

УДК 541.49+546.662+543.429.23

**МАГНИТНО-РЕЛАКСАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
СОСТОЯНИЯ И РЕЦЕПТОРНЫХ СВОЙСТВ АССОЦИАТОВ
Gd(III) С ДОДЕЦИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ
СУЛЬФОНАТОКАЛИКС[n]АРЕНОВ**

А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Амиров, И.С. Антипин, С.Е. Соловьева

Аннотация

Методом ядерной магнитной релаксации показано, что ионы гадолиния(III) образуют высокорелаксивные ассоциаты с сульфонатными каликс[n]аренами, имеющими додецильные заместители по нижнему ободу. В избытке каликсаренов ассоциаты самоагрегируют в водной среде за счет гидрофобных взаимодействий алкильных заместителей. Добавки мицеллообразующих неионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) сохраняют высокие значения релаксивности протонов в широкой области рН вследствие формирования смешанных агрегатов ПАВ – каликсарен. Дополнительное укорочение времен спин-спиновой релаксации наблюдается при введении аммонийных субстратов (особенно содержащих триметиламмонийную группу) вследствие образования тройных комплексов Gd(III) – каликсарен – «гость».

Ключевые слова: гадолиний(III), каликс[n]арены, агрегация, растворы, ядерная магнитная релаксация, магнитно-резонансная томография.

Введение

Введение заместителей различной природы расширяет возможности каликсаренов, уже зарекомендовавших себя в качестве рецепторов положительно заряженных субстратов [1]. Сульфонатные производные каликсаренов благодаря хорошей растворимости в воде интенсивно изучаются в настоящее время, в том числе и с точки зрения применения в фармацевтических целях. Например, уже обнаружены и запатентованы некоторые производных каликсаренов, обладающих противоопухолевыми, антитромботическими свойствами [2]. Кроме того, наличие сульфогрупп позволяет каликсаренам достаточно сильно связывать ионы металлов. Если последние обладают парамагнитными свойствами, то подобные системы удобно изучать методом ЯМ-релаксации, позволяющим следить за микроокружением парамагнитного зонда даже в сильно опалесцирующих растворах и системах с осадками [3].

Интерес вызывают сульфonatoкаликсарены, имеющие гидрофобные алкильные заместители, способные встраиваться в ансамбли дифильных молекул или ионов, – мицеллы, везикулы, липосомы. Металлокомплексы с подобными лигандами особенно актуальны для разработки новых контрастных агентов (КА) в магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей неинвазивно исследовать внутреннюю структуру органов [4]. В настоящее время особенно важна разработка КА с заместителями, способными к сильным нековалентным взаи-

модействиям с биомолекулами (долгоживущих КА для кровеносной системы или нацеленных на определенные биомишени [5]). Наличие π -донорной полости позволяет каликсаренам включать положительно заряженные фрагменты белков и таким образом обеспечивать определенную селективность связывания.

1. Использование метода ЯМ-релаксации для изучения ассоциации катионов металлов с агрегатами дифильных анионов

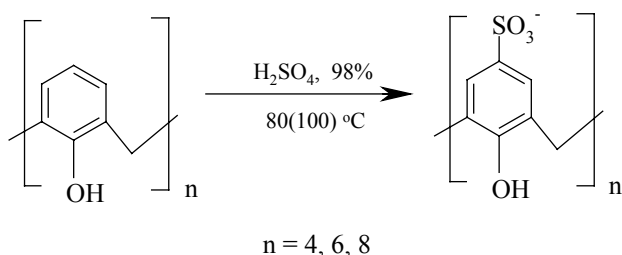
Из теории ядерной магнитной релаксации известно [3], что скорость релаксации протонов воды в присутствии парамагнитных ионов Gd^{3+} определяется, в том числе, и корреляционным временем ротации его комплекса, τ_r . Таким образом, замедление вращения комплекса гадолиния при связывании с крупной молекулой (например, синтетическим полимером или белком) или частицей (в том числе агрегатом молекул или ионов) должно приводить к росту скорости протонной релаксации. Так, небольшой (на 30%) рост релаксивности был обнаружен в растворах додецилсульфата натрия, содержащих ионы гадолиния [6]. Нами было показано, что подобный эффект проявляется в растворах смешанных мицелл анионных и неионных ПАВ и везикул на основе смесей анионных и катионных ПАВ [7, 8]. Рост релаксивности в подобных случаях интерпретируется как проявление связывания парамагнитного зонда с поверхностью образующихся агрегатов. Выбор гадолиния(III) как зонда обусловлен его высоким зарядом, обеспечивающим прочное связывание с противоионами ПАВ на поверхности агрегатов. Кроме того, Gd(III) является одним из наиболее эффективных катализаторов релаксации протонов, что позволяет использовать достаточно низкие концентрации металла. Этим же объясняется широкое применение гадолиниевых комплексов в качестве контрастных агентов в МРТ [5].

