

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ

КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

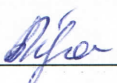
Направление: 03.03.02 Физика

Профиль: Физика

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Спектроскопия ядерного магнитного резонанса комплекса
пиллар[5]арен – тиоктовая кислота

Студент 4 курса группы 06-712

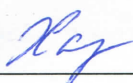
«18» 06 2021 г.

 (Джораева Ш.Г.)

Научный руководитель

к.ф.-м.н., доцент

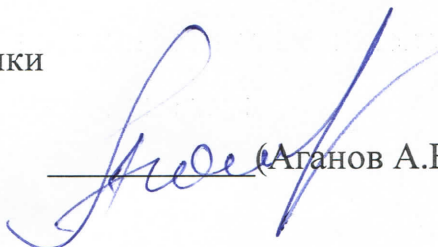
«13» 06 2021 г.

 (Хайрутдинов.Б.И.)

Заведующий кафедрой медицинской физики

д.х.н., профессор

«20» 06 2021 г.

 (Аганов А.В.)

Казань-2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	7
1.1. Двумерные ЯМР спектроскопии	7
1.2. История открытия	8
1.3. Гомоядерные корреляционные методы	9
1.3.1. Корреляционная спектроскопия (COSY)	9
1.3.2 Особая корреляционная спектроскопия (ECOSY)	10
1.3.3 Полная корреляционная спектроскопия (TOCSY)	10
1.3.4 Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия (HSQC)	11
1.3.5 Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия (HMBC)	11
1.3.6 Спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY)	12
1.4. Определения константы диссоциации методами ЯМР спектроскопии ...	13
2. ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	16
2.1. Пилларарены	16
2.2 Комплекс гость-Хозяин	40
2.3 Комплексы Хозяин-Гость карбоксилированных пиллар[n]аренов с лекарственными средствами	40
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	44
Заключение	50
Список литературы	51

ВВЕДЕНИЕ

Двухмерная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (2D NMR) – это один из видов ядерной магнитно-резонансной спектроскопии (ЯМР), который данные распределены в пространстве по двум осям. Двухмерная ЯМР о структуре молекулы представляет больше сведений, чем одномерные ЯМР спектры и удобна в установлении структуры молекулы, особенно сложных молекул, структуру которых тяжело установить с помощью одномерной спектроскопии ЯМР.

Профессором франкоязычного Брюссельского Свободного Университета Жаном Жеенером в 1971 году, был предложен первый двухмерный эксперимент, COSY. Этот эксперимент был позднее исполнен Уолтером П. Ауэ, Энрико Бартольди и Рихардом Эрнстом, которые опубликовали свою работу в 1976 году.

В настоящее время одним из быстро развивающихся направлений в супрамолекулярной химии является создание нового класса макроциклических соединений, которые способны образовывать комплексы типа «гость-хозяин». Пиллар[5]арены – это относительно новый класс подобных макроциклических соединений, впервые были синтезированы в 2008 году. Их преимущества над остальными классами макроциклических соединений (например, краун-эфиры и каликс[n]арены) в том, что получены пиллар[5]арены хорошо растворимые в воде, имеют трубчатую пространственную структуру, могут быть легко функционализированы, обладают планарной хиральностью .

Концепция супрамолекулярной химии была предложена Леном в 1980-х годах. Он определил супрамолекулярную химию следующим образом: «Химия за пределами молекулы, имеющая отношение к организованным сущностям более высокой сложности, возникающим в результате объединения двух или более химических видов, удерживаемых вместе межмолекулярными силами. Его развитие требует использования всех

ресурсов молекулярной химии в сочетании с продуманной манипуляцией нековалентными взаимодействиями с целью образования супрамолекулярных образований, супрамолекул, обладающих свойствами, столь же определенными, как и свойства самих молекул».

Химия "хозяин–гость", использующая макроциклические соединения в качестве хозяев, полностью придерживается концепции супрамолекулярной химии, потому что это организованные сущности, построенные из двух или более химических видов путем спроектированных межмолекулярных взаимодействий. Таким образом, химия "хозяин–гость", основанная на макроциклических соединениях, была важной отправной точкой супрамолекулярной химии. Этот факт был подтвержден Нобелевской премией по химии в 1987 году, он был совместно награжден Крамом, Леном и Педерсеном 'за разработку и использование молекул со структурно-специфическими взаимодействиями высокой селективности'. В дополнение к способности макроциклических соединений образовывать комплексы хозяин–гость, макроциклические соединения привлекли значительный интерес из-за их структурных особенностей, таких как:

- 1) Высокосимметричные структуры: В отличие от линейных структур, макроциклические структуры имеют только повторяющиеся единицы и не имеют концевых концов, поэтому их структуры имеют высокосимметричную архитектуру. Их прекрасные циклические структуры привлекли внимание ученых и во многих случаях послужили источником их названий.
- 2) Олигомерные молекулярные массы с монодисперсностью: молекулярные массы макроциклических соединений варьируются от нескольких сотен до тысяч с монодисперсностью. Поэтому они могут проявлять интересные свойства, которые не наблюдаются в низкомолекулярных соединениях и полимерах с широкой полидисперсностью.
- 3) Строительные блоки с наноразмерным порядком: размер макроциклических соединений составляет приблизительно 1 нм; поэтому

интересные супрамолекулярные сборки могут быть построены с использованием наноразмерных макроциклических соединений.

4) Свойство комплексов гость–хозяин: благодаря своим циклическим структурам макроциклические соединения обладают полостью, в которой они могут вместить гостевые молекулы. Кроме того, во многих случаях комплекс образовательная способность макроциклических соединений выше, чем у линейных соединений с таким же числом сайтов связывания. Линейные соединения должны изменять свою структуру, чтобы образовывать комплексы гость–хозяин в процессе комплекс образования, в то время как циклические соединения этого не делают. Поэтому потери энтропии в процессе комплекс образования с использованием макроциклических соединений-хозяев ниже, чем при использовании линейных соединений-хозяев.

5) Функциональность: Когда макроциклические соединения имеют высоко реактивные группы, введение функциональных заместителей может быть достигнуто и может способствовать изменению различных физических свойств макроциклических соединений и добавлению новых функций.

Приводили исследования основных структурных и физических свойств макроциклических соединений в историческом порядке. Во-первых, мы сравниваем химические и рентген кристаллические структуры и физические свойства четырех ключевых классов соединений-цикл декстринов, краун-эфиров, каликс-аренов и кукурбит-урилов, которые доминировали в области супрамолекулярной химии. Описаны и другие хорошо известные и полезные молекулы-хозяева, а также недавно открытые соединения с большим потенциалом в области макроциклической химии. Во - вторых, мы обсуждаем желаемое свойства макроциклических соединений и преимущества новых макроциклических соединений пиллар[n]аренов по сравнению с четырьмя ключевыми классами соединений.

Целью работы: охарактеризовать методами ЯМР спектроскопии комплекс включения пиллар[5]арен-тиоктовая кислота: измерить константу

диссоциации и получить трехмерную модель структуры комплекса. Для этого были поставлены следующие задачи:

1. Запись спектров ЯМР смеси пиллар[5]арена с тиоктовой кислотой. Отнесение спектральных линий, поиск оптимальных условий для регистрации комплекса пиллар[5]арен-тиоктовая кислота.

2. Регистрация спектра NOESY для нахождения межмолекулярных сигналов ядерного эффекта Оверхаузера.

3. Измерение константы диссоциации комплекса пиллар[5]арен-тиоктовая кислота методом спектроскопии ЯМР.

4. Моделирование комплекса пиллар[5]арен-тиоктовая кислота методами молекулярной механики.

1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1.1. Двумерные ЯМР спектроскопии

Двумерная спектроскопия ядерного магнитного резонанса – один из видов ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, в котором данные распределены в пространстве по двум осям.

На сегодняшний день разработано большое число различных вариантов двухмерной ЯМР спектров. Но из всего множества двумерных методов можно выделить несколько основных, получивших наибольшее распространение: корреляционная спектроскопия (COSY), J-спектроскопия, обменная спектроскопия (EXSY), а также спектроскопию ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY). Двухмерная спектроскопия ЯМР позволяет получить более наглядную, и легче интерпретируемую информации о структуре молекулы, чем одномерные ЯМР спектры. Наиболее часто используется для установления структуры сложных молекул. Для больших молекул в спектре ЯМР будут наблюдаться большое число перекрывающихся линий, разобраться с которыми с помощью одномерной ЯМР спектроскопией крайне сложно, а зачастую и не возможно. В таких случаях методы двумерной спектроскопии ЯМР становятся незаменимыми

Двумерный спектр получается как результат серии одномерных экспериментов.

Двумерные спектры – зачем они нужны?

Нам нужно:

- Улучшение спектрального разрешения, там, где разницы химических сдвигов недостаточно для анализа.
- Получение информации о связи между ядрами.

Схема двумерного эксперимента

Любой 2D-эксперимент состоит из трех основных частей:

- Подготовка(перевод системы в неравновесное состояние)

- Эволюция – поведение спинов в неравновесном состоянии, под воздействием меж спиновых взаимодействий
- Смешивание (обмен намагниченностями между спинами-КССВ, химический обмен и т.п)
- Детектирование (регистрация сигнала ССИ).

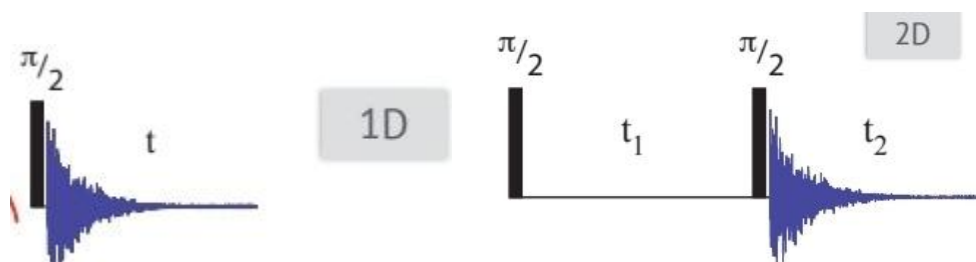


Рисунок 1 – Двумерные спектры

1.2. История открытия

В 1971 году Жаном Жеенером, профессором франкоязычного Брюссельского Свободного Университета, был предложен метод двухмерной спектроскопии COSY. Этот эксперимент был позднее исполнен Уолтером П. Ауэ, Энрико Бартольди и Рихардом Эрнстом, которые опубликовали свою работу в 1976 году.

«Следующее счастливое событие произошло в 1971 году, когда мой первый аспирант Томас Бауман посетил летнюю школу Ампера в Баско поле, Югославия, где Профессор Жан Джинер предложил простую двухимпульсную последовательность, которая после двумерного преобразования Фурье дает двумерный (2D) спектр. Современем мы признали важность и универсальность его предложения ..» Ричард Эрнст, Нобелевская премия по химии, 1991.

1.3. Гомоядерные корреляционные методы

В этих методах перенос намагниченности происходит между ядрами одного вида через т. н. константу спин-спинового взаимодействия ядер, соединенных друг с другом несколькими ковалентными связями.

Ядра, связанные КССВ — когерентные переходы (компоненты ВМН вращаются с фиксированной разностью фаз). Облучение одного перехода влияет на заселенность связанных с ним переходов, перенося тем самым когерентность.

После второго импульса намагниченности, соответствующие переходам взаимодействующих ядер, смешиваются.

1.3.1. Корреляционная спектроскопия (COSY)

Самая популярная двухмерная ЯМР методика — гомоядерная корреляционная спектроскопия (COSY). Данный спектр применяется для нахождения спинов соединенных друг с другом посредством химических связей. Импульсная последовательность состоит из двух 90-градусных импульсов разделенных временными интервалами. Первый радиочастотный импульс, за ним следует время эволюции, а затем второй импульс, и замыкает импульсную последовательность время регистрации.

Спектры COSY показывают два вида пиков:

1. Диагональные пики имеют одинаковую частотную координату на каждой оси и выстраиваются по диагонали спектра;
2. Кросс-пики имеют разное значение для каждой частотной координаты и находятся вне диагональной линии.

В спектрах COSY кросс-пики (сигналы вне диагонали) появляются при наличии косвенного спин-спинового взаимодействия.

1.3.2 Особая корреляционная спектроскопия (ECOSY)

Метод ECOSY был разработан для точного измерения малых констант спин-спинового взаимодействия (J-coupling). Он использует систему трех активных атомных ядер (спиновая система SXI) для измерения неразрешённого связывания с помощью большего связывания, которое разрешается в перпендикулярном измерении к малому связыванию.

1.3.3 Полная корреляционная спектроскопия (TOCSY)

Гетероядерные корреляционные методы. Гетероядерная корреляционная спектроскопия дает сигналы, объединяющие ядра двух разных видов. Как правило, это ядро протона и связанное с ним другое ядро, обычно ядро углерода ^{13}C или ядро азота ^{15}N (т. н. «гетероядра», англ. heteronucleus). Такие виды экспериментов еще получили название инверсных методов. Такое название пришло по причине того, что наблюдение гетероядер ведется опосредованно, через ядро протона. В начале возбуждается протон, через него возбуждение переносится на гетероядро, и снова возвращается на протон.

Причина применения такого подхода кроется в том, что изотопное содержание гетероядер обычно мало, и за счет возбуждения их через протоны получается выигрыш в чувствительности. Низкое естественное содержание гетероядер является недостатком, недостатком является невозможность обнаружения гетероядер не связанных ковалентной связью с протоном, например четвертичный углерод. Для наблюдения четвертичных углеродов используют особые гетероядерные эксперименты. Наиболее часто используемые гетероядерные эксперименты это HSQC, HMQC, и HMBC

Во время смешивания спины находятся в эффективном поле, таком что происходит обмен намагниченностью (через КССВ) — в двумерном спектре

это проявляется в виде кросс-пиков между всеми связанными ядрами одной спиновой системы.

