https://doi.org/10.1070/RCR5011?locatt=label:RUSSIAN

Функциональные супрамолекулярные системы: дизайн и области применения

И.С.Антипин,[a, b] М.В.Алфимов,[c] В.В.Арсланов,[d] В.А.Бурилов,[a] С.З.Вацадзе,[e] Я.З.Волошин,[f] К.П.Волчо,[g] В.В.Горбачук,[a] Ю.Г.Горбунова,[d, f] С.П.Громов,[c, e] С.В.Дудкин,[h] С.Ю.Зайцев,[i] Л.Я.Захарова,[b] М.А.Зиганшин,[a] А.В.Золотухина,[e, j] М.А.Калинина,[d] Э.А.Караханов,[e] Р.Р.Кашапов,[b] О.И.Койфман,[k, l] А.И.Коновалов,[b] В.С.Коренев,[m] А.Л.Максимов,[e, j] Н.Ж.Мамардашвили,[k] Г.М.Мамардашвили,[k] А.Г.Мартынов,[d] А.Р.Мустафина,[b] Р.И.Нугманов,[a] А.С.Овсянников,[b] П.Л.Падня,[a] А.С.Потапов,[m] С.Л.Селектор,[d, n] М.Н.Соколов,[m] С.Е.Соловьева,[a, b] И.И.Стойков,[a] П.А.Стужин,[l] Е.В.Суслов,[g] Е.Н.Ушаков,[c, o] В.П.Федин,[m] С.В.Федоренко,[b] О.А.Федорова,[h] Ю.В.Федоров,[h] С.Н.Чвалун,[n, p] А.Ю.Цивадзе,[d, f] С.Н.Штыков,[q] Д.Н.Шурпик,[a] М.А.Щербина,[p, r] Л.С.Якимова [a]

[a] *Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А.М.Бутлерова,*
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
[b] *Институт органической и физической химии имени А.Е.Арбузова Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук»,*
Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8
[c] *Центр фотохимии Российской академии наук, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук,*
Россия, 119421 Москва, ул. Новаторов, 7а, стр. 1
[d] *Институт физической химии и электрохимии имени А.Н.Фрумкина Российской академии наук,*
Россия, 119071 Москва, Ленинский просп., 31, корп. 4
[e] *Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет,*
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3
[f] *Институт общей и неорганической химии имени Н.С.Курнакова Российской академии наук,*
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31
[g] *Новосибирский институт органической химии имени Н.Н.Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук,*
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9
[h] *Институт элементоорганических соединений имени А.Н.Несмеянова Российской академии наук,*
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28
[i] *Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ имени академика Л.К.Эрнста,*
Россия, 142132 Подольск Московской обл., пос. Дубровицы, 60
[j] *Институт нефтехимического синтеза имени А.В.Топчиева Российской академии наук,*
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 29
[k] *Институт химии растворов имени Г.А.Крестова Российской академии наук,*
Россия, 153045 Иваново, ул. Академическая, 1

Дата поступления 5 октября 2020 г.

© 2021 «Успехи химии», ИОХ РАН, РАН

[l] *Ивановский государственный химико-технологический университет,*
Россия, 153000 Иваново, просп. Шереметевский, 7
[m] *Институт неорганической химии имени А.В.Николаева Сибирского отделения*
Российской академии наук,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 3
[n] *Институт синтетических полимерных материалов имени Н.С.Ениколопова*
Российской академии наук,
Россия, 117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70
[o] *Институт проблем химической физики Российской академии наук,*
Россия, 142432 Черноголовка Московской обл., просп. Академика Семенова, 1
[p] *Национальный исследовательский центр Курчатовский институт*
Россия, 123182 Москва, пл. Курчатова, 1
[q] *Саратовский национальный исследовательский государственный университет*
имени Н.Г.Чернышевского,
Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83
[r] *Московский физико-технический институт (научный исследовательский университет),*
Россия, 141701 Долгопрудный Московской обл., Институтский пер., 9

Интерес к функциональным супрамолекулярным системам как основе для конструирования инновационных материалов и технологий, способных кардинальным образом изменить наш мир, растет стремительными темпами. Огромный массив работ, появившихся в мировой литературе в последнее время, требует серьезной систематизации выявленных на различных молекулярных платформах структурных закономерностей формирования таких систем и проявления ими практически полезных свойств. Основное внимание в данном обзоре сконцентрировано на направлениях исследований функциональных супрамолекулярных систем, которые активно проводились в институтах и университетах России в последние 10 – 15 лет, таких как химия комплексов типа «гость – хозяин» и инженерия кристаллов, самосборка и самоорганизация в растворе и на границе раздела фаз, биомиметика, а также молекулярные машины и устройства.
Библиография — 1714 ссылок.

Оглавление

1. Введение 898
2. Химия «гость – хозяин» и инженерия кристаллов 898
2.1. Супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов 898
2.1.1. Супрамолекулярные ансамбли, образованные за счет π – π- и электростатических взаимодействий 899
2.1.2. Катион-индуцированное образование супрамолекулярных ансамблей на основе краун-замещенных тетрапирролов 901
2.1.3. Супрамолекулярная сборка тетрапирролов за счет образования водородных связей 905
2.2. Функциональные супрамолекулярные координационные клетки 912
2.2.1. Основные подходы к получению функциональных металл-органических полиэдров 912
2.2.2. Клетки на основе V-образных металлоконнекторов и политопных лигандов с монодентатными координирующими центрами 913
2.2.3. Клетки на основе тетрагональных металлоконнекторов и политопных лигандов с монодентатными координирующими центрами 915
2.2.4. Клетки на основе V-образных и тригональных металлоконнекторов и политопных лигандов с хелатными координирующими центрами 916
2.2.5. Клетки на основе биядерных тетрагональных металлоконнекторов и поликарбоксильных лигандов 920
2.3. Супрамолекулярные аспекты разделения углеводородов на металл-органических каркасах 923
2.3.1. Разделение изомеров ксилола 923
2.3.2. Разделение бензола и циклогексана 926
2.4. Координационные капсулы, супрамолекулярные ансамбли, полиядерные системы на основе клатрохелатов металлов и реакционная способность инкапсулированных ионов 928
2.4.1. Координационные капсулы 928
2.4.2. Координационные полимеры 930
2.4.3. Гибридные системы 933
2.4.4. Супрамолекулярные ассоциаты с белковыми макромолекулами и их макромолекулярными комплексонами 934
2.4.5. Реакционная способность и физические свойства инкапсулированного иона металла 938
2.5. Неорганические наноразмерные сферанды — кеплераты 939
2.5.1. Кеплераты с моноядерными мостиковыми группами 939

2.5.2. Кеплераты с биядерными мостиковыми группами 941
2.5.3. Свойства кеплератов 944
2.6. Супрамолекулярная аналитическая химия 946
2.6.1. Развитие подходов к пониманию предмета супрамолекулярной аналитической химии 947
2.6.2. Супрамолекулярные объекты на разных этапах химического анализа 948
2.6.3. Роль солюбилизации в химическом анализе 948
2.6.4. Методы химического анализа, использующие супрамолекулярные эффекты 949
2.6.5. Другие примеры применения супрамолекулярных эффектов в анализе 950
3. Самосборка и самоорганизация в растворе и на границе раздела фаз 950
3.1. Амфифильные (тиа)каликс[4]арены: синтез и функциональные коллоидные системы на их основе 950
3.1.1. Амфифильные производные каликс[*n*]арена с анионными полярными головными группами 951
3.1.2. Амфифильные производные каликс[*n*]арена с катионными полярными головными группами 957
3.1.3. Модульный метод «клик»-химии в синтее амфифильных производных каликс[*n*]аренов 961
3.2. Самосборка супрамолекулярных и гибридных систем на поверхности раздела 968
3.2.1. Метод самоорганизованных монослоев 969
3.2.2. Метод Ленгмюра – Блоджетт 972
3.2.3. Метод послойной сборки 976
3.3. Структура и фазовые превращения низкоразмерных самоорганизующихся систем различной симметрии 981
3.4. Супрамолекулярный дизайн функциональных наносистем на основе амфифильных соединений: фундаментальные аспекты и перспективы применения в биомедицине 988
3.4.1. Супрамолекулярные системы на основе катионных ПАВ: самоорганизация, конструирование и модификация наноконтейнеров, комплексообразование с биополианионами 988
3.4.2. Мицеллярные и везикулярные системы доставки лекарств на основе неионных ПАВ 995
3.5. Супрамолекулярный катализ 999
3.5.1. Водородные связи и другие нековалентные взаимодействия 1000
3.5.2. Каталитические системы на основе молекул-рецепторов 1001
3.6. Совместная самосборка макроциклических соединений: новые перспективы дизайна супрамолекулярных систем 1009
3.6.1. Супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов «гость – хозяин» 1010
3.6.2. Послойная сборка супрамолекулярных ансамблей за счет ион-ионных взаимодействий 1012
3.7. Самоорганизация и самосборка наноструктур на основе короткоцепных олигопептидов 1015
3.7.1. Олигопептиды и наноструктуры на их основе 1015
3.7.2. Способы получения наноструктур на основе олигопептидов 1016
3.7.3. Факторы, влияющие на самоассоциацию олигопептидов 1017
4. Биомиметика 1023
4.1. Комплексы красителей с ДНК: принципы взаимодействия, применение в биологии и медицине 1023
4.2. Супрамолекулярные биохимические системы на основе белков и наночастиц для бионанотехнологии и фундаментальной медицины 1028
4.2.1. Системы на основе альбуминов и наночастиц 1029
4.2.2. Системы на основе липаз и наночастиц 1033
4.2.3. Системы на основе бактериородопсина и наночастиц 1035
4.3. Создание многофункциональных наночастиц биомедицинского применения на основе силикатных наноплатформ 1037
4.3.1. Методы получения силикатных наночастиц 1038
4.3.2. Влияние допанта на размер и полидисперсность силикатных наночастиц 1040
4.3.3. Взаимное влияние компонентов в композитных силикатных наночастицах на примере наночастиц оксида железа, серебра(0) и металлокомплексов 1040
4.3.4. Ковалентная и нековалентная модификация поверхности силикатных наночастиц 1042
4.3.5. Корреляция клеточной интернализации силикатных наночастиц с их поверхностными свойствами 1044
4.4. Каликсарены и пиллараренны, содержащие фрагменты аминокислот: от супрамолекулярной самосборки к биомиметикам 1045
4.4.1. Аминокислотные производные каликс[*n*]аренов и их применение 1045
4.4.2. Аминокислотные производные пиллар[*n*]аренов и их применение 1050
4.5. Супрамолекулярное распознавание в химии 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов: дизайн биологически активных молекул, функциональных материалов и катализаторов 1051
4.5.1. Координационные соединения биспидинов: общие вопросы 1052
4.5.2. Применение комплексов биспидинов в качестве биовизуализационных материалов 1053
4.5.3. Использование производных биспидинов для осуществления каталитических превращений 1053
4.5.4. Применение производных биспидинов и их комплексов с металлами для взаимодействия с биологическими мишенями 1055
4.6. Супрамолекулярные системы на основе макроциклических меротерпеноидов: биологическая активность и мембранотропные свойства 1058
5. Молекулярные машины и устройства 1061
5.1. Разработка фотоактивных супрамолекулярных устройств и машин 1061
5.2. Дендримерные порфириновые супрамолекулярные устройства: синтез и возможности практического применения 1066
5.2.1. Разновидности порфириновых дендримеров и методы их получения 1067
5.2.2. Возможности практического применения дендримерных порфириновых супрамолекулярных устройств 1068
6. Заключение 1077
7. Список сокращений 1078
8. Сведения об авторах 1080

1. Введение

Супрамолекулярная химия — «химия молекулярных ансамблей и межмолекулярных связей»[1,2] — является одной из динамично развивающихся областей экспериментальной и теоретической химии. Супрамолекулярные системы стремительно ворвались в современные научные исследования и технологии, вовлекая в их создание широкий круг ученых из разных отраслей знания: химиков, биохимиков, физиков, инженеров и других специалистов. Прежде всего это вызвано уникальными свойствами таких структур, способных к самопроизвольному образованию и легкой трансформации под воздействием внешних факторов — температуры, состава окружающей среды, света и т.д., что обусловлено динамическим характером межмолекулярных взаимодействий, лежащих в основе их формирования. Трудно не согласиться с высказыванием академика М.В.Алфимова, что «супрамолекулярная система — это место, где рождаются свойства материала».[3]

Универсальность подобных взаимодействий позволяет говорить о том, что практически «все вокруг кажется супрамолекулярным».[4] И это уже не выглядит шуткой. Действительно, практически в любом из окружающих нас объектов или процессов мы можем найти супрамолекулярные взаимодействия, придающие им уникальные свойства: начиная от удивительных свойств одной из самых простых молекул — молекулы воды, и заканчивая процессами, которые происходят в живых организмах при участии громадных биомолекул, демонстрирующих фантастические способности к молекулярному распознаванию. Все это позволило академику А.И.Коновалову дать новое определение супрамолекулярной химии как «мосту между живой и неживой природой».[5] И действительно, как утверждает академик А.Ю.Цивадзе, «в становлении супрамолекулярной химии как самостоятельного научного направления большую роль сыграли концепции и понятия, заимствованные из биологии, важнейшие среди которых — молекулярное распознавание и кооперативность».[6]

Супрамолекулярные взаимодействия появились в нашей Вселенной миллиарды лет назад, когда ее температура после «большого взрыва» снизилась до значений, при которых такие довольно слабые межмолекулярные контакты могли осуществляться. Однако область науки, изучающая супрамолекулярные системы, является достаточно молодой, поскольку она сформировалась в 60 – 70-х гг. XX в. В ее основу легли работы в области макроциклических соединений Д.Крама, Ч.Педерсена и Ж.-М.Лена, которые дали толчок к созданию структур, способных к высокоселективным специфическим межмолекулярным взаимодействиям, позволяющим конструировать супрамолекулярные ансамбли на принципах молекулярного распознавания и многоцентрового связывания. За пионерские работы в данной области этим ученым в 1987 г. была присуждена Нобелевская премия по химии с формулировкой «за разработку и применение молекул со структурно-специфическими взаимодействиями с высокой селективностью».

Особый интерес в последнее время привлекает дизайн самоорганизующихся функциональных супрамолекулярных систем, которые уже стали основой получения современных материалов, в частности «умных» (smart) материалов с контролируемыми и адаптивными свойствами.[7 – 9] Из супрамолекулярной химии возникло новое, очень важное направление исследований — дизайн и синтез «молекулярных машин», которое было отмечено в 2016 г. Нобелевской премией по химии, присужденной Ж.-П.Саважу, Дж.Стоддарту и Б.Феринг у.[10 – 12] И действительно, к сегодняшнему дню разработано большое число молекулярных устройств на основе разнообразных классов химических соединений, движением которых можно управлять при помощи внешних воздействий различной природы — облучением светом, изменением температуры и pH среды, редокс-превращениями и т.д.[13] Более того, развитие нанотехнологий невозможно представить без применения известного подхода «снизу – вверх», когда за счет супрамолекулярной самосборки из отдельных атомов и молекул самопроизвольно формируются высокоорганизованные наносистемы. Дизайну и свойствам таких супрамолекулярных систем посвящен настоящий обзор. Следует отметить, что в его задачу не входило описание всех работ по этой тематике, появившихся в мировой научной литературе в последнее время. Авторы ограничились наиболее актуальными направлениями, по которым в последние 10 – 15 лет проводятся интенсивные исследования, в том числе научными организациями и университетами России. Материал данного обзора сгруппирован в четыре раздела, отражающих наиболее активно развиваемые области современной супрамолекулярной химии: химия комплексов «гость – хозяин» и инженерия кристаллов, самосборка и самоорганизация в растворе и на границе раздела фаз, биомиметика, а также молекулярные машины и устройства.

2. Химия «гость – хозяин» и инженерия кристаллов

2.1. Супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов

С точки зрения создания функциональных супрамолекулярных материалов тетрапиррольные соединения — порфирины, порфиразины, фталоцианины и родственные макроциклы — рассматриваются как одни из наиболее перспективных «строительных блоков». Данные соединения обладают рядом уникальных физико-химических свойств, обусловливающих их широкое практическое применение в качестве красителей, фотосенсибилизаторов для биовизуализации и фотодинамической терапии, катализаторов и магнитных материалов, фото(или редокс)-активных и проводящих компонентов в различных оптоэлектронных устройствах. Контроль над супрамолекулярным уровнем организации тетрапиррольных соединений лежит в основе расширения областей их использования, а «источником вдохновения» для таких исследований во многом является высочайший уровень упорядоченности порфириноидов в природных объектах, например в фотосинтетических системах растений. Возможность применения супрамолекулярной сборки в качестве инструмента для тонкой настройки свойств тетрапиррольных соединений открывает широкие возможности для создания на их основе материалов с управляемыми свойствами, в том числе молекулярных переключателей, как основы новых технологий хранения информации высокой плотности, разработки сенсорных и биомиметических систем и т.п.[13, 14]

Интерес к управляемой супрамолекулярной сборке порфиринов, фталоцианинов и родственных соединений возник практически одновременно с появлением концепции супрамолекулярной химии. Такая сборка основана на использовании различных типов нековалентных взаимодействий, таких как π – π-стекинг, электростатические и донорно-акцепторные взаимодействия, водородные и координационные связи и др. Многочисленные примеры образования супрамолекулярных ансамблей с участием данных взаимодействий систематизированы в ряде обзоров прошлого десятилетия,

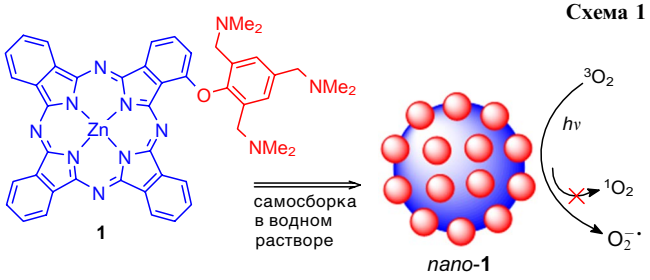
посвященных главным образом принципам сборки ансамблей и изучению их строения (см., например, работы [15, 16]). Целью настоящего раздела является рассмотрение достигнутых преимущественно в последнем десятилетии результатов исследования функциональных супрамолекулярных материалов на основе тетрапиррольных соединений с акцентом на возможные области их практического применения.

2.1.1. Супрамолекулярные ансамбли, образованные за счет π – π- и электростатических взаимодействий

Тетрапирролы непосредственно участвуют в процессах супрамолекулярной самосборки за счет агрегации, индуцируемой межмолекулярными π – π-взаимодействиями, которые приводят прежде всего к снижению растворимости соединений. С точки зрения практического применения в течение долгого времени агрегацию тетрапирролов рассматривали как негативное явление, ухудшающее функциональные характеристики материалов на их основе, например квантовые выходы люминесценции и генерации синглетного кислорода. Так, применение порфиринов, фталоцианинов и родственных соединений в качестве агентов для фотодинамической терапии и диагностики онкологических заболеваний, а также фотоинактивации патогенных микроорганизмов [17] в значительной степени ограничивается способностью данных молекул к агрегации в водных средах, что влияет на их фотофизические свойства. В связи с этим многочисленные усилия исследователей были направлены на получение водорастворимых соединений, не проявляющих склонности к агрегации.[18]

Тем не менее было обнаружено, что стабильные в водных растворах агрегаты на основе фталоцианинов могут быть использованы в биомедицинских целях за счет реализации других механизмов релаксации возбужденных состояний. Например, были исследованы фотохимические свойства амфифильного фталоцианинового комплекса цинка **1**, содержащего одну трис(диметиламинометил)феноксильную группу (схема 1).[19] Показано, что этот комплекс при переходе из ДМФА в воду или фосфатный буфер образует стабильные коллоидные растворы, в которых, по данным динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), молекулы формируют сферические агрегаты — «наноточки» *nano*-**1** — с узким распределением по размерам (55 ± 20 нм при концентрации 20 мкмоль · л$^{-1}$). На поверхности наноточек находятся гидрофильные трис(диметиламинометил)феноксильные группы, обеспечивающие стабильность в водных растворах, в то время как их внутренняя часть состоит из гидрофобных фталоцианиновых фрагментов, связанных стекинг-взаимодействиями. Такая архитектура наноточек вызывает тушение флуоресценции, ограничивает колебательную релаксацию возбужденных состояний и приводит к полному ингибированию генерации синглетного кислорода. Однако эти агрегаты приобретают способность к генерированию другой активной формы кислорода — супероксид-анион-радикала ($O_2^{-\bullet}$), образование которого подтверждено с использованием в качестве химического зонда гидроэтидина — синего флуоресцентного красителя. Исследование возможности применения частиц *nano*-**1** для фотоинактивации патогенных микроорганизмов показало их высокую эффективность: уже при концентрации 50 нмоль · л$^{-1}$ они подавляли рост антибиотикорезистентных микроорганизмов, причем как грамположительных (*Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательных штаммов (*Escherichia coli*).

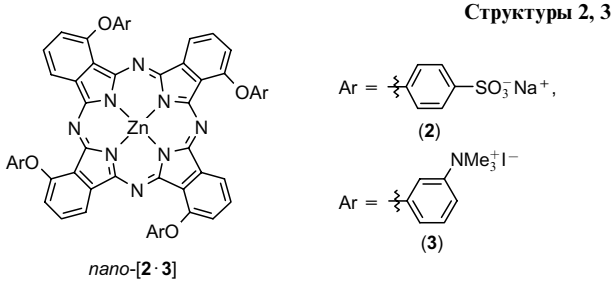
Схема 1



Контролируемую агрегацию тетрапиррольных соединений можно также индуцировать за счет использования электростатических взаимодействий. Так, при взаимодействии анионного и катионного водорастворимых фталоцианинов **2** и **3** были получены наноагрегаты *nano*-[**2** · **3**] размером 30 – 100 нм, не обладающие, в отличие от исходных фталоцианинов, ни флуоресценцией, ни способностью к генерации синглетного кислорода.[20] Однако такие агрегаты проявляли фототермический эффект: их коллоидный водный раствор с концентрацией 5.6 мкмоль · л$^{-1}$ нагревался от 22 до 43°C при облучении лазером (с длиной волны 655 нм и удельной мощностью 0.6 Вт · с$^{-2}$) в течение 5 мин, в то время как растворы исходных фталоцианинов в тех же условиях нагревались не более чем до 35°C. Основанная на данном наблюдении возможность применения агрегатов *nano*-[**2** · **3**] в качестве агента для фототермической терапии была продемонстрирована *in vivo* на примере опухоли молочной железы мыши 4T1. Кроме того, под действием лазерного излучения эти структуры проявляли выраженный оптоакустический эффект (рис. 1), что позволило методом оптоакустической микроскопии контролировать их накопление и распределение в тканях.

Электростатические взаимодействия между разноименно заряженными порфиринами были использованы для создания бинарных ионных материалов.[21, 22] Так, при взаимодействии катионных порфириновых комплексов олова **4a**,**b** с анионным порфирином **5** образуются либо кристаллические

Структуры 2, 3



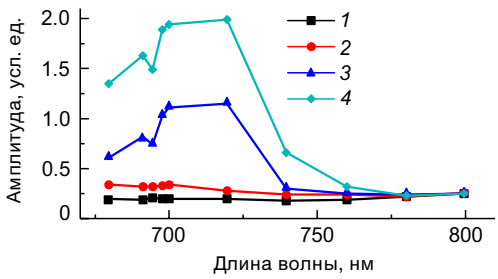
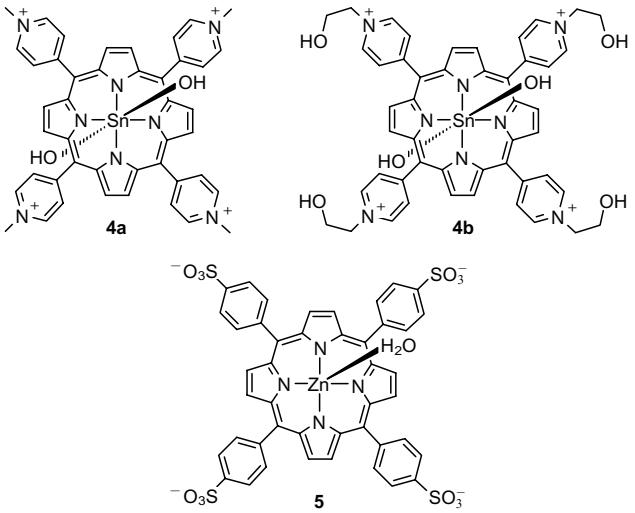


Рис. 1. Амплитуда оптоакустического сигнала, полученного в воде (*1*) и в водных растворах, содержащих фталоцианины **2** (*2*), **3** (*3*) и *nano*-[**2** · **3**] (*4*).[20] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

Структуры 4, 5



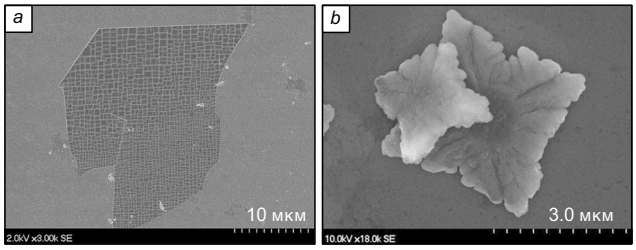


Рис. 2. Микрофотографии, полученные методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), наноматериалов *nano*-[**4a**·**5**] (*a*) и *nano*-[**4b**·**5**] (*b*). Рисунок использован с разрешения авторов работы[22].

пластинчатые агрегаты *nano*-[**4a**·**5**], либо рентгеноаморфные клеверообразные структуры *nano*-[**4b**·**5**] (рис. 2).

Нанесение таких наночастиц на поверхность платины позволило получить гибридные наноматериалы, которые применили для фоторазложения воды в присутствии метилвиологена и триэтаноламина.[22] Эффективность указанных фотокатализаторов определялась строением агрегатов — существенно более высокая скорость выделения водорода наблюдалась в случае фотокатализатора на основе агрегатов *nano*-[**4b**·**5**] (рис. 3). Этот эффект был объяснен на основании результатов РСА, которые свидетельствуют об отсутствии в структуре *nano*-[**4a**·**5**] межмолекулярных взаимодействий, необходимых для возникновения электронной проводимости. В то же время вывод о наличии таких взаимодействий в агрегатах *nano*-[**4b**·**5**] был сделан на основании данных электронной спектроскопии поглощения (ЭСП).

Ряд работ посвящен изучению самосборки тетрапиррольных систем за счет электростатического взаимо-

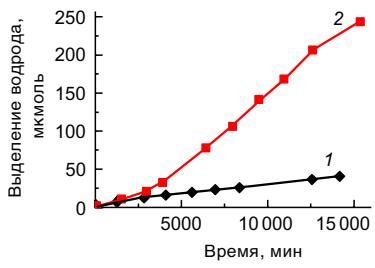
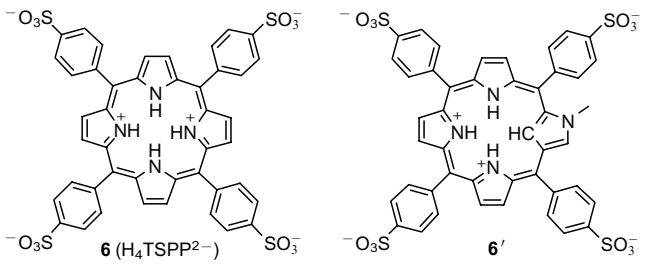


Рис. 3. Зависимости количества выделенного водорода от времени при использовании в качестве фотокатализаторов агрегатов *nano*-[**4a**·**5**] (*1*) и *nano*-[**4b**·**5**] (*2*), покрытых наночастицами платины.[22] Рисунок публикуется с разрешения издательства RSC .

Структуры 6, 6′



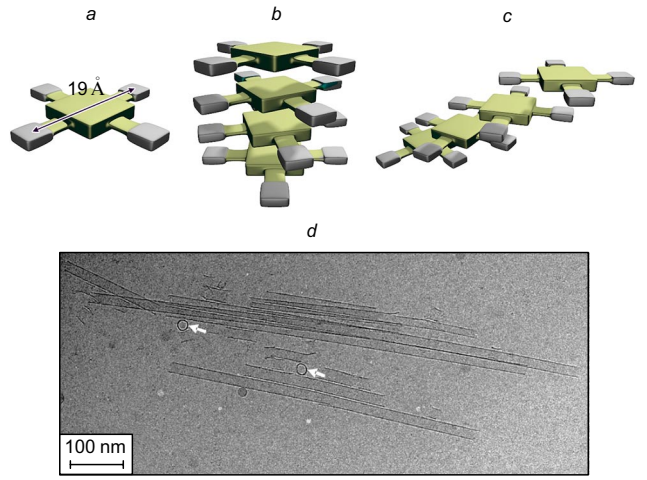


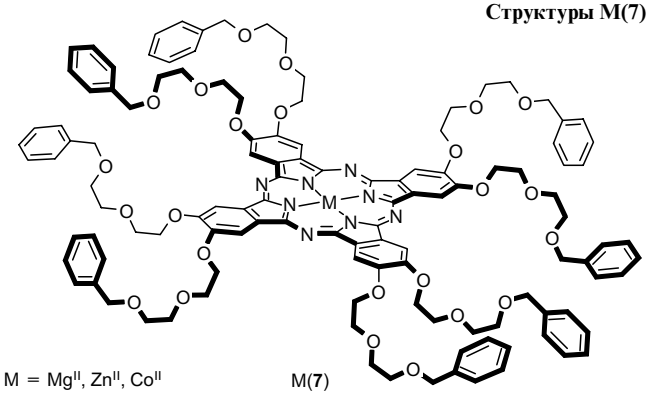
Рис. 4. Схематическое представление дикатиона **6** (*a*), а также формируемых им H- (*b*) и J-агрегатов (*c*), и криоэлектронная микрофотография одностенных нанотрубок, образованных H_4TSPP^{2-} (*d*). Белыми стрелками отмечены трубки, ориентированные перпендикулярно поверхности.[25] Изображение *d* использовано с разрешения издательства American Chemical Society.

действия. Например, механизмы самосборки дикатионов тетракис(4-сульфофенил)порфирина (H_4TSPP^{2-}, **6**) с образованием порфириновых нанотрубок за счет электростатического взаимодействия цвиттер-ионов обсуждены в обзоре [23], а аналогичное контролируемое образование J- и H-агрегатов было изучено [24] и для его аналога **6′** с инвертированным порфириновым макроциклом (рис. 4).[25]

Наличие обширной ароматической системы позволяет тетрапиррольным макроциклам образовывать супрамолекулярные ансамбли с другими полиненасыщенными соединениями, в том числе с углеродными наноматериалами — фуллеренами, графеном, нанотрубками и др. — за счет межмолекулярных стекинг-взаимодействий. В таких гибридных системах тетрапирролы выступают в качестве электронодоноров, а углеродные составляющие — в качестве акцепторов.[26] В результате под действием света в них наблюдается эффективная генерация состояний с разделенными зарядами, благодаря чему они рассматриваются как перспективные компоненты фотовольтаических материалов. Существенным преимуществом супрамолекулярной сборки этих систем по сравнению с ковалентным связыванием является то, что в углеродных составляющих не нарушается цепь сопряжения и сохраняются их уникальные фотофизические свойства.

Введение дополнительных рецепторных групп на периферию тетрапиррольных соединений приводит к усилению эффективности их связывания с углеродными наноматериалами. Так, комплексы M(**7**), содержащие восемь конформационно-подвижных остатков *O*-бензилдиэтиленгликоля, способны образовывать супрамолекулярные комплексы с

Структуры M(7)



фуллеренами C_{60} и C_{70}, причем молекулы рецепторов ведут себя подобно осьминогам, захватывающих «щупальцам» сферические молекулы-«гости».[27] Показано, что взаимодействие фталоцианиновых производных магния Mg(**7**) и цинка Zn(**7**) сопровождается тушением флуоресценции фталоцианинов из-за образования комплексов с переносом заряда в возбужденном состоянии.

Анализ кривых тушения флуоресценции с использованием уравнения Штерна – Фольмера позволил определить константы устойчивости таких ансамблей.[27] Оказалось, что устойчивость супрамолекулярного комплекса с C_{70} в 1.5 – 2.5 раза выше по сравнению с таковой для комплекса, образованного с фуллереном C_{60}. С наличием такой селективности по отношению к C_{70} согласуются и результаты квантово-химических расчетов с использованием гамильтониана PM6-DH2, параметризованного для исследования нековалентных систем (рис. 5). На основании данных метода ЭПР был сделан вывод о том, что взаимодействие комплекса кобальта(II) Co(**7**) с C_{70} происходит в результате дипольдипольного взаимодействия и не сопровождается изменениями в распределении спиновой плотности.[27]

Повышение селективности связывания различных фуллеренов может быть использовано для разработки методов разделения смесей фуллеренов.[29] Так, индуцированной ацетатом палладия сборкой *мезо*-тетракис(4-карбоксифенил)-порфирината цинка **8** с макроциклическим лигандом **9** в ацетонитриле была получена макроциклическая капсула состава $[(\mathbf{8})_2\cdot(\mathbf{9})_4\cdot(PdOAc)_8]^{8+}$. Такая капсула способна к связыванию фуллеренов C_{60} и C_{70} в гомогенном растворе, а растворенная в ацетонитриле может экстрагировать твердые

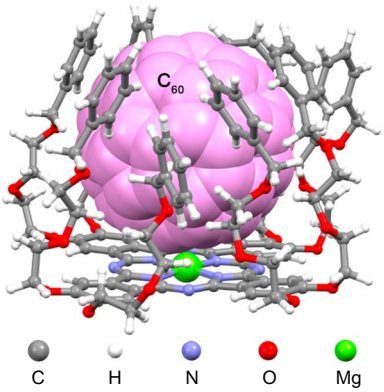


Рис. 5. Строение супрамолекулярного ансамбля, образованного комплексом Mg(**7**) с фуллереном C_{60}, по данным квантово-химического расчета (PM6-DH2). Рисунок адаптирован из работы [28] и опубликован с разрешения издательства Wiley.

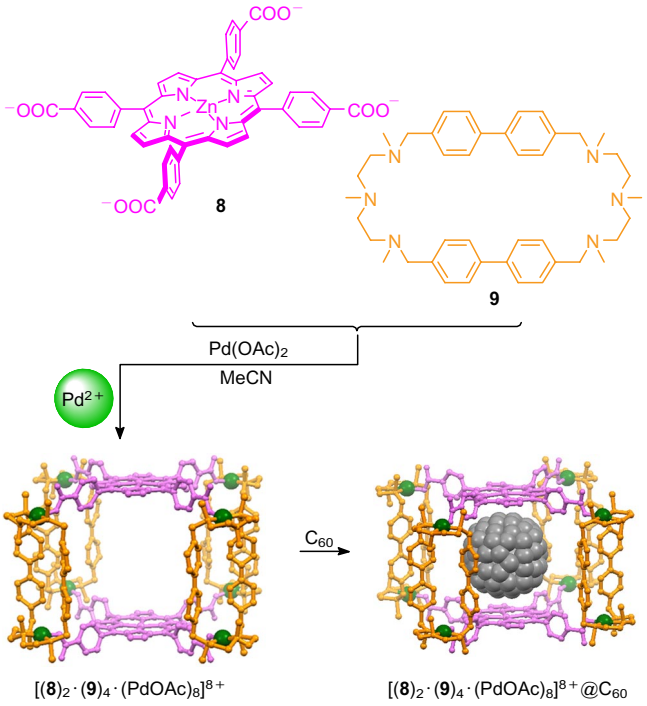


Рис. 6. Схема образования капсулы $[(\mathbf{8})_2\cdot(\mathbf{9})_4\cdot(PdOAc)_8]^{8+}$ и комплекса «гость – хозяин» с фуллереном C_{60} по результатам РСА. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1027669 и 1027670) и на основании работы [30].

фуллерены (рис. 6).[30] Рентгеноструктурные данные свидетельствуют о том, что при связывании фуллеренов этим рецептором происходит уменьшение размера полости для оптимизации связывания с молекулой «гостя». Найденные методом спектрофлуориметрического титрования константы связывания ($\lg K_a$) этой капсулы с фуллеренами C_{60} и C_{70} составили 7.47 ± 0.03 и 8.60 ± 0.30 л·моль$^{-1}$ соответственно, что согласуется со значительным увеличением селективности по отношению к связыванию фуллерена C_{70}. Столь высокая разница в величинах $\lg K_a$ позволила разработать хроматографический метод выделения C_{60} из смеси фуллеренов, содержащей также C_{70} и C_{82}.

2.1.2. Катион-индуцированное образование супрамолекулярных ансамблей на основе краун-замещенных тетрапирролов

Одним из наиболее удачных решений задачи управления агрегацией тетрапиррольных соединений стал синтез их краун-замещенных аналогов, из которых можно получать супрамолекулярные ансамбли заданной архитектуры с использованием метода катион-индуцированной сборки. Кроме того, связывание катионов щелочных металлов краун-замещенными тетрапирролами непосредственно влияет на физико-химические свойства данных гетеротопных рецепторов, что позволяет создавать на их основе материалы с управляемыми свойствами.

Так, в качестве флуоресцентных сенсоров на катионы щелочных металлов были предложены порфиразины (Pz), модифицированные азакраун-группами (рис. 7).[31] Такие сенсоры сами по себе не флуоресцируют из-за безызлучательной дезактивации их возбужденных состояний путем переноса заряда с атома азота азакраун-эфира на тетрапиррольный макроцикл. Однако связывание с катионами щелочных

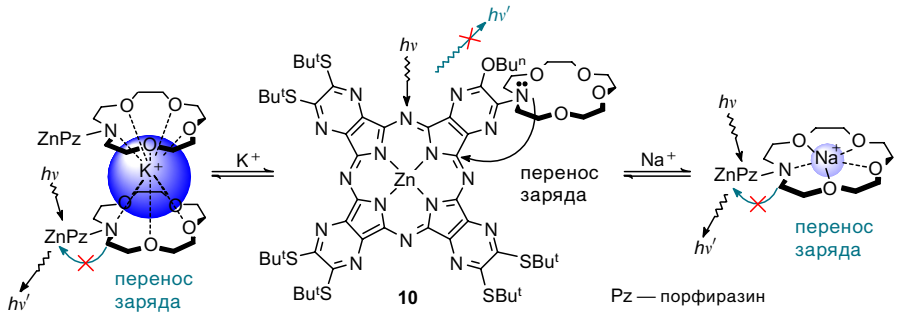
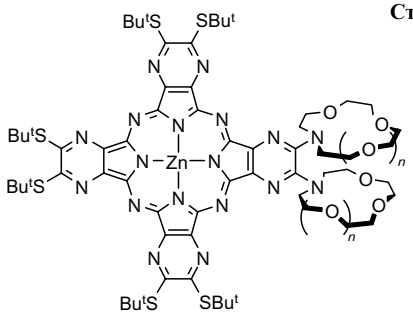


Рис. 7. Принцип функционирования краун-замещенного порфиразина **10** в качестве флуориметрического сенсора для детектирования ионов щелочных металлов.[31]

металлов блокирует сопряжение неподеленной электронной пары на атоме азота с порфиразиновым циклом, препятствуя тем самым фотоиндуцированному переносу заряда, в результате наблюдается разгорание флуоресценции рецептора. Так, при взаимодействии рецептора **10** с катионами калия и натрия интенсивность флуоресценции увеличивается в 10.5 и 11.5 раз соответственно, однако присутствие ионов других щелочных, щелочноземельных и тяжелых металлов не вызывает усиления флуоресценции.

Для проявления селективного флуоресцентного отклика на катионы калия или натрия были синтезированы пинцерные рецепторы **11a**,**b**, содержащие пару азакраун-эфирных групп.[32] При этом способ связывания катионов зависел от того, какие краун-эфирные группы были введены в молекулу рецептора, и приводил к возникновению селективности.

Структуры 11



n = 1 (**a**), 2 (**b**) **11a**,**b**

Интенсивность флуоресценции рецептора **11a** на основе 12-азакраун-4-эфира в присутствии катионов натрия избирательно усиливалась в 291 раз, тогда как рецептор **11b**, содержащий 15-азакраун-5-эфирные фрагменты, проявлял селективность по отношению к катионам калия, усиливая флуоресценцию в 22 раза (рис. 8). Важно отметить, что введение макроциклов **11a**,**b** в наночастицы SiO_2 позволило получить гибридные материалы, в которых рецепторы сохраняли селективный флуоресцентный отклик по отношению к катионам натрия и калия.

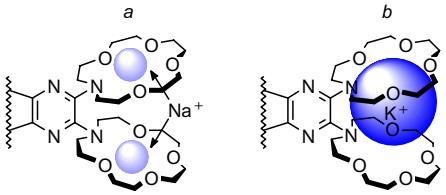


Рис. 8. Способы координации катионов щелочных металлов в зависимости от соотношения размеров иона и краун-эфирного фрагмента в макроцикле **11b**.[32]

Приведенный пример подчеркивает важность структурного соответствия и кооперативности взаимодействия между рецептором (краун-эфиром) и субстратом (катионом щелочного металла) для образования супрамолекулярных ансамблей заданной архитектуры и получения необходимого аналитического отклика.

Использование данных представлений позволило создать на основе тетра(9-краун-3)замещенного фталоцианинового комплекса цинка Zn[(9C3)$_4$Pc] (9C3 — 9-краун-3-эфир, Pc — фталоцианин) высокочувствительную сенсорную систему для детектирования и определения концентрации солей бериллия (рис. 9).[33] Показано, что в присутствии катионов Be^{2+} данный комплекс образует J-агрегаты (схема 2), что приводит к значительным изменениям спектров поглощения и флуоресценции уже при концентрации аналита 10^{-9} моль·л$^{-1}$. Другие катионы (Li^+, Na^+, K^+,

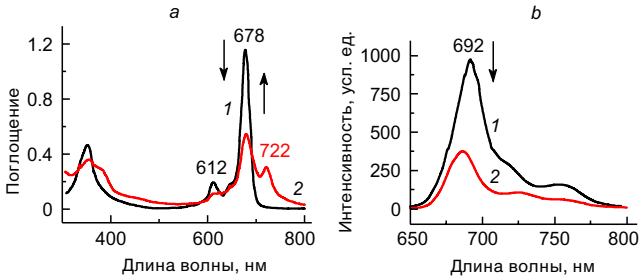


Рис. 9. Изменения в спектрах поглощения (*a*) и флуоресценции (*b*) комплекса Zn[(9C3)$_4$Pc] (*1*) при образовании J-агрегатов с катионом Be^{2+} (*2*). Рисунок создан авторами на основании данных работы [33], использованных с разрешения издательства American Chemical Society.

Схема 2

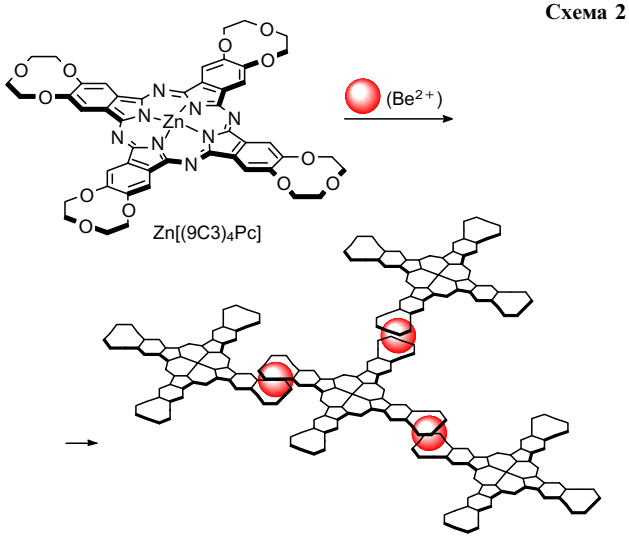
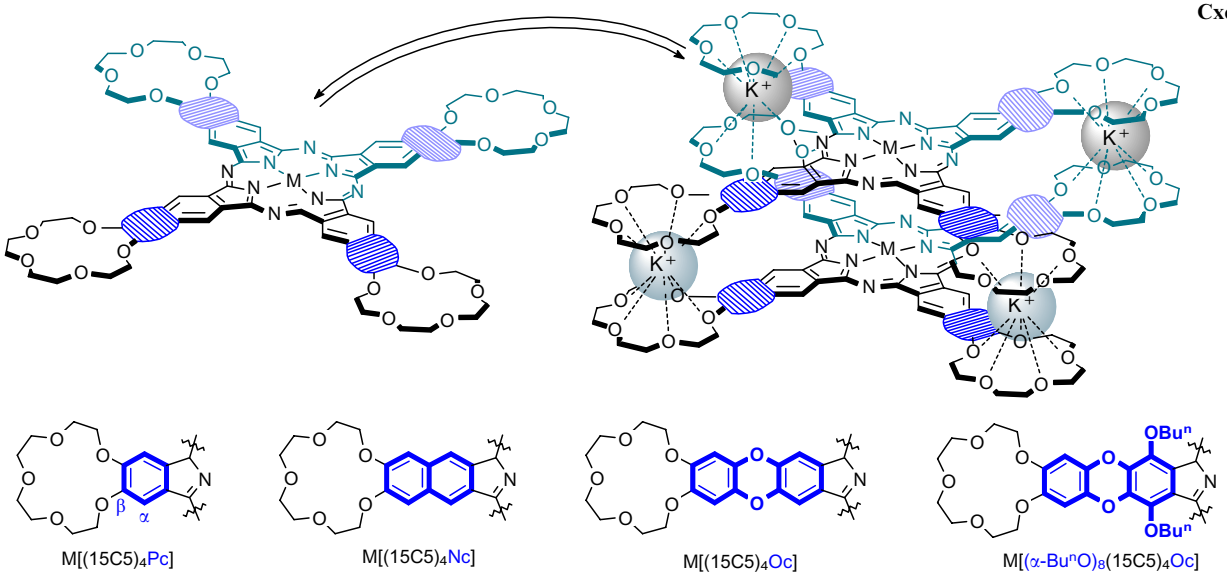


Схема 3



Cs^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Ba^{2+}, Al^{3+}, Co^{2+}, Hg^{2+}, Ni^{2+}, Pb^{2+}, Zn^{2+}) не вызывают изменений ни в спектрах поглощения, ни в спектрах флуоресценции указанного сенсора.

При переходе к 15-краун-5-эфирзамещенным (15C5) комплексам оказалось, что их агрегация может быть вызвана катионами с большим ионным радиусом — K^+, Rb^+ и Cs^+. В отличие от комплекса Zn[(9C3)$_4$Pc], комплексы M[(15C5)$_4$Pc] образуют в присутствии данных катионов кофациальные супрамолекулярные димеры с эффективным внутримолекулярным экситонным взаимодействием между ароматическими системами.[34] Образование таких димеров в растворах было подтверждено различными физико-химическими методами не только для фталоцианинов, но и для их аналогов с расширенной ароматической системой — нафталоцианинов (Nc) [35] и оксантреноцианинов (Oc) [36, 37] (схема 3).

Лишь в 2018 г. структура супрамолекулярных ансамблей, образованных краун-замещенными фталоцианинами в присутствии катионов щелочных металлов, была установлена с использованием РСА на примере димера $\{[Rb_4(NicAl(15C5)_4Pc)_2(\mu\text{-}O)]^{2+}(Nic^-)_2\}$, где Nic — соль никотиновой кислоты (никотинат) (рис. 10).[38] Этот димер получен реакцией тетра(15-краун-5)замещенного фталоцианинового комплекса гидроксоалюминия ([(15C5)$_4$Pc]Al(OH)) с никотинатом рубидия. Показано, что в процессе супрамолекулярной сборки также происходит образование μ-оксо-мостика между атомами алюминия. Формирующийся при этом фрагмент Al – O – Al имеет линейное строение и расположен перпендикулярно плоскости фталоцианиновых макроциклов, а расстояние Al···Al составляет 3.762 Å.

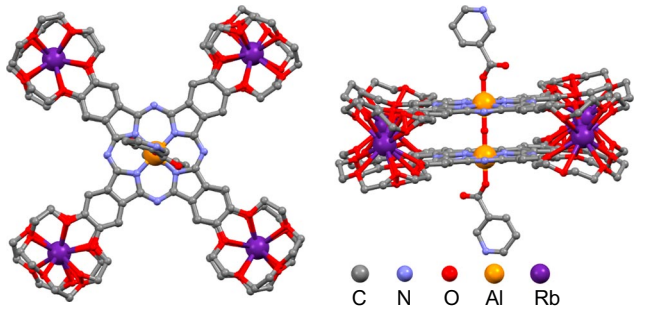


Рис. 10. Кристаллическая структура димера $\{[Rb_4(NicAl(15C5)_4Pc)_2(\mu\text{-}O)]^{2+}(Nic^-)_2\}$ по результатам РСА. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1566600) и на основании работы [38].

Аналогия между архитектурой подобных супрамолекулярных димеров и строением димеров, образованных молекулами хлорофилла *a* в фотосинтетических системах растений, позволила создать биомиметическую донорно-акцепторную систему, которая при фотовозбуждении формирует долгоживущее состояние с разделенными зарядами. Для этого в качестве донора был использован электронодонорный краун-замещенный фталоцианиновый комплекс цинка Zn[(15C5)$_4$Pc], а в качестве акцептора — 2-(4-пиридил)-5-(5-аммониопентил)пирролидино[3,4:1,2][60]фуллерен (рис. 11).[39] Время жизни состояния с разделенными зарядами $ZnPc^{+\bullet}-C_{60}^{-\bullet}$ составляло 4.8 мкс, и оно увеличивалось до 6.7 мкс при переходе от диады с мономерным донором к тетраде, где в качестве донора выступал супрамолекулярный димер.

На примере тетра(15-краун-5)замещенного фталоцианинового комплекса индия(III) ([(15C5)$_4$Pc]In(OH)) была показана возможность направленного и обратимого катион-индуцируемого управления такими фотофизическими характеристиками соединения, как люминесценция, генерация синглетного кислорода и фотостабильность.[40] В мономерном состоянии этот комплекс обладал низкой фотостабильностью за счет способности к генерации синглетного кислорода, в то время как супрамолекулярная димеризация приводила к ингибированию генерации $^1O_2$ и повышению его фотостабильности.

Обратимая катион-индуцированная супрамолекулярная сборка также была применена для управления агрегацией и фотофизическими свойствами краун-замещенных макроциклов, проявляющих повышенную склонность к межмолекулярным π – π-взаимодействиям, — тетра(15-краун-5)нафталоцианинов M[(15C5)$_4$Nc], где M = 2 H, Mg, Zn,[35] а также тетра(15-краун-5)оксантреноцианинов M[(15C5)$_4$Oc], где M = Mg, Zn.[36]

Так, с использованием ЭСП было показано, что нафталоцианины M[(15C5)$_4$Nc] в смеси $CHCl_3$ + MeOH находятся в агрегированном состоянии.[35] Однако под действием ацетата калия данные агрегаты превращаются в растворимые супрамолекулярные димеры $2\,M[(15C5)_4Nc]\cdot 4\,K^+$. Удаление катионов калия из таких димеров в присутствии [2.2.2]криптанда приводит к образованию мономерных форм комплек-

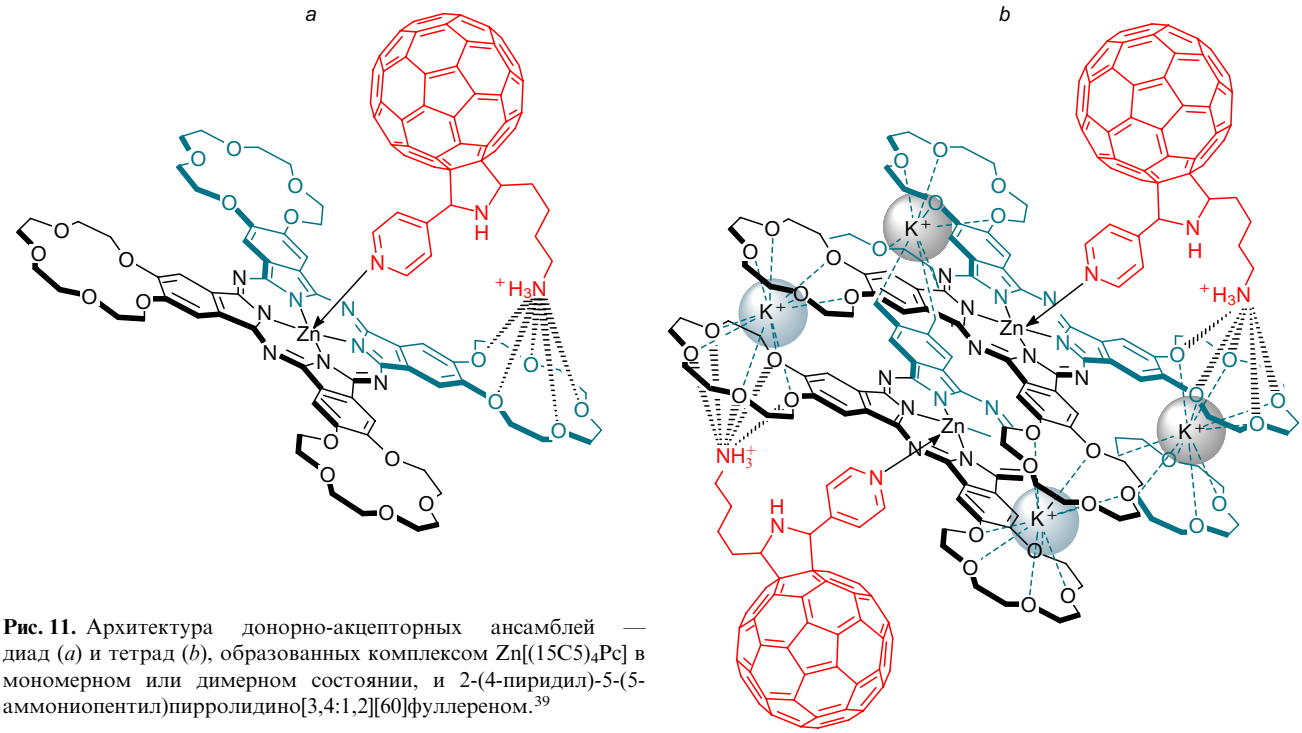


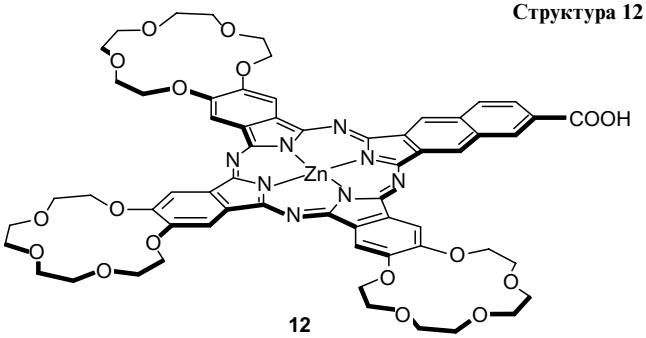
Рис. 11. Архитектура донорно-акцепторных ансамблей — диад (*a*) и тетрад (*b*), образованных комплексом Zn[(15C5)$_4$Pc] в мономерном или димерном состоянии, и 2-(4-пиридил)-5-(5-аммониопентил)пирролидино[3,4:1,2][60]фуллереном.[39]

сов, которые повторно не агрегируют. Важно отметить, что растворы, содержащие супрамолекулярные димеры и агрегированные формы комплексов M[(15C5)$_4$Nc], оставались фотостабильными при облучении белым светом. В то же время растворы мономерных нафталоцианинов подвергались быстрой фотодеградации за счет генерации синглетного кислорода, вызывающего разрушение тетрапиррольных макроциклов. Фотостабильность краун-нафталоцианинов M[(15C5)$_4$Nc] уменьшалась в ряду M следующим образом: 2H > Mg > Zn, что согласуется с увеличением квантовых выходов генерации синглетного кислорода при переходе от нафталоцианинового лиганда к металлокомплексам.

Структурно родственные краун-нафталоцианинам тетра(15-краун-5)оксантреноцианины M[(15C5)$_4$Oc] (см.[36]) также образовывали в присутствии катионов калия растворимые супрамолекулярные димеры 2 M[(15C5)$_4$Oc]·4 K$^+$. Однако, в отличие от нафталоцианиновых аналогов, разрушение данных димеров в присутствии [2.2.2]криптанда не приводило к образованию мономерных форм комплексов. Вместо этого наблюдалась повторная агрегация комплексов с формированием наночастиц, характеризующихся панхроматическим поглощением в диапазоне 250 – 900 нм.[41]

На основе несимметричного фотосенсибилизатора — 4-карбоксибензоаннелированного три(15-краун-5)фталоцианинового комплекса цинка **12** — был получен гибридный материал с графитоподобным нитридом углерода, модифицированным наночастицами платины (Pt/g-C_3N_4), (рис. 12).[42]

Структура 12



12

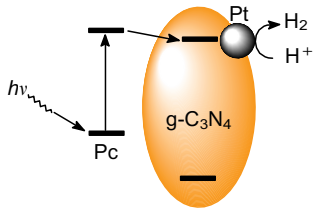


Рис. 12. Принцип функционирования гибридного материала [Pt/g-C_3N_4·**12**]. Рисунок создан авторами на основании данных публикации [42].

Такой материал проявлял способность к фотокаталитическому образованию водорода из водного раствора триэтаноламина с числом оборотов (Turnover Number, TON) 3105 ч$^{-1}$ за счет фотоиндуцированного переноса электрона с молекул фталоцианина **12** на неорганическую матрицу с последующим восстановлением протонов до молекулярного водорода. Показано, что связывание краун-эфирными заместителями катионов щелочных металлов по-разному влияет на квантовый выход, скорость выделения водорода и число оборотов каталитической системы. В то время как эти характеристики практически не зависели от связывания катионов лития, в присутствии катионов натрия и особенно калия наблюдалось значительное возрастание скорости выделения водорода (рис. 13). В последнем случае величина TON достигала значения 9067 ч$^{-1}$. Авторы использовали широкий круг методов, в том числе времяразрешенную флуоресцентную спектроскопию и квантово-химические расчеты, для исследования процессов переноса электрона с фотосенсибилизатора на Pt/g-C_3N_4.

На примере гетеролептического двухпалубного фталоцианинового комплекса тербия(III) [(15C5)$_4$Pc]Tb(Pc), обладающего свойствами молекулярного магнетика (Single-Molecule Magnet, SMM), было показано, что образование супрамолекулярного димера (рис. 14,*a*) приводит 1000-кратному снижению скорости релаксации намагниченности при 2 K, а температурный диапазон, в котором наблюдается гистерезис намагниченности, расширяется с 7 до 15 K.[43]

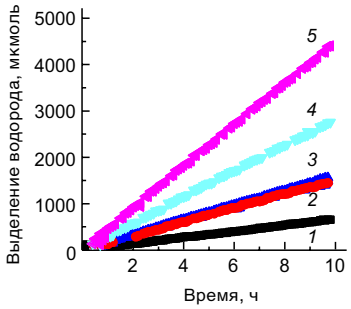
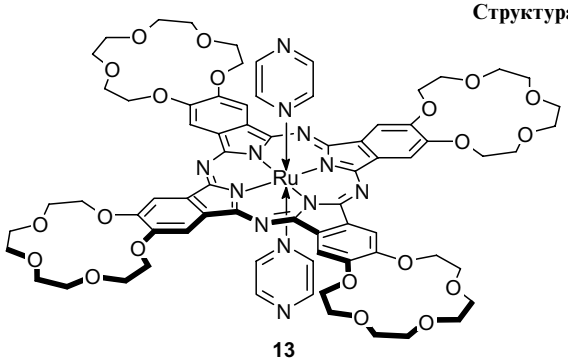


Рис. 13. Зависимости количества выделившегося водорода от состава гибридного материала — Pt/g-C_3N_4 (*1*); Pt/g-C_3N_4·**12** (*2*); Pt/g-C_3N_4·**12**(Li^+) (*3*); Pt/g-C_3N_4·**12**(Na^+) (*4*); Pt/g-C_3N_4·**12**(K^+) (*5*).[42] Рисунок опубликован с разрешения издательства Elsevier.

Такое улучшение магнитных свойств обусловлено прежде всего ферромагнитным взаимодействием между ионами тербия. Оцененное на основании данных спектроскопии ЯМР расстояние между катионами Tb^{3+} (6.2 Å) согласуется с величиной 6.249 Å, найденной методом РСА для структурно-подобного шестипалубного димера, полученного супрамолекулярной димеризацией комплекса [(15C5)$_4$Pc]Y(Pc)Y(Pc) в присутствии $KBPh_4$ (см. рис. 14,*b*).[44] Данная структура является первым прямым подтверждением архитектуры супрамолекулярных димеров на основе сэндвичевых краун-замещенных фталоцианинов РЗЭ.

Следует отметить, что природа растворителя и температурная обработка краун-фталоцианинов также могут приводить к образованию ансамблей с новыми физико-химическими свойствами за счет многочисленных нековалентных взаимодействий с участием краун-эфирных групп, ароматических фрагментов и молекул растворителей. Так, показано, что супрамолекулярная самосборка комплекса

Структура 13



13

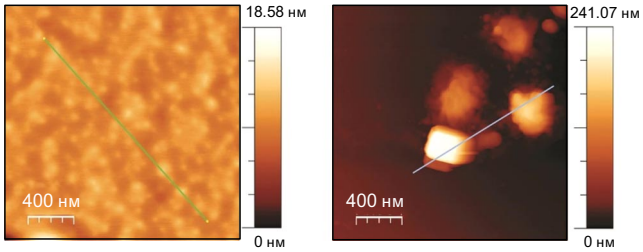


Рис. 15. АСМ-Микрофотографии пленок, полученных из раствора комплекса **13** в тетрахлорэтане до (*a*) и после (*b*) термической обработки.[45] Рисунок опубликован с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

[(15C5)$_4$Pc]Ru(Pyz)$_2$ (**13**) (Pyz — пиразин) в смеси тетрахлорэтана и полимерных композитов с поливинилкарбазолом в результате многократной термической обработки с нагреванием раствора до 70°C и последующим охлаждением до 5°C приводит к появлению нелинейно-оптического отклика материала, который отсутствует в случае мономерного комплекса (рис. 15).[45]

2.1.3. Супрамолекулярная сборка тетрапирролов за счет образования водородных связей

Водородные связи (Н-связи) играют важнейшую роль в образовании супрамолекулярных структур на основе природных тетрапиррольных макроциклов, обеспечивая их высокую активность и исключительную селективность в различных биохимических процессах, протекающих в живой природе (хлорофилл в фотосинтезе, гемопротеины в переносе кислорода и в ферментативных процессах). При этом формирование таких структур может происходить посредством образования межмолекулярных водородных связей при взаимодействии соответствующих функциональных групп на периферии тетрапиррольного комплекса или за счет аксиальной координации по металлу-комплексообразователю протонодонорных малых молекул, а также при сочетании обоих типов связывания.[46, 47]

На рис. 16 показаны Н-связи между молекулами бактериохлорофилла *a* и остатками триптофана (Trp) и тирозина (Tyr) в составе светособирающего комплекса II из грамотрицательных пурпурных несернистых бактерий *Rhodoblastus*

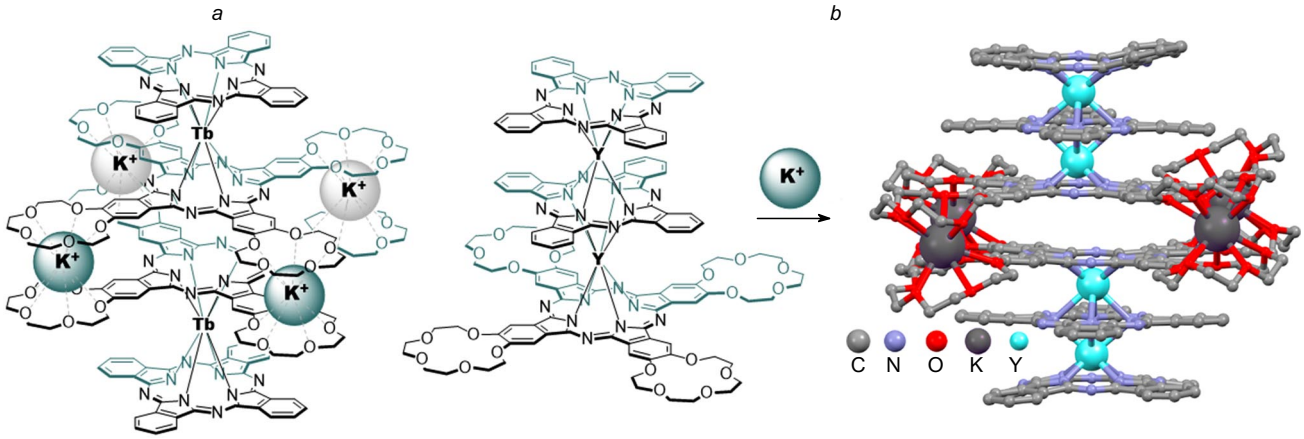
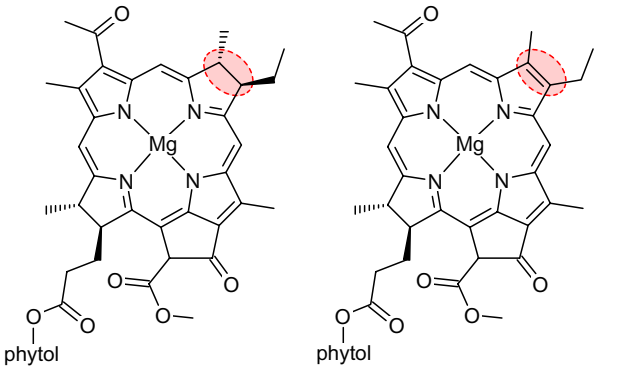


Рис. 14. Строение супрамолекулярного димера 2[(15C5)$_4$Pc]Tb(Pc)·4K^+ (*a*),[43] а также схема супрамолекулярной димеризации комплекса [(15C5)$_4$Pc]Y(Pc)Y(Pc) и кристаллическая структура шестипалубного димера по результатам РСА (*b*).[44] Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1994699).

Структуры хлорофиллов



Бактериохлорофилл *a* Хлорофилл *a*

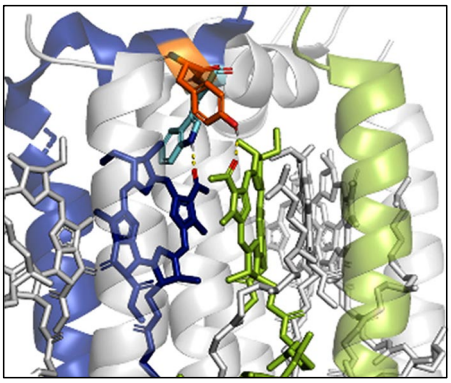
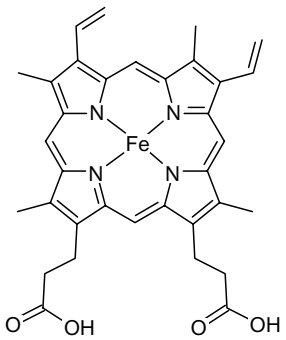


Рис. 16. Образование водородных связей в структуре светособирающего комплекса II из *Rhodoblastus Acidophilus* между остатками Trpα44 и Tyrα45 и молекулами αβ-гетеродимера бактериохлорофилла *a* (B850).[47] Рисунок опубликован с разрешения издательства Elsevier.

Acidophilus.[46] Недавно в модельных исследованиях[47] было показано, что образование Н-связей с участием кетогруппы хлорофилла *a* (см. рис. 16) в составе супрамолекулярного комплекса с протеином в фотосистеме II высших растений позволяет плавно изменять энергию электронных переходов в супрамолекулярном ансамбле, обеспечивая высокую эффективность каскадного переноса энергии светособирающей антенной.

Супрамолекулярные структуры с Н-связью также играют ключевую роль в строении и функционировании гемопротеинов. Показано, что участие дистальной молекулы воды, координированной гемом, в образовании Н-связей с остатком тирозина Tyr107 (рис. 17,*a*) регулирует процесс связывания и активации H_2O_2 в модельных миоглобинах,[48] а с

Структура гема



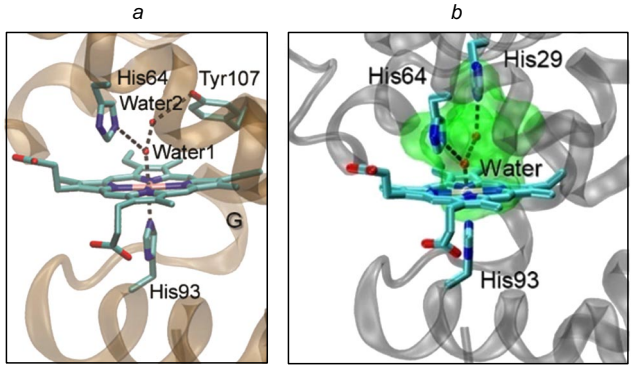


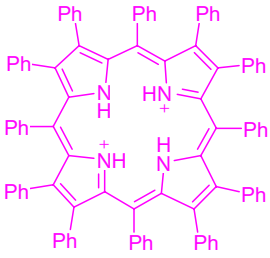
Рис. 17. Образование водородных связей с дистальной молекулой воды в структуре модельных миоглобинов с тирозином (*a*) и гистидином (*b*). Рисунок создан авторами на основании данных работ [48,49].

гистидином His29 (см. рис. 17,*b*) — определяет их гидролитическую активность.[49]

Аналогичные принципы сборки супрамолекулярных систем за счет водородных связей используют в случае синтетических порфиринов и их *мезо*-азазамещенных аналогов (порфиразинов и фталоцианинов). В последнее десятилетие данное направление активно развивается как в плане создания биомиметиков, так и с целью разработки новых функциональных материалов. Для решения этих задач применяют те же типы взаимодействий, которые использует природа, причем порфириновый макроцикл может служить как донором, так и акцептором Н-связей, формируя димерные, олигомерные или полимерные каркасные структуры, которые получили в англоязычной литературе название Hydrogen-bonded Organic Frameworks (HOF).

Свободные основания порфиринов, как правило, имеют плоское строение, их пиррольные NH-группы образуют внутримолекулярную Н-связь с пирролениновыми атомами азота и не способны к межмолекулярному взаимодействию. Однако протонирование таких молекул обычно приводит к нарушению планарности макроцикла и изменению способности к Н-связыванию. Например, вследствие седлообразного искажения макроцикла в дипротонированных формах порфиринов, особенно в случае додеказамещенных производных, NH-группы становятся хорошими донорами Н-связи и могут формировать супрамолекулярные структуры за счет межмолекулярных водородных связей с различными анионами. Так, на основе дикатиона додекафенилзамещенного порфирина (H_4DPP^{2+}, **14a**) были получены различные фотоактивные супрамолекулярные системы с «гостевыми» карбоксилсодержащими редокс-активными молекулами, способными к фотоиндуцированному переносу электронов (рис. 18).[50] При использовании в качестве электроноакцептора производного бензилвиологена **15a** порфирин H_4DPP^{2+} выступал в качестве медиатора фотоиндуци-

Структура 14a



14a

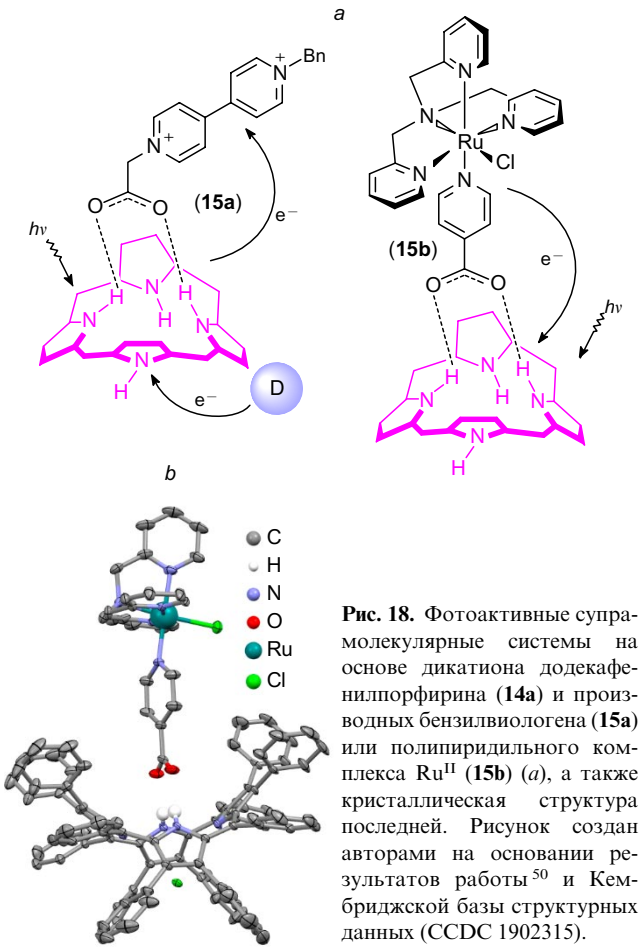
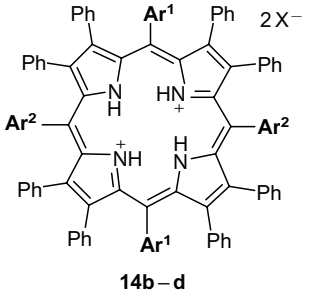


Рис. 18. Фотоактивные супрамолекулярные системы на основе дикатиона додекафенилпорфирина (**14a**) и производных бензилвиологена (**15a**) или полипиридильного комплекса Ru^{II} (**15b**) (*a*), а также кристаллическая структура последней. Рисунок создан авторами на основании результатов работы [50] и Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1902315).

рованного переноса электрона с декаметилферроцена (обозначен синим кружком с буквой D на рис. 18,*a*) на молекулу акцептора. В случае связывания H_4DPP^{2+} с полипиридильным комплексом рутения(II) **15b** наблюдался внутримолекулярный фотоиндуцированный перенос электрона. Это первый пример применения протонированных порфиринов в качестве фотоактивной платформы для создания систем с переносом заряда за счет использования водородных связей.

Особый интерес в последнее время привлекают протяженные двух- (2D) и трехмерные (3D) супрамолекулярные структуры на основе тетрапиррольных макроциклов, образованные посредством H-связей. Так, на основе дикатионов додекаарилзамещенных порфиринов **14b – d** были получены супрамолекулярные ансамбли различной размерности.[51]



Структуры 14b – d

Ar¹ = Ph, **Ar²** = CO_2H,
X^- = ClO_4^- (**b**);
Ar¹ = **Ar²** = CO_2H,
X^- = Cl^- (**c**);
Ar¹ = **Ar²** = (CO_2H, CO_2H),
X^- = Cl^- (**d**)

На основе порфирина **14b**, содержащего две *п*-карбоксифенильные группы в противоположных *мезо*-положениях, в результате процесса самосборки были получены одномерные цепочки (рис. 19,*a*). За счет введения четырех *п*-карбоксифенильных групп порфирин **14c** образует супрамолекулярные 2D-сетки (см. рис. 19,*c*). При наличии в *мезо*-положениях порфиринового макроцикла **14d** 3,5-дикарбоксифенильных групп происходит формирование H-связанных структур лестничного типа (ladder-type) (см. рис. 19,*d*). Интересно, что в этих супрамолекулярных структурах наблюдается образование наноканалов, содержащих анионы (см. рис. 19,*b*).

Недавно было показано, что самосборкой HOF на основе *мезо*-тетракис(4-карбоксифенил)порфирина (H_2TCPP) можно тонко управлять за счет кинетически и термодинамически контролируемого блокирования части карбоксильных групп при взаимодействии с ДМФА при разных температурах.[52] Так, при 120, 130 и 140°C были получены HOF со стехиометрическими соотношениями порфирин – ДМФА, равными 1 : 2, 1 : 4 и 1 : 6 соответственно. Рентгеноструктурный анализ продемонстрировал природу нековалентных

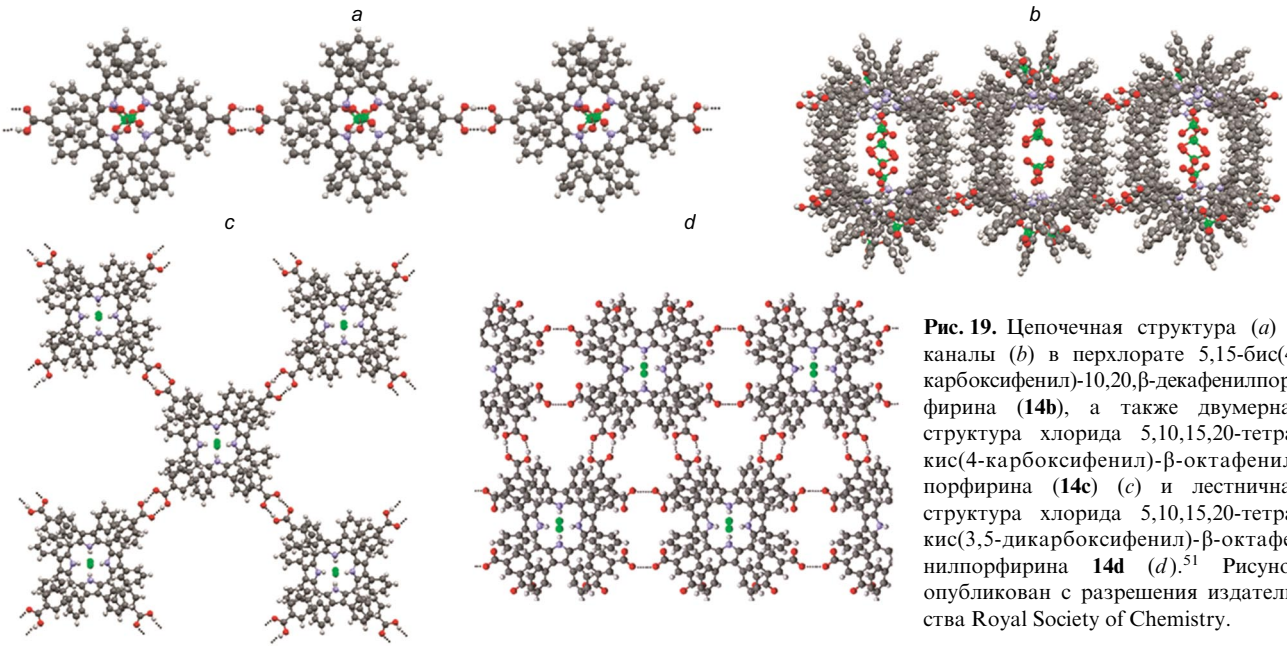


Рис. 19. Цепочечная структура (*a*) и каналы (*b*) в перхлорате 5,15-бис(4-карбоксифенил)-10,20,β-декафенилпорфирина (**14b**), а также двумерная структура хлорида 5,10,15,20-тетракис(4-карбоксифенил)-β-октафенилпорфирина (**14c**) (*c*) и лестничная структура хлорида 5,10,15,20-тетракис(3,5-дикарбоксифенил)-β-октафенилпорфирина **14d** (*d*).[51] Рисунок опубликован с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

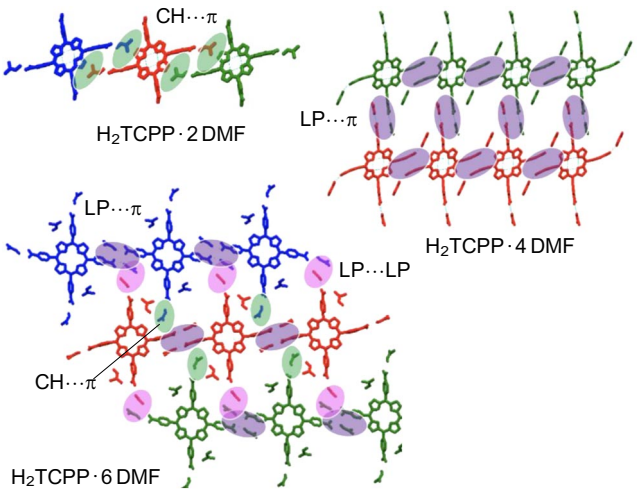


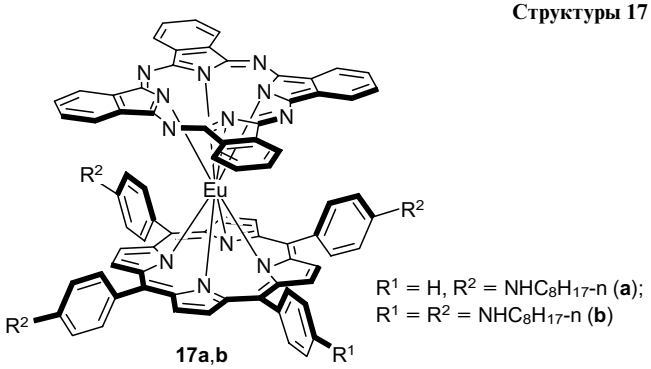
Рис. 20. Природа нековалентных взаимодействий в HOF, образованных *мезо*-тетракис(4-карбоксифенил)порфирином и ДМФА. LP — неподеленная электронная пара.[52] Рисунок опубликован с разрешения издательства American Chemical Society.

взаимодействий, отвечающих за образование HOF каждого типа (рис. 20). Полученные супрамолекулярные структуры были использованы для фотокаталитического разложения 9,10-дифенилантрацена, причем наибольшую активность проявил ансамбль состава 1 : 6. Этот же ансамбль продемонстрировал наиболее высокую собственную фотостабильность.

Трехмерные супрамолекулярные структуры типа HOF могут быть также получены за счет введения в молекулу порфирина одновременно двух типов функциональных групп, например пиридильных и карбоксильных. Так, в комплексах Mn^{II} и Zn^{II} с 5,15-ди(4-пиридил)-10,20-бис(4-карбоксифенил)порфирином (**16**) происходит образование HOF-структур посредством взаимодействия карбоксильных групп между собой и с пиридиновыми фрагментами, не участвующими в координации с катионами металла (рис. 21).[53]

Формирование супрамолекулярных структур путем образования Н-связей возможно и при взаимодействии тетрапиррольных макроциклов различного типа. Так, на основе гетеролептических сэндвичевых комплексов Eu^{III} (**17a**,**b**), содержащих октиламинозамещенный тетрафенилпорфириновый и фталоцианиновый лиганды, за счет образования водородных связей *meso*-N···NHC_8H_{17}-n были получены наноагрегаты различной архитектуры.

Структуры 17



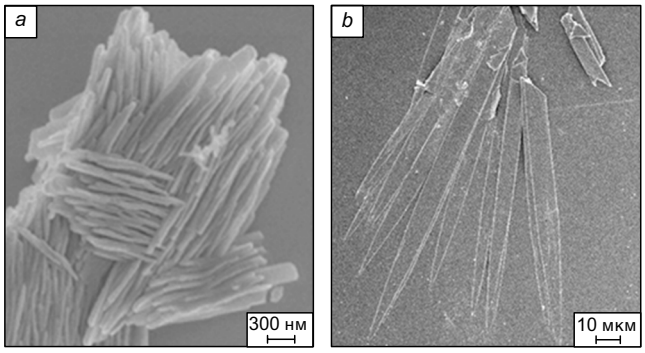


Рис. 22. СЭМ-Изображения ансамблей, образованных комплексами **17a** (*a*) и **17b** (*b*).[54] Рисунок опубликован с разрешения издательства Elsevier.

Комплекс **17a**, содержащий одну октиламинофенильную группу, образует нанопроволоки (nanorods), организованные в агрегаты J-типа (рис. 22,*a*), а его аналог **17b** с четырьмя аминоалкильными группами формирует протяженные нанослои, которые собираются в Н-агрегаты (см. рис. 22,*b*). Показано, что Н-агрегаты на основе комплекса **17b** обладают более высокой проводимостью по сравнению с таковой для J-агрегатов комплекса **17a**.[54]

На основе порфирина **18**, содержащего в *мезо*-положениях 2,4-диаминотриазиновые циклы, удалось получить высокопористую супрамолекулярную HOF-структуру за счет нескольких типов нековалентных взаимодействий.[55] Прежде всего молекулы **18** образуют димеры посредством водородных связей между аксиально-координированными молекулами воды и атомами азота триазиновых гетероциклов (рис. 23,*a*). Далее такие димеры формируют меж-

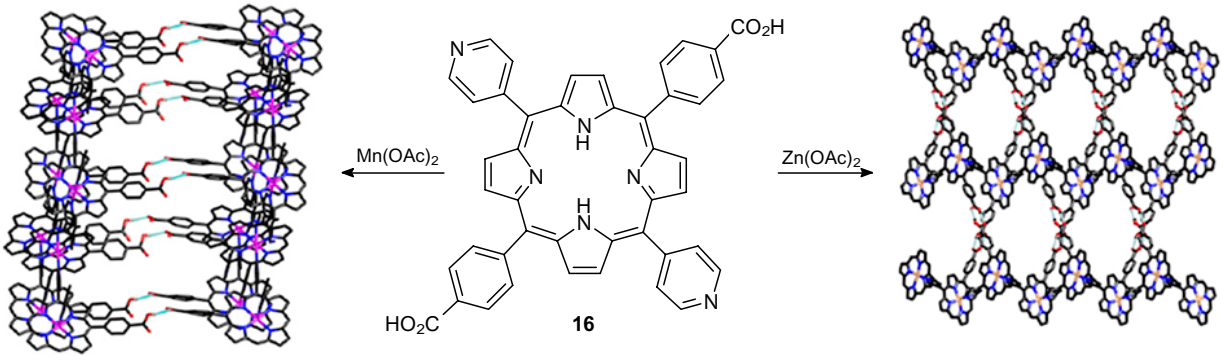
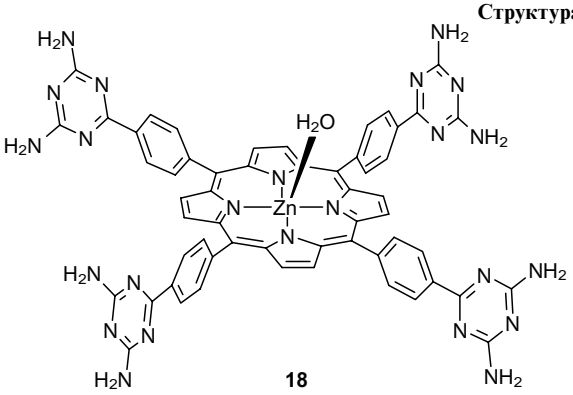


Рис. 21. 3D-Супрамолекулярные HOF-структуры на основе 5,15-ди(4-пиридил)-10,20-бис(4-карбоксифенил)порфирина (**16**).[53] Рисунок опубликован с разрешения издательства Elsevier.

Структура 18



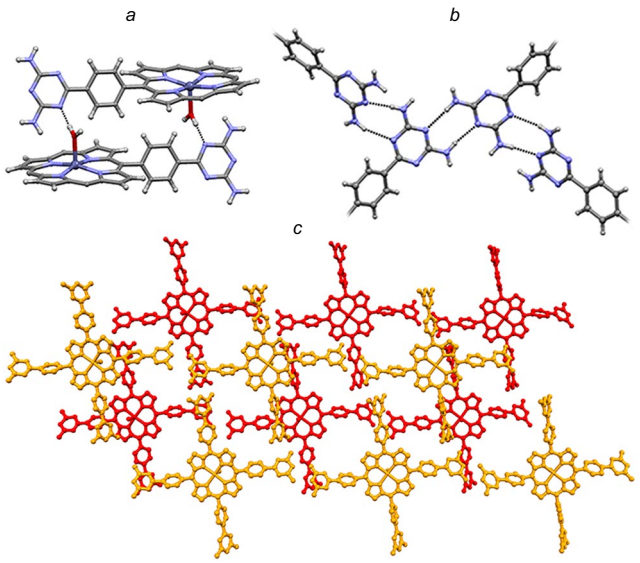


Рис. 23. H-Связи, образующиеся в соединении **18** при взаимодействии 4-(2,6-диаминотриазинил)фенильных групп с координированной молекулой воды (*a*) и между собой (*b*), что приводит к пористой супрамолекулярной структуре 3D-HOF (*c*). Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1044789) и на основании работы [55].

молекулярные водородные связи с участием диаминотриазиновых фрагментов (показано на примере 2,6-диамино-4-фенилтриазина; см. рис. 23,*b*), что приводит к формированию пористой структуры (см. рис. 23,*c*). Благодаря особенностям строения данная HOF-система способна селективно сорбировать CO_2.

Межмолекулярные водородные связи играют первостепенную роль в образовании супрамолекулярных структур металлокомплексов тетрапиррольных макроциклов с аксиально-координированной молекулой воды. Формирование ансамблей посредством H-связей с участием молекул воды особенно характерно для комплексов Mg^{II} и Zn^{II}, которые эффективно сорбируют ее следы из растворителей. Например, в недавней работе [56] показано формирование супрамолекулярных димеров на основе аквакомплексов магния(II) и цинка(II) с незамещенным фталоцианином за счет водородных связей между координированной молекулой воды и *мезо*-атомами азота соседней молекулы фталоцианина, при этом одновременно образовывалась H-связь с сольватными молекулами 4-метилморфолина (рис. 24).

В случае *мезо*-азазамещенных порфиринов, в частности порфиразинов **19a – c**, в образовании межмолекулярных H-связей также могут принимать участие *мезо*-атомы азота.

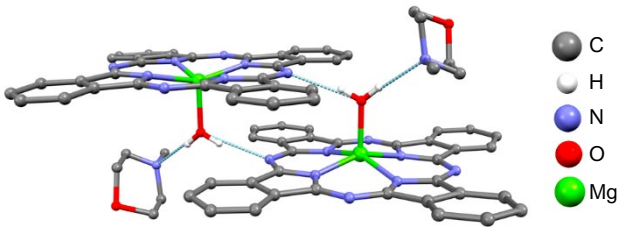
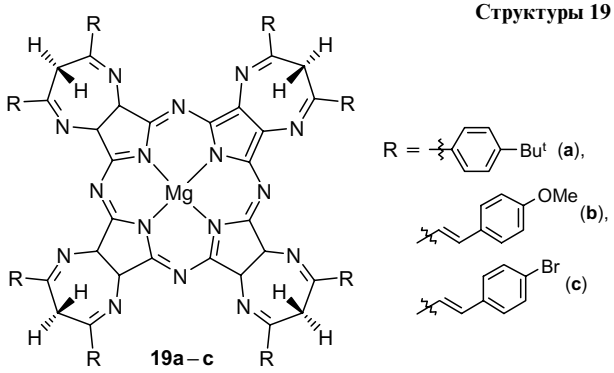


Рис. 24. Супрамолекулярный димер фталоцианинового аквакомплекса магния с сольватными молекулами 4-метилморфолина. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1872453) и на основании работы [56].

Структуры 19



Так, для порфиразинов с аннелированными 1,4-диазепиновыми фрагментами обнаружено формирование уникальных комплементарных H-связей между *мезо*-атомами азота одной молекулы и атомом водорода обладающей повышенной кислотностью метиленовой группы диазепинового цикла другой молекулы, что приводит к образованию прочных димеров (рис. 25).[57, 58]

Установлено, что на склонность тетракис(1,4-диазепино)-порфиразинов к формированию димеров влияют природа как заместителя в диазепиновых циклах, так и растворителя.[57 – 59] Так, комплекс **19a** с 4-*трет*-бутилфенильной группой в апротонных растворителях (ДМФА, ДМСО) существует в мономерной форме, а при добавлении воды формируются димеры, что сопровождается характерными изменениями в спектрах поглощения.[57] Дополнительная стабилизация димерной формы может наблюдаться за счет π – π-взаимодействия периферийных стирильных заместите-

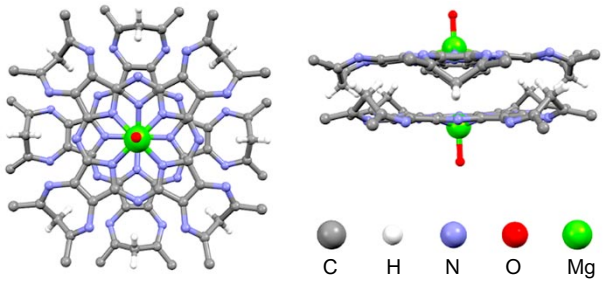


Рис. 25. Структура димера, образованного молекулами **19c** за счет комплементарных межмолекулярных H-связей. Показаны только ближайшие к диазепиновому циклу атомы углерода заместителей и атомы водорода CH_2-групп. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных (CCDC 1489687) и на основании работы [58].

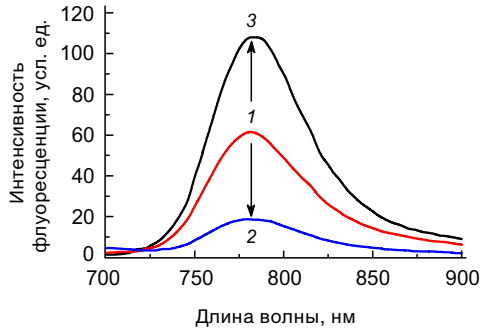


Рис. 26. Изменение спектра флуоресценции (*1*) стирилзамещенного комплекса **19b** в ДМСО: тушение флуоресценции при добавлении воды, сдвигающей равновесие в сторону димера (*2*), и разгорание флуоресценции при добавлении Bu^n_4F, сдвигающего равновесие в сторону мономера (*3*). Рисунок создан авторами на основании данных работы [59].

лей, поэтому стирилзамещенный комплекс **19b** находится в димерной форме и в ДМСО.[58, 59] Однако добавление к раствору фторид-анионов как сильных акцепторов Н-связей приводит к превращению димера в мономер. Поскольку димерная форма, в отличие от мономерной, не флуоресцирует, диазепинопорфиразины можно использовать в качестве чувствительных флуоресцентных сенсоров, например, на присутствие воды или фторид-аниона в апротонных растворителях (рис. 26).

Интересно, что природа металла-комплексообразователя также играет ключевую роль при формировании супрамолекулярных ансамблей за счет Н-связей с участием молекул воды. Так, для комплексов магния(II) и цинка(II) с оксантреноцианином M[(α-Bu^nO)$_8$(15C5)$_4$Oc], содержащим *н*-бутоксигруппы в α-положении (см. схему 3), были получены монокристаллы. Методом РСА показано, что в комплексе магния дополнительно присутствуют две аксиально-координированные молекулы воды, а в комплексе цинка — одна (рис. 27).[37] Оксантреновые фрагменты в составе комплексов имеют практически плоское строение, при этом краун-эфирные фрагменты участвуют в формировании кристаллической упаковки за счет образования водородных связей с молекулами воды, аксиально-координированными к катионам металла. В случае комплекса цинка получается 1D-координационный полимер (см. рис. 27,*a*), а в случае комплекса магния — 2D-сетка (см. рис. 27,*b*).

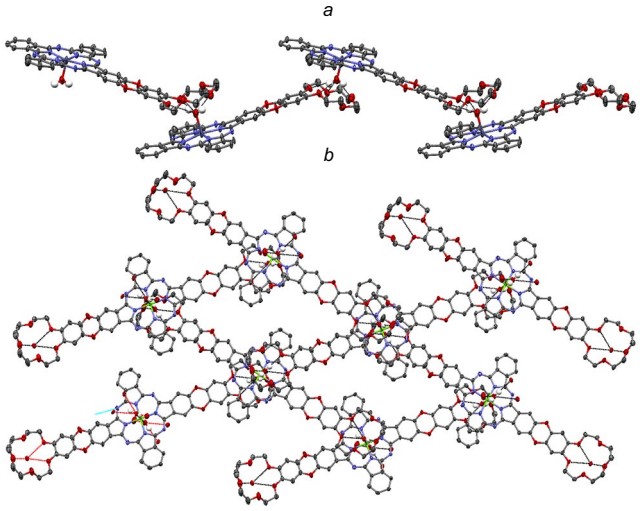


Рис. 27. Фрагменты кристаллической упаковки комплексов M[(α-Bu^nO)$_8$(15C5)$_4$Oc], где M = Zn^{II} (*a*) и Mg^{II} (*b*).[37] Рисунок опубликован с разрешения издательства American Chemical Society.

Необходимо отметить, что число аксиально-координированных молекул воды определяет тип супрамолекулярной сборки и приводит к разному участию данных краунсодержащих молекул в формировании катион-индуцированных супрамолекулярных ансамблей.

Способность краун-эфирных макроциклов образовывать водородные связи с ионами аммония позволяет создавать функциональные мультикомпонентные ансамбли различной архитектуры. Так, нанесением раствора тетракис(15-краун-5)фталоцианина (H_2[(15C5)$_4$Pc]) на поверхность водного раствора поли(L-лизина) с последующим переносом формирующихся ансамблей на поверхность кварца были получены флуоресцентные сенсоры, способные распознавать хиральные субстраты — сахара и аминокислоты (рис. 28).[60] Аналитическими сигналами, которые позволяли различать энантио- и диастереомеры, служило либо изменение интенсивности флуоресценции (усиление, тушение) в случае аминокислот, содержащих дополнительные карбоксильные группы (Glu, Asp), либо изменение скорости тушения флуоресценции в случае ароматических аминокислот (Phe, His) или D-моносахаридов (глюкозы, галактозы, маннозы). Авторы объяснили наблюдаемые закономерности изменением степени агрегации флуорофора — H_2[(15C5)$_4$Pc], нанесенного на индуктор хиральности поли(L-лизин), — при взаимодействии с разными стереоизомерами. Так, степень агрегации увеличивалась при взаимодействии с D-энантиомером глутаминовой кислоты, что приводило к тушению флуоресценции, а в случае L-формы наблюдалось уменьшение степени агрегации и интенсивность флуоресценции увеличивалась. Такой вывод был сделан, в частности, на основании данных атомно-силовой микроскопии.

Дизамещенные аммонийные катионы способны проходить сквозь краун-эфирные макроциклы достаточно большого размера с образованием ансамблей с топологией ротаксанов. Такой подход был использован для получения ротаксанов на основе комплексов тетракис(бензо-

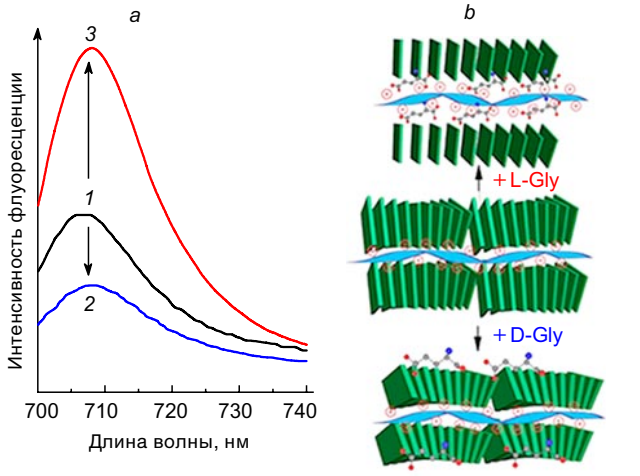


Рис. 28. Изменение интенсивности флуоресценции (*1*) супрамолекулярного ансамбля, образованного тетракис(15-краун-5)фталоцианином и поли(L-лизином), в присутствии D- (*2*) и L-форм (*3*) глутаминовой кислоты (*a*) и схематическое изображение изменения степени агрегации H_2[(15C5)$_4$Pc] при связывании с разными энантиомерами (*b*).[60] Рисунок опубликован с разрешения издательства American Chemical Society.

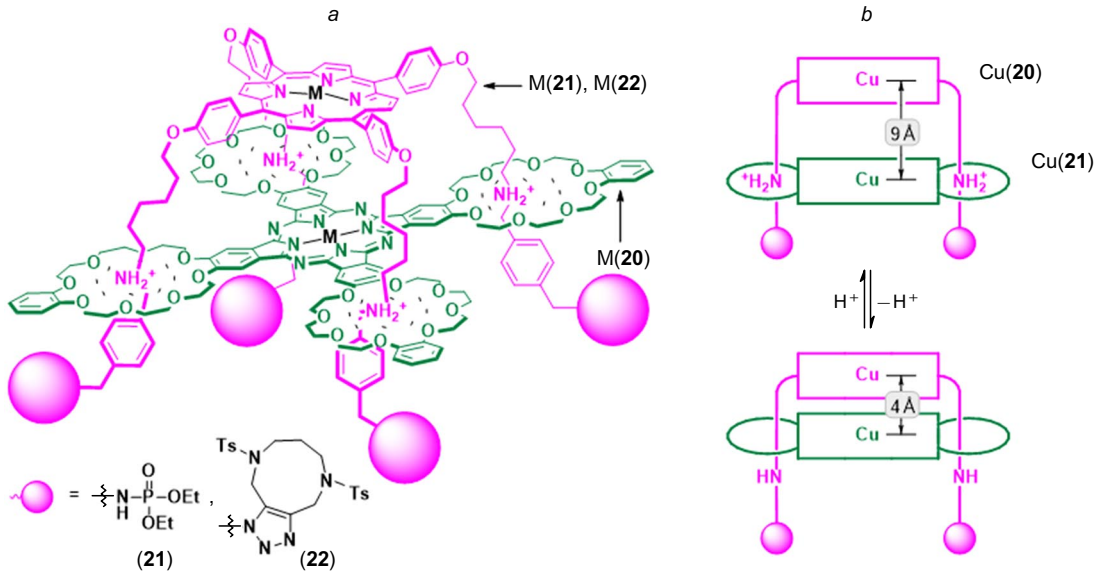


Рис. 29. Структура ротаксанов на основе тетракис(бензо-24-краун-8)фталоцианинов M(**20**) и порфиринов M(**21**), M(**22**) (*a*) и схематический принцип управления расстоянием между компонентами ротаксана [Cu(**20**)·Cu(**21**)] под действием обратимого протонирования – депротонирования (*b*).[61] Ts — *n*-толуолсульфонил (тозил).

24-краун-8)фталоцианина M(**20**) и порфиринов M(**21**), M(**22**), содержащих четыре диалкиламмонийных заместителя с терминальными азидогруппами (рис. 29,*a*). Для введения объемных стопперов, препятствующих диссоциации ротаксанов, были использованы «клик»-реакции азидных групп с триэтилфосфитом[61] или циклическим напряженным алкином,[62] в результате которых образовывались супрамолекулярные структуры [M(**20**)·M(**21**)] или [M(**20**)·M(**22**)].

Показано, что обратимое депротонирование аммонийных и амидодиэфирных групп в ротаксане [Cu(**20**)·Cu(**21**)] позволяет управлять внутримолекулярным расстоянием между порфириновым и фталоцианиновым компонентами,

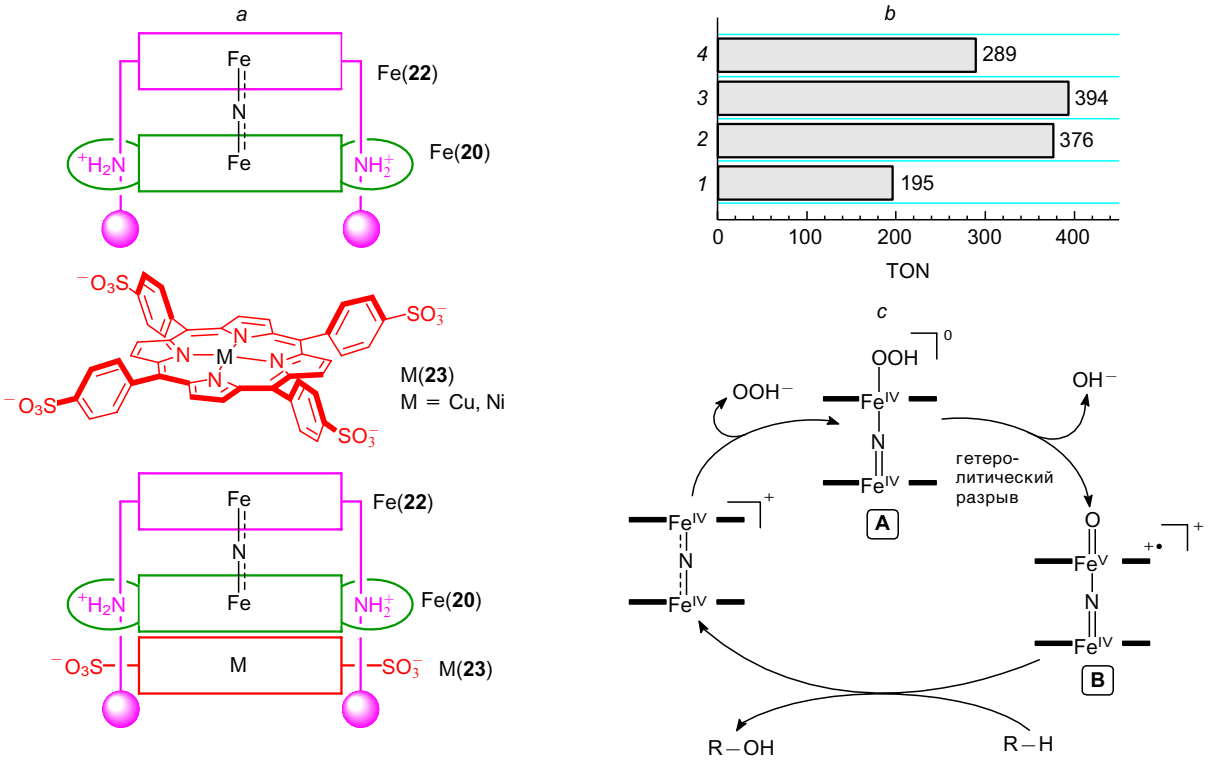


Рис. 30. Схема получения трехъядерного супрамолекулярного ансамбля на основе ионного взаимодействия между катионным ротаксаном [Fe(**20**)·(μ-N)·Fe(**22**)] и анионными комплексами M(**23**) (*a*); характеристики различных каталитических систем окисления этана гидроксидом водорода (60°C, 24 ч): ротаксан [Fe(**20**)·(μ-N)·Fe(**22**)] (*1*), ротаксан + Cu(**23**) (*2*), ротаксан + Ni(**23**) (*3*) и $[Bu^t_4PcFe]_2$(μ-N) (*4*) (*b*); схема механизма окисления органических субстратов пероксидом водорода с участием μ-нитридных комплексов дижелеза с тетрапиррольными лигандами (*c*). Рисунок создан авторами на основании данных работ [65, 66].

что влияет на фотофизические и магнитные свойства материала.[61] По данным ЭПР и магнетохимических исследований, выполненных для комплекса, который содержит два иона меди(II), амплитуда движения составила около 5 Å (см. рис. 29,*b*).

Наличие положительно заряженных аммонийных групп в составе ротаксана приводит к взаимодействию с анионными порфиринами с образованием гетероядерных супрамолекулярных ансамблей со строго определенным расположением металлоцентров.[63, 64] Достигаемый таким образом контроль архитектуры позволил создать для реакции окисления этана катализатор с настраиваемыми свойствами на основе ротаксана [Fe(**20**)·(μ-N)·Fe(**22**)], содержащего каталитический центр (μ-N)Fe_2 (рис. 30,*a*).[65] Показано, что исходный ротаксан характеризуется TON = 195 при окислении этана под действием пероксида водорода (60°C, 24 ч), в то время как супрамолекулярные ансамбли Cu(**23**) и Ni(**23**), образованные ротаксаном с *мезо*-тетракис(4-сульфофенил)порфириновыми комплексами меди и никеля (MTSPP), имеют TON = 376 и 394 соответственно (см. рис. 30,*a*,*b*). Эти значения превосходят характеристики μ-нитридобис(тетра-*мрет*-бутилфталоцианинового) комплекса железа (TON = 289), описанного ранее в качестве наиболее эффективного катализатора данной реакции.[66] Электрохимическое исследование показало, что взаимодействие ротаксана с порфирином M(**23**) приводит к уменьшению потенциала окисления комплекса. Это свидетельствует об электронодонорной природе MTSPP по отношению к ротаксану, а усиление каталитической активности предположительно происходит за счет облегчения гетеролитического разрыва связи O—O в гидропероксо-комплексе **A** с образованием высокореакционноспособного оксо-комплекса **B** (см. рис. 30,*c*).

Таким образом, представленные результаты демонстрируют широкие возможности использования тетрапиррольных соединений как компонентов супрамолекулярных материалов. Перспективы развития данного направления включают молекулярный дизайн новых макроциклов и их комплексов, развитие синтетических подходов, связанных с получением соединений с заданными свойствами, и исследование процессов супрамолекулярной сборки, которая определяет архитектуру и свойства образующихся ансамблей. Каждый из этапов такой работы вносит вклад в развитие всех областей современной химии, а функциональное разнообразие получаемых материалов включает как биомиметические системы (катализаторы и фотосенсибилизаторы), так и ансамбли, которые проявляют свойства, не имеющие природных аналогов, например молекулярный магнетизм и оптическое ограничение. Наконец, молекулярное распознавание, лежащее в основе супрамолекулярной сборки тетрапиррольных соединений, позволяет создавать высокоселективные сенсорные системы и «умные» материалы.

2.2. Функциональные супрамолекулярные координационные клетки

Координационные клетки, металл-органические клетки (Metal-Organic Cages, MOC), металл-органические капсулы или металл-органические полиэдры (Metal-Organic Polyhedra, MOP) представляют собой полые супрамолекулярные дискретные структуры гибридной природы, которые образуются в результате взаимодействия органических лигандов, содержащих как минимум два координирующих центра, с катионами металлов либо металлокомплексов, которые имеют свободные места в координационной сфере. Отличительными особенностями координационных клеток от их протяженных структурных аналогов — координационных полимеров, или металл-органических каркасных структур (Metal-Organic Frameworks, MOF), также образующихся в результате связывания металлоцентров органическими линкерами с формированием периодичных структур различной размерности (1D – 3D) в кристаллической фазе, — являются наличие ограниченного числа пор и способность к растворению с сохранением координационного мотива структуры, что открывает дополнительные возможности для практического применения координационных клеток.[67, 68]

В последние годы было синтезировано и изучено большое число MOP, что позволило выявить основные закономерности их образования,[69] а также сформулировать главные принципы дизайна таких супрамолекулярных архитектур [70] с целью получения новых функциональных и полифункциональных материалов, обладающих заданными свойствами. Непосредственный контроль за размером и характером пор можно осуществить путем рационального подбора соответствующих молекулярных «строительных блоков»-лигандов и катиона металла (металлоконнектора, metallic connecting-node).[71] Обнаружено, что способность MOP к селективному связыванию определенных субстратов — молекул-«гостей» (guest-molecules) — зависит от входящих в их состав компонентов. В результате исследований были достигнуты большие успехи в получении различных металл-органических полиэдров, которые нашли применение в катализе химических реакций,[72 – 79] адсорбции,[80 – 82] разделении,[83] хранении,[84] транспортировке и доставке молекул-лекарств,[85, 86] противораковой терапии,[87, 88] а также в разработке сенсорных материалов.[89]

В данном разделе рассмотрены современные тенденции в дизайне MOP с целью получения на их основе новых функциональных материалов.

2.2.1. Основные подходы к получению функциональных металл-органических полиэдров

Известно, что свойства любого материала определяются природой входящих в его состав компонентов, а также пространственным расположением этих компонентов относительно друг друга внутри материала. В связи с этим методы супрамолекулярной химии как науки, изучающей процессы самоорганизации молекул на наноуровне, являются эффективными современными инструментами для решения различных прикладных задач, в частности благодаря развитию метода последовательной самосборки молекул по принципу «снизу-вверх» («bottom-up» approach) с заложенной программой распознавания. Это приводит к созданию «умных» материалов с уникальными свойствами за счет контроля над пространственной организацией молекул.

В результате изучения самоорганизации супрамолекулярных систем разработано несколько основных подходов к направленному дизайну гомолептических (состоящих из лигандов одного типа) и гетеролептических (состоящих из лигандов разного типа) MOP.[90] Образование структур различной топологии зависит от расположения связывающих центров в структуре взаимодействующих комплементарных молекулярных «строительных блоков» как органической (лиганд), так и неорганической природы (катион металла, металлокомплекс).

В литературе описаны разные методы синтеза функциональных MOP, основанные на различных типах молекулярного распознавания между определенными функциональными группами и металлическими центрами.[91] Известны MOP, которые были получены путем комбинирования катионов одного металла с жесткой координационной сферой и комплексных металлолигандов, содержащих металл другого

типа. Благодаря этому подходу были разработаны пути синтеза новых гетерометаллических координационных клеток.[92] С использованием лигандов, а также металлокомплексов на основе различных кавитандов, таких как каликс[4]арены,[93] каликс[4]резорцинарены,[94–97] пиррагол[4]арены,[98,99] обладающих предорганизованной макроциклической структурой, были изучены закономерности образования макроциклических координационных клеток и координационных полимеров [100–105] на их основе.

Ниже проанализированы имеющиеся в литературе данные по получению наиболее часто встречающихся мотивов образования гомометаллических координационных клеток (и их комплексов) на основе пространственно предорганизованных ациклических структурно жестких (ароматических) политопных лигандов. Такие лиганды содержат несколько (от двух до четырех) однородных координационных центров, участвующих в молекулярном распознавании с катионами металлов за счет координационного взаимодействия, которое обусловлено их взаимной комплементарностью с точки зрения пространственных и электронных факторов. Классификация выбранных моделей молекулярной самосборки координационных клеток проведена в соответствии с увеличением координирующей способности лигандов, содержащих монодентатные либо бидентатные (хелатные) координирующие центры, и металлоцентров (металлоконнекторов).

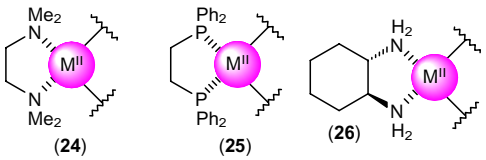
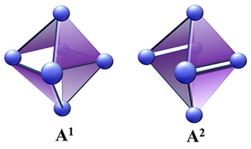
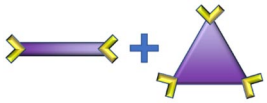
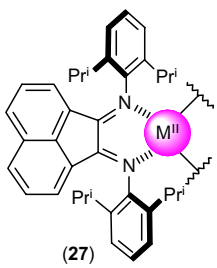
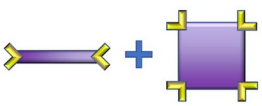
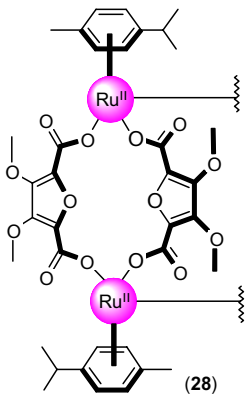
2.2.2. Клетки на основе V-образных металлоконнекторов и политопных лигандов с монодентатными координирующими центрами

Одним из первых видов молекулярного распознавания, которое легло в основу создания большого числа координационных клеток, является взаимодействие катионов (металлокомплексов), у которых в координационной сфере имеются два (угловой, или V-образный (V-shaped) металлоконнектор) либо четыре (тетрагональный металлоконнектор) свободных места для координации с лигандами, содержащими монодентатные координирующие центры (табл. 1). К V-образным металлоконнекторам обычно относятся катионы, принимающие квадратную или октаэдрическую координационную сферу (Pd^{2+}, Pt^{2+}, Ru^{2+}, Ir^{2+}, Rh^{2+}). В такой сфере два или четыре места занимают бидентатные хелатные солиганды, координируясь в *цис*-положении (этилен-1,2-диамин, этилен-1,2-дифосфин, циклогексан-1,2-диамин, 2,2′-дипиридин и др.), а оставшиеся два (или четыре) места в координационной сфере доступны для координации с другими лигандами (рис. 31). Комбинируя V-образные металлоконнекторы **24**–**28** с тремя или четырьмя монодентатными лигандами, обладающими, как правило, жестким строением (угловая, тригональная или тетрагональная геометрия соответственно), и пиридил- или имидазолилсодержащими лигандами, можно получать координационные клетки различной геометрии.

Одна из первых координационных клеток была получена при использовании межмолекулярного распознавания данного типа: взаимодействие три(4-пиридил)триазина **29** с металлоконнектором **24** привело к созданию катионной октаэдрической структуры $[(\mathbf{24})_6\text{-}(\mathbf{29})_4]^{12+}$ (тип $\mathbf{A^1}$, см. табл. 1) (рис. 32). Такая электронодефицитная структура впоследствии была использована для адсорбции молекул воды, нитрат-ионов и перфторированных молекул углеводородов.[106] Размер внутренней полости клетки можно охарактеризовать расстоянием между атомами палладия на противоположных вершинах октаэдра: $d_{Pd-Pd} = 18.8$ Å.

В литературе описаны также другие способы получения подобных клеток на основе лиганда **29** с различными металлоконнекторами с целью создания новых функциональных материалов. В частности, следует отметить образование клетки $[(\mathbf{27})_6\text{-}(\mathbf{29})_4]^{12+}$ (тип $\mathbf{A^1}$, см. табл. 1), обладающей редокс-активностью с потенциалом в пределах от 0 до −2 В, в результате использования комплекса **27** в качестве

Таблица 1. Геометрия координационной клетки на основе V-образных (угловых) металлоконнекторов и политопных лигандов с монодентатными связывающими центрами.[106–113]

Тип клетки	Геометрия лигандов	V- Образный металлоконнектор	Геометрия координационной клетки
A		 (24) (25) (26)	 $\mathbf{A^1}$ $\mathbf{A^2}$
B		 (27)	
C		 (28) M = Pd, Pt	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 – 5 желтый и красный треугольники обозначают комплементарные центры связывания лиганда и металлоконнектора. Тильды в структурах **24** – **27** показывают место присоединения связывающих политопных лигандов.

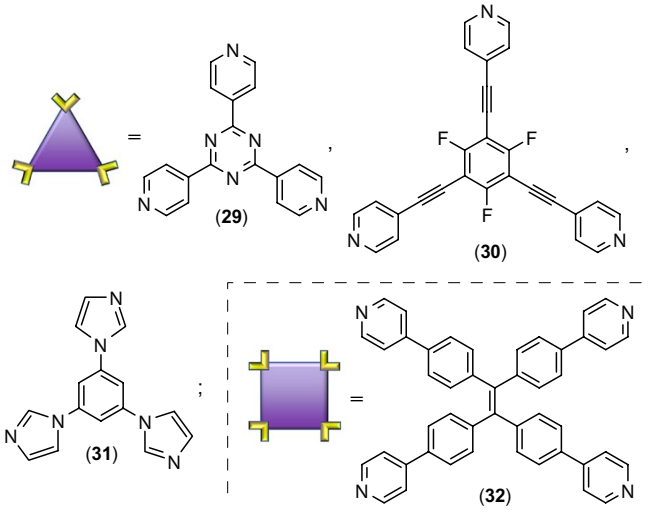


Рис. 31. Примеры три- и тетразамещенных монодентатных лигандов **29** – **32**, используемых для получения координационных клеток с V-образными металлоконнекторами. Рисунок создан авторами на основании данных работ [106 – 113].

V-образного металлоконнектора. Эта система представляет интерес в качестве перспективного электрон-переключаемого супрамолекулярного контейнера в органической среде для процессов связывания – высвобождения различных субстратов.[107]

Похожая супрамолекулярная структура была получена на основе 1,3,5-трис(4-пиридилэтинил)трифторбензола **30** и комплекса **25**. По сравнению с клеткой $[(\mathbf{24})_6\text{-}(\mathbf{29})_4]^{12+}$, в случае аналога $[(\mathbf{25})_6\text{-}(\mathbf{30})_4]^{12+}$ (тип $\mathbf{A^1}$, см. табл. 1) (рис. 33), как и ожидалось, размер внутренней полости увеличился до $d_{Pt-Pd} = 24.1$ Å. Этот факт демонстрирует возможность контролируемо изменять размер полости клетки в зависимости от используемого лиганда для связывания определенных молекул-«гостей».[108]

С использованием в качестве солиганда 4,4′-дипиридин (bpy) была получена катионная клетка $[(\mathbf{26})_6\text{-}(\mathbf{29})_2(bpy)_3]^{12+}$ (рис. 34) в виде тригональной призмы (тип **B**, см. табл. 1). В такой структуре два параллельных относительно друг друга основания, роль которых выполняли молекулы **29**, координированные с металлоцентром комплекса **26**, были пространственно разделены тремя молекулами 4,4′-дипиридина за счет взаимодействия по второму свободному месту в координационной сфере металла. Данная клетка была успешно применена для селективного распознавания моно-

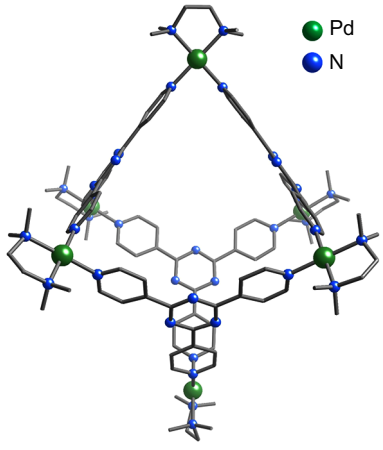


Рис. 32. Кристаллическая структура катионной октаэдрической координационной клетки $[(\mathbf{24})_6\text{-}(\mathbf{29})_4]^{12+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [106].

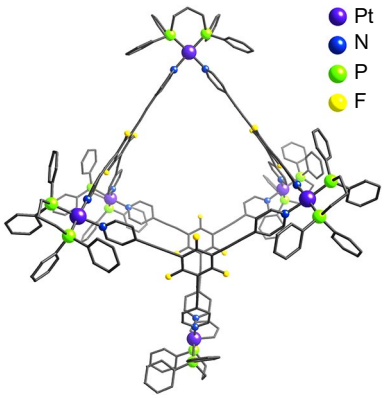


Рис. 33. Кристаллическая структура катионной октаэдрической координационной клетки $[(\mathbf{25})_6\text{-}(\mathbf{30})_4]^{12+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [108].

нуклеотидов в водной среде и для синтеза динуклеотидов.[109] Кроме того, аналогичная клетка на основе тетраметильного производного 4,4′-дипиридина, лиганда **29** и комплексных 1,2-этилендиамин-координированных катионов Pd^{II} была использована для образования комплекса включения нафталиндиимида с кораннуленом, в процессе которого наблюдалось сплющивание чашеобразной структуры последнего.[110]

Координационные клетки легко формируются при замене пиридиновых лигандов на молекулы, содержащие имидазольные связывающие группы. Так, октаэдрическая супрамолекулярная структура типа $\mathbf{A^2}$ (см. табл. 1) была получена в результате молекулярного распознавания трис(имидазольного) производного **31** и комплекса **24**. Клетка $[(\mathbf{24})_6\text{-}(\mathbf{31})_4]^{12+}$ (рис. 35) обладает повышенной гибкостью по сравнению со структурой $[(\mathbf{24})_6\text{-}(\mathbf{29})_4]^{12+}$, что позволяет ей подстраиваться под связывание с определенными субстратами. Например, показано, что такая клетка способна «включать» в себя молекулы фоточувствительных соединений, таких как азобензол и производное спиропирана, которые под действием света могут обратимо адсорбироваться и высвобождаться с поверхности клетки, что было использовано для создания средств передачи информации.[111, 112]

С помощью данного способа молекулярного распознавания можно получить, помимо октаэдрических структур, нейтральную координационную клетку $[(\mathbf{28})_4\text{-}(\mathbf{32})_2]$ (рис. 36), обладающую кубической геометрией (тип **C**, см. табл. 1). Это было продемонстрировано в случае металлокомплекса **28** и тетрагонального плоского тетразамещенного монодентатного органического линкера **32**, содержащего четыре пиридиновых фрагмента. Следует отметить, что комплекс **28**, использованный в качестве двойного металлоконнектора, был приготовлен заранее при взаимодействии

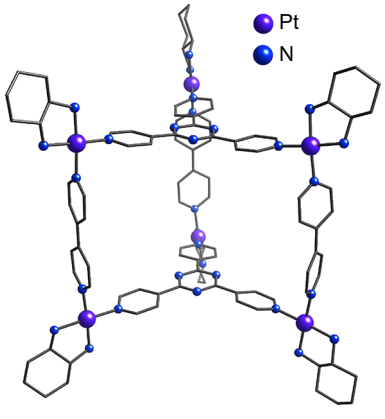


Рис. 34. Кристаллическая структура катионной октаэдрической координационной клетки $[(\mathbf{26})_6\text{-}(\mathbf{29})_2(bpy)_3]^{12+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [109].

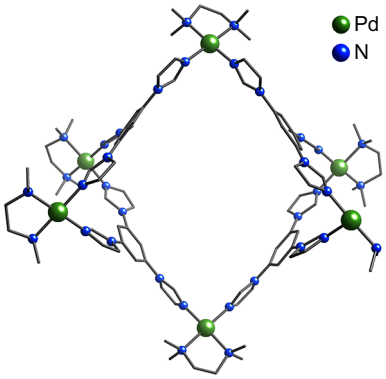


Рис. 35. Кристаллическая структура катионной октаэдрической координационной клетки $[(\mathbf{24})_6\text{-}(\mathbf{31})_4]^{12+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [111].

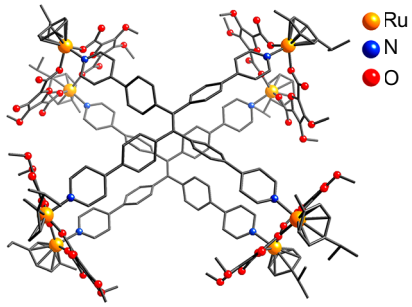


Рис. 36. Кристаллическая структура нейтральной кубической координационной клетки $[(\mathbf{28})_4\text{-}(\mathbf{32})_2]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [113].

$[(\text{cymene})RuCl_2]_2$ (cymene — 4-изопропилтолуол) с 3,4-диметоксифуран-2,5-дикарбоксилатом. Эксперименты по кристаллизации, проведенные в различных растворителях, показали, что клетка $[(\mathbf{28})_4\text{-}(\mathbf{32})_2]$ при повторной кристаллизации из раствора превращается в димерную структуру состава $[(\mathbf{28})_2\text{-}(\mathbf{32})]$.[113]

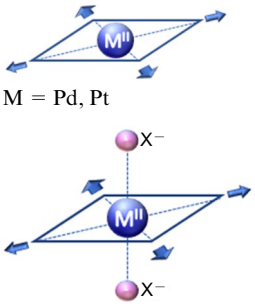
2.2.3. Клетки на основе тетрагональных металлоконнекторов и политопных лигандов с монодентатными координирующими центрами

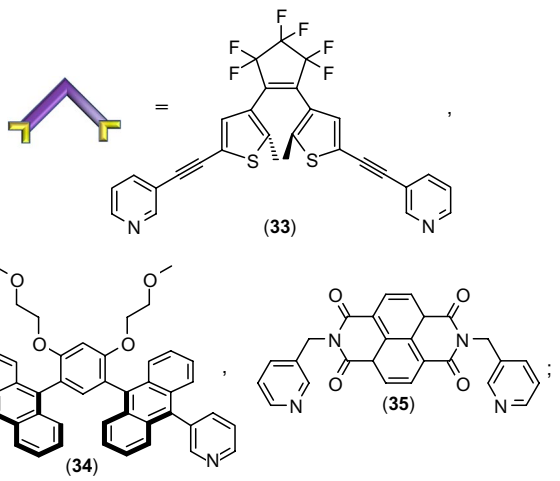
В качестве другого способа получения клеток на основе политопных монодентатных лигандов можно использовать молекулярное распознавание между клеткообразующими монодентатными лигандами и катионами металлов с характерной квадратной координационной сферой (Pd^{II}, Pt^{II}), в которой все четыре места свободны для координации, либо октаэдрическими катионами, в которых два координационных места в *транс*-положении заняты молекулами растворителя или анионами (табл. 2). Варьируя геометрию расположения связывающих монодентатных центров лиганда (рис. 37) и тип тетрагонального плоского металлоконнектора, можно получать димерные, октаэдрические и кубоктаэдрические координационные клетки.

Координация бис(3-пиридилэтинильного) лиганда **33**, который за счет бис(тиенил)этенового фрагмента способен к обратимой фотоизомеризации под действием света, с катионами Pd^{II} приводит к образованию катионной клетки $[Pd^{II}_2\text{-}(\mathbf{33})_4]^{4+}$ (рис. 38) капсульной димерной структуры (тип **A**, см. табл. 2). Такая клетка может быть использована для контролируемого связывания и освобождения молекул-«гостей», что, в частности, было продемонстрировано на примере фотоконтролируемой адсорбции – десорбции сферического аниона $[B_{12}F_{12}]^{2-}$.[114,115]

В результате молекулярного распознавания между молекулами, содержащими в качестве заместителей полиароматические фрагменты и пиридильные связывающие центры, и катионами палладия(II) были получены координационные

Таблица 2. Геометрия координационной клетки на основе тетрагональных металлоконнекторов и политопных лигандов с монодентатными связывающими центрами.[114–121]

Тип клетки	Геометрия лигандов	Геометрия тетрагонального металлоконнектора	Геометрия координационной клетки
A		M = Pd, Pt	
B		 M = Pd, Pt; M = Cu; X = Cl, Br, OH	



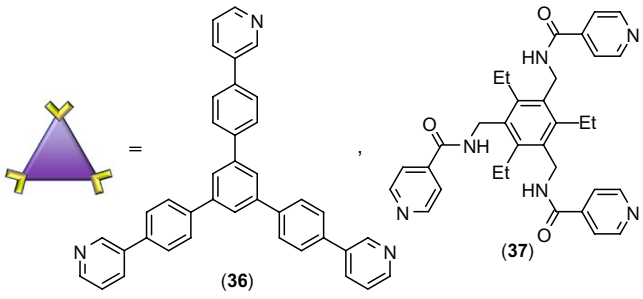


Рис. 37. Примеры угловых (**33**, **34**, **35**) и тризамещенных монодентатных лигандов (**36**, **37**), используемых для получения координационных клеток с тетрагональными металлоконнекторами. Рисунок создан авторами на основании данных работ [114–121].

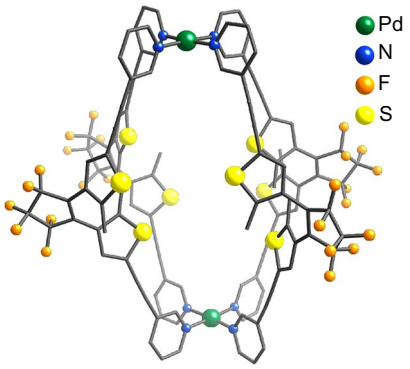


Рис. 38. Кристаллическая структура катионной димерной координационной клетки $[Pd_2^{II}\text{-}(\mathbf{33})_4]^{4+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [114].

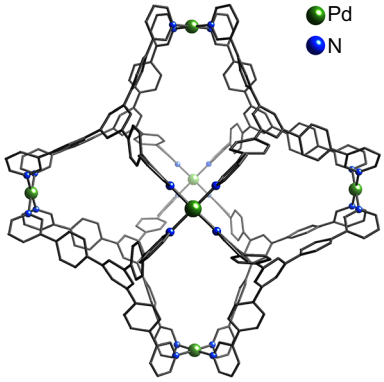


Рис. 40. Кристаллическая структура катионной октаэдрической координационной клетки $[Pd_6^{II}\text{-}(\mathbf{36})_8]^{12+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [120].

клетки, которые использовались для адсорбции ароматических пигментов и красителей из воды, что является актуальной проблемой, связанной с экологией и защитой окружающей среды.[81] Показано, что клетки с антраценовыми фрагментами, например $[Pd_2^{II}\text{-}(\mathbf{34})_4]^{4+}$ (тип **A**, см. табл. 2) (рис. 39), способны к люминесцентному отклику в зависимости от адсорбированного в их полости «гостя». Наличие молекул кумарина приводит к усилению флуоресценции данной системы.[116,117] Кроме того, такая система была использована в качестве матрицы для проведения экспериментов методом MALDI-TOF-масс- спектрометрии по обнаружению отдельных кластеров серы — $[S_6]$, $[S_8]$ и $[S_{12}]$.[118]

Если в качестве V-образного клеткообразующего дипиридильного лиганда выступает нафталиндиимидное производное **35**, то получается супрамолекулярная клетка $[Pd_2^{II}\text{-}(\mathbf{35})_4]^{4+}$, обладающая аналогичным структурным мотивом (тип **A**, см. табл. 2). При растворении в ДМСО она образует гель и проявляет селективную сенсорную активность по отношению к пиррену, а также многим анионным красителям (метиленовому синему и метилоранжу).[119]

Обнаружено, что при взаимодействии трипиридильного производного **36** с тригональным расположением связывающих центров с катионами Pd^{II} и Pt^{II} образуются координационные клетки $[M_6^{II}\text{-}(\mathbf{36})_8]^{12+}$ (рис. 40) октаэдрического строения (тип **B**, см. табл. 2). Эти клетки были использованы для связывания с нейтральными ароматическими молекулами, такими как антрацен, пирен и 1,8-нафталимид. Они также способны селективно связываться с анионным «гостем» — *n*-толуолсульфонатом — благодаря пространственному соответствию.[120]

При использовании сравнительно гибкого тридентатного лиганда на основе трипиридильного производного **37** получена нейтральная координационная клетка $[(Cu^{II}(OH)Br)_6\text{-}(\mathbf{37})_8]$ (рис. 41) октаэдрической формы (тип **B**, см. табл. 2), в которой роль квадратного металлоконнектора выполняет октаэдрический катион Cu^{II}. Обнаружено, что полученная клетка способна образовывать

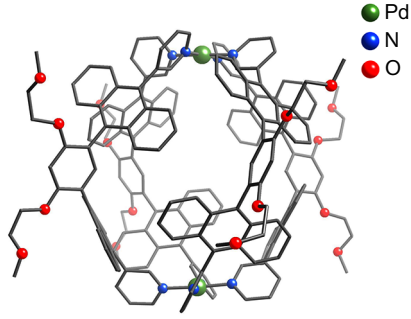


Рис. 39. Кристаллическая структура катионной димерной координационной клетки $[Pd_2^{II}\text{-}(\mathbf{34})_4]^{4+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [116].

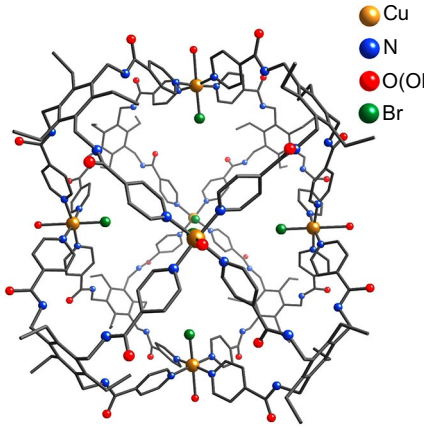


Рис. 41. Кристаллическая структура нейтральной октаэдрической координационной клетки $[(Cu^{II}(OH)Br)_6\text{-}(\mathbf{37})_8]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [121].

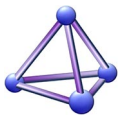
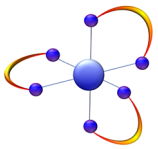
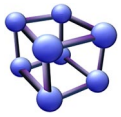
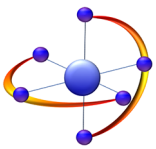
«умные» мультифункциональные везикулы и участвовать в контролируемой доставке в живые клетки противораковых препаратов, например доксорубицина (DOX). Контроль над высвобождением лекарства из везикулы может быть осуществлен за счет изменения pH среды. Кроме того, данные везикулы продемонстрировали высокую устойчивость в биологических средах, что позволяет их использовать в качестве моделей биомембран.[121]

2.2.4. Клетки на основе V-образных и тригональных металлоконнекторов и политопных лигандов с хелатными координирующими центрами

Координационные клетки, полученные в результате комплементарного межмолекулярного взаимодействия данного типа, можно условно разделить на два вида в зависимости от числа образующих их катионов металла в металлоцентрах — моноядерные и полиядерные.

Для клеток с моноядерными металлоконнекторами характерно распознавание между лигандами, имеющими два, три или четыре терминально расположенных хелатных фрагмента, и катионами переходных металлов, как правило $Fe^{II/III}$, Co^{II}, Zn^{II}, Ga^{IV}, Sn^{IV}, Ti^{IV}, с октаэдрической координационной сферой. В результате образуются либо тригональный металлический связывающий центр (при взаимодействии с бидентатными функциональными группами), либо V-образный металлоконнектор (когда тридентатный хелатный фрагмент используется лигандом для координации с металлом) (табл. 3). В качестве хелатов в таком случае могут выступать лиганды с N-донорными центрами — основаниями Шиффа, бипиридильными или аналогичными им бидентатными фрагментами (рис. 42). В то же время среди хелатных лигандов, содержащих O-донорные полости, наиболее широко распространены катехольные лиганды.

Таблица 3. Геометрия координационной клетки, образованной тригональными и линейными металлоконнекторами на основе октаэдрических катионов металлов и политопных лигандов с хелатными бидентатными и тридентатными центрами связывания.[122 – 138]

Тип клетки	Геометрия лиганда	Тригональный металлоконнектор	Геометрия координационной клетки
A			
B			
C		$Fe^{II/III}$, Co^{II}, Zn^{II}, Ga^{IV}, Sn^{IV}, Ti^{IV}	
D			
E		 Co^{II}	

Хелатные полости смешанного типа, в которых имеются как O-, так и N-донорные атомы, также описаны в литературе.[122] Таким образом, в зависимости от числа связывающих хелатных полостей лиганда и геометрии их расположения (линейная, угловая (V-образная), тригональная или тетрагональная) молекулы лиганда при взаимодействии с тригональным металлоконнектором способны образовывать димерную, тетраэдрическую или кубическую координационную клетку. Следует отметить, что благодаря хелатному типу связывания лигандов с катионом металла, обладающим октаэдрической геометрией, возможно формирование как D-, так и L-энантиомеров (рис. 43).[123, 124]

Для лигандов **38** и **40**, содержащих два и три хелатных координирующих катехольных фрагмента соответственно, были получены анионные тетраэдрические координационные клетки $[M_4^{IV}\text{-}(\mathbf{38})_6]^{8-}$ (рис. 44) и $[M_4^{IV}\text{-}(\mathbf{40})_4]^{8-}$ (рис. 45), в которых в качестве металлических координирующих центров были использованы жесткие октаэдрические катионы M^{IV} = Ga, Ti, Sn. В то время как в клетках, образованных дикатехольным производным **38**, органические лиганды расположены по ребрам тетраэдров (тип **A**, см. табл. 3),[125, 126] в супрамолекулярной структуре на основе лиганда **40** с жестким тригональным расположением катехольных связывающих центров органические фрагменты клетки занимают положение граней супрамолекулярного тетраэдра (тип **C**, см. табл. 3).[127] Показано, что такие полые структуры способны выступать в качестве катализаторов органических реакций,[73] в частности, клетка $[Ga_4^{IV}\text{-}(\mathbf{38})_6]^{8-}$ ускоряет процесс образования одинарной связи C – C в ходе восстановительного элиминирования (реакция кросс-сочетания), протекающего в координационной сфере катионов золота.[125]

Для получения координационных клеток катионного типа были использованы лиганды, содержащие N-донорные хелатные фрагменты. Наиболее часто встречающимся в литературе примером координационных клеток являются системы, построенные методом молекулярного распознавания между лигандами с пиридин-пиразолильными координирующими центрами. Например, лиганд **39a** в комбинации с катионами Co^{II} образует клетку $[Co_8^{II}\text{-}(\mathbf{39a})_{12}]^{16+}$ (рис. 46) кубической геометрии (тип **B**, см. табл. 3), которая проявила каталитические свойства в реакции элиминирования по Кемпу (получение цианофенолятов из бензоксазолов).[128] Следует отметить, что гидрофобная полость кубической клетки $[Co_8^{II}\text{-}(\mathbf{39a})_{12}]^{16+}$ продемонстрировала селективные адсорбционные свойства по отношению к углекислому газу в присутствии азота,[129] а также к алкилфосфонатам[130] и изохинолин-*N*-оксиду.[131]

В то же время в исследовании[132] установлено, что аналогичная клетка $[Cd_8^{II}\text{-}(\mathbf{39b})_{12}]^{16+}$ способна участвовать в фотоэлектронном переносе заряда от нафталиновых заместителей к адсорбированным внутри полости «гостям», что может быть использовано в фотокатализе. Кроме того, была показана возможность получения изоструктурных клеток $[M_8^{II}\text{-}(\mathbf{39b})_{12}]^{16+}$ (тип **B**, см. табл. 3) с катионами различных металлов (M = Ru, Os), предназначенных для усиления фотоадсорбционных свойств и, как следствие, улучшения функции фотопереноса заряда.

При взаимодействии лиганда **41**, имеющего тригональное расположение дипиридильных координирующих фрагментов, с катионами Fe^{II} получена[133] координационная клетка $[Fe_4^{II}\text{-}(\mathbf{41})_4]^{8+}$ тетраэдрической геометрии (тип **C**, табл. 3). Она обладает выраженными электронодефицитными свойствами, что было использовано для селективного связывания трифлат-аниона (трифлат — трифторметилсульфонат). Кроме этого, такие системы способны адсорбировать полиароматические загрязнители из водной среды.[81] Важно отметить, что многие клетки на основе Fe^{II} проявляют свойства спин-кроссовера.[134]

Другой эффективной и наиболее часто встречающейся моделью распознавания, применяемой для получения координационных клеток, является взаимодействие октаэдрических катионов с бидентатными N-донорными группами (аналогами дипиридильных и пиридил-пиразолильных фрагментов), которые содержат иминопиридильные связывающие центры (пиридиновые основания Шиффа). К преимуществам данного подхода относятся легкость образования таких функциональных групп *in situ* и возможность дизайна супрамолекулярной клетки путем варьирования как аминных, так и альдегидных составляющих.

Было показано, что соединение **42**, содержащее три иминопиридильные группы, а также электронодефицитный атом бора, является отличным клеткообразующим лигандом. Взаимодействуя с катионами Fe^{II}, он приводит к получению клетки $[Fe_4^{II}\text{-}(\mathbf{42})_4]^{8+}$ (рис. 47) с тетраэдрической структурой (тип **C**, см. табл. 3), способной участвовать в селективном связывании фторид-анионов.[135]

При использовании лиганда **43**, обладающего жесткой структурой с тетрагональным расположением координирующих иминопиридильных фрагментов, в комплексообразовании с катионами Zn^{II} была получена супрамолекулярная клетка $[Zn_8^{II}\text{-}(\mathbf{43})_6]^{16+}$ (рис. 48), обладающая кубической геометрией (тип **D**, см. табл. 3). Благодаря CH – π- и гидрофобным взаимодействиям эта структура способна эффективно

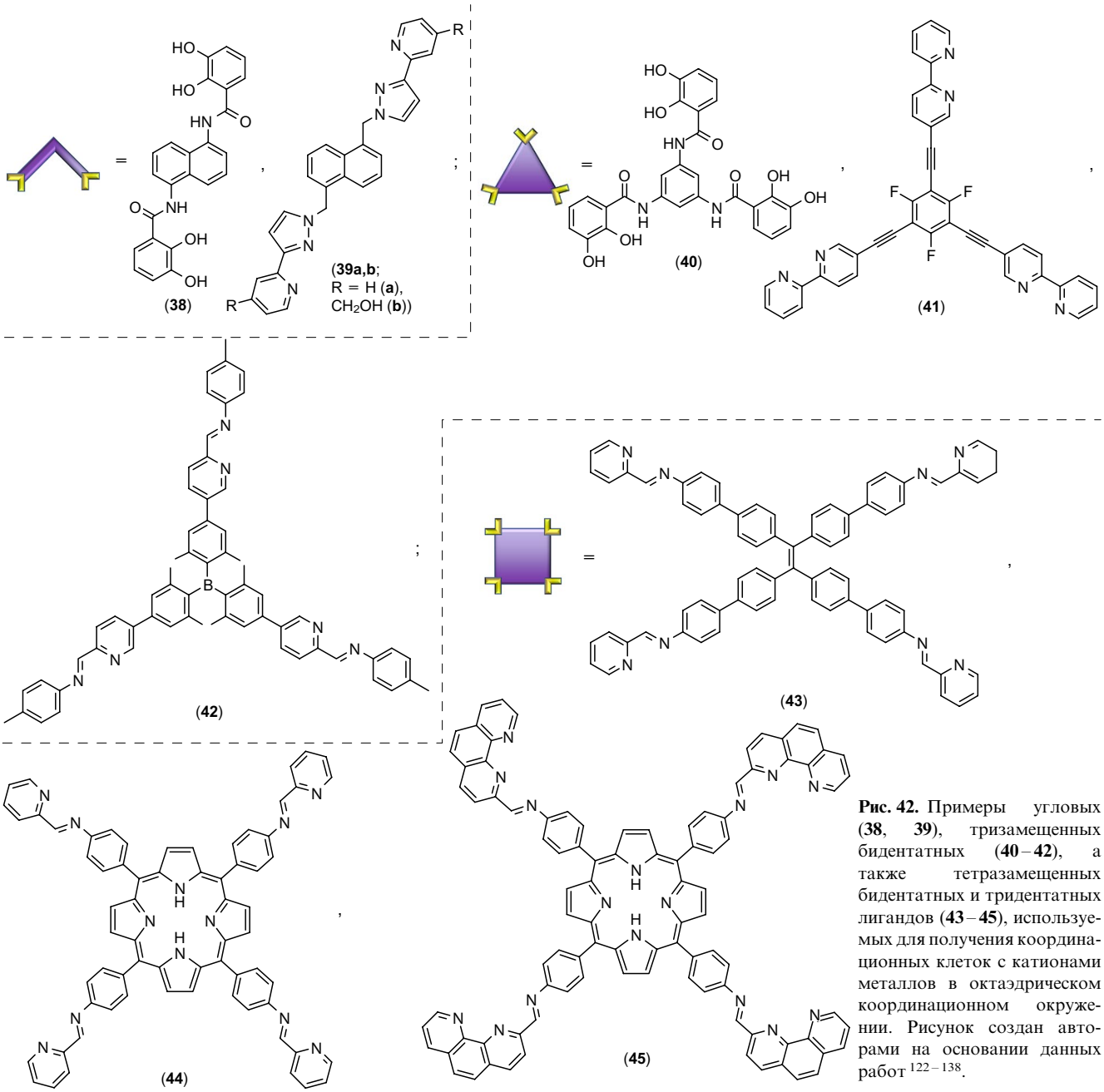


Рис. 42. Примеры угловых (**38**, **39**), тризамещенных бидентатных (**40** – **42**), а также тетразамещенных бидентатных и тридентатных лигандов (**43** – **45**), используемых для получения координационных клеток с катионами металлов в октаэдрическом координационном окружении. Рисунок создан авторами на основании данных работ [122 – 138].

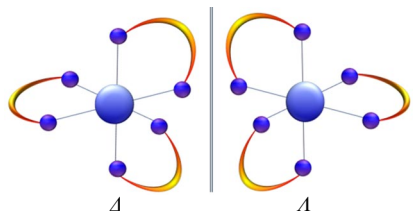


Рис. 43. Образование двух энантиомеров в случае хелатных комплексов катионов металлов M^{n+}, находящихся в октаэдрическом координационном окружении.

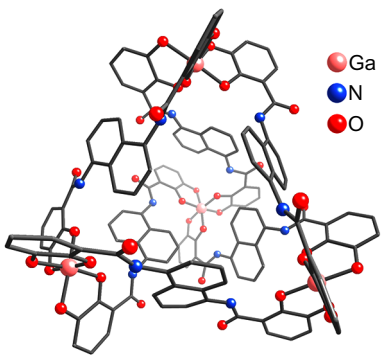


Рис. 44. Кристаллическая структура анионной тетраэдрической координационной клетки $[Ga_4^{IV}\text{-}(\mathbf{38})_6]^{8-}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [125].

инкапсулировать антраниламиды и ароматические альдегиды, а также ускорять последовательные реакции конденсации – аминоприсоединения адсорбированных в полости клетки «гостей» с участием 2,3-дигидрохиназолинона.[136]

Кроме того, аналогичные кубические клетки удалось синтезировать в результате применения в качестве «строительных блоков» порфирина **44** и его комплексов с Ni^{II} и Zn^{II}. Металлоконнектором в данном случае служили катионы Fe^{II}. Полученные полые положительно заряженные структуры $[Fe_8^{II}\text{-}(\mathbf{44})_6]^{16+}$, содержащие в качестве стенок богатые электронами порфириновые фрагменты, продемонстрировали высокую селективную адсорбционную способность по отношению к полиароматическим «гостям», таким как коронен и высшие фуллерены (C_{70} – C_{84}).[138]

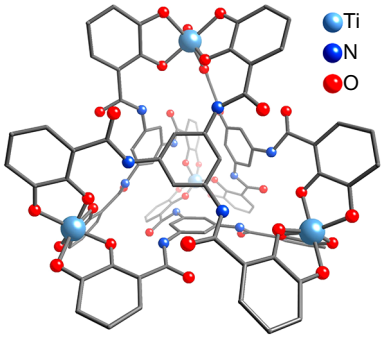


Рис. 45. Кристаллическая структура анионной тетраэдрической координационной клетки $[Ti_4^{IV}\text{-}(\mathbf{40})_4]^{8-}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [127].

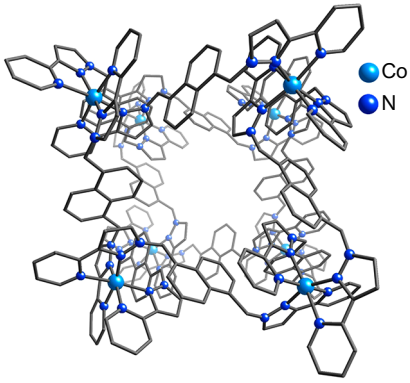


Рис. 46. Кристаллическая структура катионной кубической координационной клетки $[Co_8^{II}\text{-}(\mathbf{39a})_{12}]^{16+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [128].

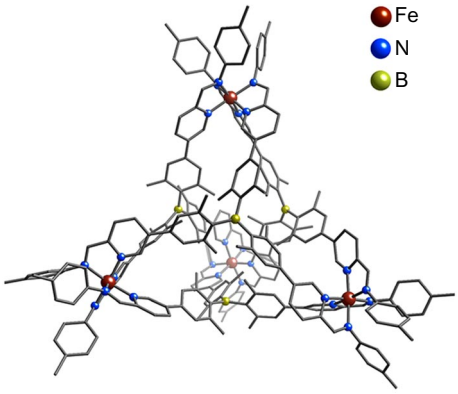


Рис. 47. Кристаллическая структура катионной тетраэдрической координационной клетки $[Fe_4^{II}\text{-}(\mathbf{42})_4]^{8+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [135].

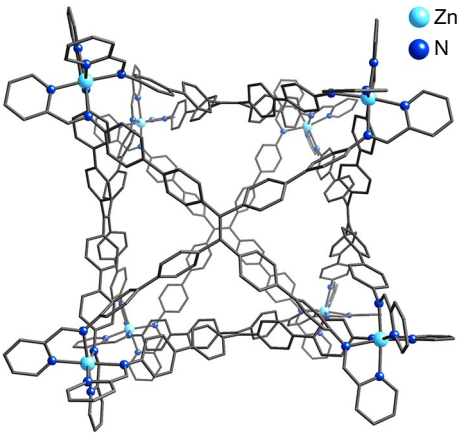


Рис. 48. Кристаллическая структура катионной кубической координационной клетки $[Zn_8^{II}\text{-}(\mathbf{43})_6]^{16+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [136].

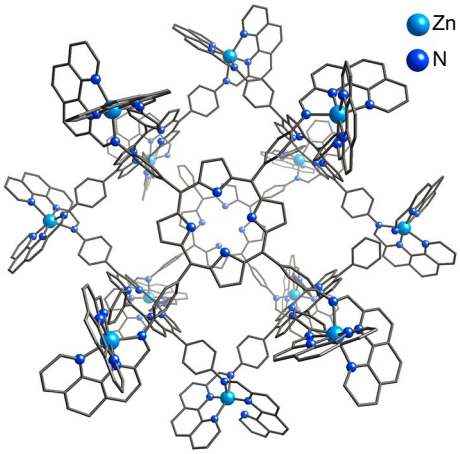


Рис. 49. Кристаллическая структура катионной кубоктаэдрической координационной клетки $[Zn_{12}^{II}\text{-}(\mathbf{45})_6]^{24+}$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [137].

Удивительный результат был получен при образовании координационных клеток с использованием тридентатных иминофенантролильных связывающих центров, расположенных в терминальных положениях *мезо*-заместителей в структуре порфирина **45**. Взаимодействие последнего с катионами цинка(II) привело к образованию псевдокубоктаэдрической координационной клетки $[Zn_{12}^{II}\text{-}(\mathbf{45})_6]^{24+}$ (рис. 49) (тип **E**, см. табл. 3). В такой клетке атомы металла выступают в роли V-образного (углового) металлоконнектора, координируясь с двумя тридентатными фрагментами иминофенантролильных заместителей, входящими в состав двух прилегающих молекул порфирина **45**. Изучение рецепторных свойств полученной клетки продемонстрировало ее сродство к молекулам фуллерена, с которыми она способна эффективно образовывать устойчивые комплексы включения в соотношении 1 : 2. Была обнаружена также ее способность связывать различные сферические анионы — $CB_{11}H_{12}^-$, BPh_4^- и $B_{12}F_{12}^{2-}$.[137]

В качестве другого примера тригональных металлоконнекторов, которые были использованы для получения МОР с политопными лигандами, содержащими хелатные координирующие группы, можно привести полиядерные частицы. В частности, показано, что комплекс $Cp_2Zr^{IV}Cl_2$ (Cp — циклопентадиенил) *in situ* в присутствии карбоксилатов подвергается гидролизу с образованием триядерного кластера $[Cp_3Zr_3^{IV}(\mu^3\text{-}H_2O)(\mu^2\text{-}O)_3]^{3+}$ (обозначаемого $[Zr_3]^{3+}$), в котором три карбоксильные группы ориентированы наружу, формируя конусовидный тригональный металлоконнектор

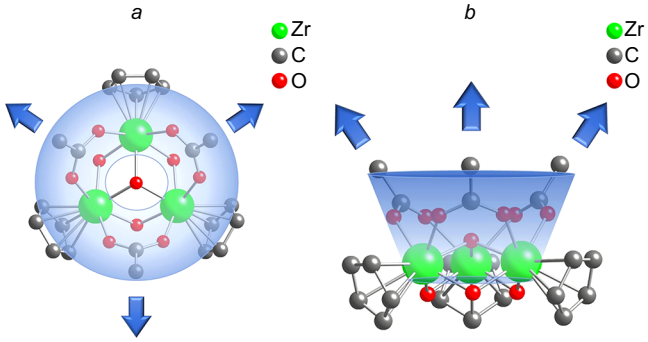


Рис. 50. Структура конусовидного тригонального «строительного блока» $[Cp_3Zr_3^{IV}(\mu^3\text{-}H_2O)(\mu^2\text{-}O)_3]^{3+}$: вид сверху (*a*) и сбоку (*b*). Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [139].

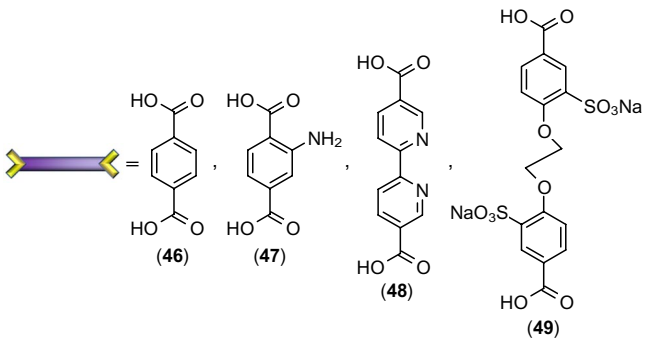


Рис. 51. Примеры дикарбоксилатных лигандов **46** – **49**, используемых для получения координационных клеток с комплексным тригональным металлоконнектором $[Zr_3]^{3+}$. Рисунок создан авторами на основании данных работ [139 – 144].

Таблица 4. Геометрия координационной клетки на основе тригональных металлоконнекторов $[Zr_3]^{3+}$ и линейных лигандов, содержащих карбоксильные связывающие центры.[139 – 144]

Тип клетки	Геометрия лигандов	Геометрия комплексного тригонального металлоконнектора	Геометрия координационной клетки
A		$[Zr_3]^{3+}$	
B			

(рис. 50).[139] Его органическим партнером в таком случае обычно выступают дикарбоксильные лиганды (рис. 51), приводя к образованию капсульных димерных и тетраэдрических координационных клеток (табл. 4).

Одной из первых координационных структур, полученной в результате молекулярного распознавания данного типа, стала нейтральная координационная клетка $[(Zr_3)_4$-(**46**$)_6]$ (рис. 52) с тетраэдрической геометрией (тип **A**, см. табл. 4).[139] Впоследствии такая структура была модифицирована путем введения аминогрупп в «реберные» положения клетки с участием 2-аминотерефталевой кислоты (**47**), что привело к получению клетки $[(Zr_3)_4$-(**47**$)_6]$ подобного строения (тип **A**, см. табл. 4). Обнаружена способность такой клетки проявлять ярко выраженные фотокаталитические свойства в реакциях получения водорода из воды.[140] Кроме того, с ее участием удалось продемонстрировать возможность проведения пост-синтетической модификации: две клетки были «сшиты» друг с другом с помощью реакции ацилирования хлорангидридом дикарбоновой кислоты, содержащей гибкий углеводородный спейсер.[141] В результате был получен новый полимерный материал, обладающий микропористой структурой. Таким образом, за счет ковалентной сшивки координационных клеток можно конструировать новые материалы с контролируемой пористостью, а также получать новые адсорбенты с настраиваемыми свойствами путем варьировании различных «строительных блоков» (координационных клеток и сшивающих реагентов). Более того, данная стратегия позволила синтезировать микропористую полифункциональную

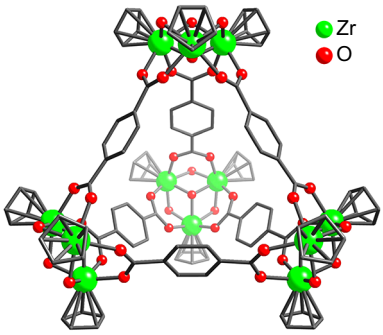


Рис. 52. Кристаллическая структура нейтральной тетраэдрической координационной клетки $[(Zr_3)_4$-(**46**$)_6]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [139].

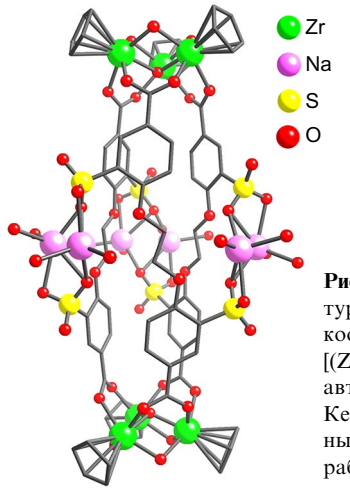


Рис. 53. Кристаллическая структура нейтральной димерной координационной капсулы $[(Zr_3)_2$-(**49**$)_3]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [143].

гибридную мембрану на основе иминных связывающих фрагментов, которая показала водопроницаемые свойства и обладала антибактериальным действием.[142]

Предложен и другой способ функционализации клеток подобного типа, заключающийся во внедрении дополнительных связывающих центров в структуру органического клеткообразующего лиганда. Получена координационная клетка $[(Zr_3)_4$-(**48**$)_6]$ тетраэдрической формы (тип **A**, см. табл. 4), в структуру которой были введены дипиридиновые хелатные фрагменты, способные к координации с катионами d-элементов. Использование комплексных катионов $Re(CO)_3Cl^+$ привело к получению нанореакторов, успешно использованных для фотокаталитического восстановления углекислого газа.[144]

Интересный результат с точки зрения селективной адсорбции, а также протонной проводимости показали координационные капсулы $[(Zr_3)_2$-(**49**$)_3]$ (рис. 53) (тип **B**, см. табл. 4). Установлено, что указанные комплексы способны участвовать в селективном связывании углекислого газа в присутствии молекул азота и кислорода, а также, благодаря наличию сульфонатных групп, адсорбировать большое количество молекул воды (за счет водородного связывания) и обладать протонной проводимостью.[143]

2.2.5. Клетки на основе биядерных тетрагональных металлоконнекторов и поликарбоксильных лигандов

Показано, что в некоторых случаях взаимодействие катионов d-элементов, таких как Cr^{II}, Co^{II}, Fe^{II}, Cu^{II}, Mo^{II}, Rh^{II}, с карбоксилсодержащими лигандами в сольвотермальных условиях приводит к биядерным тетрагональным металлоконнекторам $[M^{II}_2]^{4+}$, напоминающим по форме гребное колесо (paddle wheel-like metal connecting node). Они состоят

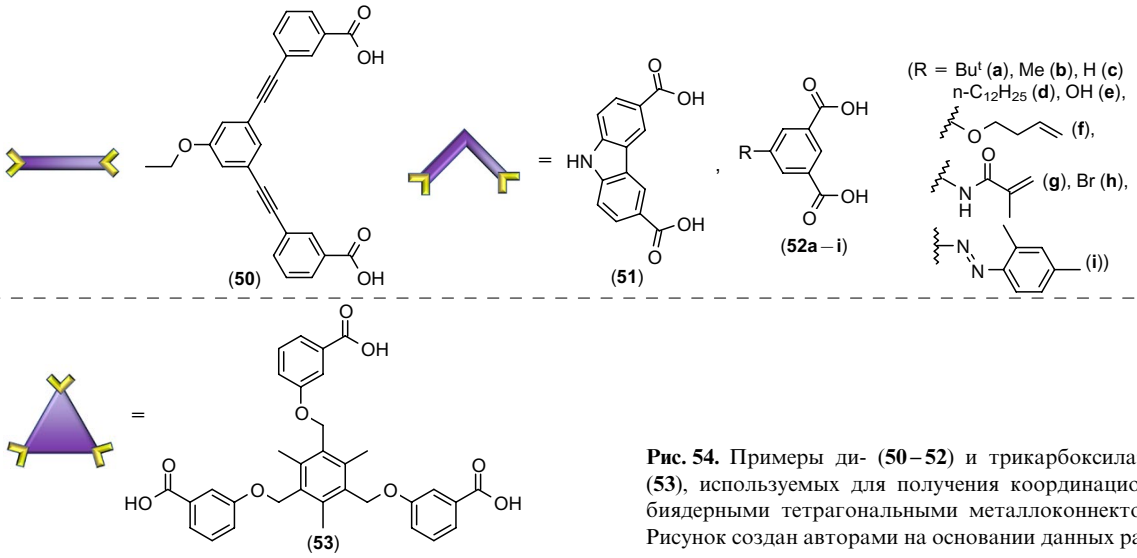
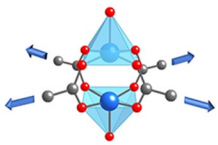
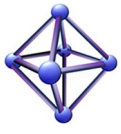
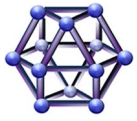


Рис. 54. Примеры ди- (**50** – **52**) и трикарбоксилатных лигандов (**53**), используемых для получения координационных клеток с биядерными тетрагональными металлоконнекторами $[M^{II}_2]^{4+}$. Рисунок создан авторами на основании данных работ [145 – 161].

из двух катионов металла, которые находятся в пентагонально-пирамидальной координационной сфере и соединены вместе в области основания пирамид четырьмя карбоксилатными группами прилегающих органических линкеров (рис. 54). На основе молекулярного распознавания данного типа был синтезирован ряд координационных клеток димерного, октаэдрического и кубоктаэдрического строения (табл. 5). Авторами работы [145] проанализировано влияние величины угла между координирующими центрами V-образного органического линкера и его размера на объем и супрамолекулярный мотив образующейся координационной клетки.

Таблица 5. Геометрия координационной клетки на основе тетрагональных биядерных металлоконнекторов и угловых и тригональных лигандов, содержащих карбоксильные связывающие центры.[145 – 161]

Тип клетки	Геометрия лигандов	Геометрия комплексного тригонального металлоконнектора	Геометрия координационной клетки
A			
B		 $[M^{II}_2]^{4+}$ M = Cr, Co, Fe, Cu, Mo, Rh	
C			
D			

Установлено что при использовании лигандов, в структуре которых карбоксилатные центры располагались параллельно относительно друг друга, как правило, наблюдалось образование димерных капсул (тип **A**, см. табл. 5). В частности, взаимодействие лиганда **50** с катионами Cu^{II} привело к получению нейтральной координационной капсулы $[(Cu^{II}_2)_2$-(**50**$)_4]$ (рис. 55), способной проявлять так называемый эффект «открытия дверей» (gate opening effect). Он заключается в склонности кристаллического материала к резкому кооперативному увеличению адсорбционной способности, которое сопровождается обратимым твердофазовым переходом с сохранением кристалличности. Обнаружено, что в то время как такая димерная координационная клетка индифферентна по отношению к адсорбции молекул азота, в случае CO_2 для нее наблюдается эффект «открытия дверей», позволяющий адсорбировать 12 молекул CO_2 на каждую молекулу металл-органического комплекса в кристаллической фазе.[146]

Если координационные клетки на основе металлоконнекторов, состоящих из координационно-ненасыщенных катионов Cu^{II}, проявляют адсорбционные свойства по отношению к молекулам углекислого газа, то для октаэдрических $([(M^{II}_2)_6$-(**51**$)_{12}]$, где M = Cu, Cr, Mo; тип **B**, см. табл. 5 и рис. 56) [147] и кубоктаэдрических систем $([(M^{II}_2)_{12}$-(**52a**$)_{24}]$, где M = Cr, Mo, Ru; тип **C**, см. табл. 5 и рис. 57) [148] было обнаружено ярко выраженное сродство по отношению к молекулам метана. Более того, улучшения адсорбционных свойств материала удалось достичь за счет связывания кубоктаэдрических клеток $[(M^{II}_2)_{12}$-(**52b**$)_{24}]$ (M = Fe, Co) посредством

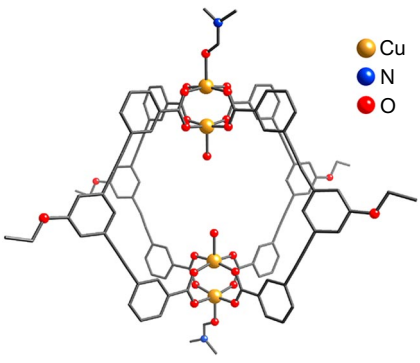


Рис. 55. Кристаллическая структура нейтральной координационной капсулы $[(Cu^{II}_2)_2$-(**50**$)_4]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [146].

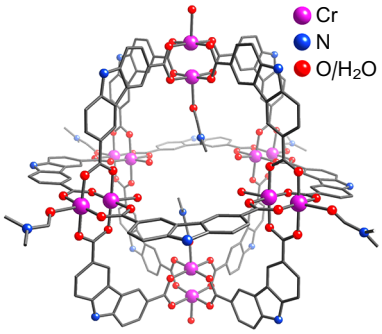


Рис. 56. Кристаллическая структура нейтральной октаэдрической координационной клетки $[(Cr_2^{II})_6$-(**51**$)_{12}]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [147].

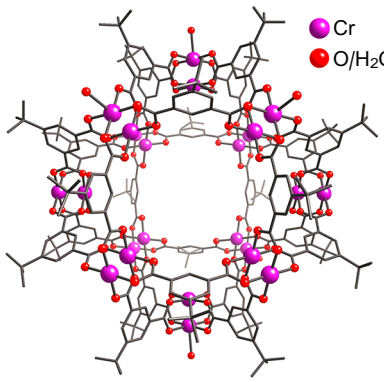


Рис. 57. Кристаллическая структура нейтральной кубоктаэдрической координационной клетки $[(Cr_2^{II})_{12}$-(**52a**$)_{24}]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [148].

дополнительной координации металлоконнекторов с 1,4-диазабицикло[2.2.2]октаном (DABCO), что привело к получению координационно сшитых молекулярных клеток.[148]

Показано, что клетки похожего кубоктаэдрического строения $[(M_1^{II}M_2^{II})_{12}$-(**52a**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5), содержащие два типа d-элементов (M_1 = Cu, Ni, Zn; M_2 = Pd) в структуре металлоконнектора, проявляют себя как эффективные адсорбенты для связывания молекул водорода благодаря наличию координационно-ненасыщенных катионов металлов в структуре десольватированных (активированных) координационных клеток.[150] Использование лиганда **52c** также привело к аналогичной кубоктаэдрической структуре $[(Cu_2^{II})_{12}$-(**52c**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5), способной поглощать молекулы органических красителей, а также иода из водного и этанольного растворов.[151]

В литературе часто встречаются примеры систем на основе координационных клеток, полученных в результате пост-синтетической модификации с целью усиления их адсорбционных свойств и создания новых полимерных функциональных материалов с контролируемой пористостью. Для этих целей применяют две стратегии. Первая заключается в использовании возможностей, связанных с дополнительной координацией координационно-ненасыщенных катионов металлов; вторая основывается на ковалентном связывании клеток между собой с образованием стабильной мембраны с контролируемой пористостью. В обоих случаях координационные клетки играют роль вторичных «строительных блоков». Показано, что координационная клетка $[(Rh_2^{II})_{12}$-(**52d**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5) при взаимодействии с бис(имидазолильным) производным, содержащим фенильный спейсер, образует координационно-связанные агрегаты с постоянной пористостью.[152] Адсорбционные свойства этого твердофазного материала по отношению к красителю метилоранжу превосходили таковые для исходного мономера — координационной клетки.[153]

Следует отметить, что указанная молекулярная клетка $[(Rh_2^{II})_{12}$-(**52d**$)_{24}]$ была использована для создания методом Ленгмюра – Блоджетт ультратонких мембран (~2.5 нм), предназначенных для выделения углекислого газа из газовых смесей.[154] Связывание по относительно лабильным местам в координационной сфере катионов металла в металлоконнекторе клетки $[(Rh_2^{II})_{12}$-(**52e**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5) применили для разделения молекул тиофена и тиофана в жидких гетерофазных системах (вода – органический растворитель).[155]

Продемонстрирована возможность нанесения клеток подобного типа на поверхности графена и монослойной углеродной нанотрубки. Установлено, что полученный таким образом композитный материал на основе клеток $[(Cu_2^{II})_{12}$-(**52e**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5) проявляет каталитические свойства при синтезе пропиленкарбоната из пропиленоксида и CO_2.[156]

Как было отмечено выше, для создания новых полимерных мембран использовали подход, основанный на ковалентном связывании координационных клеток между собой. Клетки $[(M_2^{II})_{12}$-(**52f**$)_{24}]$, где M = Cu, Rh, и $[(Cu_2^{II})_{12}$-(**52g**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5) были подвергнуты сополимеризации друг с другом, а также с *н*-бутилметакрилатом [157] и стиролом.[158] Полученные микропористые материалы имели улучшенные адсорбционные свойства по отношению к углекислому газу и красителю метиленовому синему по сравнению с исходными мономерными клетками. Возможно, это обусловлено повышенной структурной стабильностью пор клетки в матрице ковалентно-связанного полимера, а также появлением новых пор в результате сополимеризации.

Важным достижением в развитии систем, имитирующих физиологические процессы, стал синтез клетки $[(Cu_2^{II})_{12}$-(**52h**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5). Она проявила высокую эффективность как катализатор разложения пероксида водорода при pH среды, близком к таковому для живой клетки.[159]

Следует отметить, что варьирование природы заместителя в изофталевой кислоте позволяет получать координационные клетки с фотопереключаемыми адсорбционными свойствами. Координационная клетка $[(Cu_2^{II})_{12}$-(**52i**$)_{24}]$ (тип **C**, см. табл. 5) на основе лиганда, содержащего фотоизомеризуемый азофенильный фрагмент, способна контролируемо адсорбировать из раствора краситель метиленовый синий (в твердом виде) и высвобождать его при облучении УФ-светом.[160] Кроме того, нанесение такой клетки на мезопористую поверхность силикагеля приводит к усилению ее фотопереключаемых адсорбционных свойств по отношению к молекулам пропилена и красителя бриллиантового синего. Это обусловлено уменьшенной склонностью клеток, нанесенных на силикагель, к агрегации, которая препятствует протеканию адсорбционных процессов.[161]

Помимо дикарбоксилатных лигандов, для получения клеток на основе молекулярного распознавания указанного типа был также использован лиганд **53**, обладающий треугольной геометрией расположения карбоксильных связывающих центров. В результате образовалась октаэдрическая супрамолекулярная структура $[(Cu_2^{II})_6$-(**53**$)_8]$ (тип **D**, см. табл. 5 и рис. 58). Исследование ее адсорбционных свойств в кристаллической фазе показало, что данная структура способна эффективно адсорбировать молекулы углекислого газа при нормальных условиях.[149]

Таким образом, в настоящем разделе были представлены основные типы молекулярного распознавания, использующие различные «строительные блоки» для получения супрамолекулярных функциональных координационных клеток. Было показано, что, варьируя геометрию и природу связывающих центров как лиганда, так и металлоконнектора, можно целенаправленно настраивать их структуру и свойства. Использование принципов молекулярного распозна-

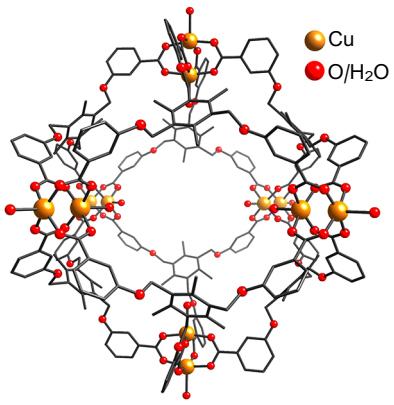


Рис. 58. Кристаллическая структура нейтральной октаэдрической координационной клетки $[(Cu_2^{II})_6$-(**53**)$_8]$. Рисунок создан авторами с использованием Кембриджской базы структурных данных и на основании работы [149].

вания позволяет контролировать процесс самопроизвольной молекулярной самосборки MOP и получать новые материалы, обладающие определенными адсорбционными, каталитическими, сенсорными и биологическими свойствами.

Согласно литературным данным, в последнее время в мире ежегодно увеличивается число работ, посвященных изучению металл-органических клеток. Особое внимание авторы уделяют описанию возможных способов стабилизации данных наноразмерных структур с целью нахождения оптимального баланса между их кинетической стабильностью и потенциалом применения в качестве материалов различного назначения, обладающих заданной пористостью. В связи с этим активно развиваются подходы к поиску новых моделей молекулярного распознавания, в процесс вовлекаются новые «строительные блоки», например каликсарены [162 – 165] и резорцинарены,[166, 167] что позволяет расширить возможности дизайна дискретных нанопористых структур с целью придания им желаемых функциональных свойств в сочетании с повышенной стабильностью. Одним из вариантов увеличения пористости таких материалов может стать подход к образованию мультиклеточных дискретных структур, основанный на сочетании представленных типов молекулярного распознавания.[168]

С использованием современных методов пост-синтетической модификации MOP получены ковалентно-связанные полимерные функциональные мембраны, мицеллы, гели, наноразмерные пленки.[169] В дальнейшем координационные клетки могут стать составной частью многих устройств нового поколения, работающих на основе молекулярного распознавания «гость – хозяин» и построенных по принципу «снизу – вверх», а именно — мембранных реакторов, эффективных молекулярных транспортных систем для доставки лекарств в клетки, пленочных молекулярных сепараторов, селективных адсорбентов и т.д.

2.3. Супрамолекулярные аспекты разделения углеводородов на металл-органических каркасах

Металл-органические каркасы представляют собой пористые структуры, состоящие из ионов металлов и связывающих их органических лигандов в двух или трех направлениях.[170 – 173] Благодаря наличию пор, размер и свойства поверхности которых можно тонко настраивать путем варьирования структуры органического лиганда и природы иона металла, MOF являются весьма перспективными материалами для хранения и сорбционного разделения газов,[174 – 178] жидких органических веществ,[179 – 181] а также ионов и молекул в растворах.[182, 183] В данном разделе рассмотрены супрамолекулярные аспекты сорбции и разделения имеющих важное промышленное значение изомерных ксилолов и смесей циклогексан – бензол с использованием MOF.

2.3.1. Разделение изомеров ксилола

Смесь изомерных ксилолов (брутто-формула C_8H_{10}) получают в процессах каталитического риформинга и диспропорционирования толуола; ксилолы также содержатся в светлых коксовых нефтепродуктах и пиролизном бензине. Мировой объем производства изомерных ксилолов составляет ~40 млн т в год.[184] Разделение таких изомеров считается одним из важнейших процессов современной химической промышленности.[185] Ксилолы отделяют от других сопутствующих ароматических углеводородов (главным образом бензола и толуола) ректификацией,[186] а затем выделяют индивидуальные изомеры, из которых наибольшее промышленное значение имеют *п*- и *о*-ксилолы. *п*-Ксилол далее окисляют в терефталевую кислоту или диметилтерефталат, использующиеся как мономеры для получения полиэфиров, прежде всего полиэтилентерефталата (ПЭТФ). *о*-Ксилол подвергают окислению во фталевый ангидрид, из которого далее производят фталаты, нашедшие применение в качестве пластификаторов полимеров. *м*-Ксилол используют для производства изофталевой кислоты — мономера для синтеза полиэфиров, а также его изомеризуют в *п*- и *о*-ксилолы. Изомерные ксилолы имеют близкие значения физико-химических свойств (например, температуры кипения *о*-, *м*- и *п*-ксилолов составляют 144.4, 139.1 и 138.4°C соответственно),[187] поэтому их разделение представляет собой сложную для реализации задачу. Различие в 5° для температур кипения *о*-ксилола и двух других изомеров позволяет отделить его ректификацией на высокоэффективных колоннах с большими флегмовыми числами. Близость температур кипения *м*- и *п*-ксилолов делает их ректификационное разделение практически неосуществимым, поэтому индивидуальный *пара*-изомер выделяют кристаллизацией (температуры плавления *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров составляют −25.2, −47.9 и 13.3°C соответственно) [187] или адсорбцией. В качестве сорбента используют природный минерал Faujasite,[188, 189] а также синтетические цеолиты ZSM-5,[190] SMZ-100,[191]HZSM-5.[192] Высокая промышленная значимость *п*-ксилола стимулирует дальнейший поиск новых путей его выделения из смеси изомеров, в связи с чем недавно были предложены способы разделения с применением экстрактивной ректификации [193] и хроматографии с псевдодвижущимся слоем сорбента.[194, 195]

Возможность широкого варьирования размеров и топологии пор металл-органических каркасов, а также природы функциональных групп на их поверхности позволяет «настраивать» каркас на супрамолекулярное распознавание нужного изомера, что делает MOF весьма перспективными сорбентами для разделения изомерных ксилолов. Результаты первых исследований образования соединения включения *п*-ксилола с MOF на основе ионов цинка и нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты (H_2ndc) были опубликованы в 2004 г.[196] В этой работе продемонстрирована селективность включения в поры такого каркаса *пара*-изомера в присутствии эквивалентного количества *орто*- или *мета*-изомера и определена кристаллическая структура соединения включения с *п*-ксилолом, представленного формулой $\{[Zn_2(ndc)_2(DMF)_2]\cdot C_8H_{10}\}_n$. Квантово-химические расчеты показали, что включение *п*-ксилола в каркас вызывает наименьшую структурную перестройку элементарной ячейки, что и обусловливает селективность по отношению именно к этому изомеру.

Проведен рентгеноструктурный анализ соединений включения *о*-, *м*- и *п*-ксилолов в комплекс $\{[Cd(ClO_4)_2(L^1)_2]\cdot H_2O\}_n$ (L^1 — 4-амино-3,5-бис[3-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-триазол).[197] Установлено, что взаимодействие молекул «гостей» с каркасом осуществляется за счет C—H···π-контактов с межатомными расстояниями в интервале 2.9 – 3.2 Å. Исследование селективности образования соединений включения при совместном присутствии всех трех изомерных ксилолов показало, что *о*- и *м*-ксилолы сорбируются почти в равных количествах, в то время как *п*-ксилол в поры каркаса в этих условиях не входит.

