

УДК 547.565.2+544-971.62+546.04

**ПРОТОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
АМИНОМЕТИЛИРОВАННОГО КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА,  
ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
И ИХ КОМПОЗИЦИИ В ВОДНЫХ МИЦЕЛЛЯРНЫХ РАСТВОРАХ**

*Е.А. Бурилова<sup>1</sup>, Т.В. Никитина<sup>1</sup>, Л.И. Ваганова<sup>2</sup>, З.А. Насирова<sup>1</sup>,  
А.Н. Солодов<sup>1</sup>, Ю.Р. Шайымова<sup>1</sup>, Р.Р. Амиров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия  
<sup>2</sup>Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,  
г. Казань, 420088, Россия

**Аннотация**

Методом рН-метрического титрования с последующей математической обработкой данных определены константы протолитических равновесий для оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ, H<sub>4</sub>L), аминотетраметиллированного каликс[4]резорцина (АМК, Y) и композиции на их основе (АМК-ОЭДФ) в растворе неионного ПАВ – полиоксипропилированного додеканола Бридж-35. В растворах ОЭДФ и АМК помимо мономерных форм обнаружено существование также нескольких димерных форм разной степени протонирования. Для композиции на основе АМК-ОЭДФ в областях рН от кислой до нейтральной установлено образование смешанных форм следующего состава: H<sub>16</sub>YL<sub>4</sub><sup>0</sup>, H<sub>15</sub>YL<sub>4</sub><sup>1-</sup>, H<sub>14</sub>YL<sub>4</sub><sup>2-</sup>, H<sub>13</sub>YL<sub>4</sub><sup>3-</sup>, H<sub>12</sub>YL<sub>4</sub><sup>4-</sup>, H<sub>7</sub>YL<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>6</sub>YL<sub>2</sub><sup>2-</sup>.

**Ключевые слова:** протолитические свойства, аминотетраметиллированный каликс[4]резорцин, оксиэтилидендифосфоновая кислота, композиция АМК-ОЭДФ, рН-метрическое титрование

**Введение**

Одной из активно развивающихся областей химии макроциклических соединений является химия каликс[4]резорцинов – продуктов конденсации резорцина и алифатических альдегидов. Макроциклические тетрамеры резорцина легко синтезируются и функционализируются по гидроксильным группам, а также в ароматические ядра каликсрезорциновой матрицы. Необходимо отметить, что липофильность каликсрезорцинов достигается введением алкильных заместителей, а гидрофильность – наличием восьми гидроксильных групп, что приводит к появлению у этих соединений амфифильных свойств, обеспечивающих возникновение супрамолекулярных ансамблей [1]. Среди водорастворимых каликс[4]резорцинов подробнее всего исследованы их сульфатные производные. В частности, самоассоциацию и рецепторные свойства сульфатометилированных каликс[4]резорцинов с использованием ЯМР-парамагнитного зондирования изучали в работе [2]. Помимо способности каликс[4]резорцинов к самоорганизации [3] следует также отметить их склонность к образованию

комплексов по типу «гость – хозяин» с катионами металлов и различными органическими субстратами [4–8]. Благодаря этим свойствам открывается возможность применения каликсрезорцинов в качестве новых типов экстрагентов, комплексообразователей и каталитических систем [9–12]. Производные каликсрезорцинов активно используются в фармакологии, при разработке фармацевтических препаратов [13, 14].

Кроме того, возможно применение таких макроциклических соединений в составе композиций контрастных агентов (КА) для магнитно-резонансной томографии [15, 16]. В этом плане лиганды на каликсрезорциновой платформе обладают следующими преимуществами: биосовместимостью, амфифильностью, склонностью к предорганизации, способствующей увеличению релаксационной эффективности композиции, поскольку происходит замедление вращения комплексной частицы при связывании с такими дифильными лигандами [2].

Среди других замещенных каликс[4]резорцинов следует особо отметить аминометилированные каликс[4]резорцины, поскольку их достаточно просто функционализировать введением хелатирующих групп [17, 18]. Вследствие плохой растворимости АМК в воде приведенные в литературе величины констант диссоциации этого соединения определяли только в водно-спиртовых средах с большим содержанием органического растворителя. [19]. В этой же работе при изучении рецепторных возможностей АМК по отношению к заряженным металлокомплексам установлено влияние макроцикла на равновесие их образования в растворе. В связи с этим необходимо определить сродство данных производных каликсрезорцина в отношении участников равновесий комплексообразования – катионам и лигандам.

В работе [20] приведены результаты изучения комплексообразующих свойств диалкиламинометилированных каликс[4]резорцинов по отношению к ряду карбоновых кислот. Методом рН-метрического титрования растворов функционализованного каликс[4]резорцина в присутствии анионов ряда кислот (винной, фталевой и янтарной) обнаружено отклонение экспериментальной функции Бьеррума  $n_{\text{эксп}}$  от теоретически вычисленной величины  $n_{\text{теор}}$ . Взаимодействие моноаниона кислоты с частично протонированным каликс[4]резорцином влияет на константы протонирования аминных центров макроцикла, причем устойчивость комплексов зависит от степени протонирования «хозяина» в комплексе и от структуры «гостя». Подобные композиции АМК с анионами кислот-комплексообразователей перспективны в качестве своеобразных макроциклических полилигандов для катионов металлов. В связи с этим особый интерес представляют солевые структуры АМК с другими анионными лигандами, в частности с оксиэтилидендифосфоновой кислотой (ОЭДФ), которая образует очень прочные анионные комплексы со многими ионами металлов [21].

Недавно была синтезирована композиция АМК с ОЭДФ [22], сочетающая в себе свойства комплексообразователя и амфифильного соединения, способного к агрегации. Структура и состав полученной композиции доказаны на основании данных ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), ИК-спектроскопии, элементного анализа.

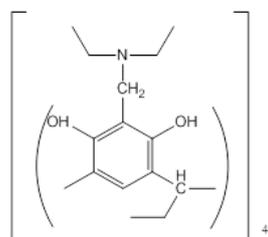
Данные по протолитическим свойствам композиции АМК-ОЭДФ отсутствуют, в том числе вследствие ограниченной растворимости АМК в воде в нейтральной и щелочной областях. Между тем было показано [23], что кислотно-

основные свойства ограниченно растворимых в воде дифильных макроциклов можно определять в ультрамикрорегетерогенных средах, в частности в растворах неионных ПАВ. В связи с этим в настоящей работе методом рН-метрического титрования охарактеризованы протолитические свойства АМК в воде и мицеллярных растворах, уточнены кислотно-основные свойства ОЭДФ и проведен количественный анализ данных рН-метрического титрования композиции АМК-ОЭДФ.

