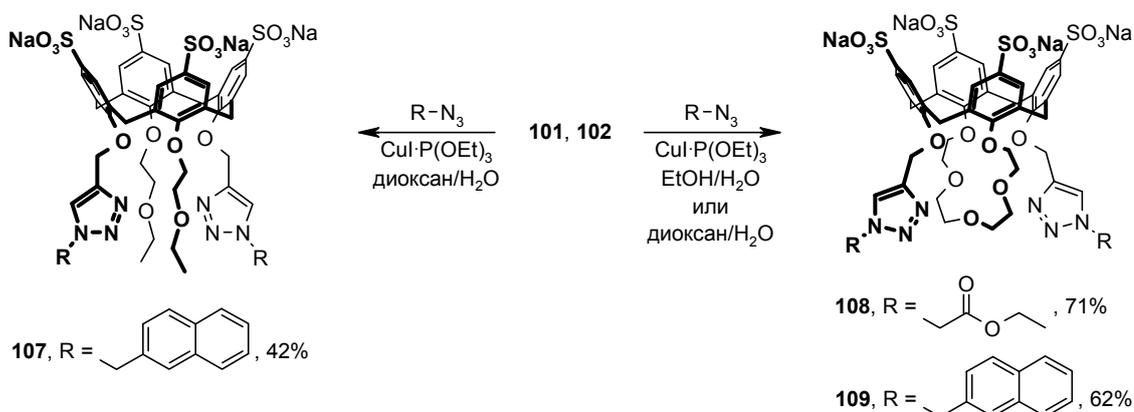
Рис. 23. Спектры ЯМР ^1H образцов соединения **104** до (а, ДМСО- d_6) и после экстракционного удаления солей меди (б, ДМСО- d_6 ; в, D_2O); 400 МГц.

Экстракционный способ удаления солей меди использован также при выделении соединения **103**. Однако он оказался неприменим при очистке пептидокаликсарена **106** – растворимость этого амфифильного каликсарена в воде ниже растворимости в хлористом метиле. Для удаления солей меди в этом случае раствор образца в хлористом метиле промывали водным раствором тиосульфата натрия. Трудность разделения фаз, вероятно, и объясняет низкий выход каликсарена **106** – данные спектра ЯМР ^1H образца, полученного непосредственно по окончании синтеза, свидетельствуют о полноте протекания реакции CuAAC между каликсареном **98** и пространственно затрудненным азидом **33**. Как и в случае других полученных в работе *N*-бензилированных пептидокаликсаренов, хорошо разрешенный спектр ЯМР ^1H очищенного соединения **106** был получен только при нагревании (ДМСО- d_6 , 75 °С).

Необходимо отметить также особенности спектров ЯМР ^1H флуоресцентного нафталинсодержащего каликсарена **105**. Спектр, зарегистрированный для раствора соединения **105** в $\text{DMCO-}d_6$, хорошо разрешен, что позволило охарактеризовать это соединение. Однако, сигналы в спектре ЯМР ^1H , полученном для раствора тетра(триазола) **105** в D_2O чрезвычайно уширены (до сотен Гц), что, вероятно, обусловлено гидрофобными взаимодействиями между нафталиновыми заместителями, приводящими к образованию супрамолекулярных агрегатов. Добавление CD_3OD не изменяет вид спектра, однако при добавлении CD_3CN (до 50 об. %) в спектре ЯМР ^1H проявляются сигналы, отвечающие структуре каликсарена **105**.

n-Сульфокаликсарены **101** и **102**, содержащие на нижнем ободе только две пропаргильные группы, вводили в реакции CuAAC в аналогичных условиях и получали соответствующие водорастворимые бис(триазолы) **107–109** (схема 41). Для удаления солей меди использовали как способ, основанный на обращенно-фазовой хроматографии (для соединений **107** и **109**), так и экстракцию с использованием каликсарена **70** (для соединения **108**).

Схема 41



Синтезированные в работе *n*-сульфокаликсарены охарактеризованы спектрами ЯМР и масс-спектрами. Однако эти методы не позволяют обнаруживать в образцах соединений примеси неорганических солей, использованных или образовавшихся при синтезах и очистке *n*-сульфокаликсаренов. В связи с этим, для некоторых полученных в работе водорастворимых соединений, способы выделения которых не включали обращенно-фазовую хроматографию, были оценены массовые доли натрия, серы и меди методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (табл. 5). Как видно из полученных данных, использованные способы очистки *n*-сульфокаликсаренов как на стадиях их получения в реакциях сульфирования, так и при дальнейших превращениях, позволяют эффективно удалять примеси неорганических солей.

Таблица 5

Массовая доля элементов (Na, S, Cu) в образцах некоторых полученных *n*-сульфокаликсаренов

Каликсарен	Найдено, %			Вычислено, %	
	Na	S	Cu	Na	S
94	8.1	10.4		8.1	11.3
98	8.2	13.7		9.3	13.0
100	18.7	14.8		9.3	12.9
102	16.4	15.1		8.6	12.0
104	5.0	8.3	0.16	6.1	8.5
108	14.9	13.9	0.03	6.9	9.7

Исключение составляют синтезы с участием каликс[4]краун-5-эфиров – в образцах соединений **100**, **102** и **108** обнаружено существенное превышение содержания Na, возможной причиной которого является известная способность тетраэтиленгликолевого фрагмента в каликс[4]краун-5-эфирах образовывать прочные комплексы с ионами Na⁺. Тем не менее, с учетом того, что относительное повышенное содержание Na мало изменяется в ходе химических превращений *n*-сульфокаликс[4]краун-5-эфира **100**, корректировка выходов в этих реакциях не требуется.

Низкое содержание Cu в образцах триазолсодержащих *n*-сульфокаликс[4]аренов **104** и **108** свидетельствует об эффективности предложенного в работе экстракционного способа очистки этих соединений от солей меди – в том случае, если бы все ионы меди, введенные в реакции в виде CuI·P(OEt)₃, оказались бы связаны каликсаренами **104** и **108** в одноядерные комплексы, содержание Cu в образцах составляло бы 2–4%.

Сравнение двух изученных в работе методов получения растворимых в воде триазолсодержащих *n*-сульфокаликсаренов свидетельствует о предпочтительности второго подхода, включающего синтез пропаргилированных *n*-сульфокаликсаренов и их последующее введение в реакции CuAAC с различными азидами: полученные впервые в настоящей работе триазольные производные уже значительно расширяют спектр доступных функционально замещенных по нижнему ободу *n*-сульфокаликсаренов. Ограничения этого синтетического подхода позволяют получать либо соединения с четырьмя одинаковыми триазольными заместителями на нижнем ободу, либо производные, в которых на нижнем ободу, наряду с триазольными, присутствуют лишь устойчивые в условиях сульфирования группы. Тем не менее, возможность использования на стадиях CuAAC азидов самого разного строения компенсирует указанные ограничения и позволяет рассматривать разработанный метод получения функционализированных *n*-сульфокаликсаренов как универсальный.

3.5 Рецепторные свойства триазолсодержащих каликсаренов

Как отмечено в Обзоре литературы, рецепторная активность каликсаренов, в которых ионофорный сайт сформирован триазольными группами, исследована для очень ограниченного круга производных – в большинстве случаев для каликсареновых бис(триазолов), содержащих на нижнем ободе свободные гидроксильные группы. В настоящей работе ионофорная активность ряда полученных триазолсодержащих каликсаренов исследована в отношении ионов некоторых переходных металлов и свинца.

3.5.1 Исследование рецепторной активности каликсареновых бис- и тетра(триазолов)

Для исследования способности двух и четырех триазольных фрагментов, предорганизованных на единой платформе, связывать катионы металлов были выбраны полностью алкилированные по нижнему ободу каликсарены **44–46**, **73** и **74**, содержащие флуоресцентные 2-метилнафталиновые, 1-метилпиреновые и 1-пиреновые заместители, которые не обладают собственной ионофорной активностью (рис. 24).

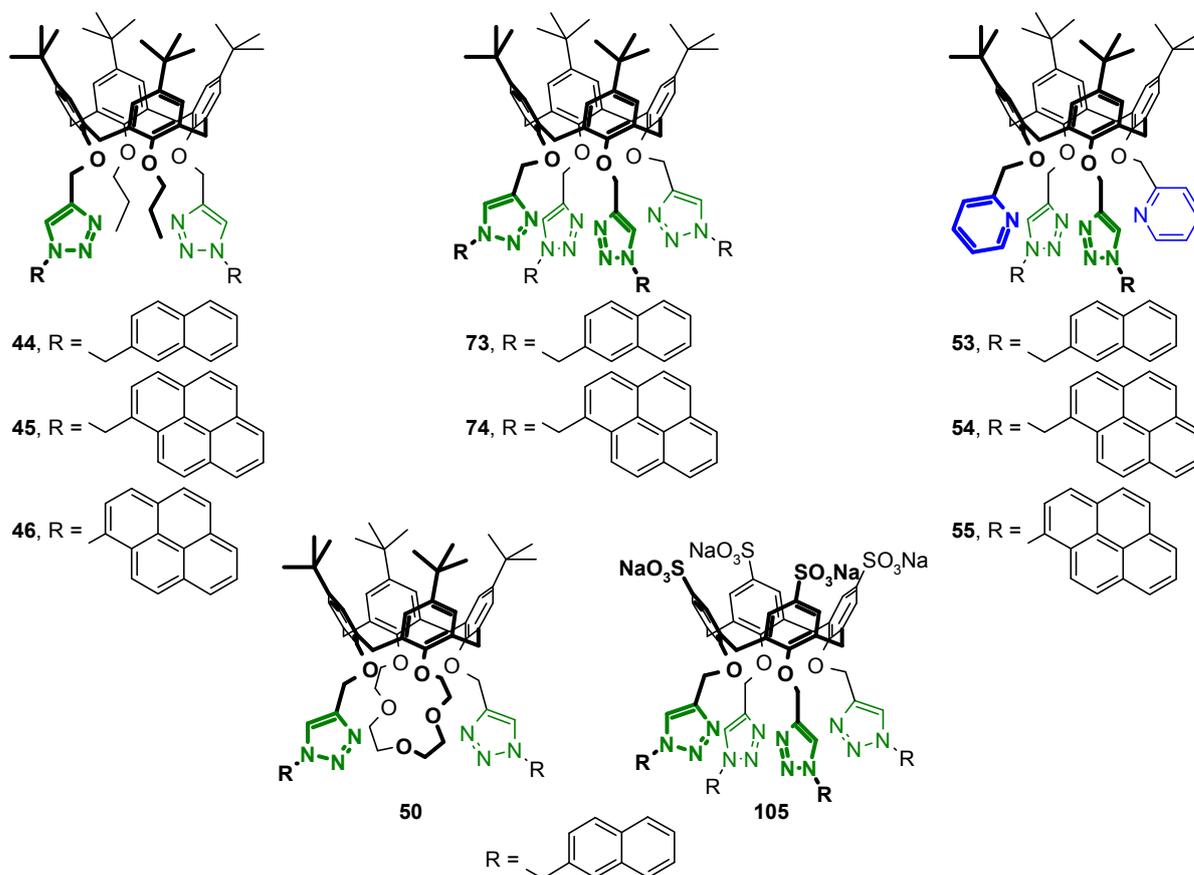


Рис. 24. Флуоресцентные триазолсодержащие каликсарены, изученные при связывании катионов.

Кроме того, исследованы свойства флуоресцентных каликсаренов **53–55** с гибридными сайтами связывания, образованными двумя триазольными группами и дополнительными рецепторными фрагментами – α -пиколильными заместителями на нижнем ободе. Каликсарен **50**, в котором краун-5-эфирный фрагмент (слишком маленький и «жесткий» для участия в связывании катионов переходных металлов и свинца) пространственно разделяет две триазольные группы на нижнем ободе, также изучен при взаимодействии с некоторыми ионами.

Среди синтезированных в работе водорастворимых соединений ионофорная активность исследована только для флуоресцентного *n*-сульфокаликс[4]арена **105**, содержащего четыре триазольные группы на нижнем ободе.

Исследования проводили методом флуориметрического титрования, в качестве источников ионов использовали $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Возбуждение флуоресценции молекул, содержащих фрагменты нафталина, проводили при 280 нм, пирена – при 343 нм. Характерные изменения в спектрах флуоресценции при титровании представлены на рис. 25. Для интерпретации результатов титрований использовали методы нелинейного регрессионного анализа, при этом моделировали равновесные смеси, содержащие свободные лиганды и комплексы составов 1:1, 1:2 и 2:1 (лиганд:металл) в различных сочетаниях. Полученные значения констант устойчивости комплексов представлены в табл. 6–8.

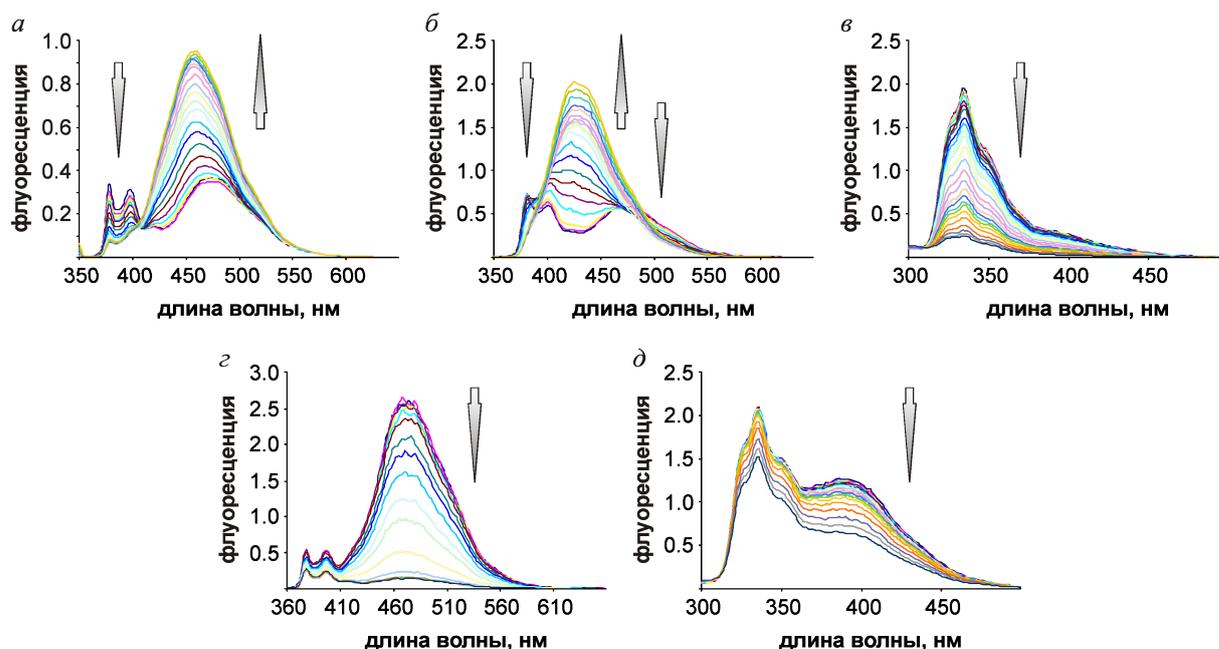


Рис. 25. Примеры изменений в спектрах флуоресценции каликсаренов при титровании: **45**+ Cd^{2+} (а), **55**+ Zn^{2+} (б), **73**+ Co^{2+} (в), **74**+ Cr^{3+} (г), **105**+ Ag^+ (д).

Таблица 6

Константы устойчивости ($\log\beta$) и состав (лиганд:металл) катионных комплексов каликсаренов **44–46**, **73**, **74**; ацетонитрил/хлороформ (4:1) – для соединений **44–46**, ацетонитрил – для соединений **73**, **74**; флуориметрическое титрование, $c(L) 1 \times 10^{-5}$ М, 25 °С

Катион	Каликсарен				
	44	45	46	73	74
Cr ³⁺	6.5±0.1 (1:1)	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	7.4±0.3 (1:1)
Mn ²⁺	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a</i>	5.9±0.3 (1:1) 10.4±0.3 (1:2)	
Fe ²⁺	7.9±0.1 (1:2)	8.3±0.1 (1:2)	<i>a</i>	11.9±0.3 (2:1) 5.9±0.2 (1:1) 10.4±0.2 (1:2)	
Co ²⁺	5.7±0.3 (1:1) 9.8±0.3 (1:2)	<i>a</i>	<i>b</i>	6.6±0.2 (1:1) 11.5±0.2 (1:2)	
Ni ²⁺	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	11.2±0.4 (2:1) 6.0±0.2 (1:1) 10.7±0.4 (1:2)	
Cu ²⁺	5.1±0.1 (1:1) 9.9±0.1 (1:2)	<i>a</i>	4.2±0.1 (1:1)	6.6±0.1 (1:1)	<i>a</i>
Zn ²⁺	4.4±0.1 (1:1)	<i>b</i>	3.6±0.1 (1:1) 6.0±0.2 (1:2)	7.7±0.2 (1:1) 13.3±0.3 (1:2)	
Ag ⁺	<i>b</i>	6.4±0.2 (1:1) 10.1±0.2 (1:2)	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>a</i>
Cd ²⁺	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>a</i>
Pb ²⁺	4.9±0.1 (1:1)	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

a – изменения в спектрах флуоресценции значительны, однако рассчитать величины констант устойчивости комплексов в рамках какой-либо модели комплексообразования не удалось; *b* – малые изменения в спектрах флуоресценции при добавлении солей не позволили определить состав комплексов и величины констант устойчивости.

Добавление солей Cr³⁺, Mn³⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ и Pb²⁺ к растворам каликсаренов **44–46**, **73**, **74** приводило к тушению флуоресценции лигандов (например, рис. 25*в,г*). Взаимодействие этих каликсаренов с перхлоратами цинка, серебра и кадмия сопровождалось более сложными изменениями в спектрах – ростом интенсивности флуоресценции без или с появлением новой полосы (аналогично рис. 25*б*) или изменением соотношения эксимерной/мономерной эмиссии (для пиреновых производных, рис. 25*а*); при добавлении соли Zn²⁺ к раствору каликсарена **73** происходило тушение флуоресценции нафталиновых фрагментов. В некоторых случаях малые изменения в спектрах флуоресценции не позволили установить факты образования комплексов. Но и при значительных изменениях в спектрах флуоресценции константы устойчивости и состав комплексов удалось определить не для всех пар каликсарен/катион (табл. 6).

Результаты титрования свидетельствуют о высокой активности каликсареновых бис- и тетра(триазолов) **44–46**, **73**, **74** при связывании катионов переходных металлов и свинца. Однако полученные данные не позволяют сделать вывод о строении комплексов: во многих случаях анализ результатов титрований выявил образование не только одноядерных, но также двуядерных комплексов и более сложных супрамолекулярных агрегатов (вероятно, именно образование сложных смесей комплексов разного состава не позволило интерпретировать результаты многих экспериментов). Тем не менее, результаты титрований позволяют сделать вывод о том, что увеличение числа триазольных фрагментов на нижнем ободе каликс[4]аренов способствует расширению их ионофорной активности (рост констант устойчивости одноядерных комплексов с Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} ; появление комплексов состава 2:1 (лиганд:металл) в смесях с солями Fe^{2+} и Ni^{2+}). Вероятно, в одноядерных комплексах с каликсаренами **44–46**, **73**, **74** катион располагается внутри рецепторного сайта, сформированного двумя или четырьмя триазольными группами. Об этом свидетельствуют следующие косвенные данные: увеличение размеров флуоресцентных заместителей в триазольных фрагментах снижает доступность олиготриазольных сайтов, что приводит к обнаруженному в нескольких случаях уменьшению констант устойчивости одноядерных комплексов; при добавлении солей Co^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ и Cd^{2+} к раствору соединения **50**, в котором триазольные группы не могут образовать единый сайт связывания катиона, значимые изменения в спектрах флуоресценции зафиксированы не были, в отличие от спектров бис(триазолов) **44–46**.

Сравнение спектров ЯМР ^1H каликсарена **70** – аналога флуоресцентных рецепторов **73** и **74** – и его эквимольных смесей с перхлоратами серебра, цинка и свинца, подтверждает образование катионных комплексов *n*-трет-бутилкаликс[4]аренами с четырьмя триазольными группами на нижнем ободе (рис. 26). Об этом свидетельствуют значительные изменения положений сигналов в спектрах ЯМР при добавлении солей. В частности, сигналы триазольных протонов в спектрах оказываются смещенными в слабое поле при добавлении солей Zn^{2+} и Pb^{2+} , и в сильное – при добавлении перхлората серебра. Кроме того, значительные смещения не только сигналов заместителей на нижнем ободе каликсарена, но также сигналов протонов ароматических фрагментов каликсаренового макроцикла и связывающих их метиленовых групп указывают на структурные изменения в молекулах тетра(триазолов) при связывании катионов и, как следствие, на *эндо*-строение комплексов. Тем не менее, данные спектров ЯМР также не позволяют установить строение катионных комплексов изученных бис- и тетра(триазолов) без привлечения результатов квантово-химического моделирования и рентгеноструктурных исследований.

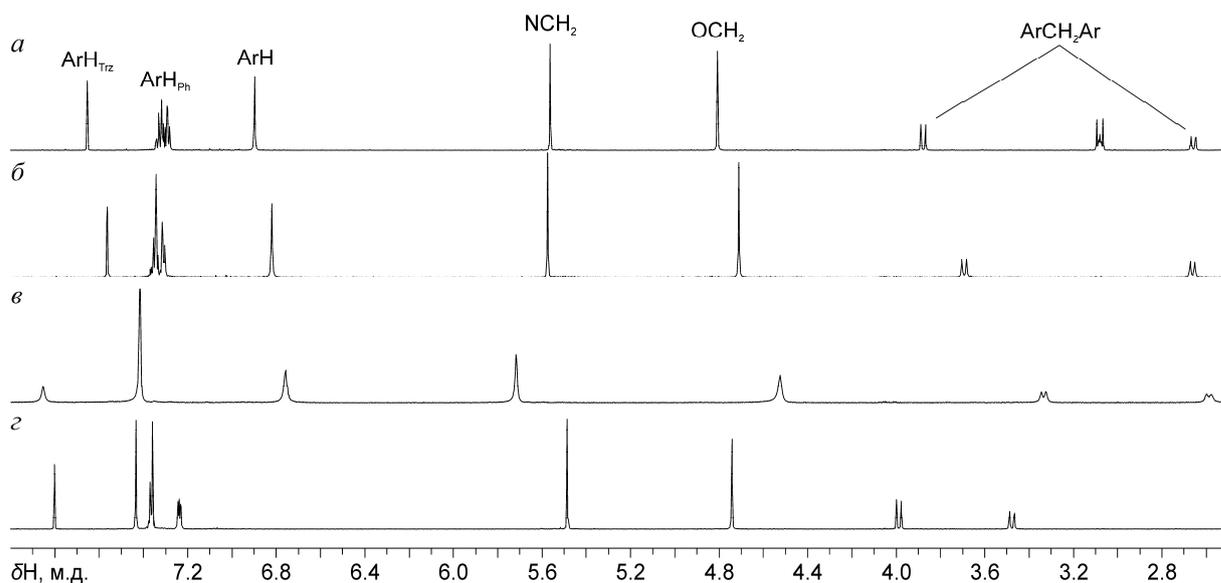


Рис. 26. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (CD_3CN , 600 МГц) эквимольных смесей тетра(триазола) **70** с перхлоратами $n\text{Bu}_4\text{N}^+$ (*a*), Ag^+ (*б*), Zn^{2+} (*в*) и Pb^{2+} (*г*).

Результаты исследования ионофорной активности каликсаренов **53–55**, содержащих гибридные триазольные/пиридиновые рецепторные сайты, представлены в табл. 7.

Таблица 7

Константы устойчивости ($\log\beta$) и состав (лиганд:металл) катионных комплексов каликсаренов **53–55**; ацетонитрил/хлороформ (4:1); флуориметрическое титрование, $c(\text{L}) 1 \times 10^{-5}$ М, 25 °С

Катион	Каликсарен		
	53	54	55
Cr^{3+}	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
Mn^{2+}	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
Fe^{2+}	6.0±0.1 (1:1)	5.5±0.1 (1:1)	<i>a</i>
Co^{2+}	6.0±0.1 (1:1) 9.3±0.2 (1:2)	<i>б</i>	<i>б</i>
Ni^{2+}	6.1±0.2 (1:1) 9.7±0.2 (1:2)	6.3±0.2 (1:1) 9.9±0.3 (1:2)	<i>a</i>
Cu^{2+}	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
Zn^{2+}	6.2±0.1 (1:1)	6.1±0.1 (1:1) 9.2±0.2 (1:2)	6.4±0.2 (1:1) 10.1±0.2 (1:2)
Ag^+	4.8±0.1 (1:1) 6.6±0.2 (1:2)	<i>б</i>	<i>a</i>
Cd^{2+}	<i>a</i>	<i>б</i>	5.4±0.2 (1:1) 9.3±0.3 (1:2)
Pb^{2+}	6.3±0.1 (1:1)	<i>a</i>	<i>a</i>

a – изменения в спектрах флуоресценции значительны, однако рассчитать величины констант устойчивости комплексов в рамках какой-либо модели комплексообразования не удалось; *б* – малые изменения в спектрах флуоресценции при добавлении солей не позволили определить состав комплексов и величины констант устойчивости.

Общие направления изменений спектров флуоресценции соединений **53–55** при добавлении солей аналогичны обнаруженным для каликсаренов **44–46**. Это свидетельствует об участии триазольных фрагментов, содержащих сигнальные заместители, в связывании катионов и в случае гибридных триазол/пиридинсодержащих каликсаренов. При этом сравнение величин констант устойчивости комплексов соединений **44–46** и **53–55** (для комплексов одного состава) указывает на большой положительный вклад пиридиновых фрагментов в стабилизацию, по крайней мере, катионов Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Pb^{2+} .

Флуориметрические исследования рецепторной активности водорастворимого лиганда **105** проводили в водно-ацетонитрильных растворах. Присутствие ацетонитрила необходимо для подавления нежелательной агрегации молекул каликсарена **105**, затруднившей интерпретацию спектров ЯМР этого соединения в чистой D_2O (см. разд. 3.4.3). Необходимо отметить, что гидрофобные взаимодействия между нафталиновыми фрагментами могут сохраняться и в этой смеси растворителей – в спектре флуоресценции свободного лиганда **105** присутствует интенсивная полоса эксимерной эмиссии, почти не наблюдаемая в ацетонитрильных растворах соединений **44** и **53** (рис. 25в и 25д).

Результаты исследований рецепторной активности соединения **105** представлены в табл. 8. Для того чтобы исключить влияние солевых эффектов, все титрования проводили в присутствии большого избытка перхлората тетра(*n*-бутил)аммония.

Таблица 8
Константы устойчивости ($\log\beta$) и состав (лиганд:металл) катионных комплексов каликсарена **105**; вода/ацетонитрил (1:1), 0.02 М $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$; флуориметрическое титрование, $c(\text{L}) \times 10^{-5}$ М, 25 °С

Катион					
Co^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}	Ag^+	Pb^{2+}
<i>a</i>	<i>a</i>	5.1±0.2 (1:1) 9.7±0.1 (1:2)	<i>a</i>	4.4±0.3 (1:1) 8.3±0.2 (1:2)	<i>a</i>

a – малые изменения в спектрах флуоресценции при добавлении солей не позволили определить состав комплексов и величины констант устойчивости.

В отличие от триазольных производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, при добавлении солей Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ и Pb^{2+} к водно-ацетонитрильному раствору соединения **105** значительные изменения в спектрах флуоресценции (тушение) наблюдали только для перхлоратов меди(II) и серебра (рис. 25д). Сравнение спектров ЯМР ^1H лиганда **105** и его эквимольных смесей с перхлоратами серебра, цинка и свинца согласуется с данными флуориметрического титрования – существенные изменения положений сигналов и их уширение обнаружено только в смеси **105**/ Ag^+ (рис. 27).

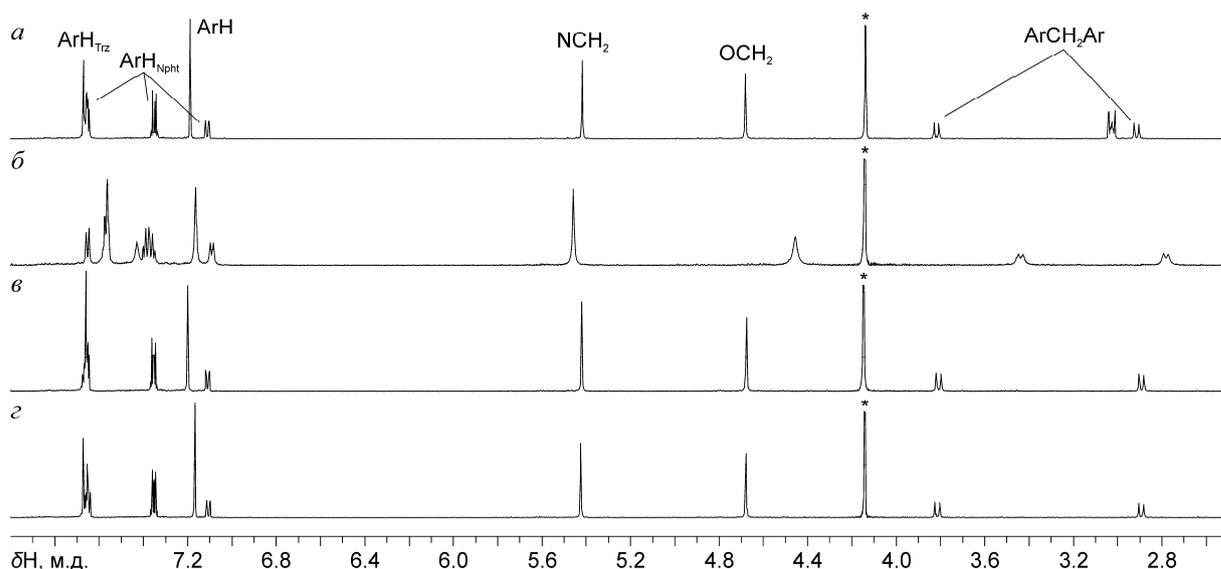


Рис. 27. Фрагменты спектров ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (1:1), 600 МГц) эквимольных смесей тетра(триазола) **105** с перхлоратами $n\text{Bu}_4\text{N}^+$ (а), Ag^+ (б), Zn^{2+} (в) и Pb^{2+} (г).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследованные каликсареновые лиганды способны образовывать комплексы с ионами переходных металлов и свинца. При этом наибольший вклад в стабилизацию катионов вносят именно триазольные фрагменты соединений.

3.5.2 Свойства триазолсодержащих гетеродитопных рецепторов

В молекулах синтезированных в работе каликсаренов **80–82** (рис. 28) полифункциональные заместители содержат два разных сайта связывания катионов. Две, три и четыре триазольные группы на нижнем ободе образуют ионофорные сайты первого типа, в то время как предорганизованные карбонильные группы пептидных заместителей формируют сайты связывания второго типа. Различная природа этих сайтов позволяет рассматривать соединения **80–82** как гетеродитопные рецепторы. В отличие от изученных выше каликсаренов, соединения **80–82** не содержат сигнальные флуоресцентные группы, поэтому способность этих рецепторных молекул связывать катионы исследовали методом УФ-спектрофотометрического титрования. Для сравнения исследовали также каликсарены **39**, **68** и **71**, содержащие вместо пептидных фрагментов сложноэфирные группы (рис. 28). Титрование перхлоратами железа(II), серебра и кадмия сопровождалось значительными изменениями в спектрах поглощения, однако определить состав комплексов и величины констант устойчивости в этих случаях не удалось. При титровании солями Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Pb^{2+} изменения в спектрах поглощения имели различный характер. Найденные величины констант устойчивости одноядерных катионных комплексов каликсаренов **80–82**, **39**, **68** и **71** представлены в табл. 9.

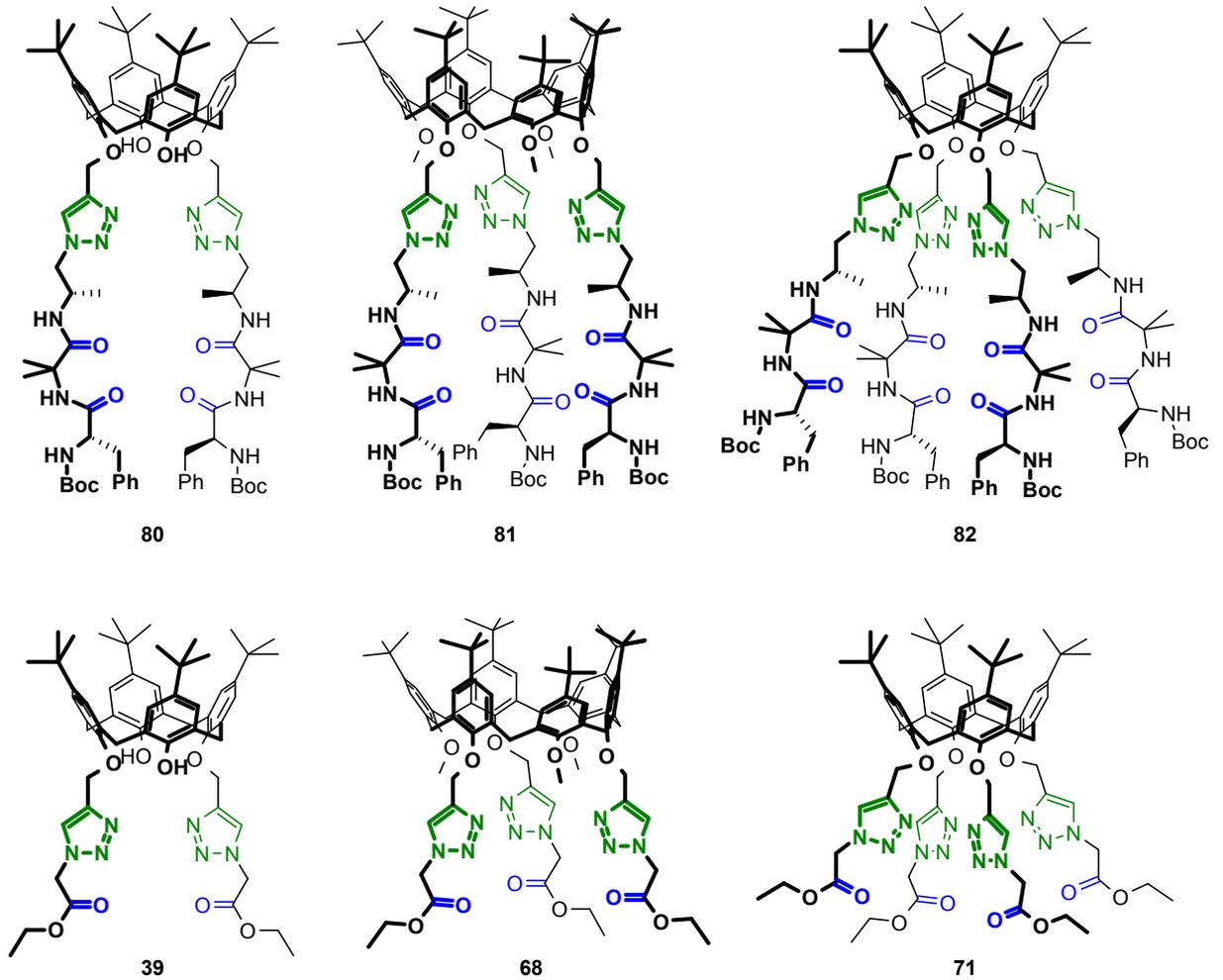


Рис. 28. Триазолсодержащие гетеродитопные рецепторы и модельные соединения, изученные при связывании катионов.

Таблица 9
Константы устойчивости ($\log\beta$) одноядерных комплексов каликсаренов 80–82, 39, 68 и 71; ацетонитрил/хлороформ (4:1); УФ-спектрофотометрическое титрование, $c(L)$ $2\text{--}5 \times 10^{-5}$ М, 25 °С

Катион	Каликсарен					
	80	81	82	39	68	71
Cu^{2+}	4.5 ± 0.1	5.6 ± 0.2	5.7 ± 0.2	4.2 ± 0.1	5.2 ± 0.1	6.4 ± 0.1
Zn^{2+}	4.7 ± 0.1	5.3 ± 0.1	<i>a</i>	<i>б</i>	<i>в</i>	<i>в</i>
Ni^{2+}	<i>б</i>	4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.1	<i>в</i>	<i>в</i>	<i>в</i>
Pb^{2+}	4.9 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.9 ± 0.1	<i>в</i>	<i>б</i>	<i>б</i>
Ca^{2+}	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>в</i>	<i>в</i>	6.3 ± 0.3
Mg^{2+}	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>в</i>	<i>в</i>	<i>в</i>

a – рассчитать величины констант устойчивости удалось только для многоядерных комплексов и их смесей с одноядерными; *б* – изменения в спектрах поглощения значительны, однако рассчитать величины констант устойчивости комплексов в рамках какой-либо модели комплексообразования не удалось; *в* – малые изменения в спектрах поглощения при добавлении солей не позволили определить состав комплексов и величины констант устойчивости.

В связи с тем, что для всех трех рецепторов **80–82** константы устойчивости удалось определить только для одноядерных медных и свинцовых комплексов, дальнейшие исследования рецепторной активности соединений **80–82** проводили в отношении только этих двух катионов.

Данные, представленные в табл. 9, свидетельствуют об увеличении эффективности связывания Cu^{2+} в ряду модельных каликсаренов **39**, **68**, **71**. Аналогичная зависимость наблюдается и для медных комплексов гетеродитопных рецепторов **80–82**. Напротив, при связывании ионов Pb^{2+} константы устойчивости комплексов для всех трех каликсаренов **80–82** различаются незначительно. Такие закономерности могут являться следствием участия разных ионофорных сайтов каликсаренов **80–82** в связывании ионов Cu^{2+} и Pb^{2+} . Так, если допустить, что связывание иона Cu^{2+} происходит вблизи нижнего обода каликсаренового макроцикла, то количество триазольных гетероциклов должно оказывать значительное влияние на эффективность комплексообразования. С другой стороны, поскольку каждый пептидный фрагмент в каликсаренах **80–82** содержит по крайней мере два амидных атома кислорода, то уже двух таких фрагментов достаточно для того, чтобы создать координационное окружение для ионов Pb^{2+} . В таком случае эффективность связывания ионов Pb^{2+} соединениями **80–82** должна быть сравнимой, что и наблюдается в эксперименте.

Для получения независимого подтверждения этим предположениям были зарегистрированы спектры ЯМР ^1H эквимольных смесей каликсаренов **80–82**, **39**, **68** и **71** с перхлоратами металлов. В спектрах смесей модельных каликсаренов **39**, **68** и **71** с перхлоратами Ag^+ и Zn^{2+} (использованы вместо соли парамагнитного Cu^{2+}) наблюдали значительные смещения сигналов триазольных протонов и небольшие смещения сигналов этильных групп, что хорошо согласуется с полученными в разд. 3.5.1 данными о способности олиготриазольных рецепторных сайтов каликсаренов связывать ионы переходных металлов. Результаты аналогичных исследований соединений **80–82** не позволяют сделать столь же однозначный вывод о локализации ионов переходных металлов в триазольных рецепторных сайтах этих каликсаренов – при комплексообразовании в спектрах ЯМР ^1H наблюдали значительные смещения сигналов как триазольных протонов, так и протонов каликсареновой платформы и пептидных заместителей, что обусловлено общими изменениями структур каликсаренов **80–82** с тесно расположенными объемными группами при образовании комплексов.

При добавлении соли Pb^{2+} к растворам каликсареновых гетеродитопных рецепторов, содержащих различное число триазольных/пептидных заместителей, и модельных соединений наблюдали более сложные закономерности (рис. 29–31).

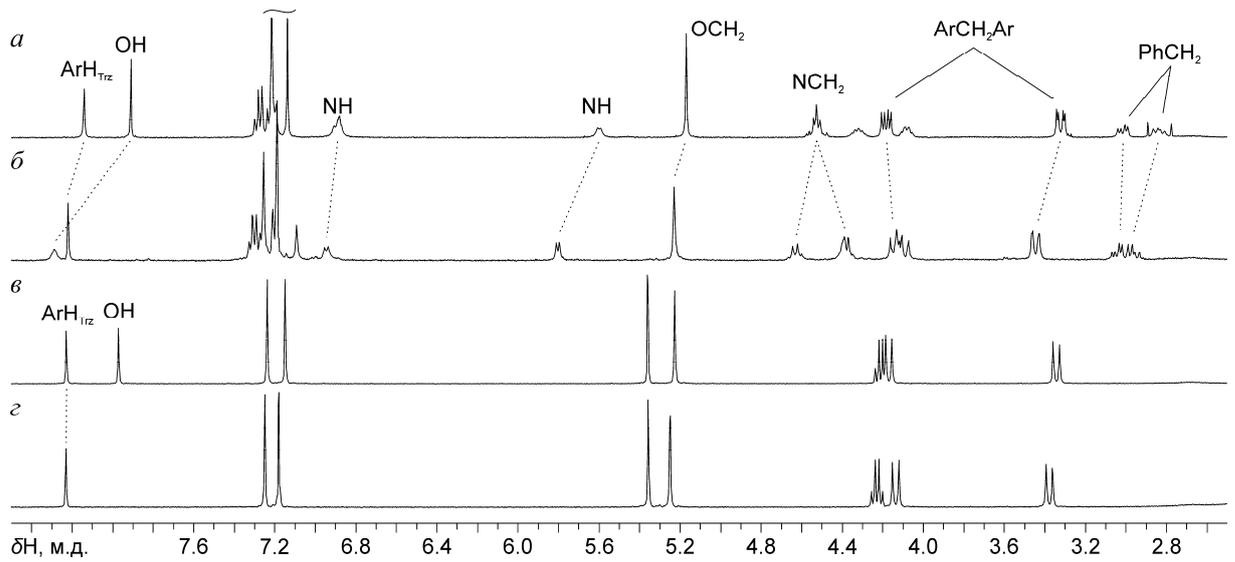


Рис. 29. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц) соединения **80** (а), эквимолярной смеси **80**/ Pb^{2+} (б), соединения **39** (в) и эквимолярной смеси **39**/ Pb^{2+} (г).

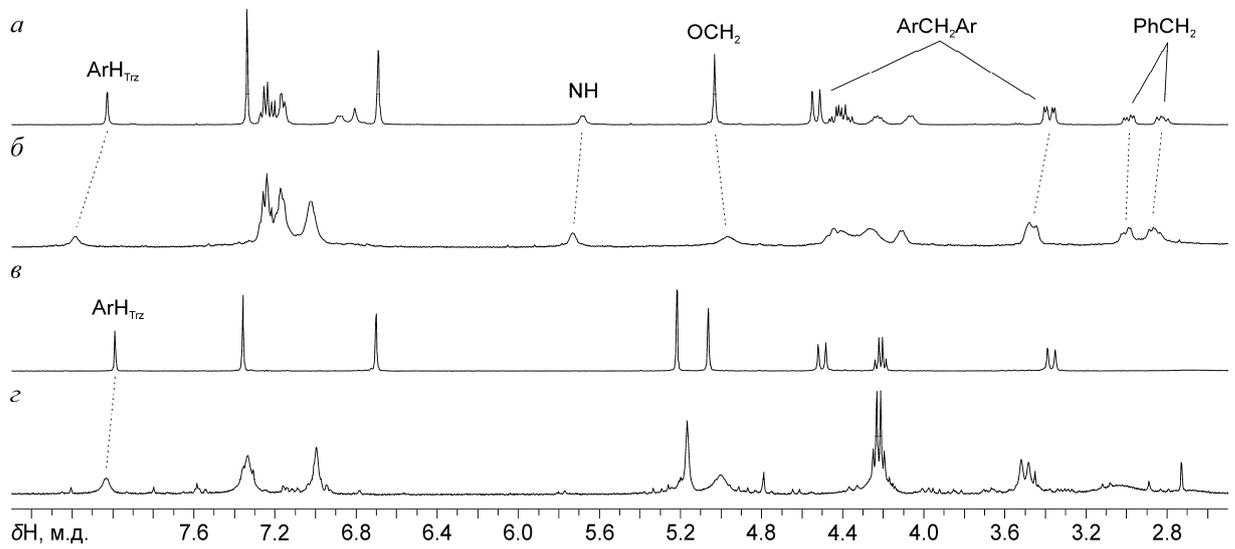


Рис. 30. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц) соединения **81** (а), эквимолярной смеси **81**/ Pb^{2+} (б), соединения **68** (в) и эквимолярной смеси **68**/ Pb^{2+} (г).

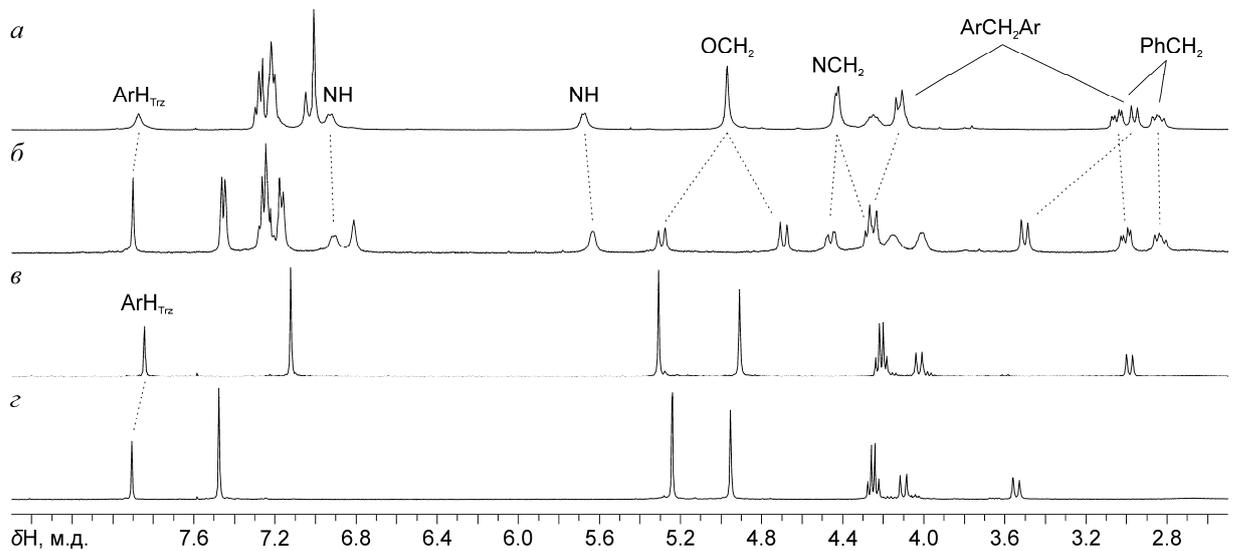


Рис. 31. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц) соединения **82** (а), эквимолярной смеси **82**/ Pb^{2+} (б), соединения **71** (в) и эквимолярной смеси **71**/ Pb^{2+} (г).