Наиболее изученным в плане применения для разделения ксилолов в жидкой фазе является комплекс $[VO(bdc)]_n$ (коммерческий шифр MIL-47, bdc — терефталат-анион).[198] Данный каркас демонстрирует селективную сорбцию *п*-ксилола из смесей с другими изомерами, а также с этилбензолом с фактором селективности ~3. Исследование структуры соединений включения ксилолов в MIL-47 методом порошковой рентгеновской дифракции с уточнением методом Ритвельда показало, что при включении «гостя» (ксилола) в поры каркаса параметры элементарной ячейки практически не изменяются, хотя в каждой элементарной ячейке размещаются по две молекулы ксилола. Молекулы *п*-ксилола находятся в параллельных плоскостях, метильные группы смещены относительно друг друга, что обеспечивает наиболее эффективное π – π-взаимодействие. В случае *о*-ксилола эти взаимодействия несколько слабее, а для *м*-ксилола они наиболее слабые в связи со стерическими затруднениями, не позволяющими молекулам расположиться в параллельных плоскостях.[198] В работе [199] была исследована адсорбция ксилолов каркасом MIL-47 из газовой фазы и показано, что при низких парциальных давлениях селективности практически не наблюдается, но при увеличении степени заполнения каналов сорбента молекулами ксилолов селективность возрастает. В результате оказалось, что селективностью адсорбции можно управлять, изменяя давление или температуру. Подбор условий активации сорбента позволяет достичь коэффициента селективности, равного 14, для бинарной смеси *п*-ксилол — *м*-ксилол.[200]

Терефталат хрома $[Cr_3O(OH)(H_2O)_2(bdc)_3]_n$ (MIL-101) использовали в качестве неподвижной фазы для аналитического разделения ксилолов методами газовой [201, 202] и высокоэффективной жидкостной хроматографии.[203] Анализ изотерм адсорбции показал, что ароматические углеводороды сильнее сорбируются каркасом MIL-101 по сравнению с алифатическими, причем наибольшее значение константы Генри было найдено для *о*-ксилола.[202] Этот каркас также продемонстрировал рекордно высокие значения сорбционной емкости по ксилолам, составляющие ~120 мас.%.[202]

В работе [204] исследована сорбция ксилолов из жидкой эквимолярной смеси трех изомеров бифенил-3,5-дикарбоксилатом цинка $[Zn(\mu_4\text{-}L^2)]_n$, имеющим протяженные одномерные каналы диаметром ~1.7 нм. При этом наблюдалось преобладающее включение *п*-ксилола в данный каркас.

Причины селективной сорбции *п*-ксилола бор-имидазолатным каркасом $[Zn_2(BH(mim)_3)_2(obb)]_n$, где mim — 2-метилимидазолат, obb — 4,4′-оксибис(бензоат), (BIF-20) изучены в работе [205]. Несмотря на высокие и практически равные емкости по *о*- и *п*-ксилолу (~30 мас.%), *п*-ксилол сорбировался с фактором селективности ~3 за счет меньшего размера его молекул по сравнению с *орто*-изомером, обеспечивающего более быструю диффузию. Определены также кристаллические структуры соединений включения *п*- и *о*-ксилолов в полости такого каркаса, согласно которым молекулы *орто*-изомера разупорядочены в гораздо большей мере, что свидетельствует об их слабом взаимодействии с

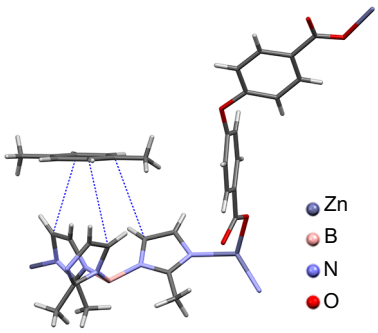


Рис. 59. Фрагмент кристаллической структуры соединения включения *п*-ксилола в каркас $[Zn_2(BH(mim)_3)_2(obb)]_n$ (BIF-20). Пунктиром показаны π – π-взаимодействия. Рисунок создан авторами на основании данных работы [205].

каркасом. Молекулы *п*-ксилола располагаются вблизи имидазол-боратных линкеров и участвуют в π – π-взаимодействиях с имидазольными циклами и атомами бора (рис. 59). Следует отметить, что апертура пор каркаса (~3 Å) гораздо меньше кинетического диаметра молекул ксилолов (~6 Å). Несмотря на это, молекулы ксилолов включаются в поры, что объясняется структурной подвижностью каркаса, приводящей к изменению конформации имидазольных циклов по сравнению с равновесной, что дает возможность молекулам ксилола пройти внутрь пор.[205]

Каркас $[Zn(mpba)]_n$, где mpba — дианион 4-(1*H*-3,5-диметилпиразол-4-ил)бензойной кислоты, (MAF-X8) демонстрирует селективность по отношению к *п*-ксилолу, которая лишь немного уступает используемому в настоящее время в промышленности цеолиту BaX при значительно более высокой сорбционной емкости, увеличивающей интервал работы сорбента между регенерациями.[206] С помощью молекулярного моделирования показано, что каналы MAF-X8 практически идеально соответствуют молекулам *п*-ксилола.

Экспериментальное и теоретическое исследование селективной сорбции *п*-ксилола из смеси изомеров каркасом $[Cu(ndc)(DABCO)_{0.5}]_n$ (DUT-8(Cu)) выполнено в работе [207]. Такой каркас представляет собой трехмерный координационный полимер с квадратными одномерными каналами со стороной 9.6 Å. При сорбции им ксилолов из трехкомпонентной эквимолярной смеси коэффициент селективности по *п*-изомеру составляет ~2. Моделирование методом молекулярной динамики показывает, что молекулы *п*-ксилола упаковываются в каналы упорядоченно и преимущественно вблизи линкеров DABCO, в то время как два других изомера беспорядочно заполняют каналы.

Интересный эффект «молекулярного импринтинга» в процессе синтеза MOF продемонстрирован в работе [208]. Взаимодействие 4-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридина (Hpypz) с ионами меди(II) в присутствии *п*-ксилола приводит к образованию слоистого координационного полимера $[Cu_2(pypz)_2]\cdot 0.5\,pX$, где pX — *п*-ксилол, (MAF-36) зигзагообразные каналы которого заполнены молекулами *пара*-изомера. При удалении молекул *п*-ксилола формируется координационный полимер, который, несмотря на происходящую при удалении «гостей» структурную перестройку, сохраняет высокую селективность сорбции к *пара*-изомеру по сравнению с другими изомерами. В условиях сорбции из эквимолярной жидкой смеси для MAF-36 было получено рекордное значение селективности по *п*-ксилолу, составляющее 51 и в несколько раз превосходящее аналогичную характеристику для других MOF (от 7 до 10) и промышленно применяемого цеолита BaX (~7).

Селективной сорбции *п*-ксилола с наименьшим среди ксилолов кинетическим диаметром молекулы можно достичь, используя гибкие лиганды для построения MOF. В работе [184] описан слоистый координационный полимер

$[Zn_4O(L^3)_3(DMF)_2]_n \cdot x\,G$ (L^3 — 4,4′-[(4-*трет*-бутил-1,2-фенилен)бис(окси)]дибензоат с двумя гибкими эфирными группами, G — молекула «гостя»). Удаление «гостей» из полостей MOF приводит к значительному сжатию каркаса: доля свободного объема в элементарной ячейке уменьшается с 34 до 12%. Повторное помещение MOF в среду «гостя» с молекулами подходящего размера, в частности *n*-ксилола, приводит к восстановлению кристаллической структуры и включению значительного количества «гостевых» молекул в полости каркаса (до 4 молекул *n*-ксилола на формульную единицу). При этом в случае *о*- и *м*-ксилолов включается только 0.08 и 0.34 молекулы на формульную единицу соответственно.[184]

Конформационная подвижность лиганда с амидными группами играла важную роль в селективном включении ксилолов в линейный координационный полимер $\{[Cu(L^4)_2(H_2O)](ClO_4)_2\}_n$, ($L^4$ — N^1,N^4-бис(4-пиридилметил)-фумарамид).[209] Цепи полимера при кристаллизации за счет водородных связей укладываются в слои, которые при наложении друг на друга образуют каналы размером 19.3 × 11.3 Å. Синтез такого координационного полимера в присутствии бинарных или тройных смесей изомерных ксилолов приводит к конкурентному включению только одного из них, причем из тройной смеси включается исключительно *о*-ксилол, а из смеси *м*- и *n*-ксилолов — только *мета*-изомер. Примечательно, что в зависимости от включенного изомера ксилола изменялась размерность образующегося координационного полимера с «гостевыми» молекулами. Так, *о*- и *n*-ксилолы приводили к кристаллизации двумерного координационного полимера (рис. 60), а *мета*-изомер давал одномерный координационный полимер.

Существуют также MOF, демонстрирующие селективность сорбции по отношению не только к *n*-ксилолу, но и к другим изомерам. Так, в работе[210] исследована адсорбция паров ксилолов и этилбензола из бинарных и четырехкомпонентных смесей. Авторами показано, что каркас $[Zn(bdc)(DABCO)_{0.5}]_n$ проявляет селективность к *о*-ксилолу с фактором 1.88 за счет более сильного взаимодействия этого изомера с поверхностью каркаса.

Высокие значения емкости по *о*- и *n*-ксилолу, уступающие только характеристикам каркаса MIL-101 и составляющие

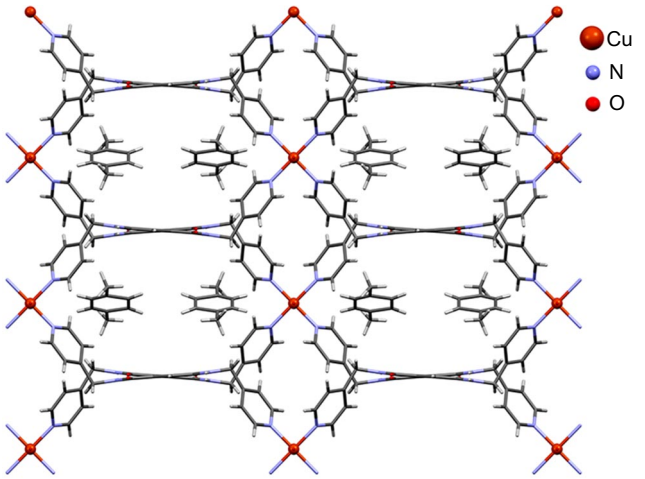


Рис. 60. Слой координационного полимера $\{[Cu(L^4)_2(H_2O)](ClO_4)_2\}_n$ (L^4 — N^1,N^4-бис(4-пиридилметил)-фумарамид) с включенными молекулами *n*-ксилола. Противоионы ClO_4^- для простоты не показаны. Рисунок создан авторами на основании данных работы[209].

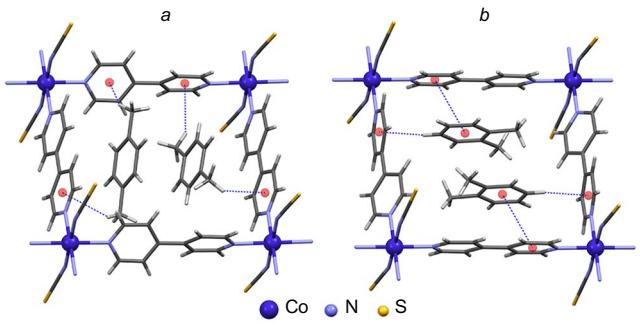


Рис. 61. Фрагмент кристаллической структуры слоистого координационного полимера $[Co(bpy)_2(NCS)_2]_n$ с включенными молекулами *n*-ксилола (*a*) и *о*-ксилола (*b*). Пунктиром обозначены π – π- и C – H···π-взаимодействия. Атомы водорода для простоты не показаны. Рисунок создан авторами на основании данных работы[211].

85 мас.%, были получены для слоистого координационного полимера $[Co(bpy)_2(NCS)_2]_n$.[211] Рентгеноструктурный анализ соединений включения $[Co(bpy)_2(NCS)_2]_n \cdot x\,C_8H_{10}$ показал, что молекулы ксилола пáрами заполняют пространство между слоями координационного полимера (рис. 61), причем на формульную единицу приходится по 4 молекулы ксилола, что хорошо соответствует наблюдаемому значению сорбционной емкости. Характер межмолекулярных взаимодействий «гостей» с каркасом несколько отличается в ряду изомерных ксилолов. Так, наименьшее расстояние (4.003 Å) между молекулами ксилола и пиридиновыми циклами линкера наблюдается для *орто*-изомера. Кроме того, атомы водорода ароматического цикла *о*-ксилола участвуют в C – H···π-взаимодействиях, тогда как *м*- и *n*-изомеры образуют такие контакты только за счет метильных групп. В результате этот координационный полимер показывает высокую селективность к *о*-изомеру с коэффициентом селективности ~10 по отношению к *n*-изомеру.[211]

Очень высокую селективность по отношению к *о*-ксилолу демонстрирует терефталат хрома $[Cr(OH)(bdc)]_n$ (MIL-53(Cr)). Коэффициент селективности *о*-ксилол – *n*-ксилол при сорбции из жидкой смеси изомеров, равный 13.75, делает его перспективной альтернативой цеолитам в промышленных сорбционных процессах с псевдодвижущимся слоем.[212]

Одним из факторов, влияющих на селективность сорбции того или иного изомера ксилола, является наличие в структуре MOF координационно-ненасыщенных центров. В работе[213] было выполнено структурное исследование соединений включения ксилолов в каркас $[Co_2(dobdc)]_n$ (dobdc — 2,5-дигидроксибензол-1,4-дикарбоксилат). Каркас содержит шестиугольные каналы, внутренняя поверхность которых включает координационно-ненасыщенные центры кобальта(II). Установлено, что включение *о*-ксилола приводит к заметному искажению трех из каждых четырех пор в каркасе, причем каждая искаженная пора включает четыре молекулы *о*-ксилола, а неискаженная — три (рис. 62). В случае *пара*- и *мета*-изомеров, сорбционная емкость по отношению к которым ниже, искажения каркаса не наблюдается. Для молекул *о*-ксилола можно выделить три катиона кобальта(II) в роли центров связывания, в то время как для *м*-ксилола таких центров два, а в случае *n*-ксилола имеется только один такой центр. В результате коэффициент селективности *о*-ксилол – *n*-ксилол составляет 3.9, а по объемной сорбцион-

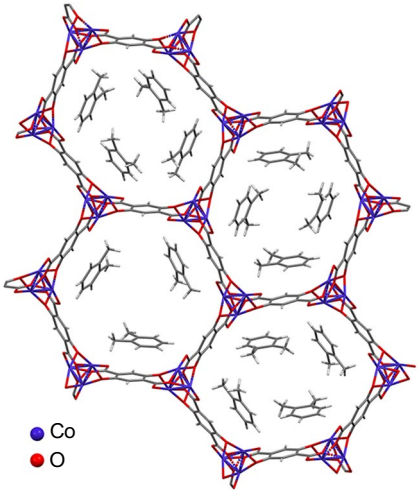


Рис. 62. Кристаллическая структура MOF $[Co_2(dobdc)]_n$ с каналами, заполненными молекулами *о*-ксилола. Рисунок создан авторами на основании данных работы [213].

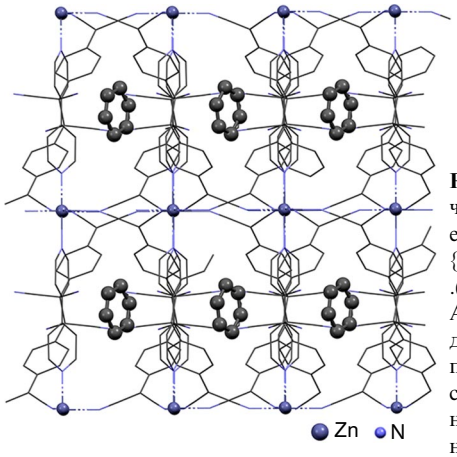


Рис. 63. Кристаллическая структура соединения включения $\{[Zn(\mu_4\text{-TCNQ-TCNQ}).(bpy)]\cdot 1.5\,PhH\}_n$. Атомы водорода для простоты не показаны. Рисунок создан авторами на основании данных работы [225].

ной емкости (3.8 – 4.2 ммоль·см$^{-3}$) такой каркас превосходит цеолиты, используемые в промышленных процессах разделения ксилолов.[213]

2.3.2. Разделение бензола и циклогексана

Циклогексан является важным многотоннажным продуктом химической промышленности и применяется в качестве сырья для получения циклогексанола, циклогексанона и капролактама, которые, в свою очередь, используют для производства полиамидных волокон и нитей. Сам циклогексан получают каталитическим гидрированием бензола, причем непрореагировавший бензол необходимо удалять для выделения чистого продукта. Отделение небольших количеств бензола от циклогексана является весьма энергоемкой и сложной в промышленной реализации задачей.[185] Близкие значения температур кипения (80.1°C для бензола и 80.7°C для циклогексана) делают обычную ректификацию непригодной, поэтому применяют азеотропные и экстракционные варианты ректификации,[214 – 216] которые снижают экологическую и экономическую эффективность технологии. Достаточно перспективными с технологической точки зрения являются методы отделения бензола от циклогексана первапорацией с использованием полимерных мембран.[217 – 220] В последнее время все большее внимание уделяется исследованиям в области сорбционного разделения бензола и циклогексана с применением силикагелей,[221] мезопористых углей,[222] а также органических кавитандов.[223, 224]

Первые работы по изучению соединений включения бензола в поры MOF появились достаточно давно. Так, в 2007 г. были опубликованы результаты рентгеноструктурного исследования соединения включения $\{[Zn(\mu_4\text{-TCNQ-TCNQ})(bpy)]\cdot 1.5\,PhH\}_n$ (TCNQ-TCNQ — 1,2-бис[4-(дицианометилен)циклогекса-2,5-диен-1-ил]этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил) и показано, что молекулы бензола прочно удерживаются в порах посредством C – H···π-взаимодействий (рис. 63).[225]

Одним из первых примеров сравнительного исследования сорбции бензола и циклогексана на MOF является работа [226], опубликованная в 2012 г. Для трехмерного координационного полимера $\{[Cu_2(obb)_2(bpy)_{0.5}(DMF)]\cdot 2\,DMF\}_n$ при сорбции из газовой фазы авторы получили значение сорбционной емкости по бензолу 20.6 мас.%, а по циклогексану — 14.9 мас.%. В качестве особенностей процесса были отмечены широкий гистерезис в изотермах адсорбции и неполная десорбция, связанная с эффектом «запирания» сорбированных молекул в порах каркаса.

Наличием осно́вных амидных групп, а также C – H···π- и π – π-взаимодействиями авторы работы [227] объяснили повышенную селективность в паре бензол – циклогексан координационного полимера $[Cu_2(L^5)_4(NO_3)_4(H_2O)]_n$ (L^5 — ди(4-пиридил)-5-*трет*-бутилизофталамид). Сорбент способен поглощать ~2 молекулы бензола на формульную единицу при сорбции из паров с коэффициентом селективности по сравнению с циклогексаном, равному 8.

В работе [228] исследована возможность сорбционного разделения бензола и циклогексана в динамических условиях с использованием MOF hcp-UiO-66 на основе циркониевых кластеров $\{Zr_{12}O_8(OH)_{14}\}$ и терефталевой кислоты. Сорбент более эффективно удерживает бензол с коэффициентом селективности 2.39, что позволяет отделять циклогексан из смесей с невысоким содержанием бензола.

Некоторые MOF проявляют обратную селективность и лучше удерживают циклогексан по сравнению с бензолом. Так, металлазолатный каркас $[Zn(eim)_2]$, где eim — 2-этилимидазолат-анион, (MAF-6) отличается высокой концентрацией этильных групп на поверхности пор, делающих ее крайне гидрофобной. В результате при газохроматографическом разделении сорбент сильнее удерживает более липофильный циклогексан (коэффициент липофильности $\log P = 3.6$) по сравнению с бензолом ($\log P = 2.2$).[229]

В работе [230] провели сравнение термической стабильности соединений включения бензола и циклогексана в MOF $\{[Zn_2(bdc)_2(DABCO)]\cdot 4\,PhH\}_n$ и $\{[Zn_2(bdc)_2(DABCO)]\cdot 3.5\,C_6H_{12}\}_n$. При этом термически более стабильным было соединение с циклогексаном, несмотря на практически совпадающие с бензолом температуру кипения и изменение энтальпии испарения. Более высокую кинетическую стабильность соединения включения с циклогексаном авторы объяснили энтропийным фактором, связанным с конформационной подвижностью молекул циклогексана.

Как и в случае сорбции ксилолов, наличие в структуре MOF координационно-ненасыщенных центров часто оказывает решающее влияние на селективность сорбции бензола. Так, в работе [231] исследована сорбция бензола каркасом $[Mg(dobdc)]_n$ (Mg-MOF-74). Этот каркас имеет каналы гексагонального сечения с диаметром вписанной окружности ~15 Å, каждый из ионов магния координирует пять атомов кислорода в квадратно-пирамидальном окружении. Исследование изотерм адсорбции бензола из паров дает высокое значение сорбционной емкости (8.2 ммоль·г$^{-1}$), а плотность сорбированного бензола составляет 815 кг·м$^{-3}$, что сравнимо с плотностью жидкого бензола (870 кг·м$^{-3}$) и свидетельствует о состоянии сорбированных молекул бензола,

подобном жидкому. Исследование сорбции из эквимолярной смеси паров бензола и циклогексана показывает, что в этих условиях сорбируется только бензол, а коэффициент диффузии чистого циклогексана в сорбенте на 1 – 3 порядка превышает таковой для бензола. Моделирование межмолекулярных взаимодействий бензола и циклогексана с поверхностью каркаса методом молекулярной динамики указывает на то, что молекулы бензола сорбируются преимущественно вблизи ионов магния со средним расстоянием от центра массы молекулы до ближайшего иона магния, равным 3.78 Å. В то же время малополярные молекулы циклогексана имеют низкое сродство к координационно-ненасыщенным ионам магния, и среднее расстояние между ними составляет 4.65 Å.[231]

Исследована сорбция бензола и циклогексана на серии каркасов с различными координационно-ненасыщенными центрами общей формулы $[M(dobdc)]_n$, где M = Mn, Ni, Mg, Cu, Zn, Co, Fe (шифры M-MOF-74). Сорбционная емкость по бензолу убывала в ряду каркасов от марганца(II) к железу(II), причем указанный выше ряд металлов совпадал с рядом по уменьшению их потенциалов ионизации. Для каркасов Mn-MOF-74 предельное значение сорбционной емкости по бензолу достигало 9.38 ммоль·г$^{-1}$, тогда как для циклогексана оно составляло только 0.25 ммоль·г$^{-1}$. Расчет коэффициента селективности сорбции в системе бензол – циклогексан по теории IAST (Ideal Absorbed Solution Theory) для Mn-MOF-74 дает чрезвычайно высокое значение — порядка 10^5.[232]

В работе[233] описан координационный полимер $[Cu(bpp)_2(BF_4)_2]_n$ (bpp — 1,3-ди(4-пиридил)пропан), способный к обратимому переходу под действием растворителя из плотноупакованной непористой трехмерной формы в пористую одномерную. При сорбции из газовой фазы емкость по бензолу составляет 248 мг·г$^{-1}$ ($\sim$2 молекулы бензола на формульную единицу), а сорбция циклогексана пренебрежимо мала. Следует отметить, что сорбированные молекулы бензола очень прочно удерживаются координационным полимером и практически не десорбируются даже при снижении относительного давления до 10^{-2}.

Модификация внутренней поверхности каналов фрагментами антрацена в двумерном MOF формулы $\{[CuI(L^6)]\cdot(DMF)\cdot H_2O\}_n$ (L^6 — 4′-(антрацен-9-ил)-4,2′:6′,4″-терпиридин) позволила достичь высокой селективности сорбции бензола из газовой фазы с коэффициентом селективности $\sim$42 по отношению к циклогексану.[234]

Роль полярных групп на поверхности пор каркаса $[Zn(pbda)(dpni)]_n$ (pbda — 4,4′-[(2-*трет*-бутил)-1,4-фенилен)-бис(окси)]дибензойная кислота, dpni — *N*,*N*′-ди(4-пиридил)-нафталин-1,4,5,8-тетракарбоксдиимид) указана авторами работы[235] в качестве определяющей селективность сорбции бензола (емкость $\sim$4.5 ммоль·г$^{-1}$) по сравнению с циклогексаном (емкость пренебрежимо мала).

Авторы работы[236] с целью создания π-электронодефицитных центров на поверхности каналов MOF предложили новый лиганд — 4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)бензойную кислоту. При его взаимодействии с нитратом меди был получен двумерный координационный полимер, слои которого за счет водородных связей объединялись в трехмерную структуру с каналами размером 6.71 × 7.08 Å. Богатые π-электронной плотностью молекулы бензола за счет π – π-стекинга с электронодефицитными триазиновыми циклами эффективно сорбировались полученным MOF с емкостью 1.5 ммоль·г$^{-1}$, в то время как для циклогексана емкость составляла только 0.2 ммоль·г$^{-1}$. Расчет селективности сорбции для эквимолярной смеси бензол – циклогексан по методике IAST дает значение коэффициента $\sim$200.[236, 237]

Роль π-акцепторных 1,3,5-триазиновых фрагментов в повышении селективности сорбции бензола по сравнению с циклогексаном за счет π – π-взаимодействий показана также на примерах каркасов $\{(Et_4N)_3[In_3(tatb)_4]\cdot(DEF)_{16}\cdot(H_2O)_{11}\}_n$, где tatb — 4,4′,4″-*s*-триазин-2,4,6-триилбензоат, DEF — диэтилформамид)[238] (шифрFJI-C1) и $\{[Cd(ataia)]\cdot 4H_2O\}_n$, где ataia — 5-[(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)амино]изофталат.[239] При адсорбции из насыщенных паров при 298 K сорбционная емкость FJI-C1 по бензолу составляет около 13.4 мас.%, что в 111 раз больше емкости этого же MOF по циклогексану,[238] а для данного кадмий-органического каркаса коэффициент селективности составил 6.5.[239]

Гибкость лиганда и наличие π-кислотных центров Льюиса на поверхности пор в трехмерном MOF $[Zn_2(L^7)_2(DMF)_2]_n$ (L^7 — 2,2′-(1,3,5,7-тетраоксо-5,7-дигидропирроло[3,4-*f*]изоиндол-2,6(1*H*,3*H*)-диил)дипропиолат) с одномерными каналами обеспечивает селективную сорбцию бензола, хотя и с невысокой емкостью (по молекуле бензола на формульную единицу), циклогексан же этим каркасом практически не сорбируется.[240]

Конкурентная сорбция бензола и циклогексана из жидких и газообразных эквимолярных смесей исследована в работе[241] на серии изоструктурных MOF с формулой $[Zn_{12}(tdc)_6(gly)_6(DABCO)_3]_n$ (H_2tdc — тиофен-2,5-дикарбоновая кислота, gly — дианион алкан-1,2-диола). Данные MOF содержат каналы диаметром от 1.4 до 4.8 Å в зависимости от длины алкильной цепи диола. От длины алкильной цепи зависит и селективность сорбции бензола по отношению к циклогексану, для этан-1,2-диола она максимальна и составляет 20 : 1 для сорбции из паровой фазы и 92 : 1 — из жидкой фазы. Увеличение длины алкильной цепи дианиона алкан-1,2-диола приводит к снижению селективности, и в случае бутан-1,2- и пентан-1,2-диолов происходит ее обращение, т.е. преимущественно сорбируется циклогексан. Для MOF с пентан-1,2-диолат-анионом было получено значение коэффициента селективности сорбции циклогексана по отношению к бензолу, равное 5 для газовой фазы и 2.5 для жидкой.[241]

Селективность сорбции можно регулировать изменением размеров пор в MOF. Так, в работе[242] исследована сорбция бензола и циклогексана из их эквимолярной жидкой смеси серией каркасов, полученных ионным обменом: NH_4@ZnPzC, Me_3NH@ZnPzC и Et_3NH@ZnPzC (PzC — 1*H*-пиразол-4-карбоксилат). При переходе от триметиламмониевого катиона к триэтиламмониевому коэффициент селективности сорбции бензола, имеющего меньший размер молекулы по сравнению с циклогексаном, увеличивался от 3.1 до 14, что согласуется с уменьшением размера пор каркаса.[242] Аналогичный эффект наблюдали для MOF на основе ионов меди(II) CAT@$[Cu_3(\mu_3\text{-}OH)(\mu_3\text{-}PzC)_3]_n$ (где CAT = NH_4^+, Et_3N^+, Li^+): коэффициент селективности при переходе от катиона аммония к катиону лития увеличивался от 5 до 12.[243]

Соответствие кинетического диаметра молекулы бензола (5.85 Å) и размера пор MOF $[Zn(ip)(bpa)]_n$, где ip — изофталат, bpa — 1,4-ди(4-пиридил)ацетилен, (CID-23) придает каркасу повышенную селективность к бензолу, а коэффициент селективности при его сорбции из эквимолярной смеси бензол – циклогексан в газовой фазе составляет 25.[244]

В работе[245] продемонстрирована возможность темплатной «настройки» MOF для обеспечения его высоких сорбционных свойств. Известно, что при взаимодействии 4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)бензойной кислоты (H_2mpba) с ионами цинка(II) могут образовываться коорди-

национные полимеры различной структуры. В присутствии бензола образуется MOF $\{[Zn_2(Hmpba)_2(mpba)]\cdot 2\,PhH\}_n$ с зигзагообразными каналами, заполненными молекулами бензола. Обмен «гостей» позволяет получить соединения включения с другими «гостями», в том числе с циклогексаном. Данные РСА свидетельствуют о значительной структурной перестройке каркаса при замене одного «гостя» на другой. Полученный MOF был использован в качестве неподвижной фазы для газохроматографического разделения бензола и циклогексана с коэффициентом селективности 2.85.[245]

Первый пример использования MOF для разделения бензола и циклогексана (а также других углеводородов) методом жидкостной хроматографии описан в работе [246], в которой в качестве неподвижной фазы был применен композитный сорбент на основе каркаса HKUST-1 и аэрогеля SiO_2. В этом сорбенте MOF обеспечивает селективность к ненасыщенным углеводородам, а силикагель улучшает гидродинамические свойства колонки.

Таким образом, разнообразие «строительных блоков» MOF позволяет получать пористые материалы с повышенной селективностью к требуемому изомеру ксилола или к бензолу, а их высокая пористость обеспечивает значения сорбционной емкости, недостижимые для традиционных сорбентов. Развитие методов синтеза MOF делает их все более доступными с экономической точки зрения, и некоторые из них уже сейчас способны конкурировать с материалами, применяемыми в действующих технологиях разделения углеводородов.

2.4. Координационные капсулы, супрамолекулярные ансамбли, полиядерные системы на основе клатрохелатов металлов и реакционная способность инкапсулированных ионов

Состояние исследований в указанной области супрамолекулярной химии до конца 2014 г. подробно освещено в монографиях «*The Encapsulation Phenomenon: Synthesis, Reactivity and Applications of Caged Ions and Molecules*» [247] и «*Cage Metal Complexes: Clathrochelate Revisited*»,[248] опубликованных издательством Springer в 2016 и 2017 гг. соответственно. Эти монографии впоследствии были изданы в русскоязычном переводе.† В последние годы опубликован также ряд обзоров,[249 – 254] освещающих отдельные разделы химии и перспективы практического использования клатрохелатов металлов и систем на их основе. В частности, обзоры [249, 250] посвящены перспективам использования клатрохелатных лигандов в супрамолекулярной химии и современном материаловедении. Показано, что клатрохелатные лиганды способны с минимальными синтетическими затратами образовывать наноразмерные молекулярные ансамбли, в том числе и координационные капсулы с необычной геометрией, такой как двускатный повернутый бикупол (гиробифастигиум) или четырехскатный прямой бикупол, а также большие (>3 нм) супрамолекулярные ассоциаты и линейные или кросс-сшитые клатрохелатсодержащие полимеры с постоянной пористостью.[250] Поскольку апикально- и реберно-функционализированные клатрохелатные капсулы являются мультимодальными соединениями, они могут образовывать металл-органические каркасные соединения, а также являются перспективными мономерами для получения металлополимеров и проводящих пленок на электродах. Успехи в использовании клатрохелатов 3d-металлов в контролируемой радикальной полимеризации винильных мономеров отражены в обзорах [251, 252], опубликованных в 2011 и 2016 гг. соответственно. Достижения и перспективы в области использования клеточных комплексов металлов и их супрамолекулярных ансамблей с биомакромолекулами в биологии и медицине подробно освещены в обзоре [253]. Последние достижения в исследовании трис-диоксиматных клатрохелатов d-металлов и функциональных гибридных материалов на их основе в качестве перспективных электро- и (пре)катализаторов для получения молекулярного водорода и синтез-газа представлены в обзорной работе [254].

2.4.1. Координационные капсулы

Показанные на схеме 4 [255] тритопные клатрохелатные лиганды **54**, **55** на основе арилбороновых кислот **56** – **58** и диоксима **59a** были использованы для получения в присутствии комплекса палладия **60** двух больших по размеру $Pd_6^{II}L_8$-координационных капсул с расстояниями Pd···Pd до 4.2 нм.

Теоретически и экспериментально изучено влияние размера и геометрии клатрохелатных лигандов на координационно-управляемую ассоциацию $M_{2n}^{II}L_n$-координационных капсул различных типов.[256, 257] Установлено, что моноядерные клатрохелатные синтоны при взаимодействии с 2 экв. комплекса (dppp)M(OTf)$_2$ (**61**: M = Pd (**a**), Pt (**b**)) образуют в основном не тетрагональные бочкообразные (**A**), а гиробифастигиум-подобные (**B**) $M_8^{II}L_4$-капсулы, представленные на схеме 5,[257] где в качестве примера приведен синтон **62a**. В то же время из его аналогов **62b** – **e** и комплексов **61b** – **e** получены как бочкообразные $Pt_{2n}^{II}L_n$-капсулы, так и $Pt_{16}^{II}L_8$-ансамбли с молекулярной массой >23 кДа и диаметром $\sim$4.5 нм. Геометрия полученных таким образом соединений зависит от строения комплексов **61b** – **e**. Так, при взаимодействии синтонов **62d**,**e** с комплексами **61d**,**e** формируются тетрагональные бочкообразные $Pt_8^{II}L_4$-капсулы **A**, из синтонов **62b**,**c**,**e** и комплекса **61b** получены гиробифастигиум-подобные $Pt_8^{II}L_4$-капсулы **B**, пентагональные бочкообразные $Pt_{10}^{II}L_5$-капсулы **C** образуются в реакции синтона **62c** с комплексом **61d**, а взаимодействие синтона **62c** с комплексом **61c** приводит к $Pt_{16}^{II}L_8$-ансамблю **D** (схема 6).[257] Показанные на схеме 7 биядерные клатрохелатные лиганды **62a**,**b** реагируют с комплексом **61b** и с высоким выходом образуют пентагональные бочкообразные $Pt_{10}^{II}L_5$-капсулы **63a**,**b**.[257]

В работе [258] показано, что реберные заместители могут контролировать процесс координационно-управляемой ассоциации клатрохелатных лигандов при формировании $Pt_8^{II}L_4$-координационных капсул, способствуя образованию структуры, которая обеспечивает энергетически выгодную (т.е. с минимальными стерическими затруднениями) упаковку объемных групп. Так, при взаимодействии клатрохелатного лиганда **62f**, содержащего четыре пиридильные группы в апикальных положениях и три фенантреновых заместителя в реберных хелатирующих фрагментах, с комплексами **61b**,**c** были получены $Pt_8^{II}L_4$-координационные капсулы с тетрагонально-призматической геометрией (схема 8).[258] В случае же клатрохелатного лиганда **61c** с алифатическими *н*-бутильными реберными заместителями наблюдалось [258] образование гиробифастигиум-подобных $Pt_8^{II}L_4$-капсул.

† См. Я.З.Волошин, И.Г.Белая, Р.Кремер. *Инкапсулирование: синтез, реакционная способность и практическое использование инкапсулированных ионов и молекул*. Граница, Москва, 2019; Я.З.Волошин, И.Г.Белая, Р.Кремер. *Клеточные комплексы металлов: клатрохелаты возвращаются*. Граница, Москва, 2018.

Схема 4

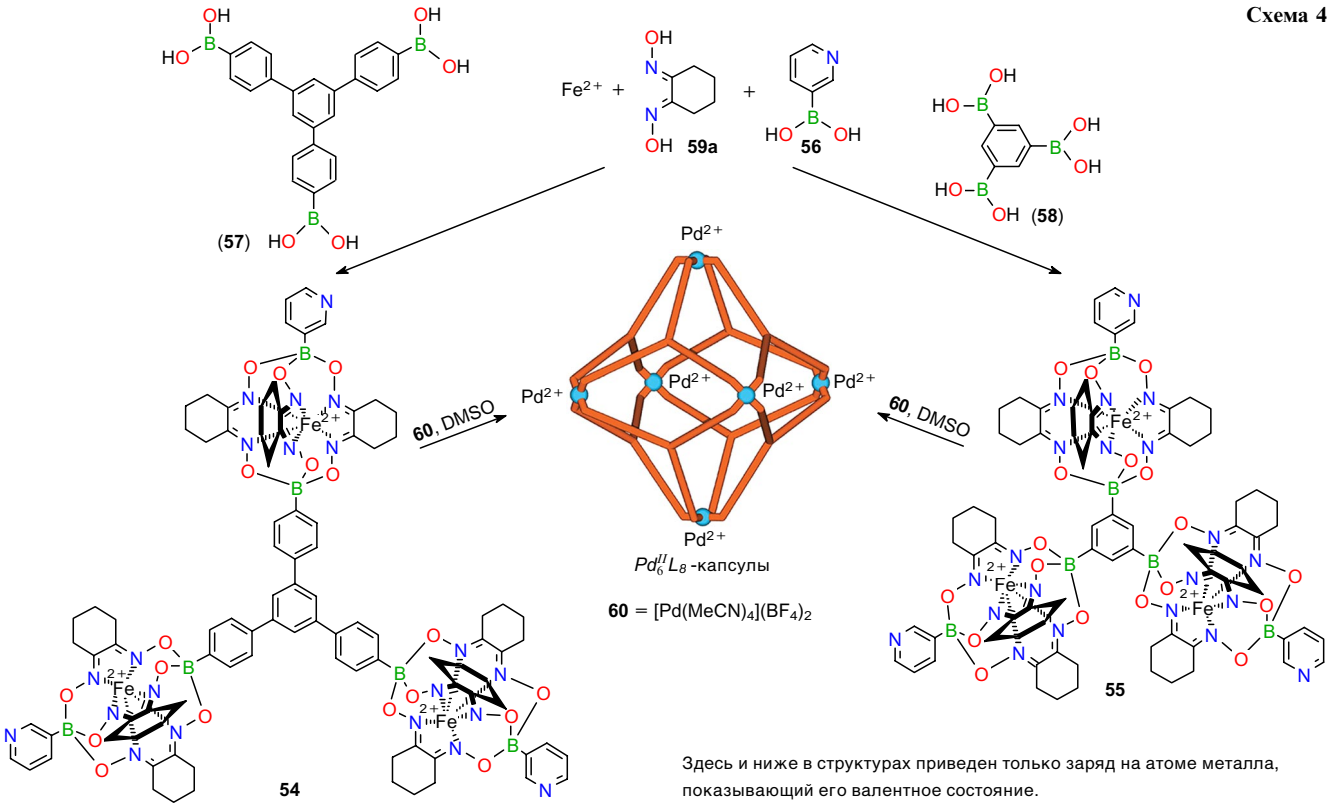


Схема 5

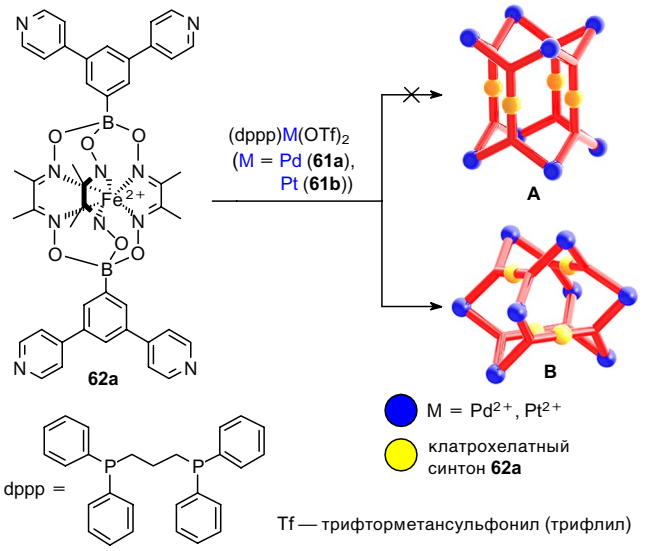
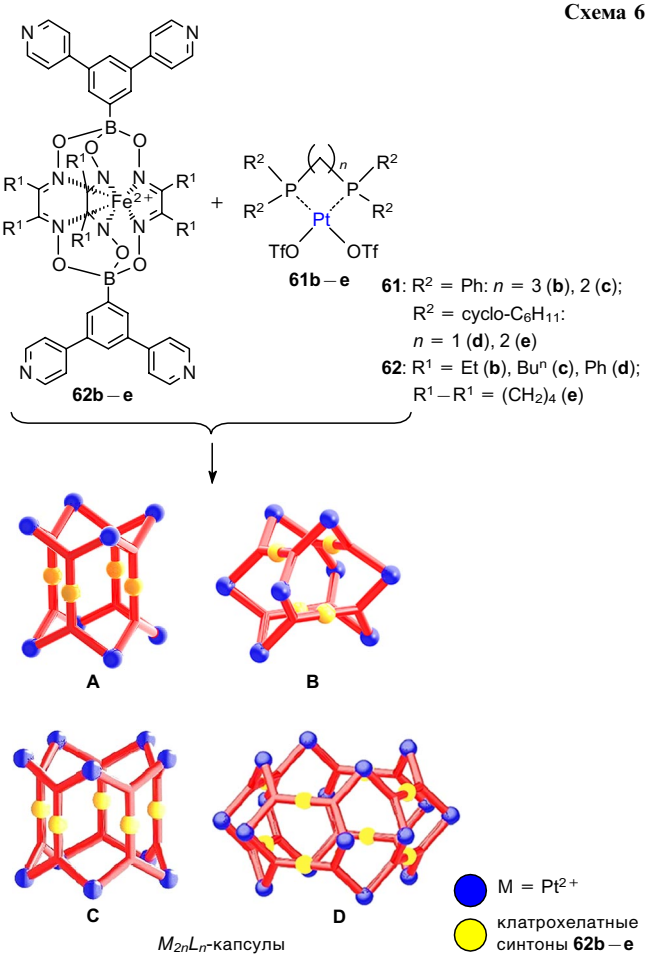


Схема 6



В работе[259] сообщается о синтезе изогнутых дитопных клатрохелатных лигандов **64a**,**b** и **65a**,**b** с терминальными 3-пиридильными группами. Они были получены темплатной конденсацией смеси соответствующих арилдибороновых (**66**, **67**) и 3-пиридилбороновой (**56**) кислот на ионе железа(II) как матрице (схема 9).[259] Эти макробициклические синтоны использовали для координационно-управляемой ассоциации $Pd_2^{II}L_4$-координационных капсул в присутствии комплекса палладия **60**. Установлено,[257] что капсулы с ниоксиматными (циклогексан-1,2-диондиоксимными) заместителями (R – R = $(CH_2)_4$) в реберных хелатирующих фрагментах более устойчивы, чем их диметилглиоксиматные аналоги (R = Me).

Схема 7

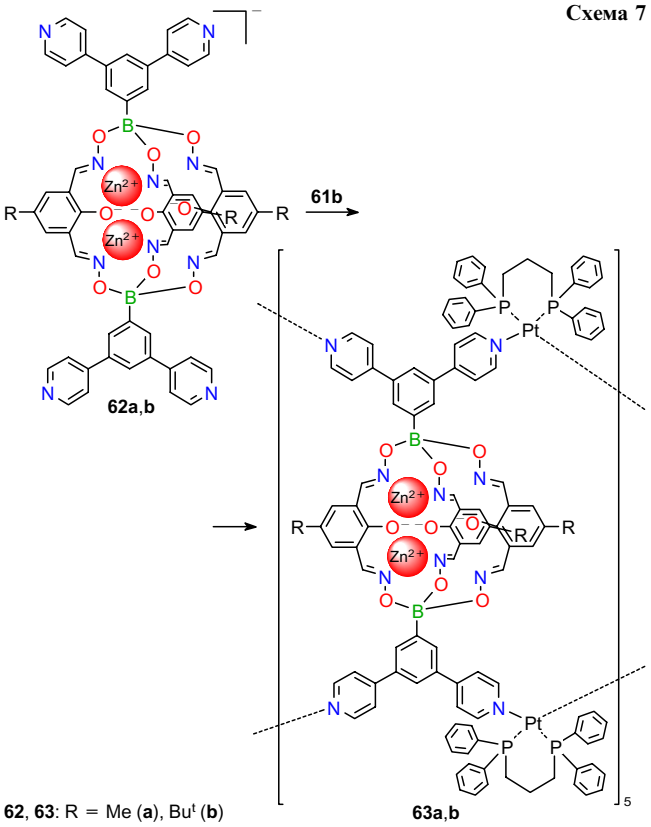


Схема 8

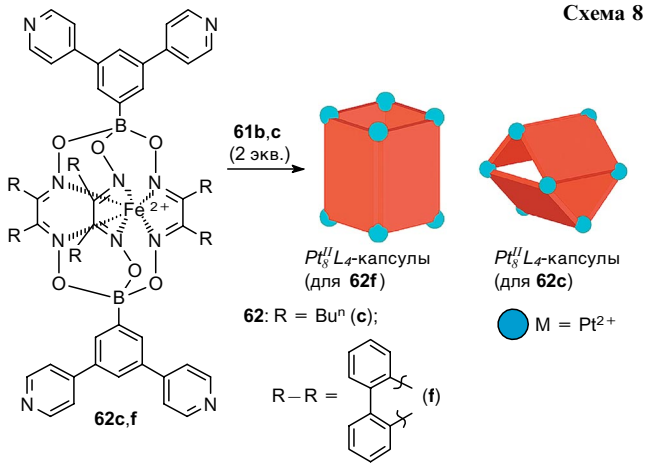
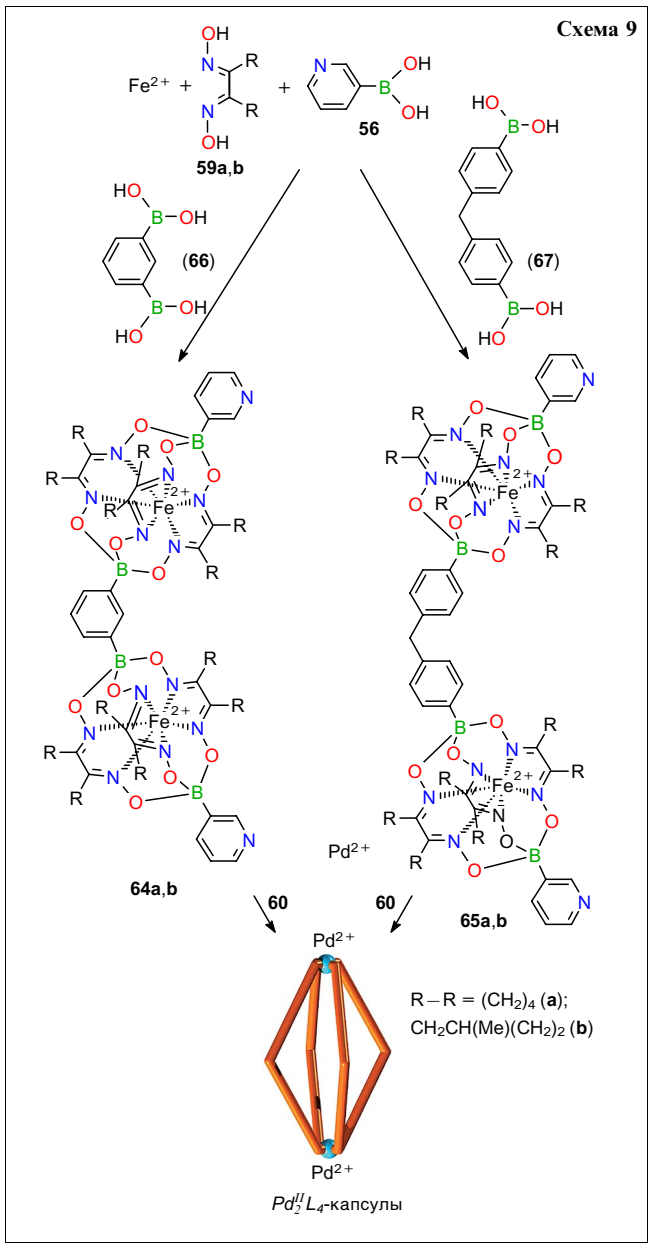


Схема 9



2.4.2. Координационные полимеры

Биядерные клатрохелаты цинка и кобальта(II) **68** – **71**, содержащие цианогруппы на периферии инкапсулирующих лигандов (схема 10), были получены [260] двумя путями:

— с использованием темплатной поликонденсации CN-содержащих арилбороновых кислот (например, соединения **72**) и соответствующих фенолдиоксиматных лигандных синтонов **73a**,**b** на ионах цинка или кобальта(II) как матрице (для комплексов **68**, **69**);

— пост-синтетическим кросс-сочетанием полибромсодержащих клатрохелатов цинка(II) **74a**,**b**, полученных из бромидов **75a**,**b**, с 4-цианофенилбороновой кислотой (**72**).

Взаимодействие клатрохелатных лигандов **68** – **71**, содержащих терминальные цианогруппы, с солями серебра привело [260] к гетерометаллическим (Zn^{2+}, Ag^{+} и Co^{2+}, Ag^{+}) координационным полимерам.

Установлено [261] образование микропористых термически и гидролитически устойчивых полимерных сеток с постоянной пористостью на основе лигандов **76a** – **79a** (рис. 64). Эти лиганды были получены двумя путями. Первый путь основан на ковалентном кросс-сочетании Сузуки – Миуры предварительно синтезированных дибромоклатрохелатов железа(II) **80a**,**b** с реакционноспособными атомами галогенов соединения **75b** и соответствующих дибороновых кислот **81**, **82** (схема 11), а второй — на поликросс-сочетании Соногаширы – Хагихары клатрохелатных предшественников **83a**,**b**, содержащих терминальные C≡C-связи в апикальных заместителях, с 1,3,5-трибромбензолом (схема 12). Клатрохелатный предшественник **80b** — производное энантиомерно чистого α-диоксиматного лиганда **59c** — был использован [261] для получения хиральных полимерных продуктов, один из которых адсорбировал преимущественно D-триптофан в сравнении с L-эпимером.

Темплатной конденсацией 4-пиридилбороновой кислоты (**84**) и соответствующего фенолдиоксиматного лигандного синтона **73** в присутствии солей железа(III) и(или) железа(II) были синтезированы Fe^{II},Fe^{III}-гетеробиядерные клатрохелаты (схема 13). Их макробициклические лиганды могут

Схема 10

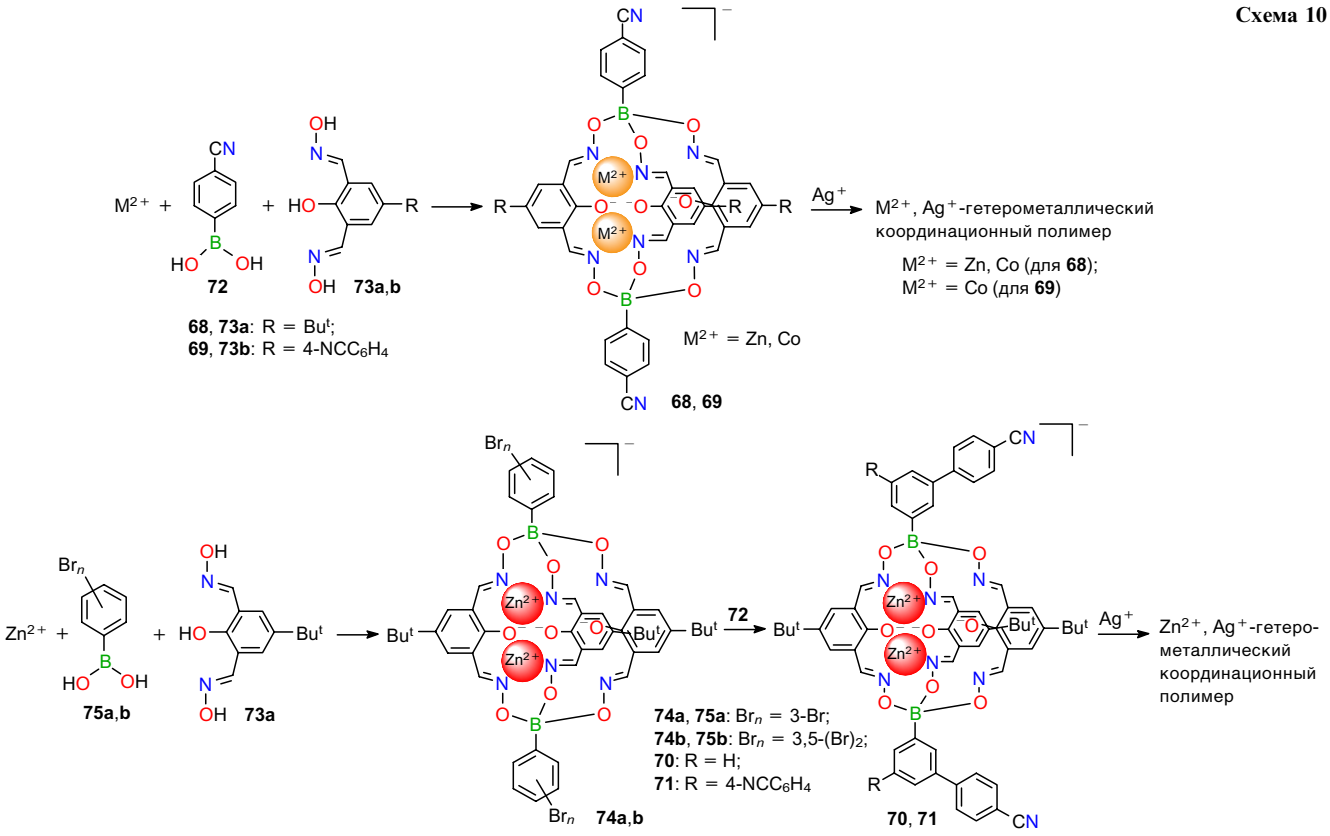


Схема 11

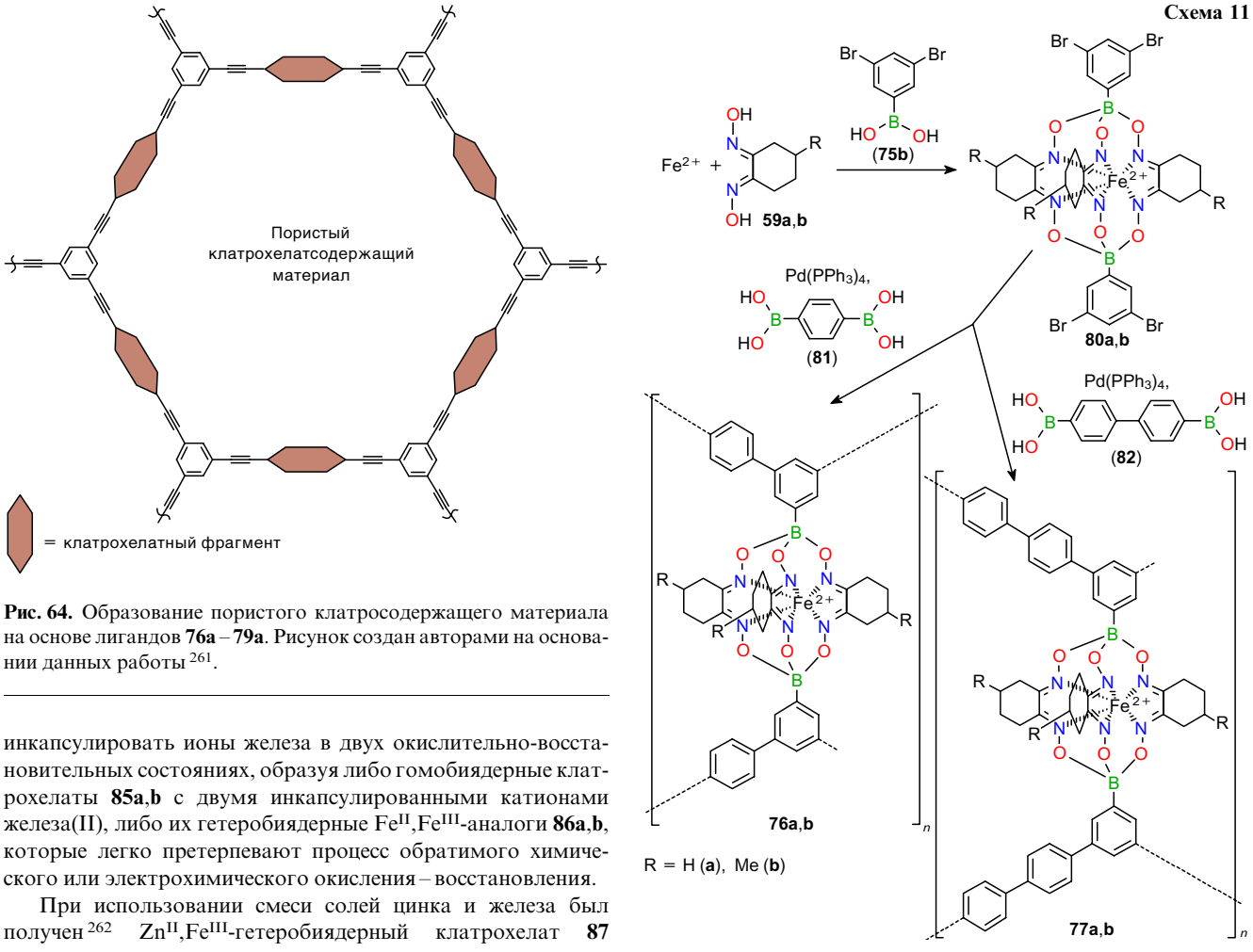


Рис. 64. Образование пористого клатросодержащего материала на основе лигандов **76a** – **79a**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [261].

инкапсулировать ионы железа в двух окислительно-восстановительных состояниях, образуя либо гомобиядерные клатрохелаты **85a**,**b** с двумя инкапсулированными катионами железа(II), либо их гетеробиядерные Fe^{II},Fe^{III}-аналоги **86a**,**b**, которые легко претерпевают процесс обратимого химического или электрохимического окисления – восстановления.

При использовании смеси солей цинка и железа был получен [262] Zn^{II},Fe^{III}-гетеробиядерный клатрохелат **87**

Схема 12

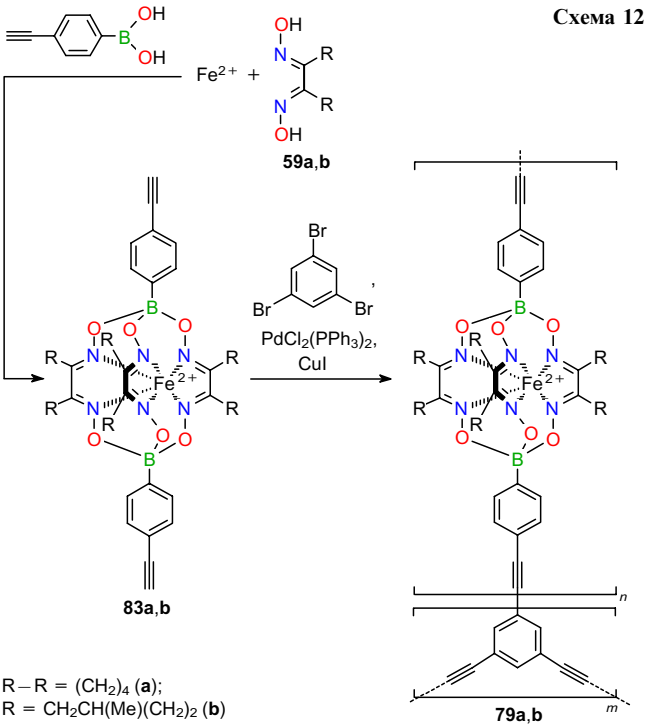
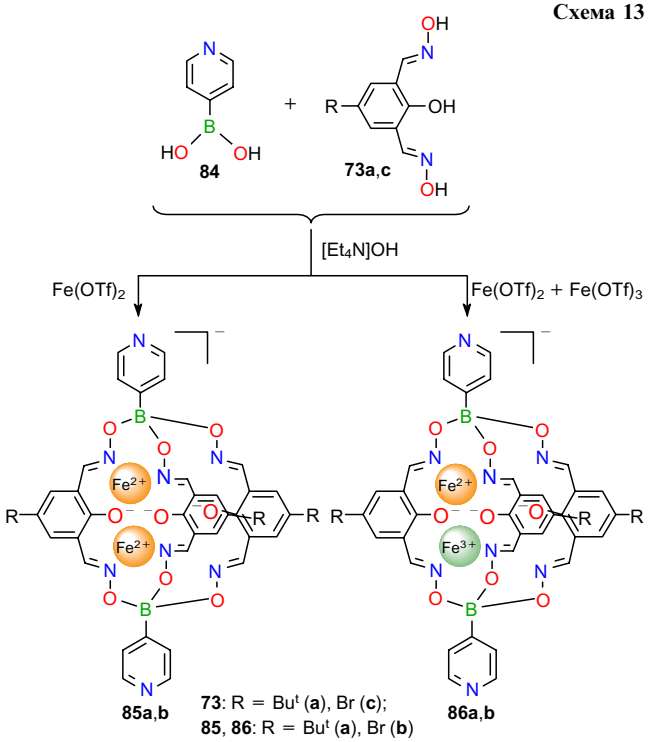


Схема 13



(схема 14). Изучение реакций ионного обмена инкапсулированных катионов металлов в таких биядерных клатрохелатах показало,[262] что Fe^{II},Fe^{III}-гетеробиядерные клеточные комплексы **86a**,**b** термодинамически более устойчивы, чем аналогичные биядерные комплексы цинка (**88**) и кобальта(II) (**89**) (схема 15).

Палладий-катализируемый процесс поликросс-сочетания Fe^{II},Fe^{III}-гетеробиядерного клатрохелата **90** с терминальными атомами брома в инкапсулирующем лиганде и бензол-1,4-дибороновой кислоты (**81**) привел [262] к термически- и

Схема 14

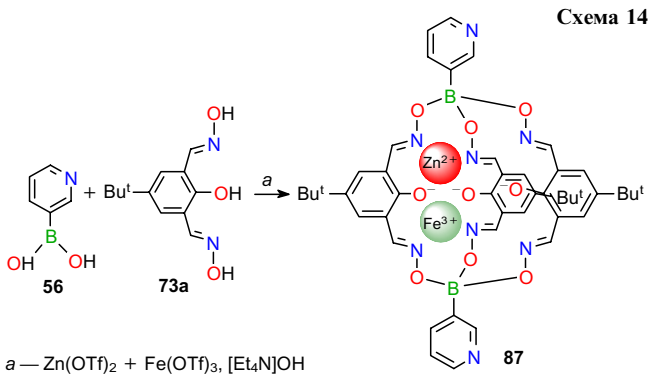


Схема 15

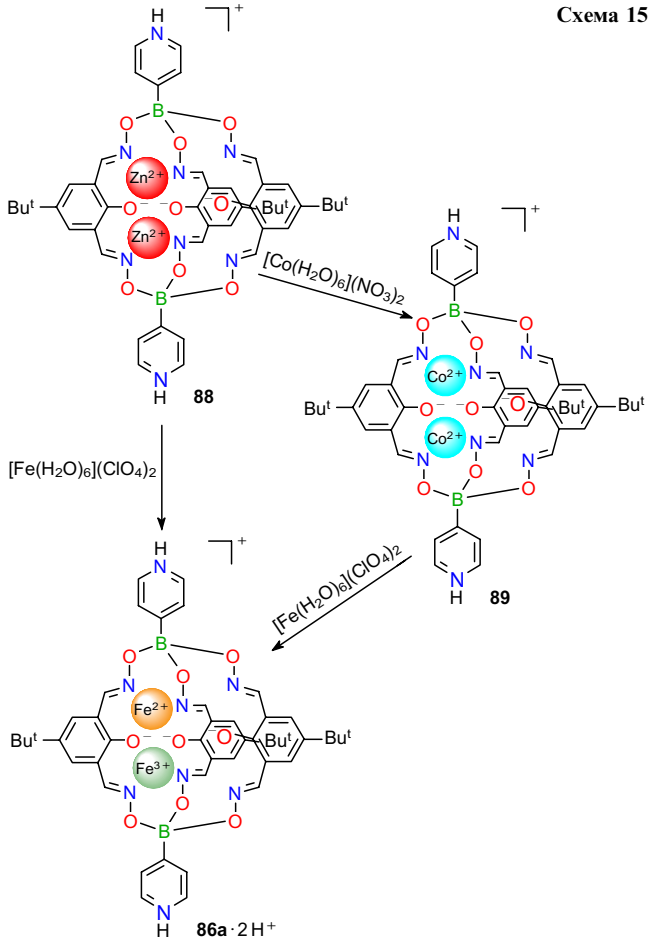
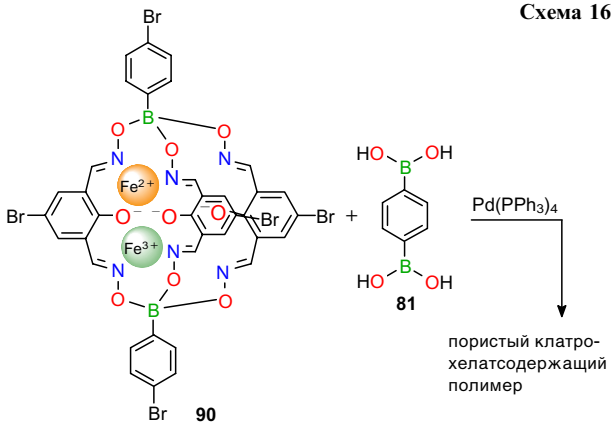


Схема 16



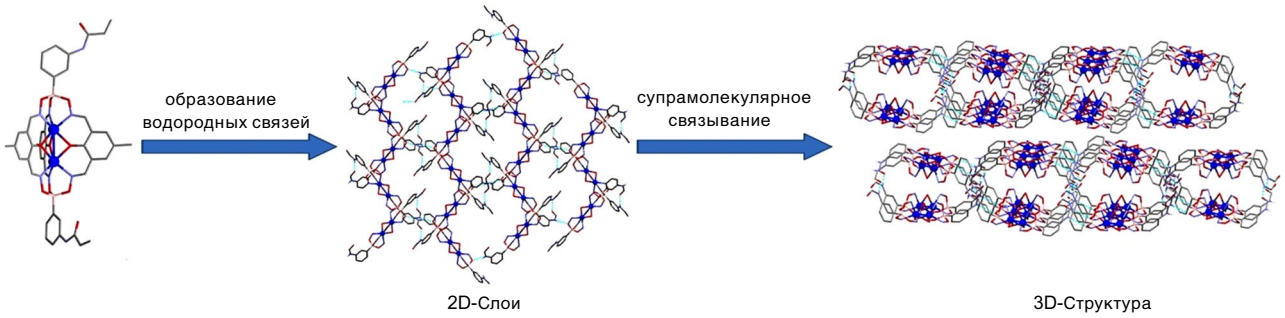
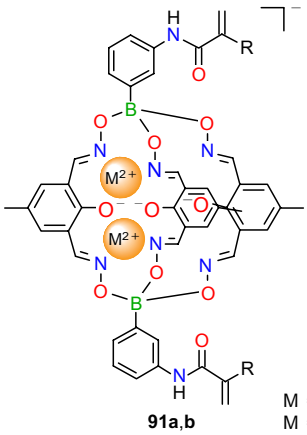


Рис. 65. Образование супрамолекулярных клатрохелатсодержащих сетей 2D-слоев и их переход в 3D-супрамолекулярные ассоциаты. Рисунок создан авторами на основании данных работы [263].

Структуры 91



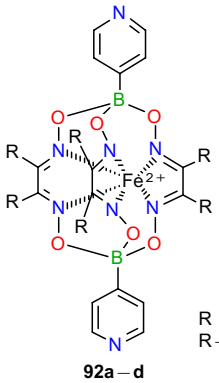
91a,b

гидролитически устойчивому координационному полимеру с постоянной пористостью (схема 16).

В результате темплатной конденсации соответствующего фенолдиоксиматного лигандного синтона с 3-(акриламидофенил)- или 3-(метакриламидофенил)бороновыми кислотами на матрицах — ионах кобальта или марганца(II) — образуются биядерные борсодержащие макробициклические комплексы **91a**,**b** с апикальными реакционноспособными заместителями.[263] Установлено, что тип супрамолекулярных клатрохелатсодержащих сетей в их кристаллах зависит от природы терминальных групп при сшивающих атомах бора и переход от 2D- к 3D-супрамолекулярным ассоциатам может быть осуществлен с использованием подходящих «гостей» (рис. 65).[263]

Клатрохелаты железа(II) **92a**–**d** с терминальными 4-пиридильными группами формируют [264] колесообразные металл-органические каркасные структуры с *N*,*N*-ди(4-пиридил)нафталинтетракарбоксидиимидами путем реакций лигандного обмена.

Структуры 92



92a–d

2.4.3. Гибридные системы

Первые гибридные би- и трехъядерные Fe^{II},Zr^{IV}- и Fe^{II},Hf^{IV}-порфиринатоклатрохелаты с одним (**93a**,**b**) или двумя апикальными *мезо*-тетрафенилпорфиринатными фрагментами (**94a**,**b**) были получены в мягких условиях переметаллированием моно- (**95**) или дисурьмасодержащих (**96**) макробициклических предшественников под действием дихлорцирконий(IV)- или дихлоргафний(IV)-*мезо*-тетрафенилпорфиринов **97a**,**b** как кислот Льюиса (схема 17).[265] Сообщается,[266] что показанный на схеме 18 реакционноспособный сурьмасодержащий клатрохелат железа(II) **98** с терминальной винильной группой также вступает в реакцию обмена сшивающей группы (переметаллирования) под действием фталоцианинового комплекса гафния(IV) (HfPc, **99a**) как более сильной кислоты Льюиса, образуя гибридный биядерный HfPc-сшитый фталоцианиноклатрохелат железа(II) **100**.

Схема 17

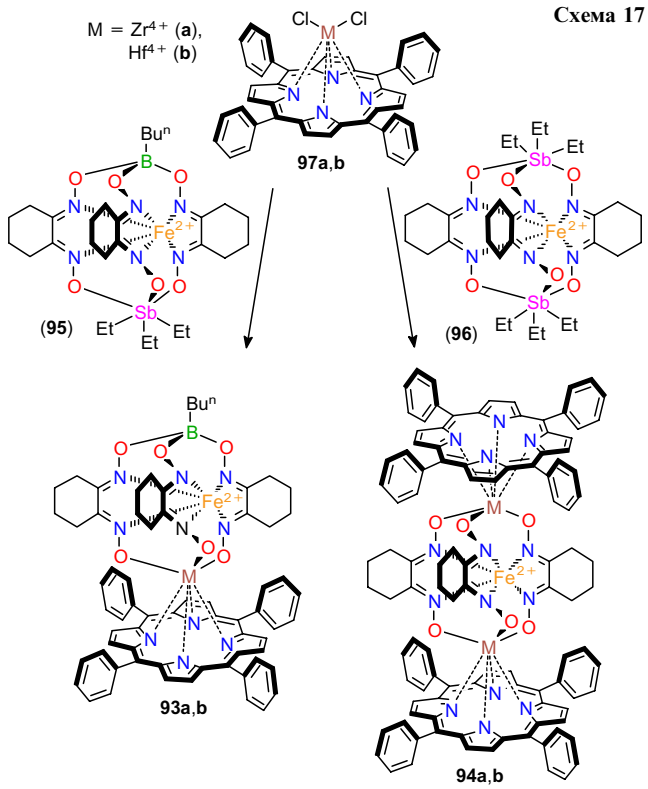
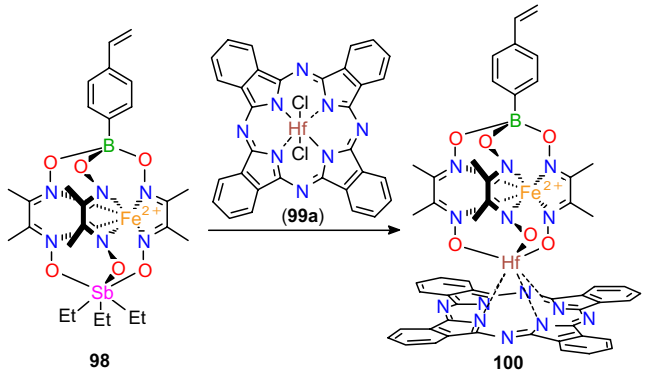


Схема 18



Сурьмасодержащие трис-пиридиноксиматы железа и никеля(II) **101a**,**b** с реакционноспособной триэтилсурьмяной сшивающей группой получали темплатной конденсацией 2-ацетилпиридиноксима и дибромида триэтилсурьмы(V) на матрице — ионе соответствующего металла.[267] Эти лабильные комплексы легко претерпевали реакцию переметаллирования под действием фталоцианиновых комплексов циркония и гафния(IV) **99a**,**b** как кислот Льюиса, образуя биядерные трис(пиридиноксиматы) железа **102a**,**b** и никеля(II) **102c**,**d** с фталоцианиновой сшивающей группой (схема 19, путь *a*). Впоследствии был предложен[268] более удобный и эффективный одностадийный способ получения гибридных комплексов **102a** – **d** с высокими выходами, который заключался в темплатной конденсации 2-ацетилпиридиноксима с фталоцианинами **99a**,**b** в присутствии солей 3d-металлов (путь *b* на схеме 19).

Агрегация показанных на схеме 19 четырех гибридных биядерных трис-пиридиноксиматов железа и никеля(II) с металлофталоцианиновыми сшивающими фрагментами **102a** – **d** изучена спектральными методами как в растворах, так и в тонких фторопластовых пленках.[269] Установлено, что эти комплексы в растворах и в матрице сополимера поливинилиденфторида и гексафторпропилена (PVDF-HFP) образуют димеры H-типа, в то время как комплексы, иммобилизованные на поверхности полимеров, существуют в основном в мономолекулярной форме.

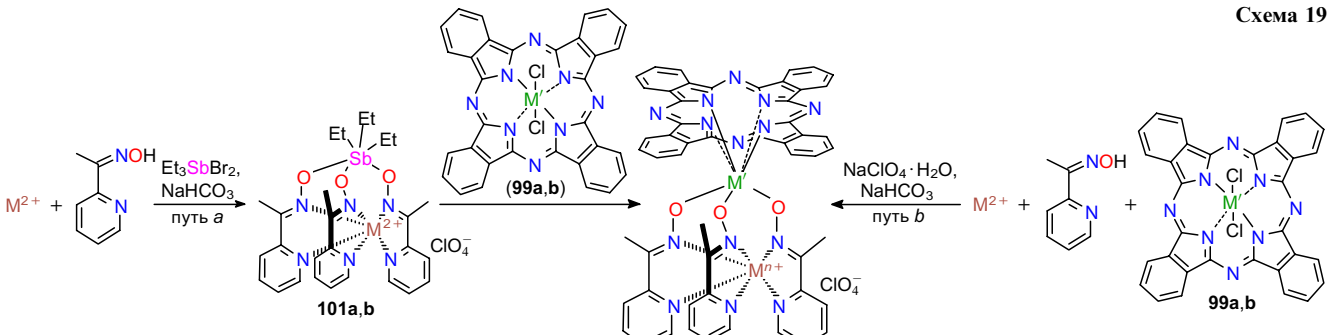
Аналогичные псевдомакробициклические трис-пиридиноксиматы кобальта(III) **102e**,**f** с фталоцианиновыми сшивающими фрагментами были получены[270] по схеме 19 прямой темплатной реакцией 2-ацетилпиридиноксима с фталоцианиновыми комплексами циркония и гафния(IV) **99a**,**b** и солью кобальта(II). В ходе этой реакции наблюдалось окисление центрального иона кобальта(II) до катиона Co^{3+}. По данным РСА монокристаллов,[270] CoN_6-полиэдр ZrPc-сшитого биядерного комплекса имеет геометрию усеченной тригональной пирамиды. Инкапсулированный ион кобальта(III) находится практически в центре такого полиэдра, что характерно для низкоспиновых комплексов кобальта(III): этот катион лишь незначительно смещен вдоль молекулярной Co···Zr-псевдооси симметрии C_3 полуклатрохелатного катиона.

Монопропаргиламинный клеточный комплекс железа(II) **103**, полученный с высоким выходом реакцией нуклеофильного замещения из монохлороклатрохелатного предшественника **104** и пропаргиламина, вводили в медь-катализируемую «клик»-реакцию с *о*-карборан-12-метилазидом, приводящую к гибридному монокарборано-клатрохелату железа(II) **105** (схема 20, в узлах додекаэдра находятся группы BH).[271]

2.4.4. Супрамолекулярные ассоциаты с белковыми макромолекулами и их макромолекулярными комплексонами

Проведенное[272] *in vitro* тестирование продемонстрировало высокую цитотоксичность (концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составила 6.5 мкмоль·л$^{-1}$) *н*-бутилборатного гексахлороклатрохелата железа(II) **106** по

Схема 19



99: M′ = Zr (**a**), Hf (**b**);
101: M^{2+} = Fe (**a**), Ni (**b**);
102: M = Fe, *n* = 2: M′ = Zr (**a**), Hf (**b**);
M = Ni, *n* = 2: M′ = Zr (**c**), Hf (**d**);
M = Co, *n* = 3: M′ = Zr (**e**), Hf (**f**)

Схема 20

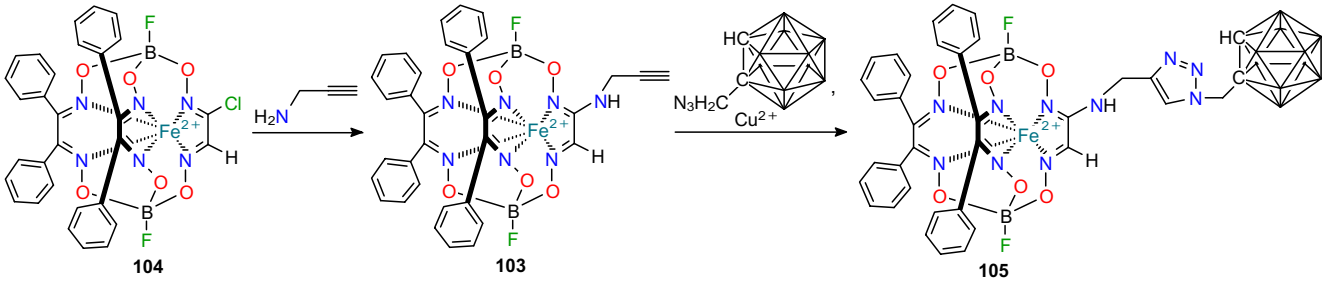
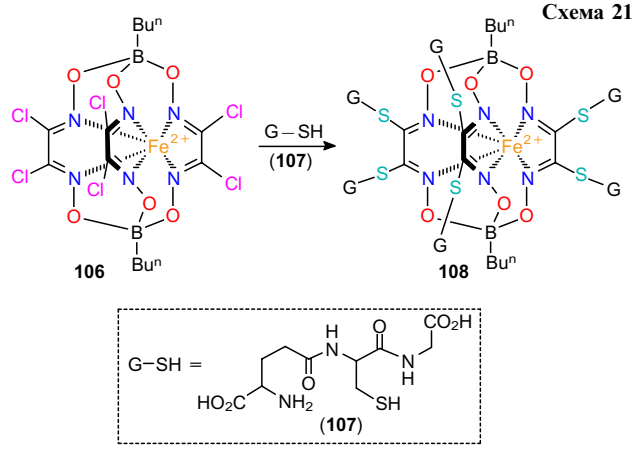


Схема 21



отношению к клеткам линии промиелоцитарной лейкемии человека (HL-60). Этот результат коррелировал со значительным (17-кратным по сравнению с контролем) увеличением внутриклеточного оксидативного стресса. Данные работы [272] позволили отнести этот эффект к алкилированию по схеме 21 глутатиона (**107**) высокореакционноспособным электрофильным клатрохелатом **106**. В результате происходили ингибирование системы антиоксидантной защиты в клетках и каталитическая генерация активных форм кислорода продуктами реакции алкилирования этого макробициклического комплекса, например соединением **108**.

Ряд моно- и бис(клатрохелатов) железа и кобальта(II) был протестирован *in vitro* в транскрипционной системе Taq ДНК-полимеразы (ДНКП), использующей полимеразную цепную реакцию.[273] Установлено, что все такие комплексы являются микромолярными ингибиторами транскрипции в этой системе, но только несколько клатрохелатов с терминальными биорелевантными группами показали значения IC_{50} в низком микромолярном диапазоне (от 5 до 40 мкмоль·л$^{-1}$). Наибольшую ингибирующую активность *in vitro* наблюдали [273] в случае гомодифункционализированных дикарбоксильных моноклатрохелатов железа(II). В то же время их аналоги, такие как C–C-сопряженные бис(клатрохелаты) и гетерофункционализированные морфолинсодержащие клеточные комплексы с одной терминальной карбоксильной группой, а также моноклатрохелаты железа(II) с двумя карбоксилсодержащими алкилсульфидными группами и с алкиламинными реберными заместителями, в которых имеются терминальные пиридиновые или морфолиновые группы, являются значительно менее активными транскрипционными ингибиторами системы ДНКП.

Полуклатрохелаты рения(III) **109**, **110**, содержащие биорелевантный апикальный заместитель, синтезированы из сольвато-комплекса рения(III) **111** (схема 22).[274] Темплатная конденсация последнего с ниоксимом и 3-формилфенилбороновой кислотой приводит к трис(ниоксимату) рения(III) **109** с терминальной формильной группой, который при дальнейшей H^+-катализируемой конденсации с изониазидом (**112**) образует полуклатрохелат рения(III) **113** с апикальным функционализирующим векторным заместителем. Полуклатрохелат рения(III) **110** с апикальной гексадецильной группой при сшивающем атоме бора получен [274] темплатной конденсацией ниоксима и гексадецилбороновой кислоты на ионе рения(III) как матрице. Кроме того, сшивкой предварительно полученного немакроциклического трис-ниоксимата рения(III) **114** под действием холестеринбороновой кислоты **115** синтезирован полуклатрохелат рения(III) **116** с холестериновым апикальным фрагментаом (см. схему 22).

В работе [275] описаны монореберно-функционализированные клеточные комплексы железа(II), дизайн молекул которых предполагал их эффективное супрамолекулярное связывание с нуклеиновыми кислотами, и определены их биологически важные ADMET-характеристики.‡

Гетеродифункционализированные клатрохелаты железа(II) **117** и **118**, содержащие терминальные биорелевантные карбоксильные группы и реакционноспособные связи C≡C, были получены по схеме 23.[276] Двухстадийная синтетическая процедура заключалась в постадийном нуклеофильном замещении дихлороклатрохелатного предшественника **119** под действием *n*-карбоксифенилтиолат-аниона (с образованием интермедиата **120**) и 2-пропаргиламина. Клатрохелаты **121** и **122**, полученные «клик»-реакцией алкина **123** и азидов **124**, **125**, были предложены в качестве перспективных предшественников макробициклических комплексов железа(II).[276] Такие молекулы содержат оптически активную

‡ ADMET — поглощение, распределение, метаболизм, выведение и токсичность (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity).

Схема 22

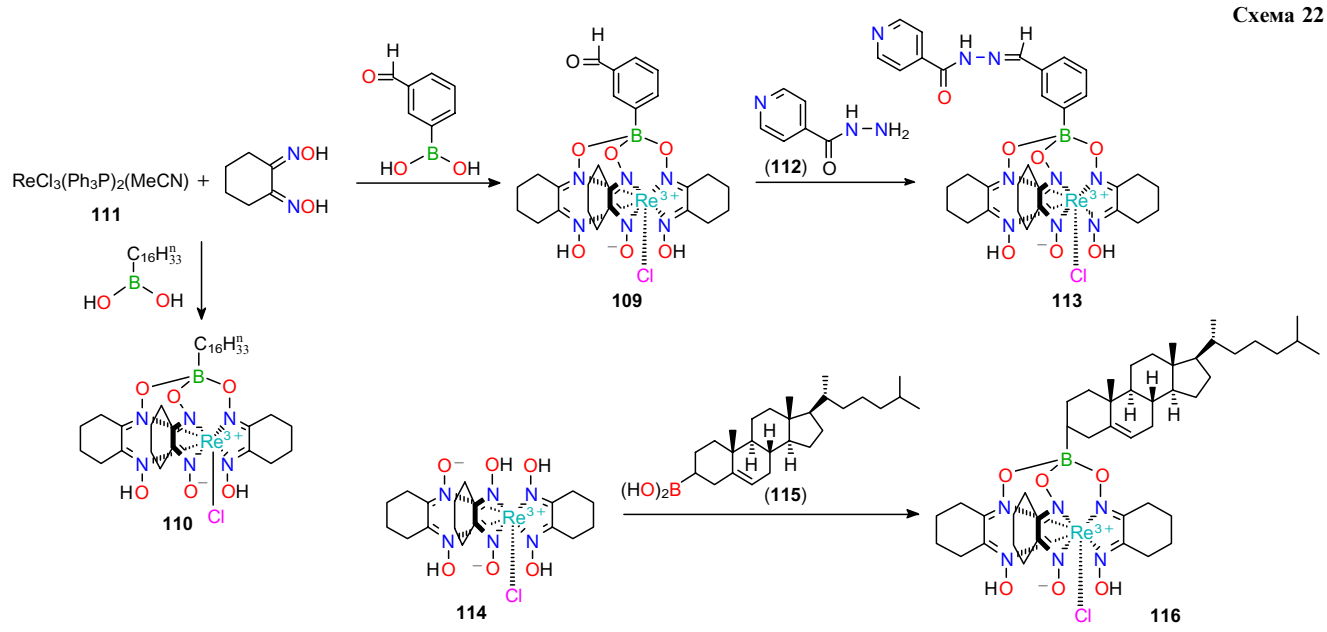
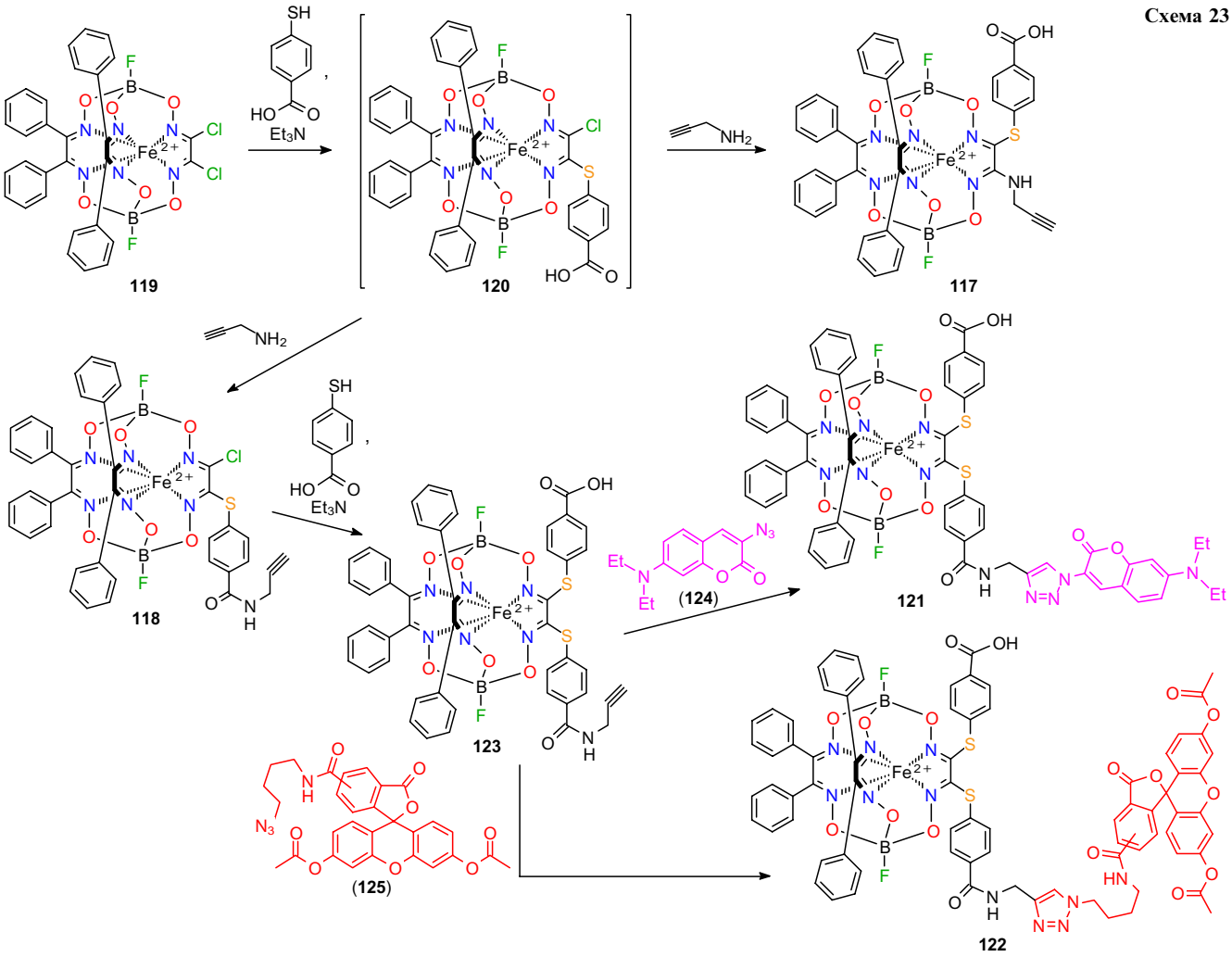
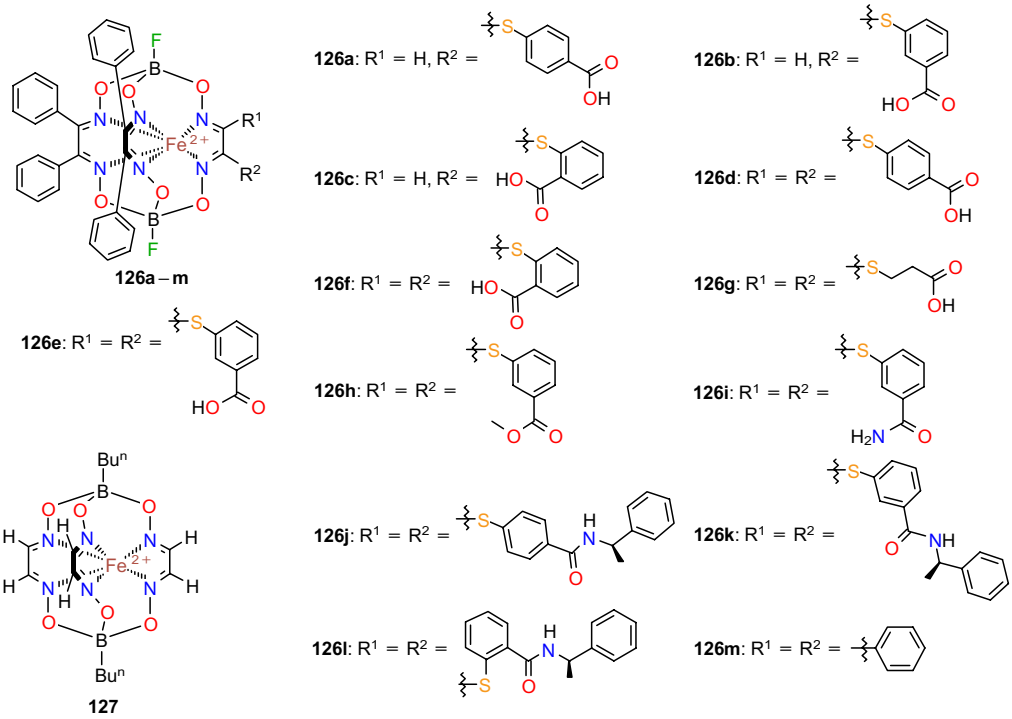


Схема 23



Структуры 126, 127



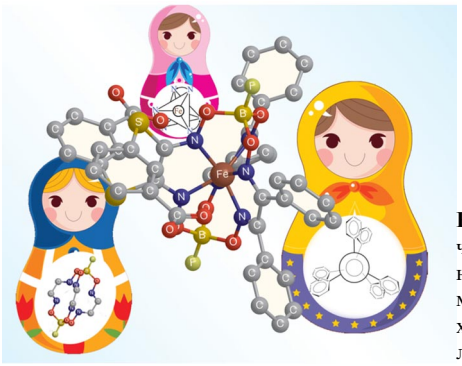


Рис. 66. Схематическое изображение трис-диоксиматных клатрохелатов металлов.[277]

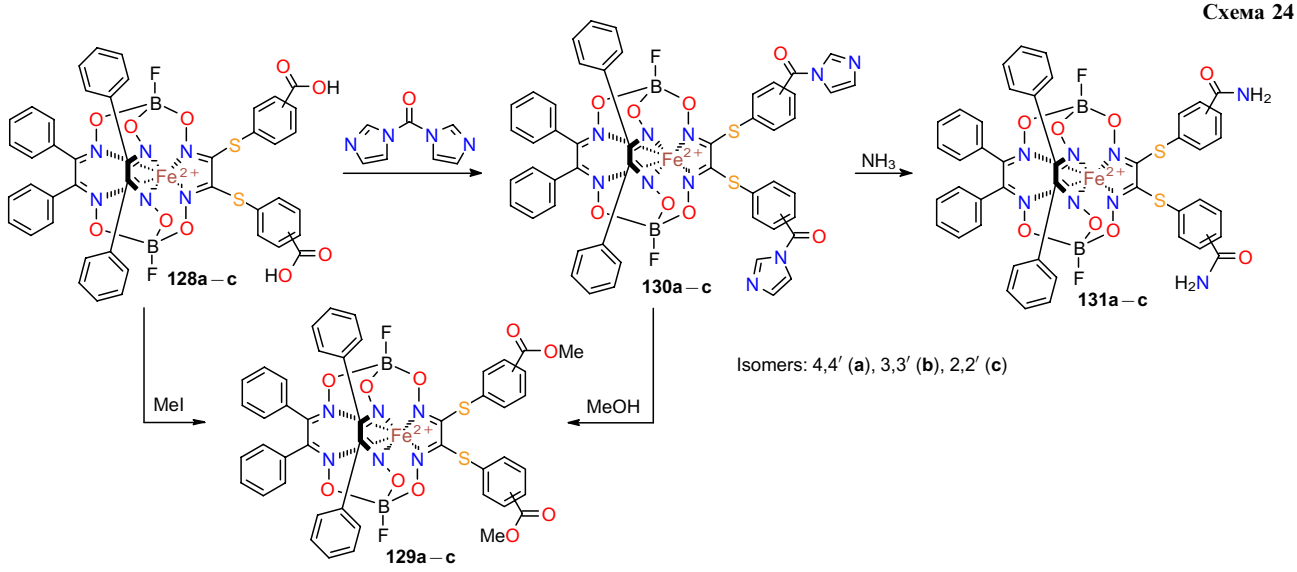
(прежде всего люминесцирующую) репортерную группу либо радиоактивную метку для визуализации их поглощения клетками и(или) биораспределения в заданной биологической системе.

Авторами работы [277] впервые обнаружено возникновение индуцированной хиральности клатрохелатов металлов **126a – m** и **127**, обусловленной их супрамолекулярным или ковалентным связыванием как с биологическими макромолекулами, так и с оптически активными органическими молекулами — индукторами хиральности. В частности, была установлена способность реберно-функционализированных клатрохелатов железа(II) как «гостей» проявлять КД-отклик (КД — круговой дихроизм) в результате их супрамолекулярного связывания с подходящей макромолекулой белка как «хозяина». Трис-диоксиматные клатрохелаты металлов имеют показанную на рис. 66 структуру «матрешки»: вследствие искаженной тригонально-призматической (ТП) — тригонально-антипризматической (ТАП) геометрии MN_6-координационные полиэдры не имеют центра инверсии и обладают хиральностью, причем из-за равной вероятности образования лево- (Λ) или правовращательных (Δ) форм у них отсутствует сигнал КД. Селективная фиксация одной из C_3-искаженных конформаций приводит к появлению КД-сигнала в видимом диапазоне, в котором наблюдаются также интенсивные полосы переноса заряда (ППЗ) $d(M) \rightarrow \pi^*(L)$. Супрамолекулярное взаимодействие изначально КД-неактивных клатрохелатов железа(II), содержащих терминальные карбоксильные группы, с бычьим сывороточным альбумином (БСА) вызывает [277] индуцирование молекулярной асимметрии. Следовательно, в спектрах КД таких клатрохелат-центрированных ассоциатов возникают интенсивные сигналы в диапазоне 350 – 600 нм, в то время как их метиловые эфиры и амидные производные остаются практически КД-неактивными. Установлено, что супрамолекулярное взаимодействие карбоксилсодержащих клатрохелатов с БСА или их ковалентное связывание с (*R*)-(+)-1-фенилэтиламином зависят как от полярности растворителя, так и от структурной изомерии клатрохелатного КД-репортера.

Спектры индуцированного кругового дихроизма (ИКД) клатрохелат-центрированных изомерных макробициклических комплексов железа(II) с шестью терминальными карбоксильными группами использовали [278] для определения структурных и конформационных изменений сывороточных альбуминов. Данные клатрохелатные КД-репортеры способны различать транспортные альбумины с близкой структурой, такие как БСА и человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), при связывании с которыми образуются клатрохелат-центрированные структуры с интенсивными ИКД-спектрами. Изменения формы и интенсивности полос в этих спектрах позволило также детектировать [278] изменения третичной структуры макромолекул альбуминов. Показано, что структурная изомерия гексакарбоксильных клатрохелатных КД-меток значительно влияет как на характеристики ИКД-отклика при связывании с упомянутыми выше белками, так и на термодинамические параметры супрамолекулярной ассоциации клатрохелат – альбумин. Такие клатрохелаты железа(II) были предложены [278] в качестве перспективных молекулярных трехмерных платформ для дизайна и синтеза чувствительных КД-меток, способных эффективно распознавать специфические элементы поверхности макромолекул белков.

Клатрохелаты железа(II) с двумя терминальными карбоксильными группами протестированы [279] в качестве потенциальных КД-репортеров для изучения структуры различных белков. Были получены структурные изомеры гетеродифункционализированного клатрохелата железа(II) с двумя неэквивалентными карбоксифенилсульфидными реберными заместителями. Изучено взаимодействие этих клатрохелатов и их гомодифункционализированных изомеров с сывороточными альбуминами, лизоцимом, β-лактоглобулином (БЛГ), трипсином и инсулином с использованием тушения собственной флуоресценции белка и ИКД-спектров клатрохелат-центрированных структур. Высокоинтенсивные сигналы ИКД наблюдались при образовании супрамолекулярных

Схема 24



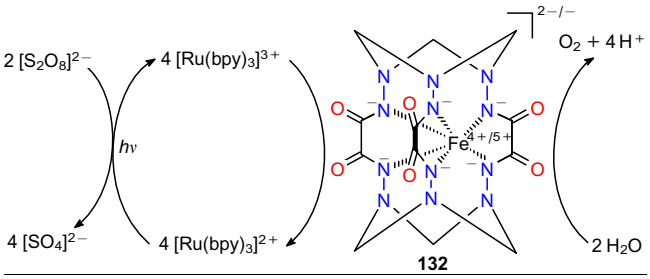
ассоциатов этих клатрохелатов с альбуминами в соотношении 1 : 1. Различные структурные изомеры дикарбоксилсодержащего клатрохелата железа(II) продемонстрировали в присутствии БЛГ обращенные ИКД-спектры, что свидетельствует о стабилизации в этих ассоциатах противоположных (Λ или Δ) конфигураций за счет супрамолекулярного связывания с упомянутыми выше глобулярными белками.

Функционализацию терминальных карбоксильных групп в изомерных карбоксиарилсульфидных клатрохелатах железа(II) **128a – c** использовали для получения их карбоксиметильных (**129a – c**) и карбоксиамидных (**130a – c**, **131a – c**) макробициклических производных (схема 24).[280] Методом тушения собственной флуоресценции белка было изучено взаимодействие соединений **129** и **130** с БСА. Установлено, что такая модификация терминальных групп клатрохелатов железа(II) приводит к уменьшению тушения собственной люминесценции этого белка на порядок, а также к изменению характера влияния изомерии клатрохелатных комплексов на тушение собственной люминесценции БСА. Наиболее интенсивными тушителями люминесценции являются комплексы **128**, а среди них — изомер **128c**, который гасит собственную люминесценцию БСА в 16 раз сильнее, чем комплексы **128a**,**b**. Комплексы с эфирными (**129**) и амидными (**131**) заместителями значительно слабее влияют на интенсивность флуоресценции белка. Так, для клатрохелатов с амидными группами **131** наибольшее тушение наблюдается для *орто*-изомера **131c**, который по сравнению с комплексами **131a**,**b** гасит люминесценцию белка почти в 2 раза сильнее.[280]

2.4.5. Реакционная способность и физические свойства инкапсулированного иона металла

В работах [281, 282] сообщается об эффективном фоторасщеплении воды под действием видимого света, катализируемом оксалилгидразонатным клатрохелатом железа(IV) **132**. Вероятный каталитический цикл этого быстрого и эффективного гомогенного фотохимического разложения воды до O_2 представлен на схеме 25 и включает образование в каталитических условиях Fe^V-содержащего интермедиата.

Схема 25



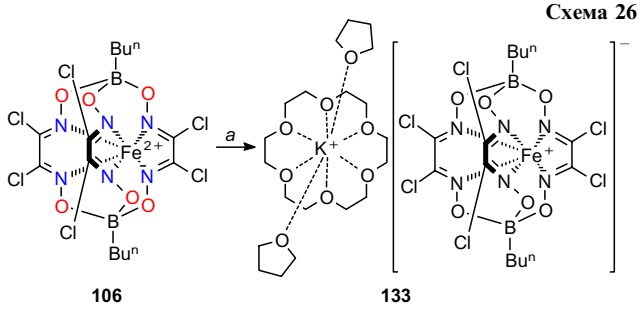
132

По схеме 26 был получен [283] и охарактеризован методом РСА первый «классический» диоксимат железа(I) **133**. Химическое восстановление макробициклического предшественника — гексахлороклатрохелата железа(II) **106** — графитом калия в присутствии 18-краун-6-эфира (**134**) привело к клатрохелату с инкапсулированным ионом железа(I). Комплекс **133** и его кобальт(I)-инкапсулирующий аналог показали высокую химическую устойчивость по отношению к сильным Н-кислотам, таким как трифторуксусная кислота.

Изучено влияние инкапсулирования иона кобальта(II) динитросаркофагинатным лигандом на температурную зависимость химического сдвига в спектрах ЯМР ^{59}Co, позволяющую использовать этот сдвиг для определения локальной температуры (так называемая ЯМР-термометрия).[284] Показано, что инкапсулирование такого низкоспинового иона ($s = 1/2$) увеличивает его температурную чувствительность. Температурная зависимость химического сдвига (δ) в спектрах ЯМР ^{59}Co (отношение $\Delta\delta/\Delta T$) в ряду низкоспиновых комплексов кобальта(II) **135 – 139** возрастает с увеличением степени инкапсулирования иона кобальта(II): гексааммиакат **135** с монодентатными лигандами показал значение 1.44(2) м.д.·град$^{-1}$, а макробициклический динитросаркофагинатный комплекс **139** — величину 2.04(2) м.д.·град$^{-1}$.[284]

Использование температурно-зависимой спектроскопии ЯМР позволяет с высокой точностью определить величину анизотропии тензора магнитной восприимчивости ($\Delta\chi$) пара-

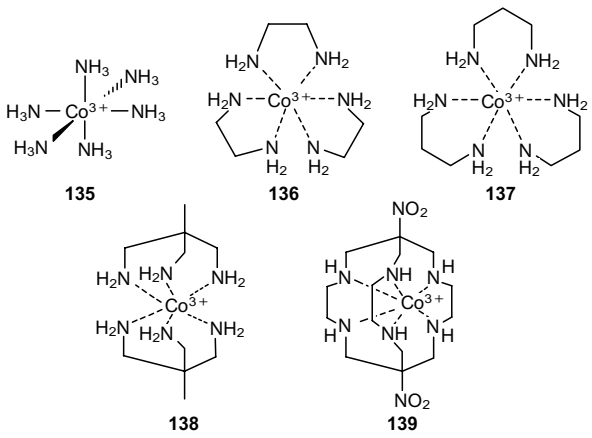
Схема 26



106 **133**

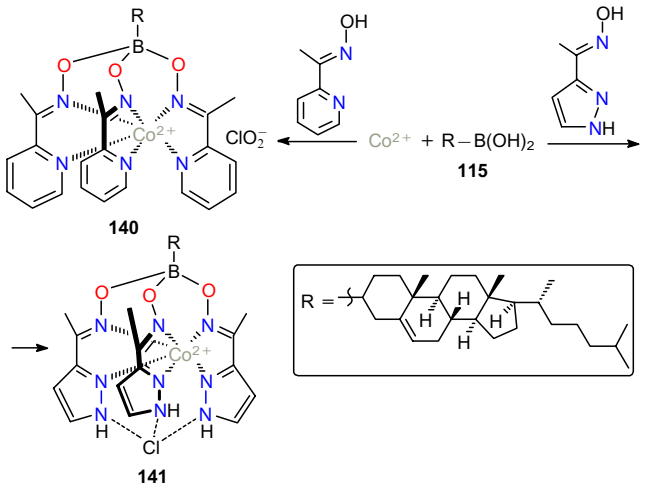
a — C_8K, 18-crown-6 (**134**), THF

Структуры 135 – 139



135 **136** **137** **138** **139**

Схема 27



140 **115** **141**

магнитных комплексов d-металлов. Этот подход был успешно использован [285] для изучения показанных на схеме 27 холестерилсодержащих псевдоклатрохелатных комплексов кобальта(II) **140**, **141** с большой анизотропией тензора магнитной восприимчивости. Конформационная жесткость и большой размер апикального холестеринового фрагмента, который содержит большое число магнитно-неэквивалентных ядер водорода и углерода, обеспечили высокую сходимость полученных экспериментальных и рассчитанных химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Это позволило с высокой точностью определить величины $\Delta\chi$ и энергии расщепления в нулевом поле для всех комплексов кобальта(II) этого типа.

Парамагнитные комплексы **140**, **141** были также предложены [285] в качестве перспективных мономолекулярных магнитов и парамагнитных меток для определения структуры биологических макромолекул (в частности, холестерин-связывающих белков), а также в качестве модельных соединений для определения хиральности с использованием спектроскопии ЯМР.

2.5. Неорганические наноразмерные сферанды — кеплераты

Сферические полиоксометаллаты, называемые кеплератами, были открыты в Германии профессором А.Мюллером и соавт.[286] в 1998 г. Первый кеплерат, $[Mo^{IV}_{72}Mo^{V}_{60}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**), получили восстановлением раствора молибдата аммония гидразином в ацетатном буфере. Анионы кеплератов имеют икосаэдрическую симметрию и построены из двенадцати пятиугольных блоков $\{(M^{VI})M^{VI}_5\}$ (M = Mo, W), которые расположены по вершинам икосаэдра и связаны между собой тридцатью мостиковыми фрагментами (рис. 67). «Строительные блоки» $\{(M)M_5\}$ состоят из центральной пентагональной бипирамиды $\{MO_6(H_2O)\}$ и пяти связанных с ней по экваториальным ребрам октаэдров $\{MO_6\}$, а в качестве связующих мостиков (B) выступают либо одиночные ионы металлов, либо димолибденовые фрагменты. Общая формула кеплерат-аниона имеет вид $[\{M_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}B_{30}]^{n-}$. Интересно, что все аква-лиганды направлены внутрь сферического каркаса, а терминальные оксолиганды располагаются на внешней поверхности сферы.[287, 288]

Анионы кеплератов обладают довольно большой внутренней полостью диаметром до 17 Å. Важной особенностью структуры кеплератов является наличие 20 пор, открывающих доступ к этой полости, причем размер пор определяется типом мостиковых фрагментов. В случае кеплератов с димолибденовыми мостиками диаметр пор составляет 7 – 8 Å, а для кеплерата с моноядерными линкерами максимальный размер достигает 6 Å. Через эти поры небольшие молекулы и ионы способны как свободно проникать внутрь каркаса, так и возвращаться обратно в раствор. В полости кеплератов, выделенных из водного раствора, обычно располагаются от 60 до 150 молекул воды.

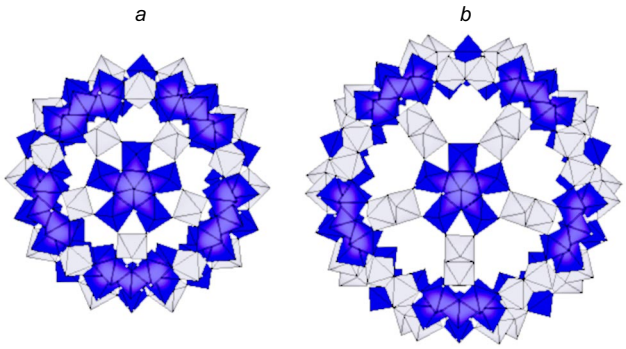


Рис. 67. Кеплерат с моноядерными (*a*) и биядерными (*b*) мостиковыми фрагментами. Синим цветом обозначены фрагменты $\{M_6O_{21}(H_2O)_6\}$, серым — связующие мостиковые фрагменты. Рисунок создан авторами на основании данных работы [289].

2.5.1. Кеплераты с моноядерными мостиковыми группами

2.5.1.1. Кеплераты, содержащие пентагональные фрагменты $\{(Mo)Mo_5\}$

При взаимодействии раствора кеплерата **142** с $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ при pH 3 происходит замещение димолибденовых мостиков $\{Mo_2O_4\}^{2+}$ фрагментами $\{Fe(H_2O)\}^{3+}$. Образуется соединение **143** состава $[Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(AcO)_{12}\{Mo_2O_7(H_2O)\}_2 . .\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}(H_2O)_{91}] \cdot 150\,H_2O$ (сокращенная формула $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$), которое содержит нейтральные дискретные сферические молекулы. Фрагменты $\{Mo_2O_7(H_2O)\}$ и $\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}$ (рис. 68), тетрадентатно координированные в полости кеплерата, разупорядочены.[289]

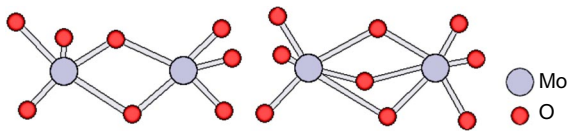


Рис. 68. Структура фрагментов $\{Mo_2O_7(H_2O)\}$ и $\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}$. Атомы водорода для простоты опущены. Рисунок создан авторами на основании данных работы [289].

Спектры комбинационного рассеяния (КР) для раствора и кристаллов соединения **143** идентичны, что свидетельствует о стабильности сферических капсул при растворении. Магнетохимические исследования показывают наличие слабых антиферромагнитных обменных взаимодействий между высокоспиновыми ионами Fe^{3+}.[289] Высокая спиновая упорядоченность и большой суммарный магнитный момент делают молекулу кеплерата **143** одним из самых высокосимметричных магнитных тел.[290] В разбавленном водном растворе комплекса **143** быстро формируются крупные агрегаты с гидродинамическим радиусом около 34 нм, которые содержат около 600 сферических молекул $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ и имеют форму сферы (рис. 69). Можно управлять их размером путем изменения концентрации кеплерата.[291, 292] Изучено влияние pH среды на процесс агрегации. При значениях pH < 2.9 кеплерат **143** нейтральный и присутствует в рас-

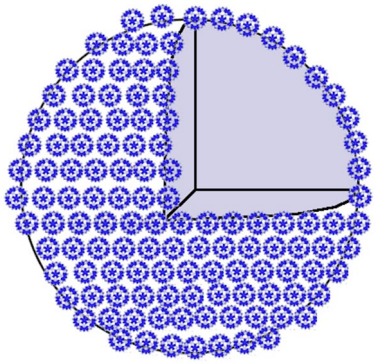


Рис. 69. Полый сферический агрегат, образованный молекулами кеплерата **143**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [292].

творе в виде отдельных частиц, тогда как в интервале pH 2.9 – 6.6 происходит процесс агрегации.[293] Получены комплексы наноразмерных агрегатов с катионом диметилдиоктадециламмония (DODA), что позволило перенести данные ассоциаты в органическую фазу без разрушения. В результате координации DODA происходит увеличение гидродинамического радиуса сфероподобных агрегатов до 60 нм.[294]

При понижении pH происходит образование нейтрального кеплерата $[Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(AcO)_{10}\{Mo_2O_7(H_2O)\}.\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}_3(H_2O)_{91}]\cdot 140\,H_2O$ (**144**), который содержит на два ацетатных лиганда меньше, а заряд в нем компенсируется дополнительным оксомолибдатным фрагментом $\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}^{2-}$. При высушивании кристаллов кеплерата **144** на воздухе происходит твердотельная реакция конденсации с образованием связей Fe–O–Fe между кеплератами (рис. 70). Полученное соединение имеет сетчатую структуру с общей формулой $\{[H_4Mo_{72}Fe_{30}O_{254}(AcO)_{10}.\{Mo_2O_7(H_2O)\}\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}_3(H_2O)_{87}]\cdot 80\,H_2O\}_n$ (**145**).[295,296]

Реакция сульфата железа(II) с подкисленным серной кислотой раствором молибдата натрия приводит к образованию частично восстановленного кеплерата $Na_9K_3[K_{20}\subset Mo^{VI}_{70}Mo^{V}_{2}Fe^{III}_{30}O_{252}(SO_4)_{24}(H_2O)_{75}]\cdot 140\,H_2O$ (**146**).[297] В отличие от кеплерата **143**, полость аниона **146** занята сульфатными лигандами, а 20 пор кеплерата, ограниченные циклами $\{Fe_3Mo_3O_6\}$, заняты ионами K^+.

При взаимодействии раствора молибдата натрия, подкисленного значительным количеством ледяной уксусной кислоты, с хлоридом железа(III) происходит образование кеплерата $Na_4[\{Mo_6O_{19}\}\subset\{Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(AcO)_{20}(H_2O)_{92}\}]\cdot 120\,H_2O$ (**147**).[298] В отличие от кеплератов **143** и **144**, во внутренней полости комплекса **147** находится гексамолибдат $[Mo_6O_{19}]^{2-}$ со структурой Линдквиста, который не связан с каркасом кеплерата ковалентными взаимодействиями. При добавлении на воздухе солей $FeCl_2\cdot 4\,H_2O$ или $FeCl_3\cdot 6\,H_2O$ к водному раствору, содержащему $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$, часть кеггиновских анионов разрушается с образованием «строительных блоков» $\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}$, которые реагируют с ионами железа.[299,300] Оставшиеся анионы Кеггина выступают в роли темплата для сборки, образуя кратчайшие расстояния $O_{Кеггин}\cdots O_{кеплерат}$ примерно в 2.6 Å, что типично для водородной связи (рис. 71).

При использовании $FeCl_2\cdot 4\,H_2O$ получается соединение $[H_xPMo_{12}O_{40}\subset Mo_{72}Fe^{III}{}_{30}(AcO)_{15}O_{252}(H_2O)_{102}]\cdot 120\,H_2O$ (**148**),

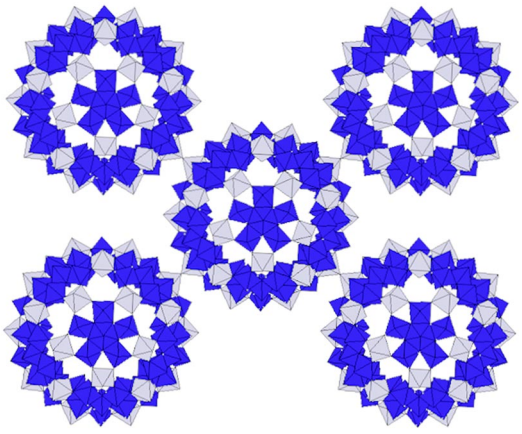


Рис. 70. Образование бесконечных слоев путем конденсации кеплерата **144**. Синим цветом обозначены фрагменты $\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}$, серым — связующие мостиковые фрагменты $\{FeO_6\}$. Рисунок создан авторами на основании данных работы [295].

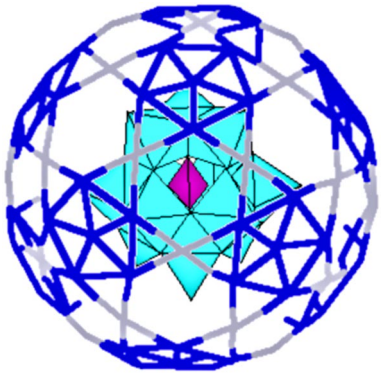


Рис. 71. Схематичное изображение кеплерата **148**. Синие линии обозначают фрагменты $\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}$, серые — связующие мостиковые фрагменты $\{FeO_6\}$. Розовым цветом обозначен тетраэдр $\{PO_4\}$, голубым — октаэдры $\{MoO_6\}$. Рисунок создан авторами на основании данных работы [299].

представляющее собой молекулу кеплерата с включенным в нее частично восстановленным анионом $[H_xPMo_{12}O_{40}]^{3-}$. В случае $FeCl_3\cdot 6\,H_2O$ образуется полностью окисленный кеплерат $[PMo_{12}O_{40}\subset Mo_{72}Fe^{III}_{30}(AcO)_{15}O_{252}(H_2O)_{102}]\cdot 120\,H_2O$ (**149**). Аналогичные соединения, $Na_6[SiMo_{12}O_{40}\subset\subset Mo^{VI}_{68}Mo^{V}_{4}Fe^{III}_{30}O_{252}(AcO)_{16}(H_2O)_{100}]\cdot 120\,H_2O$ (**150**)[297] и $Na_3K_4[BW_{12}O_{40}\subset Mo^{VI}_{68}Mo^{V}_{4}Fe^{III}_{30}O_{252}(AcO)_{16}(H_2O)_{100}]\cdot 120\,H_2O$ (**151**)[301] получены с кеггиновскими анионами $[SiMo_{12}O_{40}]^{4-}$ и $[BW_{12}O_{40}]^{5-}$.

При взаимодействии хлорида железа(II) с раствором молибдата натрия в присутствии уксусной кислоты образуется структура $Na_2[Mo^{VI}_{72}Mo^{V}{}_6Fe^{III}_{24}(AcO)_{20}O_{258}(H_2O)_{84}]\cdot 150\,H_2O$ (**152**).[302] Мостиковые фрагменты $\{Fe^{III}(H_2O)_2\}$ и $\{Mo^{V}O(H_2O)\}$ в ней статистически распределены по тридцати позициям.

При частичном окислении кеплерата **142** в растворе с pH 2.5 кислородом воздуха в присутствии избытка NaCl образуются темно-синие кристаллы $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_4.(AcO)\}_{12}\{Mo^{V}O(H_2O)\}_{30}]\cdot 150\,H_2O$ (**153**). Помимо тридцати Mo^{V}-металлоцентров, образующих мостиковые фрагменты $\{MoO(H_2O)\}^{3+}$, в структуре имеется еще шесть атомов Mo^{V}, которые делокализованы и приходятся на пентагональные блоки $\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}$. Наличие 36 центров Mo^{V} подтверждено данными цериметрического титрования. Интересной особенностью мостикового фрагмента $O{=}Mo^{V}(H_2O)$ является ориентация терминальных атомов кислорода внутрь сферического аниона.[303]

Реакцией хлорида хрома(III) с молибдатом натрия в подкисленном водном растворе с высокой концентрацией уксусной кислоты получен кеплерат $[\{Na(H_2O)_{12}\}\subset\subset\{Mo_{72}Cr^{III}_{30}O_{252}(AcO)_{19}(H_2O)_{94}\}]\cdot 150\,H_2O$ (**154**).[304] Интересной особенностью данного комплекса является наличие ассоциата $\{Na(H_2O)_{12}\}^+$ в полости кеплерат-аниона, причем атомы кислорода в $\{Na(H_2O)_{12}\}^+$ образуют икосаэдр. Ассоциат стабилизирован благодаря гидрофобному окружению, сформированному ацетатными лигандами внутри капсулы. По своему поведению в растворе комплекс **154** похож на «железный» кеплерат **143** — при низком pH (< 2.7) он существует в виде дискретных частиц, агрегация наблюдается в интервале pH от 2.7 до 7.0.[305]

Добавление сульфата ванадила к подкисленному раствору молибдата натрия в присутствии катионов калия приводит к образованию кеплерат-аниона $[K_{10}\subset\{Mo_6O_{21}.(SO_4)(H_2O)_3\}_{12}\{(V^{IV}O)_{30}(H_2O)_{20}\}]^{26-}$ ($\{Mo_{72}V_{30}\}$) (**155**), выделенного в виде смешанных солей $K_{14}Na_8(VO)_2\cdot[\mathbf{155}]\cdot 150\,H_2O$ (см.[306]) и $Na_8K_{16}(VO)(H_2O)_5\cdot[\mathbf{155}]\cdot 150\,H_2O$.[307] Изучен процесс агрегации кеплерат-анионов **155** в растворе.[305] В отличие от нейтральных кеплератов **143** и **154**, кеплерат $\{Mo_{72}V_{30}\}$ имеет высокий отрицательный заряд и в водных растворах присутствует в виде дискретных анионов. Добавление ацетона к раствору аниона **155** вызывает образование сфериче-

ских агрегатов, причем их размер увеличивается с повышением концентрации ацетона. В результате восстановления водных растворов молибдата натрия и сульфата ванадила дитионитом натрия в присутствии катионов калия получено соединение $K_2Na_6[K_{20}\subset\{Mo_6O_{21}(SO_4)(H_2O)_3\}_{12}\{V^{IV}O(H_2O)\}_{22}.\{Mo^{V}O(H_2O)\}_8]\cdot 140\,H_2O$ (**156**).[308] Каждый пентагональный фрагмент $\{(Mo)Mo_5\}$ тридентатно координирует сульфат-анион, а двадцать катионов калия блокируют поры кеплерата, связываясь с шестью атомами кислорода.

Два смешанно-металлических кеплератных комплекса, $K_{23}Na_4[\{Mo_6^{V/VI}O_{21}(H_2O)_3(SO_4)\}_{12}(V^{IV}O(H_2O))_{15}(Mo^{V}O.(H_2O))_8(Fe^{III}(H_2O)_2)_7]\cdot 150\,H_2O$ (**157**) и $K_{21}Na_2[\{Mo_6^{V/VI}O_{21}.(H_2O)_3(SO_4)\}_{12}(V^{IV}O(H_2O))_{11}(Mo^{V}O(H_2O))_8(Fe^{III}(H_2O)_2)_{11}]\cdot\cdot 150\,H_2O$ (**158**), получены при добавлении сульфатов ванадила и железа(II) к подкисленному раствору молибдата натрия.[309] Мостиковые фрагменты $[Fe^{III}(H_2O)_2]^{3+}$, $[V^{IV}O(H_2O)]^{2+}$ и $[Mo^{V}O(H_2O)]^{3+}$ в такой структуре статистически разупорядочены по 30 позициям.

Показана возможность частичного замещения ионов Fe^{3+} в кеплерате **143** на более крупные катионы Ce^{3+} и Pr^{3+}. При добавлении хлоридов соответствующих лантанидов получены продукты состава $[\{Mo_{18}O_{66}Ln_2(H_2O)_n\}\subset\subset\{Mo_{72}Fe_{24}Ln_6O_{252}(H_2O)_{105}\}]\cdot 200\,H_2O$, где Ln = Ce (**159**) и Pr (**160**).[310] Шесть мостиковых ионов лантанидов разупорядочены по 12 позициям и незначительно приподняты над поверхностью кеплерата. Структуру фрагмента, обозначенного как $\{Mo_{18}O_{66}Ln_2(H_2O)_n\}$ и включенного в полость кеплерата, достоверно установить не удается из-за его сильного разупорядочения.

2.5.1.2. Кеплераты, содержащие пентагональные фрагменты {(W)W5}

Кеплерат-анион $[(NH_4)_{20}\subset\{W_6O_{21}(SO_4)\}_{12}\{Fe(H_2O)\}_{30}.(SO_4)_{13}(H_2O)_{34}]^{12-}$ (**161**) образуется при взаимодействии вольфрамата натрия с сульфатом железа(II) в присутствии хлорида аммония.[311] Поры кеплерата **161**, ограниченные циклами $\{Fe_3W_3O_6\}$, заняты двадцатью катионами аммония.

Реакция подкисленного серной кислотой раствора вольфрамата с сульфатом ванадила в присутствии катионов калия приводит к образованию кеплерата $K_{14}(VO)_2[K_{20}\subset\subset\{W_6O_{21}(SO_4)\}_{12}(VO)_{30}(SO_4)(H_2O)_{63}]\cdot 150\,H_2O$ (**162**).[312] Из тринадцати расположенных во внутренней полости сульфатных лигандов 12 тридентатно координированы к двенадцати блокам $\{(W)W_5\}$, а еще один связывает один атом V и два атома W и разупорядочен по восьми позициям. В каждую из двадцати пор, ограниченных циклами $\{V_3W_3O_6\}$, включен катион калия (рис. 72).

Еще один метод, позволяющий получить кеплерат-анион $\{W_{72}(VO)_{30}\}$, заключается во взаимодействии вольфрамата натрия с ванадатом аммония в присутствии сульфита калия и сульфата гидразина. Катионы ванадила образуются в растворе *in situ* и формируют структуру кеплерата **163**, выделенного в виде комплекса $K_2Na_{14}[Na_{14}K_6\subset\{W_6O_{21}.(H_2O)_3(SO_4)\}_{12}\{VO(H_2O)\}_{30}]\cdot 90\,H_2O$. В данном случае дополнительный разупорядоченный сульфатный лиганд в полости отсутствует, а поры заняты катионами натрия и калия.[313]

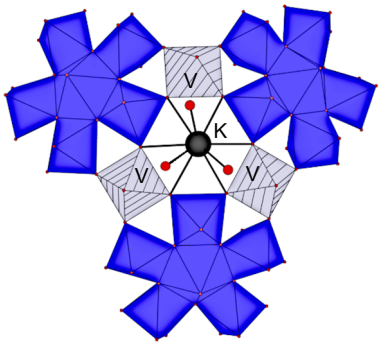


Рис. 72. Расположение катиона калия в порах кеплерата **162**. Синим цветом показаны фрагменты $\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}$, серым — связующие мостиковые фрагменты $\{VO_6\}$. Черным цветом обозначен атом калия, красным — атомы кислорода координированных молекул воды. Рисунок создан авторами на основании данных работы [312].

2.5.2. Кеплераты с биядерными мостиковыми группами

2.5.2.1. Кеплераты, содержащие пентагональные фрагменты {(Mo)Mo5}

Как уже упоминалось выше, первый из всех описанных кеплератов $[Mo_{72}^{VI}Mo_{60}^{V}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**), был получен из раствора молибдата аммония в присутствии ацетатных лигандов.[286] Важную роль в данном процессе играет pH раствора, поскольку необходимо создать условия для формирования пентагонально-бипирамидальных фрагментов $\{Mo^{VI}O_7\}$, которые являются основой для пентагональных «строительных блоков» $\{(Mo^{VI})Mo_5^{VI}\}$. При добавлении сульфата гидразина происходит частичное восстановление молибденовых металлоцентров и из них образуются мостиковые фрагменты $\{Mo_2^{V}O_4(AcO)\}$, которые стабилизируются за счет высокой концентрации бидентатных ацетатных лигандов. Для кеплерата **142** изучен процесс агрегации с использованием в качестве растворителя смеси воды и ацетона. Показано, что критическое значение имеет присутствие противоионов, поскольку и агрегация, и разрушение ассоциатов зависят от модуля заряда кеплерата — нейтральные частицы и высокозаряженные анионы агрегатов не образуют. Размер ассоциатов можно регулировать, изменяя соотношение компонентов в системе вода – ацетон.[314] При взаимодействии водного раствора кеплерата **142** с раствором DODA получается соответствующая соль $(DODA)_{40}(NH_4)_2[(H_2O)_{50}\subset Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]$ (**164**), которая сразу же переходит в органическую фазу.[315, 316]

При выдерживании на воздухе раствора кеплерата **142** в присутствии катионов Na^+ образуется соединение $Na_{46}[Mo_{66}^{VI}Mo_{50}^{V}O_{331}(AcO)_{30}(H_2O)_{56}]\cdot 300\,H_2O$ (**165**).[317] «Корзинообразная» структура аниона $[Mo_{66}^{VI}Mo_{50}^{V}O_{331}(AcO)_{30}(H_2O)_{56}]^{46-}$ формально может быть получена из структуры аниона **142** удалением одного из фрагментов $\{Mo_{16}\}\equiv\{(Mo^{VI})(Mo_5^{VI})(Mo_2^{V})_5\}$ (рис. 73). Соединение **165** значительно лучше растворимо в воде, чем комплекс **142**, благодаря легкому доступу молекул растворителя внутрь полости.

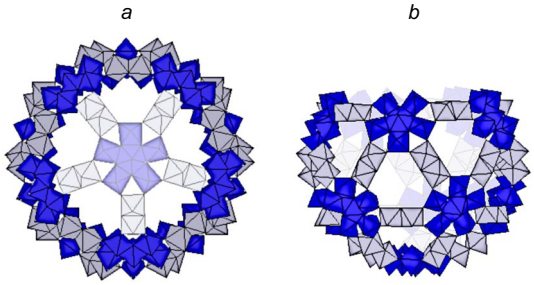


Рис. 73. Строение аниона в соединении **165**, вид сверху (*a*) и сбоку (*b*). Синим цветом обозначены фрагменты $\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}$, серым — связующие мостиковые фрагменты $\{Mo_2O_{10}\}$. Рисунок создан авторами на основании данных работы [317].

Взаимодействием гептамолибдата аммония с муравьиной, монохлоруксусной и пропионовой кислотами в присутствии сульфата гидразина получены соответствующие кеплерат-анионы — $[Mo_{132}O_{372}(HCO_2)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**166**),[318] $[Mo_{132}O_{372}(ClCH_2CO_2)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**167**)[318] и $[Mo_{132}O_{372}(EtCO_2)_{30}(H_2O)_{72}]^{22-}$ (**168**).[319] При использовании масляной кислоты также образуется кеплерат-анион $[Mo_{132}O_{372}(Pr^nCO_2)_{24}(H_2O)_{84}]^{16-}$ (**169**), в полости которого координированы 24 бутиратных лиганда, что объясняется стерическими причинами.[320] Во внутренней полости аниона **166** наблюдается самоорганизация молекул воды с образованием «кластера» с водородными связями со структурой «луковичного» типа. Шесть молекул H_2O образуют практически тригональную антипризму с расстоянием 3.5 Å от центра «луковицы». Вторая оболочка (размером 6.2 – 6.9 Å) содержит около 35 плотно упакованных молекул H_2O. Третья оболочка (8.2 – 8.7 Å) состоит из меньшего числа молекул воды, которые занимают позиции между бидентатными лигандами в области пор. Такое необычное расположение, очевидно, возможно только в присутствии сравнительно небольших формиатных лигандов, координирующих группы $\{Mo_2^V\}$.

Особенностью анионов **168** и **169** является включение в каждую из двадцати пор каркаса ассоциата $\{H_2O + NH_4^+\}$ с расстоянием O – N 2.7 Å, разупорядоченного по девяти возможным позициям. Для данных кеплератов показана возможность включения гидрофобных молекул спиртов в полость кеплерата.

Другой метод получения новых кеплерат-анионов заключается в замещении лабильных ацетатных лигандов в полости кеплерата **142**. Так, при взаимодействии со щавелевой кислотой ($H_2C_2O_4$) был получен кеплерат $(NH_4)_{42}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(O_2CCO_2H)\}_{30}]\cdot\{300\,H_2O + 2\,H_2C_2O_4\}$ (**170**), в котором ацетатные лиганды заменены на оксалатные.[321] При выдерживании раствора соединения **170** при комнатной температуре происходят частичное депротонирование, а также диссоциация оксалатных лигандов и образуется кеплерат-анион $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(O_2CCO_2H)\}_8\{Mo_2O_4(O_2CCO_2)\}_{16}\{Mo_2O_4(H_2O)_2\}_6]^{52-}$ (**171**). Данные рентгеноструктурного анализа подтверждают наличие двадцати четырех частично депротонированных оксалатных лигандов, статистически распределенных по тридцати позициям, и шести линкеров $\{Mo_2O_4\}^{2+}$, которые содержат по две молекулы воды в качестве лигандов.

Введение реакционноспособной азидной группы в полость кеплерата достигнуто путем замены ацетатных лигандов в соединении **142** в присутствии избытка азидоуксусной кислоты с образованием структуры $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(N_3CH_2CO_2)\}_{13}\{Mo_2O_4(H_2O)_2\}_{17}]^{25-}$ (**172**).[322] Реакция комплекса **172** с избытком пропиоловой кислоты при комнатной температуре в течение нескольких минут приводит к смешанно-лигандному кеплерату с координированными азидоацетатными и пропиолатными группами.[322] При стоянии из раствора с количественным выходом выделяется продукт реакции Хьюсгена — кеплерат $[Mo_{132}O_{372}(triazole)_{11}(H_2O)_{110}]^{23-}$ (**173**), где triazole-H — 4-карбокси- или 5-карбокси-1,2,3-триазол-1-уксусная кислота. В спектре ЯМР соединения **173** отсутствуют сигналы координированной азидоуксусной или пропиоловой кислоты, а наблюдаются сигналы свободных 4-карбокси- и 5-карбокси-1,2,3-триазол-1-уксусных кислот в соотношении 4 : 1 к кеплерату.

Методом спектроскопии ЯМР ^{1}H изучена возможность замещения ацетатных групп в кеплерат-анионе на изобутиратные, пивалатные и бензоатные лиганды.[323] Для этого кеплерат **142** был несколько раз обработан 4 М раствором Na-ацетатного буфера; в результате получилось соединение **174**, для которого, по данным элементного анализа, была предложена формула $Na_{34}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{(Mo_2O_4)_{30}.(AcO)_{22}(H_2O)_{16}\}]\cdot 300\,H_2O$. Данные спектроскопии ЯМР ^{1}H также подтверждают, что на каждый кеплерат приходится 22 ацетатных лиганда. При добавлении к раствору соединения **174** в D_2O аликвот соответствующих кислот RCO_2D (R = Pr^i, Bu^t, Ph) замещение происходит только в случае изомасляной и пивалевой кислот, но не наблюдается в случае бензойной кислоты. Если при R = Pr^i равновесие в реакции замещения наступает уже через 17 мин, то для R = Bu^t требуется 45 сут. Это связано с размером заместителя при карбоксильной группе, который в первом случае меньше размера пор кеплерата. Для большего по размеру заместителя Bu^t вхождение в полость требует небольшого изменения длин связей и углов фрагмента $\{Mo_9O_9\}$ и(или) других обратимых изменений в координационном окружении Mo-металлоцентров.

Замещение ацетатных лигандов также возможно и на другие кислородсодержащие анионные группы. В реакции между кеплератом **142** и гипофосфитом натрия при pH 2 выделен продукт **175** состава $(NH_4)_{42}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(H_2PO_2)\}_{30}]\cdot 300\,H_2O$, в котором кеплератный остов сохраняется без изменений за исключением замены всех тридцати ацетатных групп на гипофосфитные лиганды.[317] При добавлении кеплерата **142** к раствору смеси дигидрофосфата натрия с хлоридом аммония при pH 5 образуется анионный комплекс $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(HPO_4)_{30}\}]^{72-}$ (**176**).[324] Интересно, что в данной реакции pH раствора требуется не понижать, как в других случаях, а повышать, например действием NH_4OH. Если эту реакцию проводить при pH 2, то происходит частичное разложение кеплерата **142** и образуется некоторое количество свободного молибдата. Последний входит внутрь полости в виде фрагментов $\{Mo^{VI}O_3H\}$, каждый из которых связывается с тремя фосфатными лигандами, окружающими поры $\{Mo_9O_9\}$ изнутри. Геометрические ограничения допускают размещение до восьми молибденовых фрагментов, однако в полости найдены только 5 $\{MoO_3H\}$-групп, что соответствует образованию структуры $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(HPO_4)_{30}\}(MoO_3H)_5]^{67-}$ (**177**).[324]

При кипячении раствора кеплерата **142** в присутствии избытка $(NH_4)_2SO_4$ при pH 1 происходит замещение ацетатных лигандов тридцатью сульфатными группами и получается кеплерат $[(H_2O)_{81-n} + (NH_4)_n \subset \{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{30}]^{(72-n)-}$ (**178**).[325] Аналогичная реакция при pH 3 приводит к частичному замещению ацетатных лигандов с образованием анионного комплекса $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{18}\{Mo_2O_4(AcO)\}_{12}]^{60-}$ (**179**).[325] Если при получении аниона **178** добавить $CeCl_3$, то формируется кеплерат $Ce_3(NH_4)_{54}[Ce_3 \subset \{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{30}]\cdot 300\,H_2O$ (**180**).[324] В полости этого соединения находятся 3 катиона церия, каждый из которых бидентатно связан с координированным сульфатным лигандом. В присутствии избытка мочевины и хлорида натрия образуется $[\{(NH_2C(O)NH_3)_{20} + Na_{13}\} \subset \{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{30}]^{39-}$ (**181**).[324] В его структуре 20 катионов протонированной мочевины помещаются внутри циклов $\{Mo_9O_9\}$, ограничивающих поры, и связываются с атомами кислорода водородными связями, а каждый из тринадцати катионов натрия внутри полости связан с шестью атомами кислорода — тремя от сульфатных групп и тремя от аквалигандов (рис. 74).

При взаимодействии кеплерата **142** с сульфатом натрия при pH 2.5 и комнатной температуре замещение ацетатных лигандов происходит не полностью, процесс останавли-

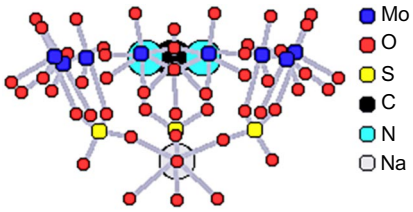


Рис. 74. Положение катионов мочевины и натрия в порах кеплерата **181**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [324].

вается на стадии формирования аниона $[Na_6+(H_2O)_n\subset\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{24}\{Mo_2O_4(AcO)\}_6]^{60-}$ (**182**).[325] Если же реакцию проводить при pH 4.5 и длительном термостатировании при 30°C, то образуется кеплерат-анион $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(HSO_4)\}_{18}\{Mo_2O_4(AcO)\}_{12}]^{42-}$ (**183**), содержащий гидросульфатные группы.[317]

Реакция кеплерата **142** с Cs_2SO_4 при нагревании (80°C) приводит к составу $Cs_{10}(NH_4)_{52-n}[\{Cs_{10}+(H_2O)_{81-n}+(NH_4)_n\}\subset\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{30}]\cdot 200\,H_2O$ (**184**).[324] Катионы цезия координируются к порам кеплерата, но из-за недостаточного размера располагаются не по центру, а чуть смещены к краям. При взаимодействии комплекса **178** с хлоридом кальция получено соединение состава $Ca_{16}\{Ca_{20}(H_2O)_{60}\}\subset\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{30}]$ (**185**).[326] Двадцать катионов Ca^{2+} располагаются во внутренней полости кеплерата, связываясь с порами изнутри, а остальные координированы в порах и на внешней поверхности капсул.

При барботировании CO_2 через нейтральный раствор кеплерата **142** в присутствии хлорида формамидиния формируется анион $[(HC(NH_2)_2)_{20}\subset\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(CO_3)\}_{30}]^{52-}$ (**186**).[327] В структуре **186** все 20 пор закрыты катионами формамидиния, которые образуют водородные связи с атомами кислорода циклов $\{Mo_9O_9\}$. Аналогичным образом получена аммонийная соль того же аниона — $(NH_4)_{72}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(CO_3)\}_{30}]\cdot 260\,H_2O$ (**186′**). При комнатной температуре происходит постепенное разложение солей **186** и **186′**, которое связано с высвобождением координированного CO_2, при этом соль **186** разлагается значительно медленнее из-за стабилизирующего эффекта закрытых пор.

Продемонстрирована возможность частичного замещения гипофосфитных лигандов в соединении $(NH_4)_{42}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(H_2PO_2)\}_{30}]\cdot 300\,H_2O$ (**175**).[317] При непродолжительном нагревании (90°C) его раствора с сульфатом гуанидиния с выходом, близким к 100%, образуется гуанидиниевая соль кеплерат-аниона $[\{[(NH_2)_3C]\}_{20}\subset\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(SO_4)\}_{10}\{Mo_2O_4.(H_2PO_2)\}_{20}]^{32-}$ (**187**).[328] При этом 20 катионов гуанидиния

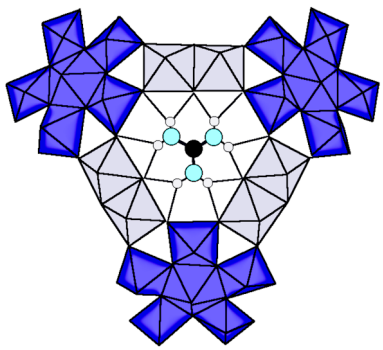


Рис. 75. Положение катиона гуанидиния в порах кеплерата **187**. Синим цветом показаны фрагменты $\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}$, серым — связующие мостиковые фрагменты $\{Mo_2O_{10}\}$. Черным цветом обозначен атом углерода, голубым — атомы азота, а светло-серым — атомы водорода. Рисунок создан авторами на основании данных работы [328].

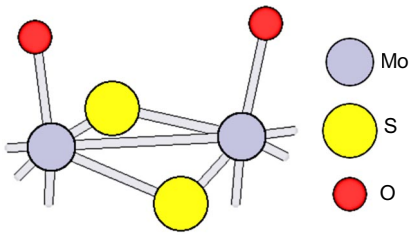


Рис. 76. Строение фрагмента $\{Mo_2O_2S_2\}$. Рисунок создан авторами на основании данных работы [330].

координируются с порами кеплерата при помощи водородных связей (рис. 75).

Кроме димолибденового мостикового фрагмента $\{Mo_2O_2(\mu\text{-}O)_2\}^{2+}$ известны и другие примеры биядерных линкеров. Описан сульфидный аналог — кеплерат $Na_{38}K_{3.5}(NMe_4)_{3.5}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_2S_2(AcO)\}_{30}]\cdot(AcO)_3\cdot 200\,H_2O$ (**188**),[329] полученный при взаимодействии молибдата аммония с источником катионов $\{Mo_2O_2(\mu\text{-}S)_2\}^{2+}$ (рис. 76).[330] В аналогичной реакции в присутствии сульфат-анионов образуется кеплерат $(NMe_2H_2)_{27}(NH_4)_{15}[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_2S_2\}_{30}(SO_4)_{15}.(H_2O)_{30}]\cdot 90\,H_2O$ (**189**),[331] в котором сульфатные лиганды разупорядочены по тридцати возможным позициям во фрагментах $\{Mo_2O_2S_2\}$. При перекристаллизации соединения **188** получена структура с анионом $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_2S_2\}_{30}(AcO)_{15}(H_2O)_{30}]^{27-}$ (**190**) с похожим разупорядочением координированных ацетатных лигандов.[329]

2.5.2.2. Кеплераты, содержащие пентагональные фрагменты $\{(W)W_5\}$

В 2009 г. был описан [332] первый пример кеплерата с димолибденовыми мостиками, содержащий пентагональные фрагменты $\{(W^{VI})W^{VI}_5\}$. Для его получения к подкисленному уксусной кислотой раствору вольфрамата натрия добавляли небольшой избыток биядерного комплекса $(NH_4)_2[Mo^V_2O_4(C_2O_4)_2(H_2O)_2]\cdot 3\,H_2O$. Помимо тридцати ацетатных лигандов, координированных к димолибденовым мостиковым фрагментам, в структуре имеется шесть разупорядоченных ацетатных лигандов, которые координированы к пентагональным фрагментам и связывают центральный атом W с периферийным. Таким образом, кеплерат-анион имеет формулу $[\{W_6O_{21}(H_2O)_5(AcO)_{0.5}\}_{12}\{Mo_2O_4(AcO)\}_{30}]^{48-}$ (**191**). В растворах соединения **191**, содержащих 30 – 75% ацетона, наблюдается формирование сферических агрегатов, размер которых увеличивается с повышением концентрации ацетона. Полученный результат хорошо согласуется с данными, которые были получены ранее для аналогичного молибденового кеплерата **142**.[314]

При взаимодействии подкисленного раствора кеплерата **191** с селенатом аммония происходит замещение тридцати координированных ацетатных лигандов на селенатные.[333] Шесть дополнительных ацетатных лигандов также замещаются, но на молекулы воды. На основании данных элементного анализа такому кеплерату приписана формула $(NH_4)_{72}[\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_4(SeO_4)\}_{30}]\cdot 150\,H_2O\cdot 6\,(NH_4)_2SeO_4$ (**192**). При перекристаллизации соединения **192** в присутствии катионов диметиламмония формируется кеплерат $(NH_4)_{20}(NH_2Me_2)_{32}[\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4\}_{30}(SeO_4)_{20}(H_2O)_{20}]\cdot 150\,H_2O$ (**193**). Часть селенатных лигандов в процессе перекристаллизации теряется, а их место занимают координированные молекулы воды.

При использовании димолибденового моносульфидного «строительного блока» $[Mo_2O_2(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}S)]^{2+}$ (см.[334]) получен кеплерат $[\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_3S(AcO)\}_{30}]^{42-}$ (**194**).[335] При подкислении раствора этого аниона до pH 2 серной кислотой

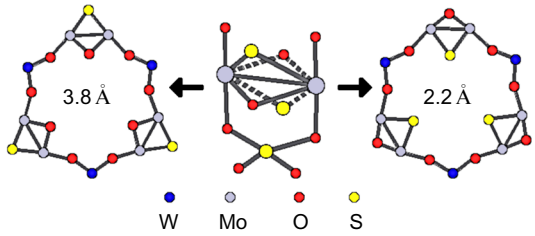


Рис. 77. Разупорядочение мостиковых лигандов во фрагменте $\{Mo_2O_2(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}S)\}$ и два граничных типа образующихся пор в кеплерате **195**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [335].

в присутствии хлорида метиламмония образуется структура $Na_4(MeNH_3)_{68}[\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_3S(SO_4)\}_{30}]\cdot 230\,H_2O$ (**195**), содержащая сульфатные лиганды. Для каждого из тридцати димолибденовых фрагментов с 50%-ной вероятностью наблюдается разупорядочение между мостиковыми оксидным и сульфидным лигандами, из-за чего возможно четыре типа пор на поверхности кеплерата — $\{W_3Mo_6O_9\}$, $\{W_3Mo_6O_8S\}$, $\{W_3Mo_6O_7S_2\}$ и $\{W_3Mo_6O_6S_3\}$, — которые отличаются как размерами, так и реакционной способностью (рис. 77).

Взаимодействие вольфрамата натрия с катионом $\{Mo_2O_2(\mu\text{-}S)_2\}^{2+}$ (см.[330]) приводит к структуре $[\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_2S_2(AcO)\}_{20}\{Mo_2O_2S_2(H_2O)_2\}_{10}]^{32-}$ (**196**).[336] При добавлении $CoCl_2\cdot 6\,H_2O$ к раствору аниона **196** образуются кристаллы состава $[\{W_6O_{21}(H_2O)_6\}_{11}\{W_6O_{21}.(H_2O)(H_2Mo_2O_8(H_2O))\}(Mo_2O_2S_2)_{30}(AcO)_{10}(H_2O)_{40}]^{24-}$ (**197**). Внутренний фрагмент $\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}$, наблюдавшийся ранее в кеплерате **143**,[289] координируется по пяти атомам кислорода структуры $\{(W)W_5\}$ и разупорядочен по четырем таким пентагональным фрагментам.

2.5.3. Свойства кеплератов

Многообразие кеплератов интересно «...не только с эстетической точки зрения, но также потому, что они демонстрируют свойства, представляющие интерес для различных областей науки»,[332] и это будет видно из приведенных ниже примеров.

2.5.3.1. Проведение химических реакций внутри капсул

Показано, что капсулы кеплератов способны влиять на реакции, происходящие внутри полости. Один из таких примеров — описанный выше синтез кеплерата **172**,[322] содержащего азидоацетатные лиганды, с последующим циклическим присоединением Хьюсгена внутренних азидных групп к пропиоловой кислоте. В полученном кеплерат-анионе **173** в полости оказываются координированные триазольные лиганды. Важно отметить, что реакция внутри полости протекает заметно быстрее и более региоселективно, чем в отсутствие капсулы.

Другой пример касается возможности контролируемого удаления внутренних ацетатных лигандов в анионе $[Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**), что приводит к образованию мостиковых фрагментов $\{Mo_2O_4(H_2O)_2\}^{2+}$ с лабильными молекулами воды. Данные фрагменты являются кислотами как Льюиса, так и Брёнстеда, и проявляют каталитическую активность. Это продемонстрировано на примере модельной реакции — обратимого расщепления и образования *трет*-бутилметилового эфира в воде в мягких условиях.[337]

2.5.3.2. Каталитические реакции с участием кеплератов

Изучены каталитические свойства железосодержащего кеплерата **143** в реакциях селективного жидкофазного окисления тиоэфиров до сульфоксидов.[338] При использовании пероксида водорода и *трет*-бутилгидропероксида в качестве окислителей он продемонстрировал высокую каталитическую активность и хорошую селективность. Каталитические свойства железосодержащего кеплерата **143**, а также хром- ($[\{Na(H_2O)_{12}\}\subset\{Mo_{72}Cr_{30}O_{252}(AcO)_{19}(H_2O)_{94}\}]$, **154**) и ванадийсодержащих ($(K_{14}Na_8(VO)_2[K_{10}\subset\{Mo_6O_{21}(SO_4).(H_2O)_3\}_{12}\{(VO)_{30}(H_2O)_{20}\}]$, **155**) кеплератов протестированы в реакциях эпоксидирования олефинов пероксидом водорода.[339] Все эти кеплераты катализируют данный процесс, причем кеплерат **143** оказался наименее активен, а наибольшие значения конверсии и селективности продемонстрировал кеплерат **154**. Их активность не изменяется в течение нескольких каталитических циклов. Те же кеплераты были изучены в реакции каталитического окисления различных сульфидов пероксидом водорода.[340] Наибольшую активность в данном процессе проявил хромсодержащий кеплерат **154**, хотя соединения **143** и **155** были также довольно активны.

Кеплерат $[H_xPMo_{12}O_{40}\subset Mo_{72}Fe_{30}(AcO)_{15}O_{252}(H_2O)_{102}]$ (**148**), в полости которого находится фосфомолибдат $\{H_xPMo_{12}O_{40}\}$, катализирует окисление спиртов в альдегиды и кетоны пероксидом водорода.[341] Всего в этой работе были изучены 19 спиртов. Активность кеплерата **148** и двух других кеплератов $Na_6[SiMo_{12}O_{40}\subset Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(AcO)_{16}(H_2O)_{100}]$ (**150**) и $Na_3K_4[BW_{12}O_{40}\subset Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(AcO)_{16}(H_2O)_{100}]$ (**151**) с включенными анионами Кеггина была исследована в реакциях эпоксидирования олефинов пероксидом водорода.[342] Каталитическая активность данных кеплератов оказалась значительно выше, чем соответствующих свободных анионов Кеггина и «пустого» кеплерата **143**. Наибольшие значения конверсии и селективности были получены для кеплератов **150** и **151**. Кеплераты **148**, **150** и **151** также были использованы в реакциях каталитического окисления сульфидов до сульфоксидов или сульфонов и окислительной десульфуризации дибензотиофена.[343] Применение кеплератов оказалось более эффективным, чем использование свободных анионов Кеггина, а наибольшую активность проявило соединение **151**.

Продемонстрированы каталитические свойства кеплерат-аниона $[Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**) в аэробном эпоксидировании различных олефинов, которое происходит в водном растворе в отсутствие радикальных инициаторов.[344] В большинстве реакций получены высокие выходы соответствующих эпоксидов и хорошие значения хемо- и стереоселективности. Стабильность кеплерата в течение 10 каталитических циклов подтверждена методом КР-спектроскопии. Показано также, что каталитический процесс не протекает, если кеплерат заменить на оксид MoO_3 или простые соли молибдена(VI) — $Na_2MoO_4\cdot 2\,H_2O$ либо $(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4\,H_2O$.

2.5.3.3. Получение материалов на основе кеплератов

При взаимодействии водного раствора кеплерата **142** с избытком раствора хлорида диметилдиоктадециламмония в хлороформе в органическую фазу экстрагируется соединение $(DODA)_{36}(NH_4)_6[Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]\cdot 75\,H_2O$,[345] катионный состав которого незначительно отличается от описанного выше кеплерата **164**. Такая соль проявляет жидкокристаллические свойства в интервале температур от комнатной до температуры потери молекул воды (260°C). Фазы с жидкокристаллическими свойствами также были получены с

использованием кеплерат-аниона $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_2S_2\}_{30}(SO_4)_{15}(H_2O)_{30}]^{42-}$ (**189**).[346] Анион **189** предварительно обрабатывали раствором сульфата аммония с целью заместить молекулы воды на SO_4-группы, а далее проводили экстракцию кеплерата с использованием раствора DODA-Cl в хлороформе. Образующиеся при этом продукты имели составы $(DODA)_{44}(NH_4)_{14}[Mo_{132}S_{60}O_{312}(SO_4)_{23}(H_2O)_{86}]$ (**198**) и $(DODA)_{56}(NH_4)_{16}[Mo_{132}S_{60}O_{312}(SO_4)_{30}(H_2O)_{72}]\cdot 15\,H_2O$ (**199**). Метод поляризующей микроскопии показывает образование жидкой двулучепреломляющей однородной текстуры, что позволяет предположить жидкокристаллическую природу образцов.

В 2013 г. было опубликовано первое сообщение[347] о возможности применения сферических кеплератов в фотоэлектрических системах. Методом послойной самосборки была получена композитная пленка, состоящая из кеплерат-анионов $[K_{20}\subset\{W_6O_{21}(SO_4)\}_{12}(VO)_{30}(SO_4)(H_2O)_{63}]^{18-}$ (**162**) и водорастворимого производного поли(*n*-фениленвинилена). Отклик фототока в данной системе можно объяснить возникновением фотоиндуцированного переноса электрона от полимерной части к кеплерату **162**. Этот результат свидетельствует о том, что кеплерат типа $\{W_{72}V_{30}\}$ может быть перспективным электроноакцепторным материалом.

Межфазный контакт и контроль морфологии имеют большое значение для получения высокопроизводительных фотоприемников планарной структуры. Предполагают, что подложки, покрытые пленкой перовскита, будут направлять рост кристалла перовскита и обеспечат подходящий энергетический уровень для эффективного приема фотоэлектронов. Недавно для модификации подложки была использована пленка на основе кеплерата **162** с полиэтиленимином,[348] причем количество кеплерата можно регулировать с помощью послойной самосборки. Полученные данные свидетельствуют о том, что кеплерат может не только способствовать переносу электронов, но и влиять на скорость роста кристаллов. Модифицированный пленкой образец демонстрирует двукратное усиление фототока по сравнению с контрольным образцом — от 4.5 до 9.1 мкА.

В 2020 г. появилось сообщение[349] о возможности агрегации ксантенового красителя родамина Б на поверхности кеплерат-аниона $[Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**). Использование изотермы Ленгмюра и полных моделей Штерна – Фольмера позволило установить термодинамические причины адсорбции на поверхности кеплерата как смеси мономеров, так и H- и J-агрегатных форм красителя, которые могут сосуществовать или переходить друг в друга, что было показано с помощью УФ- и флуоресцентной спектроскопии. Был найден также способ переключения между H- и J-агрегатами путем функционализации ассоциатов кеплерата **142** и родамина Б, что можно применять в фотовольтаике или для биовизуализации.

2.5.3.4. Возможности биомедицинского применения кеплератов

В 2013 г. впервые была изучена[350] острая токсичность нейтрального кеплерата $[Mo_{72}Fe_{30}O_{252}(AcO)_{12}\{Mo_2O_7.(H_2O)\}_2\{H_2Mo_2O_8(H_2O)\}(H_2O)_{91}]\cdot 150\,H_2O$ (**143**) как предполагаемого кандидата для адресной доставки лекарственных препаратов в организме. При этом не было выявлено значительных отклонений от нормы биохимических показателей функционального состояния печени, почек и поджелудочной железы. При исследовании подострой токсичности соединения **143** не обнаружили его аккумуляции и отклонения от нормы всех исследованных показателей. Затем была показана возможность транспорта кеплерата **143** через кожу крыс, причем эффективность переноса существенно возрастала в электрическом поле.[351] В результате были подобраны оптимальные режимы работы электрофореза и установлено отсутствие изменений биохимических показателей, используемых в клинической лабораторной диагностике для оценки функционального состояния сердца, печени, почек и поджелудочной железы, что указывает на возможность клинического применения данного соединения. Аналогичным образом изучена способность ассоциатов кеплерата **143** с поливинилпирролидоном и катионами лантана проникать через кожную мембрану.[352] Поливинилпирролидон является биосовместимым полимером, и идея его применения заключается в «маскировке» наноразмерного кеплерата **143** от иммунной системы. Катионы лантана в данных системах предположительно можно использовать в качестве ионной метки для наблюдения за перемещением и распределением кеплерата в тканях организма. Оказалось, что коэффициент диффузии ассоциатов значительно меньше, чем для чистого кеплерата. Данный эффект предположительно связан со способностью кеплератов собираться в полые сферические ассоциаты, а катионы лантана и поливинилпирролидон могут ускорять этот процесс, выступая мостиками между отдельными анионами. В свою очередь, увеличение размера ассоциата замедляет процесс его переноса через кожную мембрану.

На основе экспериментальных данных проведено моделирование процессов электрофоретического переноса кеплерата **143** через кожу.[353] Физико-химическая модель переноса кеплератов под действием электрического поля дает близкие значения вычисленного и экспериментального коэффициента диффузии кеплератов в коже. Такая модель содержит эмпирическую зависимость коэффициента удельной электропроводности кеплератов в кожной мембране от их концентрации, которая позволяет оценить электропроводность самой мембраны. На базе термодинамического подхода получены данные, с помощью которых можно прогнозировать глубину проникновения кеплератов в кожный покров и возможность их накопления с течением времени.

Дальнейшее исследование физико-химических аспектов электропереноса кеплерата **143** в экспериментах *in vitro* позволило определить оптимальный режим работы и изучить поляризационные явления на нативных кожных мембранах. Методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии получены новые экспериментальные данные послойного распределения кеплератов в коже.[354] На модельной установке показана также возможность электрофоретического транспорта через нативные мембраны биологически активных веществ, ассоциированных с кеплератом, и проведена оценка их коэффициентов диффузии.[355] В качестве объектов для моделирования переноса в составе ассоциатов были выбраны хлорид тиамина (витамин B_1) и инсулин. Дополнительно были изучены особенности образования ионных ассоциатов кеплерата **143** с биологически активными веществами, такими как хлорид тиамина, инсулин и альбумин, а также определено расположение молекул тиамина на поверхности кеплерата.[356]

Изучено влияние кеплерата **143** на содержание гистоновых белков и белков теплового шока в периферической крови и печени крыс при однократном и многократном введении.[357] При введении кеплерата не наблюдали уменьшения количества гистоновых белков в лимфоцитах периферической крови, что может свидетельствовать об отсутствии экспрессии генов провоспалительных факторов. Обнаружено увеличение содержания белков теплового шока (Hsp60 и Hsp70) в печени, причем степень увеличения зависела от длительности действия соединения **143**. Предположение об отсутствии провоспалительного фенотипа лимфоцитов и защитном дей-

ствии белков теплового шока подтверждено сохранением в норме показателей функционального состояния печени во все сроки экспозиции кеплерата. Введение кеплератов также сопровождается увеличением количества клеток, содержащих белки теплового шока Hsp60 и Hsp70 в селезенке и в тимусе, несмотря на наличие гематотимического барьера.[358, 359] При этом не выявлено изменений показателей в крови, указывающих на развитие воспалительного процесса и анемии, а в тимусе и селезенке не обнаружено выраженных морфологических нарушений.

Широкое распространение анемии и наличие побочного действия имеющихся железосодержащих препаратов требуют поиска новых лекарственных средств. Внутримышечное введение железо-молибденового кеплерата **143** (в дозе 1.5 мг·кг$^{-1}$) крысам с анемией способствовало более быстрому восстановлению количества эритроцитов и гематокрита, содержания гемоглобина и сывороточного железа в плазме крови, а также числа предшественников эритроцитов в костном мозге по сравнению с показателями, измеренными у контрольной группы животных.[360]

Было проведено сравнение биологической активности кеплерат-аниона $[Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**) и нейтрального кеплерата **143** на культуре нормальных и трансформированных фибробластов.[361] Дермальные фибробласты оказались более устойчивыми к действию кеплерата **143**, а анион **142** вызывал обширные нарушения мембранных органоидов как нормальных, так и трансформированных фибробластов. Эти результаты указывают на возможность использования кеплерата **143** в области биомедицины, а кеплерата **142** — в терапии онкологических заболеваний. В 2020 г. была опубликована работа,[362] обобщающая результаты исследований кеплератов **142** и **143** в биологических системах. Авторы определили их токсичность, способность связываться с белками, лекарствами (например, инсулином и антибиотиком канамицином А) и витаминами (витамином B_1), а также показали возможность электрофоретического переноса ассоциатов через кожу.

Изучен процесс сорбции монооксида и диоксида азота кеплератом **143** в условиях окружающей среды и атмосфере воздух – аргон.[363] Состав продукта был определен как $[\mathbf{143}-(NO_2)_x]\cdot(NO_2)_y$ (где $x = 6$, $y = 14 \pm 3$). Термический анализ выявил влияние координации NO_x на высвобождение молекул воды и разложение ацетатных лигандов в кеплерате **143**. Комплекс $[\mathbf{143}-(NO_2)_x]\cdot(NO_2)_y$ обладает достаточной емкостью по NO_2, растворимостью в воде, pH-зависимым разложением и является потенциальным донором оксидов азота, что может найти применение в биологии и медицине.

В 2017 г. показана[364] возможность получения коллоидных частиц на основе анионов $[Mo_{132}O_{372}(AcO)_{30}(H_2O)_{72}]^{42-}$ (**142**) и катионов Gd^{3+}. Идея данного исследования заключается в получении контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для дополнительной стабилизации частиц в разбавленных водных растворах были использованы триблочные сополимеры на основе полиэтиленоксидных и полипропиленоксидных фрагментов. Показано, что значения скоростей магнитной релаксации для частиц на основе кеплерата значительно превосходят таковые для большинства других коллоидов на основе Gd^{3+}. Коллоидные частицы имеют низкую токсичность. Также было изучено взаимодействие анионов $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}.\{Mo_2O_4(HPO_4)_{30}\}]^{72-}$ (**176**) и $[\{Mo_6O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo_2O_2S_2.(AcO)\}_{30}]^{42-}$ (**188**) с Gd^{3+}.[365] При замене кеплератов **142** на **188**, который отличается только природой биядерного мостика, релаксивность образующихся коллоидных частиц значительно снижается. В случае соединения **176**, имеющего значительно больший отрицательный заряд, релаксивность также оказалась несколько ниже, чем для кеплерата **142**. Важно отметить, что в концентрациях, необходимых для качественной МРТ-визуализации, не обнаружено цитотоксичности полученных коллоидов. Кроме того, магнитная релаксивность коллоидов остается на довольно высоком уровне в буферных растворах бычьего сывороточного альбумина. Различия между поведением кеплератов **142** и **176** по отношению к ионам Gd^{3+} были изучены методом ЯМР-релаксометрии с быстрым циклированием магнитного поля.[366] Анализ данных по продольной релаксивности показал, что ионы $[Gd(H_2O)_8]^{3+}$ в обоих случаях взаимодействуют с атомами кислорода пор $\{Mo_9O_9\}$. Однако для кеплерата **142** количество связанных катионов Gd^{3+} оказалось в $\sim$ 3.5 раза больше, что и определяет высокую релаксивность коллоидов на его основе. В 2019 г. были изучены процессы комплексообразования с катионами гадолиния и агрегации еще трех кеплератов: нейтрального (**143**) и двух анионных — $[K_{10}\subset\{(Mo)Mo_5O_{21}(SO_4)(H_2O)_3\}_{12}.\{(VO)_{30}(H_2O)_{20}\}]^{26-}$ (**155**) и $[\{W_6O_{21}(H_2O)_5(AcO)_{0.5}\}_{12}.\{Mo_2O_4(AcO)\}_{30}]^{48-}$ (**191**).[367] Значение магнитной релаксивности комплекса **191** с Gd^{3+} оказалось существенно выше по сравнению с аналогичными данными для комплексов **143** и **155**. Структура кеплерата **191** влияет также на стабильность комплексов с гадолинием, предохраняя их от окислительной деградации в растворах. По результатам этого исследования были определены оптимальные композиции, обладающие низкой цитотоксичностью и высокой стабильностью, значения релаксивности для которых находятся в пределах используемых для методов МРТ.

В заключение отметим, что, несмотря на большое разнообразие кеплератов, полученных за двадцать с небольшим лет, еще рано говорить о том, что химиками-синтетиками решены все задачи в этой области. Продолжается поиск новых возможных моно- и биядерных мостиковых фрагментов, а также высказываются идеи об использовании более длинных линкеров, что увеличит размер внутренней полости и размеры пор сферических капсул. Возможно провести модификацию внутренней полости путем введения лигандов, содержащих различные функциональные группы. Перечисленные в последнем подразделе примеры показывают современные области применения кеплератов, но прикладной потенциал этих доступных, устойчивых и легко модифицируемых объектов еще далеко не исчерпан. Мы полагаем, что у молодого по меркам химии класса соединений, названных кеплератами, все самое интересное впереди.

2.6. Супрамолекулярная аналитическая химия

Общим предметом супрамолекулярной и аналитической химии, которые имеют междисциплинарный характер, можно считать распознавание неорганических, органических и биоорганических ионов и молекул, основанное на самопроизвольном и селективном связывании аналита (молекулы-«гостя») аналитическим реагентом (молекулой-«хозяином»). Интеграция этих двух областей химии способствовала появлению в XXI в. «супрамолекулярной аналитической химии».[368, 369] Однако как сам термин, так и соответствующий раздел аналитической химии по ряду причин привлекли внимание пока очень небольшого числа аналитиков, что не позволяет в настоящее время полностью реализовать потенциал супрамолекулярной химии в практике химического анализа.

Многие публикации специалистов в области супрамолекулярной химии, особенно на заре ее возникновения, как правило, заключались в демонстрации селективности взаимодействия синтезированной молекулы с субстратом, высокой устойчивости систем «гость – хозяин» и возможности создания на их основе химических сенсоров. До реального

создания сенсоров, а также разработки методики определения соединений, как это принято у аналитиков, дело обычно не доходило. В то же время распознавание позволяет детектировать и иногда идентифицировать химическое соединение, т.е. провести качественный анализ, за которым логически должен следовать следующий этап — разработка методики его количественного определения. Таким образом, возможная «интеграция» наук заканчивалась на стадии демонстрации селективности детектирования, поскольку цель исследования в области супрамолекулярной химии была достигнута, а аналитическая химия найденные эффекты не подхватывала и не доводила исследование до методики определения конкретного соединения в каком-либо объекте анализа. Свидетельством могут служить первые монографии по супрамолекулярной химии (см., например, энциклопедию [370]), в которых изложены многочисленные примеры самосборки, изучения свойств и перспектив применения продуктов синтеза в разнообразных молекулярных устройствах (проводах, переключателях, выпрямителях, капсулах), а также в катализе, фотохимии, нелинейной оптике, при создании новых функциональных полимеров, гелей и молекулярных машин, в биомиметике и в качестве средств доставки лекарств, но только изредка в химических сенсорах. Кроме того, авторы практически не использовали термины «аналитическая химия» или «химический анализ». Этот же вывод следует и из анализа обзоров [371 – 373] по указанной тематике. Следовательно, тесное взаимодействие между специалистами в области супрамолекулярной и аналитической химии широкого распространения пока не получило, а химики-аналитики, в свою очередь, не всегда обращали внимание на характер систем и явлений, используемых в методиках анализа.

Одной из причин отсутствия массового интереса аналитиков к уникальным результатам, получаемым в супрамолекулярной химии, является то, что синтезируемые молекулы, обладающие функцией распознавания, чаще всего являются экзотическими и труднодоступными, а следовательно, довольно дорогими. В практике химического анализа не востребованы, например, уникальные эффекты связывания ионов натрия и калия с некоторыми сферандами, кавитандами и карцерандами с $\lg K_{уст} = 10 – 14$ ($K_{уст}$ — константа устойчивости).[4, 374] Не используется и недостижимая другими способами беспрецедентная селективность Na^+/K^+, составляющая 10^{10} (см.[374]). Тем не менее некоторые исследователи пытались применить достижения супрамолекулярной химии для решения аналитических задач и считали такой подход своевременным.[368] Получило широкое распространение мнение о том, что проще всего явления самосборки и распознавания вещества использовать в качестве инструмента для создания химических сенсоров.[368, 369] При этом под сенсором понимают рецептор, образующий при взаимодействии с аналитом в динамическом режиме продукт, которому соответствует определенный аналитический сигнал.

2.6.1. Развитие подходов к пониманию предмета супрамолекулярной аналитической химии

Фактически именно попытка найти пути реальной интеграции аналитической и супрамолекулярной химии привела к возникновению нового раздела аналитической химии.[368] Одновременно были сформулированы фундаментальные вопросы, касающиеся супрамолекулярной аналитической химии:

— какие типы химического взаимодействия следует относить к супрамолекулярным и достаточно ли для этой области общего определения, предложенного Ж.-М.Леном[1]?

— существует ли какая-то граница энергии или времени межмолекулярного взаимодействия, которая позволяет отличать супрамолекулярные взаимодействия от других, например обменных ковалентных?

— имеют ли супрамолекулярную природу широко используемые аналитиками самопроизвольно протекающие селективные реакции образования комплексов (координации по Вернеру) ионов металлов с органическими реагентами и следует ли относить их образование к этой области химии?

— можно ли наряду с классическим нековалентным супрамолекулярным взаимодействием включить в супрамолекулярную аналитическую химию и динамическое ковалентное взаимодействие, основанное на образовании и обмене обратимых ковалентных связей? [369]

В пионерской статье [368] приведено много примеров применения в качестве оптических и электрохимических сенсоров pH-систем «гость – хозяин», некоторых ионов металлов, неорганических и органических анионов и различных незаряженных органических соединений, а также энантиомеров. Совершенно справедливо к супрамолекулярным процессам отнесено использование массивов (arrays) неселективных сенсоров типа «электронный нос» и «электронный язык», в том числе для распознавания запаха и вкуса пищевых и иных летучих объектов.

Более точное определение термина «супрамолекулярная аналитическая химия» и дальнейшее развитие ее концепции, а также классификация и анализ современных достижений в этой области даны в обзоре [369]. Под «супрамолекулярной аналитической химией» подразумеваются исследования молекулярного распознавания и самосборки химических структур с помощью динамических взаимодействий, образующих ансамбли молекул, взаимодействие которых с аналитом формирует аналитический сигнал.[369] Авторам предложено разделять сенсорные взаимодействия на три типа: сенсоры индивидуальных веществ, сенсоры, основанные на конкурирующем взаимодействии определяемых соединений, и хиральные сенсоры. Для каждого из этих типов выделяют несколько конкретных практических подходов к конструированию супрамолекулярных сенсоров:

— прямое детектирование, основанное на селективном взаимодействии молекулы «хозяина» (рецептора) и аналита (субстрата);

— косвенное детектирование, связанное с вытеснением аналитом индикаторной (зондовой) молекулы из полости «хозяина»;

— конкурентное детектирование, требующее создания массива неселективных сенсоров, действующих по типу «электронный нос» или «электронный язык», с последующим применением хемометрических методов обработки сложного по геометрической форме аналитического сигнала.

Испанские исследователи [375 – 379] обратили внимание на другую сторону использования в анализе систем «гость – хозяин» и самоорганизующихся ансамблей, образованных главным образом дифильными молекулами мицеллообразующих поверхностно-активных веществ (ПАВ), — их применению при разделении и концентрировании, а также в связанных с ними в один цикл методах определения веществ. Взаимодействие молекул-рецепторов и полимолекулярных ансамблей с аналитом носит супрамолекулярный характер, т.е. основано на самосборке за счет нековалентных электростатических, гидрофобных, донорно-акцепторных взаимодействий и образовании водородной связи. Анализ литературы показывает, что наиболее распространенными в хроматографических методах анализа, капиллярном электрофорезе и экстракции молекулами-рецепторами, выступающими в роли «хозяина», являются циклодекстрины и

каликсарены, которые намного доступнее и дешевле различных сферандов, кавитандов и карцерандов.

Еще более широко применяемыми аналитиками при разделении, концентрировании и определении соединений являются так называемые мицеллярные наноразмерные объекты или системы, к которым относятся прямые и обратные мицеллы и микроэмульсии, липосомы и везикулы, образованные молекулами ПАВ, и даже пленки Ленгмюра – Блоджетт.[380 – 383] Объединяющий эти объекты термин «мицеллярные системы» происходит от названия простейших представителей таких самоорганизующихся систем — мицелл ПАВ.[382, 383] Это связано с тем, что общим признаком всех представителей организованных систем данного типа является присутствие дифильных молекул ПАВ в качестве основной составной части супрамолекулярного ансамбля, а также способ их самопроизвольного образования и подобие свойств.[382, 383] В целом среды, содержащие основной растворитель, в котором присутствуют молекулы-рецепторы или мицеллярные системы, называют «организованными».[380 – 383] Такие среды обычно представляют собой прозрачные, оптически изотропные растворы, содержащие в основной массе растворителя (водного или неводного) наноразмерные псевдофазные нанообъекты, способные солюбилизировать (сорастворять) нерастворимые в нем вещества.[383] Таким образом, жидкие организованные среды гомогенны и однофазны в макромасштабе, но являются наногетерогенными и двухфазными на наноуровне.

Широкое применение организованных супрамолекулярных сред началось еще в 80-х годах прошлого века.[380, 381] В XXI в. испанские исследователи[375 – 379, 384] предложили называть такие среды супрамолекулярными растворителями (SUPRAS), поскольку, с точки зрения авторов, они заменили классические водные, водно-органические и неводные среды на биоподобные. В соответствии с этими представлениями дано и новое определение супрамолекулярной аналитической химии: это «новая наука, охватывающая изучение и применение супрамолекулярных систем (молекул-«хозяев» и молекулярных агрегатов) в аналитических процессах».[375 – 379, 384]

Следует также учитывать, что супрамолекулярная химия неразрывно связана с нанохимией и нанотехнологиями, которые также опираются на процессы самоорганизации материи по принципу «снизу – вверх», а следовательно, и с наноаналитической химией, использующей как нанообъекты, так и явления самосборки на разных стадиях и в различных областях химического анализа.[385 – 388]

Классический химический анализ не сводится только к детектированию и определению веществ, а включает предшествующую им цепочку взаимообусловленных процессов (операций). Поэтому и супрамолекулярная аналитическая химия не должна ограничиваться лишь эффектами распознавания, т.е. качественным анализом, использованием систем «гость – хозяин» и изучением супрамолекулярных ансамблей в качестве нового типа растворителей[375 – 379] или нанореакторов.[383] Следует рассмотреть все стадии анализа, в которых проявляются эффекты супрамолекулярной химии и результатом которых являются сведения о качественном и количественном содержании вещества в объекте. К таким операциям необходимо отнести пробоотбор, консервацию и сохранение состава пробы, пробоподготовку, включающую разделение компонентов сложной смеси и концентрирование аналита, проведение аналитической реакции (процесса) в супрамолекулярном режиме и расчет количественного содержания определяемого вещества. В ряде случаев, например в тест-методах и сенсорах, некоторые из указанных стадий анализа могут отсутствовать.

Цель данного раздела состоит в кратком рассмотрении роли явлений супрамолекулярной химии на тех или иных стадиях химического анализа, основанном на анализе литературы и собственных исследованиях автора и его коллег. Приведены примеры использования супрамолекулярных эффектов и систем при пробоподготовке, разделении и концентрировании, в качестве среды для проведения химических реакций или нанореакторов. Кроме того, рассмотрены явления самосборки, лежащие в основе получения аналитического сигнала (эффекта) и учитывающиеся в методиках количественного определения веществ в различных методах химического анализа. Из-за ограничения объема автор не ставил своей целью охватить все явления, системы, подходы и методы, которые можно отнести к супрамолекулярной аналитической химии, а стремился обозначить основные тенденции, цели и достижения этой новой, только формирующейся области аналитической химии. Число статей, в которых при разработке методик анализа использованы супрамолекулярные явления и системы, составляет несколько тысяч, часть из них представлена в монографиях и обзорах[368, 369, 375 – 383, 389 – 398].

2.6.2. Супрамолекулярные объекты на разных этапах химического анализа

Обзор литературы свидетельствует о том, что на разных этапах химического анализа (пробоподготовка, разделение, концентрирование и определение) применяют два типа супрамолекулярных объектов (систем). К первым относят растворы предорганизованных молекул-рецепторов (циклодекстринов, каликсаренов, кавитандов, циклофанов, циклопептидов и т.д.), выступающих в качестве «хозяев» по отношению к аналитам. Ко вторым — растворы самоорганизующихся мицеллоподобных ансамблей, которые служат новой средой при солюбилизации, сборке и сближении компонентов аналитических реакций, т.е. фактически, как и молекулы-рецепторы, играют роль нанореакторов.[383] Мицеллярные системы могут образовываться также в неводном растворителе и на твердой поверхности, формируя гемимицеллы (полумицеллы) и адмицеллы (адсорбционные бислои).

Таким образом, супрамолекулярная аналитическая химия, в отличие от наноаналитики, является скорее не новым разделом аналитической химии, а новым инструментом проведения аналитических реакций. Этот инструмент основан на использовании молекул-рецепторов и самособирающихся молекулярных ансамблей (мицеллярных систем) как среды (нанореактора) для сближения компонентов реакций и локального изменения свойств микроокружения аналитических систем, т.е. для создания условий протекания всей последовательности превращений. Следует отметить, что и сами аналитические реакции, и процессы, протекающие в супрамолекулярных средах (полостях молекул-рецепторов), также имеют супрамолекулярную природу, поскольку их компоненты взаимодействуют по принципу самосборки и являются источниками аналитического сигнала. В связи с этим приведем ряд примеров супрамолекулярных взаимодействий и реакций супрамолекулярного характера, широко использующихся в аналитической химии уже около 40 лет.

2.6.3. Роль солюбилизации в химическом анализе

Самым простым примером супрамолекулярного процесса, применяемого в химическом анализе, является солюбилизация, т.е. переход аналита из основной массы растворителя в полость молекулы-рецептора или наноразмерный объем мицеллярного ансамбля. Солюбилизация способствует увеличению растворимости малорастворимых в воде гидрофобных органических реагентов и аналитов, изменению

полярности окружающей их среды и комплекса физико-химических свойств уже на стадии подготовки пробы к анализу, а затем и на протяжении всего процесса аналитического определения.[380, 383, 387] Благодаря солюбилизации расширяется круг веществ, определяемых в водных растворах титриметрическими,[380 – 382] фотометрическими,[380 – 383, 389] люминесцентными,[389 – 391, 399] электрохимическими,[392] хроматографическими[394, 395, 400 – 403] и электрофоретическими[403 – 405] методами анализа, а также с помощью атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектрометрии.[406] Солюбилизация участников аналитического процесса в нанопсевдофазе организованной системы (мицелле, микроэмульсии, липосоме, везикуле, полости циклодекстрина или каликсарена) существенно изменяет их гидрофобные свойства, гидратацию, «жесткость» и конформацию молекул и, вследствие этого, целый ряд физико-химических, спектроскопических, электрохимических, адсорбционных, протолитических, таутомерных, комплексообразующих, окислительно-восстановительных и иных свойств.[383, 385, 387, 388, 407, 408] Изменяются характер распределения заряда в молекуле, эффективность внутри- и межмолекулярного переноса энергии электронного возбуждения и электрона, межфазное распределение частиц, растворимость, а также скорость, направление и состояние равновесия аналитических реакций. В результате значительно увеличивается интенсивность аналитического сигнала, оптимизируются его спектроскопические, электрохимические и хроматографические параметры, условия электрофоретического разделения и, как следствие, повышается чувствительность и улучшается селективность аналитических определений.