### 1. Реактивы и оборудование

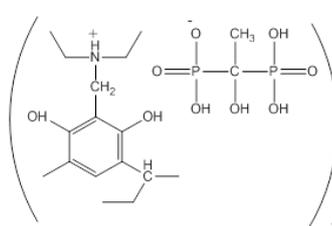
В работе использовали следующие реактивы: оксиэтилидендифосфовую кислоту (ОЭДФ,  $H_4L$ ) в виде 60%-ного водного раствора (SIGMA-ALDRICH), полиоксиэтилированный додеканол Бридж-35 (MP Biomedicals), гидроксид натрия, азотную и хлороводородную кислоты классификации не ниже ч.д.а. Аминометилированный каликс[4]резорцин (АМК, Y), композицию АМК-ОЭДФ получали по методике, описанной в работе [22].

АМК, Y



(мол. масса 940)

АМК-ОЭДФ  
Y- $H_4L$



(мол. масса 1764)

Растворы готовили из более концентрированных разбавлением дистиллированной водой или по навеске в мерных колбах. Эксперименты и измерения проводили при 298 К. В воде АМК практически нерастворим, поэтому все эксперименты проводили в единых условиях – в растворе неионного поверхностно-активного вещества Бридж-35 (10 ммоль/л), в мицеллах которого АМК сольбилизируется.

рН-Метрическое титрование проводили с использованием автотитратора КЕМ KYOTO Electronics MCU-610 таким образом, что в конце эксперимента увеличение объема раствора в результате добавления не содержащей карбонатов щелочи не превышало 12%. Настройку автотитратора проводили по стандартным буферным растворам.

Математическую обработку данных исследования равновесий кислотной диссоциации аминометилированного каликс[4]резорцина, ОЭДФ и их композиции проводили с использованием кажущихся констант равновесия ( $K_{app}$ ) в растворах НПВ, где сольбилизованный каликс[4]резорцин можно считать псевдо-молекулярно диспергированным. Оптимизацию численных параметров проводили по компьютерной программе SPESSP [24] с оценкой достоверности по критерию Фишера.

## 2. Результаты и их обсуждение

Поскольку перед нами стояла задача определения протолитических свойств композиции АМК-ОЭДФ в мицеллярных средах, на первом этапе были определены значения рК ионизации индивидуальных компонентов.

**2.1. Состояние ОЭДФ в воде.** Многочисленные данные о кислотно-основных свойствах ОЭДФ в водной среде, в том числе представленные в работах [21, 25–29] включают равновесия с участием только мономерных частиц  $H_nL$  ( $n = 0–4$ ). И только недавно была установлена возможность димеризации анионов ОЭДФ в растворе [30].

Методом рН-метрического титрования и дальнейшей математической обработкой данных по программе CPRESSP были определены константы диссоциации оксиэтилидендифосфоновой кислоты в водном растворе Бридж-35. Результаты математической обработки кривой титрования (рис. 1) представлены в табл. 1.

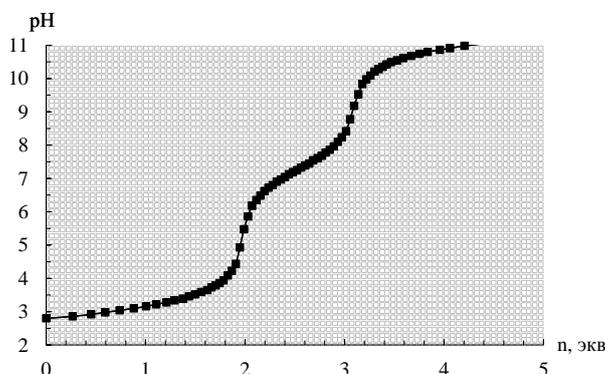


Рис. 1. Кривая титрования оксиэтилидендифосфоновой кислоты в водном растворе Бридж-35.  $C_{\text{ОЭДФ}} 1.09$  мМ,  $C_{\text{Бридж-35}} 10$  мМ

Табл. 1

Величины ступенчатых констант диссоциации  $pK_{\text{app}} \pm \delta$  ОЭДФ в водном растворе Бридж-35

№	Равновесие	$\lg K_{\text{app}}$	$pK_{\text{ступ}}$	$pK_{\text{ступ}} [30]$
1	$H_4L \rightleftharpoons H_3L^- + H^+$	$-1.65 \pm 0.03$	1.65	1.65
2	$H_3L^- \rightleftharpoons H_2L^{2-} + H^+$	$-4.50 \pm 0.03$	2.85	3.02
3	$H_2L^{2-} \rightleftharpoons HL^{3-} + H^+$	$-11.79 \pm 0.05$	7.29	7.53
4	$2H_4L \rightleftharpoons (HL)_2^{6-} + 6H^+$	$-21.22 \pm 0.75$		
5	$2H_4L \rightleftharpoons HL_2^{7-} + 7H^+$	$-31.18 \pm 0.32$		
6	$HL^{3-} \rightleftharpoons L^{4-} + H^+$	$-23.80 \pm 1.60$	12.01	11.50

Полученные данные в целом согласуются с известными [30], в том числе с точки зрения образования димерных форм анионов. Отметим, что форма  $HL_2^{7-}$  обнаружена впервые, и причиной этого, возможно, является присутствие в растворе неионных мицелл.

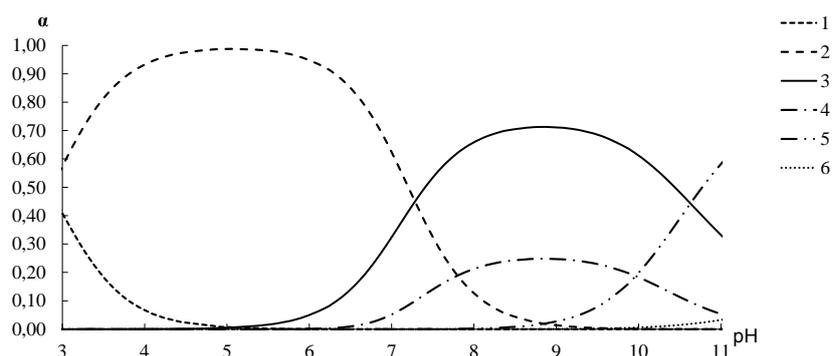


Рис. 2. Зависимость степени накопления ионизированных форм ОЭДФ от рН в водном растворе Бридж-35: 1 –  $\text{H}_3\text{L}^-$ , 2 –  $\text{H}_2\text{L}^{2-}$ , 3 –  $\text{HL}^{3-}$ , 4 –  $(\text{HL})_2^{6-}$ , 5 –  $\text{HL}_2^{7-}$ , 6 –  $\text{L}^{4-}$

На рис. 2. представлено распределение долей накопления заряженных форм ОЭДФ в водном растворе Бридж-35. Из рисунка видно, что доля накопления формы  $\text{L}^{4-}$  мала, следовательно, слишком велика ошибка определения ее константы диссоциации, чтобы говорить о достоверности этого значения. Остальные данные согласуются с приведенными в работе [30]. Таким образом, Бридж-35 практически не оказывает влияния на диссоциацию ОЭДФ, вплоть до щелочных растворов.