Метод ядерной магнитной релаксации был также успешно использован нами для изучения возможности агрегирования дифильных макроциклических соединений, например, таких как каликсрезорцинарены. Так, различие в магнитно-резонансном поведении сульфонаторезорцинаренов с метильными и пентильными заместителями по нижнему ободу позволило установить, что последние способны к образованию агрегатов, связывающихся с ионами гадолиния [9, 10]. При этом подобные металл-модифицированные макроциклы не теряли способность к формированию комплексов «гость» – «хозяин» с катионными субстратами. Если последние содержали замещенную триметиламмонийную группу (катион тетраметиламмония, молекулы карнитина, холина), то измеренная скорость релаксации, отнесенная к концентрации гадолиния в растворе, составляла $90\text{--}105\text{ мМ}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ [10], что близко к теоретически предельным значениям релаксивности ($100\text{--}120\text{ мМ}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) молекулярных комплексов в воде [5]. Этот пример еще раз демонстрирует перспективность каликсареновых комплексов гадолиния как контрастных агентов для МРТ.

2. Реактивы и оборудование

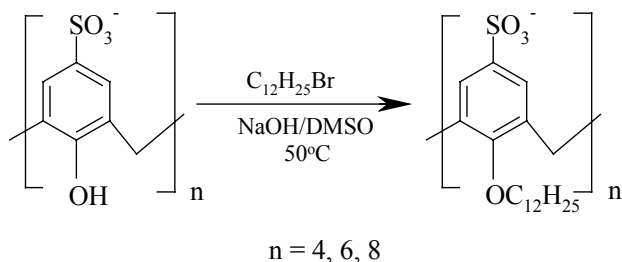
В настоящей работе в качестве объектов исследования был выбран ряд сульфонатных каликс[n]аренов (DC[n]) с привитыми додецильными заместите-

лями (DC[4], DC[6], DC[8]). Каликс[4]- и [6]арен-*n*-сульфоновые кислоты получали реакцией каликсарена с концентрированной (98%) серной кислотой.



Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре 80 °С (для $n = 4, 6$) или 100 °С (для $n = 8$). Реакцию заканчивали при полной растворимости образца в минимальном количестве воды. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, растворяли в метаноле, добавляли этилацетат и выделяли осадок. Последний промывали большим количеством воды и снова выделяли. Натриевые соли каликс[4,6]ареновых кислот получали обработкой их растворов хлоридом натрия.

Полученные сульфонатные каликс[*n*]арены были проалкилированы бромистым додецилом в присутствии двадцатикратного мольного избытка гидроксида натрия в сухом диметилсульфоксиде при нагревании до 50 °С в течение 24 ч.



По охлаждении растворы разбавляли метанолом до осаждения продуктов. Далее растворенные в воде замещенные по нижнему ободу алкильными группами сульфонатные каликсарены выделяли обработкой этанолом.

Структура всех полученных соединений была охарактеризована комплексом физических методов: ЯМР-, ИК-, масс-спектрометрией Maldi TOF и данными элементного анализа.

Исследование состояния сульфонатных производных каликсаренов в воде вели методом ядерной магнитной релаксации с использованием ионов Gd(III) в качестве зондов. Времена протонной спин-спиновой релаксации (T_2 , с) измеряли на релаксметре с рабочей частотой 15 МГц. «Парамагнитный» вклад в скорость релаксации ($1/T_{2p}$, с⁻¹) определяли по формуле

$$\frac{1}{T_{2p}} = \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2d}}$$

где $1/T_{2d} = 0.4 \text{ с}^{-1}$ – так называемый «диамагнитный» вклад (скорость релаксации в отсутствие парамагнитных добавок).

Релаксивность (R_2 , $\text{M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) рассчитывали по формуле:

$$R_2 = \frac{1}{C_M T_{2p}},$$

где C_M – концентрация ионов Gd(III), M.

В работе использованы следующие реактивы: NaOH, NaCl, HCl, HNO₃, NH₄Cl, KCl, CH₃NH₂·HCl, (CH₃)₂NH₂·HCl, (CH₃)₃N·HCl, (CH₃)₄N·HBr, гидрохлориды холина, карнитина, трис-(оксиметил)-аминометана (Трис), глицин марок «ч.д.а.» и «х.ч.». Гидрохлорид триэтаноламмония, дигидрохлориды этилендиаммония и *n*-фенилендиаммония квалификации «ч» перекристаллизовывали из воды. Поверхностно-активные вещества (оксиэтилированный додеканол, Brij-35, “MP Biomedicals”, и додецилсульфат натрия, SDS, “Acros organics”, 99% pur.) дополнительно не очищали.