Принципиальное отличие микрогетерогенных организованных сред от обычных гомогенных растворов (водных, неводных или водно-органических) состоит в том, что определяющую роль в них играет локальный эффект.[383] Это означает, что изменение свойств веществ, солюбилизированных в организованных системах, обусловлено изменением состояния среды только в их микроокружении, т.е. в районе сольватной оболочки, а не во всем объеме растворителя.[409]

Можно выделить ряд общих для аналитических систем следствий солюбилизации, а также образования ионных ассоциатов органических реагентов с противоионами ПАВ:[381 – 383, 389, 409, 410]

— способность сближать и концентрировать компоненты аналитической реакции в нанопсевдофазе организованной системы, даже если они значительно различаются по гидрофобности;

— многоцентровое и многофункциональное (электростатическое, донорно-акцепторное, ван-дер-ваальсово, гидрофобное, водородная связь) взаимодействие компонентов или частей нанопсевдофазы с солюбилизированным субстратом, причем гидрофобное взаимодействие играет доминирующую роль;

— ярко выраженные ориентированная сорбция и эффект полости, при которых природа и геометрическое соответствие «хозяина» и «гостя» являются определяющими факторами связывания субстрата и аналита;

— значительная микрогетерогенность среды внутри нанопсевдофазы в направлении к ее центру от межфазной поверхности раздела с водой (растворителем), выражающаяся в резком изменении диэлектрической проницаемости, микровязкости, микрополярности, микрокислотности и других физико-химических свойств среды.

Важнейшим достоинством мицеллярных систем и молекул-рецепторов является возможность управлять их составом и свойствами образующихся в растворе ансамблей (зарядом, гидрофобностью, микрополярностью и т.д.), а следовательно, и процессом солюбилизации реагентов и аналитов. Это управление непосредственно связано с супрамолекулярной природой ансамблей и может осуществляться несколькими способами:[383]

1) направленным выбором типа организованной системы — прямые или обратные мицеллы, циклодекстрины, микроэмульсии («масло-в-воде» (м/в) и «вода-в-масле» (в/м));

2) изменением природы образующих организованные системы ПАВ, в частности варьированием гидрофильной группы (катиона, аниона, длины оксиэтиленовой цепи) или гидрофобного фрагмента (алифатического, ароматического, оксипропиленового); изменением гидрофильно-липофильного баланса молекул ПАВ и аналитов либо размера полости молекул-рецепторов и аналита;

3) регулированием свойств используемых организованных наноразмерных ансамблей, в том числе:

— плотности заряда и поверхностного потенциала мицеллы,

— гидратации и гидрофобных свойств поверхности раздела мицеллы,

— микрополярности и микровязкости нанопсевдофазы мицелл,

— размера и числа агрегации мицелл и микроэмульсий,

— расстояния между реагентами,

— степени переноса энергии электронного возбуждения и переноса электрона,

— кинетики обмена субстрата в системе мицелла – растворитель,

— концентрации кислорода и других газов в мицеллах,

— заряда и гидрофобности групп, привитых на входе в молекулу-рецептор.

2.6.4. Методы химического анализа, использующие супрамолекулярные эффекты

Явление солюбилизации позволило не только значительно улучшить показатели известных методов разделения, концентрирования и определения многих неорганических и органических соединений, но и предложить ряд новых вариантов. Среди них наибольшую известность получила методика мицеллярной экстракции (другие названия — «cloud point extraction» или «супрамолекулярные растворители»), предложенная Ишии и Ватанабе[411] в 1977 г. Она успешно сочетается с определением веществ, например, методами газовой[412] и жидкостной[394, 413] хроматографии, а также капиллярным электрофорезом,[406, 413] фотометрическим,[380, 381, 406, 414] люминесцентным,[393, 415] атомно-абсорбционным и атомно-эмиссионным[406] методами. Число обзоров только по использованию мицеллярной экстракции в пробоподготовке, спектрометрических методах определения ионов металлов и неорганических анионов, органических соединений и биомолекул превышает два десятка.

Другими примерами эффективного применения супрамолекулярных эффектов являются мицеллярная жидкостная хроматография (МЖХ)[416] и мицеллярная тонкослойная хроматография (МТСХ),[417] предложенные Армстронгом с соавт. Широкое развитие метод МТСХ получил в России и Украине.[400, 418 – 422] Один из многочисленных обзоров по методу МЖХ с анализом собственных работ авторов и зарубежных коллег опубликован[401] в 1999 г. Особенно большое распространение получили мицеллярная электрокинетическая хроматография (МЭКХ), разработанная Терабе и соавт.,[423] и ее микроэмульсионный вариант (МЭЭКХ), предложенный Ватараи.[424] Применение мицелл и микроэмульсий привело к необычайно высокой эффективности разделения соединений как ионной, так и нейтральной природы, поскольку число теоретических тарелок в некоторых случаях

достигало 3 – 5 млн.[425] Систематическое обобщение результатов использования МЭКХ, МЭЭКХ и капиллярного электрофореза с циклодекстриновыми подвижными фазами проведено в монографии [425]. Применение мицелл и циклодекстринов позволило одновременно разделять гидрофильные и гидрофобные, заряженные и нейтральные, оптически активные и неактивные молекулы, устранить необходимость регенерации хроматографической колонки и использовать электрохимический детектор при градиентном элюировании, а также осуществлять прямое введение биологических жидкостей в колонку в виде мицеллярного раствора.

Организованные среды нашли применение практически во всех видах люминесцентной спектрометрии, использующихся в химическом анализе: быстрой, фотоиндуцированной, сенсибилизированной флуоресценции, фосфоресценции при комнатной температуре (ФКТ) и сенсибилизированной ФКТ (с-ФКТ), иммунофлуоресценции и хемилюминесценции, что отражено в ряде книг и фундаментальных обзоров.[380, 381, 426, 427, 382, 383, 389 – 391, 393, 399, 415] Спектральные изменения и аналитические эффекты в люминесценции оказались более значительными, чем в фотометрии. В ряде случаев было достигнуто 100- и 1000-кратное увеличение интенсивности аналитического сигнала, а предел обнаружения снизился до уровня нано-, пико- и фемтограмм.[390, 391, 426, 427] Новые результаты были получены при фосфориметрическом анализе, поскольку стало возможным наблюдать аналитический сигнал в мицеллах, микроэмульсиях и циклодекстринах не при температуре жидкого азота (77 K), а при комнатной температуре.[390, 391, 426] Основными условиями наблюдения фосфоресценции при комнатной температуре являются присутствие «тяжелого» атома и удаление из раствора кислорода.[428 – 430] Наиболее интересным вариантом является предложенная нами сенсибилизированная ФКТ, основанная на триплет-триплетном (Т – Т) переносе энергии электронного возбуждения. Такая методика позволила существенно улучшить селективность фосфориметрического определения полициклических ароматических углеводородов и впервые реализовать идею об использовании аналитических органических реагентах в триплетном состоянии.[431 – 433]

Другим вариантом люминесценции, основанном на супрамолекулярном переносе энергии электронного возбуждения, на который оказали влияние организованные среды, является сенсибилизированная флуоресценция лантанидов. В этом случае при поглощении света хромофорный хелатообразующий лиганд в результате интеркомбинационной конверсии переходит из синглетного возбужденного состояния в триплетное, а перенос энергии с триплетного уровня лиганда на резонансный уровень иона лантанида с меньшей энергией сопровождается характерной для него сенсибилизированной флуоресценцией. Такая трансформация энергии, поглощенной одним или несколькими лигандами, в излучение иона лантанида в результате внутримолекулярного переноса энергии возбуждения получила название «эффекта антенны».[390, 399, 427, 434, 435] Образование хелата приводит и к другому эффекту — вытеснению органическими лигандами координированных лантанидом молекул воды, которые тушат энергию возбуждения металла. Поэтому часто вместо комплексов с одним лигандом используют смешанно-лигандные комплексы, позволяющие вытеснить большее число координированных лантанидом молекул воды. Применение мицеллярных сред способствовало удалению координированной воды, увеличению константы устойчивости хелатов, изменению скоростей фотофизических процессов, повышению эффективности переноса энергии и интенсивности сенсибилизированной флуоресценции. Это связано с изменением микроокружения солюбилизированного хелата и сближением компонентов реакции в наноразмерном объеме.[436 – 438] Сочетание смешанно-лигандного комплексообразования и введения в мицеллярную систему второго иона лантанида (эффект сенсибилизированной ко-флуоресценции) оказалось особенно эффективным: оно способствовало почти 1000-кратному увеличению интенсивности флуоресценции.[439] Необычайно высокое 3800-кратное усиление интенсивности сигнала сенсибилизированной флуоресценции обнаружено в системе, содержащей антикоагулянт варфарин, который используют в сельском хозяйстве в качестве родентицида и пестицида.[440] Необходимо отметить, что супрамолекулярную природу имеют не только мицеллярные среды, применяемые для усиления интенсивности люминесценции, но и процессы, связанные с переносом энергии в мицелле от донора энергии возбуждения к излучающему акцептору.[390]

2.6.5. Другие примеры применения супрамолекулярных эффектов в анализе

В химических сенсорах используется динамическое взаимодействие чувствительного элемента с аналитом в растворе или в газовой фазе. Их основное преимущество состоит в возможности получения прямой информации (детектирование и распознавание) о присутствии и количестве одного (pH раствора, содержание глюкозы, кислорода, биогенного амина и др.) или нескольких компонентов с помощью массива электрохимических или оптических сенсоров. Обратимость взаимодействия рецепторного слоя и аналита является основным фактором супрамолекулярной природы. Число публикаций по химическим сенсорам составляет несколько десятков тысяч, отдельные примеры даны в обзорах [368, 369, 441 – 443]. Сенсоры, появившиеся в последние 10 – 15 лет, как правило, включают различные наночастицы, взаимомдействие с которыми протекает по супрамолекулярному механизму.[369, 444, 445] Супрамолекулярную природу имеют многочисленные иммунные и ферментативные реакции, предназначенные для определения биологически активных веществ.[446]

Таким образом, можно констатировать, что аналитическая химия будет и дальше расширять круг супрамолекулярных систем и взаимодействий, привлекаемых для разработки методов анализа различных объектов, особенно новых материалов и жидкостей биологической природы.

3. Самосборка и самоорганизация в растворе и на границе раздела фаз

3.1. Амфифильные (тиа)каликс[4]арены: синтез и функциональные коллоидные системы на их основе

Супрамолекулярная химия является одним из самых молодых и активно развивающихся разделов современной химии. Благодаря способности супрамолекулярных структур к самосборке становится возможным создание на их основе биомиметических систем, молекулярных рецепторов, нанореакторов, катализаторов, молекулярных машин и т.д. Особое внимание привлекают амфифильные молекулы, формирующие в воде высокоупорядоченные ансамбли, начиная от традиционных мицелл и везикул и заканчивая структурами с более сложной морфологией, такими как нанотрубки, наноленты, нановолокна, нанолисты и т.д.[447] Морфологию таких молекулярных ансамблей можно изменять, внося соответствующие модификации в структуру простейшего структурного элемента — амфифильной молекулы, а также варьируя условия реакции: концентрацию, температуру, ионную силу и pH среды.[448]

Важную роль среди многообразия амфифильных молекул играют амфифильные макроциклы. Они, как и традиционные линейные амфифильные молекулы, содержат гидрофобные и гидрофильные участки, благодаря которым становится возможной их самосборка в водных растворах. Отличительной особенностью амфифильных макроциклов является их способность к молекулярному распознаванию. Согласно определению Shinkai,[449] амфифильные макроциклы — это амфифильные молекулы, обладающие участками распознавания молекул по типу «гость – хозяин». Амфифильные макроциклы, благодаря высокой концентрации участков связывания на поверхности их агрегатов, приобретают способность к мультицентровым взаимодействиям с «гостями», что в свою очередь может увеличить чувствительность (селективность) молекулярного распознавания в водных растворах.

Среди амфифильных макроциклов особое место занимают каликс[*n*]арены и их тиааналоги (рис. 78).

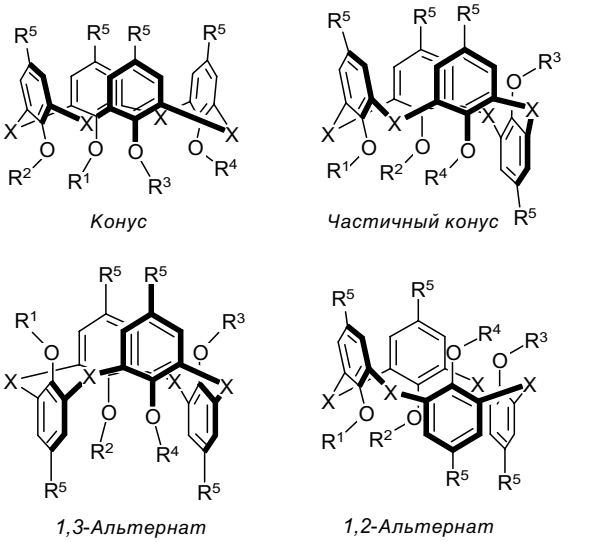
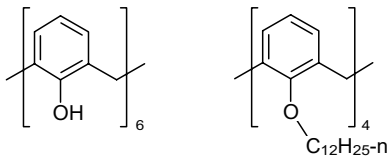


Рис. 78. Структуры каликс[4]аренов и их тиааналогов.

Уникальность каликсаренов заключается в возможности химической модификации их верхнего или нижнего обода, многообразии стереоизомерных форм, возможности закрепления сразу нескольких рецепторных фрагментов для реализации мультицентровых взаимодействий и др. Эти факторы сделали их чрезвычайно удобной макроциклической платформой для построения амфифильных структур, обладающих рецепторными свойствами, что подробно показано в ряде обзоров последних лет.[450 – 455] Даже немодифицированная полярными группами молекула каликс[*n*]арена способна проявлять амфифильные свойства. Так, еще в 1989 г. было установлено,[456] что каликс[6]арен **200** способен образовывать везикулы со средним диаметром 50 – 100 нм и формировать стабильные монослои толщиной 10 Å. Впоследствии было показано, что тетра-*O*-додецилзамещенный каликс[4]арен **201**, не имеющий в структуре ионизированных групп, также способен формировать стабильные монослои на границе вода/воздух, а в растворе образовывать субмикрометровые частицы размером 400 нм.[457]

Тем не менее для улучшения водорастворимости и придания амфифильных свойств в молекулы каликс[*n*]аренов чаще всего вводят полярные ионные и неионные группы,

Структуры 200, 201



200 **201**

конструируя амфифильные макроциклы в стереоизомерных формах *конус* и *1,3-альтернат* (рис. 79). Именно в таких стереоизомерных формах достигается оптимальное пространственное разделение между гидрофильной и липофильной частями молекулы.

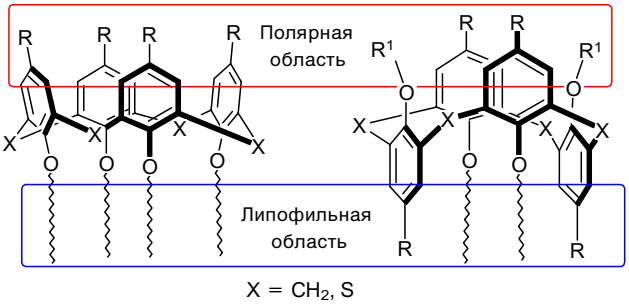


Рис. 79. Строение амфифильных макроциклов в стереоизомерных формах *конус* и *1,3-альтернат*.

В настоящем разделе особое внимание уделено синтетическим подходам к конструированию амфифильных макроциклов на платформе как классических каликс[*n*]аренов, так и их тиааналогов — тиакаликс[*n*]аренов. Обсуждены перспективы модульного подхода «клик»-химии к созданию амфифильных структур на основе (тиа)каликс[*n*]аренов, а также приведены примеры использования коллоидных систем на их основе.

3.1.1. Амфифильные производные каликс[*n*]арена с анионными полярными головными группами

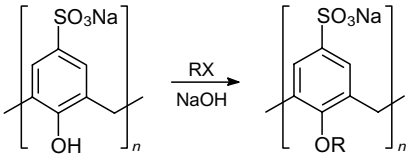
3.1.1.1. Синтез амфифильных сульфонатных каликс[*n*]аренов и их свойства

Впервые каликсарен **202** с поверхностно-активными свойствами был синтезирован группой Shinkai[458] в 1984 г. путем алкилирования *n*-гексасульфонатокаликс[6]арена гексилбромидом в присутствии NaOH (схема 28). В 1986 г. ряд амфифильных сульфонатных каликс[6]аренов дополнили гексаметил- и гексадодецилзамещенными макроциклами **203**, **204**,[449] а спустя два года были получены *n*-бутилзамещенные каликс[4(6,8)]арены **205** – **207** (см. схему 28).[459, 460]

Серия новых производных каликс[*n*]арена **208** – **215**, содержащих пропилсульфонатные группы на нижнем ободе и различные алкильные группы в *пара*-положении ароматического кольца, синтезирована группой Shinkai[460] в 1989 г. Авторы вводили незамещенные по нижнему ободу каликс[*n*]арены в реакции с пропансультоном в присутствии гидрида натрия (схема 29).

Пионерские работы Shinkai и соавт., посвященные сульфонатным каликсаренам, нашли свое продолжение в более поздних трудах других исследователей. Так, группой Рейно[461] был предложен оригинальный метод получения из предшественников **216**, **217** сульфонатного производного

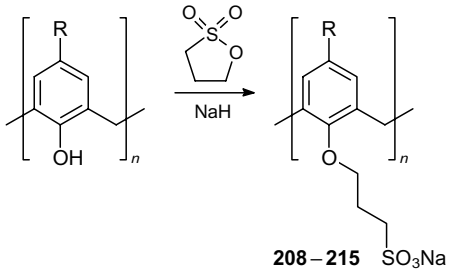
Схема 28



202 – 207

Соединение	*n*	R	Выход, %	Соединение	*n*	R	Выход, %
202	6	n-C_6H_{13}	58	**205**	4	Bu^n	76
203	6	Me	62	**206**	6	Bu^n	20
204	6	n-$C_{12}H_{25}$	96	**207**	8	Bu^n	20

Схема 29

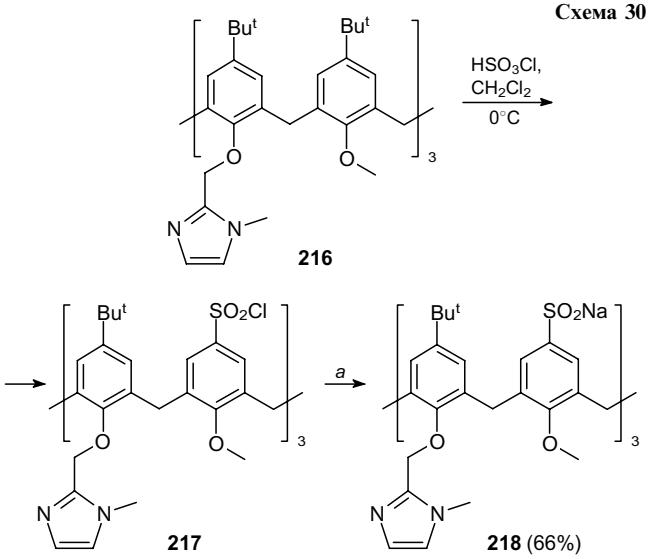


208 – 215

Соединение	*n*	R	Выход, %	Соединение	*n*	R	Выход, %
208	6	Bu^n	75	**212**	6	H	30
209	6	n-C_6H_{13}	86	**213**	8	H	23
210	6	n-$C_{12}H_{25}$	60	**214**	6	Bu^t	75
211	4	H	10	**215**	8	Bu^t	76

каликсарена **218** (схема 30) путем региоселективного *uncо*-хлорсульфонилирования с последующим щелочным гидролизом. Имидазольные фрагменты за счет способности к протонированию дезактивировали электрофильную атаку, в результате реакция протекала селективно по анизольным фрагментам макроцикла.

Схема 30



a — NaOH, DMSO, H_2O, 80°C

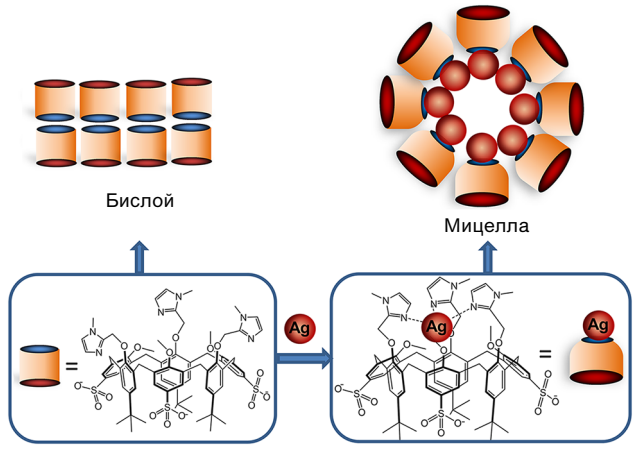
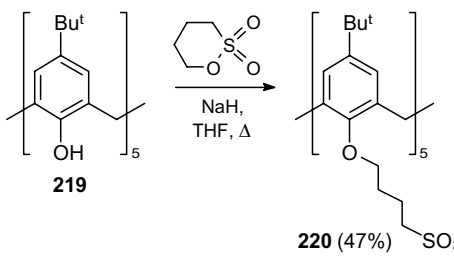


Рис. 80. Агрегация макроцикла **218** в воде в отсутствие и в присутствии ионов серебра(I). Рисунок создан авторами на основании данных работы [462].

При исследовании агрегации макроцикла **218** в воде было установлено, что, несмотря на отсутствие типичной амфифильной архитектуры, он способен образовывать полидисперсные многослойные везикулы с pH-зависимыми размерами (450 нм при pH 8.5 и 50 нм при pH 6.5).[462] Авторы обнаружили, что добавление ионов Ag^I влияет на процесс агрегации, вызывая образование компактных мицелл диаметром 2.5 нм, что связано с изменением параметра упаковки макроцикла за счет комплекс-индуцированного сжатия нижнего обода макроцикла (рис. 80).

Модификация каликс[*n*]аренов пропансультоном получила развитие в работе Puntoriero и соавт.,[463] которые успешно ввели *n-трет*-бутилкаликс[5]арен (**219**) в реакцию с 1,4-бутансультоном в присутствии гидрида натрия и получили водорастворимый сульфонат **220** (схема 31). С использованием диффузионных ЯМР-экспериментов и флуориметрии было продемонстрировано, что макроцикл **220** способен образовывать «супрамолекулярную» амфифильную структуру с хлоридом *н*-додециламмония за счет включения последнего в полость макроцикла, а также формировать мицеллы диаметром 2.6 нм (рис. 81).

Схема 31



Группой Liu [464] путем хлорсульфонилирования каликсарена **221** хлорсульфоновой кислотой с последующей обработкой NaOH в абсолютном этаноле была получена тетранатриевая соль тетрагептилового эфира *n*-сульфонатокаликс[4]арена **222** с хорошим выходом (схема 32).

Макроцикл **222** способен формировать совместные наноагрегаты в водных растворах с антипсихотическим препаратом Хлорпромазином при высокой загрузке последнего (46%) (рис. 82). Более того, благодаря электростатическим взаимодействиям полученные агрегаты успешно взаимодействуют с триметилированным хитозаном, который

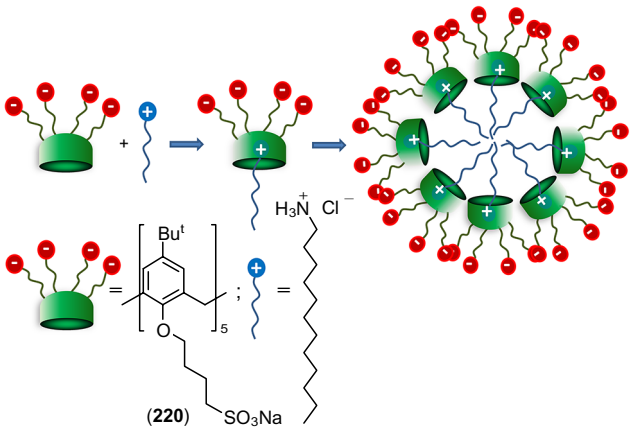
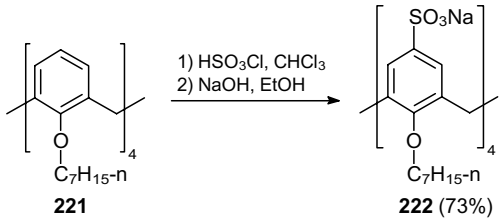


Рис. 81. Схема формирования амфифильной структуры из соединения **220** и хлорида *н*-додециламмония, а также мицелл на их основе. Рисунок создан авторами на основании данных работы [463].

Схема 32



может осуществлять активный транспорт наночастиц через гематоэнцефалический барьер с помощью абсорбционно-опосредованного трансцитоза.

Той же исследовательской группой [465] из тетра-*O*-бутил-замещенного сульфонатного каликс[4]арена **205** и цвиттерионного фосфолипида дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) были получены функциональные липосомы для визуализации живых клеток и адресной доставки лекарственных препаратов (рис. 83). За счет электростатических взаимодействий липосома была функционализирована агентом для целевой доставки — биотинилированной солью пириди-

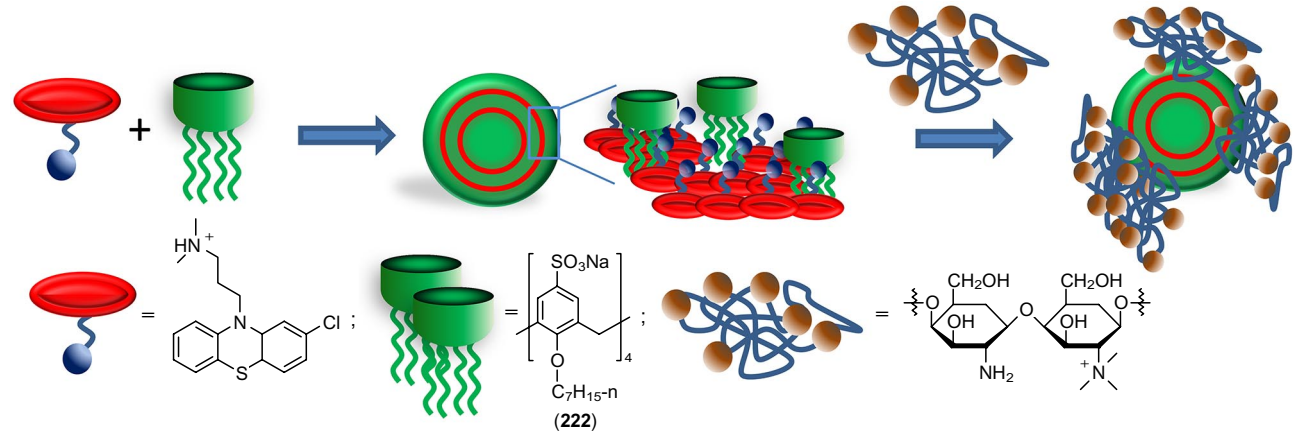


Рис. 82. Схема формирования агрегатов на основе каликсарена **222**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [464].

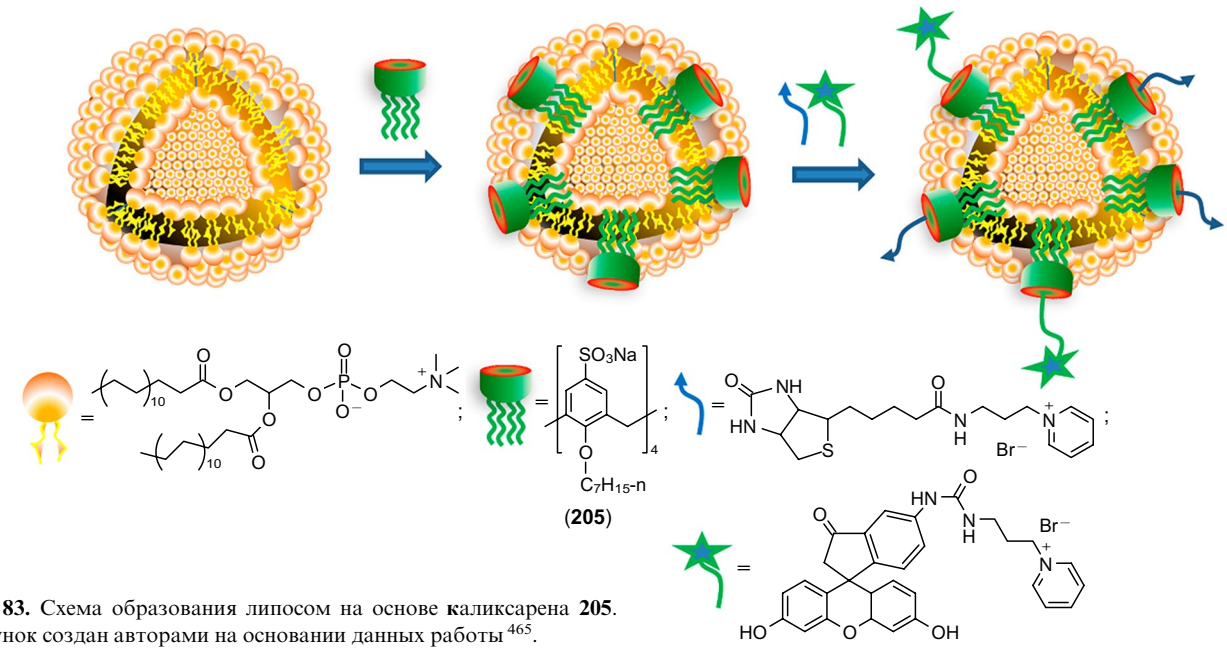
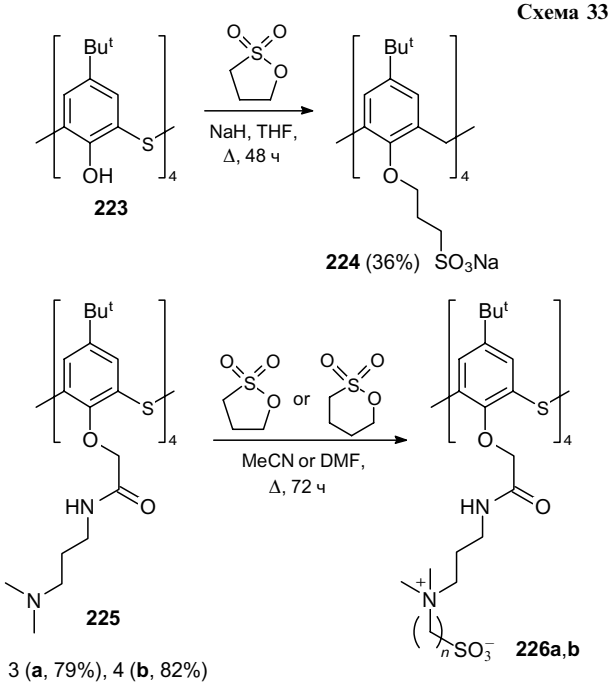


Рис. 83. Схема образования липосом на основе **к**аликсарена **205**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [465].

ния — и флуоресцентной меткой — флуоресцеинсодержащей солью пиридиния. Полученные липосомы были интернализованы в раковые клетки линии MCF-7 посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, тем самым продемонстрированы их большие перспективы для терапевтических и диагностических применений.

Коллективом под руководством проф. И.И.Стойкова [466] подход Shinkai по модификации каликс[*n*]аренов пропансультоном был успешно применен для функционализации *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена (**223**). Пропансульфонат **224** (схема 33) оказался способен образовывать коллоидно-устойчивые фрактальные гибридные нанодендриты размером 95 нм с ионами серебра.

Схема 33



n = 3 (**a**, 79%), 4 (**b**, 82%)

Впоследствии взаимодействием 1,3-пропансультона или 1,4-бутансультона с тиакаликс[4]ареном **225**, содержащим третичные аминогруппы, та же исследовательская группа [467] получила сульфобетаины **226a**,**b** (см. схему 33) с высокими выходами. Эти макроциклы также могут формировать субмикрометровые устойчивые агрегаты с ионами серебра.

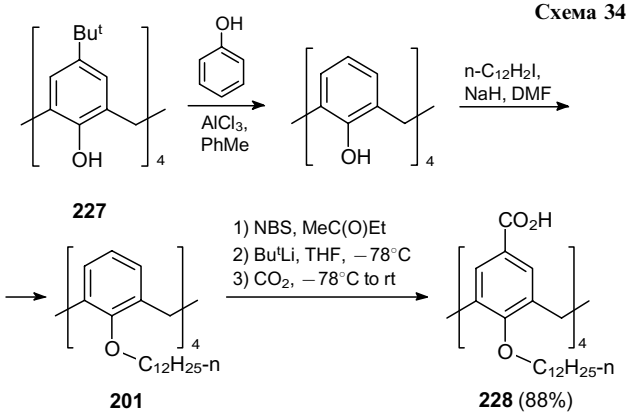
3.1.1.2. Синтез амфифильных карбоксилатных каликс[*n*]аренов и их свойства

Мейером и соавт.[468] путем последовательного снятия *трет*-бутильных групп в *n-трет*-бутилкаликс[4]арене **227**, алкилирования додецилиодидом, бромирования с последующим замещением атома брома на литий и прямым карбоксилированием был получен тетра(карбокси)содержащий каликсарен **228** (схема 34). С использованием методов динамического и статического светорассеяния и криоэлектронной микроскопии было показано, что макроцикл **228** образует везикулы в водных растворах, а также формирует устойчивые бислои на разделе фаз вода/воздух.

Группой Shahgaldian [469] обнаружено, что пленки Ленгмюра, полученные из макроцикла **228**, способны взаимодействовать с такими препаратами, как салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота и ацетаминофен.

В статье [470] использовали хинон-метидный подход, ранее разработанный Gutsche,[471] замещая триметиламмониевую

Схема 34

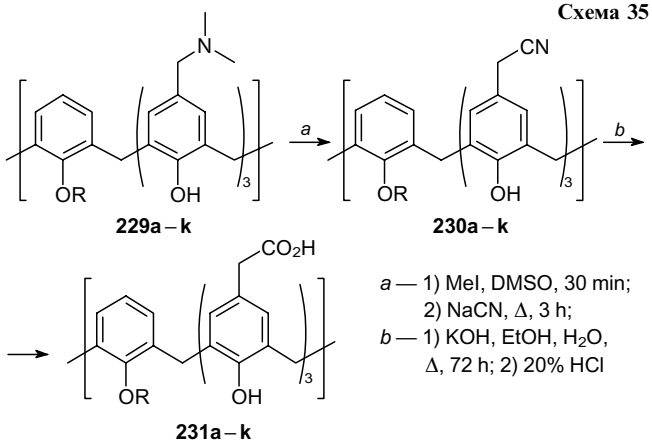


NBS — *N*-бромсукцинимид, rt — комнатная температура

группу в каликс[4]аренах **229a** – **k** цианидом натрия с последующим гидролизом промежуточных трицианопроизводных **230a** – **k**. В результате с высокими выходами была синтезирована серия три(карбоксиметил)содержащих каликс[4]аренов **231a** – **k** (схема 35).

Было показано, что макроциклы **231a** – **k** формируют мицеллы в водных растворах при pH > 6, когда значительная часть карбоксильных групп ионизирована, а значения критической концентрации агрегации (ККА) понижаются с увеличением длины гидрофобного алкильного заместителя в макроцикле.

Схема 35



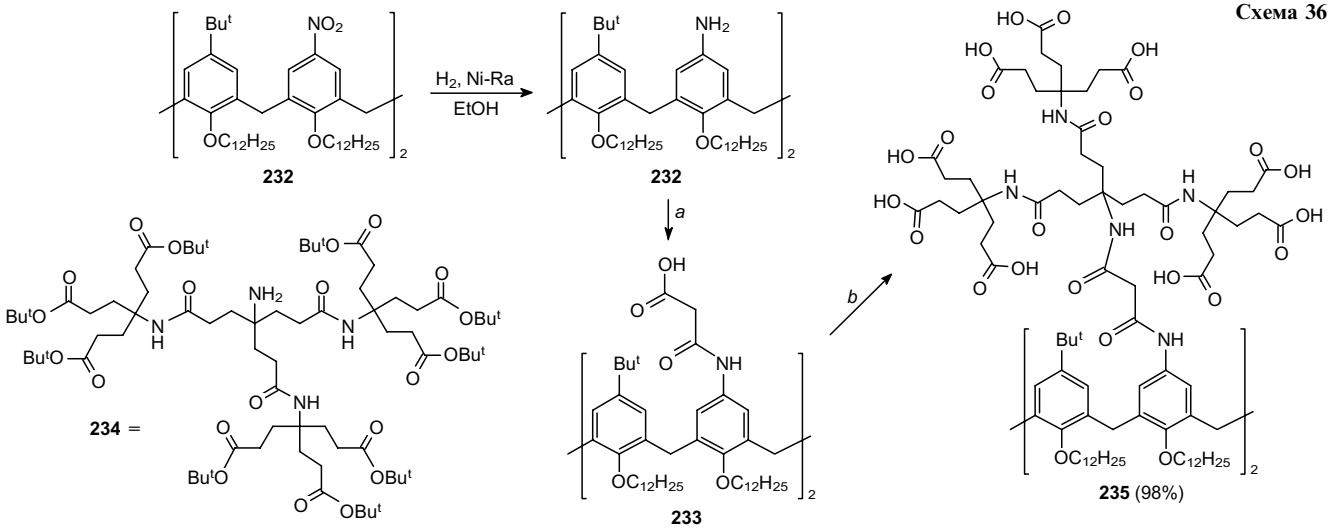
a — 1) MeI, DMSO, 30 min; 2) NaCN, Δ, 3 h;
b — 1) KOH, EtOH, H_2O, Δ, 72 h; 2) 20% HCl

R = Me (**a**, 70%), Et (**b**, 73%), Pr^n (**c**, 78%), Bu^n (**d**, 75%), n-C_5H_{11} (**e**, 72%), n-C_6H_{13} (**f**, 79%), n-C_7H_{15} (**g**, 78%), n-C_8H_{17} (**h**, 80%), n-C_9H_{19} (**i**, 79%), n-$C_{10}H_{21}$ (**j**, 82%), n-$C_{11}H_{23}$ (**k**, 85%)

Hirsch и соавт.[472] путем восстановления динитрокаликс[4]арена **232**, содержащего четыре додецильных заместителя на нижнем ободе, с последующими реакцией с метилмалонилхлоридом, гидролизом образующегося эфира **233** и карбодиимидной сшивкой промежуточной дикислоты с аминосодержащим дендримером **234** получили амфифильный дендро-каликс[4]арен **235**, в котором в полярной части молекулы присутствовали 18 карбоксильных групп (схема 36).

С использованием крио-ПЭМ и трехмерной реконструкции было установлено, что дендро-каликс[4]арен **235** образует мицеллы размером 7.5 нм, состоящие из семи молекул макроцикла. Впоследствии той же исследовательской группой, с применением схожей синтетической стратегии, был

Схема 36



a — 1) $ClC(O)CH_2CO_2Me$, THF, 5 h; 2) NaOH, THF, H_2O; 3) HCl; *b* — 1) **234**, DCC, HOBT, DMF, 48 h; 2) CF_3CO_2H, PhMe, 24 h;
$C_{12}H_{25}$ — *н*-додецил; Ni-Ra — никель Ренея, DCC – дициклогексилкарбодиимид, HOBT — 1-гидроксибензотриазол

получен макроцикл, содержащий вместо малонатного спейсера терефталевый. Такое производное обладает собственной флуоресценцией и способно при pH 7 формировать мицеллы, которые включают 12 молекул макроцикла.[473]

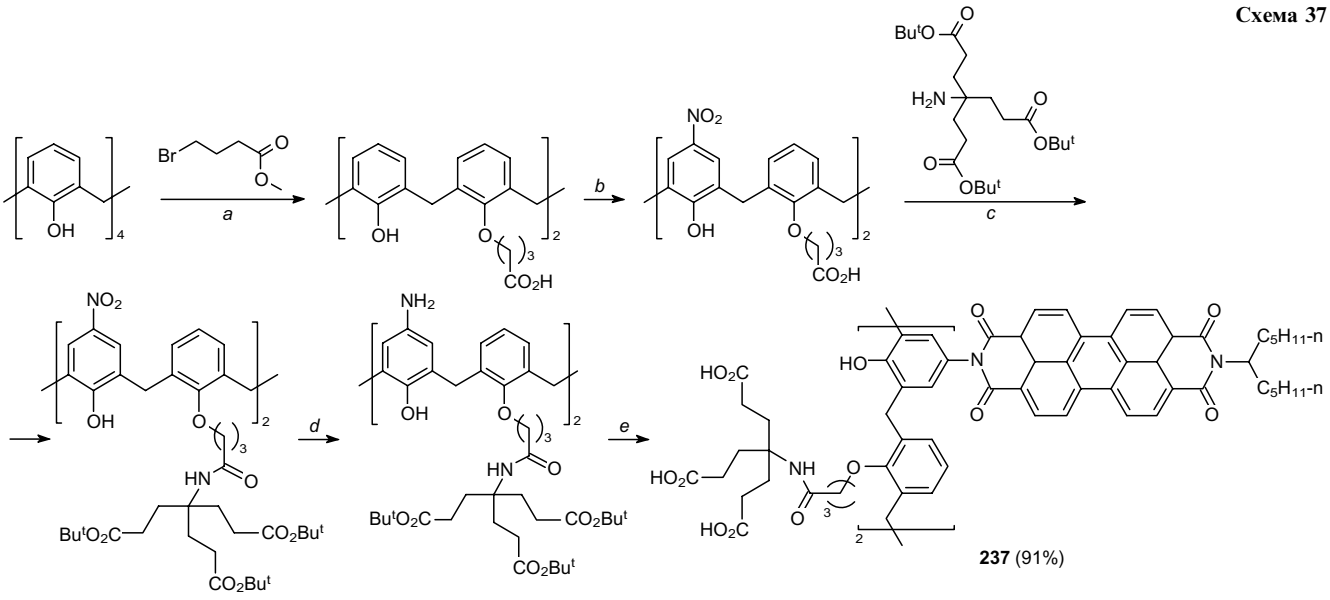
В следующей работе[474] авторы использовали принципиально иной подход для конструирования амфифильных макроциклов, вводя в нижний обод макроцикла карбоксильные группы, а в верхний обод — фрагменты перилена **236**, склонные к интенсивному π – π-стекингу (схема 37).

В смеси тетрагидофуран – вода макроцикл **237** склонен образовывать нанопровода диаметром 6.5 – 8.4 нм и длиной несколько сотен нанометров. С использованием методов молекулярной динамики показано, что это соединение может изменять свою конформацию с тетраэдрической (периленовые фрагменты удалены друг от друга) на закрытую (два периленовых фрагмента приближаются друг к другу за счет π – π-стекинга).

Удобный и простой метод синтеза ациламинопроизводных каликс[4]арена **238a** – **c** и **239** из доступных каликсареналаминов **240a** – **c** использовали Song и соавт.[475] При взаимодействии с янтарным или глутаровым ангидридом при комнатной температуре соответствующие продукты образуются с высокими выходами уже через 2 ч (схема 38).

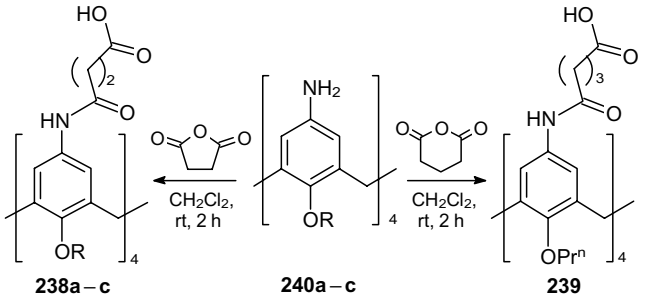
Обнаружено, что в водных растворах макроциклы **238a** – **c** и **239** с течением времени способны изменять морфологию: первоначально формирующиеся наносферы перестраиваются в нановолокна, которые вызывают гелеобразование раствора. Такой гидрогель авторы работы[475] использовали как темплат для синтеза силикатных нанотрубок.

Схема 37



a — 1) K_2CO_3, MeCN, Δ, 12 h; 2) KOH, Me_2CO, rt, 4 days; 3) HCl;
b — 65% HNO_3, 100% AcOH, CH_2Cl_2, 0°C, 15 min; *c* — DMT-MM, THF, rt, 4 h;
d — $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, Pd/C, EtOH, Δ, 12 h; *e* — 1) **236**, $Zn(OAc)_2$, quinoline, 120°C, 2 h;
2) HCO_2H, $CHCl_3$; DMT-MM — хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния

Схема 38



238a – c **240a – c** **239**

R = Pr^n (**a**, 93%), Bu^n (**b**, 90%), n-C_5H_{11} (**c**, 89%)

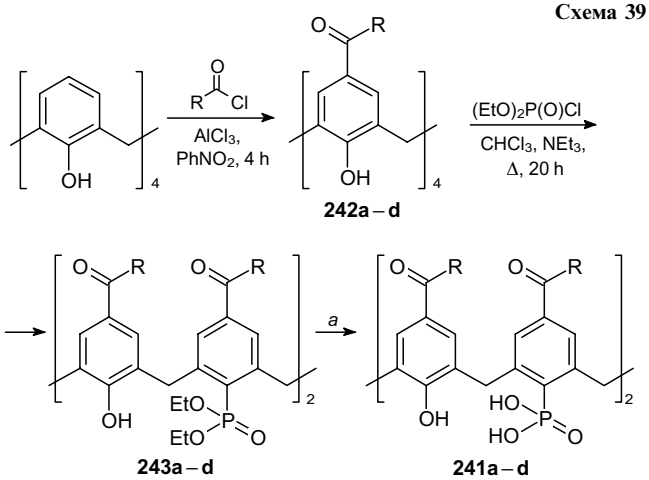
3.1.1.3. Синтез амфифильных фосфорсодержащих каликс[*n*]аренов и их свойства

Одними из первых примеров фосфорилированных каликс[4]-аренов стали *n*-фосфонилметилкаликс[4]арены, полученные Ungaro и соавт.[476] классической реакцией Арбузова из *n*-хлорметилкаликс[4]аренов и триалкилфосфитов. Однако амфифильные структуры **241a – d**, содержащие длинноцепочечные алкильные заместители, впервые были синтезированы группой Кальченко.[477] В исходный каликс[4]арен авторы вводили длинноцепочечные ацильные фрагменты, затем обрабатывали интермедиаты **242a – d** диэтилхлорфосфатом в присутствии триэтиламина (схема 39). Диэтоксифосфорильные группы были успешно превращены во фрагменты фосфорной кислоты обработкой соединений **243a – d** триметилсилилбромидом с последующим кипячением в метаноле.

Установлено, что дигидроксифосфорилоксисодержащие макроциклы **241a – d** формируют стабильные пленки Ленгмюра, а с удлинением ацильного фрагмента наблюдалось увеличение давления коллапса монослоя в указанном ряду соединений.

Путем фосфорилирования верхнего обода *n*-тетрабромзамещенных каликс[4]аренов **244a**,**b** триизопропилфосфитом в присутствии $NiBr_2$ (схема 40) с последующей обработкой интермедиатов **245a**,**b** триметилсилилбромидом и метанолом были получены дигидроксифосфорилоксисодержащие макроциклы **246a**,**b**.[478]

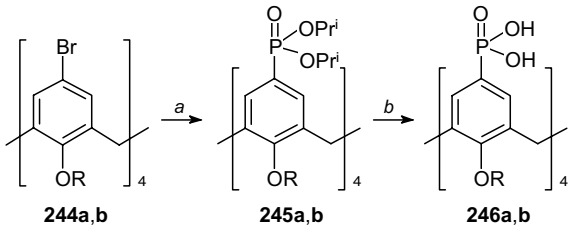
Схема 39



242a – d **243a – d** **241a – d**

a — 1) Me_3SiBr, $CHCl_3$, rt, 48 h; 2) MeOH, Δ 24 h;
R = Bu^n (**a**), n-C_6H_{13} (**b**, 90%), n-C_8H_{17} (**c**, 89%), n-$C_{10}H_{21}$ (**d**, 90%)

Схема 40



244a,**b** **245a**,**b** **246a**,**b**

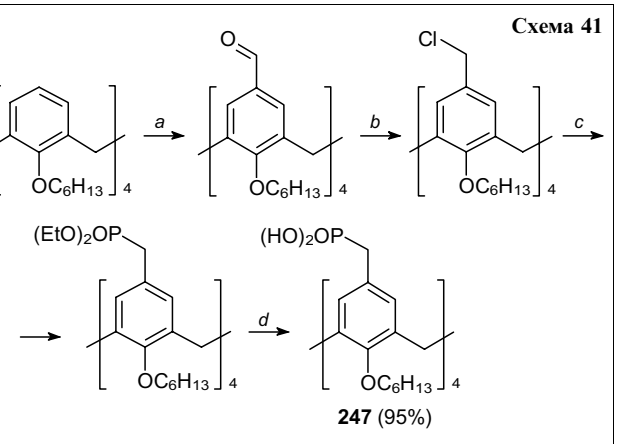
a — $P(OPr^i)_3$, $NiBr_2$, PhCN, 170°C, 1 h;
b — 1) Me_3SiBr, $CHCl_3$, rt, 30 h; 2) MeOH, 50°C, 2 h;
R = n-$C_{10}H_{21}$ (**a**, 95%), n-$C_{12}H_{25}$ (**b**, 92%)

Методами динамического светорассеяния и атомно-силовой микроскопии было показано, что макроциклы **244a**,**b** образуют субмикрометровые агрегаты размером 130 – 170 нм с низкими значениями индекса полидисперсности.

Авторы статьи[479] существенно расширили круг дигидроксифосфорилоксисодержащих макроциклов. Они получили производные с гексильными, октильными и тетрадецильными заместителями на нижнем ободе макроцикла, используя вместо триизопропилфосфита триэтилфосфит. При изучении токсичности полученной серии дигидроксифосфорилоксисодержащих макроциклов на клеточной линии PC12 установлено, что наименьшая токсичность достигается в случае каликсарена, не имеющего алкильных групп на нижнем ободе. Кроме того, было показано, что макроцикл с октильными заместителями может образовывать мицеллы диаметром 4 – 5 нм, стабильные в широком диапазоне pH и способные включать в полость куркумин в качестве модельного антиоксиданта, причем токсичность мицелл значительно снижается по сравнению с мономерной формой того же макроцикла. Впоследствии этой же исследовательской группой[480] на примере окислительного стресса клеток PC12 под воздействием H_2O_2, менадиона и глутамата было обнаружено, что дигидроксифосфорилоксисодержащие каликс[4]арены сами по себе обладают мощным антиоксидантным действием, что является большим достоинством с точки зрения создания безопасных средств доставки лекарств.

Используя модифицированную методику Ungaro, группа ученых[481] получила метилфосфоновое производное калик-

Схема 41



247 (95%)

a — hexamethylenetetramine, CF_3CO_2H, Δ, 96 h;
b — 1) $NaBH_4$, THF, rt, 18 h; 2) $SOCl_2$, rt, 18 h;
c — $P(OEt)_3$, Δ, 16 h; *d* — Me_3SiBr, MeCN, Δ, 15 h;
C_6H_{13} — *н*-гексил

с[4]арена **247** (схема 41). Методами динамического рассеяния света и ПЭМ было установлено, что макроцикл **247** формирует везикулы диаметром ~100 нм. С помощью комплекса физических методов, включающего спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию, показано, что это соединение образует комплекс включения с Карбоплатином, открывая перспективы для адресной доставки этого лекарства к раковым клеткам.

На основе ассоциатов макроцикла **247** с противораковыми средствами Паклитакселем и Карбоплатином была создана эффективная нанокомпозиция,[482] способная ингибировать инвазию и миграцию клеток HT-29 сильнее, чем эти свободные препараты по отдельности, а также ингибировать рост опухолей HT-29 у мышей.

3.1.2. Амфифильные производные каликс[*n*]арена с катионными полярными головными группами

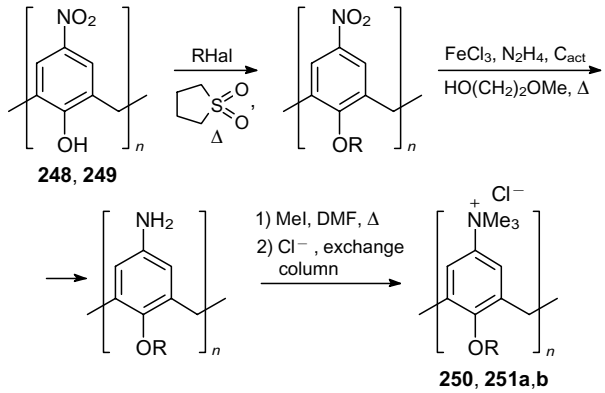
3.1.2.1. Синтез амфифильных амино(аммонио)содержащих каликс[*n*]аренов и их свойства

В пионерской работе Shinkai [460] были описаны амфифильные каликсарены с катионными головными группами (схема 42). Для их получения в нитрозамещенные каликс[4]- (**248**) и каликс[6]арены (**249**) вводили алкильные группы реакциями с алкилгалогенидами в сульфолане при кипячении, а далее соответствующие *O*-алкилированные нитрокаликсарены восстанавливали гидразингидратом в присутствии хлорида железа(III) и активированного угля. Алкилирование метилиодидом с последующим пропусканием продуктов через анионообменную смолу в Cl^--форме приводило к хлоридам **250** и **251a**,**b** с выходами 29, 45 и 76% соответственно. Показано, что только каликсарен **251b** с длинноцепочечными октильными заместителями образует мицеллы в водных растворах.

Shinkai и соавт.[483] была также получена серия макроциклов **252** – **255** с катионными группами в стереоизомерных формах *конус* и *1,3-альтернат* путем реакции хлорметильного производного каликс[4]арена с триэтиламином и *N*,*N*-диметиламинобутанолом (схема 43).

Авторами было продемонстрировано, что стереоизомерная форма влияет на форму и тип агрегатов, образуемых амфифильными соединениями. Форма амфифила зависит от критического параметра упаковки (N_s), который представляет собой отношение объемов, занимаемых гидрофобной и гидрофильной частями молекулы. Значение N_s определяет форму агрегатов: для сферических мицелл $N_s < 1/3$, для стержнеобразных мицелл — $1/3 < N_s < 1/2$, а бислойные структуры образуются при $1/2 < N_s < 1$.

Схема 42



n = 4 (**248**, **250**), 6 (**249**, **251**); R = Me (**250**, **251a**), n-C_8H_{17} (**251b**); C_{act} — активированный уголь

Схема 43

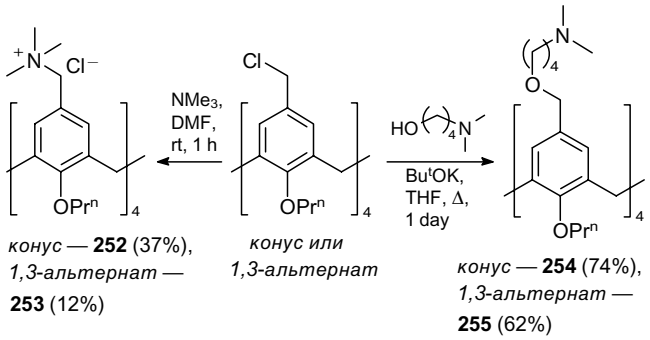
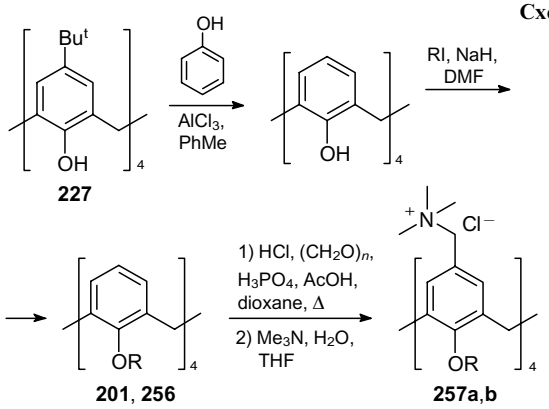


Схема 44



R = n-C_8H_{17} (**256**; **257a**, 74%), n-$C_{12}H_{25}$ (**201**, **257b**, 67%)

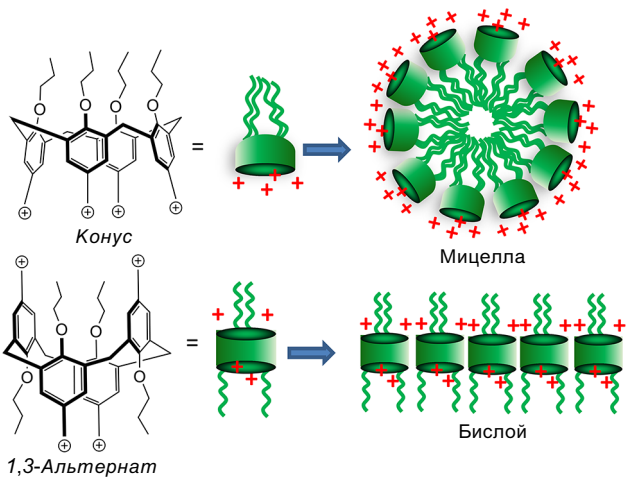


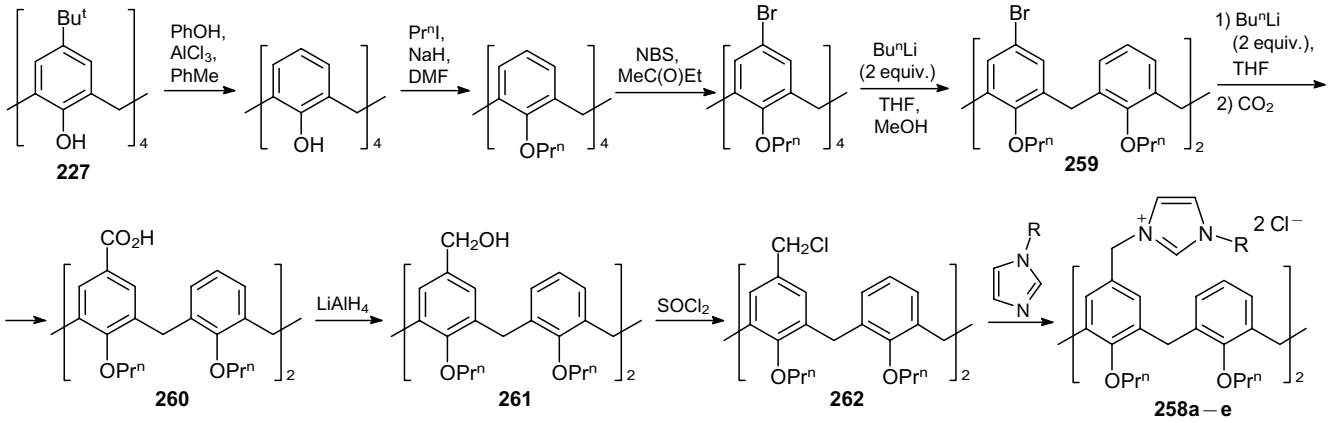
Рис. 84. Зависимость формы и типа агрегатов от стереоизомерных форм образующих их амфифильных макроциклов.

Как показано на рис. 84, каликсарены в стереоизомерной форме *конус* предпочтительно формируют мицеллы, а в конформации *1,3-альтернат* — бислойные структуры, в том числе везикулы.

Meier и соавт.,[468] помимо тетракарбоксикаликс[4]арена **228**, путем хлорметилирования тетра(октилокси)- (**256**) и тетра(додецилокси)содержащих каликс[4]аренов (**201**) с последующей обработкой триметиламином получили аммониевые каликсарены **257a**,**b** (схема 44).

Установлено, что макроциклы **257a**,**b** образуют мицеллы диаметром 5 нм в отличие от карбоксилатного аналога **228**, который формирует везикулы. Авторы объяснили это нали-

Схема 45



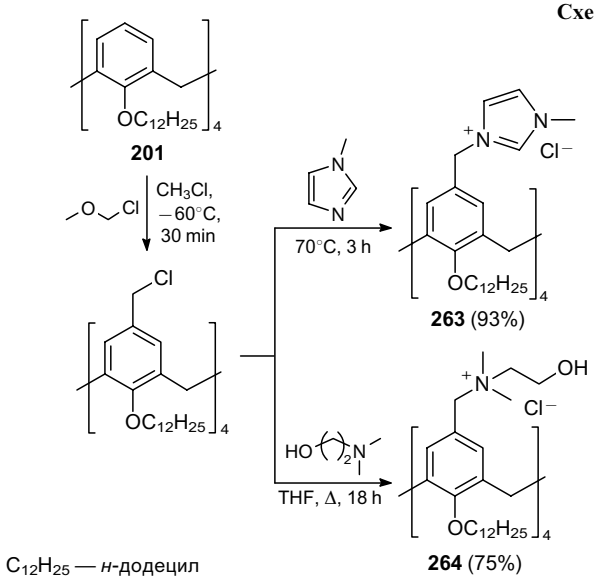
R = Me (**a**, 96%), Pr^i (**b**, 98%), 2,4,6-Me$_3$C$_6$H$_2$ (**c**, 91%), 2,6-Pr$^i_2$C$_6$H$_3$ (**d**, 91%), cyclo-C$_6$H$_{11}$ (**e**, 96%)

чием межмолекулярной водородной связи между карбоксильными группами в последнем и ее отсутствием либо наличием электростатического отталкивания между аммониевыми фрагментами в макроциклах **257a**,**b**, что изменяет упаковку и приводит к образованию мицелл.

Группой Schatz[484] была получена серия имидазолиевых макроциклов **258a – e** с высокими выходами (схема 45). В качестве исходного соединения использовали производное **227**, а многостадийное превращение протекало через формирование функционализированных каликсаренов **259 – 262**. Продукты **258** способны давать стабильные N-гетероциклические карбеновые комплексы с палладием, активные в реакции сочетания Сузуки, а также выступать в роли рецепторов на такие анионы, как сульфаты, фосфаты, хлориды и бромиды.[485]

Кальченко и соавт.[486] синтезировали макроциклы **263** и **264**, содержащие катионные группы на верхнем ободе и додецильные фрагменты на нижнем (схема 46). Согласно данным методов динамического рассеяния света (ДРС), атомно-силовой микроскопии и электрофореза в полиакриламидном геле, полученные макроциклы способны формировать мицеллы диаметром 3 – 6 нм в водных растворах, а также эффективно конденсировать модельную ДНК тимуса

Схема 46



C$_{12}$H$_{25}$ — *н*-додецил

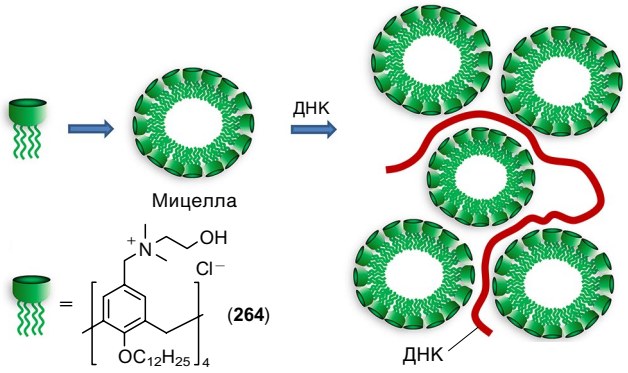


Рис. 85. Формирование мицелл каликсареном **264** и их конденсация с модельной ДНК в наночастицы. Рисунок создан авторами на основании данных работы[486].

теленка в наночастицы со средними диаметрами 55 и 65 нм соответственно для **263** и **264** (рис. 85).

Группой под руководством Liu[487] путем алкилирования тетра(хлорметил)производного каликсарена триметиламином был получен макроцикл **265**. Комплекс этого макроцикла с аденозинтрифосфатом (АТФ) (рис. 86) оказался весьма перспективной системой для адресной доставки лекарственных препаратов. При взаимодействии соединения **265** с АТФ происходило существенное снижение его критической концентрации мицеллообразования (ККМ) за счет компенсации положительного заряда головных групп макроцикла отрицательно заряженной АТФ. При воздействии на такую систему фосфатазы формировался аденозиндифосфат (АДФ), компенсация поверхностного заряда снижалась и, как следствие, агрегаты разрушались.

Стойков и соавт.[488] синтезировали тиакаликсарены **266a – e** в конфигурации *конус* (схема 47). Из исходного *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена (**267**) сначала получали тетраамидоаминное производное **268**, которое кватернизовали различными алкилирующими агентами в ацетонитриле. Последующая замена противоиона на нитрат путем взаимодействия интермедиатов с AgNO$_3$ приводила к целевым продуктам **266**.

Такие амфифильные производные эффективно взаимодействуют с нитратом серебра, а макроциклы **266a**,**e** образуют комплексы с флуоресцеином в соотношении 1 : 1. С помощью методов ДРС и спектрофотометрии было обна-

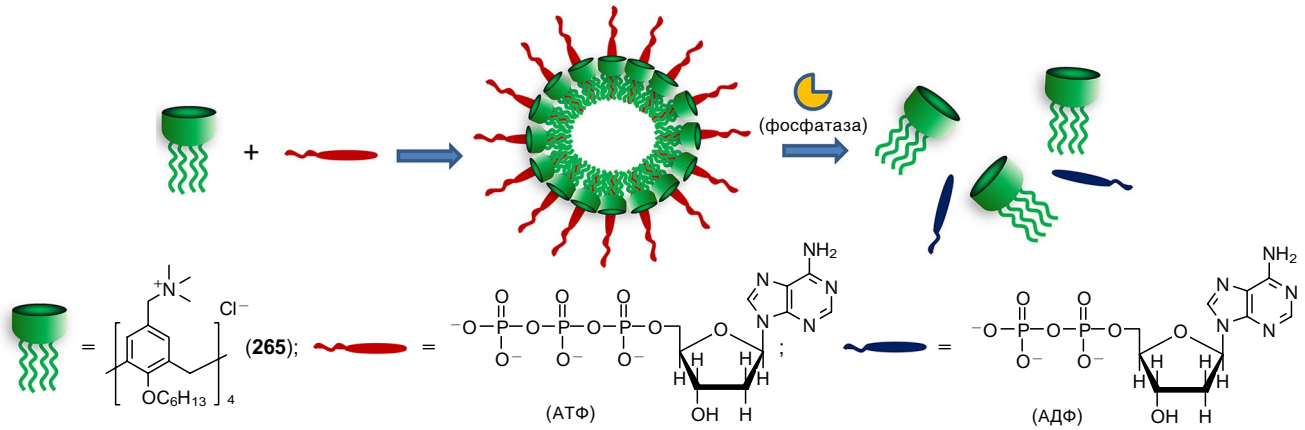
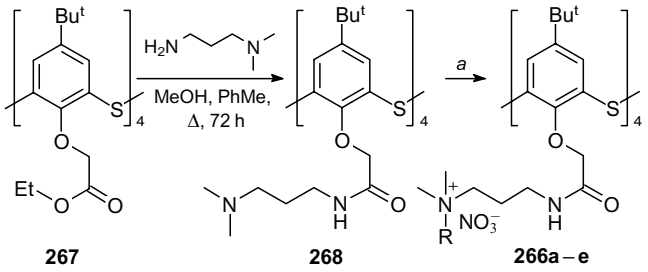


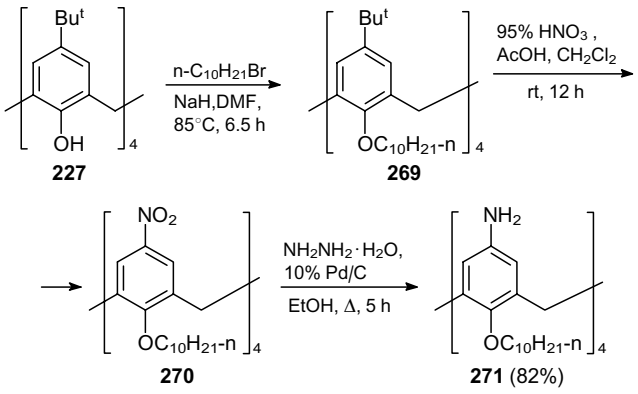
Рис. 86. Агрегация каликсарена **265** с АТФ и разрушение агрегатов под действием фосфатазы. Рисунок создан авторами на основании данных работы [487].

Схема 47



a — 1) RX, MeCN, Δ, 72 h; 2) $AgNO_3$, MeCN, rt, 27 h;
R = Me (**a**, 95%), Et (**b**, 98%), CH_2CO_2Et (**c**, 94%), Bn (**d**, 90%), $(CH_2)_2Pht$ (**e**, 96%); Pht — фталимидо

Схема 48



ружено, что комплексы макроциклов **266a**,**e** с флуоресцеином взаимодействуют с БСА с образованием структуры размером 6 – 8 нм.

Используя аналогичный подход, эта исследовательская группа [489] ввела в молекулу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена хиральные фрагменты L-триптофана и получила макроциклы как в конфигурации *конус*, так и в конфигурации *1,3-альтернат*. Методами микроскопии и ДРС было показано, что данные макроциклы образуют агрегаты размерами 86 – 134 нм. Кроме того, авторы установили, что эти агрегаты обладают хиральностью и собственной флуоресценцией, зависящей от полярности растворителя.

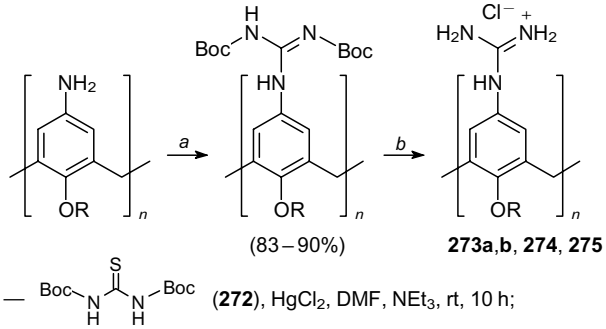
Недавно группа Ma [490] с использованием традиционного в химии каликсаренов подхода — *uпсо*-нитрования каликсарена **269** с последующим восстановлением тетранитропроизводного **270** — синтезировала тетрааминокаликс[4]арен **271** (схема 48).

Авторы нанесли макроцикл **271** на поверхность капиллярной хроматографической колонки и получили превосходные характеристики разделения как ароматических аминов, так и традиционных алифатических аналитов с различной полярностью. Такая колонка продемонстрировала хорошую воспроизводимость результатов и термостабильность вплоть до 240°C.

3.1.2.2. Синтез амфифильных гуанидинийсодержащих каликс[*n*]аренов и их свойства

Гуанидинийсодержащие каликс[*n*]арены представляют особый интерес, поскольку данная функциональная группа может быть эффективной при связывании «гостей» анионной природы (карбоксилатов, фосфатов, сульфатов, нитратов и т.д.) и особенно актуальна при связывании ДНК. Синтез и систематические исследования свойств амфифильных гуанидинийсодержащих каликс[*n*]аренов были проведены коллективом под руководством Ungaro.[491] Так, реакция соответствующих *n*-аминокаликс[*n*]аренов с *N*,*N*-ди(*трет*-бутоксикарбонил)тиомочевиной (**272**) в присутствии каталитических количеств $HgCl_2$ и последующее снятие Boc-защиты (Boc — *трет*-бутоксикарбонил) соляной кислотой приводит к макроциклам **273** – **275** с высокими выходами (схема 49).

Схема 49



a — (**272**), $HgCl_2$, DMF, NEt_3, rt, 10 h;

b — HCl, dioxane, rt, 24 h; *n* = 4: R = Pr^n (**273a**), n-C_8H_{17} (**273b**); R = Me: *n* = 6 (**274**), 8 (**275**)

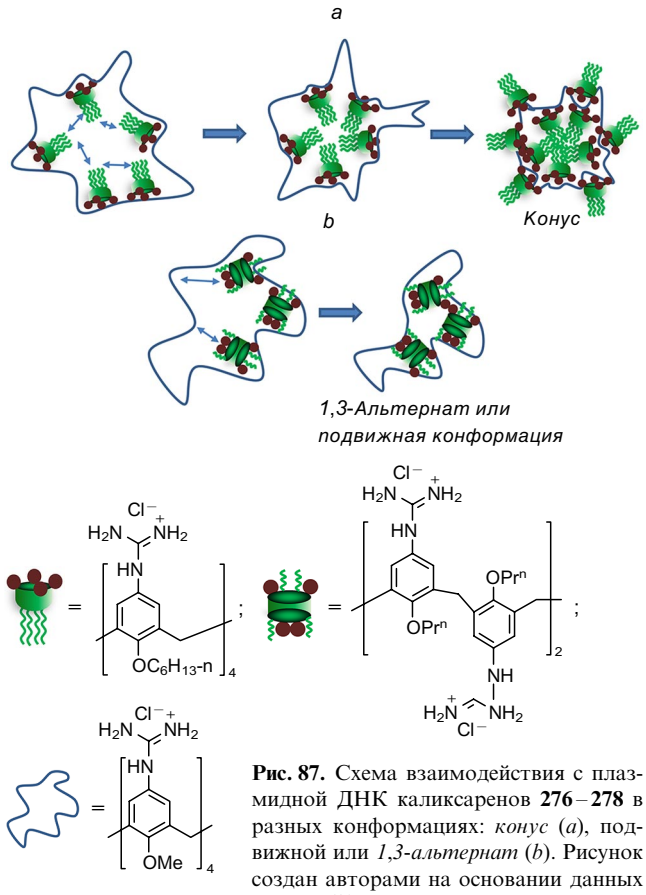
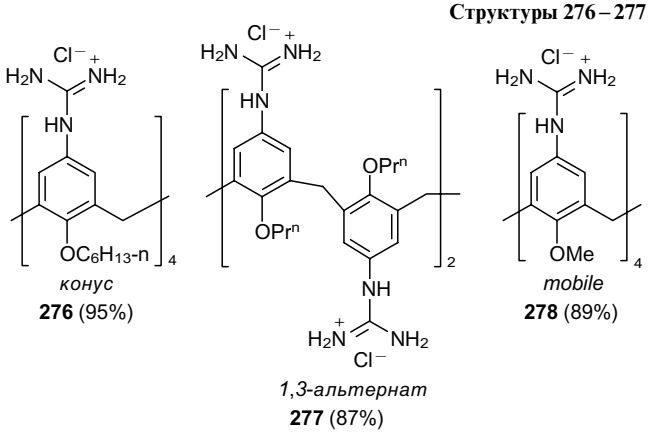


Рис. 87. Схема взаимодействия с плазмидной ДНК каликсаренов **276** – **278** в разных конформациях: *конус* (*a*), подвижной или *1,3-альтернат* (*b*). Рисунок создан авторами на основании данных работы [492].

Обнаружено, что все полученные макроциклы обладают низкой цитотоксичнотью и связываются с плазмидной ДНК, а липофильный макроцикл **273b** образует агрегаты в воде. В продолжение этих исследований с использованием аналогичной синтетической схемы была получена серия каликс[4]-аренов в конформациях *конус* (**276**) и *1,3-альтернат* (**277**), а также конформационно-подвижный макроцикл **278**.[492]

Авторы детально изучили взаимодействие каликсаренов с плазмидной ДНК и показали (рис. 87), что липофильные макроциклы **273b** и **276** конденсируют ДНК, образуя плотное ядро, и способствуют трансфекции внутрь клетки, в то время как конформационно-подвижные макроциклы с метильными заместителями на нижнем ободе образуют объемные, напоминающие медузу структуры, не конденсируя ДНК и не способствуя трансфекции. Макроцикл **277** в конфигурации

Структуры 276 – 277



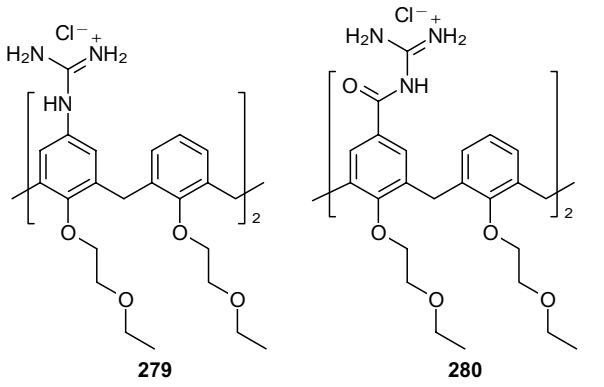
1,3-альтернат занимает промежуточное положение, конденсируя ДНК в более компактные структуры, но, поскольку это происходит только за счет электростатических взаимодействий, он также не способствует трансфекции.

Далее исследователи установили, что макроцикл **273b**, будучи встроенным в фосфолипидную мембрану, проявляет ионофорную активность и позволяет селективно осуществлять транспорт хлорид-ионов благодаря связыванию с гуанидиниевыми фрагментами.[493]

Той же исследовательской группой [494] было показано, что макроцикл **279**, содержащий два гуанидиниевых фрагмента на верхнем ободе и четыре этоксиэтоксильных группы на нижнем, может выступать в роли синтетической фосфодиэстеразы, эффективно гидролизуя 2-гидроксипропил-*n*-нитрофенилфосфат в качестве модели РНК. Кроме того, недавно [495] был получен макроцикл **280**, содержащий карбонильный спейсер между макроциклической платформой и гуанидиниевыми группами, благодаря которому увеличилась подвижность гуанидиниевых групп и, как следствие, повысилась эффективность катализа гидролиза фосфодиэфирных связей.

Группа Guo,[496] используя синтетический путь, аналогичный примененному Ungaro, получила каликс[5]арен **281**, содержащий пять гуанидиниевых фрагментов на верхнем ободе и изопентилоксильные группы на нижнем ободе.

Структуры 279, 280



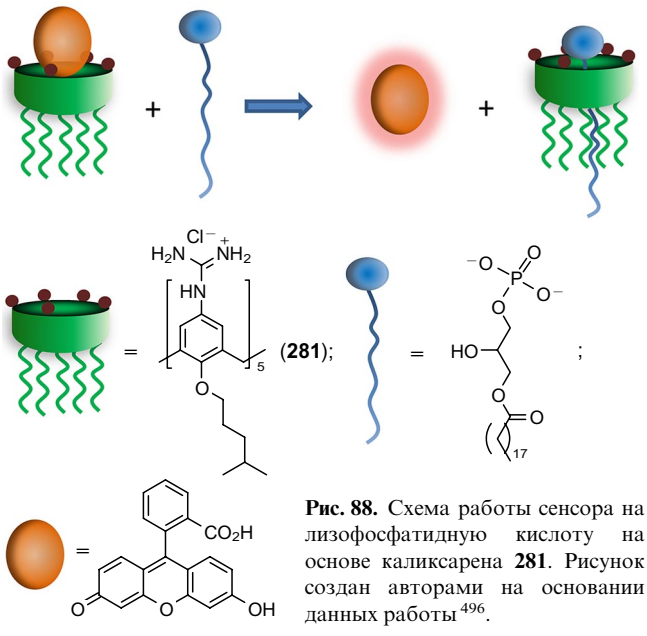


Рис. 88. Схема работы сенсора на лизофосфатидную кислоту на основе каликсарена **281**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [496].

Такой макроцикл с успехом применили при конструировании ультрачувствительного флуоресцентного сенсора на лизофосфатидную кислоту (рис. 88) — биомаркер для ранней диагностики рака яичников и других гинекологических злокачественных новообразований, работающего по принципу вытеснения флуорофора (флуоресцеина) из комплекса с каликсареном. Уникальность этой системы заключается в том, что в качестве сырья можно использовать необработанную сыворотку крови.

3.1.3. Модульный метод «клик»-химии в синтее амфифильных производных каликс[*n*]аренов

В 2001 г. Sharpless и соавт.[497] ввели термин «клик»-химия. Согласно предложенной ими классификации, «клик»-реакции должны соответствовать следующим критериям: быть стереоспецифичными, универсальными, атом-экономными, давать продукты с высокими выходами, протекать в мягких условиях с образованием только безопасных побочных продуктов. Наибольшее распространение среди «клик»-реакций получило азид-алкиновое циклоприсоединение, катализируемое солями меди (CuAAC) и приводящее к 1,4-дизамещенным триазолам в исключительно мягких условиях и с высокими выходами. Однако впоследствии некоторыми исследовательскими группами (см., например, работу [498]) было показано, что для катализа могут успешно использоваться соли либо металлокомплексы на основе рутения, золота, серебра, иридия, никеля, цинка или лантана. При этом в зависимости от природы металла образуются как 1,4-, так и 1,5-дизамещенные триазолы. Ключевым преимуществом CuAAC-реакции является исключительная толерантность к наличию функциональных групп, что позволяет вводить напрямую даже ионизированные фрагменты без использования защитных групп. С помощью таких реакций можно синтезировать библиотеки разнообразных соединений, в том числе и амфифильных, варьируя азид- или алкинсодержащие структурные модули (рис. 89).[499, 500]

Одним из первых исследований, в котором был применен модульный подход и получена широкая серия амфифильных каликс[4]аренов, стала работа английских ученых под руководством Sharma.[501] Взаимодействием доступных тетра- и дихлорметилпроизводных (**262**) каликс[4]арена с азидом натрия в условиях микроволнового облучения (MW) авторы синтезировали соответствующие тетра- и диазиды **282**, **283** в течение 20 мин с почти количественными выходами (схема 50). Такие азиды были использованы в CuAAC-реакции с аминокислотами, дипептидами и дисахаридами, содержащими пропаргиловый фрагмент. Процесс также проводили в условиях микроволнового нагрева, а продукты **284** – **293** были выделены с выходами от умеренных до количественных.

Впоследствии Shen и соавт.[502] с помощью CuAAC синтезировали амфифильные звездоподобные сополимеры. Для этого в исходный *n-трет*-бутилкаликс[4]арен последовательно вводили два пропаргиловых и два метилацетатоксильных фрагмента, которые затем восстанавливали с образованием спирта **294** (схема 51). Соединение **294** полимеризовали с ε-капролактоном в присутствии $SnOct_2$ (Oct — 2-этилгексаноат) в качестве катализатора и получили макроциклы **295** со степенью полимеризации от 11 до 40. В эти макроциклы с помощью CuAAC вводили полиоксиэтилированные фрагменты, содержащие 25 или 45 звеньев.

Макроциклы **296** образуют агрегаты в водных растворах; варьируя длину оксиэтильных фрагментов, можно влиять на размеры агрегатов. Так, при уменьшении содержания полиоксиэтилированных фрагментов размер агрегатов увеличивался от 10 до 30 нм, а при еще большем уменьшении наблюдали образование везикул размерами от 100 до нескольких сотен нанометров.

Группа ученых под руководством Sansone [503] использовала модульный подход «клик»-химии для синтеза боламфифила **297** с четырьмя остатками глюкозы. Первоначально был получен тетраалкилазидсодержащий каликс[4]арен **298** в конфигурации *1,3-альтернат* (схема 52), который вводили в реакцию с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-пропаргил-β-D-глюкопиранозидом в условиях микроволнового нагрева. Образовавшийся продукт обрабатывали метилатом натрия и пропускали через ионообменную смолу для снятия ацильной

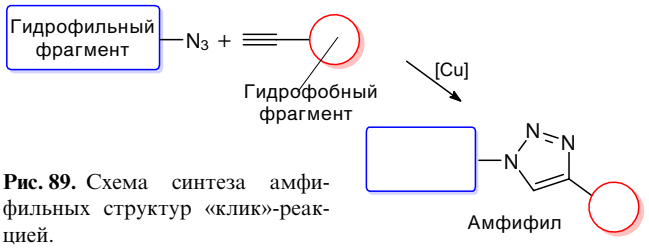


Рис. 89. Схема синтеза амфифильных структур «клик»-реакцией.

Схема 50

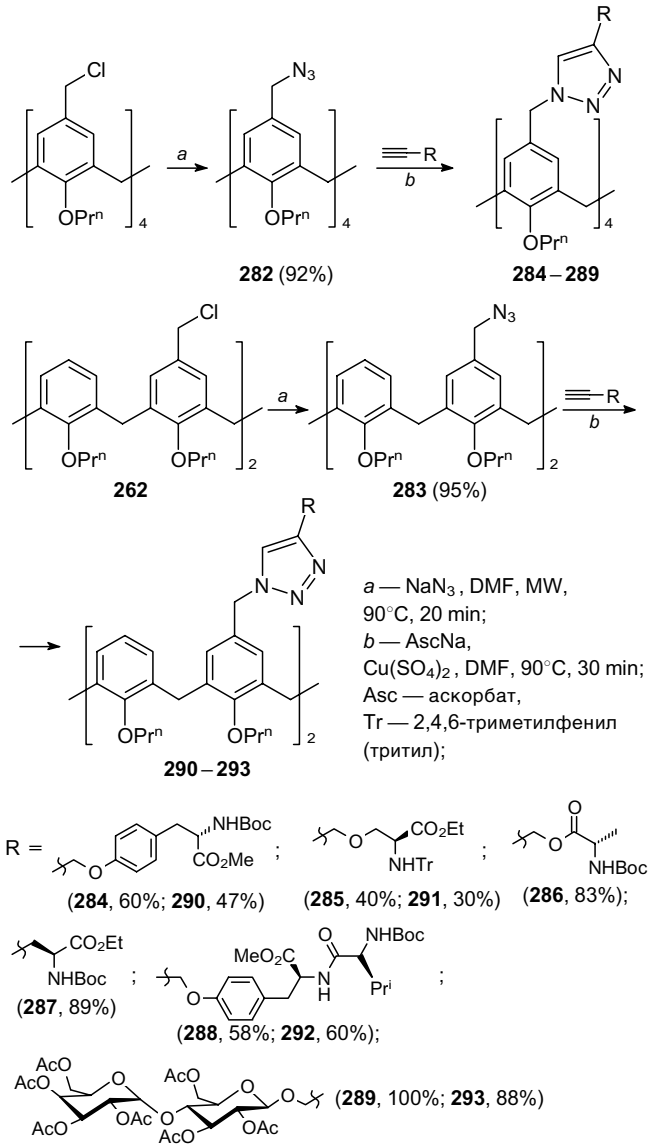
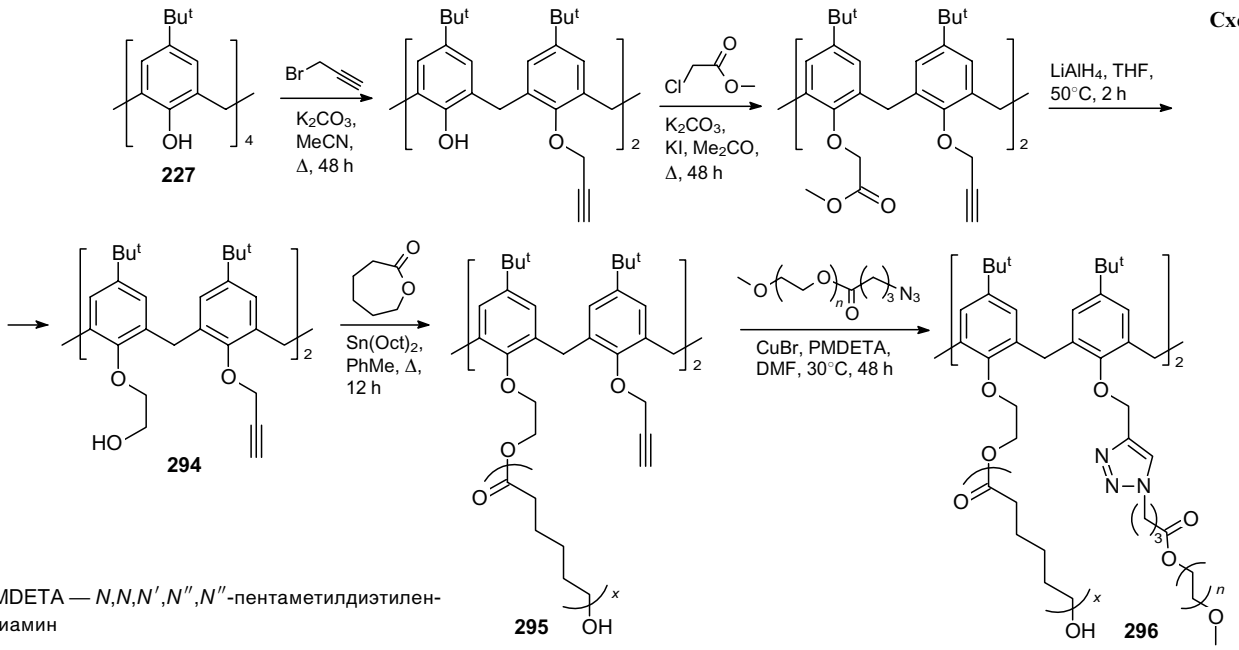
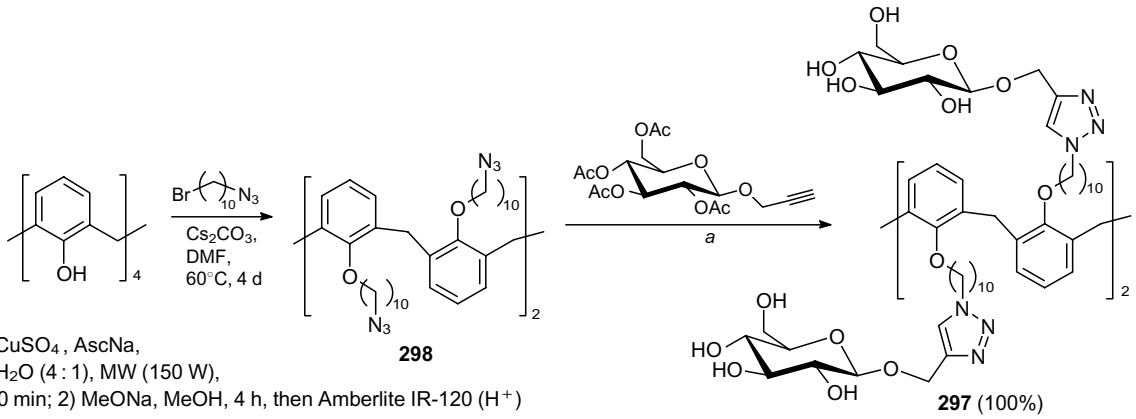


Схема 51



PMDETA — *N*,*N*,*N*′,*N*″,*N*″-пентаметилдиэтилентриамин

Схема 52



a — 1) $CuSO_4$, AscNa, DMF – H_2O (4 : 1), MW (150 W), 80°C, 40 min; 2) MeONa, MeOH, 4 h, then Amberlite IR-120 (H^+)

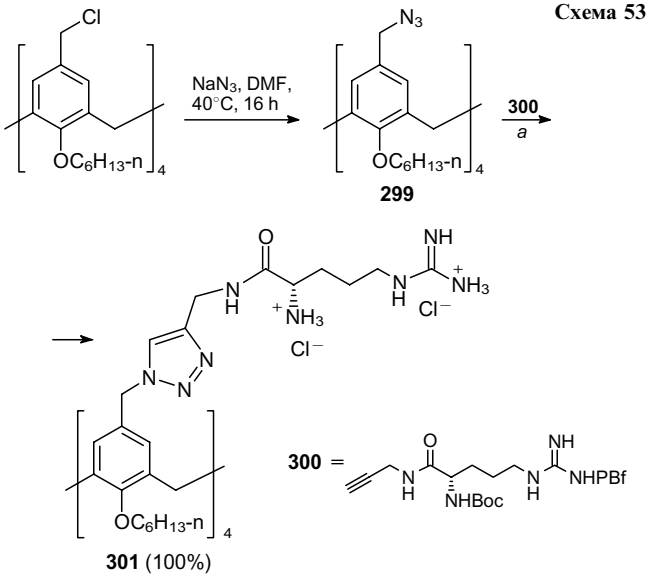
защиты, в результате выделили макроцикл **297** с количественным выходом.

Авторами были получены смешанные липосомы, состоящие из макроцикла **297** и 1,2-бис((9*Z*)-октадеценоил)-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (DOPC). Найдено, что это соединение снижает проницаемость липосом, действуя как «отвердитель». Более того, обнаружена способность смешанных липосом взаимодействовать с глюкозосвязывающим белком конканавалином А, что перспективно с точки зрения создания систем адресной доставки лекарственных препаратов.

Та же исследовательская группа,[504] используя тетраазидометилкаликс[4]**а**рен **299** и алкин **300**, с количественным выходом получила макроцикл **301** с четырьмя гуанидиниевыми фрагментами (схема 53).

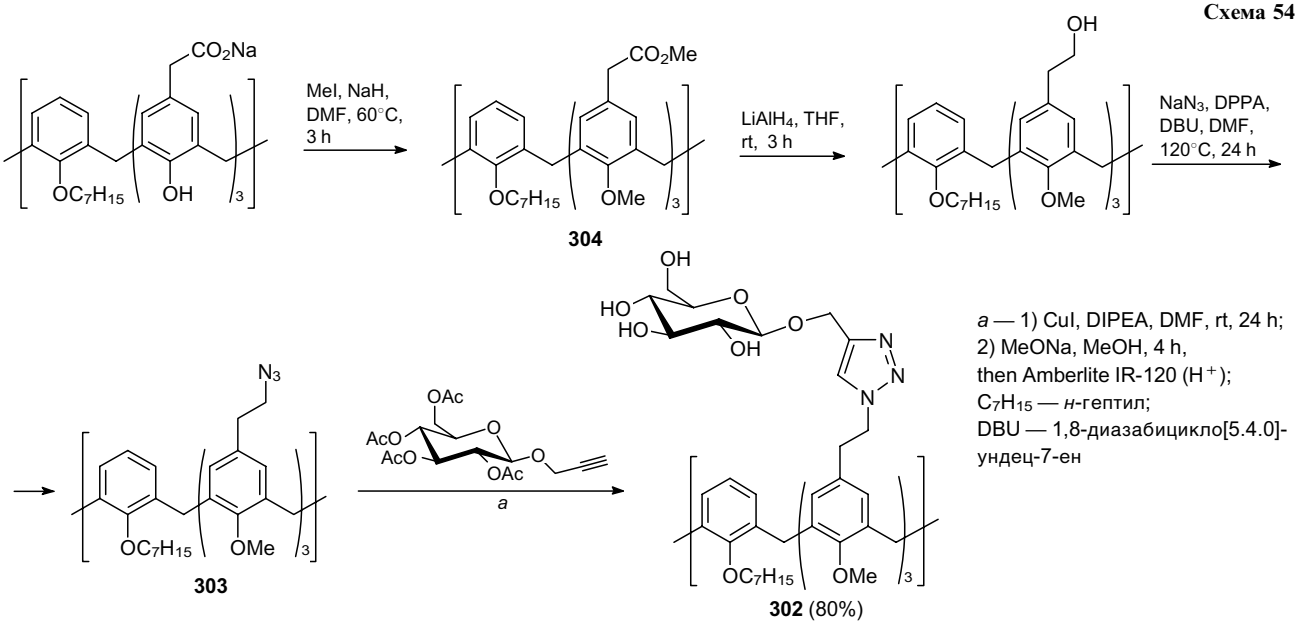
Авторы сравнили эффективность трансфекции ДНК макроцикла **301** и его аналога, содержащего вместо триазольного спейсера амидный, и обнаружили, что соединение с амидным спейсером чуть более эффективно. При этом эффективность трансфекции макроциклов с амидными или триазольными спейсерами между макроциклической платформой и гуанидином оказалась существенно выше, чем у каликс[4]аренов, которые содержат четыре гуанидиниевых фрагмента, непосредственно связанных с ароматическими кольцами. Авторы объяснили увеличение эффективности трансфекции присутствием дополнительных атомов азота,

Схема 53



a — 1) CuI · $P(OEt)_3$, DIPEA, Me_2CO, Δ, 24 h; 2) TFA – TIS – H_2O (95 : 2.5 : 2.5), 0.1 M HCl; PBf — 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил, DIPEA – диизопропилэтиламин, TFA — трифторуксусная кислота, TIS — триизопропилсилан

Схема 54



которые благодаря своей способности обратимо протонироваться придают некоторую буферную способность макроциклу и его комплексу с ДНК, тем самым облегчая выход эндосом по механизму «протонной губки».

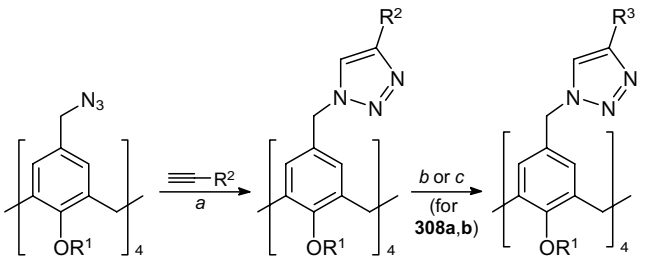
Недавно группой Jawhari [505] получен каликс[4]арен **302**, в составе которого присутствуют три глюкозных остатка. Три(азидоэтил)содержащий прекурсор **303** образуется при исчерпывающем метилировании три(карбоксиметил)-каликс[4]арена **304** с последующим восстановлением сложноэфирных групп и замещением гидроксильных групп дифенилфосфорилазидом (DPPA) (схема 54). CuAAC-Реакция была осуществлена с использованием каталитической системы CuI – DIPEA, а защитные ацетильные группы снимали действием метилата натрия в метаноле, что позволило получить продукт **302** с высоким выходом.

Соединение **302** в водных растворах образует монодисперсные мицеллы со средним гидродинамическим диаметром 6 нм, состоящие из 20 макроциклов. Это соединение способно стабилизировать мембранные белки в течение длительного времени (более 45 сут) с незначительной потерей их активности, существенно превосходя другие исследованные ПАВ.

За последнее десятилетие авторами публикаций [506 – 511] была получена серия амфифильных триазолов с катионными (**305a**,**b**), цвиттер-ионными (**306a**,**b**) и неионными (**307a** – **c**) головными группами (схема 55). В качестве базовой молекулярной платформы они использовали азидометилсодержащие каликс[4]арены в конфигурации *конус* с алкильными заместителями различной длины на нижнем ободе, а целевые амфифильные макроциклы образовывались с высокими (в том числе количественными) выходами. В случае солей **305a**,**b** первоначально были получены амидопроизводные **308a**,**b**.

Проведена большая работа по изучению физико-химических свойств полученных триазолов. Так, было показано,[506] что каликсарен **305a** образует мицеллы в кислотной области pH, а при увеличении pH вследствие депротонирования мицеллы переходят в цилиндрические структуры. В то же время в случае макроцикла с более длинными алкильными заместителями (например, гексильными) мицеллы трансформируются в везикулы. Более липофильный каликсарен с нонильными заместителями при низких значениях pH сразу

Схема 55



a — $CuSO_4$, AscNa, DMF or DMSO, 90 or 80°C, 24 – 38 h;
b — CH_2Cl_2, 0°C, 2 h (for **308a**); *c* — TFA, Et_3SiH, HCl, 2 h (for **308b**); $R^2 = CH_2NMe_2^+(CH_2)_2OP(=O)(OMe)O^-$:
$R^1 = Pr^n$ (**306a**, 76%), n-C_6H_{13} (**306b**, 70%);
R^1 = n-C_5H_{11}: $R^2 = CH_2O(CH_2CH_2O)_nMe$ (*n* = 11 (**307a**, 74%), 22 (**307b**, 80%), 42 (**307c**, 70%)); $R^1 = Pr^n$: $R^2 = CH_2NHBoc$ (**308a**);
$R^3 = CH_2NH_3^+Cl^-$ (**305a**);
$R^1 = Bu^n$: $R^2 = CH_2NHC(O)CH(NHBoc)CH_2STr$ (**308b**),
$R^3 = CH_2NHC(O)CH(CH_2SH)NH_3^+Cl^-$ (**305b**)

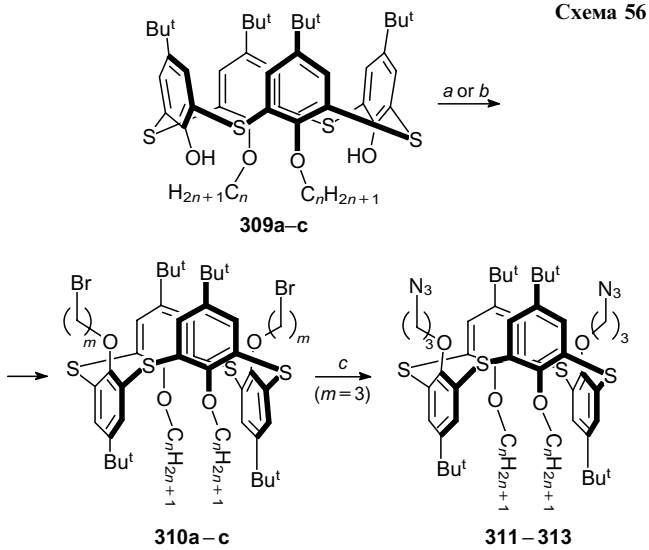
формировал цилиндры. Каликсарен **305b**, содержащий фрагменты цистеина, был использован в качестве темплата для синтеза мономодальных наночастиц золота размером 2 нм, что в точности соответствует размеру между соседними цистеиновыми фрагментами, закрепленными на каликс[4]-ареновой платформе.[507] Каликсарены **306a**,**b** с холинфосфатной группой оказались способны формировать монодисперсные мицеллы диаметрами 1.9 и 26 нм соответственно. Более того, смешанные мицеллы на основе макроциклов и фосфолипида DOPC активно поглощались клетками посредством эндоцитоза, что является большим преимуществом при создании средств доставки лекарственных препаратов.[508] Показана [511] уникальная особенность макроциклов **307a**,**b** с полиэтиленгликолевыми фрагментами формировать мицеллы со стационарным числом агрегации, согласующимся с числом вершин правильных многогранников — так называемые платоновы мицеллы. Так, макроцикл **307a** образует только додекамерные частицы, а макроцикл **307b** с более

длинными полиэтиленгликолевыми фрагментами — октамерные. Примечательно, что макроцикл **307c** с самыми длинными полиэтиленгликолевыми фрагментами вообще не способен формировать устойчивые мицеллы из-за сильного смещения гидрофильно-липофильного баланса.

В течение последнего десятилетия в Казанском федеральном университете (КФУ) активно ведутся работы в области амфифильных производных каликс[4]арена. Например, с использованием ступенчатой модификации исходного *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена (**223**) реакцией Мицунобу была получена серия дистально-дизамещенных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов **309a – c**, содержащих алкильные заместители различной длины.[512 – 514] С помощью реакции Мицунобу либо алкилирования по Вильямсону в условиях микроволнового нагрева в соответствующие макроциклы успешно вводили разные бромалкильные фрагменты, а конечные макроциклы **310a – i** были получены в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* (схема 56).

Тиакаликсарены **310** оказались универсальными прекурсорами для синтеза амфифильных макроциклов как за счет реакции с различными азотсодержащими нуклеофилами (аминами, гетероциклами), так и благодаря возможности получения на их основе азидов **311 – 313**. Из последних с использованием модульного подхода «клик»-химии были синтезированы макроциклические амфифилы с анионными и катионными головными группами (схема 57).

Схема 56



309a–c

310a – c **311 – 313**

a — $Br(CH_2)_3OH$, DEAD, PhMe, 70°C, 24 h;
b — $Br(CH_2)_mBr$, K_2CO_3, Me_2CO, MW (400 W), 130°C;
c — NaN_3, DMF, 110°C, 3 – 8 h; *n* = 4 (**309a**; **311**, 52%), 8 (**309b**; **312**, 69%), 14 (**309c**; **313**, 72%);
DEAD — диэтилацетилендикарбоксилат

Соединения **310**	*n*	*m*	Время, ч	Выход, %
a	4	3	24	76
b	8	3	24	87
c	14	3	24	85
d	4	4	8	64
e	8	4	8	60
f	14	4	8	63
g	4	5	12	55
h	14	5	12	57
i	4	6	15	40

Реакцией азид-алкинового циклоприсоединения с ацетилендикарбоновой кислотой были получены тетра(карбокси)-содержащие макроциклы **314 – 316** (см. схему 57).[513]

Для увеличения коллоидной стабильности макроциклы **314 – 316** встраивали в фосфолипидные везикулы DPPC (рис. 90). Смешанные везикулы DPPC – **316** оказались эффективной антенной для иона тербия, проявляя интенсивную люминесценцию. На основе полученной тройной системы DPPC – **316** – Tb^{III} был создан флуоресцентный сенсор на Пиридоксин (4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол), действие которого основано на конкурентном комплексообразовании и удалении ионов тербия с поверхности везикул, что приводит к тушению люминесценции. Такой сенсор способен обнаруживать Пиридоксин в концентрации 7 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$ в присутствии 100-кратного избытка других биомолекул.

Макроциклы **317 – 319**, содержащие два аммонийных фрагмента, были получены с высокими выходами CuAAC-реакцией азидсодержащих каликсаренов **311 – 313** с бромидом *N*-пропаргил-*N*,*N*,*N*-триэтиламмония[515] (см. схему 56). Обнаружено, что макроциклы **317 – 319** способны взаимодействовать с БСА, причем при повышении гидрофобности макроцикла логарифм константы устойчивости увеличивался в 2 раза благодаря способности более липофильного макроцикла **319** взаимодействовать как с отрицательно заряженной поверхностью БСА, так и с его гидрофобным «карманом».

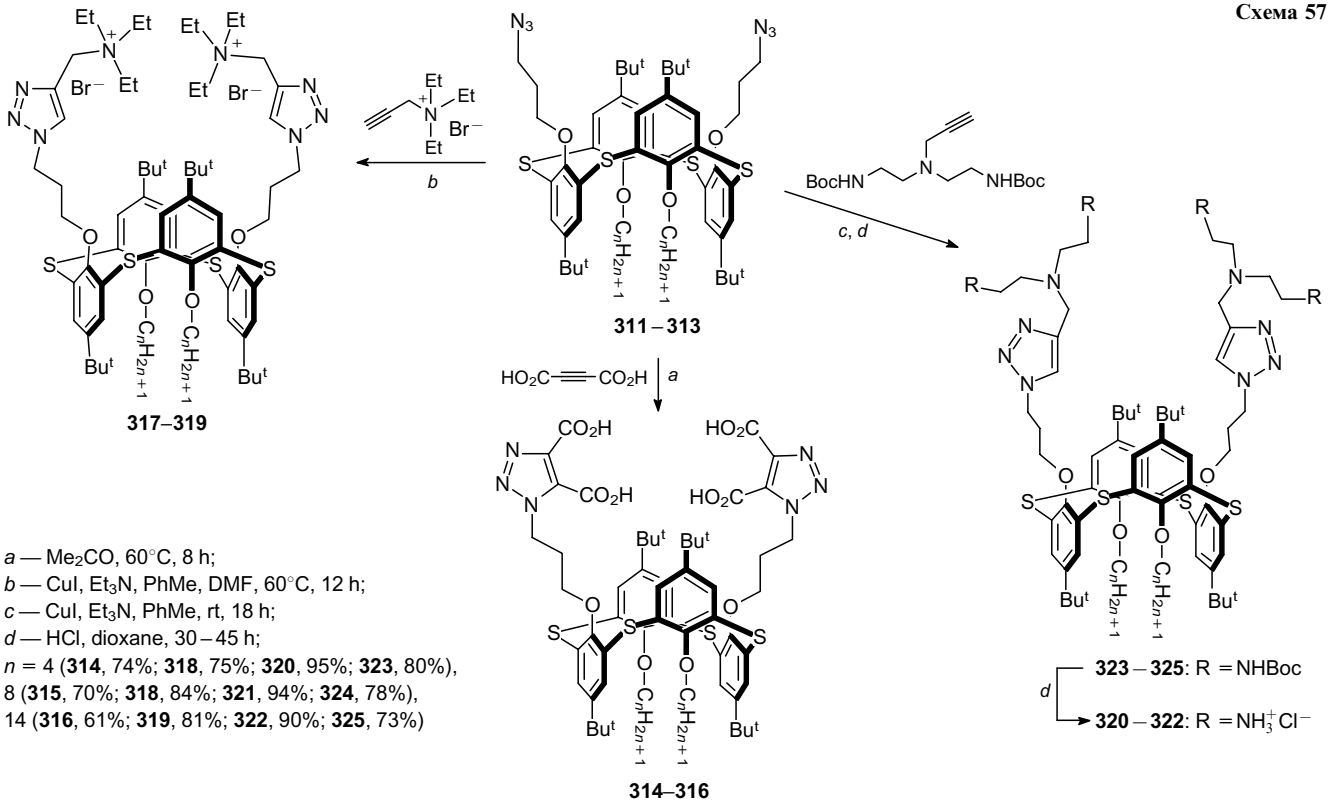
Макроциклы **317 – 319** были использованы для создания флуоресцентного сенсора, способного определять алкилсульфатные ПАВ (рис. 91).[516] В водных растворах они формируют агрегаты с размерами 130 нм, а критическая концентрация агрегации уменьшается при переходе к более гидрофобному макроциклу **319** с тетрадецильными заместителями. При взаимодействии макроциклов с анионным красителем эозином существенно снижалось значение ККА (в > 15 раз) и размеры агрегатов уменьшались до 90 нм, что связано с частичной компенсацией заряда аммонийных групп и, как следствие, уменьшением отталкивания между соседними макроциклами.

Установлено, что добавление алкилсульфатных ПАВ приводит к вытеснению эозина из совместных агрегатов с каликсареном, причем добавка других ПАВ (анионных, катионных и цвиттер-ионных) не дает такого эффекта. Это связано с пирамидальной структурой сульфат-аниона и, как следствие, с возможностью реализации более эффективных электростатических взаимодействий с аммонийными группами каликсарена по сравнению, например, с карбоксилат-анионом.

Полиаммонийные макроциклы **320 – 322** были получены с использованием модульного подхода «клик»-химии из азидов **311 – 313** с последующим снятием защитных групп с Boc-производных **323 – 325**. Такие каликсарены оказались способны формировать в водных растворах устойчивые агрегаты размерами 50 – 150 нм и взаимодействовать с модельной ДНК тимуса теленка, вытесняя интеркалятор ДНК — флуоресцентный краситель бромид этидия.[517] Обнаружено, что при увеличении липофильности макроцикла эффективность вытеснения бромида этидия возрастает в 2 раза. Макроциклы **320 – 322** приводят к конденсации ДНК и уменьшению ее размера в воде до 5 раз.

Сотрудниками КФУ был разработан метод синтеза производных каликс[4]арена, содержащих азидные группы на верхнем ободе. С помощью реакций медь-катализируемого арильного замещения бромпроизводных каликс[4]арена с азидом натрия[518] и диазотирования доступных ди- и тетрааминопроизводных каликс[4]арена в среде ДМФА – уксусная

Схема 57



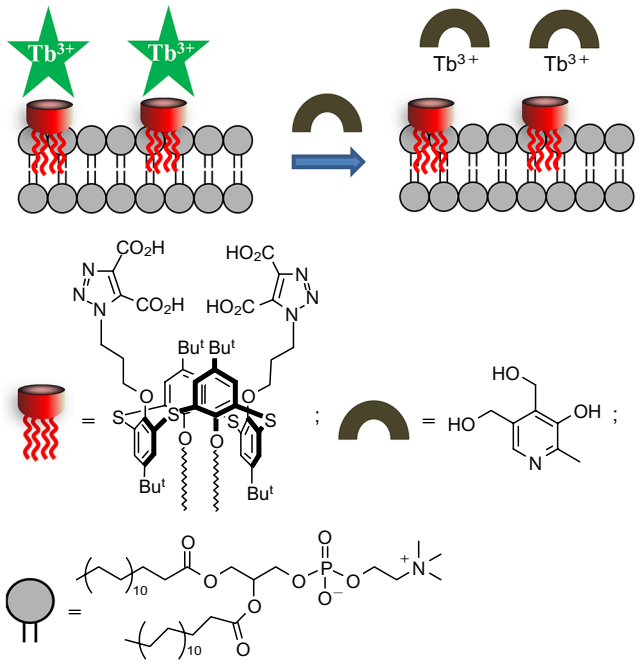


Рис. 90. Схема встраивания амфифильных структур **314 – 316** в везикулы дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Рисунок создан авторами на основании данных работы [513].

кислота [519] были получены арилазиды **326 – 329** с практически количественными выходами (схема 58).

При использовании модульного подхода «клик»-химии такие азиды послужили платформой для синтеза амфифильных полиаминных макроциклов (соединений **330 – 333**), содержащих 6 или 12 аминогрупп,[519] и амфифильных октакислот **334 – 336** (схема 59).[520]

На основе комплекса эозина Н с агрегированным каликс[4]ареном **331** был разработан оптический сенсор на аденозиндифосфат в водных растворах, действующий на основе конкурентного вытеснения красителя.[519] Обнаружено, что селективность по отношению к аденозиндифосфату связана с его комплементарностью к полости макроцикла **331**. С использованием макроцикла **331** и *N*-(2-аминоэтил)пентакоза-10,12-диамида были получены полидиацетиленовые везикулы, которые позволили определять

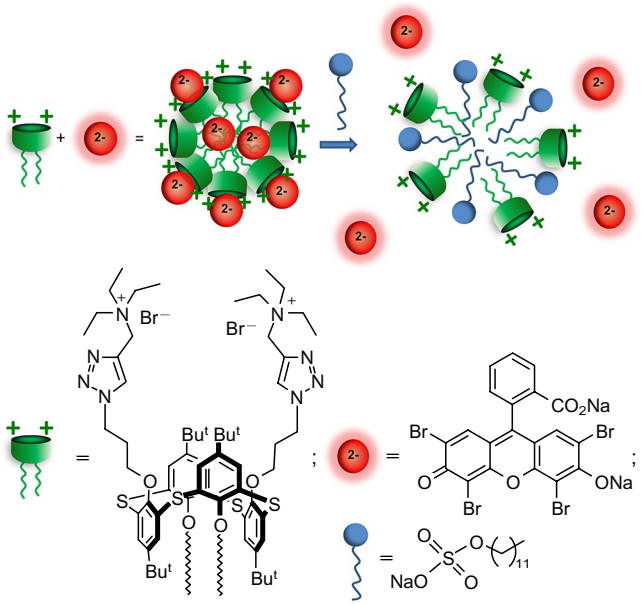
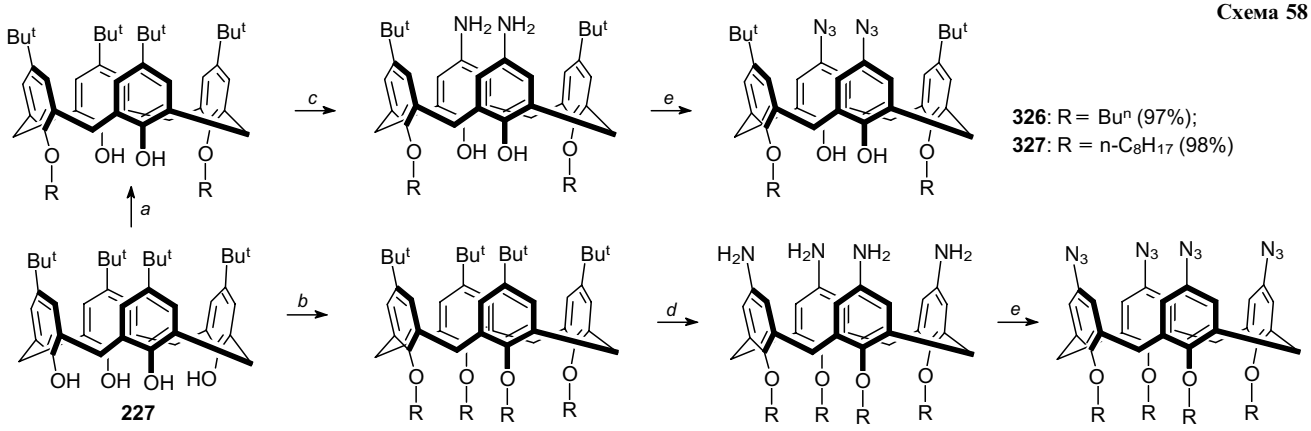


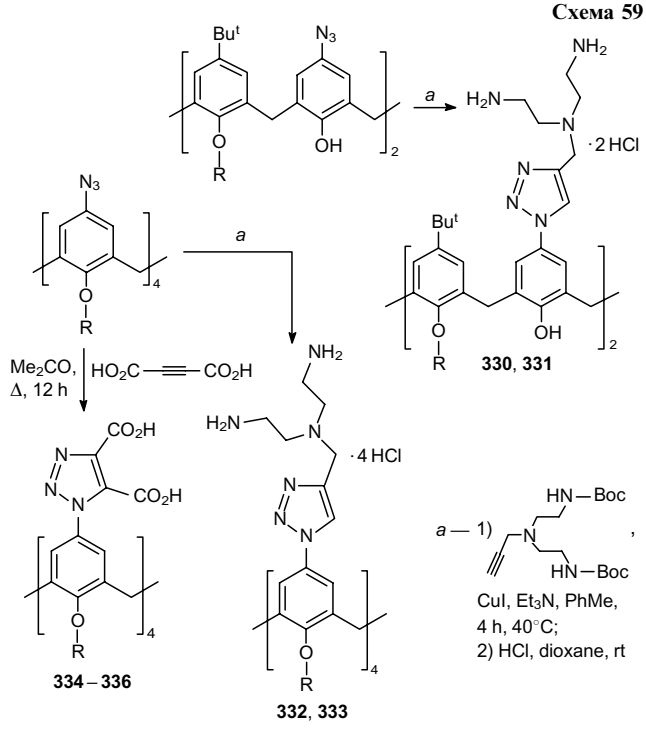
Рис. 91. Схема действия флуоресцентного сенсора на основе макроциклов **317 – 319**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [516].

Схема 58



a — RBr, K_2CO_3, Me_2CO, 130°C, MW (400 W); *b* — RBr, NaH, DMF, rt; *c* – 1) HNO_3, CH_2Cl_2, 0°C; 2) NH_2NH_2, $Ni/SiO_2/Al_2O_3$, EtOH, Δ; *d* — 1) 100% HNO_3, AcOH, CH_2Cl_2, 0°C; 2) NH_2NH_2, $Ni/SiO_2/Al_2O_3$, EtOH, Δ; *e* — NaN_3, $NaNO_2$, AcOH, DMF, 0°C

Схема 59



R = Bu^n (**330**, 93%; **332**, 92%; **334**, 88%), n-C_8H_{17} (**331**, 86%; **333**, 92%; **335**, 86%), n-$C_{14}H_{29}$ (**336**, 92%)

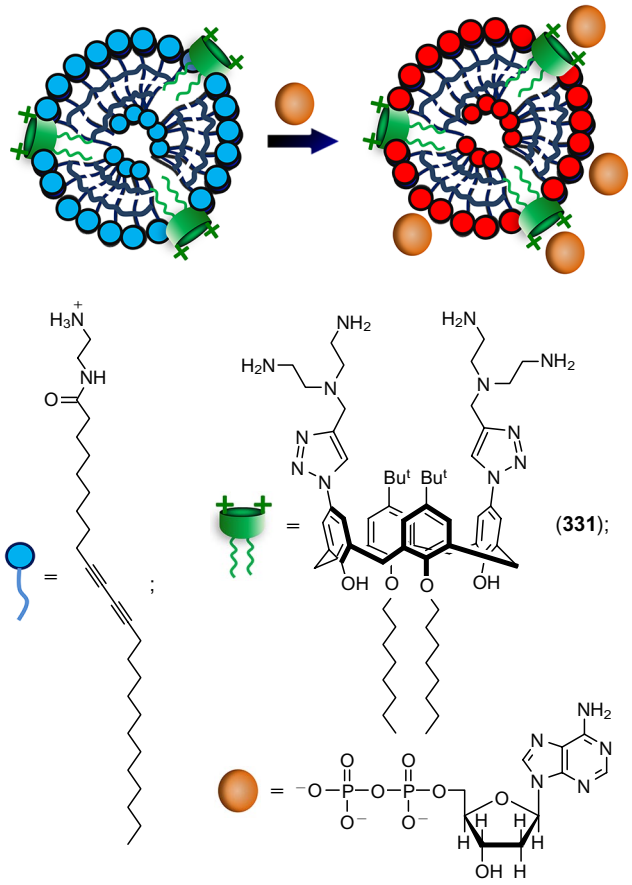


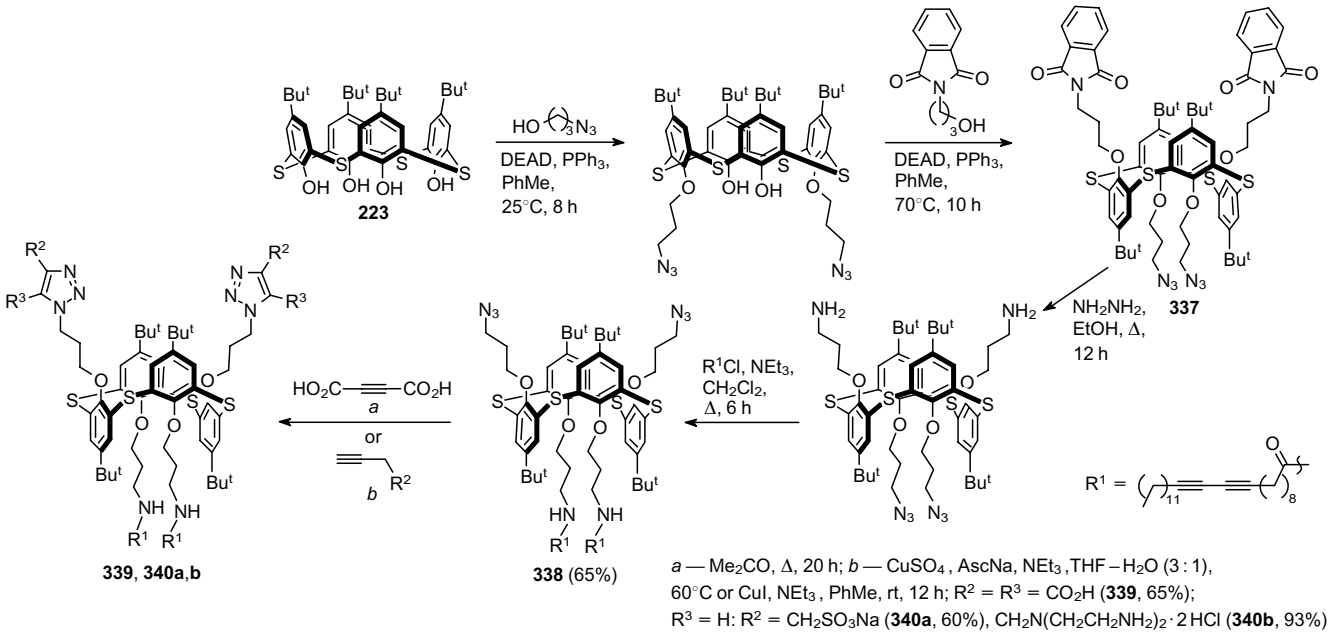
Рис. 92. Принцип работы оптического сенсора на основе макроцикла **331**. Рисунок создан авторами по данным работы [519].

аденозиндифосфат в водных растворах визуально по изменению цвета (рис. 92).

Изучены агрегационные характеристики макроциклов **334** – **336** в водных растворах и установлено, что значения их ККА уменьшаются с ростом липофильности.[520] Макроциклы **334** и **335**, содержащие октильные и тетрадецильные фрагменты, способны образовывать компактные мицеллы диаметром 20 – 30 нм, в то время как более липофильный макроцикл **336** — субмикрометровые агрегаты. При использовании макроцикла **336** в качестве мицеллярного катализатора в реакции сочетания Сузуки фенилбороновой кислоты с различными иод-, бром- и хлораренами конверсия оказалось высокой даже в случае неактивных арилхлоридов.

Помимо нековалентно связанных функциональных полидиацетиленовых частиц, авторами настоящего раздела и сотр.[521, 522] были получены производные тиакаликс[4]арена, содержащие фотополимеризуемые пентакоза-10,12-диинамидные фрагменты. Для этого в исходный *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арен **223** последовательно вводили пропилазидные и пропилфталимидные фрагменты, после чего тетразамещенный макроцикл **337** подвергали гидразинолизу и ацилированию пентакоза-10,12-диноилхлоридом, в результате образовался азид **338** с хорошим выходом (схема 60). С использованием азид-алкинового циклоприсо-

Схема 60



a — Me_2CO, Δ, 20 h; *b* — $CuSO_4$, AscNa, NEt_3, $THF–H_2O$ (3 : 1), 60°C or CuI, NEt_3, PhMe, rt, 12 h; $R^2 = R^3 = CO_2H$ (**339**, 65%); R^3 = H: $R^2 = CH_2SO_3Na$ (**340a**, 60%), $CH_2N(CH_2CH_2NH_2)_2 \cdot 2HCl$ (**340b**, 93%)

единения были сформированы периферийные триазольные циклы в тиакаликсаренах с карбоксильными (соединение **339**), сульфонатными (**340a**)[522] и диэтилентриаминными (**340b**)[523] группами.

Показано, что встраивание макроциклов **339** и **340a** в везикулы, образованные пентакоза-10,12-дииновой кислотой, приводило к стабильным субмикрометровым частицам размером ~300 нм.[522] Увеличение содержания каликсарена в везикулах вызывало небольшое снижение степени полимеризации дииновой кислоты, однако добавка каликсарена способствовала возникновению колориметрического отклика фотополимеризованных везикул на ионы лантанидов с пределом их обнаружения до 8 ммоль·л$^{-1}$. Установлено, что колориметрический отклик в ряду лантанидов зависит от ионного радиуса, наибольший отклик был обнаружен для иона La^{III}.

Макроцикл **340b** оказался способен формировать субмикрометровые частицы размером 200 нм и поверхностным потенциалом +43 мВ.[523] С использованием бромида этидия было установлено, что это соединение интеркалирует ДНК тимуса теленка, с образованием липоплекса с поверхностным потенциалом −30 мВ. Макроцикл **340b** использовали для синтеза смешанных полидиацетиленовых частиц с *N*-(2-аминоэтил)пентакоза-10,12-диинамидом (рис. 93). Такие частицы проявили отклик на ДНК, видимый невооруженным глазом при концентрации ДНК тимуса теленка 20 мкмоль·л$^{-1}$.

Как было отмечено выше, тиакаликс[4]аренсодержащие дибромиды **310a**–**i** являются удобными субстратами для получения амфифильных макроциклов благодаря возможности не только замещения атома брома на азидную группу и введения в «клик»-реакции, но и прямого алкилирования *N*-гетероциклов. Некоторые из указанных бромидов были введены в реакции с аминами (триэтиламином, *N*-метилморфолином (NMM)) и азотистыми гетероциклами — пиридином (Py) и *N*-метилимидазолом (NMI), в результате были получены продукты **341**–**348** (схема 61).[524]

Оказалось, что из-за стерических препятствий со стороны объемных *трет*-бутильных заместителей простые третичные амины не вступали в реакцию, в то время как плоские

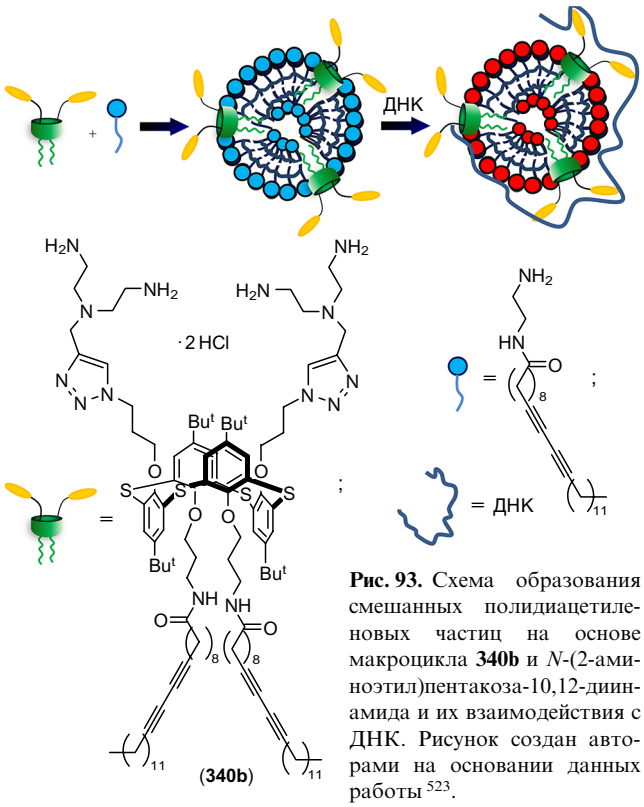
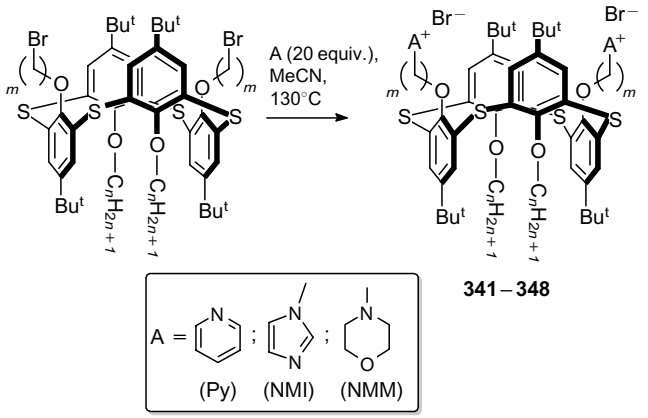


Рис. 93. Схема образования смешанных полидиацетиленовых частиц на основе макроцикла **340b** и *N*-(2-аминоэтил)пентакоза-10,12-диинамида и их взаимодействия с ДНК. Рисунок создан авторами на основании данных работы[523].

гетероциклы приводили к ожидаемым продуктам с высокими выходами. При удлинении линкера между атомом брома и макроциклом до тетраметиленового удалось уменьшить стерические препятствия, благодаря чему стала возможна реакция с *N*-метилморфолином.

С использованием разработанной методики авторами работы[525] была получена серия (бенз)имидазолиевых солей каликсаренов **344**, **346**, **348**–**355** с различными заместителями при атоме азота гетероцикла (схема 62, табл. 6).

Схема 61

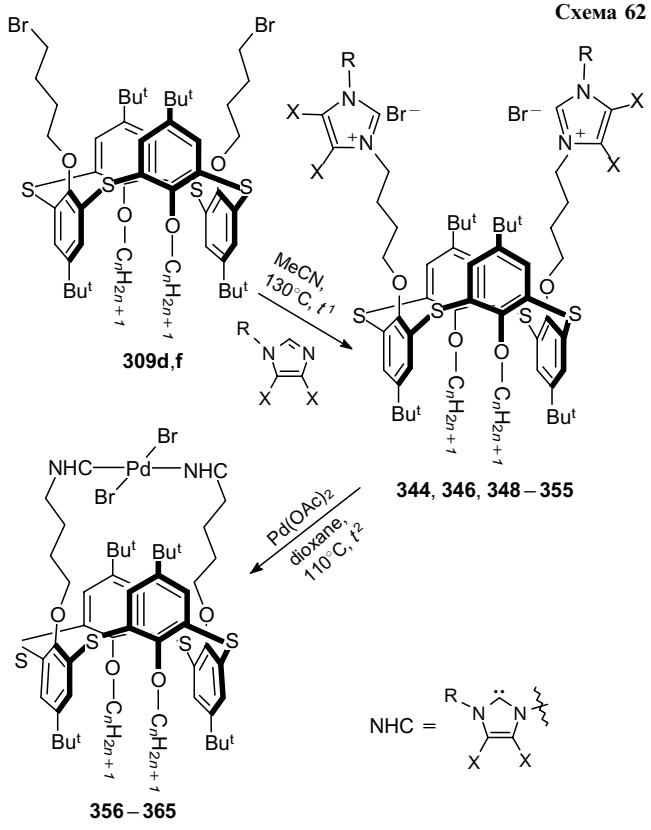


341 – 348

Соединение	Нуклеофил (A)	*n*	*m*	Время, ч	Выход, %
341	Py	4	3	37	88
342	NMI	4	3	34	87
343	Py	4	4	12	84
344	NMI	4	4	10	85
345	NMM	4	4	45	81
346	Py	14	4	25	79
347	NMI	14	4	23	75
348	NMM	14	4	31	73

При нагревании указанных солей с ацетатом палладия в диоксане синтезирована серия бис(*N*-гетероциклических) (NHC) хелатных комплексов **356** – **365**. Структура комплексов установлена в том числе с использованием рентгеноструктурного анализа, который подтвердил *транс*-расположение лигандов относительно иона палладия. Изучена каталитическая активность синтезированных комплексов Pd^{II} – NHC в реакции сочетания Сузуки – Миауры с участием арилгалогенидов и фенилбороновой кислоты. Обнаружено двукратное увеличение конверсии 4-броманизола при переходе от чистого ДМФА к смеси вода – ДМФА (3 : 1) благодаря комбинации мицеллярного и металлокомплексного катализа. Полученные NHC-комплексы продемонстрировали высокую активность в модельной реакции гидрирования *n*-нитрофенола с использованием боргидрида натрия. Установлено, что кажущаяся константа скорости возрастает в 2.5 раза при переходе от комплекса **357** к более липофильному комплексу **358**, что можно объяснить дополнительной концентрацией *n*-нитрофенола в агрегатах из-за их большей гидрофобной емкости.

Схема 62



309d,**f** **344**, **346**, **348** – **355** **356** – **365**

Таблица 6. Синтез (бенз)имидазолиевых солей тиакаликс[4]аренов и комплексов палладия с соответствующими N-гетероциклическими лигандами (см. схему 61).

Соединения	*n*	R	t^1, ч	Выход соли, %	t^2, ч	Выход комплекса, %
344, **356**	4	Me	10	85	27	99
346, **357**	14	Me	23	75	30	86
348, **358**	4	Bu^n	27	82	28	70
349, **359**	14	Bu^n	27	70	31	84
350, **360**	4	Pr^i	27	87	48	70
351, **361**	14	Pr^i	48	70	48	67
352, **362**	4	Bu^t	50	74	50	70
353, **363**	4	Mes	50	87	38	52
354, **364**	4	2,6-$Pr^i_2C_6H_3$	50	60	60	50
355, **365**	4	Me [a]	50	50	30	50

Примечание. Mes (мезил) — 2,4,6-триметилфенил. [a] X – X — бензо, в остальных случаях X = H.

Таким образом, из представленного материала видно, что сфера применения амфифильных макроциклов поистине огромна, а сами амфифильные каликс[*n*]арены в полной мере соответствуют меткому определению Shinkai,[449] поскольку они обладают участками распознавания молекул по типу «гость – хозяин». Тем не менее при синтезе амфифильных макроциклов с анионными и катионными головными группами используют совершенно разные синтетические методики, зачастую многостадийные и требующие наличия исходных макроциклов с различными функциональными заместителями. В этой связи подход «клик»-химии, предполагающий модульное конструирование целевой молекулы из отдельных заранее подготовленных блоков, открывает большие возможности для экспрессного варьирования функциональных полярных групп, гидрофобных фрагментов и позволяет, изменяя конфигурацию макроциклической платформы, непосредственно влиять на геометрию конечного амфифила.

3.2. Самосборка супрамолекулярных и гибридных систем на поверхности раздела

Одно из перспективных направлений развития супрамолекулярной химии относится к созданию молекулярных устройств, представляющих собой структурно организованные и функционально интегрированные химические системы. Компоненты и состоящие из них устройства выполняют свои функции на молекулярном и супрамолекулярном уровнях. Такие устройства, содержащие супермолекулы или ансамбли, как правило, «работают» в виде функциональных слоев и покрытий, закрепленных на поверхности твердой подложки. Наблюдаемое в настоящее время увеличение интенсивности исследований 2D-систем обусловлено необходимостью выявления факторов, управляющих супрамолекулярным упорядочением в двух измерениях. В конечном итоге это должно

обеспечить более строгий контроль процесса самосборки и использование новых функциональных молекул и частиц для создания сложных «интеллектуальных» устройств.

Супрамолекулярная химия поверхностных систем существенно отличается от традиционной супрамолекулярной химии, которая занимается в основном сборкой агрегатов в растворах и инженерией кристаллов.[526] Самосборка на поверхности может осуществляться путем как физической адсорбции, так и хемосорбции молекул. Результатом самоорганизации на поверхности раздела является образование организованных в той или иной степени двумерных структур. Их толщина и степень упорядоченности зависят от множества факторов: физического (агрегатного) состояния и состава подложки, материала и способа нанесения модифицирующих слоев и др. В отличие от работы с более привычными трехмерными системами, манипулирование в двух измерениях, с одной стороны, ограничивает число возможных взаимных ориентаций молекул и функциональных групп, а также взаимодействий между ними, а с другой — поверхность подложки обеспечивает не только геометрическое своеобразие адсорбционных слоев, но и, благодаря межфазным взаимодействиям, реализацию эффектов, не характерных для 3D-систем. Часто именно эти взаимодействия являются приоритетными, определяющими прочное сцепление молекул с подложкой. Если же высокой адгезии не требуется, то конечный результат сборки зависит от конкуренции между латеральными и ортогональными (межфазными) межмолекулярными взаимодействиями. Такие взаимодействия могут приводить к изменению структуры не только пленки, но и поверхностного слоя подложки в результате его реконструкции. Взаимодействие растворителя, из которого формируется пленка, со «строительными элементами» (тектонами) и подложкой, термодинамические и кинетические факторы и многие другие параметры определяют как сам процесс сборки, так и свойства образующихся супрамолекулярных систем.

Необходимо рассматривать по крайней мере два направления сборки: формирование функциональных пленок, являющихся вместе с подложкой неотъемлемой частью создаваемых устройств, и нанесение вспомогательных слоев-темплатов, которые инициируют последующую сборку целевых супрамолекулярных объектов. С применением сборки молекулярных ансамблей на поверхностях решаются актуальные практические задачи (с ее помощью созданы такие устройства, как сенсоры и биочипы, фотоэлектрические ячейки, топливные элементы, биомиметические материалы), а также обеспечивается формирование одно- и многослойных супрамолекулярных структур для изучения процессов переноса энергии и электронов, управления реакциями на поверхностях. Выбор оптимального метода самосборки на поверхности высокоорганизованных функциональных супрамолекулярных архитектур — одно из слагаемых успешного решения этих задач.

В настоящее время для формирования тонких пленок используют три основные подхода: метод самоорганизованных монослоев (САМ), метод Ленгмюра – Блоджетт (ЛБ) и метод послойной сборки (ПС). В данном подразделе рассмотрены принципы формирования систем каждого типа, области их применения, а также характерные особенности молекул и подложек, обеспечивающие функциональные возможности получаемых покрытий и пленок.

3.2.1. Метод самоорганизованных монослоев

По существу самоорганизованные монослои, как и полученные методом послойной сборки пленки, представляют собой адсорбционные слои, формируемые па́рами адсорбат/подложка с определенным сочетанием характеристик. Наиболее близкими к современным САМ можно считать адслои, полученные Zisman и соавт.[527] в 1946 г. при адсорбции ПАВ из растворов на поверхности металлов. Отличительной особенностью этих пленок, отмеченной авторами, была их высокая молекулярная упорядоченность, которая достигалась благодаря самосборке дифильных молекул (алифатических карбоновых кислот, аминов). Современные САМ отличаются существенно более высокой стабильностью, которую обеспечивают специальные концевые функциональные группы несимметричных молекул. Таким образом, самоорганизованные монослои представляют собой ультратонкие пленки толщиной в одну молекулу, самопроизвольно образующиеся при погружении твердой подложки в раствор поверхностно-активного вещества.

3.2.1.1. Самоорганизованные монослои на основе органосиланов

Монослои органосиланов на поверхности диоксида кремния (и других гидроксилированных поверхностях) относятся к наиболее раннему по времени возникновения типу самоорганизованных монослоев. Haller[528] впервые использовал алкилсиланы для получения пленок на поверхностях кремния и арсенида галлия. Существенное развитие это направление получило в работах Sagiv,[529] внесшего значительный вклад в исследование стабильности пленок из алкилсиланов;[530] для их формирования автор использовал реакцию трихлор- или триалкоксисиланов с гидроксилированной поверхностью кремния (SiO_2).

Получение таких пленок возможно на подложках, поверхность которых содержит гидроксильные группы, таких как стекло, алюминий, оксид цинка, оксид индия – олова (ITO), поливиниловый спирт, слюда, оксид графена и др. Свойства пленок, в том числе химический состав, толщина, ориентация и латеральный порядок алкильных цепей, а также устойчивость в водной среде были детально исследованы в работах [531 – 533].

Важный этап в процессе получения качественных САМ на поверхности диоксида кремния — подготовка поверхности, включающая ее очистку и создание максимально возможного числа активных центров — силанольных групп. Как справедливо отмечено в работе[531], точное место локализации поверхности раздела между САМ и кремнеземом определить достаточно трудно. Химическая природа поверхности раздела зависит от таких факторов, как поверхностная гидратация и наличие следов воды в растворе кремнийорганического прекурсора. Граница раздела силан/диоксид кремния схематически изображена на рис. 94. Предполагается, что только 10 – 20% цепей образуют связи с поверхностью.

Важность исследований супрамолекулярных взаимодействий между САМ, закрепленным на плоской поверхности, и «гостем», распределенным в растворе, для понимания поведения сложных динамических супрамолекулярных систем отмечена в работе Parker с соавт.[534] С помощью датчика на основе волоконных брэгговских решеток были изучены управляемые светом супрамолекулярные взаимодействия между α-циклодекстрином и производным азобензола, ковалентно закрепленным на самоорганизованном монослое (3-аминопропил)триэтоксисилана (рис. 95).

В работе[535] методом 2D-инфракрасной колебательной эхо-спектроскопии исследовано влияние трех важных характеристик САМ алкилсиланов на структурную динамику алкильных цепей:

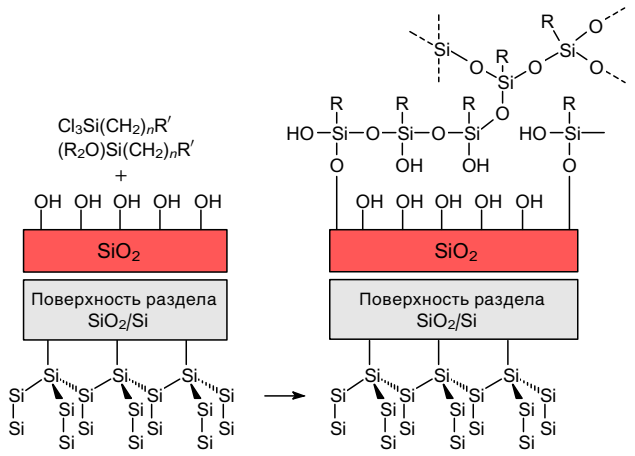


Рис. 94. Схема взаимодействия между углеводородными цепями и Si – O-связями соседних силанольных групп, которое является движущей силой при самосборке органосилановых САМ.[531] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

— способа крепления алкильной цепи к поверхности аморфного кремнезема,

— длины цепи,

— плотности упаковки.

Монослои алкилсилоксанов на поверхности SiO_2 формировали двумя способами. В первом случае использовали диалкилмонохлорсилан для образования монослоев, в которых независимые цепи были непосредственно присоединены к поверхности диоксида кремния отдельной связью. Во втором случае предшественником служил трихлорсилан, формирующий на поверхности сетку силоксановых связей. Для исследования влияния длины алкильной цепи были выбраны алкилсиланы с числами CH_2-групп 3, 4 и 11. Наконец, последней варьируемой характеристикой стала степень заполнения поверхности (φ), которая изменялась от ~15% до предельно достижимой (100%). Авторами установлено, что способ прикрепления цепей к подложке не оказывает существенного влияния на структуру монослоев алкилсиланов на поверхности кремнезема. Исследование зависимости динамики цепей от расстояния до подложки показало, что подвижность участков цепей, расположенных ближе к подложке, значительно меньше, чем удаленных от нее, причем для достаточно длинных цепочек структурные колебания мало чувствительны к их длине. Для САМ с числом CH_2-групп, равным 11, переход от предельно насыщенной поверхности (φ = 100%) к 50%-ной оказал лишь незначительное влияние на структурную динамику монослоя. Однако для 25%- и 15%-ного заполнения динамические характеристики САМ претерпели принципиальные изменения. В то время как для 100%-ного покрытия наблюдается одноэкспоненциальная временна́я зависимость, для подложек с φ = 25 и 15% существуют две области. Одна из них отвечает быстрому процессу с временно́й константой много меньшей, чем для монослоя со 100%-ным заполнением, а другая — исключительно медленному процессу, временна́я константа которого не может быть измерена в экспериментальном временно́м окне, определяемом колебательным временем жизни. Предполагают, что наблюдаемые изменения в динамике цепей для монослоев с низкой плотностью упаковки обусловлены разрушением и запутыванием алкильных цепей.

Авторы работы [536] использовали реакцию конденсации с участием связей Si – OH гидроксилированного октадецилтрихлорсилана (OTS) и C – OH на поверхности оксида графена (GO) для прививки OTS на двухслойную пленку на основе GO, состоящую из наружного слоя GO и самоорганизованного монослоя (3-аминопропил)триэтоксисилана (APTES) на подложке из Si (рис. 96). Показано, что такая трехслойная пленка имеет более высокие трибологические характеристики по сравнению с пленками на основе APTES с GO или стеариновой кислотой, которые были изучены авто-

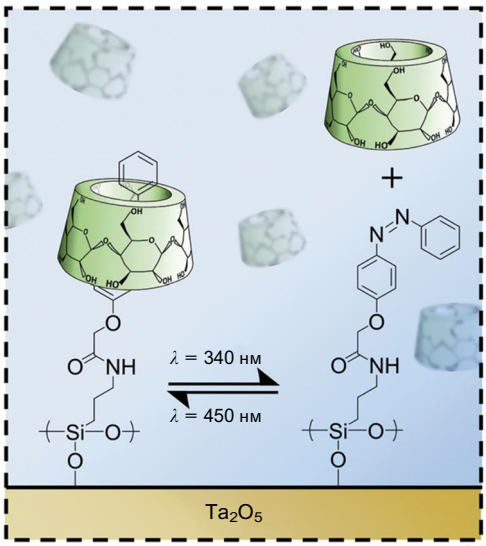


Рис. 95. Схема самоорганизованного монослоя азобензола, сформированного на поверхности датчика на основе волоконных брэгговских решеток. Образование комплекса «гость – хозяин» между азобензолом, закрепленным на поверхности, и водным раствором α-циклодекстрина динамически инициируется путем фотоизомеризации азобензольного фрагмента.[534] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

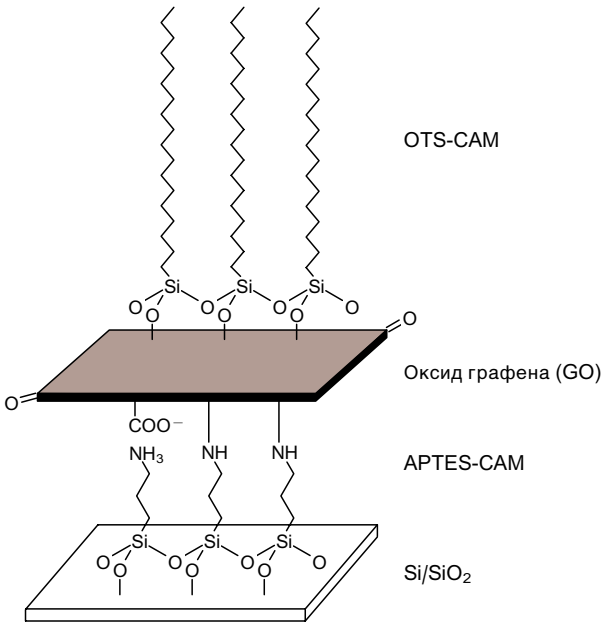


Рис. 96. Схематическое изображение трехслойной пленки APTES/GO/OTS на Si-пластине.[536] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

рами ранее[§] в качестве смазочных пленок в нано- или микроэлектромеханических системах (NEMS или MEMS).

3.2.1.2. Самоорганизованные монослои на основе серосодержащих соединений

Второй тип САМ образуют серосодержащие соединения, чаще всего алкантиолы. Впервые такого рода системы были предложены Nuzzo и Allara [537] в 1983 г. Авторы получили упорядоченные монослои диалкилдисульфидов на поверхности золота. После того как фундаментальные вопросы, относящиеся к поверхности раздела подложка/S-субслой, в основном были решены, наступила эра сборки сложных систем с использованием методов супрамолекулярной химии.

В зависимости от назначения САМ могут содержать углеводородные цепи различной длины. Считается, что при условии заполнения всех адсорбционных центров поверхности, которое обеспечивает достаточно плотную исходную структуру пленки, слабые силы Ван-дер-Ваальса между цепями приводят к 2D-кристаллизации алкильных групп, причем небольшое число CH_2-групп ($n < 9$) не обеспечивает достаточной интегральной силы для стабилизации двумерного квазикристалла. При $n > 24$ повышается вероятность получения 2D-кристалла с избыточным числом дефектов. Молекулы, содержащие от 9 до 24 метиленовых групп, оптимальны для сборки упорядоченных структур. Наряду с супрамолекулярными взаимодействиями важным фактором в процессе образования поверхностных кристаллов является молекулярная подвижность: молекулы должны иметь достаточно времени, чтобы концевые тиолатные группы заняли свое положение в плотной упаковке на поверхности, а алкильные цепи образовали квазикристалл.[538]

Высокая степень организации САМ, которая обеспечивается супрамолекулярными взаимодействиями, важна также для проведения топохимических реакций на поверхности пленок, содержащих концевые функциональные группы,[539] и для реализации механизмов самовосстановления (самозалечивания).[540]

Для создания чувствительного слоя химического сенсора на основе метода спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса (ППР-сенсора) авторы работы [541] формировали бислойную пленку САМ1/ПЛБ-С12, состоящую из первого разреженного самоорганизованного монослоя октантиола (САМ1) на золотой подложке и нанесенного на него методом Ленгмюра – Блоджетт второго монослоя дифильного лиганда — 1,8-диаминоантрахинона, модифицированного двумя [(ацетиламино)метил]диэтоксифосфорильными группами и двумя додецилоксигруппами (ПЛБ-С12, где аббревиатура ПЛБ означает пленки Ленгмюра – Блоджетт). На каждом этапе формирования бислоя САМ1/ПЛБ-С12 процесс переноса монослоев на золотую поверхность подложки контролировали методами циклической вольтамперометрии и электрохимической импедансной спектроскопии. Полученные электрохимические данные свидетельствовали о формировании плотной наноструктурированной бездефектной пленки, которая ограничивает доступ электролита к поверхности золотого электрода. Такие ППР-сенсоры способны селективно обнаруживать и определять катионы ртути в водных растворах в концентрации до 10^{-11} моль·л$^{-1}$ включительно. Высокая стабильность чувствительного бислоя обеспечивает его использование по крайней мере 5 раз без потери аналитической эффективности.

§ См. работу J.Ou, J.Wang, S. Liu, B.Mu, J.Ren, H.Wang, S.Yang. *Langmuir*, **26**, 15830 (2010)

Применение САМ позволяет не только существенно повысить активность традиционных катализаторов, но и глубже понять механизмы каталитических процессов с помощью монослоев определенной архитектуры.[542] В работе [543] использовали САМ на поверхности платины и палладия для создания благоприятной поверхностной среды, обеспечивающей заданное направление гетерогенной каталитической реакции. Результаты, полученные для САМ с различными поверхностными плотностями, показали, что при гидрировании фурфурола образование целевых продуктов происходит преимущественно на краях и ступенях поверхностных неоднородностей, тогда как на террасах формируются побочные продукты. Увеличение плотности САМ алкантиолов ограничивает доступность активных центров на террасах катализаторов, сохраняя при этом доступ к центрам, расположенным на краях и ступенях.

Другой способ управления каталитической активностью состоит в структурно-химической настройке концевой части молекулы тиола, позволяющей расположить молекулы реагента в желаемой ориентации. Этот подход был использован для каталитического гидрирования коричного альдегида, который содержит ароматический фенильный фрагмент. При применении фенилсодержащего тиола с достаточно длинной спейсерной группой была достигнута селективность >90% в отношении реакции альдегидной группы. Напротив, использование модификатора, в котором фенильный фрагмент располагался ближе к поверхности катализатора, повышало селективность в отношении гидрирования двойной связи C=C из-за переориентации молекулы с образованием «face-on»-структуры. Показано также, что САМ способствуют гидрированию полиненасыщенных жирных кислот до мононенасыщенных, но препятствуют их дальнейшему гидрированию до полностью насыщенных кислот из-за стерических препятствий, возникающих при образовании изогнутой («kink») формы.

В последнее время в супрамолекулярной и нанохимии повышается интерес к использованию биологических молекул, таких как белки, пептиды и нуклеиновые кислоты, в качестве «строительных блоков» для создания материалов, которые благодаря своей структуре могут использоваться для решения сложных функциональных задач. Присущая этим молекулам склонность к самоорганизации приводит к большому разнообразию функциональных наноразмерных структур. Благодаря развитию методов супрамолекулярной химии пришло понимание принципов управления сборкой таких сложных молекул в функциональные объекты. Посредством олигомеризации белковые мономеры собираются в системы различных масштабов и сложности, такие как вирусные капсиды, филаменты и регуляторные комплексы. Именно структурное разнообразие делает эти белки привлекательными кандидатами для использования в качестве «строительных» каркасов.[544]

Одним из таких белков является фермент пероксиредоксин (peroxiredoxin) с антиоксидантными свойствами (рис. 97). Белки этого семейства склонны к самоорганизации с образованием широкого спектра высокоупорядоченных четвертичных структур, начиная от димеров и тороидов до пачек и трубок, а также катенанов и (при определенных условиях) клеток.[545]

Авторами работы [545] использовали САМ для закрепления различных структур человеческого пероксиредоксина III (HsPrx3-6His) на подложках золота. Получали САМ двух типов, для чего поверхность подложки золота модифицировали 4-сульфанилбензойной кислотой (4-MBA) или системой нитрилотриуксусная кислота (NTA) – тиол (SH), сопряженной с ионами Ni^{2+}. В первом случае (рис. 98,*a*) связь белка с

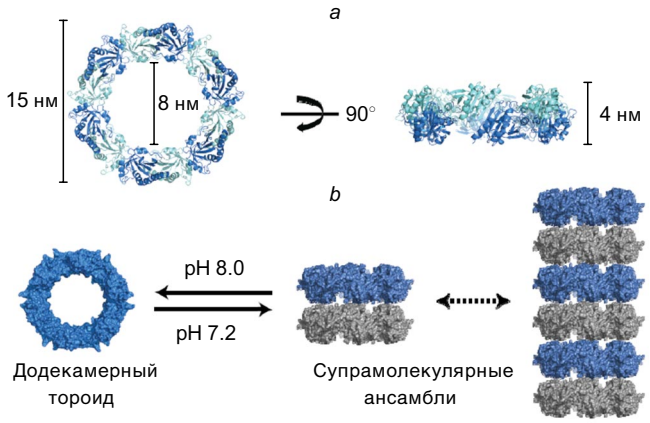
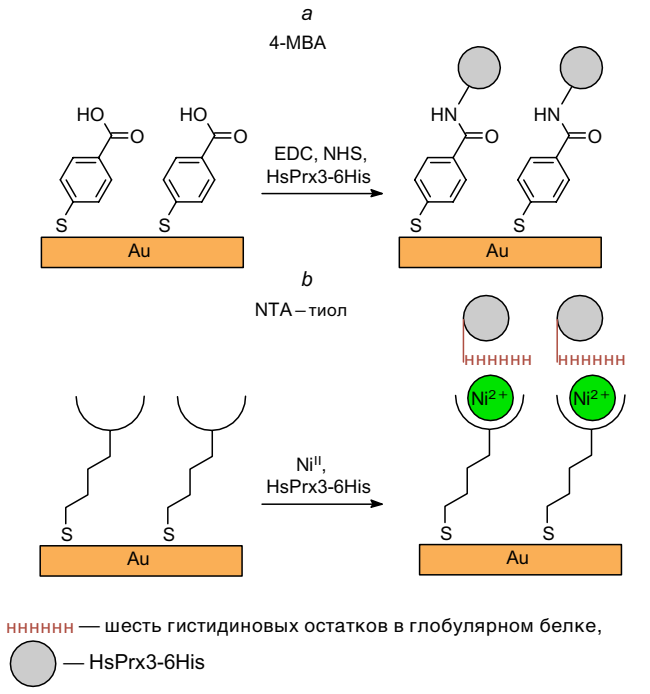


Рис. 97. Управляемая pH сборка белка в растворе: структура додекамерного HsPrx3-6His (см. текст) из мономеров, выделенных различными цветами (синим и бирюзовым) (*a*), и самоассоциация HsPrx3-6His, существующего в виде додекамерного тороида при pH 8.0, с образованием пакетированных тороидов при pH 7.2 (*b*).[545] Рисунок публикуется с разрешения издательства AIP Publishing.

поверхностью осуществлялась за счет взаимодействия карбоксильных групп модификатора и аминогрупп белка в присутствии 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC) и *N*-гидроксисукцинимида (NHS), обеспечивающих формирование амидных связей. Во втором случае образуются хелаты гистидиновых остатков с катионами никеля, располагающимися на внешней стороне САМ (см. рис. 98,*b*).

Таким образом, самоорганизованные монослои как объекты супрамолекулярной химии, иммобилизованные на подложках, нашли широкое применение в качестве тонкопленочных покрытий в различных областях науки и техники — от темплатирования поверхности, ингибирования коррозии, сенсорики, катализа до биоинженерии. Большой потенциал САМ имеют для использования в наноразмерных оптических и электронных устройствах. Вопросы повышения стабильности САМ и их функциональных возможностей решаются путем разработки специальных молекул, обладающих высокими адгезионными характеристиками (в том числе и полидентатностью) в отношении подложек и содержащих периферийные группы, способные к управляемым структурно-химическим трансформациям.



HHHHHH — шесть гистидиновых остатков в глобулярном белке,
— HsPrx3-6His

Рис. 98. Схематическое изображение двух способов формирования САМ на поверхности Au для связывания белка HsPrx3-6His (подробнее см. текст).[545] Рисунок публикуется с разрешения издательства AIP Publishing.

3.2.2. Метод Ленгмюра – Блоджетт

История развития метода Ленгмюра – Блоджетт берет свое начало в 1774 г. В этом году вышла в свет статья Бенджамина Франклина,¶ в которой был описан проведенный им в 1765 г. эксперимент на пруду Маунт Понд вблизи Лондона по успокоению волн на большой площади с помощью малого объема масла. Это было первым описанием научного эксперимента по химии поверхности. Спустя более ста лет лорд Рэлей, повторив эксперимент Франклина, определил толщину пленки и оценил размер молекул масла (~2 нм). Огромный вклад в разработку инструментария для исследования пленок жиров на поверхности воды внесла Агнесс Поккельс, впервые получившая в конце XIX – начале XX в. «изотермы сжатия» на сконструированных ею «поверхностных весах».

Выдающиеся работы Ирвинга Ленгмюра завершили теоретическое и экспериментальное оформление этого интереснейшего научного направления. В своей знаменитой работе «О фундаментальных свойствах твердых тел и жидкостей» 1917 г. он описал весы для определения поверхностного натяжения, известные теперь как «весы Ленгмюра», и показал, как с их помощью можно определять размеры, форму молекул и их ориентацию на поверхности в различных двумерных фазовых состояниях. В 1932 г. Ленгмюру была присуждена Нобелевская премия по химии за открытия в области поверхностных явлений. Мономолекулярные пленки нерастворимых дифильных веществ на поверхности жидкости получили название «ленгмюровских пленок». В 1919 г. Ленгмюр доложил о перенесении мономолекулярной пленки жирной кислоты с водной поверхности на твердые подложки (метод вертикального переноса). В заключении статьи он выразил благодарность Кэтрин Блоджетт за помощь в проведении экспериментальной работы. В 1934 г. Блоджетт сообщила о том, что при последовательном многократном перемещении пластинки через монослой можно сформировать многослойные пленки — структуры, которые стали известны как «пленки Ленгмюра – Блоджетт». Еще один способ переноса пленок на твердую подложку с поверхности жидкости (метод горизонтального переноса) предложил ученик Ленгмюра Винсент Джозеф Шефер. Этот подход был впервые использован авторами для изготовления белковых пленок.[546]

Техника Ленгмюра – Блоджетт представляет собой симбиоз двух мощных методов химии поверхности — метода монослоев и пленок Ленгмюра – Блоджетт (Шефера). Метод монослоев Ленгмюра на поверхности раздела воздух/вода (метод «ленгмюровских пленок») предназначен не только для предорганизации молекул с целью последующего их переноса в виде монослоев на твердые подложки, он является

¶ Историю открытий см. R.F.De Oliveira, A.De Barros, M.Ferreira. In *Nanostructures*. William Andrew Publishing; Elsevier, Amsterdam, 2017. P. 105

самостоятельным инструментом изучения и управления структурой монослоев и их свойствами. Современный инструментарий, который служит для исследования монослоев на поверхности жидкости, наряду с традиционными методами поверхностных весов, поверхностного потенциала, микроскопии угла Брюстера, реологии включает методы оптической спектроскопии и рентгеновские методы с использованием синхротронного излучения.[547 – 549] Методические возможности существенно расширяются при исследовании пленок ЛБ на твердых подложках.

Метод монослоев предоставляет уникальную возможность для изучения процесса супрамолекулярной сборки благодаря тому, что поверхность раздела воздух/вода обеспечивает четко заданную в энергетическом и геометрическом отношении экспериментальную ситуацию, позволяющую рассматривать отдельные этапы процесса самосборки 2D-систем. В настоящее время систематические исследования монослоев на поверхности раздела воздух/вода стали распространенной стратегией анализа свойств и рационального конструирования целевых молекулярных структур, способных самостоятельно выполнять определенные функции в конкретных устройствах. Ленгмюровские монослои успешно применяют в качестве модельных объектов для изучения физико-химических свойств упорядоченных двумерных структур, к которым относятся жизненно важные бислойные мембраны.[550 – 552]

С учетом важности и перспектив использования двумерных коллоидных систем, содержащих наночастицы металлов, квантовые точки, 2D-слоистые материалы различной природы и их смешанные монослои с функциональными молекулами, особое значение приобретает тот факт, что метод монослоев позволяет не только изучать процессы взаимодействия молекул (частиц) на строго контролируемых расстояниях друг от друга и при строго заданной взаимной ориентации, но и осуществлять синтез (сборку) таких низкоразмерных гибридных структур. Возможность проведения химических реакций в ограниченном объеме, в анизотропных условиях или с участием молекул, фиксированных в специально подобранной матрице, позволяет получать уникальные материалы, а также функционально моделировать сложные супрамолекулярные и биологические системы.

Второй компонент техники ЛБ — метод пленок Ленгмюра – Блоджетт (Шефера), которые представляют собой упорядоченные одно- или многослойные молекулярные структуры, полученные путем последовательного переноса монослоев нерастворимых веществ с поверхности раздела воздух/жидкая субфаза на твердые подложки. Они находят практическое применение в различных областях науки и техники — в электронике, оптике, прикладной химии, микромеханике, биологии, медицине и др.[553]

Высокая востребованность метода ЛБ в последние годы определяется тем, что он позволяет исследовать и решать актуальные задачи с помощью новых соединений, а также использовать новые и известные молекулы и частицы для создания нужных функциональных систем.

Одной из таких важных задач является управление ориентацией жидких кристаллов на прозрачных проводящих подложках (чаще всего на стеклянных пластинках с ITO-покрытием). Для ее решения в работе [554] использован метод ЛБ и новый тип ПАВ — жидко-кристаллические (ЖК) молекулы изогнутой формы, или банановидные молекулы (Bent-Core Liquid Crystals, BCLC). Ленгмюровские монослои — прекурсоры ориентирующих подслоев — формировали из асимметрично нитрозамещенных молекул BCLC с 12 (BN1) или 18 (BN2) атомами углерода в их алифатической цепи (рис. 99).

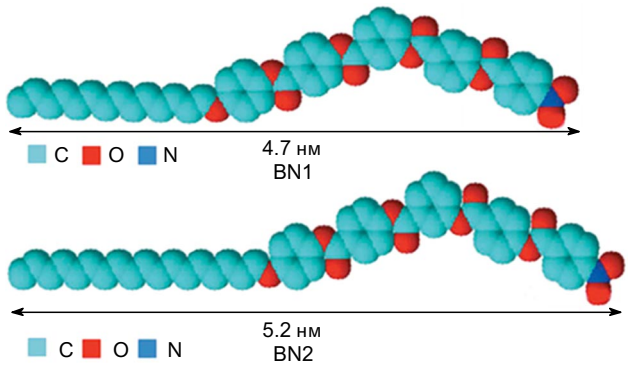


Рис. 99. Пространственная модель молекул BCLC: BN1 и BN2.[554] Рисунок публикуется с разрешения издательства Taylor and Francis.

С помощью методов АСМ и рентгеновской дифракции установлено, что при вертикальном переносе на поверхности стекла молекулы BN2 формируют двухслойную дефектную пленку, на которой молекулы нематического жидкого кристалла E-7 находятся в планарной ориентации. Такая ориентация ЖК реализуется при любых давлениях переноса BN2 (от 2 до 20 мН $\cdot$ м$^{-1}$). Монослои BN1, перенесенные при низких значениях поверхностного давления, формируют на твердой подложке дефектную структуру и индуцируют планарную ориентацию E-7. Эти же монослои, перенесенные при высоком поверхностном давлении, образуют однородный монослой, который придает нематику гомеотропную ориентацию (рис. 100).

Необходимо отметить, что в последнее время данный тип ПАВ,[555] а также новый класс соединений — супра-ПАВ (Supra Amphiphiles),[556, 557] становятся предметом активных исследований благодаря перспективам их использования для получения супрамолекулярных систем.

Известно, что ограничение степени свободы молекул светочувствительного красителя может существенно влиять как на формирование возбужденного состояния, так и на приоритетное направление его релаксации.[558] Именно поэтому, изменяя упаковку молекул красителя в организованную двумерную пленку, можно эффективно модулировать оптические характеристики системы. Особенности поглощения, преобразования и испускания света в организованных 2D-системах, роль в этих процессах агрегации молекул на поверхности раздела подробно рассмотрены в обзоре [559]. Возможности управления оптическими и рецепторными характеристиками ПЛБ за счет структурной пред-

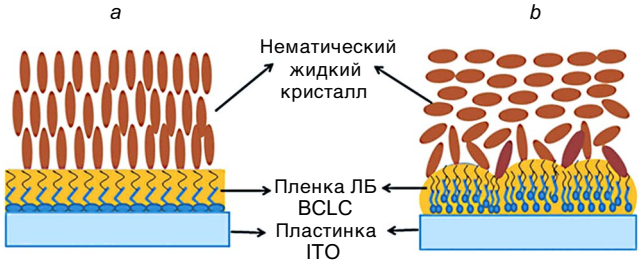


Рис. 100. Схематическое представление гомеотропной (*a*) и планарной (*b*) ориентации жидких кристаллов на пленках Ленгмюра – Блоджетт из BCLC, нанесенных на подложку с ITO-покрытием.[554] Рисунок публикуется с разрешения издательства Taylor and Francis.

организации монослоя наглядно продемонстрированы в работах [560 – 563].

Структурная организация монослоя, тип и степень его агрегации существенно влияют и на электрофизические характеристики формируемых из него ультратонких пленок, поскольку кооперативные свойства молекулярных проводников зависят от межмолекулярных взаимодействий, которые определяются взаимным расположением молекул в двумерных системах.[564 – 567]

Возможности метода ЛБ, способного обеспечить строгое соотношение компонентов в смешанных монослоях, их фиксацию на твердой подложке на определенном расстоянии от поверхности, задаваемом инертными слоями, традиционно используют для проведения изящных исследований по безызлучательному переносу энергии возбуждения.[568 – 570]

Вследствие стремительного развития физических методов исследования нанообъектов открылась возможность изучения процессов безызлучательного переноса энергии в планарных системах с разделенными донорным и акцепторным монослоями при очень малых (от 2 Å) расстояниях между компонентами. При этом были выявлены существенные отклонения поведения таких систем от поведения, предсказываемого классической теорией Фёрстера, описывающей зависимость эффективности безызлучательного переноса энергии от расстояния. В работах [571, 572] продемонстрирована возможность управления эффективностью процессов переноса энергии света как в смешанном монослое, так и в многослойных ПЛБ различного строения. Авторами впервые было обнаружено, что зависимость эффективности безызлучательного переноса энергии в многослойной пленке с разделенными донорным и акцепторным слоями от толщины разделяющего слоя носит экстремальный характер, и наиболее эффективный перенос энергии наблюдается при ненулевой толщине слоя, разделяющего монослои донора и акцептора.

Идея фотосенсибилизации кремния с помощью ультратонких пленок была впервые высказана Dexter,[573] который предположил, что генерация электронно-дырочных пар в кремнии возможна при передаче энергии от возбужденных молекул красителя, нанесенных на его поверхность. Использование светопоглощающих органических слоев в сочетании с тонкими слоями кремниевых полупроводников (< 1 мкм) при производстве солнечных элементов привлекает внимание благодаря возможности уменьшить на два порядка количество необходимого полупроводникового материала. Ключевым фактором при разработке таких структур является контроль молекулярной организации и межмолекулярных расстояний. Для высокой эффективности передачи энергии возбуждения важно исключить побочные процессы безызлучательной диссипации (тушения).

В рамках решения этой задачи в работе [574] смешанные монослои Ленгмюра – Блоджетт карбоцианинового красителя (перхлората 3,3′-диоктадецилоксакарбоцианина, DiO) и стеариновой кислоты (SA) наносили на стеклянную (контрольную) и кремниевые подложки (рис. 101). В качестве промежуточных использовали монослои чистой стеариновой кислоты (перенос методом ЛБ) или пленки диоксида кремния, которые наносили методом усиленного плазмой химического осаждения из газовой фазы. Для контрольной поверхности стекла исследовали влияние соотношения DiO и SA в слое (от 1 : 1000 до 1 : 1) на перенос энергии между образующимися частицами. Найдено, что при низких отношениях молекул DiO и SA в смеси (небольших концентрациях красителя) наблюдается эмиссия мономера. При высоких концентрациях в эмиссионном спектре присутствуют две широкие полосы, относящиеся к двум типам агрегатов — димерам и агрегатам бóльших размеров, причем основным процессом является перенос энергии возбуждения от димеров к агрегатам.

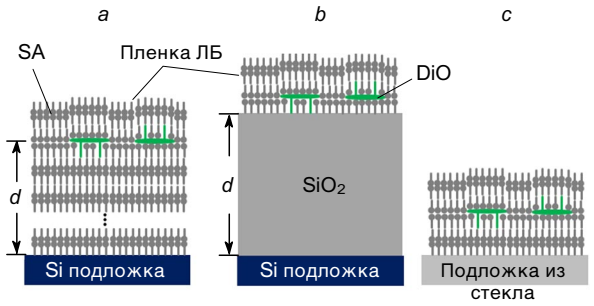


Рис. 101. Пленки Ленгмюра – Блоджетт смешанного монослоя красителя и стеариновой кислоты, нанесенные на кремниевые подложки с разделительными слоями стеариновой кислоты (*a*) и диоксида кремния (*b*), а также на контрольную стеклянную подложку (*c*).[574] Рисунок публикуется с разрешения издательства Taylor and Francis.

В случае кремниевых подложек монослой SA с красителем отделяли от поверхности полупроводника монослоями SA толщиной (d) до 80 нм или диоксида кремния (d до 350 нм).

Установлено, что время жизни флуоресценции монослоя красителя значительно сокращается при приближении к поверхности кремния. Это указывает на повышение эффективности переноса энергии. Рассеяние энергии возбуждения молекул хромофоров, нанесенных на поверхность кремния, объясняется с помощью классической теории Chance – Prock – Silbey,† разработанной для металлов. Этот подход адекватно описывает поведение системы для расстояний, превышающих 50 нм (дальнее поле). Однако согласие с теорией нарушается для небольших значений толщин разделяющих слоев (ближнее поле). На близком расстоянии от поверхности кремния эта модель дает кубическую зависимость времени жизни (τ_d) от расстояния d с константой пропорциональности, определяемой мнимой частью диэлектрической проницаемости.

Аналогичные исследования по эффективности фотосенсибилизации кремния монослоями красителя в зависимости от расстояния проведены в работе [575]. В качестве фотосенсибилизаторов изучали производное перилена — бис(*n*-децилимидо)перилен (PTCD-C10). Супрамолекулярную сборку смешанного монослоя PTCD-C10 и SA, отделенного от поверхности Si(111) монослоями чистой SA, проводили методом ЛБ. Малые расстояния между фотосенсибилизатором и поверхностью кремния задавали путем пришивки PTCD-C10 к поверхности Si(111), функционализированной винильными и аллильными группами. Методами стационарной и время-разрешенной флуоресцентной спектроскопии, а также конфокальной микроскопии с временны́м разрешением показано, что эффективность переноса энергии достигает 90% для расстояний < 1 нм. Отмечено, что теория фёрстеровского безызлучательного резонансного переноса энергии (FRET) адекватно описывает процесс взаимодействия красителя с кремнием при расстояниях < 5 нм, для которых полученное значение радиуса Фёрстера составило 2.5 нм (обратная кубическая зависимость константы скорости переноса от расстояния). Для расстояний между 10 и 50 нм необходимо

† См. статью R.Chance, A.Prock, R.Silbey. In *Advances in Chemical Physics. Vol. 37*. (Eds I.Prigogine, S.A.Rice). Wiley, New York, 1978. P. 1

учитывать другие процессы, в частности туннелирование фотонов.

Еще одно интересное явление, которое позволила обнаружить и исследовать техника Ленгмюра – Блоджетт — двумерная редокс-изомеризация, индуцируемая ориентацией молекул на межфазной границе и контролируемая поверхностным давлением в монослое. В работах [576 – 578] продемонстрирована возможность получения ультратонких пленок донорно-замещенных бис(фталоцианиновых) комплексов церия ($Ce^{3+/4+}$) и европия ($Eu^{2+/3+}$) с заданным редокс-изомерным состоянием комплекса, которое влияет на все физико-химические характеристики ПЛБ.

В последнее время значительное внимание исследователей, работающих в области химии и физики супрамолекулярных систем, привлекают проблемы дизайна гибридных материалов.[579, 580] Гибридные материалы (гибриды) — это гетерогенные системы, состоящие из нескольких разнородных компонентов, чаще всего органических и неорганических, и имеющие определенную структуру, которая обеспечивает реализацию полезных свойств, не характерных для исходных соединений. Наряду с химическим составом компонентов и взаимодействиями на межфазных границах важную роль в проявлении свойств играет внутренняя архитектура гибрида, которую можно рассматривать как дополнительную степень свободы, используемую для настройки функциональных свойств материала. Как правило, такие гибридные материалы не встречаются в природе, а созданы искусственным путем. Многие супрамолекулярные системы, в том числе металлокомплексные, относятся к гибридным материалам.[581]

Органо-неорганические гибридные материалы могут не только сочетать полезные свойства как органических, так и неорганических компонентов, но также генерировать новые свойства и функциональные возможности. За последние десятилетия были разработаны, исследованы и испытаны различные типы функциональных органо-неорганических гибридных структур. Такие структуры продемонстрировали свою перспективность для создания материалов и устройств, среди которых важное место занимают тонкопленочные архитектуры в связи с их широким применением. При сборке тонких гибридных пленок особое внимание уделяют контролю их структуры, расстоянию между различными слоями, а также общей толщине. Одним из наиболее эффективных методов создания упорядоченных гибридов является метод Ленгмюра – Блоджетт.

Особое внимание в последнее десятилетие приковано к гибридным системам на основе двумерных материалов, таких как графен, гексагональный нитрид бора (hBN), дихалькогениды переходных металлов — MoS_2, WS_2 и др.[582 – 584] Супрамолекулярная организация в указанных системах может существенно отличаться от таковой в тонкопленочных органических структурах, нанесенных на обычные твердые подложки. Это позволяет создавать гибриды с новыми свойствами, проявление которых стало возможным только благодаря уникальным характеристикам 2D-материалов. Среди данных материалов выделяется графен, обладающий удивительными свойствами, такими как прозрачность, высокая подвижность заряда, теплопроводность и механическая прочность. Графен перспективен для производства прозрачных проводящих электродов, транзисторов, устройств хранения водорода, газовых датчиков и др.

Тонкопленочные структуры, содержащие чередующиеся слои нанолепестков графена (или его производных) и органического компонента, создаются с помощью техники ЛБ.[585, 586] В отличие от полимерных композитов, наполненных графеном или его производными, в которых графеновые частицы случайным образом распределены в полимерных матрицах, слоистые структуры состоят из чередующихся слоев полимера и нанолепестков углеродного материала. В виде мембран и тонких пленок графеновые гибриды используют в фотоэлектрических устройствах. Такие архитектуры были сформированы из пленок оксида графена, которые наносили методом Ленгмюра – Блоджетт на пленки полиэлектролитов (гидрохлорида полиаллиламина (PAH) и поли(4-стиролсульфоната) натрия (PSS), приготовленных методом послойной сборки (рис. 102).[584] Микромеханические измерения продемонстрировали увеличение модуля упругости на порядок: от 1.5 ГПа для мембран без слоя оксида графена до 20 ГПа для мембран с инкапсулированным слоем GO с объемной долей 8% (обычно графеновые композиты содержат не менее 50% этого наполнителя). Такие прочные нанокомпозитные пленки толщиной всего 50 нм могут, не разрушаясь, перекрывать большие (до сантиметра) отверстия и выдерживать сильные механические деформации.

Для получения супрамолекулярных покрытий, способных выполнять функцию темплатов, необходимо решить многие задачи, связанные прежде всего с тем влиянием, которое оказывают взаимодействия между темплатом и подложкой на структуру, стабильность и функциональные характеристики создаваемой системы. В настоящее время наиболее часто посредниками-темплатами служат самоорганизованные монослои, при использовании которых приходится сталкиваться с некоторыми ограничениями.

В рамках решения этой задачи в работе [587] предложена стратегия дизайна темлата нового типа, состоящего из двух монослоев, каждый из которых функционально релевантен соседнему материалу — подложке и наносимому на темплат покрытию. Получение темплата включает одношаговую сборку бислоя в ванне Ленгмюра, для чего на поверхности водного раствора оксида графена формируется организованный монослой функционализированного порфирина. После образования адсорбционного слоя оксида графена на монослое порфирина бислой переносится методом ЛБ на поверхность твердой подложки. Предложенная стратегия позволяет создавать темплаты на твердых подложках любой природы без использования самоорганизованных монослоев.

Интересные дифильные гибридные молекулы получены в работе [588] методом «клик»-химии из фуллерена и линейных цепей полиэтиленоксида (PEO) различной длины — 31.6 (нижний индекс $n1$) и 63.2 ($n2$) нм. Наночастицы C_{60} были

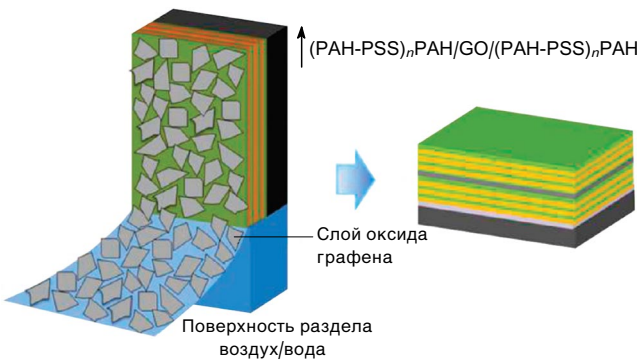


Рис. 102. Схематическое изображение процесса получения многослойной мембраны (PAH-PSS)$_n$PAH/GO/(PAH-PSS)$_n$PAH.[584] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

закреплены как на одном конце полимерной цепи (C60-PEO$_n$), так и на ее обоих концах (C60-PEO$_n$-C60) (рис. 103). Монослои из этих молекул формировали на поверхности воды и затем переносили на твердые подложки методом Ленгмюра – Блоджетт.

Благодаря кристаллизации цепей PEO в пленках ЛБ этих гигантских дифильных молекул наблюдали рост поверхностных фрактальных структур (рис. 104). Длина цепи PEO и геометрия молекул влияют на характер роста фракталов. Техника ЛБ обеспечивает строгий контроль молекулярной упаковки на поверхности воды и, следовательно, дает основу для исследования влияния поверхностной плотности кристаллизующихся полимерных цепей на рост фрактальных структур на поверхности раздела.

Таким образом, метод ЛБ является эффективным исследовательским инструментом супрамолекулярной химии. Его использование перешагнуло уровень традиционных дифильных молекул. В настоящее время практически нет молекул или наночастиц, которые не были бы нанесены на водную поверхность ванны Ленгмюра и для которых с тем или иным успехом не проведено их сжатие и перенос на твердую подложку. Важность указанного метода для супрамолекулярной химии состоит в простоте определения рецепторных характеристик лигандов по отношению к водорастворимым субстратам (аналитам), введенным в субфазу. В этой связи понятно, какое большое значение он имеет для исследования биологических и медицинских объектов.

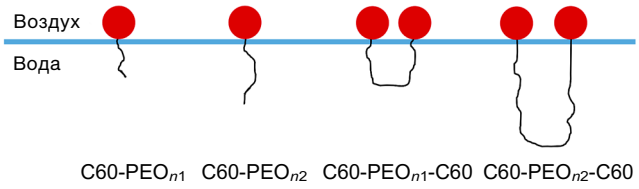


Рис. 103. Схематическое изображение монослоев C60-PEO$_n$ и C60-PEO$_n$-C60 с различной длиной цепи PEO.[588] Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer Nature.