**3.2. Кислотно-основные свойства АМК.** Для титрования аминотетраметиллированного каликс[4]резорцина щелочью образец вещества растворяли в 4 эквивалентах соляной кислоты. Во избежание выпадения молекулярной формы АМК в нейтральной и щелочной средах в раствор добавляли оксиэтилированный додеканол Бридж-35. Значения кажущихся констант диссоциации аминотетраметиллированного каликс[4]резорцина в мицеллярных растворах Бридж-35 также были определены методом математического моделирования данных рН-метрического титрования (рис. 3) и приведены в табл. 2.

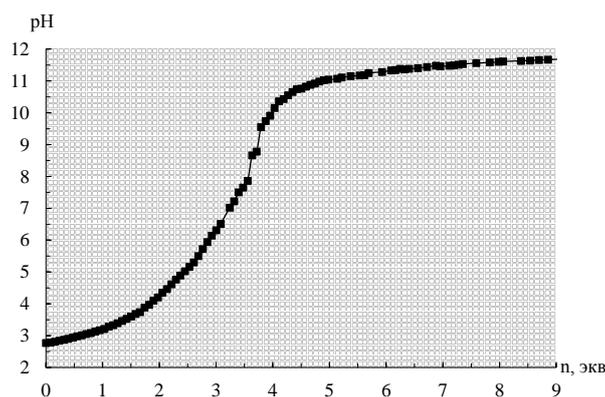


Рис. 3. Кривая титрования аминотетраметиллированного каликс[4]резорцина в водном растворе Бридж-35.  $C_{\text{АМК}}$  1 мМ,  $C_{\text{Бридж-35}}$  10 мМ

Табл. 2

Величины кажущихся констант протонирования  $pK_{app} \pm \delta$  АМК в мицеллярном растворе Бридж-35

№	Равновесие	$\lg K_{app}$
1	$Y^0 + 4H^+ \rightleftharpoons H_4Y^{4+}$	$20.81 \pm 0.6$
2	$Y^0 + 3H^+ \rightleftharpoons H_3Y^{3+}$	$17.35 \pm 0.2$
3	$Y^0 + 2H^+ \rightleftharpoons H_2Y^{2+}$	$13.54 \pm 0.07$
4	$Y^0 + H^+ \rightleftharpoons HY^+$	$8.0 \pm 0.2$
5	$2Y^0 + H^+ \rightleftharpoons HY_2^+$	$11.6 \pm 1.0$

При  $pH < 4$  все четыре атома азота АМК находятся в протонированной форме ( $H_4Y^{4+}$ ), от которой при титровании щелочью последовательно отрываются четыре протона до образования нейтральной формы  $Y^0$ . Кроме того, с ростом pH обнаружено образование «димерной» формы  $HY_2^+$ . В [17] показано, что в водно-изопропанольной среде диссоциация АМК также протекает с образованием «димерной» формы. Результаты pH-метрического титрования указывают на то, что в растворе Бридж-35 до pH 11.5 отсутствует диссоциация резорциновых групп с образованием анионных форм. Это может свидетельствовать о стабилизации молекулярной формы АМК неионными мицеллами.

Распределение долей накопления форм АМК разной степени протонирования в водном растворе Бридж-35 приведено на рис. 4.

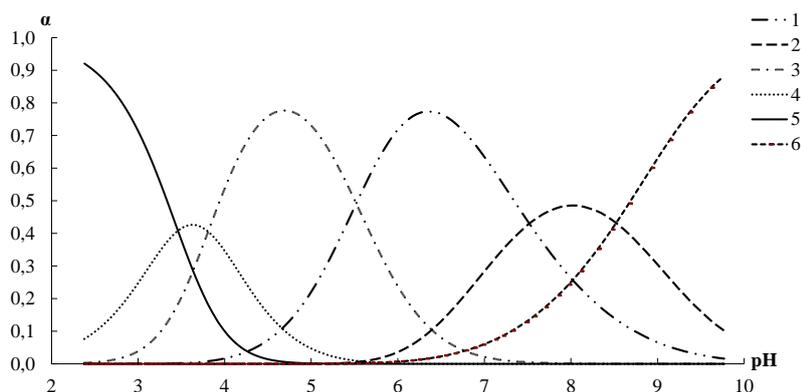


Рис. 4. Зависимость степени накопления ионизированных форм АМК от pH в водном растворе Бридж-35: 1 —  $HY^+$ , 2 —  $HY_2^+$ , 3 —  $H_2Y^{2+}$ , 4 —  $H_3Y^{3+}$ , 5 —  $H_4Y^{4+}$ , 6 —  $Y^0$

Для протонированных форм АМК ( $H_4Y \cdot 4HCl$ ) в мицеллярной среде можно рассчитать константы диссоциации и сравнить их значения с полученными ранее для водно-спиртовых сред и для нефункционализированного каликс[4]резорцина (Z) [19] (табл. 3). Как видно, в растворе Бридж-35 значения констант диссоциации в целом примерно на 0.4 лог. ед. отличаются от соответствующих значений для изопропанольного раствора, и не выявлено диссоциации резорциновых протонов.

Табл. 3

Величины констант диссоциации ( $pK_a$ )  $H_4Y \cdot 4HCl$  и  $Z$  в водно-мицеллярном (1) и водно-изопропанольном (2, 3) растворах

№	Соединение	$pK_1$	$pK_2$	$pK_3$	$pK_4$	$pK_5$	$pK_6$	$pK_7$	$pK_8$
1	$H_4Y \cdot 4HCl$	3.46	3.82	5.5	8.0	—	—	—	—
2	$H_4Y \cdot 4HCl$	2.64	4.16	5.9	7.6	10.1	—	—	—
3	$Z$	—	—	—	—	8.94	10.21	10.9	12.1