3. Результаты и обсуждение

3.1. Состояние сульфonatoкаликсаренов в воде. Наличие четырех и более гидрофобных додецильных заместителей явилось причиной сравнительно низкой растворимости выбранных каликсаренов в воде. Добавление к их растворам больших количеств соли гадолиния приводило к помутнению и выпадению осадков. Во избежание этого во всех экспериментах поддерживали достаточно низкую концентрацию зонда, равную 0.1 мМ Gd³⁺. Для выявления состава и устойчивости ассоциатов была исследована зависимость релаксивности растворов от концентрации каликсаренов. Однако наблюдаемая сложная картина падения, а затем резкого роста скорости релаксации (рис. 1) не позволила напрямую количественно оценить прочность и состав ассоциатов.

Как видно из рис. 1, при малом содержании каликсаренов в растворе, т. е. в условиях избытка ионов металла, наблюдалось образование осадков, приводящее к падению релаксивности ниже значения коэффициента релаксационной эффективности ($KPЭ$) акваиона гадолиния ($16000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$). Дальнейшее добавление каликсаренов приводило к снижению опалесценции растворов и сопровождалось укорочением времен спин-спиновой релаксации. Обнаруженные высокие значения релаксивности в системах Gd(III) с рядом додецильных производных сульфonatoкаликс[*n*]аренов (DC[4], DC[6], DC[8]) можно объяснить связыванием ионов зондов с агрегированными формами каликсаренов, образованных в воде за счет гидрофобного взаимодействия их алкильных заместителей.

Снижение концентрационного порога роста релаксивности (рис. 1), т. е. легкость образования агрегатов каликсаренов, хорошо коррелирует с увеличением числа додецильных заместителей в ряду DC[4], DC[6], DC[8]. В этом же ряду увеличиваются и предельные значения релаксивности. После достижения соотношения Gd:DC[*n*] = 1 : 2 для всех изученных сульфonatoкаликсаренов релаксивность R_2 изменялась мало и составляла $30000\text{--}33000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ для DC[4], $40000\text{--}44000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ для DC[6] и $51000\text{--}55000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ для DC[8].

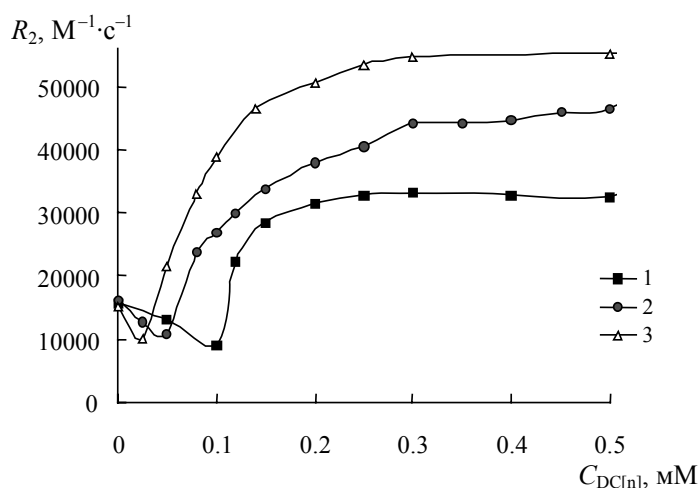


Рис. 1. Зависимость релаксивности 0.1 мМ раствора Gd(III) от концентрации каликсаренов DC[n], где n = 4 (кривая 1), 6 (кривая 2), 8 (кривая 3)

Как отмечалось выше, причиной укорочения времен спин-спиновой релаксации в растворах дифильных ионов можно считать затруднение вращения аквакомплексов Gd(III) при их перемещении из воды на заряженную поверхность собственных агрегатов липофильных каликсаренов. Ранее этот эффект был зафиксирован методом ЯМ-релаксации для агрегатов диалкилдитиофосфорных кислот и ряда мицеллообразующих анионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) с различными ионами-зондами, а также тетрапентильного производного тетрасульфатокаликс[4]резорцинарена [6–10].

В молекулах выбранных каликсаренов ионы гадолиния могут взаимодействовать только с сульфогруппами, поэтому состояние ионов зондов в растворе не меняется от кислой среды до нейтральной, т. е. до начала гидролиза, как это следует из постоянства релаксивности в широкой области pH (рис. 2). Гидролиз свободных ионов гадолиния, сопровождаемый спадом, начинается примерно с pH 6.5 (кривая 1, рис. 2), тогда как высокая релаксивность агрегированных ассоциатов (кривые 2–4, рис. 2) сохраняется вплоть до pH 8.5. Подобный сдвиг pH начала гидролиза ионов гадолиния указывает на сильное связывание ионов зонда с макроциклом, затрудняющее диссоциацию протонов от внутрисферных молекул воды, и наблюдается также в мицеллярных растворах анионных ПАВ или их смесей с неионными ПАВ (рис. 3).