1.3.4 Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия (HSQC)

Спектр HSQC позволяет обнаружить корреляции между ядрами двух разных типов соединённых между собой одной ковалентной связью. Из спектров можно получить химические сдвиги для пары связанных ядер.

Инверсный эксперимент. Аналогично COSY — наблюдаются сигналы, вызванные КССВ между ядрами ^1H и ^{13}C . Кросс-пики появляются за счет КССВ между атомами ^1H и ^{13}C .

1.3.5 Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия (HMBC)

Из спектра HMBC можно извлечь гетероядерные корреляции между ядрами разделенными между собой до 2-4 связей. Ограничением в определении дальних по связям ядер в том, что последовательностях HSQC и HMQC используется определенная временная задержка между импульсами, которая влияет только в пределах определенного диапазона констант спин-спинового взаимодействия. Поэтому в этих спектрах не всегда может быть захвачены все возможные корреляции и наилучшим решением использовать спектры HSQC и HMQC совместно.

Спектр HMBC, похож на спектр HSQC, также является двумерной гетероядерной последовательностью. Основное отличие заключается в наблюдении кросс-пиков не от прямых СН связей, а от атомов водорода разделенных двумя, тремя или более связями связи от атомов углерода (рисунок 2).

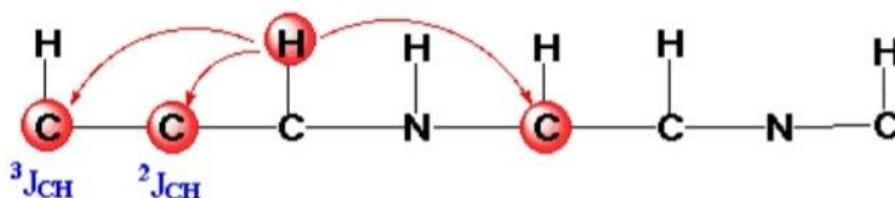


Рисунок 2 – Рисунок демонстрирует взаимодействие атома водорода с атомами углерода через несколько связей

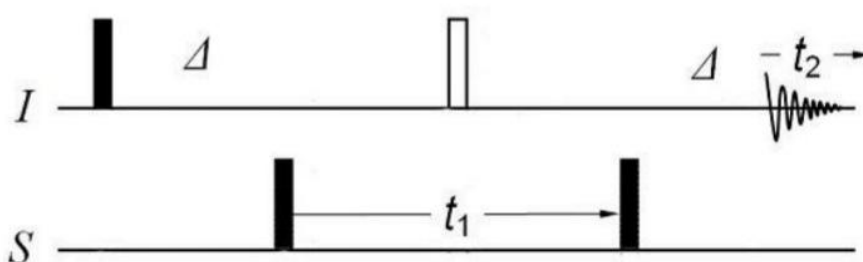


Рисунок 3 – Импульсная последовательность спектра НМВС

В импульсной последовательности первый 90° импульс и задержка воздействуют на ядро I и переводят его намагниченность в противофазу по отношению связанного с ним ядра S. Следующий 90° импульс на частоте ядра S приводит к переносу когерентности. Что приводит к созданию фильтра не пропускающего намагниченность с ядра I на не связанные с S. Второй импульс на частоте ядра S приводит к переносу когерентности обратно на ядро I. Находящаяся между девяностоградусными импульсами сто восьмидесяти градусный импульс на частоте ядер I меняет намагниченность этих ядер. Для наблюдения корреляции через больше число связей увеличивают время задержки, чтобы компоненты этих сигналов стали противофазными.

1.3.6 Спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY)

В спектрах NOESY используется ядерная кросс-релаксация Оверхаузера во время периода смешивания. Спектр NOESY чем то похож на

спектр COSY в котором так же можно наблюдать диагональные кросс-пики. Но в данном спектре кросс-пики указывают на ядра, которые в пространстве расположены не далеко друг от друга. Как правило, на расстоянии не превышающем пять ангстрем.

Импульсная последовательность ЯМР NOESY показана на рисунке 1.12. В этой последовательности выделяют 4 основных периода:

- 1) подготовительный период (до первого девяносто градусного импульса);
- 2) период эволюции;
- 3) период смешивания;
- 4) период регистрации.

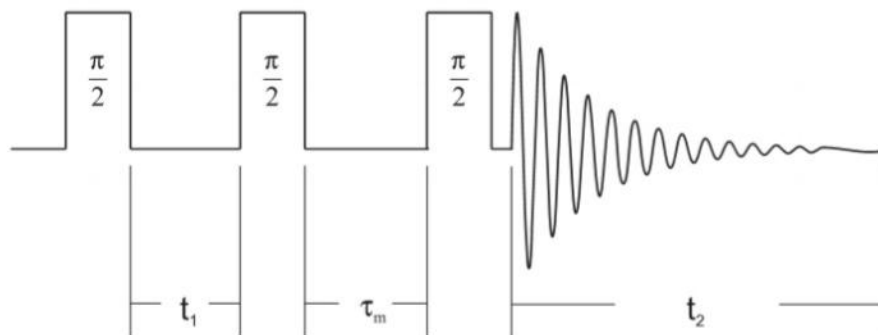


Рисунок 4 – Импульсная последовательность двумерного спектра NOESY

В спектрах NOESY кросс-пики появляются за счет взаимодействия через пространство при $r < 5\text{\AA}$

1.4. Определения константы диссоциации методами ЯМР спектроскопии

Константа диссоциации K_d - это определенный вид константы равновесия, которая характеризует склонность более крупного объекта распадаться на более мелкие компоненты, составляющие его. В частном случае K_d , характеризует распад молекулярного комплекса на составляющие его молекулы. Определение константы диссоциации межмолекулярных

комплексов вызывает особый интерес, поскольку появляется возможность оценить устойчивость образованных комплексов.

Биологическая активность лекарственных соединений зависит от связывания небольших молекул с макромолекулярными рецепторами (например, с пиллар[5]аренами и прочими макроциклическими соединениями, белками). Процесс связывания (образования межмолекулярного комплекса) рассматривается как состояние равновесия, которое возникает в результате баланса между ассоциацией и диссоциацией. Константа диссоциации является важной термодинамической характеристикой и выражает сродство соединений друг с другом.

Существуют разнообразные методы ЯМР спектроскопии высокого разрешения для определения константы диссоциации комплексов, которые в большей степени находят свое приложение в исследованиях белок – лигандных взаимодействиях. Но следует отметить, что похожие экспериментальные подходы и методы анализа так же используются в исследованиях более общих межмолекулярных взаимодействий (помимо белков) .

В случае простой реакции образования межмолекулярного комплекса,

$A+B \leftrightarrow C$ константа диссоциации будет определяться следующим образом

$$K_d = \frac{[H][G]}{[HG]} \quad (1)$$

Где $[H]$ - концентрация молекулы - хозяина в растворе, $[G]$ - концентрация молекулы – гостя, - $[HG]$ концентрация образованного комплекса.

Для исследований межмолекулярных комплексов, формирующихся по принципу «гость - хозяин» обычно используют методы ЯМР - экспериментов, основанных на титровании лиганда или молекулы – хозяина в растворе. При обработке спектров наблюдают за изменением ширины линии или химического сдвига сигнала в зависимости от концентрации. Однако следует учесть, что при титровании лиганда в растворе концентрация не должна сильно превышать концентрацию хозяина, поскольку в таком

случае комплексообразование будет иметь слабую силу (если конечно этот случай не интересен).

Существуют специальные линейно – графические методы, широко применяемые в химии гость-хозяин: метод Скотта , Скетчерда и Бенези – Хильдебранда. Графики зависимостей для каждого будут выглядеть следующим образом соответственно:

$$\frac{[G]_0}{\Delta\delta_{obs}} = \frac{[G]_0}{\Delta\delta_{max}} + \frac{K_d}{\Delta\delta_{max}} \quad (2)$$

$$\frac{\Delta\delta_{obs}}{[G]_0} = \frac{\Delta\delta_{obs}}{K_d} + \frac{\Delta\delta_{max}}{K_d} \quad (3)$$

$$\frac{1}{\Delta\delta} = \frac{K_d}{(\Delta\delta_{max}[H]_0)} + \frac{1}{\Delta\delta_{max}} \quad (4)$$

Где $\Delta\delta = (\Delta\delta_H - \Delta\delta_{obs})$ -разница между химическими сдвигами сигнала пиллар[5]арена 1 в свободном состоянии и в комплексе с лигандом;

$$\Delta\delta_{max} = (\Delta\delta_H - \Delta\delta_{HG}).$$

На зависимости Скетчерда угол наклона линии будет обратной отрицательной величиной относительно константы диссоциации и химический сдвиг сигнала будет соответствовать пересечению линии с осью абсцисс. Этот метод имеет явное преимущество перед остальными: K_d получается по наклону кривой независимо от каких-либо экстраполяций. График Бенези – Хильдебранда отображает обратную зависимость химического сдвига наблюдаемого сигнала от обратной концентрации лиганда. Угол наклона прямой дает значение $\frac{K_d}{\Delta\delta_{max}}$, а точка пересечения графика с осью $y - \frac{1}{\Delta\delta_{max}}$. Этот метод имеет преимущество в том, что не происходит смещения зависимой и независимой переменной (наблюдаемый химический сдвиг сигнала остается отличным от концентрации лиганда в растворе).

2. ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пилларарены

Макроциклические соединения выступают в качестве основных игроков в области супрамолекулярной химии, поскольку они образуют организованные супрамолекулярные сборки путем кавитизирующих зависимых взаимодействий хозяин–гость. Таким образом, развитие области супрамолекулярной химии было подтолкнуто открытием четырех ключевых макроциклов: циклодекстринов, краун-эфиров, каликс-аренов и тыквенных урилов. В 2008 году мы ввели новый класс макроциклов: ‘Pillar[n]arenes’. Благодаря своему новому сечению свойств и большому потенциалу, Pillar[n]arenes становятся доминирующими в области макроциклической химии и открывают новую супрамолекулярную химию, которая не может быть достигнута другими четырьмя ключевыми игроками. Поле называлось ‘pillar[n]arene chemistry’ была основана в 2008 году, и вначале там была небольшая горстка игроков. К счастью, многие химики присоединились к области химии pillar[n]arene с 2012 года, и теперь химия pillar[n]arene привлекает внимание многих ученых.

Одной из важных целей нашей работы является обеспечение не только фундаментальных свойств pillar[n]arene, но и их применения для супрамолекулярных материалов. Мы сначала обсудили исторические предпосылки макроциклических соединений, главным образом четырех ключевых макроциклических соединений. Мы обсуждаем преимущества этих макроциклических соединений и каковы желательные свойства макроциклических соединений, чтобы доминировать в области супрамолекулярной химии. Обзор макроциклических соединений, связанных с pillar[n]arene, включая их новые фантастические макроциклы asar[n]arenes. Свойства пиллар[5]аренов образовывать комплексы гость – хозяин.

Макроциклические соединения, такие как циклодекстрины, каликс[n]арены, кукурбит-[n]урилы, синие ящики и краун-эффиры, играют важную роль в супрамолекулярной химии, поскольку они имеют четко определенную полость с размером по шкале ангстрема. Они могут захватывать гостевые молекулы различными физическими взаимодействиями в зависимости от размеров их полостей, химического строения составных частей и функциональных групп. Например, компакт-диски, которые были исследуются с начала 1900-х годов и широко используются, состоят из водорастворимых глюкопиранозных звеньев. Поэтому они растворимы в водных средах и могут принимать гидрофобных гостей в водных средах. Краун-эффиры, состоящие из фрагментов окиси этилена, образуют комплексы хозяин–гость не только с ионами металлов по мульти координационным связям, но и с органическими солями аммония по множественным водородным связям NH–O. Синие коробки, которые были введены Стодартом и его коллегами, содержат фрагменты. Компоненты фрагментов в синих ящиках являются электронно-бедными катионные молекулы, поэтому их полости также являются бедным электронами пространством. Таким образом, богатые электронами молекулы, такие как диалкоксибензолы, нафталины и производные тетратиафульвалена, являются хорошими гостевыми молекулами для синих ящиков. Пиллар[n]аренес. Структуры и электростатические эффекты являются очень важными факторами для их способности молекулярного распознавания, поэтому мы сначала обсудим их структуры и профили электронного потенциала. Во-вторых, их способность комплексообразования хозяин-гость в органических и водных средах. Наконец, обсуждаются свойства «хозяина–гостя» более крупных гомологов pillar[n]arene.

Рентгенокристаллическая структура и электронный потенциал

Профили пиллар[n]аренов Na (рисунок – б) показаны химические и рентгеновские кристаллические структуры и рассчитанные профили

электростатического потенциала пиллар-аренов и связанного с ними макроцикла каликсаарена. Внутренние поверхности колонны- и колонны ареновых полостей отрицательны, поскольку алкокси-группы на ободках являются электронодонорными фрагментами. По сравнению с открытой структурой каликса[5]арена их столбчатые структуры способствуют увеличению плотности р-электронов в их полости. Поэтому арены пиллар[5]- и пиллар предпочитают размещать в своих полостях бедные электронами молекулы, такие как катионные молекулы и молекулы, содержащие электроноотводящие группы.