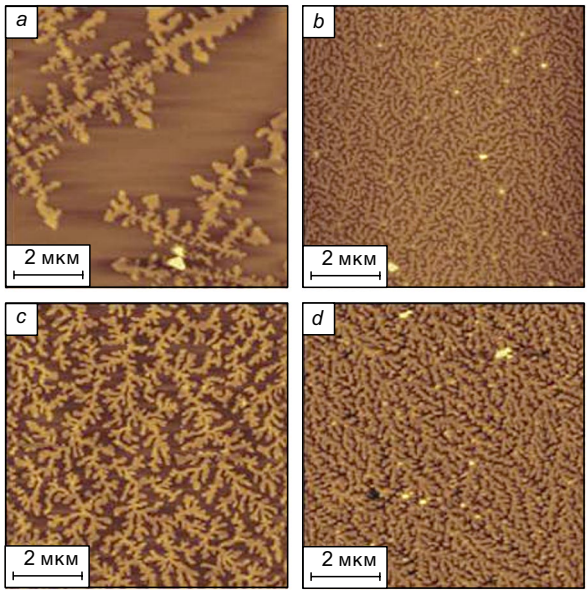


Рис. 104. АСМ-Изображения (8 × 8 мкм) пленок ЛБ, полученных при поверхностном давлении 15 мН · м$^{-1}$: C60-PEO$_{n1}$ (*a*), C60-PEO$_{n2}$ (*b*), C60-PEO$_{n1}$-C60 (*c*) и C60-PEO$_{n2}$-C60 (*d*).[588] Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer Nature.

3.2.3. Метод послойной сборки

Послойная сборка тонких пленок (the Layer-by-Layer Assembly of Thin Films, LbL) является одним из универсальных, наиболее простых и распространенных способов получения функциональных супрамолекулярных материалов и устройств.[589 – 593] Этот метод представляет собой циклический процесс, в котором заряженный материал (полиэлектролит) адсорбируется из водного раствора на подложке; после промывки на первом слое осаждается материал, имеющий противоположный заряд. Таким образом формируется один бислой, толщина которого обычно составляет несколько нанометров. Процесс нанесения может повторяться до тех пор, пока не будет собрана многослойная пленка желаемой толщины. Такая сборка может рассматриваться [594, 595] как универсальная технология «снизу – вверх» (рис. 105).

Техника послойной сборки впервые была предложена Iler [597] в 1966 г. На гладкую стеклянную подложку он наносил чередующиеся слои положительно и отрицательно заряженных коллоидных частиц из их золей. На основании полученных данных автор сделал заключение, что такого рода электростатическая самосборка может быть проведена и с участием поливалентных ионов, поверхностно-активных веществ и водорастворимых полимеров. Для визуализации формируемой пленки при сборке были использованы коллоидные частицы кремнезема или полистирольного латекса больших размеров (100 мкм). Этот подход впервые был

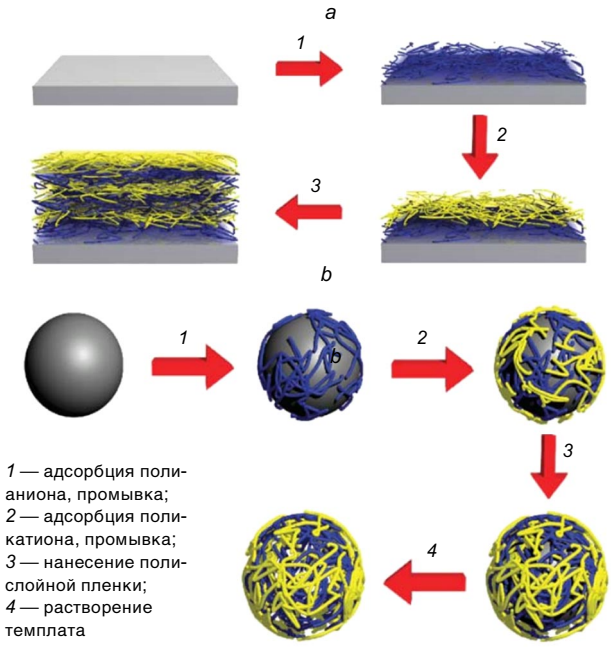


Рис. 105. Послойная сборка полиэлектролитов на плоских подложках (*a*) и коллоидных частицах (*b*).[596] *a*: На подложке с соответствующим зарядом сначала адсорбируется полиэлектролит с противоположным зарядом; после тщательной промывки на первом слое адсорбируется материал, имеющий противоположный заряд. Процесс продолжается до тех пор, пока не будет достигнута желаемая толщина многослойной пленки. *b*: Ядро (темплат) растворяется с образованием полых полиэлектролитных капсул. Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

детально описан Decher,[598] подробно исследовавшим послойную электростатическую самосборку полиэлектролитов. Он пришел к важному выводу, что в сборке могут принимать участие различные объекты, это позволит создавать упорядоченные наноразмерные системы (например, молекулярные машины), которые описаны Feynman.[599, 600]

Благодаря универсальности данного подхода можно применять широкий спектр материалов в качестве «строительных» элементов, в том числе полимеры, функциональные лиганды, липиды, белки, поверхностно-активные вещества, молекулы красителей, наночастицы и т.д., и проводить сборку на различных подложках, за счет характерных для супрамолекулярных систем взаимодействий — электростатических водородных и галогенных, а также координационных связей, взаимодействий с переносом заряда, биоспецифических взаимодействий (например, сахар – лектин), взаимодействий «гость – хозяин» и катион – диполь, а также их сочетания.[590, 592, 601 – 603]

Удаление подложки, на которой сформирована многослойная пленка, приводит к образованию свободных наноструктурированных материалов с различной морфологией и разными функциями. Этот подход, известный как техника темплатной послойной сборки,[604] позволяет получать макроскопические ультратонкие пленки, например мембраны либо свободные микро- или наноразмерные пленки, образующие полые капсулы.[605] На рис. 106 представлено схематическое изображение наноструктурированных (супрамолекулярных) материалов, полученных с помощью технологии послойной сборки на различных темплатах. Центральный круг обозначает различные виды темплатов; среднее кольцо — послойную сборку (материал на темплате); внешнее кольцо — результат сборки: свободные пленки (непористые планарные темплаты), нанотрубки (пористые планарные темплаты), нанопористые частицы (пористые сферические темплаты), макропористые материалы (кристаллические структуры из коллоидных частиц), нанотрубки (непористые стержни и волокна), капсулы (непористые сферы). В качестве «строительных блоков» в процессе послойной сборки используют полимеры, функциональные лиганды, липиды, белки, молекулы красителей, наночастицы.

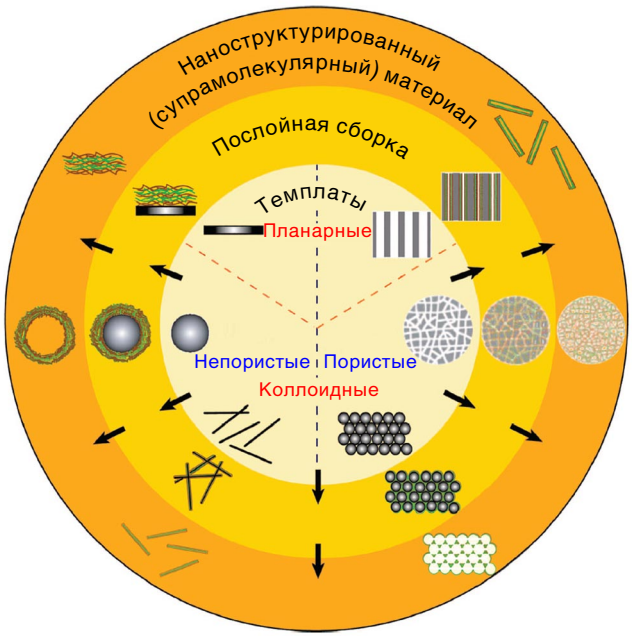


Рис. 106. Схематическое изображение различных наноструктурированных (супрамолекулярных) материалов, полученных с помощью технологии послойной сборки на темплатах (см. текст).[606] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

Иммобилизация ферментных препаратов в капсулах и порах металл-органических каркасов, полученных методом послойной сборки или на их поверхности, позволила существенно увеличить использование ферментов благодаря повышению их стабильности в сотни и тысячи раз.[607, 608] Ферменты — биологические катализаторы белковой природы, которые ускоряют химические реакции, необходимые для жизнедеятельности организмов. В отличие от химических катализаторов, ферменты обладают значительно большей специфичностью: каждый из них действует лишь на строго определенную реакцию или группу реакций, протекающих в организме. Однако по своей природе ферменты значительно более чувствительны к изменению внешних условий, чем химические катализаторы. В частности, ферменты работают в значительно более узком диапазоне температур и проявляют активность в строго определенном интервале значений pH среды.[609] При иммобилизации ферменты не только становятся более стабильными, но и приобретают другие свойства, нехарактерные для их свободного состояния, например возможность функционировать в неводной среде, способность работать в более широких интервалах температур и pH, а также в контакте с ионами тяжелых металлов (Hg, Pb, Cd).

В последние годы исследователи начали «упаковывать» отдельные ферменты в одну ферментную наночастицу (Single Enzyme Nanoparticle, SEN),[609] сформированную методом послойной сборки. Управление характеристиками оболочки позволяет контролировать взаимодействие фермента с окружающей средой, а следовательно, его каталитическую активность и доступность внешних реагентов. Этот элегантный подход открывает перспективы значительного увеличения каталитического срока службы ферментов в условиях, катастрофических для неизолированных молекул белка, а также возможность переключения активности путем модуляции внешнего слоя материала.

Чувствительная к глюкозе многослойная пленка была изготовлена методом послойной сборки с использованием положительно заряженного звездообразного поли[2-(диметиламино)этилметакрилата] и отрицательно заряженных инсулина и глюкозооксидазы.[610] Показано, что уникальные свойства компонентов пленки и ее структура обеспечивают переключение отклика системы на ступенчатое введение глюкозы (выделение инсулина только при наличии глюкозы). Кроме того, многослойная пленка непрерывно высвобождала достаточное количество инсулина *in vivo* после подкожной имплантации крысам с диабетом, индуцированным стрептокозотином, и снижала уровень глюкозы в крови в течение по меньшей мере двух недель. Такая система может обладать существенным потенциалом в качестве чувствительного к глюкозе носителя инсулина.

В работе[611] продемонстрирована возможность совместного капсулирования ферментов (лактатоксидазы, пероксидазы и глюкозооксидазы) и чувствительных красителей для получения сенсорных капсул микрометрового размера. «Жертвенным» темплатом служили наночастицы карбоната кальция. Ферменты локализуются во внутренней части капсулы, тогда как флуоресцентные красители (трис(4,7-дифенил-1,10-фенантролин)рутений(II)дихлорид и дигидродородамин 123) внедряются в многослойные оболочки микрокапсул из полиэлектролитов (полистиролсульфоната и полиаллиламина) благодаря электростатическим и гидрофобным взаи-

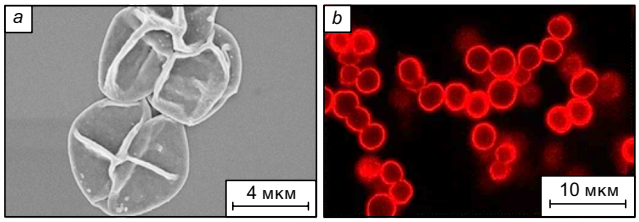


Рис. 107. СЭМ-Изображение капсул, содержащих глюкозооксидазу (*a*), и полученное методом конфокальной микроскопии изображение капсул, содержащих глюкозооксидазу и флуоресцентный зонд (*b*).[611] Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer Nature.

модействиям с материалом оболочек. Эти многокомпонентные капсулы (рис. 107) были использованы в качестве химических и биосенсоров для обнаружения кислорода, глюкозы и лактата, причем в качестве чувствительного элемента может выступать всего одна капсула.[612] Калибровка сенсорных капсул показала, что миллимолярные концентрации глюкозы и лактата легко определяются с помощью флуоресценции.

Таким образом, совместная инкапсуляция ферментов и флуоресцентных красителей, обеспечивающая оптический мониторинг биологически важных метаболитов в одной микрокапсуле, представляет собой способ получения уникальной системы для исследования биологической микросреды и определения в реальном времени изменений концентрации биологически важных соединений. Ферменты, защищенные внутри капсул, сохраняли достаточную активность с точки зрения их способности превращать аналиты, которые диффундируют через полупроницаемую оболочку, в продукт, определяемый с помощью локализованных флуоресцентных красителей. Практическая реализация датчика предусматривает его размещение в нескольких миллиметрах под кожей внутри тела человека и обработку информации оптическими методами. В ряде работ[613,614] показано, что капсулы также могут быть инкорпорированы внутрь клеток для мониторинга метаболитов в течение клеточного цикла.

Электростатически сформированные пленки недостаточно стабильны для использования в экстремальных условиях, таких как высокое или низкое значение pH и высокая концентрация соли. Для повышения прочности эти пленки часто после осаждения подвергают химической обработке.[615,616]

Одним из важных примеров использования метода послойной сборки для получения слоистых гибридных структур является биомиметический синтез перламутра.[617] Природный перламутр состоит из шестиугольных пластинок арагонита (кристаллов карбоната кальция) шириной 10 – 20 мкм и толщиной 0.5 мкм, расположенных параллельными слоями. Эти неорганические слои разделены листами органической матрицы, которая состоит из эластичных биополимеров (хитиноподобного рогообразного вещества белкового типа). Органическую часть синтетического перламутра формировали последовательным нанесением слоев полиакриловой кислоты и поливинилпиридина. Кристаллизацию карбоната кальция осуществляли на органическом слое с рецепторными карбоксильными группами. Благодаря тщательно выверенной стратегии циклического осаждения была сформирована структура, близкая к биологическому перламутру в отношении как оптических, так и механических характеристик. Исследование процесса репликации перламутра и получение биомиметического материала позволяют понять биологические принципы выращивания этого биоминерала в природе, а также изготавливать новые материалы с использованием недорогих компонентов в условиях окружающей среды.

В настоящее время наблюдается значительный прогресс в области микро(нано)капсулирования. Наибольший потенциал такие системы имеют в биомедицине, поскольку они способны осуществлять адресную доставку лекарственных препаратов в заданный момент времени в необходимой концентрации.[618,619] Оболочка капсулы препятствует выходу содержимого, что позволяет использовать в том числе токсичные вещества и увеличивать длительность действия лекарства. Проницаемость полимерной оболочки во многом зависит от ее химического состава, толщины, темплата, а также от химического состава, температуры и кислотности среды, в которой находятся носители. «Умные» оболочки способны выделять содержимое в результате внешних воздействий.

Hammond и соавт.[620] сообщили о первых применениях *in vivo* полимерных многослойных капсул с наночастицами золота в качестве ядер размером 20 нм. Авторы определили ключевые параметры, которые обеспечивали стабильность десятислойных капсул в кровотоке. В качестве компонентов пленки использовали разлагаемые биоэлектролиты — поли(L-лизин), декстрансульфат и гиалуроновую кислоу. Деградацию капсулы оценивали путем измерения концентрации поли(L-лизина), содержащего флуоресцентный зонд. Обнаружено, что внешний слой гиалуроновой кислоты сильно увеличивает время циркуляции коллоидной системы. Оптимизация пленок методом ПС позволила создать стабильные наночастицы, которые могут быть полезны при лечении онкологических заболеваний.

В работе[621] использовали наностержни серебра (осевое отношение от 3 до 16) с многослойными покрытиями из хитозана и декстрансульфата, полученными методом ПС. Капсулы служили для иммобилизации водорастворимых антибактериальных препаратов, таких как гидрохлорид ципрофлоксацина. Эффективность загрузки стержнеобразных капсул лекарствами была на 13 – 14% больше, чем сферических. Достоинства предлагаемой системы состоят в возможности как адресной доставки инкапсулированного лекарства и его выделения в результате внешних воздействий, так и использования капсул в качестве контрастных веществ для биологической визуализации под воздействием ближнего ИК-излучения.

Наиболее яркой иллюстрацией возможностей метода послойной сборки для формирования синтетических супрамолекулярных систем на твердых подложках является сборка ультратонких пленок металл-органических каркасов, так называемых ПОВМОК. Такие системы представляют собой протяженные организованные структуры нанометровой толщины, ориентированные в направлении от подложки. Латеральная упорядоченность компонентов ПОВМОК в пределах одного домена может достигать структурного совершенства, характерного для супрамолекулярных систем, полученных методом Ленгмюра – Блоджетт.[622] Число работ по ПОВМОК пока еще относительно невелико по сравнению с количеством публикаций, которые посвящены поликристаллическим пленкам MOF, интегрированным с твердой поверхностью. Несмотря на это, к настоящему времени получены ПОВМОК-системы на основе большинства типов органических линкеров, использующихся для формирования объемных MOF, — производных тримеллитовой, терефталевой,[623] дифенилдикарбоновой кислот,[624] перилена,[625,626] порфиринов[627] и др. Особое значение для развития этой области имеют ПОВМОК на основе хромофоров, таких как порфирины или перилены, а также ПОВМОК с металло-

кластерами лантанидов [628] в силу их высокого практического потенциала для применения в катализе, нелинейной оптике, солнечной энергетике и органической нано- и микроэлектронике.[629]

Высокая упорядоченность MOF, являющаяся следствием организации компонентов с помощью пространственно-направленных координационных связей, обусловила быструю адаптацию метода ПС к сборке ПОВМОК на различных планарных подложках. Этот метод, который применительно к получению ПОВМОК также часто называют процессом квазиэпитаксиального послойного роста (Quasiepitaxial Layer-by-Layer Growth Process),[622, 630, 631] позволяет «закрепить» структуру кристаллографической плоскости каркаса, направляющую его рост от поверхности подложки за счет последовательного наслаивания органических линкеров и связывающих их координационных металлоцентров (солей металлов). Как правило, получающиеся пленки обладают высокой однородностью и малой шероховатостью.[632] Связывание линкера с поверхностью приводит к ограничению пространственной доступности или уменьшению реакционной способности функциональных групп органической молекулы, поэтому для последующего образования координационной связи уже в первом слое влияние поверхности на молекулярную организацию ПОВМОК может быть значительным. Для большого числа ПОВМОК-структур, собранных эпитаксиальным методом, наблюдается такая упаковка компонентов, которая не соответствует известным структурам объемных MOF того же состава.[633] С помощью эпитаксиального наслаивания могут быть получены не только двухкомпонентные высокоориентированные MOF на основе линкера одного типа, но и мультикомпонентные слоистые системы, сочетающие несколько типов линкеров. Это, например, структуры вида $[M_2L_2P]$, где M = Cu, Zn, L — нафталин-1,4-дикарбоксилат, P = DABCO;[634] $ML(DABCO)_{0.5}$, где M = Cu, Zn, L – нафталин-1,4-дикарбоновая кислота или тетрафторбензол-1,4-дикарбоксилат;[635] а также ПОВМОК на основе карбокси- и пиридилзамещенных порфиринов.[636] Верно и обратное утверждение: многие типы координационных решеток MOF не могут быть воспроизведены методом ПС в тонкой пленке на твердой поверхности просто в силу специфики метода получения.

Главная особенность квазиэпитаксиальной сборки ПОВМОК состоит в использовании связующего слоя, позволяющего обеспечить закрепление растущего каркаса на поверхности. Адгезивный слой должен обладать, во-первых, собственной гладкостью (атомной или близкой к атомной), чтобы избежать зарождения и последующей аккумуляции дефектов в кристаллической решетке ПОВМОК, и, во-вторых, функциональной активностью по отношению к компонентам ПОВМОК для прочного сцепления с каркасной структурой. Этим требованиям удовлетворяют самоорганизованные монослои тиолов и силанов, которые и используются в подавляющем большинстве случаев для формирования ПОВМОК, представляющих собой результат сочетания двух основных подходов к синтезу супрамолекулярных систем на поверхности раздела — методов ПС и САМ.

Первая ПОВМОК-система типа HKUST-1 была собрана в 2007 г. из металлокластера $Cu^{2+}(Cu(OAc)_2$ и бензол-1,3,5-трикарбоновой кислоты (H_3BTC))[623] на поверхности САМ карбоксилированного октантиола на подложке золота. Методика, использованная для сборки, и сегодня остающаяся «золотым стандартом» получения ПОВМОК, включает в себя последовательное погружение подложки в растворы неорганического и органического компонентов в органических растворителях с промывкой каждого слоя для удаления избытка нанесенного вещества при температуре 20 – 50°C. Как правило, первый слой ПОВМОК формируют из металлоцентров, связанных с функциональными группами САМ, на которые затем наращивают «направляющий» слой линкеров.[635] Порядок нанесения слоев и природа функциональной группы САМ имеют определяющее значение для упаковки ПОВМОК, подтверждая влияние поверхности на процесс супрамолекулярной самосборки. Так, на САМ с карбоксильными концевыми группами, обычно формируются пленки с ориентацией [100],[623, 637] с гидроксильными — с ориентацией [111],[623] с пиридильными — с ориентацией [001],[635] в то время как метильные группы полностью подавляют рост ПОВМОК.[637]

Выбор метода контроля равномерности роста ПОВМОК по толщине определяется природой используемого линкера. Для линкеров-хромофоров, например порфиринов или производных бисперилена, наиболее удобным методом является электронная спектроскопия,[626, 636] позволяющая соотносить прирост интенсивности поглощения с количеством нанесенного вещества в каждом слое. Для линкеров, не обладающих выраженными хромофорными свойствами, в качестве таких методов могут выступать пьезокварцевое микровзвешивание (ПКМ) [638] и атомно-силовая микроскопия.[639] Первый позволяет надежно, точно и быстро определять прирост массы ПОВМОК, сформированных на поверхности золотых электродов кварцевых резонаторов, а второй, хотя и является более времязатратным по сравнению со спектральным и гравиметрическим методами, дает возможность непосредственно оценить изменение толщины и шероховатости ПОВМОК.

Для сборки ПОВМОК наряду с САМ на основе функционализированных тиолов часто используют монослои силанов с функциональными концевыми группами, позволяющими интегрировать ПОВМОК в оптические элементы.[631] Недостатком силанов является отсутствие идеальной гладкости, типичной для тиолов с головными группами небольшого размера, что может приводить к образованию дефектной структуры ПОВМОК. Чувствительность упаковки к шероховатости адгезионного слоя оказывается наиболее велика для объемных линкеров, таких, например, как порфириновые комплексы металлов, вследствие значительного свободного объема, приходящегося на эти молекулы в организованном ансамбле. В частности, для ПОВМОК на основе тетракарбоксифенилпорфиринового комплекса цинка ZnTCPP и ацетата цинка на поверхности монослоя (3-аминопропил)триэтоксисилана не удается получить хорошо разрешенную дифракцию, несмотря на равномерное увеличение толщины пленки.[636]

В качестве альтернативы монослоям силанов может выступать оксид графена, который, благодаря наличию кислородсодержащих функциональных групп, способен эффективно адсорбировать ацетаты металлов (Zn^{II}, Cu^{II}, Mg^{II} и др.), использующиеся для постройки ПОВМОК. Адгезивные монослои GO формируются путем их переноса с межфазной границы масло/вода (GO проявляет свойства мягкого ПАВ и самопроизвольно образует адсорбционные межфазные слои [640]). Сборка ПОВМОК на таких монослоях методом ПС осуществляется по стандартной методике.[641] Преимущества сборки ПОВОК на монослоях оксида графена, сформированных на поверхности кварцевых и кремниевых подложек, были продемонстрированы для систем на основе $Zn(OAc)_2$ и полиароматических линкеров различных типов (например, *N*,*N*′-дипропионата перилен-3,4,9,10-тетракарбоновой кислоты [626] и Zn-комплексов тетразамещенных порфиринов).[641] Четкие паттерны рентгеновской диф-

ракции, полученные для таких ПОВМОК, свидетельствуют об их высоком качестве, при этом морфология систем варьировалась в зависимости от типа взаимодействий, которые удерживают элементы каркаса. Делокализованные электростатические взаимодействия между металлокластерами и карбоксильными группами приводят к формированию шероховатостей за счет накопления сдвиговых дефектов, а самосборка путем пространственно-направленных координационных связей с участием пиридильных групп позволяет получать ПОВМОК, обладающие атомной гладкостью в миллиметровом масштабе.[642]

Следует отметить, что дифракционная картина, полученная с помощью стандартных лабораторных дифрактометров, даже для ПОВМОК высокого качества обычно содержит единичные пики семейства рефлексов, которые соответствуют параметрам решетки в направлении от подложки. Полное описание структуры ПОВМОК можно получить только с помощью методов, использующих синхротронное излучение. Например, для ПОВМОК на основе депротонированного порфирина (*мезо*-тетракис(4-карбоксифенил)порфирина) и ацетата кобальта(II) удалось подтвердить формирование гексагональной упаковки порфиринов в каждом слое с наклоном плоскости макроциклов в 60° относительно поверхности подложки с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеяния и отражения при скользящих углах падения луча.[643] Для моделирования упаковки ПОВМОК с хорошо разрешенной рентгеновской дифракцией от вертикальной структуры, таких как ПОВМОК на основе порфириновых комплексов цинка различного строения на поверхности монослоев GO, могут быть эффективно использованы и аналитические подходы, применяющиеся для расчета структур слоистых минералов.[642]

Уникальные структурные особенности ПОВМОК обусловливают исключительные характеристики этих систем (чувствительность, селективность, скорость генерации оптического или электрохимического отклика), важные для целого ряда практических приложений — от медицины [644] и катализа [645] до нелинейной оптики.[646] Пористость ПОВМОК, сопоставимая с этой характеристикой для объемных MOF,[647] в сочетании с малой толщиной, а также широкие возможности для направленного функционального дизайна используемых органических компонентов делают эти системы одними из наиболее перспективных наноразмерных материалов для интеграции с сенсорными устройствами.[629] Настройка структурных характеристик ПОВМОК позволяет как создавать селективные элементы для мономолекулярного распознавания, например оптические на основе цинка (ZnTCPP) селективные по отношению к аденозинмонофосфату,[648] или гравиметрические на основе Co(TCPP) и $Co(OAc)_2$ (PIZA-1) для селективного связывания бензола,[649] так и собирать мультичувствительные гравиметрические сенсоры. Подобная система типа «электронный нос» была собрана из трех резонаторов ПКМ с нанесенными ПОВМОК типа HKUST-1 для селективного определения шести видов летучих соединений (гераниола, цитронеллола и др.).[650]

Одно из важных приложений ПОВМОК — их использование в качестве катализаторов ряда фотохимических реакций, увеличение скорости и повышение селективности которых достигаются благодаря «супрамолекулярному контролю», способному обеспечить фиксацию реагирующих соединений в структуре ПОВМОК.[651] Ярким примером применения этой стратегии может служить окислительная фотоциклизация с образованием фенантрена в двухслойном ПОВМОК типа Zn(TPE-BDC) (TPE-BDC — 4′,4‴-(1,2-дифенилэтан-1,2-диил)-(*E*)-бис([1,1′-бифенил]-4-карбоксилат). Реакция идет с образованием одного изомера и с увеличением выхода продукта более чем на 70% вследствие затормаживания вращения вокруг связи C═C тетрафенилэтилена в жесткой каркасной структуре.[652]

Наиболее интенсивно развивающимся направлением, бесспорно, является дизайн ПОВМОК на основе органических хромофоров, прежде всего порфиринов, использующихся в оптике и электронике. Это обусловлено как фотофизическими свойствами порфириновых молекул, так и адаптивным потенциалом метода ПС для существующих промышленных технологий получения элементов микросхем

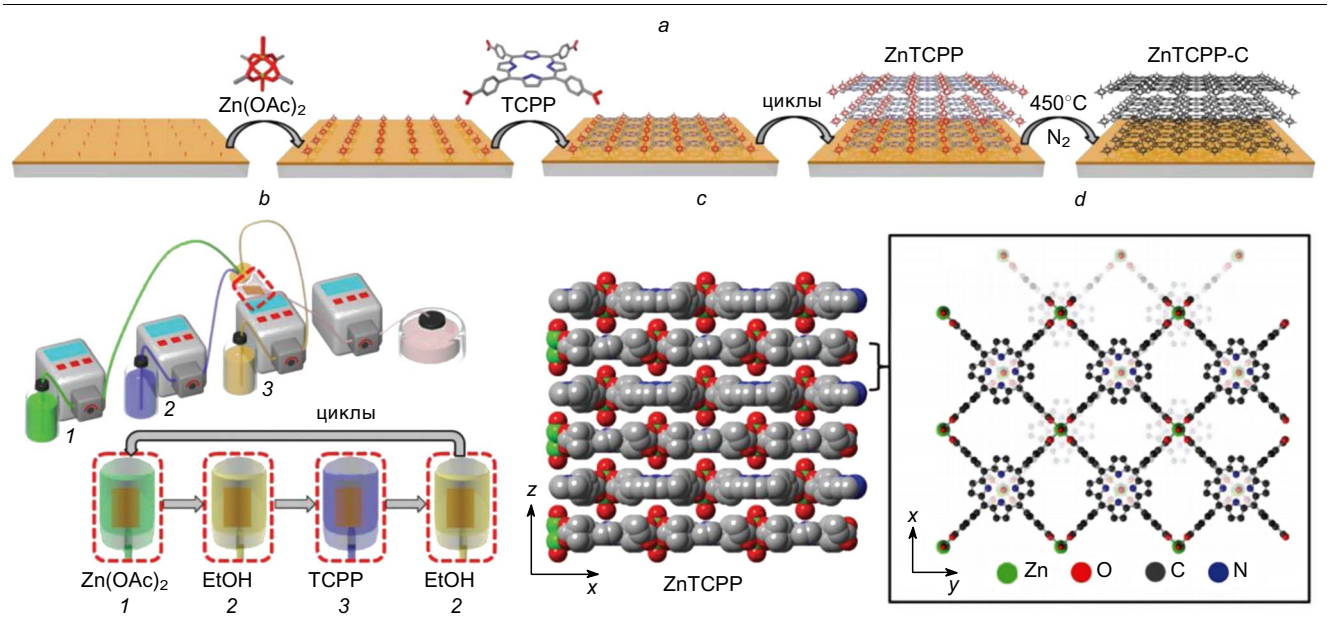


Рис. 108. Схематическое изображение интеграции ПОВМОК на поверхности ITO в ячейку Гретцеля: порядок квазиэпитаксиальной сборки ZnTCPP с последующим отжигом (*a*) и экспериментальная установка для нанесения и промывки слоев (*b*), а также нормальная (*c*) и латеральная (*d*) структуры собранных ПОВМОК.[653] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

и оптических чипов (рис. 108).[646, 653, 654] Согласно данным спектроскопии поглощения переходных состояний, в некоторых порфириновых ПОВМОК длина диффузионного пробега экситонов теоретически может достигать порядка нескольких микрометров и в реальных ПОВМОК ограничена только взаимодействиями экситонов с латеральными дефектами структуры в пределах кристаллических доменов со средним размером ~100 нм.[655] Таким образом, совершенствование методики сборки структурно идеальных ПОВМОК связано с возможностью существенного улучшения их оптических свойств.

В работе[656] показано, что с помощью компьютерного алгоритма из имеющейся базы данных можно целенаправленно выбрать нужный порфирин для получения ПОВМОК с заданными свойствами. Алгоритм позволяет прогнозировать спектральные характеристики каркаса в зависимости от состава и строения функциональных заместителей макроцикла и настраивать эти характеристики за счет изменения силы межмолекулярных взаимодействий в каркасной структуре. Значительное улучшение фотоэлектрических свойств порфириновых ПОВМОК также может быть достигнуто за счет введения сильных электроноакцепторов, например фуллеренов, интегрированных в поры ПОВМОК в процессе послойной сборки пленки на основе ZnTCPP.[657] За счет упорядоченной структуры ПОВМОК при взаимодействии со световым пучком обеспечиваются эффективное разделение носителей заряда и перенос дырок в организованных слоях порфиринов-доноров и электронов в каналах, образованных молекулами C_{60}. Важно отметить, что функциональные характеристики гибридной структуры такого типа могут быть достигнуты именно благодаря методу ПС, позволяющему контролировать пространственную организацию компонентов в каждом слое.

Таким образом, простота, универсальность и наноразмерный контроль, который обеспечивает послойная сборка, делают ее одной из наиболее широко используемых технологий формирования супрамолекулярных и гибридных многослойных структур. Этот метод легко адаптируется к большому диапазону составов покрытий и позволяет нанести их как на плоские подложки, так и на подложки различной формы.

Супрамолекулярная химия на поверхности раздела — одна из наиболее активно развивающихся областей, в которой используются межмолекулярные взаимодействия для сборки не только ансамблей однородных молекул, но и наноразмерных структур, формируемых под влиянием или при непосредственном участии поверхностных слоев подложки.

В настоящем разделе обзора рассмотрены три основные метода сборки супрамолекулярных структур на поверхности, благодаря которым уже создано множество наноразмерных материалов и устройств различного назначения. Эти методы обеспечивают самосборку слоистых структур с желаемыми толщиной и последовательностью слоев на подложках разнообразной природы и различной формы. Важным достоинством всех трех методов является то, что пленки получают в мягких условиях, обычно в водных средах, что имеет особое значение как при работе с жизненно важными биомолекулами, так и при решении актуальных задач «зеленой» химии.

3.3. Структура и фазовые превращения низкоразмерных самоорганизующихся систем различной симметрии

Применение процессов самосборки и самоорганизации надмолекулярных наноструктур при создании так называемых «умных» материалов, т.е. материалов, чувствительных к внешним воздействиям (изменению температуры и давления, электрического или магнитного поля), к химическому составу окружающей среды и пр., является одним из важнейших направлений современного материаловедения.[658 – 662] В первую очередь, необходимо дать точные определения терминов «самосборка» и «самоорганизация», которые в научном сообществе иногда используют как синонимы. Под самосборкой мы подразумеваем образование супрамолекулярных агрегатов под действием слабых нековалентных взаимодействий. В качестве примеров можно привести соединения включения,[663 – 671] ленгмюровские монослои,[560, 672 – 675] лиотропные жидкокристаллические агрегаты,[676 – 678] включая коллоидные системы,[679 – 681] и т.п. В свою очередь, самоорганизация — процесс формирования протяженных макроскопических фаз (часто пониженной симметрии — нематических, смектических, колончатых фаз различной симметрии, пластических кристаллов и т.д.) на основе агрегатов или молекул определенной формы или со специальной функцией. Феномен самоорганизации сложных систем привлек внимание большого числа теоретиков, которые разработали ряд подходов к исследованию этого явления. Среди них следует упомянуть синергетическую модель параметров порядка и принципа подчинения Хакена,[682] термодинамические модели неравновесных процессов (теория диссипативных структур) Пригожина,[683] модели самоорганизованной критичности (самоорганизация «на краю хаоса») Бака,[684] формирования и эволюции нестационарных структур в режимах с обострением Самарского и Курдюмова[685 – 687] и др.

Важно отметить, что в природе могут быть реализованы как самосборка без самоорганизации (соединения включения), так и самоорганизация без самосборки. Так, в диблок- и триблок-сополимерах, в которых полимерные молекулы состоят из двух и трех несовместимых фрагментов соответственно, взаимное отталкивание и вызванная им сегрегация различных блоков приводят к требованию минимизации межфазной границы, которая формирует поверхность раздела постоянной кривизны $\langle H \rangle$. Ее величина определяется в первую очередь составом блок-сополимера (для диблок-сополимера достаточно ввести объемную долю (f) одного из компонентов). Для симметричных диблок-сополимеров ($f = 1/2$) характерно наличие в образце ламеллярной фазы.[688, 689] Если превышение числа блоков одного типа над количеством блоков другого типа невелико, то наблюдается образование гироидной кубической биконтинуальной фазы, которая подробно описана ниже. Если же такое превышение становится существенным, то минорный компонент образует колонны, окруженные матрицей компонента с бóльшим содержанием и упакованные в двумерную гексагональную решетку. Дальнейшее увеличение асимметрии приводит к формированию сферических агрегатов минорного компонента, организованных в объемно-центрированную кубическую фазу. Наконец, в крайних случаях ($f \to 0$ и $f \to 1$) наблюдается неупорядоченное распределение одной фазы в другой.

Указанное поведение систем было описано для двух предельных случаев: слабой ($\chi N \approx 10$)[690] и сильной ($\chi N \gg 10$)[691] сегрегации ($\chi \approx 1/T$ — параметр Флори – Хаггинса, определяющий взаимодействие между блоками сополимера, N — общая степень полимеризации). Теория, объединяющая два предельных режима, рассмотрена в работе[688]. Таким образом, фазовое поведение диблок- и триблок-сополимеров зависит от двух факторов: с одной стороны, сегрегация блоков (энергетический вклад в энтальпию) определяет значение средней кривизны поверхности раздела гомополимеров, а с другой — стремление к одно-

родному заполнению пространства полимерным материалом (энтропийный вклад)[692–694] приводит к отклонению кривизны (δ) межфазной границы от среднего значения. Для систем, в которых энтропийный фактор пренебрежимо мал, характерна такая последовательность классических фазовых состояний: ламеллярная фаза → двумерно упорядоченная колончатая → трехмерно упорядоченная кубическая → изотропное состояние, для которых $\delta \approx 0$. Учет же энтропийного вклада объясняет образование «сложных» фаз — гироидной и метастабильной гексагонально перфорированной ламеллярной — в режиме слабой сегрегации. Математически сходный механизм формирования жидкокристаллических агрегатов и протяженных систем реализуется и в лиотропных коллоидных системах.[681]

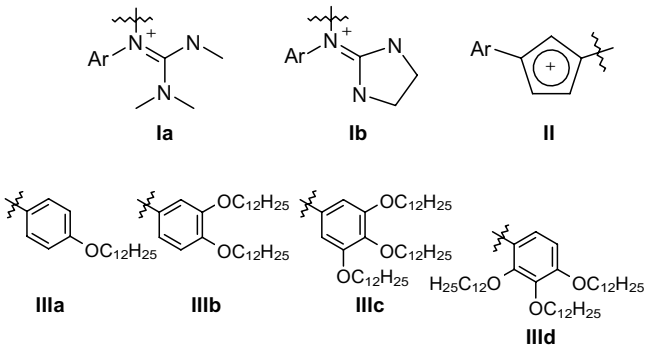
Другими примерами самоорганизации без самосборки являются ориентационно разупорядоченные мезофазы[695] с кристаллическими решетками того или иного типа. Это могут быть кубическая решетка в пластических кристаллах, двумерная гексагональная или прямоугольная в ротационно-кристаллической мезофазе, причем агрегаты в узлах последней сравнительно свободно вращаются относительно друг друга. Состояние пластического кристалла характерно для соединений с практически сферической формой молекулы — неопентана (Me_4C), фуллерена C_{60}, адамантана, ряда тетразамещенных галогенидов метана,[696] нитрилов дикарбоновых кислот и их смесей,[697] гибридных перовскитов,[698, 699] дендримеров[700] и т.д. Особенностями ротационно-кристаллической мезофазы в полимерах являются отсутствие дальнего порядка в направлении оси цепи и, соответственно, двумерная упаковка макромолекул.[701, 702] В случае гибких линейных макромолекул (политетрафторэтилена (ПТФЭ), галогенированных полиэтиленов, *транс*-полибута-1,4-диена, полиэтилена, поли(*n*-ксилилена) и др.) нарушение порядка вдоль оси цепи вызвано нарушением регулярности строения полимерной цепи. Оно может быть связано, например, с образованием конформационных дефектов, которые занимают небольшой объем и оставляют направление макромолекулы неизменным. Таким образом, при переходе в ориентационно разупорядоченную мезофазу обычно наблюдается значительное увеличение энтропии при малых величинах изменения свободной энергии.[703] Описанные выше структурные особенности делают гексагональную колончатую мезофазу чрезвычайно перспективной с точки зрения переработки гибкоцепных полимерных материалов, поскольку сравнительно низкое, по сравнению с изотропным расплавом, содержание молекулярных узлов и зацеплений в ней обеспечивает высокую подвижность полимерных цепей. Этот факт значительно облегчает процессинг полимеров, а для высокомолекулярных материалов переработка через формирование ротационно разупорядоченной мезофазы часто не имеет альтернативы.[704, 705]

В данном разделе рассмотрены процессы самосборки и последующей самоорганизации секторообразных дендронов различной природы, а также практические аспекты их применения для ряда важных технологических задач. Как будет показано ниже, такие соединения характеризуются богатым разнообразием структуры супрамолекулярных агрегатов и фазового поведения. Однако их основной общей чертой можно считать образование колончатых агрегатов, которые, в свою очередь, формируют двумерные колончатые мезофазы того или иного типа. В дальнейшем мы будем выделять два различных типа колончатых мезофаз — упорядоченные и неупорядоченные — в зависимости от наличия порядка внутри отдельных колонн. На картинах рентгеновского рассеяния упорядоченных колончатых мезофаз обычно наблюдаются как узкие малоугловые рефлексы, характеризующие двумерную кристаллическую решетку, в которую организуются цилиндрические супрамолекулярные агрегаты, так и широкие максимумы в больших углах, определяемые структурой отдельных агрегатов. Отметим, что двумерную упорядоченную колончатую мезофазу нельзя назвать кристаллической, поскольку не наблюдается корреляции структуры ее отдельных колонн. При переходе в неупорядоченную колончатую мезофазу нарушение порядка внутри цилиндров приводит к исчезновению максимумов рассеяния в больших углах, в то время как малоугловые рефлексы становятся сравнительно уже за счет увеличения размера жидкокристаллических доменов.[706, 707]

В зависимости от движущих сил самосборки супрамолекулярных агрегатов можно выделить несколько типов дендронов. Ионные жидкокристаллические (ИЖК) дендроны состоят из катион-анионной пары, в которой и катион, и анион могут иметь как органическую, так и неорганическую природу; однако один или оба иона включают в свою структуру жесткий секторообразный фрагмент и одну либо несколько концевых алифатических групп с числом атомов углерода от шести до восемнадцати. Алифатические заместители, в свою очередь, могут быть разветвленными и неразветвленными, насыщенными или содержащими двойные или тройные связи.

Например, значительное внимание исследователей в последнее десятилетие было уделено ИЖК на основе солей имидазолия[708–720] и гуанидиния.[721, 722] Так, элементами катион-анионной пары в работе[723] служили катионы гуанидиния (**Ia**,**b**) либо имидазолия (**II**) и анионы I^- или $ArSO_3^-$, а в качестве секторообразных заместителей — алкилсодержащие фенильные группы (**IIIa**–**d**). (Приведенные в данном разделе алкильные группы имеют нормальное строение.)

Структуры I – III



Это связано с тем, что ИЖК на основе конгруэнтных ионных пар, состоящих из мезогенных катионов и анионов одинаковой формы, являются привлекательным инструментом для тонкой настройки физико-термических свойств образующихся мезофаз. Методами дифференциальной сканирующей калориметрии, оптической поляризационной микроскопии и рентгеновского рассеяния проведен сравнительный анализ структуры и свойств солей гуанидиния и имидазолия.[723] Показано, что если катион или анион содержит в своем составе только одну концевую додецилоксигруппу, а катион-анионная пара имеет не больше трех этих групп, то такие пары формируют смектическую мезофазу типа *A*. Если же общее число алкоксильных концевых групп составляет четыре или пять, то независимо от природы секторообразного фрагмента формируется колончатая мезофаза. Однако при дальнейшем увеличении длины алифатических концевых групп их стерическое отталкивание начинает

играть важную роль в образовании супрамолекулярного агрегата.

Сульфонаты гуанидиния с симметричными анионами формировали гексагональную колончатую мезофазу, а с несимметричными анионами мезофаза не образовывалась. Напротив, для сульфонатов имидазолия наблюдали образование кубических мезофаз для пар симметричный катион – симметричный анион и симметричный катион – несимметричный анион. Сульфонаты имидазолия с несимметричными катионами формируют гексагональную колончатую мезофазу. Детальное исследование структуры обнаруженных колончатых мезофаз показало, что отдельные колонны в них состоят из супрамолекулярных дисков. Их структурной константой является число алифатических концевых групп, равное 12. Как показано на рис. 109,*a*, в зависимости от числа алифатических концевых групп в отдельном дендроне одиночный диск может содержать от шести до четырех ионов. Кроме того, на рис. 109,*b* представлены предложенные схемы агрегации ионов различной симметрии.

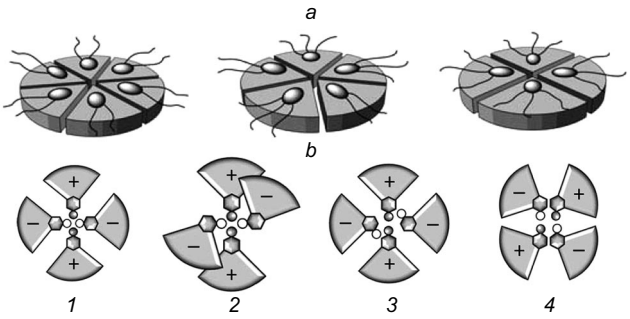
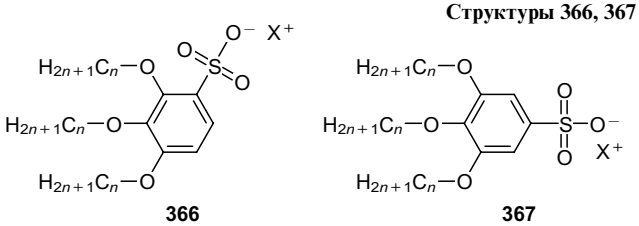


Рис. 109. Модель дисков из шести, пяти и четырех ионов (*a*) и схемы агрегации ионов различной симметрии: *1* — двух симметричных катионов с двумя симметричными анионами, *2* и *3* — двух симметричных катионов с несимметричными анионами, *4* — двух несимметричных катионов с двумя несимметричным анионами (*b*).[723] Рисунок публикуется с разрешения издательства Taylor and Francis.

Наиболее детально структура колончатых мезофаз в ИЖК изучена для несимметричных и симметричных солей три(алкокси)бензолсульфоновых кислот **366** и **367** соответственно.[724 – 727] Так, исследование фазового поведения 3,4,5-три(додецилокси)бензолсульфоната цезия (345-BSA-Cs, **366a**, n = 12, X = Cs) показало, что при комнатной температуре такой материал характеризуется наличием крупных доменов упорядоченной гексагональной колончатой мезофазы. Ее супрамолекулярные агрегаты диаметром 4.88 нм состоят из дисков, образованных двенадцатью дендронами, длинные оси которых перпендикулярны оси колонны. В то же время для преодоления стерических препятствий, связанных с упаковкой тридцати шести алифатических концевых групп с одной стороны, а также для обеспечения π-взаимодействия соседних дендронов в слое молекулы 345-BSA-Cs образуют

Структуры 366, 367



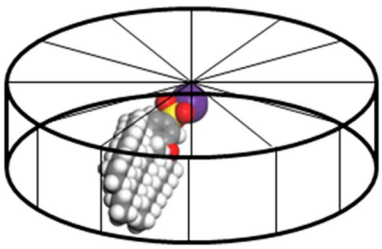


Рис. 110. Структура слоя в супрамолекулярных агрегатах упорядоченной колончатой мезофазы, образованной дендронами 3,4,5-три(додецилокси)бензолсульфоната цезия **366a** при комнатной температуре.

значительный «угол пропеллера» — поворот из плоскости слоя относительно прямой, перпендикулярной к оси колонны (рис. 110).

При нагревании диаметр цилиндров колончатой мезофазы изменяется незначительно, однако в области температуры (T) ~ 120°C в веществе наблюдается фазовый переход в неупорядоченную колончатую мезофазу с диаметром супрамолекулярных агрегатов 3.67 нм. Таким образом, уменьшение диаметра (D) цилиндров по сравнению с упорядоченной колончатой фазой составляет $\Delta D/D \approx 25\%$. Механизм такого резкого изменения структуры в материале требует отдельного внимания. Методом реконструкции распределения электронной плотности (РЭП) из относительной интенсивности малоугловых рефлексов было установлено, что при переходе порядок – беспорядок в цилиндрах колончатой мезофазы наибольшие изменения происходят в центральных частях таких колонн. На картах РЭП (рис. 111) области наиболее высокой плотности, выделенные красным цветом, можно отнести к ионной паре катион цезия – бензолсульфонат, в то время как области низкой электронной плотности (зеленый цвет и оттенки синего) соответствуют положению алифатических концевых групп.

При комнатной температуре в центрах колонн наблюдается область сравнительно низкой электронной плотности диаметром ~9 Å, окруженная высокоплотными мезогенными группами и присоединенными к ним ионами цезия. Как было показано в детальном обзоре [706], у метода РЭП относительно низкое разрешение, поэтому в областях, прилегающих к наиболее плотным участкам, обязательно происходит размывание границ, что приводит к видимому увеличению плотности соседних участков. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в цилиндрах упорядоченной колончатой мезофазы соединения **366a** действительно присутствуют практически пустые центральные коаксиальные

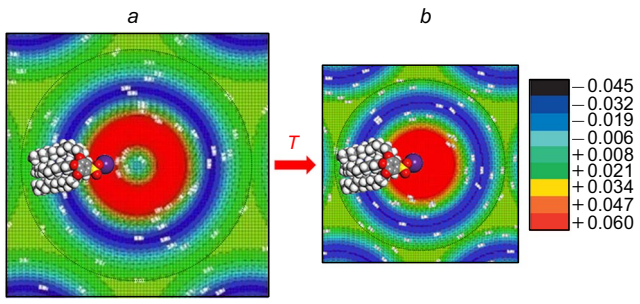


Рис. 111. Распределение электронной плотности в плоскости, перпендикулярной к осям цилиндров, в упорядоченной при комнатной тепературе (*a*) и неупорядоченной при T = 120°C (*b*) колончатой мезофазе, образованной 3,4,5-три(додецилокси)бензолсульфонатом цезия **366a**. Штриховыми линиями показаны границы центральных супрамолекулярных агрегатов. Рисунок создан авторами на основании данных работ [706].

каналы, сформированные в результате взаимного упорядочения фокальных частей дендронов — катион-анионных пар.

С повышением температуры интенсивность теплового движения возрастает, что приводит к нарушению такого упорядочения и, соответственно, к закрытию центральных каналов в колоннах. Отметим также, что с потерей центрального канала связано не менее 65% от общего уменьшения диаметра колонны при переходе порядок – беспорядок.

В работе [728] предпринята попытка его теоретического анализа методами статистической физики на основе формализма магнитоспиновых связей для соединений, аналогичных соединению 345-BSA-Cs — 3,4,5-три(додецилокси)-бензоатов лития (345-BCA-Li, **366b**) и натрия (345-BCA-Na, **366c**). Авторы показали, что этот переход обусловлен преимущественно изменением энтропии боковых цепей. При количественной подгонке выражения для энергии колонны оказалось, что единственное слагаемое в нем, явно зависящее от температуры, — свободная энергия алифатических концевых групп. При повышении температуры их энтропия увеличивается за счет накопления *гош*-конформеров, что, в свою очередь, приводит к исключению одного из дендронов из колонны. В результате положительный вклад в свободную энергию колонны уменьшается, и притяжение оставшихся дендронов становится достаточным для стабилизации новой колонны.

Исключение монодендрона из цилиндров колончатой фазы было экспериментально доказано в смесях 345-BCA-Li и высших алканов.[729] Для них при температуре перехода наблюдали резкое смещение рентгеновских рефлексов в область малых углов из-за образования суперрешетки, в которую входили одновременно колонны, состоящие из четырех (стабильных при низких температурах) и трех (стабильных при высоких температурах) дендронов. К сожалению, в указанной работе авторы не привели картины рентгеновского рассеяния для соединения 345-BCA-Li при температурах выше температуры перехода из одной колончатой фазы в другую. В связи с этим нельзя однозначно утверждать, что происходил именно переход порядок – беспорядок внутри цилиндров гексагональной колончатой мезофазы.

Другой успешный пример теоретического анализа самоорганизации сложных жидкокристаллических мезофаз, также связанный с теорией магнетизма, — многоцветная раскраска гексагональной сотовой решетки и ее применение для понимания самоорганизации Т-образных боламфифилов **368a**,**b** (рис. 112).[730 – 733]

Важно отметить, что установленные закономерности структуры и фазового поведения не характерны для одиночных соединений того или иного типа. Дело в том, что особенностью физикохимии секторообразных и конусообразных дендронов является возможность создания библиотек соединений, в которых варьирование одного из структурных параметров (размера фокальной группы, длины алифатических концевых групп, симметричного или несимметричного типа их присоединения к мезогенным фрагментам) происходит малыми дискретными шагами при сохранении других параметров. Так, для три(алкилокси)бензолсульфоновых кислот к настоящему времени уже реализован сравнительный анализ структуры и фазового поведения в следующих рядах:

— щелочных солей 2,3,4-три(додецилокси)бензолсульфоновой кислоты (исследование роли размера противоиона);[725]

— производных 3,4,5-три(додецилокси)бензолсульфоновой кислоты с массивными фокальными группами;[726]

— производных 2,3,4-три(додецилокси)бензолсульфоновой кислоты с фокальными органическими группами и ионами щелочных металлов сравнимого размера;[727]

— 2,3,4- и 3,4,5-три(додецилокси)бензолсульфонатов цезия (исследование роли типа присоединения фокальной группы);

— 3,4,5-три(алкилокси)бензолсульфонатов цезия с алифатическими концевыми группами длиной от шести до восемнадцати атомов углерода.

Показано, что небольшие изменения структуры дендронов ведут к предсказуемым изменениям фазового поведения материала — последовательности фазовых состояний, температуры перехода порядок – беспорядок в цилиндрах колончатой мезофазы, области существования колончатой мезофазы и т.д. В качестве примера на рис. 113 приведена фазовая диаграмма, отображающая зависимость фазового поведения 2,3,4-три(додецилокси)бензолсульфонатов щелочных металлов от температуры и размера катиона.

Следовательно, для производных 2,3,4- и 3,4,5-три(алкилокси)бензолсульфоновых кислот характерно образование упорядоченной гексагональной колончатой фазы, которая при повышении температуры испытывает переход в неупорядоченную гексагональную колончатую мезофазу. В цилиндрах упорядоченной колончатой мезофазы наблюдаются коаксиальные каналы, размеры которых позволяют использовать указанные соединения в качестве рабочих веществ для ион-селективных мембран. При переходе порядок – беспорядок поры закрываются, поэтому полученные мембраны можно контролировать путем изменения температуры.

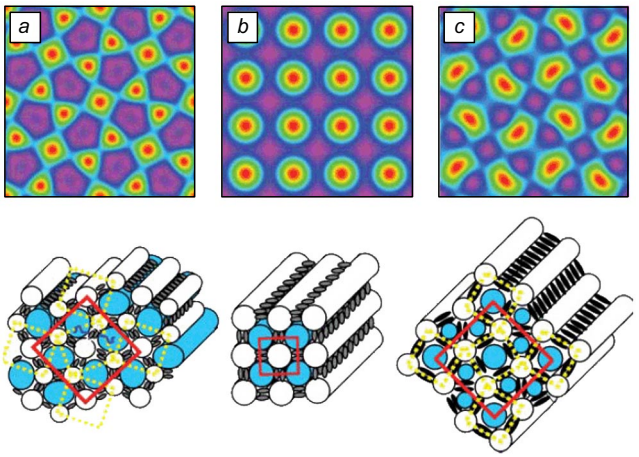
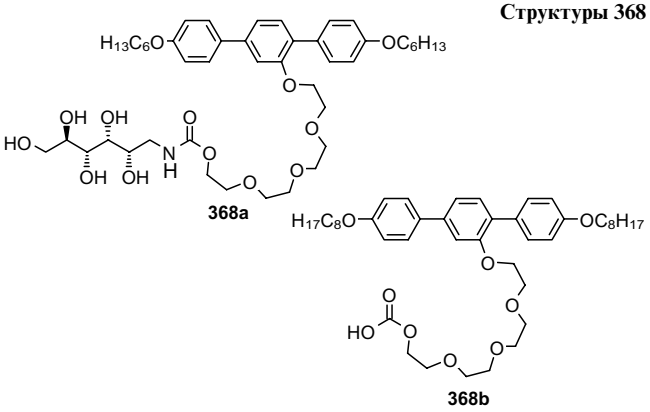


Рис. 112. Карты РЭП для колончатых мезофаз, образованных Т-образными амфифилами **368**: смесь треугольных и квадратных колонн (*a*), колонны круглого сечения (*b*) и пентагональные колонны (*c*).[731] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Association for the Advancement of Science.

Структуры 368



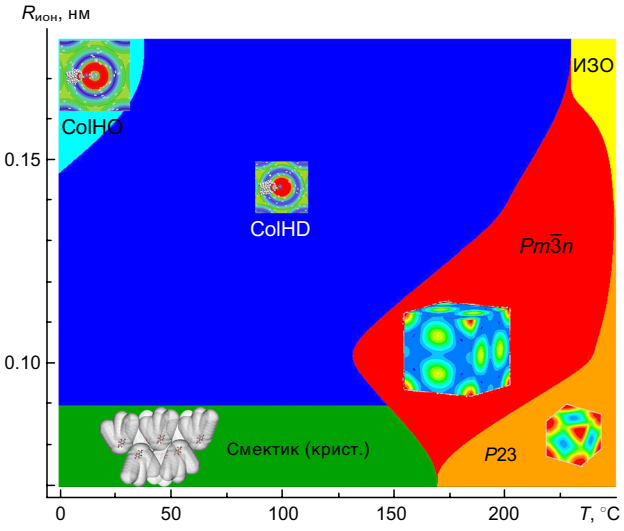


Рис. 113. Зависимость фазового поведения 2,3,4-три(додецилокси)бензолсульфонатов щелочных металлов от температуры и размера катиона.[725] ColHO — упорядоченная колончатая мезофаза, ColHD — неупорядоченная колончатая мезофаза, ИЗО — область изотропного расплава.

Поскольку фазовое поведение дендронов предсказуемо изменяется при варьировании того или иного параметра их структуры, эксплуатационные характеристики ион-селективных мембран можно регулировать выбором конкретного дендрона.

Для изготовления высокотехнологичных изделий из этих перспективных материалов необходимо выполнить несколько условий. Во-первых, необходимо обеспечить преимущественно правильную ориентацию ионных каналов относительно поверхности мембраны. Во-вторых, ИЖК обычно представляют собой воскоподобные вещества или существуют в виде дисперсных частиц, поэтому для создания ион-селективных мембран, готовых к эксплуатации в окружающей среде, требуется дополнительная переработка синтезированных соединений.

Один из возможных подходов к решению описанных выше проблем заключается в самосборке дендронов с ненасыщенными концевыми группами, образовании колончатой мезофазы в соединении и дальнейшем сшивании концевых групп под действием того или иного внешнего стимула. Так, в работе[734] было исследовано фазовое поведение 2,3,4-трис(11-метакрилоилундецилокси)бензолсульфоната натрия (234-BSA-Na*, **369**). Оказалось, что при комнатной температуре в этом соединении формируется упорядоченная колончатая гексагональная фаза с диаметром цилиндров 3.80 ± 0.01 нм, которая при нагревании до 53°C необратимо переходила в неупорядоченную колончатую гексагональную мезофазу. Наблюдаемая особенность температурного поведения соединения **369** заключается в том, что зависимость диаметра колонны от температуры ($D(T)$) существенно различается для разных образцов, и, более того, диаметр колонн зависит не только от температуры, но и от времени эксперимента. Важно также обратить внимание на значительное изменение растворимости материала: свежие образцы 234-BSA-Na* полностью растворялись в циклогексане, а образцы, подверженные действию рентгеновских лучей в течение ~100 ч в камере Кратки, — не растворялись. Таким образом, поскольку переход в колончатую фазу является необратимым, можно предположить, что в соединении **369** под действием рентгеновского излучения и(или) нагревания протекает химическое сшивание алифатических заместителей по метакрилоильным функциональным группам, в котором участвуют дендроны как принадлежащие к одному супрамолекулярному колончатому агрегату, так и из разных агрегатов (потеря растворимости образцов).

Рассмотрим основные факторы, определяющие сшивание метакрилоильных групп в соединении **369**. С этой целью были взяты два образца 234-BSA-Na*. Первый нагревали до 50°C, а затем в течение 15 мин измеряли в нем интенсивность рентгеновского рассеяния в узкой области первого рефлекса 10-й колончатой мезофазы. Другой образец облучали в рентгеновской камере в течение суток, затем нагревали до 50°C и снова охлаждали до комнатной температуры. В результате оба образца обладали одинаковой температурной историей, однако доза облучения второго из них превосходила дозу облучения первого на 2.4 Гр. Диаметры цилиндров колончатой фазы составили 3.87 нм для исходных образцов, 3.85 нм для необлученного и 3.77 нм для облученного. Таким образом, облучение материала играет важную роль в процессе химического сшивания исследованного соединения.

Была предпринята попытка получить ксерогель из 2%-ного раствора 234-BSA-Na* в стироле (см. рис. 114,*a*). На полученных микрофотографиях видны тонкие волокна диаметром ~0.1 мкм, каждое из которых, вероятно, представляет собой пучок супрамолекулярных цилиндров колончатой мезофазы. Следовательно, такой материал является чрезвычайно перспективным для создания высокоориентированных структур не только в наномасштабе, но и на микроуровне. Кроме того, растяжением материала при температурах, соответствующих области существования неупорядоченной колончатой фазы, были получены макроскопически ориентированные образцы. На малоугловых фоторентгенограммах таких волокон (см. рис. 114,*b*) видны три рефлекса колончатой фазы с диаметром цилиндров 3.67 нм (см. рис. 114,*c*). Их азимутальная ширина составляет не более 30°, что свидетельствует о сравнительно высокой степени ориентации волокна. Таким образом, новые синтезированные соединения на основе соли бензолсульфоновой кислоты можно использовать для создания прочных ориентированных химически сшитых материалов, характеризующихся наличием функциональных ионных каналов.

Аналогичный подход был использован при самоорганизации пленок на основе 3,4,5-трис(11-акрилоилоксиундецил-

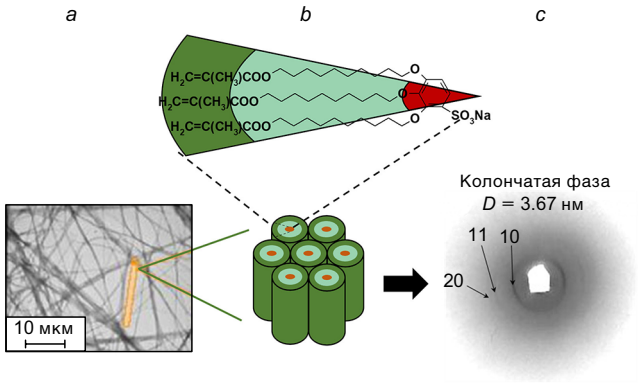


Рис. 114. Микрофотография фибрилл геля, полученного из 2%-ного раствора соединения **369** (234-BSA-Na*) в стироле (*a*), схема упаковки молекул в колончатые супрамолекулярные структуры (*b*) и малоугловая фоторентгенограмма одноосно-ориентированного волокна (*c*).[734] На рис. *b* красным цветом выделена фокальная группа, светло-зеленым — алифатическая цепочка, темно-зеленым — концевые функциональные группы. Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer Nature.

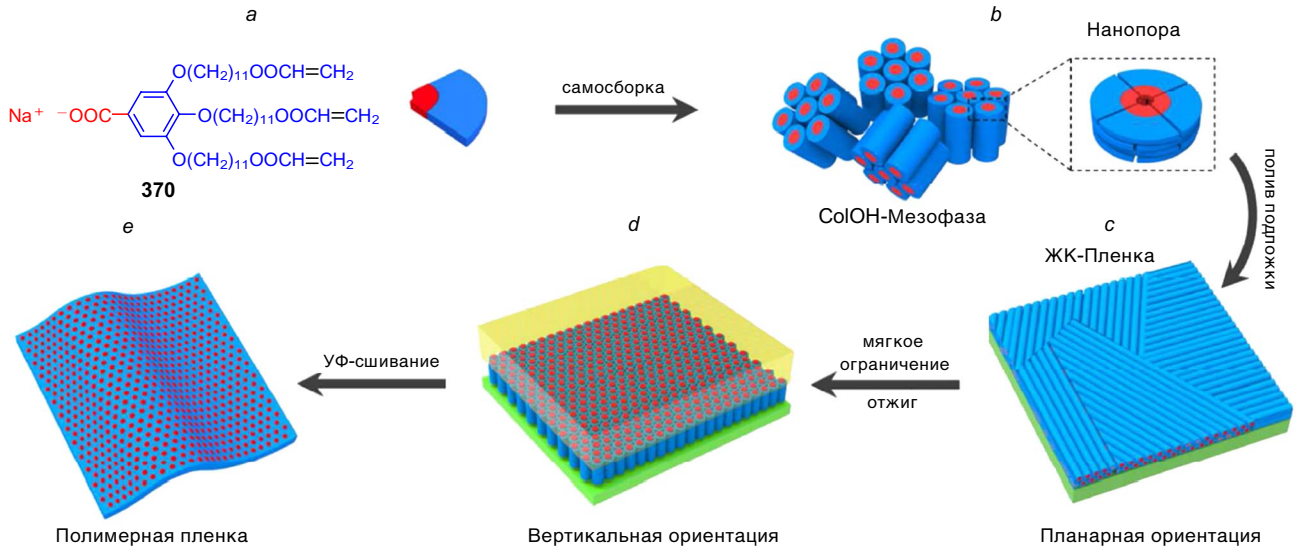


Рис. 115. Схема самоорганизации соединения **370** и получения на его основе тонкой пленки с порами, параллельными директору слоя, методом мягкого ограничения.[736] *a:* структура конических дендронов 245-BSA-Na*; *b:* домены гексагональной колончатой мезофазы с диаметром центральных пор ~1 нм; *c:* пленка субмикрометровой толщины, полученная поливом кремниевой подложки разбавленным раствором соединения **370** в тетрагидрофуране с последующим испарением растворителя (в пленке цилиндрические жидкокристаллические агрегаты параллельны поверхности субстрата); *d:* реориентация супрамолекулярных колонн в вертикальное положение в результате наложения мягкого полидиметилсилоксанового покрытия и дальнейшего отжига; *e*: формирование связывающей легко отделяемой пленки УФ-сшиванием.

окси)бензоата натрия (**370**, 345-BCA-Na*).[735] Показано, что приложение магнитного поля к неупорядоченной колончатой фазе указанного соединения приводит к формированию чрезвычайно упорядоченных жидкокристаллических доменов с параметром ориентации, достигающим значения 0.95 (по данным методов малоуглового рентгеновского рассеяния и поляризационной оптической микроскопии). Диаметр ион-селективных каналов в материале составлял ~1 нм. Проведенные измерения ионной проводимости показали ее увеличение по крайней мере в 85 раз по сравнению с неориентированными в магнитном поле образцами. Другой подход этой группы авторов [736] с использованием того же материала заключается в «мягком ограничении» (soft confinement) самоорганизующейся мезофазы (рис. 115). Для этого жидкокристаллические пленки получали поливом кремниевых подложек разбавленным раствором соединения **370** в тетрагидрофуране, после испарения растворителя на пленке ИЖК располагали мягкую полидиметилсилоксановую пленку, затем систему отжигали и удостоверялись, что большинство колонн гексагональной фазы принимало вертикальное положение. Затем проводили сшивание алифатических окончаний дендронов посредством УФ-излучения. В итоге получали легко отделяемую от подложки мембрану, ионная проводимость которой на три порядка превышала проводимость неориентированного материала.

Интересным представляется также пример получения ион-селективных мембран на основе тетрафторобората и гексафторофосфата 3,4,5-три(додецилокси)триметиламмония.[736] Для обоих соединений характерна следующая фазовая последовательность: кристалл → колончатая прямоугольная мезофаза 1 → колончатая прямоугольная мезофаза 2 → колончатая гексагональная мезофаза → изотропное состояние. К сожалению, авторы детально не исследовали вопрос об упорядочении в колончатых агрегатах наблюдаемых фаз. Однако на картинах рентгеновской дифракции в скользящих углах отражения для высокотемпературной прямоугольной фазы присутствует один узкий рефлекс, соответствующий межплоскостному расстоянию 4.8 Å. При переходе из этой фазы в неупорядоченную гексагональную колончатую мезофазу наблюдался скачок проводимости как минимум на три порядка.

Отметим также, что гексагонально упорядоченные каналы — не единственный кандидат для создания управляемых ион-селективных мембран. Другой подход заключается в использовании кубической биконтинуальной гироидной мезофазы симметрии $Ia\bar{3}d$.[737] Эта фаза состоит из системы взаимонепроникающих трубок, базовой единицей которых является соединение двух триподов с плоскостями, развернутыми относительно друг друга на угол 70.53° (рис. 116).

С технологической точки зрения такая биконтинуальная структура более интересна для создания селективных мембран, чем гексагональная. В последней время пробега носителя заряда в канале при заданной толщине мембраны значительно меньше, однако материал в гироидной фазе не требует предварительной ориентации, так как при любой организации доменов разветвленная система каналов способна обеспечить транспорт ионов. В связи с этим особен-

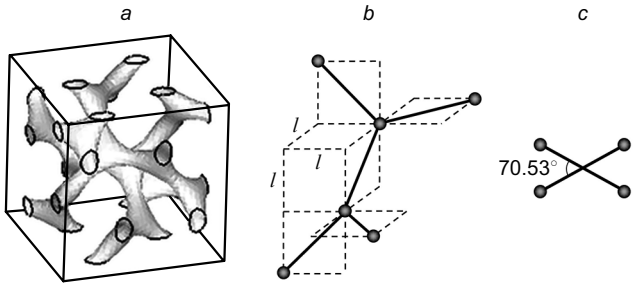


Рис. 116. Структура кубической гироидной мезофазы симметрии $Ia\bar{3}d$ (*a*) и схема строения основной единицы гироидной структуры, состоящей из двух соединенных триподов, развернутых относительно друг друга на 70.53°: вид сбоку (*b*) и сверху (*c*).[706, 737]

ного внимания заслуживает работа [738], в которой наличие гироидной фазы было показано для аналогов тетрафторобората 3,4,5-три(додецилокси)триэтиламмония с ненасыщенными алифатическими концевыми группами. Стабилизацию гироидной фазы осуществляли сшиванием концевых групп (диеновой и акрилоильной) под действием УФ-света. В полученных мембранах скачок проводимости при температурном переходе из гироидной в гексагональную колончатую мезофазу был отрицательным, однако величина такого скачка оказалась весьма несущественной (см. рис. 8 в работе [738]).

В настоящее время развиты подходы к созданию самоорганизующихся ИЖК, чувствительных к различным внешним воздействиям: свету,[739 – 743] тем или иным химическим соединениям,[744 – 747] механическому давлению,[748] электрическому полю.[749] Обзор других применений ИЖК, как секторообразных, так и линейных, приведен в статье [750].

Кроме упомянутых выше, известны ИЖК, самоорганизующиеся с участием катионов пиридиния, пиримидиния и хинолиния,[751] изохинолиния,[752] 1,10-фенантролиния,[753] производных 4-гидроксипиридина,[754] аминокислот,[708] нанобифазных систем на основе гидрофобных солей фосфония и гидрофильных солей аммония [755, 756] и др.[757 – 761]

Другой тип дендронов представлен системами, которые самоорганизуются под действием ван-дер-ваальсовых сил (ЖКВдВ). Поскольку при самосборке ИЖК основную роль во взаимном упорядочении дендронов играют сравнительно сильные кулоновские взаимодействия в ионных парах, а также взаимодействия ионных пар между собой, то в результате обычно образуются плоские диски, из которых в дальнейшем формируются цилиндры колончатой фазы, стабилизированные π-взаимодействием ароматических фрагментов. Самосборка ЖКВдВ лишена такого ограничения, причем угол развертки дендрона лишь редко является делителем 360°. По этой причине указанные дендроны чаще всего формируют супрамолекулярные агрегаты со спиральной симметрией.

В последние годы уже стали классическими ЖКВдВ на основе производных галловой кислоты с длинными алифатическими концевыми цепями — соединений **371**.[762 – 764] С начала 1990-х годов проводят систематические исследования таких соединений.[737, 765 – 770]

Оказалось, что некоторые представители соединений этого класса проявляют способность к самосборке в надмолекулярные цилиндры. Последние, в свою очередь, в блочном состоянии организованы либо в двухмерную упорядоченную (φ_{oh}), либо в неупорядоченную колончатую ЖК-фазу (φ_h) (рис. 117). По мере повышения температуры в синтезированных соединениях наблюдали два «фазовых» перехода: разупорядочение в колоннах и их последующее плавление. Кроме того, установлено, что температура перехода порядок – беспорядок, температура изотропизации и в целом способность изученных макромономеров и полимеров с массивными секторообразными боковыми группами образовывать колончатую фазу зависят от строения мономера, а

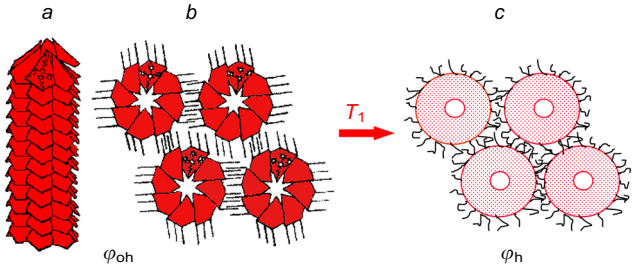


Рис. 117. Модель упорядоченной надмолекулярной структуры полиметакрилатов с объемными боковыми заместителями и их макромономеров (вид сбоку (*a*) и сверху (*b*)), а также схема перехода из упорядоченной в неупорядоченную колончатую ЖК-фазу (*c*).[737, 769] Жесткие колонны, построенные из мезогенных групп (заштрихованные кольца), находятся в непрерывной матрице алифатических фрагментов.

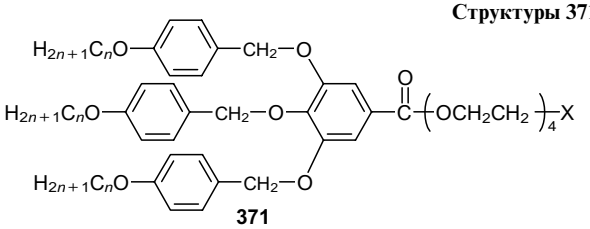
именно от длины и химической структуры спейсера, природы мезогенной группы и алкильного окончания.

Особенностью строения супрамолекулярных агрегатов на основе галловой кислоты является наклон отдельных дендронов относительно оси колонны (tilt angle) для обеспечения лучших возможностей π-стекинга отдельных молекул в колонне. Переход порядок – беспорядок внутри колонн является кооперативным процессом и включает последовательное «плавление» алифатических окончаний, разупорядочение дендронов и увеличение амплитуды их тепловых колебаний. В результате средний наклон дендронов относительно осей супрамолекулярных агрегатов в неупорядоченной колончатой фазе составляет 90°. Таким образом, переход в неупорядоченную колончатую фазу приводит не к уменьшению диаметра колончатых агрегатов, как в рассмотренных выше примерах ИЖК, а к его резкому увеличению. Важно отметить также спиральную симметрию самих супрамолекулярных агрегатов, разную для различных дендронов (см. рис. 117,*a*).

Многие биологические макромолекулы — белки,[771] ДНК (см.[772, 773]) — требуют хиральной организации их супрамолекулярных агрегатов. Поэтому в последнее время исследователи уделяют значительное внимание самосборке и самоорганизации оптических стереоизомеров различной природы.[774 – 785]

Рассмотрим наиболее интересный, на наш взгляд, пример, который является промежуточным между самосборкой и самоорганизацией. Шесть геликоидальных молекул на основе [7]-гетерогелицена (**372**) формируют спиральные агрегаты первого уровня, которые, в свою очередь, образуют супрамолекулярные колонны симметрии 13_2. Спиральные симметрии агрегатов разного уровня значительно различаются. Супрамолекулярные колонны характеризуются наличием сравнительно широкого аксиального канала размером 7 – 8 Å (рис. 118). При самосборке супрамолекулярных агрегатов наблюдается отбор оптических изомеров — каждая индивидуальная колонна формируется молекулами одной и той же хиральности.[786, 787]

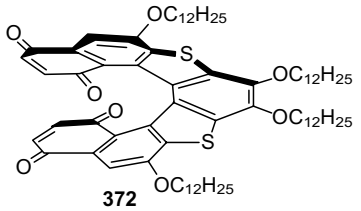
Структуры 371



371

X — фокальная группа (например, OH) или полимерная цепь

Структура 372



372

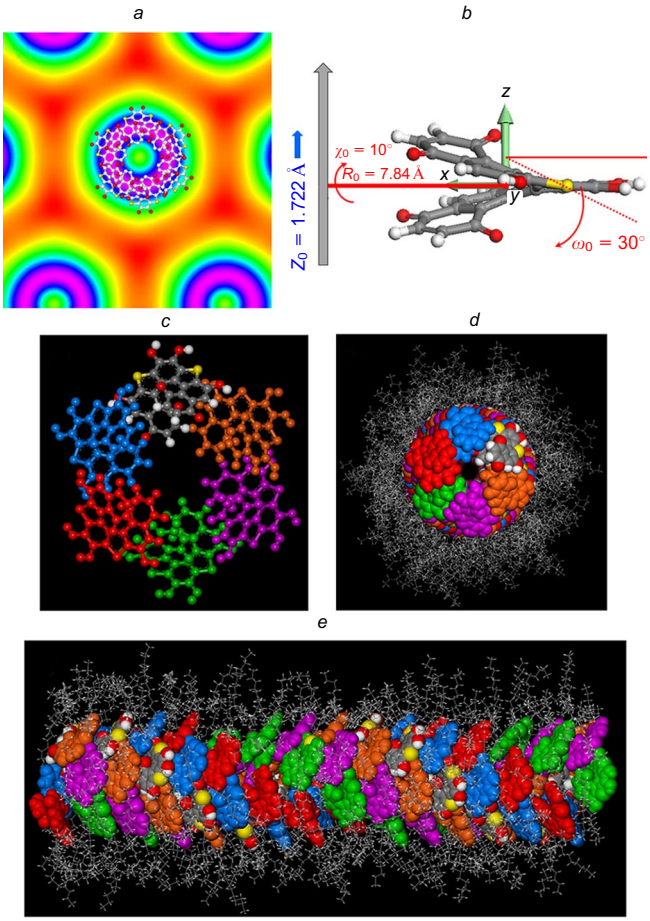


Рис. 118. Распределение электронной плотности в упорядоченной колончатой фазе, сформированной молекулами [7]-гетерогелицена **372**: на область высокой электронной плотности наложена рассчитанная модель супрамолекулярного агрегата из 6 молекул (*a*); структурные параметры (*b*) и результат моделирования (*c*), а также вид сверху (*d*) и сбоку (*e*) спиральных цилиндров, образованных [7]-гетерогелиценом.[786] R_0 — расстояние от центра масс молекулы до оси колонны; χ_0 — угол вращения молекулы относительно радиуса спирали (fan angle), ω_0 — угол вращения молекулы относительно внутримолекулярной оси *y* (tilt angle), Z_0 — вертикальный сдвиг двух соседних молекул между собой. Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

3.4. Супрамолекулярный дизайн функциональных наносистем на основе амфифильных соединений: фундаментальные аспекты и перспективы применения в биомедицине

Супрамолекулярные системы на основе амфифильных соединений (ПАВ, липидов, полимеров, макроциклов) широко востребованы в современных нано- и биотехнологиях для создания систем доставки лекарственных средств, модификации и стабилизации различных дисперсий в пищевой и косметической индустрии, сельском хозяйстве, при производстве защитных покрытий и пр.[788, 789] В основе практического применения супрамолекулярных систем лежит амфифильная природа «строительных блоков», обеспечивающая их сродство как к гидрофильным, так и гидрофобным объектам (молекулам, поверхностям, частицам), а также связанная с этим способность к самоорганизации на поверхностях раздела и в объеме раствора с образованием наноразмерных агрегатов различной морфологии — мицелл, микроэмульсий, везикул, жидких кристаллов.[788, 790] Важным свойством таких агрегатов является солюбилизационная активность в отношении плохо растворимых соединений.[791] Это обусловливает высокий уровень интереса к использованию супрамолекулярных систем на основе амфифилов открытоцепного и макроциклического строения в качестве наноконтейнеров для концентрирования, стабилизации и доставки лекарственных веществ различного назначения.[792]

В данном разделе сделан акцент на двух актуальных направлениях, которые привлекают внимание исследователей на современном этапе развития супрамолекулярной и коллоидной химии. Первое связано с проблемами самоорганизации и функциональной активности катионных амфифильных соединений, их биомедицинским потенциалом в области доставки лекарств, созданием липоплексов, мицеллярных и микроэмульсионных наноконтейнеров, липосом, супраамфифильных структур с участием макроциклов. Второе касается неравновесных супрамолекулярных систем-носителей на основе неионных ПАВ (ниосом, наноэмульсий, трансферосом), которые имеют широкие перспективы для практического применения в качестве систем доставки лекарств и создания на их основе составов с улучшенными мукоадгезивными свойствами, пригодных для неинвазивных способов введения препаратов.

3.4.1. Супрамолекулярные системы на основе катионных ПАВ: самоорганизация, конструирование и модификация наноконтейнеров, комплексообразование с биополианионами

В биомедицине довольно большое внимание уделяется катионным ПАВ из-за их высокого сродства к клеточным мембранам и внутриклеточным органеллам (в частности митохондриям), биополианионам, например ДНК, а также высокой антимикробной активности и др.[793, 794] Несмотря на большое число публикаций, поиск новых амфифильных соединений, удовлетворяющих критериям современных технологий, остается актуальной задачей. Основными требованиями являются низкие пороги агрегации, пониженная токсичность, биоразлагаемость, способность к мультицентровым взаимодействиям, которые усиливают эффективность связывания молекул-«гостей» (лекарственных препаратов и диагностических зондов). По этой причине в фокусе современной научной литературы, охватывающей фундаментальные и прикладные аспекты супрамолекулярных систем, находится дизайн новых амфифильных соединений и оценка их характеристик.[795]

3.4.1.1. Катионные ПАВ, содержащие пиримидиновый фрагмент

Введение природных фрагментов в структуру амфифильных молекул является ярко выраженной тенденцией в области дизайна амфифильных молекул и направлено на создание биосовместимых супрамолекулярных систем, обладающих сродством к биомолекулам. В обзорах [796, 797] обобщены результаты систематических исследований ПАВ различной структуры, включая пиримидинсодержащие макроциклические (пиримидинофаны) и открытоцепные моно-, ди- и мультикатионные соединения, различающиеся гидрофобностью (числом и длиной алкильных радикалов), а также природой спейсерного фрагмента. В этих работах установлены закономерности самоорганизации пиримидинсодержащих ПАВ, особенностями которых являются наличие объемного пиримидинового фрагмента в составе спейсера и макроциклическая структура молекулы, препятствующие плотной упаковке ПАВ при агрегации. Эти факторы обусловливают достаточно высокие значения параметра упаковки и особую

модель ассоциации, отличную от таковой для классических катионных ПАВ триметиламмониевого (ТМА) ряда. Большинство пиримидиновых ПАВ склонны к образованию крупных агрегатов с диаметром, близким к 100 нм, и способны к структурным перестройкам. Рыхлая упаковка пиримидинсодержащих ПАВ в агрегатах лежит в основе уникального явления — сдвига pH раствора выше критической концентрации мицеллобразования. Вероятной причиной этого является ионизация молекул воды в составе оболочек головных групп вследствие низкой степени связывания противоионов и избыточного поверхностного заряда агрегатов. Как следствие, генерируется ионная пара гидроксид – гидроксоний, причем гидроксид-ионы остаются в слое Штерна за счет электростатического взаимодействия с положительно заряженными головными группами, а ионы гидроксония локализуются в объемной фазе. Способность к контролируемой самоорганизации, морфологическая лабильность и наличие в структуре природного фрагмента, комплементарного к нуклеотидным звеньям ДНК, легли в основу создания супрамолекулярных наноконтейнеров на основе пиримидинсодержащих ПАВ для доставки генного материала и гидрофобных биологически активных веществ, в том числе pH-зависимых малотоксичных наноконтейнеров.[796, 797]

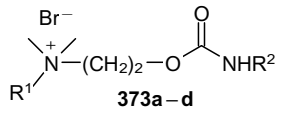
3.4.1.2. Биоразлагаемые амфифильные соединения

Одним из важнейших критериев при выборе амфифильных «строительных блоков» является их биоразлагаемость. В связи с этим большое внимание уделяют дизайну так называемых разлагаемых ПАВ, которые содержат фрагменты, способные отщепляться под действием ферментов, такие как сложноэфирные, амидные, карбаматные группы.[798] В соответствии с данной тенденцией в ряде работ [799, 800] синтезирована гомологическая серия карбаматсодержащих ПАВ **373a – d** с этильными и бутильными заместителями в карбаматном фрагменте. Показано, что введение карбаматного фрагмента приводит к снижению ККМ (в ~5 раз) и температуры Крафта (до ~15°C) по сравнению с таковыми для типичных ПАВ с головной ТМА-группой, а также к увеличению значений полулетальной дозы ($ЛД_{50}$) с 27 (для бромида цетилтриметиламмония (ЦТАБ)) до 80 – 100 мг·кг$^{-1}$. Следовательно, данная серия катионных ПАВ относится к категории умеренно токсичных соединений. Показано, что карбаматсодержащие ПАВ могут быть использованы в качестве эффективных мицеллярных наноконтейнеров для гидрофобных молекул-«гостей». Они обеспечивают более высокую солюбилизационную активность в низком концентрационном диапазоне по сравнению с классическими ТМА-содержащими ПАВ, вероятно, за счет дополнительного вклада водородных связей в процессы агрегации и связывания «гостей». Существенным преимуществом карбаматсодержащих ПАВ являются их антимикробная активность, сопоставимая или превосходящая действие коммерческих препаратов Норфлоксацина и Кетоконазола, а также сочетание антибактериальной и противогрибковой активности.[799]

Дальнейшее улучшение агрегационных и функциональных свойств соединений **373b**,**c** было предпринято в работе [800]. С целью снижения ККМ и улучшения показателей токсичности были сформированы смешанные мицеллярные системы и микроэмульсии масло/вода с добавками неионных ПАВ Твин 80, Твин 20, Тритон-X-100. Показано отрицательное отклонение таких бинарных систем от поведения идеального смешивания. В ходе исследования проведена оптимизация состава смесей для достижения баланса между практически ценными характеристиками обоих ПАВ — сохранением положительного поверхностного заряда, высокой солюбилизационной емкости и антимикробной активности катионных ПАВ в сочетании с низкими значения ККМ и острой токсичности неионных амфифилов. В результате оптимизации были получены низкотоксичные наноконтейнеры мицеллярного и микроэмульсионного типа для гидрофобного лекарственного препарата Мелоксикама, позволяющие увеличить его растворимость в воде в 575 раз.

Супрамолекулярные системы на основе карбаматсодержащих ПАВ могут выступать как селективные ловушки для связывания и концентрирования полициклических ароматических поллютантов.[801] Показана высокая солюбилизационная емкость систем на основе соединения **373b** в отношении нафталина, превышающая на два порядка эффект в отношении антрацена. Более того, в работе [802] приведен пример использования карбаматсодержащих ПАВ **373a**,**b** в качестве адъювантов, повышающих эффективность использования средств защиты растений (рис. 119). Разработаны наноразмерные супрамолекулярные композиции на основе пестицидного препарата Лонтрела, улучшающие его смачивающий эффект и проникающую способность при обработке растений. Основными факторами, контролирующими эффективность действия таких композиций, являются структура и концентрация ПАВ, время обработки и температура. Наибольший эффект был зарегистрирован в случае соединения **373a**, для которого наблюдали более высокий рост эффективности при повышении температуры.

Структуры 373



373a – d

R^2 = Bu^n: R^1 = n-$C_{14}H_{29}$ (**a**), n-$C_{16}H_{33}$ (**b**), n-$C_{18}H_{37}$ (**d**);
R^1 = n-$C_{16}H_{33}$, R^2 = Et (**c**)

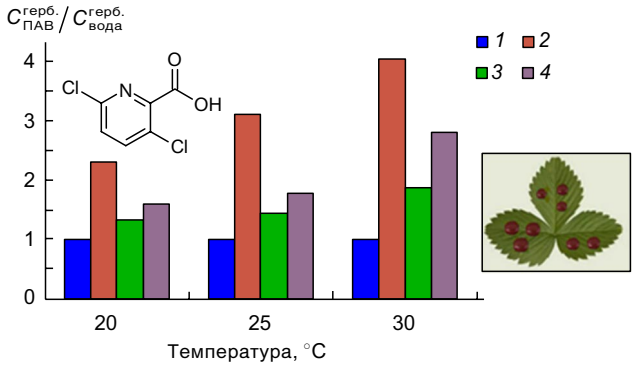
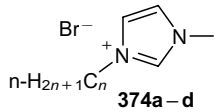


Рис. 119. Структура Лонтрела и влияние температуры на его содержание в растении в отсутствие (*1*) и в присутствии карбаматсодержащих ПАВ **373a** (*2*) и **373b** (*3*), а также ЦТАБ (*4*). $C^{герб}$ — концентрация гербицида Лонтрела при доставке в растение в водном или водно-мицеллярном растворе.[802] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

3.4.1.3. Катионные ПАВ с имидазолиевой головной группой

Имидазолиевые ПАВ составляют отдельный класс амфифильных соединений и ионных жидкостей, широко востребованный при создании полифункциональных супрамолекулярных композиций и их использовании в синтетических и технологических разработках систем доставки лекарственных соединений.[803] Поэтому дизайн и исследование новых имидазолиевых ПАВ представляет существенный интерес как с фундаментальной, так и практической точки зрения. В работах [804, 805] синтезированы гомологические серии имид-

Структуры 374



374a – d

n = 12 (**a**), 14 (**b**), 16 (**c**), 18 (**d**)

азолиевых ПАВ **374a – d**, проведено систематическое исследование самоорганизации на границе раздела фаз и в объеме раствора, показан их значительный потенциал в области биомедицины. Для ряда имидазолиевых ПАВ **374a – d** установлено снижение ККМ в четыре раза при увеличении длины алкильного заместителя на одно метиленовое звено. Морфологическое поведение низших и высших гомологов в значительной степени различается. Для тетрадецильного производного **374b** характерно образование небольших сферических мицелл размером < 10 нм, а высшие гомологи образуют крупные агрегаты с гидродинамическим диаметром (D_h) ~ 100 нм. Дзета-потенциал агрегатов увеличивается с удлинением цепи алкильного заместителя в интервале 65 – 90 мВ. Вместе с тем солюбилизационная активность систем мало изменяется с увеличением гидрофобности ПАВ.

Важным свойством амфифильных соединений является их мембранотропная активность, т.е. способность встраиваться в липидный бислой клеточных мембран. Для гомологической серии имидазолиевых ПАВ установлено, что мембранотропные свойства зависят от длины алкильного заместителя. Для соединений **374b**,**c** показано существенное снижение температуры главного фазового перехода дипальмитоилфосфатидилхолина в присутствии ПАВ, что связано с разупорядочиванием бислоя вследствие интегрирования молекул ПАВ. В то же время в случае ПАВ **374d** наблюдается увеличение температуры главного фазового перехода, коррелирующее со стабилизацией структуры бислоя. На примере гидрофобного лекарственного препарата Индометацина показано, что он не проникает в липидный бислой, тогда как интеграция имидазолиевого ПАВ **374b** в липосому обеспечивает мембранотропную способность системы.

Катионные ПАВ находят широкое применение в качестве агентов-транспортеров нуклеиновых кислот.[806] Взаимодействие положительно заряженных головных групп ПАВ с фосфат-анионами нуклеотидных звеньев приводит к нейтрализации заряда и компактизации макроиона ДНК, что облегчает ее доставку через клеточные мембраны. Имидазолиевые ПАВ **374a – d** исследованы в качестве наноконтейнеров для олигонуклеотидов. Показано, что комплексы ПАВ – олигонуклеотид (липоплексы) по размерам не превышают 250 нм и в случае высших гомологов формируются при достаточно низких соотношениях ПАВ и олигонуклеотида. Спецификой данной серии гомологов является отсутствие перезарядки липоплексов с увеличением концентрации ПАВ: в процессе комплексообразования наблюдалось компенсационное изменение дзета-потенциала, однако смены отрицательного заряда фосфат-анионов с увеличением доли ПАВ не было зафиксировано. Вероятно, в отличие от ТМА-серии, комплексообразование происходит не только за счет электростатических взаимодействий, но и альтернативных механизмов, включающих, например, вклад гидрофобного и интеркаляционного эффектов.

Исследования взаимодействия имидазолиевых ПАВ с природными полианионами продолжены в работе [805] на примере взаимодействия гомологической серии имидазолиевых ПАВ **374a – d** с БСА. Системы ПАВ – белок представляют интерес с точки зрения влияния амфифильных соединений на процессы денатурации и стабилизации биополимеров, а также изучения механизмов, лежащих в основе ряда серьезных заболеваний центральной нервной системы.[807] Установлено, что добавки БСА оказывают синергетический эффект на процесс агрегации имидазолиевых ПАВ, обеспечивая 50-кратное снижение значений ККМ. Образование нанокомплексов с гидродинамическим диаметром ~ 10 нм опосредовано вкладом триптофановых фрагментов белка, что подтверждается данными поляризационной флуоресцентной спектроскопии. Полимер-коллоидные комплексы **374a – d** с БСА проявляют улучшенную солюбилизационную активность в отношении гидрофобных спектральных зондов и лекарственных веществ (на примере Метронидазола) по сравнению с индивидуальными системами, и данная активность возрастает с увеличением гидрофобности ПАВ. Наноконтейнеры на основе бинарных систем обеспечивают пролонгированное высвобождение лекарства (замедление в 4 раза) и способность проникать через липидный бислой.

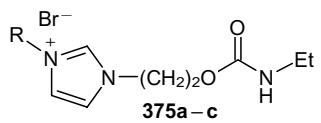
Для улучшения агрегационных и функциональных характеристик серии имидазолиевых ПАВ, а также их биомедицинского потенциала были синтезированы амфифильные соединения **375a – c**, включающие дополнительный карбаматный фрагмент.[808] Проведенная функционализация привела к снижению ККМ в 2 – 3 раза и усилению мембранотропной активности таких систем по сравнению с их имидазолиевыми аналогами. Кроме того, данная серия демонстрирует более разнообразное морфологическое поведение, которое контролируется гидрофобностью и концентрацией ПАВ. В частности, наблюдается переход от небольших сферических мицелл, образующихся в растворе соединения **375b** в области низких концентраций, к крупным агрегатам (~ 100 нм) при повышении концентрации.

Биомедицинский потенциал супрамолекулярных систем на основе ПАВ **375a – c** был подтвержден эффективным формированием липоплексов. В отличие от имидазолиевых ПАВ, комплексообразование соединений **375a – c** с олигонуклеотидом сопровождалось перезарядкой системы, что свидетельствует о преимущественном вкладе электростатического механизма. Кроме того, данная гомологическая серия проявляет улучшенные антимикробные свойства в отношении ряда штаммов бактерий и грибов, которые превосходят таковые для коммерческих препаратов сравнения в области концентраций, характеризующейся низкой гемолитической активностью ПАВ (не более 0.9%).

Оценка комплексообразующей способности ПАВ в отношении БСА показала синергетический характер взаимодействия, что подтверждается снижением порога агрегации в 5 – 8 раз.[809, 810] Применение совокупности методик флуоресцентной спектроскопии и метода кругового дихроизма позволило «пролить свет» на характер взаимодействия компонентов. Показано, что комплексообразование протекает с участием триптофановых остатков белка за счет вклада ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий в сочетании с гидрофобным эффектом, баланс между которыми контролируется длиной алкильной группы ПАВ. На примере соединения **375b** показано, что добавка ПАВ вызывает частичное обратимое разрушение α-структур, увеличение фракций β-структур и разупорядоченных гидрофобных доменов.

Эффективным приемом, позволяющим модифицировать свойства амфифильных молекул, является их функционализация гидроксисодержащими фрагментами, введение которых позволяет изменять микрополярность и подключать вклад водородных связей в процессы агрегации и связывания молекул-«гостей». В работе [811] синтезирована серия имид-

Структуры 375



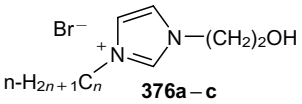
375a – c

R = n-$C_{14}H_{29}$ (**a**), n-$C_{16}H_{33}$ (**b**), n-$C_{18}H_{37}$ (**c**)

азолиевых ПАВ **376a** – **c** с 2-гидроксиэтильным фрагментом. Наличие ОН в составе головной группы данных ПАВ несколько снижает ККМ и усиливает солюбилизационную активность систем, сохраняя высокий уровень антимикробных свойств. Как и в случае соединений **375a** – **c**, введение нового структурного фрагмента увеличивает разнообразие морфологического поведения супрамолекулярных систем: наблюдается переход от сферических мицелл в случае низших гомологов к крупным агрегатам (~100 нм) с повышением гидрофобности ПАВ. При визуализации частиц методом электронной микроскопии установлено образование цилиндрических мицелл в системе на основе ПАВ **376b**.

ОН-Функционализация усиливает мембранотропную активность соединений, которая возрастает в следующем ряду ПАВ: ТМА < имидазолиевые < гидроксиэтилированные имидазолиевые.[811, 812] В случае гидроксиэтилированных имидазолиевых ПАВ **376a** – **c** наблюдается зависимость эффекта от длины алкильных заместителей. Для низших членов ряда отмечено разупорядочивание липидного бислоя (снижение температуры главного фазового перехода) с увеличением соотношения ПАВ : липид, а соединение **376c** стабилизирует бислой, способствуя переходу жидкие кристаллы – гель.

Структуры 376



376a – **c**

n = 12 (**a**), 16 (**b**), 18 (**c**)

Исследование[810] комплексообразования гидроксиэтилированных имидазолиевых ПАВ с олигонуклеотидами подтверждает закономерности, впервые установленные для незамещенных имидазолиевых ПАВ. Показано образование наноразмерных липоплексов размером 200 – 250 нм. Несмотря на высокую эффективность связывания компонентов, подтвержденную методом тушения флуоресценции зонда-интеркалятора бромида этидия, перезарядки комплекса не происходит, что указывает на доминирование альтернативных механизмов над электростатическими взаимодействиями. Вероятно, ключевую роль в данном случае играет структура головной группы (переход от ТМА к имидазолиевому производному), функционализация которой гидроксиэтильными фрагментами не оказывает существенного влияния. Вместе с тем, как показано выше, карбаматсодержащие имидазолиевые ПАВ вызывали не только компенсацию отрицательного заряда фосфат-анионов, но и переход в область положительных значений дзета-потенциала, как и в случае ТМА-аналогов и ряда других катионных ПАВ с пиримидиновым и морфолиниевым фрагментами.[796, 797] Методом флуоресцентной микроскопии визуализирована интернализация липоплексов клетками M-HeLa,[808] что подтверждает потенциал сформированных супрамолекулярных систем в качестве наноконтейнеров для внутриклеточной доставки генного материала.

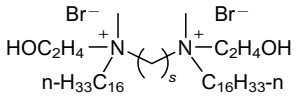
3.4.1.4. Геминальные ПАВ

Среди амфифильных соединений нового поколения большое внимание уделяется димерным (геминальным) ПАВ, которые содержат две головные группы, связанные с алкильными цепями, и спейсерный фрагмент различной длины.[813, 814] Наряду с ключевым фактором гидрофобности амфифильных соединений, определяющим уровень их агрегационной активности, свойства геминальных ПАВ во многом контролируются природой спейсера, его длиной и гибкостью, а также наличием гетероатомов и циклических фрагментов. Поэтому в фокусе современной литературы находятся аспекты, связанные с дизайном геминальных ПАВ и установлением корреляций структура – свойства в рамках исследования гомологических серий.

В отличие от классических геминальных ПАВ, их ОН-функционализированные аналоги практически не изучены, хотя для монокатионных ПАВ показано значительное влияние гидроксиалкильных фрагментов на агрегационные свойства и функциональную активность.[815] Этот пробел частично восполнен в работах[816, 817], посвященных систематическому исследованию серии геминальных ПАВ **377a** – **d** с различной длиной спейсера, которые содержат гидроксиэтильный фрагмент в головной группе. В работе[818] при сравнении соединений **377c** и **378** показано, что ОН-функционализация спейсерного фрагмента оказывает меньшее влияние на свойства ПАВ, чем в случае введения заместителей в головные группы. Возможно, это связано с меньшей доступностью ОН-групп в спейсере для формирования водородных связей с молекулами-«гостями».

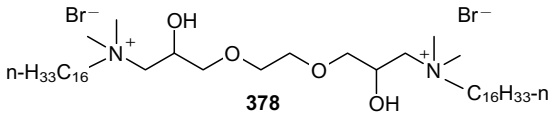
Всестороннее исследование самоорганизации серии геминальных ПАВ **377a** – **d** было инициировано результатами, демонстрирующими высокую эффективность трансфекции эукариотических клеток, которая была сопоставима или превосходила коммерческие препараты и контролировалась длиной спейсерного фрагмента, увеличиваясь в ряду соединений **377b** < **377a** < **377d**.[816] Максимальный уровень трансфекции, найденный для липоплексов на основе ПАВ с додекаметиленовым спейсером, должен был быть обусловлен спецификой структурных характеристик систем. Совокупность данных диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР, ДРС, анизотропии флуоресценции показала образование во всех системах в области ККМ сферических агрегатов размером 4 – 7 нм. С повышением концентрации ПАВ наблюдали увеличение размера, чисел агрегации и дзета-потенциала частиц. Спецификой структурных характеристик агрегатов на основе соединения **377d** является более рыхлая упаковка молекул и лабильное морфологическое поведение, что согласуется с расчетом параметра упаковки, анизотропии флуоресценции, более высокой микрополярностью в зоне локализации флуоресцентного зонда и более высокой степенью гидратации периферийной области агрегатов. Кроме того, соединение **377d** проявляет улучшенные мембранотропные свойства.[817] Повышение эффективности трансфекции с увеличением длины спейсера коррелирует с более высокой эффективностью комплексообразования ПАВ с олигонуклеотидом, установленной для ПАВ **377d** методом тушения флуоресценции бромида этидия, и с компенсацией заряда нуклеотидных звеньев. Однако этот эффект не подтверждается данными гель-электрофореза и докинга, свидетельствующими о низкой степени электростатического взаимодействия компонентов в системе **377d** – олигонуклеотид. Вероятно, в данном случае ключевыми факторами являются гидрофобные взаимодействия, а также конформационная и морфологическая лабильность амфифила, допускающая выгодную ориентацию при образовании липоплексов.

Структуры 377, 378



377a – **d**

s = 4 (**a**), 6 (**b**), 10 (**c**), 12 (**d**)

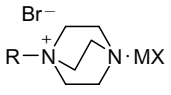


378

3.4.1.5. Металлосодержащие ПАВ

Супрамолекулярные системы на основе амфифильной матрицы, включающей неорганический структурный фрагмент, позволяют создавать новые гибридные органо-неорганические наноматериалы, которые обладают комплексом специфических свойств, востребованных в современных технологиях. К числу таких амфифильных «строительных блоков» относятся металлосодержащие ПАВ (металлоПАВ),[789] которые находят широкое применение в темплатном синтезе и гомогенном катализе, а также в биомедицинских приложениях в качестве невирусных векторов, диагностических зондов, антимикробных агентов и пр. Несмотря на широкую востребованность на практике, фундаментальные аспекты формирования супрамолекулярных систем на основе металлоПАВ изучены мало. Например, цикл работ[819 – 824] посвящен синтезу, оценке самоорганизации и функциональной активности комплексов катионных ПАВ на основе производных 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана **379a – g** (DABCO-*n*, где *n* — число атомов углерода в алкильном заместителе) с солями переходных металлов.

Структуры 379



379a – g

R = n-$C_{14}H_{29}$, MX = $La(NO_3)_3$ (**a**);
R = n-$C_{16}H_{33}$: MX = $La(NO_3)_3$ (**b**), $CuBr_2$ (**c**), $Cu(NO_3)_2$ (**d**), $Co(NO_3)_2$ (**e**), $Ni(NO_3)_2$ (**f**); R = n-$C_{18}H_{37}$, MX = $La(NO_3)_3$ (**g**)

Таблица 7. Количественные параметры, характеризующие агрегационную и солюбилизационную активности катионных ПАВ.[799, 800, 804, 806, 808, 811, 816, 818 – 826]

Катионное ПАВ	ККМ (тенз.), ммоль · л$^{-1}$	D_h, нм	N_{agg}	Дзета-потенциал, мВ	β	S
373a	1.0	–	69	–	0.56	0.0125 (*1*)
373b	0.24	3 – 5	35	106[d]	0.51	0.024 (*1*) 0.451 (*2*) 0.007 (*3*) 0.375 (*4*) 0.226 (*5*)
373c	0.75	–	29	–	0.54	0.027 (*1*) 0.186 (*5*)
373d	0.09	–	23	–	0.55	0.0207 (*1*)
374a	10	4 – 6	–	40	–	–
374b	2.7	6 – 10	–	65	0.90	0.01 (*1*)
374c	0.9	100	–	75	0.91	0.014 (*1*)
374d	0.7	118	–	90	0.94	0.019 (*1*)
375a	1.3	2 – 4	16	50	–	0.0037 (*1*)
375b	0.3	2 – 120	40	80	–	0.0021 (*1*)
375c	0.1	2 – 10	38	60	–	0.0075 (*1*)
376a	2	2 – 4	44	59	0.73	0.02 (*1*)
376b	0.6	80 – 150	142	76	0.80	0.031 (*1*)
376c	0.2	90 – 250	150	89	0.95	0.037 (*1*)
377a	0.0014	$\leqslant$10	12	–	–	0.029 (*1*)
377b	0.0045	$\leqslant$10	18	–	–	0.036 (*1*)
377d	0.008	$\leqslant$10	28	50 – 80	–	0.016 (*1*)
378	0.03	–	–	–	–	0.034 (*1*)
379a	2.37	5 – 6	21 – 46	20 – 60	0.33 – 0.4	0.028 (*1*)
379b	0.33	4 – 6; 69 – 83; 339	24 – 27	–	0.85 – 0.95	0.103 (*1*) 0.126 (*6*)
379c	0.65	1 – 6; 120 – 240	20 – 29	50 – 80	0.76 – 0.90	0.0495 (*1*) 0.254 (*7*)[a] 0.0167 (*7*)[b]
379d	0.38	4 – 6; 28 – 68	16 – 25	37 – 75	0.85 – 0.90	0.053 (*1*) 0.120 (*8*)
379e	0.60	5 – 7; 44 – 105	23 – 44	37 – 75	–	0.034 (*1*)
379f	0.56	6 – 7; 50 – 59	21 – 64	5 – 25	0.28 – 0.30	0.023 (*1*)
379g	0.097	39 – 61; 228	10 – 30	50 – 60	0.49 – 0.7	0.109 (*1*)
380d	2.0	–	11	78[c]	0.45	0.029 (*6*) 0.013 (*1*)
380e	0.33	1.7	6	92[c]	0.50	0.043 (*6*) 0.020 (*1*)
380g	0.10	3.4	2	108[c]	0.75	0.054 (*6*) 0.0277 (*1*)

Примечание. Приняты следующие обозначения: ККМ (тенз.) — критическая концентрация мицеллообразования, полученная методом тензиометрии; N_{agg} — число агрегации мицелл; β — степень связывания противоионов мицеллами; S — солюбилизационная емкость по отношению к таким соединениям и препаратам, как Оранж ОТ (*1*), нафталин (*2*), антрацен (*3*), Индометацин (*4*), Мелоксикам (*5*), Судан I (*6*), Фурадонин (*7*), Гризеофульвин (*8*). [a] В предмицеллярном диапазоне концентраций. [b] В области выше ККМ. [c] Поверхностный потенциал.

Комплексы гексадецильного производного **379b**,**d** – **f** с нитратами La^{III}, Cu^{II}, Co^{II}, Ni^{II} соответственно проявляют более высокую агрегационную активность по сравнению с амфифильным лигандом DABCO-16, причем значение ККМ изменяется в зависимости от природы металла в ряду Co ~ Ni > Cu ~ La.[820, 821] Установлено, что в растворах металлокомплексов наблюдаются морфологические перестройки везикула – мицелла, что подтверждается снижением величины анизотропии флуоресценции и уменьшением размера агрегатов (D_h) от $\geqslant$100 до $\leqslant$10 нм с повышением концентрации ПАВ (табл. 7), а также увеличением коэффициента эксимеризации пирена, равного отношению интенсивности флуоресценции эксимеров и мономеров пирена в области, предшествующей ККМ. Методом ДРС установлено, что для большинства металлоПАВ имеет место бимодальное распределение агрегатов по размерам. Вероятно, это указывает на сосуществование в исследуемых системах мицелл и везикул, которые находятся в динамическом равновесии, но с увеличением доли металлоПАВ в растворе доминируют мицеллярные наночастицы.

Тесты на определение острой токсичности показали в 2 – 6 раз более высокие значения $ЛД_{50}$ металлокомплексов **379** по сравнению с таковыми для классического ПАВ — ЦТАБ, что позволило отнести их к категории умеренно- или низкотоксичных. Наименьшая токсичность была обнаружена в случае комплекса **379b** (DABCO-16 с нитратом лантана). Подобно исходному лиганду, металлокомплексы обладают антимикробной активностью, причем отличаются более высокой селективностью, а в отношении ряда штаммов (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) превосходят показатели Норфлоксацина.

МеталлоПАВ проявляют высокий потенциал в качестве мицеллярных наноконтейнеров.[820, 821] Показано, что их солюбилизационная емкость в отношении гидрофобного спектрального зонда Оранж ОТ возрастает в ряду **379f** < **379e** < **379d** < **379b** (см. табл. 7). Полученные данные использовали для увеличения растворимости гидрофобного противогрибкового средства Гризеофульвина.[824] Были сформированы мицеллярные наноконтейнеры на основе комплексов DABCO-16 с нитратами Cu^{II} (**379d**) и La^{III} (**379b**), для которых была достигнута еще более высокая солюбилизационная емкость, чем в случае Оранж ОТ. Дополнительным преимуществом данных систем является активность в области низких концентраций: солюбилизационная емкость предмицеллярных агрегатов оказалась выше, чем у мицеллярных структур. Кроме того, эффективность препарата усиливалась за счет антимикробной активности самих амфифильных металлокомплексов.

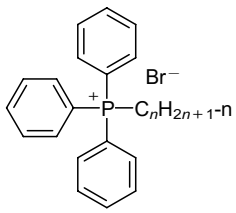
В работах[822, 823] синтезирован комплекс DABCO-16 с дибромидом меди (**379c**), для которого установлена несколько пониженная агрегационная активность, чем для комплекса с нитратом меди. Исследования методом ДРС подтвердили склонность металлоПАВ к полиморфизму: наблюдался переход от крупных агрегатов везикулярного типа в области низких концентраций к небольшим мицеллам по достижении ККМ. Оценка солюбилизационной способности таких систем показала, что значения солюбилизационной емкости комплексов DABCO-16 с нитратом (**379d**) и бромидом меди (**379c**) по отношению к Оранж ОТ близки (см. табл. 7). Мицеллярные наноконтейнеры на основе комплекса **379c** были использованы для увеличения растворимости и биодоступности противомикробного препарата Фурадонина.[823] Найдена высокая солюбилизационная емкость (S = 0.254) этого соединения в предмицеллярном диапазоне, что в 15 раз превышает эффект, обнаруженный в концентрационной области выше ККМ (S = 0.0167). Как и в случае традиционных амфифильных соединений, свойства металлоПАВ в значительной степени контролируются длиной алкильного заместителя. На примере металлокомплексов нитрата лантана показано, что значение ККМ составляет 2.37, 0.33 и 0.097 ммоль·л$^{-1}$ в ряду лигандов с R = n-$C_{14}H_{29}$ (**379a**), n-$C_{16}H_{33}$ (**379b**) и n-$C_{18}H_{37}$ (**379g**).[819] Солюбилизационная емкость возрастает при переходе к высшим гомологам в 5 раз.

3.4.1.6. Катионные ПАВ с фосфониевой головной группой

Высоким потенциалом в области биомедицины обладают амфифильные соединения с фосфониевой головной группой, прежде всего трифенилфосфониевые (ТФФ) производные **380a** – **g**, которые рассматривают как высокоэффективные системы доставки лекарств в митохондрии.[794] Агрегационное поведение серии ТФФ-ПАВ существенно отличается от поведения классических катионных ПАВ.[825, 826] В работе[825] показано, что хотя наклон линейной зависимости lg ККМ от n (n — число атомов углерода в алкильной группе), характеризующей агрегационную активность ПАВ, близок к 0.3 и совпадает с таковым для широкого круга катионных ПАВ, график этой зависимости для ТФФ-серии лежит значительно ниже графика для других ПАВ. Это свидетельствует о превосходящих агрегационных свойствах данной гомологической серии. Другим существенным преимуществом по сравнению с ТМА-аналогами является высокая солюбилизационная емкость наноконтейнеров на основе ТФФ. Высказано предположение[825] о вкладе в процесс солюбилизации дополнительного неполярного домена, образуемого фенильными кольцами таких ПАВ. Кроме того, необходимо отметить селективность мицеллярных ТФФ-контейнеров в отношении молекул-«гостей» различной структуры, в частности спектральных зондов Оранжа ОТ и Судана I (см. табл. 7).

В работе[827] приведен первый пример исследования ТФФ-ПАВ в качестве наноконтейнеров для декамера ДНК. Показана высокая степень сродства компонентов, которая возрастала с увеличением длины гидрофобного заместителя ПАВ, что свидетельствует о вкладе кооперативного связывания с участием агрегатов ПАВ. При исследовании цитотоксичности выявлена зависимость эффекта от гидрофобности ПАВ: наиболее высокую цитотоксичность наблюдали для соединений **380d**,**e**, а для крайних членов ряда (**380a**,**g**) — ее снижение. Кроме того, нейтрализация заряда при образовании липоплексов также сопровождалась уменьшением токсичности. Таким образом, высокая агрегационная активность, ярко выраженные мембранотропные свойства и способность к образованию липоплексов обусловливают высокий уровень научного интереса к данным соединениям и подтверждают их практический потенциал в области систем доставки лекарств.

Структуры 380



380a – **g**

n = 7 (**a**), 9 (**b**), 10 (**c**), 12 (**d**), 14 (**e**), 16 (**f**), 18 (**g**)

3.4.1.7. Липосомы, модифицированные катионными ПАВ

Липосомы являются наиболее востребованными системами доставки лекарственных веществ.[828] С целью улучшения их свойств, прежде всего эффективности загрузки и инкапсулирования, длительности циркулирования, адресной доставки и снижения побочных эффектов, к настоящему времени разработано несколько поколений липосомальных систем. Одним из эффективных подходов, позволяющих улучшить свойства липосом, является их модификация, направленная на повышение устойчивости и специфичности к больным клеткам. К широко практикуемым приемам относится пегилирование липосом, ковалентная функционализация таргетными фрагментами и пр. В отличие от ковалентной стратегии, нековалентная модификация липосом является сравнительно новым способом, мало описанным в литературе.

Интерес к катионным носителям связан в первую очередь с поиском систем для транспорта ДНК и целевой доставки лекарств к клеточным органеллам, в частности к митохондриям. Известно лишь несколько работ по созданию катионных липосом с использованием нековалентной стратегии. Авторами статей [829, 830] были сформированы липосомы на основе DPPC, модифицированные катионными ПАВ с имидазолиевыми и ТФФ-группами. При создании липосомальных систем доставки проводили оптимизацию состава в целях соблюдения баланса и сохранения преимуществ как липидных составляющих (низкая токсичность, биосовместимость), так и катионных ПАВ (наличие положительного заряда, обеспечивающего сродство к клеточным мембранам и стабильность частиц). В случае имидазолиевых ПАВ были получены липосомы размером 70 – 100 нм и высоким дзета-потенциалом (до 45 – 70 мВ), сохраняющие стабильность в течение полугода. Свойства липосом контролировали, варьируя соотношение ПАВ и липида и гидрофобность ПАВ. Оптимизированные по составу липосомы использовали для инкапсулирования Метронидазола; наибольшая эффективность инкапсулирования (75%) была получена в случае октадецильного производного **380g**. Продемонстрировано пролонгированное высвобождение этого лекарства из модифицированных липосом.

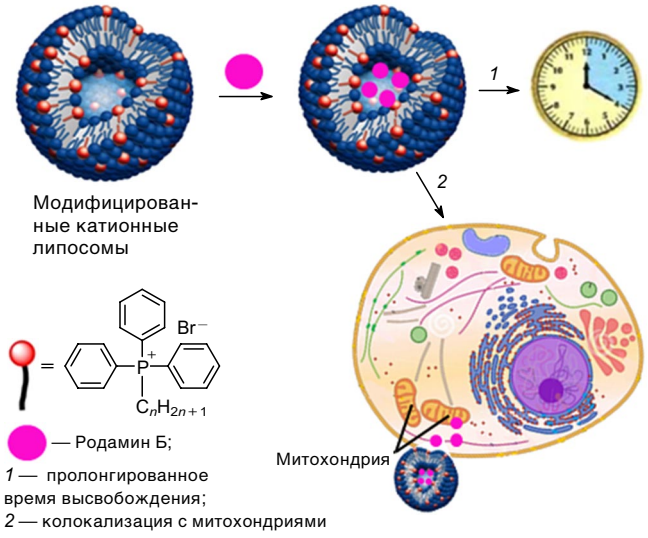


Рис. 120. Нацеленные на митохондрии катионные липосомы, модифицированные ТФФ бромидами и загруженные гидрофильными субстратами.[830] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

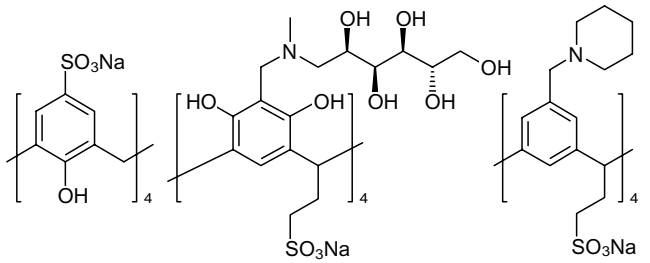
В работе [830] приведен один из первых примеров нековалентной модификации липосом ТФФ-ПАВ. Впервые была проведена систематическая оптимизация состава липосом и выявлено влияние структурного фактора на свойства и стабильность систем. Лучшие результаты были получены при использовании додецильного (**380d**) и тетрадецильного (**380e**) производных ТФФ-ПАВ. На примере Родамина Б показано, что увеличение содержания ПАВ способствует ускоренному высвобождению молекул-«гостей». Проведено успешное высокоэффективное инкапсулирование лекарственных препаратов Метронидазола и Доксорубицина и продемонстрировано их пролонгированное высвобождение. Все функциональные показатели модифицированных липосом (стабильность, загрузка и высвобождение) во много раз превосходили аналогичные параметры липидных липосом. Методом конфокальной микроскопии на примере опухолевых клеток поджелудочной железы впервые достоверно показано, что нековалентно-модифицированные липосомы, содержащие амфифильный ТФФ-катион, обеспечивают более высокую степень колокализации с митохондриями по сравнению с немодифицированными носителями (рис. 120).

3.4.1.8. Супрамолекулярные амфифилы на основе ПАВ и макроциклов

Одним из перспективных методов получения функциональных ансамблей является объединение различных компонентов благодаря нековалентным взаимодействиям. Данный подход позволяет избежать длительных процедур формирования сложных наноструктур с использованием органических растворителей, что отвечает критериям «зеленой» химии. Конструирование супрамолекулярных амфифилов (супраамфифилов) реализуется с участием гибких открытоцепных молекул ПАВ и макроциклических молекул с жестким каркасом. В отличие от традиционных амфифильных соединений, в супраамфифильных системах гидрофобные и гидрофильные части связаны между собой благодаря нековалентным взаимодействиям.[831] Динамический характер образования нековалентных связей в супраамфифилах определяет обратимое изменение их физико-химических свойств, что актуально для создания интеллектуальных стимул-чувствительных наноматериалов. Широкие возможности модификации ободов каликсареновой платформы различными функциональными группами позволяет создать подобные системы, что подтверждено недавними обзорными работами [453 – 455, 832].

Наиболее часто при создании супраамфифильных систем используют сульфонатные производные каликс[4]аренов. Комплексообразование данных макроциклов с катионными ПАВ приводит к получению супраамфифилов, которые способны к агрегации при более низких концентрациях, чем индивидуальные молекулы ПАВ. Следует отметить, что, в отличие от других макроциклов (циклодекстринов и криптандов), значение ККМ геминальных ПАВ в присутствии

Структуры 381



381a **381b** **381c**

сульфонатного каликс[4]арена **381a** может снижаться в 1000 раз.[833] Более того, при сравнении комплексообразования циклодекстринов, кукурбитурилов и сульфонатных каликс[*n*]аренов (*n* = 4, 5 или 6) с аммониевым производным тетрафенилэтилена показано, что, помимо электростатического фактора, предварительно организованные циклические каркасы и инкапсулирующая способность внутренней полости каликс[4]арена играют решающую роль в эффективной совместной агрегации.[834]

Супраамфифилы на основе сульфонатного каликс[4]-резорцина **381b** и катионного виологенового ПАВ с гексадецильным заместителем, в свою очередь, могут агрегировать в различные ансамбли, которые способны функционировать в качестве наноконтейнеров как для гидрофобных, так и гидрофильных субстратов.[835] Варьирование соотношения макроцикла и ПАВ в данных системах позволяет контролировать процессы связывания и высвобождения субстратов за счет изменения морфологии агрегатов,[836] что делает данный супрамолекулярный подход перспективным для биомедицинских применений. Однако при совместной агрегации каликс[4]аренов с катионным ПАВ необходимо учитывать токсичность последнего.[837, 838] Совместная агрегация сульфонатного каликс[4]арена также может быть реализована с анионным ПАВ — додецилсульфатом натрия (ДСН), если, помимо сульфонатных групп, в структуре макроцикла будут присутствовать pH-зависимые аминогруппы, например пиперидиновые фрагменты на верхнем ободе (**381c**).[839] Подкисление приводит к протонированию аминогрупп макроцикла и электростатическому взаимодействию с отрицательно заряженными сульфогруппами ПАВ. В результате происходит морфологический переход от сферических мицелл ПАВ (рис. 121,*a*) к смешанным стержнеобразным агрегатам (рис. 121,*b*), сопровождающийся увеличением солюбилизации гидрофобного флавоноида кверцетина (рис. 121,*c*).

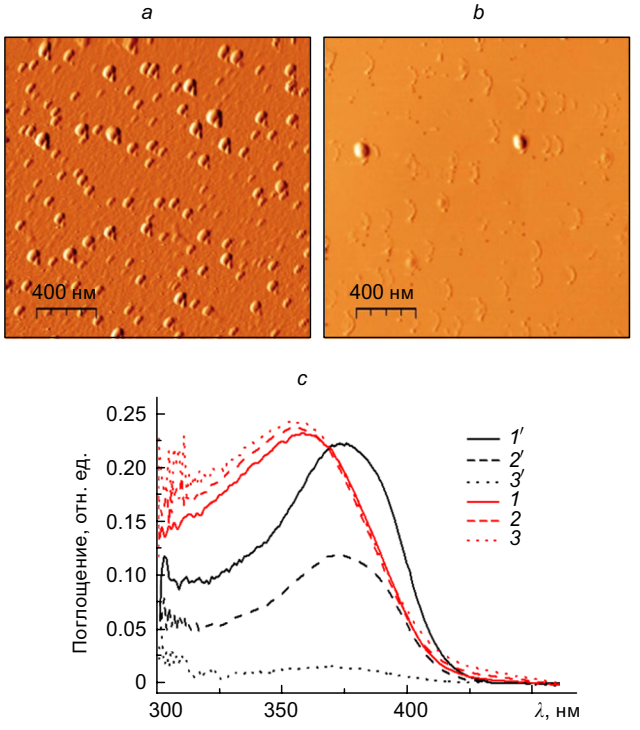


Рис. 121. АСМ-Изображения для растворов образцов, содержащих 1 ммоль·л$^{-1}$ соединения **381c** и 10 ммоль·л$^{-1}$ ДСН при pH 8.5 (*a*) и 1.5 (*b*), а также УФ-спектры рутина (красные линии) и кверцетина (черные линии) в водном растворе 1 ммоль·л$^{-1}$ соединения **381c** и 10 ммоль·л$^{-1}$ ДСН при pH 2.7 (*1*, *1′*), 4.2 (*2*, *2′*) и 6.3 (*3*, *3′*) (*T* = 25°C, длина пути света 0.1 см) (*c*).[839] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

Анализ литературных данных свидетельствует о высоком уровне интереса к дизайну функциональных супрамолекулярных систем на основе амфифильных соединений, прежде всего катионных ПАВ, и их широкой востребованности для адресной доставки лекарственных препаратов и генного материала, увеличения растворимости и биодоступности гидрофобных соединений, пролонгированности терапевтического действия и преодоления биологических барьеров. Несмотря на высокий биотехнологический потенциал, наноконтейнеры на основе катионных ПАВ имеют ряд ограничений, связанных с их повышенной токсичностью, которую можно преодолеть направленной функционализацией амфифильной матрицы, например путем создания металломицелл,[819 – 824] смешанных композиций с неионными ПАВ,[800] гибридных липосом.[829, 830] Кроме того, мицеллярные наноконтейнеры являются динамическими системами, способными к неконтролируемому распаду в условиях биомикроокружения. Представленный ниже материал данного раздела посвящен альтернативным системам на основе неионных ПАВ, к которым относятся наноэмульсии, липосомы, трансферосомы и др. Особое внимание уделено модификации систем, направленной на улучшение их мукоадгезивных свойств с целью повышения терапевтического эффекта при неинвазивных способах введения лекарств.

3.4.2. Мицеллярные и везикулярные системы доставки лекарств на основе неионных ПАВ

Плохую растворимость лекарственных субстанций в воде, деградацию при физиологических условиях, короткий биологический период полураспада вследствие обширного кишечного и печеночного метаболизма и, соответственно, низкую биодоступность лекарственных препаратов часто преодолевают, используя мицеллярные и везикулярные агрегаты в качестве носителей активного компонента. В связи с тем, что для создания подобных агрегатов широко применяют амфифильные соединения, системы доставки на основе ПАВ играют важную роль в повышении безопасности и эффективности биологически активных молекул, в том числе противоопухолевых, противовирусных, противовоспалительных, антимикробных препаратов и белков.[792, 840 – 844]

В дизайне эффективных систем доставки лекарств могут быть использованы неионогенные полимерные ПАВ — Плюроники (блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида). Солюбилизацию куркумина в водных системах таких ПАВ осуществляют методом гидратации тонкой пленки, предположительно потому, что медленная динамика процессов мицеллярной перестройки создает препятствия для прямой солюбилизации. Авторы работы[845] преодолели данную проблему за счет того, что куркумин был растворен непосредственно в мицеллярных растворах Плюроника P123 путем нагревания этих систем до температуры разделения фаз. Полученные мицеллярные растворы, содержащие куркумин, проявляли цитотоксичность в отношении клеток карциномы молочной железы человека со значениями IC_{50}, аналогичными таковым в растворе свободного куркумина. При добавлении мукоадгезивного полимера к-каррагинана эти растворы превращались в гель, содержащий куркумин. В данных растворах в присутствии NaCl также реализовались структурные переходы от сферических к червеобразным агрегатам и от мицелл к везикулам. Образованные таким образом агрегаты, содержащие куркумин, демонстрировали

кинетическую стабильность при разбавлении, что важно для их применения при доставке лекарств.

Многообещающей альтернативой широко изученным липосомам могут стать нефосфолипидные везикулы, сформированные из неионных ПАВ. Различные типы наноразмерных везикул на основе неионных ПАВ улучшают как проницаемость, так и биодоступность плохо растворимых в воде препаратов.[846, 847] Для систем доставки биоадгезивных лекарств часто используют смеси холестерина и таких неионных ПАВ, как полиоксиэтилированные эфиры спиртов, фенолов и кислот. Такие молекулы способны не только формировать везикулярные частицы — ниосомы, которые по физическим свойствам аналогичны фосфолипидным везикулам, но и обладают рядом достоинств. Особо следует отметить относительно низкую стоимость, что делает их привлекательными объектами для фармацевтической и косметической промышленности. Более того, приготовление ниосом для рутинного и крупномасштабного производства можно осуществлять без использования органических растворителей.[848]

Ниосомы могут быть созданы из неионного ПАВ Span 20, а затем поверхностно модифицированы глутаматом хитозана.[849] Добавленный полимер способен связываться с назальным муцином, что продлевает время пребывания ниосом в полости носа и облегчает доставку лекарства в мозг. Ниосомы также показали значительное улучшение глазной биодоступности гидрохлорида Налтрексона[850] и Преднизолона.[851] В работе[852] были получены везикулы путем смешивания трех молекул ПАВ — Span 20, Span 60 и Span 80 — при трех молярных соотношениях с холестерином (1 : 1, 1 : 2 и 1 : 3). Размер полученных ниосом составлял 500 нм, а их эффективность инкапсуляции по отношению к Ломефлоксацину превышала 78%. С увеличением количества Span 20 и Span 80 улучшалась транскорнеальная проницаемость в отличие от ниосом, содержащих Span 60. Выявленные транспортные свойства могут быть связаны с низкими температурами фазового перехода Span 20 и Span 80, а также с небольшими размерами и полидисперностью ниосом на их основе. Несмотря на отрицательное значение дзета-потенциала данных ниосом, увеличение проникновения загруженного в них Ломефлоксацина было более существенным по сравнению с индивидуальным раствором лекарственного препарата.

Более широкий набор различных ПАВ (Span, Твин, Плюроник, Бридж, Кремофор) был использован для приготовления прониосомных гелей на основе Карбопола, которые быстро превращались в наноразмерные ниосомы после гидратации слюной полости рта.[853] Прониосомный гелевый состав, состоящий из Span 60, лецитина и холестерина, оказался оптимальным, поскольку его наночастицы размером 243 нм показали самую высокую инкапсуляцию Лорноксикама (99.8%). Кроме того, данная композиция продемонстрировала реологические и мукоадгезивные свойства, необходимые для достижения оптимальной клинической эффективности, и более высокие параметры проникновения по сравнению с гелем Карбопола, содержащим ту же дозу Лорноксикама.

В работе[854] оценена возможность использования везикул Полисорбата 20 в качестве систем пероральной доставки лекарств. Исследование стабильности *in vitro* показало, что pH и ферменты желудочно-кишечных жидкостей (пепсин и панкреатин) не влияли на стабильность данных везикул. Однако в присутствии солей желчи наноразмерные везикулы демонстрировали высвобождение флуоресцентного маркера: ~11% через 2 ч и ~28% через 4 ч. Кроме того, пегилированные везикулы обладали способностью прилипать к муцину в кишечной среде, а не в желудочной. Несмотря на то что эти результаты были получены *in vitro*, представленные данные могут быть полезны при разработке инновационных систем доставки лекарств для перорального применения.

Везикулярные наночастицы могут быть сформированы из неионных ПАВ и солей желчной кислоты, а затем встроены в гели хитозана. Смеси Span 60 и дезоксихолата натрия в соотношении 80 : 20 формируют сферические везикулы диаметром 203 нм с 90%-ной эффективностью инкапсуляции Ацеталозамида.[855] Из-за отрицательного дзета-потенциала данной композиции (−38.1 мВ) полученные везикулы были встроены в наногели хитозана, полученные с помощью ионной сшивки триполифосфатом натрия. Наногели показали хорошее время мукоадгезии с наименьшим раздражающим эффектом по сравнению с дисперсией лекарства. Более того, было выявлено снижение внутриглазного давления при использовании наногелей по сравнению с пероральным приемом таблеток Ацеталозамида.

Другим не менее интересным типом везикулярных агрегатов являются трансферосомы, представляющие собой деформируемые и очень гибкие везикулы, состоящие в основном из фосфолипидов и усилителей проницаемости, которые смягчают липидные бислои. Деформируемость позволяет им изменять свою форму и легко сдавливаться между клетками, усиливая проникновение.[856, 857] В работе[858] были получены трансферосомы, содержащие смесь ПАВ (Кремофора RH 40 и соевого лецитина), которые способны эффективно инкапсулировать Ресвератрол. Данные трансферосомы нетоксичны и переносятся через слизистую оболочку носа в большей степени, чем пероральная суспензия этого лекарства.

3.4.2.1. Эмульсионные композиции на основе ПАВ

Для использования в качестве средств доставки лекарственных и биологически активных соединений перспективными являются такие дисперсные системы, как наноэмульсии. Наноэмульсии, стабилизированные ПАВ,[859] обладают большим потенциалом для эффективного лечения заболеваний «сухого глаза».[860, 861] Согласно существующим представлениям, наноэмульсии теряют стабильность при смешивании со слезной пленкой, в результате масло сливается с липидным слоем слезной пленки, а молекулы ПАВ связываются со слоем слизи.[862, 863] Пополнение липидного слоя слезной пленки соответствующими липидными компонентами путем слияния с каплями масла, возможно, вызывает стабилизацию слезной пленки. Кроме того, наноэмульсии на основе ПАВ эффективно доставляют лекарства с ограниченной растворимостью в воде в сегмент роговицы, обеспечивая его отсроченное и замедленное высвобождение.[864]

Наноэмульсии могут быть использованы для улучшения биодоступности иммуномодулятора Циклоспорина А (Restasis®, Allergan).[861] Различные офтальмологические формы циклоспорина на основе наноэмульсий применяют в терапии при синдроме «сухого глаза». Этот препарат представляет собой не содержащую консервантов анионную наноэмульсию касторового масла и воды, загруженную Циклоспорином А, эмульгированную и стабилизированную Полисорбатом 80 и сополимером карбомера. Препарат Lacrinmune® (призводство компании Bausch&Lomb) имеет состав, аналогичный составу Restasis®, за исключением добавки гиалуроната натрия, который увеличивает вязкость состава для продления времени пребывания на поверхности глаза. Препарат Ikervis® (Santen Pharmaceuticals) — катионная наноэмульсия триглицеридов, эмульгированных и стабилизированных с использованием тилоксапола, Полоксамера 188 и хлорида цеталкония. В последней рецептуре содержится хлорид цеталкония, алкильное производное

хлорида бензалкония, которое придает нанокапелькам масла положительный заряд и делает возможным их электростатическое взаимодействие с отрицательно заряженными муцинами на поверхности глаза, улучшая прекорнеальное пребывание препарата.[865] Время пребывания Циклоспорина А на поверхности глаза в составе Ikervis® больше, чем в случае Restasis®.[866] В создании подобных наноэмульсий в качестве носителя положительного заряда может быть использован мукоадгезивный хитозан.[867] Включение хитозана в состав наноэмульсии реализуется с помощью электростатического взаимодействия с отрицательно заряженным лецитином, представляющим собой природную липидную смесь фосфолипидов, включая фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, которые обычно встречаются в слезах. Препарат Kolliphor®EL (неионное ПАВ) использовали в качестве второго более гидрофильного ПАВ для оптимизации размера и стабильности данной наноэмульсии.

Важной характеристикой офтальмологических препаратов для местного применения является их биосовместимость с эпителием роговицы. Молекулы ПАВ способны неспецифично распределяться в плазматической мембране, вызывая ее псевдоожижение. Это связано не только с зависящим от концентрации увеличением ее проницаемости, но и с возможным абразивным истиранием эпителия под действием ПАВ.[868] Молекулы неионогенных ПАВ, например полисорбатов, имеют липофильный и гидрофильный фрагменты. Такая структура позволяет им распределяться между доменами липидного матрикса и гидрофильного белка, тем самым ускоряя солюбилизизацию липидных компонентов и, соответственно, облегчая проникновение лекарств в межклеточные области.[869]

3.4.2.2. Системы доставки лекарств на основе жирных кислот

В роли ПАВ для создания эффективных систем доставки могут быть использованы жирные кислоты. Сообщается[870] о влиянии непредельных жирных кислот (например, линолевой и олеиновой) на буккальное поглощение сальбутамолсульфата из полимерных пленок. Для пленок на основе гидроксипропилметилцеллюлозы олеиновая кислота наиболее эффективно увеличивала проницаемость по сравнению с пленками без жирной кислоты. По мнению авторов работы[870], фактор, способствующий всасыванию олеиновой кислоты, обусловлен наличием двойной связи, которая способствует взаимодействию с липидными компонентами буккального эпителия. Линейная цепь, присутствующая в структуре данного ПАВ, обладает способностью нарушать организацию длинных линейных цепей керамидов, благодаря которым обеспечивается барьерная функция буккального эпителия.

В работе[871] *in vitro* исследовано влияние сочетания биосовместимых полимеров (пуллулана и гидроксипропилметилцеллюлозы K100LV) и смеси ПАВ (олеиновой кислоты и Полисорбата 80). Эти полимеры действуют в качестве усилителей проникновения таких препаратов, как гидрохлориды Прилокаина и Лидокаина, через эпителий пищевода свиньи и слизистую оболочку. Авторы данной работы не наблюдали значительного влияния типа мукоадгезивного полимера на высвобождение лекарства, в то время как в присутствии ПАВ скорость высвобождения лекарств из таблеток снижалась. Более того, молекулы ПАВ усиливали мукоадгезивные свойства пуллулана по сравнению с гидроксипропилметилцеллюлозой. В результате был отмечен также значительный синергетический эффект пуллулана и ПАВ на проницаемость и время задержки обоих лекарственных препаратов. Улучшенное буккальное проникновение лекарств при использовании пуллулана по сравнению с таковым при использовании гидроксипропилметилцеллюлозы, вероятно, может быть связано с тем, что после гидратации полимерной матрицы пуллулан не увеличивает свою вязкость так сильно, как указанный полимер. За счет пониженной вязкости раствора пуллулана облегчается диффузия лекарств через полимерную матрицу, увеличивается их доступность, а благодаря влиянию ПАВ, усиливается проникновение через эпителий.

3.4.2.3. Мукоадгезивные системы на основе макроциклов

Выше было отмечено, что среди различных способов доставки и модификации лекарственных форм для повышения их биодоступности особую значимость имеет явление мукоадгезии, т.е. способности композиций прилипать к поверхности слизистой оболочки (мукозы). Для того чтобы удержать инкапсулированное лекарство в тканях организма (в слизистых оболочках внутренних органов, ротовой полости, пищеварительного тракта, дыхательной системы, мочеполовых путей) в течение длительного периода времени, лекарственный наноконтейнер должен обладать мукоадгезивными свойствами. В связи с этим понимание механизмов мукоадгезии имеет первостепенное значение для создания эффективных систем доставки лекарственных средств в организм человека.

Известно, что циклодекстрины (ЦД) способны увеличивать растворимость различных липофильных молекул путем образования относительно стабильных комплексов включения. Химическая модификация молекул ЦД позволяет получать производные с улучшенными физико-химическими свойствами (хорошей растворимостью, оптимальными размером и зарядом) по сравнению с природными ЦД, что может положительно повлиять на их биомедицинскую эффективность.[872] Функции мукозы во многом обусловлены специфическими гликопротеинами (муцинами), которые непосредственно контактируют с эпителиальными клетками. В качестве моносахаридного фрагмента в составе гликопротеинов слизистой ткани могут выступать сиаловые кислоты, которые при нейтральных значениях pH имеют отрицательный заряд.[873] Особое значение для пероральной доставки приобрели положительно заряженные производные ЦД из-за их сродства к отрицательно заряженным слизистым оболочкам. В работе[874] было изучено комплексообразование γ-ЦД, модифицированного этилендиамином, с даидзеином — натуральным изофлавоноидом соевого происхождения. Полученные комплексы хорошо проникали в нервные клетки *in vitro* и снижали уровень клеточных мукополисахаридов (гликозаминогликанов).

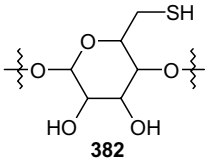
Авторы работы[875] установили, что катионное производное γ-ЦД, модифицированное пропилендиамином, также является мукоадгезивным, устойчивым к α-амилазе и может быть эффективным носителем для пероральной доставки алкалоида Берберина. Алкалоид в составе комплекса с макроциклом легче проникал в липидную мембрану, чем в свободном виде, но обе лекарственные формы проникали и в нормальные, и в раковые клетки молочной железы мышей. В нормальных клетках как свободный, так и инкапсулированный Берберин равномерно распределялись в цитоплазме и были нетоксичными до концентрации 131 мкмоль·л$^{-1}$. В опухолевых клетках свободный алкалоид также гомогенно диспергировался, но он был токсичным для 25% клеток при концентрации 131 мкмоль·л$^{-1}$, в то время как комплекс с ЦД локализовался в лизосомах и был в два раза более активен, чем свободный Берберин.

Подобные работы были проведены с комплексом Берберина с некатионными макроциклами — β-ЦД (см.[876]) и его

2-гидроксипропильным производным.[877] В обоих случаях наблюдалось усиление активности инкапсулированного препарата за счет модуляции активности Р-гликопротеина. Однако была обнаружена значительная разница в распределении Берберина, доставляемого с использованием этих двух производных ЦД. Комплекс β-ЦД с алкалоидом проявил повышенную кишечную абсорбцию, а при использовании 2-гидроксипропил-β-ЦД улучшилось оральное всасывание Берберина. Тем не менее результаты другой работы[878] свидетельствуют об усилении проникновения слаборастворимого генипина благодаря комплексообразованию с 2-гидроксипропил-β-ЦД через слизистую оболочку кишечника. При этом комплекс, сформированный с участием водородных связей между ЦД и лекарством, способен агрегировать и взаимодействовать с Р-гликопротеином, отвечающим за всасывание фармакологических препаратов в кишечнике.

Для улучшения мукоадгезии к поверхностям слизистой оболочки производные ЦД также тиолируют с целью ковалентного связывания с субдоменами муцина, при этом формируются дисульфидные мостики с цистеином. Поверхность слизистой мочевого пузыря имеет муцин-гликокаликсные домены, которые могут образовывать ковалентные связи с тиольными группами ЦД и тем самым увеличивать время пребывания лекарств, инкапсулированных в ЦД.[879] Тиолированные ЦД (ТЦД, мономерное звено представлено структурой **382**) могут быть задействованы в качестве лекарственных носителей из-за высоких мукоадгезивных свойств и благодаря образованию дисульфидных связей с гликопротеинами слизи, обогащенной цистеином.[880]

Структура 382



382

α-ТЦД может капсулировать почти в 100 раз больше иода, чем немодифицированный α-ЦД.[881] Образующийся комплекс не проявляет цитотоксичности в отношении клеток аденокарциномы толстого кишечника Caco-2, но обладает антимикробным действием в отношении грамположительного золотистого стафилококка и грамотрицательной кишечной палочки. Более того, мукоадгезивность такого комплекса на свежесрезанной слизистой оболочке кишечника свиньи была в 38 раз эффективней, чем в случае немодифицированного α-ЦД. Время пребывания α-ТЦД на слизистой оболочке глаза свиньи увеличивается за счет образования ковалентных связей со свободными тиольными группами гликопротеинов слизи.[882] Однако водный раствор α-ТЦД нестабилен при pH > 5 вследствие окисления тиольной группы, если он не хранится в герметичных контейнерах.[883] Мукоадгезивное взаимодействие между α-ТЦД и слоем слизи снижается из-за преждевременного окисления, что приводит к снижению эффективности тиолированного макроцикла. Одним из решений для улучшения стабильности при более высоком значении pH может быть ковалентная пришивка конъюгата цистеин-2-меркаптоникотиновой кислоты, содержащего дисульфидную связь, к карбонильным группам окисленного α-ЦД. Дисульфидные связи в составе макроцикла можно восстановить до свободных тиольных групп под действием $NaBH_4$.[884]

В качестве платформы мукоадгезивных эксципиентов для приготовления пероральных лекарственных форм также могут служить β-ТЦД и γ-ТЦД.[880, 885, 886] β-ТЦД имеет лучшую растворимость в воде по сравнению с немодифицированным β-ЦД, хорошо растворяет липофильный Ацикловир и проявляет улучшенные мукоадгезивные свойства.[887] 2-Гидроксипропил-β-ТЦД способен образовывать обратимый водорастворимый комплекс включения с Будесонидом, увеличивая его адгезию на слизистой оболочке пищевода. Данная композиция должна быть приготовлена в водной среде при pH < 5, что гарантирует связывание с поверхностями слизистой оболочки посредством образования ковалентных связей (дисульфидных мостиков) с тиольными группами остатков цистеина муцинов.[888]

Для создания эффективных мукоадгезивных систем молекула β-ЦД может быть функционализирована дифенилкарбонатом с образованием гиперразветленных цилиндрических структур размером 40 нм и с дзета-потенциалом −19 мВ.[889] Данная система способна инкапсулировать Норфлоксацин в большей степени, чем индивидуальный β-ЦД, и проявляет мукоадгезивные свойства с повышенной проницаемостью и антибиотической активностью *in vivo* по сравнению с индивидуальным лекарством.[890] Несмотря на отрицательный заряд сформированного лекарственного носителя, биоадгезия, вероятно, связана с формированием водородных связей между химическими группами макроцикла и слоем слизи.

Молекулы ЦД могут быть использованы в качестве эксципиентов в глазных препаратах вследствие их способности увеличивать водную растворимость рибофлавина[891] и нитрата эконазола.[892] Водная растворимость рибофлавина также может быть улучшена благодаря сочетанию с другим классом макроциклов — краун-эфирами. Последние способны извлекать ионы кальция из эпителия роговицы, что ослабляет плотные соединения клеточных мембран и усиливает проникновение рибофлавина в роговицу *in vitro*.[893] Однако эксперименты *in vivo*, проведенные на крысах, не показали какого-либо статистически значимого повышения проницаемости по сравнению с лекарственным препаратом без краун-эфира.

Исследования по повышению растворимости Индометацина, проведенные с использованием сульфобутилового эфира β-ЦД и 2-гидроксипропил-β-ЦД, показали лучший потенциал последнего в качестве вспомогательного агента для глазных капель.[894] Наночастицы на основе γ-ЦД и Дексаметазона обеспечивают высокую концентрацию лекарства на поверхности глаза и способны доставлять лекарственное средство в его задний сегмент.[895] Молекулы ЦД ответственны за экстракцию холестерина и других липидов из глазной клеточной мембраны, что является причиной увеличения проницаемости лекарств. Однако преодоление лекарством различных барьеров зависит не только от действия инкапсулирующего макроцикла, но и от размера молекулы лекарства. Предварительная обработка роговицы композицией на основе β-ЦД обеспечивает более высокую проницаемость для низкомолекулярных соединений, таких как флуоресцеин натрия, но не улучшает проникновения более крупных молекул.[896]

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что супрамолекулярная стратегия, направленная на формирование наноразмерных систем на основе амфифильных молекул открытоцепной и макроциклической структуры и нековалентное связывание биологически активных молекул-«гостей», является эффективным инструментом для решения проблем доставки лекарственных средств, увеличения биодоступности плохо растворимых препаратов, преодоления биологических барьеров, снижения побочных эффектов за счет концентрирования лекарств в наноконтей-

нерах и пролонгированного действия. Супрамолекулярный подход обладает высоким потенциалом и универсальностью, в связи с чем может быть успешно использован для модификации широкого ряда наноконтейнеров, предназначенных для доставки различных лекарственных препаратов. Это позволяет придать нужные свойства (заряд, мембранотропную активность, сродство к различным биоповерхностям и сайтам) и адаптировать такие системы для решения широкого спектра биотехнологических задач.

3.5. Супрамолекулярный катализ

Супрамолекулярные взаимодействия играют ключевую роль в катализе, определяя высокую селективность и активность системы в целом. Дополняя традиционные ковалентные взаимодействия между активным центром и субстратом (будь то небольшой участок поверхности гетерогенного или наноразмерного катализатора или координация субстрата на атоме металлокомплекса), супрамолекулярные взаимодействия обеспечивают специфическую ориентацию реагирующих частиц для оптимального протекания процесса.[897, 898]

«Направляющие» взаимодействия ковалентного характера широко известны для асимметрического металлокомплексного катализа. Так, энантиоселективность, эпоксидирования или гидрирования обеспечивается предориентацией субстрата относительно активного центра за счет координации на металлоцентре «направляющей» группы. Возможность предориентации за счет нековалентных взаимодействий (ван-дер-вальсовых сил, водородных связей, а также гидрофобных, π-ионных, C—H···π- или π—π-взаимодействий и др.) ярко продемонстрировала природа на примере ферментов-катализаторов, исключительных по своей селективности и активности в расчете на один активный центр. Этот эффект свидетельствует о наличии еще одного пути влияния на активность и селективность каталитических систем.[93, 899, 900] Он является следствием дополнительных супрамолекулярных взаимодействий, вызывающих изменения в первичной и вторичной структурах фермента при его активации и таким образом обеспечивающих специфическое связывание реагирующих частиц и понижение энергии переходного состояния.[901] Попытки создать приемлемые модели искусственных ферментов привели к возникновению нового направления в катализе — супрамолекулярного катализа, который предполагает целенаправленное конструирование катализаторов за счет введения в них фрагментов, отвечающих за дополнительное связывание субстратов путем нековалентных взаимодействий (рис. 122).[902 – 904]

Hosseini и Lehn[905, 906] определили супрамолекулярный катализ как «химическое превращение связанного субстрата, для которого основными предпосылками являются стадии формирования комплекса и узнавания». Благодаря связи между специфичностью нековалентных взаимодействий для конкретного субстрата и направлением реакции супрамолекулярные каталитические системы характеризуются способностью к молекулярному узнаванию. Субстраты, для которых эти взаимодействия в наибольшей степени снижают энергию активации катализируемого процесса, реагируют существенно быстрее, поэтому катализатор «узнает» такой субстрат, что обеспечивает высокую селективность реакции не только по отношению к определенным продуктам, но и к самому субстрату. Специфическая геометрия, которая задается этими взаимодействиями, может во многом предопределять и селективное протекание процесса с образованием конкретного продукта.[907, 908]

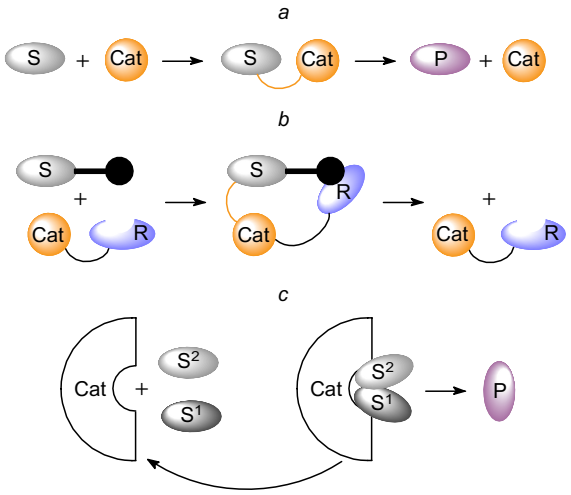


Рис. 122. Примеры молекулярного распознавания субстрата S за счет нековалентных взаимодействий:[902 – 904] обычный катализ (*a*); супрамолекулярный катализ с участием одного реагента с молекулярным распознаванием (*b*); супрамолекулярный катализ с участием двух субстратов (*c*). Cat — катализатор, S — субстрат, P — продукт, R — реагент.

Наряду с высокой селективностью супрамолекулярные системы характеризуются и повышением скорости реакции за счет предварительного связывания субстрата. Повышение скорости объясняется прежде всего эффектом увеличения «локальной» концентрации реагирующих соединений и изменением энтропии системы в процессе связывания, что можно описать с использованием концепции «эффективной молярности» (рис. 123). Последняя определяется как отношение константы скорости или константы равновесия k_1 для процесса, протекающего мономолекулярно с образованием супрамолекулярного комплекса AB, к константе скорости или константе равновесия k_2 для гипотетического бимолекулярного процесса с участием субстратов A и B, как если бы связывания не происходило.[909, 910]

«Эффективная молярность» отражает теоретическую концентрацию реагентов, при которой скорость реакции равна скорости бимолекулярного процесса в комплексе, что во многом обусловлено соответствующим снижением энтро-

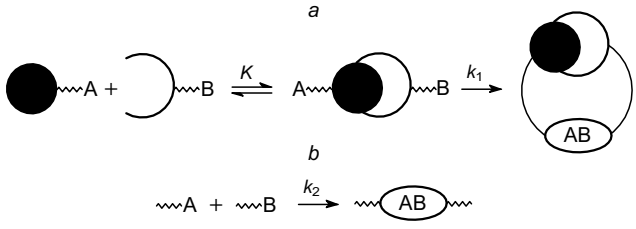


Рис. 123. Определение «эффективной молярности».[909, 910]
a: При супрамолекулярном катализе происходит нековалентное связывание субстратов A и B (или субстрата A и катализатора B), которые содержат фрагменты, обладающие свойствами молекулярного распознавания, с образованием комплекса с константой устойчивости *K*. Внутри образовавшегося супрамолекулярного комплекса происходят сближение фрагментов A и B и их последующее взаимодействие уже по мономолекулярному механизму. *b*: При отсутствии в структурах A и B фрагментов, ответственных за молекулярное распознавание, супрамолекулярный комплекс не образуется, и их взаимодействие происходит по бимолекулярному механизму.

пии за счет сближения реагентов и потери ими конформационной подвижности. По сравнению с некатализируемыми реакциями присутствие ферментов увеличивает скорость реакции в несколько порядков, в то время как в присутствии супрамолекулярных катализаторов это увеличение редко превышает 10 раз. Это можно объяснить частичным сохранением энтропии при образовании полимолекулярных комплексов за счет супрамолекулярных взаимодействий, поскольку при протекании реакции энтропия переходного состояния снижается еще сильнее.[911, 912] Увеличение скорости реакции определяется уменьшением не только энтропии, но и всей свободной энергии переходного состояния. Последнее становится возможным, если конфигурация и электронное состояние, возникающие при предварительном связывании реагентов в катализаторе (например, лигандов в металлокомплексе), максимально близки к переходным. Если же строение стабильного супрамолекулярного комплекса и переходного состояния сильно различается, то скорость реакции может уменьшиться, поскольку неоптимальная структура приводит к необходимости существенной конформационной перестройки реагентов в процессе превращения и, как следствие, к повышению энергии активации. В ряде случаев, например при проведении реакций в воде, существенную роль может играть изменение энтропии растворителя при связывании субстрата.[913, 914] Важное значение приобретает десольватация реагирующих частиц в супрамолекулярном комплексе.[125]

В зависимости от специфики взаимодействий между активным центром катализатора и субстратом можно условно выделить следующие типы супрамолекулярных каталитических систем:[72, 915, 916]

— катализаторы, обеспечивающие предориентацию субстрата за счет образования водородных связей, электростатических, π-ионных или C—H···π-взаимодействий;

— катализаторы, способствующие образованию комплексов типа «гость–хозяин» (циклодекстрины, каликсарены, резорцинарены, веркланды, кукурбитурилы и т.д., а также ансамбли на основе гликольуриловых фрагментов, молекулярные капсулы с ионами металлов);

— более сложные супрамолекулярные катализаторы на основе наночастиц переходных металлов, дендримерсодержащих систем, гелей, полимеров и др.

Отдельно следует отметить формирование каталитических систем в процессе самосборки компонентов за счет нековалентных взаимодействий с молекулами-темплатами — аналогами субстрата или переходного состояния в процессе молекулярного импринтинга.[917–920] В этом случае катализатор синтезируют в присутствии такого темплата, а после закрепления структуры и его удаления полученный материал сохраняет способность к распознаванию молекул, сходных по строению с используемой молекулой-«гостем» (рис. 124).[921, 922]

В результате молекулярного импринтинга возможно увеличение субстратной селективности за счет избирательного связывания субстрата, сходного по структуре с темплатом (такой эффект достигается при применении катализаторов на основе циклодекстринсодержащих олигомеров в Вакер-окислении [923]) или повышение скорости реакции при использовании аналога переходного состояния (например, при селективном амидолизе [924] или гидролизе [925]).

Ниже рассмотрен ряд примеров, демонстрирующих основные особенности супрамолекулярных каталитических систем.

3.5.1. Водородные связи и другие нековалентные взаимодействия

Ориентация субстрата относительно активного центра за счет водородных связей обеспечивает высокую селективность органокаталических супрамолекулярных систем и традиционных ферментов.[926] Данный подход был использован для создания большого числа селективных металлокомплексных катализаторов.[927] Классическим примером является биядерный комплекс марганца **383**, предложенный в работах [928–930]. Селективность окисления субстратов, содержащих концевую карбоксильную группу, определяется образованием водородной связи с карбоксильной группой лиганда. Так, селективность окисления Ибупрофена по α-положению боковой цепи превышала 98% (рис. 125,*a*).

Недавно было показано,[931] что такой подход может быть использован и для предориентации субстратов за счет образования водородных связей между амидными фрагментами порфиринового комплекса марганца **384** и дигидрохинолинонового субстрата. В результате окисление связей C—H протекало не только регио-, но и энантиоселективно (см. рис. 125,*b*).

На примере бутен-3-овой кислоты (схема 63) была продемонстрирована возможность управления селективностью металлокомплексного катализатора за счет образования

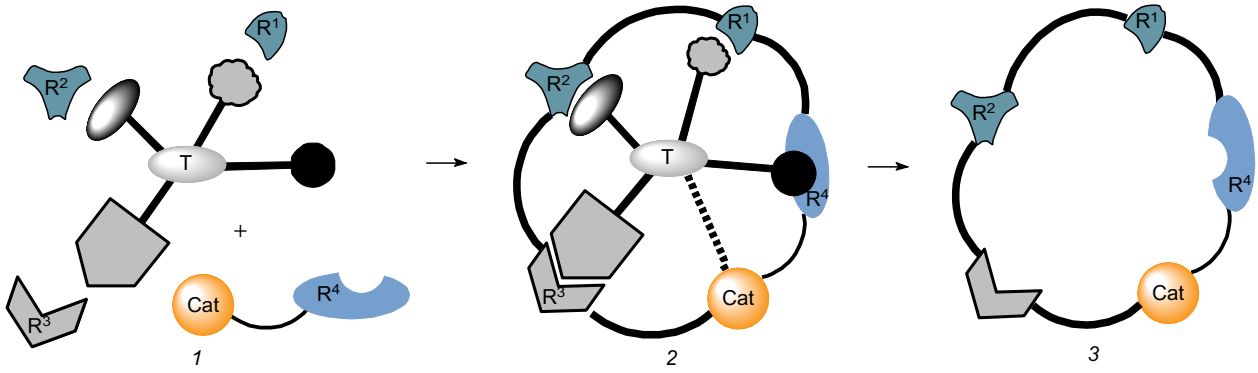


Рис. 124. Стадии молекулярного импринтинга (см.[921, 922]): *1* — формирование предшественника, *2* — закрепление структуры, *3* — удаление темплата. На первой стадии фрагменты будущего катализатора (R^1, R^2, R^3, R^4), обладающие способностью к молекулярному узнаванию, собираются вокруг сложной молекулы темплата (T) с определенной структурой. На второй стадии происходит связывание между собой этих фрагментов; структура фиксируется за счет молекулы темплата. На третьей стадии темплат удаляют; а полученный катализатор, способный к молекулярному узнаванию, избирательно взаимодействует лишь с теми субстратами, структура которых близка к структуре темплата.

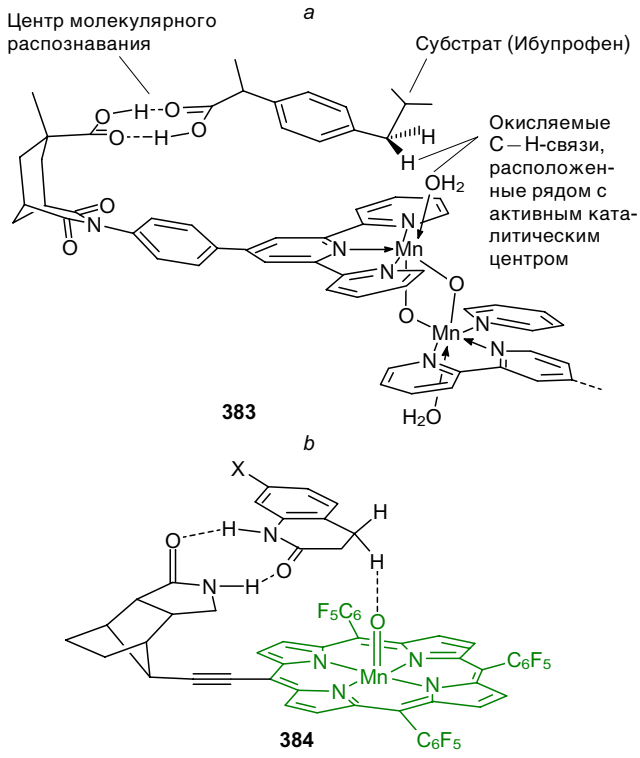
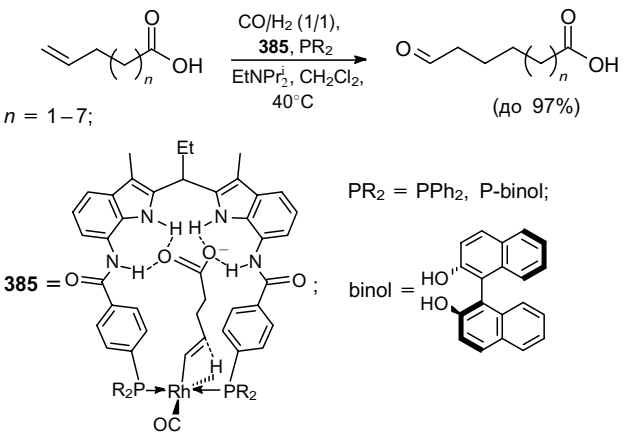


Рис. 125. Образование водородных связей для обеспечения селективности супрамолекулярного катализа при окислении связей C – H с участием Mn-комплексов **383** (*a*) и **384** (*b*).[930, 931]

водородной связи при гидроформилировании.[932, 933] При использовании Rh^{I}-комплекса **385** с фосфиновыми лигандами, модифицированными ацилгуанидиновыми фрагментами, возрастали скорость реакции и селективность по продукту нормального строения: отношение к *изо*-продукту превышало 20.[934, 935] Бидентатный лиганд binol, обеспечивающий селективное связывание карбоксильной группы, не только позволяет достичь высокой селективности по нормальному продукту для терминальных карбоновых кислот, но и обеспечивает обращение традиционной селективности при гидроформилировании 2-карбоксивиниларенов, давая альдегид *изо*-строения в качестве преобладающего продукта.[932, 933, 936, 937] Аналогичный подход был использован и для энантиоселективного гидрирования с участием комплексов родия.[938 – 940]

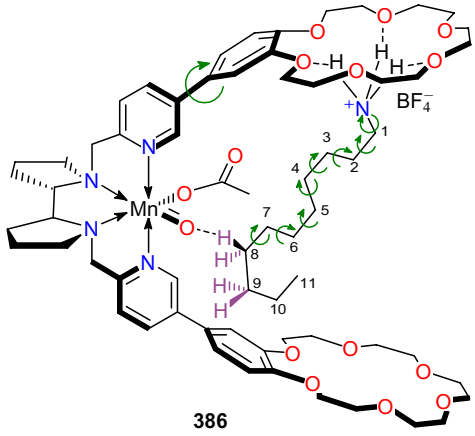
Схема 63



Следует отметить, что именно водородные связи во многом определяют высокую эффективность дендример-содержащих полимер-иммобилизованных катализаторов на основе наночастиц благородных металлов. Так, для систем на основе полипропилениминных дендримеров и наночастиц рутения именно водородные связи определяют высокую активность в гидрировании таких субстратов, как фенолы и левулиновая кислота.[941 – 945]

Кроме того, к значительному увеличению селективности процесса за счет образования супрамолекулярного комплекса (например, **386**) может привести использование лигандов, содержащих фрагменты, которые способны связывать положительно заряженные группы в составе субстрата, в частности краун-эфиры. Так, окисление алкиламмониевых солей с углеводородной цепью C_{10} – C_{14} под действием пероксида водорода в присутствии марганцевого комплекса проходило лишь по атомам C(8) и C(9), тогда как для комплексов, не содержащих в структуре краун-эфиров, реакция протекала неселективно.[946]

Структура 386



C – H···π-Взаимодействия определяют стереоселективность гидрирования кетонов, катализируемого η^6-комплексами рутения с аренами,[947, 948] или полимеризации стиролов на комплексах скандия в присутствии ТГФ.[949] Следует отметить, что взаимодействия такого типа оказываются важными для гидрирования ароматических соединений на гетерогенных катализаторах.[950, 951]

3.5.2. Каталитические системы на основе молекул-рецепторов

Использование молекул-рецепторов, способных к образованию с субстратом комплексов типа «гость – хозяин», открывает разнообразные пути для создания супрамолекулярных катализаторов (рис. 126, 127) — от межфазного переноса и работы в качестве своеобразной защитной группы для фрагмента молекулы, включенной в полость «хозяина», до конструирования сложных систем, обеспечивающих селективное связывание и предориентацию субстрата относительно активного центра. Далее будут рассмотрены примеры применения катализаторов на основе молекул-рецепторов различных типов.

3.5.2.1. Молекулы-рецепторы как катализаторы межфазного переноса

Использование модифицированных молекул-«хозяев», таких как циклодекстрины, каликсарены, резорцинарены и кукур-

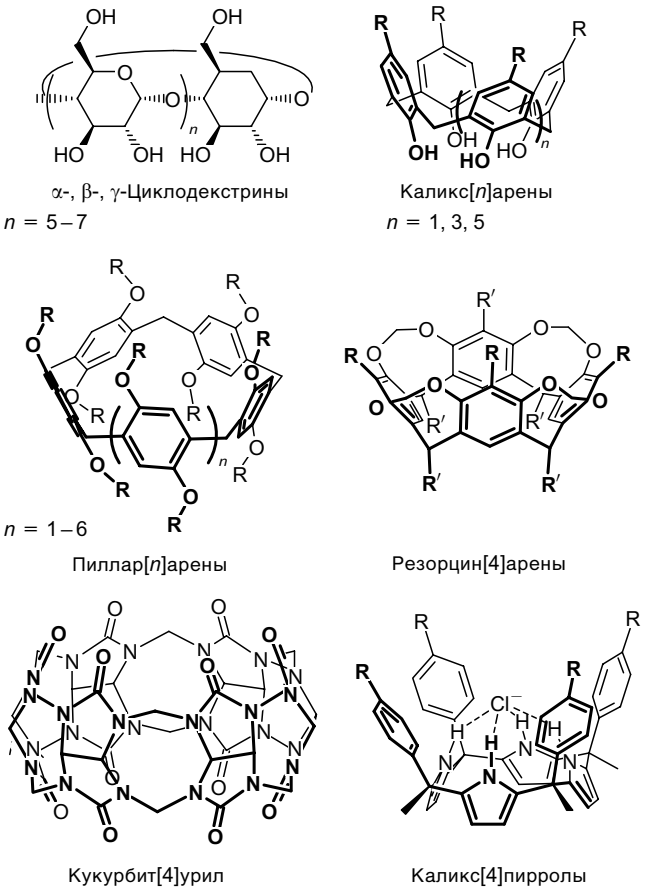


Рис. 126. Структуры молекул-«хозяев».

Рис. 127. Типы каталитических систем (*a* – *c*) на основе различных молекул-«хозяев».