Из ранее полученных данных известно, что связывание ионов гадолиния с поверхностью анионных мицелл додецилсульфата натрия приводит к росту релаксивности на 15–20% ($R_2 = 18000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ по сравнению с $KPE = 16000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ для аква-иона). Как следует из данных, приведенных на рис. 3, при содержании SDS, достаточном для полного связывания ионов гадолиния (5–10 мМ [5]), гидролиз последних затруднен по сравнению с водным раствором, что проявляется в возрастании pH начала спада релаксивности на одну-две единицы. Подобного эффекта не наблюдается для мицелл неионных ПАВ. Так, в водном растворе оксиэтилированного додеканола Brij-35 ход зависимости скорости протонной

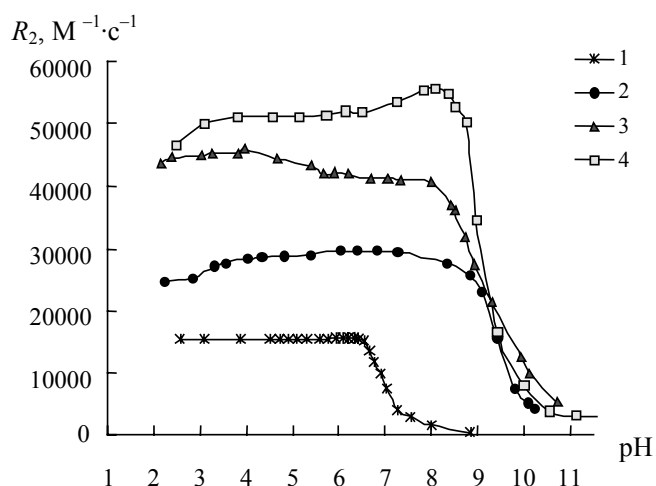


Рис. 2. Зависимость релаксивности от кислотности среды систем 0.1 мМ Gd(III) в воде (кривая 1) и на фоне 0.25 мМ DC[n], где n = 4 (кривая 2), n = 6 (кривая 3), n = 8 (кривая 4)

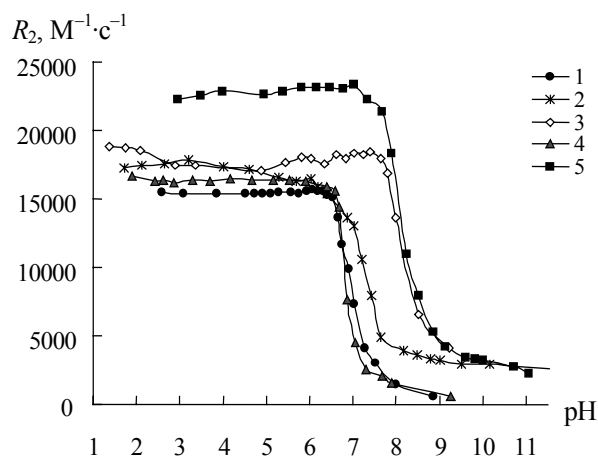


Рис. 3. Влияние добавок ПАВ (5 мМ SDS, кривая 2), (10 мМ SDS, кривая 3), (10 мМ Brij-35, кривая 4), (10 мМ Brij-35 + 10 мМ SDS, кривая 5) на ход релаксивности 0.1 мМ водном растворе Gd(III) (кривая 1) в зависимости от кислотности среды

релаксации от pH среды полностью совпадает с таковой в отсутствие НПAB (кривые 1 и 4, рис. 3). Однако в присутствии смешанных мицелл SDS и Brij-35 наблюдается синергетический эффект увеличения релаксивности (до $R_2 = 23000 M^{-1} \cdot c^{-1}$) с сохранением значения pH начала гидролиза гадолиния, наблюдаемого в отсутствие НПAB. Причиной указанных эффектов является связывание ионов гадолиния с поверхностью смешанных мицелл SDS и Brij-35 эквимолярного состава, как это было обнаружено в случае других НПAB и АПАВ [7].

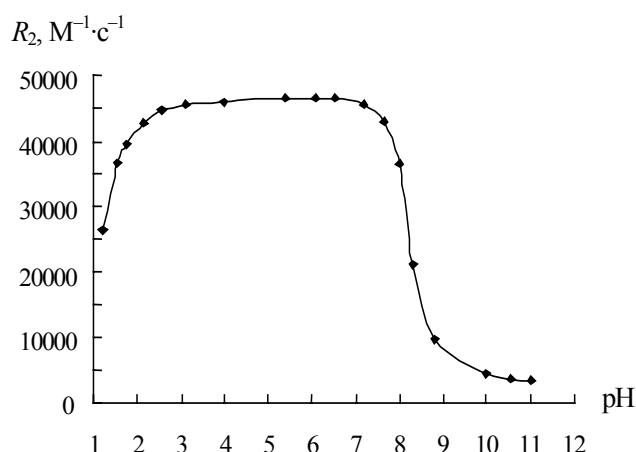


Рис. 4. Ход релаксивности в зависимости от кислотности среды системы Gd(III) – DC[6] в 4 мМ растворе Brij-35