Гост-хозяин свойства Pillar[5]arenes. Пиллар[5]арен производных, а также «хозяин-гость» образовывать комплексы с линейной углеводов и моноароматических молекул. Пиллар[5]арены имеют в общей сложности заместителей на обоих своих ободах. Тип заместителей способствует растворимость столбовых[5]аренов. Пиллар[5]арена с фенольными фрагментами растворим в полярных растворителях, таких как ТГФ, ацетон, ацетонитрил, метанол, ДМФ и ДМСО, кроме воды, и не растворим в неполярных растворителях, таких как хлороформ, гексан и толуол, поскольку фенольная часть является полярной функциональной группой. Поэтому ацетон и метанол в основном используются в качестве сред комплексообразования для. Гидрохиноновые единицы, состоящие из H5., являются электронодонорными фрагментами; поэтому, H5 образует комплексы хозяин-гость с электронно-принимаящими молекулами, такими как катионы виологена, пиридиния и имидазолия. Комплексообразование впервые было исследовано методом ^1H ЯМР. При смешивании H5 с солью виологена или солью пиридиния наблюдались сдвиги поля вверх в протонных сигналах от фрагментов виологена или пиридиния. В отличие от этого, протонные сигналы от H5.1 показали смещение поля вниз. Эти результаты указывают на то, что бедные электронами молекулы и были включены в богатую электронами полость H5.1. Комплексообразование также контролировалось с помощью измерений флуоресценции.

флуоресценция спектры H5. при добавлении соли виологена G5.. H5. показал излучение при 330 нм после возбуждения при 280 нм. Эмиссия, полученная из гидрохиноновых единиц H5. Добавление виологена G5. индуцировало гашение флуоресценции. Константа ассоциации виологена G5. с H5, определенная методом гашения флуоресценции, была в 10 раз выше, чем у пиридиния G5 с H5. потому что соли виологена проявляют более сильные электроноакцепторные способности, чем соли пиридиния. Li et al. исследованы комплексы хозяин–гость солей виологена и пиридиния с H5. методом УФ-визирования . Оба раствора солей H5. и виологена в ДМСО были бесцветными, поэтому не проявляли поглощения более 400 нм. Раствор изменился с бесцветного на красный при добавлении этих солей viologen к H5. УФ-вис-спектры смесей показали новую полосу при длине волны около 450 нм. Полоса была назначена в качестве полосы переноса заряда, что указывает на комплексообразование эти соли viologen с H5. Однако смесь соли viologen с бензильными фрагментами (G5.6) и H5. не обеспечивала значительного переноса заряда (СТ) полоса. Возможная причина этого заключается в том, что бензильные фрагменты слишком громоздки, чтобы проскользнуть через полость пилларарена . Смеси гостей дипиридиния не давали значительных полос КТ. Это объясняется тем, что соли пиридиния являются более слабыми акцепторами электронов, чем соли виологена. Способность комплексообразования хозяин–гость между производными бис(пиридиния) G5.7–G5.13 и H5.1 исследовали с помощью UV-vis и ¹H ЯМР титрование. G5.9, содержащий линкер C4, образовал наиболее стабильные комплексы с H5.1 среди всех производных имеют разную длину цепи, поскольку длина линкера C4 хорошо вписывается в полость H5.1. Введение метила не влияет на константу ассоциации по сравнению с константой, полученной с незамещенным соединением, но замещение пиридила на водород увеличил константу ассоциации в 1,6 раза за счет введения р-стэкинга между пиридилом G5.13 и бензольной частью H5.1. Ионные жидкости также входят в полость H5.1 (рисунки 5, 6).

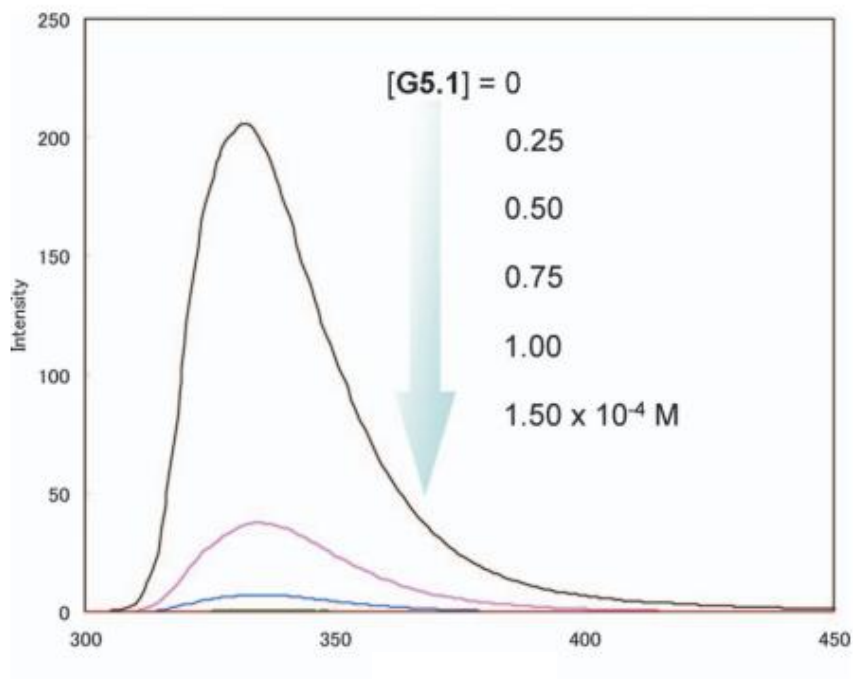


Рисунок 5 – Спектры излучения (возбужденного при 279 нм) H5.1 (1.00104 М) при добавлении G5.1 при 25 1С

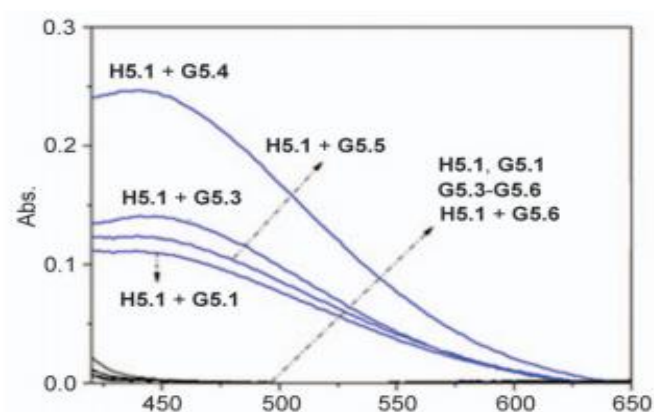


Рисунок 6 – УФ-визионные спектры G5.1, G5.3–G5.6 (1,9 мм–2,0 мм) в присутствии H5.1 (4,0 мм) в ДМСО при 1С

Типичные ионные жидкости 1-гексил-3-метилимидазолийев с Br (G5.14) и BF₄ анионы (G5.15) образовывали комплексы хозяин–гость 1 2 с H5.1. Бис(имидазолий)дикация, связанная линкером C4 G5.16, также образовывала комплексы 1 1 с H5.1 в полярных растворителях Резьба/процесс снятия резьбы можно обратимо контролировать при добавлении кислоты и база к комплексу H5.1*G5.16. При добавлении n-Bu₃N происходило

депротонирование гостя. Это послужило спусковым крючком для распутывания гостевой молекулы. Добавление CF₃COOH затем вызвало повторное протонирование гостя, что затем привело к образованию исходного комплекса «хозяин-гость».

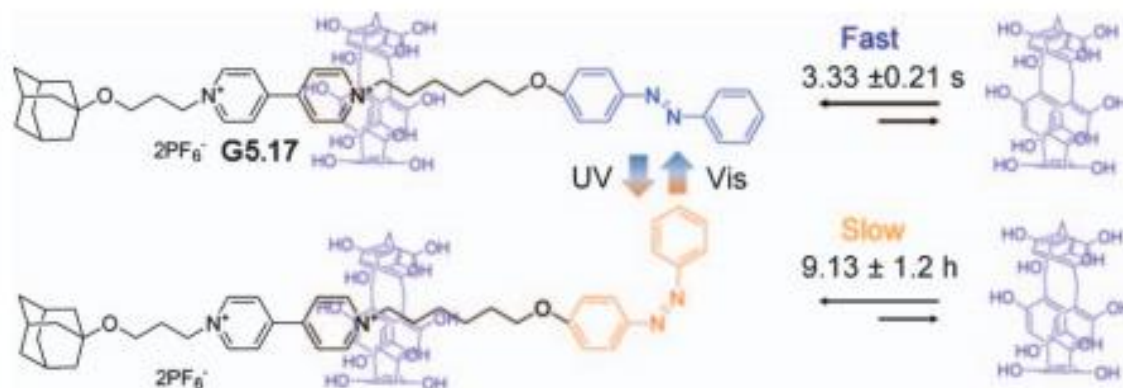


Рисунок 7 – Преобразование фотопереключения между секундной и часовой шкалами времени: нанизывание Н5.1 на азобензольный конец производного виологена (G5.17)

Мы сообщили о фотореактивном поведении шаттла комплекса между осью виологена с азобензольным концом (G5.17 и Н5.1). Когда азобензольный конец находился в транс-форме, процесс нарезания резьбы был очень быстрым. Период полураспада ($t_{1/2}$), оцененный методом двумерной (2D) обменной спектроскопии (EXSY) ЯМР, составил 3,33 0,21 с. Напротив, резьба конца азобензола в цис-форме, фотоизомеризация которой индуцировалась ультрафиолетовым излучением, была медленной. Период полураспада, определяемый зависимостью от времени 1 Изменение ЯМР Н, составило 9,13 1,2 ч. Фотоизомеризация из транс-в цис-формы увеличивала свободную энергию активации (22,8 0,24 кДж моль⁻¹), что индуцировало трансформацию шкалы времени резьбы конца азобензола с секунд до часов.

В результате анализа одиночных рентгеновских кристаллов Н5.1 образовал внутри - и межмолекулярные водородные связи, что привело к образованию 1D внешних каналов диаметром 7,10 Å, щелевых каналов размером 5,14 на 9,14 Å и внутренней полости размером 6,76 Å.

Множественные водородные связи стабилизировали надмолекулярную структуру даже после удаления захваченных растворителей нагреванием под пониженным давлением. Супра молекулярная сборка активированного H5.1 поглощала CO₂, но не вмещала CH₄ и N₂, что указывает на то, что активированный H5.1 может избирательно захватывать CO₂. Активированные пористые кристаллы H5.1 показали замечательную селективность CO₂ по отношению к CH₄ (375 1) и N₂ (339 1).

Комплексообразование хозяин–гость между пер-алкилированным пиллар[5]ареном и катионными гостями было впервые исследовано Хуангом и его коллегами. Константа ассоциации комплекса хозяин–гость между пербутилированным пиллар[5]ареном ((H5.5) и растворимый в хлороформе октатриметиламмоний гексафторфосфат (G5.18), определяемый по формуле Титрование 1H ЯМР составило (4,1 0,4)10³ M⁻¹ в Стехиометрия 1. Мы исследовали комплексообразование «хозяин–гость» G5 со столбчатыми аренами[5] с разными заместителями.

Увеличение стерической помехи вокруг ободков является неблагоприятным условием для формирования комплексов хозяин–гость. Основной движущей силой комплексообразования были катионные/р- взаимодействия между катионной частью аммония G5.18 и бензольными частями пер-алкилированного столба[5]аренов. Хуан и его коллеги также исследовали свойства хозяина–гостя вторичной соли аммония-гексафторфосфата n-октилметиламмония (G5.19) с пер-алкилированными столбчатыми аренами.18 Значения K комплексов G5.19 с декаметаном и декапентаном (H5.6), определенные по формуле Титровки 1Н ЯМР, все были в окрестности 103 M1. Взаимодействия СН/Н и СН/р были основными движущими силами формирования комплексов хозяин–гость. Комплексообразование может быть отключено добавлением хлоридного аниона. Ионное спаривание между вторичным катионом аммония и анионом PF6 недостаточно сильно, чтобы предотвратить комплексообразование, но спаривание между вторичным катионом аммония и хлоридным анионом слишком сильно, чтобы образовать комплекс. Когда в качестве гостя были выбраны катионные молекулы, тип противоионов оказывал большое влияние на комплексообразование. Ли и его коллеги исследовали влияние встречного аниона на способность вторичного катиона аммония образовывать комплексы хозяин–гость с пер-этилированным пиллар[5]ареном. Значение K комплекса между вторичным катионом аммония с гексафторфосфатным анионом и H5.3 было определено как 61 8 M1. Слабо координирующий анион БАРФА давал свободный ‘голый’ вторичный катион аммония, поэтому свободный вторичный катион аммония был очень сильно включен в полость пиллар[5]арена. Катионы пиридиния также являются хорошими гостями для пиллар[5]аренов образуются более стабильные комплексы «хозяин–гость» с пер-этилированным пиллар[5]ареном H5.3 (ca. 104 M1),21,22, что примерно в 10 раз больше , чем с бромистым анионом .Это происходит потому, что ионное спаривание

между катионом пиридиния и анионом бромида сильнее, чем между катионом пиридиния и анионом PF₆. Стабильное комплексообразование хозяин–гость может быть использовано для синтеза механически сцепленных молекулы и построение супрамолекулярных полимеров. Pillar[5]arene может образовывать комплекс хозяин–гость с ионной жидкостью, состоящей из катиона имидазолия и аниона йодида (G5.26). Значение K комплекса между ионной жидкостью и пропилированным pillar[5]arene (H5.4) в хлороформе было (1.04 0.15) M⁻¹. Растворимость G5.26 в хлороформе был низким, поэтому смесь G5.26 и хлороформа показала разделение фаз. Однако, когда H5.4 был добавлен в смесь, несмешивающаяся фаза, превратилась в однородный раствор из-за комплексообразования «хозяин–гость». При нагревании раствор превращался в мутный раствор, а при охлаждении снова становился прозрачным и прозрачным. Таким образом, комплекс хозяин–гость показал более низкую критическую температуру раствора (LCST) в хлороформе. Комплексообразование хозяин–гость может быть ослаблено при высокой температуре. Разборка комплексов «хозяин–гость» при высокой температуре является причиной того, что комплекс показал LCST в хлороформе.