Так, в случае дитопного рецептора **81**, содержащего три пептидных фрагмента, при добавлении соли свинца сигналы протонов в спектрах ЯМР не только смещались, но и становились уширенными (рис. 30б), а для модельного сложноэфирного производного **68** смещение/уширение сигналов сопровождалось также появлением новых сигналов низкой интенсивности (рис. 30г). Предположительно, дополнительные сигналы могут принадлежать другим конформационным изомерам комплекса **68**·Pb²⁺. Однако, если бы связывание ионов Pb²⁺ соединениями **68** и **81** происходило при участии трех триазольных групп, то каликсарен в комплексе находился бы в конформации *конус*, и сигналы в спектре ЯМР ¹H были бы узкими. Следовательно, наблюдаемое уширение сигналов в спектрах может свидетельствовать о том, что стабилизация катиона Pb²⁺ в соединениях **68** и **81** происходит при участии атомов кислорода сложноэфирных/амидных групп, а не триазольных атомов азота.

Данные спектров ЯМР для свинцовых комплексов каликс[4]аренов **80**, **82**, **39**, **71** также позволяют установить, какие части полифункциональных молекул ответственны за связывание катиона. Так, сигналы в спектре ЯМР ¹H модельного бис(триазола) **39** мало изменялись при добавлении Pb²⁺ (рис. 29в,г). Это свидетельствует о низкой способности каликсарена связывать ионы свинца, с учетом того, что и при титровании наблюдали малые изменения в спектрах поглощения. Напротив, при добавлении перхлората свинца к дитопному рецептору **80** (рис. 29а,б), а также к тетра(триазолам) **82** и **71** (рис. 31), в спектрах ЯМР ¹H наблюдали существенные изменения положений и расщепление сигналов протонов всех фрагментов молекул, за исключением триазольных групп, сигналы протонов которых оказались лишь немного смещенными в слабое поле во всех случаях. Кроме того, смещение и расщепление сигналов в спектрах значительно сильнее выражено для тетра(триазола) **82**, чем для бис(триазола) **80**, что свидетельствует о более существенной пространственной реорганизации пептидных заместителей при связывании иона Pb²⁺ каликсареном **82**. Стоит отметить, что четыре сложноэфирные группы каликсарена **71** также могут создавать эффективное окружение для иона Pb²⁺ – добавление соли изменяло спектр ЯМР ¹H этого соединения в значительно большей степени, чем спектр каликсарена **39**. Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что наибольший вклад в связывание катионов Pb²⁺ дитопными рецепторами **80–82** и их сложноэфирными аналогами **39**, **68**, **71** вносят функциональные заместители в триазольных фрагментах, а не атомы азота самих гетероциклов.

Наличие от четырех до восьми асимметрических атомов углерода в оптически чистых каликсаренах **80–82** позволило использовать спектроскопию кругового дихроизма (КД) для более детального изучения комплексов этих соединений с Cu²⁺ и Pb²⁺ (рис. 32).

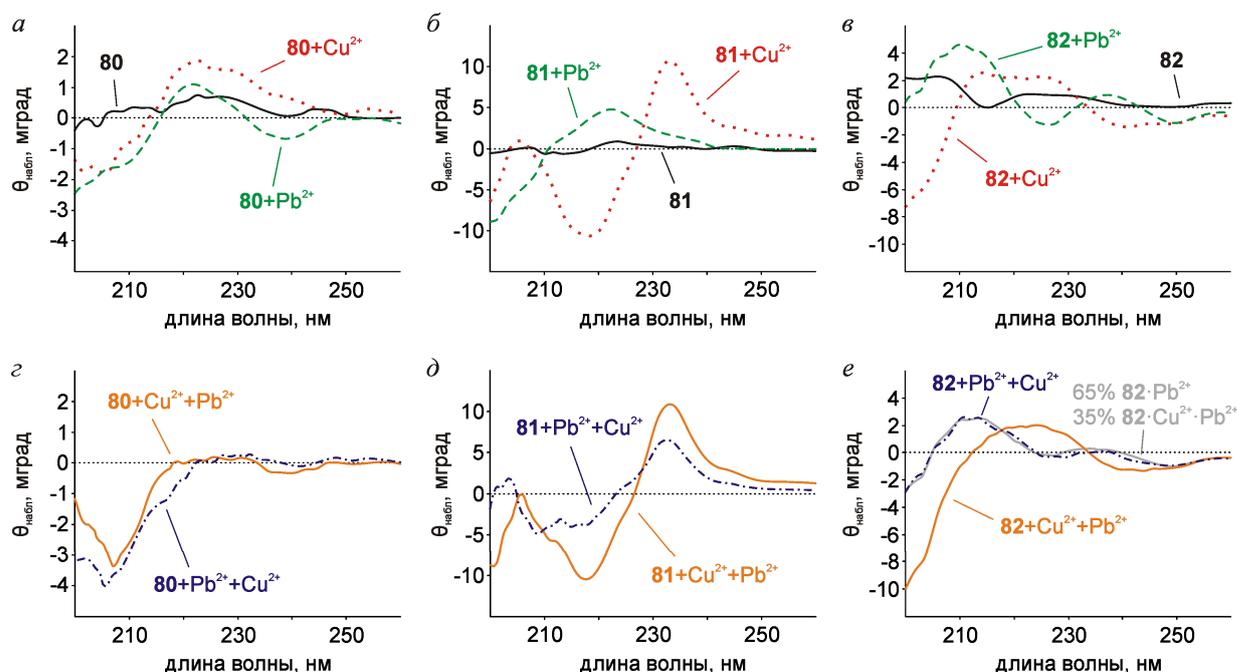


Рис. 32. Спектры кругового дихроизма (ацетонитрил, $c(L) 1 \times 10^{-4}$ М, 25 °С) свободных рецепторов **80–82**, их бинарных эквимольных смесей с перхлоратами Cu^{2+} и Pb^{2+} (а–в) и тройных эквимольных смесей (г–е).

Спектры КД каликсаренов **80–82** (рис. 32а–в, сплошные черные линии) имеют сопоставимые формы в диапазоне длин волн поглощения амидных связей (200–260 нм) и свидетельствуют о невысокой оптической активности соединений. Добавление 1 экв перхлоратов Cu^{2+} или Pb^{2+} резко изменяло вид спектров КД (рис. 32а–в, красные и зеленые пунктирные линии). Так, в спектрах бис(триазола) **80** наблюдали хорошо заметное увеличение молярной эллиптичности при 222 нм, что свидетельствует о предорганизации гидрофильной полости лиганда при связывании катионов. В случае трис(триазола) **81** взаимодействие с Pb^{2+} приводило к еще более интенсивному росту полосы при 222 нм, в то время как добавление ионов Cu^{2+} сопровождалось тоже значительными, но совершенно другими изменениями в спектре КД (появлялась интенсивная положительная полоса при 232 нм и минимум при 217–220 нм). Такие изменения в спектрах КД указывают на существенную, но при этом различную реорганизацию структуры каликсарена **81** при образовании им комплексов с ионами Cu^{2+} и Pb^{2+} . Добавление ионов Pb^{2+} к тетра(триазолу) **82** приводило к росту интенсивности полосы при 210 нм, отражающему появление конформационных ограничений гидрофильных пептидных фрагментов; в спектре КД смеси **82**/ Cu^{2+} присутствуют две интенсивные положительные полосы при 225 и 212 нм, которые указывают на более значительные изменения структуры лиганда при образовании им медного комплекса.

Предполагаемое координационное окружение ионов в комплексах соединений **80–82** (рис. 33) моделировали с учетом полученных данных спектров ЯМР и КД (DFT BLYP/SVP^[215]/SDD,^[216, 217] пакет программ ORCA^[213]).

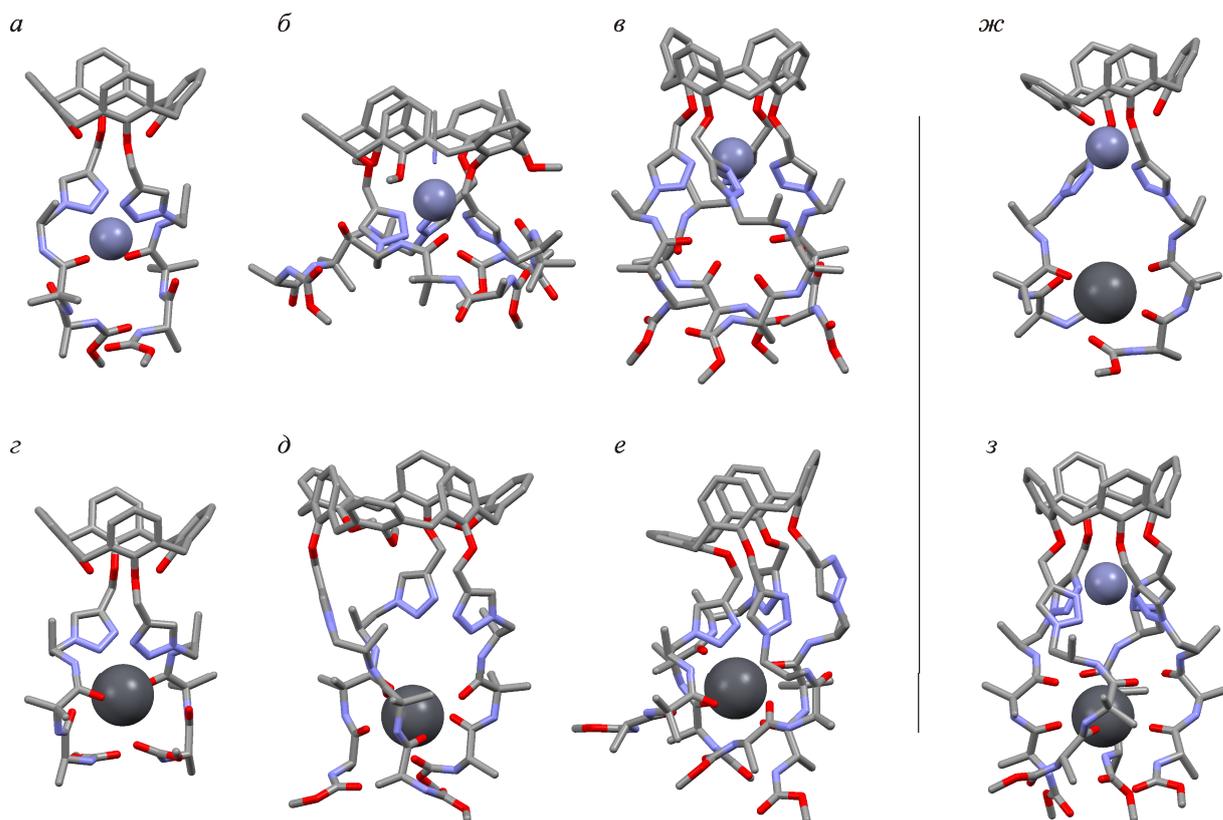


Рис. 33. Предполагаемое координационное окружение ионов в комплексах каликсаренов **80–82** с Zn^{2+} (*a–в*, для ускорения расчетов вместо Cu^{2+} использовали не имеющий неспаренных электронов Zn^{2+}), Pb^{2+} (*г–е*), и в двухядерных комплексах $80 \cdot Zn^{2+} \cdot Pb^{2+}$ (*ж*) и $82 \cdot Zn^{2+} \cdot Pb^{2+}$ (*з*).

При моделировании было установлено, что в комплексах каликсарена **80** (рис. 33*а,г*) триазольные гетероциклы и пептидные карбонильные группы необходимы для эффективной стабилизации как катиона переходного металла, так и Pb^{2+} . В результате, комплексы имеют близкое строение, и их спектры КД похожи. Каликсарены **81** и **82** содержат достаточное количество гетероциклических фрагментов и карбонильных групп, чтобы по-разному связывать ионы переходного металла и Pb^{2+} . Наиболее значительно структуры комплексов различаются в случае каликс[6]арена **81**, который должен существенно изменять конформацию макроцикла при связывании иона переходного металла в триазольном рецепторном сайте (рис. 33*б*), но не при связывании иона Pb^{2+} карбонильными группами (рис. 33*д*).

Сведения о способности каликсаренов **80–82** образовывать двухядерные комплексы были получены при изучении спектров КД тройных эквимольных смесей каликсаренов с перхлоратами меди и свинца (рис. 32*г–е*). Оказалось, что порядок прибавления этих солей к растворам каликсаренов может сильно изменять спектры КД тройных смесей. Так, спектры КД смесей $80/Cu^{2+}/Pb^{2+}$ и $80/Pb^{2+}/Cu^{2+}$ похожи (рис. 32*г*), но значительно отличаются как от спектра КД свободного лиганда, так и от спектров бинарных смесей $80/Cu^{2+}$ и $80/Pb^{2+}$. В частности, в спектрах КД этих тройных смесей присутствуют интенсивные минимумы при 208 нм. Это может свидетельствовать об образовании

соединением **80** двоядерного комплекса $\mathbf{80} \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$, структура которого не зависит от порядка прибавления солей.

Линии в спектрах КД тройных смесей $\mathbf{81}/\text{Cu}^{2+}/\text{Pb}^{2+}$ и $\mathbf{81}/\text{Pb}^{2+}/\text{Cu}^{2+}$ имеют совершенно разную форму (рис. 32д): в то время как прибавление соли Pb^{2+} не оказывало влияния на спектр КД бинарной смеси $\mathbf{81}/\text{Cu}^{2+}$, прибавление 1 экв соли Cu^{2+} к смеси $\mathbf{81}/\text{Pb}^{2+}$ дало спектр, который хорошо соответствует нормированной линейной комбинации спектров КД бинарных смесей $\mathbf{81}/\text{Cu}^{2+}$ (60%) и $\mathbf{81}/\text{Pb}^{2+}$ (40%). Вероятно, ион меди способен вытеснить ион свинца из комплекса $\mathbf{81} \cdot \text{Pb}^{2+}$, в то время как Pb^{2+} не в состоянии вытеснить Cu^{2+} из более прочного комплекса $\mathbf{81} \cdot \text{Cu}^{2+}$, а двоядерные комплексы при этом не образуются.

Спектр КД тройной смеси $\mathbf{82}/\text{Cu}^{2+}/\text{Pb}^{2+}$ напоминает спектр комплекса $\mathbf{82} \cdot \text{Cu}^{2+}$ в диапазоне длин волн 230–260 нм, но существенно отличается от него в коротковолновой области, где вместо двух полос при 225 и 212 нм присутствует только один максимум при 222 нм (рис. 32е, сплошная оранжевая линия). Как и в случае соединения **80**, появление новой полосы в спектре КД может свидетельствовать об образовании двоядерного комплекса $\mathbf{82} \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$. Спектр КД, полученный при обратном порядке прибавления солей к тетра(триазолу) **82** (рис. 32е, прерывистая синяя линия) не соответствует ни спектру комплекса $\mathbf{82} \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$, ни линейной комбинации спектров комплексов $\mathbf{82} \cdot \text{Cu}^{2+}$ и $\mathbf{82} \cdot \text{Pb}^{2+}$, но может быть аппроксимирован линейной комбинацией спектров КД комплексов $\mathbf{82} \cdot \text{Pb}^{2+}$ (65%) и $\mathbf{82} \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$ (35%) (показана серой сплошной линией на рис. 32е).

Предполагаемое координационное окружение ионов в двоядерном комплексе $\mathbf{80} \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$ (рис. 33ж) указывает на необходимость в существенных изменениях структуры лиганда при связывании второго иона – катион переходного металла оказывается смещенным к нижнему ободу каликсаренового макроцикла, а Pb^{2+} теряет координационные связи с триазольными гетероциклами (ср. рис. 33а, 33г и 33ж). Такие изменения структуры каликсарена **80** при образовании двоядерного комплекса должны оказывать влияние на взаимную ориентацию и гибкость пептидных заместителей по сравнению с таковыми в комплексах $\mathbf{80} \cdot \text{Cu}^{2+}$ и $\mathbf{80} \cdot \text{Pb}^{2+}$, что и находит отражение в спектрах КД. В случае комплекса $\mathbf{82} \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$ серьезные изменения структуры лиганда не требуются, так как оба иона в двоядерном комплексе стабилизированы в тех же рецепторных сайтах соединения **82**, что и в одноядерных комплексах (рис. 33ж).

Таким образом, родственные соединения **80**, **81** и **82** демонстрируют три разных варианта рецепторной активности в отношении пары катионов $\text{Cu}^{2+}/\text{Pb}^{2+}$. Для их визуализации использованы модели «корзин» и «шаров», представленные на рис. 34.

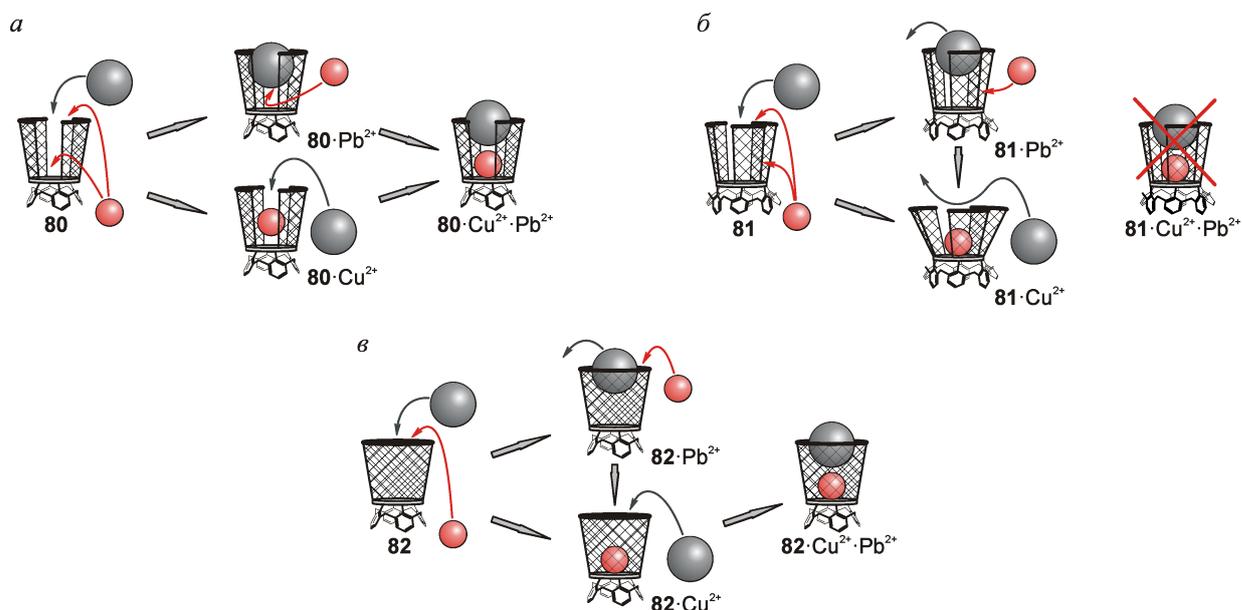


Рис. 34. Модели рецепторной активности соединений **80** (а), **81** (б) и **82** (в) в отношении ионов Cu^{2+} (красные шары) и Pb^{2+} (серые шары).

За счет тесного взаимного расположения заместителей на нижнем ободе тетра(триазол) **82** можно представить как «корзину» с непрерывными «стенками». В рамках этой же модели стенки корзин бис- и трис(триазолов) **80** и **81** прерывисты. Добавленный вторым катион может попасть в корзину каликсарена **80** либо через ее верх, либо через стенку и образовать двудерный комплекс $80 \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$ при любом порядке прибавления солей (рис. 34а). В случае трис(триазола) **81** ион Pb^{2+} в одноядерном комплексе локализован у верха корзины, а добавленный вторым ион Cu^{2+} может попасть внутрь корзины через ее стенку, образовать более прочный комплекс в триазольном рецепторном сайте (см. табл. 9) и вытеснить ион Pb^{2+} из амидного сайта при пространственной реорганизации лиганда (рис. 34б); при обратном порядке прибавления солей ион свинца не может быть эффективно стабилизирован удаленными друг от друга пептидными заместителями, и двудерный комплекс не образуется. Единственный путь, которым добавленный вторым ион может попасть в корзину тетра(триазола) **82** – ее верх. В комплексе $82 \cdot \text{Cu}^{2+}$ ион меди локализован у дна корзины, и ион Pb^{2+} может беспрепятственно занять свое положение у ее верха при образовании двудерного комплекса $82 \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$ (рис. 34в). При обратном порядке прибавления солей происходит частичное разрушение комплекса $82 \cdot \text{Pb}^{2+}$, локализация Cu^{2+} у дна корзины и лишь затем – образование двудерного комплекса.

Таким образом, полученные в работе каликсарены **80–82** способны к сложным супрамолекулярным взаимодействиям с парами катионов. При этом триазольные фрагменты являются ключевыми структурными элементами соединений – одновременно выполняют функции линкеров и проявляют собственную рецепторную активность.

3.5.3 Комплексы триазолсодержащих каликсаренов с ионами меди(I)

При исследовании причин селективного присоединения азидов к олигопропаргилированным каликсаренам были получены данные, свидетельствующие о способности триазолсодержащих каликсаренов связывать ионы меди(I) в комплексы (см. разд. 3.3.2). Однако количественно рецепторную активность каликсареновых триазольных производных в отношении ионов Cu^+ не удалось оценить ни при флуориметрическом, ни при спектрофотометрическом титровании – во всех случаях в спектрах наблюдали лишь очень небольшие изменения интенсивностей полос. Наиболее вероятная причина неудачи при титровании – отсутствие устойчивых к окислению растворимых (как в воде, так и в органических растворителях) солей и комплексов Cu^+ , не содержащих эффективно стабилизирующих катион лигандов. В связи с этим, в настоящей работе изучена возможность препаративного получения медных комплексов в реакциях каликсареновых тетра(триазолов) с избытками солей меди(I).

Смесь каликсарена **70** и 2 экв $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ нагревали в толуоле при 100°C в течение 2 ч. Остаток после удаления растворителя отмывали гексаном и высушивали. Спектры ЯМР ^1H полученного образца, зарегистрированные в CDCl_3 и ацетоне- d_6 , свидетельствуют об образовании комплекса – сигналы большинства протонов оказались значительно смещенными относительно их положений в спектрах свободного соединения **70**. Идентичные спектры (рис. 35б) были получены и для образца комплекса, синтезированного непосредственно из пропаргилового эфира **25**, $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ (2 экв) и избытка бензилазида в толуоле при 100°C в течение 7 ч.

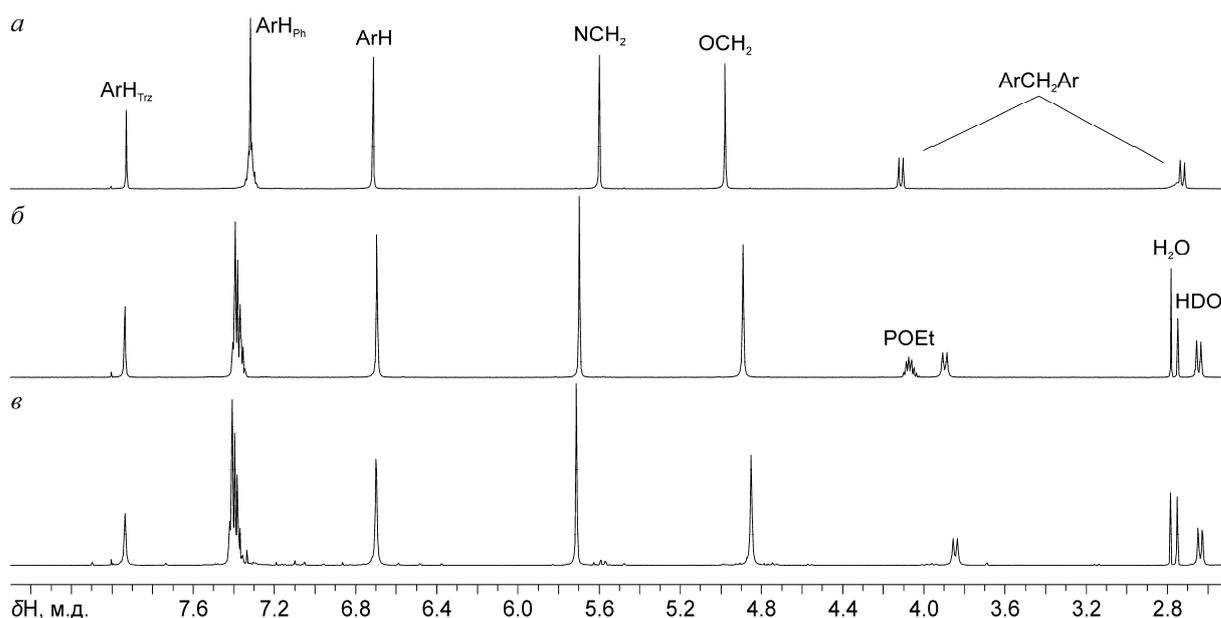


Рис. 35. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 600 МГц) тетра(триазола) **70** (а) и комплексов, полученных в реакциях CuAAC каликсарена **25** с бензилазидом и избытком $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ (б) или CuI (в).

Наряду со смещенными сигналами протонов каликсарена в спектрах присутствуют два мультиплета, отвечающие протонам фосфитных этоксигрупп. Однако интегральная интенсивность этих сигналов соответствует составу комплекса, в котором на одну молекулу каликсарена приходится всего две группы POEt. Сигналы в спектре ЯМР ^1H комплекса, полученного в аналогичных условиях, но при использовании CuI (рис. 35*в*), также значительно смещены относительно сигналов в спектре соединения **70**, но не полностью совпадают с сигналами комплекса, синтезированного из CuI·P(OEt)₃.

Масс-спектры комплексов, полученных с использованием обоих источников меди(I), содержат преимущественно сигналы иона $[\text{70}+\text{Cu}]^+$ (ESI-MS m/z : 1395.6650), однако эти данные не могут служить строгим доказательством образования именно одноядерных комплексов при синтезе, так как комплексы более сложного состава могут быть не устойчивыми при ионизации. Для оценки размеров образовавшихся комплексов были зарегистрированы спектры 2D-DOSY (ацетон- d_6 , 27 °C) для соединения **70** и комплексов, полученных с использованием CuI и CuI·P(OEt)₃. Оказалось, что гидродинамические радиусы каликсарена **70** и комплекса, полученного при использовании CuI, близки (D 1.7×10^{-5} см²/с в обоих случаях); вероятно, полученный таким способом комплекс имеет в растворе «мономерное» строение. В то же время комплекс, синтезированный из CuI·P(OEt)₃, имеет несколько бóльшие размеры (D 1.5×10^{-5} см²/с), а сигналы групп POEt принадлежат более подвижным молекулам (D 1.8×10^{-5} см²/с), которые связаны с каликсареновым медным комплексом слабыми связями и не входят во внутреннюю координационную сферу иона меди. Установление более точного строения полученных медных комплексов каликсарена **70** требует привлечения данных рентгеноструктурного анализа.

При исследовании медных комплексов водорастворимых триазолсодержащих *n*-сульфокаликс[4]аренов были получены неожиданные и интересные результаты. Так, для получения медного комплекса каликсарена **104** тетрапропаргильный эфир **98**, этил-2-азидоацетат (1.5 экв на пропаргильную группу) и CuI·P(OEt)₃ (1.5 экв на молекулу каликсарена) в смеси этанол/вода перемешивали в инертной атмосфере при 75 °C в течение 8 ч. В ходе реакции образовывался осадок, который после охлаждения реакционной смеси отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Масса полученного образца соответствовала ожидаемому выходу триазолсодержащего каликсарена **104**, а его спектр ЯМР ^1H , зарегистрированный в ДМСО- d_6 , практически идентичен спектру представленному на рис. 23*а*. Значительное уширение сигналов в полученном спектре при небольшом их смещении (по сравнению со спектром очищенного каликсарена **104**, рис. 23*б*) может свидетельствовать о присутствии в растворе

динамической смеси лабильных медных комплексов, в которых ион металла плохо локализован и непрерывно меняет свое координационное окружение.

Неожиданно, спектр ЯМР ^1H раствора образца комплекса в D_2O (рис. 36б) по ширине и характеру сигналов, их положениям и даже количеству драматически отличается как от спектра ЯМР ^1H комплекса, растворенного в $\text{DMFSO}-d_6$, так и от спектра водного раствора каликсарена **104** (рис. 36а).

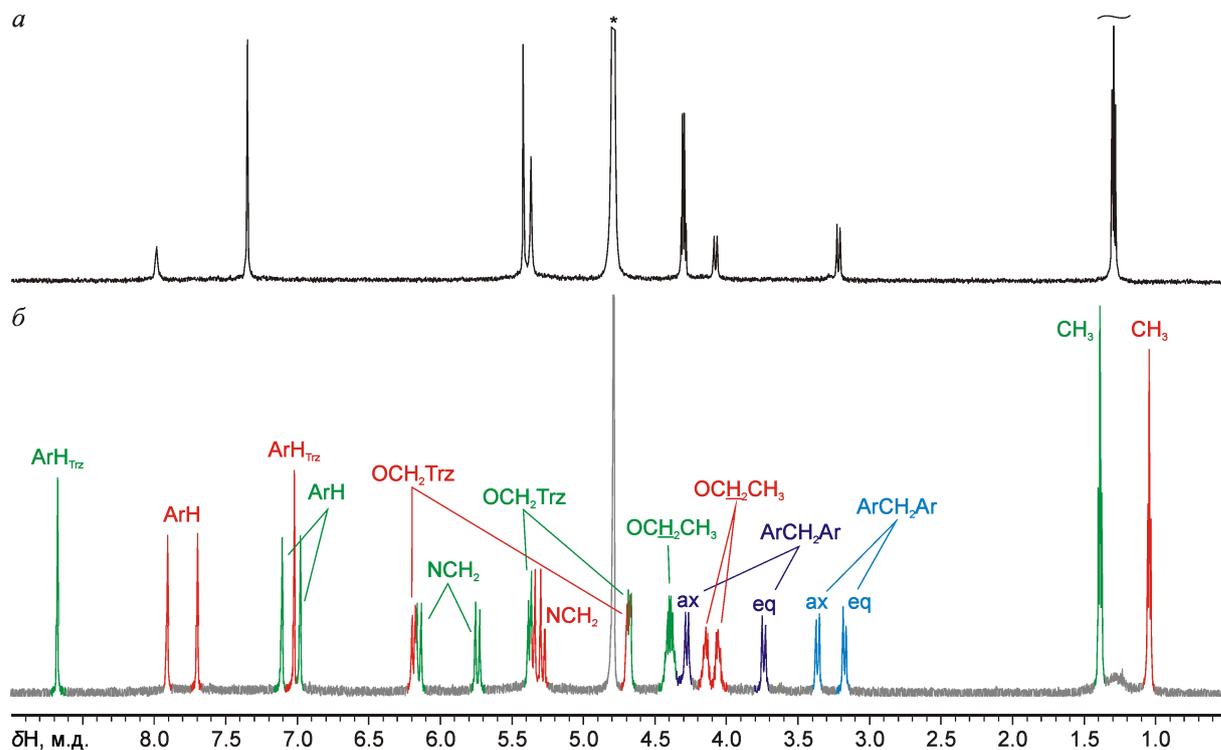


Рис. 36. Спектры ЯМР ^1H (D_2O , 600 МГц) соединения **104** (а) и его медного комплекса (б); отнесение сигналов в спектре комплекса, цветом выделены сигналы протонов, находящихся в обмене.

Интегральные интенсивности сигналов в полученном спектре соответствуют структуре каликс[4]арена **104**, однако в ароматической области спектра триазольные группы и ароматические фрагменты макроцикла представлены не двумя синглетами, а набором двух синглетов и четырех дублетов равной интенсивности; в области 6.5–3.0 м.д. вместо двух синглетов (OCH_2 и NCH_2), двух дублетов (ArCH_2Ar) и квартета (OCH_2CH_3) присутствует сложный набор мультиплетов, а метильным группам отвечают не один, а два триплета равной интенсивности в сильном поле.

С использованием двумерных корреляционных спектров COSY и HMBSC (без регистрации опорного спектра ЯМР ^{13}C) было установлено, что триазольным фрагментам каликсарена в спектре ЯМР ^1H соответствуют два острых синглета, удаленных друг от друга на 1.66 м.д., макроциклическая платформа представлена в спектре двумя спиновыми системами AX для ароматических протонов, а протоны всех без исключения метиленовых групп в заместителях на нижнем ободе каликсарена диастереотопны и представлены в

спектре парами по-разному удаленных друг от друга спиновых систем AX (ABX_3 – в случае протонов этоксигрупп). Для более детального отнесения сигналов в спектре ЯМР ^1H и определения взаимного пространственного расположения фрагментов молекулы был также зарегистрирован спектр NOESY. Однако оказалось, что даже при малом времени смешения ($t_{\text{mix}} 0.3$), обычно используемом при регистрации спектров NOESY растворов каликсаренов, фактически был получен спектр EXSY, содержащий кросс-пики большой интенсивности, которые свидетельствуют о том, что в исследованном растворе происходит медленный в шкале времени ЯМР обмен между химически неэквивалентными частями молекулы каликсарена **104**.

Анализ спектра EXSY позволил выявить два набора находящихся в обмене сигналов каликсареновых ароматических фрагментов и триазольных заместителей (выделены зеленым и красным цветами на рис. 36б; сигналы метиленовых мостиковых групп, связывающих ароматические фрагменты разных видов, не могут быть отнесены к какому-либо из указанных наборов, однако также участвуют в обмене и выделены на рис. 36б синим и голубым цветами). Относительно сигналов в спектре ЯМР ^1H каликсарена **104** в анализируемом спектре первый набор линий (выделены зеленым цветом) характеризует значительное смещение в слабое поле сигналов ароматических протонов триазольных колец и связанных с ними групп NCH_2 ; сигналы групп OCH_2 и каликсареновых ароматических протонов, напротив, смещены в сильное поле. Второй набор линий (выделены красным цветом) характеризует смещение в сильное поле сигналов триазольных ароматических протонов и в слабое – сигналов каликсареновых ароматических протонов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в полученном комплексе каликсарен **104** состоит из чередующихся триазолсодержащих каликсареновых ароматических фрагментов двух типов, находящихся в медленном обмене (в шкале времени ЯМР). При этом в триазольных заместителях первого типа сильное электроноакцепторное воздействие испытывают как ароматические протоны, так и протоны групп NCH_2 , в то время как в триазольных фрагментах второго типа ароматические протоны дополнительно экранированы. Такую структуру каликсарен **104** может иметь в медном комплексе, в котором ион металла стабилизирован медленно меняющимися парами дистальных триазольных заместителей.

Результаты квантово-химического моделирования (DFT PBE/L1/L3, программа Природа^[210]) медных комплексов каликсареновых тетра(триазолов) при разных соотношениях каликсарен/медь (без или с включением йодид-анионов во внутреннюю сферу Cu^+), представлены на рис. 37.

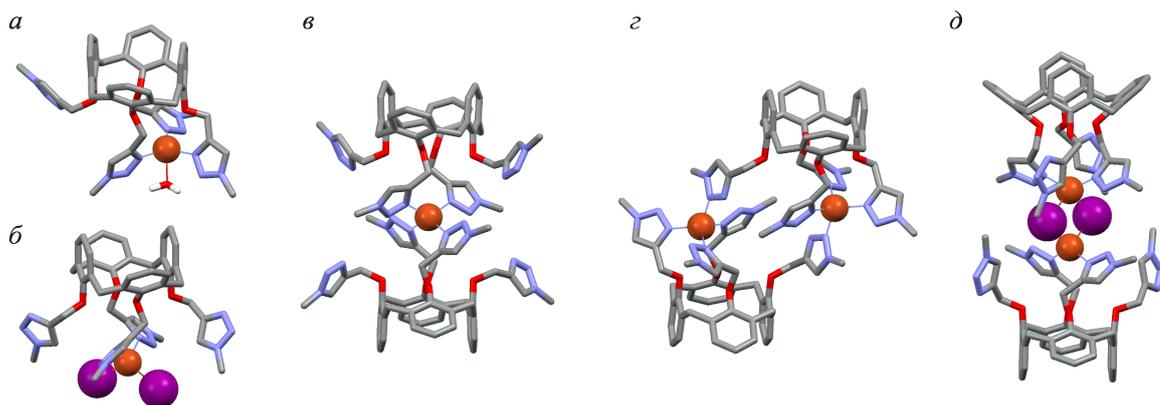


Рис. 37. Различные варианты координационного окружения ионов меди(I) в комплексах с каликсаренами, содержащими четыре триазольных фрагмента на нижнем ободе.

Структуры, представленные на рис. 37*a,c*, не имеют элементов симметрии, отвечающих спектру ЯМР медного комплекса соединения **104** в D₂O. Анионный (рис. 37*б*) и димерные комплексы (рис. 37*в,d*), напротив, обладают симметрией C₂ и могут иметь в спектрах ЯМР ¹H наборы сигналов, приведенные на рис. 36*б*.

Установить, какое именно строение – димерное или мономерное – имеет полученный комплекс каликсарена **104**, не удалось. Так, для растворов образца комплекса и каликсарена **104** были зарегистрированы спектры DOSY (D₂O, 30 °C). Полученные значения коэффициентов диффузии значительно различаются ($D 2.9 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ для каликсарена **104** и $2.2 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ – для его медного комплекса), что свидетельствует о существенном укрупнении частицы при образовании комплекса, однако, в связи с тем, что коэффициенты диффузии имеют сложную зависимость от массы частицы, ее формы и размеров сольватной оболочки, судить о числе молекул каликсарена **104** в комплексе на основании только этих данных нельзя. Попытки исследовать комплекс масс-спектрометрически (ESI) также не увенчались успехом – при разных режимах ионизации и регистрации спектров были обнаружены только сигналы ионов Г и CuI₂⁻.

Медный комплекс, обладающий теми же спектральными характеристиками, был получен и непосредственно в реакции триазолсодержащего *n*-сульфокаликс[4]арена **104** с избытком CuI·P(OEt)₃ в водно-спиртовой среде. Однако осуществить синтез такого комплекса в реакциях CuAAC между каликсареном **98** и этил-2-азидоацетатом при использовании избытков других медных катализаторов (CuCl, [Cu(CH₃CN)₄]PF₆, (CF₃SO₃Cu)₂·C₆H₆, CuSO₄·5H₂O/аскорбат натрия) не удалось – во всех случаях спектры ЯМР продуктов реакций содержали чрезвычайно уширенные сигналы, что может быть следствием частичного окисления катализатора и образования комплексов **104**·Cu²⁺.

Спектры ЯМР (в D₂O) растворов медных комплексов каликсаренов **103** и **105**, синтезированных из пропаргилового эфира **25**, избытка CuI·P(OEt)₃ и бензилазида или 2-азидометилнафталина, аналогичны полученным для медного комплекса соединения **104**.

При медленном выпаривании растворителей (диоксан, вода) из реакционной смеси по окончании синтеза медного комплекса *n*-сульфокаликс[4]арена **103**, содержащего на нижнем ободе четыре 1-бензил-4-триазолилметильные группы, был обнаружен кристалл, для которого удалось получить набор дифракционных отражений и, в результате, определить молекулярную структуру комплекса (рис. 38).

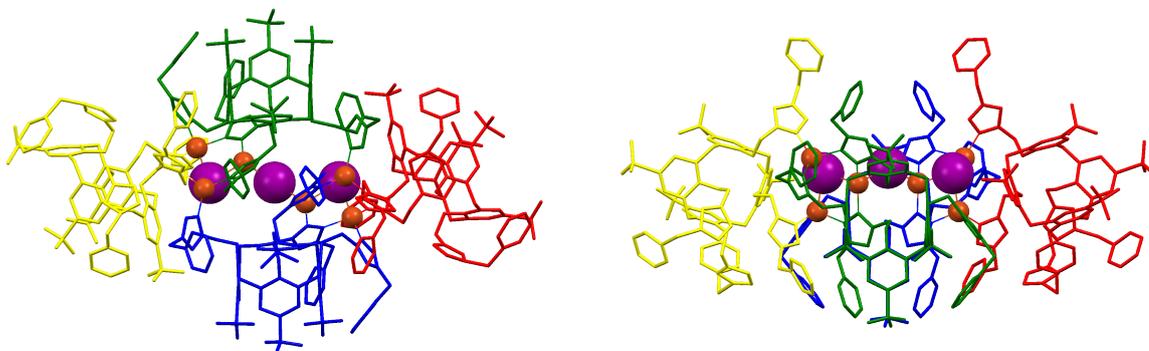


Рис. 38. Молекулярная структура комплекса *n*-сульфокаликс[4]арена **103** с CuI в двух проекциях; четыре молекулы соединения **103**, стабилизирующие кластер Cu₄I₃, выделены разными цветами; разупорядоченные атомы натрия и молекулы растворителей не показаны.

В кристалле четыре молекулы триазолсодержащего *n*-сульфокаликс[4]арена **103** образуют супрамолекулярные агрегаты с кластером Cu₄I₃. Атомы меди стабилизированы взаимодействиями с атомами йода и триазольными гетероциклами каликсарена **103** и не образуют связей с сульфогруппами. Супрамолекулярные агрегаты имеют симметрию C₂ с поворотной осью второго порядка, проходящей через центральный атом йода.

В состав супрамолекулярного агрегата входят молекулы тетра(триазола) **103** двух типов (рис. 39). Молекулы первого типа принимают участие в связывании двух атомов меди двумя триазольными фрагментами нижнего обода (рис. 39а). В молекулах второго типа все четыре триазольных фрагмента образуют координационные связи с четырьмя атомами меди (рис. 39б), причем два триазольных фрагмента образуют по одной координационной связи Cu–N(3), а два других – по две координационные связи Cu–N(3) и Cu–N(2). Все атомы меди имеют характерное для Cu⁺ близкое к тетраэдрическому окружение, образованное триазольными атомами азота каликсаренов и атомами йода.

Моноклинная центрированная элементарная ячейка содержит восемь единиц супрамолекулярного агрегата и имеет объем ~50 000 Å³. В исследованном кристалле молекулы растворителей, атомы натрия, триазольные фрагменты молекул каликсаренов первого типа, не участвующие в образовании координационных связей, и связанные с ними бензильные заместители разупорядочены; почти все сульфогруппы поворотом разупорядочены. Полученная структура требует дальнейшего уточнения, в связи с чем кристаллографические параметры для комплекса каликсарена **103** с CuI не приведены.

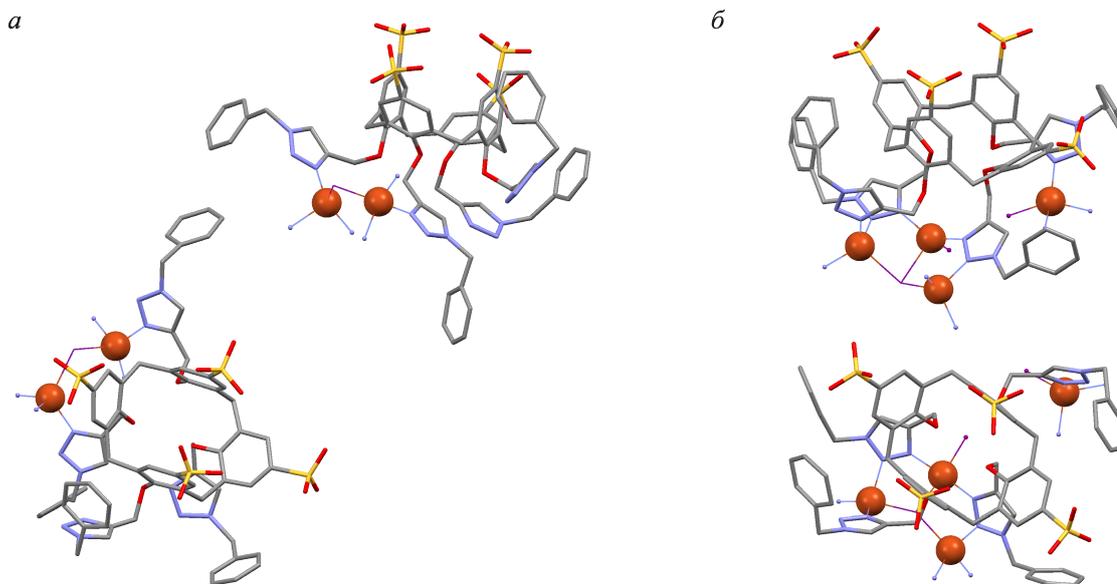


Рис. 39. Разные молекулы каликсарена (каждая в двух проекциях) и связанные с ними атомы меди в кристаллах комплекса тетра(триазола) **103** с CuI.

Сведения, полученные из кристаллографических баз данных, подтверждают, что представленная структура – первый пример комплекса *n*-сульфокаликсарена, в котором ион переходного металла стабилизирован не сульфонатными/карбоксилатными атомами кислорода (примеры см. в Обзоре литературы), а *N*-гетероциклическими функциональными заместителями на нижнем ободе молекулы.

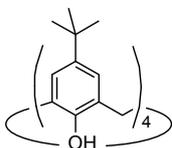
При помещении в D₂O фаза, в которой был обнаружен кристалл комплекса, образовывала суспензию. Спектр ЯМР ¹H раствора, полученного после отделения осадка (предположительно – CuI), содержал сигналы, аналогичные представленным на рис. 36б (с учетом других заместителей в триазольных фрагментах). Поскольку комплекс, структура которого приведена на рис. 38, содержит только несимметричные молекулы каликсарена **103** и не может давать спектр ЯМР ¹H, соответствующий C₂-симметричным макроциклам, можно предположить, что в водных растворах происходит реорганизация супрамолекулярного агрегата с образованием менее сложных симметричных комплексов, различные варианты строения которых представлены на рис. 37б,в,д.