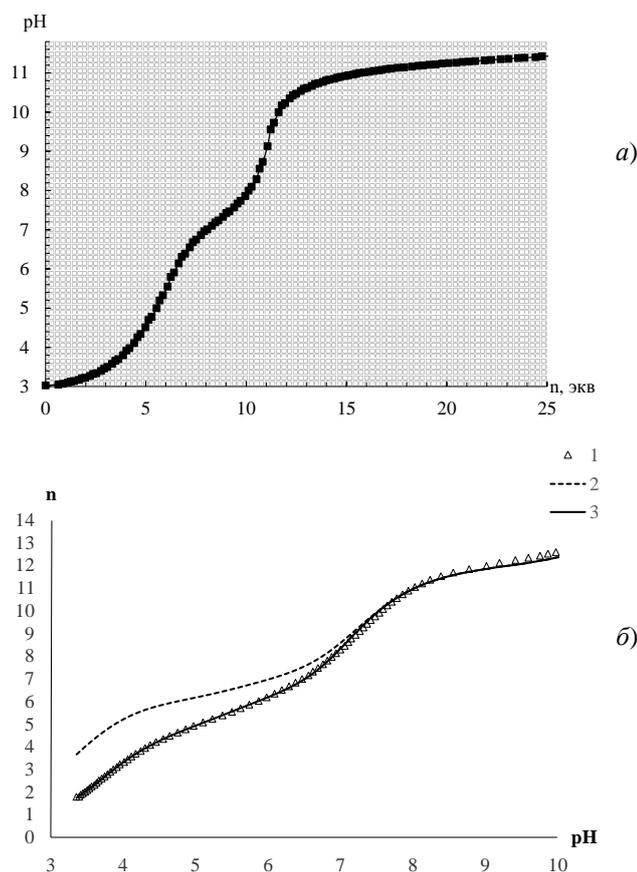


Рис. 5. Кривая титрования (а) и зависимость функции образования ( $n$ ) от pH (б) композиции АМК-ОЭДФ в растворе Бридж-35.  $C_{\text{АМК-ОЭДФ}}$  0.25 мМ,  $C_{\text{Бридж-35}}$  10 мМ

Из анализа данных pH-метрического титрования композиции АМК-ОЭДФ (рис. 5), подвергнутых математическому моделированию по программе SPESSP, следует, что помимо выявленных в исходных системах ионизованных форм АМК и ОЭДФ (табл. 1 и 2) в кислой среде также образуются смешанные частицы (табл. 4).

Распределения долей накопления заряженных форм композиции АМК-ОЭДФ в растворах Бридж-35 с pH от 3 до 10 приведены на рис. 6.

Доли накопления форм  $H_4Y^{4+}$  (1),  $H_3Y^{3+}$  (2),  $H_4L$  (7),  $H_3L^-$  (8),  $L^{4-}$  (13) оказались менее 5%, поэтому на рис. 6, а они не обозначены.

Табл. 4

Величины кажущихся констант равновесия образования смешанных форм  $pK_{app} \pm \delta$  в системе АМК-ОЭДФ в мицеллярном растворе Бридж-35

№	Равновесие	$\lg K_{app}$
1	$Y + 4H_4L \rightleftharpoons H_{16}YL_4^0$	$33.81 \pm 0.07$
2	$Y + 4H_4L \rightleftharpoons H_{15}YL_4^- + 1H^+$	$31.37 \pm 0.01$
3	$Y + 4H_4L \rightleftharpoons H_{14}YL_4^{2-} + 2H^+$	$27.85 \pm 0.04$
4	$Y + 4H_4L \rightleftharpoons H_{13}YL_4^{3-} + 3H^+$	$24.10 \pm 0.02$
5	$Y + 4H_4L \rightleftharpoons H_{12}YL_4^{4-} + 4H^+$	$19.60 \pm 0.05$
6	$Y + 2H_4L \rightleftharpoons H_7YL_2^- + 1H^+$	$17.25 \pm 0.03$
7	$Y + 2H_4L \rightleftharpoons H_6YL_2^{2-} + 2H^+$	$11.74 \pm 0.06$

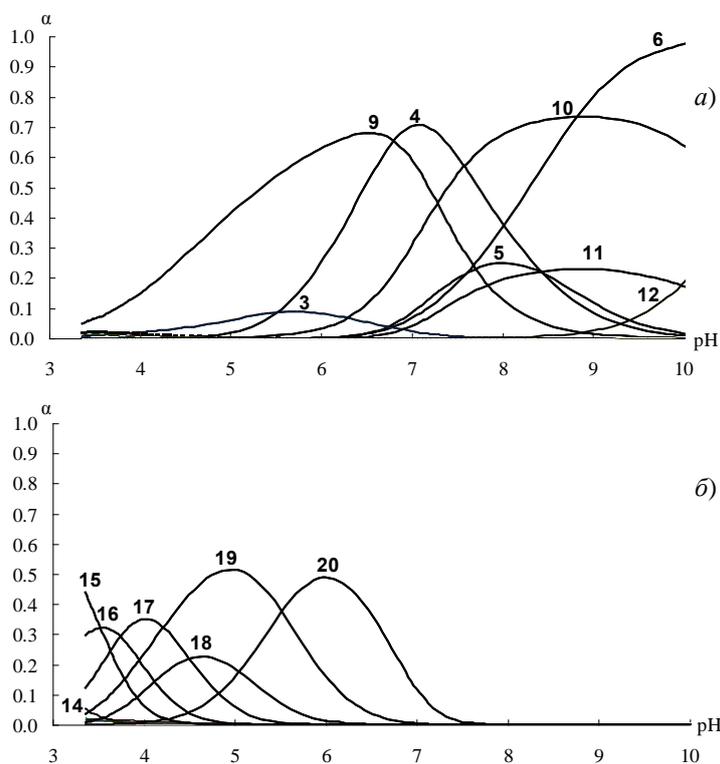
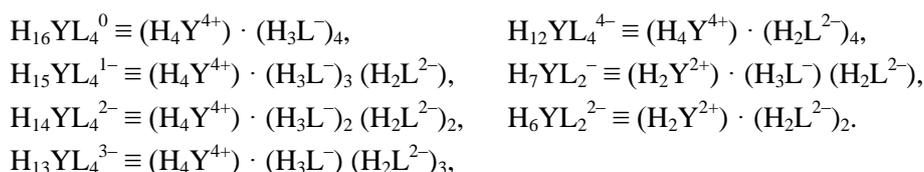


Рис. 6. Зависимость степени накопления ионизированных моно- и димерных (а) и смешанных (б) форм АМК-ОЭДФ от рН в водном растворе Бридж-35: 3 –  $H_2Y^{2+}$ , 4 –  $HY^+$ , 5 –  $HY_2^+$ , 6 –  $Y^0$ , 9 –  $H_2L^{2-}$ , 10 –  $HL^{3-}$ , 11 –  $(HL)_2^{6-}$ , 12 –  $HL_2^{7-}$ ; 14 –  $H_{16}YL_4^0$ , 15 –  $H_{15}YL_4^-$ , 16 –  $H_{14}YL_4^{2-}$ , 17 –  $H_{13}YL_4^{3-}$ , 18 –  $H_{12}YL_4^{4-}$ , 19 –  $H_7YL_2^-$ , 20 –  $H_6YL_2^{2-}$

На данном этапе не представляется возможным предсказать, на каких именно функциональных группах АМК и ОЭДФ локализованы все протоны, поскольку с помощью данных рН-метрического титрования можно лишь определить число участвующих во взаимодействии протонов. Однако, исходя из соотношения компонентов в смешанных частицах и распределения различных форм ОЭДФ и АМК (рис. 2 и 4), можно сделать некоторые предположения об их составе:



В кислой среде (рН 2–3) АМК полностью протонирован ( $\text{H}_4\text{Y}^{4+}$ ), а ОЭДФ уже находится в анионной форме ( $\text{H}_3\text{L}^-$ ), их взаимодействию способствует как электростатическое притяжение, так и образование водородных связей. Поскольку в существующих в кислой среде смешанных формах установлено высокое соотношение ОЭДФ : АМК, равное четырем, наиболее вероятно сохранение в них протонированными всех четырех аммонийных групп. В этом случае остается допустить постепенную диссоциацию связанных анионов  $\text{H}_3\text{L}^-$  до  $\text{H}_2\text{L}^{2-}$ . Сравнение областей рН существования форм  $\text{H}_4\text{Y}^{4+}$  и  $\text{H}_3\text{L}^-$  (рис. 1, 2) и смешанных частиц, содержащих эти формы АМК и ОЭДФ (рис. 6) указывает на существенную их стабилизацию в менее кислых растворах, что подтверждается достаточно высокими долями накопления последних. При переходе в нейтральную, а затем и щелочную среду анионный характер ОЭДФ нарастает, тогда как катионный характер АМК ослабевает. В этом свете логично, что ближе к нейтральной среде в составе АМК остается меньшее число протонированных аммонийных групп, что приводит и к уменьшению числа связанных с каликсрезорцином анионов ОЭДФ. При переходе к области рН 8–9 положительный заряд на АМК исчезает, что в итоге приводит к ликвидации электростатического вклада во взаимодействии между составляющими композиции, и смешанные соединения исчезают.

Таким образом, полученные результаты для солевой структуры АМК и ОЭДФ указывают на то, что выявленная ранее способность АМК формировать солевые структуры в случае дианионов карбоновых кислот [20] является характерной чертой для аминотилированных каликс[4]резорцинов.

### Заключение

Методом рН-метрического титрования охарактеризованы протолитические свойства аминотилированного каликс[4]резорцина (АМК, Y), оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ,  $\text{H}_4\text{L}$ ) и их соединения солевого типа АМК – ОЭДФ в мицеллярных растворах неионного ПАВ Бридж-35. Определены значения четырех констант протонирования АМК и установлена устойчивость молекулярной формы Y к образованию анионов в щелочной среде благодаря сольubilизации мицеллами НПВ. При описании диссоциации ОЭДФ в мицеллярных растворах Бридж-35 выявлено образование двух димерных форм, из которых одна ( $\text{HL}_2^{7-}$ ) обнаружена впервые. Исследование протолитических свойств солевой структуры АМК и ОЭДФ методом рН-метрического титрования в водных растворах НПВ показало, что для адекватного описания полученных данных в кислой области (рН 3–7) необходимо включать дополнительные равновесия образования смешанных комплексов анионов ОЭДФ и протонированных форм АМК следующего состава:  $\text{H}_{16}\text{YL}_4^0$ ,  $\text{H}_{15}\text{YL}_4^{1-}$ ,  $\text{H}_{14}\text{YL}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_{13}\text{YL}_4^{3-}$ ,  $\text{H}_{12}\text{YL}_4^{4-}$ ,  $\text{H}_7\text{YL}_2^-$ ,  $\text{H}_6\text{YL}_2^{2-}$ .

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00441 мол\_а.

### Литература

1. Jain V.K., Kanaiya P.H. Chemistry of calix[4]resorcinarenes // Russ. Chem. Rev. – 2011. – V. 80, No 1. – P. 75–102. – doi: 10.1070/RC2011v080n01ABEH004127.
2. Amirov R.R., Mustafina A.R., Nugaeva Z.T., Fedorenko S.V., Morozov V.I., Kazakova E.Kh., Habicher W.D., Konovalov 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. – doi: 10.1016/j.colsurfa.2004.03.013.
3. Kazakova E.K., Morozova J.E., Prosvirkin A.V., Pich A.Z., Gubanov E.P., Muslinkin A.A., Habicher W.D., Konovalov A.I. Self-assembly of octaaminoamido derivatives of resorcin[4]arene in water – A ‘‘cell-like’’ submicron-scale hydrogel structure // Eur. J. Organ. Chem. – 2004. – V. 2004, No 15. – P. 3323–3329. – doi: 10.1002/ejoc.200400124.
4. Лен Ж.М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. – Новосибирск: Наука, 1998. – 334 с.
5. Arena G., Contino A., Fujimoto T., Sciotto D., Aoyama Y. <sup>1</sup>H NMR and calorimetric studies of the inclusion of trimethylammonium cations into water soluble calixresorcinarenes // Supramolecular Chem. – 2000. – V. 11, No 4. – P. 279–288. – doi: 10.1080/10610270008049139.
6. Morozova Ju.E., Syakaev V.V., Ermakova A.M., Shalaeva Ya.V., Kazakova E.Kh., Konovalov A.I. Supramolecular systems based on amidoammonium and amidoamino-calix[4]resorcinarenes and polyacrylic acid // Colloids and Surfaces A. – 2015. – V. 481. – P. 400–406. – doi: 10.1016/j.colsurfa.2015.06.002
7. Mokhtari B., Pourabdollah K., Dalali N. Molecule and ion recognition of nano-baskets of calixarenes since 2005 // J. Coordination Chem. – 2011. – V. 64, No 5. – P. 743–794. – doi: 10.1080/00958972.2011.555538.
8. Jang Y.M., Yu C.J., Kim J.S., Kim S.U. Ab initio design of drug carriers for zoledronate guest molecule using phosphonated and sulfonated calix[4]arene and calix[4]resorcinarene host molecules // J. Mater. Sci. – 2018. – V. 53, No 7. – P. 5125–5139. – doi: 10.1007/s10853-017-1930-8.
9. Cram D.J., Cram J.M. Container Molecules and Their Guests. – Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1994. – 223 p.
10. Fendler J.H., Fendler E.J. Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems. – N. Y.: Acad. Press, 1975. – 560 p.
11. Sorrell T.N., Pigge F.C., White P.S. Calixresorcinarenes as ligands: Synthesis and characterization of transition-metal cavitated complexes // Inorg. Chem. – 1994. – V. 33, No 4. – P. 632–635. – doi: 10.1021/ic00082a005.
12. Kazakova E.Kh., Morozova Ju.E., Mironova D.A., Syakaev V.V., Muslinkina L.A., Konovalov A.I. Influence of amidoammonium calix[4]resorcinarenes on methyl orange protolytic equilibrium: Supramolecular indicator systems // Supramolecular Chem. – 2013. – V. 25, No 12. – P. 831–841. – doi: 10.1080/10610278.2013.809085.
13. Mokhtari B., Pourabdollah K. Applications of calixarene nano-baskets in pharmacology // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2012. – V. 73, No 1–4. – P. 1–15. – doi: 10.1007/s10847-011-0062-z.
14. Mokhtari B., Pourabdollah K. Applications of nano-baskets in drug development: high solubility and low toxicity // Drug Chem. Toxicol. – 2013. – V. 36, No 1. – P. 119–132. – doi: 10.3109/01480545.2011.653490.