битурилы с различным размером цикла (рис. 126), в качестве компонентов двухфазных систем, в которых комплекс металла находится в водной фазе, а неполярный субстрат — в органической (рис. 127,*a*), обеспечивает высокие скорости протекания процессов и возможность повторного использования катализатора в водной фазе.[907, 908, 952 – 971]

В этом случае увеличение скорости для неполярных субстратов зависит от соответствия размера цикла молекулы-рецептора (который составляет 3.8 и 5.0 Å для каликс[4]- и каликс[6]феноларенов;[459] 5.7, 7.8 и 9.5 Å для α-, β- и γ-циклодекстринов соответственно[971]) — с одной стороны, а также размера и свойств субстрата, выступающего в качестве «гостя», — с другой. Так, при использовании в Вакер-окислении сульфированных по нижнему ободу каликсаренов увеличение скорости было максимальным для пар каликс[4]арен и гекс-1-ен, каликс[6]арен и окт-1-ен; а при использовании циклодекстринов стиролы реагировали намного быстрее алк-1- енов.[907, 908, 957 – 959] γ-Циклодекстрин при окислении дизамещенных циклогексанов персульфатом обеспечивал существенно большие выходы продуктов, чем циклодекстрины с меньшим размером цикла.[972]

Для таких систем молекула-«хозяин» может выступать в качестве своеобразной защитной группы: поскольку катализатор находится в реакционной среде, группы, находящиеся внутри полости, не вступают в реакцию, что существенно повышает региоселективность процесса. Так, при гидроксилировании фенола пероксидом водорода в присутствии солей железа с использованием оксиэтилированных циклодекстринов основным продуктами были гидрохинон и бензохинон; при окислении же дизамещенных алкилароматических соединений в реакцию вступали только заместители, которые находились вне полости β-циклодекстрина.[908, 953 – 955] При окислении 3,7-диметилоктиловых эфиров ароматических кислот с участием β-циклодекстрина резко повысился выход спирта по положению 7.[973]

При использовании молекул-«хозяев» в двухфазных системах возможно влияние на региоселективность последовательно протекающих процессов, например постадийного гидрования. Если константа устойчивости комплекса с одним из продуктов достаточно велика, то он выводится из сферы реакции; как следствие, может наблюдаться необычная селективность по промежуточным продуктам. Так, при введении модифицированных циклодекстринов в каталитическую систему, которая содержит наночастицы родия, стабилизированные полиакриловой кислотой, основным продуктом гидрирования фенола был не соответствующий циклогексанол, а циклогексанон; одновременно наблюдалось образование циклогексенонов с двойной связью, сопряженной с карбонильной группой.[974]

Возможно использование комплексов родия для гидроформилирования виниларенов в присутствии немодифицированных циклодекстринов без растворителя, в условиях механохимической активации. В этом случае увеличение селективности по альдегиду нормального строения обеспечивается за счет образования комплекса «гость – хозяин», в котором субстрат глубоко погружен в полость β-циклодекстрина.[975] Циклодекстрины показали свою высокую эффективность в процессах гидроформилирования[960 – 966] и гидроаминирования триглицеридов,[976 – 978] кросс-сочетания[979] и окислительного обессеривания.[980]

Следует отметить, что в ряде случаев образование комплексов «гость – хозяин» между циклодекстрином и молекулой-субстратом затруднено из-за конкуренции со стороны лиганда; как следствие, для сохранения высокой селективности по субстрату необходим специальный дизайн лигандов.[981, 982] Так, использование циклодекстринов, модифицированных метильными или гидроксипропилено-

выми группами, обеспечивало значительное увеличение активности каталитических систем в разнообразных процессах. Особо следует указать на резкое повышение скорости реакции в присутствии амфифильных циклодекстринов. Так, участие в процессе β-циклодекстрина, модифицированного метиловым эфиром димера янтарной и олеиновой кислот, позволило увеличить скорость водно-фазного гидроформилирования додец-1-ена в 4 раза по сравнению со скоростью реакции с участием метилированного циклодекстрина.[983] Использование же димера β-циклодекстрина обеспечивало взаимную ориентацию субстрата и металлокомплекса за счет того, что неполярный субстрат связывался одним фрагментом циклодекстрина, а специально сконструированный лиганд — с другим. Как следствие, скорость реакции возрастала более чем в два раза.[984]

Водорастворимые каликсарены и резорцинарены применялись в качестве межфазных переносчиков в реакциях Сузуки и Вакер-окисления.[985, 986] Система на основе каликс[4]арена, модифицированного диэтиламмониевыми группами по нижнему ободу, и полиоксомолибдат-аниона показала высокую эффективность в окислении пероксидом водорода широкого круга ароматических сульфидов до сульфоксидов.[987]

Водорастворимые пиллар[5]арены, модифицированные карбоксильными или оксиэтильными группами, обеспечивали эффективное двухфазное гидроформилирование высших олефинов в присутствии комплексов родия.[988] Они выступали также в качестве межфазных переносчиков в окислении альдегидов до соответствующих карбоновых кислот, катализируемом гетерополикислотами.[989]

Молекулы-«хозяева» другого типа — кукурбитурилы (см. рис. 126) — были использованы для восстановления непредельных соединений муравьиной кислотой в двухфазных условиях в присутствии комплексов рутения в качестве катализаторов.[952] Кроме того, кукурбитурилы существенно повышали эффективность катализаторов гидрирования и кросс-сочетания по Сузуки на основе частиц палладия.[990, 991] На примере окисления углеводородов пероксидом водорода или иодозобензолом, катализируемом комплексом ванадила $[CB[6]\cdot VO]^{2+}$ (CB[6] — кукурбит[6]урил), было показано наличие субстратной селективности для кукурбитурилов: если циклогексан не окислялся из-за стерических ограничений, возникавших из-за образования комплекса «гость–хозяин» с кукурбит[6]урилом, то окисление *н*-алканов, напротив, протекало довольно быстро.[992]

3.5.2.2. Каталитические системы на основе молекулярных капсул и клеток

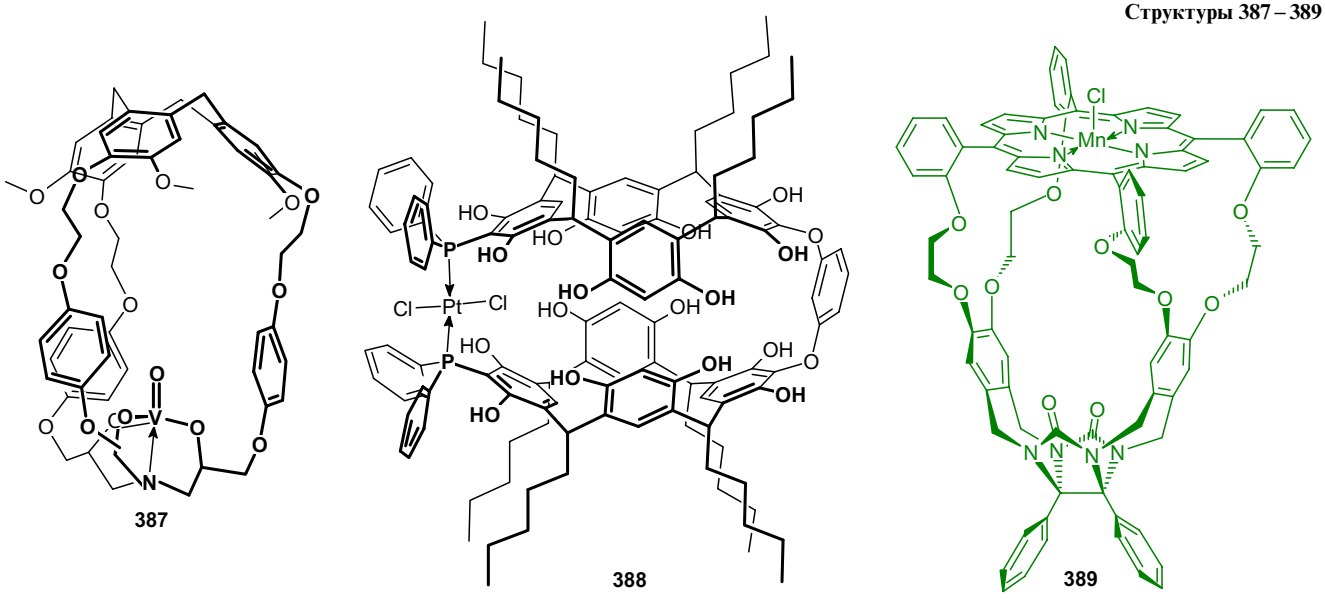
Для другого типа супрамолекулярных каталитических систем, которые могут быть созданы на основе молекул-рецепторов, характерно протекание самого процесса непосредственно внутри полости молекулы-рецептора, где закреплен активный центр катализатора (см. рис. 127,*b*). В данном случае молекула-«хозяин» играет роль молекулярного нанореактора — «колбы» (molecular flasks), в которой осуществляется процесс.[78, 97]

В качестве примеров супрамолекулярных металлокомплексных катализаторов на основе макроциклических рецепторов можно привести комплекс ванадила **387** с фрагментом гемикриптофана,[993, 994] комплекс платины **388** с модифицированным резорцинареном,[995] а также молекулярную «клипсу» **389**, содержащую Mn-комплекс порфирина.[971, 996, 997]

Системы такого рода характеризуются высокой субстратной селективностью за счет специфичности связывания субстрата молекулой-рецептором. Особенности предориентации субстрата внутри полости определяют, какая его часть остается доступной для реакции и, как следствие, региоселективность процесса, а также способность к моно- и бимолекулярным реакциям циклизации.[77, 78, 125, 671, 998 – 1002] Наибольшее распространение получили системы на основе молекулярных капсул и клеток различного типа, для которых возможно целенаправленное конструирование катализаторов для проведения реакции в «ограниченном пространстве» капсулы (molecular capsule, molecular cage и др.).[76, 78, 916, 1001, 1003, 1004]

Среди органических молекул-«хозяев» наиболее подходящими для создания таких систем оказались резорцинарены и гемикриптофаны, полость в которых формируется одним или несколькими кольцами исходного макроцикла и комплексом металла (см. структуры **387**, **388**).[671] Катализаторы на основе гемикриптофанов были использованы в реакциях окислительного обессеривания, а также окисления алканов и спиртов. В частности, комплексы ванадия с гемикриптофаном типа **387** благодаря протеканию реакции в полости, образованной кольцом трифениленов, показали в три раза

Структуры 387 – 389



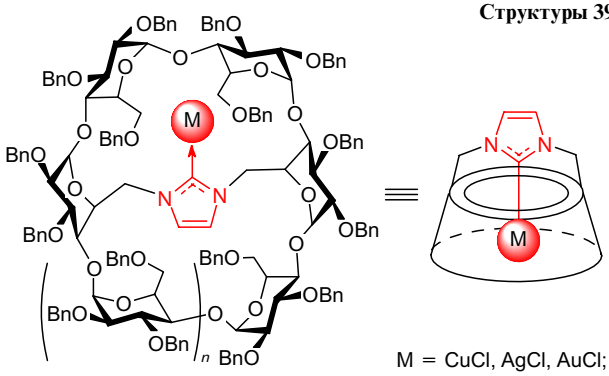
более высокую эффективность при окислении метилфенилсульфида и бензилфенилсульфида пероксидом водорода по сравнению с системой, не содержащей макроцикла.[993, 994]

Аналогичным образом, бóльшую стабильность и в два раза более высокую эффективность по сравнению с типичной низкомолекулярной системой в окислении циклогексана пероксидом водорода проявили комплексы меди с близким по структуре лигандом, причем как субстрат циклогексан оказался предпочтительнее адамантана.[1005, 1006] Комплексы рутения с таким лигандом обеспечивали более высокую селективность образования альдегидов из первичных спиртов по сравнению со вторичными при окислении кислородом.[1007]

Использование в качестве лигандов резорцин[4]аренов позволяло закрепить активный центр катализатора, например комплекс платины **388**, между двумя макроциклами, образующими молекулярную капсулу. Полученный комплекс обеспечивал высокую субстратную селективность в гидроформилировании стирола.[995] Резорцинареновые капсулы показали высокую активность в гидратации алкинов, катализируемой комплексами золота с N-гетероциклическими карбенами.[76, 97, 1008 – 1010] При использовании алифатических алкинов скорость гидратации была максимальной в случае субстратов, содержащих циклогексильные фрагменты,[76, 97, 1008] тогда как для арилалкинов наблюдалось ее резкое снижение при увеличении размера заместителя в *napa*-положении к C≡C-связи.[1009] Гидратация 4-фенилбутина NCH-комплексом золота в присутствии резорцинареновой капсулы приводила к одновременному образованию 4-фенилбутанового альдегида, 1,2-дигидротетралина и 4-фенилбутан-2-она, в то время как в отсутствие резорцинарена основным продуктом был 4-фенилбутан-2-он.[1009, 1010]

Аналогичный эффект наблюдали и при окислении сульфидов до сульфоксидов пероксидом водорода: связывание субстрата происходило за счет образования капсул, состоявших из шести молекул резорцинарена.[76, 1011] Высокую активность и селективность капсулы на основе резорцин- и пирогаллоларенов показали в реакциях иминного восстановления с переносом водорода, циклизации терпенов, амидного синтеза, внутримолекулярного гидроксиалкилирования, алкилирования гетероциклов по Фриделю – Крафтсу, метатезиса олефинов и карбонильных соединений.[76, 96, 97] В то же время было отмечено, что в определенных условиях резорцинареновые капсулы способны препятствовать окислению сульфидов [76] и димеризации алкинов.[1009]

Структуры 390



390

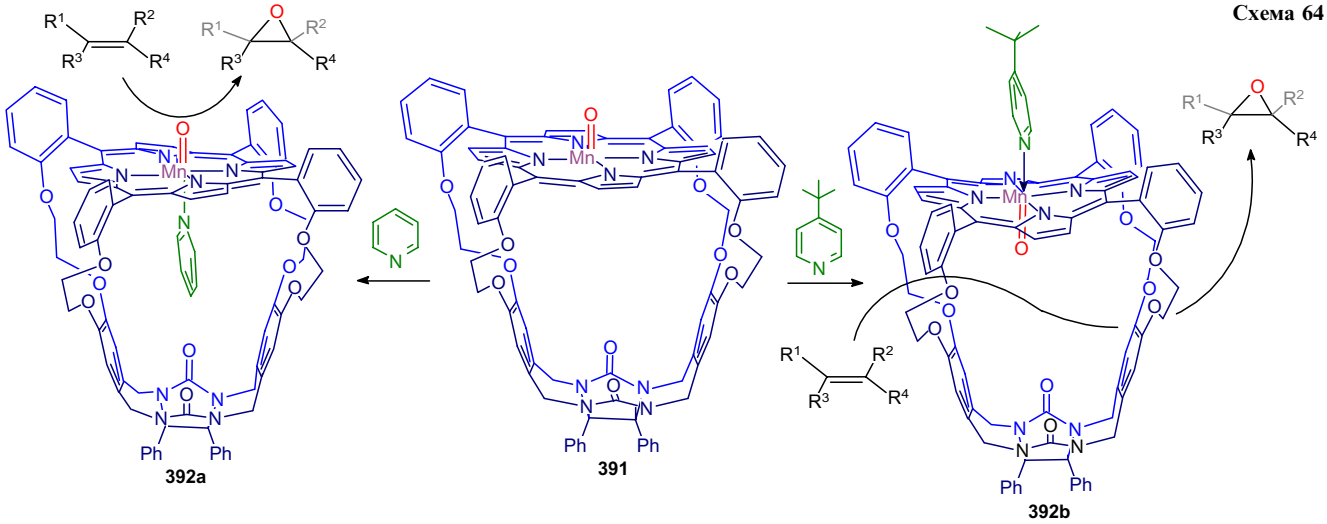
((α-ImCD)M или (β-ImCD)M)

Примером молекулярных капсул на основе циклодекстринов являются N-гетероциклические карбеновые комплексы золота и меди **390**.[1009, 1012] Для комплексов золота на основе циклодекстринов в циклоизомеризации 1,6-енинов наблюдали эффект кооперативного связывания субстрата в капсуле и его «предорганизации»: вместо пятичленного цикла, типичного для низкомолекулярного аналога, образовывался шестичленный за счет стабилизации внутри полости «хозяина».[1013] Использование аналогичных комплексов α- и β-циклодекстринов с медью в гидроборировании замещенных фенилацетиленов приводило к резкому различию селективности по сравнению с немодифицированными лигандами: вследствие кооперативного связывания субстрата внутри полости капсулы предпочтительно образовывался *изо*-продукт, в котором атом бора связан с α-атомом углерода при фенильном заместителе.[1014]

Молекулярные капсулы на основе гликольуриловых клипс и порфиринового комплекса марганца (см. структуру **389**) были предложены в начале 2000-х годов Nolte и соавт. в качестве катализаторов эпоксидирования двойных связей C=C гипохлоритом натрия [996, 1015] и кислородом в сочетании с бензальдегидом.[1016] Связывание субстрата в полости происходило при активации комплекса **391** дипиридином или 4-*трет*-бутилпиридином, координирующимся по марганцу(III) с внешней стороны полости с образованием комплексов **392a**,**b** (схема 64).[997, 1017]

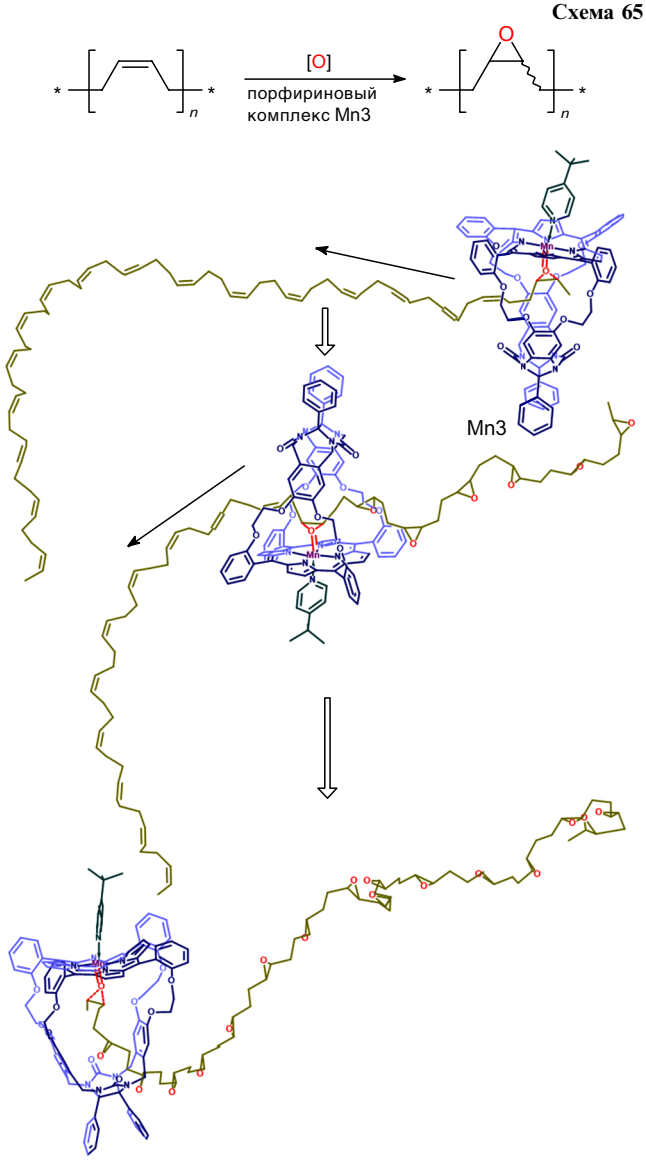
Такая система позволяла селективно эпоксидировать полимеры, такие как полибутадиен; при этом катализатор функционировал как своеобразная «молекулярная машина»,

Схема 64

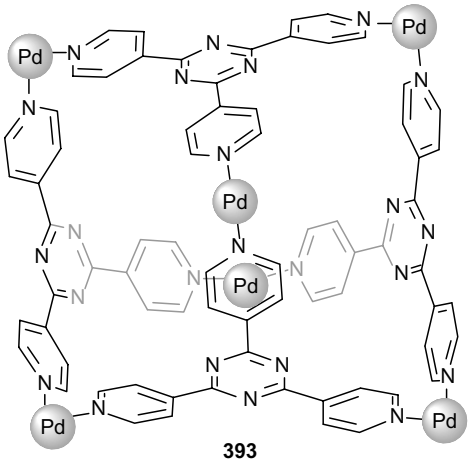


392a **391** **392b**

Схема 65



Структура 393



393

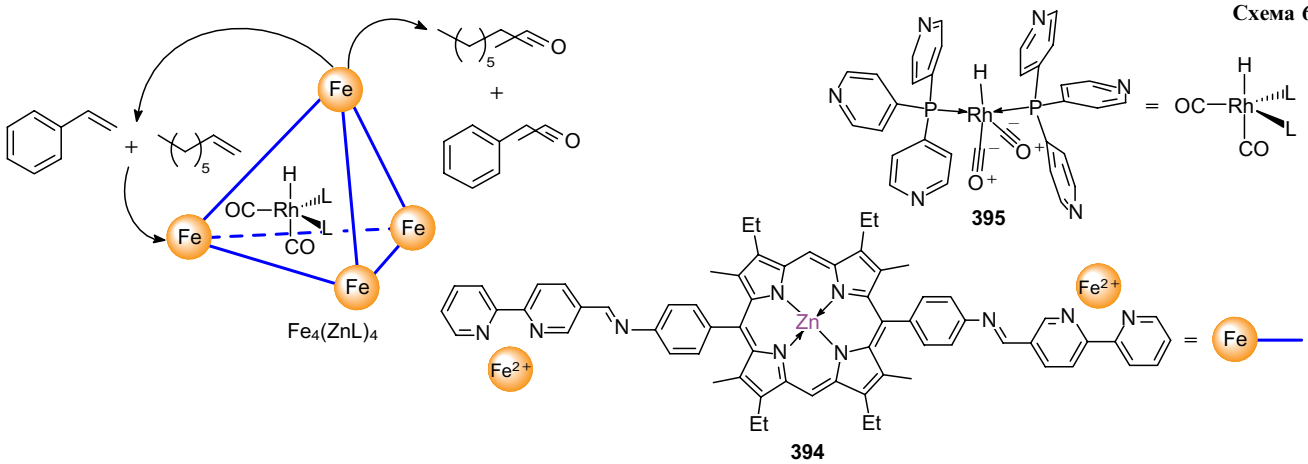
двигающаяся вдоль цепи полимера. Механизм действия капсул на основе молекулярной клипсы **392b** представлен на схеме 65 (стрелками указано направление движения клипсы).[997, 1015, 1018]

Последние полтора десятилетия значительное внимание исследователи уделяли молекулярными капсулами регулярной структуры вида $[M_n^{II}L_m]^{k+}$, в которых атомы металла находятся в вершинах соответствующего многогранника.[77, 78, 1000 – 1002] При этом металлокомплекс может закрепляться как на стенке, так и внутри капсулы, форма и размер которой определяют регио- и стереоселективность процесса. Так, в начале 2000-х годов была показана высокая эффективность октаэдрических комплексов $[Pd_6L_4]^{12+}$ (например, комплекса **393** с 2,4,6-трис(4-пиридил)-1,3,5-триазином) в качестве катализаторов Вакер-окисления [78, 1019, 1020] и эпоксидирования гидрофобных субстратов.[1021] Высокая эффективность и региоселективность таких систем достигалась благодаря значительным константам устойчивости с гидрофобными субстратами: связывание субстрата в капсуле делало его недоступным для последующей реакции. В частности, эпоксидирование и Вакер-окисление олефинов селективно протекали по концевой двойной связи, которая не входила в полость капсулы.[1020, 1021]

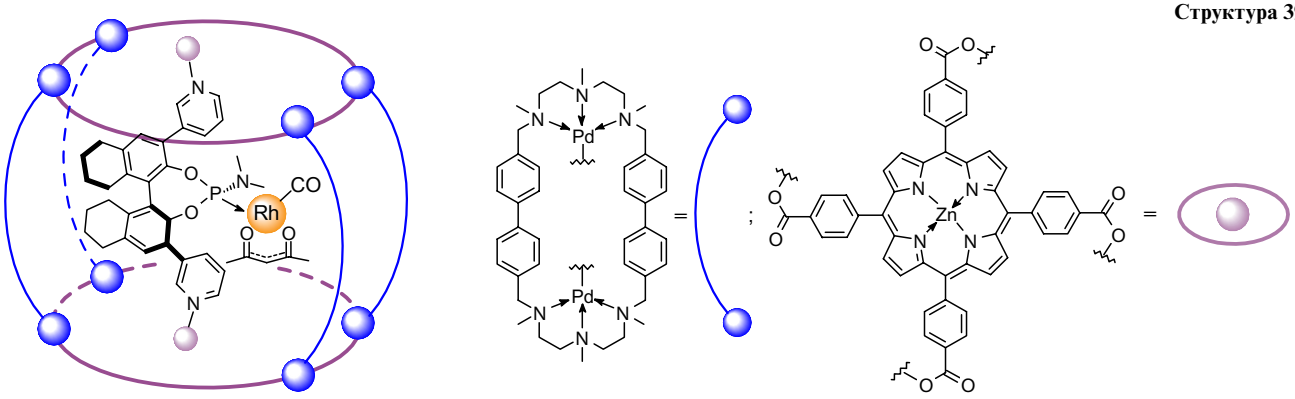
Использование тетраэдрической молекулярной клетки $Fe_4(ZnL)_4$, на ребре которой находится комплекс цинка **394** с порфирином, позволило иммобилизовать внутрь клетки комплекс родия **395** с трис(4-пиридил)фосфином за счет координации по атомам цинка в порфириновых фрагментах (схема 66).[1022, 1023]

Благодаря тетраэдрической структуре комплекса достигалось экваториальное расположение фосфиновых лигандов при атоме родия, что способствовало предпочтительному образованию *н*-альдегидов в гидроформилировании терминальных алкенов нормального строения. Протекание реак-

Схема 66



Структура 396



396

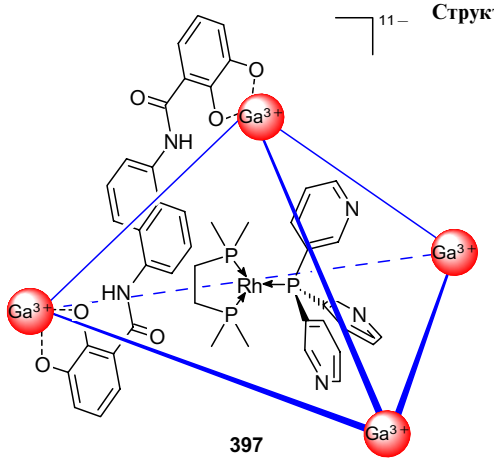
Zn^{II}-5,10,15,20-тетракис(4-карбокси-фенилпорфирин) (ZnL)

ции внутри полости обеспечило субстратную селективность реакции: алкены с четным числом атомов углерода подвергались гидроформилированию существенно быстрее, чем алкены с нечетным числом атомов углерода или стиролы, что было связано со спецификой образования комплексов внутри молекулярной клетки.[1022, 1023] Так, при гидроформилировании эквимолярной смеси стирола и окт-1-ена соотношение образующихся алкил- и арилалкилальдегидов составляло 6.6 : 1.

Закрепление внутри капсулы $Pd_8(ZnL)_2$ (где ZnL — порфиринсодержащий фрагмент) комплекса родия с оптически активным монодентатным лигандом на основе binol фосфита позволило за счет координации пиридиновых фрагментов по атомам цинка создать катализатор **396**, обеспечивавший энантиоселективность гидроформилирования стирола до 74% *ee*.[1024]

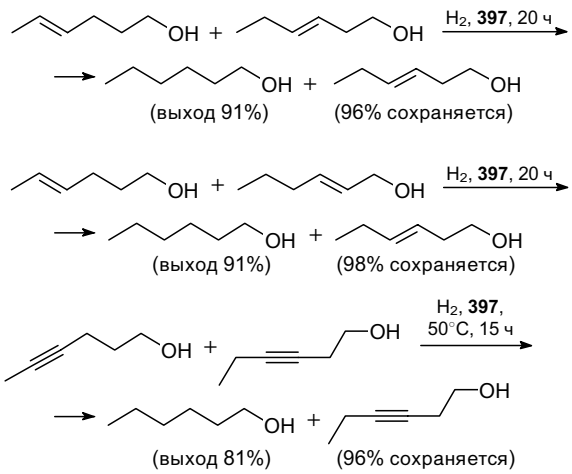
При эпоксидировании стиролов в двухфазной системе под действием иодбензола как окислителя в качестве катализатора использовали Mn-комплекс порфирина, закрепленный внутри полости кубической капсулы $Fe_8(ZnL)_6$. Для стерически затрудненных субстратов наблюдалось снижение скорости такой реакции в 2–3 раза; для незамещенного стирола скорость, напротив, существенно возрастала.[1025] Тетрэдрические медьсодержащие капсулы оказались активными в процессе аллильного окисления *трет*-бутилгидропероксидом ряда субстратов — тетралина, дигидроиндола, этилбензола, изопропилбензола, дифенила, — причем их активность увеличивалась при включении в полость нитрат-аниона.[1026]

Структура 397



397

Схема 67



Интересным примером субстратной селективности служит система, в которой положительно заряженный комплекс родия был иммобилизован внутри отрицательно заряженной полости тетраэдрической капсулы на основе комплекса галлия. Катализатор **397** (независимо от того, родий или рутений входил в его состав) способствовал успешной изомеризации аллилового спирта в *н*-пропаналь, причем реакции подвергались только незамещенные спирты.[1027, 1028]

Не менее интересный эффект наблюдали при гидрировании непредельных спиртов (схема 67) в присутствии такого катализатора. При использовании субстратов, содержащих двойные или тройные связи в β-положении к концевой метильной группе, реакция протекала легко с образованием соответствующих насыщенных спиртов. Если же кратная связь находилась дальше от концевого атома углерода, то реакция шла с очень низкой скоростью, а выходы насыщенных продуктов не превышали 5%. Наблюдаемую субстратную селективность авторы объяснили стерическими затруднениями, которые не позволяли образовываться π-комплексу между атомом рутения и двойной или тройной связью с этильным заместителем.[1029] Включение же в такую капсулу комплекса золота с триметилфосфином позволяло избежать гидратации при циклизации пропаргиловых эфиров.[1030]

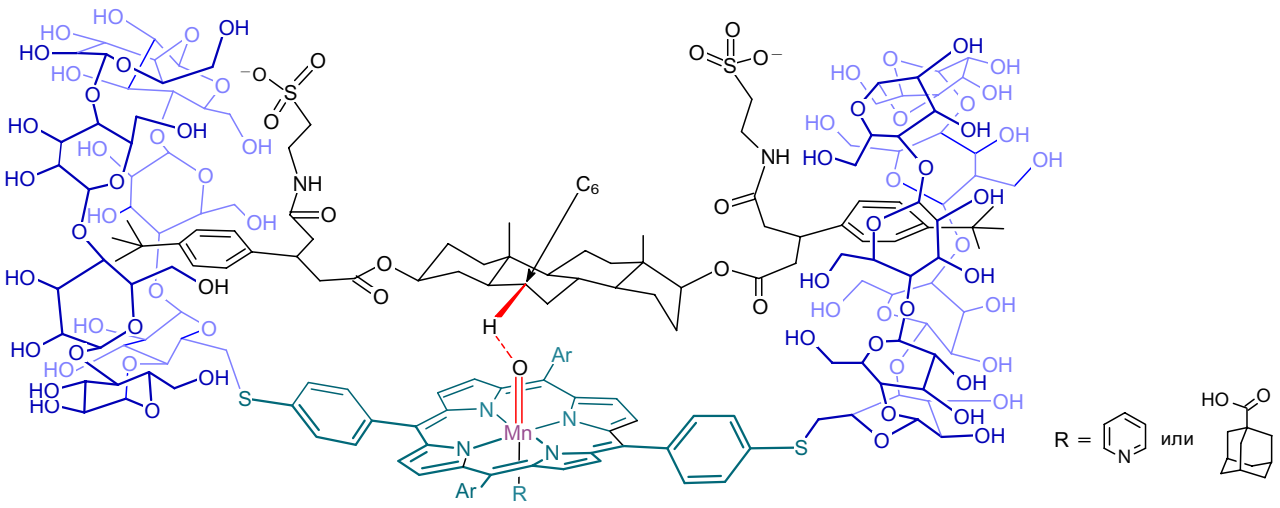


Рис. 128. Супрамолекулярная окислительная система на основе комплекса марганца с порфирином, модифицированным циклодекстринами, предложенная Бреслоу.[1039, 1040]

3.5.2.3. Супрамолекулярные каталитические системы кооперативного связывания

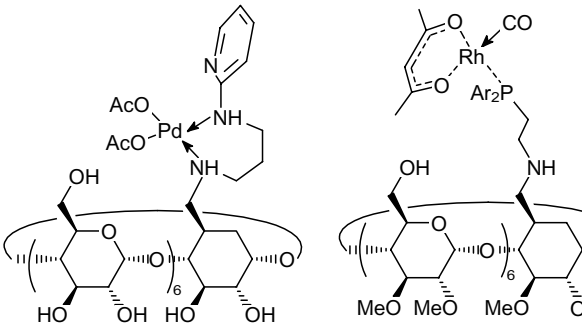
Создание систем, в которых разные части молекулы-рецептора связывают одновременно и субстрат, и металлоцентр, обеспечивая тем самым взаимодействие последних (см. рис. 127,*c*), является одним из наиболее успешных направлений в области супрамолекулярного катализа.[93, 908, 971, 986, 1031 – 1034] В качестве классического примера таких систем можно привести «фермент Бреслоу» — порфириновый комплекс марганца, модифицированный циклодекстринами, которые обеспечивают необходимую предориентацию субстрата относительно активного центра.[1035 – 1040] В результате окисление проходит строго селективно по связи C—H в положении 6 стероида, выступающего в качестве субстрата (рис. 128).

Катализаторы на основе наночастиц и комплексов переходных металлов с модифицированными циклодекстринами использовали в Вакер-окислении,[908, 954, 955, 957, 962] гидроксилировании фенолов,[953 – 955] гидрировании[965, 1041 – 1043] и гидроформилировании.[960, 962, 964, 966, 1023, 1041, 1043] Высокие эффективность и селективность таких систем достигали за счет эффекта кооперативного связывания: молекула-рецептор обеспечивала необходимую предориентацию субстрата, который тут же подвергался превращению на расположенном рядом металлоцентре.

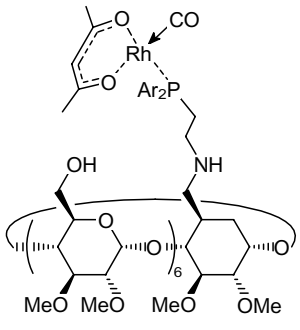
Так, при восстановлении ацетофенона изопропиловым спиртом в присутствии комплекса палладия **398** с β-циклодекстрином, модифицированным *N*-(2-пиридил)-1,3-диаминопропаном, наблюдали увеличение скорости реакции в два раза по сравнению с таковой для системы, состоявшей из низкомолекулярного комплекса палладия и немодифицированного β-циклодекстрина; в отсутствие циклодекстрина изменения скорости были едва заметны.[1044] Значительное повышение скорости по сравнению с низкомолекулярными аналогами происходило в присутствии комплексов палладия с модифицированными циклодекстринами в реакциях кросс-сочетания[1045 – 1049] и комплексов рутения в метатезисной полимеризации диолов.[1050]

Благодаря одновременному связыванию субстрата как с атомом родия, так и с полостью молекулы-«хозяина» — β-циклодекстрина, модифицированного сульфированным дифенилфосфиновым фрагментом (катализатор **399**), — не только резко возрастала скорость, но и изменялась селективность процесса гидроформилирования. Отношение продуктов нормального и *изо*-строения достигало 2.6 по сравнению с величиной 1.7 для системы, содержащей несвязанный сульфированный трифенилфосфин.[1051] При этом наличие сульфогруппы препятствовало образованию комплекса включения между фенильной группой фосфинового лиганда и полостью циклодекстрина, предотвращая тем самым «самоотравление» катализатора. Кроме того, была показана принци-

Структуры 398 – 400

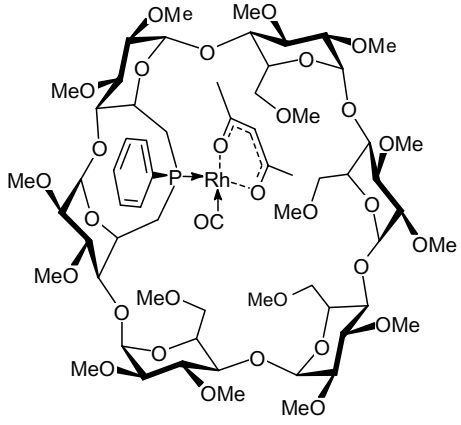


398 (см.[1044])



399 (см.[1051])

Ar = 3-$NaOSO_2C_6H_4$



400 (см.[1053])

пиальная возможность создания полимерных катализаторов гидроформилирования, содержащих одновременно фрагменты циклодекстрина и сульфированные фосфиновые лиганды: выход альдегида в этом случае возрастал до 60% (против 1% в присутствии низкомолекулярного катализатора на основе только сульфированного фосфина), однако отношение продуктов нормального и *изо*-строения составляло лишь 1.9 (против 2.7 для низкомолекулярного катализатора).[1052] Комплекс родия **400**, благодаря наличию оптически активных центров в циклодекстриновом фрагменте, демонстрировал высокую энантиоселективность в гидроформилировании стирола (содержание *R*-изомера до 93 – 95%).[1053]

Большое число работ посвящено использованию резорцинаренов, каликсаренов и каликспирролов в качестве платформы для синтеза катализаторов, способных к кооперативному связыванию (см. рис. 126). Так, на основе каликс[4]-пирролов были созданы катализаторы эпоксидирования алкенов,[1054] гидрирования левулиновой кислоты[1055] и нитробензола.[1056]

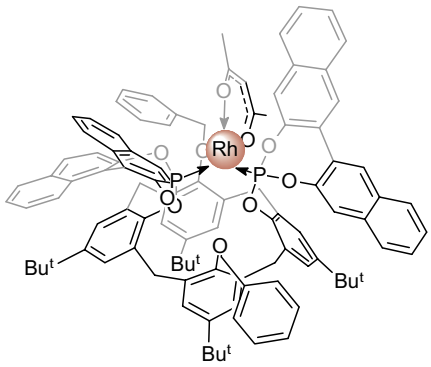
Модификация каликс[4]- и каликс[6]аренов фосфиновыми лигандами позволяет синтезировать эффективные катализаторы гидрирования и гидроформилирования.[967, 1057] Путем варьирования размера каликсарена, природы и количества фосфиновых групп, а также расположения их на верхнем или нижнем ободе каликсарена можно настроить селективность катализатора (см. структуру **401**) таким образом, чтобы получать на выходе альдегид строго нормального или *изо*-строения.[1057]

На основе модифицированных каликсаренов были созданы катализаторы полимеризации этилена[1058, 1059] и циклических эфиров,[1060] эпоксидирования[1061] и кросс-сочетания.[1062] Комплексы палладия с нитрилзамещенными каликсаренами хорошо показали себя в реакциях Вакер-окисления.[986]

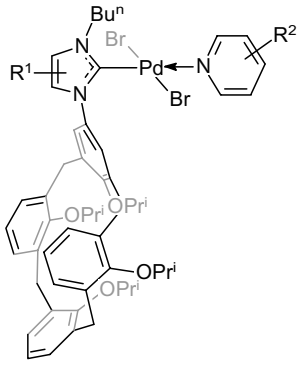
Существенное влияние на возможность кооперативного связывания субстрата и, как следствие, на скорость и селективность реакции оказывает конформация каликсарена. Так, конформация комплекса **402** не позволяла обеспечить кооперативного связывания субстрата, как следствие, супрамолекулярные эффекты в кросс-сочетании по Сузуки отсутствовали.[1063] Вместе с тем, значительный рост скорости наблюдался для NCH-комплекса с палладием с амфифильными каликс[4]аренами **403** в конформации *1,3-альтернат* при проведении реакции в воде. По-видимому, в данном случае в водной среде реализуется конфигурация, благоприятная для кооперативного связывания.[525] Для никелевых N-гетероциклических карбеновых комплексов с модифицированными каликс[6]аренам было показано, что для достижения приемлемых скорости и выходов в реакции Судзуки необходимо оптимальное расстояние между никелевым центром и полостью каликсарена, обеспечивающее эффективное связывание (см. структуру **404**).[1064]

Подобно каликсаренам, резорцинарены также могут быть использованы для создания каталитически активных систем, способных к кооперативному связыванию субстрата за счет образования комплекса «гость – хозяин» и одновременной его координации на металлоцентре, закрепленном со стороны большого обода конуса макроцикла и находящимся над полостью молекулы-рецептора.[1065] В зависимости от модификации резорцинарена теми или иными заместителями и функциональными группами, а также положения металлоцентра в молекуле-рецепторе можно добиться высокой селективности по разным субстратам. Так, при аллиль-

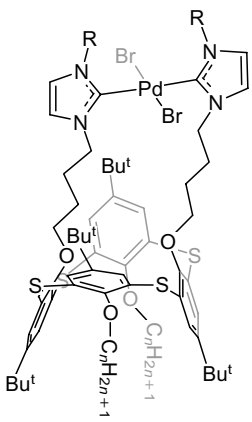
Структуры 401 – 405



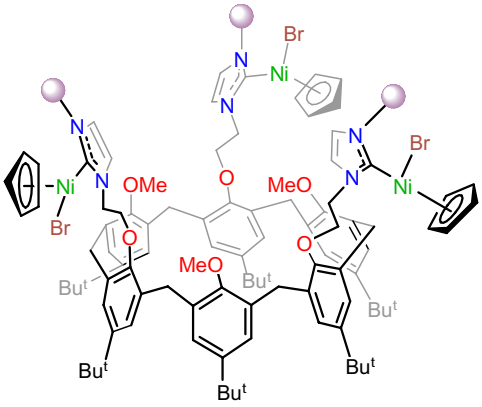
401 (см.[1057])



402 (см.[1063])

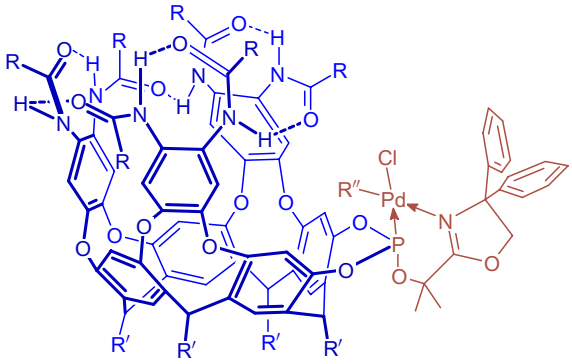


403 (см.[525])



404 (см.[1064])

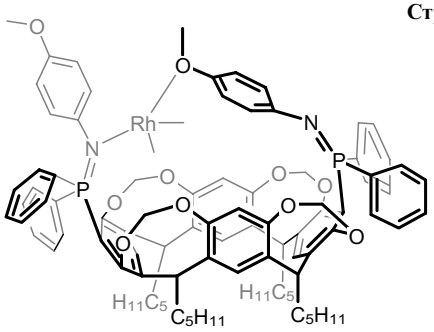
= Mes (2,4,6-$Me_3C_6H_2$)



405 (см.[1066])

R = n-C_7H_{15},
R′ = n-$C_{11}H_{23}$,
R″ = C_3H_5

Структура 406



406 (см.[1061])

ном алкилировании в присутствии комплекса палладия **405** была обнаружена значительно более высокая скорость реакции для субстратов с циклогексильными заместителями по сравнению с их аналогами, имеющими углеродный фрагмент *изо*-строения.[1066] Для комплекса родия **406** наблюдалась необычная субстратная селективность в гидрировании гекс-1-ена, который реагировал почти в 40 раз быстрее, чем разветвленный 3-этилпент-1-ен, что можно объяснить отсутствием взаимодействия последнего с полостью макроцикла при координации на атоме родия.[1067] Аналогичным образом комплексы золота на основе резорцинаренов обеспечивали существенное увеличение скорости и селективности реакции димеризации замещенных ацетиленов за счет дополнительного супрамолекулярного взаимодействия субстрата с полостью рецептора.[1068 – 1070]

Результаты, полученные за прошедшие 25 лет со времени появления первых супрамолекулярных систем, в настоящее время служат основой для создания более сложных, в том числе гетерогенных, катализаторов.[1071] Для каждого из описанных выше типов гомогенных катализаторов на основе макроциклических рецепторов можно указать соответствующие аналоги среди гетерогенных систем. Так, для молекулярных капсул это будут металл-органические каркасы — кристаллические структуры, в узлах которых находятся атомы металла, связанные жесткими органическими линкерами.[1072] Для циклодекстринов — полимеры различных типов, в том числе обеспечивающие стабилизацию наночастиц металлов или формирование гель-подобных систем.[1073 – 1076] Для каликсаренов и других ароматических молекул-«хозяев» наиболее подходящими аналогами для создания гетерогенных катализаторов являются регулярные пористые системы на основе резолов — упорядоченных фенолформальдегидных смол [1077 – 1081] — или полиароматических каркасов.[1082 – 1087] Перечисленные выше направления представляют особый интерес для развития супрамолекулярного катализа.

3.6. Совместная самосборка макроциклических соединений: новые перспективы дизайна супрамолекулярных систем

Различные классы макроциклов, такие как циклодекстрины,[1088] (тиа)каликс[*n*]арены,[454] кукурбит[*n*]урилы [1089] и пиллар[*n*]арены [1090] являются важными «строительными блоками» (рис. 129) для создания супрамолекулярных ансамблей в нанометровом масштабе.

Анализ литературных данных [454, 1088 – 1090] показал, что можно выделить две основные стратегии супрамолекулярной сборки макроциклических соединений для конструирования различных типов материалов с контролируемой размерностью внутренней архитектуры:

— создание супрамолекулярных ансамблей на основе комплексов «гость – хозяин»,

— послойная сборка супрамолекулярных ансамблей за счет ион-ионных взаимодействий.

Первый подход основан на том, что макроциклические соединения способны включать молекулы «гостей» или их фрагменты в свои полости (см. рис. 129), формируя комплексы типа «гость – хозяин». Эту уникальную способность макроциклов к молекулярному распознаванию применяют для их супрамолекулярной сборки посредством включения в молекулярную полость фрагментов «соединительных» блоков. Вторая стратегия предусматривает функционализацию макроциклических соединений заряженными фрагментами,

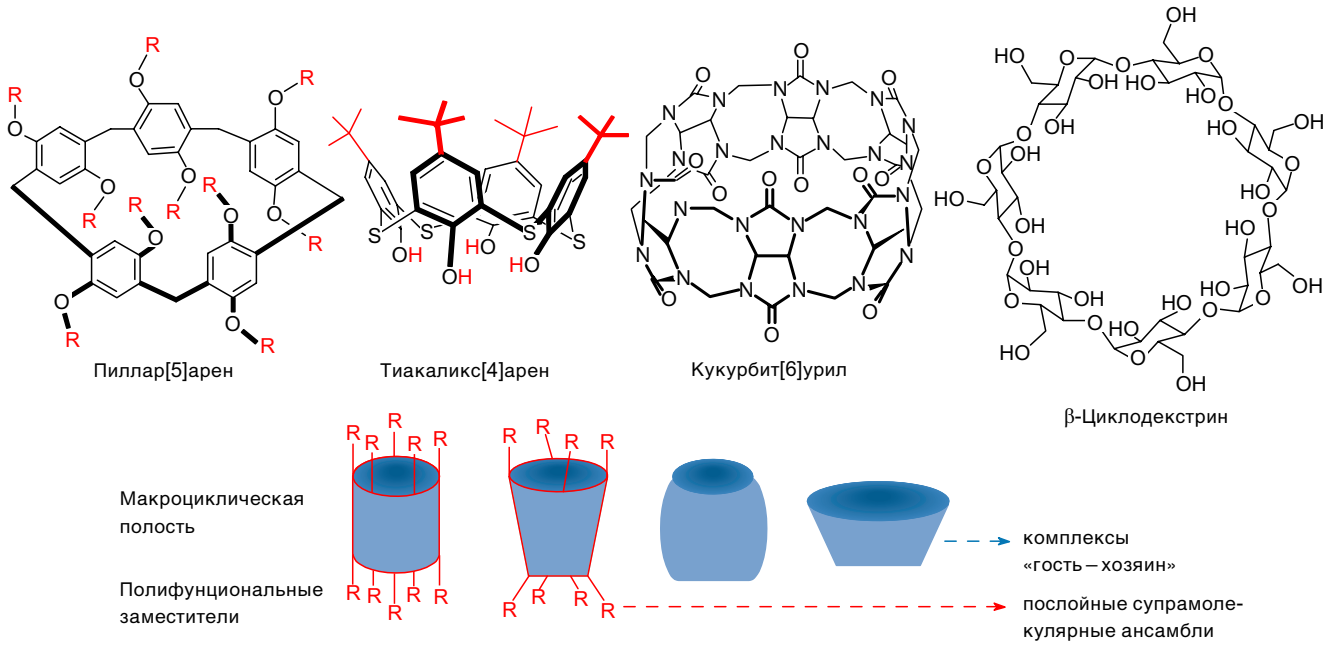


Рис. 129. Примеры макроциклических структур — компонентов супрамолекулярных ансамблей.

что позволяет формировать послойные супрамолекулярные ансамбли за счет ион-ионных взаимодействий.

Образование непрерывных пористых структур посредством самосборки макроциклических соединений может не только обеспечить кооперативное связывание молекул «гостя», но и привнести новые свойства, которые будут отличаться от простого комплексообразования по типу «гость – хозяин». Например, одномерные (1D) каналы, построенные путем соединения макроциклических систем, можно использовать в качестве трансмембранных каналов для воды, ионов или нейтральных малых молекул. В структурах двумерных (2D) и трехмерных (3D) ансамблей могут быть созданы дополнительные пустоты, что также обеспечивает новые сайты связывания для более сложных молекул, например белков, ДНК и РНК. Большинство супрамолекулярных ансамблей получены посредством нековалентных взаимодействий, таких как водородные связи, координационные связи с металлами, взаимодействия «гость – хозяин» и π – π-стекинг на основе одной макроциклической платформы. В последнее время актуальным направлением стало комбинирование нескольких макроциклических платформ с целью повысить многообразие супрамолекулярных наночастиц.[1091 – 1095] Расширение и систематизация исследований систем, полученных совместной самосборкой двух макроциклических платформ, позволяют устанавливать закономерности их самоорганизации и проводить направленный подбор компонентов, руководствуясь полученными знаниями. Комбинирование нескольких макроциклов часто позволяет добиться лучшего результата, чем использование каждого из них в отдельности. С точки зрения синтеза новых полифункциональных частиц и их применения такие решения существенно расширяют возможности использования макроциклов.

В данном разделе обзора рассмотрены два направления совместной самосборки макроциклических соединений:

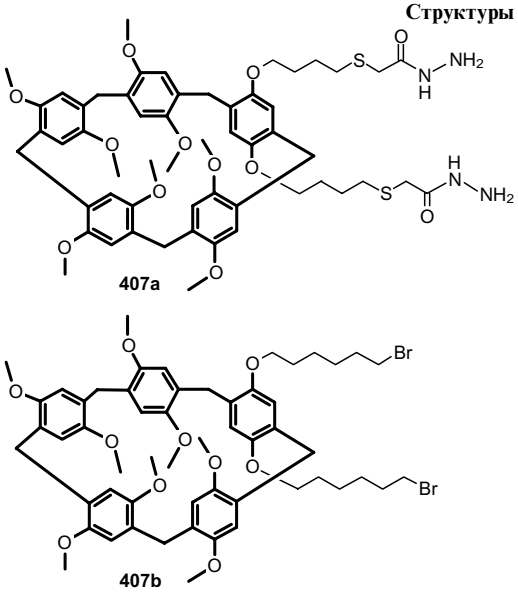
— формирование новых материалов с заданными свойствами за счет способности макроциклов включать молекулы «гостей» в свою полость,

— послойная сборка макроциклов посредством электростатических взаимодействий с формированием супрамолекулярных ансамблей для создания биомиметических систем.

3.6.1. Супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов «гость – хозяин»

Используя способность пиллар[5]аренов связывать линейные алифатические молекулы «гостей», авторы работы [1096] сконструировали двухмерную супрамолекулярную сетку, образованную посредством взаимодействия «гость – хозяин» (рис. 130). Для этой цели были выбраны два пиллар[5]арена, один из которых функционализировали двумя фрагментами тиоацетилгидразина (**407a**), а другой — двумя 5-бромгексильными группами в *пара*-положениях ароматического кольца (**407b**), причем фрагменты последнего выполняли роль «гостей» для второго «хозяина». По сравнению с плотными конструкциями, построенными путем бокового π – π-стекинга пиллар[5]аренов, когда макроциклы как многогранники плотно расположены друг к другу своими гранями и нековалентно взаимодействуют за счет перекрывания с соседними π-орбиталями ароматической системы, такая сборка представляется менее плотной и, как следствие, более пористой.[1096] Не участвующие в комплексообразовании «свободные» фрагменты бис(тиоацетилгидразина) продемонстрировали высокую способность к связыванию катионов Hg^{2+}, Cr^{3+}, Cu^{2+} и Fe^{3+}, а также к обнаружению анионов F^-, Br^- и L-цистеина благодаря своему чувствительному флуоресцентному отклику.

Структуры 407a,b



407a **407b**

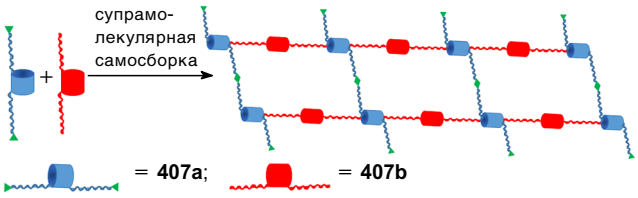
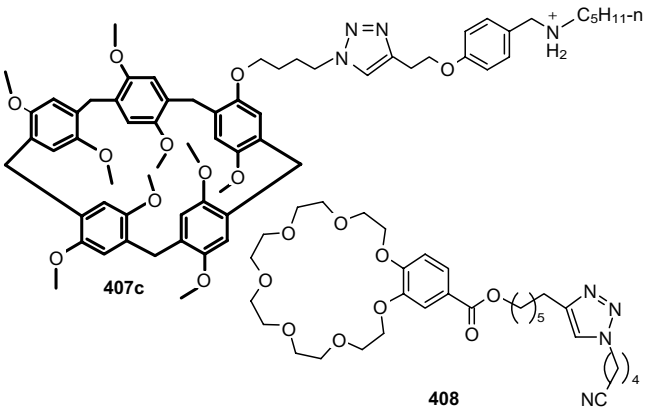


Рис. 130. Схематичное изображение двумерной супрамолекулярной сетки, образованной посредством взаимодействия «гость – хозяин» с участием производных пиллар[5]арена **407a**,**b**.[1096]

Подобные плоские 2D-структуры легко могут быть построены из одинаковых пиллар[5]- или пиллар[6]аренов. Большинство таких супрамолекулярных сборок похожи друг на друга из-за применения одних и тех же «строительных блоков», как следствие, разнообразие и функциональность таких структур сильно ограниченны.[454, 1092 – 1098] Чтобы расширить их круг, в работе [1099] были синтезированы так называемые самосортируемые материалы на основе двух разных макроциклических платформ — краун-эфира **408** и пиллар[5]арена **407c** (рис. 131). В этом случае была использована способность пиллар[*n*]аренов образовывать комплексы с положительно заряженными и нейтральными молекулами в сочетании со склонностью краун-эфиров к связыванию аммониевых групп. Такая стратегия предусматривает интеграцию этих двух типов нековалентных взаимодействий для получения супрамолекулярных чередующихся полимеров, способных формировать иерархические материалы от нуль- до трехмерных, при варьировании лишь скорости испарения растворителя.

Более сложные самосортируемые системы были получены в работе [1100]. Самосортировка основывалась на способности различных молекул избирательно распознавать свои взаимные аналоги даже в присутствии конкурирующих молекул. Многокомпонентная супрамолекулярная система, состоящая из двух разных «хозяев» (каликс[5]арена **409a** и дибензо-24-краун-8-эфира **410**) и двух разных «гостей» (катионов алкил- и диалкиламмония), способна самостоятельно собираться в строго определенную супрамолекулярную архитектуру. Это происходит благодаря самосортировке пар «хозяин – гость» — каликс[5]арена с первичным ионом алкиламмония (NH_3^+) и дибензо-24-краун-8-эфира со

Структуры 407c, 408



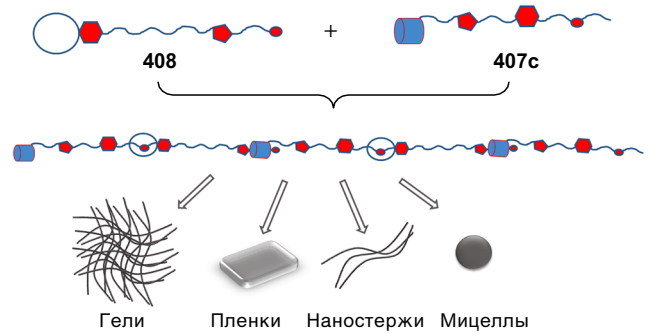


Рис. 131. Самосортируемые материалы на основе двух макроциклических платформ — краун-эфира **408** и пиллар[5]арена **407c**.

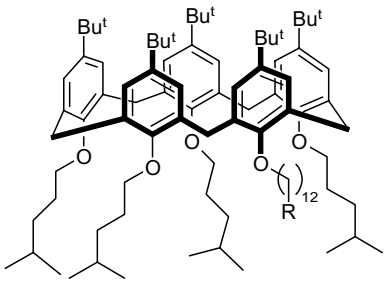
вторичным ионом диалкиламмония (NH_2^+), — контролируемой действием противоионов (рис. 132). В свете недавних применений [1101 – 1103] полипсевдоротаксанов в наномедицине и материаловедении исследование [1100] демонстрирует новый подход к получению высокоорганизованных супрамолекулярных материалов.

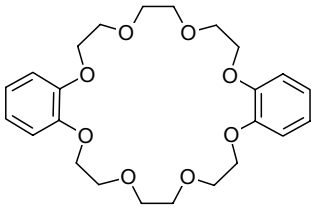
Сочетание самосборки и принципа самосортировки в многокомпонентной системе два «хозяина» (краун-эфиры) – три «гостя» позволило авторам работы [1101] собрать два новых трис[2]псевдоротаксана (рис. 133). Управление многокомпонентным процессом сборки осуществляется посредством реализации двух типов нековалентных взаимодействий (металл – лиганд и «гость – хозяин), а самосортировка контролируется размером молекул «гостя» и стерическими эффектами.

Гетеропсевдоротаксаны были получены с участием кукурбит[8]урилов и циклодекстринов [1102, 1103] путем смешения двух комплексов — кукурбит[8]урила с адамантилвиологеном и β-циклодекстрина с 2-гидроксинафталином. В процессе формирования этой системы наблюдался обмен молекулами «гостей», так что адамантильный фрагмент располагался в полости циклодекстрина, в то время как нафталин — в полости кукурбитурила. В формировании сборки данной системы циклодекстрин играл ключевую роль. В его отсутствие кукурбитурил в основном связывал адамантильный фрагмент молекулы «гостя», поэтому его полость не могла участвовать в формировании стабильного комплекса с переносом заряда адамантанилвиологена с гидроксинафталином.

Применение кооперативной сборки кукурбитурила и циклодекстрина может также быть распространено на конструирование более сложной супрамолекулярной архитектуры — двумерных псевдополиротаксанов. Так, в работе [1104] на основе монозамещенного β-циклодекстрина и кукурбит[6]урила был синтезирован псевдоротаксан, последующее добавление к которому линейного полимера привело к формированию псевдополиротаксанов одновременно в основной и боковой цепях. Примечательно, что 2D-псевдополиротаксан в основной цепи в присутствии основания превра-

Структуры 409, 410





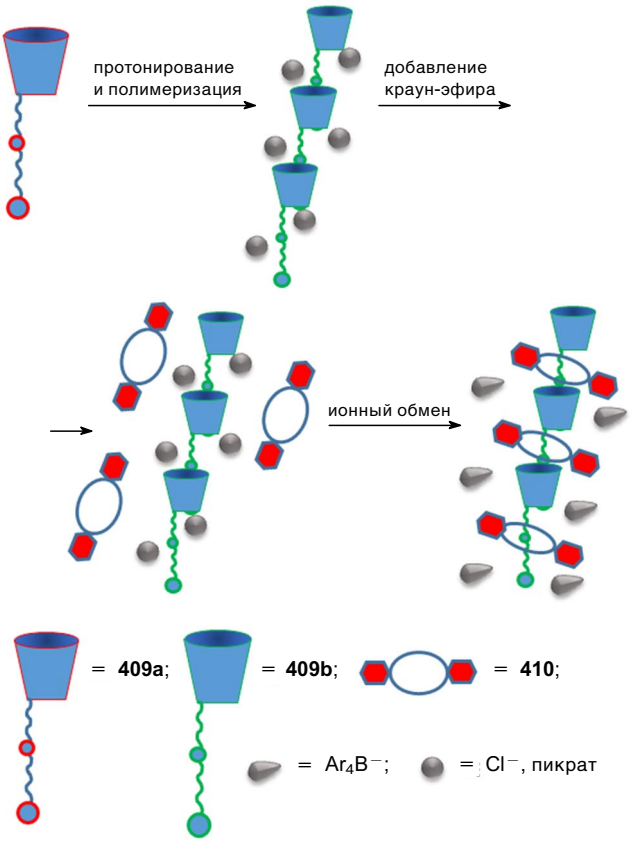


Рис. 132. Самосортируемая система на основе двух макроциклических платформ — каликс[5]арена **409a** и краун-эфира **410** — в присутствии органического аниона Ar_4B^- ($Ar = 3,5\text{-}(F_3C)_2C_6H_3$).[1100]

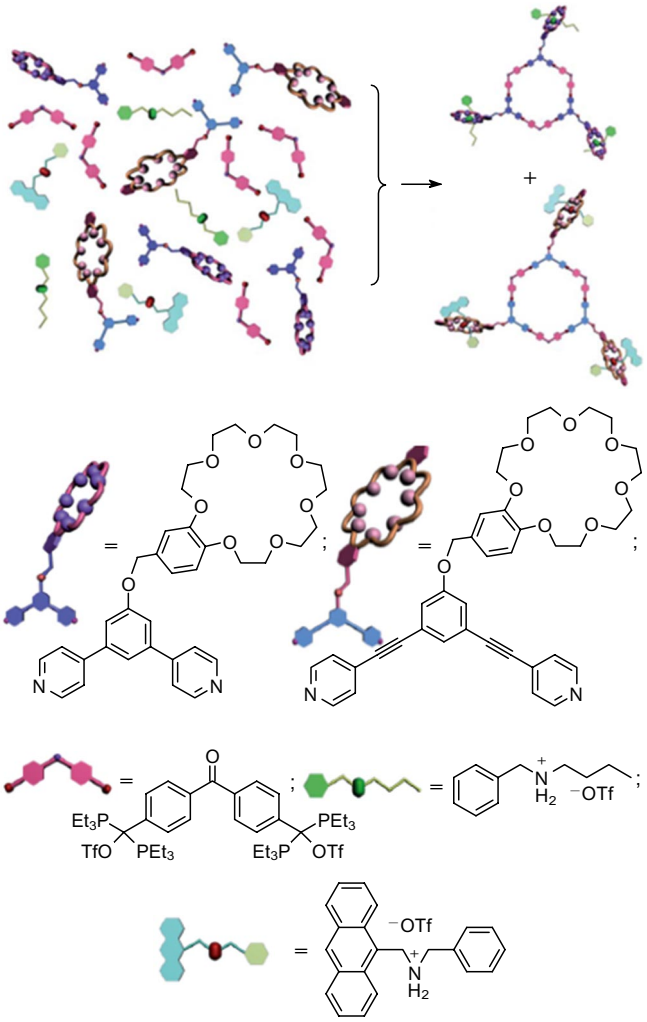


Рис. 133. Схематичное представление синтеза трис[2]псевдоротаксана на основе самосборки и принципа самосортировки.[1101]

щается в 1D-псевдополиротаксан. Последующее добавление α-циклодекстринов может привести к обратному переключению в 2D-псевдополиротаксан. Топологические структуры псевдополиротаксанов и их обратимые взаимопревращения применимы не только для разработки новых супрамолекулярных полиротаксанов и мультикатенанов, но также предоставляют возможность конструировать и разрабатывать молекулярные переключатели и машины на основе псевдополиротаксана.

На основе кукурбит[6]урила и пиллар[6]арена в работе [1105] были синтезированы гетеро[4]ротаксаны. В таких структурах молекула пиллар[6]арена, расположенная между двумя молекулами кукурбит[6]урила, в растворе является конформационно-подвижной и принимает энергетически выгодную конформацию с локальной симметрией C_{3V} в твердом состоянии. Это исследование показало важность водородных связей в ускорении реакций алкин-азидного 1,3-диполярного циклоприсоединения, где в качестве темплата выступает кукурбит[6]урил.

Смешение пяти- и шестичленных макроциклов может привести к искривлению поверхности и формированию сферических ансамблей, подобных молекуле фуллерена C_{60}. Действительно, в работе [1106] были получены трехмерные везикулярные ансамбли путем совместной сборки пентагонального пиллар[5]арена и шестигонального пиллар[6]-

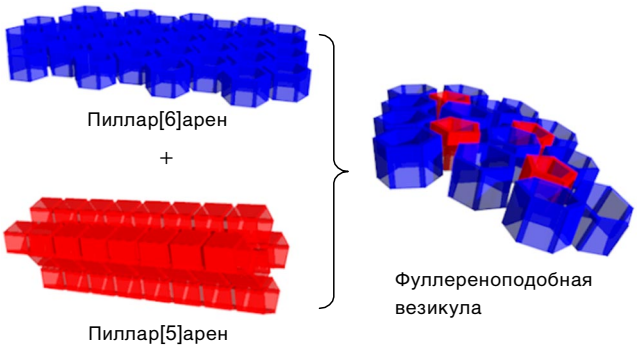


Рис. 134. Схематичное изображение трехмерных везикулярных ансамблей, образованных путем совместной сборки пентагонального пиллар[5]арена и шестигонального пиллар[6]-арена.[1106] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

арена (рис. 134). Как было показано выше, высокосимметричный пиллар[6]арен легко образует 2D-слои. Добавление к нему низкосимметричного пиллар[5]арена приводит к искривлению поверхности и переходу от слоистой (2D) структуры к объемной трехмерной (3D). При соотношении пяти- и шестичленных макроциклов, равном 12 : 20, совместно собранная структура становится похожей на структуру молекул фуллерена C_{60}, также построенных из пяти- и шестигранников. Пятичленные кольца в фуллерене обеспечивают кривизну, необходимую для формирования его сферической структуры. Таким образом, пиллар[5]арен обеспечивал кривизну для образования везикулярной структуры.

Следовательно, используя свойство макроциклических соединений включать молекулы «гостей» в свою полость, можно не только получать комплексы по типу «гость – хозяин», но и формировать новые материалы различной размерности (1D, 2D, 3D) путем комбинирования как однотипных, так и разных макроциклов.

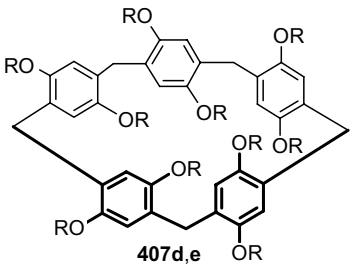
3.6.2. Послойная сборка супрамолекулярных ансамблей за счет ион-ионных взаимодействий

Столпообразная форма пиллар[*n*]аренов идеально подходит для модификации поверхности и формирования одномерных (1D) каналов.[1107] Правильная форма многоугольной призмы пиллар[*n*]аренов способствует построению высокоупорядоченных структур, таких как двумерные (2D) слои и трехмерные (3D) сферы. Многослойные пленки, полученные путем послойного чередования пиллар[5]арена **407d**, содержащего десять положительно заряженных терминальных фрагментов, и пиллар[5]арена **407e** с десятью анионными группами, избирательно связывают молекулы «гостей» — производных динитробензола — в соответствии с их геометрическими размерами (рис. 135). Так, размер полости пиллар[5]арена составляет ~4.7 Å, что больше, чем размер молекулы *n*-динитробензола (~4.3 Å), но меньше размеров молекул *o*-динитробензола (~5.9 Å) и *м*-динитробензола (~5.9 Å). Поэтому такая многослойная пленка селективно связывает только *n*-динитробензол.[1108]

Объем таких пор можно контролировать, варьируя числа нанесенных слоев, что является новым методом построения контролируемых микропористых тонких пленок, которые потенциально могут найти применение при молекулярном разделении и хранении субстратов.

Подобные послойные структуры были получены с использованием другой макроциклической платформы —

Структуры 407d,e



407d,**e**

R = $(CH_2)_3NH_2^+$ (**d**),
$CH_2CO_2^-$ (**e**)

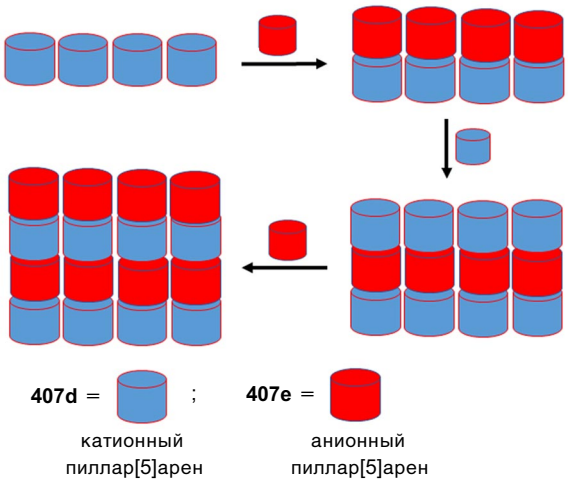


Рис. 135. Многослойные пленки, полученные путем послойного чередования пиллар[5]аренов **407d**,**e**.[1108] Опубликовано с разрешения издательства American Chemical Society.

тиакаликс[4]арена. В работе[1109] путем самосборки супрамолекулярных «строительных блоков» — катионного и анионного производных тиакаликс[4]арена — получены полиионные смешанные наночастицы различного размера с разными стабильностью и морфологией. В качестве катионных макроциклов выступали четвертичные аммониевые соли **411a**,**b** на основе тиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. Второй «строительный блок» представлял собой противоположно заряженный макроцикл — тиакаликс[4]арен **411c**, функционализированный по нижнему ободу четырьмя алкилсульфонатными фрагментами в конфигурации *конус* (рис. 136). Авторами было показано, что, изменяя конфигурацию макроцикла, входящего в состав ассоциата, можно изменять его сродство к биополимерам.

Самоагрегация водорастворимых пиридиниозамещенных порфиринов с функционализированными каликсаренами, содержащими карбоксилатные фрагменты на одном ободе и сульфонатные на другом, приводит к формированию ассоциатов с четко определенной стехиометрией, которая регулируется уровнем pH.[1110] При pH 2 и 6 и различных соотношениях порфирин : каликсарен формируются два типа архитектур. Оба комплекса стабилизированы за счет синергизма таких нековалентных взаимодействий, как

— электростатические взаимодействия между положительными фрагментами на порфириновых циклах и анионными сульфонатными группами,

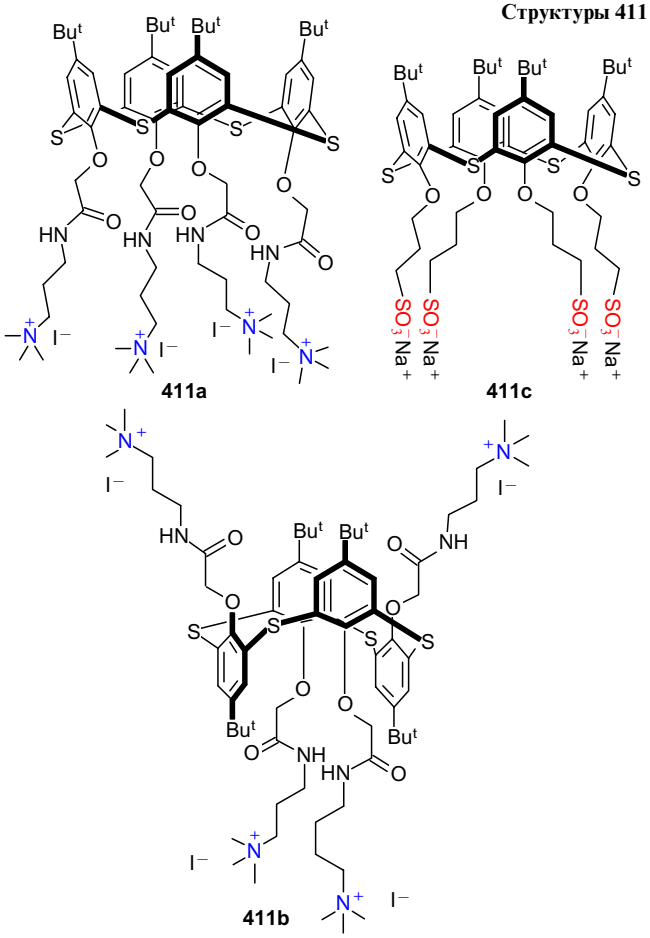
— π – π-стекинг между порфириновыми циклами,

— CH···π-взаимодействия между группой $N^+ - Me$ и молекулой каликсарена.

Одинаковая стехиометрия комплексов сохраняется как в растворе, так и твердом состоянии.

Комбинируя водорастворимые бис(*n*-сульфонатокаликс[5]арены) **412a**,**b** и катионные порфирины **413a**,**b**, авторы работы[1111] получили два типа супрамолекулярных наноархитектур с двумерной сетчатой и одномерной линейной топологическими структурами (рис. 137). При формировании данных архитектур заряженные фрагменты в порфириновом макроцикле выступают в качестве «гостей», а сама самосборка происходит под действием электростатических взаимодействий. Сочетание двух типов межмолекулярных взаимодействий позволяет легко синтезировать супрамолекулярные агрегаты высокой степени чистоты простым стехиометрическим смешиванием. В результате получаются хорошо упорядоченные наноструктуры с четко определенными размерами, формой и пространственным распределением, управление которыми может быть осуществлено

Структуры 411



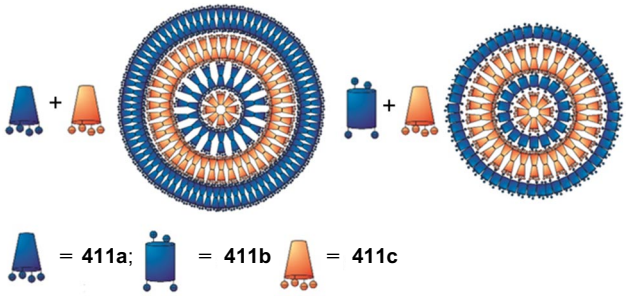
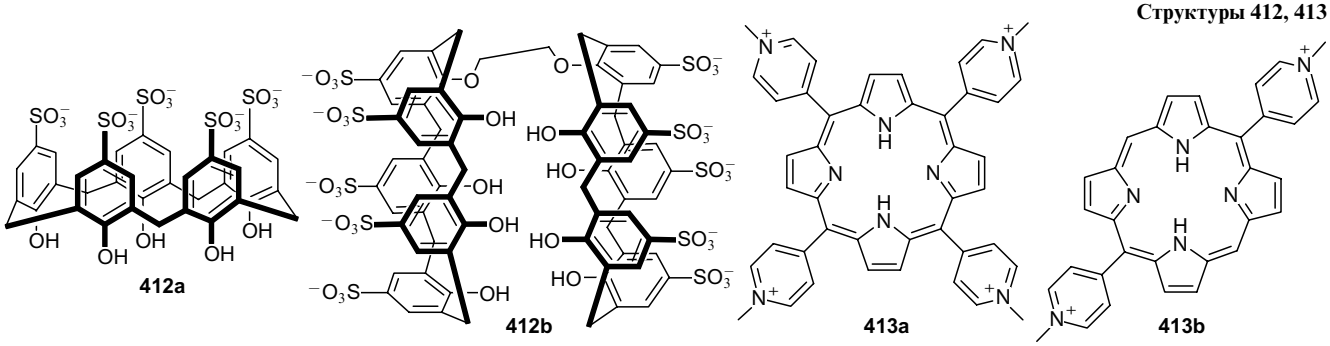


Рис. 136. Послойные структуры на основе катионного и анионного производных тиакаликс[4]арена **411a – c** в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*.[1109] Рисунок адаптирован из работы[1109] и публикуется с разрешения издательства Springer Nature.

Структуры 412, 413



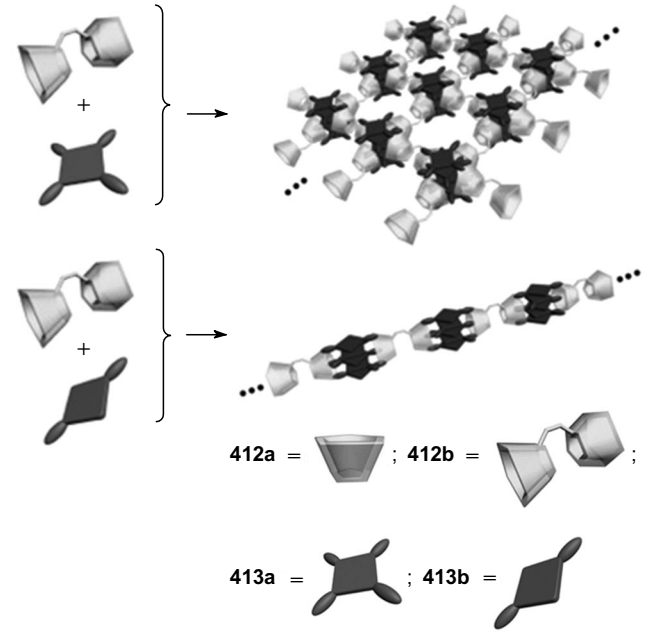


Рис. 137. Супрамолекулярные наноархитектуры с двумерной сетчатой и одномерной линейной топологической структурой на основе водорастворимых *n*-сульфонатокаликс[5]аренов **412a**,**b** и катионных порфиринов **413a**,**b**.[1111] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

дизайном сайтов связывания «хозяев» и «гостей». Кроме того, в этих супрамолекулярных системах каликсарены и порфирины выступают не только как взаимодействующие тектоны, но и как эффективные донорно-акцепторные электронные системы. Как следствие, построенные супрамолекулярные агрегаты обладают фотоэлектрическими свойствами с переносом электронов между «строительными блоками» в наноразмерной области. Эти результаты важны для потенциального применения в искусственном фотосинтезе, а также в инженерной молекулярной электронике и оптоэлектронике.

Авторы работы [1112], используя широко распространенный в природе принцип гетеровалентности, объединили два разных макроциклических рецептора (амфифильные каликсарен **414** и циклодекстрин **415**) в один ансамбль, предназначенный для гетеромультивалентного молекулярного распознавания модельных пептидов (рис. 138). Такие рецепторы использовали для изучения взаимодействий с белками, в частности ингибирования фибрилляции и растворения амилоидных β-пептидов посредством взаимодействий с 42-членным амилоидным β-пептидом (Aβ 42). В настоящее время такой подход очень актуален, поскольку реализация принципа гетеромультивалентности путем ковалентной сшивки различных макроциклов в один каркас по-прежнему представляет собой сложную задачу, часто требующую трудоемких процедур для создания сложных ковалентных структур.

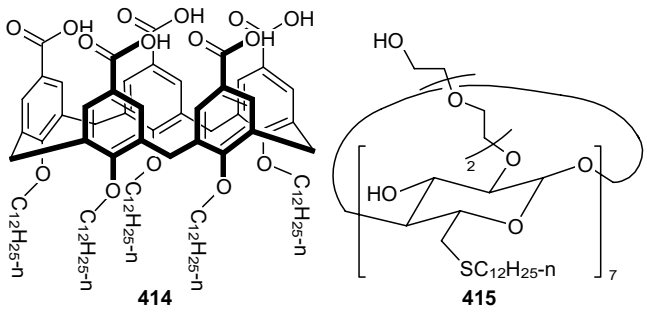
Таким образом, относительная легкость функционализации некоторых макроциклов, таких как (тиа)каликс[*n*]арены и пиллар[*n*]арены, позволяет разрабатывать новые подходы к синтезу полифункциональных частиц медицинского назначения, обеспечивающие высокую регулярность их строения, гидрофильно-гидрофобный баланс и совместимость с биологическими рецепторами, высокую аффинность в отношении субстратов с различными строением, гидрофильностью и молекулярной массой, а также возможность регулирования указанных свойств путем варьирования природы заместителей «хозяина» в составе полиэлектролитных ассоциатов.

Обобщая материал данного раздела, можно сделать вывод о том, что совместная сборка макроциклических соединений различных классов открывает возможность получения супрамолекулярных ансамблей с размерностью 1D, 2D и 3D с использованием двух основных подходов:

— полиэлектролитной сборки полиионов (слой за слоем),

— применения характерных для макроциклов комплексов «гость – хозяин» (частный случай — комплексы включения).

Структуры 414, 415



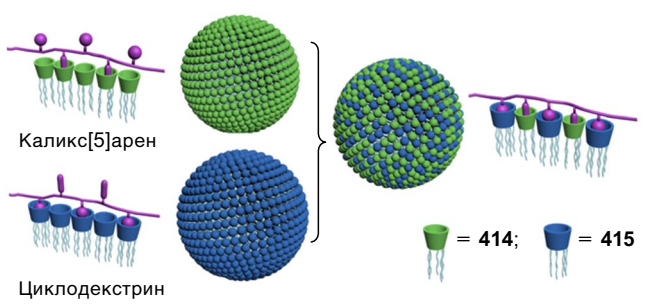


Рис. 138. Супрамолекулярные ансамбли на основе амфифильного каликс[5]арена **414** и циклодекстрина **415**.[1112]

Одновременная реализация указанных подходов часто возможна для ограниченного круга макроциклических производных, например для (тиа)каликс[*n*]аренов и пиллар[*n*]аренов. Однако в случае большинства синтетически труднодоступных полифункциональных макроциклов (кукурбитурилов, циклодекстринов, краун-эфиров) самосборка обычно основана на их способности формировать комплексы включения. Совместная самосборка нескольких макроциклов позволяет создавать сложно организованные биомиметические системы по принципу гетеровалентности, что может стать фундаментальным началом построения искусственных биологических систем.

3.7. Самоорганизация и самосборка наноструктур на основе короткоцепных олигопептидов

3.7.1. Олигопептиды и наноструктуры на их основе

Олигопептиды — это природные или синтетические вещества, молекулы которых состоят из аминокислотных остатков, соединенных амидными связями. Число аминокислотных остатков в олигопептидах четко не определено и может варьироваться от 2 до 10.[1113 – 1115] В твердой фазе и в растворах олигопептиды преимущественно находятся в цвиттерионной форме, а в газовой фазе — в молекулярной форме.[1116, 1117] В зависимости от природы боковых цепей в остатках α-аминокислот, входящих в состав олигопептидов, их молекулы могут проявлять гидрофобные, гидрофильные, основные или кислотные свойства [1118] и разную способность к самосборке и самоорганизации.[1119 – 1121]

Важной особенностью олигопептидов является их способность к формированию пористых или слоистых кристаллов [1119, 1122] и разнообразных наноструктур, среди которых частицы,[1123] волокна,[1124] стержни,[1125] трубки,[1126] сферы,[1127] дендритные образования [1128] и др.[1120] (рис. 139). Эти наноструктуры могут проявлять пьезоэлектрические,[1129] нелинейно-оптические,[1130] полупроводниковые [1131] или люминесцентные [1132] свойства, а также демонстрировать электрохимическую активность [1130] и уникальную жесткость, превосходящую жесткость стали.[1133] Благодаря низкой токсичности, биосовместимости и экологической безопасности

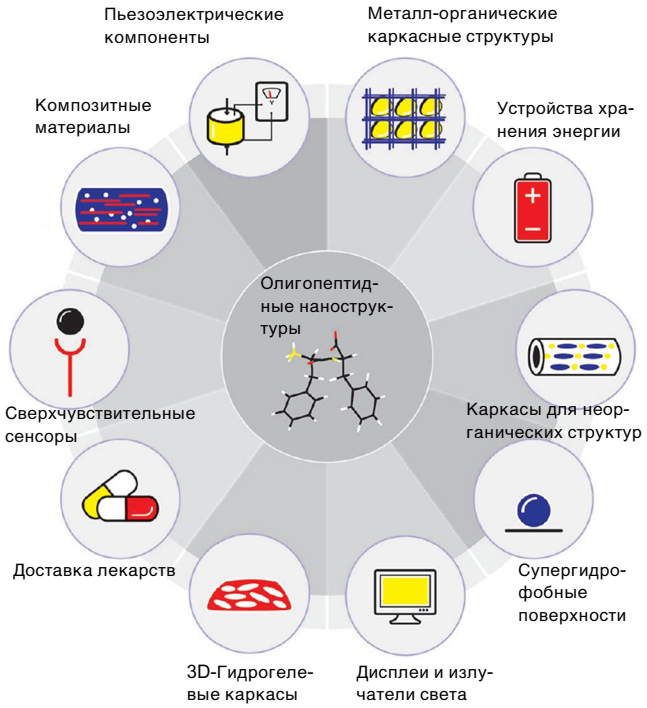


Рис. 140. Применение наноструктур на основе дифенилаланина.[1135] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

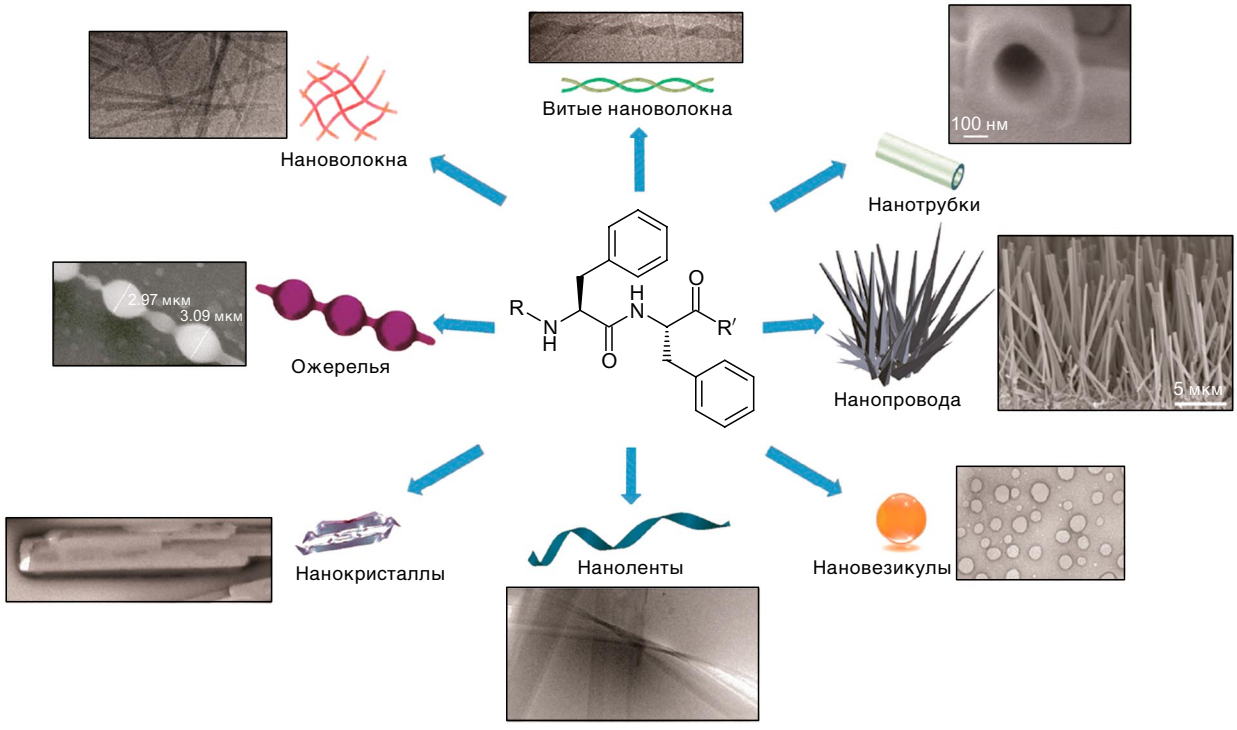


Рис. 139. Наноструктуры на основе производных дифенилаланина (Phe-Phe).[1120]

олигопептидные наноструктуры часто рассматривают как хорошую альтернативу неорганическим наноматериалам.[1119, 1122, 1134]

Область применения материалов на основе олигопептидов (рис. 140) непрерывно расширяется.[1135, 1136] Их используют в биосенсорных системах для селективного обнаружения нейротоксинов,[1137] при изготовлении гибридных органо-неорганических [1138] и композиционных наноматериалов, в том числе для устройств накопления энергии [1139] и микрофлюидных реакторных систем,[1140] для получения стабильных супрамолекулярных гидро- (см.[1141]) и органогелей,[1124] самоочищающихся супергидрофобных поверхностей,[1142] высокоэффективных катализаторов,[1143] пьезоэлектрических материалов для биомедицины,[1144] биоразлагаемых гибридных материалов для электроники,[1145] при создании трибоэлектрических генераторов,[1146] волноводов [1147] и материалов для оптоэлектронных устройств.[1148] Пористые кристаллы олигопептидов способны разделять газовые смеси,[1149] опреснять морскую воду с помощью метода обратного осмоса,[1150] а также инкапсулировать летучие анестетики.[1151]

Для эффективного использования структур на основе олигопептидов в различных технологиях и областях они должны удовлетворять специфическим требованиям к надмолекулярной организации. Так, для биомедицинских приложений, которые связаны с тканевой инженерией или с системами доставки лекарств, требуются биосовместимые фибриллярные структуры, склонные к образованию гелей,[1152] или везикулы, способные проникать в клетки.[1153] Для высокочувствительных сенсорных систем либо устройств накопления энергии необходимы нанотрубки, обладающие высокой стабильностью.[1135] При разработке супергидрофобных или самоочищающихся поверхностей предпочтительно использование наностержней.[1154] Для эффективного разделения газовых смесей и связывания индивидуальных газов подходящими оказались пористые кристаллы олигопептидов.[1149, 1155]

3.7.2. Способы получения наноструктур на основе олигопептидов

Органические наноструктуры и кристаллы олигопептидов могут быть получены в результате их самосборки или самоорганизации из растворов в различных растворителях,[1117, 1156] при обработке аморфных пленок олигопептидов парообразными соединениями при повышенной температуре,[1154] сублимацией их порошков,[1157] путем плазменно-химического осаждения из газовой фазы,[1158] а также с помощью ферментативного катализа.[1159] Ниже рассмотрены термодинамические особенности формирования наноструктур на основе олигопептидов.

3.7.2.1. Молекулярная самоорганизация и молекулярная самосборка

Самоассоциация молекул олигопептидов в упорядоченные структуры, как было указано выше, происходит в результате самосборки или самоорганизации, которые можно определить как процессы упорядочивания молекулярных единиц в супрамолекулярные структуры за счет межмолекулярных нековалентных взаимодействий.[1160 – 1162] С термодинамической точки зрения самосборка и самоорганизация представляют собой разные процессы.[1163] При самосборке происходит самопроизвольное упорядочивание молекул в надмолекулярные структуры за счет специфических и(или) неспецифических взаимодействий. В результате самосборки уменьшается свободная энергия системы, а сама она достигает термодинамического равновесия. Самоорганизация, напротив, осуществляется вдали от термодинамического равновесия в открытых системах с внешним источником энергии. Самоорганизующиеся системы вовлечены во взаимодействие с окружающей средой, поэтому результат самоорганизации определяется как структурой взаимодействующих частиц, так и условиями внешней среды.[1163]

Движущими силами процессов самосборки и самоорганизации олигопептидов, а также силами, стабилизирующими образующиеся структуры, являются специфические и неспецифические межмолекулярные взаимодействия, такие как водородная связь, π – π-стекинг, электростатические, гидрофобные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия, а также силы поверхностного натяжения.[1153, 1164 – 1166] В зависимости от строения олигопептидов вклад взаимодействия каждого типа в процессы самоассоциации может изменяться, что позволяет получать наноструктуры с различными строением и свойствами.

3.7.2.2. Кинетический и термодинамический контроль процесса самоассоциации олигопептидов

Сочетание упомянутых выше нековалентных взаимодействий, реализующихся в системе, определяет термодинамическую стабильность образовавшихся наноструктур. Вместе с тем благодаря относительно небольшой энергии этих взаимодействий удается управлять самоассоциацией, обычно путем изменения различных термодинамических и кинетических параметров, включая концентрацию олигопептида, температуру, pH среды, тип и соотношение растворителей и т.д.[1167] При контролируемом изменении кинетических параметров полученные наноструктуры можно «зафиксировать» в метастабильных состояниях, таких как фибриллы (гель), ленты, наносферы (НС) (рис. 141). Далее, если кинетические параметры системы перестают меняться, то полученные метастабильные структуры трансформируются в термодинамически более выгодное состояние — кристаллы, нанотрубки (НТ), нанопроволоки (НП) (см. рис. 141).[1167]

Вместе с тем следует отметить, что существенного прогресса в области получения олигопептидных структур с заданной молекулярной организацией или методов предсказания типа структур, формирования которых можно ожидать в конкретных условиях, к настоящему времени не

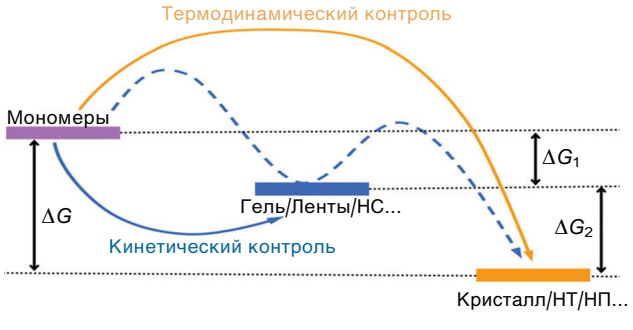


Рис. 141. Самоассоциация олигопептидов при термодинамическом и кинетическом контроле.[1167] В условиях термодинамического контроля (оранжевая линия) конечные структуры находятся в состоянии с минимальной свободной энергией. Варьирование параметров, влияющих на кинетику самоассоциации (pH среды, температуры), позволяет зафиксировать метастабильные состояния (синяя сплошная линия), которые далее способны перейти в термодинамически предпочтительное состояние (синяя штриховая линия). Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

достигнуто. Основная проблема связана с тем, что процессы самосборки и самоорганизации олигопептидов оказались весьма чувствительны к влиянию разнообразных факторов.

3.7.3. Факторы, влияющие на самоассоциацию олигопептидов

Результат самосборки и самоорганизации олигопептидов зависит от типа,[1119] последовательности[1168] и числа[1121, 1169] аминокислотных остатков в молекулах, наличия защитных групп,[1170] концентрации олигопептида в растворе и pH среды, в которой происходит формирование структур,[1171] физико-химических свойств и соотношения растворителей,[1168, 1172, 1173] воздействия низких или высоких температур,[1171, 1174] ультрафиолетового облучения,[1175] акустического,[1166] магнитного[1176] и электрического[1177] полей, типа подложки, на которой происходит формирование структур,[1128, 1178] присутствия следов второго растворителя,[1179] относительной влажности в системе,[1180, 1181] типа паров, которыми насыщают пленку олигопептида[1182 – 1184] и др. С одной стороны, указанные факторы открывают широкие возможности для управления самоассоциацией олигопептидов с целью получения разнообразных микро- и наноструктур со специфическими свойствами. С другой — они существенно усложняют или делают невозможным предсказание типа структур, которые могут формироваться в изучаемых системах. По этой причине поиск взаимосвязи каждого из перечисленных факторов или группы факторов с результатом самоассоциации олигопептидов является критически важным направлением в технологии получения на их основе функциональных материалов с заданными структурой и свойствами.

3.7.3.1. Влияние типа и последовательности аминокислотных остатков в молекуле олигопептида

В зависимости от типа аминокислот, входящих в состав олигопептидов, в результате их самосборки возможно образование пористых кристаллов, содержащих гидрофильные или гидрофобные спиральные каналы, либо слоистых кристаллов с двух- или трехмерной сеткой водородных связей (рис. 142).[1119, 1122]

Влияние порядка следования аминокислотных остатков на результат самосборки хорошо видно на примере дипептидов Leu-Ile и Ile-Leu (см. рис. 142). Кристаллы Leu-Ile содержат гидрофобные колонны, внутреннее пространство которых недоступно для молекул растворителя, в то время

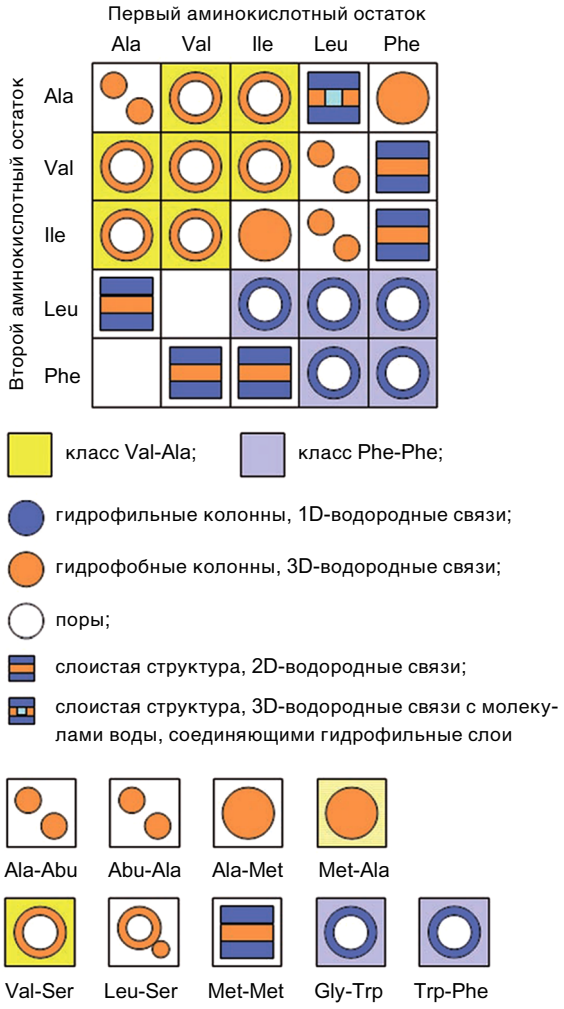


Рис. 142. Типы кристаллов на основе дипептидов.[1119] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

как Ile-Leu образует пористые кристаллы с гидрофильными каналами, диаметр которых позволяет им удерживать молекулы воды.[1119] Олигопептиды Ala-Val и Val-Ala кристаллизуются с образованием пористых кристаллов с близкими по размерам гидрофобными каналами,[1119] но в результате взаи-

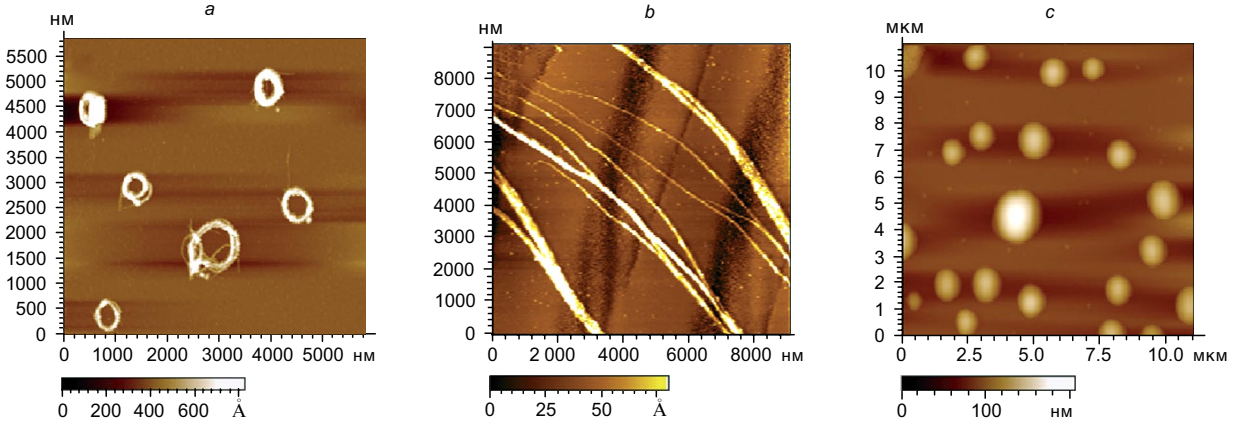


Рис. 143. АСМ-Изображения структур на основе пептидов Phe-Phe-Pro-Pro (*a*), Pro-Pro-Phe-Phe (*b*) и Pro-Phe-Phe-Pro (*c*).[1185] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

модействия пленок этих дипептидов с парáми органических соединений морфология пленки Val-Ala претерпевает значительные изменения, в отличие от Ala-Val.[1182]

Изменение порядка следования аминокислотных остатков в тетрапептидах также влияет на результаты их самосборки. В одинаковых условиях тетрапептид Phe-Phe-Pro-Pro образует нанокольца, Pro-Pro-Phe-Phe — фибриллы, а Pro-Phe-Phe-Pro — глобулы (рис. 143).[1185] Хиральность аминокислотных остатков, входящих в состав олигопептидов, является еще одним фактором, от которого сильно зависят их супрамолекулярное поведение и результаты самосборки даже при одинаковой последовательности аминокислотных остатков.[1186 – 1188]

В настоящее время не существует подходов, позволяющих установить влияние химической структуры олигопептида на тип образующихся на его основе наноструктур. Процессы самосборки изучают путем простого перебора различных аминокислотных комбинаций, сосредотачиваясь на тех системах и олигопептидах, для которых удалось получить какие-либо упорядоченные структуры. Облегчить процесс такого скрининга может оригинальный подход, предложенный в работе [1189]. Авторами была продемонстрирована возможность предсказания результатов действия паров органических соединений на морфологию кристаллов и аморфных пленок олигопептидов. Для этого использовали произведение $S \times MR_D$, где S — величина сорбционной емкости олигопептида по отношению к органическому «гостю» (число молей «гостя» на 1 моль «хозяина»), а MR_D — мольная рефракция «гостя», представляющая собой размерный параметр молекулы. Значение S определяется экспериментально методом микровзвешивания с помощью сенсоров типа кварцевых микровесов,[1190] резонаторы которых покрывали пленкой олигопептида. Органические «гости» с наибольшими значениями произведения $S \times MR_D$, по данным сенсорного анализа, способны инициировать процесс самосборки изучаемого олигопептида с образованием различных структур.[1183]

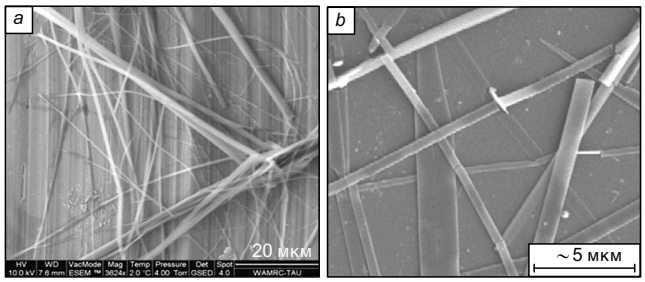


Рис. 144. СЭМ-Изображения нанотрубок на основе дифенилаланина (*a*) и пластинчатых структур на основе трифенилаланина (*b*).[1114] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

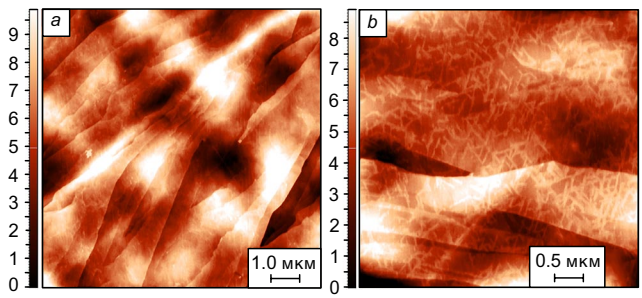


Рис. 145. АСМ-Изображения поверхности аморфной пленки дипептида Gly-Gly (*a*) и кристаллов трипептида Gly-Gly-Gly (*b*), образующихся на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (ВОПГ) из раствора в метаноле.[1169]

3.7.3.2. Влияние числа аминокислотных остатков в молекуле олигопептида

Изменяя число аминокислотных остатков в молекулах гомоолигопептидов, можно кардинально изменить результаты их самосборки в одних и тех же условиях.[1191] При переходе от дифенилаланина (Phe-Phe) к трифенилаланину (Phe-Phe-Phe) и далее к тетрафенилаланину (Phe-Phe-Phe-Phe) происходит изменение типа формирующихся структур: от хорошо упорядоченных нанотрубок к пластинчатым структурам, состоящим из β-слоев (рис. 144),[1114] и снова к нанотрубкам, но содержащим большее число дефектов по сравнению с нанотрубками на основе Phe-Phe.[1192]

Другой особенностью трипептидов является их склонность к кристаллизации [1169, 1189] в условиях, когда дипептиды образуют аморфные пленки [1178, 1182, 1183] (рис. 145).

3.7.3.3. Влияние температуры на самоорганизацию олигопептидов

Температура является существенным кинетическим фактором, определяющим направление самоорганизации олигопептидов [1193, 1194] и инициирующим трансформацию одних структур в другие.[1195, 1196] Характерным примером ее влияния является образование разных наноструктур модифицированного ферроценом дифенилаланина при разных температурах. Для этого дипептида упаковка плоского кристалла является термодинамически стабильной. Изменяя температуру, можно управлять процессом его самоорганизации в растворе (рис. 146).[1193] При температурах > 37°C реализуется путь *1*, в результате которого формируются спиралевидные наноструктуры (кинетический контроль). При $T < 30$°C вследствие медленной скорости самоорганизации образуются термодинамически стабильные плоские кристаллы (путь *2*, термодинамический контроль). В диапазоне $30 < T < 37$°C первоначально образовавшиеся метастабильные наноструктуры в виде спиралей в течение 1 – 3 сут переходят в термодинамически стабильные структуры, представляющие собой крупные кристаллы (путь *3*).

При нагревании наноструктур на основе олигопептидов выше определенной температуры возможна их реорганиза-

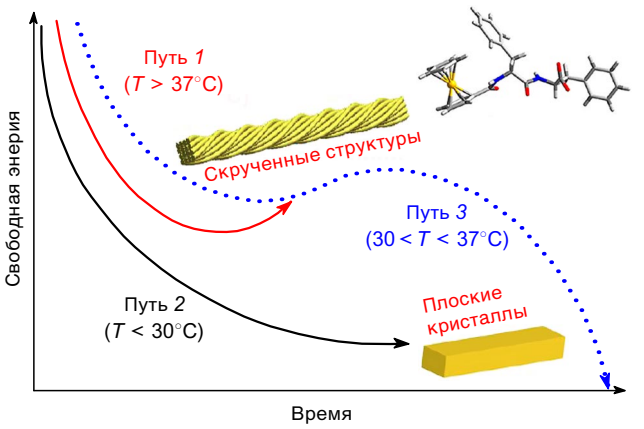


Рис. 146. Схема кинетически контролируемой самоорганизации дифенилаланина, модифицированного ферроценом. Рисунок адаптирован из работы [1193] и публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

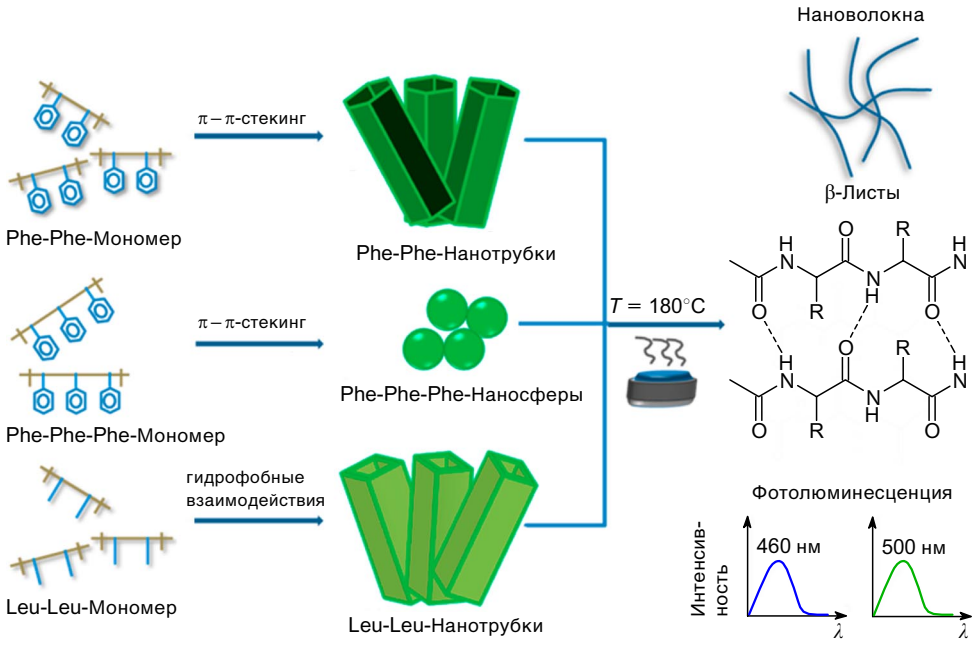


Рис. 147. Схема образования наноструктур из олигопептидов и их переходов при повышенных температурах.[1121] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

ция с образованием новых структур, обладающих иными свойствами. Например, нанотрубки из Leu-Leu и Phe-Phe, а также наносферы из Phe-Phe-Phe при температуре >180°C превращаются в волокна (рис. 147).[1121, 1195] В результате такой трансформации наноструктуры теряют пьезоэлектрические и нелинейные оптические свойства, но приобретают способность к видимой (зеленой и синей) фотолюминесценции. Причины наблюдаемой трансформации наноструктур при повышенных температурах рассмотрены ниже.

3.7.3.4. Термически инициируемые химические реакции олигопептидов в твердой фазе

Основная проблема, возникающая при термической обработке олигопептидов с целью получения наноструктур, заключается в неопределенности конечного состояния системы. В результате нагревания возможно протекание химических реакций в твердой фазе олигопептидов, аналогичных тем, которые хорошо известны для их растворов, — реакции циклизации с образованием производных 2,5-дикетопиперазинов.[1196, 1197] Химические превращения могут быть причиной образования разных наноструктур (нанопроводов и нанотрубок) на поверхности аморфной пленки дифенилаланина при ее нагревании до 150°C в атмосфере анилина или выдерживании в парáх воды при 25°C.[1198] Этой же причиной можно объяснить потерю пьезоэлектрических свойств нанотрубки на основе дифенилаланина при ее нагревании до 140 – 150°C и наблюдаемый переход гексагональной упаковки олигопептида в центросимметричную орторомбическую кристаллическую систему.[1199]

Вместе с тем термически инициируемые процессы циклизации олигопептидов в твердой фазе остаются малоизученными. Известно, что глицилглицин образует циклический продукт с выходом >60% при нагревании выше 219 – 230°C.[1169, 1200] Образование производных 2,5-дикетопиперазинов с количественным (близким к 100%-ному) выходом обнаружено для дифенилаланина и изолейцилаланина, для которых реакция начинается при 147 – 150°C (см.[1201, 1202]) и 206°C (см.[1203]) соответственно. Нагревание Leu-Leu при температуре >177°C приводит к образованию его циклического продукта, который в результате самоорганизации формирует пластинчатые структуры.[1204] Таким образом, для корректной интерпретации результатов термической обработки олигопептидов необходима информация о критических температурах, выше которых вместо самоорганизации исходных молекул происходит самоорганизация продуктов химических реакций. В то же время развитие методов получения производных 2,5-дикетопиперазинов с высокими выходами является практически важной задачей, поскольку эти соединения представляют большой интерес для биомедицины, пищевой промышленности и различных технологий.[1205, 1206]

Анализ зависимости температуры начала твердофазной циклизации от строения олигопептидов позволил установить, что в общем случае увеличение размера заместителей в аминокислотных остатках, входящих в состав дипептидов, приводит к снижению температуры реакции (рис. 148).[1203]

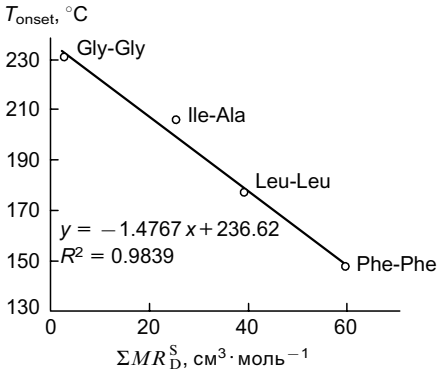


Рис. 148. Зависимость температуры начала реакции циклизации дипептидов (T_{onset}) от величины мольной рефракции заместителей в их молекулах (ΣMR^S_D).[1203] R^2 — коэффициент корреляции. Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

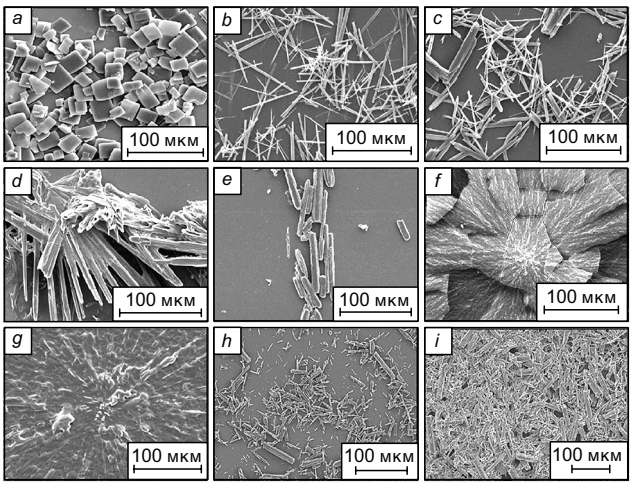


Рис. 149. СЭМ-Изображения структур Val-Ala, образующихся из различных растворителей: пиридина (*a*), пропан-2-ола (*b*), этанола (*c*), метанола (*d*), ацетона (*e*), толуола (*f*), *н*-гексана (*g*), ацетонитрила (*h*) и хлороформа (*i*).[1168] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

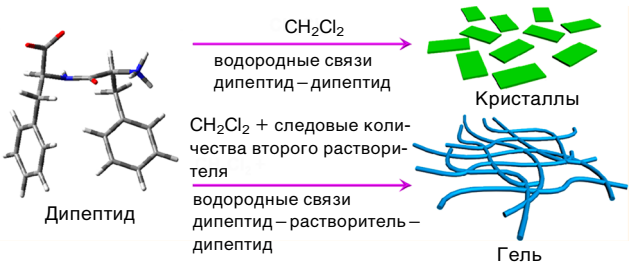


Рис. 150. Схема образования различных наноструктур из растворов дипептида в чистом дихлорметане и в содержащем следовые количества второго растворителя (этанола, ДМФА, ацетона).[1179] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

Обнаруженная корреляция может быть использована для оценки температурного диапазона, в котором молекулы линейных дипептидов образуют упорядоченные структуры без химического превращения.

3.7.3.5. Влияние растворителя на самосборку олигопептидов

Физико-химические свойства растворителей могут оказывать значительное влияние на процесс самосборки олигопептидов и тип образующихся структур,[1168, 1172, 1173, 1183, 1203] что позволяет при использовании только одного олигопептида получать разнообразные материалы. Например, в результате самосборки олигопептида Val-Ala из раствора в метаноле формируются трубчатые структуры, из ацетонитрила, изопропилового спирта и хлороформа — неупорядоченные волокнистые, из пиридина — плотноупакованные прямоугольные кристаллы, а из толуола и *н*-гексана — слоистые структуры (рис. 149).[1168]

Одним из основных свойств растворителей, обеспечивающих зависимость от них процессов самосборки олигопептидов, является способность к образованию водородных связей.[1124, 1168, 1178, 1183] Вследствие этого присутствие даже небольших (следовых) количеств протонодонорных или протоноакцепторных растворителей в апротонных средах способно кардинальным образом изменить результат самосборки олигопептида. Так, добавление воды к раствору Phe-Phe в этаноле приводит к самосборке олигопептида в нанотрубки вместо наностержней.[1147] Из раствора Phe-Phe в дихлорметане образуются плоские кристаллы, а при добавлении небольших количеств второго растворителя, такого как этанол, *N*,*N*-диметилформамид или ацетон, происходит формирование волокнистых структур, в организации которых ключевую роль играют водородные связи олигопептида со вторым растворителем (рис. 150).[1179]

Следовых количеств воды, содержащихся в бензоле, оказывается достаточно для получения супрамолекулярного органогеля с участием цикло(лейцил-лейцила).[1124] Изучение механизма влияния воды на процессы самосборки позволило предположить, что вода инициирует процессы агрегации и зародышеобразования с участием молекул олигопептидов,[1207] а также стабилизирует промежуточные структуры, обеспечивая возможность их развития до конечных стабильных продуктов.[1208, 1209]

Разнообразные наноструктуры могут быть получены при взаимодействии аморфных пленок олигопептидов, нанесенных на твердые подложки, с пара́ми различных растворителей при комнатной температуре.[1182, 1183, 1210] Насыщение аморфной пленки Leu-Leu, полученной из раствора в метаноле на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (рис. 151,*a*), пара́ми хлороформа приводит к образованию на ее поверхности спиралевидных кристаллов (см. рис. 151,*b*). В тех же условиях пары́ дихлорметана инициируют самосборку олигопептида в фибриллярные структуры (см. рис. 151,*c*).[1183] Наблюдаемая зависимость морфологии наноструктур олигопептидов от молекулярной структуры используемых таким образом растворителей является примером молекулярного распознавания.[1211]

Для предсказания возможности получения нано- и микроструктур на поверхности аморфных пленок олигопептидов при воздействии тех или иных паров органических соединений иногда применяют параметры Хансена.[1178]

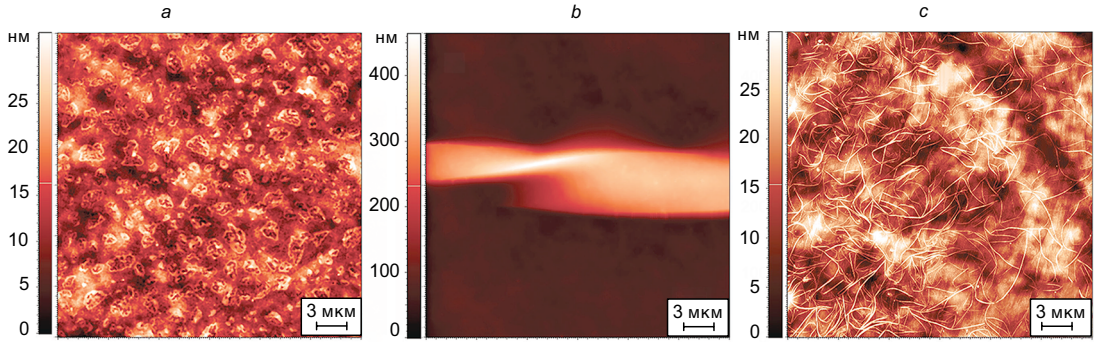


Рис. 151. АСМ-Изображения поверхности аморфной пленки Leu-Leu, полученной на ВОПГ из раствора в метаноле, (*a*) и после насыщения пленки пара́ми хлороформа (*b*) или дихлорметана (*c*).[1183]

3.7.3.6. Влияние влажности воздуха на самосборку олигопептидов

Критическое влияние на самосборку олигопептидов оказывает не только вода, содержащаяся в растворителях, но и вода, которая присутствует в воздухе. Пары́ воды с термодинамической активностью‡ < 0.5 (влажность воздуха < 50%) не влияют на морфологию аморфной пленки дифенилаланина (рис. 152). В интервале термодинамической активности 0.5 – 0.9 вода инициирует самосборку олигопептида в небольшие сферические агрегаты, а при активности воды > 0.9 дифенилаланин формирует наностержни (см. рис. 152).[1125]

От влажности воздуха зависит и процесс самосборки олигопептидов из раствора на поверхности твердой подложки. Нанесение раствора Val-Val в метаноле на поверхность ВОПГ с последующим испарением растворителя при влажности воздуха 50% приводит к формированию пленки, неравномерно покрытой микрокристаллами пирамидальной формы (рис. 153,*a*).[1184] Увеличение влажности воздуха до 60% способствует образованию двух групп объектов пирамидальной формы, отличающихся по размерам. Высота первой группы составляет 24 – 50 нм (см. рис. 153,*b*), а второй — 50 – 95 нм. Дальнейшее увеличение влажности воздуха (до 80%) приводит к изменению результатов самосборки Val-Val: на поверхности пленки появляются сложные объекты в виде усеченных конусов (см. рис. 153,*c*).

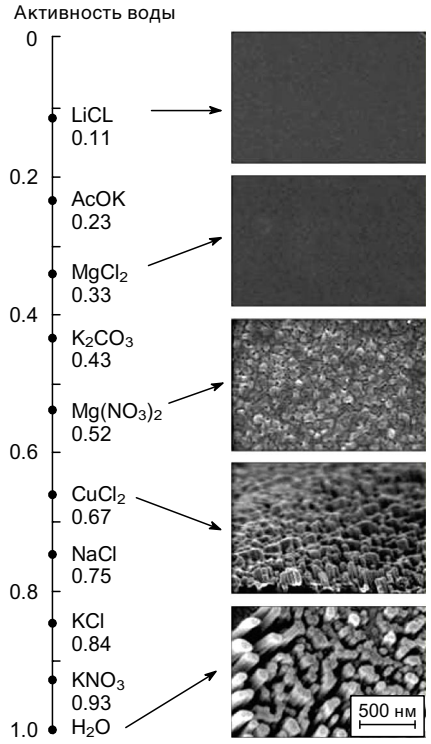


Рис. 152. Влияние активности воды на морфологию наноструктур, формирующихся на поверхности аморфной пленки дифенилаланина (Phe-Phe).[1125] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

3.7.3.7. Влияние подложки на самосборку олигопептидов

При получении наноструктур на основе олигопептидов в результате их самосборки из растворов или из аморфных пленок на твердых поверхностях необходимо учитывать свойства используемых подложек, поскольку они способны оказать значительное влияние на конфигурацию первого адсорбированного слоя и в итоге на тип образующихся микро- и наноструктур.[1212, 1213]

Отсутствие сильных взаимодействий между поверхностью ВОПГ и Gly-Gly способствует образованию аморф-

‡ Это безразмерная величина рассчитывается как отношение давления пара воды над раствором соли к давлению пара воды над чистой жидкостью.

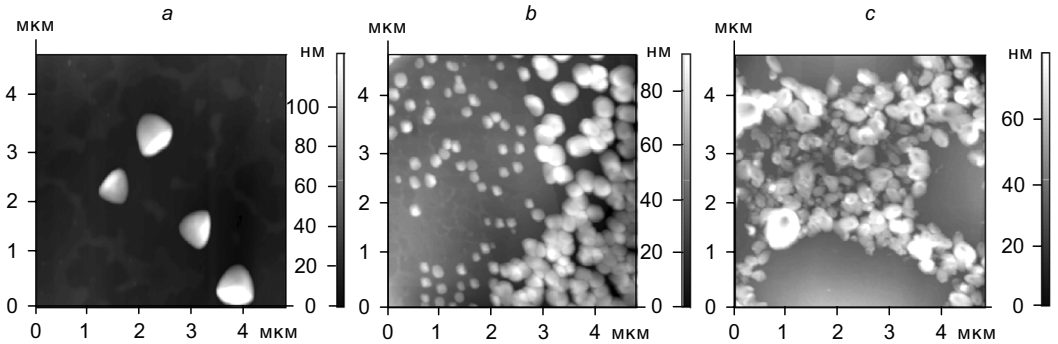


Рис. 153. АСМ-Изображения поверхности пленки дипептида Val-Val, нанесенной на ВОПГ при влажности воздуха 50 (*a*), 60 (*b*) и 80% (*c*).[1184] Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer Nature.

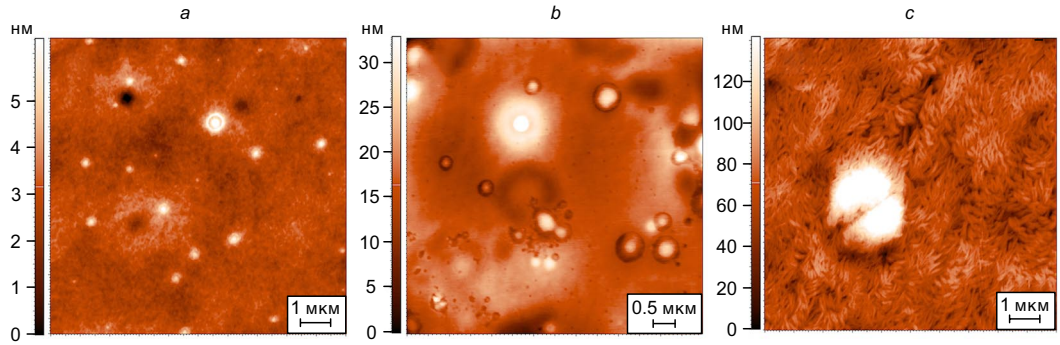


Рис. 154. АСМ-Изображения пленок Gly-Gly, нанесенных из раствора вода + метанол на поверхность ВОПГ (*a*), слюды (*b*) и кремниевой пластинки (*c*).[1178] Рисунок публикуется с разрешения издательства Taylor and Francis.

ной пленки дипептида при высыхании его раствора (рис. 154,*a*).[1178] Аморфная пленка Gly-Gly образуется и на поверхности слюды (см. рис. 154,*b*). Однако в этом случае причинами аморфизации являются хорошая смачиваемость подложки, приводящая к образованию практически двумерной капли раствора олигопептида, а также наличие на поверхности слюды отрицательного заряда, который препятствует диффузии молекул олигопептида, необходимой для роста кристаллов. На поверхности кремниевой пластинки дипептид Gly-Gly из водно-метанольного раствора образует вытянутые объекты с зауженными концами (см. рис. 154,*c*) благодаря ограниченной смачиваемости подложки и присутствию на ее поверхности карбонильных и гидроксильных групп, ориентирующих молекулы олигопептида в первом адсорбционном слое.

3.7.3.8. Влияние концентрации олигопептида в растворе на самосборку

Изменение концентрации (C) катионного олигопептида H-Phe-Phe-$NH_2 \cdot HCl$ в растворе позволяет инициировать его самосборку в везикулярные структуры (при разбавлении) или в нанотрубки (при концентрировании) (рис. 155).[1214] Исследование, проведенное методом молекулярной динамики,[1215] позволило сделать вывод о том, что при малых концентрациях олигопептида предпочтительной является агрегация его молекул с образованием небольших везикул. В то же время при больших концентрациях в результате самосборки сначала формируются бислои, которые затем сворачиваются в нанотрубки. Интересно отметить, что, согласно проведенным расчетам, образование различных наноструктур является результатом тонкого баланса между взаимодействиями олигопептид – олигопептид и олигопептид – вода. Такой вывод в очередной раз свидетельствует о необходимости учета содержания воды (даже в следовых количествах) в используемых для получения наноструктур органических растворителях. Следует также учитывать тот факт, что в результате самосборки концентрация олигопептида в растворе будет уменьшаться. В результате при кристаллизации из растворов должны возникать структуры, стабильные в условиях низких концентраций.

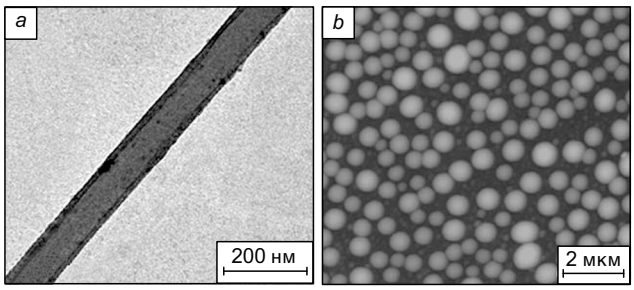


Рис. 155. ПЭМ-Изображение нанотрубки (C = 10 мг · мл$^{-1}$) (*a*) и АСМ-изображение везикул (C = 1 мг · мл$^{-1}$) катионного дипептида H-Phe-Phe-$NH_2 \cdot HCl$ (*b*).[1214] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

3.7.3.9. Влияние pH среды на самоорганизацию

Цвиттер-ионная форма незамещенных олигопептидов и карбоксильная группа в олигопептидах, содержащих защитную группу, обеспечивают возможность управления их самоорганизацией и свойствами материалов путем изменения pH среды.[1216, 1217] Таким способом, например, были получены различные наноструктуры на основе замещенного олигопептида Fmoc-Phe-Phe (Fmoc — 9-флуоренилметилоксикарбонил). При pH 9.5 – 10.2 формируются нанофибриллы, которые при уменьшении значения pH до 5.2 – 6.2 пересобираются в наноленты с последующей агрегацией и выпадением в осадок (рис. 156).[1216]

Механизм такой трансформации связан с изменением вторичной структуры, формируемой олигопептидом при различных значениях pH. В водном растворе молекулы Fmoc-Phe-Phe электронейтральны и в процессе самосборки образуют β-слои, которые собираются в плоские фибриллы. Увеличение pH среды приводит к депротонированию олигопептида с образованием отрицательно заряженных частиц, для которых предпочтительной оказывается самоорганизация в спиральные фибриллы, состоящие из α-спиралей.[1218]

Подводя итоги, отметим, что в последнее десятилетие биосовместимые микро- и наноструктуры на основе олигопептидов стали объектами интенсивных исследований в связи с возможностью их практического применения в качестве функциональных материалов в различных технологиях и медицине. Разработаны способы получения разнообразных по форме нанообъектов, и установлены основные условия их формирования. Вместе с тем факторы, влияющие на самосборку и самоорганизацию олигопептидов, не ограничиваются только перечисленными в настоящем разделе. Их разнообразие, а также возможные твердофазные химические реакции обеспечивают практически безграничные возможности для получения на основе олигопептидов материалов с различными строением и свойствами. Сложный механизм зависимости процессов самосборки и самоорганизации олигопептидов от внешних факторов делает актуальным выявление корреляций «молекулярная структура – условия самоассоциации – вид наноструктуры» с целью создания новых функциональных бионаноматериалов.

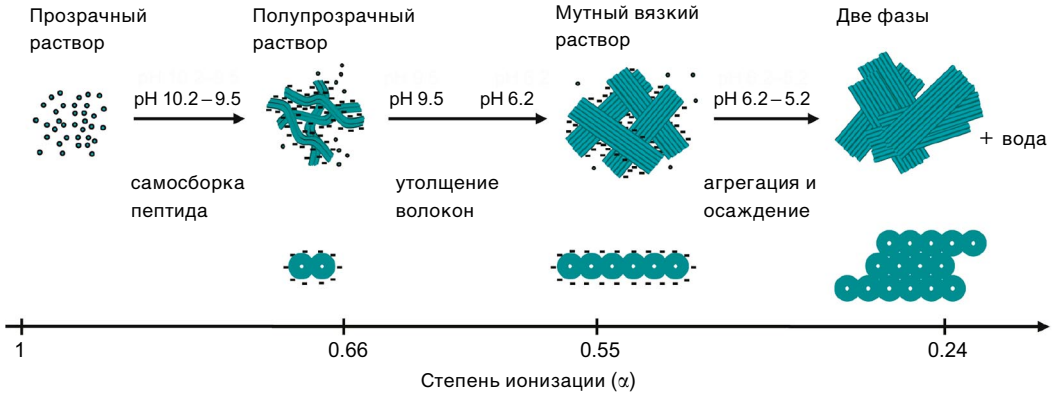
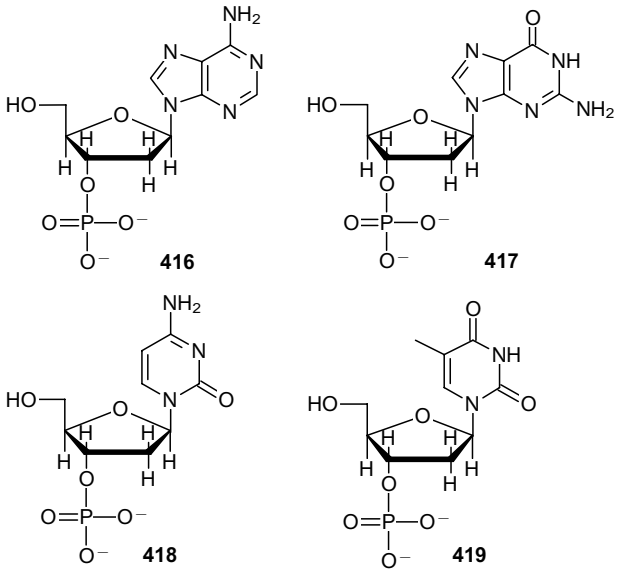


Рис. 156. Влияние pH среды на самоорганизацию замещенного олигопептида Fmoc-Phe-Phe.[1216] Рисунок публикуется с разрешения издательства American Chemical Society.

Структуры 416 – 419



4. Биомиметика

4.1. Комплексы красителей с ДНК: принципы взаимодействия, применение в биологии и медицине

Дезоксирибонуклеиновая кислота — макромолекула, которая способна сохранять, передавать из поколения в поколение и исполнять генетическую программу развития и функционирования живых организмов.[1219, 1220] Она представляет собой полимер, мономерными единицами которого являются нуклеотиды.[1221] Нуклеотид состоит из трех основных компонентов — углеводного фрагмента (дезоксирибозы), гетероциклических остатков (аденозина, гуанозина, тимина и цитозина) и фосфата. Ниже представлены структуры 2′-дезоксиаденозин-, 2′-дезоксигуанозин-, 2′-дезоксицитидин- и 2′-дезокситимидин-5′-монофосфатов (**416** – **419** соответственно).

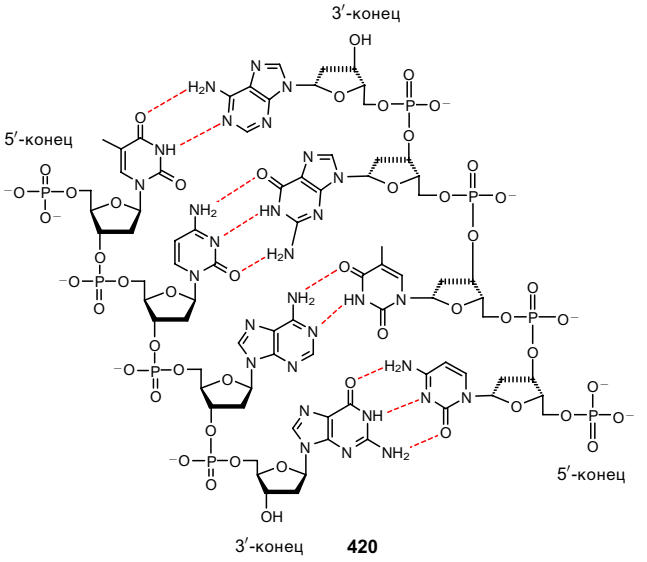


Рис. 157. Фрагмент молекулы ДНК. Красными штриховыми линиями показаны водородные связи.

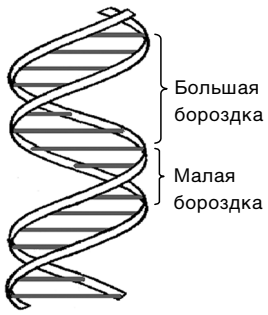


Рис. 158. Малая и большая бороздки в B-форме ДНК.

Молекула ДНК состоит из двух антипараллельных цепочек нуклеотидов. Антипараллельность заключается в противоположной направленности двух нитей двойной спирали ДНК; одна нить имеет направление от 5′ к 3′, другая — от 3′ к 5′ (цифры 5′ и 3′ обозначают номер атома углерода в скелете остатка сахара, которым начинается или заканчивается цепочка (рис. 157)). Между азотистыми основаниями двух цепочек формируются водородные связи, которые стабилизируют структуру наряду с взаимодействиями, возникающими между параллельными плоскостями оснований. Кроме того, цепи нуклеотидов в пространстве закручиваются вокруг друг друга и общей оси, образуя двойную спираль.

Молекулы ДНК проявляют полиморфизм и существуют в нескольких конформациях.[1222] Основные конформации — A-ДНК, B-ДНК и Z-ДНК — различаются степенью закручивания, ориентацией плоскостей оснований относительно оси спирали и биологическими функциями. Преимущественной является B-форма, которая включает малую и большую бороздки, различающиеся шириной и глубиной[1223] (рис. 158).

Молекула ДНК способна связываться с различными по своей структуре молекулами, такими как ионы металлов, лекарственные препараты, красители. Образование комплексов с низкомолекулярными лигандами может привести к изменению структуры ДНК, нарушению процесса передачи генетической информации (репликации, транскрипции и трансляции), вызывать одно- и двунитевые разрывы в ДНК, а также блокировать синтез белка и вызывать генетические аномалии. Связывание лигандов с ДНК патогенных микроорганизмов приводит к ингибированию их размножения, а в случае онкологических заболеваний может подавлять нерегулируемое деление раковых клеток.[1223] Взаимодействие красителей с молекулами ДНК обеспечивает флуоресцентную маркировку биополимера. Разработка высокоспецифичных флуоресцентных маркеров дала толчок к развитию нового направления биомедицинской визуализации — флуоресцентного молекулярного имиджинга, масштаб исследования которого варьируется от субклеточного уровня до уровня целого организма.[1224]

Существуют три вида взаимодействий между низкомолекулярными молекулами и двухцепочечной ДНК (рис. 159).[1225, 1226] Среди этих взаимодействий важную роль играют водородные связи, электростатические, гидрофобные, π – π-стекинг-взаимодействия, ван-дер-ваальсовы силы.

1. Механизм внешнего связывания основан на электростатических взаимодействиях между положительно заряженными атомами в связывающейся молекуле и отрицательно заряженными фосфатными группами в ДНК, которые являются связующим звеном между нуклеозидами.

2. Интеркаляция — второй способ связывания между лигандами и ДНК. Основные взаимодействия сводятся к

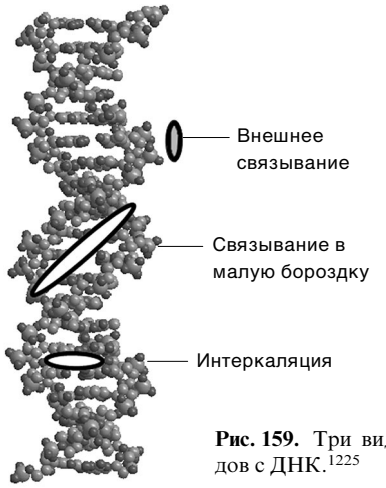


Рис. 159. Три вида связывания лигандов с ДНК.[1225]

встраиванию молекулы-интеркалятора между па́рами оснований ДНК. Молекула-интеркалятор должна быть плоской, достаточно гидрофобной и способной к π – π-стекинг-взаимодействиям с нуклеиновыми основаниями.

3. Залегание лиганда в бороздку ДНК — третий тип связывания молекул с ДНК. Укладывание в малую или большую бороздку ДНК различается стерическими эффектами и энергией водородной связи. В малую бороздку укладываются, как правило, более протяженные молекулы, поскольку она более длинная и глубокая. В связи с этим малая бороздка является более привлекательной мишенью для комплексообразования с ДНК низкомолекулярных веществ. В большую бороздку обычно встраиваются белки или другие биомолекулы.[1220, 1225, 1226]

Соединения, которые являются интеркаляторами или связываются с малой бороздкой ДНК, как правило, потенциально пригодны для создания на их основе лекарственных препаратов. Однако внешние электростатические взаимодействия лиганд – ДНК тоже играют важную роль, поскольку ассоциация положительно заряженных противоионов с полианионом ДНК оказывает сильное влияние на конформацию и стабильность молекулы нуклеиновой кислоты, а также на ее способность связываться с РНК или другими биомолекулами.[1226, 1227]

Большинство интеркалирующих агентов используют в качестве антибактериальных, противопаразитарных и противоопухолевых средств, поскольку при их интеркаляции ингибируются репликация ДНК и процесс транскрипции, тем самым подавляется деление и рост клеток.[1228 – 1230]

Молекулы, связывающиеся с малой бороздкой ДНК, часто проявляют высокий потенциал в качестве терапевтических агентов.[1231] Сиквенс-специфичные лиганды можно применять в хромосомном анализе. Кроме того, такие соединения демонстрируют различную биологическую активность: противоопухолевую, антипротозойную, противовирусную и антибактериальную. Бóльшая часть исследований соединений, залегающих в малой бороздке ДНК, посвящена разработке противораковых препаратов.

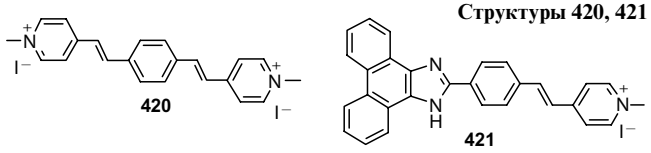
К настоящему времени выявлено большое число органических молекул, продемонстрировавших аффинность к ДНК.[1232 – 1234] В данном разделе рассмотрены комплексы ДНК со стириловыми красителями, которые часто применяют для определения нуклеиновых кислот. Производные стирола обладают высокой аффинностью к ДНК и демонстрируют сильное разгорание флуоресценции при образовании комплексов с нуклеиновыми кислотами. Многократное увеличение квантового выхода флуоресценции при иммобилизации стириловых красителей в молекуле биополимера связано с подавлением безызлучательной релаксации в результате блокирования внутримолекулярного вращения фрагментов хромофора. В результате излучательная релаксация (флуоресценция), являющаяся аналитическим сигналом, становится основным каналом релаксации молекул в возбужденном состоянии. Кроме того, производные стирола способны проникать в клетку, что используют для визуализации внутриклеточной ДНК.[1235]

Однако визуализация ДНК — не единственная область применения стириловых красителей в биологии. Так, бисстириловые производные были использованы для определения амилоидов и ингибирования формирования амилоидных агрегатов и фибрилл. Амилоиды β (Aβ) и их фибриллярные отложения в тканях образуются в результате неправильной упаковки белка и являются признаком таких серьезных заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, сахарный диабет второго типа и др.

Способностью связываться с ДНК обладают моно-, бис- и трисстириловые красители, причем лучшими лигандами являются бисстириловые производные. По этой причине большое число исследований посвящено синтезу и исследованию комплексообразования бисстириловых производных с ДНК, в то время как сведения о взаимодействии моностириловых и трисстириловых производных с ДНК ограниченны.

В качестве примера производного стирола, демонстрирующего внешнюю ассоциацию красителя с ДНК, можно привести краситель **420**.[1236] Для сравнительного анализа процесса ассоциации с ДНК использовали также соединение **421**. Эти соединения имеют низкую интенсивность флуоресценции в водном растворе, но при добавлении к нему двухцепочечной ДНК наблюдается заметное разгорание флуоресценции, подтверждающее ассоциацию красителей с ДНК. Рассчитанные константы устойчивости (K_b) образующихся комплексов с ДНК равны $3.06 \cdot 10^5$ и $1.08 \cdot 10^6$ л · моль$^{-1}$ для соединений **421** и **420** соответственно.

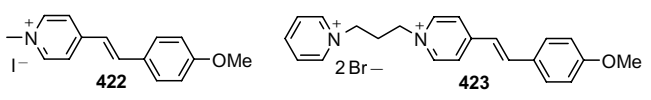
Структуры 420, 421



Однако при добавлении в раствор комплекса ДНК – **420** солей (NaCl или KCl) флуоресценция гаснет, что связано с разрушением этого комплекса. Действительно, неорганические катионы координируются по внешним фосфатным группам ДНК, вытесняя молекулы красителя. Такой эффект не наблюдается для соединения **421**, для которого авторы предположили, что связывание с ДНК протекает через механизм интеркаляции. Проведенные с участием красителей **420** и **421** исследования клеток HeLa (линия ММТ) показали, что полученные соединения имеют низкую токсичность и могут применяться для двухфотонного детектирования ДНК в живых клетках.

В работе[1237] изучено влияние заместителя при атоме азота в 4-стирилпиридиновом красителе на модель взаимо-

Структуры 422, 423



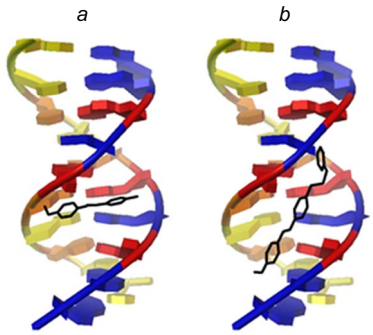


Рис. 160. Изображение комплексов ДНК с красителями **422** (*a*) и **423** (*b*).[1237] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

Таблица 8. Характеристики свободных красителей **422, 423** и связанных с ДНК или полинуклеотидами.[1237]

Лиганд	λ_{abs}, нм		λ_{fl}, нм		I_{max}/I_0	$\varphi^{free}_{ligand}/\varphi^{bound}_{ligand}$	K_b, л·моль$^{-1}$	n
	см.[a]	см.[b]	см.[a]	см.[b]				
				ctDNA				
422	373	395	501	501	2.1	1.20/2.33	$2.4\cdot10^3$ (см.[c])	3.74
423	382	404	511	506	2.3	3.36/6.49	$2.5\cdot10^4$ (см.[c])	7.46
				Poly(dG-dC)$_2$				
423	382	396	515	512	0.47	3.36/1.0	$1.3\cdot10^4$ (см.[d])	–
				Poly(dA-dT)$_2$				
423	382	393	515	514	4.9	3.36/14.4	$1.3\cdot10^4$ (см.[d])	–

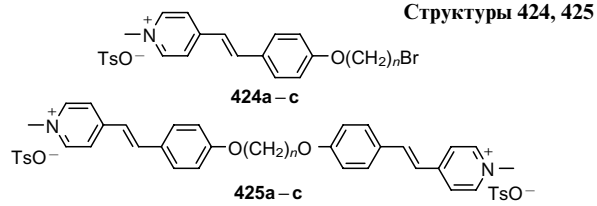
Примечание. λ_{abs} и λ_{fl} — длина волны максимумов поглощения и излучения соответственно; I_{max}/I_0 и $\varphi^{free}_{ligand}/\varphi^{bound}_{ligand}$ — относительные изменения интенсивности флуоресценции и квантовых выходов флуоресценции при связывании красителя с ДНК; n — число пар гетероциклических оснований, включенных в комплексы с красителями в водном буфере: ctDNA — ДНК тимуса теленка, poly(dG-dC)$_2$ и poly(dA-dT)$_2$ — полинуклеотиды. [a] Для свободного лиганда; [b] для связанного лиганда; [c] рассчитано с использованием метода Макги и фон Хиппеля; [d] рассчитано с использованием программы SpecFit/32.

действия с ДНК тимуса теленка (рис. 160, табл. 8). Дл этого были взяты два соединения — красители **422** и **423**.

Приведенные в табл. 8 данные показывают, что взаимодействие красителей **422** и **423** с ДНК приводит к изменению оптических характеристик соединений, что было использовано для расчета констант устойчивости комплексов с ДНК и оценки сайта связывания.

Краситель **422** с *N*-метильным заместителем демонстрирует меньшую константу связывания и небольшую площадь взаимодействия с ДНК (n = 3.74), что указывает на интеркаляцию соединения между пáрами оснований ДНК. *N*-(3-Пиридиниопропильный) заместитель обеспечивает более прочное взаимодействие с ДНК и демонстрирует больший сайт связывания. С учетом дополнительных данных по изучению взаимодействия методом кругового дихроизма авторы пришли к выводу о том, что краситель **423** способен располагаться в малой бороздке ДНК. Как правило, соединения, укладывающиеся в бороздку, демонстрируют специфичность связывания с А – Т-пáрами ДНК. Для соединения **423** этот факт также был установлен при сравнении взаимодействия с полимерными цепочками полинуклеотидов — poly(dG-dC)$_2$ и poly(dA-dT)$_2$.

Структуры 424, 425



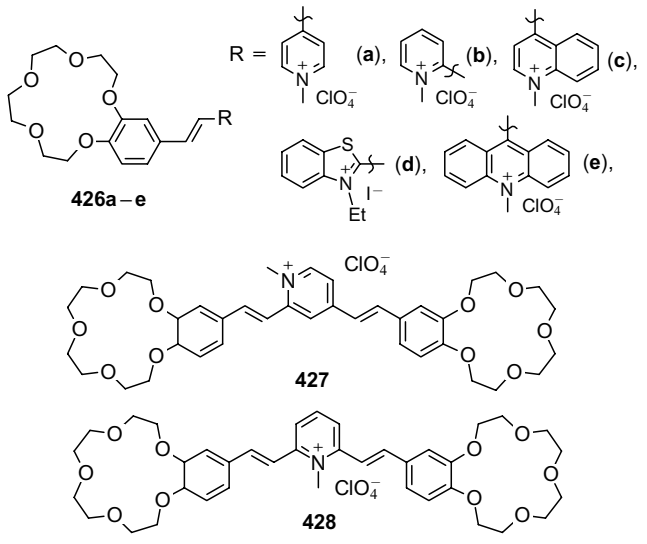
n = 3 (**a**), 6 (**b**), 10 (**c**); Ts — *n*-толуолсульфонил (тозил)

Дальнейшие исследования 4-стирилпиридиновых красителей в качестве лигандов ДНК были связаны с модификацией алкильного заместителя в фенильном ядре красителя (**424a** – **c**), а также с синтезом и исследованием бисстириловых красителей **425a** – **c**, содержащих два фрагмента 4-стирилпиридина.[1238]

Оказалось, что варьирование длины алкильного заместителя в фенильном ядре моностирилового красителя оказывает решающее влияние на модель взаимодействия с ДНК тимуса теленка. Так, соединение **424a** (n = 3) интеркалирует с ДНК, соединение **424b** (n = 6) укладывается в малую бороздку ДНК, а соединение **424c** (n = 9) — в большую. В случае бисстириловых красителей **425** при взаимодействии с ДНК интеркаляция не обнаружена, соединения **425a**,**b** внедряются в малую бороздку ДНК, а соединение **425c** — в большую. Следует отметить, что установленный в этом исследовании факт расположения относительно простых по структуре соединений в большой бороздке ДНК является достаточно уникальным, поскольку ранее считалось, что в ней могут располагаться только большие биомолекулы.

Наряду с заместителями важную роль в процессе ассоциации моностирилового красителя с ДНК играет природа гетероциклического фрагмента. Так, авторы работы[1239] варьировали природу и структуру гетероцикла в моностириловом фрагменте, а также сравнивали данные бисстириловых аналогов. Показано, что с увеличением гетероциклического фрагмента от пиридина до акридина повышается прочность образующегося ассоциата с ДНК. Более того, в случае соединений **426a** – **c** моделью взаимодействия с ДНК является интеркаляция, в то время как для акридинового производного **426d** имеет место смешанная модель: наряду с

Структуры 426 – 428



Структуры 429, 430

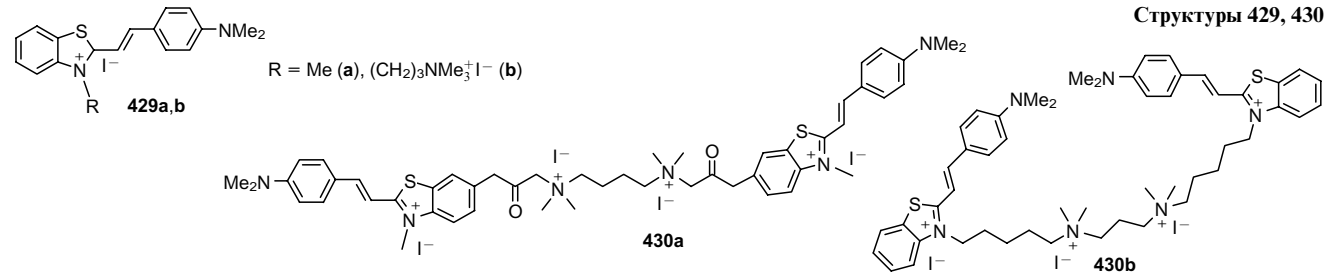


Таблица 9. Константы устойчивости комплексов краситель – ДНК и число пар гетероциклических оснований, включенных в комплексы с красителями **429**, **430** в водном буфере.[1243]

Краситель	$K_b \cdot 10^{-4}$, л · моль$^{-1}$	n
429a	1.8 ± 0.3	3.4 ± 0.8
429b	6.2 ± 0.9	2.3 ± 0.5
430a	10.0 ± 1.4	4.9 ± 2.2
430b	2.7 ± 0.8	14.5 ± 3.2

интеркаляцией наблюдается и укладывание молекул соединения в малую бороздку. Сравнение связывания соединений **426a**,**b**, а также димеров **427** и **428** показало, что *пара*-расположение стирильного фрагмента относительно атома азота пиридинового ядра дает более подходящую для связывания с ДНК структуру, обеспечивая бóльшие константы комплексообразования.

Следует отметить, что наличие краун-эфирного фрагмента не оказывает специфического влияния на процесс координации с ДНК. Так, авторы работы [1239] проанализировали комплексообразование с ДНК в присутствии и в отсутствие солей металлов, способных располагаться в полости 15-краун-5-эфира, и различий не обнаружили. Этот факт также был отмечен при анализе комплексообразования с ДНК бисстириловых красителей, связанных между собой через 18-краун-6-эфирный фрагмент.[1240]

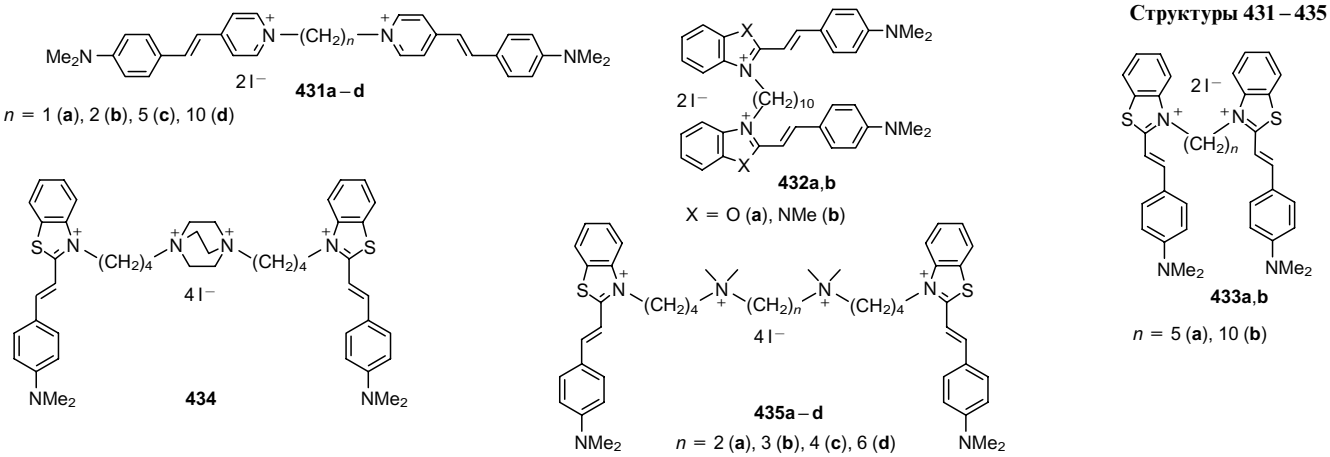
Взаимодействию стириловых производных с различными гетероциклическими остатками с ДНК посвящены статьи [1241, 1242]. Проведенные исследования подтвердили тот факт, что катионные стириловые красители являются подходящими лигандами для ДНК, константы их связывания находятся в диапазоне $10^5 - 10^6$ л · моль$^{-1}$.

В работе [1243] изучено взаимодействие с двухцепочечной ДНК серии моно- и бисстириловых красителей **429a**,**b** и **430a**,**b**. Полученные результаты позволили сделать ряд важных выводов. Так, моностириловые соединения интеркалируют между парами оснований ДНК, бисстириловые красители располагаются в малой бороздке. Последнее было подтверждено тем, что бисстириловые красители демонстрируют большой сайт связывания (n = 14.5, табл. 9) и предпочтительную координацию с A-T-парами. Введение в структуру *N*-алкиламмониевого заместителя (соединение **429b**) приводит к увеличению константы связывания в ~3 раза по сравнению с аналогичным параметром красителя **429a** (см. табл. 9). Для бисстирилового красителя **430a** с положительно заряженным линкером константа связывания с ДНК возрастает в 5 раз по сравнению с исходным мономером **429a**. Однако константа связывания с ДНК другого бисстирилового красителя (**430b**) близка к значению этого же параметра соединения **429a** (см. табл. 9). Таким образом, положение связывающего линкера и его структура существенно влияют на сродство к ДНК.

Как отмечалось выше, наиболее интенсивные работы проводятся в области синтеза лигандов для ДНК на основе бисстириловых красителей. Ниже рассмотрены некоторые из таких лигандов.[1244 – 1247] В целом исследованные красители **431** – **435** дают существенный флуоресцентный отклик при связывании с нуклеиновыми кислотами: интенсивность флуоресценции данных красителей в присутствии ДНК возрастает в 2.9 – 134 раза, в присутствии РНК — в 4 – 25 раз, а в присутствии БСА — в 1.2 – 55 раз. Благодаря этому соединения **431** – **435** являются перспективными флуоресцентными маркерами для биологического анализа.

Интенсивные исследования бисстириловых красителей в качестве лигандов для ДНК позволили установить не только фундаментальные закономерности механизма комплексообразования, но и найти практическое применение таким знаниям. Так, в последнее время возрос интерес исследователей к методу двухфотонной флуоресцентной микроскопии (ДФМ). Преимуществом данного метода по сравнению с конфокальной микроскопией является высокая локализация возбуждения и значительная глубина визуализации (до 1 мм), что позволяет изучать различные процессы в тканях и орга-

Структуры 431 – 435



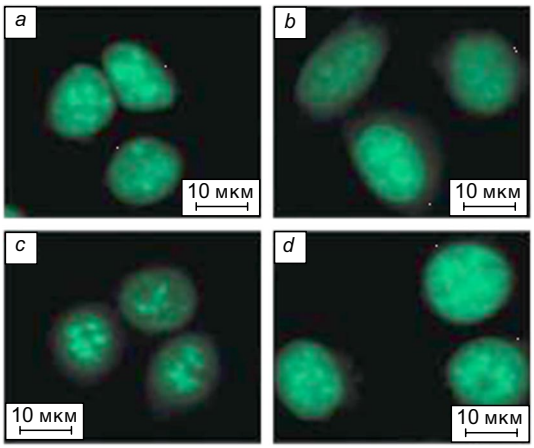


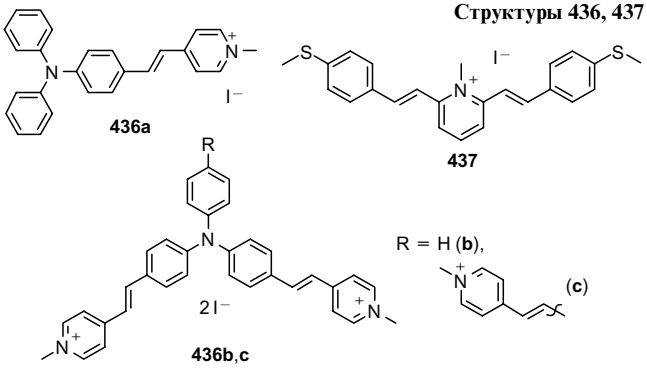
Рис. 161. Визуализация живых (*a*, *b*) и фиксированных клеток (*c*, *d*) линий A549 и HeLa соответственно с помощью красителя **437** в условиях проточной цитометрии.[1249] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

нах. Кроме того, использование для возбуждения фотонов с более низкой энергией позволяет защитить образцы от фоторазрушения. Совокупность нелинейных оптических свойств стирилового хромофора и его аффинности к ДНК позволяет создавать лиганды с необходимыми свойствами для применения в двухфотонной флуоресцентной микроскопии биологических объектов. На основе фрагмента трифениламина были получены моно-, бис- и трис[стирил(пиридинио)]производные **436a**–**c**, обладающие большим сечением захвата фотонов, среди которых соединения **436b**,**c** проявили высокую аффинность к дуплексам ДНК.[1248] Одно- и двухфотонная конфокальная визуализация клеток с помощью данных соединений показала, что красители **436b**,**c** высвечивают ядерную ДНК с высоким контрастом (λ_{fl} = 660 – 680 нм).

Для успешного применения стириловых соединений в качестве маркеров для визуализации биологических тканей требуется решение проблемы селективности связывания с тем или иным компонентом клетки. Тестирование библиотек стириловых производных позволило Feng с соавт.[1249] найти бисстириловый краситель **437**, который способен селективно связывать двухцепочечную ДНК (дц-ДНК) в образцах клеточных культур.

Данное соединение флуоресцирует в зеленой области спектра (λ_{fl} = 540 нм) и позволяет визуализировать ядра клеток линий A549 и HeLa как *in vitro*, так и *in vivo* (рис. 161). Согласно проведенным исследованиям, связывающая способность красителя **437** по отношению к дц-ДНК оказалась в 10 раз больше, чем по отношению к РНК, что намного превышает соответствующий показатель для коммерчески доступного красителя SYTO и сравнима с показателями для красителей Hoechst и DAPI, использующихся в биохимическом анализе.[1250 – 1252] Помимо визуализации, краситель **437** был успешно применен для количественного определения содержания клеточной ДНК методом проточной цитометрии.

Структуры 436, 437



С учетом структуры известных ингибиторов формирования Aβ-фибрилл был получен ряд производных бис(стирил)пиридина и бис(стирил)бензола, обладающих Aβ-ингибирующей активностью.[1253] Преимуществом большинства полученных соединений перед известными аналогами является их более высокая ингибирующая способность в сочетании с низкой собственной цитотоксичностью.

Еще одной областью применения стириловых красителей в биологии является определение с их помощью гистохимической локализации активности ферментов-пероксидаз методом флуоресцентной микроскопии. В данном случае механизм действия стириловой метки заключается в ковалентном связывании флуоресцентного маркера с ферментом. Группой Krieg [1254] был получен ряд бисстириловых красителей на основе пиридина, хинолина, бензотиазола и индола, которые могут выступать в качестве флуоресцентных меток для визуализации тучных клеток, нуклеиновых кислот, кератина и хрящевых тканей. Эффективность взаимодействия молекулярной пробы с перечисленными объектами возрастает с увеличением числа и донорной способности функциональных групп в составе красителя. Кроме того, было показано, что селективностью связывания флуоресцентной метки с той или иной клеточной структурой можно управлять, измененяя длину мостиковой группы между мономерными звеньями.

Схема 68

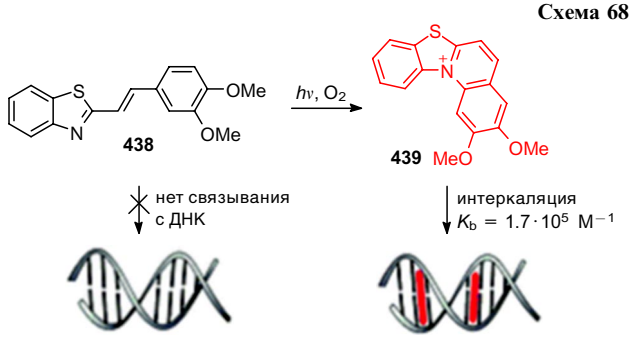


Схема публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

На основе 2-стирилбензотиазола была предложена структура фотоуправляемого лиганда для связывания с ДНК (схема 68).[1255] Обнаруженное явление основано на том, что незаряженный (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]тиазол (**438**) не способен координироваться с ДНК. При облучении светом в области 300 нм наблюдается трансформация данного соединения в положительно заряженное полициклическое производное посредством фотохимической электроциклизации. Ароматический катион **439** уже реагирует с ДНК. Показано, что трансформация стирола **438** в гетероциклический катион **439** протекает в присутствии ДНК без разрушения последней. Впоследствии продукты фотохимической электроциклизации и других стирилазинов продемонстрировали высокое сродство к ДНК.[1256]

Описанная выше реакция легла в основу построения сложной системы, имитирующей доставку молекулы замещенного 2-стирилпиридина **440** к ДНК в составе комплекса с

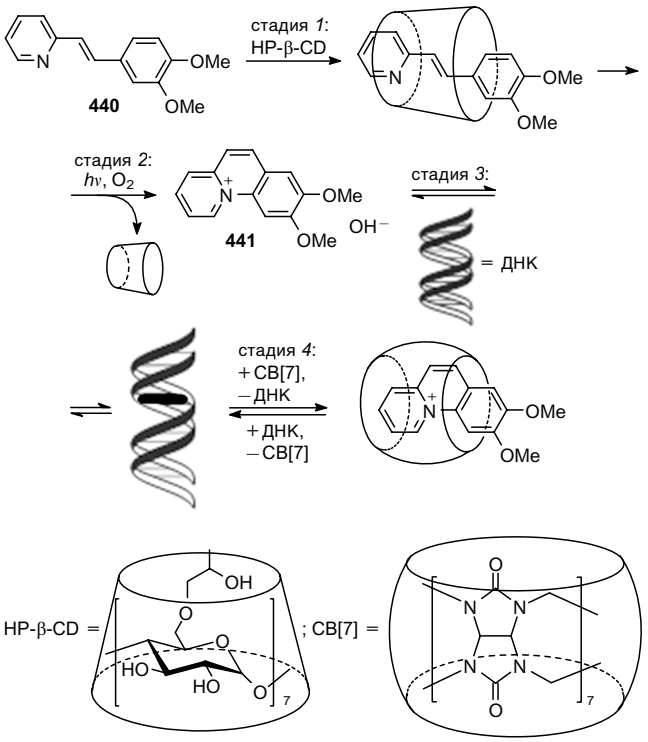


Рис. 162. Схема связывания ДНК с красителем **440**.[1257] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

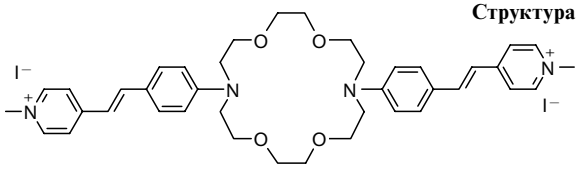
(2-гидроксипропил)-β-циклодекстрином (HP-β-CD), фотоциклизацию стирила в гетероциклический катион **441**, освобождение его из полости циклодекстрина и интеркаляцию между па́рами оснований ДНК (рис. 162).[1257] Высвобождение гетероциклического катиона **441** из ДНК проводили с использованием кукурбит[7]урила (CB[7]). Известно, что данная молекула-контейнер способна связывать положительно заряженные молекулы.

Еще один пример супрамолекулярного комплекса с включением молекулы стирилового красителя, ДНК и кукурбит[7]урила рассмотрен в работе [1258]. В качестве компонента-красителя было использовано соединение **442**, в котором два фрагмента 4-стирилпиридиния соединены друг с другом через диаза-18-краун-6-эфирный спейсер.

Трехкомпонентный ансамбль был получен при залегании одного из стириловых фрагментов бисстирила **442** в малую бороздку ДНК с одновременным проникновением другого стирилового фрагмента в полость кукурбит[7]урила (рис. 163).[1258] Структура образовавшегося ансамбля была доказана совокупностью методов оптической спектроскопии, спектроскопии ЯМР и кругового дихроизма, а также проанализирована с использованием квантово-химических расчетов. Данное исследование демонстрирует пример построения смешанных органо-биологических ансамблей молекул с использованием совокупности нековалентных взаимодействий.

Таким образом, стириловые красители являются перспективными лигандами для ДНК. Их способность к связыванию с ДНК можно варьировать путем введения подходящих заместителей и перехода от мономерных к димерным структурам. Эти соединения являются фотостабильными, в отличие от широко используемых в настоящее время цианиновых красителей. Кроме того, стириловые красители демонстрируют как высокую биологическую активность, так и свойства маркеров для биомолекул.

Структура 442



442

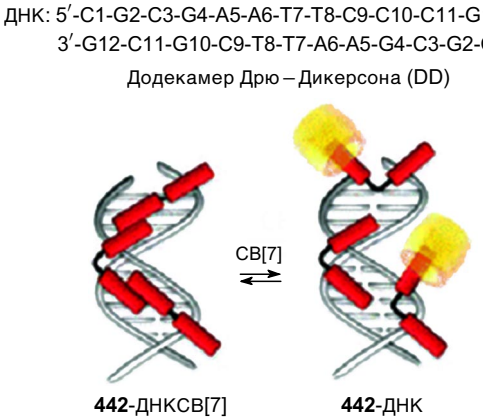


Рис. 163. Схема связывания ДНК (додекамер Дрю – Дикерсона) с красителем **442**.[1258] Красные прямоугольники — фрагменты бисстирилового красителя **442**, желтый цилиндр — молекула CB[7]. Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

4.2. Супрамолекулярные биохимические системы на основе белков и наночастиц для бионанотехнологии и фундаментальной медицины

В данном разделе рассмотрены способы создания (различные методы и подходы, в том числе рациональный дизайн), взаимосвязь строение – свойства и области применения супрамолекулярных биохимических систем (СБС) на основе белков и наночастиц (НЧ) разных типов. Представлены белки следующих типов:

— альбумины как наиболее представительные глобулярные сывороточные белки человека и животных,[1259 – 1261]

— различные липазы — водорастворимые ферменты с гидрофобным «карманом» в активном центре,[1262 – 1264]

— родопсины как относительно простые мембранные белки с фоторецепторной и транспортной функциями.[1265 – 1268]

Понимание молекулярных механизмов взаимодействия между этими белками и наиболее часто используемыми наночастицами золота,[1269 – 1271] серебра,[1272 – 1274] некоторых других металлов и их оксидов [1275, 1276] является обязательным условием разработки бионаногибридных материалов. При рассмотрении рационального дизайна СБС различных типов основное внимание уделяют процессам образования адсорбционного слоя белков на поверхности наночастиц (своеобразной «короны»), описанным в работах [1277 – 1282]. Известно, что взаимодействие наночастиц с белками является динамическим, при этом обмен между поверхностно-связанными и объемными белками происходит в разных временны́х масштабах (рис. 164).[1277 – 1282]

Так, белки с низким сродством (аффинностью) к наночастицам быстро взаимодействуют с их поверхностью (см. рис. 164, система *I*) и замещаются в течение коротких временны́х интервалов (в секунды или минуты). Вначале

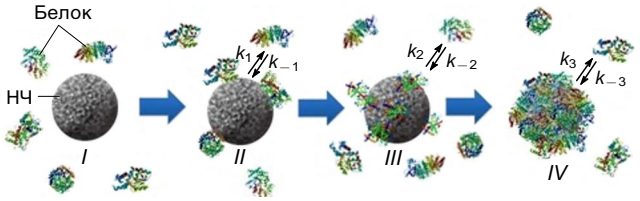


Рис. 164. Обобщенная схема получения супрамолекулярных биохимических систем путем взаимодействия белков с наночастицами: *I* — начальный момент до взаимодействия белков с наночастицами; *II* — белки с низкой аффинностью к наночастицам образуют «шапочки» из отдельных молекул белка; *III* — «мягкая корона» с большим числом дефектов на поверхности НЧ; *IV* — «твердая корона» с высокой степенью заполнения поверхности НЧ белком. k_i и k_{-i} — константы диссоциации и ассоциации соответственно в системе белок – наночастица.[1277 – 1282]

образуются «шапочки» из отдельных молекул белка (см. рис. 164, система *II*) в процессах адсорбции – десорбции (k_1 и k_{-1} соответственно), а затем так называемая «мягкая корона» (k_2 и k_{-2}) с низкой степенью заполнения поверхности НЧ белком (см. рис. 164, система *III*).[1277, 1282] Белки с высоким сродством к поверхности НЧ медленно обмениваются в процессах адсорбции – десорбции (k_3 и k_{-3}), образуя «твердую корону» с высокой степенью заполнения поверхности НЧ белком (см. рис. 164, система *IV*), причем структура плотно связанных молекул белка внутреннего адсорбционного слоя сохраняется довольно долго (в течение часов и даже суток).[1277, 1282] Современные данные [1277, 1282 – 1284] указывают на то, что именно белковая «корона» на поверхности наночастиц [1282 – 1284] (но не сами НЧ) определяет биологическую идентичность СБС (в частности, иммуногенность [1279 – 1283]) в физиологических условиях. Именно белковая «корона» является пограничным слоем между НЧ и клеткой, межклеточной средой и т.д.[1284 – 1286] Ниже подробно рассмотрены процессы и параметры, которые влияют на образование и состав «короны», такие как размер [1287] и форма частиц,[1288] свойства их поверхности,[1277] концентрация белка в среде, скорость его ассоциации и диссоциации с НЧ,[1283] а также свойства и состав биологической жидкости.[1279 – 1282] Механизм образования и состав «короны» имеют большое значение для проявления токсичности,[1278 – 1282] интернализации [1285] и других биомедицинских аспектов применения СБС.[1278 – 1282, 1286 – 1288] По нашим данным, большинство исследований проведено с участием СБС с долгоживущей и достаточно стабильной «твердой короной», причем такие СБС могут быть количественно выделены (отделены от инкубационной среды и т.п.) посредством центрифугирования и промывания.[1286] В данном разделе рассмотрены прежде всего наночастицы золота и серебра, поскольку они являются наиболее широко используемыми матрицами для создания наноструктурированных материалов, предназначенных для биологических систем.

4.2.1. Системы на основе альбуминов и наночастиц

4.2.1.1. Альбумин и его аналоги

Альбумин и его аналоги представляют большой интерес для физико-химической биологии и медицины, поскольку это наиболее распространенные белки в плазме (сыворотке) крови, молоке и тканях человека и животных.[1259 – 1261] Это глобулярные белки, хорошо растворимые в воде, стабильные в широкой области pH (от 4 до 9) и устойчивые к действию ряда органических растворителей (например, спиртов). Кроме того, альбумины обладают достаточно хорошей биосовместимостью и высокой стабильностью при хранении и использовании в моделях *in vitro*, что особенно важно для био- и нанотехнологических применений. Такие белки имеют много важных биохимических функций: регуляция pH крови и осмотического давления; связывание и транспорт как необходимых ионов и метаболитов (кальция, жирных кислот разных типов, продуктов деградации гемоглобина и т.п.), так и вредных веществ (тяжелых металлов, нежелательных биологически активных соединений, активных форм кислорода и т.п.), что снижает уровень последних в крови.[1259 – 1261] Альбумин и его аналоги могут быть получены из различных источников, таких как сыворотка крови быка (БСА), сыворотка крови человека (ЧСА), молоко (лактоальбумин), яйцо (овальбумин), сыворотка крови мелких лабораторных животных (мышей и крыс), злаки (сои и др.).[1259 – 1261, 1277 – 1281, 1289] Важно, что БСА, ЧСА и овальбумин коммерчески доступны и недороги, поэтому их чаще других альбуминов и других белков используют в качестве стандартов в биофизических и биохимических исследованиях. Основные характеристики овальбумина, БСА и ЧСА приведены ниже:[1259 – 1261, 1289]

Параметр	Овальбумин	БСА	ЧСА
Молекулярная масса (ММ), кДа	43	66	66
Изоэлектрическая точка	4.8	4.7	4.7
Число мостиков S – S	1	17	17
Число свободных SH-групп	4	1	1
Число аминокислот	385	583	585

Овальбумин, БСА и ЧСА демонстрируют большое сходство молекулярной структуры — все три белка являются глобулами, которые сформированы из одиночной полипептидной цепи, состоящей в основном из α-спиралей (от 60 до 70%), содержат гидрофильные и гидрофобные участки, проявляют кислотные свойства. Структуры этих белков незначительно различаются. Ниже детально рассмотрен только БСА, имеющий наибольшее значение для биомедицинских и бионанотехнологических применений. Этот белок состоит из трех гомологичных доменов, которые сами по себе являются продуктами двух «поддоменов» и разнятся специфичностью (аффинностью) в связывании метаболитов и в образовании лиганд-белковых комплексов. Собственная небольшая флуоресценция БСА обусловлена прежде всего наличием в его цепи двух остатков триптофана (Trp-134 в первом домене и Trp-212 во втором), а также остатков других ароматических аминокислот, что помогает при его детектировании и использовании как средства доставки лекарственных препаратов.[1259 – 1261, 1289]

4.2.1.2. Стратегии получения супрамолекулярных биохимических систем из альбумина и наночастиц

Характеристики структурных доменов альбумина позволяют ему связываться с биологически активными соединениями и наночастицами различных металлов. В общем виде могут быть получены структуры СБС типа НЧ на поверхности белка [1289 – 1297] (рис. 165), или альбумин может быть представлен как нанокапсула, в полости которой заключены НЧ (особенно в случае более мелких НЧ по сравнению с крупной глобулой белка) и другие соединения.[1277 – 1282, 1289 – 1292]

Образование таких систем может быть достигнуто несколькими способами.

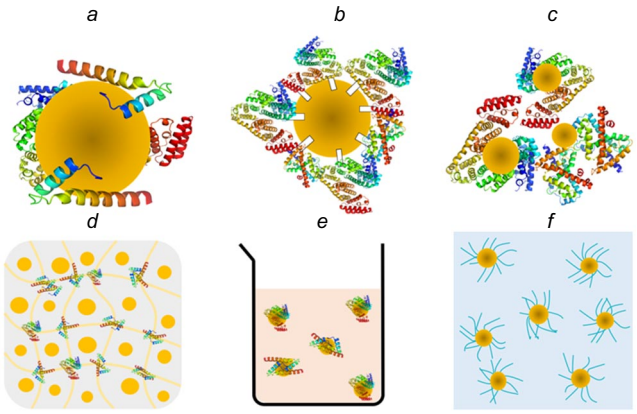


Рис. 165. Типы взаимодействия БСА с наночастицами: пассивное взаимодействие БСА с поверхностью НЧ золота (*a*); активное взаимодействие БСА, модифицированного функциональными группами для улучшения связывания с поверхностью НЧ (*b*); выращивание (совместный синтез) НЧ в растворе БСА с формированием НЧ, встроенных в БСА (*c*); коацервация, позволяющая проводить сшивку химическими агентами всего объема белковой глобулы с включенными НЧ (*d*); эмульгирование — образование эмульсии БСА с НЧ, перспективно для капсулирования липофильных препаратов (*e*); гелеобразование за счет изменения структуры белка при изменении температуры (*f*). [1282 – 1297]

1. Пассивная адсорбция (см. рис. 165,*a*)[1277, 1289 – 1292] представляет собой процесс, в котором белки могут взаимодействовать с поверхностью НЧ посредством многочисленных заряженных групп или диполей. Наночастицы могут прикрепляться за счет как ковалентных (формирование связи между SH-группами остатков цистеина и ионами металла на поверхности НЧ), так и нековалентных взаимодействий (простая адсорбция НЧ путем инкубации в растворе белка). Процесс реализуется в отсутствие дополнительных реагентов и жестких условий, отличается сочетанием простоты исполнения и экономичностью [1277, 1289 – 1292] и может рассматриваться как метод получения СБС первого уровня сложности.

2. Активная адсорбция (см. рис. 165,*b*) [1277, 1289 – 1292] рассматривается как комплексный процесс с использованием модифицирования белков (например, путем карбоксилирования или тиолирования альбумина, что изменяет общий заряд белка). Этот способ может включать этап предварительной адсорбции полимеров (например, полиэтиленгликоля (ПЭГ) или поливинилпирролидона (ПВП)) на поверхности НЧ перед инкубацией с БСА, что существенно увеличивает число и повышает прочность связей между молекулами — компонентами СБС второго уровня сложности.

3. При совместном синтезе (см. рис. 165,*c*) [1289, 1292 – 1294] предполагается использование альбумина либо в качестве восстанавливающего агента, либо как «строительного блока» для синтеза СБС типа НЧ@БСА. При добавлении БСА во время синтеза «в одном сосуде» происходит быстрое и эффективное покрытие НЧ белком,[1292 – 1294] а это формально соответствует СБС первого уровня сложности. Для синтеза этим способом СБС второго уровня сложности применяют пенообразователи, стабилизаторы и других агенты.[1292 – 1294] Кроме того, возможно инкапсулирование НЧ в белковую глобулу, что позволяет проводить загрузку плохо растворимых агентов и защищать вещества от распада.[1277, 1292 – 1294]

4. Коацервация (см. рис. 165,*d*) [1289, 1295] представляет собой процесс, в котором производится «сшивка» химическими агентами (например, глутаровым альдегидом) не только поверхности, но и внутреннего объема белковой глобулы с включенными НЧ. Как правило, НЧ вводят в раствор белка в качестве затравок для формирования капсул, а затем постепенно добавляют органический растворитель (метанол, этанол или ацетон) до образования агрегатов альбумина и их сшивания,[1277, 1295] что соответствует СБС третьего уровня сложности.

5. Коллоидно-химический способ (см. рис. 165,*e*) [1289, 1294 – 1296] заключается в смешивании раствора альбумина с масляной фазой до образования эмульсии (за счет гидрофобных или функционализированных частей молекулы), которая формирует оболочку ядра для взаимодействия с НЧ. Растворитель можно удалить испарением, в том числе при низком давлении.[1289] Это методология перспективна для капсулирования липофильных препаратов, повышения их биосовместимости и растворимости в водной среде.[1289, 1294 – 1296]

6. Физико-химический способ (см. рис. 165,*f*) [1289, 1297] основан на изменении структуры белка (например, вследствие гелеобразования) при повышении (иногда при понижении) температуры. В простейшем случае термического гелеобразования водный раствор альбумина нагревают для разворачивания молекулы белка, что приводит к «склеиванию» как НЧ, так и белковых молекул за счет гидрофобных, электростатических, дисульфидных или водородных взаимодействий.[1297] Такая самосборка белка и НЧ является простым и эффективным способом создания СБС первого уровня, но получение систем с заданными структурой и функциональностью вызывает вопросы.

4.2.1.3. Поверхностная адсорбция альбумина на наночастицы золота

Известно, что модификация поверхности наночастиц золота альбуминами [1286 – 1290] является одним из наиболее наглядных примеров создания как стандартных, так и функциональных СБС. Кроме того, она существенно улучшает параметры диспергирования НЧ золота в воде, увеличивает их коллоидную стабильность и биосовместимость, модифицирует процессы клеточного поглощения и внутриклеточного транспорта, а также улучшает показатели нахождения таких НЧ в кровотоке (по сравнению с исходными наночастицами).[1270, 1297] Функционализация НЧ Au индивидуальными молекулами БСА или их комплексами с биологически активными соединениями и полимерами (например, ПЭГ, ПВП) способствует уменьшению взаимодействия таких СБС с белками плазмы, снижает фагоцитоз наночастиц и их накопление в печени и селезенке, увеличивает период полураспада в кровообращении и позволяет избирательно доставлять их к опухолевым клеткам.[1298] Покрытие НЧ Au альбумином проводится посредством как электростатических или гидрофобных взаимодействий между НЧ и альбумином, так и путем хемосорбции тиольных групп, предварительно помещенных на поверхность золота.[1299] В последнее время появились методики инкубирования НЧ Au непосредственно в растворе белка с контролем различных параметров, например концентрации, ионной силы и pH среды. Контроль pH необходим для регулирования степени ионизации системы НЧ Au@БСА с учетом изоэлектрической точки альбумина и дзета-потенциала наночастиц для усиления электростатического взаимодействия между ними. Одна из наиболее ярких разработок в области инкапсулированных систем НЧ Au@БСА описана в статье [1300]. Указанные СБС были использованы для загрузки большого количества

Метотрексата, что перспективно для доставки данного лекарства в раковые клетки молочной железы.

В настоящее время широко исследуют активный и пассивный транспорт систем НЧ@БСА с целью создания агентов для доставки лекарств к опухоли. Первый предполагает взаимодействие наносистемы со сверхэкспрессивными или специфическими рецепторами в опухоли, что приводит к захвату и дальнейшей интернализации лекарств в месте опухоли или внутри раковых клеток. Например, альбумин может взаимодействовать с рядом специфических рецепторов, в том числе с гликопротеинами (Gp18, Gp30 и Gp60) и секретируемым белком, богатым цистеином (SPARC-белком), который отвечает за его утилизацию и трансцитоз.[1301] Благодаря биосовместимости и возможности активного транспорта такие СБС были предложены для преодоления недостатков немодифицированных лекарств. Важно, что уже одобрено несколько препаратов на основе альбумина, которые в настоящее время активно используют при лечении ряда заболеваний.[1300 – 1302]

Таким образом, СБС на основе БСА и НЧ относятся к одному из немногих типов нанотранспортеров, демонстрирующих широкий спектр преимуществ в лекарственной терапии [1301] по сравнению с индивидуальными компонентами — альбумином или НЧ.[1298 – 1302]

Для биомедицинских применений большое значение имеют как размер исходных наночастиц (часто определяют размер СБС, поскольку размер БСА практически постоянен), так и характер взаимодействия НЧ с альбумином. Так, маленькие наночастицы золота более эффективно взаимодействуют с альбумином, чем более крупные НЧ; форма наночастиц также сильно влияет на адсорбцию белка, что неоднократно описано на примере НЧ Au.[1303 – 1305] В случае адсорбции БСА на наночастицы разветвленной формы (НЧрф) увеличивается гидродинамический радиус образующихся СБС.[1305] Этому способствует более высокое отношение площади поверхности НЧрф к их объему. Показано, что среди типов НЧрф преобладают нанопалочки или нанопрутики (НЧП),[1303 – 1305] которые индуцируют определенные изменения стабильности и структуры альбумина человека. Эти изменения зависят как от геометрии НЧ, так и от природы и толщины адсорбционного слоя на них. Например, наличие слоя ЦТАБ на поверхности НЧ приводит к более высокому уровню агрегации в системе, что было объяснено положительным зарядом катиона, тогда как НЧ с ПЭГ (пегилированные частицы) имеют почти нулевой заряд.[1306]

Авторы исследований [1307, 1308] сравнили взаимодействие БСА и НЧ Au с различной геометрией и установили, что:

— НЧП Au имеют более высокие значения постоянной адсорбции,

— геометрические фигуры с большими плоскими поверхностями (нанопризмы и нанокубы [1303 – 1305]) понижают адсорбцию БСА (т.е. плоские поверхности уменьшают доступность и уровень взаимодействия с белком).

Суммируя результаты обсуждаемых работ, можно сделать вывод о том, что деформация альбумина увеличивается в зависимости от геометрии НЧ и природы их адсорбционного слоя в следующем порядке:[1307, 1308]

ЦТАБ – НЧП Au@БСА > ЦТАБ – НЧрф Au@БСА > > Au@БСА – ЦТАБ > НЧП Au@БСА – ПЭГ > НЧрф Au@БСА – ПЭГ > НЧС Au@БСА – ПЭГ.

Таким образом, стабильность и структура адсорбированных альбуминов зависят как от геометрии НЧ, так и от природы и толщины адсорбционного слоя ПАВ или полимеров на их поверхности.

4.2.1.4. Бычий сывороточный альбумин на поверхности наночастиц серебра

Бычий сывороточный альбумин — один из первых белков, который успешно адсорбировали на поверхности наночастиц серебра.[1278] Поскольку БСА является достаточно простой и адекватной модельной системой, то его широко используют для изучения взаимодействия с НЧ Ag.[1278 – 1284] Например, авторами работы [1284] проведено детальное сравнительное исследование адсорбции БСА на поверхности следующих наночастиц серебра:

— диаметром 20 нм (площадь поверхности $3 \cdot 10^{14}$ нм$^2 \cdot$ мл$^{-1}$), покрытых цитратом;

— диаметром 40 нм ($3 \cdot 10^{15}$ нм$^2 \cdot$ мл$^{-1}$), покрытых цитратом;

— диаметром 70 нм, покрытых ПВП.

Разворачивание полипептидной цепи белка при адсорбции на поверхность НЧ серебра регистрировали по содержанию α-спиралей в глобуле БСА с использованием спектроскопии кругового дихроизма.[1284] Сигнал КД (т.е. отношение интенсивностей при длинах волн 208 и 220 нм) уменьшался с увеличением площади поверхности НЧ Ag с цитратным покрытием, присутствующих в смеси, что соответствовало уменьшению содержания α-спиралей в глобуле БСА. Определенное авторами работы [1284] суммарное количество белка (удаленного из раствора) и площадь поверхности всех НЧ Ag, стабилизированных цитратом, хорошо соответствуют расчетному количеству белка, который может быть адсорбирован в виде монослоя на поверхности конкретного типа наночастиц.[1284] Напротив, адсорбция БСА на наночастицы серебра, стабилизированные ПВП, приводила к значительному снижению интенсивности полосы при 208 нм по сравнению с относительным минимумом при 220 нм, что подчеркивает более сложный характер взаимодействия БСА с наночастицами Ag-ПВП, чем в случае НЧ серебра с цитратом (Ag-Цит).[1284]

Авторы работы [1309] подтвердили существенное влияние полимерных покрытий на взаимодействие альбумина (и ряда других гидрофильных белков-аналогов) с наночастицами металлов с помощью метода гигантского комбинационного рассеяния. Показано, что сильное взаимодействие между серосодержащими группами в белке и поверхностью металла в системе Ag-Цит@БСА было нивелировано в присутствии полимерного покрытия (для системы Ag-ПВП@БСА).[1309] Дальнейшее исследование Podila и соавт.[1310] позволило оценить не только физико-химические, но и физиологические параметры взаимодействия БСА (в качестве простой белковой «короны») с наночастицами серебра, стабилизированными как ПВП, так и цитратом. Методами просвечивающей электронной микроскопии и динамического светорассеяния показано, что наночастицы серебра без покрытия (полученные лазерной абляцией и обозначенные как ЛА-Ag) были сферическими с мономодальным распределением диаметров (24 нм) и связывали при 37°C в течение 1 ч больше белка, чем НЧ Ag, покрытые цитратом и ПВП, с близким средним диаметром (~20 нм). Кроме того, НЧ Ag, покрытые цитратом и ПВП, агрегировали при воздействии с белком, что указывает на недостаточную электростатическую стабилизацию их поверхностей в отличие от наночастиц ЛА-Ag. Известно, что отношение I_{1630}/I_{1650}, определяемое методом ИК-Фурье-спектроскопии (FT-IR), является количественной мерой изменения энтропии белка при переходе от неупорядоченных структур к элементам вторичной структуры типа

α-спиралей. Это отношение для нативного БСА всегда <1, что указывает на превалирование упорядоченных форм в белке (т.е. на высокую долю α-спиралей). После взаимодействия БСА с наночастицами значения этого отношения составляли ~1.5, ~2.5 и ~9.5 — для наночастиц Ag-Цит, Ag-ПВП и ЛА-Ag соответственно, что свидетельствует об увеличении энтропии и конформационной подвижности белка и уменьшении содержания α-спиралей в представленном ряду.

Этот вывод соответствует результатам работы [1311], авторы которой обнаружили, что НЧ Ag размером 20 нм связываются с гидрофобными белками сильнее, чем такие же НЧ бóльших размеров (110 нм). Различия в образовании белковой «короны» для НЧ Ag разных размеров, вероятно, связаны как с кривизной поверхности НЧ, так и с энергией процессов адсорбции и агломерации белка.[1311] Эти данные важны для объяснения результатов взаимодействия НЧ с альбуминами и другими белками плазмы крови.[1260, 1277 – 1280, 1285 – 1290] Особенности электростатических и гидрофобных взаимодействий при формировании белковой «короны» наночастиц сказываются и на проявлении биологических и токсикологических свойств СБС.[1277 – 1280, 1285 – 1290] Бычий сывороточный альбумин использовали также как эмульгатор и(или) стабилизатор при синтезе НЧ различных металлов (Pt, Cu, Se, Ni и др.), а также биметаллических соединений Ag – Au или Ag – Pt, но систематические биомедицинские данные для таких СБС в литературе пока отсутствуют.

4.2.1.5. Взаимодействие альбумина с наночастицами оксидов или сульфидов металлов

В последнее время большое внимание уделяют созданию СБС и материалов на основе наночастиц оксидов металлов и белков.[1312 – 1317] Мы остановимся только на наиболее «продвинутых» системах, предназначенных для биомедицинских и ветеринарных приложений. В работе [1312] продемонстрировано включение в НЧ куркумина (КУР) — природного полифенольного биологически активного соединения растительного происхождения. При этом образуются структуры Fe@БСА@КУР размером 56 ± 11 нм и отрицательным дзета-потенциалом (-10.1 мВ), магнитные свойства которых незначительно ухудшаются по сравнению с аналогичными свойствами железа. Однако все цитотоксические свойства куркумина сохраняются при загрузке в НЧ на уровне 6.88% и количественном выходе из Fe@БСА@КУР при 37°C в буферных растворах. Авторы работы [1312] провели тщательные цитотоксические исследования на культуре клеток HFF-2 с использованием наночастиц Fe_3O_4, Fe@БСА, Fe@БСА@КУР с концентрациями от 15 до 950 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$ при инкубации в течение 72 ч и не обнаружили существенных отличий от контроля (без внесения НЧ), за исключением НЧ Fe_3O_4. Последние представляют собой НЧ без дополнительного адсорбционного слоя, цитотоксичность которых заметно увеличивалась при больших концентрациях. Более перспективные результаты были получены при использовании Fe@БСА@КУР и их аналогов на клетках линии MCF-7 (инвазивной аденокарциномы молочной железы человека).[1312] Оказалось, что цитотоксичность Fe@БСА@КУР и самого куркумина повышалась с увеличением их концентрации и особенно времени инкубации (с 72 до 96 ч), в отличие от Fe@БСА и контроля. Так, значения $ЛД_{50}$ для MCF-7 составляли 275 и 915 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$ при инкубации с Fe@БСА@КУР и 300 и 730 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$ при инкубации со свободным куркумином в течение 96 и 72 ч соответственно. Таким образом, цитотоксичность Fe@БСА@КУР повышалась в 3.2 раза при увеличении времени инкубации с 72 до 96 ч, что делает такую систему перспективной для лечения онкозаболеваний.