Как видно из сравнения кривых на рис. 2 и 3, общая картина изменения релаксивности с ростом pH для амфифильных каликсаренов и мицелл додецилсульфата натрия близка, хотя в случае агрегатов макроциклов эффект ярче выражен с точки зрения как защиты ионов гадолиния от гидролиза, так и ускорения релаксации протонов воды. Очевидно, что даже 20 мМ эквимольной смеси анионного и неионного ПАВ (кривая 5, рис. 3) не дают эффекта увеличения релаксивности на 150%, наблюдаемого в 0.25 мМ водных растворах изученных каликсаренов (кривые 2–4, рис. 2). Подобная разница, возможно, обеспечена как жесткостью высокоорганизованных молекул макроциклов, так и большими размерами и массой их агрегатов по сравнению с мицеллами SDS.

В последующих экспериментах Brij-35 использовали для проверки возможности ускорения протонной релаксации путем включения гадолиний-связанного каликсарена в организованную среду неионных мицелл (рис. 4).

Рост релаксивности, однако, оказался не столь значительным, как это было в системе SDS – Brij-35 (рис. 3). Добавки НПAB в систему Gd(III) – DC[n] приводили к небольшому росту релаксивности в интервале pH 2–7. При этом значение pH начала спада релаксивности, вызванного гидролизом, уменьшилось почти на единицу. Влияние Brij-35 в кислых и нейтральных средах можно объяснить тем же эффектом, что и в случае смешанных мицелл: укорочением времен протонной релаксации вследствие изменения микроокружения зонда, связанного с поверхностью смешанных агрегатов ПАВ-каликсарен.

При анализе полученных результатов было обнаружено также, что если затруднение гидролиза ионов гадолиния на поверхности простых мицелл додецилсульфата, а также смешанных агрегатов DC[n] – Brij-35 и SDS – Brij-35 примерно одинаково (рис. 3 и 4), то зависимость pH начала гидролиза Gd(III), связанного с агрегатом сульфonatoкаликсарена от размера макроцикла каликсаренами, практически отсутствует.

Существование комплексов типа «гость» – «хозяин» каликсаренов с положительно заряженными субстратами (в частности, с азотсодержащими катио-

нами) хорошо известно (например, из работ [11–14]). Ранее нами была обнаружена высокая селективность агрегатов тетрапентильного сульфonatoкаликс[4]резорцинарена (как собственных, так и с участием Gd(III)) по отношению к катионам тетраметиламмония, также сопровождавшаяся ростом релаксивности до высоких значений (до 90000–105000 М⁻¹·с⁻¹) [10].

Для анализа возможности существенного повышения релаксивности и упрочнения комплексов металлов с изучаемыми каликсаренами было исследовано состояние тройных систем Gd(III) – DC[n] – «гость». В качестве «гостей» был выбран ряд моно- и диаммонийных катионов, ионов четвертичного аммония. Предварительно было обнаружено, что введение 50 мМ неорганических солей (K⁺, Na⁺, NH₄⁺) приводит к снижению релаксивности системы Gd – DC[n] (рис. 5). Причем релаксивность выходит либо на значения, характерные для свободного акваиона $KPЭ = 16000 \text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ для Na⁺ и NH₄⁺ (вследствие вытеснения ионов зонда из ассоциатов с каликсаренами), либо достигает очень низких предельных значений скорости релаксации ($R_2 = 500\text{--}2000 \text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$). Последний процесс, возможно, вызван соосаждением смешанных солей, образованных анионами сульфonatoкаликсаренов DC[n] и катионами Gd³⁺ и K⁺.

Подобных эффектов снижения релаксивности (до 16000 М⁻¹·с⁻¹ и ниже) не наблюдалось при исследовании системы DC[n] – Gd(III) в присутствии четвертичных солей аммония разной степени метилирования (рис. 6) вплоть до их концентрации 100 мМ. Между тем ранее нами была изучена сравнительная способность однозарядных азотсодержащих катионов и ионов щелочных металлов и аммония вытеснять связанные ионы гадолиния [10]. Было установлено, что в случае мицелл додецилсульфата их сила примерно равна, а для сульфонатметилированного каликс[4]резорцинарена катионы тетраэтил- и тетрабутиламмония были значительно эффективнее неорганических катионов M⁺. Аналогичная ситуация наблюдалась в [10] и для агрегатов такого резорцинарена, имеющего пентильные заместители по нижнему ободу. При этом, как было отмечено выше, катионы тетраметиламмония давали тройные ассоциаты.

Для того чтобы проверить, проявляют ли ассоциаты гадолиния с каликсаренами свойства рецепторов по отношению к биологически важным молекулам (как это было в случае резорцинаренов [10]), были проведены эксперименты с участием холина и карнитина, а также катионов, содержащих триметиламмонийную группу.