Проведенные в настоящей работе исследования показали, что несколько предорганизованных фрагментов 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов формируют рецепторные сайты на нижнем ободе каликсаренов и могут эффективно связывать катионы переходных металлов и свинца как в органических растворителях, так и в водных средах. Кроме того, на примерах каликсареновых триазольных производных, содержащих хиральные пептидные заместители, продемонстрирована способность триазольных гетероциклов функционировать в составе гетеродитопных катионных рецепторов.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance 400 и Avance 600. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Agilent 8453. MALDI масс-спектры были получены на приборе Bruker AutoFlex II. ESI масс-спектры были получены на приборах Bruker maXis Impact и Thermo Scientific LTQ Orbitrap, ICP-MS-спектры – на спектрометре Agilent 720-ES. Спектры кругового дихроизма были зарегистрированы на спектрометре JASCO J-815. Спектры флуоресценции регистрировали на приборе Флуорат Панорама. Набор дифракционных отражений для рентгеноструктурного анализа получали на монокристалльном дифрактометре Bruker SMART APEX II, монохроматическое излучение MoK α .

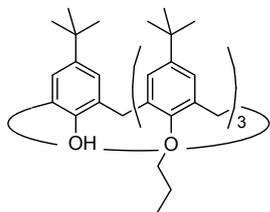
Коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Растворители очищали и абсолютировали в соответствии со стандартными методиками. Синтезы бензилазида,^[218] 2-азидометилнафталина,^[219] 1-азидометилпирена,^[23] 1-азидопирена,^[31] этил-2-азидоацетата,^[220] и комплекса CuI·P(OEt)₃^[221] осуществляли в соответствии с опубликованными методиками. Фенилазид и азиды **32**^[204] и **33**^[205] предоставлены сотрудниками научной группы д.х.н., проф. Ненайденко В.Г.



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арен **1**^[10]

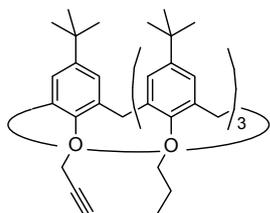
В коническую колбу (500 мл) помещали *n*-*трет*-бутилфенол (20.00 г, 133.0 ммоль), NaOH (0.24 г, 6.0 ммоль), растворенный в минимальном объеме воды, и формалин (37%, 14 мл, 187.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 110–115 °С в течение 3 ч, охлаждали. Полученное желтое хрупкое вещество измельчали и суспензировали в дифениловом эфире (210 мл) в трехгорлой колбе (500 мл), снабженной системой подачи аргона и механической мешалкой. Реакционную смесь медленно нагревали при сильном токе аргона до прекращения выделения паров воды, после чего кипятили в течение 3 ч. После охлаждения к полученному темно-коричневому раствору прибавляли этилацетат (210 мл), смесь интенсивно перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом, уксусной кислотой, повторно этилацетатом и высушивали. Полученное вещество растворяли в кипящем толуоле (360 мл), толуол частично выпаривали (до объема 140 мл), охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали толуолом и высушивали. Выход соединения **1** 12.10 г (50%, комплекс с толуолом, 1:1), R_f 0.4 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.д.: 10.33 с (4H, OH), 7.28–7.22 м (2H, ArH_{Tol}), 7.19–7.14 м (3H, ArH_{Tol}), 7.04

c (8H, ArH), 4.25 д (4H, $J = 12.1$ Гц, ArCH₂Ar), 3.49 д (4H, $J = 12.1$ Гц, ArCH₂Ar), 2.35 с (3H, CH₃), 1.20 с (36H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23-Тетра-*т*ер-бутил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс[4]арен **2**^[191]

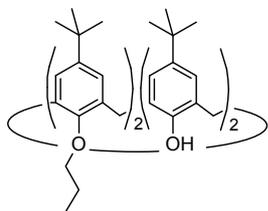
Смесь каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.22 г, 3.0 ммоль), ВаО (3.10 г, 20.3 ммоль), Ва(ОН)₂·8Н₂О (3.31 г, 10.5 ммоль) и 1-йодпропана (8.78 мл, 90.0 ммоль) в сухом диметилформамиде перемешивали 1 ч. При перемешивании прибавляли 2 н. НСl (50 мл), обесцвечивали смесь Na₂SO₃ (на кончике шпателя) и продукты реакции экстрагировали хлороформом (3 × 50 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой, профильтровывали через бумажный фильтр и упаривали в вакууме при сильном нагревании. Остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа, прибавляли метанол (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход соединения **2** 1.33 г (57%), т. пл. 196–198 °С (лит. 194–196 °С), R_f 0.75 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.12 с (2H, ArH), 7.04 с (2H, ArH), 6.50 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.49 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 5.56 с (1H, OH), 4.36 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 4.32 д (2H, $J = 13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 3.83 м (2H, OCH₂), 3.74 м (4H, OCH₂), 3.22 д (2H, $J = 13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 3.15 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 2.32 м (2H, OCH₂CH₂), 1.90 м (4H, OCH₂CH₂), 1.33 с (9H, C(CH₃)₃), 1.31 с (9H, C(CH₃)₃), 1.08 м (6H, CH₂CH₂CH₃), 0.94 м (3H, CH₂CH₂CH₃), 0.81 с (18H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23-Тетра-*т*ер-бутил-25,26,27-трипропокси-28-(2-пропинолокси)каликс[4]арен **3**^[26]

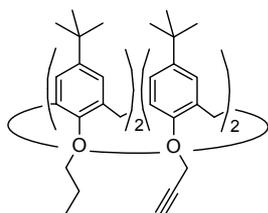
К суспензии каликсарена **2** (0.47 г, 0.6 ммоль) в сухом диметилформамиде (25 мл) при перемешивании прибавляли NaN (60% в минеральном масле, 0.10 г, 2.5 ммоль). Смесь перемешивали в сухой атмосфере 1 ч и прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 0.27 мл, 2.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытой колбе при комнатной температуре в течение 48 ч. Прибавляли 2 н. НСl (40 мл) и продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом. Органические вытяжки промывали водой, высушивали MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток дважды перекристаллизовывали из метанола. Выход соединения **3** 0.42 г (86%), т. пл. 201–203 °С (лит. 204–207 °С), R_f 0.45 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.01 с (4H, ArH), 6.57 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.51 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 4.96 д (2H, $J = 2.5$ Гц, OCH₂CCH), 4.50 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 4.42 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar),

3.90 м (2H, OCH₂CH₂), 3.72 м (4H, OCH₂CH₂), 3.13 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.12 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 2.37 т (1H, $J = 2.5$ Гц, CH) 2.13 м (2H, OCH₂CH₂), 1.97 м (4H, OCH₂CH₂), 1.26 с (9H, C(CH₃)₃), 1.25 с (9H, C(CH₃)₃), 1.05 м (6H, CH₂CH₃), 0.99 м (3H, CH₂CH₃), 0.90 с (18H, C(CH₃)₃).



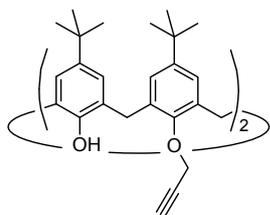
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигидроксикаликс[4]арен **4**^[192]

К суспензии каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.96 г, 4.0 ммоль) в сухом диметилформамиде (100 мл) при перемешивании прибавляли NaN (60% в минеральном масле, 0.70 г, 17.5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси прикапывали 1-бромпропан (0.80 мл, 8.8 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч, прибавляли 2 н. HCl (100 мл), перемешивали смесь в течение 2 ч, экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические вытяжки промывали водой, высушивали MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток дважды перекристаллизовывали из метанола. Выход соединения **4** 0.58 г (20%), т. пл. 106–108 °С (лит. 108–110 °С), R_f 0.6 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.д.: 8.91 с (2H, OH), 7.00 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.98 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.97 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.90 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 4.49 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 4.32 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 4.29 д (1H, $J = 13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 4.08–4.00 м (2H, OCH₂), 3.90–3.82 м (2H, OCH₂), 3.34 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.33 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.32 д (1H, $J = 13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 2.08 м (4H, CH₂CH₃), 1.20 с (18H, C(CH₃)₃), 1.12 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH₂CH₃), 1.11 с (18H, C(CH₃)₃).



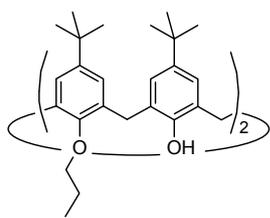
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26-дипропокси-27,28-ди(2-пропинилокси)каликс[4]арен **5**^[26]

Получали аналогично соединению **3** из каликсарена **4** (0.58 г, 0.8 ммоль), NaN (60% в минеральном масле, 0.09 г, 2.4 ммоль) и пропаргилбромида (80% в толуоле, 0.35 мл, 3.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (20 мл). Выход соединения **5** 0.30 г (39%), т. пл. 172–175 °С (лит. 176–178 °С), R_f 0.35 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.д.: 6.82 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.79 д (2H, $J = 2.7$ Гц, ArH), 6.77 д (2H, $J = 2.7$ Гц, ArH), 6.75 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 4.76 д (4H, $J = 2.4$ Гц, OCH₂CCH), 4.56 д (1H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 4.49 д (2H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 4.43 д (1H, $J = 12.4$ Гц, ArCH₂Ar), 3.82 м (4H, OCH₂CH₂), 3.16 д (3H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 3.13 д (1H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 2.43 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 2.07 м (4H, OCH₂CH₂), 1.08 с (18H, C(CH₃)₃), 1.06 с (18H, C(CH₃)₃), 1.03 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH₃).



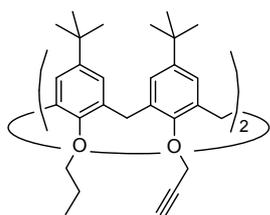
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пропинилокси)-
26,28-дигидроксиаликс[4]арен **6**^[193]

Каликсарен **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.22 г, 3.0 ммоль), свежeproкаленный K_2CO_3 (0.99 г, 7.2 ммоль) и сухой ацетон (50 мл) перемешивали 15 мин при комнатной температуре, прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 1.14 мл, 10.2 ммоль) и кипятили реакционную смесь при перемешивании 15 ч, охлаждали. Реакционную смесь профильтровывали, остаток промывали ацетоном и отбрасывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход соединения **6** 1.65 г (76%), т. пл. 213–215 °С (лит. 215–216 °С), R_f 0.2 (хлороформ/гексан, 3:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.д.: 7.06 с (4H, ArH), 6.71 с (4H, ArH), 6.47 с (2H, OH), 4.73 д (4H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2), 4.36 д (4H, $J = 13.3$ Гц, $ArCH_2Ar$), 3.32 д (4H, $J = 13.3$ Гц, $ArCH_2Ar$), 2.53 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.30 с (18H, $C(CH_3)_3$), 0.89 с (18H, $C(CH_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-дипропокси-
26,28-дигидроксиаликс[4]арен **7**^[191]

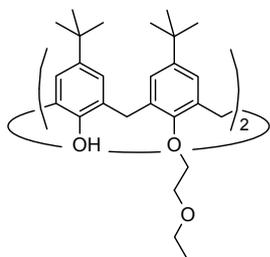
Каликсарен **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 5.20 г, 7.0 ммоль), свежeproкаленный K_2CO_3 (2.10 г, 15.2 ммоль) и сухой ацетонитрил (140 мл) перемешивали 30 мин при комнатной температуре, прибавляли 1-йодпропан (1.50 мл, 15.4 ммоль) и кипятили реакционную смесь при перемешивании в течение 24 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле (100 мл), промывали 2 н. HCl (100 мл), водой (2 × 100 мл) и высушивали $MgSO_4$. Остаток после выпаривания растворителя перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен/метанол (1:3). Выход соединения **7** 3.93 г (76%), т. пл. 244–246 °С (лит. 247–249 °С), R_f 0.5 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.д.: 7.80 с (2H, OH), 7.03 с (4H, ArH), 6.83 с (4H, ArH), 4.29 д (4H, $J = 12.9$ Гц, $ArCH_2Ar$), 3.94 т (4H, $J = 6.4$ Гц, OCH_2), 3.29 д (4H, $J = 12.9$ Гц, $ArCH_2Ar$), 2.02 м (4H, OCH_2CH_2), 1.27 с (18H, $C(CH_3)_3$), 1.25 т (6H, $J = 7.7$ Гц, CH_3), 0.99 с (18H, $C(CH_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-дипропокси-
26,28-ди(2-пропинилокси)аликс[4]арен **8**^[26]

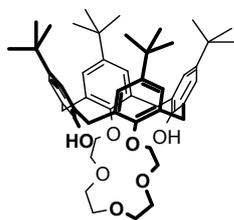
Получали аналогично соединению **3** из каликсарена **7** (1.00 г, 1.4 ммоль), NaN (60% в минеральном масле, 0.33 г, 8.2 ммоль) и пропаргилбромид (80% в толуоле, 0.76 мл, 6.8 ммоль) в сухом диметилформамиде (40 мл). Выход соединения **8** 0.56 г (51%), т. пл. 190–192 °С (лит. 194–

196 °C), R_f 0.5 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.08 с (4H, ArH), 6.44 с (8H, ArH), 5.01 д (4H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2CCH), 4.51 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.70 м (4H, OCH_2CH_2), 3.13 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.38 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.98 м (4H, OCH_2CH_2), 1.31 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH_3), 0.82 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди[(2-этокси)этокси]-26,28-дигидроксиаликс[4]арен **9**^[194, 195]

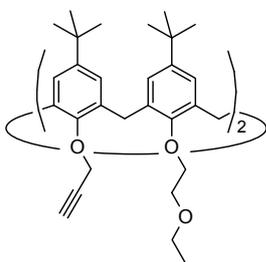
Суспензию каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.22 г, 3.0 ммоль), 2-бромэтоксиэтана (2.10 г, 13.0 ммоль) и прокаленного K_2CO_3 (2.50 г, 18.0 ммоль) в сухом ацетонитриле (70 мл) перемешивали при 75 °C в течение 50 ч, охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали хлористым метиленом, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в хлористом метиле (40 мл), промывали 2 н. HCl (40 мл), водой и высушивали MgSO_4 . Остаток после выпаривания растворителя растворяли в минимальном объеме хлороформа и пропускали через тонкий слой силикагеля (элюент – хлороформ). Образец, полученный после выпаривания растворителя, перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен/метанол (1:5). Выход соединения **9** 1.98 г (83%), т. пл. 155–156 °C (лит. 156–158 °C), R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.04 с (4H, ArH), 6.78 с (4H, ArH), 4.37 д (4H, $J = 13.2$ Гц, ArCH₂Ar), 4.15 т (4H, $J = 4.9$ Гц, OCH_2CH_2), 3.91 т (4H, $J = 4.9$ Гц, OCH_2CH_2), 3.70 кв (4H, $J = 7.0$ Гц, CH_2CH_3), 3.29 д (4H, $J = 13.2$ Гц, ArCH₂Ar), 1.29 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 т (6H, $J = 7.0$ Гц, CH_2CH_3) 0.95 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-26,28-дигидроксиаликс[4]-25,27-краун-5-эфир **10**^[196]

Суспензию каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.22 г, 3.0 ммоль), дитозилата тетраэтиленгликоля (1.51 г, 3.0 ммоль) и прокаленного K_2CO_3 (0.41 г, 3.0 ммоль) в сухом ацетонитриле (80 мл) кипятили при перемешивании в течение 24 ч, охлаждали. Ацетонитрил выпаривали при пониженном давлении, остаток суспензировали в хлористом метиле (20 мл), промывали 2 н. HCl (40 мл), органический слой отделяли, промывали водой и высушивали MgSO_4 . Остаток после выпаривания растворителя растворяли в минимальном объеме хлороформа и пропускали через тонкий слой силикагеля (элюент – хлороформ). Образец, полученный после выпаривания растворителя, перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен/метанол (1:5). Выход соединения **10** 1.46 г (60%), т. пл. 235–240 °C (лит. 246–

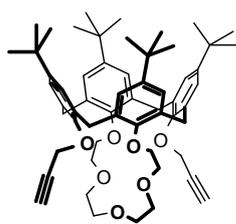
248 °C), R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 30:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.15 с (2H, OH), 7.06 с (4H, ArH), 6.74 с (4H, ArH), 4.36 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 4.06 ш.с (8H, OCH_2), 3.96 т (4H, $J = 5.4$ Гц, OCH_2), 3.83 т (4H, $J = 5.4$ Гц, OCH_2), 3.28 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 1.30 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди[(2-этокс)этокси]-26,28-ди(2-пропилокси)каликс[4]арен **11**

Получали аналогично соединению **3** из каликсарена **9** (0.32 г, 0.4 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.06 г, 1.6 ммоль) и пропаргилбромида (80% в толуоле, 0.18 мл, 1.6 ммоль) в сухом диметилформамиде (8 мл). Выход соединения **11** 0.27 г (78%), т. пл.

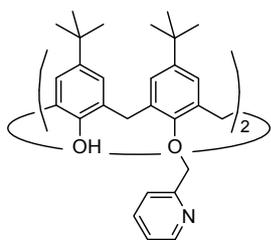
190–192 °C, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.10 с (4H, ArH), 6.46 с (4H, ArH), 5.08 д (4H, $J = 2.4$ Гц, CH_2CCH), 4.58 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.97–3.93 м (4H, OCH_2CH_2), 3.92–3.88 м (4H, OCH_2CH_2), 3.61 кв (4H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3) 3.13 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.39 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.33 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 т (6H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 0.82 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.64, 152.44, 145.68, 144.42, 136.47, 132.12 (C_{Ar}), 125.28, 124.44 (CH_{Ar}), 82.12 (CH_2CCH), 74.13 (CH_2CCH), 73.88, 70.00, 66.47 (OCH_2), 59.65 (CH_2CCH), 34.12, 33.56 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.79 (ArCH_2Ar), 31.67, 31.09 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.29 (CH). ESI-MS m/z : 891.5516 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{58}\text{H}_{76}\text{NaO}_6$ (891.5534).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-26,28-ди(2-пропилокси)каликс[4]-25,27-краун-5-эфир **12**

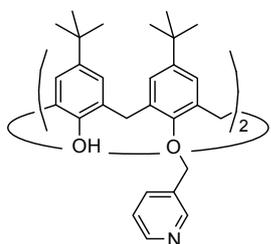
Получали аналогично соединению **3** из каликсарена **10** (0.32 г, 0.4 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.06 г, 1.6 ммоль) и пропаргилбромида (80% в толуоле, 0.18 мл, 1.6 ммоль) в сухом

диметилформамиде (8 мл). Выход соединения **12** 0.20 г (57%), т. пл. > 300 °C, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.10 с (4H, ArH), 6.50 с (4H, ArH), 5.42 д (4H, $J = 2.5$ Гц, CH_2CCH), 4.48 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.98 м (8H, OCH_2), 3.84–3.79 м (4H, OCH_2), 3.73–3.69 м (4H, OCH_2), 3.13 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 2.30 т (2H, $J = 2.5$ Гц, CH), 1.33 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.59, 151.74, 145.34, 144.43, 137.07, 132.42 (C_{Ar}), 124.73, 124.44 (CH_{Ar}), 83.00 (CH_2CCH), 74.37 (CH_2CCH), 73.00, 71.56, 70.74 (OCH_2), 58.50 (CH_2CCH), 34.12, 33.55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.14 (ArCH_2Ar), 31.72, 31.05 (CH). ESI-MS m/z : 905.5321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{58}\text{H}_{74}\text{NaO}_7$ (905.5327).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-
26,28-дигидроксиаликс[4]арен **13**^[197, 198]

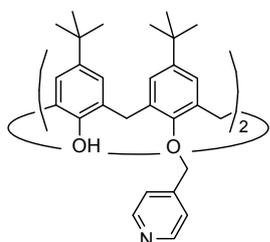
Метод А.^[198] Каликсарен **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 1.00 г, 1.3 ммоль), прокаленный K_2CO_3 (6.07 г, 44.0 ммоль), гидрохлорид 2-хлорметилпиридина (1.77 г, 10.9 ммоль) и сухой диметилформамид (20 мл) перемешивали в закрытой колбе при 70 °С в течение 20 ч, охлаждали. При перемешивании прибавляли воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, растворяли в минимальном количестве хлористого метилена и пропускали через тонкий слой силикагеля (элюент – хлористый метилен). Элюат концентрировали, профильтровывали через бумажный фильтр и упаривали досуха на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход соединения **13** 0.33 г (30%). *Метод Б.* Каликсарен **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 0.37 г, 0.5 ммоль), прокаленный K_2CO_3 (0.30 г, 2.2 ммоль), гидрохлорид 2-хлорметилпиридина (0.18 г, 1.1 ммоль), KI (0.01 г, 0.1 ммоль) и сухой ацетонитрил (25 мл) кипятили в атмосфере аргона при перемешивании в течение 30 ч. После охлаждения смесь профильтровывали, остаток на фильтре промывали ацетонитрилом, хлористым метиленом и отбрасывали. Объединенные фильтраты упаривали досуха на роторном испарителе, остаток растворяли в минимальном объеме ацетонитрила. Выпавшие при охлаждении до –18 °С кристаллы отфильтровывали, промывали охлажденным ацетонитрилом и высушивали. Выход соединения **13** 0.27 г (65%), т. пл. 248–250 °С (лит. 250–252 °С), R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.д.: 8.62 м (2H, ArH_{Py}), 8.29 м (2H, ArH_{Py}), 7.60 м (2H, ArH_{Py}), 7.59 м (2H, ArH_{Py}), 7.08 с (4H, ArH), 6.81 с (4H, ArH), 5.19 с (4H, OCH₂Py), 4.31 д (4H, $J = 13.2$ Гц, ArCH₂Ar), 3.35 д (4H, $J = 13.2$ Гц, ArCH₂Ar), 1.13 с (18H, C(CH₃)₃), 0.97 с (18H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-26,28-
дигидроксиаликс[4]арен **14**

Получали аналогично соединению **13** (*Метод Б*) из каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 0.37 г, 0.5 ммоль), прокаленного K_2CO_3 (0.30 г, 2.2 ммоль), гидрохлорида 3-хлорметилпиридина (0.18 г, 1.1 ммоль) и KI (0.01 г, 0.1 ммоль) в сухом ацетонитриле (25 мл). Продукт реакции очищали хроматографически (элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций). Выход соединения **14** 0.24 г (58%), т. пл. 200–202 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.д.: 8.77 м (2H, ArH_{Py}), 8.67 м (2H, ArH_{Py}), 8.21 м (2H, ArH_{Py}), 7.39 м (2H, ArH_{Py}), 7.06 с (4H, ArH), 7.01 с (2H, OH), 6.81 с (4H, ArH), 5.10 с (4H, OCH₂Py), 4.21 д (2H, $J = 13.2$ Гц, ArCH₂Ar), 3.31 д (2H,

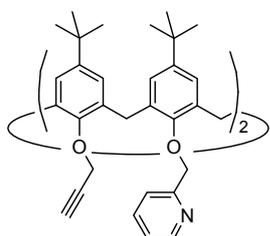
$J = 13.2$ Гц, ArCH_2Ar), 1.29 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 150.63, 149.51 (C_{Ar}), 148.79 (CH_{ArPy}), 147.55 (C_{Ar}), 144.59 (CH_{ArPy}), 141.84 (C_{Ar}), 135.63 (CH_{ArPy}), 132.79 (C_{ArPy}), 132.52, 127.69 (C_{Ar}), 125.83, 125.23 (CH_{Ar}), 124.03 (CH_{ArPy}), 75.43 (OCH_2), 34.09, 33.98 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.85 (ArCH_2Ar), 31.82, 31.10 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 831.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{56}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_4$ (831.51).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-26,28-дигидроксиаликс[4]арен **15**^[199, 200]

Получали аналогично соединению **13** (*Метод Б*) из каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 0.37 г, 0.5 ммоль), прокаленного K_2CO_3 (0.30 г, 2.2 ммоль), гидрохлорида 4-хлорметилпиридина (0.18 г, 1.1 ммоль) и KI (0.01 г, 0.1 ммоль) в сухом ацетонитриле (25 мл).

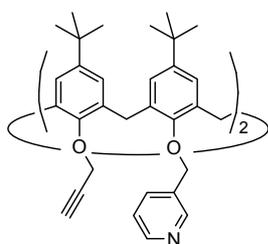
Выход соединения **15** 0.17 г (41%), т. пл. 105–107 °С (лит. 108–109 °С), R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.68 д (4H, $J = 6.0$ Гц, ArH_{Py}), 7.80 д (4H, $J = 6.0$ Гц, ArH_{Py}), 7.08 с (4H, ArH), 6.79 с (2H, OH), 6.78 с (4H, ArH), 5.13 с (4H, OCH_2), 4.20 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 3.33 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 1.30 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-26,28-ди(2-пропилокси)аликс[4]арен **16**

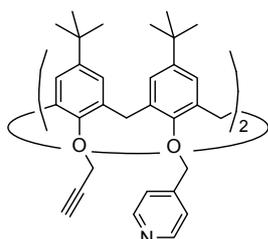
Метод А. К раствору каликсарена **13** (0.61 г, 0.7 ммоль) в сухом диметилформамиде (20 мл) прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 0.18 г, 4.4 ммоль). Смесь перемешивали в сухой атмосфере течение 1 ч. При перемешивании прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 0.81 мл, 7.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в закрытой колбе в течение 48 ч. При перемешивании осторожно прибавляли воду (80 мл) и продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой, профильтровывали через бумажный фильтр и упаривали, остаток хроматографировали (элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций). Выход соединения **16** 0.28 г (42%). *Метод Б.* К раствору каликсарена **6** (0.18 г, 0.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл) прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 0.18 г, 4.4 ммоль). Смесь перемешивали в сухой атмосфере в течение 1 ч. При перемешивании прибавляли гидрохлорид 2-хлорметилпиридина (0.41 г, 2.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в закрытой колбе в течение 48 ч. При перемешивании осторожно прибавляли воду (30 мл) и продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом

(3 × 30 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой, профильтровывали через бумажный фильтр и упаривали, остаток хроматографировали (элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций). Выход соединения **16** 0.19 г (83%), т. пл. 210–212 °С, R_f 0.45 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.61 м (2H, ArH_{Py}), 7.87 м (2H, ArH_{Py}), 7.76 м (2H, ArH_{Py}), 7.29 м (2H, ArH_{Py}), 7.13 с (4H, ArH), 6.42 с (4H, ArH), 4.94 с (4H, OCH₂Py), 4.86 (д, 4H, $J = 2.1$ Гц, OCH₂CCH), 4.54 (д, 4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 3.14 (д, 4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 2.19 т (2H, $J = 2.1$ Гц, CH), 1.35 с (18H, C(CH₃)₃), 0.84 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 158.09 (C_{Ar}Py), 152.48, 152.25 (C_{Ar}), 149.02 (CH_{Ar}Py), 145.68, 144.69 (C_{Ar}), 136.41 (CH_{Ar}Py), 136.33, 131.77 (C_{Ar}), 125.50, 124.59 (CH_{Ar}), 123.03, 122.53 (CH_{Ar}Py), 81.43 (CCH), 78.43 (OCH₂Py), 74.46 (CCH), 59.69 (OCH₂CCH), 34.12, 33.59 (C(CH₃)₃), 31.79 (ArCH₂Ar), 31.65, 31.07 (C(CH₃)₃). MALDI-MS m/z : 929.39 [M+Na]⁺ для C₆₂H₇₀NaN₂O₄ (929.52).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-
26,28-ди(2-пропинилокси)каликс[4]арен **17**

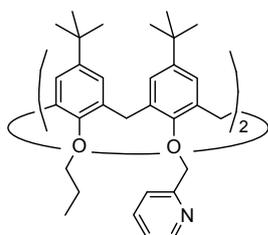
Получали аналогично соединению **16** (*Метод Б*) из каликсарена **6** (0.18 г, 0.2 ммоль), NaN (60% в минеральном масле, 0.18 г, 4.4 ммоль) и гидрохлорида 3-хлорметилпиридина (0.41 г, 2.5 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл). Выход соединения **17** 0.18 г (80%), т. пл. 211–213 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.76 м (2H, ArH_{Py}), 8.62 м (2H, ArH_{Py}), 8.07 м (2H, ArH_{Py}), 7.48 м (2H, ArH_{Py}), 6.99 с (4H, ArH), 6.53 с (4H, ArH), 4.89 с (4H, OCH₂Py), 4.68 д (4H, $J = 2.4$ Гц, OCH₂CCH), 4.34 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.07 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.37 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CCH), 1.24 с (18H, C(CH₃)₃), 0.88 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.14, 152.03 (C_{Ar}), 150.34, 149.33 (CH_{Ar}Py), 145.94, 144.95 (C_{Ar}), 136.77 (CH_{Ar}Py), 135.86 (C_{Ar}), 133.27 (C_{Ar}Py), 132.03 (C_{Ar}), 125.39, 124.66 (CH_{Ar}), 123.29 (CH_{Ar}Py), 81.10 (CCH), 74.84 (CCH), 74.56 (OCH₂Py), 59.67 (OCH₂CCH), 34.07, 33.61 (C(CH₃)₃), 31.80 (ArCH₂Ar), 31.57, 31.07 (C(CH₃)₃). MALDI-MS m/z : 907.43 [M+H]⁺ для C₆₂H₇₁N₂O₄ (907.54).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-
26,28-ди(2-пропинилокси)каликс[4]арен **18**

Метод А. Получали аналогично соединению **16** (*Метод А*) из каликсарена **15** (0.15 г, 0.2 ммоль), NaN (60% в минеральном масле, 0.05 г, 1.2 ммоль) и пропаргилбромида (80% в толуоле, 0.20 мл,

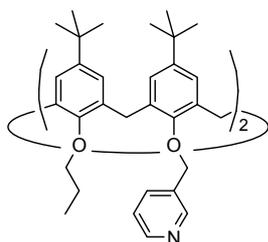
1.8 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл). Выход соединения **18** 0.03 г (18%). *Метод Б.* Получали аналогично соединению **16** (*Метод Б*) из каликсарена **6** (0.09 г, 0.1 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.09 г, 2.2 ммоль) и гидрохлорида 4-хлорметилпиридина (0.20 г, 1.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (5 мл). Выход соединения **18** 0.09 г (79%), т. пл. 228–229 °С, R_f 0.35 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.64 м (4H, ArH_{Py}), 7.50 м (4H, ArH_{Py}), 7.07 с (4H, ArH), 6.46 с (4H, ArH), 4.80 с (4H, OCH₂Py), 4.79 д (4H, $J = 2.5$ Гц, OCH₂CCH), 4.42 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.10 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.25 т (2H, $J = 2.5$ Гц, CCH), 1.30 с (18H, C(CH₃)₃), 0.84 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.22, 152.03 (C_{Ar}), 149.85 (CH_{Ar}Py), 146.60 (C_{Ar}Py), 146.07, 145.05 (C_{Ar}), 135.89, 131.79 (C_{Ar}), 125.54, 124.69 (CH_{Ar}), 123.22 (CH_{Ar}Py), 81.07 (CCH), 75.93 (OCH₂Py), 74.79 (CCH), 59.78 (OCH₂CCH), 34.10, 33.62 (C(CH₃)₃), 31.70 (ArCH₂Ar), 31.59, 31.05 (C(CH₃)₃). MALDI-MS m/z : 929.42 [M+Na]⁺ для C₆₂H₇₀NaN₂O₄ (929.52).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-26,28-дипропоксикаликс[4]арен **19**

Метод А. Получали аналогично соединению **16** из каликсарена **13** (0.10 г, 0.1 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.03 г, 0.1 ммоль) и 1-йодпропана (0.12 мл, 1.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (5 мл). Выход соединения **19** 0.08 г (71%).

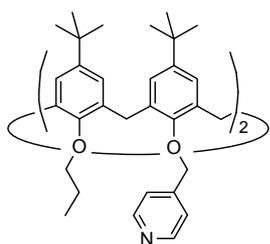
Метод Б. Получали аналогично соединению **16** из каликсарена **7** (0.09 г, 0.1 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.09 г, 2.2 ммоль) и гидрохлорида 2-хлорметилпиридина (0.20 г, 1.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (5 мл). Выход соединения **19** 0.08 г (72%), т. пл. 212–214 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.61 м (2H, ArH_{Py}), 7.75 м (4H, ArH_{Py}), 7.28–7.20 м (2H, ArH_{Py}), 7.00 с (4H, ArH), 6.59 с (4H, ArH), 4.90 с (4H, OCH₂Py), 4.44 д (4H, $J = 12.4$ Гц, ArCH₂Ar), 3.73 м (4H, OCH₂CH₂), 3.13 д (4H, $J = 12.4$ Гц, ArCH₂Ar), 1.68 м (4H, CH₂CH₃), 1.24 с (18H, C(CH₃)₃), 0.93 с (18H, C(CH₃)₃), 0.56 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 157.88 (C_{Ar}Py), 154.37, 152.31 (C_{Ar}), 149.10 (CH_{Ar}Py), 144.51, 144.47 (C_{Ar}), 136.08 (CH_{Ar}Py), 135.20, 132.29 (C_{Ar}), 125.37, 124.69 (CH_{Ar}), 123.51, 122.52 (CH_{Ar}Py), 78.73 (OCH₂Py), 76.39 (OCH₂CH₂), 33.98, 33.64 (C(CH₃)₃), 31.68, 31.20 (C(CH₃)₃), 31.13 (ArCH₂Ar), 22.81 (CH₂CH₃), 9.70 (CH₂CH₃). MALDI-MS m/z : 937.45 [M+Na]⁺ для C₆₂H₇₈NaN₂O₄ (937.59).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-26,28-дипропоксикаликс[4]арен **20**

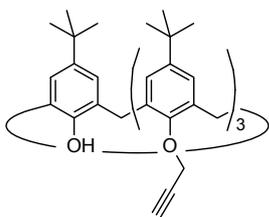
Метод А. Получали аналогично соединению **16** из каликсарена **14** (0.10 г, 0.1 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.03 г, 0.1 ммоль) и 1-йодпропана (0.12 мл, 1.2 ммоль) в сухом

диметилформамиде (5 мл). Выход соединения **20** 0.038 г (33%). *Метод Б.* Получали аналогично соединению **16** из каликсарена **7** (0.37 г, 0.5 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.35 г, 8.8 ммоль) и гидрохлорида 3-хлорметилпиридина (0.82 г, 5.0 ммоль) в сухом диметилформамиде (20 мл). Выход соединения **20** 0.36 г (79%), т. пл. 193–194 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.69 м (2H, ArH_{Py}), 8.58 м (2H, ArH_{Py}), 7.78 м (2H, ArH_{Py}), 7.27 м (2H, ArH_{Py}), 6.92 с (4H, ArH), 6.61 с (4H, ArH), 4.81 с (4H, OCH₂Py), 4.30 д (4H, $J = 12.4$ Гц, ArCH₂Ar), 3.67 м (4H, OCH₂CH₂), 3.07 д (4H, $J = 12.4$ Гц, ArCH₂Ar), 1.67 м (4H, CH₂CH₃), 1.19 с (18H, C(CH₃)₃), 0.95 с (18H, C(CH₃)₃), 0.63 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 154.09, 151.94 (C_{Ar}), 150.89, 149.30 (CH_{Ar} Py), 144.85, 144.56 (C_{Ar}), 137.11 (CH_{Ar} Py), 134.47 (C_{Ar}), 133.20 (C_{Ar} Py), 132.84 (C_{Ar}), 125.20, 127.87 (CH_{Ar}), 123.00 (CH_{Ar} Py), 76.59 (OCH₂CH₂), 74.66 (OCH₂Py), 33.92, 33.71 (C(CH₃)₃), 31.57, 31.24 (C(CH₃)₃), 31.16 (ArCH₂Ar), 23.00 (CH₂CH₃), 9.71 (CH₂CH₃). MALDI-MS m/z : 937.42 [M+Na]⁺ для C₆₂H₇₈NaN₂O₄ (937.59).



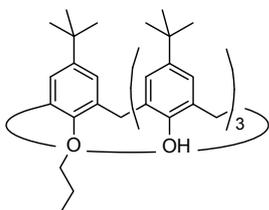
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-
26,28-дипропоксикаликс[4]арен **21**

Метод А. Получали аналогично соединению **16** из каликсарена **15** (0.10 г, 0.1 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.03 г, 0.1 ммоль) и 1-йодпропана (0.12 мл, 1.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (5 мл). Выход соединения **21** 0.01 г (6%). *Метод Б.* Получали аналогично соединению **16** из каликсарена **7** (0.09 г, 0.1 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.09 г, 2.2 ммоль) и гидрохлорида 4-хлорметилпиридина (0.20 г, 1.2 ммоль) в сухом диметилформамиде (5 мл). Выход соединения **21** 0.07 г (66%), т. пл. 144–146 °С, R_f 0.35 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.61 м (4H, ArH_{Py}), 7.46 м (4H, ArH_{Py}), 6.93 с (4H, ArH), 6.62 с (4H, ArH), 4.82 с (4H, OCH₂Py), 4.32 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.74 м (4H, OCH₂CH₂), 3.10 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 1.73 м (4H, CH₂CH₃), 1.19 с (18H, C(CH₃)₃), 0.95 с (18H, C(CH₃)₃), 0.68 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 153.92, 152.11 (C_{Ar}), 149.61 (CH_{Ar} Py), 146.53 (C_{Ar} Py), 144.92, 144.68 (C_{Ar}), 134.48, 132.51 (C_{Ar}), 125.30, 124.90 (CH_{Ar}), 123.75 (CH_{Ar} Py), 76.49 (OCH₂CH₂), 75.86 (OCH₂Py), 33.92, 33.69 (C(CH₃)₃), 31.55, 31.19 (C(CH₃)₃), 31.12 (ArCH₂Ar), 22.97 (CH₂CH₃), 9.60 (CH₂CH₃). MALDI-MS m/z : 937.41 [M+Na]⁺ для C₆₂H₇₈NaN₂O₄ (937.59).



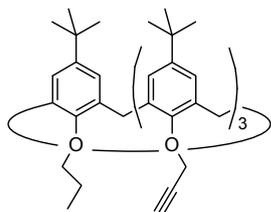
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-три(2-пропилокси)-28-гидроксикаликс[4]арен **22**^[33]

Смесь каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 0.74 г, 1.0 ммоль), Ва(ОН)₂·8Н₂О (1.10 г, 3.5 ммоль), ВаО (1.04 г, 6.77 ммоль), пропаргилбромида (80% в толуоле, 3.34 мл, 30.0 ммоль) и сухого диметилформаида (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавляли 2 н. НСl (50 мл) и продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом. Органические вытяжки промывали водой, высушивали MgSO₄. Остаток после выпаривания растворителя хроматографировали (элюент – гексан/хлороформ в градиенте концентраций). Выход соединения **22** 0.52 г (68%), т. пл. 150–152 °С (лит. 157 °С), *R_f* 0.4 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.11 с (2Н, ArH), 7.06 с (2Н, ArH), 6.57 д (2Н, *J* = 2.4 Гц, ArH), 6.53 д (2Н, *J* = 2.4 Гц, ArH), 5.73 с (1Н, OH), 5.01 д (2Н, *J* = 2.5 Гц, OCH₂), 4.65 дд (2Н, ²*J* = 15.5 Гц, ⁴*J* = 2.5 Гц, OCH₂), 4.61 д (2Н, *J* = 12.9 Гц, ArCH₂Ar), 4.61 дд (2Н, ²*J* = 15.5 Гц, ⁴*J* = 2.5 Гц, OCH₂), 4.36 д (2Н, *J* = 13.2 Гц, ArCH₂Ar), 3.29 д (2Н, *J* = 13.2 Гц, ArCH₂Ar), 3.20 д (2Н, *J* = 12.9 Гц, ArCH₂Ar), 2.49 т (2Н, *J* = 2.5 Гц, CH), 2.43 т (1Н, *J* = 2.4 Гц, CH), 1.32 с (9Н, C(CH₃)₃), 1.31 с (9Н, C(CH₃)₃), 0.83 с (18Н, C(CH₃)₃).



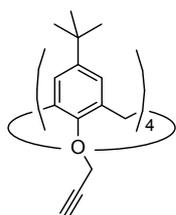
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25-пропокси-26,27,28-тригидроксикаликс[4]арен **23**^[192]

Суспензию каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.22 г, 3.0 ммоль) и фторида цезия (0.55 г, 3.6 ммоль) в диметилформаиде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси прикапывали 1-бромпропан (0.30 мл, 3.3 ммоль) и перемешивали смесь при 40 °С в течение 72 ч. К охлажденному раствору прибавляли 2 н. НСl (50 мл), перемешивали в течение 1 ч и продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом (3 × 50 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой, высушивали MgSO₄, упаривали. Остаток дважды перекристаллизовывали из метанола. Выход соединения **23** 0.41 г (20%), т. пл. 234–236 °С (лит. 238–239 °С), *R_f* 0.6 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 10.19 с (1Н, OH), 9.60 с (2Н, OH), 7.09 с (2Н, ArH), 7.06 д (2Н, *J* = 2.4 Гц, ArH), 7.04 с (2Н, ArH), 6.98 д (2Н, *J* = 2.4 Гц, ArH), 4.37 д (2Н, *J* = 13.0 Гц, ArCH₂Ar), 4.28 д (2Н, *J* = 13.5 Гц, ArCH₂Ar), 4.10 т (2Н, *J* = 7.0 Гц, OCH₂), 3.43 д (2Н, *J* = 13.5 Гц, ArCH₂Ar), 3.42 д (2Н, *J* = 13.0 Гц, ArCH₂Ar), 2.18 м (2Н, CH₂CH₃), 1.25 т (3Н, *J* = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 1.22 с (9Н, C(CH₃)₃), 1.21 с (18Н, C(CH₃)₃), 1.19 с (9Н, C(CH₃)₃).



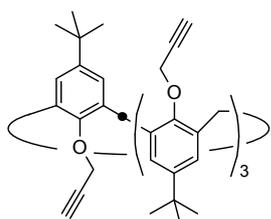
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25-пропокси-
26,27,28-три(2-пропинилокси)каликс[4]арен **24**^[26]

Получали аналогично соединению **3** из каликсарена **23** (0.39 г, 0.6 ммоль), NaH (60% в минеральном масле, 0.10 г, 2.5 ммоль) и пропаргилбромида (80% в толуоле, 0.38 мл, 3.4 ммоль) в сухом диметилформамиде (15 мл). Полученное вещество очищали хроматографически (элюент – хлористый метилен) и перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен/метанол (1:5). Выход соединения **24** 0.22 г (49%), т. пл. 162–165 °С (лит. 167–169 °С), R_f 0.8 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.00 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.98 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.60 с (2H, ArH), 6.54 с (2H, ArH), 4.98 дд (2H, $^2J = 16.2$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, OCH_2CCH), 4.89 дд (2H, $^2J = 16.2$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, OCH_2CCH), 4.63 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2CCH), 4.59 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 4.52 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.76 т (2H, $J = 7.3$ Гц, OCH_2CH_2), 3.16 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.14 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.46 т (1H, $J = 2.4$ Гц, CH), 2.44 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 2.04 м (2H, OCH_2CH_2), 1.24 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.07 т (3H, $J = 7.5$ Гц, CH_3), 0.93 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(2-пропинилокси)-
каликс[4]арен (*конус*) **25**^[35]

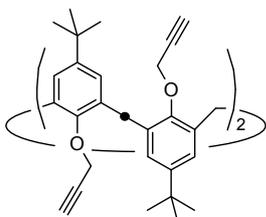
Каликсарен **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 2.22 г, 3.0 ммоль), свежепрокаленный K_2CO_3 (2.82 г, 20.4 ммоль) и сухой ацетонитрил (60 мл) перемешивали 15 мин при комнатной температуре, прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 2.94 мл, 26.4 ммоль) и кипятили реакцию смесь при перемешивании 30 ч, охлаждали. Реакционную смесь профильтровывали, остаток промывали хлористым метиленом. Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход соединения **25** 1.50 г (63%), т. пл. 211–213 °С (лит. 212–213 °С), R_f 0.7 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 6.78 с (8H, ArH), 4.29 д (8H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2), 4.60 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.16 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.46 т (4H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.07 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(2-пропинилокси)-
каликс[4]арен (*частичный конус*) **26**^[26]

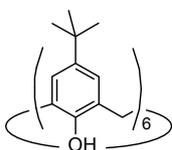
Получали из маточного раствора при синтезе каликсарена **25** повторной перекристаллизацией из метанола. Выход соединения **26** 0.48 г (20%), т. пл. 172–174 °С (лит. 174–176 °С), R_f 0.8 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.42 с (2H, ArH), 7.05 с

(2H, ArH), 6.98 д (2H, $J=2.5$ Гц, ArH), 6.52 д (2H, $J=2.5$ Гц, ArH), 4.47 дд (2H, $^2J=15.4$ Гц, $^4J=2.4$ Гц, OCH₂), 4.43 дд (2H, $^2J=15.4$ Гц, $^4J=2.4$ Гц, OCH₂), 4.35 д (2H, $J=2.4$ Гц, OCH₂), 4.30 д (2H, $J=13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 4.23 д (2H, $J=2.4$ Гц, OCH₂), 3.84 д (2H, $J=13.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.72 д (2H, $J=13.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.07 д (2H, $J=13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 2.49 т (2H, $J=2.4$ Гц, CH), 2.43 т (1H, $J=2.4$ Гц, CH), 2.23 т (1H, $J=2.4$ Гц, CH), 1.44 с (9H, C(CH₃)₃), 1.32 с (9H, C(CH₃)₃), 1.03 с (18H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(2-пропинилокси)-каликс[4]арен (1,3-альтернат) **27**^[35]

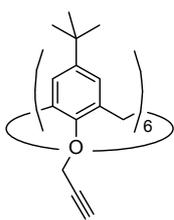
Метод А. Каликсарен **6** (0.72 г, 1.0 ммоль), Cs₂CO₃ (0.91 г, 2.8 ммоль) и сухой ацетон (80 мл) перемешивали 15 мин при комнатной температуре, прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 0.45 мл, 4.0 ммоль) и кипятили реакционную смесь при перемешивании 15 ч, охлаждали. Реакционную смесь профильтровывали, остаток промывали хлористым метиленом. Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ/метанол (1:3). Выход соединения **27** 0.38 г (48%). **Метод Б.** Смесь каликсарена **1** (комплекс с толуолом, 1:1, 0.74 г, 1.0 ммоль), Cs₂CO₃ (7.17 г, 22.0 ммоль), пропаргилбромида (80% в толуоле, 1.34 мл, 12.0 ммоль) и сухого диметилформаида (20 мл) перемешивали при 50 °С в закрытой колбе в течение 24 ч, охлаждали. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, профильтровывали, остаток промывали хлороформом и отбрасывали. Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен/метанол (1:3). Выход соединения **27** 0.37 г (46%), т. пл. 215–217 °С (лит. 219–220 °С), R_f 0.8 (хлороформ/гексан, 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.12 с (8H, ArH), 3.89 д (8H, $J=2.4$ Гц, OCH₂), 3.80 с (8H, ArCH₂Ar), 2.37 т (4H, $J=2.4$ Гц, CH), 1.27 с (36H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,38,39,40,41,42-гексагидроксиликаликс[6]арен **28**^[11]

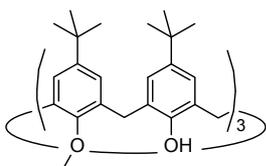
В коническую колбу на 250 мл, снабженную системой подачи инертного газа, насадкой Дина-Старка с обратным холодильником и эффективной механической мешалкой, помещали *n*-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 66.5 ммоль), КОН (85%, 1.50 г, 0.02 ммоль) и формалин (37%, 13.5 мл, 180.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 110–115 °С в течение 2 ч, охлаждали. Прибавляли *o*-ксилол (100 мл, через насадку Дина-Старка) и реакционную смесь быстро доводили до кипения при интенсивном перемешивании. Кипячение продолжали 3 ч, реакционную смесь охлаждали,

выпавший осадок отфильтровывали, промывали *o*-ксилолом, высушивали, суспензировали в хлороформе (150 мл) и промывали 1 н. HCl (70 мл). Органический слой отделяли, промывали водой и высушивали MgSO₄. Растворитель выпаривали до объема 100 мл и к горячему раствору прибавляли кипящий ацетон (100 мл), охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали. Выход соединения **28** 9.66 г (89%), *R_f* 0.6 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 10.51 с (6H, OH), 7.13 с (12H, ArH), 4.50–3.14 ш.м (12H, ArCH₂Ar), 1.25 с (54H, C(CH₃)₃).