Интересные данные получены при синтезе так называемых неразлагаемых наночастиц и производных СБС, предназначенных для тераностики онкологических заболеваний.[1313] Авторы разработали простой метод биоминерализации с помощью БСА для получения СБС на основе полимерных галловых кислот (ГК) и НЧ Fe^{III}, комбинация которых была предложена в работе [1314]. Эти сложные системы, обозначаемые как Fe-ГК@БСА (т.е. наночастицы ГК и Fe, покрытые БСА), были ультрамалыми (3.5 нм) и имели сильное поглощение в видимой области ближнего ИК-диапазона.[1313] Они показали низкий гемолиз ($<0.33\%$), хорошую биосовместимость и низкую цитотоксичность ($\sim80\%$ при концентрациях ~200 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$) на клетках линий HEK293T и CCK-8 (макрофагах человека), а также на эритроцитах, полученных от здоровых мышей линии BALB/c. Значения продольной (r_1) и поперечной (r_2) релаксивности протонов воды для системы Fe-ГК@БСА составляли 0.89 и 0.95 ммоль $\cdot$ с$^{-1}$ для времен T_1 и T_2 соответственно. Эти результаты были сопоставимы с данными для других контрастных веществ, использующихся в магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поскольку отношение $r_2:r_1=1.06$ для Fe-ГК@БСА оказалось <3 (полученного ранее для других МРТ-агентов), то авторы работы [1313] сначала предположили, а потом и экспериментально доказали, что такая СБС обеспечивает хороший взвешенный контраст и по этому показателю превосходит другие МРТ-агенты.

В работе [1315] исследованы СБС на основе альбумина и НЧ ZnO среднего размера ~20 нм, которые покрывали БСА при температурах 4 – 20°C за счет ковалентных и нековалентных взаимодействий. Для изучения взаимодействия НЧ ZnO с БСА авторы использовали методы спектроскопии в УФ- и видимой области, обычной и синхронной флуоресценции, спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) в разных модификациях. КР-Спектры БСА в присутствии НЧ ZnO впервые подтвердили снижение содержания α-спиралей и увеличение неупорядоченных структур БСА. Спектры синхронной флуоресценции показали, что гидрофобность тирозинового остатка белка снижена, а триптофанового повышена. Это наблюдение было подтверждено другими авторами [1316] методами рамановской и ИК-Фурье-спектроскопии. Показано, что при концентрации БСА >30 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$ из-за самоолигомеризации сигнал белка перекрывается с эмиссией наночастиц ZnO. Авторы работы [1316] предсказали, что для БСА наиболее вероятный сайт взаимодействия находится рядом с доменами IB и IIA, а ионные взаимодействия являются основной причиной связывания с НЧ ZnO.[1316] Впервые была показана связь этих изменений в структуре БСА с цитотоксичностью НЧ ZnO, которую оценивали по жизнеспособности клеток линии CHO и образованию активных форм кислорода (АФК) *in vitro*.[1315] Как ковалентное, так и нековалентное связывание с БСА снижает цитотоксичность НЧ ZnO, что зависит также от изменений конформации белка, и уменьшает образование АФК.[1315] Интересно, что температура денатурации БСА повышается с 57 до 65°C в присутствии НЧ ZnO, причем их «эстеразная активность» улучшается.[1316]

Композитные системы ZnO@ZnO-rGO (ZG) были синтезированы в работе [1317] из наночастиц ZnO (полученных из предшественника на основе пены поливинилового спирта) при их последующем сочетании с восстановленным оксидом графена (rGO) в присутствии гидразина. Параметры (кристалличность, форма, размер, полидисперсность и т.д.) наночастиц ZG были получены методами рентгеноструктурного анализа, полевого эмиссионного сканирования, просвечи-

вающей электронной микроскопии, ИК-Фурье-спктроскопии и комбинационного рассеяния. Данные этих экспериментов подтвердили образование комплекса между функциональными группами rGO и ZnO/Zn^{2+} в виде нанокомпозита ZG.[1317] Взаимодействие БСА с нанокомпозитом ZG, которое было доказано с помощью методов UV-VIS и фотолюминесцентной спектроскопии,[1317] приводит к «биофункционализации» наночастиц оксида металла, что может найти применение в таких областях медицины, как фармакология, доставка лекарств и онкология.

В работе [1318] исследованы СБС на основе альбумина и НЧ сульфида меди (CuS@БСА) с непосредственным использованием солей меди и тиоацетамида. Нанокомпозиты CuS@БСА представляют собой практически сферы размерами от 10 до 35 нм в диаметре и хорошей диспергируемостью, зависящей от концентрации БСА. Нанокомпозиты БСА и серосодержащих НЧ всесторонне исследованы комплексом физико-химических методов и имеют хорошие перспективы для применения в биомедицинской инженерии и микроэлектронике.

В заключение рассмотрим небольшую работу [1319], в которой продемонстрировано образование БСА-«короны» на синтетических наночастицах оксидов Co, Cr и Mo, а не только на индивидуальных (эталонных) оксидных материалах, инкубированных с БСА. Важными достижениями работы являются в первую очередь фундаментальные результаты по установлению наибольшего сродства НЧ MoO к БСА по сравнению с НЧ оксидов других металлов, в том числе в присутствии белков сыворотки крови. В практическом плане такие системы служат моделями для изучения износа тазобедренного имплантата в присутствии сывороточного альбумина. По-видимому, именно композитные НЧ, образующиеся при взаимодействии с различными белками сыворотки крови, и будут составлять наиболее перспективные СБС для различных технических и биомедицинских приложений.

4.2.2. Системы на основе липаз и наночастиц

Супрамолекулярные биохимические системы на основе ферментов применяют практически во всех областях деятельности человека: в разных отраслях промышленности, в медицине и сельском хозяйстве, а также в науке, например в теоретической биохимии и физико-химической биологии.[1262 – 1264, 1320] Как фундаментальные исследования, так и прикладные разработки осложнены рядом проблем, связанных с высокой стоимостью многих ферментов (особенно высокоочищенных препаратов), небольшой стабильностью во времени, при тепловых и электрофизических воздействиях, сложностью многократного использования и выделения ферментов из реакционной смеси.[1321 – 1323] Эти проблемы затрудняют применение СБС на основе ферментов.

Известно, что иммобилизация — наиболее надоступный способ создания СБС на основе ферментов с комплексом требуемых параметров — устойчивостью, возможностью многократного применения, простотой очистки, увеличением выхода продуктов гидролиза по сравнению с нативными ферментами и др. Например, иммобилизация липаз перспективна для решения задач утилизации отработанных маслопродуктов, удаления сложных жировых загрязнений, водоочистки, экологии.[1321 – 1323] В качестве носителей ферментов активно исследуют и уже используют на практике наночастицы металлов и их оксидов, к которым предъявляют высокие требования по технологии и доступности по стоимости. В последующих подразделах описана иммобилизация различных по происхождению липаз на НЧ металлов и их оксидов.[1322 – 1327]

4.2.2.1. Наночастицы золота для иммобилизации липаз

Наночастицы золота часто используют в лабораторной энзимологии [1322 – 1324] липаз, но они довольно дороги для применения в промышленной биотехнологии.[1320] В статье [1324] описана не только иммобилизация липазы из печени свиньи на НЧ Au, но и предложены биореакторы с использованием реверсивной иммобилизации фермента на специальной пористой подложке. Эта подложка содержит тиольные группы для дальнейшей ее функционализации НЧ Au. Данная подложка была формирована с помощью термической полимеризации глицидилметакрилата и этилендиметакрилата в присутствии циклогексанола и 1-додеканола в качестве соединений, способствующих формированию пористой структуры.[1324] Для многократного использования этой подложки проводили следующий процесс: неактивный фермент удаляли с поверхности НЧ действием 2-сульфанилэтанола, а на очищенные наночастицы иммобилизовали новую порцию липазы (рис. 166).[1324]

Субстратом для модельной реакции на данной СБС служил триглицерид трибутирин, а непрерывный цикл в ферментере позволял контролировать время (4 ч) и температуру (37 – 40°C) для оптимизации процесса.[1324] Такая система оказалась высокоактивной, а максимальная скорость реакции (5.0 ммоль · л$^{-1}$ · мин$^{-1}$) в 1000 раз превышала аналогичный показатель для неиммобилизованной липазы.[1324] Достоинствами предложенной иммобилизационной схемы служат как прочная адсорбция липазы на НЧ Au,[1320] так и возможность ее регенерации.

В работе [1325] представлен эффективный способ иммобилизации фермента на наночастицы, который появился сравнительно недавно благодаря развитию подходов «клик»-химии. Наночастицы золота, функционализированные азидом, ковалентно связывали с липазой из *Thermomyces lanuginosus* и инкубировали 3 сут при комнатной температуре (реакцию катализировали соли меди). Такие водные дисперсии НЧ Au@липаза были устойчивы ~90 сут (в темноте при 4°C) и характеризовались начальной активностью $1.82 \cdot 10^{-3}$ ед · мл$^{-1}$ (при 37°C), что по расчетам соответствует следую-

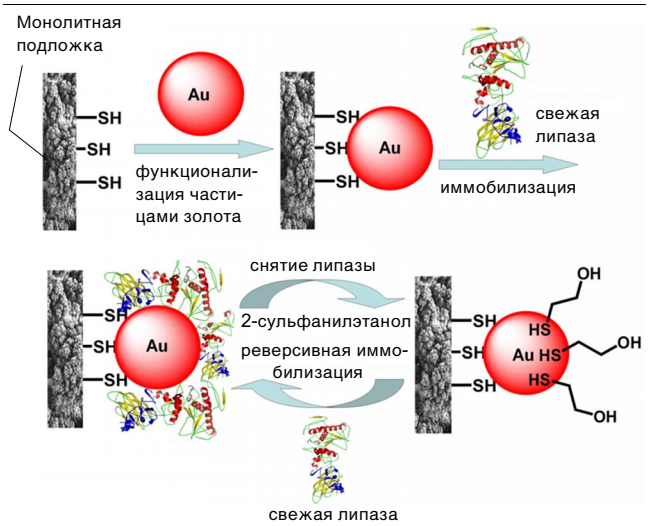


Рис. 166. Схема получения композитных СБС: создание подложки, функционализированной НЧ Au, и иммобилизация фермента с последующей регенерацией.[1324] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

щей пропорции: на одной НЧ Au иммобилизовано ~7 молекул липазы. К сожалению, инкубация НЧ Au продолжительностью ⩾ 72 ч существенно уменьшала активность липазы. Для дальнейшего обсуждения этих важных результатов необходимо процитировать высказывание авторов работы [1325] о том, что «иммобилизация липазы на наночастицы золота стабилизирует липазу, повышает ее термостабильность и делает ее более устойчивой к денатурирующим факторам». По нашему мнению, приведенная цитата не совсем верна в случае длительной инкубации липаз с НЧ при температуре ⩾ 18°C.

4.2.2.2. Наночастицы серебра для иммобилизации липазы

Создание СБС на основе наночастиц серебра и липаз является исключительно важным направлением исследований, поскольку иммобилизацию белков на наноразмерное серебро применяют довольно широко.[1324 – 1326] Авторы работы [1326] исследовали взаимодействие поверхности НЧ Ag (размер 10 – 20 нм) с полидопамином и влияние такой системы на активность панкреатической липазы. Обнаружено, что указанная СБС обладает антибактериальными свойствами. Недостатком данной работы является то, что хорошие результаты по активации (на 10 – 20%) и стабилизации (6 ч при температурах 50 – 55°C) липазы после создания СБС НЧ Ag@липаза получены в присутствии Tween 80. Последний является достаточно экзотическим субстратом для липаз,[1326] даже при определении их активности методом спектрофотометрии (в данном случае при длине волны 232 нм). Указанный подход требует особого внимания к длине молекулярного спейсера [1320] между НЧ Ag и липазой, поскольку слишком короткие спейсеры или их отсутствие могут приводить к довольно большому ингибированию ферментативной активности липаз.[1320 – 1322]

4.2.2.3. Наночастицы оксидов металлов для иммобилизации липаз

Среди носителей ферментов можно выделить достаточно большую группу НЧ оксидов металлов. С учетом ограниченного объема данного раздела обзора упомянем только магнетит (Fe_3O_4) и его аналоги,[1322, 1327 – 1329] которые обладают комплексом уникальных свойств и широко применяются в различных областях науки и техники.[1321] Функционализация поверхности НЧ магнетита и его производных различными биомолекулами, полимерами и лекарственными средствами, которые придают им желаемые свойства — терапевтическую активность, повышенную стабильность, меньшую токсичность, способность к адресному взаимодействию с целевыми молекулами [1322, 1329] (например, клеточными рецепторами), — становится одной из мировых научных тенденций. Так, перспективным методом является создание слоя на основе углерода с различными функциональными группами на поверхности магнетита для связывания с липазами.[1322, 1327, 1328]

Авторы работы [1327] липазу, выделенную из поджелудочной железы свиней, связывали с НЧ Fe_3O_4 (рис. 167), которые были сшиты глутаровым альдегидом с поли(карбоксибетаин-метакрилатом) (ПКМА), с образованием СБС ПКМА – Fe_3O_4@липаза. Такая система эффективно гидролизовала 4-нитрофенилпальмитат как субстрат.

Система ПКМА – Fe_3O_4@липаза довольно стабильна вплоть до температуры ~75°C, причем оптимальной для функционирования этой СБС оказалась температура ~45°C, что выше таковой для исходной липазы. Кроме того, она отлично выдерживает перепады pH, а исходная липаза при этом теряет значительную часть своей активности. После 7 циклов использования система ПКМА – Fe_3O_4@липаза сохраняет ⩾ 60% от начальной активности, а ее каталитическая эффективность (отношение K_{cat}/K_m, где K_{cat} — каталитическая константа, K_m — константа Михаэлиса) на 50% выше таковой для исходной липазы. Важно отметить, что частицы ПМКА – Fe_3O_4 не проявляли цитотоксичности.[1327]

В работе [1328] описаны СБС на основе липазы из *Candida rugosa*, адсорбированной на гидрофобной поверхности НЧ магнетита, которые покрыты производными триметоксисиланов с разными алкильными заместителями (пропильным, октильным и октадецильным). Размеры таких систем составляли от 13.5 до 14.0 нм в зависимости от длины цепочек в алкилсиланах, и удельная активность СБС Fe_3O_4@липаза (~$2.1 \cdot 10^{-6}$ моль · мин$^{-1}$ · мг$^{-1}$ по *n*-нитрофенилацетату) также напрямую коррелировала с этим параметром.[1328] Важно, что активность СБС с липазой была выше в ⩾2 раза по сравнению с активностью нативной липазы ($0.76 \cdot 10^{-6}$ моль · мин$^{-1}$ · мг$^{-1}$) и липазы, адсорбированной на «голые» частицы магнетита ($1.07 \cdot 10^{-6}$ моль · мин$^{-1}$ · мг$^{-1}$). Это можно объяснить увеличением как гидрофобности СБС, так и расстояния между липазой и поверхностью НЧ магнетита в случае триметоксиоктадецилсилана. Кроме того, авторами отмечена возможность регенерации фермента: после семи циклов

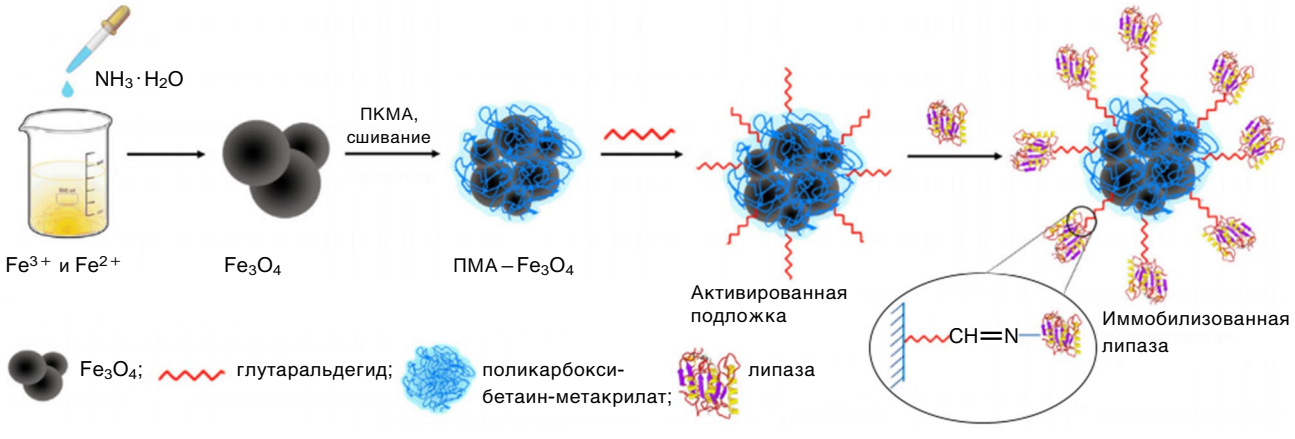


Рис. 167. Схема получения СБС при иммобилизации липазы на магнитных композитах ПКМА – Fe_3O_4.[1327] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

использования иммобилизованной липазы активность таких СБС составляла 65% от начальной активности. Основываясь на материалах работ [1322, 1327 – 1329] можно утверждать, что НЧ магнетита являются перспективными объектами для создания на их основе биокаталитических СБС с хорошей биосовместимостью.

Анализ литературных данных [1322 – 1329] показал, что иммобилизация липаз на неорганические НЧ оказывает положительное влияние на многие параметры работы СБС: соотношения активность – стабильность, pH – температура, многократность использования – доступность и др., что является неоспоримым достоинством при их промышленном применении. Среди всех описанных выше систем НЧ@липаза наиболее многофункциональными и экономичными для инженерной энзимологии, по нашему мнению, являются структуры с НЧ Fe_3O_4, модифицированными полимерами для уменьшения их токсичности при взаимодействии с биологическими объектами.

4.2.3. Системы на основе бактериородопсина и наночастиц

4.2.3.1. Общая характеристика бактериородопсина

Родопсины представляют собой мембранные белки с полипептидной цепью, которая образует семь трансмембранных α-спиралей (A, B, C, D, E, F и G), пронизывающих липидный бислой плазматических мембран фоторецепторных клеток животных и галофильных бактерий.[1265 – 1268] Бактериальный родопсин (БР) из пурпурных мембран (ПМ) бактерий имеет полипептидную цепь из 248 аминокислот (ММ ~26.5 кДа) с пришитым к Lys216 ретиналем, структура и конформационные изменения которого были изучены комплексом физико-химических методов.[1265 – 1268] Данные РСА, СЭМ и других методов анализа [1265 – 1268] свидетельствуют о том, что основным элементом структуры ПМ является «двумерная» гексагональная решетка с «элементарной ячейкой из трех БР и 12 – 14 липидных молекул»,[1320] причем только такая структура (так называемый функциональный элемент [1265]) эффективна при переносе протона.[1265 – 1268] «Спусковым крючком» процесса является воздействие света (с длиной волны 500 – 600 нм) на БР(ПМ), что приводит к трансформации хромофора — ретиналя — из конфигурации *all-trans* в 13-*cis*,[1265 – 1268] т.е. к переходу из исходного состояния bR_{568} (с λ_{max} = 568 нм) в форму M_{412} (с λ_{max} = 412 нм).[1330] Обратная релаксация БР происходит при переносе H^+ через ПМ в среду (рис. 168).[1330]

Для бионанотехнологического использования БР(ПМ) особо ценными являются их следующие особенности: быстрый переход из формы bR_{568} в M_{412} и обратно с появлением фотопотенциала (фототока) и разности ΔpH; многократность и взаимодополняемость [1330] этих событий без существенного влияния на другие характеристики.[1265 – 1268, 1330 – 1333] В целом как ПМ(БР), так и другие фоточувствительные системы являются уникальными объектами, преобразующими энергию света в другие виды энергии,[1330] необходимые организму для движения клеток и «жгутиков» бактерий, синтеза макроэргических связей в аденозин- и гуанозинтрифосфатах (АТФ и ГТФ) и других подобных молекулах.[1265 – 1268, 1330 – 1333] Это делает СБС на основе ПМ(БР) уникальными структурно-функциональными компонентами перспективных бионанотехнологических материалов.[1330]

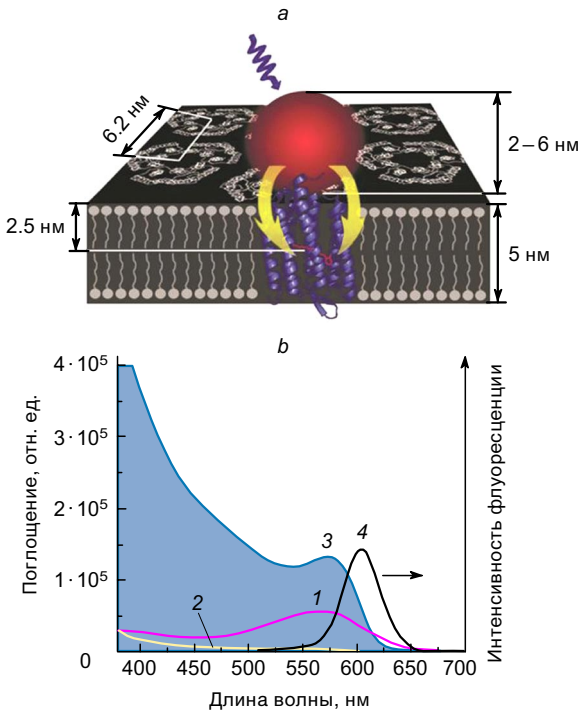


Рис. 168. Организация СБС на основе пурпурных мембран и квантовых точек (*a*) и ее оптические свойства (*b*).[1330] *a*: молекула БР (фиолетовая фигура) содержит хромофор с поглощением в видимой области спектра, а перенос энергии (желтые стрелки) от КТ (оранжевый шар) на хромофор БР осуществляется посредством FRET-процесса; *b*: спектры поглощения ПМ (*1*), мембран без хромофора (*2*) и одного из типов КТ, которые поглощают во всей области, заштрихованной синим (*3*), а также спектр флуоресценции этих КТ (*4*). Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer.

4.2.3.2. Бионаногибридные материалы на основе бактериородопсина и квантовых точек

В случае БР наиболее эффективно создание его ассоциатов или коньюгатов (т.е. иммобилизация различными методами [1265 – 1268, 1330]) с квантовыми точками (КТ).[1333 – 1336] Уникальными свойствами таких КТ являются [1333 – 1336] исключительно широкая полоса поглощения (при том, что испускание КТ происходит в очень узкой области спектра), квантовый выход, превышающий 70%, а также в сотни раз более высокая фотостабильность и сечение поглощения (больше, чем у лучших органических флуорофоров).[1330] Поскольку параметры флуоресценции КТ напрямую зависят от их размеров, то относительно легко получить КТ, испускающие в области поглощения БР.[1333 – 1336] Сочетание таких свойств позволяет создавать качественно новые материалы на основе гибридных наноструктур БР(ПМ) с КТ.

Известно, что зрительные и бактериальные родопсины используют только ⩽1% энергии света с длиной волны от ~390 до ~760 нм, падающего на «фоторецепторную мембрану».[1333 – 1336] Включение КТ в комплекс с БР (см. рис. 168,*a*) [1330] позволяет такой системе использовать весь световой диапазон (от глубокой УФ- до видимой области) и эффективно передавать квантованную энергию с КТ на БР в FRET-режиме для ее расходования на функции этой СБС. Дополнительным плюсом является то, что хромофор БР находится приблизительно посредине вертикали ПМ.[1333 – 1336] Это расстояние (даже с учетом радиуса КТ) меньше среднего фёрстеровского радиуса (~5 нм), что исключительно эффективно для переноса энергии в таком режиме. Показано, что можно синтезировать КТ с максимумом излучения, которое соответствует области поглощения

БР (см. рис. 168,*b*),[1330] причем интенсивность поглощения КТ в несколько раз превышает таковую для БР в диапазоне 450 – 600 нм.[1331 – 1336] Важным условием для создания эффективной СБС является адсорбция КТ на ПМ именно в тех областях, где находятся домены БР.[1330] Эту задачу можно решить путем модификации поверхности КТ цистеином или тиогликолевой кислотой.[1330] Такая структура СБС была визуализирована методом АСМ.[1334] Показано, что тримеры БР (высотой 0.4 – 0.5 нм и диаметром ~6.2 нм) при конъюгации КТ с поверхностью ПМ (соотношение КТ : БР = 1 : 2)[1330] значительно изменяются: высота ассоциатов увеличивается на 1.3 – 1.5 нм, а расстояние между тримерами БР уменьшается на 0.1 нм.[1334] Именно при таком соотношении КТ и БР в СБС наблюдаются домены БР и происходит связывание КТ с БР(ПМ).[1330, 1334] Это специфическое взаимодействие КТ с БР(ПМ) в СБС приводит к полному тушению флуоресценции квантовых точек[1334] при соотношениях КТ и БР(ПМ) от 1 : 2 (для точек с λ_{fl} = 590 нм) или 1 : 1.2 (для точек с λ_{fl} = 650 нм) до 1 : 1. В серии работ[1334 – 1336] детально изучено влияние на специфичность взаимодействия КТ с БР(ПМ) изменения как размеров и заряда КТ, так и толщины покрытия КТ слоями различных органических соединений.[1330] Таким образом, СБС, состоящие из функциональных элементов КТ@БР и работающие во FRET-режиме, можно использовать в качестве материалов для ряда областей молекулярной электроники, сенсорных и фотогальванических элементов, что привлекает внимание большого числа исследователей.[1330, 1333 – 1341]

Для сравнения эффективности различных СБС приведем данные по формированию композитных материалов, содержащих БР и БСА с КТ.[1334 – 1336] Так, в системе CdTe(537)@БСА (1 : 9) флуоресценция исходных КТ не изменяется (поскольку БСА не содержит хромофора, поглощающего в видимой области спектра), а в системе CdTe(537)@БР(ПМ) (1 : 9) флуоресценция КТ существенно уменьшается (на 95% от исходной для индивидуальных КТ), т.е. происходит эффективный перенос энергии от КТ на БР.[1332] Важным достижением авторов работы[1335] стало создание СБС на основе КТ и БР, способной генерировать постоянный ток и обратимые фотоэлектрические изменения при активации светом (λ = 410 нм) мощностью 7 мВт·см$^{-2}$. Эти фототоки отличаются по величине и по форме от тех, которые генерируются в такой же СБС под действием света мощностью 6.5 мВт·см$^{-2}$ (λ = 570 нм) и в контрольной системе БР(ПМ) формы M_{410}.[1336] Авторами предложена модель, объясняющая FRET и получение стационарных фототоков в системе КТ@БР, чего не удавалось ранее.[1330 – 1333] В другой серии экспериментов[1337] проводили одновременное двулучевое (λ = 570 ± 10 и 410 ± 10 нм) освещение СБС типа CdTe@БР(ПМ). Авторы этой работы утверждают, что протоны не уходят в межклеточное пространство, а как бы осциллируют внутри мембраны, что объясняет генерацию стационарного фототока в этих условиях.[1336, 1337] Подобные модели двулучевого освещения в разных комбинациях были рассмотрены также рядом других специалистов,[1338, 1339] и это создает перспективы для использования гибридной СБС КТ@БР в качестве нового типа многофункциональных материалов.

Авторы работ[1340 – 1342] предложили оригинальный способ получения системы КТ@БР(ПМ) слоевой структуры с 23%-ным увеличением генерации по сравнению с контролем. Кроме того, в системах CdSe/ZnS@БР(ПМ) (*I*) и CdSe/ZnS + стрептавидин@биотин + БР(ПМ) (*II*) обнаружено тушение флуоресценции,[1341] равное 54.0 и 43.8% от контроля соответственно. Удивительно, что исключительно малое изменение расстояния (от ⩽1.5 нм до 6 – 8 нм[1341]) между БР(ПМ) и CdSe/ZnS в системах *I* и *II* сопровождается указанным выше уменьшением интенсивности флуоресценции. При этом фотопотенциалы для системы *II* составляют 306 и −200 мВ при включении и выключении света соответственно, а для контрольной системы они равны 249 и −158 мВ.[1341] Следовательно, система CdSe/ZnS + стрептавидин@биотин + БР(ПМ) более эффективна по величинам фотовольтаических параметров за счет FRET-эффекта.[1340 – 1342] Обнадеживающим в плане возможного практического применения является активное патентование[1343] СБС на основе слоев БР и КТ и результатов их тестового функционирования. В работах[1340 – 1343] прослеживается последовательное улучшение параметров указанных систем, что перспективно для их последующего использования как в оптической и молекулярной электронике,[1332] так и в других бионанотехнологических областях.

4.2.3.3. Взаимодействие бактериального родопсина с наночастицами золота и серебра

Исследования плазмонных эффектов НЧ золота и серебра[1330 – 1334] в связи с фотоиндуцированными изменениями в системах на основе БР(ПМ)[1265 – 1268, 1330] являются одним из актуальных направлений в области создания СБС для бионанотехнологии. Например, плазмонные эффекты НЧ Ag[1330 – 1334] в указанных СБС проявляются в изменении кинетических и спектральных характеристик БР(ПМ) при варьировании размера и формы наночастиц, особенно при облучении таких систем синим светом (рис. 169,*a*).[1330]

Эксперименты показали, что совместное действие синего света и короткоимпульсного лазерного возбуждения (λ = 532 нм) на БР в присутствии НЧ Ag значительно ускоряет как восстановление основной формы (bR_{568}) из М-формы (M_{410}), так и скорость прокачки протонов через мембрану за счет прямого перехода формы М в основную форму по «обходному» пути за время ~200 нс (вместо 15 мс) (см. рис. 169,*a*).[1330] Удивительно, что скорости превращения формы M_{410} в присутствии НЧ Ag размерами 40 и 8 нм отличаются в 400 раз![1344] Авторы объяснили это как усилением плазмонного поля, так и лучшим перекрыванием полос поглощения формы M_{410} с полосами сороканонометровых НЧ Ag по сравнению с их меньшими аналогами.[1345]

Указанное отличие (в 400! раз) очень близко к расчетному значению 375. Это число является произведением значений изменения плазмонного поля с увеличением размера НЧ Ag (~125 раз) и ускоренного переноса энергии в этой СБС из-за повышения степени спектрального перекрывания (~3 раза). Авторы работ[1342 – 1346] предположили, что ускорение «обратимого перехода» $bR_{568} \rightarrow M_{410}$ может еще более увеличить этот эффект. Кроме того, в статье[1346] были разработаны следующие оригинальные технические подходы для оптимизации всех процессов в сложной СБС:

— улучшение эффективности разделения носителей зарядов при фотоактивации системы в протон-селективной мембране Nafion;

— сохранение максимального плазмонного эффекта поля за счет использования поливинилпирролидона в качестве полимерного покрытия наночастиц;

— использование специально синтезированных наночастиц заданной формы (сфер, кубов и кубоидов с участками поверхности высокой кривизны), что повышает эффективность усиления электромагнитного поля (см. рис. 169,*d*).[1330]

Авторы работы[1344] опубликовали уникальные результаты по измерению величины фототока (~210 нА·см$^{-2}$) в СБС на основе БР(ПМ) и НЧ Ag заданных размера и формы. Получены также электрохимические ячейки с ЛБ-пленками,

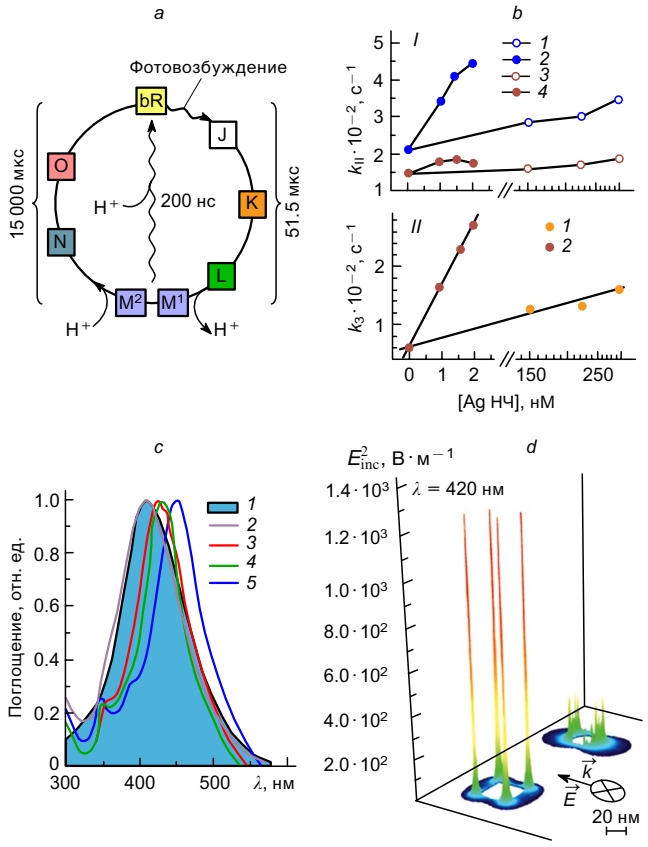


Рис. 169. Эффекты электромагнитного поля в СБС на основе БР(ПМ) и НЧ Ag.[1330] *a*: фотоиндуцированные переходы из формы bR_{568} в M_{410} (формы M^1 и M^2) через промежуточные формы J, K, L и обратно в БР(ПМ) через промежуточные формы O, N; *b*: зависимости констант скорости в нормальном (k_{II}, график *I*) и в укороченном (k_3, график *II*) БР-фотоциклах в СБС с НЧ Ag размерами 8 (*1*, *3*) и 40 нм (*2*, *4*) в отсутствие (*1*, *2*) и под действием облучения (*3*, *4*) БР(ПМ) синим светом; *c*: зоны спектрального перекрывания сфер (*1*, *2*), кубоидов A (*3*) и B (*4*), кубов (*5*) НЧ Ag размером 40 нм с формой M_{410} (синяя штриховая область); *d*: зависимости величин электромагнитного поля (E^2_{inc}) вблизи НЧ Ag от их формы: для сфер диаметром 40 нм (справа) и кубов с длиной ребра 40 нм (слева). Рисунок публикуется с разрешения издательства Springer.

имеющими большое число чередующихся БР(ПМ)- и полиэлектролитных слоев с значениями фототоков ~100 – 420 нА·см$^{-2}$.[1347 – 1349] В ПМ-пленках Ленгмюра – Шефера значения фототока составляли ~50 – 200 нА·см$^{-2}$,[1350] а в бислойных липидных мембранах с ПМ — от 100 до 150 нА·см$^{-2}$.[1351] Указанные величины[1347 – 1352] сопоставимы с приведенными выше (см. работу[1347]) или даже превышают их.[1350] До настоящего времени эффективные нанобиогибридные СБС на основе БР с НЧ разного типа не являются коммерческим продуктом, однако их востребованность как технических материалов в будущем не вызывает сомнений.

Таким образом, альбумины, липазы и родопсины являются перспективными биологически активными соединениями для взаимодействия с НЧ и разработки на их основе СБС с комплексом заданных свойств, что позволяет создавать новые и улучшать существующие бионаноматериалы. Предложенные методы получения СБС обеспечивают повышение их стабильности, снижение взаимодействия с белками плазмы крови, биосовместимость и другие важные свойства. Системы на основе альбуминов демонстрируют значительный практический потенциал с точки зрения пространственно-временно́го контролируемого высвобождения в дополнение к их применению в тераностике. Системы, включающие БСА и НЧ металлов, относятся к одному из немногих типов нанотранспортеров *in vivo*, которые демонстрируют «двойную» способность (пассивного и активного нацеливания на опухоль) и широкий спектр возможностей в области лекарственной терапии по сравнению с индивидуальными компонентами. Для липаз характерно взаимодействие с НЧ оксидов металлов для создания СБС с высокими каталитическими свойствами и стабильностью для практических применений *in vitro*.

Наиболее перспективными в плане биомедицинской диагностики являются СБС на основе родопсинов и НЧ типа КТ с комплексом уникальных фотодинамических свойств. Однако носители КТ являются довольно токсичными при их использовании без дополнительной полимерной оболочки, что накладывает определенные ограничения при подборе СБС для биомедицинских целей.

Таким образом, продемонстрированные подходы к получению СБС на основе структурно- и функционально-различных белков и наночастиц позволяют создавать современные бионаноматериалы с комплексом свойств, требуемых для решения конкретных биомедицинских задач.

4.3. Создание многофункциональных наночастиц биомедицинского применения на основе силикатных наноплатформ

Для развития современных методов диагностики различных патологий, таких как магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и флуоресцентная визуализация, требуется разработка новых эффективных и безопасных контрастных агентов.[1353 – 1356] При одновременном использовании различных методов уменьшается число артефактов, что способствует более точной диагностике заболеваний.[1356] Кроме того, создание бимодальных материалов, оказывающих магнитотермическое, фототермическое или фотодинамическое воздействие на раковые клетки, рассматривается сегодня как многообещающая основа для разработки новых видов тераностиков, которые одновременно выполняют терапевтическую и диагностическую функции.[1357 – 1360]

Одним из приоритетных направлений наномедицины и биологии в последние десятилетия стал дизайн и разработка новых методик синтеза многофункциональных наноразмерных полимерных частиц, способных нести двойственную функцию.[1357 – 1360] Перспективной основой для создания многофункциональных полимерных НЧ различных размеров и пористости может выступать силикатная матрица. Главными преимуществами силикатных НЧ является простота методик синтеза, не требующая использования высоких температур, отсутствие набухания НЧ в растворе при изменении pH, прозрачность и низкая токсичность.[1361] Допирование различных соединений в силикатные НЧ широко используют для создания функциональных материалов. Включение допантов в силикатную матрицу позволяет устранить или уменьшить проблему их токсичности и повысить стабильность, а простота способов модификации силикатной поверхности путем введения якорных групп, необходимых для связывания биообъектов,[1271, 1362 – 1364] позволяет варьировать морфологию и функциональные свойства наночастиц.[1365, 1366]

Для синтеза силикатных НЧ чаще всего используют методы Штобера,[1367 – 1379] обратной микроэмульсии типа «вода в масле»[1363 – 1367, 1380 – 1397] и прямой микроэмульсии

типа «масло в воде».[1398 – 1404] В основе данных методик лежит щелочная гидролитическая поликонденсация тетраэтоксисилана с образованием сферических трехмерных структур.[1364] Выбор той или иной методики синтеза зачастую определяется природой вводимого в силикатную матрицу допанта. Данный раздел посвящен теоретическим и прикладным аспектам создания многофункциональных НЧ на основе силикатных матриц.

4.3.1. Методы получения силикатных наночастиц

4.3.1.1. Метод Штобера

Исторически первым способом получения силикатных НЧ стал метод Штобера,[1367] основанный на щелочном гидролизе эфиров ортокремниевой кислоты и дальнейшей поликонденсации в водно-спиртовой среде. Он позволяет получать сферические частицы контролируемого размера (от 10 нм и выше) с варьируемой полидисперсностью путем изменения природы реагентов (спиртов и оснований), их концентраций и соотношения.[1367 – 1379] Методика достаточно проста, не требует очистки от ПАВ и позволяет синтезировать частицы с включением как водорастворимых, так и водонерастворимых неорганических и органических соединений.

Существует несколько подходов к синтезу силикатных НЧ по методике Штобера, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки.

Первый подход основан на допировании в полимерную матрицу одного (или нескольких) водо- или спирторастворимых компонентов, выступающих в качестве затравки (зародышей) при образовании сферических силикатных НЧ (рис. 170,*a*). Электростатические взаимодействия между допантом и силикатной матрицей обычно способствуют включению положительно заряженных компонентов и препятствуют допированию отрицательно заряженных.[1369 – 1372] Наиболее часто в литературе встречаются примеры введения флуорофоров, таких как флуоресцеин и его производные,[1368] родамин Б,[1368] положительно заряженные комплексы рутения(II).[1369 – 1372] Нековалентная адсорбция положительно заряженного допанта на отрицательно заряженной силикатной поверхности с последующим дополнительным силикатным покрытием позволяет получать частицы с допантами, введенными в различные слои полимерной матрицы.[1369 – 1371]

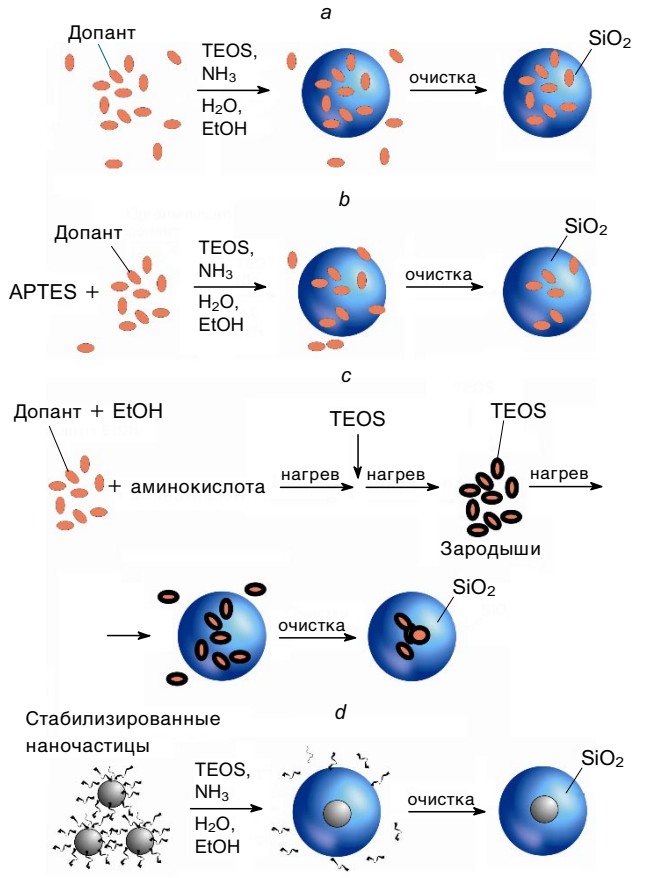


Рис. 170. Подходы к синтезу силикатных наночастиц, содержащих допант, по методу Штобера (*a* – *d* — см. текст). Рисунок создан авторами на основании данных работ [1367 – 1379].

Второй подход включает предварительное ковалентное связывание допанта с кремниевым производным и последующее его введение в качестве прекурсора в силикатный синтез (см. рис. 170,*b*).[1368, 1374 – 1377] Ковалентное связывание способствует закреплению допанта и предотвращает его вымывание из полимерной силикатной матрицы.[1376] Недостатками данного метода являются ограниченная растворимость полученного кремниевого производного в смеси вода – этанол, сложность синтеза и низкая эффективность допирования.[1376, 1377]

В основе третьего подхода лежит принцип предварительного получения зародышей, содержащих допант, с последующим добавлением новых порций тетраэтоксисилана (TEOS) в ходе реакции (см. рис. 170,*c*).[1372, 1373] Этот метод основан на использовании аминокислот в качестве катализаторов щелочного гидролиза TEOS и может проводиться при более низких значениях pH (~9 – 10). Его достоинствами являются получение частиц заданного размера и контролируемой монодисперсности.[1372, 1373] Метод позволяет ввести в силикатную частицу как положительно заряженные,[1372] так и нейтральные красители, такие как родамин Б и флуоресцеин, без предварительного ковалентного связывания с 3-аминопропилтриэтоксисиланом (APTES).[1373]

Четвертый подход заключается во введении предварительно полученных стабилизированных НЧ (оксида железа, серебра(0), золота(0), квантовых точек) в качестве прекурсоров для дальнейшего роста силикатного слоя на их поверхности (см. рис. 170,*d*).[1376 – 1379] Решающим фактором, влияющим на монодисперсность полученных силикатных НЧ, является коллоидная стабильность исходных наночастиц в водно-этанольной среде. Получены двойные суперпарамагнитные высоколюминесцентные силикатные частицы (диаметром (*d*) 97 нм) на основе Fe_3O_4 (*d* = 18 нм) и квантовых точек CdSe@CdS@ZnS (QD) (*d* = 4.5 нм) по модифицированной методике Штобера.[1378] Наличие тиольных групп позволило авторам эффективно адсорбировать олеат-стабилизированные квантовые точки на силикатной поверхности железооксидных наночастиц посредством лигандного обмена. Для увеличения коллоидной устойчивости и уменьшения токсичности QD авторы использовали дополнительное тонкое силикатное покрытие, в результате чего получили систему НЧ Fe_3O_4@SiO_2@QD. Такие магнитно-люминесцентные наночастицы могут найти применение для мультимодального разделения клеток.[1378]

4.3.1.2. Методы микроэмульсии

Более поздними методами получения монодисперсных силикатных НЧ являются методы микроэмульсии, которые основаны на образовании термодинамически стабильных микроэмульсий типа «вода в масле»[1363, 1365, 1366, 1380 – 1397] или «масло в воде».[1398 – 1404]

Метод обратной микроэмульсии типа «вода в масле». Обратная микроэмульсия типа «вода в масле» обычно состоит из четырех компонентов — масла (чаще всего цикло-

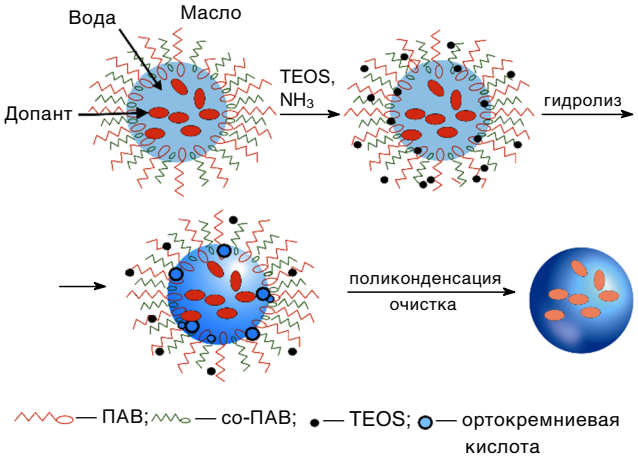


Рис. 171. Синтез силикатных наночастиц, содержащих допант, по методу обратной микроэмульсии. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1377].

гексана), воды, ПАВ (Тритона X100, Бридж 30, Игепал или АОТ) и со-ПАВ (гептанола или октанола). Наноразмерные капельки воды в масле, стабилизированные молекулами ПАВ и со-ПАВ, служат нанореакторами для гидролиза эфиров ортокремниевой кислоты и ее дальнейшей поликонденсации с образованием сферических монодисперсных силикатных НЧ (рис. 171). Размер частиц, полученных методом обратной микроэмульсии, можно контролируемо изменять от 15 до 200 нм за счет варьирования множества факторов: соотношения воды и ПАВ, природы органического растворителя и ПАВ, концентрации аммиака, количества введенного TEOS, природы допанта.[1363, 1365, 1366, 1377, 1380 – 1397]

Одним из основных преимуществ микроэмульсионной методики синтеза по сравнению с методом Штобера является получение силикатных наночастиц с узким распределением по размерам; кроме того, эта методика позволяет синтезировать меньшие по размеру частицы более сложной морфологии.[1380] Следует отметить, что для очистки полученных силикатных наночастиц от ПАВ и непрореагировавших веществ в методе обратной микроэмульсии обычно используют многократное чередование промывания, ультразвуковой обработки и центрифугирования. Однако в ряде работ [1364, 1377, 1397] показано, что практически невозможно добиться полного удаления следов ПАВ с силикатной поверхности; это может влиять на свойства дисперсий и их дальнейшее применение.

В качестве допантов в методе обратной микроэмульсии обычно используют водорастворимые соединения, такие как трис(дипиридин)рутений(II),[30, 31] комплексы лантанидов(III)[1363, 1365, 1366, 1383 – 1385] или металлокластеры.[1386 – 1388] В отличие от метода Штобера, в микроэмульсионной методике допанты могут быть как электронейтральными, так и отрицательно или положительно заряженными.[1380]

Гидрофильность допанта-красителя и его агрегационная способность в процессе роста силикатных НЧ оказывают существенное влияние на распределение допанта в силикатной матрице и фотофизические характеристики полученных флуоресцентных силикатных наночастиц (рис. 172).[1364, 1389, 1390] На примере индокарбоциановых красителей, различающихся числом сульфонатных групп и, соответственно, гидрофильностью, убедительно показана возможность контроля за распределением флуорофора в силикатной матрице (в ядре или ближе к границе раздела силикатная поверхность/вода) путем варьирования гидрофильности допанта (см. рис. 172).

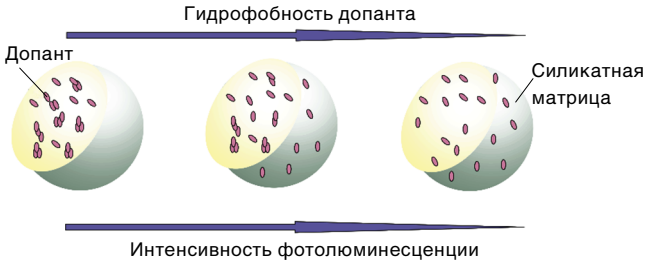


Рис. 172. Схематическое изображение зависимости распределения допанта в силикатной матрице от его гидрофобности. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1389].

Флуорофоры с низкой гидрофильностью распределяются по всему объему силикатной матрицы, что обусловливает отсутствие концентрационного тушения их фотолюминесценции в составе НЧ.[1389] Высокая гидрофильность и растворимость в воде флуорофоров, наоборот, приводит к их агрегации в наночастицах, что ухудшает фотофизические характеристики по сравнению с менее гидрофильными флуорофорами (см. рис. 172).[1389]

С участием авторов данного раздела было изучено влияние агрегативного поведения комплексов лантанидов в силикатных НЧ на их фотофизические свойства. Для этого были получены двойные силикатные наночастицы на основе изоструктурных комплексов лантанидов(III), характеризую-

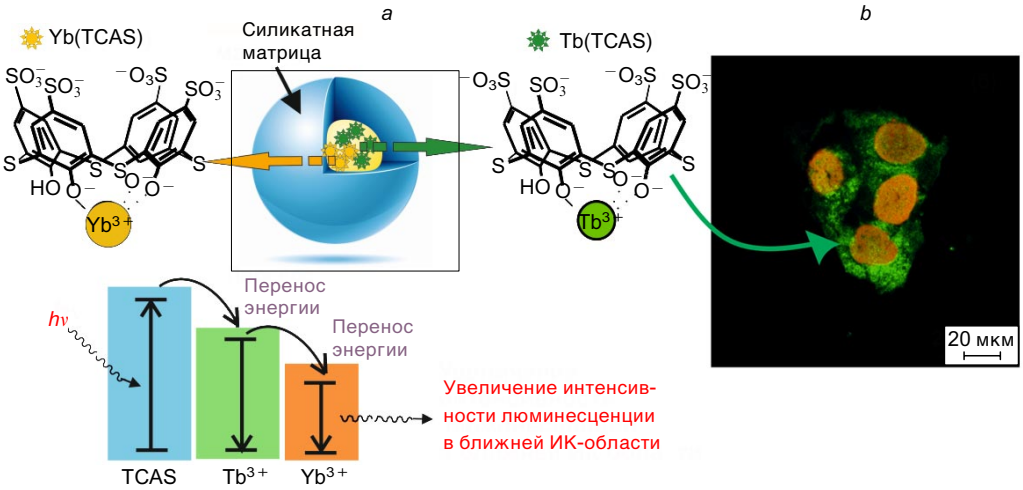


Рис. 173. Схематическое изображение силикатных наночастиц на основе комплексов Tb^{III} и Yb^{III} с *n*-сульфонатотиакаликс[4]ареном (TCAS) и механизма переноса энергии (*a*), а также полученная методом конфокальной лазерной микроскопии микрофотография нормальных клеток, инкубированных аминомодифицированными силикатными наночастицами на основе комплексов Tb^{III} и Yb^{III} с TCAS (*b*).[1383]

щиеся интенсивной люминесценцией в зеленой и ближней инфракрасной (БИК) областях спектра (рис. 173).[1383]

Обнаружена существенная зависимость фотофизических характеристик полученных двойных силикатных НЧ от способа введения (в виде раствора или дисперсии) и агрегационного состояния изоструктурных комплексов лантанидов(III). Наличие энергетического обмена между лантанидными блоками было показано на примере изоструктурных *n*-сульфонатотиакаликс[4]ареновых комплексов тербия(III) и иттербия(III) в составе силикатной матрицы (см. рис. 173). Установлено, что Tb–Yb-силикатные наночастицы характеризуются низким выходом комплексов из силикатной матрицы и незначительной токсичностью, способны эффективно и быстро проникать в клетки с сохранением люминесцентного отклика, что является предпосылкой для их использования в качестве клеточных маркеров.[1383]

Группой Shahabi опубликована работа[1391], в которой были получены силикатные НЧ с двойной люминесценцией за счет введения в их состав органических флуорофоров. Показано, что в зависимости от структуры последних оптимальным способом введения может быть предварительное образование люминесцентных силикатных зародышей посредством ковалентного связывания красителей с APTES или их нековалентное допирование в силикатный слой. Такие частицы характеризуются двойной высокоинтенсивной люминесценцией в зеленой (синей) и красной областях спектра, обладают низкой токсичностью и имеют большой потенциал для различных биологических исследований *in vivo*.[1391]

Имеется ряд работ по включению различных металлокластеров в силикатную матрицу с получением структур, характеризующихся распределением кластерных единиц (или их агрегатов) по всему объему силикатной матрицы.[1386–1388] Так, в работе[1387] металлокластеры на основе рения — $K_4[Re_6S_8(OH)_6]$, $K_4[Re_6Se_8(OH)_6]$ и $Cs_{1.68}K_{2.32}[Re_6S_8(CN)_4(OH)_2]$ — были допированы в силикатную матрицу. Полученные частицы обладают люминесценцией в красной области спектрального диапазона и могут найти применение в биотехнологии.

В литературе встречаются примеры включения в полимерную силикатную матрицу водонерастворимых гидрофильных наночастиц (в частности, НЧ золота(0), серебра(0) и $ZnFe_2O_4$, стабилизированых гидрофильными лигандами), которые выступают в качестве зародышей при дальнейшем покрытии их силикатной оболочкой.[1380, 1392, 1393]

В более поздних работах описаны примеры допирования в силикатную матрицу гидрофобных водонерастворимых наночастиц (оксида железа или оксидов и солей лантанидов, наночастиц золота(0), квантовых точек).[1379, 1380, 1383–1385, 1394–1396] Причиной успешного включения гидрофобных НЧ в силикатную матрицу по методу обратной микроэмульсии является лигандный обмен с замещением гидрофобного лиганда (олеиламина или олеата натрия) на поверхности исходной наночастицы на ПАВ либо TEOS (или ортокремниевую кислоту), что способствует дальнейшему получению монодисперсных коллоидно-устойчивых силикатных частиц.[1380, 1394]

Метод прямой микроэмульсии типа «масло в воде». Прямые микроэмульсии «масло в воде» применяют для синтеза ультрамалых и высокодисперсных силикатных НЧ. Метод используют в основном для получения органически модифицированных силикатных наночастиц (ORMOSIL).[1359] Прямая микроэмульсия типа «масло в воде» основана на щелочном гидролизе кремниевого производного винилтриэтоксисилана (VTES) и APTES и последующей поликонденсации в нанокаплях масла (1-бутаноле), стабилизированных ПАВ (АОТ или Tween-80) и ДМФА (или ДМСО) в воде. Добавление в систему APTES в методе прямой микроэмульсии способствует созданию слабощелочной среды, при этом прекращается дальнейший рост наночастиц.[1399] Размер НЧ, полученных по методу прямой микроэмульсии, может варьироваться от 5 до 100 нм.[1377] В литературе можно найти множество примеров ORMOSIL-частиц, содержащих в качестве допантов различные водонерастворимые красители (нильский красный, индоцианин зеленый),[1399, 1400] агенты для фотодинамической терапии,[1401] противоопухолевые вещества (Доксорубицин, куркумин)[1400, 1402, 1403] и водонерастворимые гидрофобные НЧ (оксид железа, квантовые точки).[1399, 1404] Поскольку поверхность силикатных наночастиц, полученных по методу прямой микроэмульсии, является более пористой, предпочтительно предварительное ковалентное связывание допантов с кремнийпроизводными с целью уменьшения вымывания допанта из силикатной матрицы.[1359] Однако наличие пор может способствовать образованию НЧ, для которых необходимым этапом биомедицинского применения является замедленное высвобождение допанта из полимерной матрицы. Так, группой Prasad[1401] был получен ряд люминесцентных ORMOSIL-частиц на основе противоопухолевого препарата Доксорубицина. Установлено, что такие НЧ могут высвобождать препарат в течение двух недель на 70%, способны проникать в раковые клетки поджелудочной железы и оказывать цитотоксический эффект. Доксорубицинсодержащие ORMOSIL-наночастицы могут быть использованы как основа для дальнейшего включения фотосенсибилизаторов — агентов для фотодинамической терапии.

На основе Доксорубицина и красителя индоцианина зеленого, проявляющего люминесценцию в красной и ближней ИК-области спектра разработан новый тип бимодальных ORMOSIL-частиц.[1400] Для получения бимодальных ORMOSIL-частиц авторы использовали две стратегии: нековалентное допирование индоцианина зеленого путем физической адсорбции и нековалентное (или ковалентное) допирование Доксорубицина. Бимодальные ORMOSIL-частицы с ковалентно-связанным препаратом обладали высокой коллоидной способностью и проявляли низкую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам. При ИК-облучении клеток, инкубированных полученными образцами, повышалась температура внутри клетки и происходил выброс Доксорубицина из полимерной матрицы, что способствовало уничтожению раковых клеток. Такие бимодальные частицы могут быть использованы в химиотерапии, гипертермии и для флуоресцентной визуализации клеток.[1400]

4.3.2. Влияние допанта на размер и полидисперсность силикатных наночастиц

В настоящее время в литературе практически отсутствуют систематизированные сведения о влиянии природы и способа введения допантов на размер, форму и полидисперсность получаемых на их основе силикатных наночастиц по методу обратной микроэмульсии. Однако, как показали наши данные, наноразмерные и молекулярные допанты являются важным компонентом обратной микроэмульсии, способным оказать существенное, не всегда ожидаемое и однозначное, влияние на размер и форму образующихся силикатных НЧ.[1365, 1381, 1383–1385]

4.3.3. Взаимное влияние компонентов в композитных силикатных наночастицах на примере наночастиц оксида железа, серебра(0) и металлокомплексов

Магнитно-резонансная томография широко используется в качестве прямого и неинвазивного метода медицинской

диагностики различных патологий.[1405, 1406] Разработка новых эффективных и малотоксичных контрастных агентов (КА), предназначенных для увеличения контрастности изображения в методе МРТ, считается приоритетным направлением медицинской химии.[1407, 1408] Перспективным способом увеличения эффективности и снижения токсичности контрастных агентов является их включение в полимерные НЧ.[1409 – 1411] Кроме того, допирование контрастных агентов в одну полимерную матрицу позволяет получать так называемые бимодальные T_1- и T_2-контрастные агенты, совместное использование которых позволяет устранять артефакты изображений, что способствует более точной визуализации.[1407, 1408] Наиболее широко применяемыми в клинической диагностике T_1-контрастными агентами являются хелаты гадолиния(III), в то время как суперпарамагнитные НЧ оксида железа (SPION) известны своей высокой T_2-контрастирующей способностью.[1412 – 1414] В литературе встречается множество синтетических подходов к объединению хелатов Gd^{III} (T_1-КА) и суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (T_2-КА) в одной полимерной матрице.[1405, 1407, 1408, 1415 – 1417] Решающим фактором, определяющим эффективность двойного контрастирования, является толщина разделяющего слоя между T_1- и T_2-компонентами. Оптимальное расстояние между ними, при котором обычно не наблюдается отрицательного воздействия локального магнитного поля SPION на спин-решеточную релаксацию хелатов Gd^{III}, составляет >20 нм.[1407] Кроме того, отношение значений поперечной и продольной релаксивности ($r_2 : r_1$) должно быть <2.[1418, 1419]

Силикатная матрица является удобной платформой для разработки бимодальных T_1- и T_2-контрастных агентов с оптимальным расстоянием между двумя компонентами. Как и метод Штобера, метод обратной микроэмульсии позволяет синтезировать НЧ различной морфологии с включением допантов в разные слои полимерной матрицы, что позволяет получать наночастицы с заданными размерами и свойствами.[1365, 1366, 1382, 1384, 1385] Так, в работе [1365] было показано, что преимущественная локализация комплексов гадолиния(III) с *n*-сульфонатотиакаликс[4]ареном (Gd(TCAS)) в поверхностном слое силикатных наночастиц приводит к существенному увеличению их релаксационных характеристик и практически десятикратному росту величины r_1 по сравнению с таковыми для аналогичных частиц с локализацией комплексов в ядре (рис. 174). Высокая релаксивность и низкая цитотоксичность полученных НЧ являются следствием допирования комплексов гадолиния в

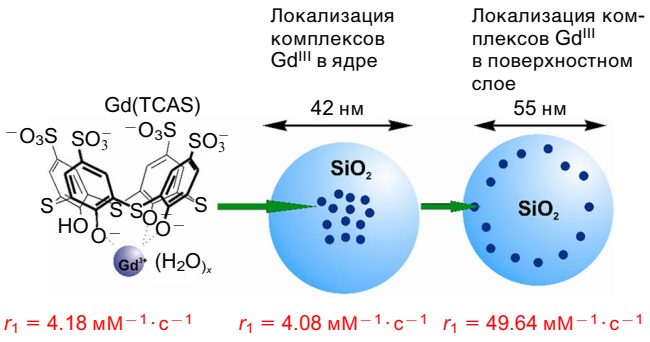


Рис. 174. Схематичное изображение силикатных наночастиц с различной локализацией комплекса Gd(TCAS) в силикатной матрице и значения r_1 для водного раствора Gd(TCAS) и водных дисперсий силикатных наночастиц.[1365] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

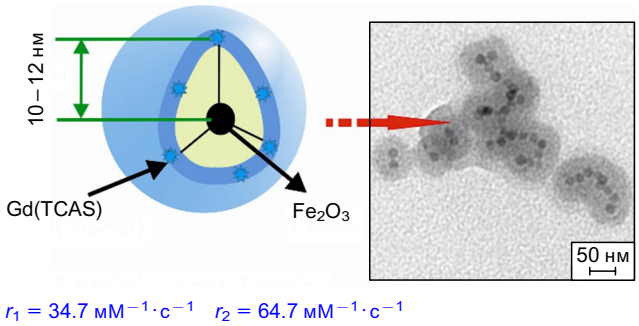


Рис. 175. Схематичное изображение бимодального T_1- и T_2-контрастного агента на основе силикатных наночастиц, допированных комплексами Gd(TCAS) и НЧ Fe_2O_3 и ПЭМ-изображение полученного образца.[1384] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

поверхностный слой силикатных наночастиц (размером 55 нм), что препятствует вымыванию комплексов из силикатной матрицы, но обеспечивает их эффективную гидратацию.[1365]

Разработанная методика [1365] позволила получить эффективные бимодальные T_1- и T_2-контрастные агенты на основе силикатных НЧ со структурой ядро – оболочка с включением SPION (d = 6 нм) в ядро и преимущественной локализацией комплекса Gd(TCAS) во внешнем силикатном слое (рис. 175).[1384] Полученные образцы характеризуются высокими значениями продольной и поперечной релаксации (r_1 = 34.7 л·ммоль$^{-1}$·с$^{-1}$ и r_2 = 64.7 л·ммоль$^{-1}$·с$^{-1}$) и низким значением отношения $r_2 : r_1$ при 0.47 Тл. Меньшее расстояние между SPION и комплексами Gd(TCAS) ($\sim$12 нм) привело к незначительному проявлению эффекта тушения спин-решеточной релаксации НЧ оксида железа (см. рис. 175).[1365, 1384] Агрегация НЧ в присутствии белка в буферных растворах способствовала уменьшению продольной и увеличению поперечной релаксации. Бимодальные силикатные НЧ обеспечивали эффективное T_1- и T_2-контрастирование на медицинском томографе при 1.5 Тл, обладали низкой цитотоксичностью и высокой коллоидной устойчивостью в водных растворах.[1384]

Результаты исследования [1388] также свидетельствуют о взаимном влиянии допантов в силикатных НЧ, которое необходимо учитывать при создании многофункциональных наноматериалов. В частности, целью авторов было получение магнитно-люминесцентных силикатных НЧ на основе Fe_2O_3, металлокластеров $[Mo_6Br_{14}]^{2-}$ и плазмонных НЧ Au^0. Синтез был основан на одновременном введении гидрофильных магнитных ядер Fe_2O_3 и металлокластеров в обратную микроэмульсию типа «вода в масле». Такие бимодальные наночастицы обладали суперпарамагнитными свойствами и интенсивной люминесценцией в красной области спектра. Интенсивность сигнала существенно снижалась с увеличением размеров допированных железооксидных ядер, что обусловлено их способностью поглощать свет в области 400 – 450 нм, которым индуцируют фотолюминесценцию кластеров. Покрытие бимодальных наночастиц кластерами золота(0) осуществляли путем первоначальной адсорбции Au^{3+} на отрицательно заряженной силикатной поверхности при pH 12 с последующим восстановлением под воздействием УФ-излучения. Полученные бимодальные магнитно-люминесцентные силикатные наночастицы $[Cs_2Mo_6Br_{14} – Fe_2O_3]@SiO_2 – Au^0$ могут использоваться в биомедицинских целях и как тераностики. Однако остался невыясненным вопрос: как щелочной гидролиз кластеров,

неизбежный при таких щелочных условиях, повлиял на состав и содержание кластеров внутри и на поверхности силикатных НЧ?

Проницаемость силикатной матрицы для ионов OH^- и H^+ является причиной деградации комплексов внутри силикатных наночастиц и адсорбированных на их поверхности. Это отмечено и в ряде работ на примере силикатных НЧ, содержащих комплексы тербия(III) в качестве допантов.[1420] Например, обработка пероксидом водорода композитных Tb(TCAS)-содержащих силикатных НЧ, покрытых наночастицами серебра(0), была использована как способ уменьшения в десять раз (с 30 до 3 нм) размеров частиц Ag^0 и способствовала их равномерному распределению по силикатной поверхности. Однако генерируемые в таких условиях гидроксид-ионы приводили к уменьшению содержания тербия в композитном образце и снижению интенсивности Tb-центровой люминесценции за счет частичного разрушения и вымывания комплексов из НЧ.[1420]

4.3.4. Ковалентная и нековалентная модификация поверхности силикатных наночастиц

Модификация силикатной поверхности таргетными белками или другими целевыми лигандами является необходимым этапом при получении многофункциональных силикатных НЧ с направленным воздействием на мишени.[1421]

Ковалентное связывание и физическая адсорбция — основные пути модификации поверхности силикатных НЧ. Физическая адсорбция биомолекул или полимеров (ПЭГ, полиэтиленимина (ПЭИ)) проста в исполнении, эргономична и приводит к образованию «короны» на силикатной поверхности. Покрытие силикатной поверхности ПЭГ влияет на эффективность поглощения частиц клетками, снижает их цитотоксичность и повышает стабильность в условиях *in vivo*; кроме того, оно делает возможным ковалентное связывание белков, ферментов и пр.[1364, 1422] Послойная адсорбция различных полимеров (в частности, ПЭИ) способна приводить к перезарядке поверхности НЧ, что может существенно повлиять на их клеточное проникновение.[1422] Тем не менее процессы десорбции белка, при наличии в системе других биомолекул, имеющих большее сродство к поверхности НЧ, существенно затрудняют использование данного метода. Известно, что адсорбция белка на поверхности НЧ может приводить к нежелательным изменениям его структуры и функциональной активности. Кроме того, изменение pH или ионной силы раствора также может вызвать десорбцию белков с силикатной поверхности. Поэтому конъюгация биомолекул путем ковалетного связывания с нанообъектами является более предпочтительной.[1364]

Высокая химическая реакционная способность групп Si – OH является фактором, способствующим поверхностному декорированию силикатных наночастиц. Для ковалентного связывания таргетных лигандов необходимо наличие определенных функциональных «якорных» групп на силикатной поверхности, среди которых наиболее часто используют амино-, карбокси-, тиольные и эпоксигруппы.[1364, 1423, 1424] Такой метод биоконъюгации можно осуществить посредством применения сшивающих реагентов, выбор которых определяется «якорными» группами на поверхности НЧ. В качестве таргетных лигандов могут быть использованы как небольшие молекулы, например фолиевой кислоты, так и макромолекулы — олигосахаридов, пептидов, белков, антител и аптамеров.[1421, 1425 – 1430]

Наиболее полно процессы конъюгации биомолекул с микро- и наночастицами, а также выбор сшивающих агентов рассмотрены в работе Hermanson.[1430] Основным сшивающим агентом для конъюгации карбоксимодифицированных НЧ с биообъектами, содержащими амины или аминокислотные остатки, является 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.[1425 – 1430] Использование *N*-гидроксисульфосукцинимида снижает вероятность нежелательного гидролиза активного интермедиата *O*-ацилизомочевины, образующегося в ходе реакции.[1430]

Глутаровый альдегид широко применяют в качестве сшивающего реагента (кросс-линкера) для биоконъюгации аминомодифицированных силикатных НЧ.[1430] Реакция ковалетного связывания биомолекул протекает через образование основания Шиффа.[1430] Однако наличие большого количества аминных остатков в биообъектах и наночастицах делает невозможным избирательное связывание биомолекулы по тем или иным фрагментам и способствует получению сшитых между собой частиц, что в конечном итоге может привести к их необратимой агрегации.[1363, 1364, 1430] Более того, выбор стратегии биоконъюгации и сшивающих агентов оказывает существенное влияние на получение НЧ с заданными характеристиками и свойствами.[1363]

Существенная агрегация аминомодифицированных силикатных НЧ и образование сшитых между собой наночастиц при использовании глутарового альдегида (SNs(COH)) в качестве кросс-линкера препятствуют эффективному декорированию частиц таргетным белком α-бунгаротоксином (α-BGT) и влияют на сенсорную способность модифицированных частиц (рис. 176).[1363] Напротив, успешная биоконъюгация карбоксимодифицированных силикатных НЧ (SNs(COOH)) с таргетным белком α-BGT посредством взаимодействия с EDC позволила локализовать наночастицы в синаптической щели, что было установлено в экспериментах *ex vivo* на мышечных тканях лягушек.[1363]

Показана возможность использования полученных α-BGT-модифицированных силикатных наночастиц, допированных комплексами Tb(TCAS), в качестве pH-сенсоров ферментативного гидролиза ацетилхолина. Методом флуоресцентной микроскопии в экспериментах *ex vivo* зафиксировано эффективное тушение тербиевой люминесценции наночастиц, обусловленное «выбросами» уксусной кислоты в синаптической щели в результате ферментативного гидролиза ацетилхолина при электростимуляции мышечных тканей.[1363]

Одним из достаточно новых направлений в биоконъюгации стало использование «клик»-химии — реакций, протекающих с высокой региоселективностью и высоким выходом продукта в разных условиях, в том числе и физиологических.[1364, 1430] Однако обсуждение данного вопроса выходит за рамки данного раздела.

Адсорбция неорганических наночастиц (Ag^0, Au^0, $Cu_{2-x}S$)[1368, 1420, 1431] или других соединений (красителей, кластеров)[1432, 1433] на силикатной поверхности в результате электростатических или координационных взаимодействий — широко известный метод получения многофункциональных силикатных НЧ. Композитные материалы на основе силикатных частиц, покрытых оболочкой из мелких частиц благородных металлов (Ag^0, Au^0), представляют большой интерес из-за их возможного применения в медицине, биосенсорике и катализе.[1420, 1430, 1431] Процесс иммобилизации НЧ металлов на силикатной поверхности позволяет уменьшить неконтролируемую агрегацию наночастиц в растворе и представляет собой многообещающую альтернативу их коллоидной стабилизации посредством покрытия полимерной матрицей с образованием структуры типа ядро – оболочка.[1392, 1420] Так, покрытие высоколюминесцентных силикатных НЧ на основе комплексов Tb(TCAS) ультрамалыми наночастицами серебра(0) позволило получить компо-

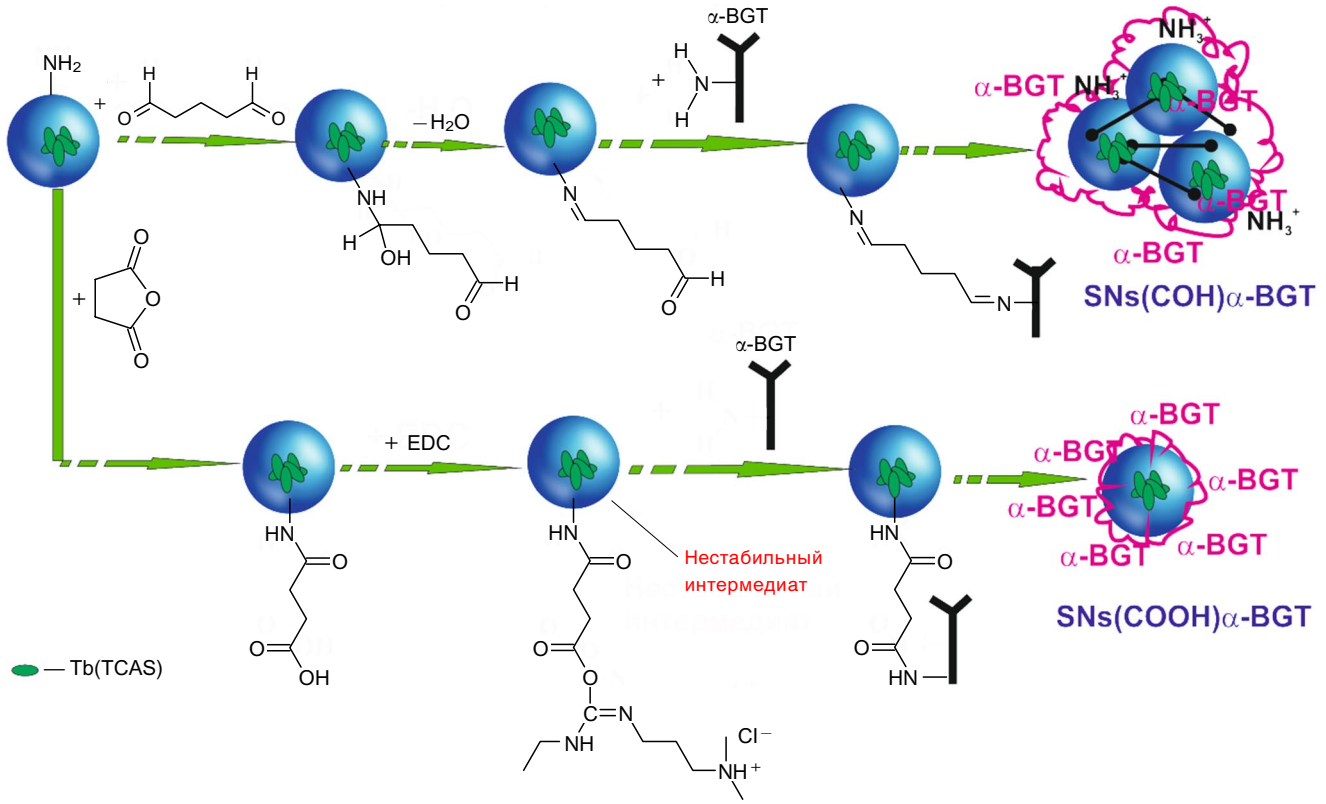


Рис. 176. Пути модификации α-бунгаротоксином силикатных наночастиц, допированных комплексами Tb(TCAS). Рисунок создан авторами на основании данных работы [1363].

зитные НЧ, являющиеся эффективными клеточными контрастными маркерами, способными индуцировать гибель раковых клеток (рис. 177).[1420]

Методами конфокальной лазерной и просвечивающей электронной микроскопии ультратонких срезов раковых клеток показана эффективная интернализация композитных наночастиц в раковые клетки линии Hep-2 (аденокарциномы гортани человека). Сравнительный анализ цитотоксичности нормальных (DK-4) и раковых (Hep-2) клеток, инкубированных с композитными наночастицами в различной концентрации, показал значительный цитотоксический эффект на раковые клетки (см. рис. 177,*b*). Эти результаты свидетельствуют о перспективности полученных композитных наночастиц для использования в диагностике и лечении онкологических заболеваний.[1420]

Необратимая или квазинеобратимая адсорбция агрегатов люминесцентных комплексов (в том числе кластеров) на силикатной поверхности является эффективным методом получения многофункциональных силикатных наночастиц. Данный подход позволяет добиваться закрепления большого числа люминесцентных комплексов на силикатной поверхности без заметного вымывания в течение нескольких месяцев. Необратимая адсорбция является результатом кооперативного эффекта электростатических и координационных взаимодействий комплексов металлов с силанольными и аминогруппами на поверхности наночастиц.

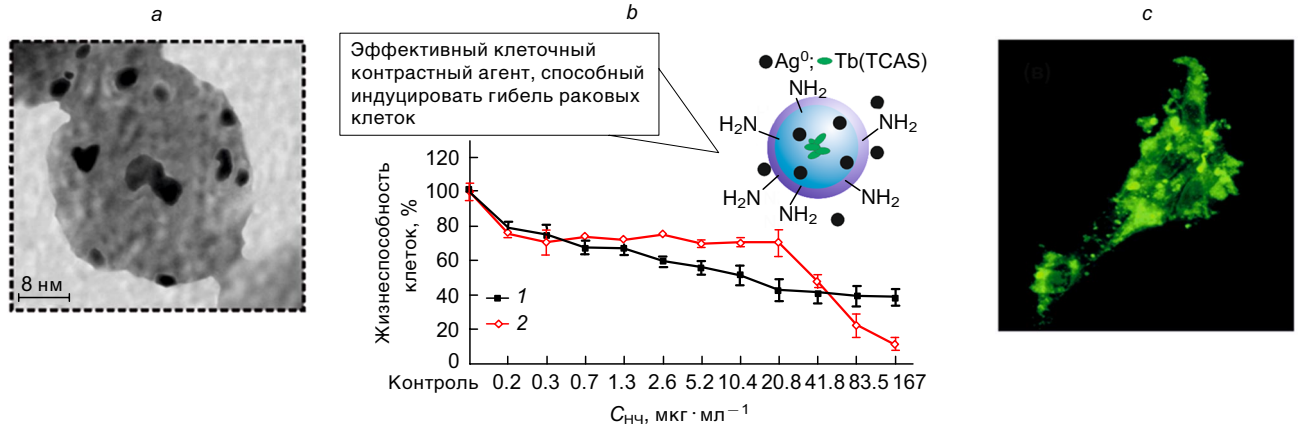


Рис. 177. ПЭМ-Изображение композитных Tb(TCAS)-силикатных наночастиц, покрытых ультрамалыми наночастицами Ag^0 (*a*); зависимость жизнеспособности раковых (Hep-4, кривая *1*) и нормальных (DK-4, *2*) клеток от концентрации инкубированных композитных наночастиц (изображены схематически) (*b*) и полученное методом конфокальной лазерной микроскопии изображение раковых клеток, инкубированных композитными наночастицами (*c*).[1420] Рисунок публикуется с разрешения издательства Elsevier.

В работе [1433] описана успешная модификация поверхности аминомодифицированных силикатных НЧ путем адсорбции люминесцентных гексамолибдениевых кластеров, известных своей способностью генерировать синглетный кислород, что может найти применение в фотодинамической терапии.[1433]

4.3.5. Корреляция клеточной интернализации силикатных наночастиц с их поверхностными свойствами

Мониторинг и понимание механизмов клеточного поглощения нанообъектов, времени удержания в различных органах и тканях и их цитотоксичности является следующим этапом, позволяющим сделать переход от разработки и создания наночастиц к их практическому применению в биомедицине. Скорость и механизм интернализации нанообъектов в клетки и цитотоксичность существенно зависят от размера и формы этих нанообъектов.[1422, 1434 – 1438] Эндоцитоз является основным механизмом клеточного проникновения силикатных НЧ размером < 50 нм.[1435 – 1438] Оптимальный размер наночастиц, обеспечивающий эффективный эндоцитоз, зависит от множества факторов, в том числе от поверхностных свойств НЧ и типа используемой клеточной культуры.[1438] Отрицательно заряженная поверхность немодифицированных силикатных НЧ препятствует их эффективной интернализации в клетки.[1438 – 1441] Образование белковой «короны» в результате физической адсорбции белков на поверхности наночастиц при попадании в биологические жидкости маскирует НЧ и изменяет их коллоидную стабильность, влияет на способность к проникновению в клетки, степень накопления в различных органах и скорость выведения из организма.[1285, 1442]

В литературе встречается множество примеров модификации силикатной поверхности различными таргетными лигандами или функциональными группами, облегчающими проникновение частиц через клеточную мембрану.[1364, 1421, 1425 – 1430] Эту процедуру можно также использовать для улучшения коллоидной стабильности силикатных НЧ в биологических системах и снижения токсичности.[1422, 1434] Введение аминогрупп на силикатную поверхность является самым простым и эффективным способом изменения поверхностного заряда силикатных НЧ.[1439 – 1441, 1443] Протонирование NH_2-групп при физиологическом значении pH приводит к перезарядке силикатной поверхности, облегчая при этом клеточное проникновение аминомодифицированных НЧ.[1439 – 1441, 1443]

Стоит отметить, что агрегация аминомодифицированных силикатных НЧ существенно не препятствует их проникновению в клетку.[1439 – 1441, 1443] Более того, было показано,[1381] что наличие NH_2-групп на силикатной поверхности благоприятствует их поглощению мотонейронами, обеспечивая бóльшую скорость проникновения, в отличие от аналогичных меньших по размеру немодифицированных силикатных НЧ (рис. 178).

Локализация двойных магнитно-люминесцентных аминомодифицированных силикатных НЧ в цитоплазме мотонейронов и их движение под воздействием постоянного магнитного поля приводят к усилению нейронной активности мотонейронов за счет увеличения кальциевого потока через механочувствительные кальциевые каналы N-типа (см. рис. 178).[1381]

Таким образом, многообразие путей создания многофункциональных НЧ открывает новые широкие возможности для получения разнообразных наноматериалов-тераностиков. Число публикаций в этой области за последнее десятилетие существенно увеличилось. Силикатная матрица является универсальной основой, позволяющей получать частицы разной морфологии с определенными размерами, формой и заданными свойствами. Введение допантов в силикатную матрицу способствует уменьшению токсичности допантов и увеличению их коллоидной стабильности. Нековалентное связывание допантов с силикатной матрицей более предпочтительно, поскольку позволяет значительно увеличить число введенных допантов, повышая при этом их кинетическую и фотоустойчивость с сохранением (или улучшением) фотофизических и/или релаксационных характеристик за счет включения в наноразмерную платформу. При этом остается свободной поверхность силикатной матрицы, что облегчает ее модификацию таргетными молекулами, необходимыми для направленного воздействия на мишень.

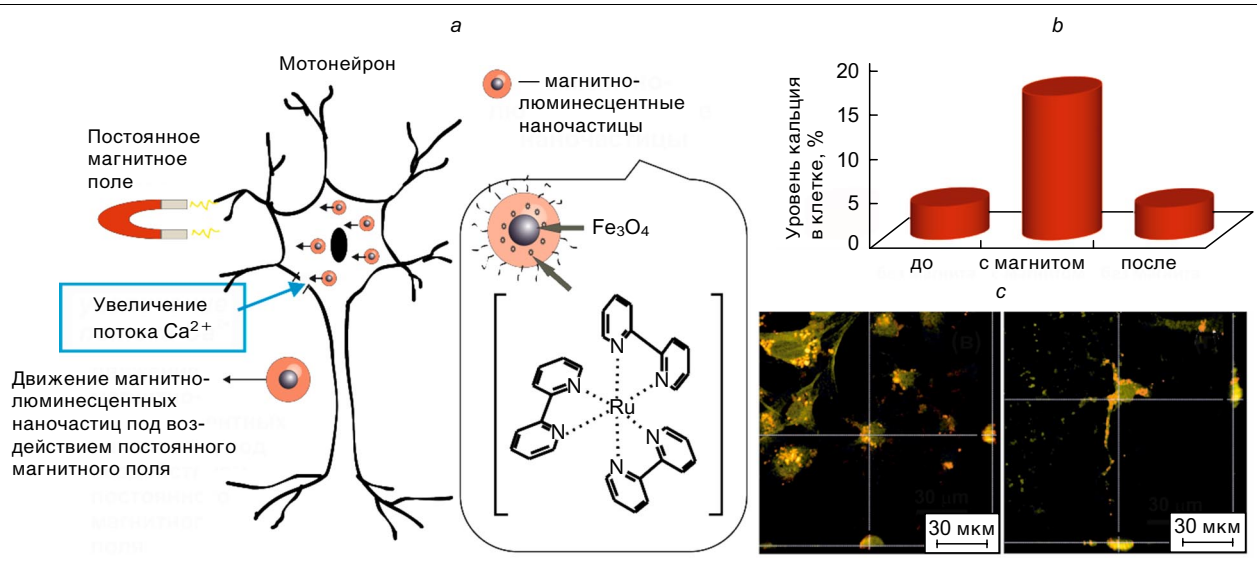


Рис. 178. Схематичное изображение бимодальных магнитно-люминесцентных силикатных наночастиц на основе Fe_3O_4 и $Ru(bipy)_3^{2+}$, используемых для увеличения уровня Ca^{2+} в мотонейронах (*a*); среднее значение уровня Ca^{2+} в мотонейронах до, при и после наложения магнитного поля (*b*); ортогональные проекции (*xy*, *xz* и *yz*) клеток после 24 ч инкубации с магнитно-люминесцентными наночастицами, полученные методом конфокальной лазерной микроспопии (*c*). Рисунок создан авторами на основании данных работы [1381].

4.4. Каликсарены и пиллараренты, содержащие фрагменты аминокислот: от супрамолекулярной самосборки к биомиметикам

Олиго- и полиаминокислоты вызывают интерес с точки зрения применения не только в молекулярной биологии и при конструировании систем адресной доставки, но и в технологиях, востребованных при создании органических наноматериалов.[93, 1444] Комбинирование фрагментов пептидов и аминокислот на различных синтетических платформах (от ароматических соединений до неорганических наночастиц) стали использовать при разработке разнообразных биомиметических систем.[1444] В последнее десятилетие получены интересные результаты при изучении свойств аминокислотных и пептидных производных наиболее доступных и популярных макроциклических платформ — каликс[*n*]аренов (в том числе тиакаликс[4]аренов, резорцин[4]аренов) и пилляр[*n*]аренов (рис. 179).

Применение латеральных макроциклических структур в качестве пептидомиметиков актуально благодаря их оптической активности и большому разнообразию функциональных групп, к которым можно присоединять аминокислотные фрагменты. Показано, что эти макроциклы способны связывать с высокой селективностью широкий круг субстратов, таких как катионы металлов, анионы, небольшие оптически активные органические молекулы, белки, нуклеиновые кислоты.[93, 1444] Уникальные свойства супрамолекулярных систем на основе аминокислотных и пептидных производных макроциклов открывают перспективы для решения разнообразных исследовательских задач в химии молекулярного распознавания и в создании биомиметических структур.

4.4.1. Аминокислотные производные каликс[*n*]аренов и их применение

В настоящее время каликс[*n*]арены являются одним из наиболее изученных классов каркасных молекул-«хозяев»[451] и относятся к метациклофанам: ароматические фрагменты в них соединены между собой мостиковыми метиленовыми группами в *мета*-положениях относительно друг друга. На основе каликс[*n*]аренов созданы эффективные и селективные рецепторы на разнообразные ионы и молекулы. Относительно низкая токсичность этих макроциклов предполагает возможность их использования для решения биомедицинских задач, прежде всего при исследовании молекулярных основ регулирования биологических процессов и при разработке новых терапевтических средств.[93] Введение аминокислотных фрагментов в структуру каликс[*n*]аренов приводит к получению макроциклических структур, способных к распознаванию катионов, анионов, аминокислот, углеводов, белков и нуклеиновых кислот.[1444]

Первоначально внимание исследователей было сосредоточено на распознавании низкомолекулярных «гостей», таких как катионы, анионы, аминокислоты. Показано, что наличие в аминокислотных производных каликс[*n*]аренов амидных групп способствует их эффективному и селективному взаимодействию с катионами металлов.[1444] Кроме того, введение триптофанового фрагмента в структуру каликс[4]арена позволяет изучать комплексообразующие свойства полученных соединений с помощью флуоресцентной спектроскопии.[1445, 1446] Каликс[4]арен **443** с двумя остатками триптофана в нижнем ободе является эффективным рецептором на различные катионы — Li^+, Na^+, K^+, Rb^+, Cs^+, Eu^{3+}, NH_4^+, H_3O^+.[1445] Модифицированный четырьмя триптофановыми фрагментам каликс[4]арен **444** способен к образованию тройного комплекса [Na – **444** – F].[1446] При этом координация катиона натрия происходит по атомам кислорода оксиметиленовой и амидной групп, в то же время фторид-анион взаимодействует с NH-группой индольного фрагмента. Структуры других известных в настоящее время аминокислотных производных каликс[*n*]аренов **445** – **484** приведены в табл. 10.

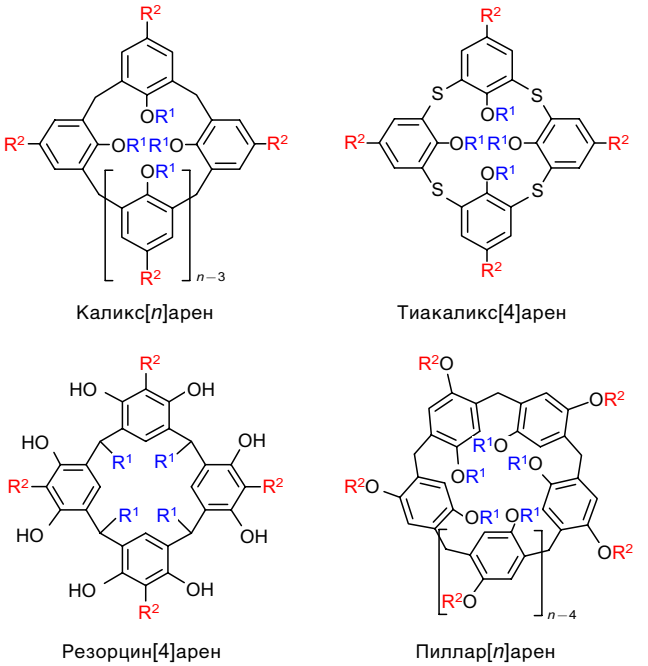
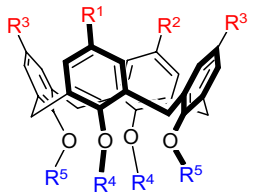


Рис. 179. Структуры синтетических макроциклических платформ, предназначенных для модификации аминокислотами.

Структуры 443 – 484



443 – 484

Научными коллективами под руководством профессоров Ungaro и Casnati [1447] было проведено обширное исследование подходов к получению производных каликс[4]аренов, содержащих фрагменты аминокислот (глицина, аланина, изолейцина, аргинина, лизина) и пептидов в верхнем и(или) нижнем ободе, а также продемонстрировано их применение в качестве селективных рецепторов и систем адресной доставки.

Так, было показано,[1447] что тетразамещенный по верхнему ободу фрагментами аланина каликс[4]арен **445** образует комплексы включения с α-аминокислотами (триптофаном, тирозином, фенилаланином, лейцином, валином, аланином, глицином) и аммониевыми солями (хлоридами тетраметиламмония, триметилфениламмония, бензилтриметиламмония). Оказалось, что соединение **445** наиболее эффективно взаимодействует с «гостями», в молекулах которых присутствуют ароматические фрагменты, что объясняется образованием комплексов типа «гость – хозяин» за счет включения ароматических фрагментов в полость макроцикла.

Получен ряд замещенных по нижнему ободу производных *n-трет*-бутилкаликс[4]арена **446** – **451**, содержащих в

Таблица 10. Аминокислотные производные каликс[*n*]аренов.

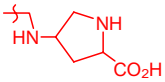
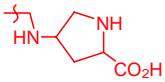
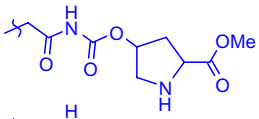
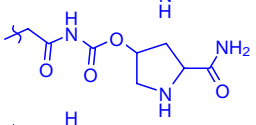
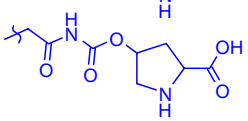
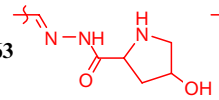
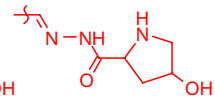
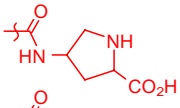
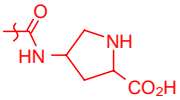
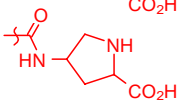
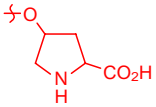
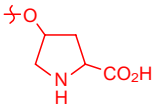
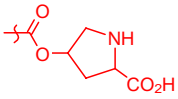
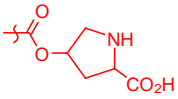
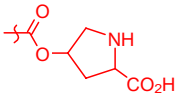
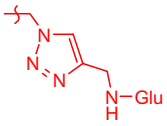
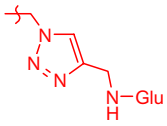
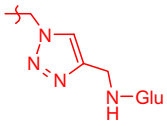
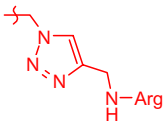
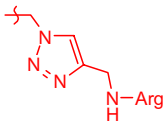
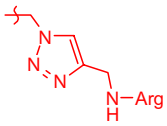
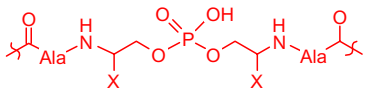
Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Выход, %	Ссылки
443	Bu^t	Bu^t	Bu^t	Me	$CH_2C(O)$-Trp-OMe	55	1446
444	Bu^t	Bu^t	Bu^t	$CH_2C(O)$-Trp-OMe	$CH_2C(O)$-Trp-OMe	64	1446
445	$CH_2C(O)$-Ala-OH	$CH_2C(O)$-Ala-OH	$CH_2C(O)$-Ala-OH	Pr^n	Pr^n	99	1447
446	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$(CH_2)_3NHC(O)$-Gly-OMe	70	1447
447	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$(CH_2)_3NHC(O)$-Ala-OMe	88	1447
448	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$(CH_2)_3NHC(O)$-Ile-OMe	90	1447
449	Bu^t	Bu^t	Bu^t	Pr^n	$(CH_2)_3NHC(O)$-Gly-OMe	88	1447
450	Bu^t	Bu^t	Bu^t	Pr^n	$(CH_2)_3NHC(O)$-Ala-OMe	83	1447
451	Bu^t	Bu^t	Bu^t	Pr^n	$(CH_2)_3NHC(O)$-Ile-OMe	89	1447
452	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$CH_2C(O)$-Trp-OMe	38	1448
453	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$CH_2C(O)NHNH$-Trp-Boc	23	1448
454	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$CH_2C(O)NH(CH_2)_2NH$-Trp-Boc	28	1448
455	Bu^t	Bu^t	Bu^t	$(CH_2)_4NH$-Ala-Ts	H	58	1449
456	Bu^t	Bu^t	Bu^t	$(CH_2)_4NH$-Val-Ts	H	60	1449
457	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$(CH_2)_3NH$-Pro	70	1450
458			Bu^t	H	H	99	1451
459	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$CH_2C(O)NH(CH_2)_2NH$-Pro	71	1450
460	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H		83	1452
461	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H		44	1452
462	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H		82	1452
463			Bu^t	H	CH_2CO_2Me	80	1453
464	H		H	Pr^n	Pr^n	90	1454
465			H	Pr^n	Pr^n	71	1454
466	H		H	Pr^n	Pr^n	81	1454
467	OH		H	Pr^n	Pr^n	64	1454
468	H		H	Pr^n	Pr^n	68	1454
469			H	Pr^n	Pr^n	65	1454

Таблица 10 (окончание).

Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Выход, %	Ссылки
470	См.[a] (X = Bn)	См.[a] (X = Bn)	H	CH_2CO_2Et	CH_2CO_2Et	73	1447
471	См.[a] (X = CH_2Ind)	См.[a] (X = CH_2Ind)	H	CH_2CO_2Et	CH_2CO_2Et	35	1447
472[b]	CH_2NH-Lys	CH_2NH-Lys	CH_2NH-Lys	Pr^n	Pr^n	80	1455
473	$CH_2C(O)$-Ala-OMe	$CH_2C(O)$-Ala-OMe	H	Pr^n	Pr^n	76	451
474	$CH_2C(O)$-Ala-NHC(O)CH_2OPh	$CH_2C(O)$-Ala-NHC(O)CH_2OPh	H	Pr^n	Pr^n	67	451
475	CH_2-Pro-OH	CH_2-Pro-OH	CH_2-Pro-OH	H	H	77	1456
476				Pr^n	Pr^n	77	1457
477	NH-Lys	NH-Lys	NH-Lys	$n\text{-}C_6H_{13}$	$n\text{-}C_6H_{13}$	75	1458
478	NH-Arg	NH-Arg	NH-Arg	$n\text{-}C_6H_{13}$	$n\text{-}C_6H_{13}$	99	1458
479	H	H	H	$(CH_2)_3$NH-Arg	$(CH_2)_3$NH-Arg	65	1458
480				$n\text{-}C_6H_{13}$	$n\text{-}C_6H_{13}$	67	1459
481	Bu^t	Bu^t	Bu^t	$CH_2C(O)$-Pro-OH	$CH_2C(O)$-Pro-OH	85	1460
482	H	H	H	$CH_2C(O)$-Pro-OH	$CH_2C(O)$-Pro-OH	80	1460
483	Bu^t	Bu^t	Bu^t	H	$CH_2C(O)$-Pro-OH	85	1460
484	H	H	H	H	$CH_2C(O)$-Pro-OH	80	1460

[a] $R^1 - R^2 =$  ; [b] $n = 8$, в остальных случаях $n = 4$; Ind — 3-индолил.

заместителях одновременно фрагменты мочевины и остатки глицина, L-аланина и L-изолейцина.[1447] С помощью спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии с ионизацией электроспреем (ESIMS) показано, что способность таких соединений связывать анионы *N*-ацетил-D,L-аланина и *N*-ацетил-D,L-фенилаланина уменьшается с увеличением размера боковой цепи аминокислоты. При этом соединение **450** обладает способностью эффективно связывать анион *N*-ацетил-D-фенилаланината с высокой энантиоселективностью (отношение констант связывания $K^D/K^L = 4.14$). Авторы объяснили такую энантиомерную дискриминацию особым типом трехточечного связывания субстрата.

На основе 1,3-дизамещенных по нижнему ободу триптофановых производных каликс[4]арена **452** – **454** были созданы энантиоселективные сенсоры для распознавания хиральных карбоновых кислот и аминоспиртов.[1448] Рецептор **452** демонстрирует превосходную энантиоселективную флуоресцентную способность распознавания N-Boc-защищенного аланинового аниона, а соединение **453** — хорошую энантиоселективную способность в распознавании энантиомеров аниона миндальной кислоты (2-гидрокси-2-фенилацетата).[1461]

Под руководством проф. Yilmaz[1450 – 1453] был синтезирован ряд каликс[4]аренов **457** – **463**, функционализированных остатками пролина. Такие соединения могут быть использованы в качестве органокатализаторов для энантиоселективной альдольной конденсации. Показано также, что их низкомолекулярный немакроциклический аналог, содержащий один фрагмент пролина, является каталитически неактивным. Авторы объяснили высокую энантиоселективность (до 95% *ee*) замещенных каликс[4]аренов наличием гидрофобной макроциклической полости.

Функционализацией каликс[4]арена по верхнему ободу одним или двумя фрагментами пролина были получены органокатализаторы **464** – **469**, которые использовали для энантиоселективных альдольных реакций с участием циклических кетонов и ароматических альдегидов в присутствии воды.[1454] Следует отметить, что полученные соединения превосходят свои 1,3-ди- и тетразамещенные аналоги по энантиоселективности (до 99% *ee*) и диастереоселективности (соотношение диастереомеров достигает 99 : 1) указанных реакций.

Использование аминокислотных производных каликс[*n*]аренов в качестве рецепторов не ограничивается распознаванием только низкомолекулярных субстратов. В литературе представлены примеры[1455 – 1460, 1462, 1463] хирального распознавания такими макроциклами и углеводов, гепарина, белков, нуклеиновых кислот, что может быть востребовано при создании сенсоров на биомакромолекулы, а также средств их адресной доставки.

Введением циклического фрагмента с остатками аланина в верхний обод каликс[4]арена были получены макробициклические рецепторы **470** и **471**.[1447] Соединение **470** является эффективным и селективным рецептором на производные простых углеводов, что было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H. Такую селективность авторы объяснили синергическим эффектом введения фосфатной группы и аминокислотных остатков.

Показано, что положительно заряженный каликс[8]арен **472** с остатками лизина может взаимодействовать с гепарином и нейтрализовывать его как в физиологическом растворе, так и в крови.[1462] Авторы сравнили процесс распознавания молекул гепарина производным **472** с действием двух других антагонистов гепарина — протамина и

полилизина. Установлено, что расположение нескольких функциональных групп на гибком макроциклическом каркасе каликс[8]арена по сравнению с конформационно-жестким протамином и низкоупорядоченным полилизином позволяет обеспечить взаимную адаптивность между поликатионным каликсареном и гепарином, что значительно улучшило характеристики распознавания. Впоследствии на основе макроцикла **472** был разработан новый полимерный материал, пригодный для создания фильтров или мембран, которые способны эффективно удалять гепарин из крови. Каликс[8]арен **472** также может распознавать поверхность фермента трипазы (сериновой протеазы).[1455] Ингибиторы данного фермента предложено использовать в качестве терапевтических агентов при лечении различных заболеваний.

Для создания новых систем адресной доставки лекарств первоначально требуется установить возможность супрамолекулярной самосборки ассоциатов на основе макроциклических соединений. Пептидные фрагменты способствуют самосборке благодаря склонности к формированию множественных межмолекулярных водородных связей. Синтезированы каликс[4]арены **473** и **474**, 1,3-дизамещенные по верхнему ободу фрагментами аланина, которые образуют в твердом состоянии самоорганизующиеся нанотрубки за счет межмолекулярных водородных связей между пептидными группами заместителей соседних макроциклов.[451]

Каликс[4]арен **475**, функционализированный остатками пролина по верхнему ободу, способен образовывать гидрогели.[1456] Исследование структуры макроцикла в растворе и твердой фазе показало, что формирование гидрогеля происходит при включении пролинового фрагмента в соседнюю полость макроцикла, в результате образуются протяженные спиральные структуры.

Энантиомеры соединения **475**, содержащие остатки L- и D-пролина, были исследованы в качестве перспективного средства против вируса папилломы человека (ВПЧ).[1463] Для этого с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, масс-спектрометрии MALDI[§] и квантово-химических расчетов было изучено взаимодействие соединения **475** с капсидным белком L1 ВПЧ 16. Оказалось, что каликс[4]арен **475**, связываясь с белком, препятствует образованию его пентамера. Авторы считают, что это открывает возможность для разработки на основе соединения **475** энантиоселективных и недорогих ингибиторов образования пентамера капсидного белка L1, которые могут быть использованы в качестве агента нового типа против ВПЧ и других вирусов.

Амфифильное производное каликс[4]арена **476** содержит пропильные группы в нижнем ободе и фрагменты глутаминовой кислоты в верхнем.[1457] Форма мицелл, полученных путем самосборки макроцикла **476** в воде, при изменении pH среды изменяется — от сферической в кислотной среде к цилиндрической в нейтральной — и снова становится сферической в щелочной. Авторы объяснили полученные результаты тем, что в интервале pH от 6 до 12 соединение находится в цвиттер-ионной форме, а при pH <6 и >12 имеет соответственно положительный и отрицательный заряд.

Известно, что пептиды с большим числом положительно заряженных остатков лизина и аргинина способны к эффективному проникновению в клетку и могут быть использованы в качестве переносчиков различных молекул внутрь клетки.[504] Тетразамещенные по верхнему или нижнему ободу каликс[4]арены **477** – **479**, содержащие фрагменты аргинина и лизина, оказались способны к эффективной доставке и трансфекции ДНК в различные клеточные линии.[1458] Авторы отметили, что соединение **478** с остатками аргинина более эффективно взаимодействует с ДНК, чем соединение **477** с остатками лизина. Это можно объяснить бóльшим сродством гуанидиниевых фрагментов к фосфатным остаткам ДНК.

Использование пептидных нуклеиновых кислот (ПНК, т.е. ДНК без углеводно-фосфатных фрагментов) для генной терапии ограничено их низким проникновением в клетку. Одним из наиболее перспективных подходов к преодолению этого недостатка является ковалентная модификация структуры ПНК фрагментами полиаргинина, при этом должна быть модифицирована каждая молекула ПНК, что очень дорого и трудно реализовать. На основе тетразамещенного по верхнему ободу аргининокаликсарена **480** были созданы системы доставки ПНК в клетку, эффективность которых сравнима с ПНК, ковалентно-модифицированной восемью остатками аргинина.[1459] Эти результаты представляют интерес для разработки новых систем адресной доставки немодифицированных ПНК в клетки, что может упростить и ускорить их изучение и использование в генной и антисенстерапии при лечении рака.

Новые 1,3-ди(пролин)- и тетра(пролин)замещенные каликс[4]арены были исследованы в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.[1460] Цитотоксичность полученных соединений была оценена *in vitro* на опухолевых клетках человека (линии HEPG2, PC-3, A-549 и DLD-1), а также на здоровых клетках эпителия человека (PNT1A). Соединения **475**, **481** – **484** обладают цитотоксическим действием на клетки колоректальной карциномы человека (DLD-1) со значениями концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) 29 – 65 мкмоль $\cdot$ л$^{-1}$. Макроцикл **481** приводит к апоптотической гибели клеток, особенно на ранней стадии апоптоза. Авторы предполагают, что такие макроциклы можно рассматривать как потенциальные препараты для лечения рака легких и прямой кишки.

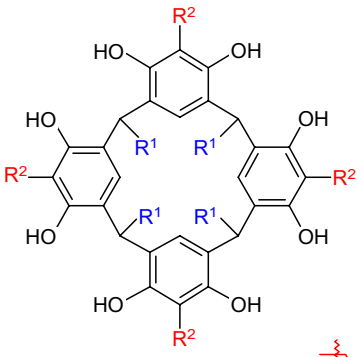
Резорцинарены, тетрамеры 1,3-гидроксибензола, представляют собой довольно привлекательный класс макроциклов, обладающих гидрофобной полостью, которая способна включать небольшие молекулы. Функционализация резорцинаренов обычно заключается в модификации гидроксильных групп и ароматических фрагментов, а также в варьировании структуры альдегида, используемого при синтезе макроцикла. К настоящему времени синтезированы лишь резорцинарены, модифицированные аминокислотными остатками по верхнему ободу, при этом гидроксильные группы остаются незамещенными.

Методом поляриметрии исследованы комплексообразующие свойства резорцинаренов **485** и **486**, содержащих остатки пролина в верхнем ободе, по отношению к ряду аммониевых и имидазолиевых производных.[1464] За счет электростатических кулоновских, $\pi-\pi$-взаимодействий и эффектов десольватации таких реагентов образуются комплексы типа «гость – хозяин» в соотношениях 1 : 1 и 1 : 2.

В работе [1465] было показано, что хиральные производные резорцинаренов, содержащие остатки аминокислот (L-пролина, гидрокси-L-пролина, α-метил-L-пролина, L-пипеколиновой кислоты), могут быть использованы в качестве реагентов для дифференциации энантиомеров в спектроскопии ЯМР. Тетразамещенные по верхнему ободу производные резорцин[4]арена **486** – **490** являются эффективными хиральными сольватирующими ЯМР-агентами для водорастворимых соединений с фенильным, пиридильным, бициклическим ароматическим или индольным фрагментами. Эти ароматические соединения образуют комплексы типа «гость – хозяин» с резорцин[4]аренами **486** – **490** в воде. Было предложено, что комплексообразованию субстратов с

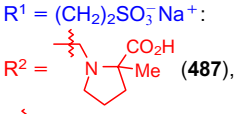
§ MALDI — матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization).

Структуры 485 – 493

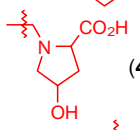


485 – 493

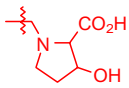
R^2 = CH_2-Pro-OH:
R^1 = Pr^n (**485**),
$(CH_2)_2SO_3^-Na^+$ (**486**);
R^1 = $(CH_2)_2SO_3^-Na^+$:



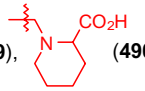
(**487**),



(**488**),



(**489**),



(**490**);

R^1 = Me: R^2 = CH_2-Gly-OH (**491**), CH_2-Ala-OH (**492**),CH_2-Pro-OH (**493**)

макроциклом способствует гидрофобный эффект, при этом константы ассоциации с более гидрофобными бициклическими субстратами больше, чем с аналогичными фенилсодержащими соединениями.

Синтезированы резорцинарены **491** – **493**, содержащие остатки глицина, аланина, валина.[1466 – 1468] Супрамолекулярная система резорцин[4]арен **491** – додецилсульфат натрия (ДСН) может инкапсулировать гидрофобный лекарственный препарат 2,2′-бибензимидазол в зависимости от pH среды. В кислотной среде протонирование атома азота макроцикла способствует более эффективному взаимодействию молекул резорцин[4]арена **491** и ДСН, что уменьшает солюбилизирующие свойства. В щелочной среде верхний обод резорцин[4]арена **491** приобретает отрицательный заряд из-за диссоциации карбоксильных групп. Электростатическое отталкивание этих групп друг от друга и от молекул ДСН приводит к тому, что в гидрофобной части мицелл ДСН освобождается место для 2,2′-бибензимидазола.

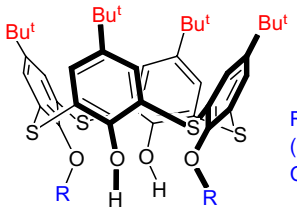
Тиакаликс[4]арен является гетероциклическим аналогом классического каликс[4]арена, в котором мостиковые метиленовые фрагменты заменены атомами серы.[1469] В связи с этим платформа тиакаликс[4]арена является более подвижной и более склонна образовывать различные геометрические изомеры (конформации *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*), в отличие от каликс[4]арена, модификация которого, как правило, приводит к получению соединений в конформации *конус*. Из-за высокой гибкости молекулярной структуры и способности связывать металлы (наличие S-мостиков) тиакаликсарены чаще применяют для разработки супрамолекулярных структур, чем обычные каликсарены.

Для сравнения свойств аминокислотных производных каликс[4]арена и его тиааналога были синтезированы производные **455**, **456** и **494**, **495**, содержащие по два фрагмента аланина и валина.[1449] Полученные соединения способны распознавать в хлороформе *N*-тозилатные производные L- и D-аминокислот. Оказалось, что производные тиакаликс[4]арена более эффективно распознают энантиомеры аминокислот, чем их углеродные аналоги. При этом тиакаликс[4]арен **494** показал наибольшую эффективность при распознавании тозилированного лейцина, а рецептор **495** — тозилированного фенилаланина. Авторы объяснили такую разницу различным способом образования водородных связей между молекулами «гостей» и «хозяев».

Описан синтез 1,3-ди(лизин)- (**496**) и тетра(лизин)замещенных (**497**) тиакаликс[4]аренов.[1470] Авторы отметили, что тетразамещенное соединение **497** находится в конформации *1,3-альтернат*. На основе этих тиааналогов были получены дендримерные структуры, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве молекулярных рецепторов, а также систем адресной доставки лекарств.

Сложность использования тетразамещенных производных (тиа)каликс[4]аренов заключается в их низкой растворимости в воде. Одно из решений этой проблемы заключается во введении в структуру дополнительной полярной группы, например аммониевой. Исследовательской группой проф. Стойкова [1471 – 1473] на основе тиакаликс[4]арена синтезирован ряд аммониевых солей **498** – **500**, содержащих остатки аминокислот (глицина, аланина, триптофана), в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*. Показано, что производное тиакаликс[4]арена **498** с остатками глицина взаимодействует с ДНК из молок лосося с образованием наночастиц размером 99 – 192 нм, что было подтверждено с помощью методов ПЭМ и динамического светорассеяния. Макроциклическая аммониевая соль **500**, содержащая остатки триптофана, способна образовывать в воде хиральные флуоресцентные наночастицы с гидродинамическим диаметром 86 – 134 нм.[489] Методом спектроскопии ЯМР показано, что взаимное отталкивание заряженных аммониевых групп делает пептидную связь с остатком триптофана стерически доступной для ферментов.[1474] Впоследствии с помощью кинетических методов было показано, что соединение **500** в конформации *конус* способно конкурентно ингибировать фермент химотрипсин.[1475] Установлен механизм ингибирующего действия, который заключается в связывании остатков триптофана макроцикла с активным сайтом фермента, что приводит к его блокированию.

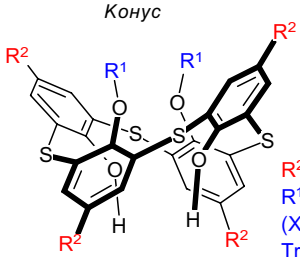
Структуры 494 – 500



494 – 496

Конус

R = $(CH_2)_4$NH-Ala-Ts (**494**),
$(CH_2)_4$NH-Val-Ts (**495**),
$CH_2C_6H_4C(O)NH(CH_2)_2$NHLys-4 (**496**)



497 – 500

1,3-Альтернат

R^2 = But,
R^1 = $CH_2C(O)NH(CH_2)_3NMe_2^+CH_2C(O)X$
(X = Gly-OEt (**497**), Ala-OEt (**498**), Trp-OEt (**499**));
R^1 = $CH_2C_6H_4C(O)NH(CH_2)_2$NHLys-4,
R^2 = H (**500**)

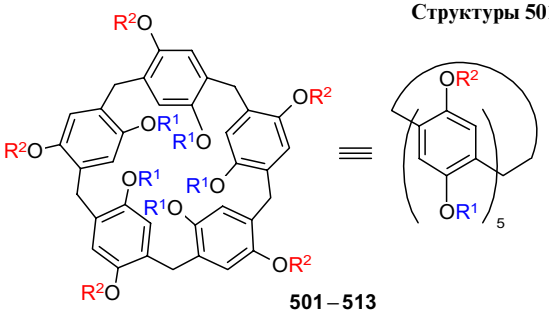
Таким образом, на примере производных каликс[*n*]аренов было показано, что введение аминокислотных остатков является перспективным направлением дизайна супрамолекулярных биомиметических систем. Эти системы имеют обширную область применения — от связывания катионов, анионов, аминокислот до распознавания белков, углеводов, нуклеиновых кислот. На их основе могут быть также созданы селективные катализаторы органических реакций, потенциальные системы адресной доставки лекарств и препараты для лечения онкологических заболеваний.

4.4.2. Аминокислотные производные пиллар[*n*]аренов и их применение

В 2008 г. впервые был получен новый класс *пара*-циклофанов — пиллар[*n*]арены (см. рис. 179), детально описанный в работе [1476]. В настоящее время платформа пиллар[*n*]аренов является одной из наиболее перспективных благодаря легкому синтезу, уникальной форме макроцикла, интересным комплексообразующим свойствам по типу «гость – хозяин» и особым характеристикам супрамолекулярной сборки.[1477] Аминокислотные производные пиллар[5]- и пиллар[6]аренов представлены структурами **501** – **513** и **514** – **517** соответственно.

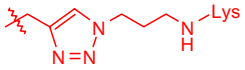
Научной группой проф. Стойкова [1478 – 1481] были синтезированы производные пиллар[5]арена **501** – **504** с остатками глицина. Показано, что макроциклы **501** и **503** способны к эффективному взаимодействию с красителем Бисмарка коричневым Y, а также с катионами щелочных металлов (Li^+, Na^+, K^+, Cs^+). Пиллар[5]арены **502** и **504**, содержащие гидразидные группы наряду с остатками глицина, активно инкапсулируют противоопухолевые препараты 5-фторурацил и флоксуридин (5-фтор-2′-дезоксиуридин). Эти препараты используют для лечения колоректального рака, рака печени и желудка, но их высокая токсичность вызывает многочисленные побочные эффекты. Добавление к ним пиллар[5]аренов **502** и **504** приводит к понижению токсичности.

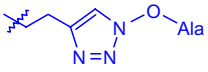
Структуры 501 – 517



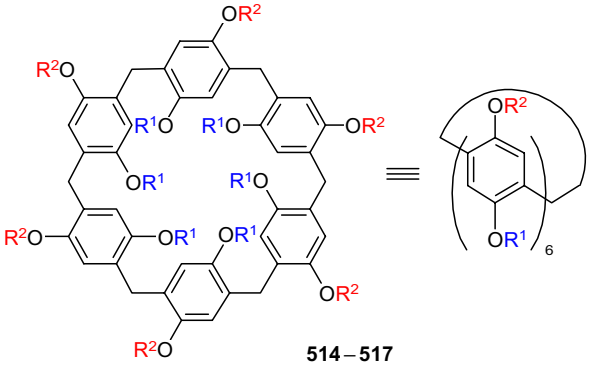
501 – 513

$R^1 = R^2 =$ $CH_2C(O)$-Gly-OH (**501**), $CH_2C(O)$-Gly-$NHNH_2$ (**502**);
$R^1 = R^2 =$ $CH_2C(O)$-Gly-Gly-OH (**503**), $CH_2C(O)$-Gly-Gly (**504**);

$R^1 =$ n-C_5H_{11}, $R^2 =$  (**505**);

$R^1 = R^2 =$ $(CH_2)_3NHC(O)$-Trp-OH (**506**),  (**507**),

$(CH_2)_3SCH_2CH(CO_2H)NHAc$ (**508**), $CH_2C(O)X$ (X = Phe-Phe-Phe-OH (**509**), Phe-Phe-Phe-OEt (**510**), Phe-Phe-Arg-OEt (**511**), Phe-Arg-Phe-OEt (**512**), Arg-Phe-Phe-OEt (**513**))



514 – 517

$R^1 = R^2 =$ $CH_2C(O)X$ (X = Phe-OH (**514**), Phe-Phe-OH (**515**), Phe-Phe-Phe-OH (**516**), $(CH_2)_2NH$-Ala (**517**))

Как и в случае производных каликс[*n*]аренов, на основе пиллар[*n*]аренов были созданы самособирающиеся супрамолекулярные структуры, которые могут быть использованы как перспективные системы для адресной доставки лекарств. Показано,[1482] что амфифильный макроцикл **505**, содержащий одновременно положительно заряженные фрагменты лизина и пентильные группы, в воде самопроизвольно собирается в бимолекулярную мицеллу, в которой алкильные «хвосты» обращены друг к другу, а гидрофобные части полностью покрыты длинными гидрофильными группами.

Водорастворимый деказамещенный пиллар[5]арен **506** с фрагментами триптофана образует комплекс «гость – хозяин», способный самопроизвольно собираться в везикулы.[1483] Такие везикулы эффективно инкапсулируют противораковый препарат Доксорубицин. При этом везикулы с DOX демонстрируют чувствительность к pH: в кислотной среде происходит быстрое высвобождение препарата, что позволяет контролировать поступление лекарственного средства в организм. Супрамолекулярная система обладает повышенной цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам по сравнению со свободным DOX.

Стоит отметить, что, в отличие от метациклофанов, молекулы пиллар[*n*]аренов имеют свою планарную хиральность, что в сочетании с фрагментами хиральных аминокислот приводит к проявлению уникальных свойств. Модификацией поверхности золотого электрода пиллар[5]ареном **507** с остатками аланина был получен электрохимический сенсор, способный количественно определять ДНК из тимуса теленка с пределом обнаружения 0.159 ± 0.001 мкг · мл$^{-1}$.[1484] Авторы предполагают, что полученные результаты могут быть использованы для создания хиральных биоустройств, которые будут сочетать преимущества хиральных поверхностей и функциональных материалов.

Благодаря уникальной форме молекул пиллар[5]арена, напоминающей полые колонны, их можно считать молекулярными аналогами углеродных нанотрубок.[1485] По этой причине пиллар[5]арены могут быть встроены в мембраны и использованы для создания искусственных молекулярных и ионных каналов. В связи с тем что в структуре аминокислотных производных пиллар[5]арена амидные и карбонильные группы образуют в пространстве множественные внутримолекулярные водородные связи, применение этих производных для создания каналов является довольно перспективным.

Hou с соавт.[1486] получили пептидные производные пиллар[*n*]аренов (n = 5, 6) **509** – **512**, содержащие остатки D- и(или) L-фенилаланина. С помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H и ИК-спектроскопии было установлено, что молекулы этих соединений образуют трубчатую архитектуру в растворе и в мембране липидного бислоя. Кинетические измерения с использованием флуоресцентной метки с липидными везикулами показали, что полученные молекулы могут эффективно обеспечивать транспорт аминокислот (глицина, аланина, серина, треонина, валина, лейцина, фенилаланина) через липидные мембраны.

В последующей работе [1487] этой научной группы были синтезированы производные пиллар[5]арена **509**, **511** – **513**, содержащие трипептидные фрагменты с остатками фенилаланина и аргинина, для создания трансмембранного канала. Методами флуоресцентной спектроскопии и локальной фиксации потенциала показано, что изменением потенциала можно «заставить» молекулы макроцикла встраиваться и выходить из липидного слоя и таким образом «включать» и «выключать» транспорт ионов K^+. Обнаружено также, что макроцикл **512** проявляет антимикробную активность в

отношении *Bacillus subtilis*. Полумаксимальная ингибирующая концентрация составила 10 ммоль · л$^{-1}$, что близко к этому параметру для природного потенциал-управляемого каналообразующего пептида аламетицина (IC_{50} = 2 ммоль · л$^{-1}$).

Макроцикл **509** был использован при разработке высокопроницаемых искусственных водных каналов.[1488] Показано, что при встраивании в полимерную мембрану молекул пиллар[5]арена **509** получается система с проводимостью воды $3.5 \pm 1.0 \cdot 10^8$ мол. $H_2O \cdot c^{-1}$, что близко к значениям для белков природных водных каналов — аквапоринов ($(3.4 – 40.3) \cdot 10^8$ мол. $H_2O \cdot c^{-1}$) — и углеродных нанотрубок ($9.0 \cdot 10^8$ мол. $H_2O \cdot c^{-1}$). Кроме того, в липидных бислоях каналы на основе пиллararена **509** могут самостоятельно собираться в двумерные массивы. Авторы утверждают, что полученные водные каналы обладают преимуществом по сравнению с известными природными и синтетическими каналами благодаря их относительно простому синтезу, химической стабильности и склонности к формированию массивов.

Следующим этапом повышения эффективности водных каналов стало изучение влияния хиральности платформы пиллар[5]арена.[1489] Установлено, что каналы на основе *pR*-пиллар[5]арена (*pR*)-**509** конкурируют с аквапоринами с точки зрения водопроницаемости и намного превосходят каналы на основе диастереомеров (*pS*)-**509**. С помощью квантово-химических расчетов методом молекулярной динамики авторы показали, что понижение водопроводимости в случае *pS*-диастереомеров объясняется расположением фенильных фрагментов фенилаланина перпендикулярно мембране, затрудняющим движение воды.

Научной группой проф. Li [1490] исследована возможность разработки новых молекулярных и ионных каналов путем модификации существующих синтетических наноканалов производными пиллар[*n*]аренов. Обнаружено, что додеказамещенный пиллар[6]арен **517** с остатками L-аланина образует комплекс «гость – хозяин» с «гостем», закрепленным на поверхности мембраны из полиэтилентерефталата. С помощью контролирования трансмембранного ионного тока было показано, что канал из модифицированной таким образом мембраны может быть «выключен» D-глюкозой и «включен» L-глюкозой. Авторы показали, что комплекс «гость – хозяин» селективно взаимодействует с D-глюкозой (в 10 раз более эффективно, чем с L-глюкозой) за счет образования множественных водородных связей. Адсорбция молекул D-глюкозы на поверхности канала приводит к понижению трансмембранного ионного тока и его «выключению».

В следующей работе этого научного коллектива [1491] был получен молекулярный канал, способный к транспорту белков. Для создания такого канала авторы провели самосборку молекул пиллар[5]арена **508** с ацетилцистеиновыми фрагментами на поверхности модифицированного гексан-1,6-диамином синтетического канала. Полученный молекулярный канал обладал хорошей селективностью к белку гистону. Авторы показали, что таким белковым каналом можно управлять, варьируя pH раствора. В кислотной среде происходит протонирование свободных карбоксильных групп макроцикла **508**, который выпадает в осадок с разрушением комплекса «гость – хозяин», и белковый канал «выключается». Повторное добавление этого макроцикла приводит к «включению» канала.

Таким образом, на основе аминокислотных производных пиллар[*n*]аренов были созданы селективные рецепторы на катионы металлов и биологически важные красители. Особой областью применения полипептидных производных пиллар[5]арена является дизайн на их основе супрамолекулярных биомиметических систем — молекулярных и ионных каналов, которые могут быть использованы для создания моделей клеточных мембран и новых пористых материалов.

В заключение раздела можно сказать, что создание супрамолекулярных систем с помощью аминокислотных и пептидных производных макроциклов является перспективной задачей, решение которой приведет к получению новых систем адресной доставки лекарственных средств и функциональных материалов. Особо стоит отметить, что дизайн и изучение свойств биомиметиков как моделей биологических систем живых организмов позволяет лучше понимать молекулярные механизмы биологических процессов.

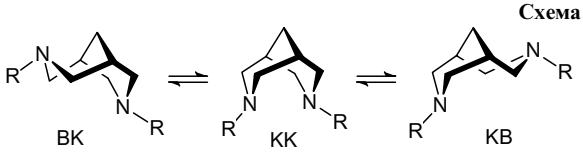
4.5. Супрамолекулярное распознавание в химии 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов: дизайн биологически активных молекул, функциональных материалов и катализаторов

В данном разделе рассмотрены особенности строения и применения 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов — насыщенных бициклических углеродных каркасов, в структуре которых находятся два атома азота (схема 69).

Введение двух атомов азота в структуру любого карбоцикла, с одной стороны, уменьшает возможности функционализации по сравнению с углеродным аналогом (три заместителя вместо четырех), а с другой — наличие неподеленных электронных пар диктует отличный от карбоциклов набор конформаций, определяемый стереоэлектронными взаимодействиями, и обеспечивает донирование электронной плотности на центры льюисовской кислотности, такие как протон или ионы металлов. Кроме того, высокая полярность связи азот – углерод позволяет проводить с небольшими затратами исключительные синтетические процедуры, облегчающие получение целевых азаалканов из доступных исходных соединений. Наличие двух атомов азота обусловливает возможность хелатирования таких соединений в определенных конформациях, что способствует получению координационных супрамолекулярных ансамблей с большей термодинамической стабильностью.

Распространенный в живой природе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (или биспидин) представляет собой функциональный «структурный блок» (скаффолд). Это соединение активно исследуют специалисты в области органической и супрамолекулярной химии, а также катализа.[1492] В нем сочетаются комплексообразующие свойства атомов азота, предорганизованных в хелатирующую конфигурацию в конформации «двойного кресла», и жесткая геометрия бициклического каркаса. При этом неподеленные электронные пары гетероатомов оказываются направленными примерно в одну область пространства.[1493] Это приводит к появлению избирательности при комплексообразовании с ионами металлов и нейтральными молекулами, размер которых позволяет разместиться в свободном пространстве рецептора.[1494] Широкие возможности модификации, выбора заместителей в каркасе, управления конформационным равновесием шестичленных циклов позволяют «тонко настраивать» биспидин для решения конкретных задач.

Схема 69



На протяжении полувека биспидины являются излюбленным объектом конформационного анализа.[1492] Основным конформационным равновесием такого бицикла является равновесие «ванна – кресло» (ВК) — «двойное кресло» («кресло – кресло», КК) — «кресло – ванна» (КВ) — «ванна – кресло» (см. схему 69).

Управление конформационным равновесием — ключевая проблема при дизайне производных биспидина для конкретных прикладных целей — комплексообразования, катализа, создания биологически активных соединений. В большинстве случаев требуется фиксация конформации «двойного кресла», которая может быть достигнута несколькими способами — в результате протонирования, образования комплексов с металлами, ацилирования, превращения в тетраоновые производные (схема 70). Особо отметим возникновение устойчивой конфигурации 2-металла-1,3-диазаадамантана **A** при образовании хелатных комплексов биспидинов.

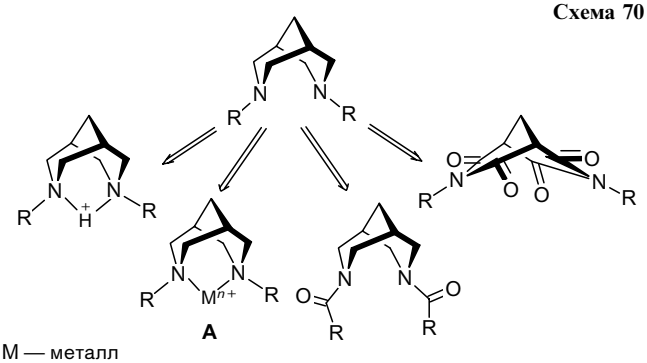
В принципе, устойчивость конформации «двойного кресла» может быть объяснена теми же факторами, что и в случае конформации «кресла» производных пиперидина. Однако в 3,7-диазабициклической структуре могут осуществляться дополнительные репульсивные взаимодействия между неподеленными электронными парами атомов азота, направленных в одну область пространства (эффект «хоккейных клюшек»).[1495, 1496] Тем не менее нами было показано наличие аттрактивного взаимодействия между атомами азота, стабилизирующее конформацию «двойного кресла».[1497] Все обсуждаемые переходы имеют энергию порядка 3 – 4 ккал·моль$^{-1}$, что позволяет исследователю в широких пределах контролировать конформацию с помощью дополнительных групп, присоединенных к атомам азота.

Еще одним способом получения устойчивой конформации «двойного кресла» является протонирование одного или двух атомов азота. Например, в работе [1498] установлено, что *N*,*N*′-незамещенный биспидин реагирует с дихлорметаном с образованием ряда продуктов, среди которых были выделены моно- и дигидрохлорид, а их строение установлено методом РСА. В таких структурах моно- и дипротонированные биспидины связаны межмолекулярными водородными связями с участием хлорид-анионов в одномерные супрамолекулярные полимеры.

В нашем исследовании [1499] показано, что протонированный 1,5-диметилбиспидинон кристаллизуется с ацетатным противоионом с образованием супрамолекулярных полимеров, в которых биспидиновые фрагменты связаны мостиковыми ацетат-анионами. Более того, простой гидрат того же биспидинона формирует в кристалле одномерный супрамолекулярный полимер с оригинальной конформацией фрагментов N – H: они направлены внутрь полости каркаса, образуя водородные связи с атомом кислорода воды. Ключевая роль межмолекулярных водородных связей в формировании биспидинсодержащих супрамолекулярных полимеров в кристаллической и гелевой фазе установлена недавно коллективом авторов работы [1500].

Характеризуя основные свойства биспидинов, можно указать, что эти соединения относятся некоторыми исследователями к классу «протонных губок».[1501]

Схема 70



4.5.1. Координационные соединения биспидинов: общие вопросы

Первые координационные соединения биспидинов были синтезированы в 1957 г.[1502] Потенциально тетрадентатное глициновое производное биспидинона впервые описали Stetter и Dieminger,[1503] которые получили с ним комплексные соли Co^{II}, Ni^{II} и Cu^{II}. Авторы измерили константы устойчивости этих солей, но не привели никаких структурных данных. Только в 2006 г. группой химиков была синтезирована и структурно охарактеризована серия тетрадентатных лигандов N_2O_2-типа и их комплексов с Cu^{II}.[1504] Высокая геометрическая комплементарность расположения четырех донорных атомов лиганда и иона двухвалентной меди выразилась в редокс-устойчивости полученных хелатов.

Интенсивное развитие координационной химии биспидинов началось примерно в конце 1990-х годов; опубликованные с того времени и до 2007 г. исследования суммированы в достаточно объемном и профессионально написанном обзоре Comba с соавт.[1505] В данном разделе рассмотрены наиболее яркие достижения по указанной тематике за прошедшие 14 лет; причем бóльшая часть информации расположена в разделе 4.5.3, посвященном катализу, поскольку это основная область применения комплексов биспидинов.

В соответствии с классификацией Comba, структурно охарактеризованные комплексы биспидинов можно разделить на 6 типов (рис. 180).

Наиболее примечательной особенностью всех известных комплексов биспидинов с металлами является достаточно узкое распределение длин связей N···N, в среднем составляющее 2.9 Å. Такое ограничение связано с относительной конформационной жесткостью бициклического каркаса, дополненной наличием атома металла в положении 2 «металладиазадамантана». Это свойство имеет далеко идущие последствия в том случае, когда рассматриваются устой-

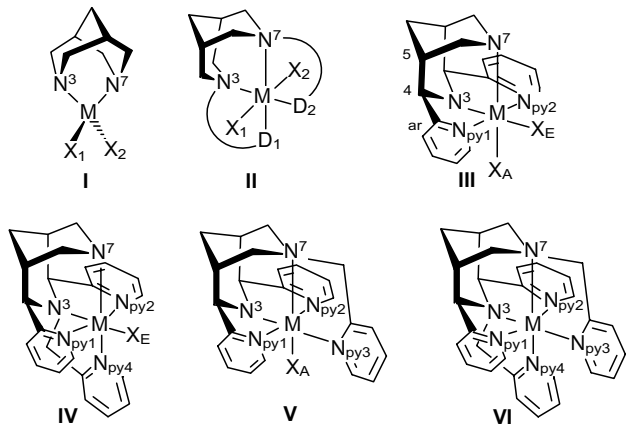
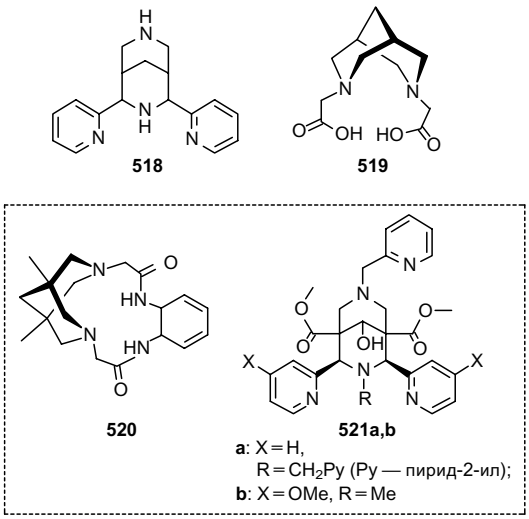


Рис. 180. Структурные типы биспидиновых комплексов.[1505] M — металл; X_1, X_2 — противоионы или солиганды различной природы; X_E и X_A представляют собой экваториальные (*транс* к N^3) и аксиальные (*транс* к N^7) солиганды в плоскости. D_1 и D_2 — внутримолекулярные группы для комплексообразования. Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley.

чивость и сама возможность образования комплекса с тем или иным металлом. Действительно, биспидины проявляют высокую супрамолекулярную селективность к относительно небольшим ионам, такими как Cu^{II}, Ni^{II}, Pd^{II}, Zn^{II}. Именно данным фактом определяется распространенность тех или иных превращений с участием комплексов биспидинов как катализаторов; это же накладывает определенные ограничения на возможные типы таких реакций, зависящих в первую очередь от природы металла-комплексообразователя.

Завершая краткое рассмотрение общих вопросов комплексов биспидинов, необходимо отметить, что пока не описаны соединения, имеющие заместители в положениях 1 и 5 с координирующими группами по отношению к металлу. Важно также отметить, что, по имеющимся литературным данным, биспидины не были использованы в качестве лигандов или компонентов для создания координационных полимеров, металл-органических каркасов и подобных супрамолекулярных архитектур.

Структуры 518 – 521



4.5.2. Применение комплексов биспидинов в качестве биовизуализационных материалов

Высокие константы устойчивости, хорошая растворимость в воде и редокс-устойчивость комплексов биспидинов с металлами, прежде всего с медью(II), позволили разработать несколько типов соединений, способных служить компонентами биовизуализационных материалов. Основным представленным в литературе направлением использования таких комплексов является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Позитронно-эмиссионная томография относится к неинвазивным методам биовизуализации, позволяющим отслеживать поведение различных молекул в теле человека.[1506 – 1509] Для этого в биологически активную молекулу вводят радиоактивную метку — радионуклид, претерпевающий бета-плюс-распад. Испущенные позитроны при аннигиляции с электронами окружающих молекул рождают два гамма-кванта, которые регистрируются томографом. Применимость ПЭТ в значительной степени определяется арсеналом доступных биологически активных меченых соединений, так называемых радиотрейсеров — радиофармпрепаратов, предварительно вводимых в организм человека.[1510] Как правило, в качестве радиоактивной метки в случае ПЭТ используют биологически важные короткоживущие (^{18}F, см.[1511]) и ультракороткоживущие (^{11}C, ^{13}N, ^{15}O) позитрон-излучающие радионуклиды.[1512, 1513] Важно отметить, что в последние годы стали применять альтернативные позитронные излучатели, в том числе с более длительными периодами полураспада, что позволяет диагностировать процессы с медленной фармакокинетикой. Среди таких радионуклидов уже используют ^{68}Ga, ^{64}Cu; хорошие перспективы имеют ^{89}Zr и ^{86}Y.[1514 – 1516]

При дизайне металлсодержащих радиотрейсеров необходимо учитывать следующие требования: комплекс должен быстро образовываться, растворяться в воде и биологических жидкостях, быть достаточно долгое время стабильным в этих условиях, обладать высокой устойчивостью к редокс-переходам в другие валентные состояния (важно для меди) и проявлять низкую токсичность.

Для успешного использования в ПЭТ требуются лиганды с большим числом донорных атомов, как правило, имеющие один или два макрогетероцикла. Очевидно, что биспидиновые производные как нельзя лучше подходят на эту роль. В дизайне таких лигандов для медного варианта ПЭТ можно выделить три подхода:

— введение дополнительных донорных групп в положения 2 и 4 каркаса (соединение **518**),[1517]

— введение донорных групп в заместители у атомов азота (соединение **519**) [1518] и

— комбинирование этих двух направлений (соединения **520** и **521**).[1519, 1520]

При реализации всех подходов необходимо запланировать возможность присоединения «векторных» групп для селективной доставки позитрон-изучающего радионуклида в необходимый орган.[1521]

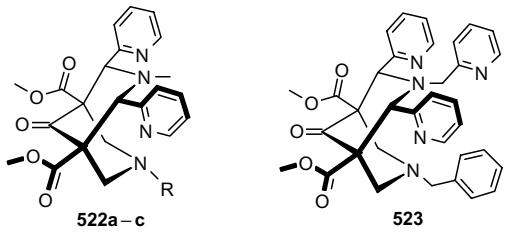
В завершение этого подраздела необходимо упомянуть и про успешные попытки применения координационных соединений лантанидов (Sm^{III}, Eu^{III}, Tb^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}) с биспидиновыми лигандами для создания биолюминесцентных меток.[1522]

4.5.3. Использование производных биспидинов для осуществления каталитических превращений

Сочетание способности биспидинов и их производных координировать атомы металлов и возможность «тонкой настройки» электронных свойств и пространственных затруднений, создаваемых для подхода реагентов, при функционализации биспидинов делает их перспективными лигандами для металлокомплексного катализа. Статьи, опубликованные до 2010 г. и посвященные каталитическим свойствам биспидинов, подробно описаны в обзорах [1523, 1524], в настоящей работе рассмотрены только новые достижения в этой важной области химии.

Биомиметические пентадентатные комплексы $Fe^{III/IV}$ с лигандом **522a** имеют высокий $Fe^{III/IV}$-восстановительный потенциал и являются высокоэффективными катализаторами окисления олефинов (схема 71).[1525] С целью дальнейшего совершенствования каталитического комплекса за счет повышения жесткости структуры авторы работы [1526] ввели дополнительный фенильный фрагмент в единственный в лиганде **522a** конформационно-подвижный пиридинметиленовый заместитель. Применение комплекса $Fe^{III/IV}$ с оптимизированным лигандом **522b** для окисления стирола под действием PhIO, действительно, повысило и каталитическую активность, и (что особенно важно!) селективность реакции: если в присутствии комплекса с лигандом **522a** соотношение эпоксид стирола и бензальдегида составляло 3.4 : 1, то в случае лиганда **522b** оно превышало 50 : 1. Лиганд **522b** имеет асимметрический центр и был получен в оптически

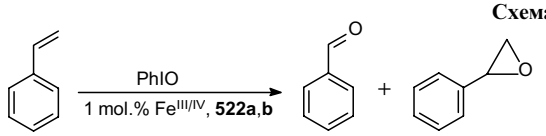
Структуры 522, 523



522a – c **523**

R = CH_2Py-2 (**a**), C*H(Ph)Py-2 (**b**), $(CH_2)_2C_8F_{17}$-n (**c**)

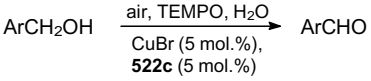
Схема 71



чистом виде, однако из-за удаленности хирального атома C (отмечен звездочкой) от каталитического центра асимметрическая индукция при его использовании практически отсутствовала.[1526] Комплекс лиганда **523** с Mn^{IV}=O, полученный обработкой Mn^{II}-содержащего предшественника нитратом аммония церия(IV), оказался эффективным при окислении тиоанизола в соответствующий сульфоксид с использованием воды в качестве источника кислорода.[1527]

Фторсодержащий биспидинон **522c**, представляющий собой лиганд этого же структурного типа, был успешно применен для промотируемого (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксилом (TEMPO) аэробного окисления бензиловых спиртов в соответствующие альдегиды при использовании воды в качестве растворителя (схема 72).[1528] Наличие алифатического фторсодержащего заместителя в лиганде придает ему свойства поверхностно-активного вещества и способствует ускорению процесса по сравнению с реакциями с нефторированными аналогами, не содержащими длинных алифатических заместителей. Замена ионов меди на железо в разных степенях окисления оказалась неэффективной. Следует отметить, что окисление в этих условиях протекало и в отсутствие лигандов, но с меньшим выходом.

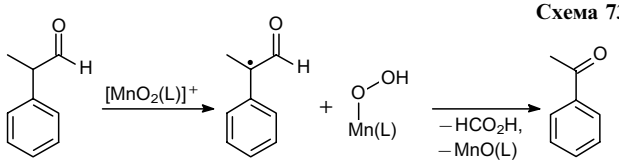
Схема 72



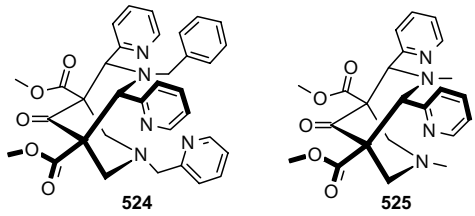
Применение пероксомарганцевого комплекса с лигандом **523** позволило осуществить деформилирование 2-фенилпропаналя в ацетофенон (схема 73).[1529] На основании изучения кинетических особенностей процесса было высказано предположение о предпочтительном протекании реакции через перенос атома водорода, а не нуклеофильное присоединение к атому углерода альдегидной группы.

Переход к лиганду **524**, в котором пиридинметиленовый и бензильный заместители у атомов азота поменялись

Схема 73



Структуры 524, 525



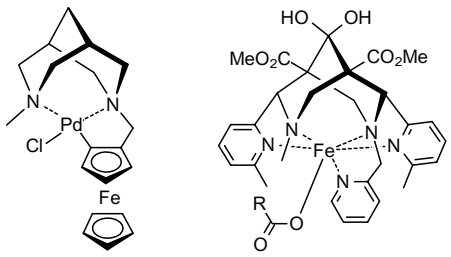
524 **525**

местами по сравнению с соединением **522**, привел к увеличению скорости реакции деформилирования в 5 раз.[1530] Аналогичный механизм превращения, включающий перенос атома водорода, предполагается и для медьсодержащего комплекса $[Cu^{II}$-**525**-$(OOBu^t)]^+$.[1531]

Биспидин-ферроцен-палладиевый комплекс **526** оказался эффективным катализатором реакций кросс-сочетания, включая реакции Сузуки и Хека (схема 74).[1532] Процесс протекает с высокими выходами продукта, в ряде случаев с практически количественными. Применение комплекса **526** оказалось эффективней, чем использование его ферроценбипиридинового аналога.

Схема 74

Структуры 526, 527

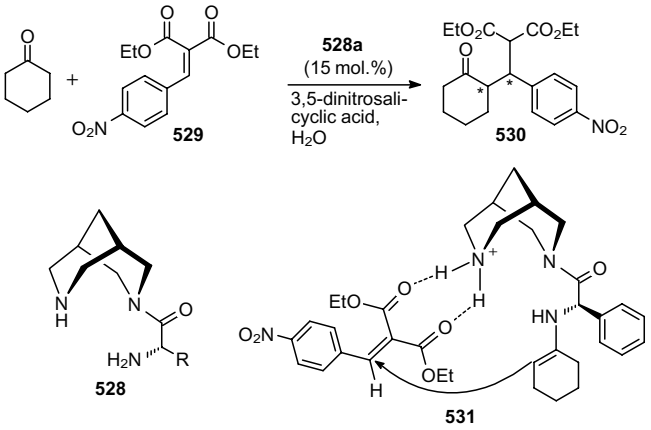


526 **527** R = 3-гептил

Важной проблемой является замена кобальтсодержащих отвердителей для алкидных смол, широко применяющихся в красках и чернилах, в связи с возможной канцерогенностью Co-комплексов.[1533] Показано, что железосодержащий комплекс **527** способен эффективно катализировать отверждение алкидных смол.[1534] Необходимо отметить, что параметры кинетики отверждения в присутствии соединения **527** существенно отличаются от аналогичных параметров коммерческих кобальтсодержащих отвердителей, что предполагает дальнейшие исследования.

Наличие у биспидинов конформационно-жесткой структуры делает перспективным дизайн на их основе лигандов или органокатализаторов для проведения асимметрических превращений. Опубликованные до 2010 г. примеры применения монозамещенных биспидинов **528** с фрагментами α-аминокислот (схема 75) в качестве органокатализаторов альдольной реакции и реакции Михаэля подробно рассмотрено в обзоре[1535]. Так, использование соединения **528a** (R = Ph) как сокатализатора реакции циклогексанона с 4-нитробензилиденмалонатом **529** позволило получить соответствующие аддукты реакции Михаэля **530** с количественным выходом и высокой диа- и энантиоселективностью

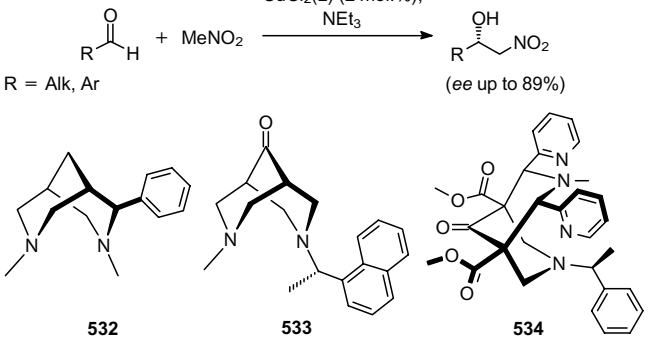
Схема 75



(см. схему 75).[1536] В качестве второго, ахирального, компонента органокатализатора выступала 3,5-динитросалициловая кислота, а оптимальным растворителем оказалась вода. Авторы полагают, что высокая стереоселективность реакции обусловлена способностью биспидина **528** одновременно активировать оба компонента с образованием супрамолекулярного комплекса **531** с заданным направлением атаки.

Эффективным катализатором асимметрической реакции Анри с участием ароматических или алифатических альдегидов и нитрометана оказался комплекс лиганда **532** с $CuCl_2$.[1537] Выходы целевых продуктов составляли 77 – 95% при энантиомерном избытке (*ee*) от 73 до 89% (схема 76).

Схема 76



Применение для асимметрического катализа этой реакции комплексов лигандов **533** и **534**, синтезированных на основе биспидинонов, с $Cu(OAc)_2$ (0.1 мол.%) было существенно менее эффективным (см. схему 76).[1538] Несмотря на хорошие выходы (до 93%), энантиомерные избытки были умеренными: в случае лиганда **533** они составляли от 10 до 74% в зависимости от заместителя в ароматическом кольце альдегида. При использовании в качестве катализаторов медьсодержащих комплексов с лигандом **534** энантиомерный избыток не превышал 20%. Оба лиганда приводили к образованию рацемических продуктов реакции Анри, если субстратами служили алифатические альдегиды. Можно полагать, что высокая конформационная подвижность лигандов **533** и **534** препятствует эффективной асимметрической индукции.[1538, 1539]

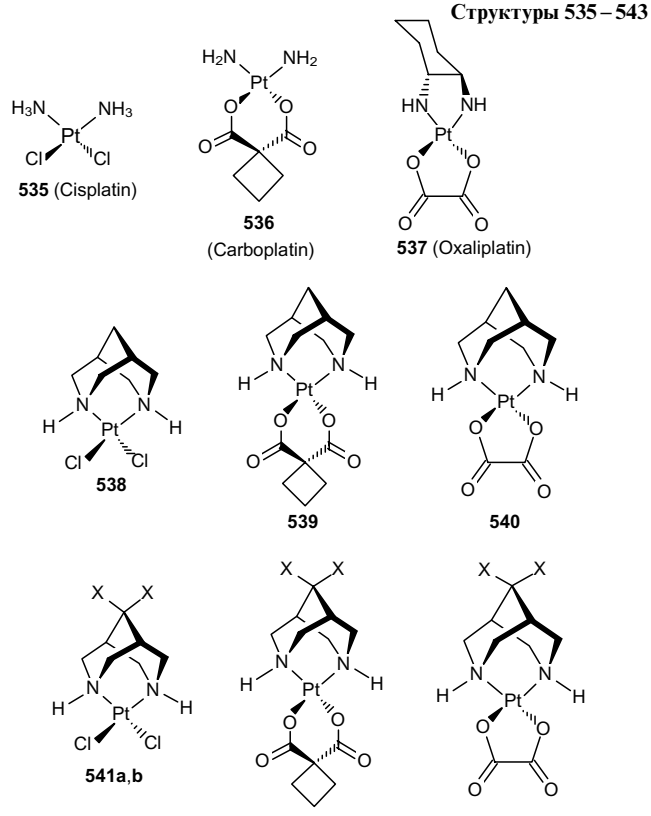
Таким образом, биспидины благодаря широким возможностям варьирования заместителей и конформационной жесткости оказались привлекательным остовом для дизайна каталитических систем. Использование комплексов ионов металлов не только позволяет проводить окислительно-восстановительные реакции, но и способствует дальнейшему повышению жесткости структуры, поэтому большинство примеров успешного применения биспидиновых соединений связано именно с металлокомплексным катализом.

4.5.4. Применение производных биспидинов и их комплексов с металлами для взаимодействия с биологическими мишенями

Сочетание объемного жесткого каркаса и конформационно-подвижных шестичленных циклов делает биспидины привлекательными соединениями для направленного дизайна лигандов, взаимодействующих с различными биологическими мишенями. Так, по результатам химико-информационного анализа биспидин был рекомендован в качестве одного из высокоперспективных биомиметических скаффолдов для создания новых лекарственных средств.[1540] В недавнем обзоре[1541] подробно описаны биологические свойства многих производных биспидинов, особо отмечена их антимикробная активность. В настоящем разделе рассмотрены только работы, в которых применялись комплексы биспидинов с металлами или обсуждались особенности межмолекулярных взаимодействий биспидиновых лигандов с биологическими мишенями.

В последнее десятилетие существенное внимание уделяют дизайну новых аналогов цисплатина с использованием Pt-комплексов биспидинов. Востребованность платиносодержащих лекарственных средств в качестве противоопухолевых препаратов довольно высокая, однако такие препараты проявляют различные побочные эффекты, а опухоли способны вырабатывать к ним резистентность.[1542] По этой причине поиск новых типов лигандов для получения биологически активных Pt-комплексов продолжает оставаться актуальной задачей. Биспидинсодержащие комплексы **538** – **540** — аналоги соответственно цисплатина (**535**), карбоплатина (**536**) и оксалиплатина (**537**) — оказались менее

Структуры 535 – 543



цитотоксичными в отношении опухолевых линий клеток, чем оригинальные препараты, особенно в случае оксалиплатина.[1543] В то же время изучение противораковой активности в отношении цисплатин-устойчивой линии клеток показало, что при использовании соединения **538** не происходит столь резкого снижения активности по сравнению с цисплатин-чувствительной линией клеток, как это наблюдалось в случае цисплатина. В результате комплекс **538** проявил даже несколько бóльшую активность в отношении цисплатин-устойчивой линии клеток, чем цисплатин. Активность же комплекса **540** в отношении резистентных опухолевых клеток была сопоставима с действием оксалиплатина. С целью повышения гидрофильности комплексов с бисипидином и оказания влияния на их конфигурацию были синтезированы 9,9-дигидроксильные аналоги комплексов **538** – **540** — соединения **541a**, **542a**, **543a**.[1544] В органических растворителях (ДМФА, ДМСО) эти соединения находились в равновесии с их кетоаналогами, образующимися в результате дегидратации. Комплексы **541a**, **542a**, **543a** проявили меньшую активность в отношении линии опухолевых клеток рака яичников A2780, чем цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин соответственно, но, в отличие от этих лекарственных средств, были практически нетоксичны в отношении линии условно нормальных эмбриональных клеток почки HEK293. Дигидроксипроизводные **541a**, **542a**, **543a** также оказались менее активны, чем их биспидиновые аналоги **538** – **540**. Замена гидроксигрупп в биспидиновых лигандах на атомы фтора (соединения **541b**, **542b**, **543b**) привела к дальнейшему снижению противоопухолевой активности.[1545] Авторы предположили, что этот эффект может быть связан с возможным уменьшением способности фторсодержащих комплексов проходить через клеточную мембрану.

Синтезирован большой набор моноамидов биспидина **544** и **545**, который был протестирован на способность связываться с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами.[1546] Агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) рассматриваются в качестве перспективных лекарственных средств для улучшения памяти и симптоматического лечения болезни Альцгеймера.[1547] Наиболее активными лигандами nACh-рецепторов оказались соединения **545**, причем важную роль играла абсолютная конфигурация атомов углерода в циклопропановом заместителе. Самое активное соединение (1*S*,2*R*)-**545a** (R = Me) демонстрировало высокую аффинность к α4β2-подтипу nACh-рецептора, действуя в субнаномолярной концентрации. В то же время оно обладало невысокой селективностью, взаимодействуя и с другими подтипами nAChR (α3β4, α7) в наномолярных концентрациях. Показана способность этого соединения выступать в качестве агониста α3β4-рецептора, но не α4β2R. На основании молекулярного моделирования было сделано предположение, что новые ингибиторы образуют водородные связи с остатками Trp149 и Tyr197 α3β4-подтипа рецептора, в которые вовлечены основной атом азота и атом кислорода амидной группы замещенного биспидина соответственно.[1548]

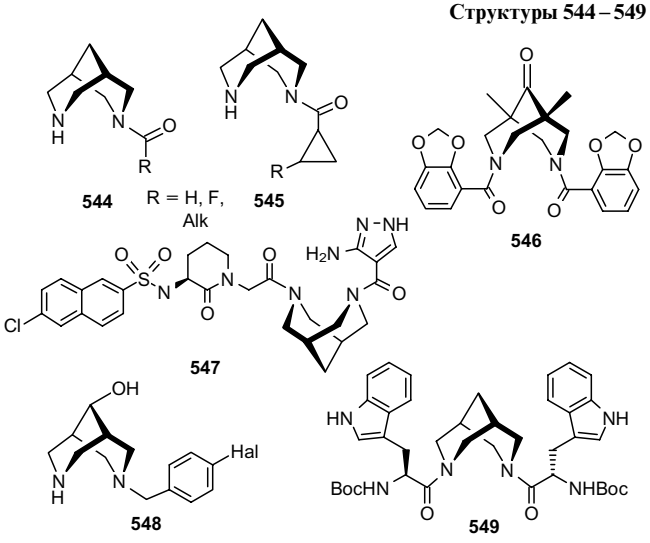
Новый структурный тип позитивных аллостерических модуляторов ионных AMPA-рецепторов (AMPA — α-аминометилизоксазолпропионовая кислота) был разработан на основе диметилбиспидинона.[1549] Такие модуляторы могут быть полезны в терапии различных неврологических нарушений, включая депрессию, шизофрению, болезни Альцгеймера и Паркинсона и др. Диамидное производное **546** повышало токи AMPA-рецепторов *in vitro*, а также уменьшало время амнезии, вызванной скополамином и максимальным электрошоком в экспериментах *in vivo*. На основании молекулярного моделирования предположено, что одновременно две молекулы биспидинона **546** могут связываться в позитивном аллостерическом сайте AMPA-рецептора, приводя к наблюдавшемуся выраженному биологическому эффекту.

С использованием биспидинового фрагмента разработан новый высокоселективный ингибитор сериновой протеазы фактор Xa, перспективный для применения в качестве антитромботического агента.[1550] Лиганд **547** был предложен на основе анализа рентгеноструктурных данных комплекса его аналога с протеазой фактор Xa. Авторы полагают, что именно благодаря введению биспидинового фрагмента, содержащего гидрофильный заместитель, удалось заметно повысить активность ингибиторов этого класса. Другой тип соединений с антитромботической активностью создан на основе биспидинола.[1550] Соединения **548**, содержащие атом галогена в бензильном заместителе, ингибировали тромбин в экспериментах *in vitro* с умеренной активностью, образуя, как было предположено на основе молекулярного моделирования, водородные и галоген-π-связи с остатком Tyr-228.[1551, 1552] На рис. 181 приведены примеры возможных межмолекулярных взаимодействий производных биспидинов с аминокислотами, образующими активные сайты тромбина (карман S4) и фактора Xa (карман S3).[1552]

Ди(Boc)защищенный конъюгат биспидина **549**, содержащий два фрагмента триптофана, проявил высокую противовирусную активность в отношении японского энцефалита, основным переносчиком которого являются комары.[1553] Интересно, что удаление защитных Boc-групп приводило к полному исчезновению противовирусного эффекта. Авторы полагают, что важное значение наличия биспидинового фрагмента связано с его способностью имитировать вторичную структуру белков. Показано, что ингибирование размножения вируса происходит на стадии репликации вирусной РНК, а в качестве возможных мишеней можно рассматривать РНК-полимеразу NS5 или РНК-хеликазу NS3.

Благодаря достаточно жесткой трехмерной структуре биспидина и возможности управления его конформациями путем изменения pH среды [1554] конъюгаты биспидина с аминокислотами, например комплекс **550**, способны имитировать вторичную структуры белков.[1555] Важно, что даже короткие биспидин-пептидные конъюгаты, в том числе соединение **551**, могут принять правовращающую спиральную конформацию.[1556] Дополнительные возможности по использованию замещенных биспидинов в дизайне неприродных аналогов пептидов предоставляет защищенная ами-

Структуры 544 – 549



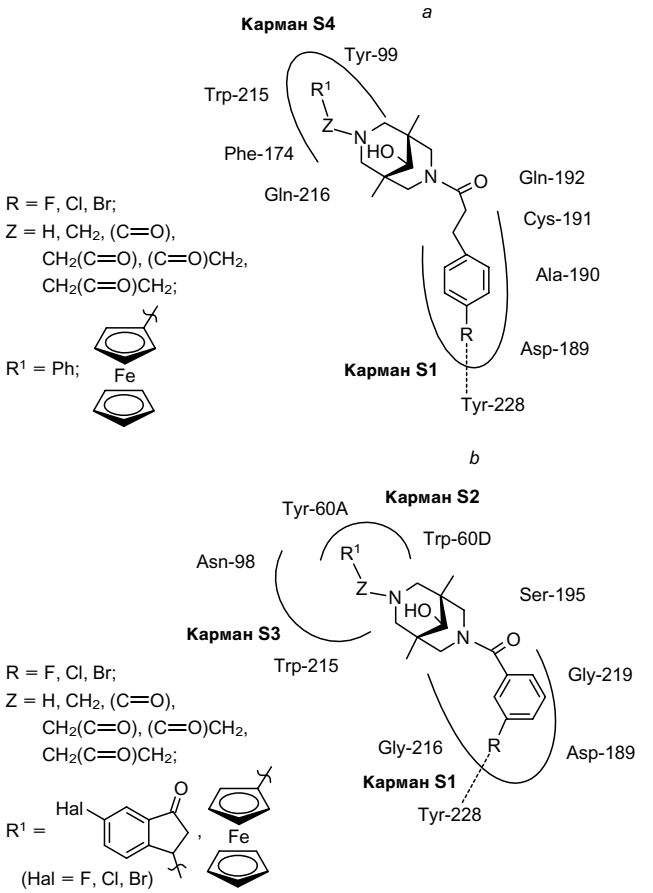


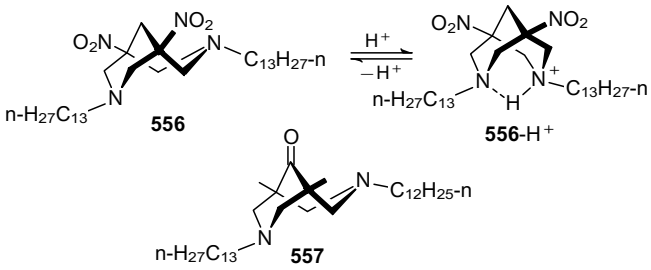
Рис. 181. Возможные межмолекулярные взаимодействия производных биспидина с аминокислотами, образующими активные сайты тромбина (*a*) и фактора Xa (*b*). Рисунок создан авторами на основании данных работ [1551, 1552].

нокислота **552**, в которой аминный и кислотный фрагменты размещены на мостиковом атоме углерода, оставляя биспидиновые атомы азота доступными для дальнейшей модификации.[1557]

Уникальная способность осуществлять эффективный трансмембранный транспорт ионов H^+ и Cl^- была продемонстрирована для производного биспидина **553**, который содержит два фрагмента меламина, замещенные *н*-бутильными группами.[1558] По данным РСА, такие биспидины образуют сложные супрамолекулярные комплексы с протонами и ионами Cl^- (см. структуру **554**), способные осуществлять транспорт ионов через модельные мембраны. В результате две молекулы соединения **553** могут транспортировать через мембраны за один раз до четырех ионов. Другой подход к дизайну транспортера ионов Cl^- на основе меламина был связан с присоединением к нему трех остатков замещенного биспидина. Соединение **555** в присутствии HCl формировало полость, создаваемую тремя молекулами биспидина и позволяющую осуществлять эффективный транспорт хлорид-иона через мембрану.[1559]

Индуцируемые варьированием pH конформационные изменения в биспидине **556** (схема 77), имеющем длинные алифатические заместители, позволили разработать липосомы с кислотно-управляемой проницаемостью мембран.[1560] С использованием биспидинона **557** удалось управлять проницаемостью липосомальных мембран добавлением водных растворов солей двухвалентной меди.[1561] pH-Зависимые изменения заряда липосомальной мембраны

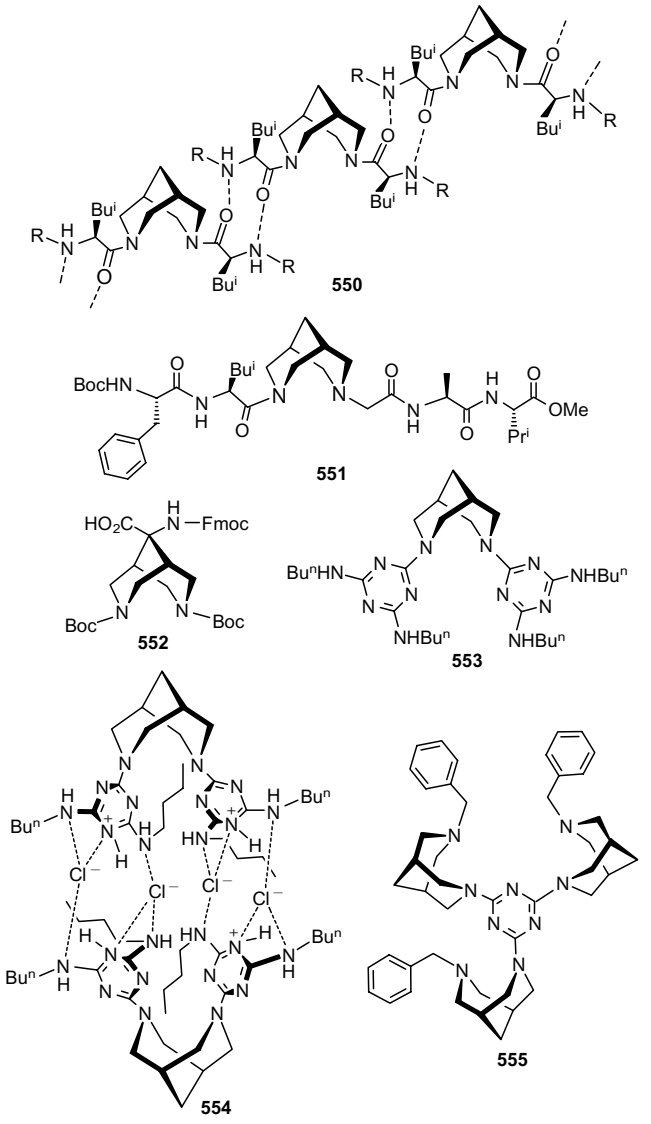
Схема 77



наблюдались и для аналогов соединения **557**, имеющих длинные алифатические амидные заместители.[1562]

Таким образом, уникальное строение бициклического мостикового остова и возможность его относительно простой функционализации сделали биспидин привлекательным базовым фрагментом для дизайна лигандов различных биологических мишеней, а также «молекулярных машин» с целью контролируемого изменения проницаемости мембран, что может быть использовано для направленной доставки лекарственных средств, например, в опухолевые клетки.

Структуры 550 – 555



4.6. Супрамолекулярные системы на основе макроциклических меротерпеноидов: биологическая активность и мембранотропные свойства

На современном этапе развития медицинской химии ученые все чаще обращают внимание на природные соединения и их аналоги.[1563] Это связано в первую очередь с доступностью и многообразием природных органических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности.[1563, 1564] Особое место среди многообразия природных структур занимают несколько классов соединений смешанного биогенетического происхождения. Это вещества сопряженного биосинтеза, которые содержат фрагменты изопреновой природы и некоторых других природных метаболитов (флавоноидов, алкалоидов и т.д.), синтезируемых отличными от изопреноидного путями.[1565, 1566] Подобные соединения, в состав которых входит изопреновый остаток (чаще гемитерпеновый или монотерпеновый) в качестве функциональной группы, обозначают префиксом «меро» (например, меротерпеноиды).[1564, 1566]

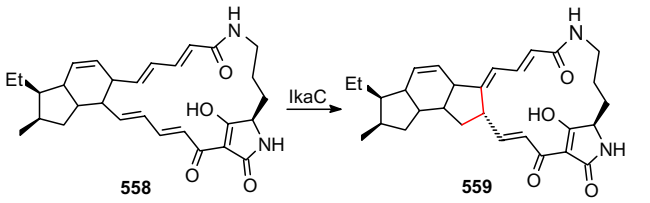
В последнее десятилетие довольно бурно развивается химия меротерпеноидов,[1567, 1568] что связано с их уникальными свойствами. Роль растительного сырья как источника меротерпеноидов постепенно снижается, уступая место синтетическим способам производства данных соединений.[1569] Это обусловлено необходимостью получения в достаточных количествах соединений, предназначенных для широкого практического применения. В связи с этим актуальной становится разработка новых синтетических подходов к функционализации фармакофорными терпеноидными фрагментами соединений разных классов с целью повышения их биологической активности и снижения токсичности.[1570]

Для создания синтетических рецепторов сочетание в одной молекуле различного типа структур может быть достигнуто путем объединения фрагментов нескольких органических соединений в одну гибридную макроциклическую платформу. Такие макроциклические меротерпеноиды будут проявлять свойства входящих в их состав фрагментов. Терпеноидные остатки являются привлекательными фармакофорными группировками, введение которых в структуру макроциклической платформы может способствовать понижению токсичности, а также увеличению сродства к клеточной мембране и склонности к процессам самоассоциации и агрегации.

Макроциклические меротерпеноиды можно разделить на два основных класса. К первому классу относятся природные макроциклы, полученные путем сопряженного биосинтеза, при этом макроциклизация осуществляется путем ферментопосредованных каскадных реакций.[1571] Второй класс объединяет синтетические макроциклы, в которых стратегия сборки каркасов реализуется путем макроциклизации отдельных терпеновых фрагментов либо введением в макроциклическую платформу терпеновых остатков с помощью различных превращений.[1566, 1569]

Среди природных макроциклических меротерпеноидов наиболее изучены пренилированные флавоноиды и фенолы,[1568, 1572] изопреноидные липиды,[1573] пренилированные аминокислоты[1574] и алкалоиды, изопренилполикетиды.[1567] Все эти макроциклические меротерпеноиды выделяют непосредственно из природного сырья. Образование макроциклических вторичных метаболитов в процессе биосинтеза — термодинамически выгодный процесс, поскольку из одного метаболита может быть получена целая серия конечных биохимических продуктов метаболизма путем трансаннулярной циклизации макроциклической структуры.[1575] Так, Zhang с соавт.[1576] показал, что алкогольдегидрогеназа (IkaC) катализирует необычную реакцию (схема 78) восстановительной циклизации соединения **558** в икаругамицин (**559**) с образованием внутреннего пятичленного цикла. Икаругамицин обычно выделяют из штаммов бактерий *Streptomyes*. Кроме проявления сильной антипротозойной, противоязвенной, антибактериальной, противовирусной, цитотоксической и апоптоз-индуцирующей активности, соединение **559** ингибирует проникновение окисленных липопротеинов низкой плотности в клетки-макрофаги, препятствуя тем самым формированию атеросклеротических бляшек, и клатрин-зависимый эндоцитоз, что открывает возможность его применения в качестве терапевтического агента.

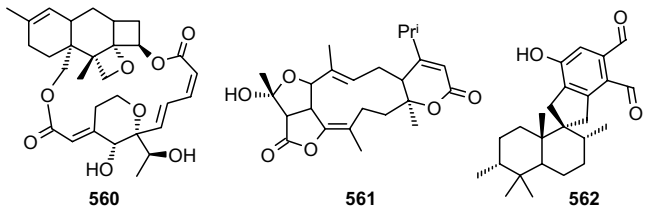
Схема 78



558 **559**

Изучение формирования вторичных метаболитов в грибах рода *Stachybotry*, а именно мицелиальной культуры DSM 12880 (хемотип *S*), привело к обнаружению трех новых меротерпеноидов **560** – **562**.[1572] Эти соединения содержат хроменовый остов с присоединенной к нему изопреноидной боковой цепью. С учетом пути биосинтеза можно предположить, что стахиботрихромен C (**562**) является конечным продуктом, а стахиботрихромен A (**560**) и стахиботрихромен B (**561**) — интермедиатами. Для соединений **560** и **561** наблюдается умеренное цитотоксическое действие на клетки HepG2 после 24-часового воздействия, тогда как меротерпеноид **562** не проявляет цитотоксичности в исследованном диапазоне концентраций (0.1 – 100 мкмоль · л$^{-1}$).[1572]

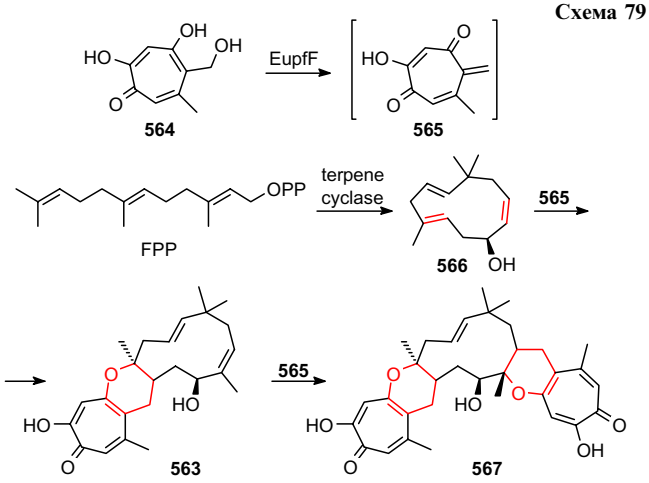
Структуры 560 – 562



560 **561** **562**

Реакция Дильса – Альдера является одним из наиболее распространенных синтетических превращений, в результате которых можно получить сложные природные соединения и их аналоги.[1577] Однако описано только несколько примеров ее применения в фермент-опосредованных каскадных реакциях биосинтеза макроциклических меротерпеноидов.[1578, 1579] Так, Hu и соавт.[1580] сообщили об использовании межмолекулярной гетероreакции Дильса – Альдера в биосинтезе макроциклических сесквитерпенов. Примечательно, что неосетофомон B (**563**), выделенный в виде оптически чистого изомера из различных грибов, может быть получен посредством одной или двух тандемных гетероreакций Дильса – Альдера (схема 79). Это соединение содержит три аннелированных цикла — 11-членный макроцикл, дигидропирановый и трополоновый — и обладает сильной противоопухолевой активностью (в наномолярном диапазоне концентраций). Показано, что гидроксиметилсодержащий трополон **564** при катализе ферментом EupfF дегидратируется с

Схема 79



образованием реакционноспособного *о*-хинона трополона **565**, который дополнительно стереоселективно контролирует последующую межмолекулярную гетерореакцию Дильса – Альдера с (1*E*,4*E*,8*Z*)-гумуленолом (**566**), полученным из фарнезилпирофосфата (FPP) под действием фермента терпенциклазы (terpene cyclase). В результате образуется энантиомерно чистый неосетофомон B (**563**), добавление к которому избытка трополона **565** приводит к упенифелдину (**567**) — неосетофомону, содержащему два дигидропирановых цикла.

Следует отметить, что большинство природных меротерпеноидов, получаемых в ходе фермент-опосредованных каскадных реакций сопряженного биосинтеза, хоть и являются макроциклическими соединениями, но «классических» супрамолекулярных свойств не проявляют. Они представляют собой важные вторичные метаболиты, образующиеся в ходе различных биохимических процессов. Многие из них обладают довольно высокой биологической активностью, что делает их перспективными кандидатами в лекарственные препараты.[1563] Однако среди природных макроциклических меротерпеноидов можно выделить соединения со свойствами супрамолекулярных систем. Речь идет о пренилированных бактериальных нерибосомальных липопептидах,[1581] представляющих самую малочисленную группу изопреноидов сопряженного биосинтеза, но активно исследуемых в последние десятилетия. Изучение пренелированных макроциклических пептидов в качестве аллостерических активаторов камерных бактериальных протеаз позволило считать их потенциальными антибиотиками. Первыми представителями таких соединений являются ацилдепсипептиды **568** – **570**.[1574, 1581, 1582]

Поскольку строение и состав нерибосомальных липопептидов не ограничены или не определяются генетическим кодом, они могут содержать непротеиногенные аминокислоты (орнитин, гомосерин, β-аминокислоты) и модифицированные (гидроксилированные, хлорированные, *N*-метилированные или гликозилированные) в L- или D-конфигурациях. Жирнокислотный фрагмент чаще всего состоит из линейного, циклического или разветвленного терпенового «хвоста», длина которого может варьироваться (обычно C_6-C_{18}) и содержать функциональные группы (например, гидроксильную или аминогруппу). Макроцикл нерибосомальных пренелированных липопептидов образуется между С-концом пептида и гидроксильной, фенольной или аминогруппой, которые принадлежат либо боковой цепи аминокислоты, либо терпеновому фрагменту. Образующиеся макролактоны или -лактамы различаются размером цикла и содержат от 4 до 16 аминокислот.[1574]

Многие нерибосомальные пренелированные липопептиды обладают амфифильными свойствами, которые позволяют применять их в качестве эффективных биосурфактантов.[1583] Они влияют на формирование биопленки или ее деградацию путем изменения поверхностного натяжения окружающей среды. Нерибосомальные пренелированные липопептиды также проявляют мембранотропные свойства. Кроме того, они способны к образованию супрамолекулярных ассоциатов, содержащих нерастворимые в воде питательные вещества, что обеспечивает доступность последних в клетки даже в случае их плохой растворимости в воде.[1584]

Синтетические макроциклическе меротерпеноиды получают объединением классических макроциклических платформ, таких как циклодекстрины, мета- и парациклофаны, с различными терпеноидными фрагментами либо посредством макроциклизации нескольких терпеновых производных.[1566]

Авторы работы [1585] синтезировали новый макроцикл из 18b-глицирретиновой кислоты (**571**) с помощью «клик»-химии (схема 80). Эту кислоту вводили в реакцию с пропаргилбромидом в присутствии карбоната цезия, в результате с выходом 89% было получено производное **572**, последующее ацилирование которого привело к бромпроизводному **573** с хорошим выходом. Для проведения конечной стадии циклизации прекурсор **573** превращали в азид **574**, который вовлекали в реакцию Хьюзгена. Целевой макроцикл **575**, выделенный с выходом 11%, показал замечательную селективность в распознавании фторид-ионов посредством водородного связывания $C-H\cdots F^-$. Кроме того, он проявлял высокую селективность при распознавании Hg^{2+} с помощью 1,2,3-триазольного фрагмента и карбонильной группы в качестве сайтов связывания.

Группой Carreira [1586] были получены новые производные каликс[4]арена **576** и **577**, содержащие четыре фрагмента меротерпеноида амфотерицина B. Синтезированные макромолекулы принимают конусообразную конформацию, которая имитирует структуру трансмембранной поры. Противогрибковая активность производных **576**, **577** оказалась сходной с таковой для исходного амфотерицина B: минимальные ингибирующие концентрации (МИК) составляли 0.10 и 0.25 мкмоль·л$^{-1}$ соответственно. Кроме того, гемотоксич-

Структуры 568 – 570

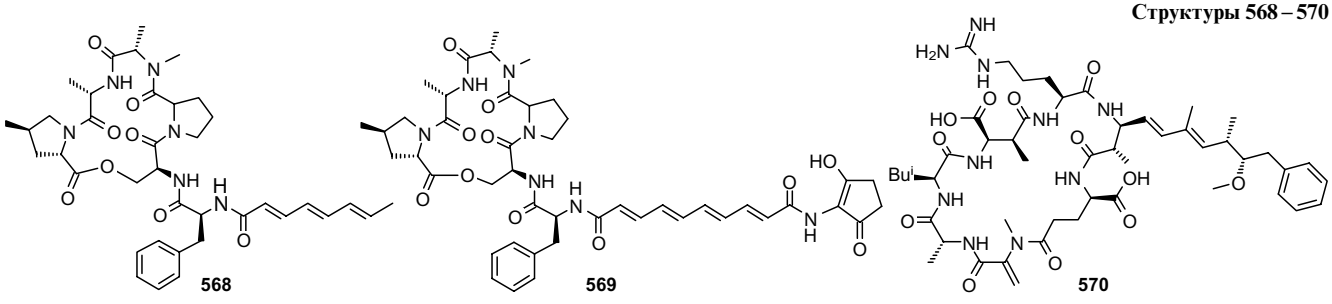
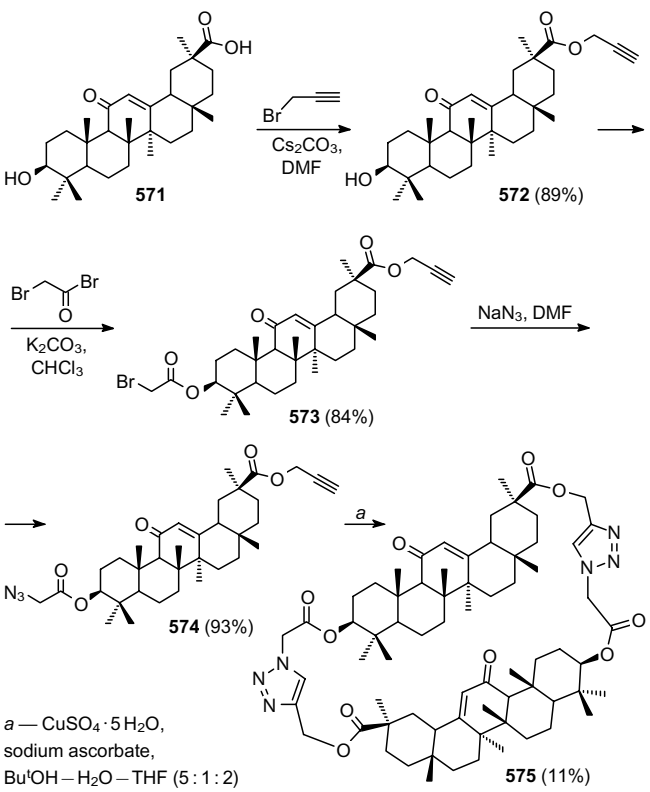


Схема 80

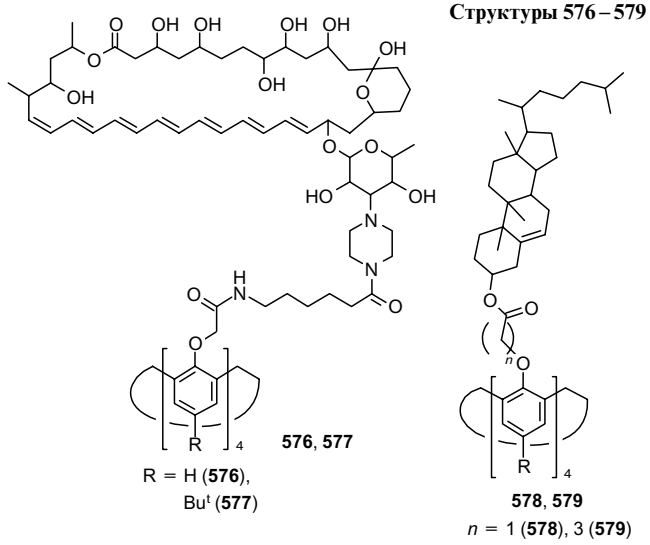


ность новых производных была значительно ниже (по меньшей мере в 10 раз), чем гемотоксичность мономерного амфотерицина B. Наконец, была показана способность соединений **576** и **577** образовывать ионные каналы в липидном бислое.[1586]

Группа Lai[1587] синтезировала первые жидкие кристаллы из каликс[4]арен-холестериновых производных **578** и **579** (выходы 50 – 80%). Их жидкокристаллическое поведение изучали методами поляризационной оптической микроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии и рентгеновской дифракции. Соединения **578** и **579** продемонстрировали мезоморфные свойства.