Включение катионных молекул хозяевами в органические растворители наблюдается также с другими молекулами хозяев, такими как краун-эфиры и каликсарены. Катион и координационные взаимодействия являются основными движущими силами в этих комплексах. Однако образование комплексов «хозяин–гость» с нейтральными гостевые молекулы в органических средах встречаются очень редко, поскольку трудно ввести физические взаимодействия между хозяином и нейтральными гостевыми молекулами

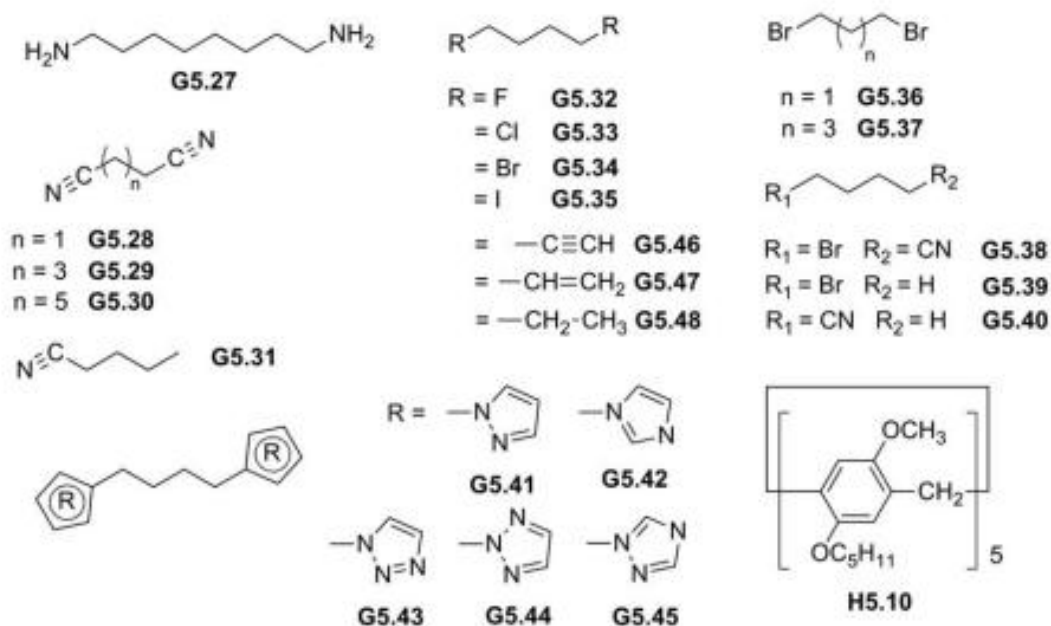


Рисунок 9 – Химические структуры нейтральных гостей для пералкилированных пиллар[5]аренов и несимметричных пиллар[5]аренов H5

Поэтому распознавание нейтральных гостей искусственными синтетическими рецепторами является сложной темой. Стодарт и его коллеги впервые исследовали способность распознавания нейтральных гостей pillar[5]arene, используя нейтральные алкандиамины в качестве гостя. Константа ассоциации комплекса пилларарена H5.2*1,8-диаминооктан в CDCl₃ определяется по формуле 1Н ЯМР титрование составило 70 10 М1. Множественные взаимодействия СН/р должны быть основной движущей силой для комплексообразования. Образование стабильных комплексов «хозяин–гость» между нейтральными гостями и алкилзамещенными пиллар[5]аренами было исследовано Ли и его коллегами. Способность нейтральных динитрилов образовывать стабильные комплексы хозяин–гость с пералкилированными пиллар[5]аренами зависела от длины алкильной цепи между двумя цианогруппами.³¹ 1,4-дицианобутан, обладающий четырьмя метиленовыми звеньями в своем линкере, является наиболее подходящим дицианоалканом для образования алкильных комплексов. стабильные хост–гостевые комплексы с колонными пиллараренами. Напротив, в случае

динитрилов с длинными цепями и моонитрилов константы связывания явно снижались. Длина алкильной цепи на ободках пиллар[5]арена также влияла на способность «хозяина–гостя». Короткие заместители ТВ-метил- и ТВ-этил. Пиллар[5]аренов образует более стабильный «хозяин–гость» комплексы с чем давно заменен ТВ-бутил- и ТВ-октил- Пиллар[5]аренов. Это можно объяснить различие диполь–дипольных взаимодействий между алкокси-фрагментами в столбчатых[5]аренах циано-фрагментами в дицианобутане. Связь С–О короткие заместители, метокси и этокси, имеют больший дипольный момент, чем длинные заместители, бутилокси и октилокси, и поэтому придают более сильные диполь–дипольные силы цианогруппам. Комплексообразование нейтральных 1,4-дигалоалканов с пер-алкилированными пиллар[5]аренами также было исследовано Ли и его коллегами.³² Как и в случае с динитрилами, подходящей длиной цепи для комплексообразования был линкер С4. Константы ассоциации увеличились в порядке ФоКлоБроЯ, что указывает на то, что доминирующая движущая сила комплексообразования может быть объяснена дисперсионная сила зависит от движения электронов с образованием временных диполей. Это объяснение согласуется с «хозяин–гость» комплексообразование 1,4-dibromobutane (Г5.34) с Пиллар[5]арен с различными длинами цепи. Н5.2 дал наименьшее значение k среди ТВ-этил- (Н5.3), ТВ-бутил- (Н5.5) и в-октил- (Н5.7) Пиллар[5]аренов. Это связано с тем, что существует больше дисперсионных взаимодействий длинных алкилзамещенных Пиллар[5]аренов с 1,4-дибромбутаном, чем для коротких метилзамещенных Пиллар[5]аренов.

Таким образом, это противоположный результат, наблюдаемый для комплексообразования между динитрилами и пер-алкилированными пиллар[5]аренами. Основываясь на этих результатах, Ли и его коллеги сообщили о региоселективном комплексообразовании несимметричного гостевого 5-бромовалеронитрила несимметричным пиллар[5]арена, имеющим различные метильные и пентильные ободки. Значение K для G5 с

несимметричным пиллар[5]арене H5 составляло, что в 4,9 и 5,3 раза выше, чем у симметричных пер-метилированных и пер-пентилированных pillar[5]arenes. Селективная система связывания является основной причиной региоселективного комплексообразования. Метильный обод столба[5]арена имеет предпочтение CN-стороне гостя по сравнению с Br-стороной, в то время как пентильный обод пиллар[5]арена имеет предпочтение Br-стороне гостя по сравнению с CN-стороной. Рентгенокристаллическая структура комплекса также поддерживает региоселективное комплексообразование.

Стабильное комплексообразование «хозяин–гость» между пер-алкилированными пиллар[5]аренами и дигетероциклически замещенными алкановыми гостями также было исследовано Li и коллеги. Как было отмечено для динитрилов и дигало-алканов, линкер C4 является наилучшей длиной линкера для дигетероциклически замещенных алканов. 1,4-Дигетероциклически замещенные бутиленовые молекулы, имеющие различное число и положение атомов азота, проявляли различные константы ассоциации. Значения K гостей с внешними атомами азота для пер-алкилированных пиллар[5]аренов значительно выше, чем для гостей без внешних атомов азота. Поэтому одной из доминирующих движущих сил для комплексообразования-это взаимодействие водородных связей CH–N между алкилами.

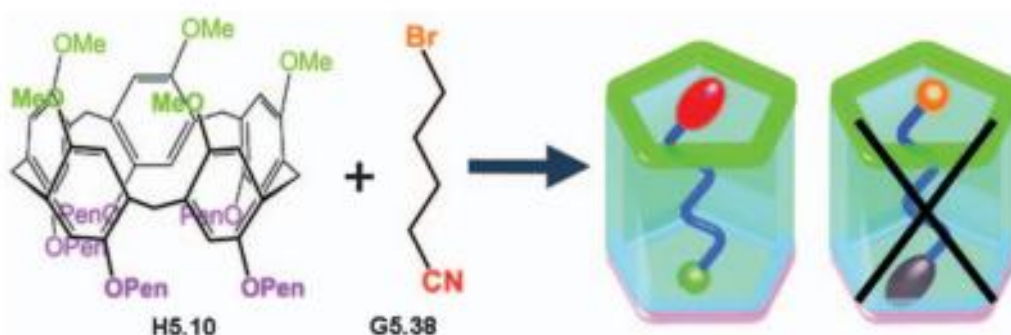


Рисунок 10 – Региоселективное формирование комплекса «хозяин–гость» между несимметричным пиллар[5]арены H5 и несимметричным нейтральным гостем G5.38

фрагменты колеса на ободах и внешние атомы азота гетероциклов. Взаимодействие водородной связи CН–N может быть объяснено комплексообразованием между дигетероциклическим бутиленовым гостем и пиллараренами с различными алкильными заместителями. Значение K для гостя G5.45 с пер-бутилированным пиллар[5]arene H5.5 в 6,1 раза выше, чем с пер-метиловым пиллар[5]arene H5.2. Это связано с тем, что существует больше CН–N взаимодействий между бутильными группами пиллар[5]арена H5.5 и G5.45, чем между метильными группами H5.2 и G5.45. Среди этих гетероциклических групп триазольные фрагменты могут быть получены простой реакцией CuAAC. Поэтому они являются полезными станциями для построения различных пиллар[5]надмолекулярных сборок на основе аренов. Способность углеводородных гостей образовывать комплексы хозяин–гость с пералкилированными столбчатыми аренами[5]была исследована Ли и нашими группами. Они исследовали комплексообразовательное поведение насыщенных и ненасыщенных углеводородов, то есть n-октан, 1,7-октадиен и 1,7-октадиин, по пер-этилированному пиллар[5]арену H5.3. Связывающая способность этих гостей по пер-этилированному пиллар[5]арену возрастает в следующем порядке: 1,7-октадиене41,7-октадиине4n-октан. Электрон-отрицательность концевых атомов углерода в этих гостях вызывала увеличение кислотности метиленовых протонов, что делало их лучшими донорами водородной связи. Таким образом, доминирующими движущими силами в этих комплексах являются взаимодействия CН/O и CН/p. Наши группы сообщили о четкой селективности формы пиллар[5]арена для алканов. Линейные алканы, в том числе n-гексан, образовывали комплексообразование хозяин–гость с пер-метиловым пиллар[5]ареном H5.2, хотя мы не смогли определить значение K для комплекса из-за низкой стабильности комплекса хозяин–гость. Напротив, громоздкий циклогексан и разветвленный 2 - и 3-метилгексан практически не взаимодействовали с пер-метиловым пиллар[5]ареном H5.2.

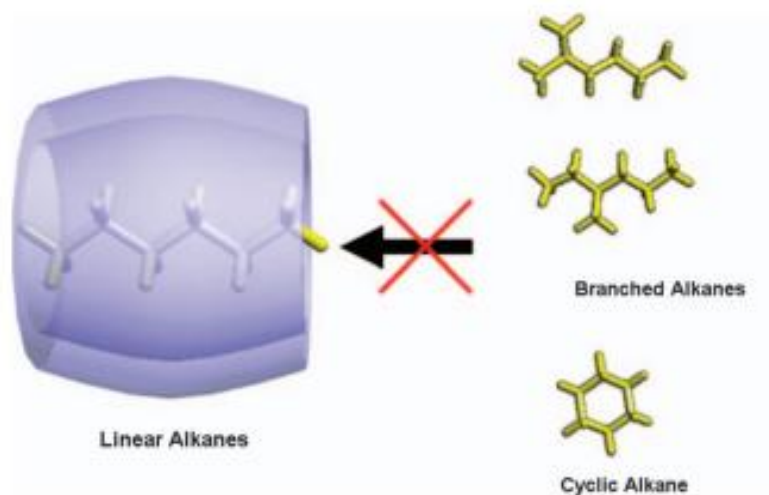


Рисунок 11 – Селективное комплексообразование хозяин-гость в форме алкана

Высокая селективность по форме алканов не наблюдается в других молекулах-хозяевах, поэтому она является одной из интересных особенностей хозяев-гостей пиллар[5]аренами.

Введение водорастворимых заместителей, таких как анионные, катионные и неионные фрагменты, является полезным способом получения водорастворимых Pillar[5]arenes. Первым водорастворимым столбom[5]арена, синтезированным нашей группой, был пиллар[5]арена с карбоксилатными фрагментами H5.11 H5.11 размещены с паракват с высоким ассоциации постоянной, который Калифорния. 70 раз выше, чем соответствующие ассоциации постоянной комплекса между ТВ-гидроксилированных Пиллар[5]арен H5.1 и паракват Г5.1 в метаноле . В водных средах гидрофобно-гидрофильное взаимодействие синергетически стабилизирует комплексообразование «хозяин-гость» наряду с электростатическими взаимодействиями и взаимодействиями переноса заряда. Затем многие группы исследовали комплексообразование хозяин-гость в водных средах с использованием H5.11. Ли и его коллеги провели скрининг взаимодействия хозяина и гостя H5.11 с серией катионных 1,4-бис(пиридилий)бутановых гостей 1,4- Производные бис(пиридиния)бутана, за исключением

громоздкого 2,6-диметилзамещенного гостя образовывали очень стабильные комплексы «хозяин–гость» образовал внешний комплекс с H5.11, причем константа ассоциации комплекса была снижена более чем в 100 раз по сравнению с другими 1,4-бис(пиридилий)бутановыми гостями. Эти результаты указывают на то, что инкапсуляция гостевой части необходима для стабилизации образования комплекса «хозяин–гость» Ли и его коллеги также исследовали взаимодействие хозяина и гостя H5.11 с основных аминокислот. 38 H5.