15. *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.
16. *Schühle D.T., van Rijn P., Laurent S., Vander E.L., Muller R.N., Stuart M.C., Schatz J., Peters J.A.* Liposomes with conjugates of a calix[4]arene and a Gd-DOTA derivative on the outside surface; an efficient potential contrast agent for MRI // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – P. 4399–4401. – doi: 10.1039/C0CC00107D.
17. *Подъячев С.Н., Мустафина А.Р., Иванова Е.Г., Бурилов А.Р., Коновалов А.И.* Влияние алкильных заместителей на кислотно-основные свойства каликс[4]резорцинаренов и их диалкиламинометильных производных // *Журн. общ. химии.* – 2000. – Т. 70, № 10. – С. 1690–1695.
18. *Рыжкина И.С., Кудрявцева Л.А., Мустафина А.Р., Морозова Ю.Э., Казакова Э.Х., Еникеев К.М., Коновалов А.И.* Протолитические свойства и реакционная способность аминометилированных каликс[4]резорцинаренов в реакциях с эфирами кислот фосфора // *Изв. РАН. Сер. хим.* – 1999. – № 3. – С. 456–461.
19. *Morozova Yu.E., Kuznetzova L.S., Mustafina A.R., Kazakova E.Kh., Morozov V.I., Ziganshina A.U., Kononov A.I.* Aminoalkylated calix[4]resorcinarenes as pH-sensitive “hosts” for the charged metal complexes // *Journal of Inclusion Phenomena and Macroscopic Chemistry.* – 1999. – V. 35, No 1–2. – P. 397–407. – doi: 10.1023/A:1008188108253.
20. *Морозова Ю.Э., Казакова Э.Х., Мустафина А.Р., Коновалов А.И.* Диалкиламинометилированные каликс[4]резорцинарены: взаимодействие с карбоновыми кислотами // *Журн. общ. химии.* – 2001. – Т. 71, № 10. – С. 1669–1671.
21. *Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И.* Комплексоны и комплексоны металлов. – М.: Химия, 1988. – 544 с.
22. *Вагапова Л.И., Насирова З.А., Бурилова Е.А., Зобов В.В., Бурилов А.Р., Амиров Р.Р., Пудовик М.А.* Новые солевые структуры на основе аминометилированных каликс[4]резорцинов и 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновой кислоты // *Журн. орган. химии.* – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 310–312.
23. *Мустафина А.Р., Амиров Р.Р., Елистратова Ю.Г., Скрипачева В.В., Нугаева З.Т., Казакова Э.Х.* Растворимость, кислотно-основные и комплексообразующие свойства каликс[4]резорцинарена в водных растворах неионогенных ПАВ // *Коллоидный журн.* – 2002. – Т. 63, № 6. – С. 811–816.
24. *Сальников Ю.И., Глебов А.Н., Девятков Ф.В.* Полиядерные комплексы в растворах. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1989. – 288 с.
25. *Кабачник М.И., Ластовский Р.П., Медведь Т.Я., Мединцев В.В., Колпакова И.Д., Дятлова Н.М.* О комплексообразующих свойствах оксиэтилиден-дифосфоновой кислоты в водных растворах // *Докл. АН СССР.* – 1967. – Т. 177, № 3. – С. 582–585.
26. *Carrol R.L., Irani R.R.* On the acidity of substituted methylenediphosphonates and their interactions with alkali metal ions // *Inorg. Chem.* – 1967. – V. 6, No 11. – P. 1994–1998.
27. *Киреева А.Ю., Жаданов Б.В., Бихман Б.И., Дятлова Н.М.* Исследование кислотной диссоциации оксиэтилидендифосфоновой кислоты // *Химические реактивы и препараты (ИРЕА).* – 1972. – № 34. – С. 12–16.
28. *Васильев В.П., Орлова Т.Д., Кочергина Л.А., Марьина Т.Б., Бихман Б.И.* Тепловые эффекты диссоциации I-оксиэтилидендифосфоновой кислоты по первой и второй ступени // *Журн. общ. химии.* – 1983. – Т. 53, № 2. – С. 305–309.
29. *Васильев В.П., Козловский Е.В., Орлова Т.Д., Марьина Т.Б.* Калориметрическое изучение диссоциации оксиэтилидендифосфоновой кислоты в щелочной области // *Журн. общ. химии.* – 1983. – Т. 53, № 7. – С. 1544–1549.

30. Мусин Д.Р., Рубанов А.В., Девятков Ф.В. Кислотно-основные свойства 1-гидроксиэтилдифосфоновой кислоты (ОЭДФ) в водных растворах // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2011. – Т. 153, № 3. – С. 40–47.

Поступила в редакцию  
02.04.18

---

**Бурилова Евгения Александровна**, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [burilovajen07@mail.ru](mailto:burilovajen07@mail.ru)

**Никитина Татьяна Владимировна**, студент Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [vlalinik2012@yandex.ru](mailto:vlalinik2012@yandex.ru)

**Вагапова Лилия Ильгизовна**, научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза

Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН  
ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия  
E-mail: [vagapoval@iopc.ru](mailto:vagapoval@iopc.ru)

**Насирова Зарина Адалят Кызы**, аспирант Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [nasirovaz89@mail.ru](mailto:nasirovaz89@mail.ru)

**Солодов Александр Николаевич**, инженер Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [sanya.solodoff@yandex.ru](mailto:sanya.solodoff@yandex.ru)

**Шайимова Юлия Рахманкуловна**, аспирант Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [julia\\_shayimova@mail.ru](mailto:julia_shayimova@mail.ru)

**Амиров Рустэм Рафаэльевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [ramirov@kpfu.ru](mailto:ramirov@kpfu.ru)

**Protolytic Properties of Aminomethylated Calix[4]resorcinol, Hydroxyethylidene Diphosphonic Acid, and Their Composition in Aqueous Micellar Solutions***E.A. Burilova<sup>a\*</sup>, T.V. Nikitina<sup>a\*\*</sup>, L.I. Vagapova<sup>b\*\*\*</sup>, Z.A. Nasirova<sup>a\*\*\*\*</sup>, A.N. Solodov<sup>a\*\*\*\*\*</sup>,  
J.R. Shayimova<sup>a\*\*\*\*\*</sup>, R.R. Amirov<sup>a\*\*\*\*\*</sup>*<sup>a</sup>*Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia*<sup>b</sup>*A.E. Arbuзов Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia*E-mail: <sup>\*</sup>*burilovajen07@mail.ru*, <sup>\*\*</sup>*vlinik2012@yandex.ru*,<sup>\*\*\*</sup>*vagapoval@iopc.ru*, <sup>\*\*\*\*</sup>*nasirovaz89@mail.ru*, <sup>\*\*\*\*\*</sup>*sanya.solodoff@yandex.ru*,<sup>\*\*\*\*\*</sup>*julia\_shayimova@mail.ru*, <sup>\*\*\*\*\*</sup>*ramirov@kpfu.ru*