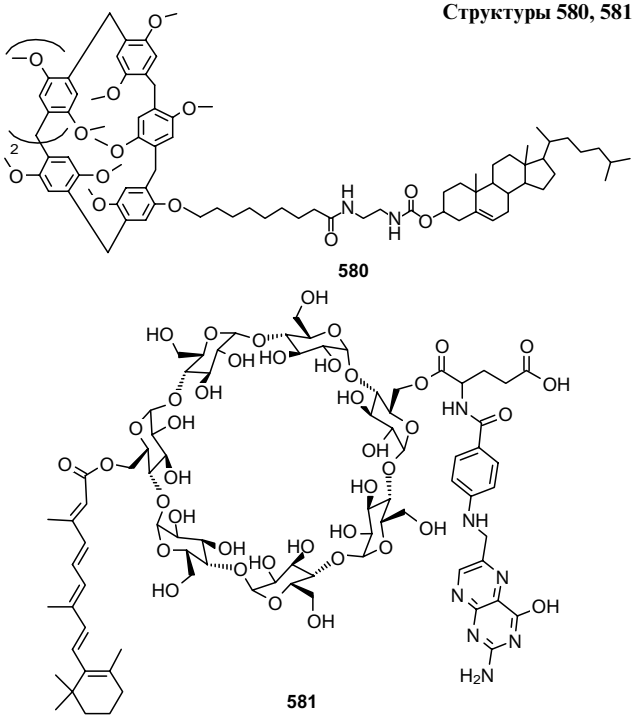
В качестве низкомолекулярного гелеобразователя Wang и соавт.[1588] использовали пиллар[6]арен **580**, функционализированный производным холестерина. Это соединение формирует органогель в смеси циклогексан – *н*-гексанол (соотношение 10 : 1 (об.)) при 10°C, который обратимо реагирует на изменение температуры и образует комплексы типа «гость – хозяин».

Структуры 576 – 579



Авторы работы[1589] успешно синтезировали меротерпеноид **581** на основе β-циклодекстрина, фолиевой и ретиноевой кислот. Макроцикл **581** формировал в воде устойчивые субмикрометровые самоассоциаты. Стабильность образующейся коллоидной системы дополнительно была подтверждена измерением дзета-потенциала. Показано, что макроцикл **581** способен эффективно инкапсулировать противоопухолевый препарат Доксорубицин.[1589]

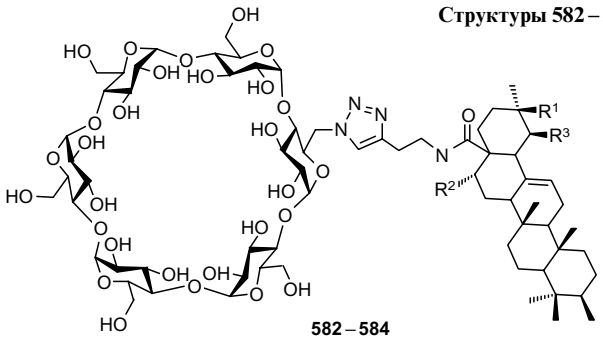
Структуры 580, 581



В работе[1590] представлена серия полученных с хорошими выходами растворимых в воде меротерпеноидов **582** – **584** на основе α-циклодекстрина и пентациклических тритерпеноидов **585** – **588**. Ингибирование проникновения вируса гепатита C (HCV) является ключевой проблемой при лечении хронического гепатита C. Активность ингибирования проникновения HCV определяли на основании анализов проникновения его псевдочастиц (HCVpp/VSVGpp). Лучшие результаты наблюдали в случае соединений **582** и **583**, которые показали наиболее многообещающую активность ингибирования проникновения HCV со средними значениями IC_{50}, равными 1.18 и 0.25 ммоль · л$^{-1}$ соответственно. Кроме того, цитотоксическая активность двух этих соединений *in vitro* в отношении модельной линия эпителиальных клеток млекопитающих (MDCK) не проявилась при концентрации 100 ммоль · л$^{-1}$. Для определения механизма их действия было установлено пять различных этапов связывания. Показано, что соединения **582**, **583** проявляют ингибирующую активность после связывания с гликопротеинами в оболочке HCV и предотвращают проникновение вируса в клетку.[1590]

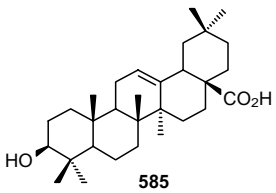
Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследований, проведенных на β-циклодекстринах.[1591] Ранее было обнаружено, что олеаноловая (**585**) и эхиноцистная кислоты (**586**), выделенные из *Dipsacus asperoides*, обладают свойствами ингибиторов проникновения HCV в клетку.

Структуры 582 – 588

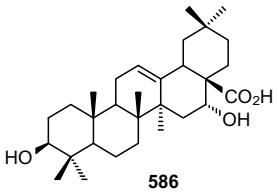


582 – 584

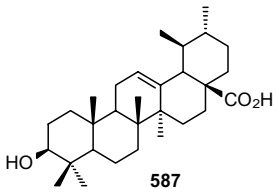
R^1 = Me, R^3 = H: R^2 = H (**582**), OH (**583**);
R^1 = R^2 = H, R^3 = Me (**582**)



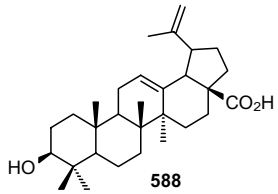
585
(Oleanoic acid)



586
(Echinocystic asid)



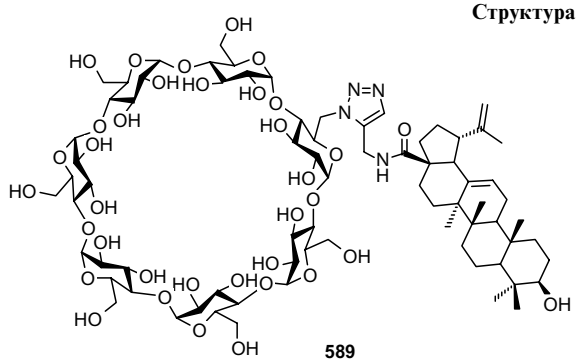
587
(Ursolic asid)



588
(Betulinic acid)

Основной проблемой в использовании этого типа тритерпенов является их низкая растворимость в воде. Введение фрагментов гопаноидов **585** – **588** в структуру α- и β-циклодекстринов способствует увеличению растворимости терпенов в воде. В случае меротерпеноида **589** на основе β-циклодекстрина было обнаружено умеренное ингибирование проникновения HCV в клетку. Все синтезированные меротерпеноиды не показали цитотоксичности на основе анализа реагента alamar Blue, проведенного с клетками HeLa, HepG2 (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека), MDCK и 293T. Стоит также отметить, что при объединении терпенового и β-циклодекстринового фрагментов в одной структуре гемолитическая активность тритерпенов исчезала. Простой синтетический подход к получению меротерпеноидов, которые сочетают свойства β-циклодекстрина и пентациклических тритерпеноидов, основан на использовании концепции «клик»-химии и приводит к новому классу ингибиторов проникновения HCV в клетку.[1590, 1591]

Структура 589



589

Таким образом, на основании представленных выше данных можно сделать вывод о том, что развитие супрамолекулярной химии макроциклических меротерпеноидов позволяет конструировать высокоэффективные лекарственные препараты и создавать нетоксичные материалы нового поколения. Большие запасы возобновляемого природного сырья способствуют продолжению исследований, направленных на получение новых представителей и установление закономерностей структура – активность этого важного класса природных соединений.

5. Молекулярные машины и устройства

5.1. Разработка фотоактивных супрамолекулярных устройств и машин

В настоящее время стало очевидным, что основное направление развития техносферы цивилизации связано с миниатюризацией устройств и машин. Существуют две основные стратегии создания наноразмерных архитектур: «снизу вверх» и «сверху вниз». В рамках второй стратегии наночастицы и наноразмерные системы получают в результате измельчения более крупных объектов. Стратегия «снизу вверх» может быть реализована прежде всего с помощью органического синтеза и супрамолекулярной самосборки.[1592]

В настоящее время в нанотехнологии «снизу вверх» сформировалось новое направление — супрамолекулярная инженерия супрамолекулярных устройств и машин различного назначения.[1593 – 1596] Супрамолекулярными устройствами называют структурно-организованные и функционально-интегрированные химические системы. К супрамолекулярным машинам обычно относят устройства, в которых реализация какой-либо функции происходит в результате механического перемещения компонентов относительно друг друга.[1, 4] И первые, и вторые могут быть использованы при создании механизмов для генерации, преобразования и передачи энергии и движения на наноуровне, а также при разработке инструментов для контроля, диагностики наноколичеств материалов и веществ.[13, 1597 – 1602]

Управлять супрамолекулярными устройствами и машинами можно разными способами, с помощью различных внешних воздействий:

— фотопереключением (агент — *hν*),
— электрохимическим переключением (e^-),
— химическим переключением (H^+ или M^{n+}),
— термическим переключением (Δ).

Однако самый удобный агент — свет, который можно легко регулировать как по длине волны, так и по интенсивности.[1603, 1604]

В живой природе фотоактивные супрамолекулярные системы обеспечивают фотосинтез и фототропизм у растений, зрительное восприятие у животных, фототаксис у бактерий: поглощая фотон, молекулы хлорофилла и ретиналя претерпевают перестройки, вследствие которых изменяется их реакционная способность.[1605, 1606] В этих системах свет выполняет роль пускового механизма, приводящего в действие ряд жизненно важных процессов. Основные фотохимические процессы, которые при этом происходят, — флуоресценция, перенос энергии, перенос электрона и вызванные светом структурные изменения.

Таким образом, молекулы, составляющие фотоактивные супрамолекулярные системы, должны обладать антенной для поглощения фотона с последующим изменением структуры молекулы, а также фрагментом (функциональным блоком), который способен вследствие фотоиндуцированной

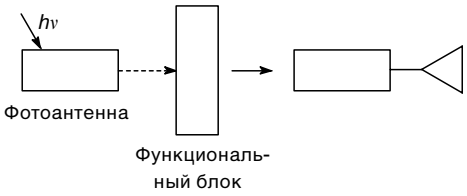


Рис. 182. Принципиальная схема изменений фотоактивной супрамолекулярной системы при поглощении фотона.

структурной перестройки изменять свою реакционную способность (рис. 182).

Создать искусственные фотоактивные супрамолекулярные системы различной степени сложности, которые, с одной стороны, обладали бы наиболее ценными свойствами природных объектов, а с другой — предоставляли бы возможности для новых применений, пытались уже давно.

В качестве фотоантенн в супрамолекулярных устройствах и машинах изучали фотохромные производные антрацена и спиросоединений (например, соединение **590**),[1607] но чаще всего использовали производные азобензола, содержащие N=N-связь (схема 81).[1608, 1609] Однако принципиальным недостатком азобензолов является то, что они способны вступать только в реакции *транс* – *цис*- и *цис* – *транс*-фотоизомеризации.[1610]

В этом отношении соединения, содержащие двойную углерод-углеродную связь (непредельные, или ненасыщенные), имеют ряд преимуществ. Главное из них — способность вступать не только в реакцию фотоизомеризации,[1611] но и в другие обратимые фотопревращения, приводящие к значительным структурным изменениям, например в реакцию [2 + 2]-фотоциклоприсоединения с образованием производных циклобутана (схема 82).[1612, 1613]

В качестве функционального блока, т.е. фрагмента, чутко реагирующего на изменение структуры молекулы при фотопереключении, наиболее часто используют краун-соединения. Это макроциклические соединения, содержащие гетероатомы с неподеленными электронными парами, которые могут участвовать в образовании координационных связей с ионом металла. Одним из фундаментальных свойств этих молекул является их способность, сильно зависящая от химического и пространственного строения, вместе с ионами или другими молекулами («гостями») к самосборке в растворах в системы более высокой степени сложности (схема 83).[1614]

Схема 81

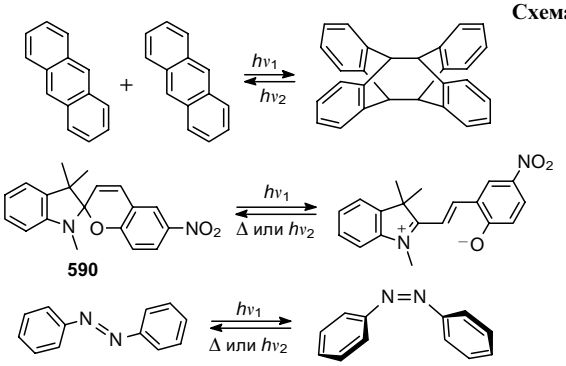


Схема 82

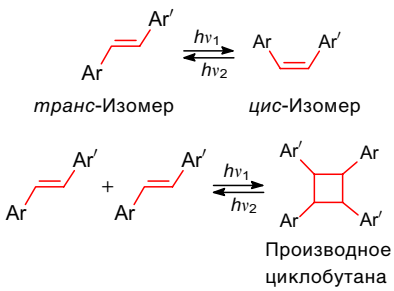
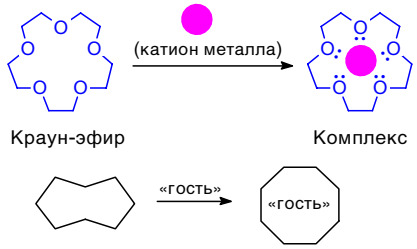


Схема 83



Если связать ковалентными связями фрагменты краун-эфира и фотоактивного соединения таким образом, чтобы один или два гетероатома макроцикла находились в сопряжении с хромофором, то это приведет к нарушению аддитивности в проявлении специфических свойств таких краунсодержащих фотоактивных соединений. При этом превращения фотоактивного фрагмента под действием света вызовут изменение эффективности связывания катионов металлов краун-эфирным фрагментом, а самосборка, в свою очередь, должна изменить спектральные и фотохимические характеристики фотоактивного фрагмента. Сопряженные реакции такого типа происходят в супрамолекулярных структурах, образованных в результате самосборки с участием молекул краунсодержащего фотоактивного соединения и ионов металла, что используют для разработки и создания фотопереключаемых супрамолекулярных устройств.

Таким образом, фотопереключаемые супрамолекулярные устройства на основе непредельных соединений и краун-эфиров схематично могут быть представлены следующим образом (рис. 183): это гибридные молекулы, которые содержат непредельный фрагмент в качестве фотоантенны и один или два краун-эфирных фрагмента, способных связывать ион металла.[1235, 1615 – 1617] В этом случае самосборка в супрамолекулярные структуры позволит изменять спектральные и фотохимические характеристики непредельного фрагмента молекулы, а с помощью света, в свою очередь, можно будет управлять самосборкой таких краунсодержащих молекул.

Прототипами фотоуправляемых супрамолекулярных машин, в которых компоненты могут механически перемещаться относительно друг друга (рис. 184), могут быть напоминающие челнок псевдоротаксановые комплексы с участием непредельных соединений (оси) и макроциклических кукурбитурилов или циклодекстринов (роторы). Для этого они не должны быть соединены прочными химическими связями.

Рис. 183. Схематичное представление фотопереключаемых супрамолекулярных устройств на основе краунсодержащих непредельных соединений (КНС).

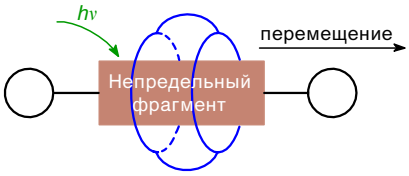


Рис. 184. Схематичное представление фотоуправляемых супрамолекулярных машин на основе непредельных соединений и кукурбитурилов или циклодекстринов.

Кукурбитурилы (см. рис. 129), которые используют в качестве ротора в псевдоротаксановых комплексах, представляют собой макроциклические соединения типа $(C_6H_6N_4O_2)_n$, их строение напоминает тыкву (латинское название cucurbita) или бочку. Размеры их внутренней полости позволяют включать «гостей» — органические молекулы — с формированием комплексов. В областях дна и крышки такой бочки располагаются атомы кислорода сильно поляризованных карбонильных групп.[1089, 1618] Это облегчает образование комплексов включения, особенно с положительно заряженными молекулами-«гостями», к которым относится большинство фотоактивных непредельных соединений.[1619]

Циклодекстрины (см. рис. 129) — циклические олигосахариды, состоящие из остатков α-D-глюкопиранозы, соединенных 1,4-гликозидными связями. Форма молекул циклодекстринов напоминает полый усеченный конус. Полость конуса имеет гидрофобный характер, поскольку все OH-группы в циклодекстринах располагаются на внешней поверхности молекулы. Эти структурные особенности придают циклодекстринам способность образовывать в водных растворах комплексы включения с гидрофобными молекулами, в частности с молекулами фотоактивных органических соединений.[1620]

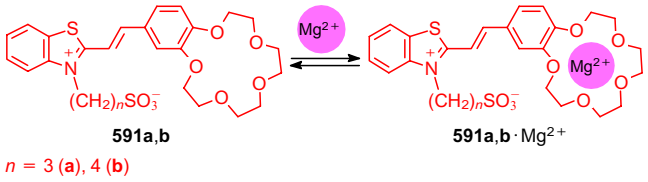
В живой природе огромное многообразие супрамолекулярных архитектур конструируется на основе ограниченных наборов компонентов. Примерами таких молекулярных конструкторов могут служить нуклеотиды,[1621] которые используются природой для построения нуклеиновых кислот различных степеней иерархии.

Универсальным приемом построения в нанотехнологии «снизу вверх» фотоактивных супрамолекулярных устройств и машин с заданной архитектурой и разнообразными свойствами может стать использование методологии молекулярного конструктора. Однако такие подходы в нанотехнологии пока не разработаны.

Были синтезированы и изучены КНС, имеющие в качестве фотоантенны связь C=C и при ней арильный и гетарильный заместители.[1622] Это позволило осуществлять фотопереключение молекул с использованием видимого света. Одновременно были разработаны методы синтеза ряда соединений, не описанных ранее, но очень перспективных для создания различных типов фотоактивных супрамолекулярных устройств, — производных краун-эфиров, в том числе труднодоступных, например содержащих в макроцикле атомы N, O, S в различных сочетаниях. Можно было предположить, что в результате самосборки молекул КНС и катионов металлов получатся сложные надмолекулярные структуры — супрамолекулярные комплексы, также обладающие способностью к фотопереключению.

Обнаружено, что среди КНС наиболее перспективными для создания фотопереключаемых супрамолекулярных устройств являются краунсодержащие стириловые красители **591a**,**b**, имеющие способную к координации концевую анионную группу SO_3^-. Путем самосборки удалось получить

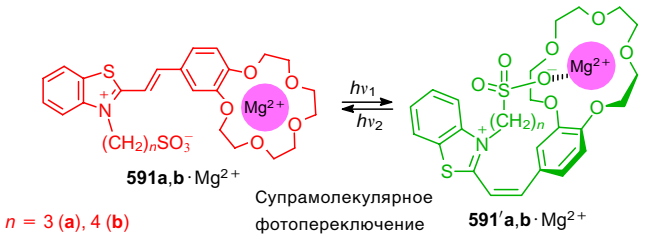
Схема 84



из этих красителей и катионов металлов супрамолекулярные комплексы (схема 84).

В зависимости от длины волны актиничного света такие комплексы могут «надевать» и «снимать» свою анионную «шапочку» (группу SO_3^-), т.е. способны к супрамолекулярному фотопереключению из формы **591** в форму **591′** (схема 85).[1623, 1624]

Схема 85



Было также показано, что *цис*-изомеры представленных выше стириловых красителей образуют намного более прочные комплексы по сравнению с *транс*-изомерами (отношение констант устойчивости достигает 500). Это значит, что с помощью света можно изменять сродство этих КНС к катиону металла, т.е. управлять процессом образования комплекса. Данные супермолекулы принято называть фотопереключаемыми супрамолекулярными устройствами. Таким образом, на основе краунсодержащих стириловых красителей впервые были получены фотопереключаемые супрамолекулярные устройства.

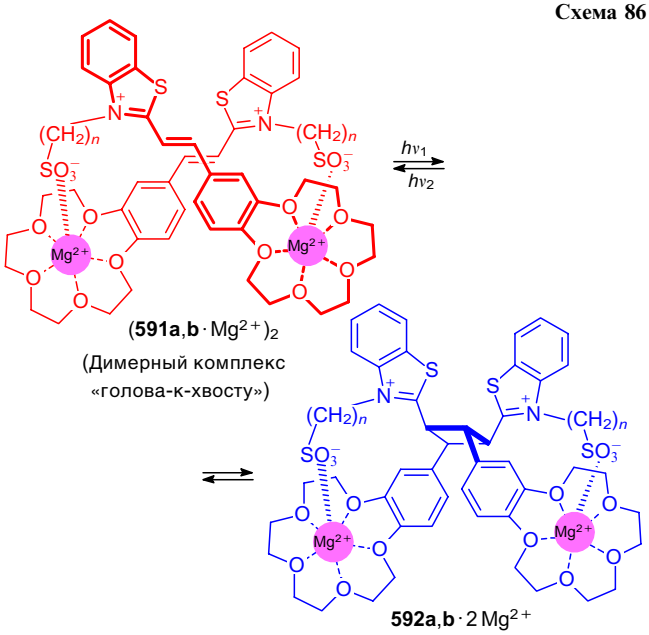
Супрамолекулярные комплексы на основе КНС открывают возможности для создания и более сложных фотопереключаемых супрамолекулярных устройств.

Судя по данным фотохимических исследований, в присутствии катионов металлов молекулы краунсодержащих стириловых красителей способны к самосборке в фотоактивные сэндвичевые структуры (димеры «голова-к-хвосту»), в которых C=C-связи располагаются одна над другой. Если облучать растворы этих супрамолекулярных димерных комплексов светом с определенной длиной волны, то с высокой эффективностью происходит реакция фотоциклоприсоединения с образованием производных циклобутана **592a**,**b** (схема 86).[1625]

Если удалить катион, то с помощью света с более короткой длиной волны можно превратить циклобутан **592** в исходный стириловый краситель **591**, а затем повторить процесс образования димерного комплекса. Кроме того, выяснилось, что такие производные циклобутана связывают катион металла намного лучше, чем исходные красители. Следовательно, и в этом случае можно управлять процессом образования комплекса с помощью света, т.е. димерные комплексы также представляют собой фотопереключаемые супрамолекулярные устройства.[1615]

Следует отметить, что в результате супрамолекулярного фотоциклоприсоединения образуется единственный из 11

Схема 86



теоретически возможных изомеров циклобутана, иначе говоря, данная реакция протекает стереоспецифично.[1626] Это позволяет целенаправленно создавать фотопереключаемые супрамолекулярные устройства строго определенного строения.

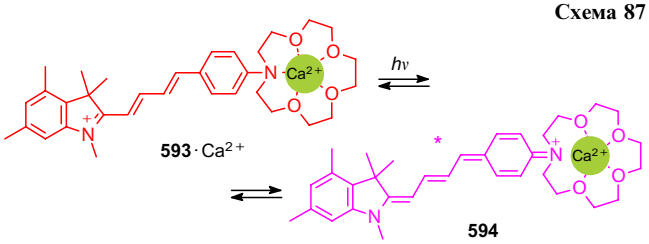
Полученные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что катионы металлов в димерных комплексах КНС не оказывают прямого влияния на протекание фотоциклоприсоединения, они исполняют роль «молекулярного клея», сближая молекулы на расстояние, на котором реакция уже возможна, и одновременно обеспечивая благоприятную для этого превращения взаимную ориентацию C=C-связей.[1627]

В отличие от комплексов с анионной «шапочкой» (анион-«накрытых» комплексов), продукты фотоциклоприсоединения — краунсодержащие циклобутаны — без ионов металла представляют собой новый тип фотопереключаемых молекул-«хозяев», обладающих двумя местами связывания катионов. Краун-эфирные фрагменты в этих молекулах расположены таким образом, что можно предвидеть возможность их одновременного участия в образовании комплекса сэндвичевого типа с катионом металла большого диаметра, например Ba^{2+} или Cs^{+}, или с небольшим органическим катионом.

Таким образом, фотопереключаемые супрамолекулярные устройства с заданными характеристиками могут быть получены из двух молекул КНС и двух катионов металлов путем самосборки в растворе супрамолекулярных димерных комплексов с последующей фотоконверсией в краунсодержащие циклобутаны, обладающие иными комплексообразующими свойствами. При необходимости можно «разобрать» циклобутаны на исходные соединения путем облучения светом с более короткой длиной волны.[1615]

Было интересно исследовать, как влияет наличие дополнительной C=C-связи в краунсодержащих бутадиенильных красителях на их комплексообразующие и фотохимические свойства. В ряду бутадиенильных красителей был обнаружен пример простейшего фотопереключаемого супрамолекулярного устройства с временем переключения 20 пс (схема 87). В комплексе **593** · Ca^{2+} катион металла имеет координационные связи со всеми гетероатомами краун-эфирного фрагмента, однако при фотовозбуждении комплекса связь кальций – азот разрывается (см. структуру **594**) и вновь образуется после дезактивации возбужденного состояния. Следовательно, в этом фотопереключаемом супрамолекулярном устройстве управляемой является функция образования связи кальций – азот.[1628]

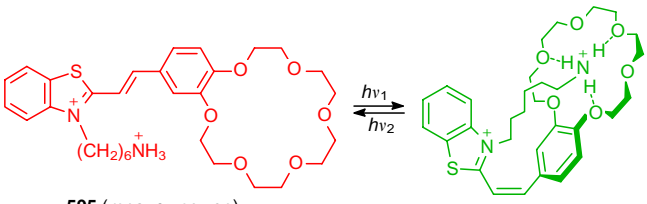
Схема 87



Фотоиндуцированная реакция рекоординации

Супрамолекулярное устройство, характеризующееся фотопереключаемым внутримолекулярным комплексообразованием с участием водородных связей в отсутствие катионов металлов, было получено путем введения длинного *N*-аммонийалкильного заместителя в гетероциклический фрагмент стирилового красителя (соединение **595**, схема 88).[1629]

Схема 88



Стириловые красители **596a**,**b**, имеющие более короткие аммонийалкильные заместители у атома азота гетероцикла, способны образовывать в растворе димерные комплексы **597** путем спонтанной супрамолекулярной самосборки с участием водородных связей (схема 89).

Установлено, что хромофорные фрагменты двух молекул в комплексах **597a**,**b** расположены на близком расстоянии и практически параллельны друг другу, при этом взаимная ориентация центральных C=C-связей благоприятна для протекания реакции [2 + 2]-фотоциклоприсоединения с образованием, например, циклобутана **598b** (схема 90).[1630] Неудивительно, что в этом случае удалось осуществить в растворе стереоспецифические реакции [2 + 2]-фотоциклоприсоединения с необычно высокими квантовыми выходами. Обнаруженное свойство позволяет рассчитывать на исполь-

Схема 89

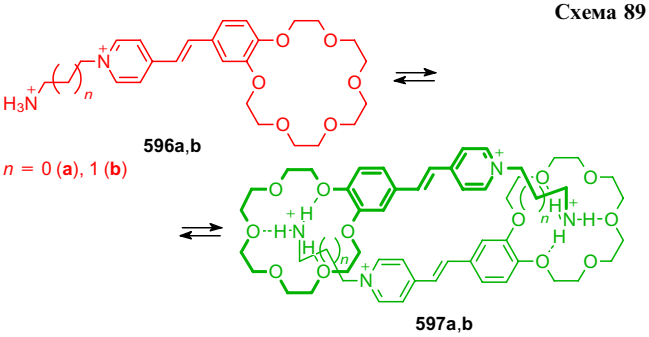
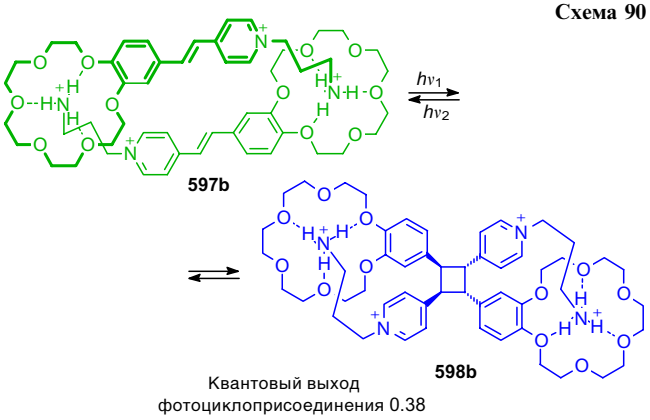


Схема 90

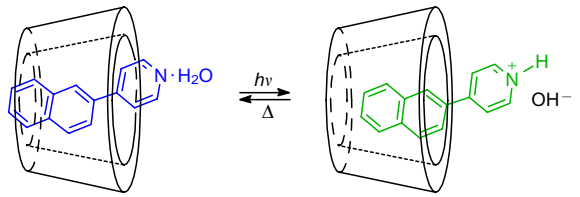


зование этих новых фотопереключаемых супрамолекулярных устройств в технологии оптической записи и хранения информации.

Важным направлением исследований стала самосборка фотоуправляемых супрамолекулярных машин на основе фотоактивных непредельных соединений и кукурбитурилов.[1625, 1626] Оказалось, что кукурбитурилы образуют с положительно заряженными непредельными соединениями достаточно устойчивые комплексы включения типа «гость – хозяин».

Вызывало интерес исследование возможности фотоуправления механическими перемещениями в супрамолекулярных машинах. Простейший вариант такой супрамолекулярной машины удалось создать на основе комплекса включения 4-(2-нафтил)пиридина (**599**) с β-циклодекстрином. В этом случае фотооблучение приводит к обратимому протонированию и, как следствие, к механическому смещению молекулы «гостя» в полости макроцикла (схема 91).[1631]

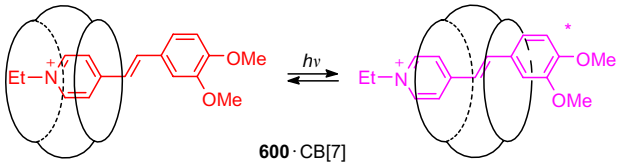
Схема 91

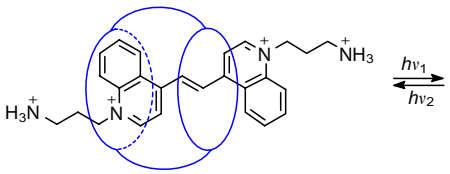


Простейшая быстрая фотоуправляемая супрамолекулярная машина была получена на основе комплекса включения стирилового красителя **600** и кукурбит[7]урила (CB[7]). Оказалось, что значительное увеличение времени жизни флуоресценции красителя **600** связано с механическим смещением электронно-возбужденного катиона красителя вглубь полости молекулы-«хозяина» в первые несколько пикосекунд (схема 92).[1632]

Более сложный вариант фотоуправляемой супрамолекулярной машины был создан на основе псевдоротаксанового комплекса кукурбит[8]урила (CB[8]) с производным дихинолилэтилена **601**. В этом случае облучение светом вызывает обратимую *транс–цис*-фотоизомеризацию «гостевой» молекулы непредельного соединения (рис. 185).[1633] Пространственное строение этой супрамолекулярной машины после облучения светом, определенное методом рентгеноструктурного анализа (см. нижнюю часть рис. 185), свидетельствует о том, что сложное механическое перемещение молекулы-

Схема 92





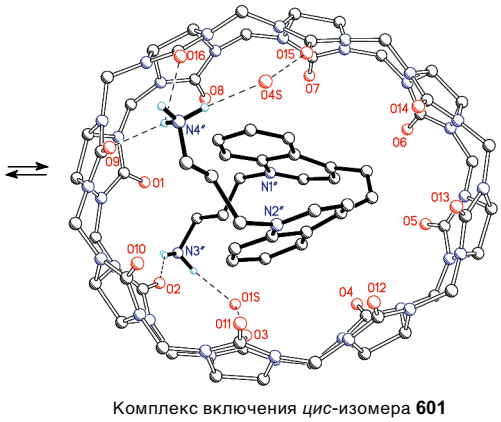


Рис. 185. Фотоуправляемая супрамолекулярная машина на основе псевдоротаксанового комплекса включения производного дихинолилэтилена **601** с кукурбит[8]урилом.[1633] Рисунок публикуется с разрешения издательства Royal Society of Chemistry.

«гостя» **601** в полости макроцикла-«хозяина», напоминающее свертывание в клубок, может быть легко осуществимо.

Оказалось, что в полости кукурбит[8]урила способны разместиться две молекулы бетаина (*E*)-3-[4-(3,4-диметоксистирил)пиридинио-1-ил]пропансульфоната (**602**). На рис. 186 представлена структура соответствующего супрамолекуляр-

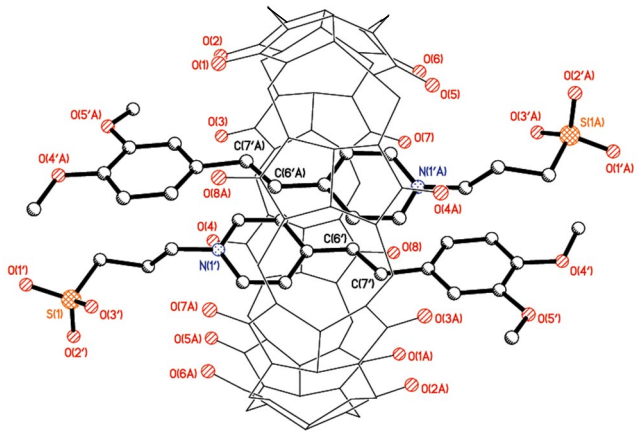


Рис. 186. Расположение двух молекул стирилового красителя **602** в полости кукурбит[8]урила в псевдоротаксановом комплексе включения **603**.[1634] Рисунок публикуется с разрешения издательства Wiley-VCH.

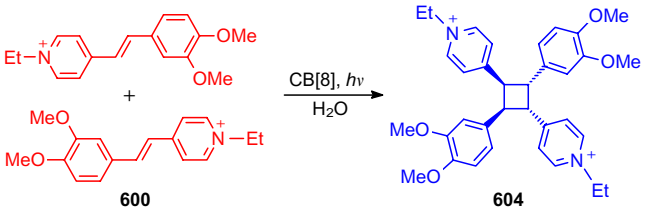
ного псевдоротаксанового комплекса включения **603**.[1634] Взаимное расположение непредельных фрагментов двух молекул красителя **602** в этом комплексе оказалось благоприятным для осуществления реакции фотоциклоприсоединения. Исследования показали, что образующийся циклобутан связан с кукурбитурилом менее прочно, чем исходные компоненты, т.е. появляется возможность фотоуправления не только механическими перемещениями фотоактивных молекул внутри макроцикла, но и прочностью связывания компонентов.

Благодаря этим свойствам на основе кукурбит[8]урила удалось создать фотоуправляемый супрамолекулярный ассемблер.[1634] Ассемблерами называют супрамолекулярные машины, способные направлять химические реакции за счет изменения расположения молекул (т.е. «движущейся частью механизма» в данном случае являются молекулы-«гости»). В живой природе примером ассемблера, предназначенного для синтеза клеточных белков из аминокислот, служит рибосома. В нашем случае присутствие всего 5 мол.% кукурбит[8]урила позволяет при облучении светом осуществить полное стереоспецифическое превращение исходного стирилового красителя **600** в производное циклобутана **604** (схема 93; функционирование фотоуправляемого супрамолекулярного ассемблера представлено на рис. 187).

Таким образом, с помощью кукурбитурила можно собирать тримолекулярные псевдоротаксановые комплексы, осуществлять в этих комплексах реакцию фотоциклоприсоединения и повторять этот цикл превращений необходимое число раз.

В супрамолекулярных системах, представленных в этом разделе, реализуются все основные типы фотопроцессов.[1615, 1623, 1626, 1635]

Схема 93



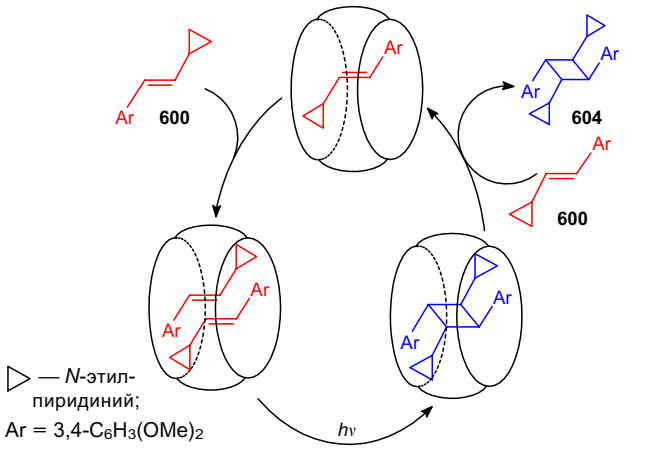


Рис. 187. Фотоуправляемый супрамолекулярный ассемблер на основе кукурбит[8]урила для сборки производных циклобутана из стириловых красителей.[1634] Публикуется с разрешения издательства Wiley-VCH.

Полученные данные позволяют говорить о создании на основе непредельных и макроциклических соединений молекулярного конструктора фотоактивных супрамолекулярных систем, обладающего уникальным комплексом необходимых характеристик:[1615]

— доступностью с точки зрения органического синтеза,

— склонностью к самопроизвольной организации в разнообразные супрамолекулярные архитектуры,

— свойством в зависимости от структуры претерпевать различные типы фотохимических превращений,

— способностью к молекулярному фотопереключению с высокой эффективностью.

Указанные характеристики дают возможность собирать в растворе, на границе раздела фаз и в твердой фазе фотопереключаемые супрамолекулярные устройства, фотоуправляемые супрамолекулярные машины, фотоактивные супрамолекулярные системы с заданной архитектурой и разнообразными свойствами.

Следует обратить внимание на прикладной потенциал проведенных исследований, поскольку они предоставляют новую методологию построения материалов для супрамолекулярной и нанофотоники, что было продемонстрировано прежде всего на примере создания фотопереключаемых супрамолекулярных устройств, фотоуправляемых супрамолекулярных машин, супрамолекулярных переключателей, оптических хемосенсорных материалов, а также сред для оптической записи и хранения информации.[1623 – 1626, 1636]

5.2. Дендримерные порфириновые супрамолекулярные устройства: синтез и возможности практического применения

В последние годы было предпринято много усилий для разработки порфириновых дендримерных супрамолекулярных устройств, которые имитируют происходящие в природе процессы молекулярного распознавания и направленного переноса энергии.[1637 – 1647] Анализ литературных данных свидетельствует о том, что архитектура дендритного каркаса может служить полезным инструментом для настройки оптических свойств и реакционной способности тетрапиррольного ядра дендримера.[1600, 1648 – 1651] Использование разных дендронов и спейсеров создает возможности для значительного варьирования скорости диффузии молекул-«гостей» определенного типа в объеме дендритной оболочки. Следовательно, доступность ядра и для растворителя, и для молекул-«гостей» может изменяться в пределах нескольких порядков. Это явление можно рассматривать как с точки зрения «полезного» экранирования, так и «вредного» эффекта, который замедляет процессы распознавания.

Известно, что пути дезактивации энергии возбуждения в тетрапиррольных соединениях зависят от природы и состояния координационного центра: содержит ли лиганд катион металла или находится в молекулярной, протонированной или депротонированной формах. Электронная природа заместителей, стерические ограничения и конформационная гибкость дендримерных ветвлений и тетрапиррольного макроцикла, локальные изменения вязкости и полярности среды, а также доступность координационного центра для молекулярного кислорода существенно влияют на фотофизические и спектральные характеристики порфиринового дендримера.[1600, 1648 – 1651]

Уникальные свойства и возможности практического применения порфириновых дендримеров определяются синергетическим сочетанием «внутренней химии» периферии дендримера и ограниченной доступности его тетрапиррольного ядра. Благодаря такой структуре эти системы широко

используют в качестве «строительных блоков» при дизайне наноразмерных систем селективной доставки и пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов широкого спектра действия.[14, 1652 – 1656] Применение общей концепции изоляции активных ядер полифункциональных систем чрезвычайно актуально для таких областей, находящихся на стыке химии, биологии и материаловедения, как дизайн светопоглощающих антенн и создание усовершенствованных оптоэлектронных устройств.[1657 – 1662] Представленный в настоящем разделе материал, посвященный способам управления формой, размерами и оптоэлектронными свойствами порфириновых дендримеров, особенностям процессов самоорганизации, а также многообещающим областям практического использования, иллюстрирует основные тенденции развития химии таких соединений и супрамолекулярных устройств на их основе.

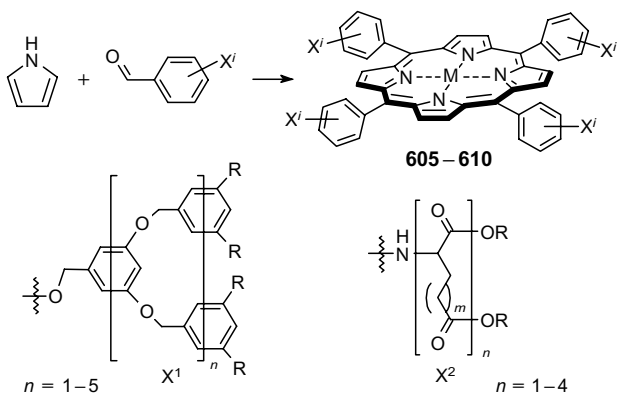
5.2.1. Разновидности порфириновых дендримеров и методы их получения

Первые работы по порфириновым дендримерам стали появляться в 90-е годы XX в. В настоящее время химия порфириновых дендримеров сформировалась в отдельное самостоятельное направление исследований.[1600, 1648 – 1651] В большинстве случаев тетрапиррольный макроцикл в таких системах выступает в роли ядра. Однако не менее интересными свойствами обладают соединения, в которых порфириновые молекулы являются фрагментами дендримерных ветвлений.[1659, 1661]

На данный момент существуют две основные стратегии синтеза дендримеров — дивергентный и конвергентный методы. Оба подхода состоят из итерационных последовательностей реакционных стадий, на каждой из которых синтезируется один генерационный слой (т.е. из дендримера или дендронов генерации G получается макромолекула генерации G + 1). В дивергентном методе синтез проводят от центра дендримера к концевому слою, а в случае конвергентного метода — от периферии к центру.

Обычно при конвергентном подходе денримерные ветвления различной генерации конструируются отдельно, а само тетрапиррольное ядро формируется на последнем этапе синтеза, который представляет собой циклоконденсацию пиррола и содержащего дендримерные фрагменты альдегида (схема 94, табл. 11).¶ Этот метод облегчает стадию очистки соединений вследствие ярко выраженного различия в хроматографической подвижности ключевых интермедиатов и целевых соединений, но проигрывает в выходах продуктов, поскольку сильно зависит от гибкости вступающих в циклоконденсацию молекулярных фрагментов, формирующих дендример.[1664]

Схема 94



¶ В данном разделе для условного обозначения генерации (поколения) дендримеров в некоторых случаях используются квадратные скобки с нижним индексом *n*.

Таблица 11. Синтез гомогенных дендримеров на основе тетраарилпорфиринов конвергентным методом (см. схему 94).

Соединение	X^i	R	M	Ссылки
605	4-X^1	OBu^n	2 H	1663
606	3,5-X^1_2	OMe	Zn	1648
607	3,5-X^1_2	CO_2^-	Zn	1648
608	3,5-X^1_2	$C(O)NH(CH_2)_2N^+Me_3$	Zn	1648
609	4-X^2	Me (m = 0)	2 H	1650
610	4-X^2	H (m = 1)	2 H	1650

Дивергентный подход (схема 95) предполагает прививку дендримерных ветвлений к уже сформированному тетрапиррольному ядру. Наиболее часто в качестве реакционных центров в порфириновых макроциклах выступают легко модифицируемые карбоксильные, гидроксильные, аминные, азидные или фторидные реакционные центры.[1663 – 1677] Данным методом были синтезированы порфириновые макроциклы **611** – **634** с дендронами, содержащими бензилэфирные (X^3),[1671] триазольные, триазолкарбазольные и

Схема 95

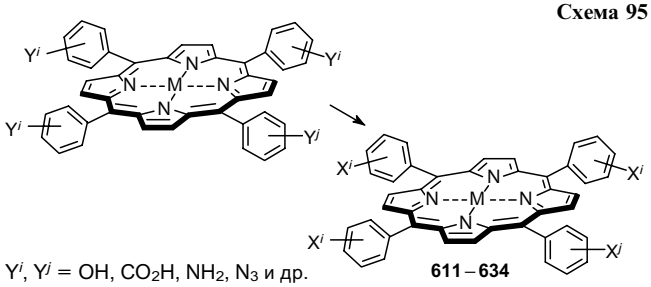
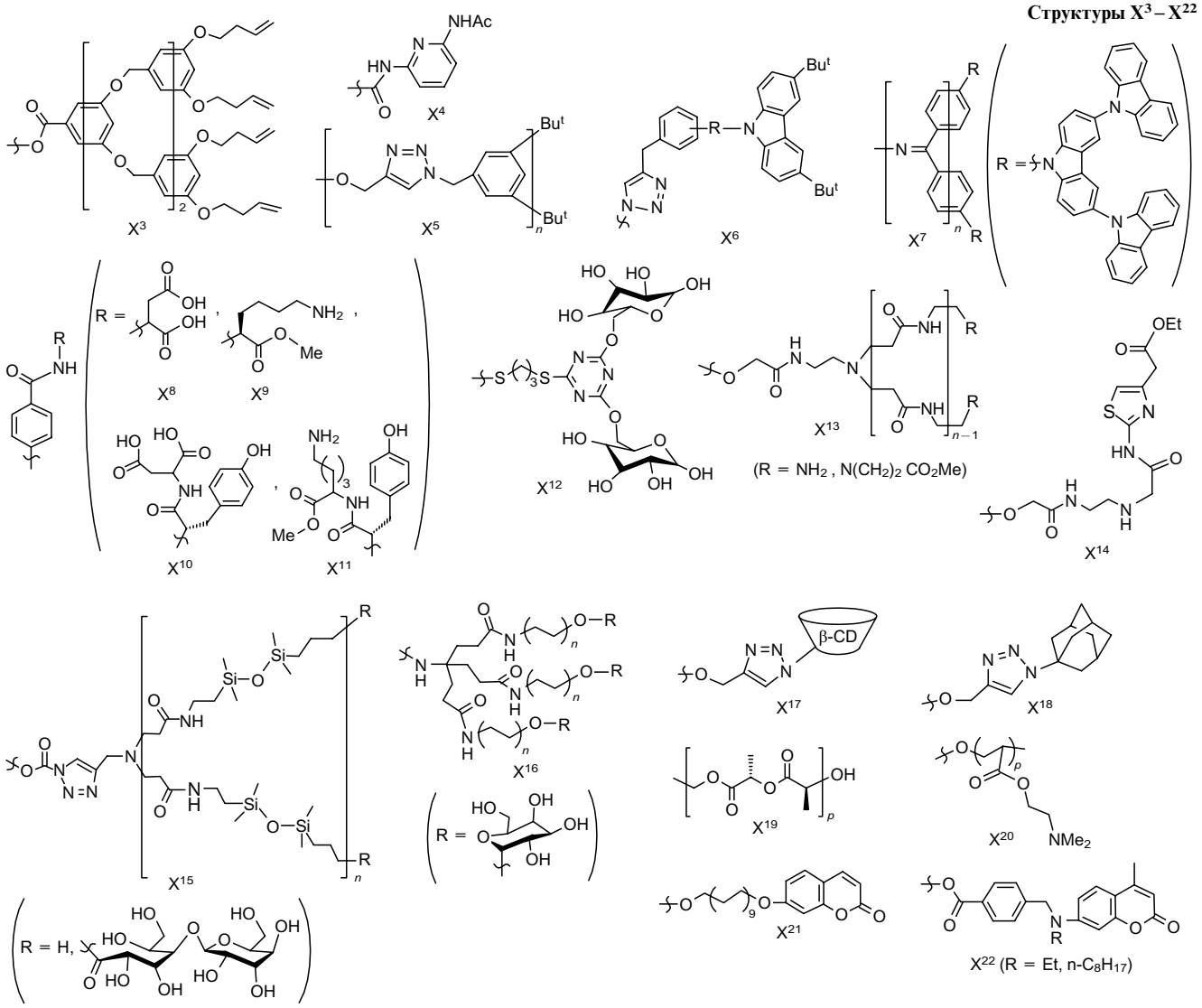


Таблица 12. Синтез гомогенных дендримеров на основе тетраарилпорфиринов дивергентным методом (см. схему 95).

Соединение	X^i (n или положение R)	M	Ссылки
611	4-X^3	Zn	1671
612	3,5-X^5_2 (n = 2)	Zn	1666
613	4-X^6 (4-R, 3,5-R_2)	Zn	1667
614	3,5-X^6_2 (4-R); 2,4,6-Me_3	Zn	1667
615	3,5-X^6_2 (3,5-R_2); 2,4,6-Me_3	Zn	1667
616	4-X^7 (n = 1)	Zn	1668
617	4-X^7 (n = 2)	Zn	1668
618	4-X^8	Zn	1672
619	4-X^9	2 H	1672
620	4-X^{10}	2 H	1672
621	4-X^{11}	Zn	1672
622	4-X^{12}; 2,3,5,6-F_4	Zn	1676
623	4-X^{13} (n = 1, 2)	2 H	1669
624	4-X^{14}	2 H	1670
625	4-X^{15} (n = 1 – 3)	2 H	1673, 1674
626	4-X^{16} (n = 1, 2)	2 H	1650
627	3,5-X^{17}_2	Zn	1678
628	3,5-X^{18}_2	2 H	1679
629	4-X^{19}	2 H	1680
630	4-X^{20}	Zn	1681
631	3,4,5-X^{21}_3	2 H, Zn, Cu	1682
632	3,5-X^{22}_2	2 H	1683

Структуры X^3 – X^{22}



карбазольные (X^5-X^7),[1650, 1666 – 1668] полиамидоаминные (ПАМАМ) (X^{13}, X^{14}),[1669, 1670] аминокислотные (пептидные) (X^8-X^{11}),[1672] гликолевые (X^{12}, X^{15}, X^{16}),[1650, 1673 – 1676] макроциклические (X^{17}, X^{18}),[1678, 1679] полимерные (X^{19}, X^{20}),[1680, 1681] кумариновые (X^{21}, X^{22})[1682, 1683] и другие фрагменты. Дивергентный метод позволяет последовательно наращивать генерации дендримерных ветвлений,[1669] создавая гомогенные (**611** – **632**: $X^i = X^j$; табл. 12) или гетерогенные дендримеры. Последние содержат заместители разной природы и могут быть представлены структурами **633** (M = Zn: $X^i = X^1$ (R = OMe, $n = 1$), $X^j = X^4$)[1668] и **634** (M = Zn: $X^i = X^1$ (R = $O(CH_2CH_2O)_2Me$, $n = 1$), $X^j = X^2$).[1677]

Образованные за счет нековалентных взаимодействий супрамолекулярные дендримеры описаны в работах[1684, 1685]. В случае системы **635** дендримеры были получены за счет электростатических взаимодействий между периферийными катионными пиридильными группами *мезо*-тетракис(4-пиридил)порфирина (или его Zn-комплекса) с анионными карбоксилатными группами кумариновых дендронов.[1680]

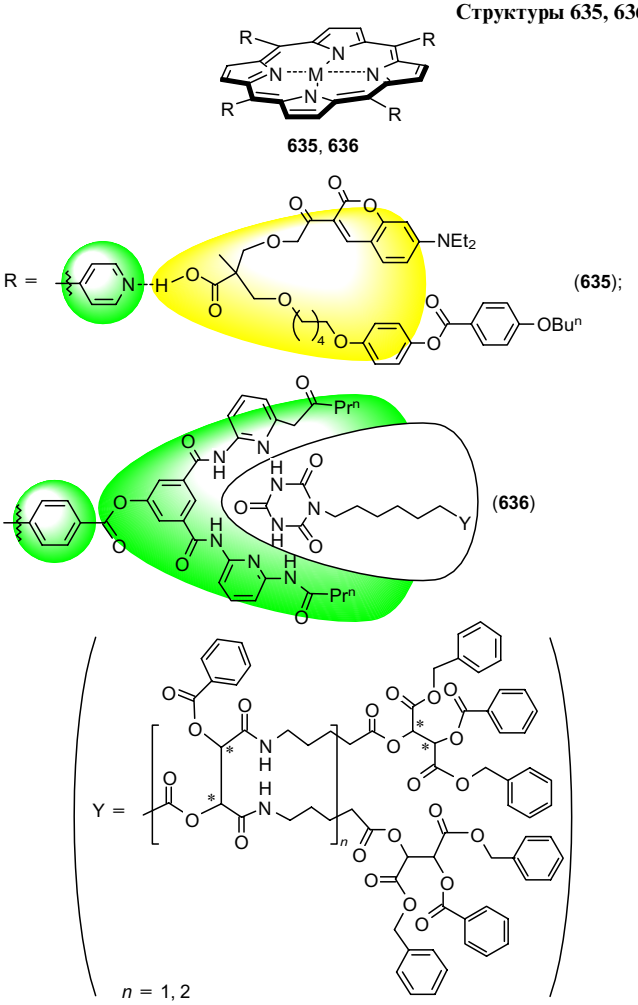
В другом случае образование супрамолекулярных дендримеров предполагает «привязку» дендронов к уже имеющимся дендритным звеньям тетрапиррольного макроцикла. Например, авторы работы[1684] синтезировали хиральные супрамолекулярные дендримеры **636** (M = 2 H) с депсипептидными дендронами, включающими фрагменты циануровой кислоты в качестве центров связывания. К супрамолекулярным порфириновым дендримерам также относятся тетрапиррольные макроциклы, содержащие дендритные лиганды одинаковой или разной природы в аксиальных положениях координационного центра макроцикла.[1637] Оптимизированные варианты рассмотренных подходов позволяют создавать порфириновые дендримеры с разными числами, природой и взаимным расположением сложных дендримерных ветвлений.

5.2.2. Возможности практического применения дендримерных порфириновых супрамолекулярных устройств

Практическое применение порфириновых дендримеров во многих случаях связано с использованием их внутреннего пространства, например для инкапсуляции целевого соединения или в качестве нанореактора. Следовательно, они могут выступать как носители при направленном транспорте (активном или пассивном) различных биологически активных молекул. С помощью порфириновых дендримеров можно изменять биодоступность, стабильность и скорость высвобождения переносимых ими лекарств, что позволяет снизить системную токсичность и достигнуть желаемого терапевтического эффекта при меньших дозах препарата.[1686 – 1688]

Другим актуальным направлением применения порфириновых дендримеров является дизайн светопоглощающих

Структуры 635, 636



антенн, которые могут быть полезны в системах искусственного фотосинтеза. При дизайне светособирающих систем необходимо ввести в молекулу большое число хромофоров для формирования высокого эффективного сечения поглощения. Кроме того, эти хромофоры должны быть пространственно организованы таким образом, чтобы облегчать совместную направленную передачу энергии.[1689 – 1692] Указанным требованиям соответствуют дендримерные структуры, в которых большое число порфириновых хромофоров размещено на периферии дендритных макромолекул и(или) в их ветвлениях. В данном подразделе рассмотрены рецепторные свойства таких дендримеров и примеры практического применения порфириновых дендримерных супрамолекулярных устройств в биомедицине и дизайне синтетических светопоглощающих антенн.

5.2.1.1. Распознавание и селективное связывание субстратов различной природы

Порфирины и их металлокомплексы представляют собой интересные объекты супрамолекулярной химии, поскольку способны эффективно связывать субстраты различной природы и образовывать супрамолекулярные ансамбли высокой степени сложности. Химическая модификация тетрапиррольного макроцикла дендримерными ветвлениями различных генераций позволяет создавать системы, которые обладают специфическими свойствами, не присущими малым молекулам. В таких системах определяющими становятся эффекты пространственных ограничений, инкапсулирования и многоцентровых взаимодействий. Пространственные эффекты являются особенно важными в случаях, когда связывающие полости или каналы глубоко встроены в дендримерное окружение тетрапиррольного макроцикла. Дендримеры могут содержать большое число удерживающих полостей, которые могут принимать активное участие в субстрат-рецепторных взаимодействиях.

Рецепторная способность дендримеров с порфириновой матрицей по отношению к различным малым субстратам (молекулам-«гостям») в значительной степени определяется природой и числом поколений дендритных звеньев, от которых зависят размеры и форма внутримолекулярных полостей над и под порфириновым ядром. Увеличение генерации в дендримере, особенно в случае гибкоцепных дендронов, приводит к образованию полностью или частично закрытых внутримолекулярных полостей (рис. 188). Увеличение числа ветвлений на периферии дендримера затрудняет как связывание молекул-«гостей», так и их высвобождение через оболочку. У небольших дендримеров первой или второй генерации наличие дендримерных жесткоцепных дендритных звеньев обеспечивает образование открытых внутримолекулярных полостей уникальной формы.

Рецепторные функции дендримеров **605**, **606**, Zn-тетрафенилпорфириновое ядро которых содержит в *мезо*-положениях макроцикла дендритные ветвления нескольких генераций на основе эфира бензойной кислоты, по отношению к 3- и 4-замещенным производным пиридина, обусловленные координацией субстрата на катионе цинка, описаны в работе [1665]. Комплексообразующая полость над координационным центром порфиринового ядра в этих дендримерах (даже в случае дендримеров 4-ой генерации) является относительно открытой, тем не менее конформационная подвижность дендритных звеньев в растворе оказывает существенное ингибирующее влияние на связывание молекулы-«гостя».

Высокой селективностью по отношению к малым органическим молекулам обладают так называемые «карманные» дендримеры (см. рис. 188,*c*) — соединения с несимметричным расположением дендритных ветвлений. В работе [1677] описаны дендримерные рецепторы **634**, Zn-тетрафенилпорфириновое ядро которых содержит в положениях 5, 10 и 15 макроцикла полибензилэфирную оболочку нескольких генераций. Поскольку одно из *мезо*-положений тетрапиррольного макроцикла не замещено, такие дендримеры формируют «карманы», способные к селективному связыванию субстратов определенного типа, например пиридина и его производных. Введение в положение 20 макроцикла диамидопиридильного фрагмента приводит к тому, что дендример приобретает способность к одновременному селективному связыванию двух молекул-«гостей» различной

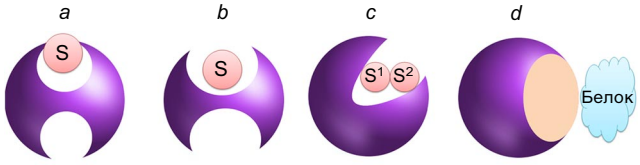
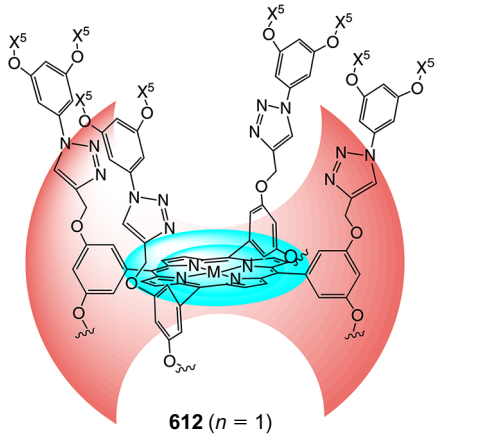
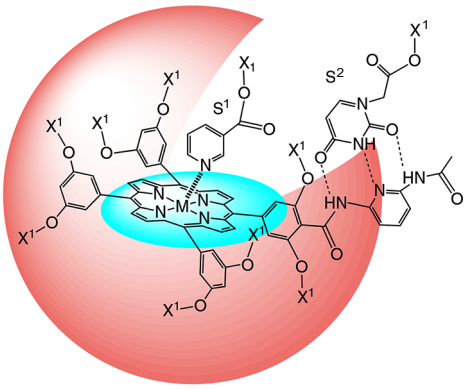


Рис. 188. Схематическое представление дендримеров (обозначены фиолетовым цветом) на основе Zn-порфиринов с закрытыми (*a*) и открытыми (*b*) внутримолекулярными полостями, в которые могут входить молекулы субстратов (S, S^1, S^2), а также «карманных» (*c*) и протеодендримеров, представляющих собой гидрофобный дендример с частично-гидрофильной поверхностью (показана бежевым цветом) (*d*). Рисунок создан авторами на основании данных работ [1664 – 1679, 1683 – 1698].

Структуры 612, [634(S^1)(S^2)]



612 (n = 1)



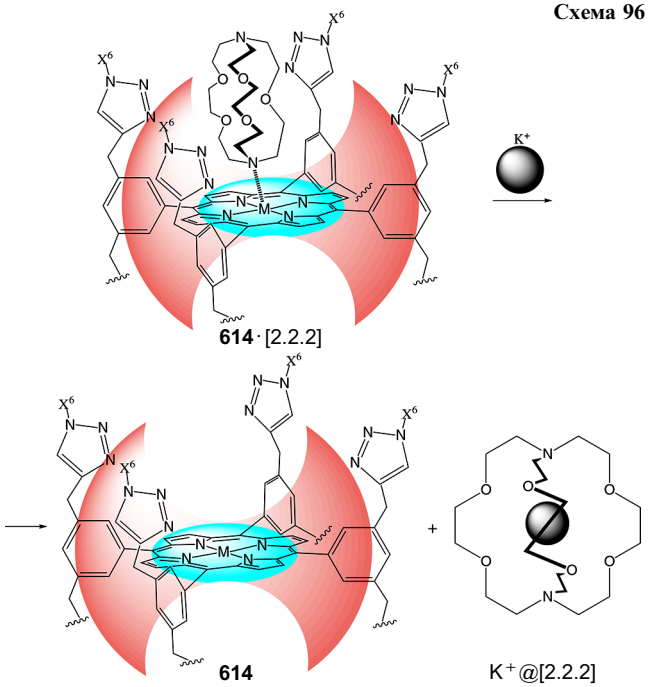
[**634**(S^1)(S^2)]

природы — молекул пиридина (S^1) и тимина (S^2), содержащих фрагменты бензойной кислоты. Показано, что когда производное пиридина координируется катионом цинка реакционного центра тетрапиррольного макроцикла, соответствующее производное тимина посредством атомов кислорода связывается с *мезо*-диамидопиридильным фрагментом за счет водородного связывания с формированием комплекса [**634**(S^1)(S^2)] (структуру см. ниже; голубым цветом выделено порфириновое ядро, розовым — дендритная оболочка).

Авторы работы [1666] синтезировали серию дендримеров **612**, в которых полибензилэфирная оболочка через 1,2,3-триазольные спейсеры связана с Zn-тетраарилпорфириновым ядром. При исследовании спектров поглощения и флуоресценции дендримеров установлена возможность внутримолекулярной координации катионом цинка триазольных фрагментов дендронного окружения, причем положение триазольных фрагментов сильно влияет на устойчивость внутридендримерных аксиальных комплексов. В случае, когда ядро порфирина через триазольные спейсеры связано с арилэфирными дендронами, наблюдается значительное увеличение скорости фотоиндуцированного переноса электрона по сравнению с таковой для аналогичного дендримерного порфирина, в котором отсутствуют триазольные фрагменты. Следовательно, координация триазольного фрагмента обеспечивает перенос электрона между Zn-порфириновым ядром и периферийными акцепторами электронов дендронного окружения. Такие комплексы являются хорошими моделями природных биосистем, участвующих в фотосинтезе, транспорте кислорода и катализе.

У дендримеров с триазолкарбазольными дендронами **613** – **615** подобного внутримолекулярного связывания триазольных фрагментов катионом цинка макроцикла не наблюдается. Однако за счет четырех жесткоцепных карбазольных ветвлений в дендримерах **614**, **615** образуются внутримолекулярные полости, обеспечивающие эффективное связывание производных аминов, имидазолов и криптандов, например [2.2.2]криптанда ([2.2.2]).[1693 – 1695] В случае криптандов процессы обратимого связывания субстрата являются катион-управляемыми для Li^+, Na^+, K^+ (схема 96).[1694, 1695]

Схема 96



614·[2.2.2] **614** K^+@[2.2.2]

Содержащий карбазольные фрагменты порфириновый дендример **617** обладает распознавательной способностью по отношению к фуллеренам C_{60}, C_{70} и C_{84}.[1668, 1696] При этом рецепторными свойствами дендримера можно управлять за счет дополнительной аксиальной координации малых органических лигандов катионом металла реакционного центра с противоположной стороны тетрапиррольного макроцикла.

Примерами наноразмерных рецепторов белков являются порфириновые дендримеры **618** – **622**, **625**, **626**, **633**, содержащие в дендритных звеньях аминокислотные, пептидные или гликольные фрагменты.[1663, 1665, 1674 – 1677] Дендример **633** имеет несколько ключевых особенностей:[1665, 1677]

— асимметричное распределение полианионных гепта-глутаминовых фрагментов, ответственных за взаимодействия с поликатионной областью на поверхности цитохрома *c*;

— цинк-порфириновое ядро, работающее как флуоресцирующее сигнальное устройство;

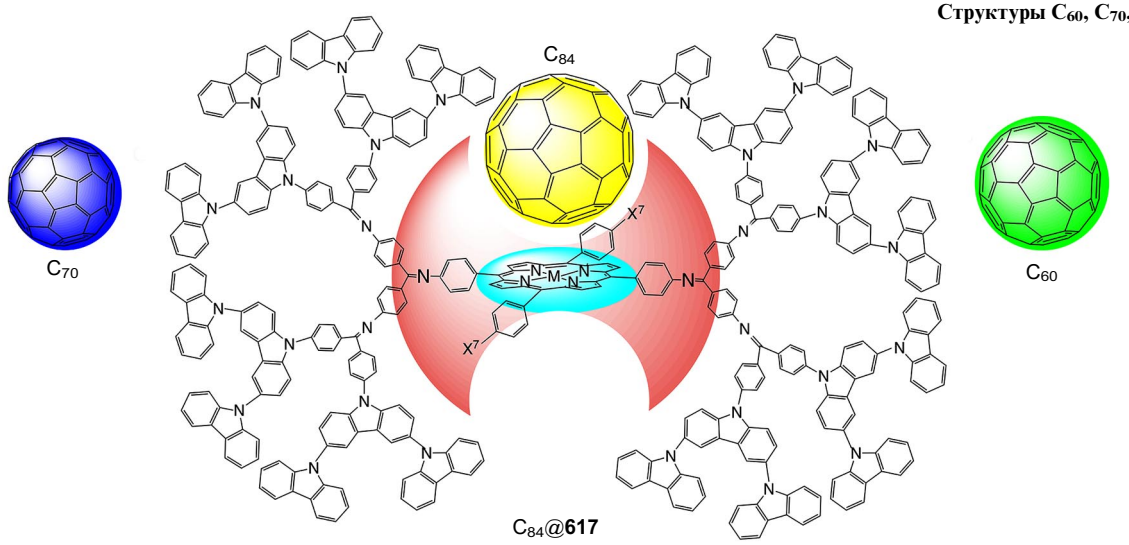
— гидрофильную полиэфирную поверхность для повышения растворимости в воде;

— непептидные дендритные компоненты, обеспечивающие периферийную гидрофобную структуру.

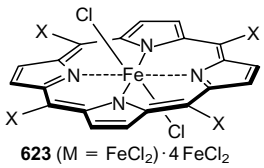
Благодаря особенностям строения дендример **633** в водной среде способен связываться с белками цитохрома *c*, причем этот процесс легко фиксируется гашением флуоресценции металлопорфиринового ядра. Арил-эфирные фрагменты дендримера не предполагают специфического взаимодействия с белками, однако они благоприятно влияют на белок-дендримерные взаимодействия.

Высокую селективность по отношению к цитохрому *c* и ферредоксину показали дендримеры **618** – **621**, содержащие в

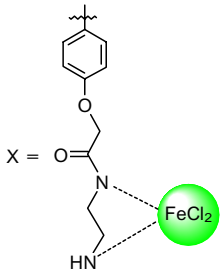
Структуры C_{60}, C_{70}, C_{84}@617

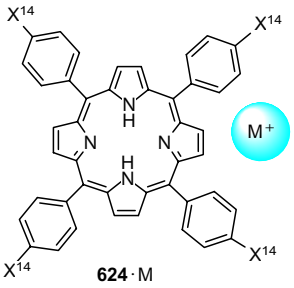


Структуры 623′ · 4 $FeCl_2$, 624 · M



623 (M = $FeCl_2$) · 4 $FeCl_2$





624 · M

M = Cu, Ag

дендритных ветвях аминокислотные и пептидные фрагменты.[1677] Так, наиболее высоким сродством к цитохрому *c* обладают дендримеры с аспарагиновыми и тиразиновыми звеньями в дендронах, в то время как ферредоксин эффективно связывается дендримерами, в дендронах которых чередуются лизиновые и тиразиновые остатки. Аминокислотные фрагменты обеспечивают электростатические взаимодействия с комплементарной поверхностью белка, а тиразиновые имеют решающее значение для стимулирования белок-белковых взаимодействий.

Синтезированные авторами работы [1675] гликозилированные порфириновые дендримеры **622** продемонстрировали способность к распознаванию лектина, эффективность генерирования синглетного кислорода, а также высокую термочувствительность и селективность к опухолям в качестве фотосенсибилизаторов фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний.

В работах [1669, 1670] рассмотрены рецепторные свойства порфириновых дендримеров по отношению к катионам металлов различной природы. Было показано, что порфирин-ПАМАМ-дендримеры различных генераций **623**, **624** связывают катионы Pb^{II}, Cr^{II} и Fe^{II} с коэффициентом удерживания 99%, а Co^{II}, Cu^{II}, Cd^{II} и Ag^{I} — более 50%. Следует отметить, что в последнем случае наблюдается их восстановление до металлических частиц.

Процессы супрамолекулярной самосборки в наностержни порфириновых дендримеров **627**, **628**, содержащих по восемь циклодекстриновых или адамантановых фрагментов (по четыре фрагмента с каждой стороны тетрапиррольного макроцикла), описаны в работах [1678, 1679]. В одном случае наностержни формировались из дендримера **627** за счет двухстороннего связывания с молекулами фулерена C_{60}, в другом — из дендримеров **627** и **628** за счет комплексообразования циклодекстриновых полостей одного дендримера и адамантановых фрагментов другого (рис. 189).

Авторы работы [1697] синтезировали дендример **637**, в котором ядро из циклофанового димерного порфирина окружено оболочкой на основе эфира бензойной кислоты. Включение фуллеренов в межпорфириновую полость в таких системах происходит не только за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, но и за счет π-электронного переноса заряда от металлопорфириновых фрагментов молекулы-«хозяина» к «гостевым» молекулам фуллерена. Рецепторную спо-

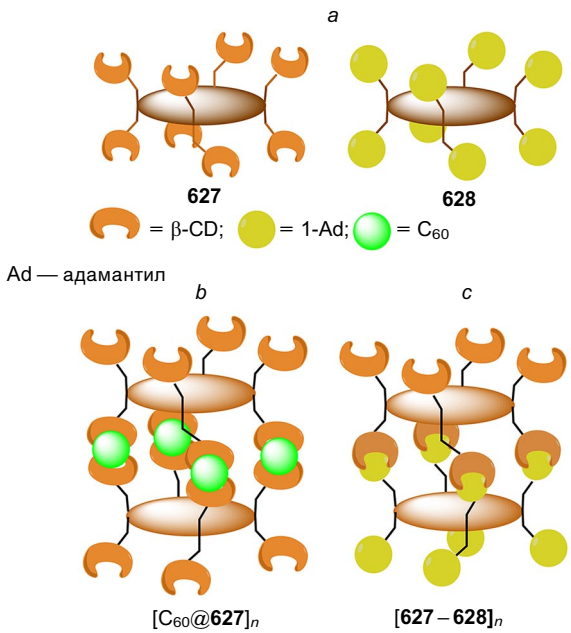
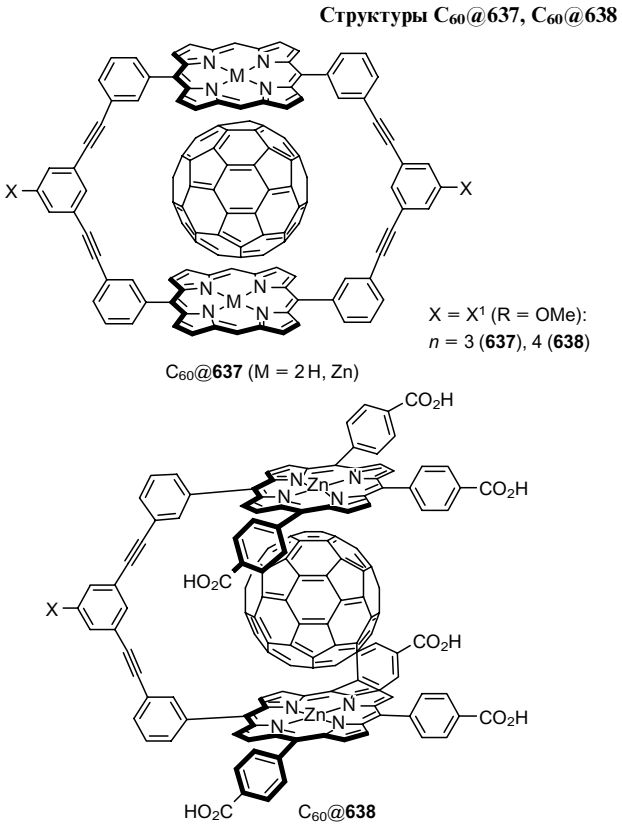


Рис. 189. Схематическое изображение дендримеров **627**, **628** (*a*) и примеры их самосборки в наностержни с фуллереном C_{60} (*b*) и друг с другом (*c*). Рисунок создан авторами на основании данных работ [1678, 1679].



собность дендримера по отношению к фуллеренам можно настраивать изменением природы катионов металла в координационном центре тетрапиррольного макроцикла.

Авторы этой же работы [1697] синтезировали другой тип дендримера-«хозяина», содержащего в ядре ациклический

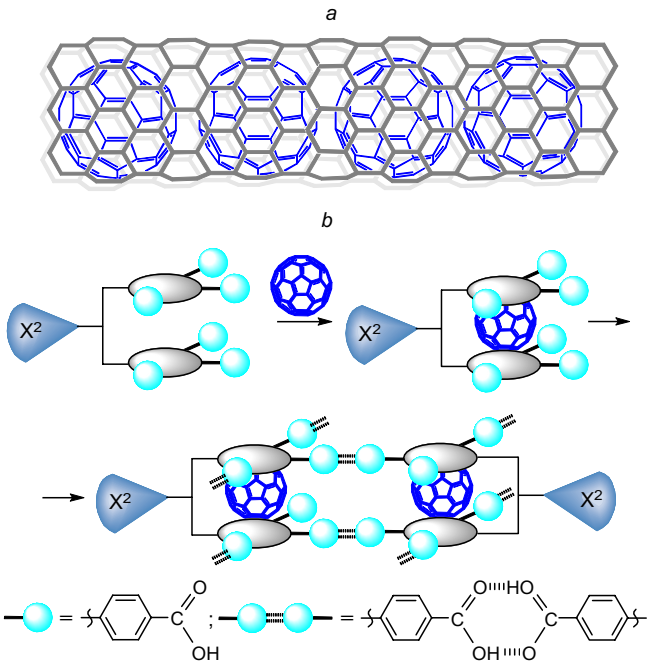


Рис. 190. Схематическое изображение углеродной нанотрубки, содержащей координированные молекулы фуллерена C_{60} (обозначены синим цветом) (*a*), и механизма ее самосборки (*b*). Рисунок создан авторами на основании данных работы [1697].

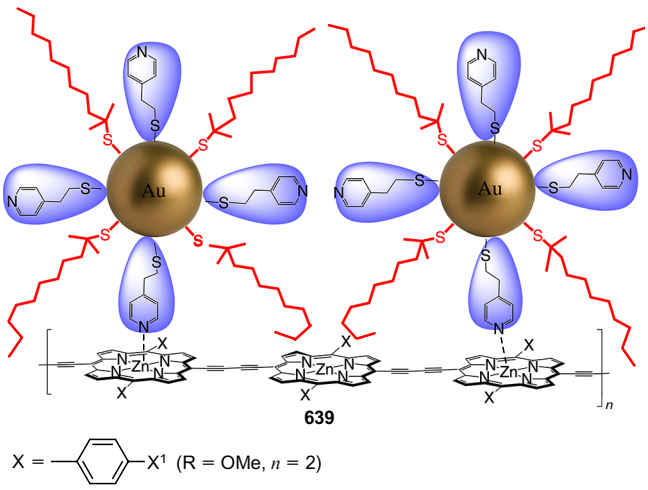


Рис. 191. Одномерные ансамбли **639** наночастиц золота, химически связанные с «дендрон-защищенными» порфириновыми проводами. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1698].

димер Zn-комплекса порфирина. Установлено, что дендример **638** в присутствии фуллеренов C_{60} и C_{70} самоорганизуется в низкоразмерную наноструктуру («супрамолекулярный стручок гороха»), в которой включенные молекулы фуллерена выстраиваются в ряд внутри покрытой дендримером полости супрамолекулярной порфириновой нанотрубки (рис. 190,*a*). Самоорганизация дендримера происходит посредством образования водородных связей между концевыми карбоксильными группами (см. рис. 190,*b*). Длина нанотрубки равна нескольким микрометрам, а ее диаметр составляет 15 нм.

В работе [1698] с целью создания фотоактивных композиционных материалов синтезированы «дендрон-защищенные» порфириновые провода и получены химически связанные с ними одномерные ансамбли **639** с наночастицами золота (рис. 191).

Для этого наночастицы золота, содержащие на своей поверхности 2-(4-пиридил)этилсульфанильные и (2-метилундец-2-ил)сульфанильные группы, были нанесены на пленки Ленгмюра – Блоджетт, которые получали из π-сопряженных Zn-комплексов порфиринового полимера, «обернутого» дендритными клиньями на основе эфира бензойной кислоты. Методом кругового дихроизма показано, что дендримерные порфирины, имеющие 12, 24 и 36 макроциклических единиц порфиринового комплекса цинка, обладают способностью к распознаванию хирального дипиридина.

5.2.2.2. Дизайн светособирающих антенн

При фотосинтезе солнечный свет поглощается главным образом «антенными» хромофорами, которые передают энергию синглетного возбуждения в реакционные центры для преобразования ее в полезную электрохимическую энергию. Фактически для реализации так называемого «антенного эффекта», важного для биологических систем, в настоящее время разработано множество хромофорсодержащих дендримеров. Среди них особое внимание привлекают дендримерные порфирины, поскольку природные системы в качестве светочувствительных пигментов используют именно производные порфирина.

С целью создания порфиринсодержащих светособирающих антенн авторы работы [1660] получили молекулярный

гексамер **640**, включающий два порфириновых фрагмента и четыре кумариновых хромофора, которые являются заместителями в *napa*-положениях гексафенилбензольного остова. Свет, поглощаемый любым из кумариновых фрагментов гексамера, передается порфириновому макроциклу в течение времени от 1 до 10 пс в зависимости от места первоначального возбуждения. Квантовый выход синглет-синглетного переноса энергии составляет 1.0. Константы скорости передачи энергии согласуются с передачей по диполь-дипольному механизму Фёрстера. Содержащий фрагменты порфиринового комплекса цинка гексамер **640** способен координировать пиридилзамещенный фуллерен **641** с образованием гептамера **640**·**641**. Установлено, что полученное в результате фотоиндуцированного переноса электронов состояние с разделенным зарядом $Por^{\bullet+}-C_{60}^{\bullet-}$ (Por — соответствующий порфирин) образуется с общим квантовым выходом 1.0 и распадается в растворе в 1,2-дифторбензоле с постоянной времени 230 пс.

В работе [167] на основе *мезо*-тетракис(3,5-дигидроксифенил)порфирина синтезированы перспективные для создания светособирающих антенн порфириновые дендримеры **632** (R = Et (**a**), n-C_8H_{17} (**b**)), содержащие восемь кумариновых фрагментов. При изучении фотофизических свойств этих дендримеров в растворе в дихлорметане и в тонких пленках выявлен внутримолекулярный перенос энергии от кумариновых звеньев к порфириновому ядру. Сравнение оптических свойств дендримеров показало, что эффективность переноса энергии выше у соединения **632b** как в твердой пленке, так и в растворе. Вероятно, это можно объяснить присутствием в таком дендримере более длинной октильной боковой цепи, которая улучшает растворимость дендримера и, как следствие, предотвращает процессы самогашения кумариновых фрагментов. Дендримеры **632a**,**b** излучают красный свет с более высокими квантовыми выходами флуоресценции по сравнению с таковым для исходного порфирина.

Авторами работы [1661] были созданы имитирующие хромофоры антенн растений супрамолекулярные светособирающие устройства (рис. 192) на основе металл-координированных бис(8-гидроксихинолин)замещенных порфириновых дендримеров **642**. Установлено, что генерируемые фототоки в полученных супрамолекулярных светособирающих антеннах могут быть оптимизированы в соответствии с двумя способами самосборки порфиринов благодаря «антенному эффекту» — изменению количества собранных монослоев порфиринов и числа поколений координированных металлом порфириновых дендримеров. При первом способе самосборки одну сторону 8-гидроксихинолинового фрагмента порфирина адсорбируют на электроде TiO_2, а другую — используют для формирования координированных с металлом сеток порфирина (тип *I*). При втором способе предполагается предварительная подготовка координированных металлом порфириновых дендримеров с их последующей адсорбцией на электроде TiO_2 (тип *II*). Тип *I* адсорбируется на TiO_2 центральным порфириновым блоком, а тип *II* — концевыми порфириновыми фрагментами. Квантово-химическими расчетами установлено, что эффект светособирающей антенны наиболее значительный при расстоянии между порфириновыми центрами дендримера 16 Å. Показано, что межмолекулярные взаимодействия порфириновых фрагментов в дендримере седьмого поколения приводят к существенному уменьшению фототока.

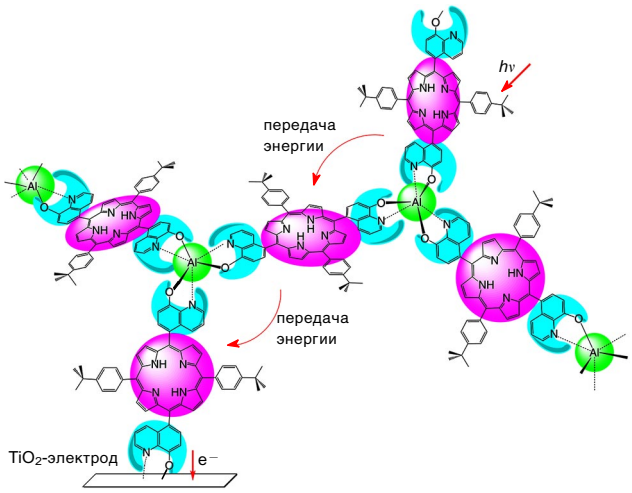
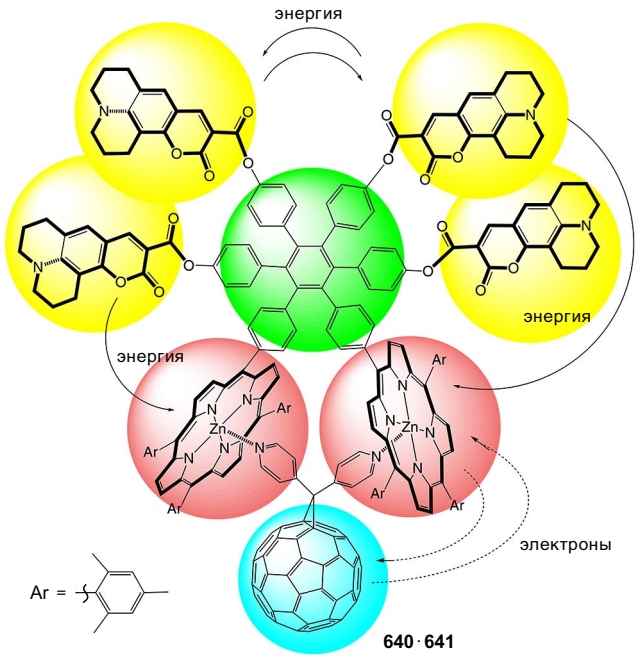


Рис. 192. Схематическое изображение структуры супрамолекулярных светособирающих антенн металл-координированных бис(8-гидроксихинолин)замещенных порфириновых дендримеров **642**.[1661]

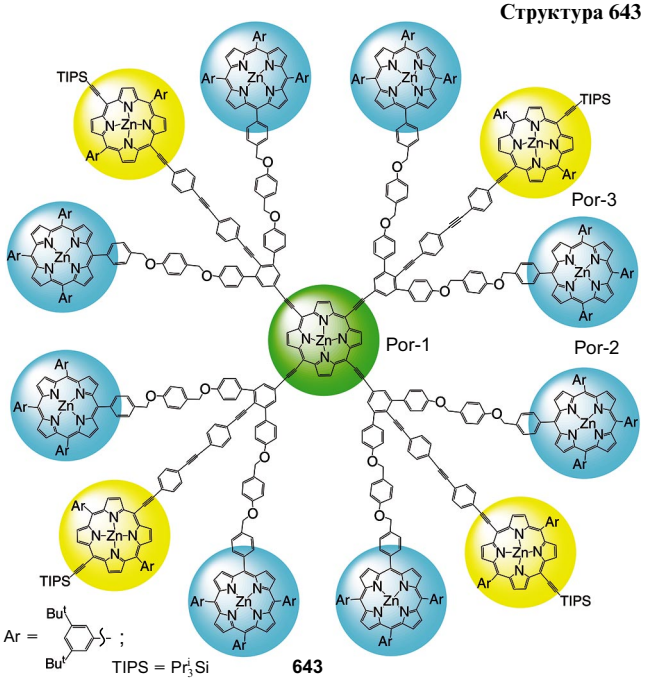
Светособирающая антенна **643**, содержащая три разновидности порфиринов с различным числом этинильных групп в *мезо*-положениях макроциклов (Por-1, Por-2 и Por-3, выделены соответственно зеленым, голубым и желтым цветом) синтезирована в работе [1699]. Антенна **643** демонстрирует интенсивное поглощение во всей видимой области спектра (до 700 нм). Установлено, что перенос энергии с синглетно возбужденного состояния происходит от периферийных порфириновых фрагментов (Por-2 и Por-3) к центральному (Por-1) с эффективностью > 90% и константами скорости порядка 10^{10} $с^{-1}$. Учитывая то обстоятельство, что бензильные группы в антенне **643** могут быть легко заменены другими дендритными структурами, данный подход можно считать перспективным в плане дизайна светособирающих антенн типа «снежинка» с большим числом хромофоров различной природы.

Метод электростатической самосборки может быть эффективно использован для формирования в воде pH-чувствительных агрегатов порфириновых дендримеров на основе катионного порфирина — тетракис(4-тетраметиламмониофенил)порфирина (TMPyP) и анионного дендримера —

Структура 640·**641**



Структура 643



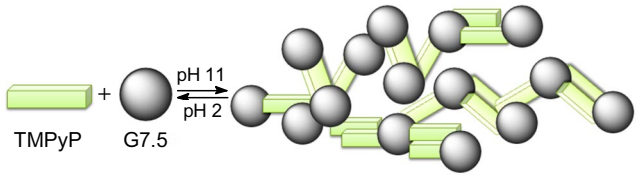


Рис. 193. Схематическое изображение образования агрегата [TMPyP-G7.5]. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1700].

поли(амидоамина) с этилендиаминным кором (G7.5) (рис. 193).[1700]

Установлено, что в зависимости от pH-среды полученные дендримеры образуют J- или H-агрегаты, которые характеризуются высоким квантовым выходом флуоресценции и при облучении видимым светом проявляют способность к генерации синглетного кислорода. С использованием модельной реакции фотокаталитического окисления анионного красителя метилового оранжевого показано, что J-агрегаты порфирин-дендримера [TMPyP-G7.5] проявляют в 1.5 раза более высокую способность к генерированию синглетного кислорода по сравнению с H-агрегатами и могут быть использованы в качестве светособирающих систем для преобразования солнечной энергии.

Авторами работы [1681] электростатической самосборкой звездообразного дендримерного порфирина **630** с поли[2-(диметиламино)этилметакрилатными] фрагментами и фикоцианина, направляемой этим каркасным белком, получена мицеллоподобная гибридная светособирающая наносистема типа ядро – оболочка. Она состоит из расположенного в центре акцептора (фикоцианина) и множества доноров (порфиринов) в оболочке (рис. 194). Особая гранатовидная структура наносистемы обеспечивает эффективную передачу энергии возбуждения (~80.1%) от 179 порфириновых доноров к одному фикоцианиновому акцептору. Такая регулярная «многодонорная» и «одноакцепторная» структура аналогична естественной светособирающей системе растений и может быть полезна для создания биомиметической высокоэффективной светособирающей антенны с высоким отношением чисел доноров к акцепторам.

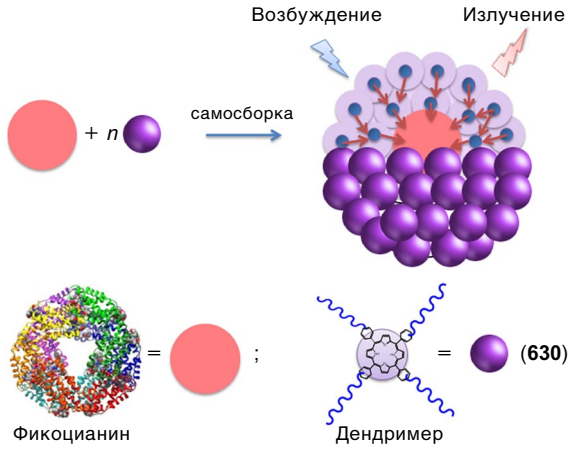


Рис. 194. Схема электростатической самосборки каркасного белка фикоцианина и звездообразного дендримерного порфирина **630** в гранатоподобную светособирающую наносистему. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1681].

5.2.2.3. Биомедицинское применение

Благодаря уникальным фотофизическим свойствам (флуоресцентному излучению, большому поперечному сечению поглощения, фотосенсибилизирующей способности и т.д.) порфирины широко используют как фотофункциональные наноустройства.[14, 1652 – 1656, 1673, 1680, 1701 – 1714] При возбуждении светом они могут флуоресцировать или передавать свою энергию возбуждения либо электрон соответствующей молекуле акцептора. Это уникальное свойство делает порфирины полезными для исследования микросред, а также для применения в качестве фотосенсибилизаторов в ФДТ. Однако вследствие того, что порфирины гидрофобны и способны к сильному π-сопряжению, они часто образуют агрегаты. Агрегированные порфирины со временем теряют свои фотофункциональные свойства.[1675] В то же время дендримерные формы этих молекул растворимы в водной среде из-за большого числа анионных функциональных групп на поверхности оболочки. Кроме того, крупные дендритные клинья эффективно предотвращают агрегацию. Высокая растворимость порфириновых дендримеров позволяет использовать их в ФДТ для лечения раковых заболеваний. Этот метод заключается в системном введении фотосенсибилизаторов с последующим облучением ткани-мишени лазерным светом. Облучение возбуждает фотосенсибилизаторы, которые передают свою энергию возбуждения или электроны молекулам кислорода в ткани-мишени для генерации высокотоксичных активных форм кислорода, которые в конечном итоге разрушают опухолевые клетки.

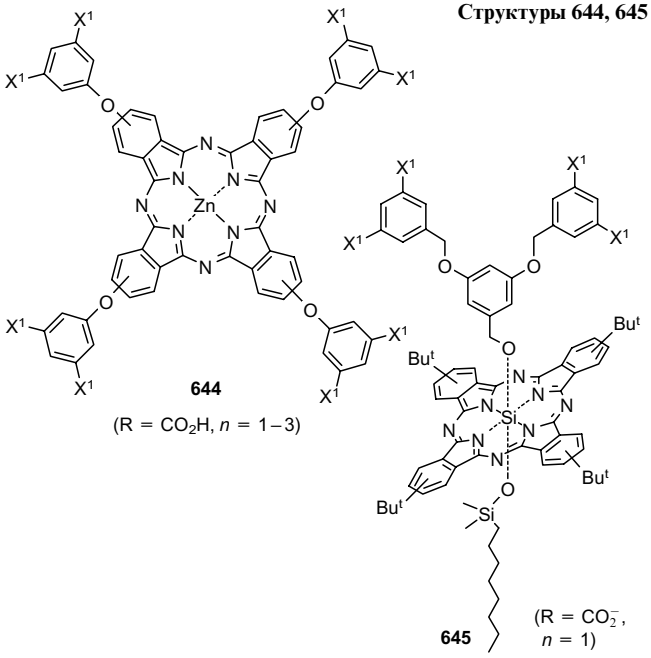
Ионные поверхности порфириновых дендримеров эффективно применяют для образования мицелл полиионных комплексов посредством электростатических взаимодействий. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что мицеллы полиионных комплексов являются успешными агентами для применения в ФДТ. Включение дендримерных молекул в сферические полиионные мицеллы повышает их способность избирательно накапливаться в опухолевой ткани благодаря эффекту повышенной проницаемости и удержания. Иммобилизация дендримера в мицеллу практически полностью исключает агрегацию, что приводит к усилению генерирования синглетного кислорода.

В работах [1706, 1707] показано, что цинк-порфириновые дендримеры с ионными поверхностями можно успешно использовать в качестве нового класса фотосенсибилизаторов для ФДТ. Эксперименты с использованием клеток карциномы легкого Льюиса (КЦЛ) показали, что дендримерные порфирины **607**, **608** могут поглощаться клетками КЦЛ и в конечном итоге локализоваться в органеллах, разделенных мембраной. При фотооблучении положительно заряженный дендример **608** проявляет более высокую фотосенсибилизирующую способность (на несколько порядков) по сравнению с обычно используемым для ФДТ протопорфирином IX. Эффект отрицательно заряженного дендримера **607** значительно меньше по сравнению с таковым для соединения **608**, вероятно, из-за электростатического отталкивания между CO_2^--группами порфирина и отрицательно заряженными клеточными мембранами. Дендример **607** проявляет более низкую склонность к ассоциации клеток, чем дендример **608**. Оба дендримерных порфирина обладают гораздо меньшей темновой токсичностью для клеток по сравнению с протопорфирином IX. Установлено также, что включение дендримера **607** в мицеллу полиионного комплекса (ПИК) (рис. 195), полученного смешиванием этого порфирина с положительно заряженным блок-сополимером (например, этиленгликолем) увеличивает его клеточное поглощение в 6 – 8 раз. Мицеллы ПИК очень стабильны даже при высоких концентрациях соли, но чувствительны к изменениям pH (они могут легко разрушаться в слабокислой среде опухолевых тканей). Примерно 38 молекул дендримера **607** сгруппированы внутри мицеллы, но они не вызывают гашения флуоресценции даже после поглощения мицелл ПИК клетками. Это уникальное фотохимическое свойство обеспечивается изолирующим эффектом большой дендримерной оболочки.

Обычные производные порфирина поглощают свет с длиной волны от 400 до 600 нм, а возбуждение производных порфирина *in vivo* затруднено тканями кожи. По этой причине авторы работ [1704 – 1707] использовали в качестве потенциального фотосенсибилизатора для ФДТ цинк-фталоцианиновый дендример **644**, который поглощает свет с большей, чем его порфириновые аналоги, длиной волны.

Этот дендример может быть применен также как сенсибилизатор в фотохимических технологиях, использующих

Структуры 644, 645



свет для облегчения доставки ДНК, лекарств и других биологически активных объектов непосредственно внутри клеток.[1648] В этом случае упакованную катионными пептидами плазмидную ДНК (рис. 196) окружают анионные фталоцианиновые дендримеры. Эндоцитарное поглощение таких тройных комплексов поляризованными клетками приводит к тому, что они преимущественно локализуются в эндосомах и лизосомах. При фотооблучении дендример **644** генерирует $^1O_2$, который разрушает эндосомально-лизосомальные мембраны и высвобождает пригодный для транспорта ДНК тройной комплекс.

В работе [1708] получена сферическая мицелла на основе имеющего гидрофобную часть самоорганизующегося Si-фталоцианина **645**, содержащего в качестве одного из аксиальных лигандов объемный гидрофильный полиарилэфирный дендритный фрагмент с концевыми карбоксильными группами. Методами гель-проникающей хроматографии и электронной микроскопии показано, что мицелла образуется в сильно разбавленных растворах, причем в зависимости от pH среды она может перемещаться между водной и органической фазами, захватывая с собой имеющиеся в растворе гидрофобные молекулы. Так, при добавлении уксусной

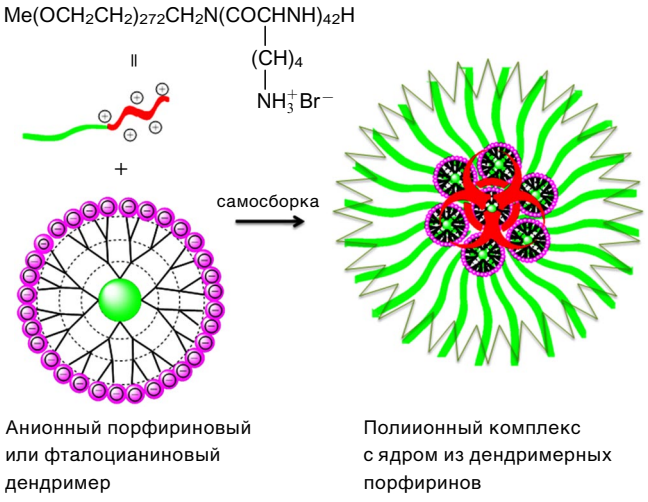


Рис. 195. Схема образования супрамолекулярных мицелл — полиионных комплексов дендримерных порфиринов и фталоцианинов. Рисунок создан авторами на основании данных работ [1706, 1707].

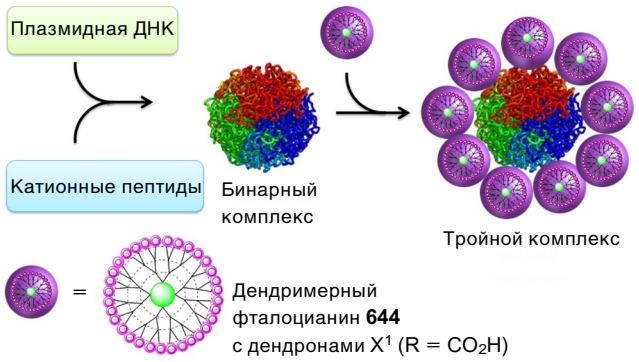


Рис. 196. Схема образования тройного комплекса посредством электростатической самосборки плазмидной ДНК, катионных пептидов и анионного дендримерного фталоцианина **644**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1648].

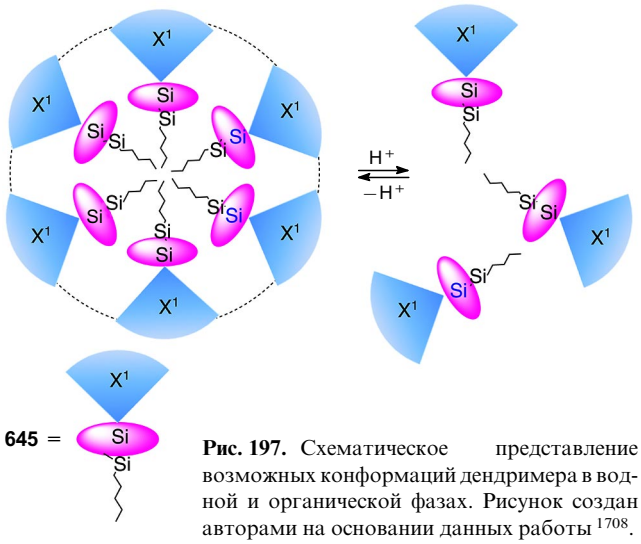


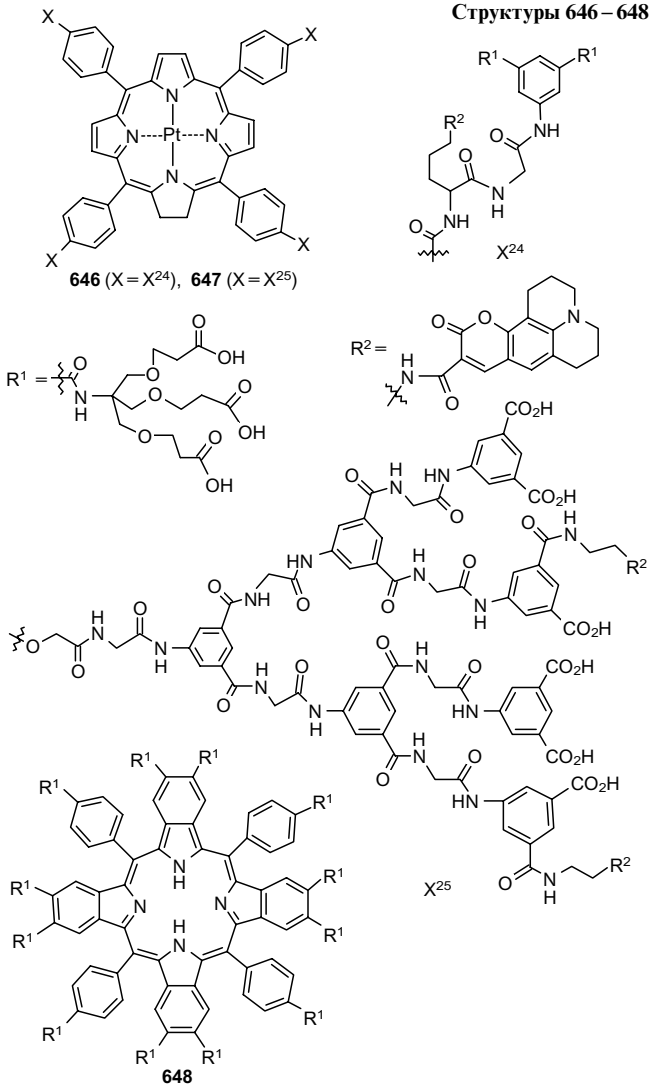
Рис. 197. Схематическое представление возможных конформаций дендримера в водной и органической фазах. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1708].

кислоты к содержащему мицеллу водному раствору происходит разрушение мицеллы и дендример **645** экстрагируется органической фазой (рис. 197). При добавлении к образовавшейся двухфазной системе избытка раствора KOH дендример возвращается обратно в водную фазу с образованием исходной мицеллы. Последняя может быть использована как молекулярная капсула для pH-зависимого связывания, переноса и высвобождения вещества через поверхность раздела фаз. Наличие в рассматриваемой мицелле фталоцианиновых фрагментов, проявляющих фото- и редокс-активность, делает ее перспективной для ФДТ раковых заболеваний.

Известно,[1680, 1709] что порфириновые комплексы Pd^{II} и Pt^{II} в инертной атмосфере обладают фосфоресценцией. Фосфоресцентные красители на основе Pt- и Pd-порфиринов, традиционно используемые в качестве люминофоров в биологических измерениях содержания кислорода, демонстрируют чрезвычайно низкое поперечное сечение двухфотонного поглощения. Авторами работы [1680] был разработан наносенсор для детектирования молекулярного кислорода. Центральным компонентом устройства этого сенсора является полифункциональный Pt-порфирин (соединение **646**) с сильным излучением в триплетном состоянии при температуре окружающей среды, которое происходит в ближней ИК-области. Хромофоры (в частности, кумарин) выбирают таким образом, чтобы их поглощение было максимальным в ближней ИК-области, а их полосы флуоресценции перекрывались полосами поглощения металлопорфирина, что необходимо для обеспечения эффективного антенно-сердцевинного резонанса. Металлопорфирин-антенная конструкция встроена в защитную дендритную оболочку, изолирующую ядро от взаимодействия с биологическими макромолекулами, она контролирует диффузию кислорода и делает весь датчик водорастворимым. Пара, состоящая из кумарина-343 и Pt-комплекса *мезо*-тетракис(4-алкоксифенил)порфирина (**647**), была использована для создания зонда, в котором антенные фрагменты связаны с ядром полиарилглициновыми дендронами.[1710] Дендроны, образуя изолирующий слой между порфирином и антенной, одновременно контролируют скорость тушения флуоресценции кислородом (константа тушения Штерна – Фольмера). Модификация периферии дендримера остатками олигоэтиленгликоля делает сигнал зонда нечувствительным к присутствию белков и других макромолекулярных растворенных веществ.

Зависимость флуоресценции порфириновых лигандов от протонирования или депротонирования атомов азота координационного центра макроцикла была использована при создании полиэфирамидного (**610**, M = 2 H, n = 4) и полиглутаматного дендримеров (**648**), предназначенных для детектирования pH среды в биологических системах.[1711]

Структуры 646 – 648



Полиэфирамидный (**610**, M = 2 H, n = 4) и полиглутаматный (**648**) дендример образуют эффективную индикаторную пару для определения протонного градиента.[1711] Периферийные группы с зарядами на дендримерах обеспечивают полную мембранную непроницаемость синтезированных индикаторов. Это было продемонстрировано путем помещения порфириновых дендримеров с двумя спектроскопически разными ядрами внутри и снаружи фосфолипидных везикул и независимого определения pH среды в обоих фрагментах с использованием объемных спектроскопических измерений (рис. 198). При селективном расположении дендримеров **610** и **648** внутри и снаружи фосфолипидных везикул соответственно только спектры флуоресценции находящихся снаружи дендримеров **648** реагируют на изменение pH среды, вызванное добавлением в раствор кислоты или основания. В присутствии же каналообразующего пептида грамицидина оба дендримера реагируют на изменение pH, что находит отражение в их спектрах поглощения и флуоресценции.

Авторами работы [1712] описаны синтез и структура полых нанокапсул (везикул), образованных путем самосборки дендримерных «четырехрукавных» порфиринов **629**, в которых роль «рукавов» выполняют фрагменты полимолочной

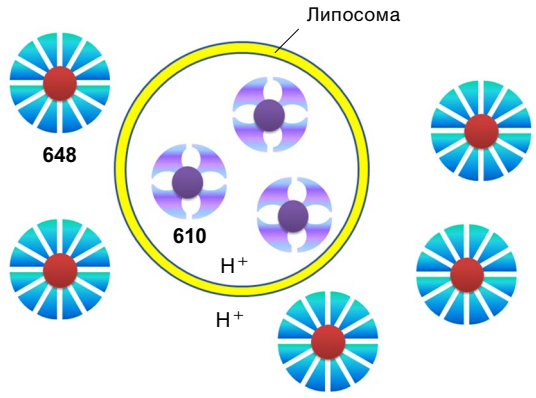


Рис. 198. Фосфолипидная липосома (желтый обод) с захваченными внутри дендримерами **610** и оставшимися снаружи дендримерами **648**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1711].

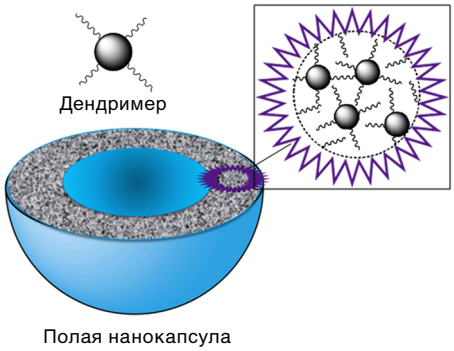


Рис. 199. Схематическое изображение нанокапсул толщиной 19 нм и радиусом полости 35 нм, образованных дендримерами **629**. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1712].

кислоты (PLLA). Данные нанокапсулы (рис. 199) могут быть использованы в качестве новой стабильной платформы для ультразвуковой визуализации и селективной доставки лекарственных соединений до мест их функционирования. В частности, заполненные Доксорубицином нанокапсулы показали высокую эффективность при химио- и фотодинамической терапии онкологических заболеваний.[1713]

Послойной самосборкой анионного порфиринового дендримера **607** в присутствии гидрохлорида полиаллиламина на наночастицах отрицательно заряженного полистирола с последующим удалением полистирольной матрицы получены многофункциональные нанокапсулы (рис. 200).[1714] Они показали высокую эффективность как средства доставки противоопухолевых препаратов при комбинированной терапии рака.

Рассмотренные примеры свидетельствуют о том, что благодаря своим уникальным рецепторным и фотофункциональным свойствам дендримерные порфирины могут быть успешно использованы в качестве супрамолекулярных устройств для целевой доставки и пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов, эффективных фотосенсибилизаторов для ФДТ, а также искусственных светособирающих антенн с такой пространственной организацией порфириновых хромофоров, которая обеспечивает совместную направленную передачу энергии. Дальнейшее развитие данной области исследований, безусловно, предоставит новые возможности дизайна эффективных полифункциональных наноматериалов для оптоэлектроники и биомедицины.

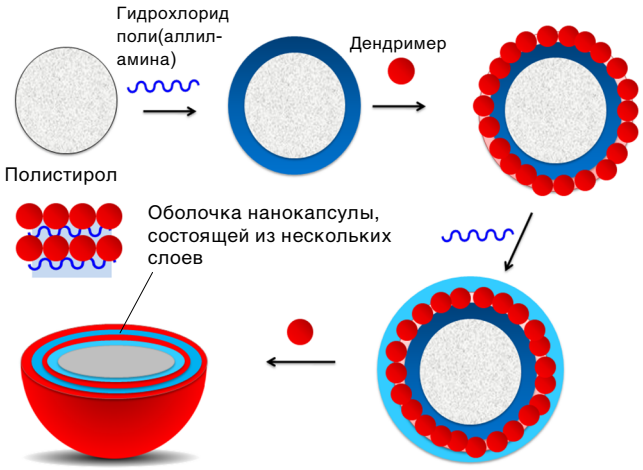


Рис. 200. Схема послойной самосборки анионного порфиринового дендримера **607** (M = Zn, n = 2) в присутствии полиаллиламина на наночастицах отрицательно заряженного полистирола. Рисунок создан авторами на основании данных работы [1714].

6. Заключение

В заключение следует отметить, что перспективы применения функциональных супрамолекулярных материалов, построенных на основе различных молекулярных платформ, в ближайшие годы будут только расширяться. Это направление исследований будет затрагивать все новые и новые области современных технологий, медицины и материаловедения. Упорядочение и самосборка молекулярных «строительных блоков» вследствие слабых нековалентных взаимодействий между ними приводят к спонтанному образованию супрамолекулярных структур, многообразие которых ограничивается лишь фантазией и способностью химика с атомарной точностью синтезировать задуманные молекулы.

Направленное управление межмолекулярными взаимодействиями делает возможной супрамолекулярную инженерию молекулярных ансамблей, кристаллов, полимеров и т.д., что благоприятствует развитию супрамолекулярного материаловедения. Такие динамические ансамбли зачастую имеют свойства «живых» полимеров, способных расти и укорачиваться, перестраивать мотивы, обмениваться компонентами, претерпевать отжиг, «самозалечиваться» и адаптироваться. Уже сегодня применение принципов супрамолекулярной инженерии позволяет предложить изящные приемы и элементы технологий управления нанообъектами и наночастицами. Внедрение таких приемов должно привести к революционным изменениям практически во всех отраслях промышленности и повседневной жизни человека: например, в квантовой электронике и фотонике; при создании нанопористых электродов в сверхмощных конденсаторах, аккумуляторах и солнечных элементах, а также при разработке наносенсоров и «умных» покрытий, изменяющих свои свойства в зависимости от внешних условий.

Разнообразие функциональных супрамолекулярных систем и их свойств, представленное в данном обзоре, свидетельствует о фантастических возможностях их использования для дизайна «снизу вверх» различных самособирающихся материалов и устройств, которые функционируют в соответствии с принципами молекулярного распознавания и многоцентрового связывания.

Раздел 2.1 обзора (авторы Ю.Г.Горбунова, А.Г.Мартынов, П.А.Стужин, А.Ю.Цивадзе) подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) (проекты № 19-13-00410, № 20-13-00285); раздел 2.2 (авторы А.С.Овсянников, С.Е.Соловьева, И.С.Антипин) — РНФ (проект № 19-73-20035) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 19-03-00519); раздел 2.3 (авторы А.С.Потапов, В.П.Федин) — РНФ (проект № 19-73-20087); раздел 2.4 (авторы Я.З.Волошин, С.В.Дудкин) — РНФ (проект № 16-13-10475) и РФФИ (проекты № 18-03-00675, № 19-03-00357); раздел 2.5 (авторы В.С.Коренев, М.Н.Соколов) — РФФИ (проект № 19-43-543037); раздел 2.6 (автор С.Н.Штыков) — РНФ (проект № 21-13-00267); раздел 3.1 (авторы В.А.Бурилов, С.Е.Соловьева, И.С.Антипин) — РНФ (проекты № 18-73-10033, № 19-13-00095); раздел 3.2 (авторы В.В.Арсланов, М.А.Калинина, С.Л.Селектор) — Минобрнауки РФ (грант на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития, соглашение № 075-15-2020-782), РНФ (проекты № 17-73-20268, № 20-13-00279) и РФФИ (проект № 18-29-04026-мк); раздел 3.3 (авторы М.А.Щербина, С.Н.Чвалун) — РНФ (проект № 19-73-20236); раздел 3.4 (авторы Р.Р.Кашапов, Л.Я.Захарова) — РНФ (проект № 19-73-30012); раздел 3.6 (авторы Л.С.Якимова, И.И.Стойков) — РФФИ (проекты № 18-03-00315, № 20-03-00816) и гранта Президента РФ (НШ-2499.2020.3); раздел 3.7 (авторы М.А.Зиганшин, В.В.Горбачук) — за счет средств субсидии, выделенной КФУ для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 0671-2020-0061); раздел 4.1 (авторы Ю.В.Федоров, О.А.Федорова) — при финансовой поддержке РФФИ (проекты № № 19-03-00535, 19-03-00625); раздел 4.2 (автор С.Ю.Зайцев) — выполнен за счет гранта РНФ (проект № 20-16-00032, подразделы 4.2.1 и 4.2.2) и гранта РФФИ (проект № 19-03-00717, подраздел 4.2.3); раздел 4.3 (авторы А.Р.Мустафина, С.В.Федоренко) — за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦРАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (рег. № АААА-А18-118041760011-2); раздел 4.4 (авторы П.Л.Падня, И.И.Стойков) — при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 18-03-00315, № 18-33-20148) и грантов Президента РФ (МК-12.2020.3 и НШ-2499.2020.3); раздел 4.5 (авторы Е.В.Суслов, К.П.Волчо, С.З.Вацадзе) — РНФ (проект № 19-73-20090); раздел 4.6 (авторы Д.Н.Шурпик, И.И.Стойков) — РФФИ (проекты № 18-03-00315, № 18-33-20148) и гранта Президента РФ (НШ-2499.2020.3); раздел 5.1 (авторы М.В.Алфимов, С.П.Громов, Е.Н.Ушаков) — РНФ (проект № 19-13-00020); раздел 5.2 (авторы Г.М.Мамардашвили, Н.Ж.Мамардашвили, О.И.Койфман) — при поддержке РНФ (проект № 19-73-20079) и в рамках государственного задания (тема № FZZW-2020-0008).

7. Список сокращений

Abu — (*S*)-2-аминомасляная кислота,

ADMET — поглощение, распределение, метаболизм, выведение и токсичность (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity),

Ala — аланин,

AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота,

APTES — (3-аминопропил)триэтоксисилан,

Asc — аскорбат,

BCLC — бананоподобные молекулы, образующие жидкие кристаллы (Bent-Core Liquid Crystals),

α-BGT — α-бунгаротоксин,

Boc — *трет*-бутоксикарбонил,

bpa — 1,4-ди(4-пиридил)ацетилен,

bpp — 1,3-ди(4-пиридил)пропан,

bpy — 4,4′-дипиридин,

BSA — бензолсульфонат,

15C5 – 15-краун-5-эфир,

9C3 – 9-краун-3-эфир,

C12 – 1,8-диаминоантрахинон, модифицированный двумя [(ацетиламино)метил]диэтоксифосфорильными группами и двумя додецилоксигруппами,

CB[7] — кукурбит[7]урил,

CB[8] — кукурбит[8]урил,

CD (ЦД) — циклодекстрин,

Cp — циклодиенил,

CuAAC — реакция азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемая медью (Copper catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition),

DABCO — 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан,

DCC — дициклогексилкарбодиимид,

DEDC — 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид,

DEF — диэтилформамид,

DiO — перхлорат 3,3′-диоктадецилоксакарбоцианина,

DMT-MM — хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния,

DODA — диметилдиоктадециламмоний,

DOX — Доксорубицин,

dpni — *N*,*N*′-ди(4-пиридил)нафталин-1,4,5,8-тетракарбоксидиимид,

DPPC — дипальмитоилфосфатидилхолин,

EDC — 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид,

Fmoc — 9-флуоренилметилоксикарбонил,

FRET — фёрстеровский безызлучательный резонансный перенос энергии (Förster resonance energy transfer),

FT-IR — ИК-Фурье-спектроскопия,

Gly — глицин,

GO — оксид графена,

H_2ataia — 5-[(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-изофталевая кислота,

H_2bdc — бензол-1,4-дикарбоновая кислота,

H_3tdc — бензол-1,3,5-трикарбоновая кислота,

H_2dobdc — 2,5-дигидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота,

H_2DPP — додекафенилпорфирин,

H_2gly — 1,2-диолы,

H_2ip — изофталевая кислота,

H_2mpba — 4-(1*H*-3,5-диметилпиразол-4-ил)бензойная кислота,

H_2ndc — нафталин-2,6-дикарбоновая кислота,

H_2obb — 4,4′-оксибис(бензойная) кислота,

HOBT — 1-гидроксибензотриазол,

HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин,

H_2PzC — 1*H*-пиразол-4-карбоксилат,

H_3tatb — 4,4′,4″-*s*-триазин-2,4,6-триилбензойная кислота,

H_2TCPP — *мезо*-тетракис(4-карбоксифенил)порфирин,

H_2tdc — тиофен-2,5-дикарбоновая кислота,

H_2TSPP — *мезо*-тетракис(4-сульфофенил)порфирин,

Heim — 2-этилимидазол,

hBN — гексагональный нитрид бора,

Hep-2 — клеточная линия аденокарциномы гортани человека,

HCV — вирус гепатита C,

HCVpp / VSVGpp — псевдочастицы вируса гепатита C,

HepG2 — клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека,

HfPc — фталоцианиновый комплекс гафния(IV),

HKUST — Гонконгский университет науки и технологии (Hong Kong University of Science and Technology),

Hmim — 2-метилимидазол,

Hmpba — 4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)бензойная кислота,

HOF — координационный полимер, образованный водородными связями (Hydrogen-bonded Organic Framework),

Hpypz — 4-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин,

IAST — теория идеального адсорбционного раствора (Ideal Adsorbed Solution Theory),

IC_{50} — концентрация полумаксимального ингибирования,

Ile — изолейцин,

ITO — оксид индия-олова,

LbL (ПС) — послойная сборка (Layer-by-Layer),

Leu — лейцин,

MCF-7 — клеточная линия инвазивной аденокарциномы молочной железы человека,

MDCK — модельная линия эпителиальных клеток млекопитающих,

Met — метионин,

MOC — металл-органические капсулы (Metal-Organic Cages),

MOF — металл-органические каркасы (Metal-Organic Frameworks),

MOP — металл-органические полиэдры (Metal-Organic Polyhedres),

Nc — нафталоцианин,

NBS — *N*-бромсукцинимид,

NHS — *N*-гидроксисукцинимид,

Nic — никотинат-анион,

Ni-Ra — никель Ренея,

Oc — оксантреноцианин,

ORMOSIL — органически-модифицированные силикатные наночастицы,

OTS — октадецилтрихлорсилан,

ONu — олигонуклеотид,

PAH — гидрохлорид полиаллиламина,

pbda — [(2-(*трет*-бутил)-1,4-фенилен)бис(окси)]-4,4'-дибензойная кислота,

Pc — фталоцианин,

PEO — полиэтиленоксид,

Phe — фенилаланин,

Pht — фталимидо,

Pro — пролин,

PSS — поли(4-стиролсульфонат) натрия,

PTCD-C10 — бис(децилимидо)перилен,

PVDF-HFP — сополимер поливинилиденфторида и гексафторпропилена,

Pyz — пиразин,

QD (КТ) — квантовые точки,

rGO — восстановленный оксид графена,

rt — комнатная температура,

S — субслой,

SA — стеариновая кислота,

Ser — серин,

SMM — молекулярный магнетик (Single-Molecule Magnet),

SPIONP — суперпарамагнитные наночастицы оксида железа,

TCAS — *n*-сульфонатотиакаликс[4]арен,

TCNQ-TCNQ — 1,2-бис[4-(дицианометилен)циклогекса-2,5-диен-1-ил]этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил,

TEMPO — (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил,

TEOS — тетраэтилортосилан,

TON — число оборотов катализатора (turnover number),

triazoleH — 4(5)-карбокси-1,2,3-триазол-1-уксусная кислота,

Trp — триптофан,

Tr — трифенилметил (тритил),

Ts — *n*-толуолсульфонил (тозил),

Tyr — тирозин,

TPE-BDC — 4′,4‴-(1,2-дифенилэтан-1,2-диил)(*E*)-бис([1,1′-бифенил]-4-карбоксилат),

Val — валин,

VTES — винилтриэтоксисилан,

АСМ — атомно-силовая микроскопия,

АДФ — аденозиндифосфат,

АТФ — аденозинтрифосфат,

АФК — активные формы кислорода,

БИК — ближняя ИК-область спектра,

БК — бутадиенильный краситель,

БЛГ — β-лактоглобулин,

БР — бактериальный родопсин,

БСА — бычий сывороточный альбумин,

В-16 (ПАВ) — виологеновое ПАВ с гексадецильным заместителем,

ВОПГ — высокоориентированный пиролитический графит,

ВПЧ — вирус папилломы человека,

ГК — полимерные галловые кислоты,

ДНКП — ДНК-полимераза,

ДРС — динамическое рассеяние света

ДСН — додецилсульфат натрия,

ДФМ – двухфотонная флуоресцентная микроскопия,

ЖК — жидкий кристалл,

ЖКВдВ — жидкие кристаллы, образованные действием ван-дер-ваальсовых сил,

ИЖК — ионные жидкие кристаллы,

ИКД — индуцированный круговой дихроизм,

К-4 — клеточная линия кожи эмбриона человека

КА — контрастные агенты,

КД — круговой дихроизм,

ККА — критическая концентрация агрегации,

ККМ — критическая концентрация мицеллобразования,

КНС — краунсодержащие непредельные соединения,

КР — комбинационное рассеяние,

ЛБ — метод Ленгмюра – Блоджетт,

$ЛД_{50}$ — полумаксимальная летальная доза,

КУР — куркумин,

МЖХ — мицеллярная жидкостная хроматография,

ММ — молекулярная масса,

МРТ — магниторезонансная томография,

МТСХ — мицеллярная тонкослойная хроматография,

МЭКХ — мицеллярная электрокинетическая хроматография,

МЭЭКХ — микроэмульсионная электрокинетическая хроматография,

НЧ — наночастицы,

НЧрф — наночастицы разветвленной формы,

ПАВ — поверхностно-активные вещества,

ПАМАМ — полиамидоамин,

ПКМ — пьезокварцевое микровзвешивание,

ПКМА — поликарбоксибетаинметакрилат,

ПЛБ — пленка Ленгмюра – Блоджетт,

ПНК — пептидная нуклеиновая кислота,

ПОВМОК — закрепленные на поверхности ультратонкие пленки металл-органических каркасов,

ПВП — поливинилпирролидон,

ПМ — пурпурная мембрана,

ППЗ — полоса переноса заряда,

ППР — поверхностный плазмонный резонанс,

ПСК[4]Р — сульфонатзамещенный каликс[4]резорцин, содержащий пиперидиновый фрагмент,

ПЭГ — полиэтиленгликоль,

ПЭМ — просвечивающая электронная микроскопия,
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография,
ПЭТФ — полиэтилентерефталат,
РНК — рибонуклеиновая кислота,
РНК-полимераза NS5 — неструктурный белок 5, представляющий собой РНК-полимеразу,
РНК-хеликаза NS3 — неструктурный белок 3, представляющий собой РНК-хеликазу,
РЭП — распределение электронной плотности,
С-ФКТ — сенсибилизированная фосфоресценция при комнатной температуре,
САМ — метод самоорганизованных монослоев,
СБС — супрамолекулярные биологические системы,
СК[4]А — сульфонатзамещенный каликс[4]арен,
СК[4]Р — сульфонатзамещенный каликс[4]резорцин,
СЭМ — сканирующая электронная микроскопия,
ТАП — тригонально-антипризматический,
ТМА — триметиламмоний,
ТЦД — тиолированный циклодекстрин,
ТП — тригонально-призматический,
ТФФ — трифенилфосфоний,
Т-Т — триплет-триплетный перенос энергии,
ФДТ — фотодинамическая терапия,
ФКТ — фосфоресценция при комнатной температуре,
ЦТАБ — бромид триметилцетиламмония,
ЧСА — человеческий сывороточный альбумин,
ЭСП — электронная спектроскопия поглощения,
r_1 и r_2 — продольная и поперечная релаксивность,
T_1 и T_2 — времена продольной и поперечной релаксации протонов воды,
$\Delta\chi$ — величина анизотропии тензора магнитной восприимчивости.

8. Сведения об авторах

И.С.Антипин (I.S.Antipin). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии КФУ.
E-mail: iantipin54@yandex.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, макроциклические соединения, синтез, каликсарены, комплексы «гость – хозяин», наночастицы.
М.В.Алфимов (M.V.Alfimov). Академик, доктор физико-математических наук, научный руководитель Центра фотохимии РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.
E-mail: alfimov@photonics.ru
Область научных интересов: фотохимия, супрамолекулярная химия.
В.В.Арсланов (V.V.Arslanov). Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник ИФХЭ РАН.
E-mail: vladimir.arslanov@gmail.com
Область научных интересов: коллоидная химия и химия поверхности, супрамолекулярная химия, нанотехнология, фундаментальные эффекты в низкоразмерных системах, миниатюризация информационных устройств.
В.А.Бурилов (V.A.Burilov). Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии КФУ.
E-mail: ultrav@bk.ru
Область научных интересов: каликсарены, супрамолекулярные амфифилы, катализ, молекулярное распознавание.
С.З.Вацадзе (S.Z.Vatsadze). Доктор химических наук, профессор РАН, профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ.
E-mail: szv@org.chem.msu.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, макроциклические лиганды, асимметрический синтез.
Я.З.Волошин (Y.Z.Voloshin). Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией нанобиоматериалов и биоэффекторов для тераностики социально-значимых заболеваний ИОНХ РАН.
E-mail: voloshin@igic.ras.ru
Область научных интересов: координационная химия, клатрохелаты, макроциклические соединения, топологические лекарства, электрокаталитическое получение водорода, молекулярные метки.
К.П.Волчо (K.P.Volcho). Доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник НИОХ СО РАН.
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru
Область научных интересов: химия природных соединений, медицинская химия, асимметрический синтез.
В.В.Горбачук (V.V.Gorbatchuk). Доктор химических наук, профессор кафедры физической химии КФУ.
E-mail: Valery.Gorbatchuk@kpfu.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, химическая термодинамика, молекулярное распознавание, умные материалы, каликсарены, циклодекстрины, полиморфизм.
Ю.Г.Горбунова (Y.G.Gorbunova). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник ИОНХ РАН, главный научный сотрудник ИФХЭ РАН.
E-mail: yulia@igic.ras.ru, yulia.gorbunova@gmail.com
Область научных интересов: координационная и супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов и краун-эфиров, лантаниды, функциональные материалы.
С.П.Громов (S.P.Gromov). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, руководитель Центра фотохимии РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.
E-mail: spgromov@mail.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, органическая фотохимия, органическая химия.
С.В.Дудкин (S.V.Dudkin). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории алифатических борорганических соединений ИНЭОС РАН.
E-mail: sdudkin@ineos.ac.ru, semdudkin@gmail.com
Область научных интересов: функциональные красители, гибридные системы на основе клеточных комплексов и тетрапиррольных макрогетероциклических соединений, макроциклические соединения, тетраазахлорины, клатрохелаты.
С.Ю.Зайцев (S.Y.Zaitsev). Доктор химических наук, доктор биологических наук, профессор, руководитель группы аналитической биохимии отдела физиологии и биохимии с/х животных ФИЦ ВИЖ им. Л.К.Эрнста.
E-mail: s.y.zaitsev@mail.ru
Область научных интересов: супрамолекулярные системы, биохимия животных, бионанотехнологические материалы, методы диагностики, полимеры, коллоиды и биомембраны.
Л.Я.Захарова (L.Y.Zakharova). Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН.
E-mail: lucia@iopc.ru
Область научных интересов: самоорганизация, амфифилы, циклофаны, полимеры, реакционная способность, супрамолекулярный катализ, иммобилизованные нанореакторы, наноконтейнеры, полиэлектролитные капсулы, системы доставки лекарственных средств.
М.А.Зиганшин (M.A.Ziganshin). Доктор химических наук, профессор кафедры физической химии КФУ.
E-mail: Marat.Ziganshin@kpfu.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, химическая термодинамика, молекулярное распознавание, «умные» материалы, полиморфизм, олигопептиды, органические наноструктуры, кинетика топохимических реакций.
А.В.Золотухина (A.V.Zolotukhina). Кандидат химических наук, научный сотрудник ИНХС РАН.
E-mail: anisole@yandex.ru
Область научных интересов: гомогенный и гетерогенный катализ, химия новых органических и гибридных материалов, нанокатализ.
М.А.Калинина (M.A.Kalinina). Доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник ИФХЭ РАН.
E-mail: kalinina@phyche.ac.ru

Область научных интересов: самосборка в коллоидных системах, биомиметические системы, супрамолекулярные композиты и гибридные материалы.
Э.А.Караханов (E.A.Karakhanov). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ.
E-mail: kar@petrol.chem.msu.ru
Область научных интересов: нефтехимия, катализ, органическая химия, супрамолекулярная химия, новые материалы.
Р.Р.Кашапов (R.R.Kashapov). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН.
E-mail: kashapov@iopc.ru
Область научных интересов: самоорганизация, амфифилы, циклофаны, полимеры, наноконтейнеры, системы доставки лекарственных средств, сенсоры.
О.И.Койфман (O.I.Koifman). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории новых материалов на основе макроциклических соединений ИХР РАН, президент и заведующий кафедрой химии и технологии высокомолекулярных соединений ИГХТУ.
E-mail: oik@isuct.ru
Область научных интересов: синтез, химическое строение и реакционная способность макрогетероциклических соединений и супрамолекулярных систем на их основе.
В.С.Коренев (V.S.Korenev). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИНХ СО РАН.
E-mail: wkorenev@niic.nsc.ru
Область научных интересов: химия кластерных соединений, супрамолекулярная химия.
А.Л.Максимов (A.L.Maksimov). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, директор ИНХС РАН.
E-mail: max@ips.ac.ru
Область научных интересов: нефтехимия, нефтепереработка, переработка возобновляемого сырья, гомогенный и гетерогенный катализ, нефтехимия, «зеленая» химия, иммобилизованные катализаторы.
Н.Ж.Мамардашвили (N.Z.Mamardashvili). Доктор химических наук, профессор, зам. директора ИХР РАН по научной работе, заведующий лабораторией координационной химии макроциклических соединений.
E-mail: ngm@isc-ras.ru
Область научных интересов: синтез и дизайн химических веществ и материалов на основе макроциклических соединений с заданной молекулярной архитектурой и функциональными свойствами.
Г.М.Мамардашвили (G.M.Mamardashvili). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории новых материалов на основе макроциклических соединений ИХР РАН.
E-mail: gmm@isc-ras.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная и коллоидная химия тетрапиррольных макроциклов.
А.Г.Мартынов (A.G.Martynov). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИФХЭ РАН.
E-mail: martynov@phyche.ac.ru, martynov.alexandre@gmail.com
Область научных интересов: координационная и супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов и краун-эфиров, спектроскопия и теоретическое моделирование, молекулярный магнетизм, нелинейная оптика.
А.Р.Мустафина (A.R.Mustafina). Доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН.
E-mail: asiyamust@mail.ru
Область научных интересов: физическая и коллоидная химия, химия материалов, нанотехнология, супрамолекулярная химия, неорганическая химия, мультифункциональные силикатные наночастицы в биохимии, лантанидсодержащие силикатные наночастицы, разработка T_1- и T_2-контрастных агентов на основе силикатных наночастиц для МРТ, люминесцентные наноматериалы, люминесцентные сенсоры.
Р.И.Нугманов (R.I.Nugmanov). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник КФУ.
E-mail: RaINugmanov@kpfu.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, хемоинформатика, молекулярное моделирование, интеллектуальный анализ данных.
А.С.Овсянников (A.S.Ovsyannikov). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН.
E-mail: osaalex2007@rambler.ru
Область научных интересов: дизайн супрамолекулярных архитектур в кристаллической фазе с использованием предорганизованных молекулярных «строительных блоков»; создание кристаллических функциональных материалов, обладающих заданными магнитными, люминесцентными и адсорбционными свойствами.
П.Л.Падня (P.L.Padnya). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник КФУ.
E-mail: padnya.ksu@gmail.com
Область научных интересов: разработка супрамолекулярных систем и наноматериалов на основе синтетических макроциклов, в том числе (тиа)каликсаренов и пилларенов, для биомедицинских приложений.
А.С.Потапов (A.S.Potapov). Доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник ИНХ СО РАН.
E-mail: potapov@niic.nsc.ru
Область научных интересов: синтез азотсодержащих гетероциклических лигандов, координационные полимеры.
С.Л.Селектор (S.L.Selektor). Доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией ИФХЭ РАН.
E-mail: sofs@list.ru
Область научных интересов: монослои Ленгмюра, пленки Ленгмюра – Блоджетт, циклическая вольтамперометрия, электрохимический импеданс, спектроэлектрохимия, флуоресценция, редокс-изомерия, перенос энергии.
М.Н.Соколов (M.N.Sokolov). Доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН.
E-mail: caesar@niic.nsc.ru
Область научных интересов: химия кластерных соединений, супрамолекулярная химия.
С.Е.Соловьева (S.E.Solovieva). Доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН.
E-mail: evgersol@yandex.ru
Область научных интересов: синтез, строение и реакционная способность органических соединений, супрамолекулярная химия, циклофаны, комплексы, коллоидные системы.
И.И.Стойков (I.I.Stoikov). Доктор химических наук, профессор, директор Химического института им. А.М.Бутлерова КФУ.
E-mail: Ivan.Stoikov@mail.ru
Область научных интересов: разработка супрамолекулярных ансамблей и гибридных материалов, их применение для распознавания биологически активных органических форм и биополимеров.
П.А.Стужин (P.A.Stuzhin). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ИГХТУ.
E-mail: stuzhin@isuct.ru
Область научных интересов: пирролсодержащие макроциклы, порфирины, фталоцианины и их гетероциклические аналоги.
Е.В.Суслов (E.V.Suslov). Кандидат химических наук, заведующий лабораторией направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН.
E-mail: suslov@nioch.nsc.ru
Область научных интересов: химия природных соединений, медицинская химия, асимметрический синтез.
Е.Н.Ушаков (E.N.Ushakov). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИПХФ РАН.
E-mail: en-ushakov@mail.ru; eushakov@icp.ac.ru
Область научных интересов: органическая фотохимия, супрамолекулярная химия, вычислительная химия.
В.П.Федин (V.P.Fedin). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией металл-органических координационных полимеров ИНХ СО РАН.
E-mail: cluster@niic.nsc.ru

Область научных интересов: синтез и функциональные свойства металл-органических координационных полимеров, супрамолекулярная химия.
С.В.Федоренко (S.V.Fedorenko). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН.
E-mail: svetlana.fedorenko@yahoo.com
Область научных интересов: физическая и коллоидная химия, химия материалов, нанотехнология, супрамолекулярная химия, неорганическая химия, мультифункциональные силикатные наночастицы в биохимии, лантанидсодержащие силикатные наночастицы, разработка T_1- и T_2-контрастных агентов на основе силикатных наночастиц для МРТ, люминесцентные наноматериалы, люминесцентные сенсоры.
О.А.Федорова (O.A.Fedorova). Доктор химических наук, профессор, заместитель директора ИНЭОС РАН.
E-mail: fedorova@ineos.ac.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, органическая фотохимия, химия красителей.
Ю.В.Федоров (Y.V.Fedorov). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИНЭОС РАН.
E-mail: fedorov@ineos.ac.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная химия, фотохимия, комплексообразование.
С.Н.Чвалун (S.N.Chvalun). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией функциональных полимерных структур ИСПМ РАН.
E-mail: s-chvalun@yandex.ru, serge@ispm.ru
Область научных интересов: структура и свойства полимеров, рентгеноструктурный анализ, частично упорядоченные мезофазы пониженной симметрии, биоразлагаемые материалы.
А.Ю.Цивадзе (A.Y.Tsivadze). Академик, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией и научный руководитель ИФХЭ РАН, заведующий лабораторией ИОНХ РАН.
E-mail: tsiv@phyche.ac.ru, atsi43@mail.ru
Область научных интересов: координационная и супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов и краун-эфиров, разделение изотопов, экстракция.
С.Н.Штыков (S.N.Shtykov). Доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии СГУ.
E-mail: shtykovsn@mail.ru
Область научных интересов: аналитическая химия, наноаналитика, молекулярная спектрометрия, термодинамика растворов, супрамолекулярная химия.
Д.Н.Шурпик (D.N.Shurpik). Кандидат химических наук, старший преподаватель КФУ.
E-mail: dnshurpik@mail.ru
Область научных интересов: синтез и супрамолекулярная самосборка функционализированных пиллар[*n*]аренов, каликсаренов, а также различных классов макроциклических меротерпеноидов.
М.А.Щербина (M.A.Shcherbina). Кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных полимерных структур и заместитель директора по инновациям ИСПМ РАН.
E-mail: max-shcherbina@yandex.ru, shcherbina@ispm.ru
Область научных интересов: структура и свойства полимеров, рентгеноструктурный анализ, частично упорядоченные мезофазы пониженной симметрии, биоразлагаемые материалы.
Л.С.Якимова (L.S.Yakimova). Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова КФУ.
E-mail: mila.yakimova@mail.ru
Область научных интересов: супрамолекулярная самосборка и синтез наноструктурированных гибридных систем на основе полифункциональных (тиа)каликсаренов, пиллар[5]аренов и химически модифицированного диоксида кремния путем ковалентной или нековалентной самосборки.

Литература

1. J.-M.Lehn. *Supramolecular Chemistry*: *Concepts and Perspectives*. 1st Edn. VCH, Weinheim, 1995
2. J.W.Steed, D.R.Turner, K.Wallace. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. Wiley, Chichester, 2007
3. В.А.Смирнов, Н.Н.Денисов, М.В.Алфимов. *Рос. нанотехнол.*, **8** (1), 8 (2013)
4. J.W.Steed, J.L.Atwood. *Supramolecular Chemistry*. Wiley, Chichester, 2009
5. A.I.Konovalov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **60**, 1 (2011)
6. A.Y.Tsivadze, G.V.Ionova, V.K.Mikhalko, Y.N.Kostrubov. *Russ. Chem. Rev.*, **76**, 213 (2007)
7. M.Bengisu, M.Ferrara. *Materials That Move: Smart Materials, Intelligent Design*. Springer International Publishing, 2018
8. J.Mohd Jani, M.Leary, A.Subic, M.A.Gibson. *Mater. Des.*, **56**, 1078 (2014)
9. H.Janocha. *Adaptronics and Smart Structures: Basics, Materials, Design, and Applications*. 2nd Edn. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2007
10. J.F.Stoddart. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 11094 (2017)
11. J.-P.Sauvage. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 11080 (2017)
12. B.L.Feringa. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 11060 (2017)
13. A.G.Martynov, E.A.Safonova, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Coord. Chem. Rev.*, **387**, 325 (2019)
14. M.A.Rajora, J.W.H.Lou, G.Zheng. *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 6433 (2017)
15. I.P.Beletskaya, V.S.Tyurin, A.Y.Tsivadze, R.Guilard, C.Stern. *Chem. Rev.*, **109**, 1659 (2009)
16. C.M.Drain, A.Varotto, I.Radivojevic. *Chem. Rev.*, **109**, 1630 (2009)
17. U.Chilakamarthi, L.Giribabu. *Chem. Rec.*, **17**, 775 (2017)
18. F.Dumoulin, M.Durmuş, V.Ahsen, T.Nyokong. *Coord. Chem. Rev.*, **254**, 2792 (2010)
19. X.Li, D.Lee, J.-D.Huang, J.Yoon. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 9885 (2018)
20. X.Li, E.-Y.Park, Y.Kang, N.Kwon, M.Yang, S.Lee, W.J.Kim, C.Kim, J.Yoon. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **59**, 8630 (2020)
21. C.J.Medforth, Z.Wang, K.E.Martin, Y.Song, J.L.Jacobsen, J.A.Shelnutt. *Chem. Commun.*, **7345**, 7261 (2009)
22. Y.Tian, C.M.Beavers, T.Busani, K.E.Martin, J.L.Jacobsen, B.Q.Mercado, B.S.Swartzentruber, F.van Swol, C.J.Medforth, J.A.Shelnutt, D.K.E.Martin, F.Van Swol, A.John. *Nanoscale*, **4**, 1695 (2012)
23. V.B.Sheinin, E.V.Bobritskaya, S.Shabunin, O.I.Koifman. *Macroheterocycles*, **7**, 209 (2014)
24. V.B.Sheinin, O.M.Kulikova, O.I.Koifman. *J. Mol. Liq.*, **277**, 397 (2019)
25. S.M.Vlaming, R.Augulis, M.C.A.Stuart, J.Knoester, P.H.M.Van Loosdrecht. *J. Phys. Chem. B*, **113**, 2273 (2009)
26. D.Jariwala, V.K.Sangwan, L.J.Lauhon, T.J.Marks, M.C.Hersam. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 2824 (2013)
27. A.G.Martynov, I.V.Nefedova, N.N.Efimov, E.A.Ugolkova, V.V.Minin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Macroheterocycles*, **11**, 390 (2018)
28. I.V.Nefedova, A.G.Martynov, A.A.Averin, G.A.Kirakosyan, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Isr. J. Chem.*, **56**, 181 (2016)
29. H.Yi, G.Zeng, C.Lai, D.Huang, L.Tang, J.Gong, M.Chen, P.Xu, H.Wang, M.Cheng, C.Zhang, W.Xiong. *Chem. Eng. J.*, **330**, 134 (2017)
30. C.García-Simón, M.Garcia-Borràs, L.Gómez, T.Parella, S.Osuna, J.Juanhuix, I.Imaz, D.Maspoch, M.Costas, X.Ribas. *Nat. Commun.*, **5**, 2 (2014)
31. V.Novakova, L.Lochman, I.Zajícová, K.Kopecky, M.Miletin, K.Lang, K.Kirakci, P.Zimcik. *Chem. – Eur. J.*, **19**, 5025 (2013)
32. L.Lochman, J.Svec, J.Roh, K.Kirakci, K.Lang, P.Zimcik, V.Novakova. *Chem. – Eur. J.*, **22**, 2417 (2016)
33. O.Yavuz, Y.Alcay, K.Kaya, M.Sezen, S.Kirlangic Atasen, M.S.Yildirim, Y.Ozkilic, N.Ş.Tuzun, I.Yilmaz. *Inorg. Chem.*, **58**, 909 (2019)

34. Y.G.Gorbunova, A.G.Martynov, A.Y.Tsivadze. In *Handbook of Porphyrin Science*. (Eds K.M.Kadish, K.M.Smith, R.Guilard). World Scientific Publishing, 2012. P. 271
35. E.A.Safonova, M.A.Polovkova, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dalton Trans.*, **47**, 15226 (2018)
36. E.A.Safonova, A.G.Martynov, V.I.Zolotarevskii, S.E.Nefedov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dalton Trans.*, **44**, 1366 (2015)
37. E.A.Safonova, A.G.Martynov, S.E.Nefedov, G.A.Kirakosyan, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Inorg. Chem.*, **55**, 2450 (2016)
38. L.A.Lapkina, V.E.Larchenko, G.A.Kirakosyan, A.Y.Tsivadze, S.I.Troyanov, Y.G.Gorbunova. *Inorg. Chem.*, **57**, 82 (2018)
39. F.D'Souza, E.Maligaspe, K.Ohkubo, M.E.Zandler, N.K.Subbaiyan, S.Fukuzumi. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8787 (2009)
40. L.A.Lapkina, Y.G.Gorbunova, D.O.Gil, V.K.Ivanov, N.Y.Konstantinov, A.Y.Tsivadze. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **17**, 564 (2013)
41. J.Mack, S.Mkhize, E.A.Safonova, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, T.Nyokong. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **20**, 505 (2016)
42. Q.Liu, J.Wang, D.Liu, R.Li, T.Peng. *J. Power Sources*, **396**, 57 (2018)
43. Y.Horii, S.Kishiue, M.Damjanović, K.Katoh, B.K.Breedlove, M.Enders, M.Yamashita. *Chem. – Eur. J.*, **24**, 4320 (2018)
44. A.G.Martynov, M.A.Polovkova, G.S.Berezhnoy, A.A.Sinelshchikova, F.M.Dolgushin, K.P.Birin, G.A.Kirakosyan, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Inorg. Chem.*, **59**, 9424 (2020)
45. Y.G.Gorbunova, A.D.Grishina, A.G.Martynov, T.V.Krivenko, A.A.Isakova, V.V.Savel'ev, S.E.Nefedov, E.V.Abkhalimov, A.V.Vannikov, A.Y.Tsivadze. *J. Mater. Chem. C*, **3**, 6692 (2015)
46. M.Z.Papiz, S.M.Prince, T.Howard, R.J.Cogdell, N.W.Isaacs. *J. Mol. Biol.*, **326**, 1523 (2003)
47. M.J.Llansola-Portoles, F.Li, P.Xu, S.Streckaite, C.Ilioaia, C.Yang, A.Gall, A.A.Pascal, R.Croce, B.Robert. *Biochim. Biophys. Acta — Bioenerg.*, **1861**, 148078 (2020)
48. F.Liao, H.Yuan, K.J.Du, Y.You, S.Q.Gao, G.B.Wen, Y.W.Lin, X.Tan. *Mol. Biosyst.*, **12**, 3139 (2016)
49. J.Zeng, Y.Zhao, W.Li, X.Tan, G.B.Wen, Y.W.Lin. *J. Mol. Catal. B*, **111**, 108 (2015)
50. W.Suzuki, H.Kotani, T.Ishizuka, M.Kawano, H.Sakai, T.Hasobe, K.Ohkubo, S.Fukuzumi, T.Kojima. *J. Phys. Chem. C*, **123**, 11529 (2019)
51. T.Ishizuka, M.Sankar, Y.Yamada, S.Fukuzumi, T.Kojima. *Chem. Commun.*, **48**, 6481 (2012)
52. X.-T.He, Y.-H.Luo, Z.-Y.Zheng, C.Wang, J.-Y.Wang, D.-L.Hong, L.-H.Zhai, L.-H.Guo, B.-W.Sun. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2**, 7719 (2019)
53. X.Rui, Q.Z.Zha, T.T.Wei, Y.S.Xie. *Inorg. Chem. Commun.*, **48**, 111 (2014)
54. J.Lu, L.Zhou, Q.Meng, H.Sui, Y.Li, X.Tai. *Dyes Pigm.*, **113**, 138 (2015)
55. W.Yang, B.Li, H.Wang, O.Alduhaish, K.Alfooty, M.A.Zayed, P.Li, H.D.Arman, B.Chen. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 2000 (2015)
56. J.Janczak. *ACS Omega*, **4**, 3673 (2019)
57. P.A.Tarakanov, M.P.Donzello, O.I.Koifman, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **4**, 177 (2011)
58. P.A.Tarakanov, E.N.Tarakanova, P.V.Dorovatovskii, Y.V.Zubavichus, V.N.Khrustalev, S.A.Trashin, K.De Wael, M.E.Neganova, D.V.Mischenko, J.L.Sessler, P.A.Stuzhin, V.E.Pushkarev, L.G.Tomilova. *Dalton Trans.*, **47**, 14169 (2018)
59. P.A.Stuzhin, P.Tarakanov, S.Shiryaeva, A.Zimenkova, O.I.Koifman, E.Viola, M.P.Donzello, C.Ercolani. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **16**, 968 (2012)
60. Y.Jiang, C.Liu, X.Wang, T.Wang, J.Jiang. *Langmuir*, **33**, 7239 (2017)
61. Y.Yamada, M.Okamoto, K.Furukawa, T.Kato, K.Tanaka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 709 (2012)
62. N.Mihara, Y.Yamada, H.Takaya, Y.Kitagawa, S.Aoyama, K.Igawa, K.Tomooka, K.Tanaka. *Chem. – Eur. J.*, **23**, 7508 (2017)
63. Y.Yamada, N.Mihara, S.Shibano, K.Sugimoto, K.Tanaka. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 11505 (2013)
64. Y.Yamada, K.Tanaka. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **96**, 197 (2020)
65. N.Mihara, Y.Yamada, H.Takaya, Y.Kitagawa, K.Igawa, K.Tomooka, H.Fujii, K.Tanaka. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 3369 (2018)
66. P.Afanasiev, A.B.Sorokin. *Acc. Chem. Res.*, **49**, 583 (2016)
67. S.Pullen, G.H.Clever. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 3052 (2018)
68. L.Chen, Q.Chen, M.Wu, F.Jiang, M.Hong. *Acc. Chem. Res.*, **48**, 201 (2015)
69. A.M.Castilla, W.J.Ramsay, J.R.Nitschke. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 2063 (2014)
70. A.Schmidt, A.Casini, F.E.Kühn. *Coord. Chem. Rev.*, **275**, 19 (2014)
71. W.M.Bloch, G.H.Clever. *Chem. Commun.*, **53**, 8506 (2017)
72. C.Deraedt, D.Astruc. *Coord. Chem. Rev.*, **324**, 106 (2016)
73. Z.Wu, K.Zhou, A.V.Ivanov, M.Yusobov, F.Verpoort. *Coord. Chem. Rev.*, **353**, 180 (2017)
74. C.M.A.Gangemi, A.Pappalardo, G.Trusso Sfrazzetto. *RSC Adv.*, **5**, 51919 (2015)
75. M.D.Ward, C.A.Hunter, N.H.Williams. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2073 (2018)
76. A.Pappalardo, R.Puglisi, G.Trusso Sfrazzetto. *Catalysts*, **9**, 630 (2019)
77. Y.Fang, J.A.Powell, E.Li, Q.Wang, Z.Perry, A.Kirchon, X.Yang, Z.Xiao, C.Zhu, L.Zhang, F.Huang, H.-C.Zhou. *Chem. Soc. Rev.*, **48**, 4707 (2019)
78. R.J.Severinsen, G.J.Rowlands, P.G.Plieger. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **96**, 29 (2020)
79. C.J.Brown, F.D.Toste, R.G.Bergman, K.N.Raymond. *Chem. Rev.*, **115**, 3012 (2015)
80. F.J.Rizzuto, L.K.S.von Krbek, J.R.Nitschke. *Nat. Rev. Chem.*, **3**, 204 (2019)
81. M.Yoshizawa, M.Yamashina. *Chem. Lett.*, **46**, 163 (2017)
82. R.Custelcean. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1813 (2014)
83. T.Hasell, A.I.Cooper. *Nat. Rev. Mater.*, **1**, 16053 (2016)
84. M.D.Ward, C.A.Hunter, N.H.Williams. *Chem. Lett.*, **46**, 2 (2017)
85. A.Casini, B.Woods, M.Wenzel. *Inorg. Chem.*, **56**, 14715 (2017)
86. W.Zhu, J.Guo, Y.Ju, R.E.Serda, J.G.Croissant, J.Shang, E.Coker, J.O.Agola, Q.Zhong, Y.Ping, F.Caruso, C.J.Brinker. *Adv. Mater.*, **31**, 1806774 (2019)
87. A.Pöthig, A.Casini. *Theranostics*, **9**, 3150 (2019)
88. A.Ahmedova. *Front. Chem.*, **6**, 620 (2018)
89. H.Vardhan, M.Yusubov, F.Verpoort. *Coord. Chem. Rev.*, **306**, 171 (2016)
90. H.Li, Z.-J.Yao, D.Liu, G.-X.Jin. *Coord. Chem. Rev.*, **293 – 294**, 139 (2015)
91. E.-S.M.El-Sayed, D.Yuan. *Chem. Lett.*, **49**, 28 (2020)
92. Y.-Y.Zhang, W.-X.Gao, L.Lin, G.-X.Jin. *Coord. Chem. Rev.*, **344**, 323 (2017)
93. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*. (Eds J.L.Atwood, G.W.Gokel, L.Barbour). Elsevier, Amsterdam, 2017
94. M.Yamanaka, K.Kobayashi. *Asian J. Org.Chem.*, **2**, 276 (2013)
95. K.Kobayashi, M.Yamanaka. *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 449 (2015)
96. Q.Zhang, L.Catti, K.Tiefenbacher. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2107 (2018)
97. C.Gaeta, C.Talotta, M.De Rosa, P.La Manna, A.Soriente, P.Neri. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 4899 (2019)
98. P.P.Cholewa, S.J.Dalgarno. *CrystEngComm*, **16**, 3655 (2014)
99. A.S.Rathnayake, H.W.L.Fraser, E.K.Brechin, S.J.Dalgarno, J.E.Baumeister, J.White, P.Rungthanaphatsophon, J.R.Walensky, C.L.Barnes, S.J.Teat, J.L.Atwood. *Nat. Commun.*, **9**, 2119 (2018)
100. A.Ovsyannikov, S.Solovieva, I.Antipin, S.Ferlay. *Coord. Chem. Rev.*, **352**, 151 (2017)
101. E.F.Chernova, A.S.Ovsyannikov, S.Ferlay, S.E.Solovieva, I.S.Antipin, A.I.Konovalov, N.Kyritsakas, M.W.Hosseini. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 1377 (2018)
102. A.S.Ovsyannikov, S.Ferlay, E.F.Chernova, S.E.Solovieva, I.S.Antipin, M.W.Hosseini. *Macroheterocycles*, **10**, 410 (2017)

103. E.F.Chernova, A.S.Ovsyannikov, S.E.Solovieva, I.S.Antipin, N.Kyritsakas, M.W.Hosseini, S.Ferlay. *Inorg. Chem. Commun.*, **106**, 197 (2019)
104. A.S.Ovsyannikov, I.V.Khariushin, S.E.Solovieva, I.S.Antipin, H.Komiya, N.Marets, H.Tanaka, H.Ohmagari, M.Hasegawa, J.J.Zakrzewski, S.Chorazy, N.Kyritsakas, M.W.Hosseini, S.Ferlay. *RSC Adv.*, **10**, 11755 (2020)
105. M.N.Kozlova, S.Ferlay, N.Kyritsakas, M.W.Hosseini, S.E.Solovieva, I.S.Antipin, A.I.Konovalov. *Chem. Commun.*, 2514 (2009)
106. H.Takezawa, T.Murase, G.Resnati, P.Metrangolo, M.Fujita. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 8411 (2015)
107. R.Plessius, N.Orth, I.Ivanović-Burmazović, M.A.Siegler, J.N.H.Reek, J.I.van der Vlugt. *Chem. Commun.*, **55**, 12619 (2019)
108. P.Bonakdarzadeh, F.Topić, E.Kalenius, S.Bhowmik, S.Sato, M.Groessl, R.Knochenmuss, K.Rissanen. *Inorg. Chem.*, **54**, 6055 (2015)
109. T.Sawada, M.Yoshizawa, S.Sato, M.Fujita. *Nat. Chem.*, **1**, 53 (2009)
110. B.M.Schmidt, T.Osuga, T.Sawada, M.Hoshino, M.Fujita. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **55**, 1561 (2016)
111. D.Samanta, J.Gemen, Z.Chu, Y.Diskin-Posner, L.J.W.Shimon, R.Klajn. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 9379 (2018)
112. D.Samanta, D.Galaktionova, J.Gemen, L.J.W.Shimon, Y.Diskin-Posner, L.Avram, P.Král, R.Klajn. *Nat. Commun.*, **9**, 641 (2018)
113. B.Kilbas, S.Mirtschin, R.Scopelliti, K.Severin. *Chem. Sci.*, **3**, 701 (2012)
114. M.Han, R.Michel, B.He, Y.-S.Chen, D.Stalke, M.John, G.H.Clever. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 1319 (2013)
115. R.Li, M.Han, J.Tessarolo, J.J.Holstein, J.Lübben, B.Dittrich, C.Volkmann, M.Finze, C.Jenne, G.H.Clever. *ChemPhotoChem*, **3**, 378 (2019)
116. Z.Li, N.Kishi, K.Yoza, M.Akita, M.Yoshizawa. *Chem. – Eur. J.*, **18**, 8358 (2012)
117. T.Tsutsui, S.Kusaba, M.Yamashina, M.Akita, M.Yoshizawa. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 4320 (2019)
118. S.Matsuno, M.Yamashina, Y.Sei, M.Akita, A.Kuzume, K.Yamamoto, M.Yoshizawa. *Nat. Commun.*, **8**, 749 (2017)
119. S.Ganta, D.K.Chand. *Inorg. Chem.*, **57**, 3634 (2018)
120. T.Y.Kim, L.Digal, M.G.Gardiner, N.T.Lucas, J.D.Crowley. *Chem. – Eur. J.*, **23**, 15089 (2017)
121. K.Sarkar, M.Paul, P.Dastidar. *Chem. Commun.*, **52**, 13124 (2016)
122. J.Wang, C.He, P.Wu, J.Wang, C.Duan. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 12402 (2011)
123. M.Pan, K.Wu, J.-H.Zhang, C.-Y.Su. *Coord. Chem. Rev.*, **378**, 333 (2019)
124. A.J.Metherell, M.D.Ward. *Dalton Trans.*, **45**, 16096 (2016)
125. G.Norjmaa, J.-D.Maréchal, G.Ujaque. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 13114 (2019)
126. M.D.Levin, D.M.Kaphan, C.M.Hong, R.G.Bergman, K.N.Raymond, F.D.Toste. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 9682 (2016)
127. C.Brückner, R.E.Powers, K.N.Raymond. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 1837 (1998)
128. W.Cullen, A.J.Metherell, A.B.Wragg, C.G.P.Taylor, N.H.Williams, M.D.Ward. *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 2821 (2018)
129. J.S.Wright, A.J.Metherell, W.M.Cullen, J.R.Piper, R.Dawson, M.D.Ward. *Chem. Commun.*, **53**, 4398 (2017)
130. C.G.P.Taylor, J.R.Piper, M.D.Ward. *Chem. Commun.*, **52**, 6225 (2016)
131. S.Turega, M.Whitehead, B.R.Hall, A.J.H.M.Meijer, C.A.Hunter, M.D.Ward. *Inorg. Chem.*, **52**, 1122 (2013)
132. J.R.Piper, L.Cletheroe, C.G.P.Taylor, A.J.Metherell, J.A.Weinstein, I.V.Sazanovich, M.D.Ward. *Chem. Commun.*, **53**, 408 (2017)
133. P.Bonakdarzadeh, F.Pan, E.Kalenius, O.Jurček, K.Rissanen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 14890 (2015)
134. H.S.Scott, R.W.Staniland, P.E.Kruger. *Coord. Chem. Rev.*, **362**, 24 (2018)
135. N.Mihara, T.K.Ronson, J.R.Nitschke. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 12497 (2019)
136. J.Jiao, Z.Li, Z.Qiao, X.Li, Y.Liu, J.Dong, J.Jiang, Y.Cui. *Nat. Commun.*, **9**, 4423 (2018)
137. F.J.Rizzuto, J.R.Nitschke. *Nat. Chem.*, **9**, 903 (2017)
138. W.Meng, B.Breiner, K.Rissanen, J.D.Thoburn, J.K.Clegg, J.R.Nitschke. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 3479 (2011)
139. G.Liu, Z.Ju, D.Yuan, M.Hong. *Inorg. Chem.*, **52**, 13815 (2013)
140. M.Sun, Q.-Q.Wang, C.Qin, C.-Y.Sun, X.-L.Wang, Z.-M.Su. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 2824 (2019)
141. D.Nam, J.Huh, J.Lee, J.H.Kwak, H.Y.Jeong, K.Choi, W.Choe. *Chem. Sci.*, **8**, 7765 (2017)
142. J.Liu, W.Duan, J.Song, X.Guo, Z.Wang, X.Shi, J.Liang, J.Wang, P.Cheng, Y.Chen, M.J.Zaworotko, Z.Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 12064 (2019)
143. W.-H.Xing, H.-Y.Li, X.-Y.Dong, S.-Q.Zang. *J. Mater. Chem. A*, **6**, 7724 (2018)
144. H.S.Lee, S.Jee, R.Kim, H.-T.Bui, B.Kim, J.-K.Kim, K.S.Park, W.Choi, W.Kim, K.M.Choi. *Energy Environ. Sci.*, **13**, 519 (2020)
145. J.-R.Li, A.A.Yakovenko, W.Lu, D.J.Timmons, W.Zhuang, D.Yuan, H.-C.Zhou. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 17599 (2010)
146. G.A.Craig, P.Larpent, S.Kusaka, R.Matsuda, S.Kitagawa, S.Furukawa. *Chem. Sci.*, **9**, 6463 (2018)
147. C.A.Rowland, G.R.Lorzing, E.J.Gosselin, B.A.Trump, G.P.A.Yap, C.M.Brown, E.D.Bloch. *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 11153 (2018)
148. G.R.Lorzing, E.J.Gosselin, B.A.Trump, A.H.P.York, A.Sturluson, C.A.Rowland, G.P.A.Yap, C.M.Brown, C.M.Simon, E.D.Bloch. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 12128 (2019)
149. P.-C.Shi, X.Lin, J.Liang, X.-X.Li, Y.-B.Huang, R.Cao. *Inorg. Chem. Commun.*, **78**, 28 (2017)
150. J.M.Teo, C.J.Coghlan, J.D.Evans, E.Tsivion, M.Head-Gordon, C.J.Sumby, C.J.Doonan. *Chem. Commun.*, **52**, 276 (2016)
151. E.Amayuelas, A.Fidalgo-Marijuán, B.Bazán, M.-K.Urtiaga, G.Barandika, M.-I.Arriortua. *CrystEngComm*, **18**, 1709 (2016)
152. A.Carné-Sánchez, G.A.Craig, P.Larpent, T.Hirose, M.Higuchi, S.Kitagawa, K.Matsuda, K.Urayama, S.Furukawa. *Nat. Commun.*, **9**, 2506 (2018)
153. A.Carné-Sánchez, G.A.Craig, P.Larpent, V.Guillerm, K.Urayama, D.Maspoch, S.Furukawa. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 6347 (2019)
154. M.A.Andrés, A.Carné-Sánchez, J.Sánchez-Laínez, O.Roubeau, J.Coronas, D.Maspoch, I.Gascón. *Chem. – Eur. J.*, **26**, 143 (2020)
155. T.Grancha, A.Carné-Sánchez, L.Hernández-López, J.Albalad, I.Imaz, J.Juanhuix, D.Maspoch. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 18349 (2019)
156. R.Kumar, C.N.R.Rao. *Dalton Trans.*, **46**, 7998 (2017)
157. X.-Y.Xie, F.Wu, X.Liu, W.-Q.Tao, Y.Jiang, X.-Q.Liu, L.-B.Sun. *Chem. Commun.*, **55**, 6177 (2019)
158. X.-Y.Xie, F.Wu, X.-Q.Liu, L.-B.Sun. *Dalton Trans.*, **48**, 17153 (2019)
159. Y.Qin, Q.Zhang, Y.Li, X.Liu, Z.Lu, L.Zheng, S.Liu, Q.Cao, Z.Ding. *J. Mater. Chem. B*, **5**, 9365 (2017)
160. J.Park, L.-B.Sun, Y.-P.Chen, Z.Perry, H.-C.Zhou. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 5842 (2014)
161. Y.Jiang, J.Park, P.Tan, L.Feng, X.-Q.Liu, L.-B.Sun, H.-C.Zhou. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 8221 (2019)
162. Y.Bi, S.Du, W.Liao. *Coord. Chem. Rev.*, **276**, 61 (2014)
163. C.Tan, J.Jiao, Z.Li, Y.Liu, X.Han, Y.Cui. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 2085 (2018)
164. F.-R.Dai, Y.Qiao, Z.Wang. *Inorg. Chem. Front.*, **3**, 243 (2016)
165. M.V.Kniazeva, A.S.Ovsyannikov, D.R.Islamov, A.I.Samigullina, A.T.Gubaidullin, S.E.Solovieva, I.S.Antipin, S.Ferlay. *Crystals*, **10**, 364 (2020)
166. W.-Y.Pei, J.Yang, H.Wu, W.Zhou, Y.-W.Yang, J.-F.Ma. *Chem. Commun.*, **56**, 2491 (2020)
167. T.-T.Guo, D.-M.Cheng, J.Yang, X.Xu, J.-F.Ma. *Chem. Commun.*, **55**, 6277 (2019)
168. R.A.S.Vasdev, D.Preston, J.D.Crowley. *Chem. – Asian J.*, **12**, 2513 (2017)

169. N.Hosono, S.Kitagawa. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2437 (2018)
170. V.V.Butova, M.A.Soldatov, A.A.Guda, K.A.Lomachenko, C.Lamberti. *Russ. Chem. Rev.*, **85**, 280 (2016)
171. H.Furukawa, K.E.Cordova, M.O'Keeffe, O.M.Yaghi. *Science*, **341**, 1230444 (2013)
172. M.O.Barsukova, S.A.Sapchenko, D.N.Dybtsev, V.P.Fedin. *Russ. Chem. Rev.*, **87**, 1139 (2018)
173. S.B.Peh, A.Karmakar, D.Zhao. *Trends Chem.*, **2**, 199 (2020)
174. A.Y.Tsivadze, O.E.Aksyutin, A.G.Ishkov, M.K.Knyazeva, O.V.Solovtsova, I.E.Men'shchikov, A.A.Fomkin, A.V.Shkolin, E.V.Khozina, V.A.Grachev. *Russ. Chem. Rev.*, **88**, 925 (2019)
175. Y.Lin, C.Kong, Q.Zhang, L.Chen. *Adv. Energy Mater.*, **7**, 1601296 (2017)
176. R.-B.Lin, S.Xiang, W.Zhou, B.Chen. *Chem.*, **6**, 337 (2020)
177. B.R.Barnett, M.I.Gonzalez, J.R.Long. *Trends Chem.*, **1**, 159 (2019)
178. P.Iacomi, F.Formalik, J.Marreiros, J.Shang, J.Rogacka, A.Mohmeyer, P.Behrens, R.Ameloot, B.Kuchta, P.L.Llewellyn. *Chem. Mater.*, **31**, 8413 (2019)
179. Z.Bao, G.Chang, H.Xing, R.Krishna, Q.Ren, B.Chen. *Energy Environ. Sci.*, **9**, 3612 (2016)
180. S.Mukherjee, A.V.Desai, S.K.Ghosh. *Coord. Chem. Rev.*, **367**, 82 (2018)
181. J.Pei, K.Shao, L.Zhang, H.-M.Wen, B.Li, G.Qian. *Top. Curr. Chem.*, **377**, 33 (2019)
182. J.Li, H.Wang, X.Yuan, J.Zhang, J.W.Chew. *Coord. Chem. Rev.*, **404**, 213116 (2020)
183. J.R.Li, J.Sculley, H.C.Zhou. *Chem. Rev.*, **112**, 869 (2012)
184. S.Mukherjee, B.Joarder, B.Manna, A.V.Desai, A.K.Chaudhari, S.K.Ghosh. *Sci. Rep.*, **4**, 5761 (2014)
185. D.S.Sholl, R.P.Lively. *Nature (London)*, **532**, 435 (2016)
186. Y.H.Kim. *Energy*, **100**, 58 (2016)
187. H.A.Mohameed, B.A.Jdayil, K.Takrouri. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, **46**, 25 (2007)
188. M.Rasouli, N.Yaghobi, S.Chitsazan, M.H.Sayyar. *Microporous Mesoporous Mater.*, **152**, 141 (2012)
189. M.Rasouli, N.Yaghobi, F.Allahgholipour, H.Atashi. *Chem. Eng. Res. Des.*, **92**, 1192 (2014)
190. A.A.Alomair, Y.Alqaheem. *ACS Omega*, **4**, 19005 (2019)
191. E.Farsouni Eydi, A.Shariati, M.R.Khosravi-Nikou. *J. Dispers. Sci. Technol.*, **40**, 453 (2019)
192. C.Wang, L.Zhang, X.Huang, Y.Zhu, G.Li, Q.Gu, J.Chen, L.Ma, X.Li, Q.He, J.Xu, Q.Sun, C.Song, M.Peng, J.Sun, D.Ma. *Nat. Commun.*, **10**, 1 (2019)
193. C.H.Seo, Y.H.Kim. *Sep. Purif. Technol.*, **209**, 1 (2019)
194. M.Minceva, A.E.Rodrigues. *AIChE J.*, **53**, 138 (2007)
195. M.A.Moreira, A.F.P.Ferreira, J.C.Santos, J.M.Loureiro, A.E.Rodrigues. *Chem. Eng. Technol.*, **37**, 1483 (2014)
196. R.N.Devi, M.Edgar, J.Gonzalez, A.M.Z.Slawin, D.P.Tunstall, P.Grewal, P.A.Cox, P.A.Wright. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 535 (2004)
197. Q.K.Liu, J.P.Ma, Y.B.Dong. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 10364 (2009)
198. L.Alaerts, C.E.A.Kirschhock, M.Maes, M.A.Van Der Veen, V.Finsy, A.Depla, J.A.Martens, G.V.Baron, P.A.Jacobs, J.F.M.Denayer, D.E.De Vos. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 4293 (2007)
199. V.Finsy, H.Verelst, L.Alaerts, D.De Vos, P.A.Jacobs, G.V.Baron, J.F.M.Denayer. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 7110 (2008)
200. L.Alaerts, M.Maes, P.A.Jacobs, J.F.M.Denayer, D.E.De Vos. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**, 2979 (2008)
201. Z.Y.Gu, X.P.Yan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 1477 (2010)
202. P.Trens, H.Belarbi, C.Shepherd, P.Gonzalez, N.A.Ramsahye, U.H.Lee, Y.K.Seo, J.S.Chang. *Microporous Mesoporous Mater.*, **183**, 17 (2014)
203. C.X.Yang, X.P.Yan. *Anal. Chem.*, **83**, 7144 (2011)
204. W.Huang, J.Jiang, D.Wu, J.Xu, B.Xue, A.M.Kirillov. *Inorg. Chem.*, **54**, 10524 (2015)
205. R.Lyndon, J.Bacsa, M.L.Jue, R.P.Lively. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 2890 (2018)
206. A.Torres-Knoop, R.Krishna, D.Dubbeldam. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 7774 (2014)
207. S.-I.Kim, S.Lee, Y.G.Chung, Y.-S.Bae. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **11**, 31227 (2019)
208. X.Yang, H.-L.Zhou, C.-T.He, Z.-W.Mo, J.-W.Ye, X.-M.Chen, J.-P.Zhang. *Research*, Art. ID 9463719 (2019)
209. K.Nath, K.Biradha. *Cryst. Growth Des.*, **16**, 5606 (2016)
210. M.P.M.Nicolau, P.S.Bárcia, J.M.Gallegos, J.A.C.Silva, A.E.Rodrigues, B.Chen. *J. Phys. Chem. C*, **113**, 13173 (2009)
211. S.-Q.Wang, S.Mukherjee, E.Patyk-Kaźmierczak, S.Darwish, A.Bajpai, Q.-Y.Yang, M.J.Zaworotko. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 6630 (2019)
212. Z.He, Y.Yang, P.Bai, X.Guo. *J. Ind. Eng. Chem.*, **77**, 262 (2019)
213. M.I.Gonzalez, M.T.Kapelewski, E.D.Bloch, P.J.Milner, D.A.Reed, M.R.Hudson, J.A.Mason, G.Barin, C.M.Brown, J.R.Long. *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 3412 (2018)
214. P.Navarro, A.Ovejero-Pérez, M.Ayuso, N.Delgado-Mellado, M.Larriba, J.García, F.Rodríguez. *J. Mol. Liq.*, **289**, 111120 (2019)
215. S.Feng, J.Sun, Z.Ren, Z.Zhou, F.Zhang, W.Liu. *Can. J. Chem. Eng.*, **97**, 3138 (2019)
216. M.Ayuso, A.Cañada-Barcala, M.Larriba, P.Navarro, N.Delgado-Mellado, J.García, F.Rodríguez. *Sep. Purif. Technol.*, **240**, 116583 (2020)
217. J.P.Garcia Villaluenga, A.Tabe-Mohammadi. *J. Membr. Sci.*, **169**, 159 (2000)
218. T.Xi, Y.Lu, X.Ai, L.Tang, L.Yao, W.Hao, P.Cui. *Polymer (Guildf.)*, **185**, 121948 (2019)
219. C.Zhao, N.Wang, L.Wang, S.Sheng, H.Fan, F.Yang, S.Ji, J.-R.Li, J.Yu. *AIChE J.*, **62**, 3706 (2016)
220. A.Banerjee, S.K.Ray. *J. Membr. Sci.*, **597**, 117729 (2020)
221. M.J.Emparan-Legaspi, J.Gonzalez, G.Gonzalez-Carrillo, S.G.Ceballos-Magaña, J.Canales-Vazquez, I.A.Aguayo-Villarreal, R.Muñiz-Valencia. *Microporous Mesoporous Mater.*, **294**, 109942 (2020)
222. G.Wang, B.Dou, Z.Zhang, J.Wang, H.Liu, Z.Hao. *J. Environ. Sci.*, **30**, 65 (2015)
223. W.Yang, K.Samanta, X.Wan, T.U.Thikekar, Y.Chao, S.Li, K.Du, J.Xu, Y.Gao, H.Zuilhof, A.C.-H.Sue. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **59**, 3994 (2020)
224. J.Zhou, G.Yu, Q.Li, M.Wang, F.Huang. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 2228 (2020)
225. S.Shimomura, S.Horike, R.Matsuda, S.Kitagawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10990 (2007)
226. Y.-X.Tan, Y.-P.He, J.Zhang. *Inorg. Chem.*, **51**, 9649 (2012)
227. A.Karmakar, A.V.Desai, B.Manna, B.Joarder, S.K.Ghosh. *Chem. – Eur. J.*, **21**, 7071 (2015)
228. L.Zhou, S.Wang, Y.Chen, C.Serre. *Microporous Mesoporous Mater.*, **290**, 109674 (2019)
229. C.-T.He, L.Jiang, Z.-M.Ye, R.Krishna, Z.-S.Zhong, P.-Q.Liao, J.Xu, G.Ouyang, J.-P.Zhang, X.-M.Chen. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 7217 (2015)
230. V.A.Logvinenko, D.N.Dybtsev, V.A.Bolotov, V.P.Fedin. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **121**, 491 (2015)
231. A.Liu, X.Peng, Q.Jin, S.K.Jain, J.M.Vicent-Luna, S.Calero, D.Zhao. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **11**, 4686 (2019)
232. S.Mukherjee, B.Manna, A.V.Desai, Y.Yin, R.Krishna, R.Babarao, S.K.Ghosh. *Chem. Commun.*, **52**, 8215 (2016)
233. A.Kondo, T.Suzuki, R.Kotani, K.Maeda. *Dalton Trans.*, **46**, 6762 (2017)
234. A.Santra, M.Francis, S.Parshamoni, S.Konar. *ChemistrySelect*, **2**, 3200 (2017)
235. S.Mukherjee, R.Babarao, A.V.Desai, B.Manna, S.K.Ghosh. *Cryst. Growth Des.*, **17**, 3581 (2017)
236. B.Manna, S.Mukherjee, A.V.Desai, S.Sharma, R.Krishna, S.K.Ghosh. *Chem. Commun.*, **51**, 15386 (2015)
237. A.Karmakar, P.Samanta, A.V.Desai, S.K.Ghosh. *Acc. Chem. Res.*, **50**, 2457 (2017)
238. Y.Huang, Z.Lin, H.Fu, F.Wang, M.Shen, X.Wang, R.Cao. *ChemSusChem*, **7**, 2647 (2014)
239. P.Das, S.K.Mandal. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**, 25360 (2018)
240. B.Joarder, S.Mukherjee, A.K.Chaudhari, A.V.Desai, B.Manna, S.K.Ghosh. *Chem. – Eur. J.*, **20**, 15303 (2014)