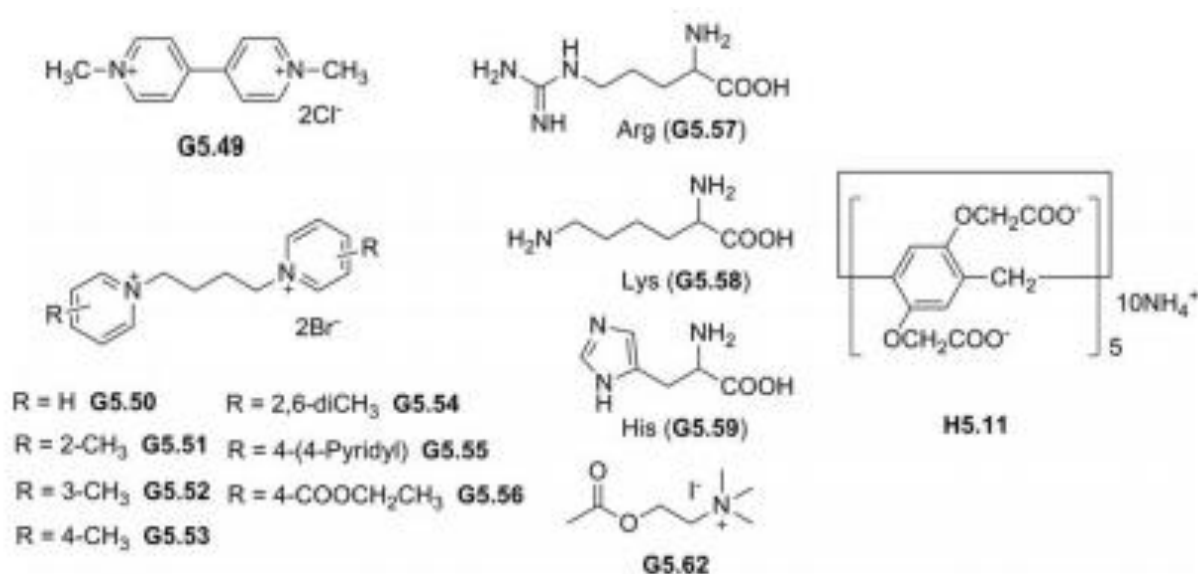


Рисунок 12 – Химические структуры водорастворимого анионного пиллар[5]арена H5.11 и гостей для H5.11.

Электростатическое взаимодействие между катионными боковыми цепями этих аминокислот и карбоксилатными анионами на ободках H5.11 приводит к молекулярно-селективному связыванию этих аминокислот. Cohen et al. сообщалось об инкапсуляции ксенона в полость H5.11 и обнаружении гидрофобного гостя в полости H5.11 с помощью ЯМР ¹²⁹Xe. Ксенон гидрофобен, поэтому его растворимость в воде плохая. Однако газ ксенон барботировали в водном растворе H5.11. Пик от ксенон наблюдался с помощью ЯМР ¹²⁹Xe, что указывало на то, что ксенон растворялся в водных средах путем инкапсуляции в полость H5.11. Химический сдвиг ЯМР

ксенона очень чувствителен к местной среде. Химический сдвиг атома ксенона показал сдвиг поля вниз при добавлении гидрофобного гостевого н-гексана, что указывает на включение н-гексана в полость столба[5]арена. Сюэ и его коллеги сообщили о включении флуоресцентного соединения, 10-метилакридиния йодида (G5.60), в полость H5.11 в водной среде. При добавлении H5.11 в водный раствор G5.60 флуоресценция гасилась, что свидетельствовало о формировании комплекса хозяин–гость. Гашение флуоресценции вызвано фотоиндуцированным переносом электронов из анионных карбоксилатных фрагментов H5.11 в возбужденное состояние G5.60. Константа ассоциации, определяемая 1Н ЯМР-титрование, было $K \frac{1}{4}$ (1.28 0.42)10² M⁻¹ (run 74). Когда паракват (G5.61) добавляли к нефлуоресцентному комплексу H5.11*G5.60 в воде, интенсивность флуоресценции увеличилась.

Значение K комплекса между H5.11 и G5.61 измеряется на Титрование 1Н ЯМР, что составляет около в 1000 раз выше, чем у комплекса между H5.11 и G5.60. Таким образом, изменение флуоресценции ‘включения’ было вызвано потерей G5.60 из полости H5.11 при добавлении G5.61. формировании комплекса хозяин-гость H5.11 с ацетилхолином который является одним из нейромедиаторов в вегетативной нервной системе. Значение K комплекса, определенное по измерениям ИТК, составило M¹. Связывающее сродство комплекса «хозяин–гость» получено из множественных кооперативных электростатических взаимодействий между карбоксилатными анионными группами на ободках H5.11 и катионной триметиламмониевой частью G5.62, а также гидрофобных взаимодействий между алкильной цепью G5.62 и полостью пиллар[5]арена. Введение катионных фрагментов в пиллар[5]ареновые ободки также облегчает водорастворимые пиллар[5]арены. Хуан и его коллеги синтезировали катионный водорастворимый пиллар[5]арена (H5.12) путем введения триметиламмониевых групп на обоих ободах. Благодаря наличию 10 катионных фрагментов на ободках H5.12 может образовывать стабильный

комплекс хозяин–гость с анионными молекулами. 1-Октансульфонат (G5.63) был включен в полость H5.12. Константа ассоциации комплекса, определяемая по формуле Титрование 1Н ЯМР, составило $(1,33 \cdot 0,94)^{104} \text{ M}^{-1}$ для Стехиометрия 1 : 1. Связывание нейтральных гостей катионным пиллар[5]арене H5.12 также было исследовано Хуангом и его коллегами. Более высокая гидрофобность гостя приводит к более высокому сродству к хозяину. H5.12 может связывать спирты, такие как пропанол (G5.64), н-пентанол (G5.65) и нбутанол (G5.66), с константами ассоциации от 20 до 100 M^{-1} , но не может связывать спирты с короткими алкильными фрагментами, такими как метанол и этанол. трет-бутанол и изопропанол не образовывали комплексов хозяин–гость с H5.12 из-за стерической помехи. Монозамещенные производные бензола также образуют слабые комплексы хозяин-гость с H5.12 в водных средах ($K \approx 20\text{-}400 \text{ M}^{-1}$).

Водорастворимый пиллар[5]арена с 10 аминными фрагментами H5.13 был синтезирован Хоу и соавторами H5.13 образовал комплексы «хозяин–гость» с линейными диацидами в водных средах.

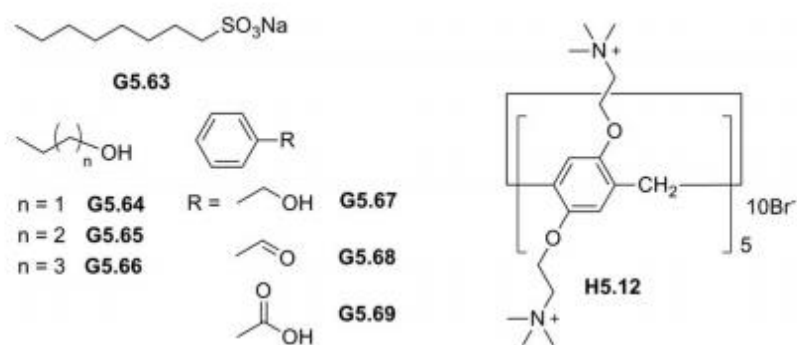


Рисунок 13 – Химические структуры водорастворимого катионного пилларарена H5.12 и гостей для H5.12

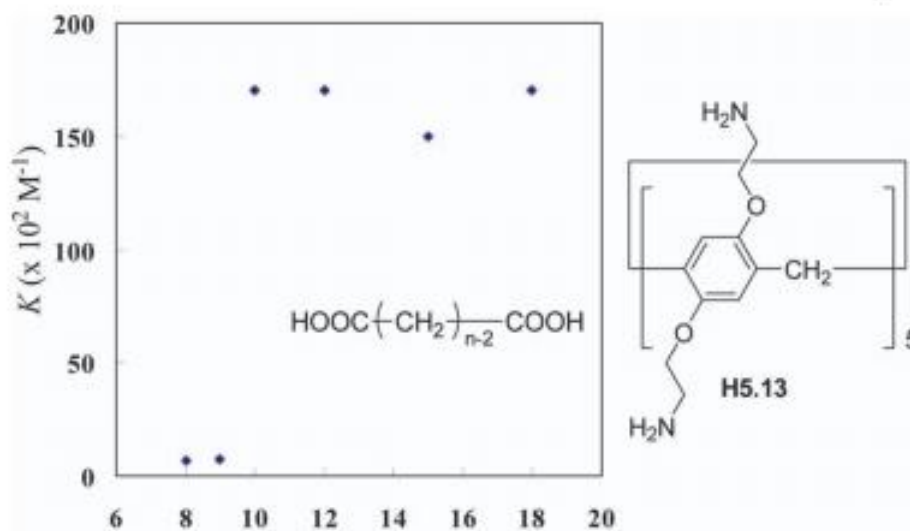


Рисунок 14 – График зависимости констант ассоциации (K) от длины цепи диацидов (n), указывающий на то, что гидрофобное взаимодействие способствовало связыванию H5.13 с диацидами. Воспроизведено из исх. 44 с разрешения Королевского химического общества

Электростатическое взаимодействие между amino-единицами H5.13 и карбоновыми кислотными единицами диацида является основной движущей силой комплексообразования. Значения K более длинных диацидов ($n \geq 10$) были больше ($K \approx 104 \text{ M}^{-1}$), чем у более коротких диацидов ($K \approx 102 \text{ M}^{-1}$). Поэтому для более длинных диацидов гидрофобно-гидрофильное взаимодействие также является важной движущей силой для стабилизации комплексообразования. Мы синтезировали столб[5]арена с неионным три(оксидом этилена)-замещенным столбом[5]арена H5.14 (рис. 5.19).⁴⁵ Добавление G5.70 в водный раствор H5.14 меняли цвет раствора с бесцветного на желтый, что указывало на образование комплекса переноса заряда. Константа ассоциации комплекса, определенная методом УФ-титрования, составила $(4,3 \cdot 10^5) \text{ M}^{-1}$ для стехиометрии 1 : 1 (прогон 84). H5.14 показал точку помутнения в 42 °C, но добавление G5.70 увеличило точку помутнения до 60 °C. Сила отталкивания электронов между включенными гостями viologen ингибирует агрегацию H5.70. Viologen образует очень стабильный комплекс хозяин-гость с CB[7] (4105 M^{-1}),

поэтому мы добавили СВ к комплексу хозяин–гость. H5.14*G5.70 комплекс показал точку помутнения при 60 1С, но добавление к комплексу СВ привело к снижению точки помутнения до 46 1С. Это явление возникает из-за диссоциации комплекса СТ между H5.14 и G5.70, а также ассоциация G5.70 и СВ. Следовательно, мы можем настроить точку помутнения с помощью гост-хозяин систем.

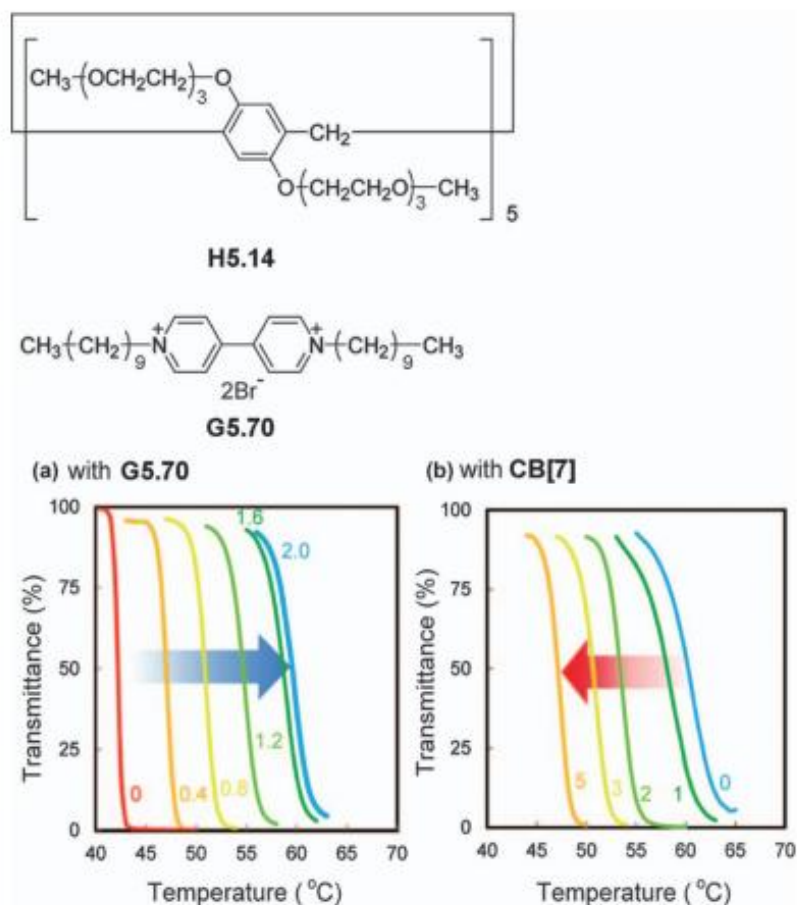


Рисунок 15 – (а) Температурная зависимость светопропускания водного раствора H5.14 (2 мм) при добавлении G5.70 (0-2 мм) и нагревании. б) Температурная зависимость светопропускания смеси H5.14 (2 мм) и G5.70 (2 мм) в водном растворе при добавлении СВ (0-5 мм) и нагревании.