Received April 2, 2018

**Abstract**

The constants of protolytic equilibria for hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP), aminomethylated calix[4]resorcinol (AMC), and the composition based on them (AMC-HEDP) in a solution of nonionic surfactant-polyoxyethylated dodecanol Brij-35 have been determined by pH-metric titration with subsequent mathematical processing of the data. In addition to monomeric forms, the existence of several dimeric forms of different extent of protonation has been also found in the solutions of AMC and HEDP. For the composition based on AMC-HEDP in the pH range from acid to neutral, the formation of mixed forms of the following composition has been established:  $H_{16}YL_4^0$ ,  $H_{15}YL_4^{1-}$ ,  $H_{14}YL_4^{2-}$ ,  $H_{13}YL_4^{3-}$ ,  $H_{12}YL_4^{4-}$ ,  $H_7YL_2^-$ ,  $H_6YL_2^{2-}$ .

**Keywords:** protolytic properties, aminomethylated calix[4]resorcinol, hydroxyethylidene diphosphonic acid, AMC-HEDP composition, pH-metric titration

**Acknowledgments.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 18-33-00441mol\_a).

**Figure Captions**

Fig. 1. Curve of hydroxyethylidene diphosphonic acid titration in Brij-35 aqueous solution.  $C_{HEDP}$  1.09 mM,  $C_{Brij-35}$  10 mM.

Fig. 2. Dependence of distribution of HEDP ionized forms on pH in Brij-35 aqueous solution: 1 –  $H_3L^-$ , 2 –  $H_2L^{2-}$ , 3 –  $HL^{3-}$ , 4 –  $(HL)_2^{6-}$ , 5 –  $HL_2^{7-}$ , 6 –  $L^{4-}$ .

Fig. 3. Titration curve of aminomethylated calix[4]resorcinol in Brij-35 aqueous solution.  $C_{AMC}$  1 mM,  $C_{Brij-35}$  10 mM.

Fig. 4. Dependence of distribution of AMC ionized forms on pH in Brij-35 aqueous solution: 1 –  $HY^+$ , 2 –  $HY_2^+$ , 3 –  $H_2Y^{2+}$ , 4 –  $H_3Y^{3+}$ , 5 –  $H_4Y^{4+}$ , 6 –  $Y^0$ .

Fig. 5. Titration curve (a) and dependence of formation function (n) on pH in AMC-HEDP composition in Brij-35 solution.  $C_{AMC-HEDP}$  0.25 mM,  $C_{Brij-35}$  10 mM.

Fig. 6. Dependence of distribution of ionized mono- and dimeric (a) and mixed (b) forms of AMC-HEDP on pH in Brij-35 aqueous solution: 3 –  $H_2Y^{2+}$ , 4 –  $HY^+$ , 5 –  $HY_2^+$ , 6 –  $Y^0$ , 9 –  $H_2L^{2-}$ , 10 –  $HL^{3-}$ , 11 –  $(HL)_2^{6-}$ , 12 –  $HL_2^{7-}$ ; 14 –  $H_{16}YL_4^0$ , 15 –  $H_{15}YL_4^{1-}$ , 16 –  $H_{14}YL_4^{2-}$ , 17 –  $H_{13}YL_4^{3-}$ , 18 –  $H_{12}YL_4^{4-}$ , 19 –  $H_7YL_2^-$ , 20 –  $H_6YL_2^{2-}$ .

## References

1. Jain V.K., Kanaiya P.H. Chemistry of calix[4]resorcinarenes. *Russ. Chem. Rev.*, 2011, vol. 80, no. 1, pp. 75–102. doi: 10.1070/RC2011v080n01ABEH004127.
2. Amirov R.R., Mustafina A.R., Nugaeva Z.T., Fedorenko S.V., Morozov V.I., Kazakova E.Kh., Habicher W.D., Konovalov A.I. Aggregation and counter ion binding ability of sulfonatomethylated calix[4]resorcinarenes in aqueous solutions. *Colloids Surf., A*, 2004, vol. 240, nos. 1–3, pp. 35–43. doi: 10.1016/j.colsurfa.2004.03.013.
3. Kazakova E.K., Morozova J.E., Prosvirkin A.V., Pich A.Z., Gubanov E.P., Muslinkin A.A., Habicher W.D., Konovalov A.I. Self-assembly of octaaminoamido derivatives of resorcin[4]arene in water – A “cell-like” submicron-scale hydrogel structure. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, vol. 2004, no. 15, pp. 3323–3329. doi: 10.1002/ejoc.200400124.
4. Len Zh.M. *Supramolekulyarnaya khimiya. Kontseptsii i perspektivy* [Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives]. Novosibirsk, Nauka, 1998. 334 p. (In Russian)
5. Arena G., Contino A., Fujimoto T., Sciotto D., Aoyama Y. <sup>1</sup>H NMR and calorimetric studies of the inclusion of trimethylammonium cations into water soluble calixresorcinarenes. *Supramol. Chem.*, 2000, vol. 11, no. 4, pp. 279–288. doi: 10.1080/10610270008049139.
6. Morozova Ju.E., Syakaev V.V., Ermakova A.M., Shalaeva Ya.V., Kazakova E.Kh., Konovalov A.I. Supramolecular systems based on amidoammonium and amidoaminocalix[4]resorcinarenes and polyacrylic acid. *Colloids Surf., A*, 2015, vol. 481, pp. 400–406. doi: 10.1016/j.colsurfa.2015.06.002.
7. Mokhtari B., Pourabdollah K., Dalali N. Molecule and ion recognition of nano-baskets of calixarenes since 2005. *J. Coord. Chem.*, 2011, vol. 64, no. 5, pp. 743–794. doi: 10.1080/00958972.2011.555538.
8. Jang Y.M., Yu C.J., Kim J.S., Kim S.U. Ab initio design of drug carriers for zoledronate guest molecule using phosphonated and sulfonated calix[4]arene and calix[4]resorcinarene host molecules. *J. Mater. Sci.*, 2018, vol. 53, no. 7, pp. 5125–5139. doi: 10.1007/s10853-017-1930-8.
9. Cram D.J., Cram J.M. *Container Molecules and Their Guests*. Cambridge, R. Soc. Chem., 1994. 223 p.
10. Fendler J.H., Fendler E.J. *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*. New York, Acad. Press, 1975. 560 p.
11. Sorrell T.N., Pigge F.C., White P.S. Calixresorcinarenes as ligands: Synthesis and characterization of transition-metal cavitated complexes. *Inorg. Chem.*, 1994, vol. 33, no. 4, pp. 632–635. doi: 10.1021/ic00082a005.
12. Kazakova E.Kh., Morozova Ju.E., Mironova D.A., Syakaev V.V., Muslinkina L.A., Konovalov A.I. Influence of amidoammonium calix[4]resorcinarenes on methyl orange protolytic equilibrium: Supramolecular indicator systems. *Supramol. Chem.*, 2013, vol. 25, no. 12, pp. 831–841. doi: 10.1080/10610278.2013.809085.
13. Mokhtari B., Pourabdollah K. Applications of calixarene nano-baskets in pharmacology. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2012, vol. 73, nos. 1–4, pp. 1–15. doi: 10.1007/s10847-011-0062-z.
14. Mokhtari B., Pourabdollah K. Applications of nano-baskets in drug development: High solubility and low toxicity. *Drug Chem. Toxicol.*, 2013, vol. 36, no. 1, pp. 119–132. doi: 10.3109/01480545.2011.653490.
15. Amirov R.R. *Soedineniya metallov kak magneto-relaksatsionnye zondy dlya vysokoorganizovannykh sred. Primenenie v MR-tomografii i khimii rastvorov* [Metal Compounds as Magnetic Relaxation Probes for Highly Organized Media. Application in Magnetic Resonance Tomography and Solution Chemistry]. Kazan, Nov. Znanie, 2005. 316 p. (In Russian)
16. Schühle D.T., van Rijn P., Laurent S., Vander E.L., Muller R.N., Stuart M.C., Schatz J., Peters J.A. Liposomes with conjugates of a calix[4]arene and a Gd-DOTA derivative on the outside surface; an efficient potential contrast agent for MRI. *Chem. Commun.*, 2010, vol. 46, pp. 4399–4401. doi: 10.1039/C0CC00107D.
17. Pod'yachev S.N., Mustafina A.R., Ivanova E.G., Burilov A.R., Konovalov A.I. The effect of alkene substitutions on the acid-base properties of calix[4]resorcinarenes and their dialkylaminomethyl derivatives. *Zh. Obshch. Khim.*, 2000, vol. 70, no. 10, pp. 1690–1695. (In Russian)