Из рис. 6 видно, что системы с ТМА, холином и карнитином характеризуются наиболее высокими значениями релаксивности (до 50000–55000 М⁻¹·с⁻¹ при концентрации субстратов 10 мМ). Сохранение высоких значений релаксивности системы DC[n] – Gd(III) наблюдалось также в присутствии глицина, гидрохлоридов трис-(оксиметил)-аминометана (ТРИС), и триэтаноламмония (рис. 7).

Результаты исследования систем Gd(III) – DC[6] в присутствии субстратов, имеющих две протонированные аминогруппы (дигидрохлоридов этилендиаммония и фенолендиаммония) также представлены на рис. 7. Было обнаружено, что релаксивность сначала резко падает (с 40000 до 3000 М⁻¹·с⁻¹ при $C_{\text{гостя}} = 1 \text{ мМ}$), а затем немного возрастает (до 10000 М⁻¹·с⁻¹ при $C_{\text{гостя}} = 10 \text{ мМ}$). Столь низкие значения релаксивности при добавлении диаммонийных «гостей» можно объяснить адсорбцией катионов гадолиния на частицах ассоциатов ка-

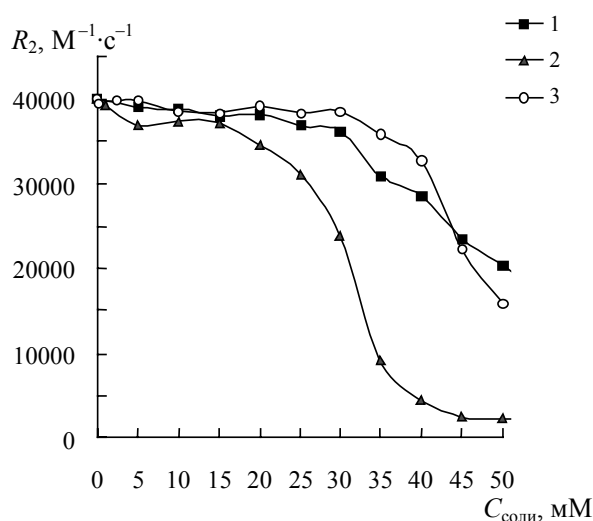


Рис. 5. Изменение релаксивности с ростом содержания NH_4Cl (кривая 1), KCl (кривая 2), NaCl (кривая 3) в системе $0.1 \text{ mM Gd(III)} - 0.25 \text{ mM DC[6]}$ (pH 4–5)

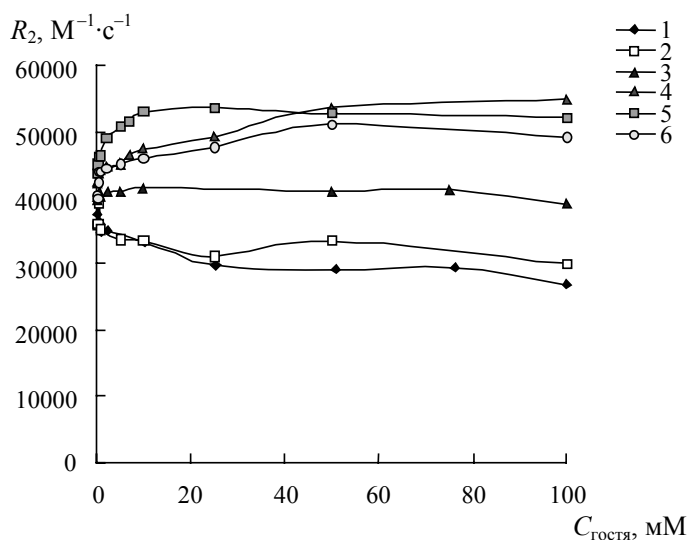


Рис. 6. Зависимость релаксивности системы $0.1 \text{ mM Gd(III)} - 0.25 \text{ mM DC[6]}$ при pH 4–5 от концентрации $\text{CH}_3\text{NH}_4\text{Cl}$ (кривая 1), $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3\text{Cl}$ (кривая 2), $(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2\text{Cl}$ (кривая 3), $(\text{CH}_3)_4\text{N}\cdot\text{HCl}$ (кривая 4), гидрохлоридов карнитина (кривая 5) и холина (кривая 6)

ликсарен-диаммонийный катион, выпадающих в осадок. Наблюдаемый в дальнейшем небольшой рост релаксивности, скорее всего, вызван вытеснением адсорбированных ионов зонда в результате прочного связывания анионов сульфонатных каликсаренов со следующими порциями диаммонийных катионов. Высвобождение ионов Gd^{3+} из низкорелаксивных ($3000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$) осадков приводит к образованию их свободных акваионов с $R_2 = 16000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$.