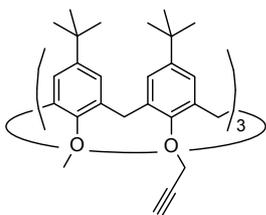
5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,38,39,40,41,42-гекса(2-пропинилокси)каликс[6]арен **29**^[36]

Смесь каликсарена **28** (0.49 г, 0.5 ммоль), Cs₂CO₃ (1.96 г, 6.0 ммоль) и пропаргилбромида (80% в толуоле, 0.67 мл, 6.0 ммоль) в сухом ацетоне (15 мл) кипятили при перемешивании в течение 60 ч. Охлажденную реакцию смесь профильтровывали, остаток промывали охлажденным ацетоном и фильтрат отбрасывали. Остаток на фильтре промывали 1 н. HCl (20 мл), водой, высушивали, растворяли в хлористом метиле, прибавляли метанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход соединения **29** 0.37 г (62%), т. пл. 192 °С (разл.) (лит. 220 °С (разл.)), *R_f* 0.6 (хлороформ/гексан, 3:1). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц, 90 °С), δ, м.д.: 7.09 с (12H, ArH), 4.11 ш.с (12H, OCH₂),* 3.94 ш.с (12H, ArCH₂Ar),* 2.59 ш.с (6H, CH), 1.17 с (54H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,39,41-триметокси-38,40,42-тригидроксикаликс[6]арен **30**^[21, 22]

Каликсарен **28** (5.83 г, 6.0 ммоль), прокаленный K₂CO₃ (2.48 г, 18.0 ммоль) и сухой ацетон (100 мл) перемешивали 30 мин при комнатной температуре, прибавляли диметилсульфат (1.70 мл, 18.0 ммоль) и кипятили реакцию смесь при перемешивании в течение 6 ч. Охлажденную реакцию смесь профильтровывали, остаток промывали охлажденным ацетоном и хлороформом. Объединенные фильтраты упаривали, растворяли в хлористом метиле, промывали 2 н. HCl, водой, и высушивали MgSO₄. Остаток после выпаривания растворителя многократно отмывали циклогексаном и хроматографировали (элюент – гексан/тетрагидрофуран в градиенте концентраций). Выход соединения **30** 1.52 г (25%), т. пл. 272–273 °С (лит. 273–274 °С), *R_f* 0.5 (гексан/тетрагидрофуран, 9:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.00 с (6H, ArH), 6.89 с (6H, ArH), 3.88 ш.с (12H, ArCH₂Ar), 3.46 с (9H, OCH₃), 1.20 с (27H, C(CH₃)₃), 1.01 с (27H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,39,41-триметокси-38,40,42-три(2-пропинилокси)каликс[6]арен **31**^[37]

Суспензию каликсарена **30** (1.30 г, 1.3 ммоль) и Cs_2CO_3 (2.52 г, 7.7 ммоль) в сухом ацетонитриле (70 мл) перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 1.71 мл, 15.4 ммоль) и кипятили реакционную смесь при перемешивании в течение 15 ч, охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали хлористым метиленом и отбрасывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле (50 мл), промывали 2 н. HCl (2×50 мл), водой (2×100 мл) и высушивали MgSO_4 . Остаток после выпаривания растворителя перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен/метанол (1:5). Выход соединения **31** 1.23 г (85%), т. пл. 236–238 °С (лит. 242–243 °С), R_f 0.4 (гексан/тетрагидрофуран, 9:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.20 с (6H, ArH), 6.82 с (6H, ArH), 4.31 ш.с (6H, OCH_2), 3.96 ш.с (12H, Ar CH_2 Ar), 2.54 с (9H, OCH_3), 2.28 ш.с (3H, CH), 1.32 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

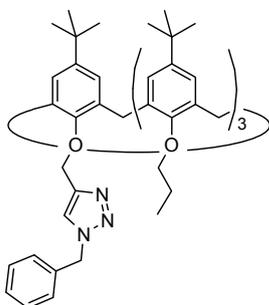
Общие методики получения триазолсодержащих *n*-трет-бутилкаликсаренов **34–78**

Методика А. Раствор пропаргиллированного каликсарена (0.20 ммоль), азида (1.2 экв на каждую ацетиленовую группу) и $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ (0.15 экв на каждую ацетиленовую группу) в толуоле (20 мл) кипятили при перемешивании в течение 7 ч, охлаждали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле. Раствор промывали 2 н. HCl при интенсивном перемешивании в течение 2 ч. Органический слой отделяли, при необходимости обесцвечивали водным Na_2SO_3 (5%), промывали водой, высушивали MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении. Триазолсодержащий каликсарен очищали хроматографически («хроматография», силикагель, элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций) или/и переосаждением из раствора в хлористом метиле при добавлении гексана («переосаждение»).

Методика Б. К раствору пропаргиллированного каликсарена (0.20 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) последовательно прибавляли свежеприготовленный раствор $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.2 экв на каждую ацетиленовую группу) и аскорбата натрия (0.4 экв на каждую ацетиленовую группу) в воде (2 мл) и азид (1.2 экв на каждую ацетиленовую группу). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 7 ч, охлаждали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом

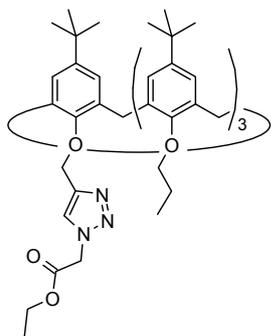
метилена. Раствор промывали 2 н. HCl при интенсивном перемешивании в течение 2 ч. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали MgSO₄ и упаривали. Триазолсодержащий каликсарен очищали хроматографически («хроматография», силикагель, элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций) или/и переосаждением из раствора в хлористом метилена при добавлении гексана («переосаждение»).

Методика В. Раствор пропаргилированного каликсарена (0.2 ммоль), азида (1.2 экв на каждую ацетиленовую группу) и CuI·P(OEt)₃ (0.3 ммоль) в толуоле (20 мл) кипятили при перемешивании в течение 7 ч, охлаждали. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в хлористом метилена. Раствор промывали водным Na₂S₂O₃ (15%) при интенсивном перемешивании в течение 2 ч. Органический слой отделяли, водный слой промывали хлористым метиленом. Объединенные органические вытяжки промывали водой, профильтровывали через бумажный фильтр и упаривали. Триазолсодержащий каликсарен очищали хроматографически («хроматография», силикагель, элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций) или/и переосаждением из раствора в хлористом метилена при добавлении гексана («переосаждение»).



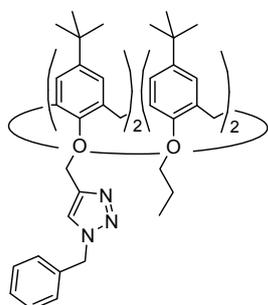
5,11,17,23-Тетра-*tert*-бутил-25,26,27-трипропокси-28-(1-бензил-4-триазилилметокси)каликс[4]арен **34**

Получали из каликсарена **3** и бензилазида согласно Методике А. Выход соединения **34** 77%, т. пл. 95–98 °С, *R*_f 0.2 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.40 м (3H, ArH_{Ph}), 7.26 м (2H, ArH_{Ph}), 7.16 с (1H, ArH_{Trz}), 6.84 д (2H, *J* = 2.2 Гц, ArH), 6.77 д (2H, *J* = 2.2 Гц, ArH), 6.70 с (2H, ArH), 6.64 с (2H, ArH), 5.50 с (2H, NCH₂), 5.14 с (2H, OCH₂Trz), 4.40 д (2H, *J* = 12.5 Гц, ArCH₂Ar), 4.22 д (2H, *J* = 12.5 Гц, ArCH₂Ar), 3.85–3.70 м (6H, OCH₂CH₂), 3.11 д (2H, *J* = 12.5 Гц, ArCH₂Ar), 2.88 д (2H, *J* = 12.5 Гц, ArCH₂Ar), 2.05 м (2H, OCH₂CH₂), 1.94 м (4H, OCH₂CH₂), 1.13 с (18H, C(CH₃)₃), 1.03 с (9H, C(CH₃)₃), 1.02 с (9H, C(CH₃)₃), 0.89 м (9H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 153.90, 153.35, 151.60, 145.08, 144.65, 144.15 (C_{Ar}), 144.09 (C_{Ar} Trz), 134.88 (C_{Ar} Ph), 134.15, 133.91, 133.88, 133.44 (C_{Ar}), 129.04 (CH_{Ar}), 128.64 (CH_{Ar} Ph), 127.96 (CH_{Ar}), 124.99 (CH_{Ar} Ph), 124.80 (CH_{Ar} Trz), 124.72, 124.71 (CH_{Ar}), 123.09 (CH_{Ar} Ph), 76.96, 76.77 (OCH₂CH₂), 66.61 (OCH₂Trz), 53.96 (NCH₂), 33.79, 33.73, 33.70 (C(CH₃)₃), 31.48, 31.36, 31.32 (C(CH₃)₃), 31.03, 29.66 (ArCH₂Ar), 23.41, 23.15 (OCH₂CH₂), 10.42, 10.21 (CH₃). ESI-MS *m/z*: 968.6250 [M+Na]⁺ для C₆₃H₈₃NaN₃O₄ (968.6276).



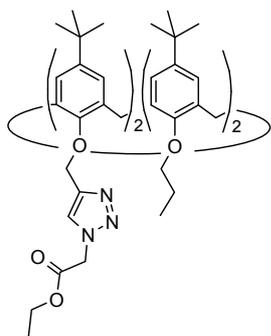
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трипропокси-28-(1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен 35

Получали из каликсарена **3** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **35** 85%, т. пл. 92–94 °С, R_f 0.2 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.54 с (1H, ArH_{Trz}), 6.83 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.81 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.73 с (2H, ArH), 6.72 с (2H, ArH), 5.19 с (2H, NCH_2), 5.14 с (2H, OCH_2Trz), 4.41 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 4.33 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 4.28 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 3.85–3.74 м (6H, OCH_2CH_2), 3.11 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.06 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 2.06 м (2H, OCH_2CH_2), 1.95 м (4H, OCH_2CH_2), 1.31 т (3H, $J = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 1.12 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 т (3H, $J = 7.5$ Гц, CH_3), 0.91 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.10 (C=O), 153.85, 153.40, 152.02, 145.34, 144.71, 144.18 (C_{Ar}), 144.13 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 134.06, 133.87, 133.56 (C_{Ar}), 124.97, 124.88, 124.84, 124.76 (CH_{Ar}), 124.47 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 76.93, 76.81, (OCH_2CH_2), 66.73 (OCH_2Trz), 62.27 (OCH_2CH_3), 50.70 (NCH_2), 33.79, 33.76, 33.72 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.46, 31.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.36 (ArCH_2Ar), 31.35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.04 (ArCH_2Ar), 23.41, 23.16 (OCH_2CH_2), 14.07 (OCH_2CH_3), 10.40, 10.17 (CH_3). ESI-MS m/z : 964.6180 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{60}\text{H}_{83}\text{NaN}_3\text{O}_6$ (964.6174).



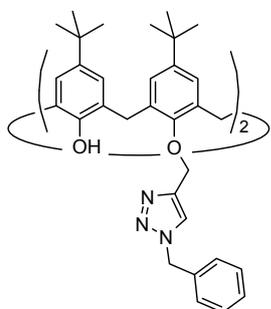
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26-дипропокси-27,28-ди(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен 36

Получали из каликсарена **5** и бензилазида согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **36** 70%, т. пл. 123–125 °С, R_f 0.35 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.59 с (2H, ArH_{Trz}), 7.33 м (6H, ArH_{Ph}), 7.27 м (4H, ArH_{Ph}), 6.74 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.71 д (2H, $J = 2.2$ Гц, ArH), 6.70 д (2H, $J = 2.2$ Гц, ArH), 6.54 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 5.56 с (4H, NCH_2), 5.13 д (2H, $J = 12.5$ Гц, OCH_2Trz), 4.97 д (2H, $J = 12.5$ Гц, OCH_2Trz), 4.34 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 4.29 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.82 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.69 м (4H, OCH_2CH_2), 3.08 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.03 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 2.45 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.92 м (4H, OCH_2CH_2), 1.04 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.84 т (6H, $J = 7.6$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 153.52, 151.74, 145.04 (C_{Ar}), 144.77 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.33 (C_{Ar}), 135.21 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 134.17, 133.94, 133.83, 133.63 (C_{Ar}), 128.95, 128.49, 128.03 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 125.15, 124.97, 124.77, 124.56 (CH_{Ar}), 124.03 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 76.90 (OCH_2CH_2), 66.46 (OCH_2Trz), 53.96 (NCH_2), 33.78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.52 (ArCH_2Ar), 31.41, 31.38 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.20, 30.94 (ArCH_2Ar), 23.39 (OCH_2CH_2), 10.28 (CH_3). ESI-MS m/z : 1097.6426 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{70}\text{H}_{86}\text{NaN}_6\text{O}_4$ (1097.6603).



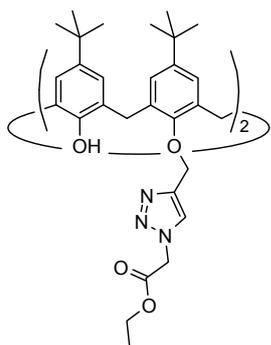
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26-дипропокси-27,28-ди(1-этоксикарбонилметил-4-триазилилметокси)каликс[4]арен **37**

Получали из каликсарена **5** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **37** 56%, т. пл. 103–105 °С, R_f 0.7 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.85 с (2H, ArH_{Trz}), 6.77 д (2H, $J=2.4$ Гц, ArH), 6.76 ш.с (4H, ArH), 6.67 д (2H, $J=2.4$ Гц, ArH), 5.27 д (2H, $J=17.4$ Гц, NCH_2), 5.20 д (2H, $J=17.4$ Гц, NCH_2), 5.19 д (2H, $J=12.5$ Гц, OCH_2Trz), 5.01 д (2H, $J=12.5$ Гц, OCH_2Trz), 4.41 д (2H, $J=12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 4.36 д (1H, $J=12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 4.25 кв (4H, $J=7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 3.94 д (1H, $J=12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.73 м (4H, OCH_2CH_2), 3.17 д (2H, $J=12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.11 д (1H, $J=12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 2.73 д (1H, $J=12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.97 м (4H, OCH_2CH_2), 1.29 т (6H, $J=7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 1.06 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 т (6H, $J=7.5$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.49 (C=O), 153.51, 152.25 (C_{Ar}), 145.32 (C_{ArTrz}), 144.77, 144.37 (C_{Ar}), 134.12, 133.84, 133.64, 133.62 (C_{Ar}), 125.37 (CH_{ArTrz}), 125.32, 125.01, 124.80, 124.76 (CH_{Ar}), 76.86 (OCH_2CH_2), 66.88 (OCH_2Trz), 62.16 (OCH_2CH_3), 50.81 (NCH_2), 33.78, 33.77 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.57 (ArCH_2Ar), 31.40, 31.36 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.03, 30.91 (ArCH_2Ar), 23.40 (OCH_2CH_2), 14.06 (OCH_2CH_3), 10.23 (CH_3). ESI-MS m/z : 1067.6555 [M] $^+$ для $\text{C}_{64}\text{H}_{86}\text{N}_6\text{O}_8$ (1066.6502).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(1-бензил-4-триазилилметокси)-26,28-дигидроксикаликс[4]арен **38**^[42]

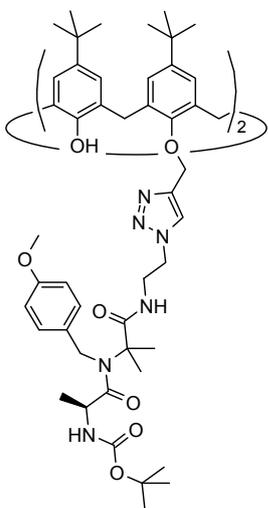
Получали из каликсарена **6** и бензилазида согласно Методике Б (пересаживание). Выход соединения **38** 90%, т. пл. 135–137 °С, R_f 0.35 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.70 с (2H, ArH_{Trz}), 7.37–7.26 м (10H, ArH_{Ph}), 7.17 с (2H, OH), 7.01 с (4H, ArH), 6.76 с (4H, ArH), 5.49 с (4H, NCH_2), 5.06 с (4H, OCH_2Trz), 4.21 д (4H, $J=13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 3.17 д (4H, $J=13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 1.30 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(1-этоксикарбонилметил-4-триазилилметокси)-26,28-дигидроксикаликс[4]арен **39**^[44, 43]

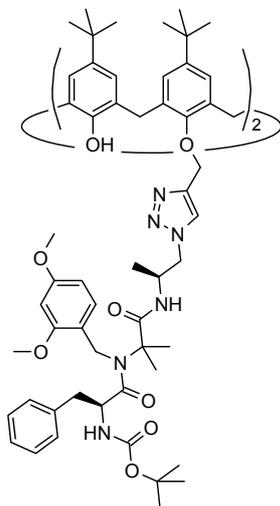
Получали из каликсарена **6** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А. Продукт реакции очищали пересаживанием из раствора в хлористом метиле при добавлении метанола. Выход соединения **39** 75%, т. пл. 248–250 °С, R_f 0.8 (хлороформ/этанол, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.94 с (2H, ArH_{Trz}), 7.08 с (4H, ArH),

6.79 с (2H, OH), 6.68 с (4H, ArH), 5.08 с (4H, OCH₂Trz),* 4.85 ш.с (4H, CH₂CO),* 4.36 д (4H, $J=13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 4.12 кв (4H, $J=7.1$ Гц, OCH₂CH₃), 3.25 д (4H, $J=13.1$ Гц, ArCH₂Ar), 1.31 с (18H, C(CH₃)₃), 1.17 т (6H, $J=7.1$ Гц, OCH₂CH₃), 0.89 с (18H, C(CH₃)₃).



Пептидокаликсарен 40

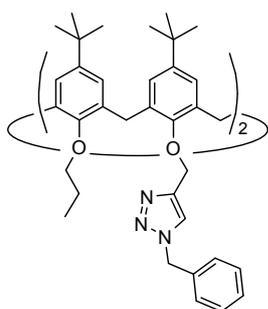
Получали из каликсарена **6** и азида **32** согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **40** 85%, т. пл. 152–154 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 600 МГц, 75 °С), δ, м.д.: 8.17 с (2H, ArH_{Trz}), 7.35 д (4H, $J=8.6$ Гц, ArH_{PMB}), 7.14 т (2H, $J=5.4$ Гц, CH₂NH), 7.08 ш.с (6H, ArH, OH), 6.91 д (4H, $J=8.6$ Гц, ArH_{PMB}), 6.87 с (4H, ArH), 6.45 ш.с (2H, CHNH), 5.11 д (2H, $J=12.8$ Гц, OCH₂Trz), 5.09 д (2H, $J=12.8$ Гц, OCH₂Trz), 4.69 д (2H, $J=17.9$ Гц, NCH₂PMB), 4.61 д (2H, $J=17.9$ Гц, NCH₂PMB), 4.51 т (4H, $J=6.1$ Гц, CH₂CH₂NH), 4.32 м (2H, CH₃CH), 4.17 д (4H, $J=12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 3.75 с (6H, OCH₃), 3.62–3.48 м (4H, CH₂NH), 3.28 д (4H, $J=12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 1.35 с (18H, OC(CH₃)₃), 1.27 с (6H, C(CH₃)₂), 1.25 с (6H, C(CH₃)₂), 1.24 с (18H, C(CH₃)₃), 1.12 д (6H, $J=6.7$ Гц, CH₃CH), 0.99 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, 150 МГц, 75 °С), δ, м.д.: 174.07, 172.98 (C=O), 158.05 (C_{Ar} PMB), 154.50 (CONH_{Boc}), 149.63, 149.52, 146.11 (C_{Ar}), 142.03 (C_{Ar} Trz), 140.77, 132.16 (C_{Ar}), 130.59 (C_{Ar} PMB), 127.34, 127.32 (C_{Ar}), 127.24 (CH_{Ar} PMB), 124.90, 124.54 (CH_{Ar}), 124.41 (CH_{Ar} Trz), 113.61 (CH_{Ar} PMB), 77.88 (OC(CH₃)₃), 68.46 (OCH₂), 61.98 (C(CH₃)₂), 54.75 (OCH₃), 48.33 (TrzCH₂CH₂), 47.13 (CH₃CH), 46.21 (TrzCH₂CH₂), 39.12 (NCH₂ PMB), 33.23, 33.07 (C(CH₃)₃), 30.99 (C(CH₃)₃), 30.89, 30.87 (ArCH₂Ar), 30.34 (C(CH₃)₃), 27.74 (OC(CH₃)₃), 23.84, 23.17 (C(CH₃)₂), 17.60 (CH₃CH). ESI-MS m/z : 1672.9710 [M+Na]⁺ для C₉₄H₁₂₈NaN₁₂O₁₄ (1672.9565).



Пептидокаликсарен 41

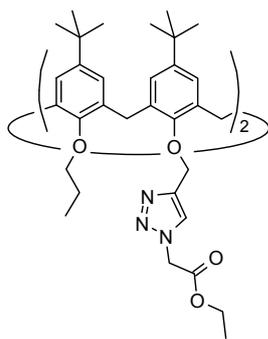
Получали из каликсарена **6** и азида **33** согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **41** 56%, т. пл. 171–174 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 400 МГц, 90 °С), δ, м.д.: 8.10 с (2H, ArH_{Trz}), 7.34 д (2H, $J=8.5$ Гц, ArH_{DMB}), 7.16 м (6H, ArH_{Ph}), 7.05 с (4H, ArH), 7.04 м (4H, ArH_{Ph}), 6.87 ш.с (2H, OH), 6.81 с (4H, ArH), 6.76 д (2H, $J=7.8$ Гц, CH₃CHNH), 6.57 д (2H, $J=2.3$ Гц, ArH_{DMB}), 6.47 дд (2H, $^3J=8.5$ Гц, $^4J=2.3$ Гц, ArH_{DMB}), 6.18 ш.с (2H, PhCH₂CHNH), 5.11 с (4H, OCH₂Trz), 4.71 д (2H, $J=18.6$ Гц, NCH₂DMB), 4.59–4.37 м (6H, TrzCH₂CH, PhCH₂CH),

4.42 д (2H, $J = 18.6$ Гц, $\text{NCH}_2_{\text{DMB}}$), 4.26 м (2H, CH_3CH), 4.18 д (2H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 4.17 д (2H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 3.80 с (6H, $\text{OCH}_3_{\text{DMB}}$), 3.76 с (6H, $\text{OCH}_3_{\text{DMB}}$), 3.24 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 2.93 м (2H, PhCH_2), 2.69 м (2H, PhCH_2), 1.28 с (6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 с (18H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 с (6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 д (6H, $J = 6.7$ Гц, CH_3CH), 0.95 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$, 100 МГц, 90 °С), δ , м.д.: 173.18, 172.02 ($\text{C}=\text{O}$), 159.47, 156.61 ($\text{C}_{\text{Ar DMB}}$), 155.27 (CONH_{Boc}), 149.55, 149.34, 145.94 (C_{Ar}), 144.31 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 141.90, 140.69 (C_{Ar}), 137.39 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 131.99, 131.98 (C_{Ar}), 128.71 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 127.76 ($\text{CH}_{\text{Ar DMB}}$), 127.33, 125.54 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 124.74, 124.72 (CH_{Ar}), 124.59 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 124.37 (CH_{Ar}), 118.60 ($\text{C}_{\text{Ar DMB}}$), 104.75, 98.33 ($\text{CH}_{\text{Ar DMB}}$), 77.78 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 68.19 (OCH_2), 61.81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.07, 54.84 (OCH_3), 53.09 (TrzCH_2CH), 53.05 (PhCH_2CH), 44.95 (CH_3CH), 41.48 ($\text{NCH}_2_{\text{DMB}}$), 37.91 (PhCH_2), 33.06, 32.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.86 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.84, 30.83 (ArCH_2Ar), 30.21 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.46 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 23.40, 22.77 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 16.79 (CH_3CH). ESI-MS m/z : 1913.0824 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{110}\text{H}_{144}\text{NaN}_{12}\text{O}_{16}$ (1913.0715).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-дипропокси-26,28-ди(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **42**

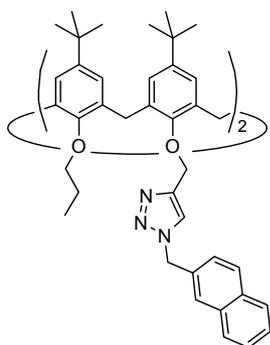
Получали из каликсарена **8** и бензилазида согласно Методике А (переосаждение). Выход соединения **42** 74%, т. пл. 173–175 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.44 с (2H, ArH_{Trz}), 7.37 м (6H, ArH_{Ph}), 7.29 м (4H, ArH_{Ph}), 6.69 с (4H, ArH), 6.68 с (4H, ArH), 5.57 с (4H, NCH_2), 5.06 с (4H, OCH_2Trz), 4.18 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.64 м (4H, OCH_2CH_2), 2.88 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.72 м (4H, OCH_2CH_2), 1.06 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.74 т (6H, $J = 7.5$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 153.57, 151.93 (C_{Ar}), 145.16 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.84, 144.10 (C_{Ar}), 135.17 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 134.26, 133.51 (C_{Ar}), 128.97, 128.52, 128.00 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 124.90, 124.78 (CH_{Ar}), 123.53 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 76.82 (OCH_2CH_2), 66.88 (OCH_2Trz), 53.88 (NCH_2), 33.78, 33.74 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.25 (ArCH_2Ar), 22.96 (OCH_2CH_2), 10.17 (CH_3). ESI-MS m/z : 1075.6556 $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{70}\text{H}_{87}\text{N}_6\text{O}_4$ (1075.6783).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-дипропокси-26,28-ди(1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **43**

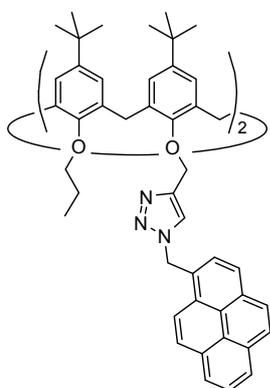
Получали из каликсарена **8** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (переосаждение). Выход соединения **43** 81%, т. пл. 104–107 °С, R_f 0.6 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.89 с (2H, ArH_{Trz}), 6.91 с (4H, ArH), 6.61 с (4H, ArH), 5.27 с (4H, NCH_2), 5.13 с (4H, OCH_2Trz), 4.25 д (4H,

$J = 12.3$ Гц, ArCH_2Ar), 4.22 кв (4H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 3.64 м (4H, OCH_2CH_2), 3.04 д (4H, $J = 12.3$ Гц, ArCH_2Ar), 1.72 м (4H, OCH_2CH_2), 1.27 т (6H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 1.19 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 т (6H, $J = 7.4$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.46 (C=O), 153.01, 152.55, 145.44, 145.13 (C_{Ar}), 144.06 (C_{ArTrz}), 134.94, 132.87 (C_{Ar}), 125.27 (CH_{Ar}), 125.14 (CH_{ArTrz}), 124.68 (CH_{Ar}), 77.14 (OCH_2CH_2), 67.04 (OCH_2Trz), 62.08 (OCH_2CH_3), 50.83 (CH_2CO), 33.92, 33.66 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.52, 31.27 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.17 (ArCH_2Ar), 22.96 (OCH_2CH_2), 14.06 (OCH_2CH_3), 10.21 (CH_3). ESI-MS m/z : 1089.6492 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{64}\text{H}_{86}\text{NaN}_6\text{O}_8$ (1089.6399).



5,11,17,23-Тетра-*tert*-бутил-25,27-дипропокси-26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен 44

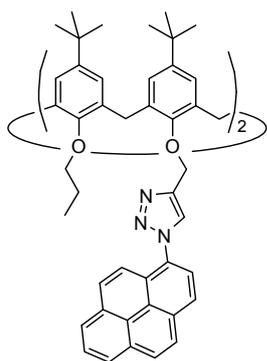
Получали из каликсарена **8** и 2-азидометилнафталина согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **44** 51%, т. пл. 153–155 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.87–7.76 м (8H, ArH_{Npht}), 7.54 с (2H, ArH_{Trz}), 7.52–7.47 м (4H, ArH_{Npht}), 7.38 м (2H, ArH_{Npht}), 6.68 с (4H, ArH), 6.64 с (4H, ArH), 5.74 с (4H, NCH_2), 5.07 с (4H, OCH_2Trz), 4.17 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.60 м (4H, OCH_2CH_2), 2.90 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.71–1.60 м (4H, CH_2CH_3), 1.01 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.00 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.64 м (6H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 153.42, 151.99 (C_{Ar}), 145.17 (C_{ArTrz}), 144.93, 144.10, 134.30, 133.36 (C_{Ar}), 133.21, 133.12, 132.40 (C_{ArNpht}), 128.95, 127.94, 127.76, 127.29, 126.62, 126.58, 125.37 ($\text{CH}_{\text{ArNpht}}$), 124.93, 124.74 (CH_{Ar}), 123.75 (CH_{ArTrz}), 76.85 (OCH_2CH_2), 66.86 (OCH_2Trz), 54.14 (NCH_2), 33.73, 33.70 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.36, 31.32 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.24 (ArCH_2Ar), 22.92 (CH_2CH_3), 10.05 (CH_2CH_3). MALDI-MS m/z : 1197.47 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{78}\text{H}_{90}\text{NaN}_6\text{O}_4$ (1197.69).



5,11,17,23-Тетра-*tert*-бутил-25,27-дипропокси-26,28-ди[1-(1-пиренил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен 45

Получали из каликсарена **8** и 1-азидометилпирена согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **45** 39%, т. пл. 189–191 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.32–8.24 м (2H, ArH_{Pyr}), 8.22–7.96 м (14H, ArH_{Pyr}), 7.88–7.81 м (2H, ArH_{Pyr}), 7.30 с (2H, ArH_{Trz}), 6.61 с (4H, ArH), 6.51 с (4H, ArH), 6.18 с (4H, NCH_2), 4.95 с (4H, OCH_2Trz), 4.10 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.51 м (4H, OCH_2CH_2), 2.80 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.65–1.52 м (4H, CH_2CH_3), 1.01 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.52 м (6H,

CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 153.57, 151.75 (C_{Ar}), 144.98 (C_{Ar Trz}), 144.66, 144.00, 133.89, 133.55 (C_{Ar}), 131.87, 131.12, 130.50, 129.09 (C_{Ar Pyr}), 128.82, 128.12, 127.32 (CH_{Ar Pyr}), 127.25 (C_{Ar Pyr}), 127.18, 126.26, 125.78, 125.70 (CH_{Ar Pyr}), 124.91 (C_{Ar Pyr}), 124.81 (CH_{Ar Pyr}), 124.68, 124.67 (CH_{Ar}), 124.43 (C_{Ar Pyr}), 123.43 (CH_{Ar Trz}), 122.04 (CH_{Ar Pyr}), 76.61 (OCH₂CH₂), 66.79 (OCH₂Trz), 52.02 (NCH₂), 33.66, 33.54 (C(CH₃)₃), 31.36 (C(CH₃)₃), 31.18 (ArCH₂Ar), 31.14 (C(CH₃)₃), 22.81 (CH₂CH₃), 9.92 (CH₂CH₃). MALDI-MS *m/z*: 1345.27 [M+Na]⁺ для C₉₀H₉₄NaN₆O₄ (1345.72).

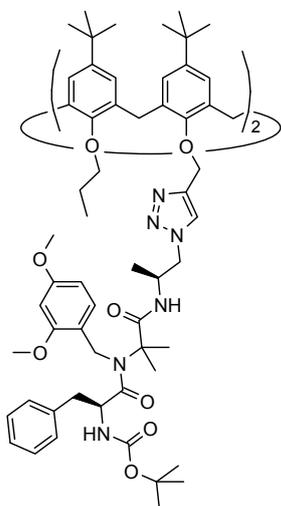


5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-дипропокси-26,28-ди[1-(1-пиренил)-4-триазолилметокси]каликс[4]арен 46

Получали из каликсарена **8** и 1-азидопирена согласно Методике А (хроматография); синтез проводили при 60 °С в течение 10 ч. Выход соединения **46** 34%, т. пл. > 300 °С, *R_f* 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 8.29–8.25 м (2H, ArH_{Pyr}), 8.23–8.14 м (8H, ArH_{Pyr}), 8.12–8.03 м (6H, ArH_{Pyr}, ArH_{Trz}), 7.99–7.93 м (2H, ArH_{Pyr}), 7.87–7.80 м (2H, ArH_{Pyr}), 6.96 с (4H, ArH), 6.66 с (4H,

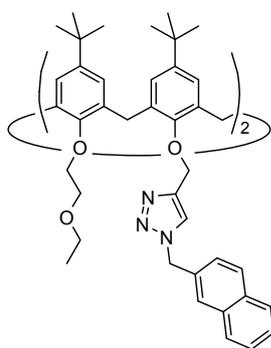
ArH), 5.59 с (4H, OCH₂Trz), 4.44 д (4H, *J* = 12.7 Гц, ArCH₂Ar), 3.74 м (4H, OCH₂CH₂), 3.16 д (4H, *J* = 12.7 Гц, ArCH₂Ar), 1.90–1.74 м (4H, CH₂CH₃), 1.19 с (18H, C(CH₃)₃), 0.98 с (18H, C(CH₃)₃), 0.70 м (6H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 153.56, 152.40 (C_{Ar}), 145.16 (C_{Ar Trz}), 145.02, 144.26, 135.05, 132.96 (C_{Ar}), 132.04, 131.08, 130.65, 130.61 (C_{Ar Pyr}), 129.49, 128.75, 126.95, 126.65, 126.23 (CH_{Ar Pyr}), 126.14 (C_{Ar Pyr}), 125.93 (CH_{Ar Pyr}), 125.29 (CH_{Ar}), 124.97 (C_{Ar Pyr}), 124.75 (CH_{Ar}), 124.63 (CH_{Ar Pyr}), 124.10 (C_{Ar Pyr}), 123.33 (CH_{Ar Trz}), 121.30 (CH_{Ar Pyr}), 77.21 (OCH₂CH₂), 66.34 (OCH₂Trz), 33.96, 33.73 (C(CH₃)₃), 31.76 (ArCH₂Ar), 31.55, 31.34 (C(CH₃)₃), 23.21 (CH₂CH₃), 10.25 (CH₂CH₃). MALDI-MS *m/z*: 1318.10 [M+Na]⁺ для C₈₈H₉₀NaN₆O₄ (1317.69).



Пептидокаликсарен 47

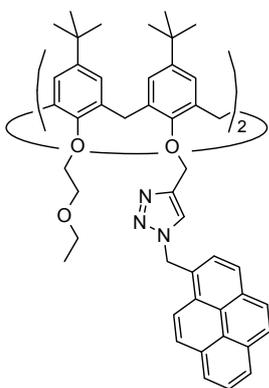
Получали из каликсарена **8** и азиды **33** согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **47** 68%, т. пл. 164–167 °С, *R_f* 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, 400 МГц, 90 °С), δ, м.д.: 7.85 с (2H, ArH_{Trz}), 7.35 д (2H, *J* = 8.4 Гц, ArH_{DMB}), 7.18 м (6H, ArH_{Ph}), 7.06 м (4H, ArH_{Ph}), 6.89 д (2H, *J* = 2.7 Гц, ArH), 6.88 д (2H, *J* = 2.7 Гц, ArH), 6.75 ш.д (2H, *J* = 8.0 Гц, CH₃CHNH), 6.63 д (2H, *J* = 2.9 Гц, ArH), 6.62 д (2H, *J* = 2.9 Гц, ArH), 6.58 д (2H, *J* = 2.2 Гц, ArH_{DMB}), 6.48 дд (2H, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 2.2 Гц,

ArH_{DMB}), 6.13 ш.с (2H, PhCH₂CHNH), 5.02 д (2H, $J=12.4$ Гц, OCH₂Trz), 4.99 д (2H, $J=12.4$ Гц, OCH₂Trz), 4.71 д (2H, $J=18.6$ Гц, NCH₂_{DMB}), 4.51–4.30 м (10H, TrzCH₂CH, ArCH₂Ar, PhCH₂CH), 4.43 д (2H, $J=18.6$ Гц, NCH₂_{DMB}), 4.20 м (2H, CH₃CH), 3.80 с (6H, OCH₃_{DMB}), 3.77 м (4H, OCH₂CH₂), 3.76 с (6H, OCH₃_{DMB}), 3.06 д (2H, $J=12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.05 д (2H, $J=12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 2.94 м (2H, PhCH₂), 2.69 м (2H, PhCH₂), 1.79 м (4H, OCH₂CH₂), 1.29 с (6H, C(CH₃)₂), 1.27 с (6H, C(CH₃)₂), 1.23 ш.с (18H, OC(CH₃)₃), 1.15 с (18H, C(CH₃)₃), 1.06 д (6H, $J=6.7$ Гц, CH₃CH), 0.96 с (18H, C(CH₃)₃), 0.81 т (6H, $J=7.4$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆, 100 МГц, 90 °C), δ, м.д.: 173.09, 172.03 (C=O), 159.47, 156.60 (C_{Ar}_{DMB}), 154.01 (CONH_{Boc}), 153.54, 151.40, 143.34, 143.19, 142.80 (C_{Ar}), 139.38 (C_{Ar} Trz), 137.33 (C_{Ar} Ph), 133.46, 132.61 (C_{Ar}), 128.68 (CH_{Ar} Ph), 127.74 (CH_{Ar}_{DMB}), 127.33, 125.55 (CH_{Ar} Ph), 124.26 (CH_{Ar}), 124.19 (CH_{Ar} Trz), 123.88, 123.85 (CH_{Ar}), 118.56 (C_{Ar}_{DMB}), 104.77, 98.33 (CH_{Ar}_{DMB}), 77.78 (OC(CH₃)₃), 75.61 (OCH₂CH₂), 66.04 (OCH₂Trz), 61.82 (C(CH₃)₂), 55.07, 54.83 (OCH₃), 53.04 (PhCH₂CH), 52.86 (TrzCH₂CH), 44.90 (CH₃CH), 41.48 (NCH₂_{DMB}), 37.97 (PhCH₂), 32.94, 32.79 (C(CH₃)₃), 30.73 (C(CH₃)₃), 30.56 (ArCH₂Ar), 30.49 (C(CH₃)₃), 27.44 (OC(CH₃)₃), 23.40, 22.80 (C(CH₃)₂), 21.97 (OCH₂CH₂), 16.66 (CH₃CH), 9.39 (CH₃). ESI-MS *m/z*: 1997.1763 [M+Na]⁺ для C₁₁₆H₁₅₆NaN₁₂O₁₆ (1997.1654).



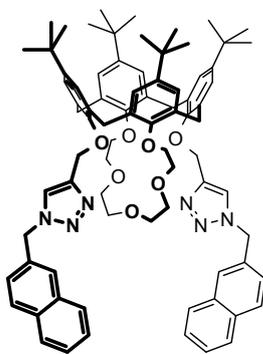
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди[(2-этокси)этокси]-26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен 48

Получали из каликсарена **11** и 2-азидометилнафталина согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **48** 79%, т. пл. 124–126 °C, *R_f* 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.87–7.78 м (8H, ArH_{Npht}, ArH_{Trz}), 7.71 м (2H, ArH_{Npht}), 7.53–7.48 м (4H, ArH_{Npht}), 7.39–7.35 м (2H, ArH_{Npht}), 6.78 с (4H, ArH), 6.57 с (4H, ArH), 5.73 с (4H, NCH₂), 5.14 с (4H, OCH₂Trz), 4.23 д (4H, $J=12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.89 т (4H, $J=5.2$ Гц, OCH₂CH₂), 3.61 т (4H, $J=5.2$ Гц, OCH₂CH₂), 3.33 кв (4H, $J=7.2$ Гц, OCH₂CH₃), 2.93 д (4H, $J=12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 1.09 с (18H, C(CH₃)₃), 0.99 т (6H, $J=7.2$ Гц, OCH₂CH₃), 0.94 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 153.02, 152.31 (C_{Ar}), 145.54 (C_{Ar} Trz), 145.10, 144.41, 135.14 (C_{Ar}), 133.39, 133.22 (C_{Ar}_{Npht}), 133.15 (C_{Ar}), 132.83 (C_{Ar}_{Npht}), 128.99, 128.09, 127.88, 127.41, 126.68, 126.62, 125.55 (CH_{Ar}_{Npht}), 125.19, 124.77 (CH_{Ar}), 124.62 (CH_{Ar} Trz), 73.46, 69.56 (OCH₂), 66.49 (OCH₂Trz), 66.22 (OCH₂), 54.18 (NCH₂), 33.94, 33.79 (C(CH₃)₃), 31.56 (C(CH₃)₃), 31.43 (ArCH₂Ar), 31.41 (C(CH₃)₃), 15.35 (CH₃). ESI-MS *m/z*: 1235.7292 [M+H]⁺ для C₈₀H₉₅N₆O₆ (1235.7308).



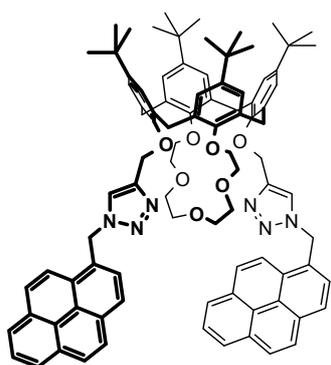
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди[(2-этокси)этокси]-26,28-ди[1-(1-пиренил)метил-4-триазилилметокси]каликс[4]арен **49**

Получали из каликсарена **11** и 1-азидометилпирена согласно Методике А (хроматография); синтез проводили при 75 °С в течение 5 ч. Выход соединения **49** 62%, т. пл. 153–155 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.32 м (2H, ArH_{Pyr}), 8.23–7.98 м (14H, ArH_{Pyr}), 7.90 м (2H, ArH_{Pyr}), 7.55 с (2H, ArH_{Trz}), 6.65 с (4H, ArH), 6.50 с (4H, ArH), 6.23 с (4H, NCH_2), 5.04 с (4H, OCH_2Trz), 4.17 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 3.82 т (4H, $J = 5.2$ Гц, OCH_2CH_2), 3.51 т (4H, $J = 5.2$ Гц, OCH_2CH_2), 3.19 кв (4H, $J = 6.8$ Гц, OCH_2CH_3), 2.82 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 0.99 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 т (6H, $J = 6.8$ Гц, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 153.00, 152.17 (C_{Ar}), 145.37 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.94, 144.31, 134.95, 133.20 (C_{Ar}), 131.94, 131.31, 130.71, 129.25 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 128.87, 128.17 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.81 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.52, 127.37, 126.36, 125.85, 125.78 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.07 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.05 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.02, 124.70 (CH_{Ar}), 124.64 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.53 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.33 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 73.26, 69.45 (OCH_2), 66.34 (OCH_2Trz), 66.12 (OCH_2), 52.08 (NCH_2), 33.82, 33.75 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.45, 31.40 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.37 (ArCH_2Ar), 15.20 (CH_3). ESI-MS m/z : 1384.7637 $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{92}\text{H}_{99}\text{N}_6\text{O}_6$ (1384.7621).