Воспроизводится с разрешения ref. Copyright 2012 American Химическое общество

Функционализованные pillar[5]arene

Одной из важных характеристик химии pillar[5]arene является их универсальная функциональность. С помощью различных синтетических подходов могут быть получены позиционно-селективные моно-, ди-, тетра-, пента- и пер-функционализованные пиллар[5]арены. Модификация сайтов молекулярного распознавания на каркасах pillar[5]arene, основанная на их универсальной функциональности, полезна для повышения способности хозяина–гостя pillar[5]arenes по сравнению с простыми алкилированными столбчатыми[5]аренами. Кроме того, функционализация пиллар[5]аренов позволяет применять способность "хозяин–гость" пиллар[5]аренов в других областях химии. Мы обсуждаем свойства хозяина–гостя моно-, ди-, пента- и пер-функционализованных столбчатых аренов[5].

5.3.4.1 Хост–Гостевые свойства монофункциональных pillar[5]arene

Ионное спаривание между катионами и анионами является барьером для включения катионов в полость столба[5]арена, поскольку сильное ионное спаривание предотвращает комплексообразование. Ван и его коллеги синтезировали гетеродитопический pillar[5]arene, содержащий одну мочевины для распознавания ионных пар катионов алкиламмония и противоионов. Значения K комплексообразования H5.15 с различными катионами *n*-бутиламмония (G5.71–G5.73) составили приблизительно 103-104 M⁻¹. Между тем значения K между этими гостями и перметилированным пиллар[5]ареном без мочевины (H5.2) были очень низкими ($K \approx 10$ -102 M⁻¹). Таким образом, водородная связь между мочевиной в H5.15 и встречным анионом улучшила распознавание алкиламмониевого гостя гетеродитопическим рецептором H5.15 по сравнению с монотопическим рецептором H5.2. Значение K комплексообразования между H5.16 и производным моноамина G5.74 составило (1,52 0,075)104 M⁻¹. Перенос протона из карбоновой кислоты в H5.16 в аминную в G5.74 стабилизировал комплексообразование.

Мы исследовали распознавание алканов мономерным перметилированным pillar[5]arene H5.2 и pillar[5]arene димером H5.17, который был получен путем соединения двух монореактивных столбовых[5]аренов через линкер.⁴⁸ Определение значения K комплекса между H5.2 и н-гексаном было затруднено из-за слабого комплекса хозяин–гость. Напротив, величина K между димером H5.17 и н-гексаном определяется величиной $1H$ ЯМР титрование составило $98 \pm 12 \text{ M}^{-1}$. Димеризация полезна для усиления СН/р-взаимодействий между pillar[5]arene и алканами. синтезировали димеры pillar[5]arene для улучшения способности комплексообразования хозяин–гость по отношению к нейтральным гостям. Синтезирован столбчатый димер[5]арена, соединенный гибкой алифатической цепью H5.18.⁴⁹ Димер, связанный жестким фениленовым мостиком, показал высокую связывающую способность с бромзамещенным пиромеллитовым диимидным производным (G5.76). Значение K комплекса G5.76 с H5.17 было в 17 раз больше, чем у комплекса G5.76 с H5.17. H5.18 соединены гибкой алифатической цепью. Это происходит из-за р/р-взаимодействия между фениленовым линкером в H5.17 и пиромеллитовый диимидный фрагмент в G5.76, наряду с кооперативным связыванием между двумя пиллар[5]ареновыми фрагментами в H5.17 и алкановыми фрагментами в G5.76. Напротив, H5.18 проявлял сильную связывающую способность с линейными алканами, содержащими концы бромидной группы, что было примерно в 10 раз выше, чем у H5.17.

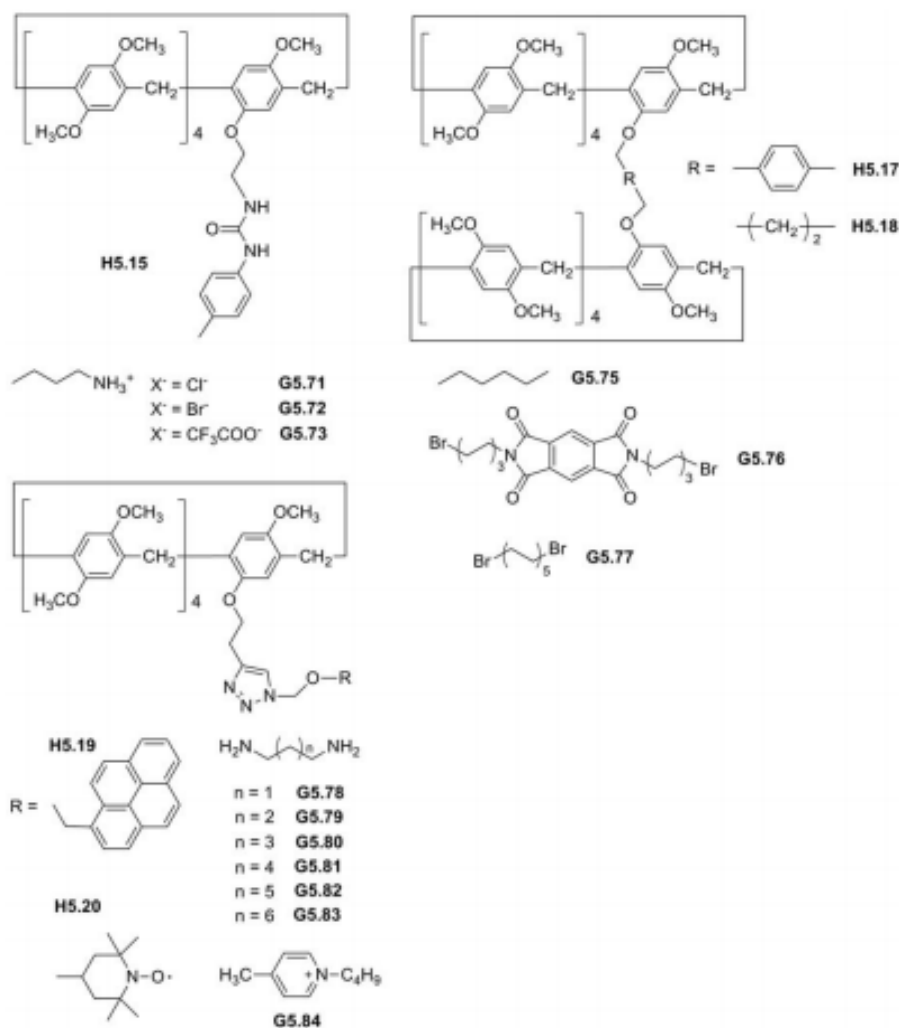


Рисунок 16 – Химические структуры монофункциональных pillar[5]arenes и гостей для монофункциональных pillar[5]arenes

Это происходит потому, что H5.18 способен изменять свою структуру, чтобы приспособить гостю короткой длины цепи. Стандарт и его коллеги синтезировали функционализированный аминопиреном столб[5]арена (H5.19) для обнаружения комплексообразования алкилдиаминов в низких концентрациях.³⁰ При добавлении алкилдиаминов в раствор H5.19 происходило гашение флуоресценции пиреновой части в H5.19, поскольку первичные амины гасят флуоресценцию пирена через фотоиндуцированную

Таблица 2 – Хост–гостевые комплексы монофункциональных pillar[5]arenes

№	хозяин	гость	растворитель	ассоциативный констант(k)	метод
15	H5.5	G5.18	CDCl ₃	$(4.1+0.4)*10^3$	ЯМР
16	H5.8	G5.18	CDCl ₃	$1.3*10^3$	ЯМР
17	H5.9	G5.18	CDCl ₃	$8.3*10^2$	ЯМР
17	H5.2	G5.19	CDCl ₃	$1.09+(-)0.41*10^3$	ЯМР
18	H5.6	G5.19	CDCl ₃	$2.40+(-)0.20*10^3$	ЯМР
19	H5.3	G5.20	CDCl ₃	$6.1+(-)0.8*10^3$	ЯМР
20	H5.3	G5.21	CDCl ₃	$3.4+(-)0.4*10^4$	ЯМР
21	H5.2	G5.22	CDCl ₃	$1.35+(-)0.075*10^3$	ЯМР
22	H5.3	G5.23	CDCl ₃	$2.7+(-)0.4*10^4$	ЯМР
23	H5.3	G5.24	CDCl ₃	$7.6+(-)1.1*10^4$	ЯМР
24	H5.3	G5.25	CDCl ₃	$1.01+(-)0.21*10^4$	ЯМР
25	H5.3	G5.26	CDCl ₃	$1.04+(-)0.15*10^3$	ЯМР

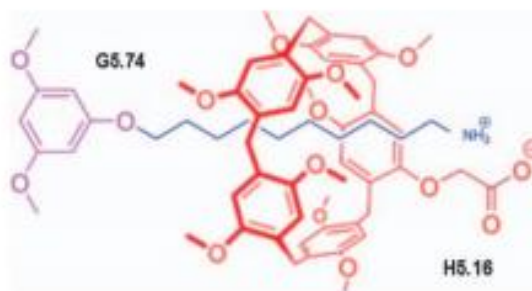


Рисунок 17 – Комплекс образование хозяин–гость с использованием ионных взаимодействий между монокарбоксилатом H5.16 и моно-аминным гостем G5.74

Значения К для ряда алкандиаминов, содержащих линкер С3–С8 (G5.78-G5.83), определенные методом гашения флуоресценции, находились в окрестности М1. Способ детектирования комплексообразования с помощью электронного парамагнитного Резонансная спектроскопия (ЭПР) была исследована Мецциной, Лукарини и их коллегами.⁵⁰ Они синтезировали новый столб[5]арена с парамагнитным 2,2,6,6-тетраметилпиперидиновая N-оксидная часть образовал комплекс «хозяин–гость» с гексафторфосфатом 4-метил-N-бутилпиридиния. Значение К комплекса, определяемое Титрование 1Н ЯМР составило 2572 М1. Спектр ЭПР показал сигналы от сверхтонкого расщепления 14N. К сожалению, четких изменений сигнала при добавлении

не наблюдалось. Это указывает на то, что микроокружение радикальной части в H5.20 не изменилось с G5.84, поскольку радикальная часть расположена вне места распознавания полости пиллар[5]арены.

2.2 Комплекс гость-Хозяин

Согласно терминологии супрамолекулярной химии, компоненты супрамолекулярных ассоциатов принято называть рецептор (ρ) и *субстрат* (σ), где субстрат – меньший по размеру компонент, вступающий в связь. Термины соединение включения, клатрат и соединение (комплекс) типа «гость–хозяин» характеризуют соединения, существующие в твёрдом состоянии и относящиеся к твёрдым супрамолекулярным ансамблям.

2.3 Комплексы Хозяин-Гость карбоксилированных пиллар[n]аренов с лекарственными средствами

Пиллар[n]арены -это новое семейство нанокапсул, которые нашли применение в ряде областей, но из-за их плохой растворимости в воде их биомедицинское применение ограничено. Недавно был разработан метод синтеза водорастворимых пиллар[n]аренов. В этом исследовании карбоксилированные пиллар[n]арены (WP[n], n = 6 или 7) были изучены на предмет их способности образовывать комплексы хозяин-гость с соединениями, имеющими отношение к доставке лекарств и биодиагностике. Оба пиллар[n]арена образуют комплексы хозяин-гость с мемантином, хлоргексидина гидрохлоридом и профлавином по ^1H ядерный магнитный резонанс и моделирование. Связывание стабилизируется гидрофобными эффектами внутри полостей, а также водородными связями и электростатическими взаимодействиями на порталах. Инкапсуляция в WP[6] приводит к полному и эффективному гашению флуоресценции профлавина,

приводящее к возникновению «включенного» и «выключенного» состояний, имеющих потенциал в биодиагностике.

Нанокapsулы-это короткие полимеры, которые близки к образованию кольцевых или бочкообразных 3-мерных структур, которые полезны в химии хозяин-гость и имеют ряд важных применений.

Они особенно полезны в медицине и биодиагностике, где они, как было показано, улучшают химическую и физическую стабильность лекарств, а также растворимость, растворение и эффективность лекарств. Было также показано, что они действуют как антидоты, работают как химические экстракторы, индуцируют сдвиги рКа кислотных и основных функциональных групп лекарств, маскируют вкус лекарств, снижают токсичность лекарств и даже обращают вспять лекарственную устойчивость.

На сегодняшний день широко изучены 3 семейства нанокapsул для их биомедицинского применения: n-циклодекстрины, кукурбит[n]урилы и каликс[n]арены, где n указывает количество субъединиц каждой нанокapsулы разного размера. n-циклодекстрины одобрены для использования в лекарственных препаратах 7 и включены в ряд фармацевтических препаратов, включая противогрибковый препарат итраконазол, антипсихотический препарат арипипразол и маропитант, который используется для борьбы с укачиванием и тошнотой у животных. Pillar[n]arenes-это новое семейство нанокapsул, о котором впервые было сообщено в 2008 году Они синтезируются из катализируемой Льюисом реакции параформальдегида и 1,4-диметоксибензола и образуют ряд нанокapsул разного размера с примерно симметричной, столбообразной формой. Полости Pillar[n]arenes способны хранить и высвободить небольшие молекулы и могут быть легко модифицированы и функционализированы. Хотя они использовались в качестве компонентов в различных супрамолекулярных и наноразмерных машинах доставки лекарств, они не были широко изучены сами по себе как простые средства

доставки лекарств и не были изучены для их использования в биодиагностике.

Нативные пиллар[n]арены растворимы только в органических растворителях (метанол, ацетон, ацетонитрил, диметилформамид и диметилсульфоксид) и не проявляют значительной растворимости в воде. Недавно это было преодолено путем превращения гидроксильных групп в карбоксилаты на кольцах пиллар[n]аренов.

Эти карбоксилированные пиллар[n]арены являются анионными и могут иметь заряд до 10 или 14 в зависимости от количества субъединиц и pH раствора. Как таковые, они показывают превосходную растворимость в воде, и из-за этого могут иметь мыслимые медицинские применения.