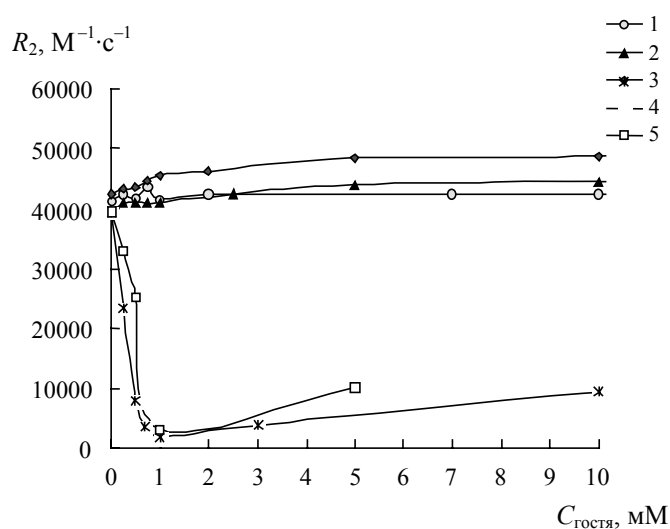


Рис. 7. Зависимость релаксивности системы 0.1 мМ Gd(III) – 0.25 мМ DC[6] (рН 4–5) от концентрации глицина (кривая 1), ТРИС (кривая 2), гидрохлорида триэтаноламмония (кривая 3), дигидрохлорида этилендиаммония (кривая 4), дигидрохлорида фенилендиаммония (кривая 5)

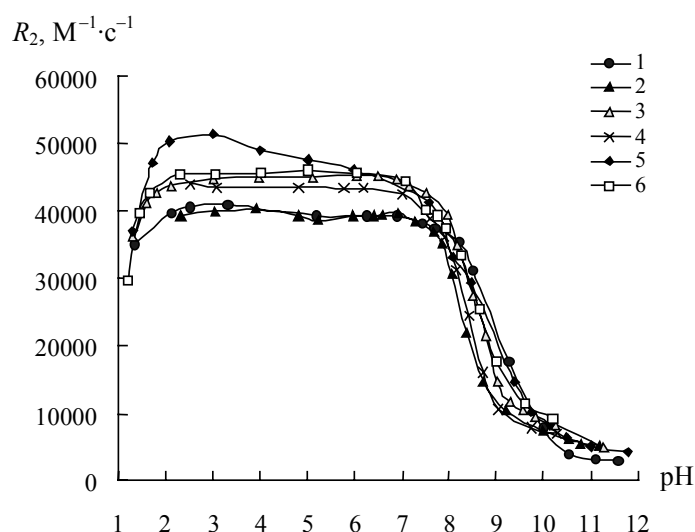


Рис. 8. Влияние кислотности среды на релаксивность системы Gd(III) – DC[6] в воде (кривая 1) присутствии 10 мМ «гостей»: $(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2\text{Cl}$ (кривая 2), $(\text{CH}_3)_4\text{N}\cdot\text{HBr}$ (кривая 3), Трис (кривая 4), гидрохлоридов карнитина (кривая 5) и холина (кривая 6)

Все комплексы включения каликсарена, модифицированного ионами Gd^{+3} , с моноаммонийными субстратами сохраняли высокую релаксивность в широком диапазоне рН (от 2 до 8). На рис. 8 представлены данные, характеризующие изменение гидролиза ионов гадолиния в растворах различных субстрат-рецепторных комплексов на основе DC[6]. Интересно отметить, что взаимодействие с субстратами мало влияет на рН начала гидролиза ионов Gd, связанных с макроциклом.

Заметное расширение области существования ионов гадолиния в негидролизованном состоянии по сравнению с водой ($pH_{гидр} > 6$) свидетельствует о сильном их взаимодействии с агрегатами каликсаренов, которое, однако, недостаточно для предотвращения конкурентного связывания с биогенными лигандами в живом организме. Таким образом, изученные сульфонатные каликсарены не могут быть рекомендованы в качестве лигандов для удержания ионов зонда в липосомных контрастных агентах для МРТ. Тем не менее, полученные результаты полезны для дальнейших работ в этом направлении с использованием лигандов на каликсареновой платформе.

Заключение

Методом ядерной магнитной релаксации обнаружено, что ассоциаты Gd(III) с додецильными производными сульфonatoкаликс[4]-, [6]-, [8]аренов (DC[n]) образуют высокорелаксивные ассоциаты в водных растворах за счет гидрофобных взаимодействий алкильных заместителей. Ассоциаты способны встраиваться в организованную среду мицелл неионных ПАВ, не теряя при этом высокорелаксивных свойств в широком диапазоне pH. При исследовании тройных систем Gd(III) – DC[n] – «гость» установлено, что введение в систему Gd(III) – DC[n] органических аммонийных солей (в отличие от неорганических катионов и диаммонийных субстратов) вызывает образование тройных комплексов, также характеризующихся высокими значениями релаксивности. Изученные ассоциаты DC[n] с Gd(III) можно использовать в качестве моделей для разработки наноразмерных контрастных агентов нового поколения на основе дифильных каликсаренов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32063) и программы Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы» (РПП 2.1.1.4794).