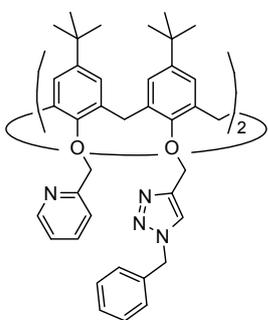
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазилилметокси]каликс[4]-25,27-краун-5-эфир **50**

Получали из каликсарена **12** и 2-азидометилнафталина согласно Методике А (пересаживание); синтез проводили при 100 °С в течение 7 ч. Выход соединения **50** 69%, т. пл. 143–145 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.88–7.79 м (6H, ArH_{Npht}), 7.76 м (2H, ArH_{Npht}), 7.53 с (2H, ArH_{Trz}), 7.52–7.48 м (4H, ArH_{Npht}), 7.38–7.34 м (2H, ArH_{Npht}), 6.89 с (4H, ArH), 6.45 с (4H, ArH), 5.70 с (4H, NCH_2), 5.15 с (4H, OCH_2Trz), 4.22 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 4.05 м (8H, OCH_2), 3.62 м (8H, OCH_2), 2.94 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.20 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 154.37, 151.13 (C_{Ar}), 145.01 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.79, 144.59, 134.47 (C_{Ar}), 133.19, 133.06 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 132.95 (C_{Ar}), 132.36 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 128.95, 127.91, 127.74, 127.34, 126.64, 126.59, 125.45 ($\text{CH}_{\text{Ar Npht}}$), 125.17, 124.48 (CH_{Ar}), 123.79 (CH_{Trz}), 72.53, 71.09, 70.58, 67.04 (OCH_2), 67.04 (OCH_2Trz), 54.08 (NCH_2), 33.89, 33.55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.53 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.28 (ArCH_2Ar), 31.08 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ESI-MS m/z : 1271.6920 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{80}\text{H}_{92}\text{NaN}_6\text{O}_7$ (1271.6920).



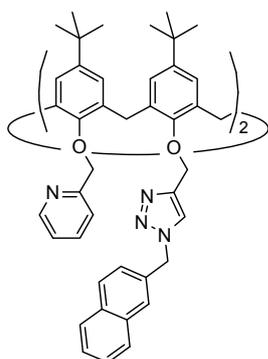
5,11,17,23-Тетра-*tert*-бутил-26,28-ди[1-(1-пиренил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]-25,27-краун-5-эфир **51**

Получали из каликсарена **12** и 1-азидометилпирена согласно Методике А; синтез проводили при 75 °С в течение 5 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывали, промывали толуолом и высушивали. Выход соединения **51** 78%, т. пл. 192–194 °С, R_f 0.2 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.31 м (18H, ArH_{Pyr}), 7.40 с (2H, ArH_{Trz}), 6.79 с (4H, ArH), 6.37 с (4H, ArH), 6.26 с (4H, NCH_2), 5.03 с (4H, OCH_2Trz), 4.10 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.84 м (8H, OCH_2), 3.42 с (8H, OCH_2), 2.83 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.14 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.75 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 154.39, 151.23 (C_{Ar}), 145.10 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.85, 144.64, 134.52, 133.17 (C_{Ar}), 132.07, 131.31, 130.70, 129.38 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 129.05, 128.33, 127.75 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.53 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.35, 126.46, 126.00, 125.88 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.24 (CH_{Ar}), 125.14 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.07 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.64 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.59 (CH_{Ar}), 124.04 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.24 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 72.56, 71.20, 70.65, 69.69 (OCH_2), 66.88 (OCH_2Trz), 52.10 (NCH_2), 33.99, 33.64 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.67 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.43 (ArCH_2Ar), 31.19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ESI-MS m/z : 1420.7258 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{92}\text{H}_{96}\text{NaN}_6\text{O}_7$ (1420.7232).



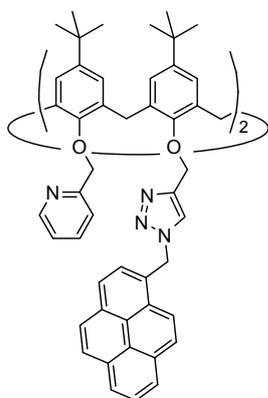
5,11,17,23-Тетра-*tert*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-26,28-ди(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **52**

Получали из каликсарена **16** и бензилазида согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **52** 65%, т. пл. 110–113 °С R_f 0.25 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.41 м (2H, ArH_{Py}), 7.57 с (2H, ArH_{Trz}), 7.57–7.48 м (4H, ArH_{Py}), 7.30–7.26 м (6H, ArH_{Ph}), 7.21–7.15 м (4H, ArH_{Ph}), 7.07 м (2H, ArH_{Py}), 6.85 с (4H, ArH), 6.49 с (4H, ArH), 5.51 с (4H, NCH_2), 5.07 с (4H, OCH_2Trz),* 4.84 с (4H, OCH_2Py),* 4.11 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 2.82 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 1.17 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 157.88 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 152.41, 152.09 (C_{Ar}), 148.67 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 145.26 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 145.15, 144.49 (C_{Ar}), 136.58 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 135.42 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 135.21, 132.34 (C_{Ar}), 128.83, 128.31, 127.81 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 125.30, 124.75 (CH_{Ar}), 124.12 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 123.57, 122.44 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 78.19 (OCH_2Py), 66.38 (OCH_2Trz), 53.68 (NCH_2), 33.92, 33.64 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.54 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.31 (ArCH_2Ar), 31.19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1195.94 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{76}\text{H}_{84}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1195.65).



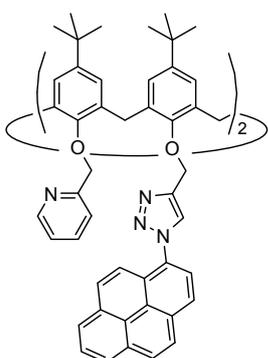
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазилилметокси]каликс[4]арен **53**

Получали из каликсарена **16** и 2-азидометилнафталина согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **53** 68%, т. пл. 113–115 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.67 м (2H, ArH_{Py}), 8.46 с (2H, ArH_{Trz}), 8.30–8.22 м (4H, ArH_{Py}), 7.84–7.65 м (10H, ArH_{Py} , ArH_{Npht}), 7.50–7.45 м (4H, ArH_{Npht}), 7.41–7.36 м (2H, ArH_{Npht}), 6.92 с (4H, ArH), 6.46 с (4H, ArH), 5.83 с (4H, NCH_2), 5.52 с (4H, OCH_2Py),* 4.95 с (4H, OCH_2Trz),* 4.28 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 3.11 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 1.21 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.82 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 157.62 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 152.34, 152.09 (C_{Ar}), 148.39 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 145.26 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 145.12, 144.47 (C_{Ar}), 136.60 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 135.06 (C_{Ar}), 133.11, 132.95, 132.68 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 132.31 (C_{Ar}), 128.73, 127.86, 127.65, 127.03, 126.45, 126.38 ($\text{CH}_{\text{Ar Npht}}$), 125.25, 124.71 (CH_{Ar}), 124.20 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 123.47, 122.35 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 77.96 (OCH_2Py), 66.45 (OCH_2Trz), 53.84 (NCH_2), 33.80, 33.59 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.41 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.27 (ArCH_2Ar), 31.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1296.01 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{84}\text{H}_{88}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1295.68).



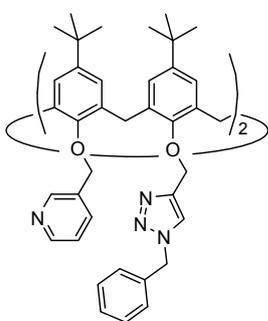
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-26,28-ди[1-(1-пиренил)метил-4-триазилилметокси]каликс[4]арен **54**

Получали из каликсарена **16** и 1-азидометилпирена согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **54** 69%, т. пл. 155–157 °С, R_f 0.25 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.23–8.08 м (8H, ArH_{Py} , ArH_{Pyr}), 8.04–7.89 м (10H, ArH_{Pyr}), 7.68–7.61 м (2H, ArH_{Pyr}), 7.50 с (2H, ArH_{Trz}), 7.38–7.27 м (4H, ArH_{Py}), 6.77–6.68 м (2H, ArH_{Py}), 6.71 с (4H, ArH), 6.41 с (4H, ArH), 6.06 с (4H, NCH_2), 5.00 с (4H, OCH_2Trz), 4.72 с (4H, OCH_2Py), 4.07 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.74 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.04 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 157.49 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 152.30, 152.14 (C_{Ar}), 148.29 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 145.19 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.94, 144.36 (C_{Ar}), 136.35 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 134.94, 132.27 (C_{Ar}), 131.53, 131.07, 130.45, 128.76 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 128.53, 127.82 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.68 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.16, 126.88, 126.12, 125.58, 125.51, 125.14 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.74 (CH_{Ar}), 124.68 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.59 (CH_{Ar}), 124.35 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.12 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 123.33 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.17 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 122.06 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 77.82 (OCH_2Py), 66.24 (OCH_2Trz), 57.71 (NCH_2), 33.70, 33.54 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.28 (ArCH_2Ar), 31.12 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1444.12 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{96}\text{H}_{92}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1443.71).



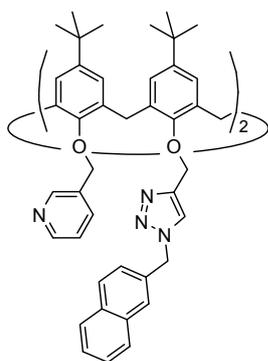
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пиридилметокси)-26,28-ди[1-(1-пиренил)-4-триазилилметокси]каликс[4]арен **55**

Получали из каликсарена **16** и 1-азидопирена согласно Методике В (хроматография); синтез проводили при комнатной температуре в течение 48 ч. Выход соединения **55** 45%, т. пл. 192–194 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.28–8.21 м (2H, ArH_{Py}), 8.21–8.11 м (8H, ArH_{Py} , ArH_{Py}), 8.10–8.02 м (4H, ArH_{Py}), 8.01 с (2H, ArH_{Trz}), 7.98–7.93 м (2H, ArH_{Py}), 7.81–7.74 м (4H, ArH_{Py} , ArH_{Py}), 7.60–7.50 м (4H, ArH_{Py} , ArH_{Py}), 7.03 с (4H, ArH), 6.79–6.71 м (2H, ArH_{Py}), 6.60 с (4H, ArH), 5.50 с (4H, OCH_2Trz), 5.03 с (4H, OCH_2Py), 4.48 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 3.12 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 1.24 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.74, 152.08, 145.38 (C_{Ar}), 144.77 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.69 (C_{Ar}), 135.56, 132.39 (C_{Ar}), 131.99, 131.07, 130.60 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 129.36, 128.72, 127.24, 126.97, 126.64 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 126.21 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 126.19, 125.92 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 125.49, 124.87 (CH_{Ar}), 124.55 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 124.08 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 123.78 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 123.45 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.47 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 121.27 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 65.73 (OCH_2Trz), 34.03, 33.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.74 (ArCH_2Ar), 31.60, 31.24 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1415.98 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{94}\text{H}_{88}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1415.68).



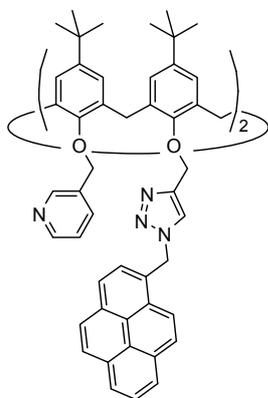
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-26,28-ди(1-бензил-4-триазилилметокси)каликс[4]арен **56**

Получали из каликсарена **17** и бензилазида согласно Методике В (хроматография). Выход соединения **56** 83%, т. пл. 179–181 °С, R_f 0.45 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.66 м (2H, ArH_{Py}), 8.44 м (2H, ArH_{Py}), 8.12 м (2H, ArH_{Py}), 7.52 м (2H, ArH_{Py}), 7.42 с (2H, ArH_{Trz}), 7.36–7.22 м (10H, ArH_{Ph}), 6.78 с (4H, ArH), 6.51 с (4H, ArH), 5.53 с (4H, NCH_2), 4.96 с (4H, OCH_2Trz), 4.89 с (4H, OCH_2Py), 3.93 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.74 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.15 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.68, 151.58 (C_{Ar}), 150.68, 148.94 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 145.06, 144.90, 144.78 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$, C_{Ar}), 137.49 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 135.20 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 134.15, 133.46 (C_{Ar}), 133.17 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 128.91, 128.47, 127.95 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 124.96, 124.92 (CH_{Ar}), 123.75 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 123.09 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 73.81 (OCH_2Py), 66.58 (OCH_2Trz), 53.79 (NCH_2), 33.76, 33.73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.32, 31.28 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.23 (ArCH_2Ar). MALDI-MS m/z : 1195.28 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{76}\text{H}_{84}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1195.65).



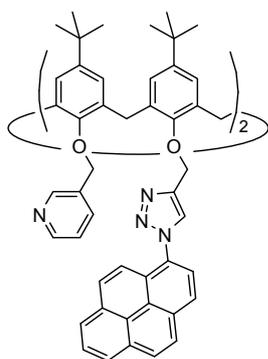
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-
26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **57**

Получали из каликсарена **17** и 2-азидометилнафталина согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **57** 62%, т. пл. 101–103 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.39 м (2H, ArH_{Py}), 8.35 м (2H, ArH_{Py}), 7.83–7.72 м (8H, ArH_{Npht}), 7.53 м (2H, ArH_{Py}), 7.50–7.43 м (4H, ArH_{Npht}), 7.36 с (2H, ArH_{Trz}), 7.34–7.29 м (2H, ArH_{Npht}), 7.06–7.01 м (2H, ArH_{Py}), 6.61 с (4H, ArH), 6.58 с (4H, ArH), 5.70 с (4H, NCH_2), 4.90 с (4H, OCH_2Py), * 4.71 с (4H, OCH_2Trz), * 3.91 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.70 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 0.99 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.64, 151.61 (C_{Ar}), 150.34, 148.59 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 145.07 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.92, 144.85 (C_{Ar}), 137.57 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 134.08, 133.41 (C_{Ar}), 133.22, 133.13, 133.01 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 132.46 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 128.87, 127.86, 127.71, 127.24, 126.60, 126.54, 125.30 ($\text{CH}_{\text{Ar Npht}}$), 124.95, 124.91 (CH_{Ar}), 123.85 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 123.07 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 73.74 (OCH_2Py), 66.60 (OCH_2Trz), 54.01 (NCH_2), 33.71, 33.66 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.27, 31.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.21 (ArCH_2Ar). MALDI-MS m/z : 1295.35 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{84}\text{H}_{88}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1295.68).



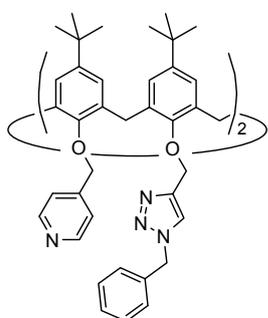
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-
26,28-ди[1-(1-пиренил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **58**

Получали из каликсарена **17** и 1-азидометилпирена согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **58** 47%, т. пл. 163–165 °С, R_f 0.2 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.35 ш.с (2H, ArH_{Py}), 8.28–7.91 м (20H, ArH_{Pyr} , ArH_{Py}), 7.55–7.46 м (2H, ArH_{Py}), 7.32 с (2H, ArH_{Trz}), 7.01 ш.с (2H, ArH_{Py}), 6.63 с (4H, ArH), 6.36 с (4H, ArH), 6.22 с (4H, NCH_2), 4.81 с (4H, OCH_2Trz), 4.54 с (4H, OCH_2Py), 3.75 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH_2Ar), 2.63 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 1.04 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.74 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.62, 151.51 (C_{Ar}), 148.44 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 144.84, 144.80 (C_{Ar}), 144.72 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 137.35 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 133.76, 133.49 (C_{Ar}), 131.82, 131.10, 130.44, 129.08 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 128.77, 128.09, 127.43 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.26 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.14, 126.25, 125.77, 125.68, 124.86 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.79, 124.73 (CH_{Ar}), 124.37 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 123.73 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 123.70 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.05 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 73.50 (OCH_2Py), 66.53 (OCH_2Trz), 51.99 (NCH_2), 33.66, 33.49 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.27 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.19 (ArCH_2Ar), 31.06 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1443.48 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{96}\text{H}_{92}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1443.71).



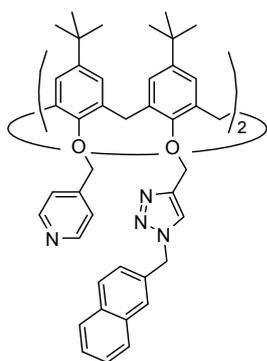
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(3-пиридилметокси)-
26,28-ди[1-(1-пиренил)-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **59**

Получали из каликсарена **17** и 1-азидопирена согласно Методике В (хроматография); синтез проводили при 60 °С в течение 10 ч. Выход соединения **59** 32%, т. пл. 135–137 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.69 м (2H, ArH_{Py}), 8.34 м (2H, ArH_{Py}), 8.29–7.61 м (22H, ArH_{Py} , ArH_{Trz} , ArH_{Pyr}), 7.15 м (2H, ArH_{Py}), 6.88 с (4H, ArH), 6.71 с (4H, ArH), 5.33 с (4H, OCH_2Trz), 5.02 с (4H, OCH_2Py), 4.26 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 3.01 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 1.13 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.14, 151.80 (C_{Ar}), 150.13, 148.47 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 145.41, 145.17 (C_{Ar}), 144.27 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 138.10 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 134.73 (C_{Ar}), 133.65 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 133.26 (C_{Ar}), 132.05, 131.05, 130.55, 130.45 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 129.45, 128.77, 126.95, 126.92, 126.66, 126.25 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 126.08 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.95 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 125.24, 125.09 (CH_{Ar}), 124.89 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.60 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.05 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 123.42 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 123.37 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 121.11 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 74.25 (OCH_2Py), 66.03 (OCH_2Trz), 33.93, 33.80 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.72 (ArCH_2Ar), 31.45, 31.31 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1415.91 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{94}\text{H}_{88}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1415.68).



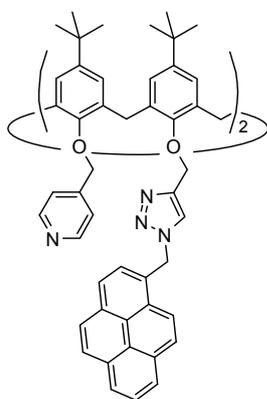
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-
26,28-ди(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **60**

Получали из каликсарена **18** и бензилазида согласно Методике В (хроматография). Выход соединения **60** 65%, т. пл. 107–109 °С, R_f 0.2 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.45 м (4H, ArH_{Py}), 7.35–7.20 м (12H, ArH_{Ph} , ArH_{Trz}), 7.16 м (4H, ArH_{Py}), 6.72 с (4H, ArH), 6.55 с (4H, ArH), 5.54 с (4H, NCH_2), 4.96 с (4H, OCH_2Trz), 4.73 с (4H, OCH_2Py), 3.95 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.72 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.09 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.95, 151.58 (C_{Ar}), 149.51 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 146.41 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 145.30 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.92, 144.79 (C_{Ar}), 135.19 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 134.50, 132.85 (C_{Ar}), 128.94, 128.52, 127.90 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 125.12, 124.93 (CH_{Ar}), 123.93 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 123.62 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 75.26 (OCH_2Py), 66.54 (OCH_2Trz), 53.79 (NCH_2), 33.84, 33.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.24 (ArCH_2Ar), 31.21 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1195.37 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{76}\text{H}_{84}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1195.65).



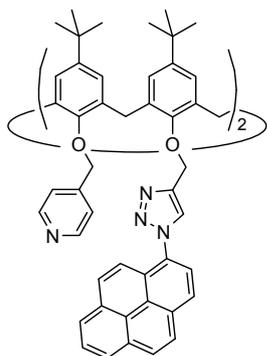
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-
26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **61**

Получали из каликсарена **18** и 2-азидометилнафталина согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **61** 77%, т. пл. 135–137 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.37 м (4H, ArH_{Py}), 7.91–7.76 м (12H, ArH_{Npht} , ArH_{Py}), 7.54–7.46 м (4H, ArH_{Npht}), 7.42 с (2H, ArH_{Trz}), 7.40–7.34 м (2H, ArH_{Npht}), 6.81 с (4H, ArH), 6.56 с (4H, ArH), 5.82 с (4H, NCH_2), 5.12 с (4H, OCH_2Trz), 4.80 с (4H, OCH_2Py), 4.03 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.91 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.13 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.89, 151.60 (C_{Ar}), 149.16 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 146.61 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 145.29 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.91, 144.88 (C_{Ar}), 134.39 (C_{Ar}), 133.11, 133.01 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 132.78 (C_{Ar}), 132.42 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 128.89, 127.84, 127.71, 127.22, 126.61, 126.56, 125.23 ($\text{CH}_{\text{Ar Npht}}$), 125.08, 124.89 (CH_{Ar}), 123.83 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 123.65 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 75.18 (OCH_2Py), 66.58 (OCH_2Trz), 53.99 (NCH_2), 33.72, 33.65 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.26 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.21 (ArCH_2Ar), 31.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1295.29 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{84}\text{H}_{88}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1295.68).



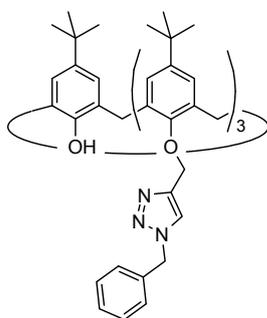
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-
26,28-ди[1-(1-пиренил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **62**

Получали из каликсарена **18** и 1-азидометилпирена согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **62** 65%, т. пл. 122–124 °С, R_f 0.2 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.50–7.80 м (26H, ArH_{Py} , ArH_{Pyr}), 7.08 с (2H, ArH_{Trz}), 6.49 с (4H, ArH), 6.44 с (4H, ArH), 6.20 с (4H, NCH_2), 4.85 с (4H, OCH_2Trz), 4.48 с (4H, OCH_2Py), 3.83 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH_2Ar), 2.59 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 0.90 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.85, 151.49 (C_{Ar}), 145.12 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.88, 144.70 (C_{Ar}), 134.10, 132.86 (C_{Ar}), 131.90, 131.14, 130.47, 129.12 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 128.87, 128.19, 127.44 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.25 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 127.17, 126.33, 125.87, 125.74 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.96 (CH_{Ar}), 124.91 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 124.84 (CH_{Ar}), 124.41 ($\text{C}_{\text{Ar Pyr}}$), 123.51 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.06 ($\text{CH}_{\text{Ar Pyr}}$), 74.93 (OCH_2Py), 66.44 (OCH_2Trz), 52.09 (NCH_2), 33.64, 33.59 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.18 (ArCH_2Ar), 31.14 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1443.21 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{96}\text{H}_{92}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1443.71).



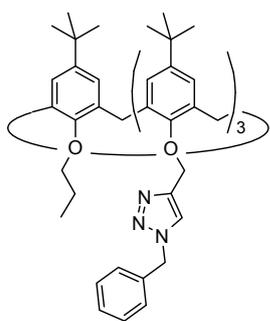
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(4-пиридилметокси)-
26,28-ди[1-(1-пиренил)-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **63**

Получали из каликсарена **18** и 1-азидопирена согласно Методике В (хроматография); синтез проводили при 60 °С в течение 10 ч. Выход соединения **63** 33%, т. пл. 192–193 °С, R_f 0.25 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.46 ш.с (4Н, ArH_{Py}), 8.28–7.98 м (14Н, ArH_{PyT}), 7.81–7.76 м (2Н, ArH_{PyT}), 7.68 с (2Н, ArH_{Trz}), 7.66–7.61 м (2Н, ArH_{PyT}), 7.45 ш.с (4Н, ArH_{Py}), 7.01 с (4Н, ArH), 6.59 с (4Н, ArH), 5.51 с (4Н, OCH_2Trz), 4.94 с (4Н, OCH_2Py), 4.31 д (4Н, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.05 д (4Н, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.23 с (18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 с (18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.40, 151.79 (C_{Ar}), 149.14 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 147.10 ($\text{C}_{\text{Ar Py}}$), 145.66, 145.07 (C_{Ar}), 144.19 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 135.44, 132.29 (C_{Ar}), 132.09, 131.06, 130.54, 130.35 ($\text{C}_{\text{Ar PyT}}$), 129.51, 128.81, 126.97, 126.90, 126.69, 126.31 ($\text{CH}_{\text{Ar PyT}}$), 126.05 ($\text{C}_{\text{Ar PyT}}$), 125.98, 125.46 ($\text{CH}_{\text{Ar PyT}}$), 124.93 (CH_{Ar}), 124.90 ($\text{C}_{\text{Ar PyT}}$), 124.65 (CH_{Ar}), 124.12 ($\text{CH}_{\text{Ar Py}}$), 124.06 ($\text{C}_{\text{Ar PyT}}$), 123.30 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 121.00 ($\text{CH}_{\text{Ar PyT}}$), 75.77 (OCH_2Py), 65.48 (OCH_2Trz), 34.03, 33.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.85 (ArCH_2Ar), 31.56, 31.17 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MALDI-MS m/z : 1415.62 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{94}\text{H}_{88}\text{NaN}_8\text{O}_4$ (1415.68).



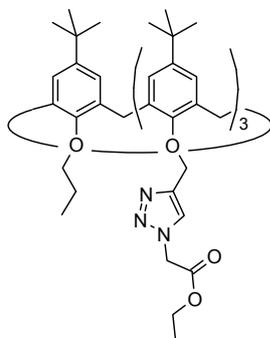
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-три(1-бензил-
4-триазолилметокси)-28-гидроксикаликс[4]арен **64**

Получали из каликсарена **22** и бензилазида согласно Методике В (пересаживание). Выход соединения **64** 78%, т. пл. 112–115 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.70 с (1Н, OH),* 7.43–7.08 м (15Н, ArH_{Ph}), 7.06 с (2Н, ArH), 7.02 с (2Н, ArH), 7.00 с (2Н, ArH_{Trz}), 6.46 д (2Н, $J = 2.2$ Гц, ArH), 6.45 д (2Н, $J = 2.2$ Гц, ArH), 5.82 с (2Н, ArH_{Trz}),* 5.48 д (2Н, $J = 14.8$ Гц, NCH_2), 5.40 д (2Н, $J = 14.9$ Гц, NCH_2), 5.34 с (2Н, NCH_2), 4.74 с (2Н, OCH_2Trz), 4.53 д (2Н, $J = 11.8$ Гц, OCH_2Trz), 4.48 д (2Н, $J = 11.8$ Гц, OCH_2Trz), 4.04 д (2Н, $J = 13.4$ Гц, ArCH_2Ar), 3.99 д (2Н, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.12 д (2Н, $J = 13.4$ Гц, ArCH_2Ar), 2.87 д (2Н, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.35 с (9Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 с (9Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.78 с (18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 150.41, 150.03 (C_{Ar}), 146.45, 145.82 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$, C_{Ar}), 135.55, 135.12, 134.93 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$, C_{Ar}), 132.20, 131.88 (C_{Ar}), 129.13, 129.02, 128.82, 128.58, 128.42, 128.10 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 128.05 (C_{Ar}), 125.60, 125.28, 125.09, 124.90, 124.86, 123.32 (CH_{Ar} , $\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 68.56, 67.99 (OCH_2Trz), 54.28, 53.96 (NCH_2), 33.86, 33.65 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.79, 31.63 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.36 (ArCH_2Ar), 30.94 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.60 (ArCH_2Ar). ESI-MS m/z : 1184.6382 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{74}\text{H}_{83}\text{NaN}_9\text{O}_4$ (1184.6460).



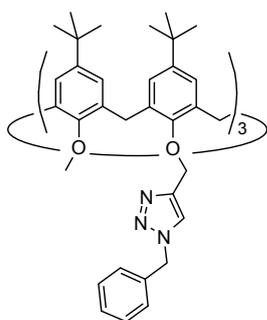
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25-пропокси-26,27,28-три(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **65**

Получали из каликсарена **24** и бензилазида согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **65** 75%, т. пл. 132–134 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.60 с (1H, ArH_{Trz}), 7.59 с (2H, ArH_{Trz}), 7.31 м (9H, ArH_{Ph}), 7.25 м (6H, ArH_{Ph}), 6.73 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.63 ш.с (4H, ArH), 6.55 с (2H, ArH), 5.56 д (2H, $J = 14.9$ Гц, NCH_2), 5.52 с (2H, NCH_2), 5.51 д (2H, $J = 14.9$ Гц, NCH_2), 5.04 д (2H, $J = 12.5$ Гц, OCH_2Trz), 4.97 д (2H, $J = 12.5$ Гц, OCH_2Trz), 4.91 с (2H, OCH_2Trz), 4.22 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.97 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 3.61 м (2H, OCH_2CH_2), 2.97 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 2.64 д (2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH_2Ar), 1.74 м (2H, OCH_2CH_2), 1.07 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.70 т (3H, $J = 7.5$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 153.39, 151.85, 151.74 (C_{Ar}), 145.06, 145.00, 144.89, 144.64, 144.22 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$, C_{Ar}), 135.28, 134.39, 134.37, 133.63, 133.31 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$, C_{Ar}), 128.92, 128.87, 128.42, 128.35, 127.98, 127.96 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 125.13, 124.76, 124.74, 124.72 (CH_{Ar}), 124.26, 124.06 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 76.89 (OCH_2CH_2), 66.63, 66.48 (OCH_2Trz), 53.83, 53.80 (NCH_2), 33.81, 33.73, 33.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.44 (ArCH_2Ar), 31.41, 31.34, 31.31 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.18 (OCH_2CH_2), 10.20 (CH_3). ESI-MS m/z : 1226.6713 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{77}\text{H}_{89}\text{NaN}_9\text{O}_4$ (1226.6930).



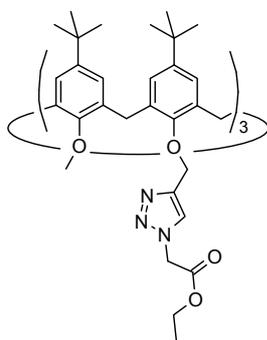
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25-пропокси-26,27,28-три(1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **66**

Получали из каликсарена **24** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **66** 84%, т. пл. 110–112 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.88 с (2H, ArH_{Trz}), 7.80 с (2H, ArH_{Trz}), 6.90 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.89 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.62 с (2H, ArH), 6.58 с (2H, ArH), 5.24 с (4H, NCH_2), 5.23 с (2H, NCH_2), 5.08 д (2H, $J = 12.7$ Гц, OCH_2Trz), 5.03 д (2H, $J = 12.7$ Гц, OCH_2Trz), 4.90 с (2H, OCH_2Trz), 4.27–4.13 м (10H, ArCH_2Ar , OCH_2CH_3), 3.64 м (2H, OCH_2CH_2), 3.05 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.00 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.75 м (2H, OCH_2CH_2), 1.26 т (3H, $J = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 1.24 т (6H, $J = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 1.17 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.79 т (3H, $J = 7.5$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.73, 166.60 ($\text{C}=\text{O}$), 152.76, 152.27, 152.01 (C_{Ar}), 145.21, 145.13, 144.99, 144.68, 144.12 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$, C_{Ar}), 134.85, 134.71, 132.88, 132.68 (C_{Ar}), 125.41 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 125.39 (CH_{Ar}), 125.30 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 125.13, 124.82, 124.65 (CH_{Ar}), 77.08 (OCH_2CH_2), 67.88, 66.77 (OCH_2Trz), 61.99, 61.95 (OCH_2CH_3), 50.79, 50.78 (NCH_2), 33.86, 33.64, 33.58 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.44, 31.20, 31.16 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.05 (ArCH_2Ar), 22.96 (OCH_2CH_2), 13.99, 13.98 (OCH_2CH_3), 10.17 (CH_3). ESI-MS m/z : 1192.6766 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ для $\text{C}_{68}\text{H}_{90}\text{N}_9\text{O}_{10}$ (1192.6805).



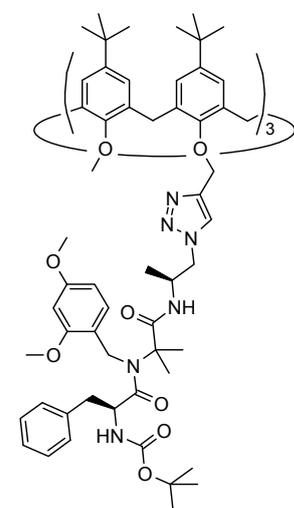
5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,39,41-триметокси-38,40,42-три(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[6]арен **67**^[37]

Получали из каликсарена **31** и бензилазида согласно Методике А (переосаждение). Выход соединения **67** 87%, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 40:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.69 с (3H, ArH_{Trz}), 7.36–7.26 м (15H, ArH_{Ph}), 7.21 с (6H, ArH), 6.65 с (6H, ArH), 5.53 с (6H, NCH_2), 5.06 с (6H, OCH_2Trz), 4.49 д (6H, $J = 15.0$ Гц, ArCH_2Ar), 3.32 д (6H, $J = 15.0$ Гц, ArCH_2Ar), 2.15 с (9H, OCH_3), 1.34 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.80 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,39,41-триметокси-38,40,42-три(1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)каликс[6]арен **68**

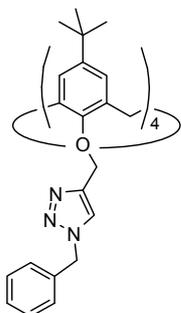
Получали из каликсарена **31** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (переосаждение). Выход соединения **68** 92%, т. пл. 238–242 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.88 с (3H, ArH_{Trz}), 7.19 с (6H, ArH), 6.73 с (6H, ArH), 5.16 с (6H, NCH_2), 5.10 с (6H, OCH_2Trz), 4.53 д (6H, $J = 15.0$ Гц, ArCH_2Ar), 4.21 кв (6H, $J = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 3.37 д (6H, $J = 15.0$ Гц, ArCH_2Ar), 2.30 с (9H, OCH_3), 1.30 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 т (9H, $J = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 0.85 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.26 (C=O), 154.22, 151.48, 146.13, 145.76 (C_{Ar}), 145.36 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 133.56, 132.82 (C_{Ar}), 127.60 (CH_{Ar}), 124.31 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 123.96 (CH_{Ar}), 66.62 (OCH_2Trz), 62.28 (OCH_2CH_3), 60.19 (OCH_3), 50.87 (NCH_2), 34.15, 33.97 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.51, 31.10 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.71 (ArCH_2Ar), 13.97 (CH_3). ESI-MS m/z : 1538.8757 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{90}\text{H}_{117}\text{NaN}_9\text{O}_{12}$ (1538.8714).



Пептидокаликсарен **69**

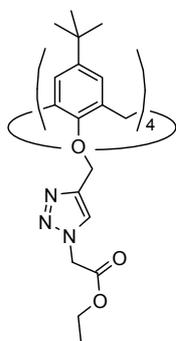
Получали из каликсарена **31** и азида **33** согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **69** 53%, т. пл. 162–165 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц, 90 °С), δ , м.д.: 8.11 с (3H, ArH_{Trz}), 7.33 д (3H, $J = 8.5$ Гц, ArH_{DMB}), 7.27 с (6H, ArH), 7.16 м (9H, ArH_{Ph}), 7.03 м (6H, ArH_{Ph}), 6.78 д (3H, $J = 8.0$ Гц, CH_3CHNH), 6.63 с (6H, ArH), 6.57 д (3H, $J = 2.3$ Гц, ArH_{DMB}), 6.47 дд (3H, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 2.3$ Гц, ArH_{DMB}), 6.18 ш.с (3H, PhCH_2CHNH), 5.03 с (6H, OCH_2Trz), 4.70 д (3H, $J = 18.4$ Гц, NCH_2DMB), 4.54–4.37 м (9H, TrzCH_2CH , PhCH_2CH), 4.46 д (6H, $J = 14.9$ Гц, ArCH_2Ar), 4.42 д (3H, $J = 18.4$ Гц, NCH_2DMB), 4.23 м (3H, CH_3CH), 3.79 с (9H,

OCH₃_{DMB}), 3.75 с (9H, OCH₃_{DMB}), 3.36 д (6H, $J = 14.9$ Гц, ArCH₂Ar), 2.92 м (3H, PhCH₂), 2.68 м (3H, PhCH₂), 2.16 с (9H, OCH₃), 1.36 с (27H, C(CH₃)₃), 1.27 с (9H, C(CH₃)₂), 1.24 с (9H, C(CH₃)₂), 1.23 ш.с (27H, OC(CH₃)₃), 1.10 д (9H, $J = 6.7$ Гц, CH₃CH), 0.78 с (27H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆, 100 МГц, 90 °С), δ, м.д.: 173.15, 172.03 (C=O), 159.48 (C_{Ar}_{DMB}), 156.65 (CONH_{Boc}), 156.63 (C_{Ar}_{DMB}), 153.68, 150.86, 144.80, 144.76 (C_{Ar}), 142.70 (C_{Ar}_{Trz}), 137.54 (C_{Ar}_{Ph}), 132.93, 132.89, 132.16, 132.12 (C_{Ar}), 128.71 (CH_{Ar}_{Ph}), 127.77 (CH_{Ar}_{DMB}), 127.34, 125.55 (CH_{Ar}_{Ph}), 124.35 (CH_{Ar}_{Trz}), 122.54 (CH_{Ar}), 118.60 (C_{Ar}_{DMB}), 104.77, 98.34 (CH_{Ar}_{DMB}), 77.80 (OC(CH₃)₃), 65.26 (OCH₂), 61.83 (C(CH₃)₂), 59.00 (OCH₃), 55.09, 54.86 (OCH₃_{DMB}), 53.09 (PhCH₂CH), 53.01 (TrzCH₂CH), 44.91 (CH₃CH), 41.51 (NCH₂_{DMB}), 37.92 (PhCH₂), 33.32, 33.05 (C(CH₃)₃), 30.78, 30.30 (C(CH₃)₃), 28.98 (ArCH₂Ar), 27.46 (OC(CH₃)₃), 23.40, 22.82 (C(CH₃)₂), 16.81 (CH₃CH). ESI-MS *m/z*: 2895.6292 [M+NH₄]⁺ для C₁₆₈H₂₂₂N₁₈O₂₄·NH₄ (2895.7043).



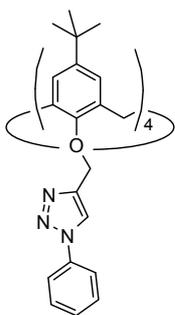
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **70**

Получали из каликсарена **25** и бензилазида согласно Методике А (пересаживание) или Методике Б (пересаживание). Выход соединения **70** 75%/71% (Методика А/Методика Б), т. пл. 109–112 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.66 с (4H, ArH_{Trz}), 7.39–7.16 м (20H, ArH_{Ph}), 6.60 с (8H, ArH), 5.47 с (8H, NCH₂), 4.89 с (8H, OCH₂Trz), 4.02 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 2.71 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 1.02 с (36H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 151.83, 144.93 (C_{Ar}), 144.81 (C_{Ar}_{Trz}), 135.35 (C_{Ar}), 133.96 (C_{Ar}_{Ph}), 128.87, 128.34, 127.93 (CH_{Ar}_{Ph}), 124.82 (CH_{Ar}), 124.45 (CH_{Ar}_{Trz}), 66.43 (OCH₂), 53.78 (NCH₂), 33.76 (C(CH₃)₃), 31.49 (ArCH₂Ar), 31.34 (C(CH₃)₃). ESI-MS *m/z*: 1355.7338 [M+Na]⁺ для C₈₄H₉₂NaN₁₂O₄ (1355.7257).



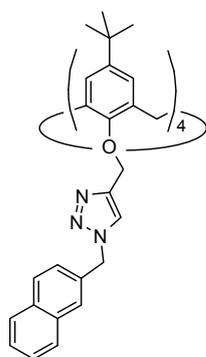
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **71**^[43]

Получали из каликсарена **25** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (пересаживание). Выход соединения **71** 67%, т. пл. 98–100 °С, R_f 0.6 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.83 с (4H, ArH_{Trz}), 6.75 с (8H, ArH), 5.19 с (8H, NCH₂), 4.93 с (8H, OCH₂Trz), 4.19 кв (8H, $J = 7.1$ Гц, OCH₂CH₃), 4.18 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH₂Ar), 3.01 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH₂Ar), 1.26 т (12H, $J = 7.1$ Гц, OCH₂CH₃), 1.05 с (36H, C(CH₃)₃).



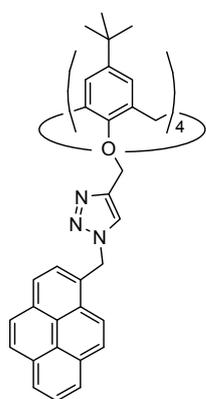
5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(1-фенил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **72**

Получали из каликсарена **25** и фенилазида согласно Методике А (пересаживание); синтез проводили при 60 °С в течение 7 ч. Выход соединения **72** 74%, т. пл. 133–135 °С, R_f 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.26 с (4H, ArH_{Trz}), 7.70–7.64 м (8H, ArH_{Ph}), 7.41–7.27 м (12H, ArH_{Ph}), 6.74 с (8H, ArH), 5.17 с (8H, OCH_2Trz), 4.38 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.06 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 1.06 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.12, 145.15 (C_{Ar}), 145.06 (C_{ArTrz}), 137.04 (C_{Ar}), 134.17 (C_{ArPh}), 129.48, 128.27 (CH_{ArPh}), 124.96 (CH_{Ar}), 122.65 (CH_{ArTrz}), 120.33 (CH_{ArPh}), 66.06 (OCH_2), 33.81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.84 (ArCH_2Ar), 31.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ESI-MS m/z : 1299.6634 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{80}\text{H}_{84}\text{NaN}_{12}\text{O}_4$ (1299.6631).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **73**

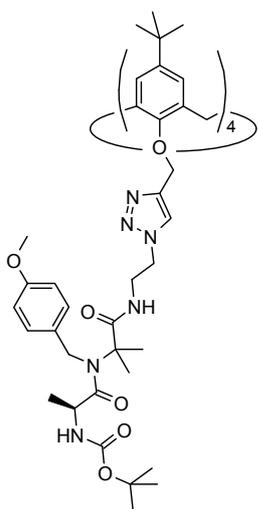
Получали из каликсарена **25** и 2-азидометилнафталина согласно Методике А (пересаживание); синтез проводили при 100 °С в течение 7 ч. Выход соединения **73** 65%, т. пл. 137–139 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.77–7.65 м (16H, ArH_{Npht}), 7.67 с (4H, ArH_{Trz}), 7.47–7.41 м (8H, ArH_{Npht}), 7.24 м (2H, ArH_{Npht}), 7.22 м (2H, ArH_{Npht}), 6.55 с (8H, ArH), 5.55 с (8H, NCH_2), 4.89 с (8H, OCH_2), 4.04 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 2.75 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 0.94 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 151.89, 145.00 (C_{Ar}), 144.81 (C_{ArTrz}), 133.91 (C_{Ar}), 133.17, 133.00, 132.64 (C_{ArNpht}), 128.79, 127.96, 127.70, 127.17, 126.45, 126.39, 125.32 ($\text{CH}_{\text{ArNpht}}$), 124.81 (CH_{Ar}), 124.49 (CH_{ArTrz}), 66.48 (OCH_2), 53.91 (NCH_2), 33.67 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.55 (ArCH_2Ar), 31.27 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ESI-MS m/z : 1556.7875 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{100}\text{H}_{100}\text{NaN}_{12}\text{O}_4$ (1556.7883).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[1-(1-пиренил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арен **74**

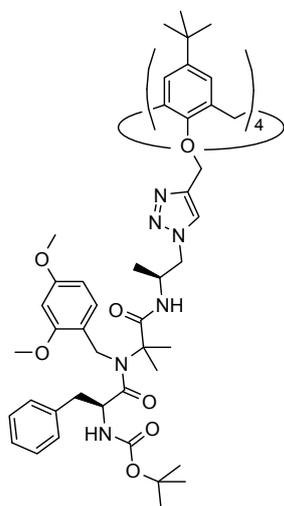
Получали из каликсарена **25** и 2-азидометилнафталина согласно Методике А (хроматография); синтез проводили при 100 °С в течение 7 ч; продукт реакции дополнительно очищали перекристаллизацией из смеси хлористый метилен/метанол. Выход соединения **74** 66%, т. пл. 202–204 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.09–8.00 м (12H, ArH_{Pyr}), 7.93–7.81 м (20H, ArH_{Pyr}), 7.58 м (4H, ArH_{Pyr}), 7.51 с (4H, ArH_{Trz}), 6.38 с (8H, ArH), 5.92 с (8H, NCH_2), 4.76 с (8H, OCH_2), 3.95 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.61 д (4H, $J = 12.7$ Гц,

ArCH₂Ar), 0.81 с (36H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 151.83, 144.80 (C_{Ar}), 144.58 (C_{Ar} Trz), 133.78 (C_{Ar}), 131.44, 130.99, 130.39 (C_{Ar} Pyr), 128.68, 128.41, 127.68 (CH_{Ar} Pyr), 127.60 (C_{Ar} Pyr), 127.09, 126.87, 125.98, 125.43 (CH_{Ar} Pyr), 124.75 (C_{Ar} Pyr), 124.61 (CH_{Ar}), 124.58 (CH_{Ar} Pyr), 124.37 (C_{Ar} Pyr), 124.28 (CH_{Ar} Trz), 121.97 (CH_{Ar} Pyr), 66.30 (OCH₂), 51.61 (NCH₂), 33.51 (C(CH₃)₃), 31.45 (ArCH₂Ar), 31.14 (C(CH₃)₃). 1852.8505 [M+Na]⁺ для C₁₂₄H₁₀₈NaN₁₂O₄ (1852.8509).