Карбоксилированные пиллар[n]арены обладают рядом потенциальных преимуществ по сравнению с другими семействами нанокапсул. Во-первых, они легче функционализируются и более растворимы в воде. Во-вторых, они могут образовывать более сильные комплексы "хозяин-гость", и легче контролировать их сложные взаимодействия "хозяин-гость" по сравнению с п-циклодекстринами. В-третьих, бочкообразная форма карбоксилированных Pillar[n]arenes обеспечивает более подходящую полость для хранения, защиты и высвобождения гостей по сравнению с чашеобразной формой каликс[n]аренов.

В разных исследованиях изучен потенциал водорастворимого карбоксилированного пиллар[n]арены, было показано их способность образовывать комплексы hostguest с целым рядом биорелевантных соединений. Полная или частичная инкапсуляция гостей в полости карбоксилированных пиллар[n]аренов облегчается гидрофобными взаимодействиями внутри полости, водородной связью между гостевыми аминными группами и атомами кислорода пиллар[n]ареновых карбоксилатов и электростатическими взаимодействиями. Результаты с целым рядом органических соединений указывают на то, что инкапсуляция карбоксилированным пиллар[n]арены возникают в основном из-за

гидрофобных эффектов, и что электростатические взаимодействия между хозяином и гостем более важны, чем взаимодействия водородных связей. Связывание профлавина с WP[6] эффективно гасит флуоресценцию красителя, приводя к включению и выключению состояний. Несмотря на результаты *in vitro*, указывающие на то, что карбоксилированные пиллар[n]арены могут обладать некоторой токсичностью при очень высоких концентрациях и в течение длительных периодов воздействия, они, вероятно, все еще имеют потенциальное биомедицинское применение, поскольку они сочетают в себе свойства, которые решают задачи, связанные с другими семействами макроциклов. Они включают их легкую функционализацию (кукурбитурилы очень трудно функционализировать), их сильное связывание с гостями (циклодекстрины обычно связывают гостей очень слабо), и у них есть полость, подходящая для хранения и высвобождения лекарств (каликсарены имеют кишечные полости, которые не стабилизируют и не защищают лекарства в той же степени). В целом полученные результаты закладывают основу для нового применения карбоксилированных пиллар[n]аренов в доставке лекарственных средств и биодиагностике. Потенциальные применения могут включать термическую и химическую стабилизацию лекарств, улучшение растворимости лекарств в качестве антидотов к ядам и лекарствам, маскировку вкуса, повышение активности лекарств в контролируемых, медленных или целевых системах доставки лекарств и смещение pK_a функциональных групп лекарств. Для разработки карбоксилированных пиллар[n]аренов для доставки лекарственных средств и биодиагностики необходимо будет провести дальнейшие исследования, чтобы полностью понять силы и факторы, участвующие в инкапсуляции лекарственных средств, их безопасность с использованием дальнейших моделей, а также поскольку конкретные исследования для каждого приложения должны быть разработаны.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ЧАСТЬ

3.1. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса комплекса пиллар[5]арен – тиоктовая кислота

Создание новых перспективных супрамолекулярных структур для биологического применения, которые потенциально обладают способностью к образованию комплексов включения, к самосборке и образованию мицеллоподобных структур (которые могут работать как контейнеры для доставки лекарств или генной информации) является в настоящее время актуальным направлением в современной химии и физике. К таким супрамолекулярным структурам относятся и пиллар[n]арены.

В качестве объекта исследования было использовано соединение декааммониевой соли 4, 8, 14, 18, 23, 26, 28, 31, 32, 35 – дека (карбоксиметокси) – пиллар[5]арена (Рисунок 18а). Соединение синтезировано на Кафедре органической химии Института химии им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета под руководством проф. Стойкова И.И.

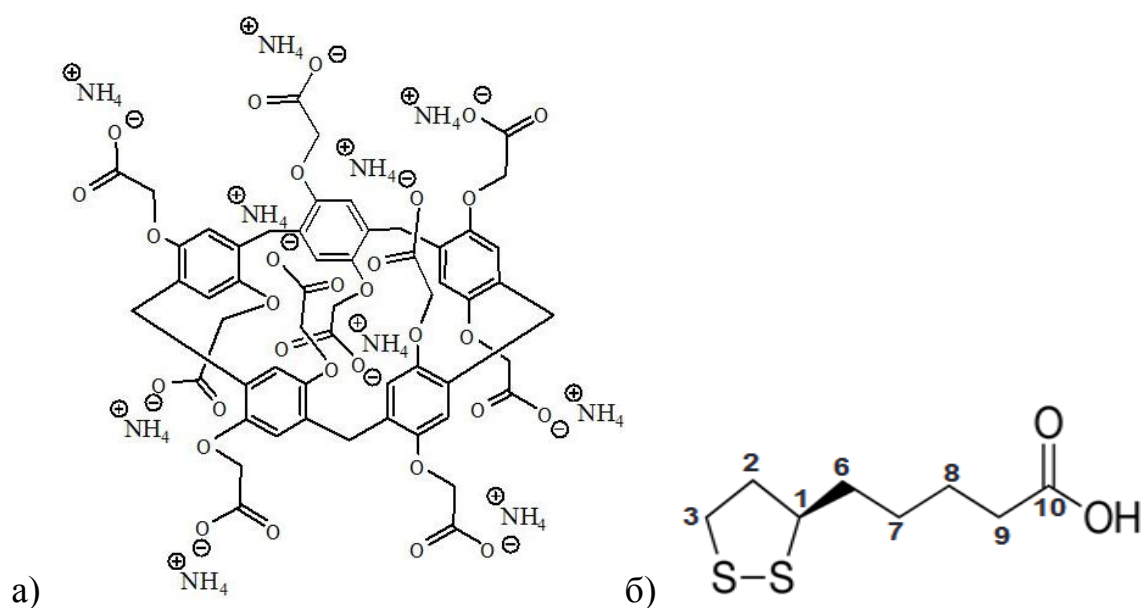


Рисунок 18 – а) Структурная формула пиллар[5]арена ; б) Структурная формула тиоктовой кислоты

Чтобы исследовать возможность использования пиллар[5]арена в качестве контейнера для хранения и транспортировки тиоктовой кислоты (Рисунок 18б) были подготовлены образцы комплекса в водном растворе (90% H₂O +10% D₂O объемом 550 мкл) с разными концентрационными соотношениями между компонентами. Для калибровки спектров использовали вставку в ампулу ЯМР со стандартом ТСП (триметилсилил пропионат).

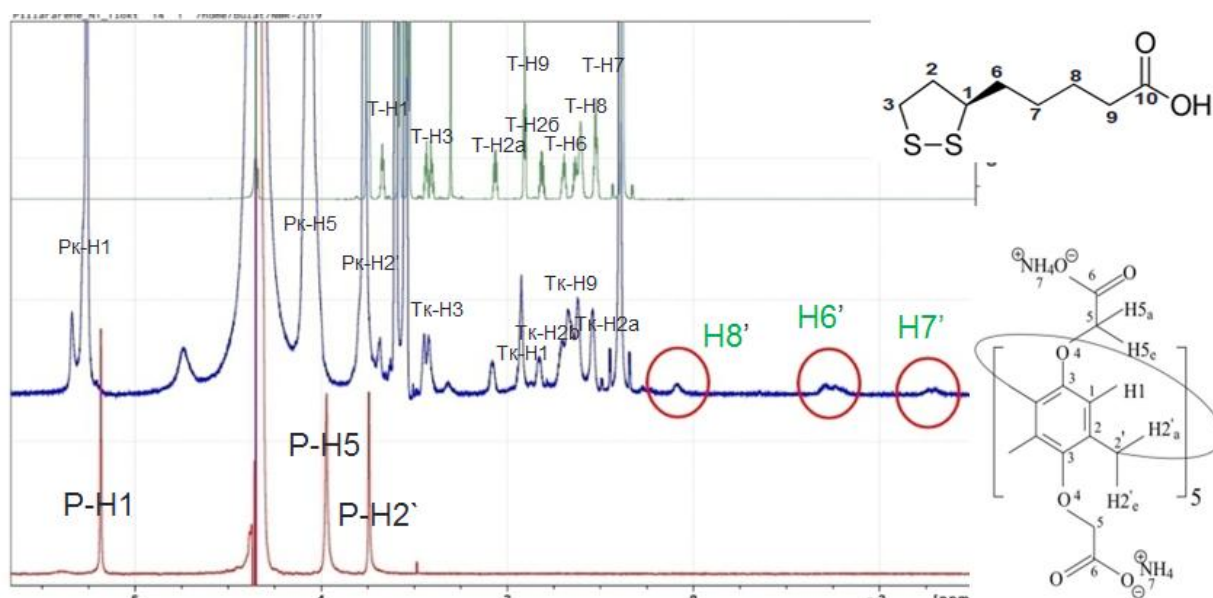


Рисунок 19 – Спектры ¹H ЯМР пилларарена (красный, нижний), тиоктовой кислоты (зеленый, верхний) и смеси пилла[5]арена и тиоктовой кислоты (синий, в середине) при температуре T=5⁰ C

Представлены ¹H ЯМР спектры при температуре T=5⁰C исследуемого комплекса. Первый спектр снизу (красный цвет) – спектр пиллар[5]арена без добавления лиганда в водном растворе, контрольный. Верхний спектр (выделен зеленым цветом) – одномерный спектр тиоктовая кислота в водном растворе (100% D₂O), контрольный. Спектр по середине (выделен синим цветом) – одномерный спектр исследуемого комплекса с концентрациями C_М(П5А) = 1 ммоль, C_М(тиок) = 1 ммоль. Наблюдаем, что в случае недостатка

тиоктовой кислота (спектр зеленым цветом, образуются комплексы «гость - хозяин»).

Далее была проведена регистрация спектра NOESY при температуре 5С, где были выявлены межмолекулярные сигналы между протонами Н1 и Н6. (рисунок 20)

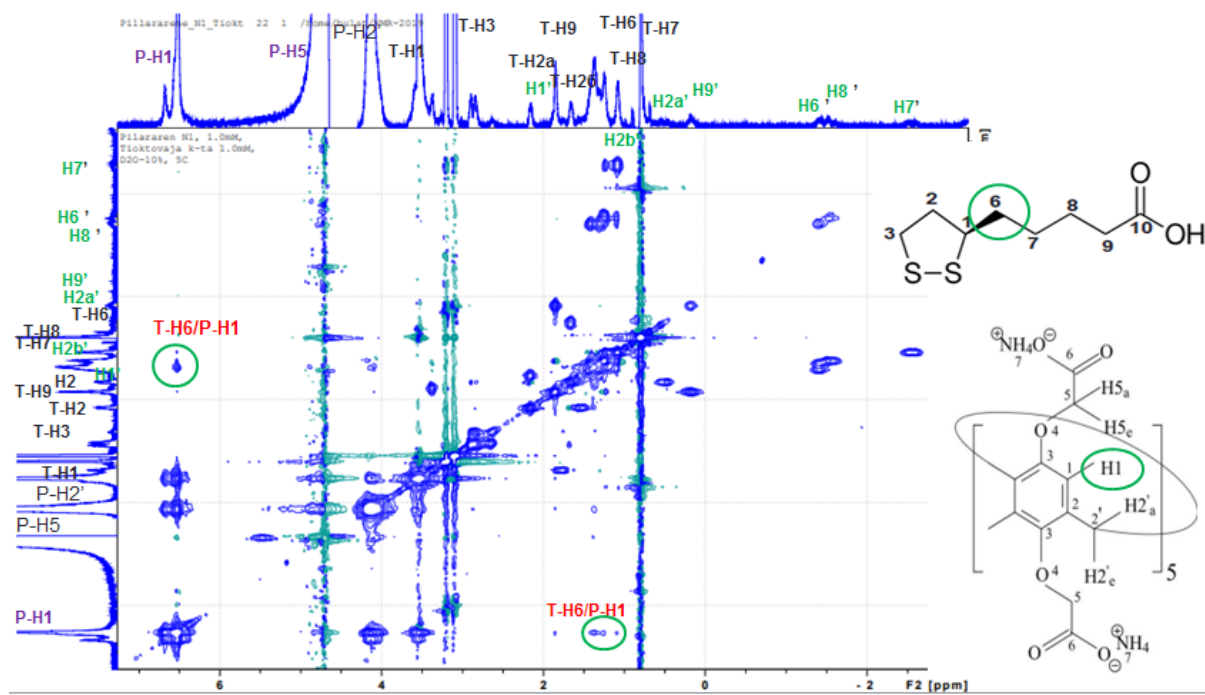


Рисунок 20 – ^1H ЯМР спектры NOESY комплекса пиллар[5]арена - тиоктовой кислоты в водном растворе, при температуре 5 $^{\circ}$ С.