Summary

A.B. Ziyatdinova, R.R. Amirov, I.S. Antipin, S.E. Solovieva. Magnetic Relaxation Investigation of the State and Receptor Properties of Associates of Gd(III) with Dodecyl Derivatives of Sulphonato calix[n]arenes.

According to the nuclear magnetic relaxation data, the gadolinium(III) ions form the highly relaxing associates with sulfonate calix[n]arenes having dodecyl substituents on the lower rim. In aqueous medium in the excess of calixarenes this associates are self-aggregated due to hydrophobic interactions of alkyl substituents. The addition of micelle-forming non-ionic surfactants preserves the high values of proton relaxivity in the wide region of pH as a result of forming mixed surfactant-calixarene aggregates. Further shortening of spin relaxation times is observed with the addition of ammonium substrates (especially containing trimethylammonium group) due to formation of Gd(III) – calixarene – “guest” ternary complexes.

Key words: gadolinium(III), calix[n]arenes, aggregation, solutions, nuclear magnetic relaxation, magnetic resonance imaging.

Литература

1. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы / Пер. с англ. под ред. В.В. Власова, А.А. Варнека. – Новосибирск: Наука, 1998. – 334 с.
2. Silva E.D., Shahgaldian P., Coleman An.W. Haemolytic properties of some water-soluble *para*-sulphonato-calix[n]arenes // Int. J. of Pharm. – 2004. – No 273. – P. 57–62.
3. Попель А.А. Магнитно-релаксационный метод анализа неорганических веществ. М.: Химия, 1978. – 224 с.
4. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине // Пер. с англ. под ред. В.Е. Сеницына. – М.: Гэотар, 2003. – 226 с.
5. Амиров Р.Р. Соединения металлов как магнитно-релаксационные зонды для высокоорганизованных сред. Применение в МР-томографии и химии растворов. – Казань: Новое знание, 2005. – 316 с.
6. Robb I.D. The binding of counter ions to detergent micelle. The nature of the Stern layer // J. Colloid Interface Sci. – 1971. – V. 37, No 3. – P. 521–527.
7. Амиров Р.Р., Сапрыкова З.А. Состояние парамагнитного зонда в растворах, содержащих смешанные мицеллы анионных и неионных ПАВ, по данным ядерной магнитной релаксации // Коллоид. журн. – 1999. – Т. 61, № 4. – С. 467–472.
8. Амиров Р.Р., Сапрыкова З.А., Скворцова Е.А., Нугаева З.Т., Улахович Н.А. Магнитно-релаксационное зондирование состояния дигептилдитиофосфат-ионов в воде и водных растворах Triton X-100 // Коллоид. журн. – 2001. – Т. 62, № 6. – С. 725–727.
9. Amirov R.R., Mustafina A.R., Nugaeva Z.T., Fedorenko S.V., Kazakova E.Kh., Kononov A.I., Habicher W.D. Complexation and self-assembling of sulfonatomethylated calix[4]resorcinarene with both organic and lanthanide ions in aqueous media // J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem. – 2004. – V. 49, No 3–4. – P. 203–209.
10. Amirov R.R., Mustafina A.R., Nugaeva Z.T., Fedorenko S.V., Morozov V.I., Kazakova E.Kh., Habicher W.D., Kononov A.I. Aggregation and counter ion binding ability of sulfonatomethylated calix[4]resorcinarenes in aqueous solutions // Colloids and Surfaces, A. – 2004. – V. 240, No 1–3. – P. 35–43.
11. Buschmann H.-J., Mutihac L., Jansen K. Complexation of Some Amine Compounds by Macrocyclic Receptors // J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem. – 2001. – No 39. – P. 1–11.
12. Izatt R.M., Pawlak K., Bradshaw J.S. Thermodynamic and kinetic data for macrocycle interaction with cations, anions, and neutral molecules // Chem. Rev. – 1995. – V. 95. – P. 529–586.
13. Abraham W. Inclusion of organic cations by calix[n]arenes // J. Inclusion Phen. Macrocycl. Chem. – 2002. – No 43. – P. 159–174.
14. Kalchenko O.I., Silva E.D., Coleman An.W. Determination of inclusion complexes of *p*-H-37-(2-carboxy-methoxy)-calix[6]arene and *p*-sulphonato-37-(2-carboxy-methoxy)-calix[6]arene with 15 amino acids by RP-HPLC // J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem. – 2002. – No 43. – P. 305–310.

Поступила в редакцию
12.10.07

Зиятдинова Анна Булатовна – аспирант, младший научный сотрудник Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: annette_zb@mail.ru

Амиров Рустэм Рафаэльевич – доктор химических наук, профессор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: ramirov@ksu.ru

Антипин Игорь Сергеевич – доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *iantipin@ksu.ru*

Соловьева Светлана Евгеньевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань.

E-mail: *svsol@iopc.knc.ru*