Пептидокаликсарен **75**

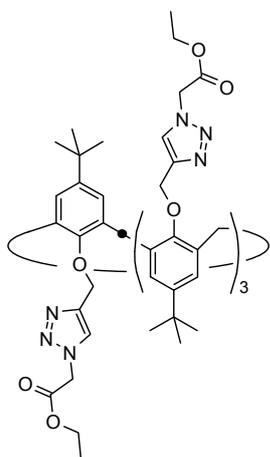
Получали из каликсарена **25** и азида **32** согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **75** 57%, т. пл. 158–160 °С, *R_f* 0.4 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 600 МГц, 75 °С), δ, м.д.: 7.96 с (4H, ArH_{Trz}), 7.35 д (8H, *J* = 8.6 Гц, ArH_{PMB}), 7.11 т (4H, *J* = 5.6 Гц, CH₂NH), 6.90 д (8H, *J* = 8.6 Гц, ArH_{PMB}), 6.70 с (8H, ArH), 6.38 ш.с (4H, CHNH), 5.04 д (4H, *J* = 13.1 Гц, OCH₂Trz), 5.00 д (4H, *J* = 13.1 Гц, OCH₂Trz), 4.71 д (4H, *J* = 18.0 Гц, NCH₂PMB), 4.62 д (4H, *J* = 18.0 Гц, NCH₂PMB), 4.41 т (8H, *J* = 6.5 Гц, CH₂CH₂NH), 4.32 м (4H, CH₃CH), 4.16 д (4H, *J* = 12.7 Гц, ArCH₂Ar), 3.75 с (12H, OCH₃), 3.47 м (8H, CH₂NH), 2.90 д (4H, *J* = 12.7 Гц, ArCH₂Ar), 1.34 с (36H, OC(CH₃)₃), 1.27 с (12H, C(CH₃)₂), 1.25 с (12H, C(CH₃)₂), 1.11 д (12H, *J* = 6.7 Гц, CH₃CH), 1.03 с (36H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, 150 МГц, 75 °С), δ, м.д.: 174.01, 172.99 (C=O), 158.06 (C_{Ar} PMB), 154.47 (CONH_{Boc}), 151.91, 143.53 (C_{Ar}), 143.31 (C_{Ar} Trz), 133.30 (C_{Ar}), 130.59 (C_{Ar} PMB), 127.24 (CH_{Ar} PMB), 124.27 (CH_{Ar} Trz), 124.14 (CH_{Ar}), 113.62 (CH_{Ar} PMB), 77.88 (OC(CH₃)₃), 65.71 (OCH₂), 61.96 (C(CH₃)₂), 54.76 (OCH₃), 48.07 (TrzCH₂CH₂), 47.12 (CH₃CH), 46.21 (TrzCH₂CH₂), 39.10 (NCH₂ PMB), 32.98 (C(CH₃)₃), 31.01 (ArCH₂Ar), 30.69 (C(CH₃)₃), 27.74 (OC(CH₃)₃), 23.92, 23.12 (C(CH₃)₂), 17.64 (CHCH₃). ESI-MS *m/z*: 2673.5157 [M+Na]⁺ для C₁₄₄H₂₀₀NaN₂₄O₂₄ (2673.5059).



Пептидокаликсарен **76**

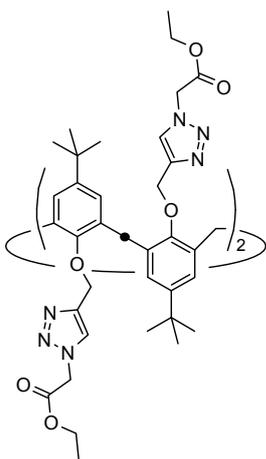
Получали из каликсарена **25** и азида **33** согласно Методике А (хроматография). Выход соединения **76** 88%, т. пл. 159–162 °С, *R_f* 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 400 МГц, 90 °С), δ, м.д.: 7.93 с (4H, ArH_{Trz}), 7.35 д (4H, *J* = 8.4 Гц, ArH_{DMB}), 7.16 м (12H, ArH_{Ph}), 7.03 м (8H, ArH_{Ph}), 6.73 д (4H, *J* = 7.7 Гц, CH₃CHNH), 6.69 д (4H, *J* = 2.5 Гц, ArH), 6.68 д (4H, *J* = 2.5 Гц, ArH), 6.57 д (4H, *J* = 2.4 Гц, ArH_{DMB}), 6.47 дд (4H, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 2.4 Гц, ArH_{DMB}), 6.16 ш.с (4H, PhCH₂CHNH), 5.12 д (4H, *J* = 12.7 Гц, OCH₂Trz), 5.08 д (4H, *J* = 12.7 Гц, OCH₂Trz), 4.72 д

(4H, $J = 17.8$ Гц, $\text{NCH}_2_{\text{DMB}}$), 4.51–4.12 м (20H, TrzCH_2CH , ArCH_2Ar , PhCH_2CH , CH_3CH), 4.42 д (4H, $J = 17.8$ Гц, $\text{NCH}_2_{\text{DMB}}$), 3.79 с (12H, $\text{OCH}_3_{\text{DMB}}$), 3.75 с (12H, $\text{OCH}_3_{\text{DMB}}$), 2.96 м (4H, PhCH_2), 2.90 ш.д (4H, $J = 12.9$ Гц, ArCH_2Ar), 2.69 м (4H, PhCH_2), 1.28 с (12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 с (12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 ш.с (36H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 д (12H, $J = 6.7$ Гц, CH_3CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, 100 МГц, 90 °С), δ , м.д.: 173.12, 172.05 ($\text{C}=\text{O}$), 159.51, 156.65 ($\text{C}_{\text{Ar DMB}}$), 154.12 (CONH_{Boc}), 151.64 (C_{Ar}), 143.52 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$),* 143.10 (C_{Ar}),* 137.43 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 133.35, 133.34 (C_{Ar}), 128.73 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 127.81 ($\text{CH}_{\text{Ar DMB}}$), 127.35, 125.55 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 124.62 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 124.02, 123.99 (CH_{Ar}), 118.61 ($\text{C}_{\text{Ar DMB}}$), 104.77, 98.32 ($\text{CH}_{\text{Ar DMB}}$), 77.78 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 65.41 (OCH_2), 61.81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.07, 54.85 (OCH_3), 53.10 (PhCH_2CH), 52.96 (TrzCH_2CH), 44.91 (CH_3CH), 41.53 ($\text{NCH}_2_{\text{DMB}}$), 37.97 (PhCH_2), 32.86 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.13 (ArCH_2Ar), 30.59 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.47 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 23.51, 22.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 16.60 (CH_3CH). ESI-MS m/z : 3154.7543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{176}\text{H}_{232}\text{NaN}_{24}\text{O}_{28}$ (3154.7360).



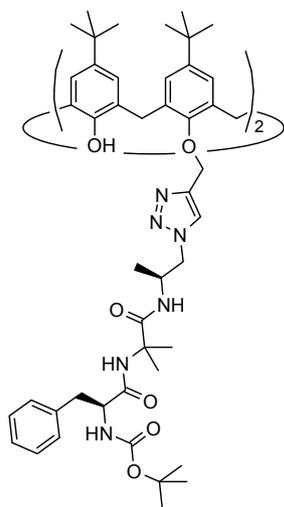
5,11,17,23-Тetra-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(1-этоксикарбонил-метил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **77** (частичный конус)

Получали из каликсарена **26** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (переосаждение). Выход соединения **77** 84%, т. пл. 115–118 °С, R_f 0.6 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.84 с (2H, ArH_{Trz}), 7.70 с (1H, ArH_{Trz}), 7.57 с (1H, ArH_{Trz}), 7.11 с (2H, ArH), 6.86 с (2H, ArH), 6.83 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.41 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 5.14 д (2H, $J = 17.5$ Гц, NCH_2), 5.13 с (2H, NCH_2), 5.09 с (2H, NCH_2), 5.08 д (2H, $J = 17.5$ Гц, NCH_2), 4.97 д (2H, $J = 11.7$ Гц, OCH_2Trz), 4.86 с (2H, OCH_2Trz), 4.77 д (2H, $J = 11.7$ Гц, OCH_2Trz), 4.68 с (2H, OCH_2Trz), 4.26 кв (2H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 4.21 кв (4H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 4.18 кв (2H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 3.88 д (2H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 3.73 д (2H, $J = 13.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.64 д (2H, $J = 13.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.83 д (2H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 1.29 т (3H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 1.25 т (6H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 1.23 т (3H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 1.22 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.54, 166.11, 166.02 ($\text{C}=\text{O}$), 154.16, 153.10, 150.92, 144.92 (C_{Ar}), 144.77 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 144.72, 144.65 (C_{Ar}), 144.31, 143.29 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 135.61, 132.72, 132.20, 131.81 (C_{Ar}), 128.32, 125.98 (CH_{Ar}), 125.88 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 125.36 (CH_{Ar}), 125.32 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 125.13 (CH_{Ar}), 124.47 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 66.65, 64.90, 62.64 (OCH_2Trz), 62.34, 62.23, 61.90 (OCH_2CH_3), 50.70, 50.63 (NCH_2), 37.25 (ArCH_2Ar), 33.87, 33.61, 33.57 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.98 (ArCH_2Ar), 31.51, 31.20, 31.14 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.04, 14.02, 13.99 (CH_3). ESI-MS m/z : 1339.6877 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{72}\text{H}_{92}\text{NaN}_{12}\text{O}_{12}$ (1339.6850).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(1-этоксикарбонил-метил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен **78** (1,3-альтернат)

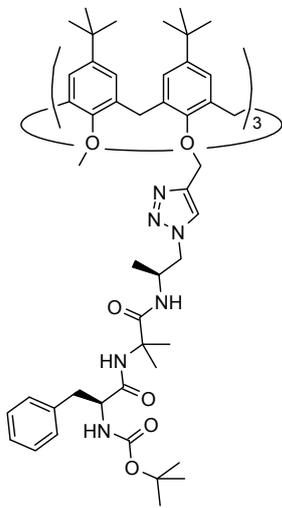
Получали из каликсарена **27** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А (пересаживание); синтез проводили при 60 °С в течение 20 ч. Выход соединения **78** 76% (содержит 30% соединения **77**), R_f 0.6 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.06 с (4H, ArH_{Trz}), 6.85 с (8H, ArH), 5.17 с (8H, OCH_2Trz), 4.44 с (8H, NCH_2), 4.22 кв (8H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 3.51 с (8H, ArCH_2Ar), 1.27 т (12H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 1.05 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 166.27 (C=O), 153.24 (C_{Ar}), 145.22 (C_{ArTrz}), 144.93, 133.62 (C_{Ar}), 126.65 (CH_{Ar}), 124.10 (CH_{ArTrz}), 64.29 (OCH_2Trz), 62.08 (OCH_2CH_3), 50.75 (NCH_2), 38.59 (ArCH_2Ar), 33.74 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.26 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.09 (CH_3). ESI-MS m/z : 1339.6893 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{72}\text{H}_{92}\text{NaN}_{12}\text{O}_{12}$ (1339.6850).



Пептидокаликсарен **80**

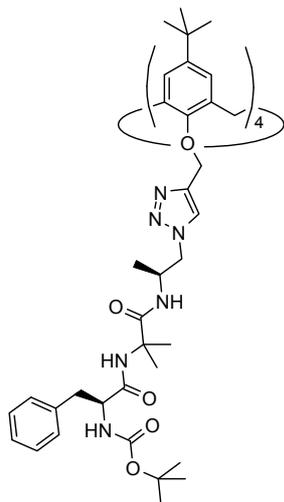
Раствор каликсарена **41** (0.21 г, 0.11 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4.3 мл, 56 ммоль) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, охлаждали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении без нагревания, остаток суспензировали в сухом диметилформамиде (15 мл). К суспензии при перемешивании прибавляли триэтиламин (0.25 мл, 1.76 ммоль) и ди(*трет*-бутил)дикарбонат (0.19 г, 0.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, к остатку прибавляли метанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и отбрасывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле. Раствор промывали водой, высушивали MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций). Выход соединения **80** 0.12 г (68%), т. пл. 155–158 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +110.2$ (c 0.064, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (4:1)). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц), δ , м.д.: 8.14 с (2H, ArH_{Trz}), 7.91 с (2H, OH), 7.31–7.17 м (10H, ArH_{Ph}), 7.21 с (4H, ArH), 7.14 с (4H, ArH), 6.91 ш.с (2H, CH_3CHNH), 6.88 ш.с (2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CNH}$), 5.60 ш.д (2H, $J = 6.2$ Гц, PhCH_2CHNH), 5.17 с (4H, OCH_2Trz), 4.53 м (4H, TrzCH_2CH), 4.32 м (2H, CH_3CH), 4.19 д (2H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 4.17 д (2H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 4.08 м (2H, PhCH_2CH), 3.32 д (2H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 3.31 д (2H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 3.01 м (2H,

PhCH₂), 2.83 м (2H, PhCH₂), 1.35 ш.с (18H, OC(CH₃)₃), 1.29 с (6H, C(CH₃)₂), 1.26 с (6H, C(CH₃)₂), 1.19 с (18H, C(CH₃)₃), 1.15 с (18H, C(CH₃)₃), 1.12 д (6H, *J* = 6.7 Гц, CH₃CH). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN, 100 МГц), δ, м.д.: 175.05, 171.97 (CONH), 156.89 (CONH_{Бос}), 150.74, 150.57, 149.30, 143.80 (C_{Ar Trz}), 143.61 (C_{Ar}), 138.40 (C_{Ar Ph}), 135.28 (C_{Ar}), 130.40, 129.37 (CH_{Ar Ph}), 129.23, 129.22 (C_{Ar}), 127.62 (CH_{Ar Ph}), 126.81, 126.78 (CH_{Ar}), 126.30 (CH_{Ar Trz}), 126.06, 126.05 (CH_{Ar}), 80.42 (OC(CH₃)₃), 70.32 (OCH₂), 57.62 (C(CH₃)₂), 57.57 (PhCH₂CH), 54.96 (TrzCH₂CH), 46.92 (CH₃CH), 38.18 (PhCH₂), 35.00, 34.60 (C(CH₃)₃), 32.17, 32.15 (ArCH₂Ar), 31.88, 31.53 (C(CH₃)₃), 28.67 (OC(CH₃)₃), 26.01, 25.15 (C(CH₃)₂), 18.21 (CH₃CH). ESI-MS *m/z*: 1590.9682 [M+H]⁺ для C₉₂H₁₂₄N₁₂O₁₂·H (1590.9534).



Пептидокаликсарен **81**

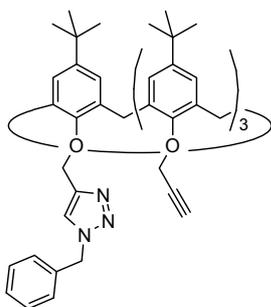
Получали аналогично соединению **80** из каликсарена **69** (0.32 г, 0.11 ммоль), трифторуксусной кислоты (6.4 мл, 83 ммоль), триэтиламина (0.37 мл, 2.7 ммоль) и ди(*трет*-бутил)дикарбоната (0.29 г, 1.34 ммоль). Выход соединения **81** 0.19 г (70%), т. пл. 155–160 °С, *R_f* 0.2 (хлороформ/этанол, 20:1), [α]_D²⁰ –33.0 (с 0.242, CH₃CN/CHCl₃ (4:1)). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, 400 МГц), δ, м.д.: 8.03 с (3H, ArH_{Trz}), 7.34 с (6H, ArH), 7.30–7.11 м (15H, ArH_{Ph}), 6.89 ш.д (3H, *J* = 7.5 Гц, CH₃CHNH), 6.82 ш.с (3H, (CH₃)₂CNH), 6.69 с (6H, ArH), 5.71 ш.д (3H, *J* = 5.0 Гц, PhCH₂CHNH), 5.05 д (3H, *J* = 11.8 Гц, OCH₂Trz), 5.02 д (3H, *J* = 11.8 Гц, OCH₂Trz), 4.53 ш.д (6H, *J* = 15.1 Гц, ArCH₂Ar), 4.44 дд (3H, ²*J* = 13.9 Гц, ³*J* = 5.0 Гц, TrzCH₂CH), 4.38 дд (3H, ²*J* = 13.9 Гц, ³*J* = 7.0 Гц, TrzCH₂CH), 4.23 м (3H, CH₃CH), 4.07 м (3H, PhCH₂CH), 3.39 д (3H, *J* = 15.1 Гц, ArCH₂Ar), 3.37 д (3H, *J* = 15.1 Гц, ArCH₂Ar), 2.99 м (3H, PhCH₂), 2.83 м (3H, PhCH₂), 2.20 м (9H, OCH₃), 1.37 с (27H, C(CH₃)₃), 1.33 ш.с (27H, OC(CH₃)₃), 1.27 с (9H, C(CH₃)₂), 1.24 с (9H, C(CH₃)₂), 1.08 д (9H, *J* = 6.7 Гц, CH₃CH), 0.79 с (27H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN, 100 МГц), δ, м.д.: 174.95, 171.95 (CONH), 157.00 (CONH_{Бос}), 155.26, 152.35 (C_{Ar}), 146.92 (C_{Ar Trz}), 146.90, 144.65 (C_{Ar}), 138.31 (C_{Ar Ph}), 134.84, 134.81, 133.98, 133.96 (C_{Ar}), 130.39, 129.34 (CH_{Ar Ph}), 127.61 (CH_{Ar}), 126.05 (CH_{Ar Trz}), 124.61 (CH_{Ar}), 80.46 (OC(CH₃)₃), 66.79 (OCH₂), 60.89 (OCH₃), 57.74 (PhCH₂CH), 57.60 (C(CH₃)₂), 54.80 (TrzCH₂CH), 46.77 (CH₃CH), 37.93 (PhCH₂), 34.94, 34.77 (C(CH₃)₃), 31.92, 31.65 (C(CH₃)₃), 30.35 (ArCH₂Ar), 28.63 (OC(CH₃)₃), 25.86, 25.34 (C(CH₃)₂), 18.08 (CH₃CH). ESI-MS *m/z*: 2449.4758 [M+Na]⁺ для C₁₄₁H₁₉₂NaN₁₈O₁₈ (2449.4554).



Пептидокаликсарен **82**

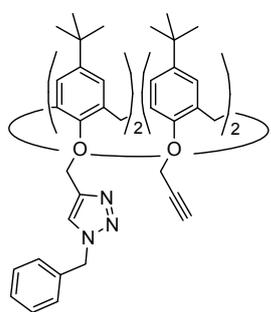
Получали аналогично соединению **80** из каликсарена **76** (0.50 г, 0.16 ммоль), трифторуксусной кислоты (12 мл, 157 ммоль), триэтиламина (0.71 мл, 5.1 ммоль) и ди(*трет*-бутил)дикарбоната (0.55 г, 2.56 ммоль). Выход соединения **82** 0.21 г (52%), т. пл. 159–162 °С, R_f 0.2 (хлороформ/этанол, 20:1), $[\alpha]_D^{20} +4.0$ (c 0.253, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (4:1)). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , 400 МГц), δ , м.д.: 7.87 ш.с (4H, ArH_{Trz}), 7.34–7.15 м (20H, ArH_{Ph}), 7.01 ш.с (4H, $(\text{CH}_3)_2\text{CNH}$), 7.00 с (8H, ArH), 6.90 ш.д (4H, CH_3CHNH), 5.64 ш.д (4H, PhCH_2CHNH), 4.98 с (8H, OCH_2Trz), 4.43 м (8H, TrzCH_2CH), 4.25 м (4H, CH_3CH), 4.13 д (4H, $J=12.0$ Гц, ArCH_2Ar), 4.11 м (4H, PhCH_2CH), 3.05 м (4H, PhCH_2), 2.96 д (4H, $J=12.0$ Гц, ArCH_2Ar), 2.85 м (4H, PhCH_2), 1.35 ш.с (36H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 с (12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 с (12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 д (12H, $J=6.7$ Гц, CH_3CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , 100 МГц), δ , м.д.: 175.03, 172.03 (CONH), 156.91 (CONH_{Boc}), 153.19 (C_{Ar}), 146.72 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 145.00 (C_{Ar}), 138.46 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 135.60, 135.53 (C_{Ar}), 130.41, 129.35, 127.53 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 126.41 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 126.28, 126.25 (CH_{Ar}), 80.35 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 67.83 (OCH_2), 57.59 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 57.50 (PhCH_2CH), 54.66 (TrzCH_2CH), 46.90 (CH_3CH), 38.08 (PhCH_2), 34.73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.06 (ArCH_2Ar), 31.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.71 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 28.16, 25.03 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.16 (CH_3CH). ESI-MS m/z : 2553.4896 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{140}\text{H}_{192}\text{NaN}_{24}\text{O}_{20}$ (2553.4637).

Синтез соединений 83–86. Смесь каликсарена **25** (1.60 г, 2.0 ммоль), бензилазида (0.2 М раствор в толуоле, 10 мл, 2.0 ммоль), CuCl (0.03 г, 0.3 ммоль), триэтиламина (10 мл, 72 ммоль) и толуола (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении без нагревания, остаток растворяли в хлористом метиле. Раствор промывали 2 н. HCl при интенсивном перемешивании в течение 2 ч. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении. Основную часть не вступившего в реакцию каликсарена **25** отмывали гексаном, остаток хроматографировали (элюент – хлористый метилен/этанол в градиенте концентраций). В индивидуальном виде выделены каликсарены **83** (0.12 г), **84** (0.08 г), **85** (0.05 г), **86** (0.13 г) и **70** (0.23 г), а также различные смеси фракции. Характеристики соединений **83–86** приведены ниже.



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-три(2-пропинилокси)-28-(1-бензил-4-триазилилметокси)каликс[4]арен 83

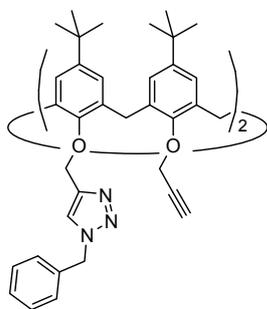
т. пл. 113–115 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.75 с (1H, ArH_{Trz}), 7.39 м (3H, ArH_{Ph}), 7.31 м (2H, ArH_{Ph}), 6.92 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.90 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.59 с (2H, ArH), 6.54 с (2H, ArH), 5.58 с (2H, NCH_2), 5.04 с (2H, OCH_2Trz), 4.75 дд (2H, $^2J = 16.3$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.68 дд (2H, $^2J = 16.3$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.58 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.51 д (2H, $J = 12.9$ Гц, ArCH_2Ar), 4.40 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.14 д (2H, $J = 12.9$ Гц, ArCH_2Ar), 2.98 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.46 т (1H, $J = 2.4$ Гц, CH), 2.30 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.19 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^1H (толуол- d_8 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.22 с (1H, ArH_{Trz}), 7.06 м (3H, ArH_{Ph}), 7.03 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 7.02 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.93 м (2H, ArH_{Ph}), 6.79 с (2H, ArH), 6.75 с (2H, ArH), 5.07 с (2H, NCH_2), 4.94 с (2H, OCH_2Trz), 4.85 дд (2H, $^2J = 16.3$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.77 дд (2H, $^2J = 16.3$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.67 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH_2Ar), 4.60 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH_2Ar), 4.49 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 3.18 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH_2Ar), 3.05 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH_2Ar), 2.03 т (1H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.98 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.27 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.д.: 152.32, 152.12, 152.04, 145.67, 145.64, 145.28 (C_{Ar}), 144.93 (C_{ArTrz}), 135.39, 135.07 (C_{Ar}), 135.05 (C_{ArPh}), 133.14, 132.92 (C_{Ar}), 129.10 (CH_{Ar}), 128.64 (CH_{ArPh}), 128.13 (CH_{Ar}), 125.17, 125.16 (CH_{ArPh}), 124.71, 124.70 (CH_{Ar}), 123.37 (CH_{ArTrz}), 81.48, 80.89 (OCH_2C), 74.41, 74.40 (CH), 67.88 (OCH_2Trz), 61.44, 60.25 (OCH_2C), 54.11 (NCH_2), 33.98, 33.71, 33.67 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.33, 31.80 (ArCH_2Ar), 31.49, 31.18, 31.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ESI-MS m/z : 956.5314 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ для $\text{C}_{63}\text{H}_{71}\text{NaN}_3\text{O}_4$ (956.5337).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26-ди(2-пропинилокси)-27,28-ди(1-бензил-4-триазилилметокси)каликс[4]арен 84

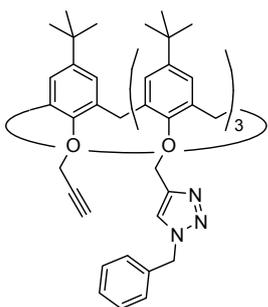
т. пл. 171–173 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.75 с (2H, ArH_{Trz}), 7.34 м (6H, ArH_{Ph}), 7.29 м (4H, ArH_{Ph}), 6.73 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.72 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.68 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.65 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 5.56 с (4H, NCH_2), 5.00 с (4H, OCH_2Trz), 4.54 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.53 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH_2C), 4.51 д (1H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 4.31 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 4.08 д (1H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 3.10 д (1H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 2.99 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.74 д (1H, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.30 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.05 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^1H (толуол- d_8 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.51 с (2H, ArH_{Trz}), 7.15–7.00 м (10H, ArH_{Ph}), 6.91 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.90 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.89 д (2H,

$J = 2.4$ Гц, ArH), 6.86 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 5.09 с (4H, NCH₂), 5.08 д (2H, $J = 12.3$ Гц, OCH₂Trz), 5.05 д (2H, $J = 12.3$ Гц, OCH₂Trz), 4.71 д (1H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 4.64 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH₂C), 4.60 д (2H, $J = 2.4$ Гц, OCH₂C), 4.57 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 4.35 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.18 д (1H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 3.10 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.85 д (1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 1.94 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.19 с (18H, C(CH₃)₃), 1.17 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц), δ, м.д.: 152.29, 152.02, 145.43 (C_{Ar}), 145.25 (C_{Ar} Trz), 145.05 (C_{Ar}), 135.28 (C_{Ar} Ph), 134.22, 134.17, 133.88, 133.84 (C_{Ar}), 129.00, 128.50, 128.04 (CH_{Ar} Ph), 125.00, 124.98, 124.95, 124.90 (CH_{Ar}), 124.02 (CH_{Ar} Trz), 81.38 (OCH₂C), 74.50 (CH), 67.17 (OCH₂Trz), 60.72 (OCH₂C), 53.98 (NCH₂), 33.85, 33.80 (C(CH₃)₃), 31.95 (ArCH₂Ar), 31.35, 31.32 (C(CH₃)₃), 31.14 (ArCH₂Ar). ESI-MS m/z : 1067.6281 [M+H]⁺ для C₇₀H₇₉N₆O₄ (1067.6157).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(2-пропинилокси)-26,28-ди(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен 85

т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.52 с (2H, ArH_{Trz}), 7.39 м (6H, ArH_{Ph}), 7.29 м (4H, ArH_{Ph}), 6.94 с (4H, ArH), 6.39 с (4H, ArH), 5.53 с (4H, NCH₂), 4.95 с (4H, OCH₂Trz), 4.64 д (4H, $J = 2.4$ Гц, OCH₂C), 4.29 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.87 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.16 т (2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.26 с (18H, C(CH₃)₃), 0.82 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹H (толуол-*d*₈, 400 МГц), δ, м.д.: 7.09 м (6H, ArH_{Ph}), * 7.05 с (4H, ArH), 6.93 м (4H, ArH_{Ph}), 6.69 с (4H, ArH), 4.98 с (4H, NCH₂), 4.90 с (4H, OCH₂Trz), 4.77 д (4H, $J = 2.5$ Гц, OCH₂C), 4.55 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.00 д (4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 1.90 т (2H, $J = 2.5$ Гц, CH), 1.32 с (18H, C(CH₃)₃), 1.05 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.д.: 152.29, 151.76 (C_{Ar}), 145.71 (C_{Ar} Trz), 145.31, 144.80 (C_{Ar}), 135.81 (C_{Ar}), 134.93 (C_{Ar} Ph), 132.39 (C_{Ar}), 129.15, 128.76, 128.21 (CH_{Ar} Ph), 125.26, 124.48 (CH_{Ar}), 123.27 (CH_{Ar} Trz), 81.60 (OCH₂C), 74.47 (CH), 67.88 (OCH₂Trz), 59.76 (OCH₂C), 54.16 (NCH₂), 34.07, 33.59 (C(CH₃)₃), 31.86 (ArCH₂Ar), 31.60, 31.08 (C(CH₃)₃). * – в толуоле-*d*₈ ArH_{Trz} перекрывается с остаточным сигналом растворителя. ESI-MS m/z : 1089.6025 [M+Na]⁺ для C₇₀H₇₈NaN₆O₄ (1089.5977).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25-(2-пропинилокси)-26,27,28-три(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арен 86

т. пл. 135–140 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.д.: 7.79 с (1H, ArH_{Trz}), 7.63 с (2H, ArH_{Trz}), 7.32 м (9H, ArH_{Ph}), 7.27 м (6H, ArH_{Ph}), 6.85 с (2H, ArH), 6.77 с (2H, ArH), 6.46 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 6.45 д (2H, $J = 2.5$ Гц, ArH), 5.58 с (2H, NCH₂), 5.51 ш.с (4H,

NCH₂), 4.98 с (2H, OCH₂Trz), 4.88 д (2H, $J = 12.3$ Гц, OCH₂Trz), 4.83 д (2H, $J = 12.3$ Гц, OCH₂Trz), 4.53 д (2H, $J = 2.5$ Гц, OCH₂C), 4.27 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 4.04 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.91 д (2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.67 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.13 т (1H, $J = 2.5$ Гц, CH), 1.18 с (9H, C(CH₃)₃), 1.17 с (9H, C(CH₃)₃), 0.88 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹H (толуол-*d*₈, 400 МГц), δ , м.д.: 7.82 с (1H, ArH_{Trz}), 7.46 с (2H, ArH_{Trz}), 7.18–7.03 м (15H, ArH_{Ph}), 6.98 с (2H, ArH), 6.93 с (2H, ArH), 6.74 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.72 д (2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 5.24 с (2H, NCH₂), 5.04 с (2H, OCH₂Trz), 5.03 с (4H, NCH₂), 4.95 д (2H, $J = 12.1$ Гц, OCH₂Trz), 4.90 д (2H, $J = 12.1$ Гц, OCH₂Trz), 4.70 д (2H, $J = 2.3$ Гц, OCH₂C), 4.52 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 4.38 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.05 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.84 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 1.83 т (1H, $J = 2.3$ Гц, CH), 1.28 с (9H, C(CH₃)₃), 1.25 с (9H, C(CH₃)₃), 1.10 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆, 400 МГц), δ , м.д.: 8.10 с (1H, ArH_{Trz}), 7.95 с (2H, ArH_{Trz}), 7.41–7.30 м (15H, ArH_{Ph}), 6.97 с (2H, ArH), 6.89 с (2H, ArH), 6.57 с (4H, ArH), 5.70 с (2H, NCH₂), 5.62 с (4H, NCH₂), 5.05 с (2H, OCH₂Trz), 4.93 с (4H, OCH₂Trz), 4.65 д (2H, $J = 2.5$ Гц, OCH₂C), 4.39 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 4.13 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.94 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.74 т (1H, $J = 2.5$ Гц, CH), 2.70 д (2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 1.23 с (9H, C(CH₃)₃), 1.22 с (9H, C(CH₃)₃), 0.93 с (18H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ , м.д.: 152.54, 151.98, 151.73 (C_{Ar}), 145.48, 145.10, 145.03, 145.00, 144.76 (C_{Ar Trz}, C_{Ar}), 135.31, 135.17, 134.78, 132.91, 132.85 (C_{Ar Ph}, C_{Ar}), 128.97, 128.92, 128.51, 128.35, 128.13, 127.96 (CH_{Ar Ph}), 125.14, 124.67, 124.46, 123.92 (CH_{Ar}, CH_{Ar Trz}), 81.73 (OCH₂C), 74.36 (CH), 67.43, 66.49 (OCH₂Trz), 59.71 (OCH₂C), 53.97, 53.82 (NCH₂), 33.96, 33.90, 33.63 (C(CH₃)₃), 32.03 (ArCH₂Ar), 31.52, 31.48 (C(CH₃)₃), 31.26 (ArCH₂Ar), 31.16 (C(CH₃)₃). ESI-MS *m/z*: 1222.6607 [M+Na]⁺ для C₇₇H₈₅NaN₉O₄ (1222.6617).

Спектры ЯМР ¹H смесей каликсаренов 83–86 и CuI·P(OEt)₃, приготовленных в разных условиях; спектры ЯМР ¹H выделенных комплексов.

Каликсарен **83** + 2.0 экв CuI·P(OEt)₃, 5–10 мин после смешивания: Спектр ЯМР ¹H (толуол-*d*₈, 400 МГц), δ , м.д.: 7.37 с ($\Delta\delta + 0.15$, 1H, ArH_{Trz}), 7.07 м (3H, ArH_{Ph}), 7.04 ш.с ($\Delta\delta + 0.01$, 4H, ArH), 6.95 м (2H, ArH_{Ph}), 6.77 с ($\Delta\delta - 0.02$, 2H, ArH), 6.74 с ($\Delta\delta - 0.01$, 2H, ArH), 5.16 с ($\Delta\delta + 0.09$, 2H, NCH₂), 5.00 с ($\Delta\delta + 0.06$, 2H, OCH₂Trz), 4.83 дд ($\Delta\delta - 0.02$, 2H, ² $J = 16.3$ Гц, ⁴ $J = 2.4$ Гц, OCH₂C), 4.75 дд ($\Delta\delta - 0.02$, 2H, ² $J = 16.3$ Гц, ⁴ $J = 2.4$ Гц, OCH₂C), 4.63 д ($\Delta\delta - 0.04$, 2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 4.62 д ($\Delta\delta + 0.02$, 2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 4.46 д ($\Delta\delta - 0.03$, 2H, $J = 2.4$ Гц, OCH₂C), 3.17 д ($\Delta\delta - 0.01$, 2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.09 д ($\Delta\delta + 0.04$, 2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.05 т ($\Delta\delta + 0.02$, 1H, $J = 2.4$ Гц, CH), 2.02 т ($\Delta\delta + 0.04$,

2H, $J = 2.4$ Гц, CH), 1.27 с ($\Delta\delta$ 0, 18H, C(CH₃)₃), 1.08 с ($\Delta\delta -0.01$, 9H, C(CH₃)₃), 1.07 с ($\Delta\delta -0.01$, 9H, C(CH₃)₃), сигналы ROEt не приведены.

Каликсарен **84** + 2.0 экв CuI·P(OEt)₃, 5–10 мин после смешивания: Спектр ЯМР ¹H (толуол-*d*₈, 400 МГц), δ , м.д.: 7.49 с ($\Delta\delta -0.02$, 2H, ArH_{Trz}), 7.15–7.00 м (10H, ArH_{Ph}), 6.91 д ($\Delta\delta$ 0, 2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.90 д ($\Delta\delta$ 0, 2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.88 д ($\Delta\delta -0.01$, 2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.83 д ($\Delta\delta -0.03$, 2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 5.20 д ($\Delta\delta +0.11$, 2H, $J = 14.5$ Гц, NCH₂), 5.15 д ($\Delta\delta +0.06$, 2H, $J = 14.5$ Гц, NCH₂), 5.14 д ($\Delta\delta +0.06$, 2H, $J = 12.3$ Гц, OCH₂Trz), 5.10 д ($\Delta\delta +0.05$, 2H, $J = 12.3$ Гц, OCH₂Trz), 4.66 д ($\Delta\delta -0.05$, 1H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 4.58 ш.с ($\Delta\delta -0.06$, $\Delta\delta -0.02$, 4H, OCH₂C), 4.53 д ($\Delta\delta -0.04$, 2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 4.33 д ($\Delta\delta -0.02$, 1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.16 д ($\Delta\delta -0.02$, 1H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 3.10 д ($\Delta\delta$ 0, 2H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 2.83 ш.д ($\Delta\delta -0.02$, 1H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 2.03 ш.с ($\Delta\delta +0.09$, 2H, CH), 1.18 с ($\Delta\delta -0.01$, 18H, C(CH₃)₃), 1.16 с ($\Delta\delta -0.01$, 18H, C(CH₃)₃), сигналы ROEt не приведены.

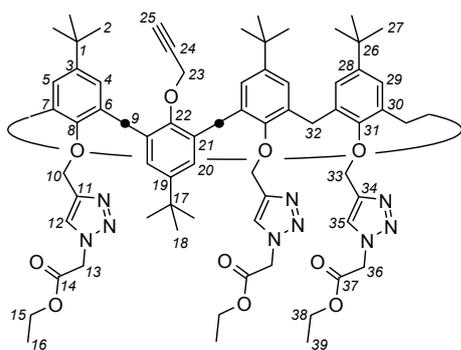
Каликсарен **85** + 2.0 экв CuI·P(OEt)₃, 5–10 мин после смешивания: Спектр ЯМР ¹H (толуол-*d*₈, 400 МГц), δ , м.д.: 7.09 м ($\Delta\delta$ 0, 6H, ArH_{Ph}), 7.02 с ($\Delta\delta -0.03$, 4H, ArH), 6.93 м ($\Delta\delta$ 0, 4H, ArH_{Ph}), 6.70 с ($\Delta\delta +0.01$, 4H, ArH), 5.06 с ($\Delta\delta +0.07$, 4H, NCH₂), 4.95 с ($\Delta\delta +0.05$, 4H, OCH₂Trz), 4.74 д ($\Delta\delta -0.03$, 4H, $J = 2.5$ Гц, OCH₂C), 4.51 д ($\Delta\delta -0.04$, 4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 3.00 д ($\Delta\delta$ 0, 4H, $J = 12.8$ Гц, ArCH₂Ar), 1.98 ш.т ($\Delta\delta +0.08$, 2H, $J = 2.5$ Гц, CH), 1.30 с ($\Delta\delta -0.02$, 18H, C(CH₃)₃), 1.07 с ($\Delta\delta +0.02$, 18H, C(CH₃)₃), сигналы ROEt не приведены.

Каликсарен **86** + 2.0 экв CuI·P(OEt)₃, перемешивание 72 ч при комнатной температуре: Спектр ЯМР ¹H (толуол-*d*₈, 400 МГц), δ , м.д.: 7.75 ш.с ($\Delta\delta -0.07$, 1H, ArH_{Trz}), 7.35 ш.с ($\Delta\delta -0.11$, 2H, ArH_{Trz}), 7.30–7.10 м ($\Delta\delta$ 0, 15H, ArH_{Ph}), 6.87 с ($\Delta\delta -0.11$, 2H, ArH), 6.75 с ($\Delta\delta -0.18$, 2H, ArH), 6.71 ш.с ($\Delta\delta -0.03$, $\Delta\delta -0.01$, 4H, ArH), 5.41 ш.с ($\Delta\delta +0.17$, 2H, NCH₂), 5.20 ш.с ($\Delta\delta +0.17$, $\Delta\delta +0.16$, 6H, OCH₂Trz+NCH₂), 5.12 д ($\Delta\delta +0.17$, 2H, $J = 12.1$ Гц, OCH₂Trz), 4.99 д ($\Delta\delta +0.09$, 2H, $J = 12.1$ Гц, OCH₂Trz), 4.73 ш.с ($\Delta\delta +0.03$, 2H, OCH₂C), 4.46 д ($\Delta\delta -0.06$, 2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 4.28 ш.д ($\Delta\delta -0.10$, 2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 3.05 д ($\Delta\delta$ 0, 2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 2.78 ш.д ($\Delta\delta -0.06$, 2H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 1.97 ш.с ($\Delta\delta +0.14$, 1H, CH), 1.25 с ($\Delta\delta -0.03$, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 с ($\Delta\delta -0.03$, 9H, C(CH₃)₃), 1.10 с ($\Delta\delta$ 0, 18H, C(CH₃)₃), сигналы ROEt не приведены.

Медный комплекс каликсарена **86**, приготовленный при комнатной температуре: Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.32 с ($\Delta\delta +0.22$, 1H, ArH_{Trz}), 8.04 с ($\Delta\delta +0.09$, 2H, ArH_{Trz}), 7.48–7.31 м ($\Delta\delta 0$, 15H, ArH_{Ph}), 6.91 ш.с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 6.83 с ($\Delta\delta 0$, 2H ArH), 6.76 ш.с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 6.64 с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 5.78 д ($\Delta\delta +0.16$, 2H, $J = 14.6$ Гц, NCH₂), 5.78 с ($\Delta\delta +0.08$, 2H, NCH₂), 5.71 д ($\Delta\delta +0.09$, 2H, $J = 14.6$ Гц, NCH₂), 5.00 ш.с ($\Delta\delta +0.07$, 4H, OCH₂Trz), 4.89 с ($\Delta\delta -0.16$, 2H, OCH₂Trz), 4.37 д ($\Delta\delta -0.02$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 4.33 ш.с ($\Delta\delta -0.32$, 2H, OCH₂C), 4.10 дкв (4H, $^3J(\text{H,H}) = 7.4$ Гц, $^3J(\text{P,H}) = 8.1$ Гц, POCH₂), 3.80 д ($\Delta\delta -0.33$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.13 д ($\Delta\delta +0.19$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.01 ш.с ($\Delta\delta +0.27$, 1H, CH), 2.60 д ($\Delta\delta -0.10$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 1.20 т (6H, $^3J(\text{H,H}) = 7.4$ Гц, POCH₂CH₃), 1.11 с ($\Delta\delta +0.18$, 18H, C(CH₃)₃), 1.07 с ($\Delta\delta -0.16$, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 с ($\Delta\delta -0.20$, 9H C(CH₃)₃).

Каликсарен **86** + 2.0 экв CuI·P(OEt)₃, нагревание при 100 °С в течение 2 ч: Спектр ЯМР ^1H (толуол- d_8 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.78 с ($\Delta\delta -0.04$, 1H, ArH_{Trz}), 7.40 с ($\Delta\delta -0.06$, 2H, ArH_{Trz}), 7.21–7.10 м ($\Delta\delta 0$, 15H, ArH_{Ph}), 6.90 с ($\Delta\delta +0.01$, 2H, ArH), * 6.75 д ($\Delta\delta +0.01$, 2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 6.72 д ($\Delta\delta 0$, 2H, $J = 2.4$ Гц, ArH), 5.30 с ($\Delta\delta +0.06$, 2H, NCH₂), 5.13 с ($\Delta\delta +0.09$, 2H, OCH₂Trz), 5.09 ш.с ($\Delta\delta +0.06$, 4H, NCH₂), 5.03 д ($\Delta\delta +0.08$, 2H, $J = 12.1$ Гц, OCH₂Trz), 4.94 д ($\Delta\delta +0.04$, 2H, $J = 12.1$ Гц, OCH₂Trz), 4.72 д ($\Delta\delta +0.02$, 2H, $J = 2.1$ Гц, OCH₂C), 4.49 д ($\Delta\delta -0.03$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 4.34 д ($\Delta\delta -0.04$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.05 д ($\Delta\delta 0$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.82 д ($\Delta\delta -0.02$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 1.89 т ($\Delta\delta +0.06$, 1H, $J = 2.1$ Гц, CH), 1.26 с ($\Delta\delta -0.02$, 9H, C(CH₃)₃), 1.23 с ($\Delta\delta -0.02$, 9H, C(CH₃)₃), 1.10 с ($\Delta\delta 0$, 18H, C(CH₃)₃), сигналы POEt сигналы не приведены. * – сигнал ArH перекрывается с ароматическими сигналами растворителя.

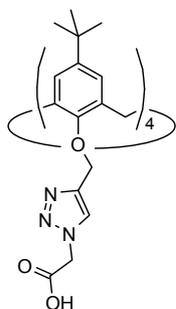
Медный комплекс каликсарена **86**, приготовленный при нагревании: Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.30 с ($\Delta\delta +0.20$, 1H, ArH_{Trz}), 8.17 с ($\Delta\delta +0.22$, 2H, ArH_{Trz}), 7.53–7.33 м ($\Delta\delta 0$, 15H, ArH_{Ph}), 7.15 с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 6.96 с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 6.70 с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 6.47 с ($\Delta\delta 0$, 2H, ArH), 5.86 д ($\Delta\delta +0.24$, 2H, $J = 14.6$ Гц, NCH₂), 5.81 с ($\Delta\delta +0.11$, 2H, NCH₂), 5.78 д ($\Delta\delta +0.16$, 2H, $J = 14.6$ Гц, NCH₂), 5.10 д ($\Delta\delta +0.17$, 2H, $J = 12.5$ Гц, OCH₂Trz), 4.92 д ($\Delta\delta -0.01$, 2H, $J = 12.5$ Гц, OCH₂Trz), 4.76 с ($\Delta\delta -0.29$, 2H, OCH₂Trz), 4.35 д ($\Delta\delta -0.04$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 4.24 ш.с ($\Delta\delta -0.41$, 2H, OCH₂C), 4.11 дкв (3H, $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Гц, $^3J(\text{P,H}) = 8.3$ Гц, POCH₂), 3.63 д ($\Delta\delta -0.50$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.21 ш.с ($\Delta\delta +0.47$, 1H, CH), 3.20 д ($\Delta\delta +0.26$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.70 д ($\Delta\delta 0$, 2H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 1.25 с ($\Delta\delta +0.32$, 18H, C(CH₃)₃), 1.21 т (4.5H, $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Гц, POCH₂CH₃), 0.95 с ($\Delta\delta -0.28$, 9H, C(CH₃)₃), 0.86 с ($\Delta\delta -0.36$, 9H, C(CH₃)₃).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25-(2-пропинилокси)-
26,27,28-*син*-три(1-этоксикарбонилметил-4-триазилил-
метокси)каликс[4]арен **87** (*частичный конус*)^{*}

Получали как основной продукт реакции между эквимольными количествами каликсарена **26** и этил-2-азидоацетата согласно Методике А. т. пл. 190–192 °С, R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц), δ , м.д.: 7.84 с (2H, $\text{ArH}_{\text{Trz}}^{12}$), 7.65 с (1H, $\text{ArH}_{\text{Trz}}^{35}$), 7.09 с (2H, ArH^{20}), 7.02 д (2H, $J=2.4$ Гц, ArH^4), 6.89 с (2H, ArH^{29}), 6.56 д (2H, $J=2.4$ Гц, ArH^5), 5.16 д (2H, $J=17.4$ Гц, NCH_2^{13}), 5.13 с (2H, NCH_2^{36}), 5.12 д (2H, $J=17.4$ Гц, NCH_2^{13}), 4.97 д (2H, $J=11.7$ Гц, $\text{OCH}_2\text{Trz}^{10}$), 4.78 д (2H, $J=11.7$ Гц, $\text{OCH}_2\text{Trz}^{10}$), 4.68 с (2H, $\text{OCH}_2\text{Trz}^{33}$), 4.22 кв (4H, $J=7.2$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_3^{15}$), 4.20 кв (2H, $J=7.2$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_3^{38}$), 4.01 д (2H, $J=2.3$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CCH}^{23}$), 3.87 д (2H, $J=12.8$ Гц, $\text{ArCH}_2\text{Ar}^{32,ax}$), 3.77 с (2H, ArCH_2Ar^9), 2.86 д (2H, $J=12.8$ Гц, $\text{ArCH}_2\text{Ar}^{32,eq}$), 2.34 т (1H, $J=2.3$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CCH}^{25}$), 1.26 т (6H, $J=7.2$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_3^{16}$), 1.25 т (3H, $J=7.2$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_3^{39}$), 1.23 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^{27}$), 1.07 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^2$), 1.00 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^{18}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц), δ , м.д.: 166.55 (37), 166.22 (14), 154.12 (22), 153.02 (8), 151.00 (31), 144.96 (28), 144.87 (3), 144.85 (11), 144.75 (34), 143.97 (19), 135.38 (30), 133.08 (21), 132.75 (7), 131.86 (6), 128.07 (20), 126.35 (4), 125.82 (35), 125.46 (29), 125.39 (12), 125.31 (5), 80.99 (24), 74.09 (25), 66.80 (10), 63.21 (33), 62.27 (15), 61.99 (38), 58.94 (23), 50.80 (13), 50.70 (36), 37.64 (9), 33.96 (26), 33.80 (1), 33.68 (17), 31.87 (32), 31.56 (27), 31.42 (2), 31.17 (18), 14.08 (39), 14.06 (16). Наличие в спектре ROESY кросс-пиков $\text{H}^4 \leftrightarrow \text{H}^{23}$, $\text{H}^4 \leftrightarrow \text{H}^{25}$, $\text{H}^2 \leftrightarrow \text{H}^{23}$ и $\text{H}^2 \leftrightarrow \text{H}^{25}$ свидетельствует о размещении пропаргильной группы в инвертированном ароматическом фрагменте каликсарена, что подтверждает приведенную структуру соединения **87**. ESI-MS m/z : 1210.6295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{68}\text{H}_{85}\text{NaN}_9\text{O}_{10}$ (1210.6312).