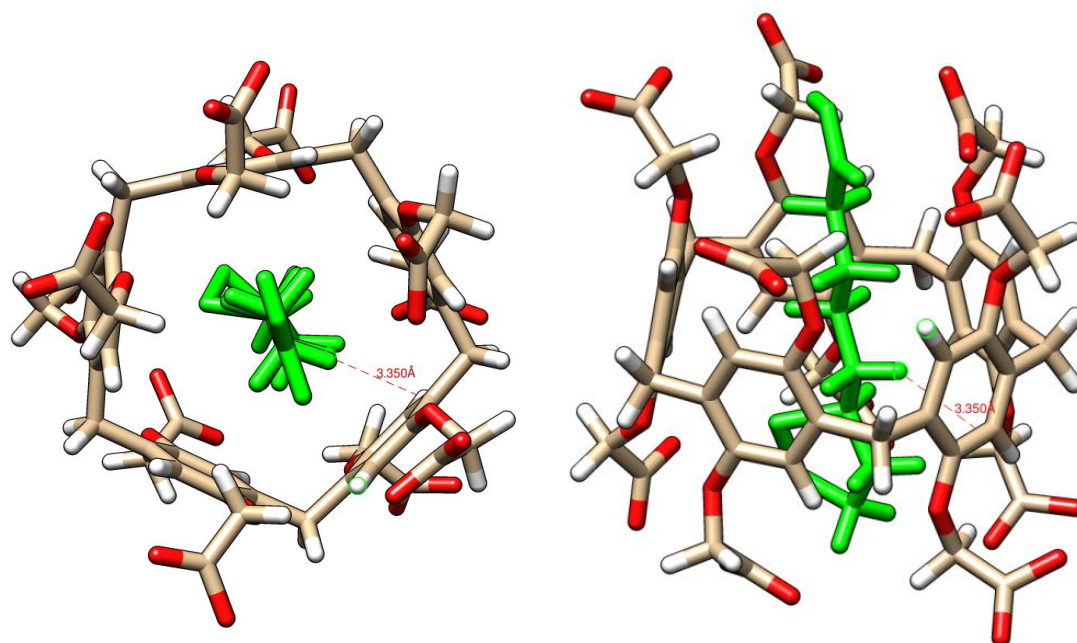


Рисунок 21 – Предполагаемая молекулярная модель, показывающая образование комплекса между тиоктовой кислотой и пиллар[5]ареном.

Расстояние между протонами группы Н6 тиоктовой кислоты и Н1 пиллар[5]арена около 3.3А

На основании анализа полученных спектров построена предполагаемая молекулярная модель, показывающая образование комплекса между тиоктовой кислотой и пиллар[5]ареном (рисунок 21). Оптимизация пространственной геометрии комплекса проводилась в Hyperchem. Расчет выполнялся без учета растворителя (т.е. в вакууме).

Определение константы диссоциации межмолекулярных комплексов вызывает особый интерес, поскольку появляется возможность оценить устойчивость образованных комплексов. Для расчета константы диссоциации исследуемого комплекса было проведено титрование пиллар[5]арена биологически активным веществом - тиоктовой кислотой. Концентрация пиллар[5]арена при этом оставалась постоянной, 0,5 ммоль. Концентрация тиоктовой кислоты варьировалась в диапазоне от 10 ммоль до 30 ммоль.

Поскольку определение химического сдвига резонансного сигнала ЯМР синглетной формы проще с точки зрения обработки спектров, было принято решение определить константу диссоциации для группы протонов Н1 пиллар[5]арена при высоких значениях концентрации тиоктовой кислоты в растворе: от 10 до 30 ммоль (т.е. в области быстрого обмена). В результате анализа химических сдвигов протонов группы Н1 пиллар[5]арена построен график зависимости $1/\Delta\delta$ от обратной концентрации тиоктовой кислоты (Рисунок 25). Аппроксимируя данную зависимость выражением определена константа диссоциации для протонов Н1 $K_d = 0,061$ ммоль.

Чтобы определить константу диссоциации K_d в координатах Бенези – Хильдебранда, использовали следующее выражение:

$$\frac{1}{\Delta\delta} = \frac{K_d}{(\Delta\delta_{max}[H]_0)} + \frac{1}{\Delta\delta_{max}} \quad (5)$$

где $\Delta\delta = (\delta_H - \delta_{obs})$ – разница между химическими сдвигами сигнала пиллар[5]арена в свободном состоянии и в комплексе с тиоктовой кислоты; $\Delta\delta_{max} = (\delta_H - \delta_{HG})$.

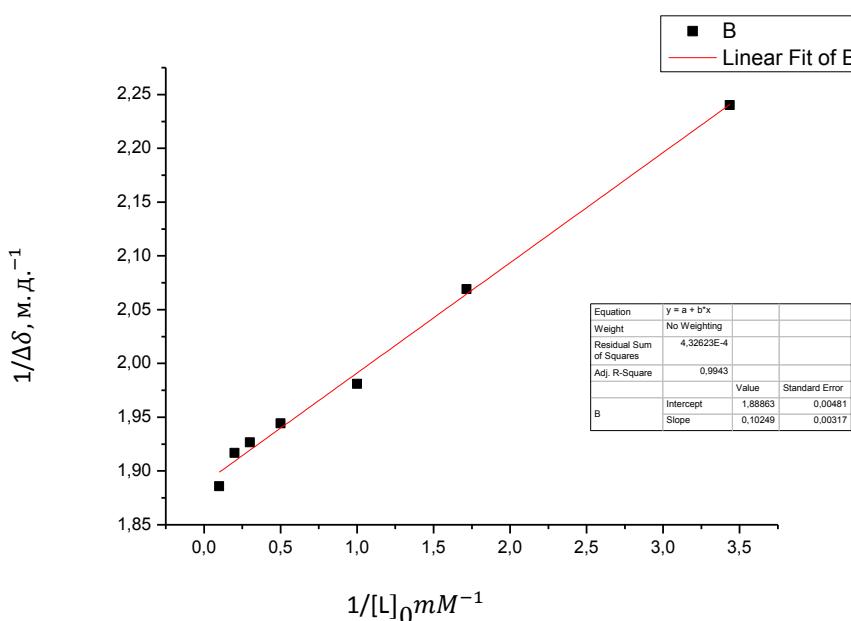


Рисунок 22 – Зависимость Бенези – Хильдебранда для химических сдвигов протонов Н1 пиллар[5]арена тиоктовой кислоты при концентрации в растворе 10-30 ммоль, температура 5⁰С.

Из литературных данных известно, что в зависимости от величины константы диссоциации комплексообразование можно разделить на сильное ($K_d > 10^{-5}$ моль) и слабое ($K_d < 0,5$ моль).

Опираясь на это, можно сделать вывод о том, что в нашем случае межмолекулярный комплекс пиллар[5]арен – тиоктовой кислоты при высоких концентрациях лиганда менее устойчив. Для подобных межмолекулярных комплексов слабое комплексообразование более предпочтительно, так как помимо захвата молекулы-гостя в макроциклическую полость пиллар[5]арена должно произойти и ее высвобождение, что затруднительно при сильном комплексообразовании.

Заключение

- Записаны и расшифрованы спектры ЯМР смеси пиллар[5]арена с тиоктовой кислотой
- Экспериментально показано формирование комплекса включения пиллар[5]арен-тиоктовая кислота
- Измерена константа диссоциации комплекса пиллар[5]арена с тиоктовой кислотой
- Получена трехмерная модель комплекса пиллар[5]арен-тиоктовая кислота методами молекулярной механики

Список литературы

1. Ogosi, T. Para-Bridged symmetrical pillar[5]arens: their Lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property / T. Ogosi, S. Kanai, S. Fujinami, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto. – Текст : непосредственный // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V.130, № 15. – P. 5022–5023.
2. Label-free electrochemical aptasensor for cytochrome c detection using pillar [5] arene bearing neutral red / V. B. Stepanova, D. N. Shurpik, V. G. Evtugyn [et all.]. – Текст : непосредственный // Sensor and Actuators B. Chem. -2016. – V. 225. – P. 57-65.
3. Supramolecular complex formed by DNA oligonucleotide and thiacalix[4]arene. NMR-spectroscopy and molecular docking / B. Khairutdinov, E. Ermakova, A. Sitnitsky [et all.]. – Текст : непосредственный // J. Mol. Str. – 2014. – V. 1074. – P. 126–133.
4. Acetylcholinesterase biosensor for inhibitor measurements based on glassy carbon electrode modified with carbon black and pillar[5]arene / R. V. Shamagsumova, D. N. Shurpik, P. L. Padnya [et all.]. – Текст : непосредственный // Talanta. – 2015. – V. 144, P. 559–568.
5. Rekharsky, M.V. Complexation thermodynamics of cyclodextrins / M.V. Rekharsky, Y.Inoue. – Текст : непосредственный // Chem. Rev. – 1998. – V. 98. – P. 1875-1918.
6. Efficient and selective cleavage of RNA oligonucleotides by calyx[4]arene – based synthetic metallonucleases / R. Cacciapaglia, A. Casnati, L. Mandolini [et all.]. – Текст : непосредственный // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 12512–12520.
7. Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry Текст: непосредственный // J.W. Lee, S. Samal, N. Selvaralam [et all.]. – Текст : непосредственный / Acc. Chem. Res. – 2003. – V. 36. – P. 621 – 630.

8. Гюнтер, Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР Текст: непосредственный // Х. Гюнтер. Пер. с англ. – М.: Мир, 1984. – 478 с. – Текст : непосредственный.
9. Дуроум, Э. Современные методы ЯМР для химических исследований Текст: непосредственный // Э. Дуроум. Пер. с англ. – М.: Мир, 1992. – 401 с. – Текст : непосредственный.
10. Keeler, J. Understanding NMR Spectroscopy // J. Keeler. – Cambridge, 2002. – 526 p. – Текст : непосредственный.
11. Воловенко, Ю.В. Спектроскопия ЯМР для химиков Текст: непосредственный // Ю.М.Воловенко, В.Г.Карцев, И.В.Комаров и др. – М.: Издано международным благотворительным фондом «Научное партнерство», 2001. – 704 с. – Текст : непосредственный.
12. Сликтер Ч. Основы магнетизма / Ч. Сликтер. – М.: Мир. - 1981. – 448 с.
13. Эмсли, Дж. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, том 1 Текст: непосредственный // Дж. Эмсли. Пер. с англ. – М: Мир, 1968. – 630 с. – Текст : непосредственный.
14. Абрагам, А. Ядерный магнетизм Текст: непосредственный // А. Абрагам. Пер. с англ. – М.: Изд. ин. лит., 1963 . – 552 с. – Текст : непосредственный.
15. Хайрутдинов, Б. И. Двумерная ЯМР NOESY спектроскопия в конформационно жестких и подвижных гетероциклах среднего размера : 01.04.07 – Физика конденсированного состояния : дис. канд. физ.–мат. наук / Хайрутдинов Булат Имамутдинович. – Казань, 2004. – 143 с. – Текст : непосредственный.
16. Аганов, А.В. Новые аспекты приложения ЯМР к исследованию процессов химического обмена / А. В. Аганов, В.В. Клочков, Ю. Ю. Самитов. – Текст : непосредственный // Успехи химии. – 1985. – В. 10. – С.1585 – 1612.

- 17.Эйринг, Г. Основы химической кинетики Текст: непосредственный // Г. Эйринг. Пер. с англ. – М: Мир, 1983. – 528 с. – Текст : непосредственный.
- 18.Noth, H. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of boron compounds / H. Noth, B. Wrackmeyer. – NMR – Bas. Princ. Prog. – Berlin, New York : Springer-Verlag, 1978. – V. 14. – 461 p. – Текст : непосредственный
- 19.Вашман, А. А. Ядерная магнитная релаксационная спектроскопия / А. А. Вашман, И.С. Пронин. М.: Энергоатомиздат, 1986. – 232 с. – Текст : непосредственный.
- 20.Luz, Z. Nuclear Magnetic Resonance Study of the Protolysis of Trimethylammonium Ion in Aqueous Solution—Order of the Reaction with Respect to Solvent / Z. Luz, S. Meiboom. – Текст : непосредственный // J. Chem. Phys. – 1963.- V. 39. – P. 366.
- 21..Palmer III, A.G. Chemical exchange in biomacromolecules: past, present and future / A. G. Palmer III. – Текст : непосредственный // J. Magn. Reson. – 2014. – V. 241. – P. 3-17.
- 22..Аминова, Р.М. Основы современной квантовой химии: учебное пособие для студентов и магистрантов физ. и хим. фак. Казан. гос. ун-та / Р.М. Аминова. – Казань: Казан. ун-т, 2004. – 105 с. – Текст : непосредственный.
- 23..Аминова, Р.М. Поверхности потенциальной энергии молекулярных систем. Квантовохимические методы анализа ППЭ / Р. М. Аминова. – Казань: Казан. ун-т, 2015. – 109 с. – Текст : непосредственный.
- 24.Fieding, L. NMR methods for the determination of protein–ligand dissociation constants / L. Fielding. – Текст : непосредственный // Prog. Nuc. Magn. Res. Spec. – 2007. – V. 51. – P. 219–242.
- 25.Investigating Protein–Ligand Interactions by Solution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy / B. Walter, K. C. Bhattacharya, N. Gubensak, K. Zangger. – Текст : непосредственный // Chem. Phys. Chem. – 2018. – V. 19. – P. 895–906.

26. Williamson, M. Using chemical shift perturbation to characterize ligand binding / M. Williamson. – Текст : непосредственный // Prog. Nuc. Magn. Res. Spec. – 2013. – V. 73. – P. 1–16.
27. Thordarson, P. Determining association constant from titration experiments in supramolecular chemistry / P. Thordarson. – Текст : непосредственный // Chem. Soc. Rev. – 2011. – V. 40. – P. 1305–1323.
28. Fielding, L. A. Determination of association constant (K_a) from solution NMR data / L. A. Fielding. – Текст : непосредственный // Tetrahedron. – 2000. – V. 56. – P. 6151 – 6170.
29. Scott, R. L. Some Comments on the Benesi-Hildebrand Equation / R. L. Scott. – Текст : непосредственный // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. – 1956. – V. 75. – P. 787–789.
30. Scatchard, G. The attractions of proteins for small molecules and ions / G. Scatchard. – Текст : непосредственный // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1949. – V. 51. – P. 660–672.
31. Benesi, H. A. A spectrophotometric investigation of the interaction of Iodine with aromatic hydrocarbons / H. A. Benesi, J. H. Hildebrand. – Текст : непосредственный // J. Am. Chem. Soc. - 1949. – V. 71. – P. 2703–2707.
32. MOPAC® / J. Stewart // Colorado Springs – 2016. – Текст : электронный. – URL: <http://OpenMOPAC.net>. (дата обращения 12.04.2021).