18. Ryzhkina I.S., Kudryavtseva L.A., Mustafina A.R., Morozova Yu.E., Kazakova E.Kh., Enikeev K.M., Konovalov A.I. Protolytic properties and reactivity of aminomethylated calix[4]resorcinarenes in reactions with esters of phosphorus acids. *Russ. Chem. Bull.*, vol. 48, no. 3, pp. 453–458. doi: 10.1007/BF02496160.
19. Morozova Yu.E., Kuznetsova L.S., Mustafina A.R., Kazakova E.Kh., Morozov V.I., Ziganshina A.U., Konovalov A.I. Aminoalkylated calix[4]resorcinarenes as pH-sensitive “hosts” for the charged metal-complexes. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 1999, vol. 35, nos. 1–2, pp. 397–407. doi: 10.1023/A:1008188108253.
20. Morozova Yu.E., Kazakova E.Kh., Mustafina A.R., Konovalov A.I. Dialkylaminomethylated calix[4]resorcinarenes. Reaction with carboxylic acids. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2001, vol. 71, no. 10, pp. 1581–1583. doi: 10.1023/A:1013955104433.
21. Dyatlova N.M., Temkina V.Ya., Popov K.I. *Kompleksy i kompleksnaty metallov* [Complexones and Metal Complexonates]. Moscow, Khimiya, 1988. 544 p. (In Russian)
22. Vagapova L.I., Nasirova Z.A., Burilova E.A., Zobov V.V., Burilov A.R., Amirov R.R. New salt structures based on aminomethylated calix[4]-resorcinarenes and (1-hydroxyethane-1,1-diyl)bisphosphonic acid. *Russ. J. Org. Chem.*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 312–314. doi: 10.1134/S1070428017020324.
23. Mustafina A.R., Amirov R.R., Elistratova Yu.G., Skripacheva V.V., Nugaeva Z.T., Kazakova E.Kh. Solubility, acid–base and complexation properties of calix[4]resorcinarene in aqueous solutions of nonionic surfactants. *Colloid J.*, 2002, vol. 64, no. 6, pp. 734–739. doi: 10.1023/A:1021554323367.
24. Sal’nikov Yu.I., Glebov A.N., Devyatov F.V. *Poliyadernnye komplekсы v rastvorakh* [Polynuclear Complexes in Solutions]. Kazan, Izd. Kazan. Univ., 1989. 288 p. (In Russian)
25. Kabanchik M.I., Lastovskii R.P., Medved’ T.Ya., Medyntsev V.V., Kolpakova I.D., Dyatlova N.M. On complexing properties of oxyethylidene-diphosphonic acids in aqueous solutions. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1967, vol. 177, no. 3, pp. 582–585. (In Russian)
26. Carrol R.L., Irani R.R. On the acidity of substituted methylenediphosphonates and their interactions with alkali metal ions. *Inorg. Chem.*, 1967, vol. 6, no. 11, pp. 1994–1998.
27. Kireeva A.Yu., Zhadanov B.V., Bikhman B.I., Dyatlova N.M. Study of acidic dissociation of oxyethylidenediphosphonic acid. *Khim. Reakt. Prep. (IERA)*, 1972, no. 34, pp. 12–16. (In Russian)
28. Vasil’ev V.P., Orlova T.D., Kochergina L.A., Mar’ina T.B., Bikhman B.I. Thermal effects of 1-oxyethylidenediphosphonic acid dissociation in first and second stages. *Zh. Obshch. Khim.*, 1983, vol. 53, no. 2, pp. 305–309. (In Russian)
29. Vasil’ev V.P., Kozlovskii E.V., Orlova T.D., Mar’ina T.B. Calorimetric study of oxyethylidenediphosphonic acid dissociation in alkaline region. *Zh. Obshch. Khim.*, 1983, vol. 53, no. 7, pp. 1544–1549. (In Russian)
30. Musin D.R., Rubanov A.V., Devyatov F.V. Acid-base properties of the aqueous 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid (HEDPA). *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2011, vol. 153, no. 3, pp. 40–47. (In Russian)

**Для цитирования:** Бурилова Е.А., Никитина Т.В., Вагапова Л.И., Насирова З.А., Солодов А.Н., Шайымова Ю.Р., Амиров Р.Р. Протолитические свойства аминометилированного каликс[4]резорцина, оксиэтилидендифосфоновой кислоты и их композиции в водных мицеллярных растворах // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2018. – Т. 160, кн. 2. – С. 185–199.

**For citation:** Burilova E.A., Nikitina T.V., Vagapova L.I., Nasirova Z.A., Solodov A.N., Shaiymova J.R., Amirov R.R. Protolytic properties of aminomethylated calix[4]resorcinol, hydroxyethylidene diphosphonic acid and their composition in aqueous micellar solutions. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2018, vol. 160, no. 2, pp. 185–199. (In Russian)