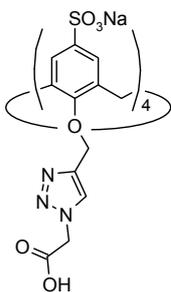
* – на рисунке слева пронумерованы неэквивалентные атомы углерода.



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра(1-карбоксиметил-
4-триазилилметокси)каликс[4]арен **91**

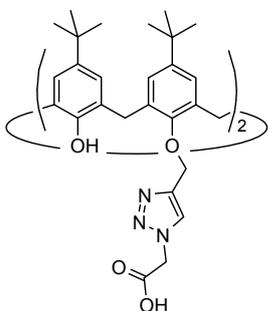
Смесь каликсарена **71** (0.53 г, 0.40 ммоль), КОН (0.40 г, 7.2 ммоль), воды (3 мл) и этанола (30 мл) кипятили при перемешивании 12 ч, охлаждали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, к остатку прибавляли 2 н. HCl (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход соединения **91** 0.44 г (91%), т. пл. 210–215 °С R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 20:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.д.: 8.02 с (4H, ArH_{Trz}), 6.70 с (8H, ArH), 5.28 с (8H, OCH_2Trz), 4.95 с (8H, CH_2CO), 4.03 д (4H, $J=12.6$ Гц, ArCH_2Ar),

2.86 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 1.02 с (36H, C(CH₃)₃). ESI-MS m/z : 1203.5433 [M-H]⁻ для C₆₄H₇₅N₁₂O₁₂ (1203.5622).



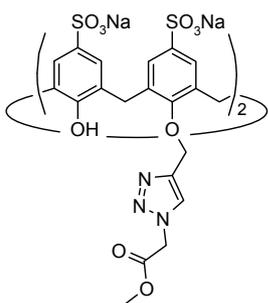
5,11,17,23-Тетрасульфо-25,26,27,28-тетра(1-карбоксиметил-4-триазолилметокси)каликс[4]арена тетранатриевая соль **92**

Суспензию каликсарена **91** (0.030 г, 0.025 ммоль) в серной кислоте (96%, 0.28 мл, 1.25 ммоль) перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Полученный раствор охлаждали (лед), при перемешивании медленно прибавляли охлажденный абсолютный эфир (20 мл). Эфирный слой декантировали, образовавшееся масло дважды промывали эфиром и растворяли в 1 н. NaOH (1 мл). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавляли этанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, растворяли в воде (0.5 мл), прибавляли ледяную уксусную кислоту (0.34 мл, 6.0 ммоль). К полученному раствору прибавляли этанол, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Полученный образец (0.028 г) содержал 5–10% (по данным спектра ЯМР ¹H) примесей других каликсаренов. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 8.04 с (4H, ArH_{Trz}), 7.07 с (8H, ArH), 5.28 с (8H, OCH₂), 5.14 с (8H, NCH₂), 4.03 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH₂Ar), 2.98 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH₂Ar).



5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-ди(1-карбоксиметил-4-триазолилметокси)-26,28-дигидроксикаликс[4]арен **93**^[28]

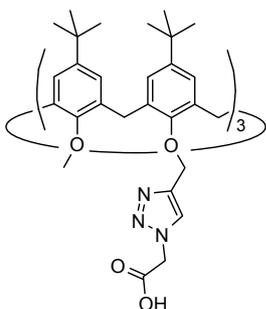
Получали аналогично соединению **91** из каликсарена **39** (0.196 г, 0.20 ммоль), KOH (0.101 г, 1.80 ммоль), воды (2 мл) и этанола (15 мл). Выход соединения **93** 0.162 г (88%), т. пл. 263–265 °С (лит. данные не приведены), R_f 0.5 (хлороформ/этанол, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 8.27 с (2H, ArH_{Trz}), 7.98 с (2H, OH), 7.09 с (4H, ArH), 7.06 с (4H, ArH), 5.39 с (4H, OCH₂Trz), 5.16 с (4H, CH₂CO), 4.08 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 3.31 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH₂Ar), 1.18 с (18H, C(CH₃)₃), 1.09 с (18H, C(CH₃)₃). ESI-MS m/z : 925.4328 [M-H]⁻ для C₅₄H₆₅N₆O₈ (925.4858).



5,11,17,23-Тетрасульфо-25,27-ди(1-метоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)-26,28-дигидроксикаликс[4]арена тетранатриевая соль **94**

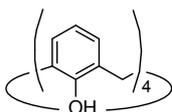
Получали аналогично соединению **92** из каликсарена **93** (0.074 г, 0.08 ммоль) и серной кислоты (96%, 1.8 мл, 32.0 ммоль). Остаток после отмывания избытка серной кислоты эфиром растворяли в метаноле (15 мл) и кипятили полученный раствор в течение 6 ч,

охлаждали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, к остатку прибавляли раствор NaHCO_3 (0.080 г, 0.96 ммоль) в H_2O (2 мл), раствор концентрировали при пониженном давлении и прибавляли этанол (15 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, растворяли в воде (1 мл), прибавляли ледяную уксусную кислоту (0.17 мл, 3.0 ммоль). К полученному раствору прибавляли этанол, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Выход соединения **94** 0.055 г (60%), т. пл. 280–290 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.23 с (2H, ArH_{Trz}), 7.61 с (2H, OH), 7.36 (4H, ArH), 7.19 с (4H, ArH), 5.49 с (4H, OCH_2), 5.18 с (4H, NCH_2), 4.04 д (4H, $J = 13.2$ Гц, ArCH_2Ar), 3.73 с (6H, OCH_3), 3.35 д (4H, $J = 13.2$ Гц, ArCH_2Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 100 МГц), δ , м.д.: 167.74 (C=O), 153.40, 152.21, 143.59, 142.13, 139.01, 132.08, 126.59, 126.48, 126.34, 126.04 (C_{Ar} , CH_{Ar}), 68.94 (OCH_2), 52.63 (OCH_3), 50.38 (NCH_2), 31.03 (ArCH_2Ar). ESI-MS m/z : 1114.9252 $[\text{M}-\text{Na}]^-$ для $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{Na}_3\text{N}_6\text{O}_{20}\text{S}_4$ (1115.0398).



5,11,17,23,29,35-Гекса-*трет*-бутил-37,39,41-триметокси-38,40,42-три(1-карбоксиметил-4-триазолилметокси)каликс[6]арен **95**

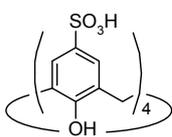
Получали аналогично соединению **91** из каликсарена **68** (0.212 г, 0.14 ммоль), KOH (0.106 г, 1.89 ммоль), воды (2 мл) и этанола (15 мл). Выход соединения **95** 0.192 г (96%), т. пл. 225–227 °С, R_f 0.3 (хлороформ/этанол, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.26 с (3H, ArH_{Trz}), 7.33 с (6H, ArH), 6.60 с (6H, ArH), 5.31 с (6H, OCH_2Trz), 4.99 с (6H, CH_2CO), 4.45 д (6H, $J = 15.0$ Гц, ArCH_2Ar), 3.42 д (6H, $J = 15.0$ Гц, ArCH_2Ar), 2.00 с (9H, OCH_3), 1.37 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.75 с (27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 100 МГц), δ , м.д.: 168.61 (C=O), 153.75, 151.14, 145.18, 145.08 (C_{Ar}), 143.18 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 133.47, 132.50 (C_{Ar}), 128.03 (CH_{Ar}), 125.98 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 122.87 (CH_{Ar}), 65.44 (OCH_2Trz), 59.26 (OCH_3), 50.50 (CH_2CO), 33.95, 33.56 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.36, 30.75 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.89 (ArCH_2Ar). ESI-MS m/z : 1474.6452 $[\text{M}-3\text{H}+2\text{Na}]^-$ для $\text{C}_{84}\text{H}_{102}\text{Na}_2\text{N}_9\text{O}_{12}$ (1474.7438).



25,26,27,28-Тетрагидроксикаликс[4]арен **96**^[19]

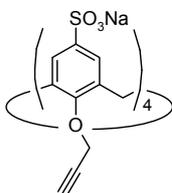
К перемешиваемой суспензии AlCl_3 (17.35 г, 130.0 ммоль) в абсолютном толуоле (150 мл) прибавляли каликсарен **1** (комплекс с толуолом 1:1, 18.50 г, 25.0 ммоль) и фенол (11.30 г, 120.0 ммоль), смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. При интенсивном перемешивании прибавляли воду (150 мл), смесь перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. Органический слой отделяли, промывали водой и упаривали при пониженном давлении. К полученному маслу

прибавляли метанол (150 мл), кипятили, выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход соединения **1** 10.40 г (98%), т. пл. > 300 °С (лит. 313–315 °С), R_f 0.5 (хлороформ/гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 10.19 с (4H, OH), 7.05 д (8H, $J = 7.5$ Гц, ArH), 6.72 т (4H, $J = 7.5$ Гц, ArH), 4.25 ш.с (4H, ArCH_2Ar), 3.54 ш.с (4H, ArCH_2Ar).



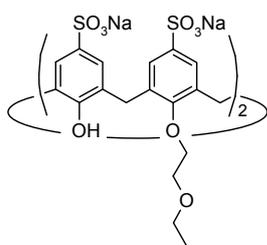
5,11,17,23-Тетрасульфо-25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арен **97**^[96]

Раствор каликсарена **96** (0.84 г, 1.98 ммоль) в серной кислоте (96%, 10.70 мл, 200.0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 сут. К охлажденной (лед) реакционной смеси медленно прибавляли диэтиловый эфир (120 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, дополнительно промывали эфиром (100 мл) при длительном (12 ч) перемешивании суспензии при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали. Выход соединения **97** 1.42 г (96%), т. пл. 200–205 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.д.: 7.37 с (8H, ArH), 3.92 ш.с (8H, ArCH_2Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.д.: 151.45, 138.45, 127.40 (C_{Ar}), 126.54 (CH_{Ar}), 30.53 (ArCH_2Ar).



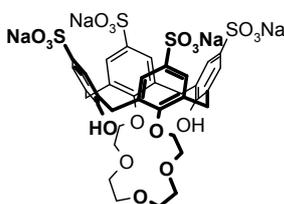
5,11,17,23-Тетрасульфо-25,26,27,28-тетра(2-пропинилокси)каликс[4]арена тетранатриевая соль **98**

К раствору каликсарена **97** (0.64 г, 0.86 ммоль) в ДМСО (20 мл) прибавляли раствор NaOH (0.81 г, 20.64 ммоль) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали 5 мин при комнатной температуре, прибавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 3.80 мл, 68.80 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. К полученному гомогенному раствору прибавляли уксусную кислоту (2.0 мл, 35.0 ммоль), раствор перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавляли этанол (100 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, высушивали. Выход соединения **98** 0.77 г (91%), т. пл. 220–225 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.д.: 7.19 с (8H, ArH), 4.85 д (8H, $J = 2.3$ Гц, OCH_2), 4.53 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 3.49 т (4H, $J = 2.3$ Гц, CH), 3.29 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , 400 МГц), δ , м.д.: 7.46 с (8H, ArH), 4.99 ш.с (8H, OCH_2), 4.74 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 3.58 д (4H, $J = 13.1$ Гц, ArCH_2Ar), 3.05 ш.с (4H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , 100 МГц), δ , м.д.: 157.50, 138.96, 136.24 (C_{Ar}), 126.78 (CH_{Ar}), 80.91 (C_{CH}), 77.68 (CH), 62.01 (OCH_2), 32.46 (ArCH_2Ar). ESI-MS m/z : 960.9087 [$\text{M}-\text{Na}$] $^-$ для $\text{C}_{40}\text{H}_{28}\text{Na}_3\text{O}_{16}\text{S}_4$ (960.9948).



5,11,17,23-Тетрасульфо-25,27-ди[(2-этокси)этокси]-
26,28-дигидроксикаликс[4]арена тетранатриевая соль **99**^[102]

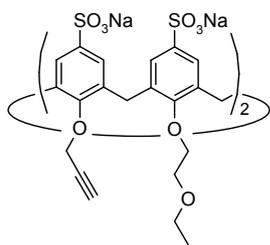
Суспензию каликсарена **9** (0.16 г, 0.20 ммоль) в серной кислоте (96%, 1.10 мл, 20.0 ммоль) перемешивали при 4 °С (в холодильнике) 48 ч. К полученному раствору при охлаждении (лед), медленно прибавляли охлажденный абсолютный эфир (30 мл). Эфирный слой декантировали, образовавшееся масло дважды промывали эфиром и растворяли в 1 н. NaOH (2 мл). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавляли этанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, растворяли в воде (1 мл), прибавляли ледяную уксусную кислоту (0.34 мл, 6.0 ммоль). К полученному раствору прибавляли этанол, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Выход соединения **99** 0.170 г (86%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 8.05 с (2H, OH), 7.39 с (4H, ArH), 7.22 с (4H, ArH), 4.29 д (4H, *J* = 13.4 Гц, ArCH₂Ar), 4.09 м (4H, OCH₂CH₂), 3.83 м (4H, OCH₂CH₂), 3.64 кв (4H, *J* = 7.0 Гц, OCH₂CH₃), 3.44 д (4H, *J* = 13.4 Гц, ArCH₂Ar), 1.18 т (6H, *J* = 7.0 Гц, OCH₂CH₃).



5,11,17,23-Тетрасульфо-26,28-дигидроксикаликс[4]-25,27-краун-5-
эфира тетранатриевая соль **100**

Суспензию каликсарена **10** (0.201 г, 0.25 ммоль) в серной кислоте (96%, 1.39 мл, 25.0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Полученный раствор охлаждали (лед), при перемешивании медленно прибавляли охлажденный абсолютный эфир (40 мл). Эфирный слой декантировали, образовавшееся масло дважды промывали эфиром и растворяли в 1 н. NaOH (3 мл). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавляли этанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, растворяли в воде (1 мл), прибавляли ледяную уксусную кислоту (0.34 мл, 6.0 ммоль). К полученному раствору прибавляли этанол, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Выход соединения **100** 0.225 г (91%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, 400 МГц), δ, м.д.: 7.75 с (4H, ArH), 7.41 с (4H, ArH), 4.36 д (4H, *J* = 13.8 Гц, ArCH₂Ar), 4.22 м (4H, OCH₂), 4.08 м (4H, OCH₂), 3.90 м (4H, OCH₂), 3.77 м (4H, OCH₂), 3.73 д (4H, *J* = 13.8 Гц, ArCH₂Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 7.91 с (2H, OH), 7.42 с (4H, ArH), 7.20 с (4H, ArH), 4.30 д (4H, *J* = 12.8 Гц, ArCH₂Ar), 4.01 м (4H, OCH₂), 3.98 м (4H, OCH₂), 3.82 м (4H, OCH₂), 3.71 м (4H, OCH₂), 3.46 д (4H, *J* = 12.8 Гц, ArCH₂Ar). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, 100 МГц), δ, м.д.: 154.39, 154.32, 138.91,

133.45, 132.96, 127.52 (C_{Ar}), 126.21, 126.18 (CH_{Ar}), 75.13, 69.74, 69.07, 68.99 (OCH_2), 30.56 ($ArCH_2Ar$). ESI-MS m/z : 966.9412 $[M-Na]^-$ для $C_{36}H_{34}Na_3O_{19}S_4$ (967.0265).



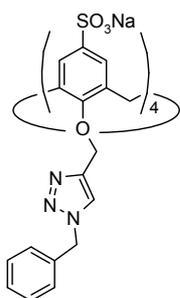
5,11,17,23-Тетрасульфо-25,27-ди[(2-этокси)этокси]-26,28-ди(2-пропилилокси)каликс[4]арена тетранатриевая соль **101**

Получали аналогично соединению **98** из каликсарена **99** (0.112 г, 0.11 ммоль), NaOH (0.056 г, 0.88 ммоль) и пропаргилбромида (0.29 мл, 2.64 ммоль) в смеси ДМСО (2 мл) и воды (0.5 мл). Выход соединения **101** 0.073 г (60%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.45 с (4H, ArH), 6.95 с (4H, ArH), 5.27 ш.д (4H, OCH_2CCH), 4.53 д (4H, $J=12.7$ Гц, $ArCH_2Ar$), 3.86 м (4H, OCH_2), 3.83 м (4H, OCH_2), 3.56 кв (4H, $J=7.1$ Гц, CH_2CH_3), 3.34 ш.с (2H, CH), 3.28 д (4H, $J=12.7$ Гц, $ArCH_2Ar$), 1.21 т (6H, $J=7.1$ Гц, CH_3). ESI-MS m/z : 481.0634 $[M-4Na+2H]^{2-}$ для $C_{42}H_{42}O_{18}S_4$ (481.0624).



5,11,17,23-Тетрасульфо-26,28-ди(2-пропилилокси)каликс[4]-25,27-краун-5-эфира тетранатриевая соль **102**

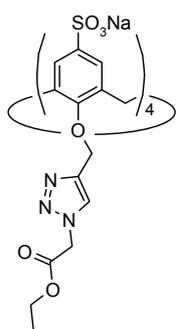
Получали аналогично соединению **98** из каликсарена **100** (0.099 г, 0.10 ммоль), NaOH (0.096 г, 2.40 ммоль) и пропаргилбромида (0.46 мл, 4.00 ммоль) в смеси ДМСО (4 мл) и воды (1 мл). Выход соединения **102** 0.087 г (82%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 7.42 с (4H, ArH), 6.96 с (4H, ArH), 5.53 д (4H, $J=2.3$ Гц, OCH_2CCH), 4.40 д (4H, $J=12.5$ Гц, $ArCH_2Ar$), 3.93 м (4H, OCH_2), 3.79 м (4H, OCH_2), 3.71 м (4H, OCH_2), 3.61 м (4H, OCH_2), 3.27 д (4H, $J=12.5$ Гц, $ArCH_2Ar$), 3.15 т (2H, $J=2.3$ Гц, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 100 МГц), δ , м.д.: 156.27, 155.20, 142.73, 141.02, 136.19, 132.10 (C_{Ar}), 126.00, 125.98 (CH_{Ar}), 81.78 (CCH), 77.85 (CH), 73.83, 70.90, 69.98, 69.82 (OCH_2CH_2), 58.51 (OCH_2CCH), 31.86 ($ArCH_2Ar$). ESI-MS m/z : 1042.9751 $[M-Na]^-$ для $C_{42}H_{38}Na_3O_{19}S_4$ (1043.0578).



5,11,17,23-Тетрасульфо-25,26,27,28-тетра(1-бензил-4-триазолилметокси)каликс[4]арена тетранатриевая соль **103**

Метод А. Смесь каликсарена **98** (0.050 г, 0.05 ммоль), бензилазида (0.040 г, 0.30 ммоль), $CuI \cdot P(OEt)_3$ (0.006 г, 0.02 ммоль), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0.5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 7 ч, охлаждали. Реакционную смесь упаривали досуха, к остатку прибавляли каликсарен **70** (0.200 г, 0.15 ммоль), диоксан (3 мл) и воду (1 мл). Раствор кипятили в течение 2 ч, охлаждали, упаривали при пониженном давлении. Остаток суспензировали в

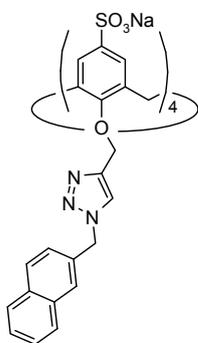
хлористом метиле, осадок отфильтровывали, промывали хлористым метилом, высушивали, процедуру очистки повторяли несколько раз. *Метод Б*. Смесь каликсарена **98** (0.072 г, 0.07 ммоль), бензилазида (0.2 М в толуоле, 2.1 мл, 0.42 ммоль), $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.025 г, 0.07 ммоль), этанола (5 мл) и воды (1 мл) кипятили при перемешивании в течение 8 ч, охлаждали. К полученной суспензии небольшими порциями прибавляли этанол и воду до получения гомогенного раствора. Прибавляли бензилазид (0.2 М в толуоле, 1.0 мл, 0.20 ммоль) и $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.010 г, 0.03 ммоль) и дополнительно кипятили реакционную смесь 6 ч. К полученной после охлаждения суспензии прибавляли раствор каликсарена **70** (0.280 г, 0.21 ммоль) в этаноле (10 мл) и кипятили полученную смесь 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, целевой сульфированный каликсарен вымывали из полученного сухого образца водой. Процедуру очистки повторяли с использованием новой порции каликсарена **70** (0.280 г, 0.21 ммоль). Полученный после выпаривания воды образец промывали этанолом и высушивали. Выход соединения **103** 0.070 г (66%, *метод Б*), т. пл. 245–255 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.д.: 8.05 с (4H, ArH_{Ttz}), 7.32–7.21 м (12H, ArH_{Ph}), 7.14 м (8H, ArH_{Ph}), 7.00 с (8H, ArH), 5.54 с (8H, OCH_2), 5.01 с (8H, NCH_2), 4.03 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar), 2.77 д (4H, $J = 12.6$ Гц, ArCH_2Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.д.: 155.21, 143.19 (C_{Ar}), 141.68 ($\text{C}_{\text{Ar Ttz}}$), 136.01 ($\text{C}_{\text{Ar Ph}}$), 133.78 (C_{Ar}), 128.76 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 127.99 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 127.57 ($\text{CH}_{\text{Ar Ph}}$), 125.95 (CH_{Ar}), 125.25 ($\text{CH}_{\text{Ar Ttz}}$), 65.66 (OCH_2), 52.73 (NCH_2), 31.67 (ArCH_2Ar). ESI-MS m/z : 735.0684 [$\text{M}-2\text{Na}$] $^{2-}$ для $\text{C}_{68}\text{H}_{56}\text{Na}_2\text{N}_{12}\text{O}_{16}\text{S}_4$ (735.1305).



5,11,17,23-Тетрасульфо-25,26,27,28-тетра(1-этоксикарбонилметил-4-триазолилметокси)каликс[4]арена тетранатриевая соль **104**

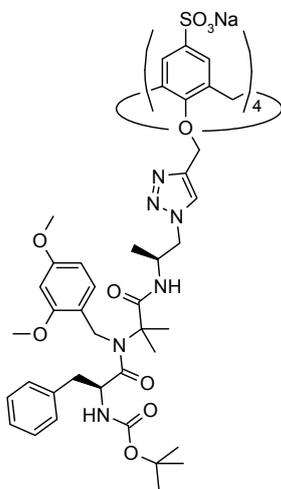
Получали аналогично соединению **103** из каликсарена **98** (0.050 г, 0.05 ммоль), этил-2-азидоацетата (0.039 г, 0.30 ммоль), $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.006 г, 0.02 ммоль), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0.5 мл) (*Метод А*) или из каликсарена **98** (0.147 г, 0.15 ммоль), этил-2-азидоацетата (0.093 г, 0.72 ммоль), $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.032 г, 0.09 ммоль), этанола (10 мл) и воды (1 мл) (*Метод Б*). Выход соединения **104** 0.056/0.167 г (75%/74%, *Метод А/Метод Б*), т. пл. 278–283 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.д.: 8.07 с (4H, ArH_{Ttz}), 7.06 с (8H, ArH), 5.40 с (8H, OCH_2), 5.11 с (8H, NCH_2), 4.17 кв (8H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 4.07 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 2.98 д (4H, $J = 13.0$ Гц, ArCH_2Ar), 1.20 т (12H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , 400 МГц), δ , м.д.: 7.90 с (4H, ArH_{Ttz}), 7.27 с (8H, ArH), 5.35 с (8H, OCH_2), 5.29 с (8H, NCH_2), 4.23 кв (8H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 3.99 д (4H, $J = 13.4$ Гц, ArCH_2Ar), 3.14 д (4H, $J = 13.4$ Гц, ArCH_2Ar), 1.22 т (12H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3). Спектр

ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 100 МГц), δ , м.д.: 167.13 (C=O), 155.35, 143.21 (C_{Ar}), 142.50 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 133.74 (C_{Ar}), 126.21 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 125.94 (CH_{Ar}), 66.09 (ArOCH_2), 61.46 (OCH_2CH_3), 50.34 (NCH_2), 31.45 (ArCH_2Ar), 13.94 (OCH_2CH_3). ESI-MS m/z : 727.0433 $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ для $\text{C}_{56}\text{H}_{56}\text{Na}_2\text{N}_{12}\text{O}_{24}\text{S}_4$ (727.1102).



5,11,17,23-Тетрасульфо-25,26,27,28-тетра[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арена тетранатриевая соль **105**

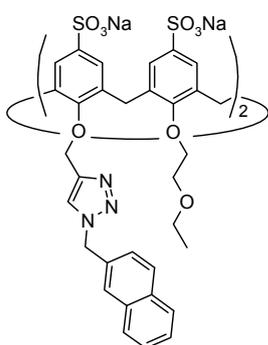
Смесь каликсарена **98** (0.130 г, 0.13 ммоль), 2-азидометилнафталина (0.114 г, 0.62 ммоль), $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.010 г, 0.03 ммоль), 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) перемешивали при 90 °С в течение 12 ч, охлаждали. Реакционную смесь упаривали досуха, твердый остаток промывали гексаном, высушивали, растворяли в воде (5 мл). К раствору прибавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.100 г, 0.40 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Целевой продукт реакции очищали хроматографически (обращенно-фазовый сорбент LPS-500-H, элюент – вода/этанол в градиенте концентраций). Полученное после выпаривания растворителей вещество отмывали эфиром. Выход соединения **105** 0.128 г (57%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 8.08 с (4Н, ArH_{Trz}), 7.85–7.76 м (12Н, ArH_{Npht}), 7.72 м (4Н, ArH_{Npht}), 7.50–7.42 м (8Н, ArH_{Npht}), 7.20–7.13 м (4Н, ArH_{Npht}), 7.09 с (8Н, ArH), 5.60 с (8Н, NCH_2), 5.00 с (8Н, OCH_2), 4.10 д (4Н, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar), 2.92 д (4Н, $J = 12.7$ Гц, ArCH_2Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 100 МГц), δ , м.д.: 155.30, 143.23 (C_{Ar}), 141.93 ($\text{C}_{\text{Ar Trz}}$), 133.65 (C_{Ar}), 133.40, 132.64, 132.40 ($\text{C}_{\text{Ar Npht}}$), 128.55, 127.73, 127.59, 126.57, 126.49, 126.27, 125.96 ($\text{CH}_{\text{Ar Npht}}$), 125.32 (CH_{Ar}), 125.24 ($\text{CH}_{\text{Ar Trz}}$), 65.67 (OCH_2), 52.85 (NCH_2), 31.74 (ArCH_2Ar). ESI-MS m/z : 1693.3114 $[\text{M}-\text{Na}]^-$ для $\text{C}_{84}\text{H}_{64}\text{Na}_3\text{N}_{12}\text{O}_{16}\text{S}_4$ (1693.3134).



Пептидокаликсарен **106**

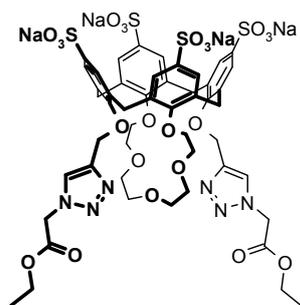
Получали аналогично соединению **103** (Метод Б) из каликсарена **98** (0.049 г, 0.05 ммоль), азида **33** (0.175 г, 0.30 ммоль) и $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.010 г, 0.03 ммоль) в смеси этанола (6 мл) и воды (1 мл). Для удаления солей меди, раствор полученного вещества в хлористом метиле промывали несколько раз 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водой. Полученный после выпаривания растворителя образец отмывали гексаном. Выход соединения **106** 0.057 г (35%), т. пл. 265–275 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 600 МГц, 75 °С), δ , м.д.: 7.98 с (4Н, ArH_{Trz}), 7.41 д (4Н, $J = 8.2$ Гц, ArH_{DMB}), 7.15 м (12Н,

ArH_{Ph}), 7.07 д (4H, $J = 2.1$ Гц, ArH), 7.06 д (4H, $J = 2.1$ Гц, ArH), 7.02 м (8H, ArH_{Ph}), 6.83 ш.д (4H, $J = 7.7$ Гц, CH₃CHNН), 6.56 д (4H, $J = 2.2$ Гц, ArH_{DMB}), 6.48 дд (4H, $^3J = 8.2$ Гц, $^4J = 2.2$ Гц, ArH_{DMB}), 6.38 ш.с (4H, PhCH₂CHNН), 5.20 д (4H, $J = 12.2$ Гц, OCH₂Trz), 5.13 д (4H, $J = 12.2$ Гц, OCH₂Trz), 4.73 д (4H, $J = 17.5$ Гц, NCH₂DMB), 4.48–4.29 м (18H, TrzCH₂CH, NCH₂DMB, ArCH₂Ar, PhCH₂CH), 4.27 д (2H, $J = 13.0$ Гц, ArCH₂Ar), 4.13 м (4H, CH₃CH), 3.79 с (12H, OCH₃DMB), 3.75 с (12H, OCH₃DMB), 2.96 д (2H, $J = 13.0$ Гц, ArCH₂Ar), 2.94–2.89 м (6H, ArCH₂Ar, PhCH₂), 2.69 м (4H, PhCH₂), 1.28 с (12H, C(CH₃)₂), 1.25 с (12H, C(CH₃)₂), 1.21 ш.с (36H, OC(CH₃)₃), 0.95 д (12H, $J = 6.8$ Гц, CH₃CH). ESI-MS m/z : 1081.4868 [M–3Na]³⁻ для C₁₆₀H₁₉₆NaN₂₄O₄₀S₄ (1081.4272).



**5,11,17,23-Тетрасульфо-25,27-ди[(2-этокси)этокси]-
26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазолилметокси]каликс[4]арена
тетранатриевая соль **107****

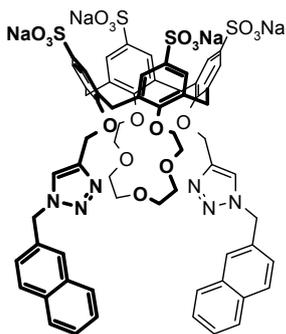
Получали аналогично соединению **105** из каликсарена **101** (0.035 г, 0.03 ммоль), 2-азидометилнафталина (0.015 г, 0.08 ммоль), CuI·P(OEt)₃ (0.003 г, 0.007 ммоль), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0.5 мл). Выход соединения **107** 0.020 г (42%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 8.01 с (2H, ArH_{Trz}), 7.98–7.86 м (6H, ArH_{Npht}), 7.81 м (2H, ArH_{Npht}), 7.54–7.49 м (4H, ArH_{Npht}), 7.27–7.24 м (2H, ArH_{Npht}), 7.23 с (4H, ArH), 6.94 с (4H, ArH), 5.73 с (4H, NCH₂), 5.50 с (4H, OCH₂Trz), 4.26 д (4H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 3.67 м (4H, OCH₂CH₂), 3.52 м (4H, OCH₂CH₂), 3.21 кв (4H, $J = 6.8$ Гц, CH₂CH₃), 3.04 д (4H, $J = 12.9$ Гц, ArCH₂Ar), 0.85 т (6H, $J = 6.8$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆, 100 МГц), δ, м.д.: 156.32, 155.25 (C_{Ar}), 143.42 (C_{Ar} Trz), 142.37, 141.19, 134.81, 133.62 (C_{Ar}), 132.74, 132.51, 132.48 (C_{Ar} Npht), 128.68, 127.78, 127.65, 126.68, 126.55, 126.34, 126.09 (CH_{Ar} Npht), 125.83, 125.51 (CH_{Ar}), 125.18 (CH_{Ar} Trz), 73.68, 68.86 (OCH₂CH₂), 65.30 (OCH₂Trz), 64.77 (OCH₂CH₃), 52.85 (NCH₂), 31.40 (ArCH₂Ar), 14.88 (CH₃). ESI-MS m/z : 664.1428 [M–4Na+2H]²⁻ для C₆₄H₆₀N₆O₁₈S₄ (664.1421).



**5,11,17,23-Тетрасульфо-26,28-ди(1-этоксикарбонилметил-4-
триазолилметокси)каликс[4]-25,27-краун-5-эфира
тетранатриевая соль **108****

Получали аналогично соединению **103** (Метод Б) из каликсарена **102** (0.053 г, 0.05 ммоль), этил-2-азидоацетата (0.020 г, 0.15 ммоль) и CuI·P(OEt)₃ (0.008 г, 0.022 ммоль) в смеси этанола (5 мл) и воды (1 мл). Выход соединения **108** 0.047 г (71%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 8.13 с (2H, ArH_{Trz}), 7.19 с (4H, ArH),

6.97 с (4H, ArH), 6.16 с (4H, OCH₂), 5.28 с (4H, NCH₂), 4.49 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 4.15 кв (4H, $J = 7.2$ Гц, OCH₂CH₃), 4.13 м (4H, OCH₂), 3.97 м (4H, OCH₂), 3.54 м (4H, OCH₂), 3.19 м (4H, OCH₂), 3.16 д (4H, $J = 12.5$ Гц, ArCH₂Ar), 1.19 т (6H, $J = 7.2$ Гц, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, 100 МГц), δ, м.д.: 168.03 (C=O), 157.65, 155.85 (C_{Ar}), 143.03 (C_{Ar Trz}), 137.23, 137.13, 136.68, 133.43 (C_{Ar}), 127.72 (CH_{Ar Trz}), 125.54, 125.43 (CH_{Ar}), 72.86, 70.42, 69.82 (OCH₂CH₂), 62.87 (OCH₂CH₃), 62.56 (OCH₂Trz), 50.53 (NCH₂), 31.15 (ArCH₂Ar), 12.94 (CH₃). ESI-MS m/z : 1301.1188 [M–Na][–] для C₅₀H₅₂Na₃N₆O₂₃S₄ (1301.1654).



5,11,17,23-Тетрасульфо-26,28-ди[1-(2-нафталил)метил-4-триазилилметоксикаликс[4]-25,27-краун-5-эфира тетранатриевая соль **109**

Получали аналогично соединению **105** из каликсарена **102** (0.035 г, 0.03 ммоль), 2-азидометилнафталина (0.015 г, 0.08 ммоль), CuI·P(OEt)₃ (0.003 г, 0.007 ммоль), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0.5 мл). Выход соединения **109** 0.031 г (62%), т. пл. > 300 °С.

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 8.09 с (2H, ArH_{Trz}), 8.04–7.99 м (2H, ArH_{Npht}), 7.92–7.86 м (4H, ArH_{Npht}), 7.72 м (2H, ArH_{Npht}), 7.54–7.49 м (4H, ArH_{Npht}), 7.25 с (4H, ArH), 7.05–7.00 м (2H, ArH_{Npht}), 6.93 с (4H, ArH), 6.07 с (4H, NCH₂), 5.67 с (4H, OCH₂Trz), 4.40 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 3.93 м (4H, OCH₂), 3.77 м (4H, OCH₂), 3.30 м (4H, OCH₂), 3.10 д (4H, $J = 12.7$ Гц, ArCH₂Ar), 2.96 м (4H, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆, 100 МГц), δ, м.д.: 156.76, 155.11, 143.82 (C_{Ar}), 142.04 (C_{Ar Trz}), 140.84, 135.86, 133.74 (C_{Ar}), 132.76, 132.51, 132.14 (C_{Ar Npht}), 128.93, 127.77, 127.67, 126.51, 126.41, 126.26, 126.04 (CH_{Ar Npht}), 125.98, 125.74 (CH_{Ar}), 125.37 (CH_{Ar Trz}), 73.51, 70.50, 69.68, 69.55 (OCH₂CH₂), 62.26 (OCH₂Trz), 52.68 (NCH₂), 32.11 (ArCH₂Ar). ESI-MS m/z : 671.1326 [M–4Na+2H]^{2–} для C₆₄H₅₈N₆O₁₉S₄ (671.1317).

Таблица 10
Кристаллографические данные для соединений 11, 12 и 49

	11	12	49
Формула	C ₅₈ H ₇₆ O ₆	C ₅₈ H ₇₄ O ₇	C ₉₂ H ₉₈ N ₆ O ₆ · 1C ₂ H ₅ OH
M _w	869.19	883.17	1431.85
Температура (К)	150(2)	150(2)	150(2)
Размер (мм)	0.40×0.30×0.20	0.40×0.15×0.10	0.25×0.20×0.05
Сингония	моноклинная	триклинная	триклинная
Пространственная группа	P2/c	P-1	P-1
<i>a</i> (Å)	19.9150(13)	9.8996(11)	10.4072(7)
<i>b</i> (Å)	15.5458(11)	15.7837(17)	12.4470(9)
<i>c</i> (Å)	18.5506(13)	17.2621(19)	31.018(2)
<i>α</i> (Å)		89.138(2)	92.0950(10)
<i>β</i> (Å)	112.5910(10)	79.136(2)	98.8400(10)
<i>γ</i> (Å)		88.563(2)	97.8430(10)
V (Å ³)	5302.5(6)	2647.9(5)	3926.4(5)
Z	4	2	2
$\rho_{\text{вычисл}}$ (Г·см ⁻³)	1.089	1.108	1.211
θ диапазон (град)	1.11 < θ < 29.00	2.10 < θ < 29.00	2.00 < θ < 25.00
Число собранных/ независимых отражений	53424 / 14101	29537 / 14016	32197 / 13791
Полнота сбора данных до θ (%)	100.0	99.5	99.7
GoF по F^2	1.014	1.038	1.001
R-фактор ($I > 2\sigma(I)$)	R1 = 0.0489, wR2 = 0.1281	R1 = 0.0873, wR2 = 0.2226	R1 = 0.0702, wR2 = 0.1768
Макс. разностные пики ($e/\text{Å}^3$)	0.478 / -0.216	0.798 / -0.580	1.048 / -0.857

5. ВЫВОДЫ

1. Изучены реакции CuAAC пропаргилированных по нижнему ободу каликсаренов с азидами. В результате получена широкая серия новых триазольных производных каликсаренов, содержащих флуорофорные и дополнительные рецепторные группы.

2. Обнаружена беспрецедентная селективность протекания реакций CuAAC между пропаргилированными каликсаренами и азидами, взятыми в недостатке: при отсутствии конформационных ограничений в реакции с азидами в первую очередь вступают все доступные ацетиленовые группы одной молекулы.

3. Исследованы (экспериментально и теоретически) наиболее вероятные причины селективного протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов. Установлено, что каликсарены, содержащие одновременно ацетиленовые и триазольные фрагменты, не являются каталитически активными интермедиатами при образовании олиготриазольных производных. Предложен и использован для интерпретации экспериментальных данных способ оценки эффективности внутримолекулярного переноса реакционного центра в ходе каскада реакций CuAAC, определяющего селективность процесса.

4. Разработан новый, эффективный и универсальный, способ химической модификации водорастворимых *n*-сульфокаликсаренов, включающий пропаргилирование гидроксильных групп на нижнем ободу и введение полученных ацетиленовых производных в реакции CuAAC с различными азидами. Получена серия триазольных производных *n*-сульфокаликсаренов, содержащих флуорофорные и рецепторные группы.

5. В результате исследований ионофорной активности синтезированных соединений выявлена способность олиготриазольных сайтов каликсаренов связывать катионы переходных металлов и свинца. Показано, что триазольные фрагменты в молекулах каликсаренов могут функционировать в составе гетеродитопных рецепторов и обуславливать их различную активность при взаимодействии с парами катионов.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calixarenes 2001 / Ed. Asfari Z., Bohmer V., Harrowfield J., Vicens J. – Kluwer Academic Publishers, 2001. – 692 p.
2. Calixarenes in the nanoworld / Ed. Vicens J., Harrowfield J., Baklouti L. – Springer, 2007. – 395 p.
3. Bohmer V. Calixarenes // *The Chemistry of Phenols* / Ed. Rappoport Z. – John Wiley & Sons, 2003. – P. 1369-1454.
4. Meldal M., Tornoe C. Cu-Catalyzed azide–alkyne cycloaddition // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – № 8. – P. 2952-3015.
5. Juricek M., Kouwera P., Rowan A. Triazole: a unique building block for the construction of functional materials // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – № 31. – P. 8740-8749.
6. Liang L., Astruc D. The copper(I)-catalyzed alkyne–azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview // *Coord. Chem. Rev.* – 2011. – V. 255. – № 23-24. – P. 2933-2945.
7. Palomo J. Click reactions in protein chemistry: from the preparation of semisynthetic enzymes to new click enzymes // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – № 47. – P. 9309-9318.
8. Dhawan B., Chen S.-I., Gutsche C.D. Calixarenes. 19. Studies of the formation of calixarenes via condensation of p-alkylphenols and formaldehyde // *Makromol. Chem.* – 1987. – V. 188. – № 5. – P. 921-950.
9. Gutsche C.D., Dhawan B., No K., Muthukrishnan R. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – № 13. – P. 3782-3792.
10. Gutsche C.D., Iqbal M. p-tert-Butylcalix[4]arene // *Org. Synth.* – 1990. – V. 68. – P. 234-237.
11. Gutsche C.D., Dhawan B., Leonis M., Stewart D. p-tert-Butylcalix[6]arene // *Org. Synth.* – 1990. – V. 68. – P. 238-242.
12. Munch J., Gutsche C.D. p-tert-Butylcalix[8]arene // *Org. Synth.* – 1990. – V. 68. – P. 243-245.
13. Stewart D., Gutsche C.D. The one-step synthesis of p-tert-butylcalix[5]arene // *Org. Prep. Proc. Int.* – 1993. – V. 25. – № 1. – P. 137-139.
14. Iwamoto K., Araki K., Shinkai S. Improved synthesis of 5,11,17,23,29-penta-tert-butylcalix[5]arene-31,32,33,34,35-pentol and immobilization of the conformation by O-alkylation // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1994. – V. 67. – № 5. – P. 1499-1502.
15. Markowitz M., Janout V., Castner D., Regen S. Perforated monolayers: design and synthesis of porous and cohesive monolayers from mercurated calix[n]arenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – V. 111. – № 21. – P. 8192-8200.
16. Bew S., Cheesman M., Sharma S. Ferrocenium salts mediate para-tert-butylcalixarene synthesis // *Chem. Commun.* – 2008. – № 44. – P. 5731-5733.
17. Stewart D., Gutsche C.D. Isolation, characterization, and conformational characteristics of p-tert-butylcalix[9-20]arenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – № 17. – P. 4136-4146.

18. Gutsche C.D., Dhawan B., Levine J., Hyun No K., Bauer L. Calixarenes. 9. Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes // *Tetrahedron*. – 1983. – V. 39. – № 3. – P. 409-426.
19. Gutsche C.D., Lin L. Calixarenes. 12. The synthesis of functionalized calixarenes // *Tetrahedron*. – 1986. – V. 42. – № 6. – P. 1633-1640.
20. van Duynhoven J., Janssen R., Verboom W., Franken S., Casnati A., Pochini A., Ungaro R., de Mendoza J., Nieto P., Prados P., Reinhoudt D.N. Control of calix[6]arene conformations by self-inclusion of 1,3,5-tri-O-alkyl substituents: synthesis and NMR studies // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – № 13. – P. 5814-5822.
21. Casnati A., Minari P., Pochini A., Ungaro R. Conformational freezing of p-tert-butylcalix[6]arene in the cone structure by selective functionalization at the lower rim: synthesis of new preorganized ligands // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1991. – № 19. – P. 1413-1414.
22. Janssen R., Verboom W., Reinhoudt D.N., Casnati A., Freriks M., Pochini A., Ugozzoli F., Ungaro R., Nieto P., Carramolino M., Cuevas F., Prados P., de Mendoza J. Procedures for the selective alkylation of calix[6]arenes at the lower rim // *Synthesis*. – 1993. – № 4. – P. 380-386.
23. Park S., Yoon J., Hong C., Souane R., Kim J., Matthews S., Vicens J. A pyrenyl-appended triazole-based calix[4]arene as a fluorescent sensor for Cd^{2+} and Zn^{2+} // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – № 21. – P. 8212-8218.
24. Zhang X., Zhao H., Tian D., Deng H., Li H. A photoresponsive wettability switch based on a dimethylamino calix[4]arene // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – № 30. – P. 9367-9371.
25. Zhang X., Zhao H., Cao X., Feng N., Tian D., Li H. Hg^{2+} wettability and fluorescence dual-signal responsive switch based on a cysteine complex of piperidine-calix[4]arene // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – № 47. – P. 8262-8268.
26. Cecioni S., Lalor R., Blanchard B., Praly J.-P., Imberty A., Matthews S., Vidal S. Achieving high affinity towards a bacterial lectin through multivalent topological isomers of calix[4]arene glycoconjugates // *Chem. Eur. J.* – 2009. – V. 15. – № 47. – P. 13232-13240.
27. Lakouraj M., Tashakkorian H. Synthesis of nanocrystalline polycalix[4]amides containing mesogenic triazole units and investigations of their thermo physical properties and heavy metal sorption behavior // *J. Macromol. Sci. A*. – 2013. – V. 50. – № 3. – P. 310-320.
28. Lakouraj M., Tashakkorian H. Synthesis and thermophysical properties of nanocrystalline polycalix[4]amides and polycalix[4]arene containing mesogenic triazole units and their heavy metal sorption // *Supramol. Chem.* – 2013. – V. 25. – № 4. – P. 221-232.
29. Nehra A., Hinge V., Rao C. Phenylene-diimine-capped conjugate of lower rim 1,3-calix[4]arene as molecular receptor for Mg^{2+} via arm conformational changes followed by aggregation and mimicking the species by molecular mechanics // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – № 12. – P. 5763-5770.
30. Xu W., Vittal J., Puddephatt R. Propargyl calix[4]arenes and their complexes with silver(I) and gold(I) // *Can. J. Chem.* – 1996. – V. 74. – № 5. – P. 766-774.
31. Wang N.-J., Sun C.-M., Chung W.-S. A highly selective fluorescent chemosensor for Ag^+ based on calix[4]arene with lower-rim proximal triazolylpyrenes // *Sens. Act. B*. – 2012. – V. 171. – P. 984-993.

32. Ho I.-T., Haung K.-C., Chung W.-S. 1,3-Alternate calix[4]arene as a homobinuclear ditopic fluorescent chemosensor for Ag⁺ ions // *Chem. Asian J.* – 2011. – V. 6. – № 10. – P. 2738-2746.
33. Lim C., Sandman D., Sukwattanasinitt M. Topological polymerization of tert-butylcalix[4]arenes containing diynes // *Macromolecules.* – 2008. – V. 41. – № 3. – P. 675-681.
34. Ryu E.-H., Zhao Y. Efficient synthesis of water-soluble calixarenes using click chemistry // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – № 6. – P. 1035-1037.
35. Chetcuti M., Devoille A., Ben Othman A., Souane R., Thuery P., Vicens J. Synthesis of mono-, di- and tetra-alkyne functionalized calix[4]arenes: reactions of these multipodal ligands with dicobalt octacarbonyl to give complexes which contain up to eight cobalt atoms // *Dalton Trans.* – 2009. – № 16. – P. 2999-3008.
36. Cecioni S., Faure S., Darbost U., Bonnamour I., Parrot-Lopez H., Roy O., Taillefumier C., Wimmerova M., Praly J.-P., Imberty A., Vidal S. Selectivity among two lectins: probing the effect of topology, multivalency and flexibility of “clicked” multivalent glycoclusters // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – № 7. – P. 2146-2159.
37. Mummdivarapu V., Nehra A., Hinge V., Rao C. Triazole linked picolyimine conjugate of calix[6]arene as a sequential sensor for La³⁺ followed by F⁻ // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 12. – P. 2968-2971.
38. Colasson B., Le Poul N., Le Mest Y., Reinaud O. Tris(triazolyl) calix[6]arene-based zinc and copper funnel complexes: imidazole-like or pyridine-like? A comparative study // *Inorg. Chem.* – 2011. – V. 50. – № 21. – P. 10985-10993.
39. Kim J.-S., Park S.-Y., Kim S.-H., Thuery P., Souane R., Matthews S., Vicens J. A pyrenyl-appended triazole-based calix[4]arene as a fluorescent sensor for iodide ion // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2010. – V. 31. – № 3. – P. 624-629.
40. Lappchen T., Dings R., Rossin R., Simon J., Visser T., Bakker M., Walhe P., van Mourik T., Donato K., van Beijnum J., Griffioen A., Lub J., Robillard M., Mayo K., Grull H. Novel analogs of antitumor agent calixarene 0118: synthesis, cytotoxicity, click labeling with 2-[¹⁸F]fluoroethylazide, and in vivo evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 89. – P. 279-295.
41. Tan S., Zhao H., Tian D., Wang F., Liu J., Li H. Piperidine–calix [4] arene modified gold nanoparticles: imidacloprid colorimetric sensing // *Sens. Act. B.* – 2014. – V. 204. – P. 522-527.
42. Pathak R., Ibrahim S., Rao C. Selective recognition of Zn²⁺ by salicylaldimine appended triazole-linked di-derivatives of calix[4]arene by enhanced fluorescence emission in aqueous-organic solutions: role of terminal –CH₂OH moieties in conjunction with the imine in recognition // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – № 23. – P. 2730-2734.
43. Czirik J., Jagerszki G., Toth K., Revez A., Drahos L., Bitter I. Click synthesis of triazole-linked calix[4]arene ionophores. Potentiometric and ESI-MS screening of ion-selectivity // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2014. – V. 78. – № 1-4. – P. 207-215.
44. Li H., Zhan J., Chen M., Tian D., Zou Z. Metal ions recognition by 1,2,3-triazolium calix[4]arene esters synthesized via click chemistry // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2010. – V. 66. – № 1-2. – P. 43-47.
45. Pathak R., Tabbasum K., Hinge V., Rao C. Selective recognition of cysteine in its free and protein-bound states by the Zn²⁺ complex of a triazole-based calix[4]arene conjugate // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – № 50. – P. 13999-14003.

46. Mummdivarapu V., Hinge V., Rao C. Interaction of a dinuclear fluorescent Cd(II) complex of calix[4]arene conjugate with phosphates and its applicability in cell imaging // Dalton Trans. – 2015. – V. 44. – № 3. – P. 1130-1141.
47. Pathak R., Hinge V., Mondal P., Rao C. Ratiometric fluorescence off-on-off sensor for Cu²⁺ in aqueous buffer by a lower rim triazole linked benzimidazole conjugate of calix[4]arene // Dalton Trans. – 2012. – V. 41. – № 35. – P. 10652-10660.
48. Mao X., Yang L., Zou Z., Luo L., Zhang X., Tian D., Deng H., Li H. Dye responsive optical-electrochemical-wettability on a naphthalene-appended calix[4]arene clicking surface // Sens. Act. B. – 2015. – V. 212. – P. 371-376.
49. Zhang X., Li J., Feng N., Luo L., Dai Z., Yang L., Tian D., Li H. A tryptophan responsive fluorescent and wettable dual-signal switch // Org. Biomol. Chem. – 2014. – V. 12. – № 35. – P. 6824-6830.
50. Mummdivarapu V., Hinge V., Samanta K., Yarramala D., Rao C. Supramolecular complexation of biological phosphates with an acyclic triazolium-linked anthracenyl-1,3-diconjugate of calix[4]arene: synthesis, characterization, spectroscopy, microscopy, and computational studies // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20. – № 44. – P. 14378-14386.
51. Mummdivarapu V., Hinge V., Tabbasum K., Gonnade R., Rao C. Triazole-linked anthracenyl-appended calix[4]arene conjugate as receptor for Co(II): synthesis, spectroscopy, microscopy, and computational studies // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – № 8. – P. 3570-3576.
52. Pathak R., Dessingou J., Hinge V., Thawari A., Basu S., Rao C. Quinoline driven fluorescence turn on 1,3-bis-calix[4]arene conjugate-based receptor to discriminate Fe³⁺ from Fe²⁺ // Anal. Chem. – 2013. – V. 85. – № 7. – P. 3707-3714.
53. Rusu R., Szumna A., Rosu N., Dumea C., Danac R. New triazole appended tert-butyl calix[4]arene conjugates: synthesis, Hg²⁺ binding studies // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – № 19. – P. 2922-2926.
54. Zhang S., Yang H., Ma Y., Fang Y. A fluorescent bis-NBD derivative of calix[4]arene: switchable response to Ag⁺ and HCHO in solution phase // Sens. Act. B. – 2016. – V. 227. – P. 271-276.
55. Zhao B.-T., Zhu X.-M., Chen X.-H., Yan Z.-N., Zhu W.-M. Novel clicked tetrathiafulvalene-calix[4]arene assemblies: synthesis and intermolecular electron transfer toward p-chloranil // Chinese Chem. Lett. – 2013. – V. 24. – № 7. – P. 573-577.
56. Chinta J., Rao C. Triazole linked lower rim glycosyl appended 1,3-calix[4]arene conjugates: synthesis, characterization, and their interaction with jacalin // Carbohydr. Res. – 2013. – V. 369. – P. 58-62.
57. Hong B., Yang F., Guo H., Jiao Z. Synthesis, complexation, and mesomorphism of novel calixarene-linked discotic triphenylene based on click chemistry // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – № 1. – P. 252-255.
58. Cheng J., Yang L., Zeng X., Zhao H., Tian D. Cobalt ion pair macroscopic recognition by orthogonal interaction // Sens. Act. B. – 2016. – V. 237. – P. 495-500.
59. Chang K.-C., Su I.-H., Senthilvelan A., Chung W.-S. Triazole-modified calix[4]crown as a novel fluorescent on-off switchable chemosensor // Org. Lett. – 2007. – V. 9. – № 17. – P. 3363-3366.
60. Zhan J., Tian D., Li H. Synthesis of calix[4]crowns containing soft and hard ion binding sites via click chemistry // New J. Chem. – 2009. – V. 33. – № 4. – P. 725-728.

61. Zhan J., Zhu X., Fang F., Miao F., Tian D., Li H. Sensitive fluorescence sensor for nitroaniline isomers based on calix[4]arene bearing naphthyl groups // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – № 27-28. – P. 5579-5582.
62. Zhan J., Fang F., Tian D., Li H. Anthraquinone-modified calix[4]arene: click synthesis, selective calcium ion fluorescent chemosensor and INHIBIT logic gate // *Supramol. Chem.* – 2012. – V. 24. – № 4. – P. 272-278.
63. Rahman S., Assiri Y., Alodhayb A., Beaulieu L., Oraby A., Georghiou P. Naphthyl “capped” triazole-linked calix[4]arene hosts as fluorescent chemosensors towards Fe^{3+} and Hg^{2+} : an experimental and DFT computational study // *New J. Chem.* – 2016. – V. 40. – № 1. – P. 434-440.
64. Morales-Sanfrutos J., Ortega-Munoz M., Lopez-Jaramillo J., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F. Synthesis of calixarene-based cavitands and nanotubes by click chemistry // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – № 19. – P. 7768-7771.
65. Picot S., Mullaney B., Beer P. Ion-pair recognition by a heteroditopic triazole-containing receptor // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – № 20. – P. 6230-6237.
66. Chang K.-C., Su I.-H., Lee G.-H., Chung W.-S. Triazole- and azo-coupled calix[4]arene as a highly sensitive chromogenic sensor for Ca^{2+} and Pb^{2+} ions // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 41. – P. 7274-7278.
67. Chang K.-C., Su I.-H., Wang Y.-Y., Chung W.-S. A bifunctional chromogenic calix[4]arene chemosensor for both cations and anions: a potential Ca^{2+} and F^- switched INHIBIT logic gate with a YES logic function // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – № 24. – P. 4700-4704.
68. Wang N.-J., Sun C.-M., Chung W.-S. A specific and ratiometric chemosensor for Hg^{2+} based on triazole coupled ortho-methoxyphenylazocalix[4]arene // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – № 42. – P. 8131-8139.
69. Feng N., Zhao H., Zhan J., Tian D., Li H. Switchable wettability sensor for ion pairs based on calix[4]azacrown clicking // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 8. – P. 1958-1961.
70. Zhang G., Zhu X., Miao F., Tian D., Li H. Design of switchable wettability sensor for paraquat based on clicking calix[4]arene // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – № 16. – P. 3185-3188.
71. Mao X., Zhao H., Luo L., Tian D., Li H. Highly sensitive chiral recognition of amino propanol in serum with R-mandelic acid-linked calix[4]arene modified graphene // *J. Mater. Chem. C*. – 2015. – V. 3. – № 6. – P. 1325-1329.
72. Gou P.-F., Zhu W.-P., Shen Z.-Q. Calixarene-centered amphiphilic A2B2 miktoarm star copolymers based on poly(ϵ -caprolactone) and poly(ethylene glycol): synthesis and self-assembly behaviors in water // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* – 2010. – V. 48. – № 24. – P. 5643-5651.
73. Chen X., Dings R., Nesmelova I., Debbert S., Haseman J., Maxwell J., Hoye T., Mayo K. Topomimetics of amphipathic β -sheet and helix-forming bactericidal peptides neutralize lipopolysaccharide endotoxins // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – № 26. – P. 7754-7765.
74. Brissonnet Y., Mellet C., Morandat S., Moreno M., Deniaud D., Matthews S., Vidal S., Sestak S., El Kirat K., Gouin S. Topological effects and binding modes operating with multivalent iminosugar-based glycoclusters and mannosidases // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – № 49. – P. 18427-18435.

75. Cecioni S., Matthews S., Blanchard H., Praly J.-P., Imberty A., Vidal S. Synthesis of lactosylated glycoclusters and inhibition studies with plant and human lectins // *Carbohydr. Res.* – 2012. – V. 356. – P. 132-141.
76. Galante E., Geraci C., Sciuto S., Campo V., Carvalho I., Sesti-Costa R., Guedes P., Silva J., Hill L., Nepogodiev S., Field R. Glycoclusters presenting lactose on calix[4]arene cores display trypanocidal activity // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – № 33. – P. 5902-5912.
77. Latypov S., Epifanova N., Popova E., Vasilevsky S., Solovieva S., Antipin I., Kononov A. Combined use of 2-D NMR correlation experiments, GIAO DFT ^{13}C chemical shifts and 1-D NOESY methods in regioisomeric and conformational structure determination of cyclophanes in solution // *Appl. Magn. Reson.* – 2011. – V. 41. – № 2-4. – P. 467-475.
78. Бурилов В.А., Епифанова Н.А., Попова Е.В., Василевский С.Ф., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. Региоселективный синтез 1,2,3-триазолильных производных каликс[4]аренов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения // *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.* – 2013. – № 3. – С. 766-771.
79. Boukerb A., Rouse A., Galanos N., Mear J.-B., Thepaut M., Grandjean T., Gillon E., Cecioni S., Abderrahmen C., Faure K., Redelberger D., Kipnis E., Dessein R., Havet S., Darblade B., Matthews S., de Bentzmann S., Guery B., Cournoyer B., Imberty A., Vidal S. Antiadhesive properties of glycoclusters against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – № 24. – P. 10275-10289.
80. Nehra A., Bandaru S., Yarramala D., Rao C. Differential recognition of anions with selectivity towards F^- by a calix[6]arene–thiourea conjugate investigated by spectroscopy, microscopy, and computational modeling by DFT // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – № 26. – P. 8903-8914.
81. Yu G., Zhang Z., Han C., Xue M., Zhou Q., Huang F. A non-symmetric pillar[5]arene-based selective anion receptor for fluoride // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – № 24. – P. 2958-2960.
82. Fisher M., Gale P., Hiscock J., Hursthouse M., Light M., Schmidtchen F., Tong C. 1,2,3-Triazole-strapped calix[4]pyrrole: a new membrane transporter for chloride // *Chem. Commun.* – 2009. – № 21. – P. 3017-3019.
83. Yano M., Tong C., Light M., Schmidtchen F., Gale P. Calix[4]pyrrole-based anion transporters with tuneable transport properties // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – № 19. – P. 4356-4363.
84. Guo D.-S., Liu Y. Supramolecular chemistry of p-sulfonatocalix[n]arenes and its biological applications // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – № 7. – P. 1925-1934.
85. Basilio N., Francisco V., Garcia-Rio L. Aggregation of p-sulfonatocalixarene-based amphiphiles and supra-amphiphiles // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – V. 14. – № 2. – P. 3140-3157.
86. Perret F., Coleman A. Biochemistry of anionic calix[n]arenes // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – № 26. – P. 7303-7319.
87. Ling I., Alias Y., Raston C. Structural diversity of multi-component self-assembled systems incorporating p-sulfonatocalix[4]arene // *New J. Chem.* – 2010. – V. 34. – № 9. – P. 1802-1811.
88. Guo D.-S., Wang K., Liu Y. Selective binding behaviors of p-sulfonatocalixarenes in aqueous solution // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2008. – V. 62. – № 1-2. – P. 1-21.

89. Perret F., Lazar A., Coleman A. Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes // *Chem. Commun.* – 2006. – № 23. – P. 2425-2438.
90. Dalgarno S., Atwood J., Raston C. Sulfonatocalixarenes: molecular capsule and ‘Russian doll’ arrays to structures mimicking viral geometry // *Chem. Commun.* – 2006. – № 44. – P. 4567-4574.
91. Shinkai S., Mori S., Tsubaki T., Sone T., Manabe O. New water-soluble host molecules derived from calix[6]arene // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. – № 46. – P. 5315-5318.
92. Shinkai S., Mori S., Koreishi H., Tsubaki T., Manabe O. Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalyst, surfactants, and host molecules // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108. – № 9. – P. 2409-2416.
93. Shinkai S., Araki K., Tsubaki T., Arimura T., Manabe O. New syntheses of calixarene-p-sulphonates and p-nitrocalixarenes // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1987. – P. 2297-2299.
94. Hardie M., Makha M., Raston C. Confinement of dimeric sulfuric acid in a self-assembled molecular capsule: $[(\text{H}_2\text{SO}_4)_2\text{C}(\text{calix}[5]\text{arenesulfonic acid})_2]$ // *Chem. Commun.* – 1999. – № 23. – P. 2409-2410.
95. Gaeta C., Caruso T., Mincoelli M., Troisi F., Vasca E., Neri P. p-Sulfonatocalix[7]arene: synthesis, protolysis, and binding ability // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – № 22. – P. 5370-5378.
96. Tauran Y., Brioude A., Shahgaldian P., Cumbo A., Kim B., Perret F., Coleman A., Montasser I. Calix-arene silver nanoparticles interactions with surfactants are charge, size and critical micellar concentration dependent // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – № 76. – P. 9483-9485.
97. Kumar S., Chawla H., Varadarajan R. A single step preparation of p-sulphonated calixarenes // *Ind. J. Chem. B.* – 2003. – V. 42. – № 11. – P. 2863-2865.
98. Daze K., Ma M., Pineux F., Hof F. Synthesis of new trisulfonated calix[4]arenes functionalized at the upper rim, and their complexation with the trimethyllysine epigenetic mark // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 6. – P. 1512-1515.
99. Rondelez Y., Bertho G., Reinaud O. The first water-soluble copper(I) calix[6]arene complex presenting a hydrophobic ligand binding pocket: a remarkable model for active sites in metalloenzymes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – № 6. – P. 1044-1046.
100. Casnati A., Ting Y., Berti D., Fabbi M., Pochini A., Ungaro R., Sciotto D., Lombardo G. Synthesis of water soluble molecular receptors from calix[4]arenes fixed in the cone conformation // *Tetrahedron.* – 1993. – V. 49. – № 43. – P. 9815-9822.
101. Arena G., Casnati A., Mirone L., Sciotto D., Ingaro R. A new water-soluble calix[4]arene ditopic receptor rigidified by microsolvation: acid-base and inclusion properties // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – № 11. – P. 1999-2002.
102. Arena G., Casnati A., Contino A., Gulino F., Sciotto D., Ungaro R. Entropic origin of the sulfonate groups' electrostatic assistance in the complexation of quaternary ammonium cations by water soluble calix[4]arenes // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2000. – № 3. – P. 419-423.
103. Guo D.-S., Chen S., Qian H., Zhang H.-Q., Liu Y. Electrochemical stimulus-responsive supramolecular polymer based on sulfonatocalixarene and viologen dimers // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – № 15. – P. 2620-2622.

104. Da Silva E., Coleman A. Synthesis and complexation properties towards amino acids of mono-substituted p-sulphonato-calix-[n]-arenes // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59. – № 37. – P. 7357-7364.
105. Pandya A., Joshi K., Modi N., Menon S. Rapid colorimetric detection of sulfide using calix[4]arene modified gold nanoparticles as a probe // *Sens. Act. B*. – 2012. – V. 168. – P. 54-61.
106. Leydier A., Lecercle D., Pellet-Rostaing S., Favre-Reguillon A., Taran F., Lemaire M. Sequestering agents for uranyl chelation: new calixarene ligands // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – № 49. – P. 11319-11324.
107. Arena G., Contino A., Maccarrone G., Sciotto D., Sgarlata C. Rendering a calixarene having dipyrindyl pendants soluble in water results in different species with smaller binding constants // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 47. – P. 8274-8276.
108. Kovalev V., Shokova E., Luzikov Y. Electrophilic reactions of triadamantylated calix[4]arenes at the upper rim // *Synthesis*. – 1998. – № 7. – P. 1003-1008.
109. Morzherin Y., Rudkevich D., Verboom W., Reinhoudt D.N. Chlorosulfonylated calix[4]arenes: precursors for neutral anion receptors with a selectivity for hydrogen sulfate // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – № 26. – P. 7602-7605.
110. Percec V., Bera T., De B., Sanai Y., Smith J., Holerca M., Barboiu B., Grubbs R., Frechet J. Synthesis of functional aromatic multisulfonyl chlorides and their masked precursors // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – № 6. – P. 2104-2117.
111. Mathieu A., Asfari Z., Vicens J. Water-soluble para-sulfonated 1,2;3,4-calix[4]arene-biscrowns in the cone conformation // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – № 7. – P. 1225-1229.
112. Mathieu A., Asfari Z., Thuery P., Nierlich M., Faure S., Vicens J. Water-soluble para-sulfonated 1,2;3,4-calix[4]arene-biscrowns in the 1,2-alternate conformation // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2001. – V. 40. – № 3. – P. 173-181.
113. Nicod L., Pellet-Rostaing S., Chitry F., Lemaire M., Barnier H., Federici V. Synthesis of water soluble molecular receptor from calix[4]arene-bis-crown-6 // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – № 51. – P. 9443-9446.
114. Souchon V., Leray I., Valeur B. Selective detection of cesium by a water-soluble fluorescent molecular sensor based on a calix[4]arene-bis(crown-6-ether) // *Chem. Commun.* – 2006. – № 40. – P. 4224-4226.
115. Psychogios N., Regnouf-de-Vains J.-B. A new water-soluble calix[4]arene podand incorporating p-sulphonate groups and 2,2'-bipyridine chelating units // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – № 1. – P. 77-80.
116. Mourer M., Dibama H., Constant P., Daffe M., Regnouf-de-Vains J.-B. Anti-mycobacterial activities of some cationic and anionic calix[4]arene derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – № 6. – P. 2035-2041.
117. Mourer M., Psychogios N., Laumond G., Aubertin A.-M., Regnouf-de-Vains J.-B. Synthesis and anti-HIV evaluation of water-soluble calixarene-based bithiazolyl podands // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – № 1. – P. 36-45.
118. Coquiere D., Cadeau H., Rondelez Y., Giorgi M., Reinaud O. Ipso-chlorosulfonylation of calixarenes: a powerful tool for the selective functionalization of the large rim // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – № 11. – P. 4059-4065.

119. Basilio N., Garcia-Rio L., Martin-Pastor M. Calixarene-based surfactants: evidence of structural reorganization upon micellization // *Langmuir*. – 2012. – V. 28. – № 5. – P. 2404-2414.
120. Jin T., Fujii F., Sakata H., Tamura M., Kinjo M. Amphiphilic p-sulfonatocalix[4]arene-coated CdSe/ZnS quantum dots for the optical detection of the neurotransmitter acetylcholine // *Chem. Commun.* – 2005. – № 34. – P. 4300-4302.
121. Arimura T., Kawabata H., Matsuda T., Muramatsu T., Satoh H., Fujio K., Manabe O., Shinkai S. New water-soluble host calixarenes bearing chiral substituents // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – № 1. – P. 301-306.
122. Arena G., Bonomo R., Cali R., Gulino F., Lombardo G., Sciotto D., Ungaro R., Casnati A. Water-soluble calixarenes as synthetic receptors. Remarkable influence of stereochemistry on the coordination properties of two new conformational isomers of a calix[4]arene tetracarboxylate // *Supramol. Chem.* – 1995. – V. 4. – № 4. – P. 287-295.
123. Arena G., Bonomo R., Contino A., Gulino F., Magri A., Sciotto D. A new water soluble calixarene: 5,11,17,23-tetrasulphonato-25,27-di(hydroxycarbonylmethoxy)-26,28-dihydroxycalix[4]arene. A thermodynamic and spectroscopic investigation of its proton and copper(II) complexes // *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* – 1997. – V. 29. – № 3-4. – P. 347-363.
124. Karakhanov E., Buchneva T., Maximov A., Zavertyaeva M. Substrate selectivity in biphasic Wacker-oxidation of alkenes in the presence of water-soluble calixarenes // *J. Mol. Cat. A: Chem.* – 2002. – V. 184. – № 1-2. – P. 11-17.
125. Barthelemy A., Duchamp C., Uttaro J.-P., Rousseau C., Fenet B., Ananchenko G., Lang S., Coleman A., Ripmeester J., Guillard C., Elsellami L., Lamartine R. Elaboration of hybrid organic–inorganic materials for ammonium ions retention: electron microscopy bipolarized observations and ^{129}Xe solid-state NMR // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2008. – V. 28. – № 5-6. – P. 977-984.
126. Ling I., Skelton B., Sobolev A., Alias Y., Raston C. Manipulating the conformation and interplay of p-sulfonated calix[4]arenes by lower rim trisubstitution with N²-cyanocarbamimidate groups // *CrystEngComm*. – 2014. – V. 16. – № 23. – P. 5159-5164.
127. Coleman A., Bott S., Morley D., Means C., Robinson K., Zhang H., Atwood J. Novel layer structure of sodium calix[4]arenesulfonate complexes – a class of organic clay mimics? // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1988. – V. 27. – № 10. – P. 1361-1362.
128. Suwinska K., Janneau E., Tauran Y., Coleman A. The solid-state structures of the ethanol solvated complexes of para-sulphonato-calix[4]arene with magnesium and calcium ions // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2014. – V. 79. – № 1-2. – P. 177-183.
129. Yordanov A., Gansow O., Brechbiel M., Rogers L., Rogers R. The preparation and X-ray crystallographic characterization of lead(II) calix[4]arenesulfonate complex // *Polyhedron*. – 1999. – V. 18. – № 7. – P. 1055-1059.
130. Thuery P. Uranyl and mixed uranyl–lanthanide complexes with p-sulfonatocalix[4]arene // *CrystEngComm*. – 2012. – V. 14. – № 20. – P. 6369-6373.
131. Atwood J., Orr W., Means N., Hamada F., Zhang H., Bott S., Robinson K. Metal ion complexes of water-soluble calix[4]arenes // *Inorg. Chem.* – 1992. – V. 31. – № 4. – P. 603-606.
132. Atwood J., Barbour L., Hardie M., Raston C. Metal sulfonatocalix[4,5]arene complexes: bi-layers, capsules, spheres, tubular arrays and beyond // *Coord. Chem. Rev.* – 2001. – V. 222. – № 1. – P. 3-32.

133. Yoshida I., Yamamoto N., Sagara F., Ishii D., Ueno K., Shinkai S. Re-evaluation of the acid dissociation constants of the hydroxyl groups in tetrasodium 25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene-5,11,17,23-tetrasulfonate // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1992. – V. 65. – № 4. – P. 1012-1015.
134. Morel J.-P., Morel-Desrosiers N. Binding of monovalent metal cations by the p-sulfonatocalix[4]arene: experimental evidence for cation- π interactions in water // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – V. 4. – № 3. – P. 462-465.
135. Bakirci H., Koner A., Nau W. Binding of inorganic cations by p-sulfonatocalix[4]arene monitored through competitive fluorophore displacement in aqueous solution // *Chem. Commun.* – 2005. – № 43. – P. 5411-5413.
136. Francisco V., Pineiro A., Nau W., Garcia-Rio L. The “true” affinities of metal cations to p-sulfonatocalix[4]arene: a thermodynamic study at neutral pH reveals a pitfall due to salt effects in microcalorimetry // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – № 52. – P. 17809-17820.
137. Bonal C., Israeli Y., Morel J.-P., Morel-Desrosiers N. Binding of inorganic and organic cations by p-sulfonatocalix[4]arene in water: a thermodynamic study // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2001. – № 7. – P. 1075-1078.
138. Cuc D., Bouguet-Bonnet S., Morel-Desrosiers N., Morel J.-P., Mutzenhardt P., Canet D. Location of a metallic cation complexed in a calixarene cavity as determined by calixarene ^{13}C spin relaxation. Application to cesium and thallium complexed by p-sulfonatocalix[4]arene in water // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – V. 113. – № 11. – P. 3499-3503.
139. Cuc D., Bouguet-Bonnet S., Morel-Desrosiers N., Morel J.-P., Mutzenhardt P., Canet D. Behavior of cesium and thallium cations inside a calixarene cavity as probed by nuclear spin relaxation. Evidence of cation- π interactions in water // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – V. 113. – № 31. – P. 10800-10807.
140. Israeli Y., Facey G., Detellier C. Reorientational dynamics of p-sulfonatocalix[4]arene and of its La(III) complex in water // *Magn. Reson. Chem.* – 2004. – V. 42. – № 7. – P. 573-576.
141. Liu Y., Wang H., Wang L.-H., Zhang H.-Y. Complexation thermodynamics of water-soluble calix[4]arene derivatives with lanthanoid(III) nitrates in acidic aqueous solution // *Thermochim. Acta.* – 2004. – V. 414. – № 1. – P. 65-70.
142. Korovitch A., Mulon J.-B., Souchon V., Lion C., Valeur B., Leray I., Ha-Duong N.-T., Chahine J.-M. Kinetics, thermodynamics, and modeling of complex formation between calix[4]biscrowns and cesium // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – V. 113. – № 43. – P. 14247-14256.
143. Zadmard R., Alavijeh N. Protein surface recognition by calixarenes // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – № 78. – P. 41529-41542.
144. Giuliani M., Morbioli I., Sansone F., Casnati A. Moulding calixarenes for biomacromolecule targeting // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – № 75. – P. 14140-14159.
145. Mutihac L., Buschmann H.-J., Mutihac R.-C., Schollmeyer E. Complexation and separation of amines, amino acids, and peptides by functionalized calix[n]arenes // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2005. – V. 51. – № 1-2. – P. 1-10.
146. Arena G., Contino A., Gulino F., Magrì A., Sansone F., Sciotto D., Ungaro R. Complexation of native L- α -aminoacids by water soluble calix[4]arenes // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – № 8. – P. 1597-1600.

147. Douteau-Guevel N., Coleman A., Morel J.-P., Morel-Desrosiers N. Complexation of the basic amino acids lysine and arginine by three sulfonatocalix[n]arenes (n = 4, 6 and 8) in water: microcalorimetric determination of the Gibbs energies, enthalpies and entropies of complexation // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1999. – № 3. – P. 629-633.
148. Rodriguez I., Lee H., Li S. Capillary electrophoresis separation of p-sulfonated calix[n]arenes, n = 4, 6, 8 // *Talanta.* – 1998. – V. 45. – № 4. – P. 683-691.
149. Douteau-Guevel N., Perret F., Coleman A., Morel J.-P., Morel-Desrosiers N. Binding of dipeptides and tripeptides containing lysine or arginine by p-sulfonatocalixarenes in water: NMR and microcalorimetric studies // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2002. – № 3. – P. 524-532.
150. Selkti M., Coleman A., Nicolis I., Douteau-Guevel N., Villain F., Tomas A., de Rango C. The first example of a substrate spanning the calix[4]arene bilayer: the solid state complex of p-sulfonatocalix[4]arene with L-lysine // *Chem. Commun.* – 2000. – № 2. – P. 161-162.
151. Lazar A., Da Silva E., Navaza A., Barbey C., Coleman A. A new packing motif for para-sulfonatocalix[4]arene: the solid state structure of the para-sulfonatocalix[4]arene D-arginine complex // *Chem. Commun.* – 2004. – № 19. – P. 2162-2163.
152. McGovern R., Fernandes H., Khan A., Power N., Crowley P. Protein camouflage in cytochrome c-calixarene complexes // *Nature Chem.* – 2012. – V. 4. – № 7. – P. 527-533.
153. McGovern R., McCarthy A., Crowley P. Protein assembly mediated by sulfonatocalix[4]arene // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 72. – P. 10412-10415.
154. McGovern R., Snarr B., Lyons J., McFarlane J., Whiting A., Paci I., Hof F., Crowley P. Structural study of a small molecule receptor bound to dimethyllysine in lysozyme // *Chem. Sci.* – 2015. – V. 6. – № 1. – P. 442-449.
155. Da Silva E., Shahgaldian P., Coleman A. Haemolytic properties of some water-soluble para-sulphonato-calix-[n]-arenes // *Int. J. Pharmaceut.* – 2004. – V. 273. – № 1-2. – P. 57-62.
156. Paclet M.-H., Rousseau C., Yannick C., Morel F., Coleman A. An absence of non-specific immune response towards para-sulphonato-calix[n]arenes // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2006. – V. 55. – № 3-4. – P. 353-357.
157. Coleman A., Jebors S., Cecillon S., Perret P., Garin D., Marti-Battle D., Moulin M. Toxicity and biodistribution of para-sulfonato-calix[4]arene in mice // *New J. Chem.* – 2008. – V. 32. – № 5. – P. 780-782.
158. Ghosh I., Nau W. The strategic use of supramolecular pKa shifts to enhance the bioavailability of drugs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2012. – V. 64. – № 9. – P. 764-783.
159. Yang W., de Villiers M. Effect of 4-sulphonato-calix[n]arenes and cyclodextrins on the solubilization of niclosamide, a poorly water soluble anthelmintic // *AAPS J.* – 2005. – V. 7. – № 1. – P. 241-248.
160. Dupont N., Lazar A., Perret F., Danylyuk O., Suwinska K., Navaza A., Coleman A. Solid state structures of the complexes between the antiseptic chlorhexidine and three anionic derivatives of calix[4]arene // *CrystEngComm.* – 2008. – V. 10. – № 8. – P. 975-977.
161. Wang G.-S., Zhang H.-Y., Li D., Wang P.-Y., Liu Y. Characterisation and antiproliferative activity of irinotecan and sulphonatocalixarene inclusion complex // *Supramol. Chem.* – 2011. – V. 23. – № 6. – P. 441-446.

162. Wang G.-S., Zhang H.-Y., Ding F., Liu Y. Preparation and characterization of inclusion complexes of topotecan with sulfonatocalixarene // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2011. – V. 69. – № 1-2. – P. 85-89.
163. Mareswaran P., Babu E., Sathish V., Kim B., Woo S., Rajagopal S. p-Sulfonatocalix[4]arene as a carrier for curcumin // *New J. Chem.* – 2014. – V. 38. – № 3. – P. 1336-1345.
164. Brown S., Plumb J., Johnston B., Wheate N. Folding of dinuclear platinum anticancer complexes within the cavity of para-sulphonatocalix[4]arene // *Inorg. Chim. Acta.* – 2012. – V. 393. – P. 182-186.
165. Lamartine R., Tsukada M., Wilson D., Shirata A. Antimicrobial activity of calixarenes // *C. R. Chimie.* – 2002. – V. 5. – № 3. – P. 163-169.
166. Shinde M., Barooah N., Bhasikuttan A., Mohanty J. Inhibition and disintegration of insulin amyloid fibrils: a facile supramolecular strategy with p-sulfonatocalixarenes // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – № 14. – P. 2992-2995.
167. Tornøe C., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – № 9. – P. 3057-3064.
168. Rostovtsev V., Green L., Fokin V., Sharpless K. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – № 14. – P. 2596-2599.
169. Sokolova N., Nenajdenko V. Recent advances in the Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: focus on functionally substituted azides and alkynes // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – № 37. – P. 16212-16242.
170. Lau Y., Rutledge P., Watkinson M., Todd M. Chemical sensors that incorporate click-derived triazoles // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – № 5. – P. 2848-2866.
171. Hua Y., Flood A. Click chemistry generates privileged CH hydrogen-bonding triazoles: the latest addition to anion supramolecular chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – № 4. – P. 1262-1271.
172. Song M., Sun Z., Han C., Tian D., Li H., Kim J. Calixarene-based chemosensors by means of click chemistry // *Chem. Asian J.* – 2014. – V. 9. – № 9. – P. 2344-2357.
173. Gorbunov A., Sokolova N., Kudryashova E., Nenajdenko V., Kovalev V., Vatsouro I. Chiral heteroditopic baskets designed from triazolated calixarenes and short peptides // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – № 35. – P. 12415-12423.
174. Rodionov V., Fokin V., Finn M. Mechanism of the ligand-free Cu^I-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – № 15. – P. 2210-2215.
175. Park G.-H., Baek J., Le H., Lim C., Kim T. Cooperative perfunctionalization and partial labeling of 6-azido-6-deoxy- α -cyclodextrin through copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – № 44. – P. 5911-5915.
176. Vecchi A., Melai B., Marra A., Chiappe C., Dondoni A. Microwave-enhanced ionothermal CuAAC for the synthesis of glycoclusters on a calix[4]arene platform // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – № 16. – P. 6437-6440.

177. Perez-Ojeda M., Trastoy B., Rol A., Chiara M., Garcia-Moreno I., Chiara J. Controlled click-assembly of well-defined hetero-bifunctional cubic silsesquioxanes and their application in targeted bioimaging // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – № 21. – P. 6630-6640.
178. Zhou F., Tan C., Tang J., Zhang Y.-Y., Gao W.-M., Wu H.-H., Yu Y.-H., Zhou J. Asymmetric copper(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition to quaternary oxindoles // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – № 30. – P. 10994-10997.
179. Seela F., Ingale S. “Double click” reaction on 7-deazaguanine DNA: synthesis and excimer fluorescence of nucleosides and oligonucleotides with branched side chains decorated with proximal pyrenes // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – № 2. – P. 284-295.
180. Ingale S., Pujari S., Sirivolu V., Ding P., Xiong H., Mei H., Seela F. 7-Deazapurine and 8-aza-7-deazapurine nucleoside and oligonucleotide pyrene “click” conjugates: synthesis, nucleobase controlled fluorescence quenching, and duplex stability // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – № 1. – P. 188-199.
181. Xiong H., Leonard P., Seela F. Construction and assembly of branched Y-shaped DNA: “click” chemistry performed on dendronized 8-aza-7-deazaguanine oligonucleotides // *Bioconj. Chem.* – 2012. – V. 23. – № 4. – P. 856-870.
182. Kitaura T., Tomioka H., Fukatani N., Kitayama T. Anchimeric assistance on sequence regulation in partial modification of isotactic poly(propargyl methacrylate) by click reaction // *Polym. Chem.* – 2013. – V. 4. – № 4. – P. 887-890.
183. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V., Noodleman L., Sharpless K., Fokin V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – № 1. – P. 210-216.
184. Straub B. μ -Acetylidyde and μ -alkenylidene ligands in “click” triazole syntheses // *Chem. Commun.* – 2007. – № 37. – P. 3868-3870.
185. Ahlquist M., Fokin V. Enhanced reactivity of dinuclear copper(I) acetylides in dipolar cycloadditions // *Organometallics.* – 2007. – V. 26. – № 18. – P. 4389-4391.
186. Cantillo D., Avalos M., Babiano R., Cintas P., Jimenez J., Palacios J. Assessing the whole range of CuAAC mechanisms by DFT calculations – on the intermediacy of copper acetylides // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – № 8. – P. 2952-2958.
187. Worrell B., Malik J., Fokin V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide–alkyne cycloadditions // *Science.* – 2013. – V. 340. – № 6131. – P. 457-460.
188. Nolte C., Mayer P., Straub B. Isolation of a copper(I) triazolide: a “click” intermediate // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – № 12. – P. 2101-2103.
189. Jin L., Tolentino D., Melaimi M., Bertrand G. Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne “click reaction” // *Science Adv.* – 2015. – V. 1. – № 5. – e1500304.
190. Gorbunov A., Cheshkov D., Kovalev V., Vatsouro I. Copper(I)-catalyzed cycloaddition of azides to multiple alkynes: a selectivity study using a calixarene framework // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – № 26. – P. 9528-9534.
191. Iwamoto K., Araki K., Shinkai S. Conformations and structures of tetra-O-alkyl-p-tert-butylcalix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized? // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – № 16. – P. 4955-4962.

192. Matthews S., Saadioui M., Bohmer V., Barbosa S., Arnaud-Neu F., Schwing-Weill M.-J., Carrera A., Dozol J.-F. Conformationally mobile wide rim carbamoylmethylphosphine oxide (CMPO)-calixarenes // *J. Prakt. Chem.* – 1999. – V. 341. – № 3. – P. 264-273.
193. Asfari Z., Bilyk A., Bond C., Harrowfield J., Koutsantonis G., Lengkeek N., Mocerino M., Skelton B., Sobolev A., Strano S., Vicens J., White A. Factors influencing solvent adduct formation by calixarenes in the solid state // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2. – № 3. – P. 387-396.
194. Arduini A., Fanni S., Manfredi G., Pochini A., Ungaro R., Sicuri A., Ugozzoli F. Direct regioselective formylation of tetraalkoxycalix[4]arenes fixed in the cone conformation and synthesis of new cavitands // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – № 5. – P. 1448-1453.
195. Verboom W., Datta S., Asfari Z., Harkema S., Reinhoudt D.N. Tetra-O-alkylated calix[4]arenes in the 1,3-alternate conformation // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – № 20. – P. 5394-5398.
196. Ghidini E., Ugozzoli F., Ungaro R., Harkema S., El-Fadl A., Reinhoudt D. Complexation of alkali metal cations by conformationally rigid, stereoisomeric calix[4]arene crown ethers: a quantitative evaluation of preorganization // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – № 19. – P. 6979-6985.
197. Shinkai S., Fujimoto K., Otsuka T., Ammon H. Syntheses and ion selectivity of conformational isomers derived from calix[4]arene // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – № 5. – P. 1516-1523.
198. Pappalardo S., Giunta L., Foti M., Ferguson G., Gallagher J., Kaitner B. Functionalization of calix[4]arenes by alkylation with 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – № 9. – P. 2611-2624.
199. Стойков И.И., Гафиуллина Л.И., Ибрагимова Д.Ш., Антипин И.С., Коновалов А.И. Синтетические рецепторы на основе функционализированного по нижнему ободу каликс[4]арена в молекулярном распознавании дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот // *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.* – 2004. – № 6. – С. 1125-1133.
200. Стойков И.И., Хрусталеv А.А., Ибрагимова Д.Ш., Стойкова Е.Е., Евтюгин Г.А., Антипин И.С., Коновалов А.И. Ингибиторы холинэстеразы и синтетические рецепторы щавелевой кислоты на основе производных каликс[4]арена // *Журн. Общ. Хим.* – 2005. – V. 75. – № 2. – С. 305-312.
201. Zhou C., Gao Y., Chen D. Investigation of pyridine/propargyl bromide reaction and strong fluorescence enhancements of the resultant poly(propargyl pyridinium bromide) // *J. Phys. Chem. B.* – 2012. – V. 116. – № 37. – P. 11552-11559.
202. Gal Y.-S., Jin S.-H., Lee W.-C., Kim S. Synthesis and properties of poly[2-ethynyl-N-(p-hydroxyphenylethyl)pyridinium bromide] and poly[2-ethynyl-N-(p-hydroxyphenylethyl) pyridinium tetraphenylborate] // *Macromol. Res.* – 2004. – V. 12. – № 4. P. 407-412.
203. Subramanyam S., Blumstein A. Conjugated ionic polyacetylenes. 3. Polymerization of ethynylpyridinium salts // *Macromolecules.* – 1991. – V. 24. – № 10. – P. 2668-2674.
204. Vorobyeva D., Sokolova N., Nenajdenko V., Peregudov A., Osipov S. Synthesis of CF₃-containing tetrapeptide surrogates via Ugi reaction/dipolar cycloaddition sequence // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – № 3. – P. 872-877.
205. Sokolova N., Latyshev G., Lukashev N., Nenajdenko V. Design and synthesis of bile acid-peptide conjugates linked via triazole moiety // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – № 13. – P. 4921-4926.

206. Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Funk Z. Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – № 19. – P. 8756-8761.
207. Araki K., Iwamoto K., Shinkai S., Matsuda T. On the conformational isomers in tetra-O-alkylcalix[4]arenes // *Chem. Lett.* – 1989. – V. 18. – № 10. – P. 1747-1750.
208. D'Alessio D., Krause-Heuer A., Skelton B., Fraser B., Massi M., Ogden M. Synthesis, structure and conformational mobility of tetra-substituted cyanomethoxy p-tert-butylcalix[4]arenes // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – № 43. – P. 37006-37011.
209. Chan T., Hilgraf R., Sharpless K., Fokin V. Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – № 17. – P. 2853-2855.
210. Лайков Д., Устынюк Ю. Система квантовохимических программ "ПРИРОДА-04". Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений // *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.* – 2005. – № 3. – С. 804-810.
211. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: design and assessment of accuracy // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2005. – V. 7. – № 18. – P. 3297-3305.
212. Hay P., Wadt W. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals // *J. Chem. Phys.* – 1985. – V. 82. – № 1. – P. 299-310.
213. Neese F. The ORCA program system // *Wiley Interdisc. Rev. Comp. Mol. Sci.* – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 73-78.
214. Boyko V., Podoprigrorina A., Yakovenko A., Pirozhenko V., Kalchenko V. Alkylation of narrow rim calix[4]arenes in a DMSO-NaOH medium // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2004. – V. 50. – № 3-4. – P. 193-197.
215. Schafer A., Horn H., Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr // *J. Chem. Phys.* – 1992. – V. 97. – № 4. – P. 2571-2577.
216. Dolg M., Wedig U., Stoll H., Preuss H. Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the first row transition elements // *J. Chem. Phys.* – 1987. – V. 86. – № 2. – P. 866-872.
217. Kuchle W., Dolg M., Stoll H., Preuss H. Ab initio pseudopotentials for Hg through Rn // *Mol. Phys.* – 1991. – V. 74. – № 6. – P. 1245-1263.
218. Campbell-Verduyn L., Elsinga P., Mirfeizi L., Dierckx R., Feringa B. Copper-free 'click': 1,3-dipolar cycloaddition of azides and arynes // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6. – № 19. – P. 3461-3463.
219. Suzuki T., Ota Y., Ri M., Bando M., Gotoh A., Itoh Y., Tsumoto H., Tatum P., Mizukami T., Nakagawa H., Iida S., Ueda R., Shirahige K., Miyata N. Rapid discovery of highly potent and selective inhibitors of histone deacetylase 8 using click chemistry to generate candidate libraries // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – № 22. – P. 9562-9575.
220. Shi F., Waldo J., Chen Y., Larock R. Benzyne click chemistry: synthesis of benzotriazoles from benzyne and azides // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – № 12. – P. 2409-2412.
221. Nishizawa Y. Studies on organophosphorus compounds. II. On phosphite cuprous halide complex compounds // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1961. – V. 34. – № 8. – P. 1170-1178.