241. A.A.Lysova, D.G.Samsonenko, P.V.Dorovatovskii, V.A.Lazarenko, V.N.Khrustalev, K.A.Kovalenko, D.N.Dybtsev, V.P.Fedin. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 17260 (2019)
242. J.-H.Wang, D.Luo, M.Li, D.Li. *Cryst. Growth Des.*, **17**, 3387 (2017)
243. E.Quartapelle-Procopio, F.Linares, C.Montoro, V.Colombo, A.Maspero, E.Barea, J.A.R.Navarro. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 7308 (2010)
244. Y.Hijikata, S.Horike, M.Sugimoto, H.Sato, R.Matsuda, S.Kitagawa. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 5138 (2011)
245. C.-T.He, Z.-M.Ye, Y.-T.Xu, Y.Xie, X.-L.Lian, J.-P.Zhang, X.-M.Chen. *Inorg. Chem. Front.*, **5**, 2777 (2018)
246. A.L.Nuzhdin, A.S.Shalygin, E.A.Artiukha, A.M.Chibiryaev, G.A.Bukhtiyarova, O.N.Martyanov. *RSC Adv.*, **6**, 62501 (2016)
247. Y.Voloshin, I.Belaya, R.Krämer. *The Encapsulation Phenomenon: Synthesis, Reactivity and Applications of Caged Ions and Molecules*. Springer International Publishing, Switzerland, 2016
248. Y.Voloshin, I.Belaya, R.Krämer. *Cage Metal Complexes: Clathrochelate Revisited*. Springer International Publishing, Switzerland, 2017
249. M.D.Wise, K.Severin. *Chimia*, **69**, 191 (2015)
250. S.M.Jansze, K.Severin. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2139 (2018)
251. R.M.Islamova, Y.B.Monakov. *Polym. Sci., Ser. C*, **53**, 27 (2011)
252. R.M.Islamova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **86**, 125 (2016)
253. Y.Z.Voloshin, V.N.Novikov, Y.V.Nelyubina. *RSC Adv.*, **5**, 72621 (2015)
254. Y.Z.Voloshin, V.M.Buznik, A.G.Dedov. *Pure Appl. Chem.*, **92**, 1159 (2020)
255. S.M.Jansze, D.Ortiz, F.Fadaei-Tirani, R.Scopelliti, L.Menin, K.Severin. *Chem. Commun.*, **54**, 9529 (2018)
256. G.Cecot, B.Alameddine, S.Prior, R.De Zorzi, S.Geremia, R.Scopelliti, F. F.Fadaei-Tirani, E.Solari, K.Severin. *Chem. Commun.*, **52**, 11243 (2016)
257. G.Cecot, M.Marmier, S.Geremia, R.De Zorzi, A.V.Vologzhanina, P.Pattison, E.Solari, F.Fadaei-Tirani, R.Scopelliti, K.Severin. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 8371 (2017)
258. G.Cecot, M.T.Doll, O.M.Planes, A.Ramorini, R.Scopelliti, F.Fadaei-Tirani, K.Severin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2972 (2019)
259. S.M.Jansze, M.D.Wise, A.V.Vologzhanina, R.Scopelliti, K.Severin. *Chem. Sci.*, **8**, 1901 (2017)
260. M.Marmier, G.Cecot, A.V.Vologzhanina, J.L.Bila, I.Zivkovic, H.M.Ronnow, B.Nafradi, E.Solari, P.Pattison, R.Scopelliti, K.Severin. *Dalton Trans.*, **45**, 15507 (2016)
261. J.L.Bila, J.Pijeat, A.Ramorini, F.Fadaei-Tirani, R.Scopelliti, E.Baudat, K.Severin. *Dalton Trans.*, **48**, 4582 (2019)
262. J.L.Bila, M.Marmier, K.O.Zhurov, R.Scopelliti, I.Živković, H.M.Rønnow, N.E.Shaik, A.Sienkiewicz, C.Fink, K.Severin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3118 (2018)
263. Z.Qin, F.Han, C.Ge, R.Zhang, Y.Zhang, X.Zhang. *Inorg. Chim. Acta*, **479**, 36 (2018)
264. O.M.Planes, P.A.Schouwink, J.L.Bila, F.Fadaei-Tirani, R.Scopelliti, K.Severin. *Cryst. Growth Des.*, **20**, 1394 (2020)
265. S.V.Dudkin, N.R.Erickson, A.V.Vologzhanina, V.V.Novikov, H.M.Rhoda, C.D.Holstrom, Y.V.Zatsikha, M.S.Yusubov, Y.Z.Voloshin, V.N.Nemykin. *Inorg. Chem.*, **55**, 11867 (2016)
266. G.E.Zelinskii, S.V.Dudkin, A.S.Chuprin, A.A.Pavlov, A.V.Vologzhanina, E.G.Lebed, Y.V.Zubavichus, Y.Z.Voloshin. *Inorg. Chim. Acta*, **463**, 29 (2017)
267. S.V.Dudkin, A.S.Belov, Y.V.Nelyubina, A.V.Savchuk, A.A.Pavlov, V.V.Novikov, Y.Z.Voloshin. *New J. Chem.*, **41**, 3251 (2017)
268. S.V.Dudkin, S.A.Savkina, A.S.Belov, Y.Z.Voloshin. *Macroheterocycles*, **11**, 418 (2018)
269. O.V.Gradov, M.A.Gradova, S.V.Dudkin, Y.Z.Voloshin, A.V.Lobanov. *Macroheterocycles*, **10**, 540 (2017)
270. S.A.Belova (Savkina), S.V.Dudkin, A.S.Belov, Y.V.Nelyubina, V.V.Novikov, Y.V.Zubavichus, Y.Z.Voloshin. *Macroheterocycles*, **12**, 193 (2019)
271. G.E.Zelinskii, A.S.Belov, A.V.Vologzhanina, I.P.Limarev, A.A.Pavlov, V.A.Olshevskaya, A.V.Makarenkov, P.V.Dorovatovskii, E.G.Lebed, Y.Z.Voloshin. *ChemistrySelect*, **4**, 11572 (2019)
272. J.Blechinger, O.A.Varzackii, V.Kovalska, G.E.Zelinskii, Y.Z.Voloshin, E.Kinski, A.Mokhir. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**, 626 (2016)
273. O.A.Varzatskii, A.V.Vologzhanina, V.V.Novikov, S.V.Vakarov, R.V.Oblap, Y.Z.Voloshin. *Inorg. Chim. Acta*, **482**, 90 (2018)
274. A.S.Belov, V.V.Novikov, G.E.Zelinskii, A.V.Vologzhanina, O.A.Varzatskii, B.F.Myasoedov, Y.Z.Voloshin. *Inorg. Chem. Commun.*, **72**, 23 (2016)
275. G.E.Zelinskii, A.S.Belov, A.V.Vologzhanina, A.A.Pavlov, V.V.Novikov, O.A.Varzatskii, Y.Z.Voloshin. *Inorg. Chim. Acta*, **448**, 7 (2016)
276. R.A.Selin, N.V.Chornenka, V.Y.Chernii, A.Mokhir, A.V.Vologzhanina, A.S.Belov, A.L.Pomadchik, Y.Z.Voloshin. *Inorg. Chim. Acta*, **496**, 119047 (2019)
277. V.B.Kovalska, S.V.Vakarov, M.V.Kuperman, M.Y.Losytskyy, E.Gumienna-Kontecka, Y.Z.Voloshin, O.A.Varzatskii. *Dalton Trans.*, **47**, 1036 (2018)
278. V.Kovalska, M.Kuperman, M.Losytskyy, S.Vakarov, S.Potocki, S.Yarmoluk, Y.Voloshin, O.Varzatskii, E.Gumienna-Kontecka. *Metallomics*, **11**, 338 (2019)
279. V.Kovalska, S.Vakarov, M.Losytskyy, M.Kuperman, N.Chornenka, Y.Toporivska, E.Gumienna-Kontecka, Y.Voloshin, O.Varzatskii, A.Mokhir. *RSC Adv.*, **9**, 24218 (2019)
280. С.В.Вакаров, М.В.Куперман, В.Б.Ковальская, О.А.Варзацкий. *Укр. хим. журн.*, **81**, 116 (2015)
281. S.I.Shylin, M.V.Pavliuk, L.D'Amario, F.Mamedov, J.Sá, G.Berggren, I.O.Fritsky. *Chem. Commun.*, **55**, 3335 (2019)
282. S.I.Shylin, M.V.Pavliuk, L.D'Amario, I.O.Fritsky, G.Berggren. *Faraday Discuss.*, **215**, 162 (2019)
283. Y.Z.Voloshin, V.V.Novikov, Y.V.Nelyubina, A.S.Belov, D.M.Roitershtein, A.Savitsky, A.Mokhir, J.Sutter, M.E.Miehlich, K.Meyer. *Chem. Commun.*, **54**, 3436 (2018)
284. T.M.Ozvat, M.E.Peña, J.M.Zadrozny. *Chem. Sci.*, **10**, 6727 (2019)
285. A.A.Pavlov, S.A.Savkina, A.S.Belov, Y.Z.Voloshin, Y.V.Nelyubina, V.V.Novikov. *ACS Omega*, **3**, 4941 (2018)
286. A.Müller, E.Krickemeyer, H.Bögge, M.Schmidtmann, F.Peters. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 3359 (1998)
287. A.Müller. *Science*, **300**, 749 (2003)
288. A.Müller. *Chem. Commun.*, 803 (2003)
289. A.Müller, S.Sarkar, S.Q.N.Shah, H.Bögge, M.Schmidtmann, S.Sarkar, P.Kögerler, B.Hauptfleisch, A.X.Trautwein, V.Schünemann. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3238 (1999)
290. A.Müller, M.Luban, C.Schröder, R.Modler, P.Kögerler, M.Axenovich, J.Schnack, P.Canfield, S.Bud'ko, N.Harrison. *ChemPhysChem*, **2**, 517 (2001)
291. T.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10942 (2002)
292. T.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 312 (2003)
293. T.Liu, B.Imber, E.Diemann, G.Liu, K.Cokleski, H.Li, Z.Chen, A.Müller. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 15914 (2006)
294. T.Liu. *J. Clust. Sci.*, **14**, 215 (2003)
295. A.Müller, E.Krickemeyer, S.K.Das, P.Kögerler, S.Sarkar, H.Bögge, M.Schmidtmann, S.Sarkar. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1612 (2000)
296. A.Müller, S.K.Das, E.Krickemeyer, P.Kögerler, H.Bögge, M.Schmidtmann. *Solid State Sci.*, **2**, 847 (2000)
297. A.M.Todea, J.Szakács, S.Konar, H.Bögge, D.C.Crans, T.Glaser, H.Rousselière, R.Thouvenot, P.Gouzerh, A.Müller. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 6635 (2011)
298. A.Müller, A.M.Todea, H.Bögge, J.van Slageren, M.Dressel, A.Stammler, M.Rusu. *Chem. Commun.*, 3066 (2006)
299. A.Müller, S.K.Das, H.Bögge, M.Schmidtmann, A.Botar, A.Patrut. *Chem. Commun.*, 657 (2001)
300. A.Müller, S.K.Das, P.Kögerler, H.Bögge, M.Schmidtmann, A.X.Trautwein, V.Schünemann, E.Krickemeyer, W.Preetz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3413 (2000)

301. A.M.Todea, A.J.M.Al-Karawi, T.Glaser, S.Walleck, L.-M.Chamoreau, R.Thouvenot, P.Gouzerh, A.Müller. *Inorg. Chim. Acta*, **389**, 107 (2012)
302. A.Müller, S.K.Das, M.O.Talismanova, H.Bögge, P.Kögerler, M.Schmidtmann, S.S.Talismanov, M.Luban, E.Krickemeyer. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 579 (2002)
303. A.Müller, S.Q.N.Shah, H.Bögge, M.Schmidtmann, P.Kögerler, B.Hauptfleisch, S.Leiding, K.Wittler. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1614 (2000)
304. A.M.Todea, A.Merca, H.Bögge, J.van Slageren, M.Dressel, L.Engelhardt, M.Luban, T.Glaser, M.Henry, A.Müller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 6106 (2007)
305. M.L.Kistler, T.Liu, P.Gouzerh, A.M.Todea, A.Müller. *Dalton Trans.*, 5094 (2009)
306. A.Müller, A.M.Todea, J.van Slageren, M.Dressel, H.Bögge, M.Schmidtmann, M.Luban, L.Engelhardt, M.Rusu. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3857 (2005)
307. B.Botar, P.Kögerler, C.L.Hill. *Chem. Commun.*, 3138 (2005)
308. A.Müller, B.Botar, H.Bögge, P.Kögerler, A.Berkle. *Chem. Commun.*, 2944 (2002)
309. B.Botar, P.Kögerler, A.Müller, R.Garcia-Serres, C.L.Hill. *Chem. Commun.*, 5621 (2005)
310. A.Müller, H.Bögge, F.L.Sousa, M.Schmidtmann, D.G.Kurth, D.Volkmer, J.van Slageren, M.Dressel, M.L.Kistler, T.Liu. *Small*, **3**, 986 (2007)
311. A.M.Todea, A.Merca, H.Bögge, T.Glaser, J.M.Pigga, M.L.K.Langston, T.Liu, R.Prozorov, M.Luban, C.Schröder, W.H.Casey, A.Müller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 514 (2010)
312. A.M.Todea, A.Merca, H.Bögge, T.Glaser, L.Engelhardt, R.Prozorov, M.Luban, A.Müller. *Chem. Commun.*, 3351 (2009)
313. Y.Li, Y.-G.Li, Z.-M.Zhang, Q.Wu, E.-B.Wang. *Inorg. Chem. Commun.*, **12**, 864 (2009)
314. M.L.Kistler, A.Bhatt, G.Liu, D.Casa, T.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6453 (2007)
315. D.Volkmer, A.Du Chesne, D.G.Kurth, H.Schnablegger, P.Lehmann, M.J.Koop, A.Müller. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1995 (2000)
316. D.G.Kurth, P.Lehmann, D.Volkmer, A.Müller, D.Schwahn. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3989 (2000)
317. A.Müller, S.Polarz, S.K.Das, E.Krickemeyer, H.Bögge, M.Schmidtmann, B.Hauptfleisch. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3241 (1999)
318. A.Müller, V.P.Fedin, C.Kuhlmann, H.Bögge, M.Schmidtmann. *Chem. Commun.*, 927 (1999)
319. C.Schäffer, A.M.Todea, H.Bögge, O.A.Petina, D.Rehder, E.T.K.Haupt, A.Müller. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 9634 (2011)
320. C.Schäffer, H.Bögge, A.Merca, I.A.Weinstock, D.Rehder, E.T.K.Haupt, A.Müller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 8051 (2009)
321. A.Müller, L.Toma, H.Bögge, M.Henry, E.T.K.Haupt, A.Mix, F.L.Sousa. *Chem. Commun.*, 3396 (2006)
322. C.Besson, S.Schmitz, K.M.Capella, S.Kopilevich, I.A.Weinstock, P.Kögerler. *Dalton Trans.*, **41**, 9852 (2012)
323. A.Ziv, A.Grego, S.Kopilevich, L.Zeiri, P.Miro, C.Bo, A.Müller, I.A.Weinstock. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 6380 (2009)
324. A.Müller, S.K.Das, S.Talismanov, S.Roy, E.Beckmann, H.Bögge, M.Schmidtmann, A.Merca, A.Berkle, L.Allouche, Y.Zhou, L.Zhang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5039 (2003)
325. A.Müller, E.Krickemeyer, H.Bögge, M.Schmidtmann, B.Botar, M.O.Talismanova. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 2085 (2003)
326. M.Rubčiǻ, V.S.Korenev, L.Toma, H.Bögge, V.P.Fedin, A.Müller. *Inorg. Chem. Front.*, **1**, 740 (2014)
327. S.Garai, E.T.K.Haupt, H.Bögge, A.Merca, A.Müller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 10528 (2012)
328. A.Müller, E.Krickemeyer, H.Bögge, M.Schmidtmann, S.Roy, A.Berkle. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 3604 (2002)
329. F.Bannani, S.Floquet, N.Leclerc-Laronze, M.Haouas, F.Taulelle, J.Marrot, P.Kögerler, E.Cadot. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 19342 (2012)
330. E.Cadot, B.Salignac, S.Halut, F.Sécheresse. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 611 (1998)
331. V.S.Korenev, A.G.Boulay, M.Haouas, F.Bannani, V.P.Fedin, M.N.Sokolov, E.Terazzi, S.Garai, A.Müller, F.Taulelle, J.Marrot, N.Leclerc, S.Floquet, E.Cadot. *Chem. – Eur. J.*, **20**, 3097 (2014)
332. C.Schäffer, A.Merca, H.Bögge, A.M.Todea, M.L.Kistler, T.Liu, R.Thouvenot, P.Gouzerh, A.Müller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 149 (2009)
333. V.S.Korenev, P.A.Abramov, C.Vicent, A.A.Zhdanov, A.R.Tsygankova, M.N.Sokolov, V.P.Fedin. *Dalton Trans.*, **44**, 8839 (2015)
334. T.Shibahara, H.Akashi, S.Nagahata, H.Hattori, H.Kuroya. *Inorg. Chem.*, **28**, 362 (1989)
335. C.Schäffer, A.M.Todea, H.Bögge, S.Floquet, E.Cadot, V.S.Korenev, V.P.Fedin, P.Gouzerh, A.Müller. *Dalton Trans.*, **42**, 330 (2013)
336. C.Schäffer, A.M.Todea, H.Bögge, E.Cadot, P.Gouzerh, S.Kopilevich, I.A.Weinstock, A.Müller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 12326 (2011)
337. S.Kopilevich, A.Gil, M.Garcia-Ratés, J.Bonet-Ávalos, C.Bo, A.Müller, I.A.Weinstock. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 13082 (2012)
338. N.V.Izarova, O.A.Kholdeeva, M.N.Sokolov, V.P.Fedin. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 134 (2009)
339. F.Jalilian, B.Yadollahi, M.R.Farsani, S.Tangestaninejad, H.A.Rudbari, R.Habibi. *RSC Adv.*, **5**, 70424 (2015)
340. F.Jalilian, B.Yadollahi, M.R.Farsani, S.Tangestaninejad, H.A.Rudbari, R.Habibi. *Catal. Commun.*, **66**, 107 (2015)
341. E.Nikbakht, B.Yadollahi, M.R.Farsani. *Inorg. Chem. Commun.*, **55**, 135 (2015)
342. H.Taghiyar, B.Yadollahi. *Polyhedron*, **156**, 98 (2018)
343. H.Taghiyar, B.Yadollahi. *Sci. Total Environ.*, **708**, 134860 (2020)
344. A.Rezaeifard, R.Haddad, M.Jafarpour, M.Hakimi. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10036 (2013)
345. S.Floquet, E.Terazzi, A.Hijazi, L.Guénée, C.Piguet, E.Cadot. *New J. Chem.*, **36**, 865 (2012)
346. S.Floquet, E.Terazzi, V.S.Korenev, A.Hijazi, L.Guénée, E.Cadot. *Liq. Cryst.*, **41**, 1000 (2014)
347. G.Jin, S.-M.Wang, W.-L.Chen, C.Qin, Z.-M.Su, E.-B.Wang. *J. Mater. Chem. A*, **1**, 6727 (2013)
348. M.Xie, W.Chen, Y.Dong, L.Chen, J.Li, E.Wang. *Dyes Pigm.*, **166**, 174 (2019)
349. V.Fazylova, N.Shevtsev, S.Mikhailov, G.Kim, A.Ostroushko, K.Grzhegorzhevskii. *Chem. – Eur. J.*, **26**, 5685 (2020)
350. A.A.Ostroushko, I.F.Gette, S.Y.Medvedeva, I.G.Danilova, E.A.Mukhlynina, M.O.Tonkushina, M.V.Morozova. *Nanotechnol. Russ.*, **8**, 672 (2013)
351. A.A.Ostroushko, I.F.Gette, I.G.Danilova, E.A.Mukhlynina, M.O.Tonkushina, K.V.Grzhegorzhevskii. *Nanotechnol. Russ.*, **9**, 577 (2014)
352. М.О.Тонкушина, И.Д.Гагарин, К.В.Гржегоржевский, А.А.Остроушко. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*, **49**, 62 (2014)
353. А.А.Остроушко, К.В.Гржегоржевский, Г.П.Быстрай, С.А.Охотников. *Журн. физ. химии*, **89**, 1426 (2015)
354. И.Д.Гагарин, Н.А.Кулеш, М.О.Тонкушина, Д.А.Власов, А.А.Остроушко. В кн. *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. (Межвуз. сб. науч. тр. Вып. 9)*. (Под ред. В.М.Самсонова, Н.Ю.Сдобнякова). Твер. гос. ун-т, Тверь, 2017. С. 147
355. А.А.Остроушко, И.Д.Гагарин, М.О.Тонкушина, К.В.Гржегоржевский, И.Г.Данилова, И.Ф.Гетте, Г.А.Ким. *Журн. физ. химии*, **91**, 1594 (2017)
356. A.Ostroushko, I.Gagarin, M.Tonkushina, K.Grzhegorzhevskii, O.Russkikh. *J. Clust. Sci.*, **29**, 111 (2017)
357. I.G.Danilova, I.F.Gette, S.Y.Medvedeva, E.A.Mukhlynina, M.O.Tonkushina, A.A.Ostroushko. *Nanotechnol. Russ.*, **10**, 820 (2015)
358. I.G.Danilova, I.F.Gette, S.Y.Medvedeva, A.V.Belousova, M.O.Tonkushina, A.A.Ostroushko. *Nanotechnol. Russ.*, **11**, 653 (2016)
359. И.Ф.Гетте, С.Ю.Медведева, А.А.Остроушко. *Рос. иммунол. журн.*, **11** (2), 280 (2017)

360. A.A.Ostroushko, I.G.Danilova, S.A.Brilliant, I.F.Gette. *Nanotechnol. Russ.*, **14**, 159 (2019)
361. A.A.Ostroushko, M.V.Ulitko, M.O.Tonkushina, I.V.Zubarev, S.Y.Medvedeva, I.G.Danilova, O.V.Gubaeva, I.D.Gagarin, I.F.Gette. *Nanotechnol. Russ.*, **13**, 1 (2018)
362. A.A.Ostroushko, I.D.Gagarin, K.V.Grzhegorzhevskii, I.F.Gette, D.A.Vlasov, A.A.Ermoshin, O.N.Antosyuk, S.V.Shikhova, I.G.Danilova. *J. Mol. Liq.*, **301**, 110910 (2020)
363. K.V.Grzhegorzhevskii, M.O.Tonkushina, A.V.Fokin, K.G.Belova, A.A.Ostroushko. *Dalton Trans.*, **48**, 6984 (2019)
364. J.Elistratova, B.Akhmadeev, A.Gubaidullin, V.Korenev, M.Sokolov, I.Nizameev, A.Stepanov, I.Ismaev, M.Kadirov, A.Voloshina, A.Mustafina. *New J. Chem.*, **41**, 5271 (2017)
365. J.Elistratova, B.Akhmadeev, V.Korenev, M.Sokolov, I.Nizameev, A.Gubaidullin, A.Voloshina, A.Mustafina. *Soft Matter*, **14**, 7916 (2018)
366. S.Pizzanelli, R.Zairov, M.Sokolov, M.C.Mascherpa, B.Akhmadeev, A.Mustafina, L.Calucci. *J. Phys. Chem. C*, **123**, 18095 (2019)
367. J.Elistratova, B.Akhmadeev, V.Korenev, M.Sokolov, I.Nizameev, I.Ismaev, M.Kadirov, A.Sapunova, A.Voloshina, R.Amirov, A.Mustafina. *J. Mol. Liq.*, **296**, 111821 (2019)
368. E.V.Anslyn. *J. Org. Chem.*, **72**, 687 (2007)
369. L.You, D.Zha, E.V.Anslyn. *Chem. Rev.*, **115**, 7840 (2015)
370. J.L.Atwood, J.W.Steed. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. CRC Press; Taylor and Francis, Boca Raton, 2004
371. E.Busseron, Y.Ruff, E.Moulin, N.Giuseppone. *Nanoscale*, **5**, 7098 (2013)
372. A.J.Savyasachi, O.Kotova, S.Shanmugaraju, S.J.Bradberry, G.M.Ó'Máille, T.Gunnlaugsson. *Chem*, **3**, 764 (2017)
373. N.F.Goldshleger, A.S.Lobach, V.E.Baulin, A.Y.Tsivadze. *Russ. Chem. Rev.*, **86**, 269 (2017)
374. D.J.Cram. *J. Incl. Phenom.*, **6**, 397 (1988)
375. A.Ballesteros-Gómez, M.D.Sicilia, S.Rubio. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. (Ed. R.A.Meyers). Wiley, Chichester, 2010. P. 1; DOI: 10.1002/9780470027318.a9181
376. A.Ballesteros-Gómez, M.D.Sicilia, S.Rubio. *Anal. Chim. Acta*, **677**, 108 (2010)
377. S.Rubio, D.Pérez-Bendito. *TrAC – Trends Anal. Chem.*, **22**, 470 (2003)
378. E.R.Garcia, A.M.B.Gómez. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Applications, Theory and Instrumentation*. Wiley, Chichester, 2019. P. 1
379. A.Ballesteros-Gómez, N.Caballero-Casero, S.Garcia-Fonseca, L.Lunar, S.Rubio. *Chemosphere*, **223**, 569 (2019)
380. E.Pramauro, E.Pelizzetti. *Surfactants in Analytical Chemistry*. Elsevier, Amsterdam, 1996
381. С.Б.Саввин, Р.К.Чернова, С.Н.Штыков. *Поверхностно-активные вещества*. Наука, Москва, 1991
382. S.N.Shtykov. *J. Anal. Chem.*, **55**, 608 (2000)
383. S.N.Shtykov. *J. Anal. Chem.*, **57**, 859 (2002)
384. A.Ballesteros-Gómez, S.Rubio, D.Pérez-Bendito. *J. Chromatogr. A*, **1216**, 530 (2009)
385. С.Н.Штыков. В кн. *Аналитическая химия. Т. 3. Инструментальные методы анализа. Ч. 2.* (Под ред. А.А.Ищенко). Физматлит, Москва, 2020. С. 96
386. С.Н.Штыков. В кн. *Нанообъекты и нанотехнологии в химическом анализе. (Сер. Проблемы аналитической химии. Научный совет по аналитической химии ОХНМ РАН. Т. 20)*. (Под ред. С.Н.Штыкова). Наука, Москва, 2015. С. 11
387. С.Н.Штыков. В кн. *Успехи аналитической химии: к 75-летию академика Ю.А.Золотова*. (Отв. ред. О.А.Шпигун). Наука, Москва, 2007. С. 301
388. S.N.Shtykov. In *Nanoanalytics*: *Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry*. (Ed. S.Shtykov). De Gruyter, Berlin, 2018. P. 3
389. S.B.Savvin, S.N.Shtykov, A.V.Mikhailova. *Russ. Chem. Rev.*, **75**, 341 (2006)
390. С.Н.Штыков. В кн. *Люминесцентный анализ. (Сер. Проблемы аналитической химии. Научный совет по аналитической химии ОХНМ РАН. Т. 19)*. (Под ред. Г.И.Романовской). Наука, Москва, 2015. С. 121
391. С.Н.Штыков, И.Ю.Горячева. *Оптика и спектроск.*, **83**, 698 (1997)
392. G.K.Ziyatdinova, E.R.Ziganshina, H.C.Budnikov. *J. Anal. Chem.*, **67**, 869 (2012)
393. D.Y.Pharr. *Phys. Sci. Rev.*, **2**, 20170006 (2017)
394. J.J.S.Rodriguez, Z.S.Ferrera, D.V.Moreno, M.E.T.Padrón, C.M.Santana. *Anal. Bioanal. Chem.*, **391**, 725 (2008)
395. A.Ballesteros-Gómez, L.Lunar, M.D.Sicilia, S.Rubio. *Chromatographia*, **82**, 111 (2019)
396. A.Melnyk, L.Wolska, J.Namieśnik. *J. Chromatogr. A*, **1339**, 1 (2014)
397. F.Merino, S.Rubio, D.Pérez-Bendito. *J. Sep. Sci.*, **28**, 1613 (2005)
398. S.Gangula, S.-Y.Suen, E.D.Conte. *Microchem. J.*, **95**, 2 (2010)
399. T.D.Smirnova, S.N.Shtykov, E.A.Zhelobitskaya. *Phys. Sci. Rev.*, **4**, 20189981 (2018)
400. E.G.Sumina, S.N.Shtykov, N.V.Tyurina. *J. Anal. Chem.*, **58**, 720 (2003)
401. E.M.Basova, V.M.Ivanov, O.A.Shpigun. *Russ. Chem. Rev.*, **68**, 983 (1999)
402. N.G.Tolmacheva, M.Zhang, A.V.Pirogov, M.V.Popik, O.A.Shpigun. *J. Anal. Chem.*, **72**, 602 (2017)
403. A.V.Pirogov, O.A.Shpigun. *J. Anal. Chem.*, **75**, 139 (2020)
404. L.A.Kartsova, E.G.Strel'nikova. *J. Anal. Chem.*, **64**, 156 (2009)
405. A.A.Derbina, A.V.Pirogov, I.D.Kargin, O.A.Shpigun. *J. Anal. Chem.*, **70**, 1271 (2015)
406. M.F.Silva, E.S.Cerutti, L.D.Martinez. *Microchim. Acta*, **155**, 349 (2006)
407. N.O.Mchedlov-Petrossyan. *Pure Appl. Chem.*, **80**, 1459 (2008)
408. N.A.Vodolazkaya, Y.A.Gurina, N.V.Salamanova, N.O.Mchedlov-Petrossyan. *J. Mol. Liq.*, **145**, 188 (2009)
409. С.Н.Штыков, Е.В.Паршина. *Журн. аналит. химии*, **50**, 740 (1995)
410. С.Б.Саввин, И.Н.Маров, Р.К.Чернова, С.Н.Штыков, А.Б.Соколов. *Журн. аналит. химии*, **36**, 850 (1981)
411. H.Ishii, H.Watanabe. *Bunseki Kagaku*, **26**, 86 (1977)
412. B.Fröschl, G.Stangl, R.Niessner. *Fresenius J. Anal. Chem.*, **357**, 743 (1997)
413. R.Carabias-Martínez, E.Rodríguez-Gonzalo, B.Moreno-Cordero, J.L.Pérez-Pavón, C.García-Pinto, E.F.Laespada. *J. Chromatogr. A*, **902**, 251 (2000)
414. S.Shtykov, *E.G.*Sumina, M.I.Malova. *J. Anal. Chem.*, **52**, 636 (1997)
415. I.Y.Goryacheva, S.N.Shtykov, A.S.Loginov, I.V.Panteleeva. *Anal. Bioanal. Chem.*, **382**, 1413 (2005)
416. D.W.Armstrong, S.J.Henry. *J. Liq. Chromatogr.*, **3**, 657 (1980)
417. D.W.Armstrong, R.Q.Terrill. *Anal. Chem.*, **51**, 2160 (1979)
418. S.Shtykov, E.G.Sumina, E.V.Smushkina, N.V.Tyurina. *J. Planar Chromatogr. — Mod. TLC*, **13**, 182 (2000)
419. S.N.Shtykov, E.G.Sumina, V.Z.Uglanova, O.N.Sorokina. *J. Anal. Chem.*, **72**, 870 (2017)
420. E.G.Sumina, S.N.Shtykov, O.N.Sorokina, V.Z.Uglanova. *J. Anal. Chem.*, **69**, 1009 (2014)
421. L.A.Kartsova, E.G.Strel'nikova. *J. Anal. Chem.*, **62**, 872 (2007)
422. A.Boichenko, I.Makhno, A.Renkevich, L.Loginova. *J. Planar Chromatogr. — Mod. TLC*, **24**, 463 (2011)
423. S.Terabe, K.Otsuka, K.Ichikawa, A.Tsuchiya, T.Ando. *Anal. Chem.*, **56**, 111 (1984)
424. H.Watarai. *Chem. Lett.*, **20**, 391 (1991)
425. *Капиллярный электрофорез. (Сер. Проблемы аналитической химии. Научный совет по аналитической химии ОХНМ РАН. Т. 18)*. (Под ред. Л.А.Карцовой). Наука, Москва, 2014
426. R.von Wandruszka. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **23**, 187 (1992)
427. А.В.Антонович, Ю.В.Егорова, Д.И.Скрипинец, В.П.Александрова. *Методы и объекты хим. анализа*, **5**, 180 (2010)
428. L.J.C.Love, M.Skrilec, J.G.Habarta. *Anal. Chem.*, **52**, 754 (1980)
429. Л.В.Левшин, С.Н.Штыков, И.Ю.Горячева, Г.В.Мельников. *Журн. прикл. спектроск.*, **66**, 201 (1999)
430. A.Sanz-Medel, J.I.G.Alonso, E.B.Gonzalez. *Anal. Chem.*, **57**, 1681 (1985)

431. Г.В.Мельников, И.Ю.Горячева, С.Н.Штыков. *Докл. АН*, **361**, 72 (1998)
432. I.Y.Goryacheva, G.V.Mel'nikov, S.N.Shtykov. *J. Anal. Chem.*, **55**, 874 (2000)
433. G.Melnikov, S.Shtykov, I.Goryacheva. *Anal. Chim. Acta*, **439**, 81 (2001)
434. S.Lis, M.Elbanowski, B.Makowska, Z.Hnatejko. *J. Photochem. Photobiol. A*, **150**, 233 (2002)
435. N.Arnaud, J.Georges. *Spectrochim. Acta, Part A*, **59**, 1829 (2003)
436. T.D.Smirnova, S.N.Shtykov, V.I.Kochubei, E.S.Khryachkova. *Opt. Spectrosc.*, **110**, 60 (2011)
437. S.N.Shtykov, T.D.Smirnova, Y.G.Bylinkin. *J. Anal. Chem.*, **59**, 438 (2004)
438. N.Selivanova, K.Vasilieva, Y.Galyametdinov. *Luminescence*, **29**, 202 (2013)
439. C.N.Shtykov, T.D.Smirnova, Y.V.Molchanova. *J. Anal. Chem.*, **56**, 920 (2001)
440. T.D.Smirnova, N.V.Nevryueva, S.N.Shtykov, V.I.Kochubei, D.A.Zhemerichkin. *J. Anal. Chem.*, **64**, 1114 (2009)
441. R.Hein, P.D.Beer, J.J.Davis. *Chem. Rev.*, **120**, 1888 (2020)
442. P.Pallavicini, Y.A.Diaz-Fernandez, L.Pasotti. *Coord. Chem. Rev.*, **253**, 2226 (2009)
443. L.Vogel, P.Wonner, S.M.Huber. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 1880 (2018)
444. Y.-T.Tseng, H.-Y.Chang, S.G.Harroun, C.-W.Wu, S.-C.Wei, Z.Yuan, H.-L.Chou, C.-H.Chen, C.-C.Huang, H.-T.Chang. *Anal. Chem.*, **90**, 7283 (2018)
445. S.Chakravarty, D.Saikia, P.Sharma, N.C.Adhikary, D.Thakur, N.Sen Sarma. *Analyst*, **139**, 6502 (2014)
446. *Биохимические методы анализа. (Сер. Проблемы аналитической химии. Научный совет по аналитической химии ОХНМ РАН. Т. 12)*. (Под ред. Б.Б.Дзантиева). Наука, Москва, 2010
447. T.Shimizu, M.Masuda, H.Minamikawa. *Chem. Rev.*, **105**, 1401 (2005)
448. S.Fleming, R.V.Ulijn. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 8150 (2014)
449. S.Shinkai, S.Mori, H.Koreishi, T.Tsubaki, O.Manabe. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2409 (1986)
450. K.Jie, Y.Zhou, Y.Yao, F.Huang. *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 3568 (2015)
451. H.Zhu, L.Shangguan, B.Shi, G.Yu, F.Huang. *Mater. Chem. Front.*, **2**, 2152 (2018)
452. N.Basilio, V.Francisco, L.Garcia-Rio. *Int. J. Mol. Sci.*, **14**, 3140 (2013)
453. J.Wang, X.Ding, X.Guo. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **269**, 187 (2019)
454. H.-W.Tian, Y.-C.Liu, D.-S.Guo. *Mater. Chem. Front.*, **4**, 46 (2020)
455. L.García-Rio, N.Basílio. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **44**, 225 (2019)
456. M.A.Markowitz, R.Bielski, S.L.Regen. *Langmuir*, **5**, 276 (1989)
457. P.Shahgaldian, A.W.Coleman, S.S.Kuduva, M.J.Zaworotko. *Chem. Commun.*, 1968 (2005)
458. S.Shinkai, S.Mori, T.Tsubaki, T.Sone, O.Manabe. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5315 (1984)
459. S.Shinkai, K.Araki, O.Manabe. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 187 (1988)
460. S.Shinkai, T.Arimura, K.Araki, H.Kawabata, H.Satoh, T.Tsubaki, O.Manabe, J.Sunamoto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2039 (1989)
461. D.Coquière, H.Cadeau, Y.Rondelez, M.Giorgi, O.Reinaud. *J. Org. Chem.*, **71**, 4059 (2006)
462. S.Houmadi, D.Coquière, L.Legrand, M.C.Fauré, M.Goldmann, O.Reinaud, S.Rémita. *Langmuir*, **23**, 4849 (2007)
463. G.Gattuso, A.Notti, A.Pappalardo, S.Pappalardo, M.F.Parisi, F.Puntoriero. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 188 (2013)
464. Z.Qin, D.-S.Guo, X.-N.Gao, Y.Liu. *Soft Matter*, **10**, 2253 (2013)
465. Y.-X.Wang, Y.-M.Zhang, Y.-L.Wang, Y.Liu. *Chem. Mater.*, **27**, 2848 (2015)
466. L.S.Yakimova, L.H.Gilmanova, V.G.Evtugyn, Y.N.Osin, I.I.Stoikov. *J. Nanoparticle Res.*, **19**, 173 (2017)
467. L.S.Yakimova, P.L.Padnya, A.F.Kunafina, A.R.Nugmanova, I.I.Stoikov. *Mendeleev Commun.*, **29**, 86 (2019)
468. M.Strobel, K.Kita-Tokarczyk, A.Taubert, C.Vebert, P.A.Heiney, M.Chami, W.Meier. *Adv. Funct. Mater.*, **16**, 252 (2006)
469. D.Elend, U.Pieles, P.Shahgaldian. *Chim. Int. J. Chem.*, **64**, 45 (2010)
470. K.Suwinska, O.Shkurenko, C.Mbemba, A.Leydier, S.Jebors, A.W.Coleman, R.Matar, P.Falson. *New J. Chem.*, **32**, 1988 (2008)
471. I.Alam, S.K.Sharma, C.D.Gutsche. *J. Org. Chem.*, **59**, 3716 (1994)
472. M.Kellermann, W.Bauer, A.Hirsch, B.Schade, K.Ludwig, C.Böttcher. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2959 (2004)
473. M.S.Becherer, B.Schade, C.Böttcher, A.Hirsch. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 1637 (2009)
474. F.Rodler, B.Schade, C.M.Jäger, S.Backes, F.Hampel, C.Böttcher, T.Clark, A.Hirsch. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 3308 (2015)
475. S.Song, J.Wang, H.-T.Feng, Z.-H.Zhu, Y.-S.Zheng. *RSC Adv.*, **4**, 24909 (2014)
476. M.Almi, A.Arduini, A.Casnati, A.Pochini, R.Ungaro. *Tetrahedron*, **45**, 2177 (1989)
477. P.Shahgaldian, A.W.Coleman, V.I.Kalchenko. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 577 (2001)
478. E.Houel, A.Lazar, E.Da Silva, A.W.Coleman, A.Solovyov, S.Cherenok, V.I.Kalchenko. *Langmuir*, **18**, 1374 (2002)
479. A.D.Martin, E.Houlihan, N.Morellini, P.K.Eggers, E.James, K.A.Stubbs, A.R.Harvey, M.Fitzgerald, C.L.Raston, S.A.Dunlop. *ChemPlusChem*, **77**, 308 (2012)
480. E.James, P.K.Eggers, A.R.Harvey, S.A.Dunlop, M.Fitzgerald, K.A.Stubbs, C.L.Raston. *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 6108 (2013)
481. J.Mo, P.K.Eggers, X.Chen, M.R.H.Ahamed, T.Becker, L.Y.Lim, C.L.Raston. *Sci. Rep.*, **5**, 10414 (2015)
482. Mei.Li, L.Mao, M.Chen, Min.Li, K.Wang, J.Mo. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**, 238 (2019)
483. S.Arimori, T.Nagasaki, S.Shinkai. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 679 (1995)
484. M.Frank, G.Maas, J.Schatz. *Eur. J. Org. Chem.*, 607 (2004)
485. T.Fahlbusch, M.Frank, J.Schatz, H.Schmaderer. *Eur. J. Org. Chem.*, 1899 (2006)
486. R.V.Rodik, A.S.Klymchenko, N.Jain, S.I.Miroshnichenko, L.Richert, V.I.Kalchenko, Y.Mély. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 5526 (2011)
487. Y.-X.Wang, D.-S.Guo, Y.Cao, Y.Liu. *RSC Adv.*, **3**, 8058 (2013)
488. E.A.Andreyko, P.L.Padnya, I.I.Stoikov. *Colloids Surf., A*, **454**, 74 (2014)
489. P.L.Padnya, I.A.Khripunova, O.A.Mostovaya, T.A.Mukhametzyanov, V.G.Evtugyn, V.V.Vorobev, Y.N.Osin, I.I.Stoikov. *Beilstein J. Nanotechnol.*, **8**, 1825 (2017)
490. T.Sun, L.Qi, W.Li, Y.Li, X.Shuai, Z.Cai, H.Chen, X.Qiao, L.Ma. *J. Chromatogr. A*, **1601**, 310 (2019)
491. M.Dudič, A.Colombo, F.Sansone, A.Casnati, G.Donofrio, R.Ungaro. *Tetrahedron*, **60**, 11613 (2004)
492. F.Sansone, M.Dudič, G.Donofrio, C.Rivetti, L.Baldini, A.Casnati, S.Cellai, R.Ungaro. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 14528 (2006)
493. S.Licen, V.Bagnacani, L.Baldini, A.Casnati, F.Sansone, M.Giannetto, P.Pengo, P.Tecilla. *Supramol. Chem.*, **25**, 631 (2013)
494. L.Baldini, R.Cacciapaglia, A.Casnati, L.Mandolini, R.Salvio, F.Sansone, R.Ungaro. *J. Org. Chem.*, **77**, 3381 (2012)
495. R.Salvio, S.Volpi, T.Folcarelli, A.Casnati, R.Cacciapaglia. *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 7482 (2019)
496. Z.Zheng, W.-C.Geng, J.Gao, Y.-Y.Wang, H.Sun, D.-S.Guo. *Chem. Sci.*, **9**, 2087 (2018)
497. H.C.Kolb, M.G.Finn, K.B.Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 2004 (2001)
498. C.Wang, D.Ikhlef, S.Kahlal, J.-Y.Saillard, D.Astruc. *Coord. Chem. Rev.*, **316**, 1 (2016)

499. G.C.Feast, T.Lepitre, X.Mulet, C.E.Conn, O.E.Hutt, G.P.Savage, C.J.Drummond. *Beilstein J. Org. Chem.*, **10**, 1578 (2014)
500. O.E.Hutt, X.Mulet, G.P.Savage. *ACS Comb. Sci.*, **14**, 565 (2012)
501. S.P.Bew, R.A.Brimage, N.L'Hermit, S.V.Sharma. *Org. Lett.*, **9**, 3713 (2007)
502. P.-F.Gou, W.-P.Zhu, Z.-Q.Shen. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **48**, 5643 (2010)
503. S.Aleandri, A.Casnati, L.Fantuzzi, G.Mancini, G.Rispoli, F.Sansone. *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 4811 (2013)
504. L.Gallego-Yerga, M.Lomazzi, V.Franceschi, F.Sansone, C.Ortiz Mellet, G.Donofrio, A.Casnati, J.M.García Fernández. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 1708 (2015)
505. J.Dauvergne, E.M.Desuzinges, C.Faugier, S.Igonet, M.Soulié, E.Grousson, D.Cornut, F.Bonneté, G.Durand, E.Dejean, A.Jawhari. *ChemistrySelect*, **4**, 5535 (2019)
506. S.Fujii, Y.Sanada, T.Nishimura, I.Akiba, K.Sakurai, N.Yagi, E.Mylonas. *Langmuir*, **28**, 3092 (2012)
507. S.Fujii, K.Sakurai, T.Okobira, N.Ohta, A.Takahara. *Langmuir*, **29**, 13666 (2013)
508. S.Fujii, K.Nishina, S.Yamada, S.Mochizuki, N.Ohta, A.Takahara, K.Sakurai. *Soft Matter*, **10**, 8216 (2014)
509. K.Yoshida, S.Fujii, R.Takahashi, S.Matsumoto, K.Sakurai. *Langmuir*, **33**, 9122 (2017)
510. J.H.Lee, S.Fujii, R.Takahashi, K.Sakurai. *Langmuir*, **34**, 12109 (2018)
511. E.Mylonas, N.Yagi, S.Fujii, K.Ikesue, T.Ueda, H.Moriyama, Y.Sanada, K.Uezu, K.Sakurai, T.Okobira. *Sci. Rep.*, **9**, 1982 (2019)
512. V.A.Burilov, R.I.Nugmanov, R.R.Ibragimova, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Mendeleev Commun.*, **25**, 177 (2015)
513. V.A.Burilov, D.A.Mironova, R.R.Ibragimova, S.E.Solovieva, B.König, I.S.Antipin. *RSC Adv.*, **5**, 101177 (2015)
514. V.A.Burilov, R.R.Ibragimova, B.H.Gafiatullin, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Butlerov Commun.*, **47**, 23 (2016)
515. V.A.Burilov, D.A.Mironova, R.R.Ibragimova, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Bionanoscience*, **6**, 427 (2016)
516. V.A.Burilov, D.A.Mironova, R.R.Ibragimova, R.I.Nugmanov, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Colloids Surf., A*, **515**, 41 (2017)
517. R.R.Ibragimova, V.A.Burilov, A.R.Aimetdinov, D.A.Mironova, V.G.Evtugyn, Y.N.Osin, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Macroheterocycles*, **9**, 433 (2016)
518. G.A.Fatykhova, V.A.Burilov, M.N.Dokuchaeva, S.E.Solov'eva, I.S.Antipin. *Dokl. Chem.*, **479**, 64 (2018)
519. V.A.Burilov, G.A.Fatikhova, M.N.Dokuchaeva, R.I.Nugmanov, D.A.Mironova, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 1980 (2018)
520. G.A.Fatykhova, E.G.Makarov, D.A.Mironova, E.D.Sultanova, V.A.Burilov, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Russ. J. Phys. Chem. B*, **13**, 401 (2019)
521. V.Burilov, A.Valiyakhmetova, D.Mironova, R.Safiullin, M.Kadirov, K.Ivshin, O.Kataeva, S.Solovieva, I.Antipin. *RSC Adv.*, **6**, 44873 (2016)
522. V.Burilov, A.Valiyakhmetova, D.Mironova, E.Sultanova, V.Evtugyn, Y.Osin, S.Katsyuba, T.Burganov, S.Solovieva, I.Antipin. *New J. Chem.*, **42**, 2942 (2018)
523. A.M.Valiyakhmetova, E.D.Sultanova, V.A.Burilov, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **68**, 1067 (2019)
524. V.A.Burilov, R.R.Ibragimova, B.H.Gafiatullin, R.I.Nugmanov, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Macroheterocycles*, **10**, 215 (2017)
525. V.A.Burilov, B.K.Gafiatullin, D.A.Mironova, E.D.Sultanova, V.G.Evtugyn, Y.N.Osin, D.R.Islamov, K.S.Usachev, S.E.Solovieva, I.S.Antipin. *Eur. J. Org. Chem.*, 2180 (2020)
526. A.G.Slater (née Phillips), P.H.Beton, N.R.Champness. *Chem. Sci.*, **2**, 1440 (2011)
527. W.C.Bigelow, D.L.Pickett, W.A.Zisman, I.Oleophobic. *J. Colloid Sci.*, **1**, 513 (1946)
528. I.Haller. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8050 (1978)
529. J.Sagiv. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 92 (1980)
530. R.Maoz, L.Netzer, J.Gun, J.Sagiv. *J. Chim. Phys.*, **85**, 1059 (1988)
531. J.J.Gooding, S.Ciampi. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 2704 (2011)
532. J.Huang, X.Liu, X.Qiu, L.Xie, B.Yan, X.Wang, Q.Huang, H.Zeng. *J. Phys. Chem. B*, **121**, 3151 (2017)
533. C.Arisio, C.A.Cassou, M.Lieberman. *Langmuir*, **29**, 5145 (2013)
534. R.M.Parker, D.J.Wales, J.C.Gates, P.G.R.Smith, M.C.Grossel. *J. Mater. Chem. C*, **4**, 1178 (2016)
535. C.Yan, R.Yuan, J.Nishida, M.D.Fayer. *J. Phys. Chem. C*, **119**, 16811 (2015)
536. J.Ou, Y.Wang, J.Wang, S.Liu, Z.Li, S.Yang. *J. Phys. Chem. C*, **115**, 10080 (2011)
537. R.G.Nuzzo, D.L.Allara. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4481 (1983)
538. B.D.Ratner, A.S.Hoffman. In *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. (Eds B.D.Ratner, A.S.Hoffman, F.J.Schoen, J.E.Lemons). 3rd Edn. Academic Press, Oxford, 2012. P. 259
539. S.Clair, D.G.de Oteyza. *Chem. Rev.*, **119**, 4717 (2019)
540. C.Meltzer, J.Paul, H.Dietrich, C.M.Jäger, T.Clark, D.Zahn, B.Braunschweig, W.Peukert. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 10718 (2014)
541. E.Ermakova, O.Raitman, A.Shokurov, M.Kalinina, S.Selector, A.Tsivadze, V.Arslanov, M.Meyer, A.Bessmertnykh-Lemeune, R.Guilard. *Analyst*, **141**, 1912 (2016)
542. L.Zhang, M.Zhou, A.Wang, T.Zhang. *Chem. Rev.*, **120**, 683 (2019)
543. C.A.Schoenbaum, D.K.Schwartz, J.W.Medlin. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 1438 (2014)
544. N.A.Yewdall, H.Venugopal, A.Desfosses, V.Abrishami, Y.Yosaatmadja, M.B.Hampton, J.A.Gerrard, D.C.Goldstone, A.K.Mitra, M.Radjainia. *Structure*, **24**, 1120 (2016)
545. L.J.Domigan, H.Ashmead, S.Dimartino, J.Malmstrom, F.G.Pearce, M.Blunt, D.E.Williams, J.A.Gerrard. *Biointerphases*, **12**, 04E405 (2017)
546. I.Langmuir, V.J.Schaefer. *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1351 (1938)
547. P.Dynarowicz-Łkatka, A.Dhanabalan, O.N.Oliveira. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **91**, 221 (2001)
548. С.Д.Стучебрюков, С.Л.Селектор, Д.А.Силантьева, А.В.Шокуров. *Физикохимия поверхности и защита материалов*, **49**, 194 (2013)
549. M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, S.A.Ponomarenko, M.V.Kovalchuk. *Russ. Chem. Rev.*, **83**, 1091 (2014)
550. N.R.Faye, F.Moroté, C.G.Heywang, T.C.Bouhacina. *Int. J. Nanotechnol.*, **10**, 390 (2013)
551. C.Grauby-Heywang, F.Moroté, M.Mathelié-Guinlet, I.Gammoudi, N.R.Faye, T.Cohen-Bouhacina. *Chem. Phys. Lipids*, **200**, 74 (2016)
552. А.В.Шокуров, Д.Н.Новак, М.А.Грин, А.В.Зайцева, В.В.Арсланов, С.Л.Селектор, C.Grauby-Heywang, T.Cohen-Bouhacin. *Физикохимия поверхности и защита материалов*, **54**, 22 (2018)
553. A.Kausar. *Polym. Plast. Technol. Eng.*, **56**, 932 (2016)
554. K.Choudhary, R.K.Gupta, R.Pratibha, B.K.Sadashiva, V.Manjuladevi. *Liq. Cryst.*, **46**, 1494 (2019)
555. M.Castillo-Vallés, M.Cano, A.Bermejo-Sanz, N.Gimeno, M.B.Ros. *J. Mater. Chem. C*, **8**, 1998 (2020)
556. Y.Kang, K.Liu, X.Zhang. *Langmuir*, **30**, 5989 (2014)
557. Y.Chang, Y.Jiao, H.E.Symons, J.-F.Xu, C.F.J.Faul, X.Zhang. *Chem. Soc. Rev.*, **48**, 989 (2019)
558. E.Y.Chernikova, D.V.Berdnikova, Y.V.Fedorov, O.A.Fedorova. *Macroheterocycles*, **6**, 234 (2013)
559. С.Л.Селектор, А.В.Шокуров. *Физикохимия поверхности и защита материалов*, **51**, 115 (2015)
560. J.J.Ramsden. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials. Vol. 2*. (Eds J.W.Steed, P.A.Gale).Wiley, Chichester, 2012. P. 529
561. E.A.Silva, M.L.Braunger, A.Gregori, C.A.Olivati. *SN Appl. Sci.*, **1**, 200 (2019)
562. E.S.Seven, S.K.Sharma, D.Meziane, Y.Zhou, K.J.Mintz, R.R.Pandey, C.C.Chusuei, R.M.Leblanc. *Langmuir*, **35**, 6708 (2019)

563. G.García-Espejo, M.Pérez-Morales, M.Goldmann, M.T.Martín-Romero, J.J.Giner-Casares, L.Camacho. *J. Colloid Interface Sci.*, **508**, 583 (2017)
564. N.Reitzel, D.R.Greve, K.Kjaer, P.B.Howes, M.Jayaraman, S.Savoy, R.D.McCullough, J.T.McDevitt, T.Bjørnholm. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5788 (2000)
565. N.Akhtar, R.Y.N.Gengler, T.T.M.Palstra, P.Rudolf. *J. Phys. Chem. C*, **116**, 24130 (2012)
566. S.Selector, O.Fedorova, E.Lukovskaya, A.Anisimov, Y.Fedorov, N.Tarasova, O.Raitman, F.Fages, V.Arslanov. *J. Phys. Chem. B*, **116**, 1482 (2012)
567. J.Pazinato, D.M.Hoffmeister, K.P.Naidek, E.Westphal, H.Gallardo, H.Winnischofer. *Electrochim. Acta*, **153**, 574 (2015)
568. H.Kuhn, D.Möbius, H.Bücher. In *Physical Methods of Chemistry. Vol. 1*. (Eds A.Weissberger, B.Rossiter). Wiley, New York, 1972. P. 577
569. E.Johnson, R.Aroca. *Can. J. Chem.*, **69**, 1728 (1991)
570. N.K.Ibrayev, A.K.Aimukhanov, E.V.Seliverstova. *High Energy Chem.*, **43**, 577 (2009)
571. S.L.Selector, L.B.Bogdanova, A.V.Shokurov, P.A.Panchenko, O.A.Fedorova, V.V.Arslanov. *Macroheterocycles*, **7**, 311 (2014)
572. I.I.Shepeleva, A.V.Shokurov, N.V.Konovalova, V.V.Arslanov, P.A.Panchenko, S.L.Selektor. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **67**, 2159 (2018)
573. D.L.Dexter. *J. Lumin.*, **18 – 19**, 779 (1979)
574. L.Fang, N.Alderman, L.Danos, T.Markvart. *Mater. Res. Innov.*, **18**, 494 (2014)
575. L.Danos, N.R.Halcovitch, B.Wood, H.Banks, M.P.Coogan, N.Alderman, L.Fang, B.Dzurnak, T.Markvart. *Faraday Discuss.*, **222**, 405 (2020)
576. S.L.Selektor, A.V.Shokurov, O.A.Raitman, L.S.Sheinina, V.V.Arslanov, K.P.Birin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Colloid J.*, **74**, 334 (2012)
577. S.L.Selektor, A.V.Shokurov, V.V.Arslanov, Y.G.Gorbunova, K.P.Birin, O.A.Raitman, F.Morote, T.Cohen-Bouhacina, C.Grauby-Heywang, A.Y.Tsivadze. *J. Phys. Chem. C*, **118**, 4250 (2014)
578. A.V.Shokurov, D.S.Kutsybala, A.G.Martynov, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, A.V.Zaytseva, D.Novikov, V.V.Arslanov, S.L.Selektor. *Langmuir*, **36**, 1423 (2020)
579. S.H.Mir, L.A.Nagahara, T.Thundat, P.Mokarian-Tabari, H.Furukawa, A.Khosla. *J. Electrochem. Soc.*, **165**, B3137 (2018)
580. V.V.Arslanov, M.A.Kalinina, E.V.Ermakova, O.A.Raitman, Y.G.Gorbunova, O.E.Aksyutin, A.G.Ishkov, V.A.Grachev, A.Y.Tsivadze. *Russ. Chem. Rev.*, **88**, 775 (2019)
581. A.B.Descalzo, R.Martinez-Máñez, F.Sancenón, K.Hoffmann, K.Rurack. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 5924 (2006)
582. A.Kumar, K.Banerjee, P.Liljeroth. *Nanotechnology*, **28**, 082001 (2017)
583. S.Das, J.A.Robinson, M.Dubey, H.Terrones, M.Terrones. *Annu. Rev. Mater. Res.*, **45**, 1 (2015)
584. D.D.Kulkarni, I.Choi, S.S.Singamaneni, V.V.Tsukruk. *ACS Nano*, **4**, 4667 (2010)
585. M.M.Velázquez, T.Alejo, D.López-Díaz, B.Martín-García, M.D.Merchán. In *Two-Dimensional Materials. Characterization and Potential Applications*. (Ed. P.K.Nayak). InTech, 2016. P. 21; DOI: 10.5772/63495
586. A.Kouloumpis, E.Thomou, N.Chalmpes, K.Dimos, K.Spyrou, A.B.Bourlinos, I.Koutselas, D.Gournis, P.Rudolf. *ACS Omega*, **2**, 2090 (2017)
587. E.V.Ermakova, A.A.Ezhov, A.E.Baranchikov, Y.G.Gorbunova, M.A.Kalinina, V.V.Arslanov. *J. Colloid Interface Sci.*, **530**, 521 (2018)
588. K.Ou, X.Xu, Y.Shao, W.-J.Wang, W.-B.Zhang, S.-G.Yang. *Chin. J. Polym. Sci.*, **37**, 604 (2019)
589. M.L.Cortez, A.Lorenzo, W.A.Marmisollé, C.von Bilderling, E.Maza, L.Pietrasanta, F.Battaglini, M.Ceol'in, O.Azzaroni. *Soft Matter*, **14**, 1939 (2018)
590. F.Huang, O.A.Scherman. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 5879 (2012)
591. L.Séon, A.Parat, F.Gaudière, J.-C.Voegel, R.Auzély-Velty, P.Lorchat, L.Coche-Guérente, B.Senger, P.Schaaf, L.Jierry, F.Boulmedais. *Langmuir*, **30**, 6479 (2014)
592. Y.Li, X.Wang, J.Sun. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 5998 (2012)
593. J.Zhang, Y.Liu, G.Wu, M.Schönhoff, X.Zhang. *Langmuir*, **27**, 10370 (2011)
594. J.J.Richardson, M.Bjornmalm, F.Caruso. *Science*, **348**, aaa2491 (2015)
595. P.K.Deshmukh, K.P.Ramani, S.S.Singh, A.R.Tekade, V.K.Chatap, G.B.Patil, S.B.Bari. *J. Control. Release*, **166**, 294 (2013)
596. J.F.Quinn, A.P.R.Johnston, G.K.Such, A.N.Zelikin, F.Caruso. *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 707 (2007)
597. R.K.Iler. *J. Colloid Interface Sci.*, **21**, 569 (1966)
598. G.Decher. *Science*, **277**, 1232 (1997)
599. R.P.Feynman. *There's Plenty of Room at the Bottom. Engineering and Science*. California Institute of Technology, Pasadena, 1960
600. R.Feynman. *J. Microelectromech. Syst.*, **2**, 4 (1993)
601. O.Crespo-Biel, B.Dordi, D.N.Reinhoudt, J.Huskens. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 7594 (2005)
602. T.Salditt, U.S.Schubert. *Rev. Mol. Biotechnol.*, **90**, 55 (2002)
603. M.M.Naseer, S.Hameed. *CrystEngComm*, **14**, 4247 (2012)
604. F.Caruso. *Chem. – Eur. J.*, **6**, 413 (2000)
605. H.Ejima, J.J.Richardson, K.Liang, J.P.Best, M.P.van Koeverden, G.K.Such, J.Cui, F.Caruso. *Science*, **341**, 154 (2013)
606. Y.Wang, A.S.Angelatos, F.Caruso. *Chem. Mater.*, **20**, 848 (2008)
607. O.S.Sakr, G.Borchard. *Biomacromolecules*, **14**, 2117 (2013)
608. X.Lian, Y.Fang, E.Joseph, Q.Wang, J.Li, S.Banerjee, C.Lollar, X.Wang, H.-C.Zhou. *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 3386 (2017)
609. R.Chapman, M.H.Stenzel. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 2754 (2019)
610. X.Chen, W.Wu, Z.Guo, J.Xin, J.Li. *Biomaterials*, **32**, 1759 (2011)
611. L.I.Kazakova, L.I.Shabarchina, S.Anastasova, A.M.Pavlov, P.Vadgama, A.G.Skirtach, G.B.Sukhorukov. *Anal. Bioanal. Chem.*, **405**, 1559 (2012)
612. M.Delcea, A.Yashchenok, K.Videnova, O.Kreft, H.Möhwald, A.G.Skirtach. *Macromol. Biosci.*, **10**, 465 (2010)
613. M.-L.De Temmerman, J.Demeester, S.C.De Smedt, J.Rejman. *Nanomedicine*, **7**, 771 (2012)
614. K.A.D.Gregersen, Z.B.Hill, J.C.Gadd, B.S.Fujimoto, D.J.Maly, D.T.Chiu. *ACS Nano*, **4**, 7603 (2010)
615. J.Cui, M.P.van Koeverden, M.Müllner, K.Kempe, F.Caruso. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **207**, 14 (2014)
616. W.Tong, X.Song, C.Gao. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 6103 (2012)
617. A.Finnemore, P.Cunha, T.Shean, S.Vignolini, S.Guldin, M.Oyen, U.Steiner. *Nat. Commun.*, **3**, 966 (2012)
618. S.De Koker, R.Hoogenboom, B.G.De Geest. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 2867 (2012)
619. G.K.Such, A.P.R.Johnston, F.Caruso. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 19 (2011)
620. Z.Poon, J.B.Lee, S.W.Morton, P.T.Hammond. *Nano Lett.*, **11**, 2096 (2011)
621. G.Paramasivam, V.Sharma, A.Sundaramurthy. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, **225**, 12080 (2017)
622. A.Bétard, R.A.Fischer. *Chem. Rev.*, **112**, 1055 (2012)
623. O.Shekhah, H.Wang, S.Kowarik, F.Schreiber, M.Paulus, M.Tolan, C.Sternemann, F.Evers, D.Zacher, R.A.Fischer, C.Wöll. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15118 (2007)
624. L.Heinke, M.Cakici, M.Dommaschk, S.Grosjean, R.Herges, S.Bräse, C.Wöll. *ACS Nano*, **8**, 1463 (2014)
625. S.Ahmad, J.Liu, C.Gong, J.Zhao, L.Sun. *ACS Appl. Energy Mater.*, **1**, 249 (2018)
626. A.K.Reshetnikova, A.I.Zvyagina, Y.Y.Enakieva, V.V.Arslanov, M.A.Kalinina. *Colloid J.*, **80**, 684 (2018)
627. Jin.Liu, W.Zhou, Jian.Liu, Y.Fujimori, T.Higashino, H.Imahori, X.Jiang, J.Zhao, T.Sakurai, Y.Hattori, W.Matsuda, S.Seki, S.K.Garlapati, S.Dasgupta, E.Redel, L.Sun, C.Wöll. *J. Mater. Chem. A*, **4**, 12739 (2016)

628. D.-H.Chen, R.Haldar, B.L.Neumeier, Z.-H.Fu, C.Feldmann, C.Wöll, E.Redel. *Adv. Funct. Mater.*, **29**, 1903086 (2019)
629. I.Stassen, N.Burtch, A.Talin, P.Falcaro, M.Allendorf, R.Ameloot. *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 3185 (2017)
630. J.Liu, O.Shekhah, X.Stammer, H.K.Arslan, B.Liu, B.Schüpbach, A.Terfort, C.Wöll. *Materials (Basel)*, **5**, 1581 (2012)
631. H.Gliemann, C.Wöll. *Mater. Today*, **15**, 110 (2012)
632. O.Zybaylo, O.Shekhah, H.Wang, M.Tafipolsky, R.Schmid, D.Johannsmann, C.Wöll. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **12**, 8092 (2010)
633. G.Bolla, A.S.Myerson. *CrystEngComm*, **20**, 2084 (2018)
634. A.Bétard, H.Bux, S.Henke, D.Zacher, J.Caro, R.A.Fischer. *Microporous Mesoporous Mater.*, **150**, 76 (2012)
635. D.Zacher, K.Yusenko, A.Bétard, S.Henke, M.Molon, T.Ladnorg, O.Shekhah, B.Schüpbach, T.De los Arcos, M.Krasnopolski, M.Meilikhov, J.Winter, A.Terfort, C.Wöll, R.A.Fischer. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 1448 (2011)
636. M.C.So, S.Jin, H.-J.Son, G.P.Wiederrecht, O.K.Farha, J.T.Hupp. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 15698 (2013)
637. O.Shekhah, H.Wang, T.Strunskus, P.Cyganik, D.Zacher, R.Fischer, C.Wöll. *Langmuir*, **23**, 7440 (2007)
638. L.Heinke, C.Wöll. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 9295 (2013)
639. Z.-G.Gu, A.Pfriem, S.Hamsch, H.Breitwieser, J.Wohlgemuth, L.Heinke, H.Gliemann, C.Wöll. *Microporous Mesoporous Mater.*, **211**, 82 (2015)
640. A.I.Zvyagina, E.K.Melnikova, A.A.Averin, A.E.Baranchikov, A.R.Tameev, V.V.Malov, A.A.Ezhov, D.A.Grishanov, J.Gun, E.V.Ermakova, V.V.Arslanov, M.A.Kalinina. *Carbon*, **134**, 62 (2018)
641. A.I.Zvyagina, A.A.Shiryaev, A.E.Baranchikov, V.V.Chernyshev, Y.Y.Enakieva, O.A.Raitman, A.A.Ezhov, I.N.Meshkov, D.A.Grishanov, O.S.Ivanova, Y.G.Gorbunova, V.V.Arslanov, M.A.Kalinina. *New J. Chem.*, **41**, 948 (2017)
642. I.N.Meshkov, A.I.Zvyagina, A.A.Shiryaev, M.S.Nickolsky, A.E.Baranchikov, A.A.Ezhov, A.G.Nugmanova, Y.Y.Enakieva, Y.G.Gorbunova, V.V.Arslanov, M.A.Kalinina. *Langmuir*, **34**, 5184 (2018)
643. S.Laokroekkiat, M.Hara, S.Nagano, Y.Nagao. *Langmuir*, **32**, 6648 (2016)
644. W.Zhou, S.Begum, Z.Wang, P.Krolla, D.Wagner, S.Bräse, C.Wöll, M.Tsotsalas. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**, 1528 (2018)
645. Z.Sun, T.Ma, H.Tao, Q.Fan, B.Han. *Chem*, **3**, 560 (2017)
646. X.Yang, X.Lin, Y.S.Zhao, D.Yan. *Chem. – Eur. J.*, **24**, 6484 (2018)
647. O.Shekhah, H.Wang, M.Paradinas, C.Ocal, B.Schüpbach, A.Terfort, D.Zacher, R.A.Fischer, C.Wöll. *Nat. Mater*, **8**, 481 (2009)
648. A.P.Kutenina, A.I.Zvyagina, O.A.Raitman, Y.Y.Enakieva, M.A.Kalinina. *Colloid J.*, **81**, 401 (2019)
649. D.-J.Li, Z.-G.Gu, I.Vohra, Y.Kang, Y.-S.Zhu, J.Zhang. *Small*, **13**, 1604035 (2017)
650. S.Okur, Z.Zhang, M.Sarheed, P.Nick, U.Lemmer, L.Heinke. *Sens. Actuators, B*, **306**, 127502 (2020)
651. A.S.Varela, W.Ju, P.Strasser. *Adv. Energy Mater.*, **8**, 1703614 (2018)
652. R.Haldar, S.Diring, P.K.Samanta, M.Muth, W.Clancy, A.Mazel, S.Schlabach, F.Kirschhöfer, G.Brenner-Weiß, S.K.Pati, F.Odobel, C.Wöll. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 13662 (2018)
653. Y.-Y.Wang, S.-M.Chen, R.Haldar, C.Wöll, Z.-G.Gu, J.Zhang. *Adv. Mater. Interfaces*, **5**, 1800985 (2018)
654. Jin Liu, W.Zhou, Jian Liu, I.Howard, G.Kilibarda, S.Schlabach, D.Coupry, M.Addicoat, S.Yoneda, Y.Tsutsui, T.Sakurai, S.Seki, Z.Wang, P.Lindemann, E.Redel, T.Heine, C.Wöll. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 7441 (2015)
655. M.Adams, M.Kozlowska, N.Baroni, M.Oldenburg, R.Ma, D.Busko, A.Turshatov, G.Emandi, M.O.Senge, R.Haldar, C.Wöll, G.U.Nienhaus, B.S.Richards, I.A.Howard. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **11**, 15688 (2019)
656. R.Haldar, K.Batra, S.M.Marschner, A.B.Kuc, S.Zahn, R.A.Fischer, S.Bräse, T.Heine, C.Wöll. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 7847 (2019)
657. X.Liu, M.Kozlowska, T.Okkali, D.Wagner, T.Higashino, G.Brenner-Weiß, S.M.Marschner, Z.Fu, Q.Zhang, H.Imahori, S.Bräse, W.Wenzel, C.Wöll, L.Heinke. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 9590 (2019)
658. J.-M.Lehn. *Science*, **227**, 849 (1985)
659. J.-M.Lehn. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **27**, 89 (1988)
660. H.Ringsdorf, B.Schlarb, J.Venzmer. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **27**, 113 (1988)
661. *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*. (Eds H.J.Schneider, H.Durr). VCH, Weinheim, 1993
662. J.-M.Lehn. *Makromol. Chem. Macromol. Symp.*, **69**, 1 (1993)
663. A.Z.Asadabadi, S.J.Hoseini, M.Bahrami, S.M.Nabavizadeh. *New J. Chem.*, **43**, 6513 (2019)
664. P.Ballester, A.Scarso. *Front. Chem.*, **7**, 174 (2019)
665. J.M.Köster, D.Häussinger, K.Tiefenbacher. *Front. Chem.*, **6**, 639 (2019)
666. V.Mouarrawis, R.Plessius, J.I.van der Vlugt, J.N.H.Reek. *Front. Chem.*, **6**, 623 (2018)
667. M.De Rosa, P.La Manna, C.Talotta, A.Soriente, C.Gaeta, P.Neri. *Front. Chem.*, **6**, 84 (2018)
668. C.Pereira, M.Simões, J.Tomé, F.A.Paz. *Molecules*, **21**, 1348 (2016)
669. C.Kim, B.A.Ondrusek, H.Chung. *Org. Lett.*, **20**, 736 (2018)
670. G.Faubert. *J. Electrochem. Soc.*, **145**, 2985 (1998)
671. D.Zhang, A.Martinez, J.-P.Dutasta. *Chem. Rev.*, **117**, 4900 (2017)
672. Z.Matharu, A.J.Bandodkar, V.Gupta, B.D.Malhotra. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1363 (2012)
673. М.В.Ковальчук, В.В.Клечковская, Л.А.Фейгин. *Природа*, (11), 11 (2003)
674. E.V.Agina, I.A.Usov, O.V.Borshchev, J.Wang, A.Mourran, M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, S.Grigorian, M.Möller, S.N.Chvalun, S.A.Ponomarenko. *Langmuir*, **28**, 16186 (2012)
675. E.V.Agina, A.A.Mannanov, A.S.Sizov, O.Vechter, O.V.Borshchev, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, V.G.Konstantinov, V.V.Bruevich, O.V.Kozlov, M.S.Pshenichnikov, D.Y.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**, 18078 (2017)
676. C.Honorato-Rios, A.Kuhnhold, J.R.Bruckner, R.Dannert, T.Schilling, J.P.F.Lagerwall. *Front. Mater.*, **3**, 21 (2016)
677. M.Y.Tolstykh, V.V.Makarova, A.V.Semakov, V.G.Kulichikhin. *Polym. Sci., Ser. A*, **52**, 144 (2010)
678. S.H.Cho, P.Purushotham, C.Fang, C.Maranas, S.M.Diaz-Moreno, V.Bulone, J.Zimmer, M.Kumar, B.T.Nixon. *Plant Physiol.*, **175**, 146 (2017)
679. J.N.Izraelachvili. *Intermolecular and Surface Forces*. Academic Press, New York, 1992
680. D.Paprocki, A.Madej, D.Koszelewski, A.Brodzka, R.Ostaszewski. *Front. Chem.*, **6**, 502 (2018)
681. P.Mariani, V.Luzzati, H.Delacroix. *J. Mol. Biol.*, **204**, 165 (1988)
682. Г.Хакен. *Информация и самоорганизация: макроскопический подход к сложным системам*. КомКнига, Москва, 2005
683. Г.Николис, И.Пригожин. *Самоорганизация в неравновесных системах*. Мир, Москва, 1979
684. П.Бак. *Как работает природа: теория самоорганизованной критичности*. URSS, Москва, 2013
685. Е.Н.Князева, С.П.Курдюмов. *Основания синергетики. Режимы с обострением, самоорганизация, темпомиры*. Алетейя, Санкт-Петербург, 2002
686. С.П.Курдюмов. *Экология и жизнь*, **5**, 42 (2000)
687. Е.Н.Князева, С.П.Курдюмов. *Законы эволюции и самоорганизации сложных систем*. Наука, Москва, 1994
688. M.W.Matsen, F.S.Bates. *Macromolecules*, **29**, 1091 (1996)
689. M.W.Matsen, F.S.Bates. *Macromolecules*, **29**, 7641 (1996)
690. L.Leibler. *Macromolecules*, **13**, 1602 (1980)
691. А.Н.Семенов. *Журн. эксперим. теорет. физики*, **61**, 733 (1985)

692. S.M.Gruner. *J. Phys. Chem.*, **93**, 7562 (1989)
693. D.M.Anderson, S.M.Gruner, S.Leibler. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 5364 (1988)
694. D.C.Turner, S.M.Gruner, J.S.Huang. *Biochemistry*, **31**, 1356 (1992)
695. М.А.Щербина, С.Н.Чвалун. *Журн. физ. химии*, **92**, 976 (2018)
696. *Liquid Crystals and Plastic Crystals. (Ellis Horwood Ser. In Physical Chemistry. Vols 1, 2)*. (Eds G.W.Gray, P.A.Winsor). Ellis Horwood, Chichester, 1974
697. D.Reuter, P.Lunkenheimer, A.Loidl. *J. Chem. Phys.*, **150**, 244507 (2019)
698. J.Even, M.Carignano, C.Katan. *Nanoscale*, **8**, 6222 (2016)
699. P.S.Whitfield, N.Herron, W.E.Guise, K.Page, Y.Q.Cheng, I.Milas, M.K.Crawford. *Sci. Rep.*, **6**, 35685 (2016)
700. A.V.Bakirov, E.A.Tatarinova, S.A.Milenin, M.A.Shcherbina, A.M.Muzafarov, S.N.Chvalun. *Soft Matter*, **14**, 9755 (2018)
701. G.Ungar. *Polymer (Guildf.)*, **34**, 2050 (1993)
702. B.Wünderlich, M.Möller, J.Grebowicz, H.Baur. In *Conformational Motion and Disorder in Low and High Molecular Mass (Ser. Advances in Polymer Science. Vol. 87)*. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 1988
703. *Developments in Crystalline Polymers*. (Ed. D.C.Bassett). Applied Science Publishers, London, 1982
704. М.А.Щербина, С.Н.Чвалун, В.И.Селихова, В.М.Неверов, В.А.Аулов, А.Н.Озерин, Н.Ф.Бакеев. *Высокомол. соединения. Сер. А*, **41**, 1768 (1999)
705. М.А.Щербина, С.Н.Чвалун, В.А.Аулов, В.И.Селихова, Н.Ф.Бакеев. *Высокомол. соединения. Сер. А*, **43**, 87 (2001)
706. М.А.Щербина, А.В.Бакиров, А.Н.Якунин, В.Перчек, У.Бегинн, М.Меллер, С.Н.Чвалун. *Кристаллография*, **57**, 195 (2012)
707. М.А.Щербина, С.Н.Чвалун. *Журн. физ. химии*, **92**, 976 (2018)
708. M.Mansueto, W.Frey, S.Laschat. *Chem. – Eur. J.*, **19**, 16058 (2013)
709. S.-P.Ji, M.Tang, L.He, G.-H.Tao. *Chem. – Eur. J.*, **19**, 4452 (2013)
710. A.Abate, A.Petrozza, G.Cavallo, G.Lanzani, F.Matteucci, D.W.Bruce, N.Houbenov, P.Metrangolo, G.Resnati. *J. Mater. Chem. A*, **1**, 6572 (2013)
711. R.Rohini, C.-K.Lee, J.-T.Lu, I.J.B.Lin. *J. Chinese Chem. Soc.*, **60**, 745 (2013)
712. R.Rondla, J.C.Y.Lin, C.T.Yang, I.J.B.Lin. *Langmuir*, **29**, 11779 (2013)
713. W.S.Chi, H.Jeon, S.J.Kim, D.J.Kim, J.H.Kim. *Macromol. Res.*, **21**, 315 (2013)
714. E.Westphal, D.H.da Silva, F.Molin, H.Gallardo. *RSC Adv.*, **3**, 6442 (2013)
715. M.Yang, B.Mallick, A.-V.Mudring. *Cryst. Growth Des.*, **13**, 3068 (2013)
716. M.R.Schenkel, R.Shao, L.A.Robertson, B.R.Wiesenauer, N.A.Clark, D.L.Gin. *Liq. Cryst.*, **40**, 1067 (2013)
717. Y.Ji, R.Shi, Y.Wang, G.Saielli. *J. Phys. Chem. B*, **117**, 1104 (2013)
718. Y.Gao, J.M.Slattery, D.W.Bruce. *New J. Chem.*, **35**, 2910 (2011)
719. A.Getsis, A.-V.Mudring. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 3207 (2011)
720. L.Douce, J.-M.Suisse, D.Guillon, A.Taubert. *Liq. Cryst.*, **38**, 1653 (2011)
721. S.Sauer, S.Saliba, S.Tussetschläger, A.Baro, W.Frey, F.Giesselmann, S.Laschat, W.Kantlehner. *Liq. Cryst.*, **36**, 275 (2009)
722. F.Mathevet, P.Masson, J.-F.Nicoud, A.Skoulios. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9053 (2005)
723. M.Butschies, M.Mansueto, J.C.Haenle, C.Schneck, S.Tussetschläger, F.Giesselmann, S.Laschat. *Liq. Cryst.*, **41**, 821 (2014)
724. U.Beginn, L.Yan, S.N.Chvalun, M.A.Shcherbina, A.Bakirov, M.Möller. *Liq. Cryst.*, **35**, 1073 (2008)
725. M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, A.N.Yakunin, U.Beginn, L.Yan, M.Möller, S.N.Chvalun. *Soft Matter*, **10**, 1746 (2014)
726. M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, L.Yan, U.Beginn, X.Zhu, M.Möller, S.N.Chvalun. *Mendeleev Commun.*, **25**, 142 (2015)
727. M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, U.Beginn, L.Yan, X.Zhu, M.Möller, S.N.Chvalun. *Chem. Commun.*, **53**, 10070 (2017)
728. W.S.Fall, M.-H.Yen, X.Zeng, L.Cseh, Y.Liu, G.A.Gehring, G.Ungar. *Soft Matter*, **15**, 22 (2019)
729. M.-H.Yen, J.Chaiprapa, X.Zeng, Y.Liu, L.Cseh, G.H.Mehl, G.Ungar. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 5757 (2016)
730. X.Cheng, M.Prehm, M.K.Das, J.Kain, U.Baumeister, S.Diele, D.Leine, A.Blume, C.Tschierske. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10977 (2003)
731. B.Chen. *Science*, **307**, 96 (2005)
732. X.Zeng, R.Kieffer, B.Glettner, C.Nurnberger, F.Liu, K.Pelz, M.Prehm, U.Baumeister, H.Hahn, H.Lang, G.A.Gehring, C.H.M.Weber, J.K.Hobbs, C.Tschierske, G.Ungar. *Science*, **331**, 1302 (2011)
733. S.George, C.Bentham, X.Zeng, G.Ungar, G.A.Gehring. *Phys. Rev. E*, **95**, 062126 (2017)
734. А.В.Бакиров, А.Н.Якунин, М.А.Щербина, С.Н.Чвалун, X.Zhu, U.Beginn, M.Möller. *Рос. нанотехнол.*, **5**, 67 (2010)
735. X.Feng, S.Nejati, M.G.Cowan, M.E.Tousley, B.R.Wiesenauer, R.D.Noble, M.Elimelech, D.L.Gin, C.O.Osuji. *ACS Nano*, **10**, 150 (2015)
736. X.Feng, M.E.Tousley, M.G.Cowan, B.R.Wiesenauer, S.Nejati, Y.Choo, R.D.Noble, M.Elimelech, D.L.Gin, C.O.Osuji. *ACS Nano*, **8**, 11977 (2014)
737. С.Н.Чвалун, М.А.Щербина, И.В.Быкова, J.Blackwell, V.Percec. *Высокомол. соединения. Сер. А*, **44**, 2134 (2002)
738. T.Ichikawa, M.Yoshio, A.Hamasaki, J.Kagimoto, H.Ohno, T.Kato. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2163 (2011)
739. T.Ikeda. *J. Mater. Chem.*, **13**, 2037 (2003)
740. N.Kawatsuki. *Chem. Lett.*, **40**, 548 (2011)
741. B.Soberats, E.Uchida, M.Yoshio, J.Kagimoto, H.Ohno, T.Kato. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 9552 (2014)
742. T.Kosa, L.Sukhomlinova, L.Su, B.Taheri, T.J.White, T.J.Bunning. *Nature (London)*, **485**, 347 (2012)
743. Y.Zakrevskyy, J.Stumpe, C.F.J.Faul. *Adv. Mater.*, **18**, 2133 (2006)
744. B.Soberats, M.Yoshio, T.Ichikawa, S.Taguchi, H.Ohno, T.Kato. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 15286 (2013)
745. B.-H.Tan, M.Yoshio, T.Kato. *Chem. – Asian J.*, **3**, 534 (2008)
746. X.Su, S.Voskian, R.P.Hughes, I.Aprahamian. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 10734 (2013)
747. A.M.Lowe, N.L.Abbott. *Chem. Mater.*, **24**, 746 (2011)
748. Y.Sagara, T.Kato. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 9128 (2011)
749. A.Beneduci, S.Cospito, M.La Deda, L.Veltri, G.Chidichimo. *Nat. Commun.*, **5**, 3105 (2014)
750. T.Kato, M.Yoshio, T.Ichikawa, B.Soberats, H.Ohno, M.Funahashi. *Nat. Rev. Mater.*, **2**, 17001 (2017)
751. K.Tanabe, Y.Suzui, M.Hasegawa, T.Kato. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 5652 (2012)
752. K.Lava, Y.Evrard, K.Van Hecke, L.Van Meervelt, K.Binnemans. *RSC Adv.*, **2**, 8061 (2012)
753. T.Cardinaels, K.Lava, K.Goossens, S.V.Eliseeva, K.Binnemans. *Langmuir*, **27**, 2036 (2011)
754. J.-T.Lu, C.-K.Lee, I.J.B.Lin. *Soft Matter*, **7**, 3491 (2011)
755. S.Taguchi, T.Ichikawa, T.Kato, H.Ohno. *Chem. Commun.*, **48**, 5271 (2012)
756. T.Ichikawa, M.Yoshio, A.Hamasaki, S.Taguchi, F.Liu, X.Zeng, G.Ungar, H.Ohno, T.Kato. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 2634 (2012)
757. A.Jankowiak, J.Kanazawa, P.Kaszynski, R.Takita, M.Uchiyama. *J. Organomet. Chem.*, **747**, 195 (2013)
758. J.Pecyna, A.Sivaramamoorthy, A.Jankowiak, P.Kaszynski. *Liq. Cryst.*, **39**, 965 (2012)
759. C.S.P.Tripathi, J.Leys, P.Losada-Pérez, K.Lava, K.Binnemans, C.Glorieux, J.Thoen. *Liq. Cryst.*, **40**, 329 (2013)
760. G.Saielli, G.A.Voth, Y.Wang. *Soft Matter*, **9**, 5716 (2013)
761. P.Dechambenoit, S.Ferlay, B.Donnio, D.Guillon, M.W.Hosseini. *Chem. Commun.*, **47**, 734 (2011)
762. V.Percec, G.Johansson, J.Heck, G.Ungarb, S.V.Battyb. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1411 (1993)
763. V.Percec, J.Heck, D.Tomazos, F.Falkenberg, H.Blackwell, G.Ungar. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2799 (1993)

764. V.Percec, J.Heck, G.Johansson, D.Tomazos, G.Ungar. *Macromol. Symp.*, **77**, 237 (1994)
765. Y.K.Kwon, C.Danko, S.Chvalun, J.Blackwell, J.A.Heck, V.Percec. *Macromol. Symp.*, **87**, 103 (1994)
766. Y.K.Kwon, S.Chvalun, A.-I.Schneider, J.Blackwell, V.Percec, J.A.Heck. *Macromolecules*, **27**, 6129 (1994)
767. S.N.Chvalun, J.Blackwell, Y.K.Kwon, V.Percec. *Macromol. Symp.*, **118**, 663 (1997)
768. S.N.Chvalun, J.Blackwell, J.D.Cho, Y.K.Kwon, V.Percec, J.A.Heck. *Polymer (Guildf.)*, **39**, 4515 (1998)
769. С.Н.Чвалун, М.А.Щербина, И.В.Быкова, J.Blackwell, V.Percec, Y.K.Kwon, J.D.Cho. *Высокомол. соединения. Сер. А*, **43**, 33 (2001)
770. D.A.Wilson, K.A.Andreopoulou, M.Peterca, P.Leowanawat, D.Sahoo, B.E.Partridge, Q.Xiao, N.Huang, P.A.Heiney, V.Percec. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 6162 (2019)
771. V.Nanda, A.Andrianarijaona, C.Narayanan. *Protein Sci.*, **16**, 1667 (2007)
772. Z.Chen, P.A.Lichtor, A.P.Berliner, J.C.Chen, D.R.Liu. *Nat. Chem.*, **10**, 420 (2018)
773. A.Cecconello, F.C.Simmel. *Small*, **15**, 1805419 (2019)
774. V.Percec, A.E.Dulcey, V.S.K.Balagurusamy, Y.Miura, J.Smidrkal, M.Peterca, S.Nummelin, U.Edlund, S.D.Hudson, P.A.Heiney, H.Duan, S.N.Magonov, S.A.Vinogradov. *Nature (London)*, **430**, 764 (2004)
775. B.M.Rosen, M.Peterca, K.Morimitsu, A.E.Dulcey, P.Leowanawat, A.-M.Resmerita, M.R.Imam, V.Percec. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 5135 (2011)
776. C.Roche, H.-J.Sun, M.E.Prendergast, P.Leowanawat, B.E.Partridge, P.A.Heiney, F.Araoka, R.Graf, H.W.Spiess, X.Zeng, G.Ungar, V.Percec. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 7169 (2014)
777. A.J.Markvoort, H.M.M.ten Eikelder, P.A.J.Hilbers, T.F.A.de Greef, E.W.Meijer. *Nat. Commun.*, **2**, 509 (2011)
778. F.Helmich, M.M.J.Smulders, C.C.Lee, A.P.H.J.Schenning, E.W.Meijer. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 12238 (2011)
779. C.Kulkarni, J.A.Berrocal, M.Lutz, A.R.A.Palmans, E.W.Meijer. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 6302 (2019)
780. E.Yashima, N.Ousaka, D.Taura, K.Shimomura, T.Ikai, K.Maeda. *Chem. Rev.*, **116**, 13752 (2016)
781. K.V.Rao, D.Miyajima, A.Nihonyanagi, T.Aida. *Nat. Chem*, **9**, 1133 (2017)
782. K.Yano, Y.Itoh, F.Araoka, G.Watanabe, T.Hikima, T.Aida. *Science*, **363**, 161 (2019)
783. E.Krieg, M.M.C.Bastings, P.Besenius, B.Rybtchinski. *Chem. Rev.*, **116**, 2414 (2016)
784. F.Freire, E.Quiñoá, R.Riguera. *Chem. Rev.*, **116**, 1242 (2015)
785. K.Cobos, E.Quiñoá, R.Riguera, F.Freire. *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 12239 (2018)
786. M.A.Shcherbina, X.Zeng, T.Tadjiev, G.Ungar, S.H.Eichhorn, K.E.S.Phillips, T.J.Katz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 7837 (2009)
787. A.A.Stupnikov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **67**, 1547 (2018)
788. S.Yadav, A.K.Sharma, P.Kumar. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **8**, 127 (2020)
789. P.C.Griffiths, I.A.Fallis, T.Chuenpratoom, R.Watanesk. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **122**, 107 (2006)
790. M.Qi, Y.Zhou. *Mater. Chem. Front.*, **3**, 1994 (2019)
791. S.Chen, S.Hanning, J.Falconer, M.Locke, J.Wen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **144**, 18 (2019)
792. X.Ge, M.Wei, S.He, W.-E.Yuan. *Pharmaceutics*, **11**, 55 (2019)
793. C.Zhou, Y.Wang. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **45**, 28 (2020)
794. J.Y.Wang, J.Q.Li, Y.M.Xiao, B.Fu, Z.H.Qin. *ChemMedChem*, **15**, 404 (2020)
795. S.Chowdhury, A.Rakshit, A.Acharjee, B.Saha. *ChemistrySelect*, **4**, 6978 (2019)
796. L.Y.Zakharova, R.R.Kashapov, T.N.Pashirova, A.B.Mirgorodskaya, O.G.Sinyashin. *Mendeleev Commun.*, **26**, 457 (2016)
797. L.Y.Zakharova, T.N.Pashirova, S.Doktorovova, A.R.Fernandes, E.Sanchez-Lopez, A.M.Silva, S.B.Souto, E.B.Souto. *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 5534 (2019)
798. A.Tehrani-Bagha, K.Holmberg. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **12**, 81 (2007)
799. A.B.Mirgorodskaya, R.A.Kushnazarova, S.S.Lukashenko, A.D.Voloshina, O.A.Lenina, L.Y.Zakharova, O.G.Sinyashin. *J. Mol. Liq.*, **269**, 203 (2018)
800. A.B.Mirgorodskaya, R.A.Kushnazarova, S.S.Lukashenko, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **292**, 111407 (2019)
801. A.B.Mirgorodskaya, S.S.Lukashenko, R.A.Kushnazarova, R.R.Kashapov, L.Y.Zakharova, O.G.Sinyashin. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 987 (2018)
802. A.B.Mirgorodskaya, R.A.Kushnazarova, S.S.Lukashenko, E.N.Nikitin, K.O.Sinyashin, L.M.Nesterova, L.Y.Zakharova. *Colloids Surf., A*, **586**, 124252 (2020)
803. R.Sharma, R.K.Mahajan. *RSC Adv.*, **4**, 748 (2014)
804. D.A.Samarkina, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, A.R.Khamatgalimov, V.I.Kovalenko, L.Y.Zakharova. *Colloids Surf., A*, **529**, 990 (2017)
805. D.A.Samarkina, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **275**, 232 (2019)
806. M.Damen, A.J.J.Groenen, S.F.M.van Dongen, R.J.M.Nolte, B.J.Scholte, M.C.Feiters. *Med. Chem. Commun.*, **9**, 1404 (2018)
807. R.Modi, L.Khamari, A.Nandy, S.Mukherjee. *Spectrochim. Acta, Part A*, **216**, 52 (2019)
808. D.A.Kuznetsova, D.R.Gabdrakhmanov, L.R.Ahtamyanova, S.S.Lukashenko, A.M.Kusova, Y.F.Zuev, A.D.Voloshina, A.S.Sapunova, N.V.Kulik, D.M.Kuznetsov, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **298**, 111961 (2020)
809. D.A.Kuznetsova, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, D.A.Faizullin, Y.F.Zuev, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, D.M.Kuznetsov, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **307**, 113001 (2020)
810. D.A.Kuznetsova, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, A.D.Voloshina, A.S.Sapunova, R.R.Kashapov, L.Y.Zakharova. *Chem. Phys. Lipids*, **223**, 104791 (2019)
811. D.A.Kuznetsova, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, A.D.Voloshina, A.S.Sapunova, N.V.Kulik, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, R.R.Kashapov, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **289**, 111058 (2019)
812. D.A.Kuznetsova, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, L.Y.Zakharova. *Russ. J. Phys. Chem.*, **93**, 1584 (2019)
813. F.M.Menger, J.S.Keiper. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1906 (2000)
814. R.Zana. *J. Colloid Interface Sci.*, **248**, 203 (2002)
815. V.Sharma, M.Borse, V.K.Aswal, N.K.Pokhriyal, J.V.Joshi, P.S.Goyal, S.Devi. *J. Colloid Interface Sci.*, **277**, 450 (2004)
816. L.Y.Zakharova, D.R.Gabdrakhmanov, A.R.Ibragimova, E.A.Vasilieva, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, E.A.Ermakova, N.E.Gogoleva, D.A.Faizullin, A.G.Pokrovsky, V.A.Korobeynikov, S.V.Cheresiz, Y.F.Zuev. *Colloids Surf., B*, **140**, 269 (2016)
817. D.R.Gabdrakhmanov, E.A.Vasilieva, M.A.Voronin, D.A.Kuznetsova, F.G.Valeeva, A.B.Mirgorodskaya, S.S.Lukashenko, V.M.Zakharov, A.R.Mukhitov, D.A.Faizullin, V.V.Salnikov, V.V.Syakaev, S.K.Latypov, Y.F.Zuev, L.Y.Zakharova. *J. Phys. Chem. C*, **124**, 2178 (2020)
818. A.B.Mirgorodskaya, F.G.Valeeva, S.S.Lukashenko, R.A.Kushnazarova, T.M.Prokop'eva, T.M.Zubareva, V.A.Mikhailov, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **250**, 229 (2018)
819. E.P.Zhil'tsova, M.R.Ibatullina, S.S.Lukashenko, M.P.Kutyreva, M.M.Anuar, V.I.Kovalenko, L.Y.Zakharova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **87**, 2620 (2017)
820. M.R.Ibatullina, E.P.Zhil'tsova, S.S.Lukashenko, A.D.Voloshina, A.S.Sapunova, O.A.Lenina, I.R.Nizameev, M.P.Kutyreva, L.Y.Zakharova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 2359 (2018)
821. E.P.Zhiltsova, M.R.Ibatullina, S.S.Lukashenko, F.G.Valeeva, T.N.Pashirova, M.P.Kutyreva, L.Y.Zakharova. *Colloid J.*, **79**, 621 (2017)
822. E.P.Zhiltsova, T.N.Pashirova, M.R.Ibatullina, S.S.Lukashenko, A.T.Gubaidullin, D.R.Islamov, O.N.Kataeva, M.P.Kutyreva, L.Y.Zakharova. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **20**, 12688 (2018)

823. E.P.Zhil'tsova, M.R.Ibatullina, S.S.Lukashenko, M.P.Kutyreva, L.Y.Zakharova. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 431 (2018)
824. M.R.Ibatullina, E.P.Zhil'tsova, S.S.Lukashenko, L.Y.Zakharova. *Colloid J.*, **82**, 8 (2020)
825. G.A.Gainanova, G.I.Vagapova, V.V.Syakaev, A.R.Ibragimova, F.G.Valeeva, E.V.Tudriy, I.V.Galkina, O.N.Kataeva, L.Y.Zakharova, S.K.Latypov, A.I.Konovalov. *J. Colloid Interface Sci.*, **367**, 327 (2012)
826. G.A.Gaynanova, G.I.Vagapova, F.G.Valeeva, E.A.Vasilieva, I.V.Galkina, L.Y.Zakharova, O.G.Sinyashin. *Colloids Surf., A*, **489**, 95 (2016)
827. L.Y.Zakharova, G.I.Kaupova, D.R.Gabdrakhmanov, G.A.Gaynanova, E.A.Ermakova, A.R.Mukhitov, I.V.Galkina, S.V.Cheresiz, A.G.Pokrovsky, P.V.Skvortsova, Y.V.Gogolev, Y.F.Zuev. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **21**, 16706 (2019)
828. E.Yuba. *J. Mater. Chem. B*, **8**, 1093 (2020)
829. D.A.Kuznetsova, D.R.Gabdrakhmanov, S.S.Lukashenko, L.R.Ahtamyanova, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, L.Y.Zakharova. *Colloids Surf., B*, **178**, 352 (2019)
830. D.A.Kuznetsova, G.A.Gaynanova, L.A.Vasileva, G.V.Sibgatullina, D.V.Samigullin, A.S.Sapunova, A.D.Voloshina, I.V.Galkina, K.A.Petrov, L.Y.Zakharova. *J. Mater. Chem. B*, **7**, 7351 (2019)
831. D.Lombardo, M.A.Kiselev, S.Magazù, P.Calandra. *Adv. Condens. Matter Phys.*, 1 (2015)
832. Y.Razuvayeva, R.Kashapov, L.Zakharova. *Supramol. Chem.*, **32**, 178 (2020)
833. Z.Li, C.Hu, Y.Cheng, H.Xu, X.Cao, X.Song, H.Zhang, Y.Liu. *Sci. China Chem.*, **55**, 2063 (2012)
834. Y.-C.Liu, Y.-Y.Wang, H.-W.Tian, Y.Liu, D.-S.Guo. *Org. Chem. Front.*, **3**, 53 (2016)
835. R.R.Kashapov, Y.S.Razuvayeva, A.Y.Ziganshina, R.K.Mukhitova, L.Y.Zakharova. *Colloids Surf., A*, **583**, 124033 (2019)
836. C.Costa, V.Francisco, S.G.Silva, M.L.C.do Vale, L.García-Río, E.F.Marques. *Colloids Surf., A*, **480**, 71 (2015)
837. R.R.Kashapov, Y.S.Razuvayeva, A.Y.Ziganshina, R.K.Mukhitova, A.S.Sapunova, A.D.Voloshina, L.Y.Zakharova. *Colloids Surf., B*, **175**, 351 (2019)
838. R.R.Kashapov, Y.S.Razuvayeva, A.Y.Ziganshina, R.K.Mukhitova, A.S.Sapunova, A.D.Voloshina, L.Y.Zakharova. *Macroheterocycles*, **12**, 346 (2019)
839. R.R.Kashapov, S.V.Kharlamov, Y.S.Razuvayeva, A.Y.Ziganshina, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, S.K.Latypov, L.Y.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **261**, 218 (2018)
840. S.K.Mehta, N.Jindal, G.Kaur. *Colloids Surf., B*, **87**, 173 (2011)
841. S.Akhter, S.Kushwaha, M.H.Warsi, M.Anwar, M.Z.Ahmad, I.Ahmad, S.Talegaonkar, Z.I.Khan, R.K.Khar, F.J.Ahmad. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **38**, 84 (2011)
842. M.Bragagni, N.Mennini, C.Ghelardini, P.Mura. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **15**, 184 (2012)
843. L.Di Marzio, C.Marianecci, F.Rinaldi, S.Esposito, M.Carafa. *Lett. Drug Des. Discov.*, **9**, 494 (2012)
844. C.Marianecci, F.Rinaldi, M.Mastriota, S.Pieretti, E.Trapasso, D.Paolino, M.Carafa. *J. Control. Release*, **164**, 17 (2012)
845. R.Ganguly, A.Kunwar, B.Dutta, S.Kumar, K.C.Barick, A.Ballal, V.K.Aswal, P.A.Hassan. *Colloids Surf., B*, **152**, 176 (2017)
846. G.P.Kumar, P.Rajeshwarrao. *Acta Pharm. Sinica B*, **1**, 208 (2011)
847. R.K.Sahoo, N.Biswas, A.Guha, N.Sahoo, K.Kuotsu. *Biomed. Res. Int.*, Art. ID 263604 (2014)
848. T.T.Pham, C.Jaafar-Maalej, C.Charcosset, H.Fessi. *Colloids Surf., B*, **94**, 15 (2012)
849. F.Rinaldi, P.N.Hanieh, A.Imbriano, D.Passeri, E.Del Favero, M.Rossi, C.Marianecci, S.De Panfilis, M.Carafa. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **55**, 101339 (2020)
850. H.Abdelkader, S.Ismail, A.Kamal, R.G.Alany. *J. Pharm. Sci.*, **100**, 1833 (2011)
851. P.M.E.Gaafar, O.Y.Abdallah, R.M.Farid, H.Abdelkader. *J. Liposome Res.*, **24**, 204 (2014)
852. A.Abdelbary, H.F.Salem, R.A.Khallaf, A.M.A.Ali. *Pharm. Dev. Technol.*, **22**, 409 (2016)
853. G.A.Abdelbary, M.H.Aburahma. *J. Liposome Res.*, **25**, 107 (2014)
854. L.Di Marzio, S.Esposito, F.Rinaldi, C.Marianecci, M.Carafa. *Colloids Surf., B*, **104**, 200 (2013)
855. R.S.Abdel-Rashid, D.A.Helal, M.M.Omar, A.M.El Sisi. *Int. J. Nanomed.*, **14**, 2973 (2019)
856. H.M.Aboud, A.A.Ali, S.F.El-Menshawe, A.A.Elbary. *Drug Deliv.*, **23**, 2471 (2016)
857. S.Ghanbarzadeh, S.Arami. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **23**, 587 (2013)
858. H.F.Salem, R.M.Kharshoum, H.A.Abou-Taleb, D.M.Naguib. *AAPS PharmSciTech*, **20**, 181 (2019)
859. Y.Singh, J.G.Meher, K.Raval, F.A.Khan, M.Chaurasia, N.K.Jain, M.K.Chourasia. *J. Control. Release*, **252**, 28 (2017)
860. L.Jones, L.E.Downie, D.Korb, J.M.Benitez-del-Castillo, R.Dana, S.X.Deng, P.N.Dong, G.Geerling, R.Y.Hida, Y.Liu, K.Y.Seo, J.Tauber, T.H.Wakamatsu, J.Xu, J.S.Wolffsohn, J.P.Craig. *Ocul. Surf.*, **15**, 575 (2017)
861. F.Lallemand, M.Schmitt, J.-L.Bourges, R.Gurny, S.Benita, J.-S.Garrigue. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **117**, 14 (2017)
862. L.Gan, J.Wang, M.Jiang, H.Bartlett, D.Ouyang, F.Eperjesi, J.Liu, Y.Gan. *Drug Discov. Today*, **18**, 290 (2013)
863. R.L.Walenga, A.H.Babiskin, X.Zhang, M.Absar, L.Zhao, R.A.Lionberger. *J. Pharm. Sci.*, **108**, 620 (2019)
864. L.Lalu, V.Tambe, D.Pradhan, K.Nayak, S.Bagchi, R.Maheshwari, K.Kalia, R.K.Tekade. *J. Control. Release*, **268**, 19 (2017)
865. P.Daull, F.Lallemand, J.-S.Garrigue. *J. Pharm. Pharmacol.*, **66**, 531 (2013)
866. F.Lallemand, P.Daull, S.Benita, R.Buggage, J.-S.Garrigue. *J. Drug Deliv.*, Art. ID 604204 (2012)
867. B.J.Dukovski, M.Juretić, D.Bračko, D.Randjelović, S.Savić, M.C.Moral, Y.Diebold, J.Filipović-Grčić, I.Pepić, J.Lovrić. *Int. J. Pharm.*, **576**, 118979 (2020)
868. D.J.Brayden, J.Gleeson, E.G.Walsh. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **88**, 830 (2014)
869. D.-H.Oh, K.-H.Chun, S.-O.Jeon, J.-W.Kang, S.Lee. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **79**, 357 (2011)
870. V.V.Prasanth, A.Puratchikody, S.T.Mathew, K.B.Ashok. *Res. Pharm. Sci.*, **9**, 259 (2014)
871. H.A.S.Favacho, R.O.do Couto, M.P.F.Duarte, M.P.G.Peixoto, R.F.V.Lopez, V.Pedrazzi, C.M.de Gaitani, O.de Freitas. *Mater. Sci. Eng. C*, **108**, 110373 (2020)
872. A.Me'ndez-Ardoy, N.Guilloteau, C.Di Giorgio, P.Vierling, F.Santoyo-González, C.O.Mellet, J.M.G.Fernández. *J. Org. Chem.*, **76**, 5882 (2011)
873. V.V.Khutoryanskiy. *Macromol. Biosci.*, **11**, 748 (2010)
874. K.Kamiński, M.Kujdowicz, M.Kajta, M.Nowakowska, K.Szczubiałka. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **91**, 111 (2015)
875. I.Popiołek, A.Niziołek, K.Kamiński, U.Kwolek, M.Nowakowska, K.Szczubiałka. *Bioorg. Med. Chem.*, **27**, 1414 (2019)
876. Y.Zhang, Y.-L.Cui, L.-N.Gao, H.-L.Jiang. *Int. J. Biol. Macromol.*, **59**, 363 (2013)
877. C.Godugu, A.R.Patel, R.Doddapaneni, J.Somagoni, M.Singh. *PLoS One*, **9**, e89919 (2014)
878. Y.Zhang, F.-C.Meng, Y.-L.Cui, Y.-F.Song. *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 10919 (2011)
879. J.Barthelmes, G.Perera, J.Hombach, S.Dünnhaupt, A.Bernkop-Schnürch. *Int. J. Pharm.*, **416**, 339 (2011)
880. A.Moghadam, M.Ijaz, M.H.Asim, A.Mahmood, M.Jelkmann, B.Matuszczak, A.Bernkop-Schnürch. *Int. J. Nanomed.*, **13**, 4003 (2018)
881. M.H.Asim, A.Jalil, I.Shahzadi, M.Khan, B.Matuszczak, A.Bernkop-Schnürch. *Future Microbiol.*, **14**, 411 (2019)
882. M.Ijaz, M.Ahmad, N.Akhtar, F.Laffleur, A.Bernkop-Schnürch. *J. Pharm. Sci.*, **105**, 2848 (2016)
883. M.Ijaz, A.Bernkop-Schnürch. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1269 (2015)

884. M.Ijaz, M.Prantl, N.Lupo, F.Laffleur, M.H.Asim, B.Matuszczak, A.Bernkop-Schnürch. *Int. J. Pharm.*, **534**, 339 (2017)
885. M.H.Asim, A.Moghadam, M.Ijaz, A.Mahmood, R.X.Götz, B.Matuszczak, A.Bernkop-Schnürch. *J. Colloid Interface Sci.*, **531**, 261 (2018)
886. M.Ijaz, B.Matuszczak, D.Rahmat, A.Mahmood, S.Bonengel, S.Hussain, C.W.Huck, A.Bernkop-Schnürch. *Carbohydr. Polym.*, **132**, 187 (2015)
887. M.Ijaz, J.A.Griessinger, A.Mahmood, F.Laffleur, A.Bernkop-Schnürch. *J. Pharm. Sci.*, **105**, 1714 (2016)
888. V.Laquintana, M.H.Asim, A.Lopedota, A.Cutrignelli, A.Lopalco, M.Franco, A.Bernkop-Schnürch, N.Denora. *Int. J. Pharm.*, **572**, 118820 (2019)
889. C.Mendes, G.C.Meirelles, C.G.Barp, J.Assreuy, M.A.S.Silva, G.Ponchel. *Carbohydr. Polym.*, **195**, 586 (2018)
890. C.Mendes, A.Buttchevitz, A.Barison, F.M.M.Ocampos, L.S.Bernardi, P.R.Oliveira, M.A.S.Silva. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, **13**, 131 (2014)
891. P.W.J.Morrison, C.J.Connon, V.V.Khutoryanskiy. *Mol. Pharm.*, **10**, 756 (2013)
892. A.E.-G.H.A.El-Gawad, O.A.Soliman, M.S.El-Dahan, S.A.S.Al-Zuhairy. *AAPS PharmSciTech*, **18**, 1795 (2016)
893. P.W.J.Morrison, N.N.Porfiryeva, S.Chahal, I.A.Salakhov, C.Lacourt, I.I.Semina, R.I.Moustafine, V.V.Khutoryanskiy. *Mol. Pharm.*, **14**, 3528 (2017)
894. M.A.H.Mohamed, A.A.Mahmoud. *Curr. Eye Res.*, **36**, 208 (2011)
895. G.Jóhannesson, M.D.Moya-Ortega, G.M.Ásgrimsdóttir, S.H.Lund, M.Thorsteinsdóttir, T.Loftsson, E.Stefánsson. *Acta Ophthalmol.*, **92**, 550 (2013)
896. E.A.Mun, P.W.J.Morrison, A.C.Williams, V.V.Khutoryanskiy. *Mol. Pharm.*, **11**, 3556 (2014)
897. J.B.Baruah. *Principles and Advances in Supramolecular Catalysis*. CRC Press, Boca Raton, 2019
898. *Supramolecular Catalysis*. (Ed. P.W.N.M.van Leeuwen). Wiley, 2008
899. R.Breslow. *Acc. Chem. Res.*, **28**, 146 (1995)
900. Z.Dong, Q.Luo, J.Liu. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 7890 (2012)
901. M.Raynal, P.Ballester, A.Vidal-Ferran, P.W.N.M.van Leeuwen. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1734 (2014)
902. M.Raynal, P.Ballester, A.Vidal-Ferran, P.W.N.M.van Leeuwen. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1660 (2014)
903. J.Meeuwissen, J.N.H.Reek. *Nat. Chem*, **2**, 615 (2010)
904. P.Ballester, A.Vidal-Ferran, P.W.N.M.van Leeuwen. In *Advances in Catalysis*. Elsevier, Amsterdam, 2011. P. 63
905. M.W.Hosseini, J.-M.Lehn. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 451 (1991)
906. J.M.Lehn. *Appl. Catal. A: Gen.*, **113**, 105 (1994)
907. E.A.Karakhanov, A.L.Maksimov, E.A.Runova, Y.S.Kardasheva, M.V.Terenina, S.V.Kardashev, V.A.Skorkin, L.M.Karapetyan, M.Y.Talanova. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **57**, 780 (2008)
908. A.L.Maksimov, D.A.Sakharov, T.Y.Filippova, A.Y.Zhuchkova, E.A.Karakhanov. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**, 8644 (2005)
909. E.M.Hobert, A.E.Doerner, A.S.Walker, A.Schepartz. *Isr. J. Chem.*, **53**, 567 (2013)
910. S.Di Stefano, R.Cacciapaglia, L.Mandolini. *Eur. J. Org. Chem.*, 7304 (2014)
911. M.I.Page, W.P.Jencks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 1678 (1971)
912. J.Åqvist, M.Kazemi, G.V.Isaksen, B.O.Brandsdal. *Acc. Chem. Res.*, **50**, 199 (2017)
913. F.Biedermann, W.M.Nau, H.-J.Schneider. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 11158 (2014)
914. P.W.N.M.van Leeuwen, M.Raynal. In *Supramolecular Chemistry in Water*. (Ed. S.Kubik). Wiley-VCH, 2019. P. 525
915. O.Bistri, O.Reinaud. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 2849 (2015)
916. S.Sadjadi. *Organic Nanoreactors. From Molecular to Supramolecular Organic Compounds*. Elsevier, 2016
917. A.Poma, A.P.F.Turner, S.A.Piletsky. *Trends Biotechnol.*, **28**, 629 (2010)
918. *Advanced Molecularly Imprinting Materials*. (Eds A.Tiwari, L.Uzun). Wiley, Hoboken, NJ, 2016
919. M.Komiyama, T.Mori, K.Ariga. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **91**, 1075 (2018)
920. H.Zhang. *Adv. Mater.*, **32**, 1806328 (2019)
921. S.Muratsugu, S.Shirai, M.Tada. *Tetrahedron Lett.*, **61**, 151603 (2020)
922. D.Mathew, B.Thomas, K.S.Devaky. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **47**, 1149 (2019)
923. E.A.Karakhanov, A.L.Maximov. *Curr. Org. Chem.*, **14**, 1284 (2010)
924. D.Mathew, B.Thomas, K.S.Devaky. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **415**, 65 (2016)
925. S.Li, Y.Ge, A.P.F.Turner. *Adv. Funct. Mater.*, **21**, 1194 (2011)
926. H.J.Davis, R.J.Phipps. *Chem. Sci.*, **8**, 864 (2017)
927. N.R.Mote, S.H.Chikkali. *Chem. – Asian J.*, **13**, 3623 (2018)
928. S.Das. *Science*, **312**, 1941 (2006)
929. S.Das, G.W.Brudvig, R.H.Crabtree. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1628 (2008)
930. D.Balcells, P.Moles, J.D.Blakemore, C.Raynaud, G.W.Brudvig, R.H.Crabtree, O.Eisenstein. *Dalton Trans.*, 5989 (2009)
931. F.Burg, M.Gicquel, S.Breitenlechner, A.Pöthig, T.Bach. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 2953 (2018)
932. P.Dydio, R.J.Detz, J.N.H.Reek. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10817 (2013)
933. S.-T.Bai, V.Sinha, A.M.Kluwer, P.R.Linnebank, Z.Abiri, B.Bruin, J.N.H.Reek. *ChemCatChem*, **11**, 5322 (2019)
934. T.Šmejkal, B.Breit. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 311 (2008)
935. T.Šmejkal, D.Gribkov, J.Geier, M.Keller, B.Breit. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 2470 (2010)
936. P.Dydio, W.I.Dzik, M.Lutz, B.De Bruin, J.N.H.Reek. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 396 (2011)
937. P.Dydio, J.N.H.Reek. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 3878 (2013)
938. J.Daubignard, R.J.Detz, A.C.H.Jans, B.De Bruin, J.N.H.Reek. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 13056 (2017)
939. V.S.Koshti, A.Sen, D.Shinde, S.H.Chikkali. *Dalton Trans.*, **46**, 13966 (2017)
940. X.Li, C.You, Y.Yang, Y.Yang, P.Li, G.Gu, L.W.Chung, H.Lv, X.Zhang. *Chem. Sci.*, **9**, 1919 (2018)
941. E.M.Zakharyan, G.Ma, A.L.Maksimov, E.A.Karakhanov, Z.D.Voronina. *Pet. Chem.*, **54**, 412 (2014)
942. A.Maximov, A.Zolotukhina, V.Murzin, E.Karakhanov, E.Rosenberg. *ChemCatChem*, **7**, 1197 (2015)
943. E.Karakhanov, Y.Kardasheva, L.Kulikov, A.Maximov, A.Zolotukhina, M.Vinnikova, A.Ivanov. *Catalysts*, **6**, 122 (2016)
944. E.Karakhanov, A.Maximov, A.Zolotukhina, A.Mamadli, A.Vutolkina, A.Ivanov. *Catalysts*, **7**, 86 (2017)
945. A.L.Maximov, A.V.Zolotukhina, A.A.Mamedli, L.A.Kulikov, E.A.Karakhanov. *ChemCatChem*, **10**, 222 (2017)
946. G.Olivo, G.Capocasa, O.Lanzalunga, S.Di Stefano, M.Costas. *Chem. Commun.*, **55**, 917 (2019)
947. A.J.Neel, M.J.Hilton, M.S.Sigman, F.D.Toste. *Nature (London)*, **543**, 637 (2017)
948. M.Yamakawa, I.Yamada, R.Noyori. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 2818 (2001)
949. Y.Zhao, G.Luo, X.Kang, F.Guo, X.Zhu, R.Zheng, Z.Hou, Y.Luo. *Chem. Commun.*, **55**, 6689 (2019)
950. C.R.Forbes, S.K.Sinha, H.K.Ganguly, S.Bai, G.P.A.Yap, S.Patel, N.J.Zondlo. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 1842 (2017)
951. T.Yang, J.Feng, X.Liu, Y.Wang, H.Ge, D.Cao, H.Li, Q.Peng, M.Ramos, X.-D.Wen, B.Shen. *J. Mater. Res.*, **33**, 3589 (2018)
952. E.A.Karakhanov, L.M.Karapetyan, Y.S.Kardasheva, A.L.Maksimov, E.A.Runova, M.V.Terenina, T.Y.Filippova. *Macromol. Symp.*, **270**, 106 (2008)
953. E.A.Karakhanov, T.Y.Filippova, S.A.Martynova, A.L.Maximov, V.V.Predeina, I.N.Topchieva. *Catal. Today*, **44**, 189 (1998)
954. E.Karakhanov, Y.Kardasheva, A.Kirillov, A.Maximov, V.Predeina, E.Runova. *Macromol. Symp.*, **156**, 137 (2000)

955. E.A.Karakhanov, Y.S.Kardasheva, A.L.Maximov, E.A.Runova, T.A.Buchneva, M.A.Gaevskiy, A.Y.Zhuchkova, T.Y.Filippova. *Polym. Adv. Technol.*, **12**, 161 (2001)
956. E.A.Karakhanov, Y.S.Kardasheva, E.A.Runova, V.A.Semernina. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **142**, 339 (1999)
957. E.Karakhanov, A.Maximov, A.Kirillov. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **157**, 25 (2000)
958. E.Karakhanov, T.Buchneva, A.Maximov, M.Zavertyaeva. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **184**, 11 (2002)
959. A.L.Maksimov, T.S.Buchneva, E.A.Karakhanov. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **217**, 59 (2004)
960. F.Hapiot, L.Leclercq, N.Azaroual, S.Fourmentin, S.Tilloy, E.Monflier. *Curr. Org. Synth.*, **5**, 162 (2008)
961. H.Bricout, F.Hapiot, A.Ponchel, S.Tilloy, E.Monflier. *Curr. Org. Chem.*, **14**, 1296 (2010)
962. S.Tilloy, F.Bertoux, A.Mortreux, E.Monflier. *Catal. Today*, **48**, 245 (1999)
963. H.Bricout, L.Caron, D.Bormann, E.Monflier. *Catal. Today*, **66**, 355 (2001)
964. J.Potier, S.Menuel, D.Fournier, S.Fourmentin, P.Woisel, E.Monflier, F.Hapiot. *ACS Catal.*, **2**, 1417 (2012)
965. S.Noël, B.Léger, A.Ponchel, K.Philippot, A.Denicourt-Nowicki, A.Roucoux, E.Monflier. *Catal. Today*, **235**, 20 (2014)
966. M.Elard, J.Denis, M.Ferreira, H.Bricout, D.Landy, S.Tilloy, E.Monflier. *Catal. Today*, **247**, 47 (2015)
967. M.Durmaz, E.Halay, S.Bozkurt. *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 1389 (2018)
968. L.Catti, Q.Zhang, K.Tiefenbacher. *Chem. – Eur. J.*, **22**, 9060 (2016)
969. Q.-Q.Wang. In *Handbook of Macrocyclic Supramolecular Assembly*. Springer, Singapore, 2019. P. 1
970. L.Guo, J.Du, Y.Wang, K.Shi, E.Ma. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **97**, 1 (2020)
971. E.A.Karakhanov, A.L.Maksimov, E.A.Runova. *Russ. Chem. Rev.*, **74**, 97 (2005)
972. B.Yang, J.-F.Cui, M.K.Wong. *RSC Adv.*, **7**, 30886 (2017)
973. Y.-S.Fung, S.-C.Yan, M.-K.Wong. *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 3122 (2012)
974. S.Kuklin, A.Maximov, A.Zolotukhina, E.Karakhanov. *Catal. Commun.*, **73**, 63 (2016)
975. K.Cousin, S.Menuel, E.Monflier, F.Hapiot. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 10564 (2017)
976. T.Vanbésien, E.Monflier, F.Hapiot. *ACS Catal.*, **5**, 4288 (2015)
977. T.Vanbésien, J.Le Nôtre, E.Monflier, F.Hapiot. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **120**, 1700190 (2017)
978. K.Cousin, T.Vanbésien, E.Monflier, F.Hapiot. *Catal. Commun.*, **125**, 37 (2019)
979. Y.Liu, R.L.Hartman. *React. Chem. Eng.*, **4**, 1341 (2019)
980. M.A.Rezvani, S.Khandan, N.Sabahi, H.Saeidian. *Chin. J. Chem. Eng.*, **27**, 2418 (2019)
981. N.Six, A.Guerriero, D.Landy, M.Peruzzini, L.Gonsalvi, F.Hapiot, E.Monflier. *Catal. Sci. Technol.*, **1**, 1347 (2011)
982. M.Qi, P.Z.Tan, F.Xue, H.S.Malhi, Z.-X.Zhang, D.J.Young, T.S.A.Hor. *RSC Adv.*, **5**, 3590 (2015)
983. A.Cocq, H.Bricout, F.Djedaïni-Pilard, S.Tilloy, E.Monflier. *Catalysts*, **10**, 56 (2020)
984. C.Blaszkiewicz, H.Bricout, E.Léonard, C.Len, D.Landy, C.Cézard, F.Djedaïni-Pilard, E.Monflier, S.Tilloy. *Chem. Commun.*, **49**, 6989 (2013)
985. F.Hapiot, J.Lyskawa, H.Bricout, S.Tilloy, E.Monflier. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 83 (2004)
986. D.M.Homden, C.Redshaw. *Chem. Rev.*, **108**, 5086 (2008)
987. S.Meninno, A.Parrella, G.Brancatelli, S.Geremia, C.Gaeta, C.Talotta, P.Neri, A.Lattanzi. *Org. Lett.*, **17**, 5100 (2015)
988. M.Benatmane, K.Cousin, N.Laggoune, S.Menuel, E.Monflier, P.Woisel, F.Hapiot, J.Potier. *ChemCatChem*, **10**, 5306 (2018)
989. M.Zeng, K.Chen, J.Tan, J.Zhang, Y.Wei. *Front. Chem.*, **6**, 457 (2018)
990. S.Nandi, P.Patel, A.Jakhar, N.H.Khan, A.V.Biradar, R.I.Kureshy, H.C.Bajaj. *ChemistrySelect*, **2**, 9911 (2017)
991. K.Karami, N.H.Naeini. *Appl. Organomet. Chem.*, **29**, 33 (2014)
992. S.M.de Lima, J.A.Gómez, V.P.Barros, G.de S.Vertuan, M.das Dores Assis, C.F.de Oliveira Graeff, G.J.-F.Demets. *Polyhedron*, **29**, 3008 (2010)
993. A.Martinez, J.-P.Dutasta. *J. Catal.*, **267**, 188 (2009)
994. D.Zhang, K.Jamieson, L.Guy, G.Gao, J.-P.Dutasta, A.Martinez. *Chem. Sci.*, **8**, 789 (2017)
995. T.Chavagnan, D.Sémeril, D.Matt, L.Toupet. *Eur. J. Org. Chem.*, 313 (2016)
996. J.A.A.W.Elemans, R.J.M.Nolte. *Chem. Commun.*, **55**, 9590 (2019)
997. S.F.M.van Dongen, J.A.A.W.Elemans, A.E.Rowan, R.J.M.Nolte. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 11420 (2014)
998. L.Zhao, X.Jing, X.Li, X.Guo, L.Zeng, C.He, C.Duan. *Coord. Chem. Rev.*, **378**, 151 (2019)
999. W.-X.Gao, H.-N.Zhang, G.-X.Jin. *Coord. Chem. Rev.*, **386**, 69 (2019)
1000. C.Tan, D.Chu, X.Tang, Y.Liu, W.Xuan, Y.Cui. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 662 (2018)
1001. L.J.Jongkind, X.Caumes, A.P.T.Hartendorp, J.N.H.Reek. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2115 (2018)
1002. C.M.Hong, R.G.Bergman, K.N.Raymond, F.D.Toste. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2447 (2018)
1003. *Effects of Nanoconfinement on Catalysis*. (Ed. R.Poli). Springer International Publishing, 2017
1004. M.Yoshizawa, J.K.Klosterman, M.Fujita. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 3418 (2009)
1005. O.Perraud, A.B.Sorokin, J.-P.Dutasta, A.Martinez. *Chem. Commun.*, **49**, 1288 (2013)
1006. A.Schmitt, S.Collin, C.Bucher, V.Maurel, J.-P.Dutasta, A.Martinez. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 2157 (2015)
1007. Y.Makita, T.Fujita, T.Danno, M.Inoue, M.Ueshima, S.Fujiwara, A.Ogawa. *Supramol. Catal.*, **1**, 9 (2012)
1008. A.Cavarzan, J.N.H.Reek, F.Trentin, A.Scarso, G.Strukul. *Catal. Sci. Technol.*, **3**, 2898 (2013)
1009. A.C.H.Jans, X.Caumes, J.N.H.Reek. *ChemCatChem*, **11**, 287 (2018)
1010. A.Cavarzan, A.Scarso, P.Sgarbossa, G.Strukul, J.N.H.Reek. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2848 (2011)
1011. G.La Sorella, L.Sperni, G.Strukul, A.Scarso. *Adv. Synth. Catal.*, **358**, 3443 (2016)
1012. S.Roland, J.M.Suarez, M.Sollogoub. *Chem. – Eur. J.*, **24**, 12464 (2018)
1013. M.Guitet, P.Zhang, F.Marcelo, C.Tugny, J.Jiménez-Barbero, O.Buriez, C.Amatore, V.Mouriès-Mansuy, J.-P.Goddard, L.Fensterbank, Y.Zhang, S.Roland, M.Ménand, M.Sollogoub. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 7213 (2013)
1014. P.Zhang, J.Meijide Suárez, T.Driant, E.Derat, Y.Zhang, M.Ménand, S.Roland, M.Sollogoub. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 10821 (2017)
1015. P.Thordarson, E.J.A.Bijsterveld, A.E.Rowan, R.J.M.Nolte. *Nature (London)*, **424**, 915 (2003)
1016. I.Bernar, F.Rutjes, J.Elemans, R.Nolte. *Catalysts*, **9**, 195 (2019)
1017. J.A.A.W.Elemans, E.J.A.Bijsterveld, A.E.Rowan, R.J.M.Nolte. *Eur. J. Org. Chem.*, 751 (2007)
1018. P.J.Thomassen, S.Varghese, E.J.A.Bijsterveld, P.Thordarson, J.A.A.W.Elemans, A.E.Rowan, R.J.M.Nolte. *Eur. J. Org. Chem.*, 5246 (2015)
1019. H.Ito, T.Kusukawa, M.Fujita. *Chem. Lett.*, **29**, 598 (2000)
1020. M.Yoshizawa, N.Sato, M.Fujita. *Chem. Lett.*, **34**, 1392 (2005)
1021. H.Takezawa, T.Kanda, H.Nanjo, M.Fujita. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 5112 (2019)
1022. S.S.Nurttila, W.Brenner, J.Mosquera, K.M.van Vliet, J.R.Nitschke, J.N.H.Reek. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 609 (2018)
1023. S.S.Nurttila, P.R.Linnebank, T.Krachko, J.N.H.Reek. *ACS Catal.*, **8**, 3469 (2018)
1024. C.Garćia-Simón, R.Gramage-Doria, S.Raoufmoghaddam, T.Parella, M.Costas, X.Ribas, J.N.H.Reek. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 2680 (2015)
1025. P.F.Kuijpers, M.Otte, M.Dürr, I.Ivanoviå-Burmazović, J.N.H.Reek, B.de Bruin. *ACS Catal.*, **6**, 3106 (2016)
1026. Q.-T.He, X.-P.Li, L.-F.Chen, L.Zhang, W.Wang, C.-Y.Su. *ACS Catal.*, **3**, 1 (2012)

1027. D.H.Leung, R.G.Bergman, K.N.Raymond. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2746 (2007)
1028. C.J.Brown, G.M.Miller, M.W.Johnson, R.G.Bergman, K.N.Raymond. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 11964 (2011)
1029. T.A.Bender, R.G.Bergman, K.N.Raymond, F.D.Toste. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 11806 (2019)
1030. W.M.Hart-Cooper, K.N.Clary, F.D.Toste, R.G.Bergman, K.N.Raymond. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 17873 (2012)
1031. L.Leclercq, G.Douyère, V.Nardello-Rataj. *Catalysts*, **9**, 163 (2019)
1032. M.Jouffroy, D.Armspach, D.Matt. *Dalton Trans.*, **44**, 12942 (2015)
1033. T.Neva, C.O.Mellet, J.M.G.Fernández, J.M.Benito. *J. Carbohydr. Chem.*, **38**, 470 (2019)
1034. S.Tilloy, H.Bricout, S.Menuel, F.Hapiot, E.Monflier. *Curr. Organocatal.*, **3**, 24 (2015)
1035. R.Breslow, Y.Huang, X.Zhang, J.Yang. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 11156 (1997)
1036. R.Breslow, Z.Fang. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5197 (2002)
1037. R.Breslow, X.Zhang, Y.Huang. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4535 (1997)
1038. R.Breslow, B.Gabriele, J.Yang. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2887 (1998)
1039. R.Breslow, X.Zhang, R.Xu, M.Maletic, R.Merger. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11678 (1996)
1040. D.Vidal, G.Olivo, M.Costas. *Chem. – Eur. J.*, **24**, 5042 (2018)
1041. F.-X.Legrand, N.Six, C.Slomianny, H.Bricout, S.Tilloy, E.Monflier. *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1325 (2011)
1042. S.Tilloy, C.Binkowski-Machut, S.Menuel, H.Bricout, E.Monflier. *Molecules*, **17**, 13062 (2012)
1043. F.Hapiot, E.Monflier. *Catalysts*, **7**, 173 (2017)
1044. R.I.Khan, K.Pitchumani. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **6**, 16130 (2018)
1045. S.D.Dindulkar, D.Jeong, H.Kim, S.Jung. *Carbohydr. Res.*, **430**, 85 (2016)
1046. R.I.Khan, K.Pitchumani. *Green Chem.*, **18**, 5518 (2016)
1047. U.S.Kanchana, E.J.Diana, T.V.Mathew, G.Anilkumar. *Carbohydr. Res.*, **489**, 107954 (2020)
1048. V.Shinde, D.Jeong, S.Jung. *Catalysts*, **9**, 111 (2019)
1049. Y.Guo, J.Li, X.Shi, Y.Liu, K.Xie, Y.Liu, Y.Jiang, B.Yang, R.Yang. *Appl. Organometal. Chem.*, **31**, e3592 (2016)
1050. Y.Takashima, K.Uramatsu, D.Jomori, A.Harima, M.Otsubo, H.Yamaguchi, A.Harada. *ACS Macro Lett.*, **2**, 384 (2013)
1051. J.Leblond, J.Potier, S.Menuel, H.Bricout, C.Machut-Binkowski, D.Landy, S.Tilloy, E.Monflier, F.Hapiot. *Catal. Sci. Technol.*, **7**, 3823 (2017)
1052. J.Potier, S.Menuel, D.Mathiron, V.Bonnet, F.Hapiot, E.Monflier. *Beilstein J. Org. Chem.*, **10**, 2642 (2014)
1053. M.Jouffroy, R.Gramage-Doria, D.Armspach, D.Sémeril, W.Oberhauser, D.Matt, L.Toupet. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 3937 (2014)
1054. P.Buranaprasertsuk, Y.Tangsakol, W.Chavasiri. *Catal. Commun.*, **8**, 310 (2007)
1055. K.Anjali, M.S.Aswini, P.Aswin, V.Ganesh, A.Sakthivel. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4087 (2019)
1056. K.Anjali, M.Ahmed, J.Christopher, A.Sakthivel. *Dalton Trans.*, **47**, 12353 (2018)
1057. C.Bauder, D.Sémeril. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4951 (2019)
1058. J.Espinas, U.Darbost, J.Pelletier, E.Jeanneau, C.Duchamp, F.Bayard, O.Boyron, J.-P.Broyer, J.Thivolle-Cazat, J.-M.Basset, M.Taoufik, I.Bonnamour. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1349 (2010)
1059. C.Redshaw, L.Clowes, D.L.Hughes, M.R.J.Elsegood, T.Yamato. *Organometallics*, **30**, 5620 (2011)
1060. Z.Sun, Y.Zhao, O.Santoro, M.R.J.Elsegood, E.V.Bedwell, K.Zahra, A.Walton, C.Redshaw. *Catal. Sci. Technol.*, **10**, 1619 (2020)
1061. C.Bonaccorso, G.Brancatelli, F.P.Ballistreri, S.Geremia, A.Pappalardo, G.A.Tomaselli, R.M.Toscano, D.Sciotto. *Dalton Trans.*, **43**, 2183 (2014)
1062. K.Hirasawa, S.Tanaka, T.Horiuchi, T.Kobayashi, T.Sato, N.Morohashi, T.Hattori. *Organometallics*, **35**, 420 (2016)
1063. H.Ren, Y.Xu, E.Jeanneau, I.Bonnamour, T.Tu, U.Darbost. *Tetrahedron*, **70**, 2829 (2014)
1064. L.Aloui, R.Abidi, M.J.Chetcuti. *Inorg. Chim. Acta*, **505**, 119494 (2020)
1065. N.Şahin, D.Sémeril, E.Brenner, D.Matt, İ.Özdemir, C.Kaya, L.Toupet. *ChemCatChem*, **5**, 1116 (2013)
1066. C.Gibson, J.Rebek. *Org. Lett.*, **4**, 1887 (2002)
1067. T.Chavagnan, C.Bauder, D.Sémeril, D.Matt, L.Toupet. *Eur. J. Org. Chem.*, 70 (2017)
1068. N.Endo, M.Kanaura, M.P.Schramm, T.Iwasawa. *Eur. J. Org. Chem.*, 2514 (2016)
1069. N.Endo, M.Kanaura, M.P.Schramm, T.Iwasawa. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 4754 (2016)
1070. N.Natarajan, E.Brenner, D.Sémeril, D.Matt, J.Harrowfield. *Eur. J. Org. Chem.*, 6100 (2017)
1071. V.I.Parvulescu, H.Garcia. *Catal. Sci. Technol.*, **8**, 4834 (2018)
1072. D.Yang, B.C.Gates. *ACS Catal.*, **9**, 1779 (2019)
1073. W.Fang, Y.Zhang, J.Wu, C.Liu, H.Zhu, T.Tu. *Chem. – Asian J.*, **13**, 712 (2018)
1074. J.Potier, S.Menuel, M.-H.Chambrier, L.Burylo, J.-F.Blach, P.Woisel, E.Monflier, F.Hapiot. *ACS Catal.*, **3**, 1618 (2013)
1075. F.Hapiot, S.Menuel, M.Ferreira, B.Léger, H.Bricout, S.Tilloy, E.Monflier. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **5**, 3598 (2017)
1076. M.Chevry, S.Menuel, B.Léger, S.Noël, E.Monflier, F.Hapiot. *New J. Chem.*, **43**, 9865 (2019)
1077. E.Karakhanov, A.Maximov, M.Boronoev, L.Kulikov, M.Terenina. *Pure Appl. Chem.*, **89**, 1157 (2017)
1078. F.Liu, Q.Wu, C.Liu, C.Qi, K.Huang, A.Zheng, S.Dai. *ChemSusChem*, **9**, 2496 (2016)
1079. I.Muylaert, A.Verberckmoes, J.De Decker, P.Van Der Voort. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **175**, 39 (2012)
1080. E.A.Karakhanov, A.L.Maksimov, I.A.Aksenov, V.S.Kuznetsov, T.Y.Filippova, S.V.Kardashev, D.S.Volkov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **63**, 1710 (2014)
1081. M.P.Boronoev, M.Gotszyun, M.Y.Talanova, E.A.Karakhanov. *Pet. Chem.*, **58**, 412 (2018)
1082. Y.Yuan, G.Zhu. *ACS Cent. Sci.*, **5**, 409 (2019)
1083. Y.Tian, G.Zhu. *Chem. Rev.*, **120**, 8934 (2020)
1084. K.Dong, Q.Sun, X.Meng, F.-S.Xiao. *Catal. Sci.Technol.*, **7**, 1028 (2017)
1085. H.Liang, B.Zhou, D.Wu, J.Li, B.Li. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **272**, 1020
1086. L.A.Kulikov, A.V.Akopyan, P.D.Polikarpova, A.V.Zolotukhina, A.L.Maximov, A.V.Anisimov, E.A.Karakhanov. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **58**, 20562 (2019)
1087. R.A.Batryshin, D.A.Makeeva, L.A.Kulikov, Y.S.Kardasheva, A.L.Maksimov, E.A.Karakhanov. *Pet. Chem.*, **59**, 575 (2019)
1088. G.Crini. *Chem. Rev.*, **114**, 10940 (2014)
1089. J.Lagona, P.Mukhopadhyay, S.Chakrabarti, L.Isaacs. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 4844 (2005)
1090. T.Ogoshi, T.Yamagishi, Y.Nakamoto. *Chem. Rev.*, **116**, 7937 (2016)
1091. X.-Y.Hu, T.Xiao, C.Lin, F.Huang, L.Wang. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 2041 (2014)
1092. Y.Liu, Z.Wang, X.Zhang. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 5922 (2012)
1093. Z.He, W.Jiang, C.A.Schalley. *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 779 (2015)
1094. Z.Zhang, Y.Luo, J.Chen, S.Dong, Y.Yu, Z.Ma, F.Huang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 1397 (2011)
1095. J.Fox, J.J.Wie, B.W.Greenland, S.Burattini, W.Hayes, H.M.Colquhoun, M.E.Mackay, S.J.Rowan. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 5362 (2012)
1096. Q.Lin, Y.-Q.Fan, P.-P.Mao, L.Liu, J.Liu, Y.-M.Zhang, H.Yao, T.-B.Wei. *Chem. – Eur. J.*, **24**, 777 (2017)
1097. X.Ma, H.Tian. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 1971 (2014)
1098. X.Ma, Y.Zhao. *Chem. Rev.*, **115**, 7794 (2014)
1099. H.Li, X.Fan, M.Qi, Z.Yang, H.Zhang, W.Tian. *Chem. – Eur. J.*, **22**, 101 (2015)
1100. N.Manganaro, I.Pisagatti, A.Notti, M.F.Parisi, G.Gattuso. *New J. Chem.*, **43**, 7936 (2019)
1101. W.Wang, Y.Zhang, B.Sun, L.-J.Chen, X.-D.Xu, M.Wang, X.Li, Y.Yu, W.Jiang, H.-B.Yang. *Chem. Sci.*, **5**, 4554 (2014)
1102. Y.Chen, Y.-M.Zhang, Y.Liu. *Isr. J. Chem.*, **51**, 515 (2011)

1103. Z.-J.Ding, H.-Y.Zhang, L.-H.Wang, F.Ding, Y.Liu. *Org. Lett.*, **13**, 856 (2011)
1104. Y.Liu, C.-F.Ke, H.-Y.Zhang, W.-J.Wu, J.Shi. *J. Org. Chem.*, **72**, 280 (2007)
1105. X.Hou, C.Ke, C.Cheng, N.Song, A.K.Blackburn, A.A.Sarjeant, Y.Y.Botros, Y.-W.Yang, J.F.Stoddart. *Chem. Commun.*, **50**, 6196 (2014)
1106. T.Ogoshi, R.Sueto, K.Yoshikoshi, K.Yasuhara, T.Yamagishi. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 8064 (2016)
1107. S.Fa, T.Kakuta, T.Yamagishi, T.Ogoshi. *CCS Chemistry*, **1**, 50 (2019)
1108. T.Ogoshi, S.Takashima, T.Yamagishi. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 10962 (2015)
1109. L.Yakimova, P.Padnya, D.Tereshina, A.Kunafina, A.Nugmanova, Y.Osin, V.Evtugyn, I.Stoikov. *J. Mol. Liq.*, **279**, 9 (2019)
1110. L.Di Costanzo, S.Geremia, L.Randaccio, R.Purrello, R.Lauceri, D.Sciotto, F.G.Gulino, V.Pavone. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 4245 (2001)
1111. D.-S.Guo, K.Chen, H.-Q.Zhang, Y.Liu. *Chem. – Asian J.*, **4**, 436 (2009)
1112. Z.Xu, S.Jia, W.Wang, Z.Yuan, B.J.Ravoo, D.-S.Guo. *Nat. Chem.*, **11**, 86 (2018)
1113. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. (Eds M.Nič, J.Jirát, B.Košata, A.Jenkins, A.McNaught). IUPAC, Research Triagle Park, NC, 2009
1114. P.Tamamis, L.Adler-Abramovich, M.Reches, K.Marshall, P.Sikorski, L.Serpell, E.Gazit, G.Archontis. *Biophys. J.*, **96**, 5020 (2009)
1115. M.A.Ziganshin, A.V.Gerasimov, V.V.Gorbatchuk, A.T.Gubaidullin. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **119**, 1811 (2014)
1116. J.-Y.Kim, G.-Y.Won, S.Lee. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **35**, 798 (2014)
1117. C.H.Görbitz. *Chem. – Eur. J.*, **7**, 5153 (2001)
1118. M.B.Avinash, T.Govindaraju. *Nanoscale*, **6**, 13348 (2014)
1119. C.H.Görbitz. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 1022 (2007)
1120. S.Marchesan, A.Vargiu, K.Styan. *Molecules*, **20**, 19775 (2015)
1121. A.Handelman, N.Kuritz, A.Natan, G.Rosenman. *Langmuir*, **32**, 2847 (2015)
1122. R.Afonso, A.Mendes, L.Gales. *J. Mater. Chem.*, **22**, 1709 (2012)
1123. L.Sun, Z.Fan, Y.Wang, Y.Huang, M.Schmidt, M.Zhang. *Soft Matter*, **11**, 3822 (2015)
1124. A.S.Safiullina, S.A.Ziganshina, N.M.Lyadov, A.E.Klimovitskii, M.A.Ziganshin, V.V.Gorbatchuk. *Soft Matter*, **15**, 3595 (2019)
1125. J.Ryu, C.B.Park. *Chem. Mater.*, **20**, 4284 (2008)
1126. I.W.Hamley. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 6866 (2014)
1127. M.Sakurai, P.Koley, M.Aono. *Chem. Commun.*, **50**, 12556 (2014)
1128. V.V.Korolkov, S.Allen, C.J.Roberts, S.J.B.Tendler. *Faraday Discuss.*, **166**, 257 (2013)
1129. S.Vasilev, P.Zelenovskiy, D.Vasileva, A.Nuraeva, V.Y.Shur, A.L.Kholkin. *J. Phys. Chem. Solids*, **93**, 68 (2016)
1130. G.Rosenman, P.Beker, I.Koren, M.Yevnin, B.Bank-Srour, E.Mishina, S.Semin. *J. Pept. Sci.*, **17**, 75 (2010)
1131. J.S.Lee, I.Yoon, J.Kim, H.Ihee, B.Kim, C.B.Park. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 1164 (2010)
1132. S.Semin, A.van Etteger, L.Cattaneo, N.Amdursky, L.Kulyuk, S.Lavrov, A.Sigov, E.Mishina, G.Rosenman, T.Rasing. *Small*, **11**, 1156 (2014)
1133. L.Adler-Abramovich, N.Kol, I.Yanai, D.Barlam, R.Z.Shneck, E.Gazit, I.Rousso. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 9939 (2010)
1134. Q.Zou, M.Abbas, L.Zhao, S.Li, G.Shen, X.Yan. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 1921 (2017)
1135. L.Adler-Abramovich, E.Gazit. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 6881 (2014)
1136. S.Kim, J.H.Kim, J.S.Lee, C.B.Park. *Small*, **11**, 3623 (2015)
1137. J.H.Kim, J.Ryu, C.B.Park. *Small*, **7**, 718 (2011)
1138. J.Ryu, S.-W.Kim, K.Kang, C.B.Park. *Adv. Mater.*, **22**, 5537 (2010)
1139. J.Ryu, S.-W.Kim, K.Kang, C.B.Park. *ACS Nano*, **4**, 159 (2009)
1140. H.-I.Ryoo, J.S.Lee, C.B.Park, D.-P.Kim. *Lab Chip*, **11**, 378 (2011)
1141. G.Fichman, E.Gazit. *Acta Biomater.*, **10**, 1671 (2014)
1142. K.Liu, L.Jiang. *Annu. Rev. Mater. Res.*, **42**, 231 (2012)
1143. K.S.Lee, J.R.Parquette. *Chem. Commun.*, **51**, 15653 (2015)
1144. K.Ryan, J.Beirne, G.Redmond, J.I.Kilpatrick, J.Guyonnet, N.-V.Buchete, A.L.Kholkin, B.J.Rodriguez. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **7**, 12702 (2015)
1145. S.Khanra, T.Cipriano, T.Lam, T.A.White, E.E.Fileti, W.A.Alves, S.Guha. *Adv. Mater. Interfaces*, **2**, 1500265 (2015)
1146. I.W.Park, J.Choi, K.Y.Kim, J.Jeong, D.Gwak, Y.Lee, Y.H.Ahn, Y.J.Choi, Y.J.Hong, W.-J.Chung, M.Lee, K.Heo. *Nano Energy*, **57**, 737 (2019)
1147. Q.Li, H.Ma, A.Wang, Y.Jia, L.Dai, J.Li. *Adv. Opt. Mater.*, **3**, 194 (2014)
1148. Y.Li, L.Yan, K.Liu, J.Wang, A.Wang, S.Bai, X.Yan. *Small*, **12**, 2575 (2016)
1149. R.V.Afonso, J.Durão, A.Mendes, A.M.Damas, L.Gales. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 3034 (2010)
1150. Z.Zhao, K.M.Gupta, Z.He, J.Jiang. *J. Phys. Chem. C*, **122**, 6026 (2018)
1151. S.Bracco, D.Asnaghi, M.Negroni, P.Sozzani, A.Comotti. *Chem. Commun.*, **54**, 148 (2018)
1152. S.Mondal, S.Das, A.K.Nandi. *Soft Matter*, **16**, 1404 (2020)
1153. X.Yan, P.Zhu, J.Li. *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 1877 (2010)
1154. J.S.Lee, J.Ryu, C.B.Park. *Soft Matter*, **5**, 2717 (2009)
1155. D.V.Soldatov, I.L.Moudrakovski, E.V.Grachev, J.A.Ripmeester. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6737 (2006)
1156. A.N.Rissanou, E.Georgilis, E.Kasotakis, A.Mitraki, V.Harmandaris. *J. Phys. Chem. B*, **117**, 3962 (2013)
1157. L.Adler-Abramovich, D.Aronov, P.Beker, M.Yevnin, S.Stempler, L.Buzhansky, G.Rosenman, E.Gazit. *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 849 (2009)
1158. M.C.Vasudev, H.Koerner, K.M.Singh, B.P.Partlow, D.L.Kaplan, E.Gazit, T.J.Bunning, R.R.Naik. *Biomacromolecules*, **15**, 533 (2014)
1159. J.Li, Y.Gao, Y.Kuang, J.Shi, X.Du, J.Zhou, H.Wang, Z.Yang, B.Xu. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 9907 (2013)
1160. R.G.Jones, C.K.Ober, P.Hodge, P.Kratochv'il, G.Moad, M.Vert. *Pure Appl. Chem.*, **85**, 463 (2012)
1161. G.M.Whitesides. *Science*, **295**, 2418 (2002)
1162. J.-M.Lehn. *Eur. Rev.*, **17**, 263 (2009)
1163. J.D.Halley, D.A.Winkler. *Complexity*, **14**, 10 (2008)
1164. S.M.M.Reddy, G.Shanmugam. *ChemPhysChem*, **17**, 2897 (2016)
1165. C.Yuan, S.Li, Q.Zou, Y.Ren, X.Yan. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 23614 (2017)
1166. C.Yuan, W.Ji, R.Xing, J.Li, E.Gazit, X.Yan. *Nat. Rev. Chem.*, **3**, 567 (2019)
1167. J.Wang, K.Liu, R.Xing, X.Yan. *Chem. Soc. Rev.*, **45**, 5589 (2016)
1168. H.Erdogan, E.Babur, M.Yilmaz, E.Candas, M.Gordesel, Y.Dede, E.E.Oren, G.B.Demirel, M.K.Ozturk, M.S.Yavuz, G.Demirel. *Langmuir*, **31**, 7337 (2015)
1169. M.Ziganshin, S.Ziganshina, N.Gubina, A.Gerasimov, V.Gorbatchuk, A.Bukharaev. *Orient. J. Chem*, **31**, 1977 (2015)
1170. E.Mayans, G.Ballano, J.Casanovas, L.J.del Valle, M.M.Pérez-Madrigal, F.Estrany, A.I.Jiménez, J.Puiggalí, C.Cativiela, C.Alemán. *Soft Matter*, **12**, 5475 (2016)
1171. X.Wang, Y.C.Chen, B.Li. *RSC Adv.*, **5**, 8022 (2015)
1172. T.O.Mason, D.Y.Chirgadze, A.Levin, L.Adler-Abramovich, E.Gazit, T.P.J.Knowles, A.K.Buell. *ACS Nano*, **8**, 1243 (2014)
1173. R.Huang, W.Qi, R.Su, J.Zhao, Z.He. *Soft Matter*, **7**, 6418 (2011)
1174. R.Huang, Y.Wang, W.Qi, R.Su, Z.He. *Nanoscale Res. Lett.*, **9**, 653 (2014)
1175. R.Wei, C.-C.Jin, J.Quan, H.Nie, L.-M.Zhu. *Biopolymers*, **101**, 272 (2013)
1176. R.J.A.Hill, V.L.Sedman, S.Allen, P.Williams, M.Paoli, L.Adler-Abramovich, E.Gazit, L.Eaves, S.J.B.Tendler. *Adv. Mater.*, **19**, 4474 (2007)
1177. G.Pandey, J.Saikia, S.Sasidharan, D.C.Joshi, S.Thota, H.B.Nemade, N.Chaudhary, V.Ramakrishnan. *Sci. Rep.*, **7**, 2726 (2017)
1178. M.A.Ziganshin, A.S.Morozova, S.A.Ziganshina, V.V.Vorobev, K.Suwińska, A.A.Bukharaev, V.V.Gorbatchuk. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **690**, 67 (2019)

1179. J.Wang, K.Liu, L.Yan, A.Wang, S.Bai, X.Yan. *ACS Nano*, **10**, 2138 (2016)
1180. M.A.Ziganshin, A.A.Bikmukhametova, A.V.Gerasimov, V.V.Gorbatchuk, S.A.Ziganshina, A.A.Bukharaev. *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.*, **50**, 49 (2014)
1181. M.Wang, L.Du, X.Wu, S.Xiong, P.K.Chu. *ACS Nano*, **5**, 4448 (2011)
1182. M.A.Ziganshin, N.S.Gubina, A.V.Gerasimov, V.V.Gorbatchuk, S.A.Ziganshina, A.P.Chuklanov, A.A.Bukharaev. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 20168 (2015)
1183. M.A.Ziganshin, A.S.Safiullina, S.A.Ziganshina, A.V.Gerasimov, V.V.Gorbatchuk. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 13788 (2017)
1184. M.A.Ziganshin, N.S.Gubina, V.V.Gorbatchuk, S.A.Ziganshina, A.P.Chuklanov, D.A.Bizyaev, A.A.Bukharaev. *J. Surf. Investig.*, **10**, 210 (2016)
1185. K.B.Joshi, S.Verma. *J. Pept. Sci.*, **14**, 118 (2008)
1186. S.Lin, J.Qin, Y.Li, B.Li, Y.Yang. *Langmuir*, **33**, 8246 (2017)
1187. S.Marchesan, C.D.Easton, K.E.Styan, L.J.Waddington, F.Kushkaki, L.Goodall, K.M.McLean, J.S.Forsythe, P.G.Hartley. *Nanoscale*, **6**, 5172 (2014)
1188. P.S.Zelenovskiy, A.S.Nuraeva, S.Kopyl, S.G.Arkhipov, S.G.Vasilev, V.S.Bystrov, D.A.Gruzdev, M.Waliczek, V.Svitlyk, V.Y.Shur, L.Mafra, A.L.Kholkin. *Cryst. Growth Des.*, **19**, 6414 (2019)
1189. M.A.Ziganshin, I.G.Efimova, V.V.Gorbatchuk, S.A.Ziganshina, A.P.Chuklanov, A.A.Bukharaev, D.V.Soldatov. *J. Pept. Sci.*, **18**, 209 (2012)
1190. L.S.Yakimova, M.A.Ziganshin, V.A.Sidorov, V.V.Kovalev, E.A.Shokova, V.A.Tafeenko, V.V.Gorbatchuk. *J. Phys. Chem. B*, **112**, 15569 (2008)
1191. C.Guo, Y.Luo, R.Zhou, G.Wei. *Nanoscale*, **6**, 2800 (2014)
1192. E.Mayans, G.Ballano, J.Casanovas, A.Díaz, M.M.Pérez-Madrigal, F.Estrany, J.Puiggalí, C.Cativiela, C.Alemán. *Chem. – Eur. J.*, **21**, 16895 (2015)
1193. Y.Wang, W.Qi, R.Huang, X.Yang, M.Wang, R.Su, Z.He. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 7869 (2015)
1194. Z.Arnon, L.Adler-Abramovich, A.Levin, E.Gazit. *Isr. J. Chem.*, **55**, 756 (2015)
1195. A.Handelman, A.Natan, G.Rosenman. *J. Pept. Sci.*, **20**, 487 (2014)
1196. M.Kurbasic, S.Semeraro, A.M.Garcia, S.Kralj, E.Parisi, C.Deganutti, R.De Zorzi, S.Marchesan. *Synthesis*, **51**, 2829 (2019)
1197. A.D.Borthwick. *Chem. Rev.*, **112**, 3641 (2012)
1198. J.Ryu, C.B.Park. *Biotechnol. Bioeng.*, **105**, 221 (2010)
1199. A.Heredia, I.Bdikin, S.Kopyl, E.Mishina, S.Semin, A.Sigov, K.German, V.Bystrov, J.Gracio, A.L.Kholkin. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **43**, 462001 (2010)
1200. A.J.Smith, F.I.Ali, D.V.Soldatov. *CrystEngComm*, **16**, 7196 (2014)
1201. M.A.Ziganshin, A.V.Gerasimov, S.A.Ziganshina, N.S.Gubina, G.R.Abdullina, A.E.Klimovitskii, V.V.Gorbatchuk, A.A.Bukharaev. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **125**, 905 (2016)
1202. P.S.Zelenovskiy, A.O.Davydov, A.S.Krylov, A.L.Kholkin. *J. Raman Spectrosc.*, **48**, 1401 (2017)
1203. M.A.Ziganshin, R.A.Larionov, A.V.Gerasimov, S.A.Ziganshina, A.E.Klimovitskii, K.R.Khayarov, T.A.Mukhametzyanov, V.V.Gorbatchuk. *J. Pept. Sci.*, **25**, e3177 (2019)
1204. M.A.Ziganshin, A.S.Safiullina, A.V.Gerasimov, S.A.Ziganshina, A.E.Klimovitskii, K.R.Khayarov, V.V.Gorbatchuk. *J. Phys. Chem. B*, **121**, 8603 (2017)
1205. A.D.Borthwick, N.C.Da Costa. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **57**, 718 (2015)
1206. S.Manchineella, T.Govindaraju. *ChemPlusChem*, **82**, 88 (2016)
1207. J.Wang, C.Yuan, Y.Han, Y.Wang, X.Liu, S.Zhang, X.Yan. *Small*, **13**, 1702175 (2017)
1208. T.D.Do, M.T.Bowers. *Anal. Chem.*, **87**, 4245 (2015)
1209. C.B.Silva, J.G.da Silva Filho, G.S.Pinheiro, A.M.R.Teixeira, F.F.de Sousa, P.T.C.Freire. *Spectrochim. Acta, Part A*, **229**, 117899 (2020)
1210. I.G.Efimova, M.A.Ziganshin, V.V.Gorbatchuk, D.V.Soldatov, S.A.Ziganshina, A.P.Chuklanov, A.A.Bukharaev. *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.*, **45**, 525 (2009)
1211. A.K.Gatiatulin, M.A.Ziganshin, V.V.Gorbatchuk. *Front. Chem.*, **7**, 933 (2020)
1212. Y.Yu, J.Hou, L.Yu, Y.Yang, C.Wang. *Surf. Sci.*, **649**, 34 (2016)
1213. M.A.Ziganshin, I.G.Efimova, A.A.Bikmukhametova, V.V.Gorbachuk, S.A.Ziganshina, A.P.Chuklanov, A.A.Bukharaev. *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.*, **49**, 274 (2013)
1214. X.Yan, Y.Cui, Q.He, K.Wang, J.Li, W.Mu, B.Wang, Z.Ou-yang. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 5974 (2008)
1215. C.Guo, Y.Luo, R.Zhou, G.Wei. *ACS Nano*, **6**, 3907 (2012)
1216. C.Tang, A.M.Smith, R.F.Collins, R.V.Ulijn, A.Saiani. *Langmuir*, **25**, 9447 (2009)
1217. J.D.Tang, C.Mura, K.J.Lampe. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 4886 (2019)
1218. R.Xing, C.Yuan, S.Li, J.Song, J.Li, X.Yan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 1537 (2018)
1219. W.Saenger. *Nucleic Acid Structure*. Springer-Verlag, New York, 1984
1220. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*. (Eds G.M.Blackburn, M.J.Gait, D.Loakes, D.M.Williams). Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2007
1221. В.Зенгер. *Принципы структурной организации нуклеиновых кислот*. Мир, Москва, 1987
1222. J.Kypr, I.Kejnovska, D.Renciuk, M.Vorlickova. *Nucleic Acids Res.*, **37**, 1713 (2009)
1223. Ю.П.Благой. *Сорос. образов. журн.*, **4** (10), 18 (1998)
1224. N.de Jonge. *Advances in Imaging and Electron Physics*. Elsevier, Amsterdam, 2015. P. 1
1225. S.M.Yarmoluk, V.B.Kovalska, K.D.Volkova. In *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology III. Applications in Sensing and Imaging*. (Ed. A.P.Demchemko). (*Springer Series on Fluorescence. Vol. 113*). Springer, Berlin; Heidelberg, 2011. P. 161
1226. H.Ihmels, D.Otto. In *Supermolecular Dye Chemistry*. (Ed. F.Würthner). (*Ser. Topics in Current Chemistry. Vol. 258*). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2005. P. 161
1227. P.H.von Hippel, J.D.McGhee. *Annu. Rev. Biochem.*, **41**, 231 (1972)
1228. L.P.G.Wakelin. *Med. Res. Rev.*, **6**, 275 (1986)
1229. A.Mukherjee, W.D.Sasikala. In *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*. Elsevier, Amsterdam, 2013. P. 1
1230. W.A.Denny. *Curr. Med. Chem.*, **9**, 1655 (2002)
1231. G.Lenglet, M.-H.David-Cordonnier. *J. Nucleic Acids*, 1 (2010)
1232. *DNA Binders and Related Subjects*. (Eds M.J.Waring, J.B.Chaires). (*Ser. Topics in Current Chemistry. Vol. 253*). Springer, Berlin; Heidelberg, 2005
1233. *The Molecular Probes Handbook. A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*. 11th Edn. Thermo Fisher Scientific, 2010
1234. R.V.Sabnis. *Handbook of Fluorescence Dyes and Probes*. Wiley, Hoboken, 2015
1235. T.Deligeorgiev, A.Vasilev, S.Kaloyanova, J.J.Vaquero. *Color. Technol.*, **126**, 55 (2010)
1236. C.Gao, S.Liu, X.Zhang, Y.Liu, C.Qiao, Z.Liu. *Spectrochim. Acta, Part A*, **156**, 1 (2016)
1237. M.A.Ustimova, P.A.Chernikova, N.E.Shepel, Y.V.Fedorov, O.A.Fedorova. *Mendeleev Commun.*, **30**, 217 (2020)
1238. D.V.Berdnikova, N.I.Sosnin, O.A.Fedorova, H.Ihmels. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 545 (2018)
1239. D.V.Berdnikova, O.A.Fedorova, E.V.Tulyakova, H.Li, S.Kölsch, H.Ihmels. *Photochem. Photobiol.*, **91**, 723 (2015)
1240. A.Y.Lebedeva, O.A.Fedorova, V.B.Tsvetkov, V.Y.Grinberg, N.V.Grinberg, T.V.Burova, A.S.Dubovik, K.K.Babievsky, Y.V.Fedorov. *Dyes Pigm.*, **157**, 80 (2018)
1241. Z.Seferoğlu, M.M.A.Mahmoud, H.Ihmels. *Dyes Pigm.*, **125**, 241 (2016)
1242. M.Hranjec, M.Kralj, I.Piantanida, M.Sedić, L.Šuman, K.Pavelić, G.Karminski-Zamola. *J. Med. Chem.*, **50**, 5696 (2007)
1243. N.Akbay, M.Y.Losytskyy, V.B.Kovalska, A.O.Balanda, S.M.Yarmoluk. *J. Fluoresc.*, **18**, 139 (2007)

1244. V.B.Kovalska, D.V,Kryvorotenko, A.Balanda, M.Y.Losytskyy, V.Tokar, S.M.Yarmoluk. *Dyes Pigm.*, **67**, 47 (2005)
1245. V.B.Kovalska, I.O.Kocheshev, D.V,Kryvorotenko, A.Balanda, S.M.Yarmoluk. *J. Fluoresc.*, **15**, 215 (2005)
1246. V.P.Tokar, M.Y.Losytskyy, V.B.Kovalska, D.V.Kryvorotenko, A.O.Balanda, V.M.Prokopets, M.P.Galak, I.M.Dmytruk, V.M.Yashchuk, S.M.Yarmoluk. *J. Fluoresc.*, **16**, 783 (2006)
1247. V.M.Yashchuk, V.V.Gusak, I.M.Dmytruk, V.M.Prokopets, V.Y.Kudrya, M.Y.Losytskyy, V.P.Tokar, Y.O.Gumenyuk, S.M.Yarmoluk, V.B.Kovalska, A.O.Balanda, D.V.Kryvorotenko. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **467**, 325 (2007)
1248. C.Allain, F.Schmidt, R.Lartia, G.Bordeau, C.Fiorini-Debuisschert, F.Charra, P.Tauc, M.-P.Teulade-Fichou. *ChemBioChem*, **8**, 424 (2007)
1249. S.Feng, Y.K.Kim, S.Yang, Y.-T.Chang. *Chem. Commun.*, **46**, 436 (2010)
1250. P.E.Pjura, K.Grzeskowiak, R.E.Dickerson. *J. Mol. Biol.*, **197**, 257 (1987)
1251. J.Portugal, M.J.Waring. *Biochim. Biophys. Acta, Gene Struct. Expression*, **949**, 158 (1988)
1252. J.Kapuscinski. *Biotech. Histochem.*, **70**, 220 (1995)
1253. S.R.Byeon, J.H.Lee, J.-H.Sohn, D.C.Kim, K.J.Shin, K.H.Yoo, I.Mook-Jung, W.K.Lee, D.J.Kim. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 1466 (2007)
1254. R.Krieg, A.Eitner, K.-J.Halbhuber. *Acta Histochem.*, **113**, 682 (2011)
1255. D.Berdnikova, O.Fedorova, E.Gulakova, H.Ihmels. *Chem. Commun.*, **48**, 4603 (2012)
1256. T.M.Aliyeu, D.V.Berdnikova, O.A.Fedorova, E.N.Gulakova, C.Stremmel, H.Ihmels. *J. Org. Chem.*, **81**, 9075 (2016)
1257. D.V.Berdnikova, T.M.Aliyeu, T.Paululat, Y.V.Fedorov, O.A.Fedorova, H.Ihmels. *Chem. Commun.*, **51**, 4906 (2015)
1258. E.Y.Chernikova, A.Y.Ruleva, V.B.Tsvetkov, Y.V.Fedorov, V.V.Novikov, T.M.Aliyeu, A.A.Pavlov, N.E.Shepel, O.A.Fedorova. *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 755 (2020)
1259. T.Peters Jr. *All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications*. Academic Press, San Diego, 2012
1260. F.-F.An, X.-H.Zhang. *Theranostics*, **7**, 3667 (2017)
1261. S.Zaitsev. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **235**, 201 (2016)
1262. S.Javed, F.Azeem, S.Hussain, I.Rasul, M.H.Siddique, M.Riaz, M.Afzal, A.Kouser, H.Nadeem. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **132**, 23 (2018)
1263. N.L.Eremeev, S.Y.Zaitsev. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **13**, 78 (2016)
1264. S.Y.Zaitsev, A.A.Savina, I.S.Zaitsev. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **272**, 102016 (2019)
1265. M.A.Ostrovsky, T.B.Feldman. *Russ. Chem. Rev.*, **81**, 1071 (2012)
1266. Y.Jin, T.Honig, I.Ron, N.Friedman, M.Sheves, D.Cahen. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 2422 (2008)
1267. K.J.Wise, N.B.Gillespie, J.A.Stuart, M.P.Krebs, R.R.Birge. *Trends Biotechnol.*, **20**, 387 (2002)
1268. S.Y.Zaitsev, D.O.Solovyeva, I.R.Nabiev. *Russ. Chem. Rev.*, **83**, 38 (2014)
1269. L.A.Dykman, N.G.Khlebtsov. *Russ. Chem. Rev.*, **88**, 229 (2019)
1270. X.Yang, M.Yang, B.Pang, M.Vara, Y.Xia. *Chem. Rev.*, **115**, 10410 (2015)
1271. K.E.Sapsford, W.R.Algar, L.Berti, K.B.Gemmill, B.J.Casey, E.Oh, M.H.Stewart, I.L.Medintz. *Chem. Rev.*, **113**, 1904 (2013)
1272. Y.A.Krutyakov, A.A.Kudrinskiy, A.Y.Olenin, G.V.Lisichkin. *Russ. Chem. Rev.*, **77**, 233 (2008)
1273. E.A.Terenteva, V.V.Apyari, E.V.Kochuk, S.G.Dmitrienko, Y.A.Zolotov. *J. Anal. Chem.*, **72**, 1138 (2017)
1274. B.Baruah, M.Kiambuthi. *RSC Adv.*, **4**, 64860 (2014)
1275. R.N.Amirkhanov, V.F.Zarytova, M.A.Zenkova. *Russ. Chem. Rev.*, **86**, 113 (2017)
1276. N.S.Kozhevnikova, A.S.Vorokh, A.A.Uritskaya. *Russ. Chem. Rev.*, **84**, 225 (2015)
1277. J.Mariam, S.Sivakami, P.M.Dongre. *Drug Deliv.*, **23**, 2668 (2016)
1278. N.Durán, C.P.Silveira, M.Durán, D.S.T.Martinez. *J. Nanobiotechnol.*, **13**, 55 (2015)
1279. V.Pareek, A.Bhargava, V.Bhanot, R.Gupta, N.Jain, J.Panwar. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **18**, 6653 (2018)
1280. V.H.Nguyen, B.-J.Lee. *Int. J. Nanomed.*, **12**, 3137 (2017)
1281. C.Corbo, R.Molinaro, A.Parodi, N.E.T.Furman, F.Salvatore, E.Tasciotti. *Nanomedicine*, **11**, 81 (2016)
1282. D.Khang, Y.K.Lee, E.-J.Choi, T.J.Webster, S.-H.Kim. *Int. J. Nanomed.*, 97 (2014)
1283. T.Micluaucs, V.E.Bochenkov, R.Ogaki, K.A.Howard, D.S.Sutherland. *Nano Lett.*, **14**, 2086 (2014)
1284. L.Treuel, M.Malissek, J.S.Gebauer, R.Zellner. *ChemPhysChem.*, **11**, 3093 (2010)
1285. A.Lesniak, F.Fenaroli, M.P.Monopoli, C.Åberg, K.A.Dawson, A.Salvati. *ACS Nano*, **6**, 5845 (2012)
1286. M.Mahmoudi, I.Lynch, M.R.Ejtehadi, M.P.Monopoli, F.B.Bombelli, S.Laurent. *Chem. Rev.*, **111**, 5610 (2011)
1287. C.Röcker, M.Pötzl, F.Zhang, W.J.Parak, G.U.Nienhaus. *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 577 (2009)
1288. Z.J.Deng, G.Mortimer, T.Schiller, A.Musumeci, D.Martin, R.F.Minchin. *Nanotechnology*, **20**, 455101 (2009)
1289. K.Bolaños, M.J.Kogan, E.Araya. *Int. J. Nanomed.*, **14**, 6387 (2019)
1290. Z.Ma, H.Xia, Y.Liu, B.Liu, W.Chen, Y.Zhao. *Chin. Sci. Bull.*, **58**, 2530 (2013)
1291. M.Tarhini, H.Greige-Gerges, A.Elaissari. *Int. J. Pharm.*, **522**, 172 (2017)
1292. E.Blanco, H.Shen, M.Ferrari. *Nat. Biotechnol.*, **33**, 941 (2015)
1293. Q.Chen, Z.Liu. *Adv. Mater.*, **28**, 10557 (2016)
1294. B.Bhushan, V.Khanadeev, B.Khlebtsov, N.Khlebtsov, P.Gopinath. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **246**, 13 (2017)
1295. H.Nosrati, M.Salehiabar, H.K.Manjili, H.Danafar, S.Davaran. *Int. J. Biol. Macromol.*, **108**, 909 (2018)
1296. R.R.Kudarha, K.K.Sawant. *Mater. Sci. Eng. C*, **81**, 607 (2017)
1297. A.Loureiro, N.G.Azoia, A.C.Gomes, A.Cavaco-Paulo. *Curr. Pharm. Des.*, **22**, 1371 (2016)
1298. D.Pissuwan, C.H.Cortie, S.M.Valenzuela, M.B.Cortie. *Gold Bull.*, **40**, 121 (2007)
1299. L.Mocan, C.Matea, F.A.Tabaran, O.Mosteanu, T.Pop, C.Puia, L.Agoston-Coldea, G.Zaharie, T.Mocan, A.D.Buzoianu, C.Iancu. *Biomaterials*, **119**, 33 (2017)
1300. P.Murawala, A.Tirmale, A.Shiras, B.L.V.Prasad. *Mater. Sci. Eng.*, **34**, 158 (2014)
1301. R.A.Brekken, E.H.Sage. *Matrix Biol.*, **19**, 815 (2001)
1302. M.Bhamidipati, L.Fabris. *Bioconjug. Chem.*, **28**, 449 (2017)
1303. S.Pramanik, P.Banerjee, A.Sarkar, S.C.Bhattacharya. *J. Lumin.*, **128**, 1969 (2008)
1304. R.Garcia-Álvarez, M.Hadjidemetriou, A.Sánchez-Iglesias, L.M.Liz-Marzán, K.Kostarelos. *Nanoscale*, **10**, 1256 (2018)
1305. H.Moustaoui, J.Saber, I.Djeddi, Q.Liu, D.Movia, A.Prina-Mello, J.Spadavecchia, M.L.de la Chapelle, N.Djaker. *Nanoscale*, **11**, 3665 (2019)
1306. S.A.Alex, D.Chakraborty, N.Chandrasekaran, A.Mukherjee. *RSC Adv.*, **6**, 52683 (2016)
1307. C.Carnovale, G.Bryant, R.Shukla, V.Bansal. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **20**, 29558 (2018)
1308. M.S.Maleki, O.Moradi, S.Tahmasebi. *Arab. J. Chem.*, **10**, S491 (2017)
1309. L.Treuel, M.Malissek, S.Grass, J.Diendorf, D.Mahl, W.Meyer-Zaika, M.Epple. *J. Nanoparticle Res.*, **14**, 1102 (2012)
1310. R.Podila, R.Chen, P.C.Ke, J.M.Brown, A.M.Rao. *Appl. Phys. Lett.*, **101**, 263701 (2012)
1311. J.H.Shannahan, X.Lai, P.C.Ke, R.Podila, J.M.Brown, F.A.Witzmann. *PLoS One*, **8**, e74001 (2013)
1312. H.Nosrati, N.Sefidi, A.Sharafi, H.Danafar, H.K.Manjili. *Bioorg. Chem.*, **76**, 501 (2018)
1313. X.Mu, C.Yan, Q.Tian, J.Lin, S.Yang. *Int. J. Nanomed.*, **12**, 7207 (2017)
1314. T.J.Todd, Z.Zhen, J.Xie. *Nanomedicine*, **8**, 1555 (2013)
1315. R.Žukiene, V.Snitka. *Colloids Surf., B*, **135**, 316 (2015)
1316. A.E.Ledesma, D.M.Chemes, M.de los Angeles Fr'ias, M.del Pilar Guauque Torres. *Appl. Surf. Sci.*, **412**, 177 (2017)
1317. A.Naskar, H.Khan, S.Bera, S.Jana. *J. Mol. Liq.*, **237**, 113 (2017)
1318. P.Huang, Z.Li, H.Hu, D.Cui. *J. Nanomater.*, **2010**, 1 (2010)

1319. T.A.Simoes, A.P.Brown, S.J.Milne, R.M.D.Brydson. *J. Phys. Conf. Ser.*, **644**, 12039 (2015)
1320. С.Ю.Зайцев. *Биологическая химия: от биологически активных веществ до органов и тканей животных*. ЗАО «Капитал Принт», Москва, 2017
1321. S.Y.Zaitsev, A.A.Savina, L.S.Garnashevich, M.S.Tsarkova, I.S.Zaitsev. *Bionanoscience*, **9**, 773 (2019)
1322. С.Ю.Зайцев, М.Р.Гильфанова, А.А.Савина, А.М.Барвинский, И.С.Зайцев. *Науч. вест. Андиж. гос. ун-та*, **42**, 77 (2019)
1323. A.A.Mendes, P.C.Oliveira, H.F.de Castro. *J. Mol. Catal. B*, **78**, 119 (2012)
1324. Y.Lv, Z.Lin, T.Tan, F.Svec. *Biotechnol. Bioeng.*, **111**, 50 (2014)
1325. J.L.Brennan, N.S.Hatzakis, T.R.Tshikhudo, V.Razumas, S.Patkar, J.Vind, A.Svendsen, R.J.M.Nolte, A.E.Rowan, M.Brust. *Bioconjug. Chem.*, **17**, 1373 (2006)
1326. K.Dumri, D.H.Anh. *Enzyme Res.*, **2014**, 1 (2014)
1327. H.Qi, Y.Du, G.Hu, L.Zhang. *Int. J. Biol. Macromol.*, **107**, 2660 (2018)
1328. J.Wang, G.Meng, K.Tao, M.Feng, X.Zhao, Z.Li, H.Xu, D.Xia, J.R.Lu. *PLoS One*, **7**, e43478 (2012)
1329. A.A.Savina, L.S.Garnashevich, I.S.Zaitsev, M.S.Tsarkova, S.Y.Zaitsev. *Moscow Univ. Chem. Bull.*, **74**, 306 (2019)
1330. V.A.Oleinikov, D.O.Solovyeva, S.Y.Zaitsev. *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 196 (2020)
1331. S.Y.Zaitsev, D.O.Solovyeva, I.Nabiev. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **183** – **184**, 14 (2012)
1332. S.Y.Zaitsev. *Nanotechnol. Russ.*, **4**, 379 (2009)
1333. V.A.Oleinikov, E.P.Lukashev, S.Y.Zaitsev, A.A.Chistyakov, D.O.Solovyeva, K.E.Mochalov, I.Nabiev. *Opt. Spectrosc.*, **122**, 30 (2017)
1334. A.Rakovich, A.Sukhanova, N.Bouchonville, E.Lukashev, V.Oleinikov, M.Artemyev, V.Lesnyak, N.Gaponik, M.Molinari, M.Troyon, Y.P.Rakovich, J.F.Donegan, I.Nabiev. *Nano Lett.*, **10**, 2640 (2010)
1335. I.Nabiev, A.Rakovich, A.Sukhanova, E.Lukashev, V.Zagidullin, V.Pachenko, Y.P.Rakovich, J.F.Donegan, A.B.Rubin, A.O.Govorov. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 7217 (2010)
1336. R.Li, C.M.Li, H.Bao, Q.Bao, V.S.Lee. *Appl. Phys. Lett.*, **91**, 223901 (2007)
1337. A.V.Patil, T.Premaruban, O.Berthoumieu, A.Watts, J.J.Davis. *J. Phys. Chem. B*, **116**, 683 (2012)
1338. M.A.Green, K.Emery, Y.Hishikawa, W.Warta. *Prog. Photovolt. Res. Appl.*, **18**, 346 (2010)
1339. J.A.Stuart, D.L.Marcy, K.J.Wise, R.R.Birge. *Synth. Met.*, **127**, 3 (2002)
1340. M.Griep, E.Winder, D.Lueking, C.Friedrich, G.Mallick, S.Karna. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **10**, 6029 (2010)
1341. M.H.Griep, K.A.Walczak, E.M.Winder, D.R.Lueking, C.R.Friedrich. *Biosens. Bioelectron.*, **25**, 1493 (2010)
1342. M.H.Griep, E.M.Winder, D.R.Lueking, G.A.Garrett, S.P.Karna, C.R.Friedrich. *Mol. Biol. Int.*, 1 (2012)
1343. Patent US 20090142852A1 (2009)
1344. C.-W.Yen, S.C.Hayden, E.C.Dreaden, P.Szymanski, M.A.El-Sayed. *Nano Lett.*, **11**, 3821 (2011)
1345. V.Renugopalakrishnan, B.Barbiellini, C.King, M.Molinari, K.Mochalov, A.Sukhanova, I.Nabiev, P.Fojan, H.L.Tuller, M.Chin, P.Somasundaran, E.Padrós, S.Ramakrishna. *J. Phys. Chem. C*, **118**, 16710 (2014)
1346. L.-K.Chu, C.-W.Yen, M.A.El-Sayed. *J. Phys. Chem. C*, **114**, 15358 (2010)
1347. J.Chu, X.Li, J.Zhang, J.Tang. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **305**, 116 (2003)
1348. J.-A.He, L.Samuelson, L.Li, J.Kumar, S.K.Tripathy. *J. Phys. Chem. B*, **102**, 7067 (1998)
1349. J.He, L.Samuelson, L.Li, J.Kumar, S.K.Tripathy. *Langmuir*, **7463**, 1674 (1998)
1350. R.Li, X.Cui, W.Hu, Z.Lu, C.M.Li. *J. Colloid Interface Sci.*, **344**, 150 (2010)
1351. T.Miyasaka, K.Koyama. *Thin Solid Films*, **210** – **211**, 146 (1992)
1352. С.Ю.Зайцев. *Супрамолекулярные наноразмерные системы на границе раздела фаз. Концепции и перспективы для бионанотехнологий*. ЛЕНАНД, Москва, 2010
1353. A.A.Kuchmiy, G.A.Efimov, S.A.Nedospasov. *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 1339 (2012)
1354. H.Kobayashi, M.Ogawa, R.Alford, P.L.Choyke, Y.Urano. *Chem. Rev.*, **110**, 2620 (2010)
1355. M.Nedyalkova, B.Donkova, J.Romanova, G.Tzvetkov, S.Madurga, V.Simeonov. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **249**, 192 (2017)
1356. M.A.Busquets, J.Estelrich, M.J.Sánchez-Martín. *Int. J. Nanomed.*, 1727 (2015)
1357. Y.Wang, S.Song, S.Zhang, H.Zhang. *Nano Today*, **25**, 38 (2019)
1358. F.Chen, G.Hableel, E.R.Zhao, J.V.Jokerst. *J. Colloid Interface Sci.*, **521**, 261 (2018)
1359. E.Rampazzo, D.Genovese, F.Palomba, L.Prodi, N.Zaccheroni. *Methods Appl. Fluoresc.*, **6**, 22002 (2018)
1360. Z.Xu, X.Ma, Y.-E.Gao, M.Hou, P.Xue, C.M.Li, Y.Kang. *Mater. Chem. Front.*, **1**, 1257 (2017)
1361. L.Wang, K.Wang, S.Santra, X.Zhao, L.R.Hilliard, J.E.Smith, Y.Wu, W.Tan. *Anal. Chem.*, **78**, 646 (2006)
1362. G.De Crozals, R.Bonnet, C.Farre, C.Chaix. *Nano Today*, **11**, 435 (2016)
1363. A.R.Mukhametshina, S.V.Fedorenko, A.M.Petrov, G.F.Zakyrjanova, K.A.Petrov, L.F.Nurullin, I.R.Nizameev, A.R.Mustafina, O.G.Sinyashin. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**, 14948 (2018)
1364. V.Gubala, G.Giovannini, F.Kunc, M.P.Monopoli, C.J.Moore. *Cancer Nanotechnol.*, **11**, 1 (2020)
1365. S.V.Fedorenko, S.L.Grechkina, A.R.Mustafina, K.V.Kholin, A.S.Stepanov, I.R.Nizameev, I.E.Ismaev, M.K.Kadirov, R.R.Zairov, A.N.Fattakhova, R.R.Amirov, S.E.Soloveva. *Colloids Surf., B*, **149**, 243 (2017)
1366. A.R.Mukhametshina, A.R.Mustafina, N.A.Davydov, S.V.Fedorenko, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, V.V.Gorbatchuk, A.I.Konovalov. *Langmuir*, **31**, 611 (2014)
1367. W.Stöber, A.Fink, E.Bohn. *J. Colloid Interface Sci.*, **26**, 62 (1968)
1368. E.Alsolmy, W.M.Abdelwahab, G.Patonay. *J. Fluoresc.*, **28**, 1049 (2018)
1369. S.Santoro, V.Sebastian, A.J.Moro, C.A.M.Portugal, J.C.Lima, I.M.Coelhoso, J.G.Crespo, R.Mallada. *J. Colloid Interface Sci.*, **486**, 144 (2017)
1370. M.Mirenda, V.Levi, M.L.Bossi, L.Bruno, A.V.Bordoni, A.E.Regazzoni, A.Wolosiuk. *J. Colloid Interface Sci.*, **392**, 96 (2013)
1371. D.Zhang, Z.Wu, J.Xu, J.Liang, J.Li, W.Yang. *Langmuir*, **26**, 6657 (2010)
1372. Y.Wang, W.Fan, S.R.Nugen. *Mater. Lett.*, **92**, 17 (2013)
1373. S.Shahabi, L.Treccani, K.Rezwan. *J. Nanoparticle Res.*, **18**, 28 (2016)
1374. S.Rajkumar, M.Prabaharan. *Colloids Surf., B*, **186**, 110701 (2020)
1375. F.Meder, S.S.Thomas, L.W.Fitzpatrick, A.Alahmari, S.Wang, J.G.Beirne, G.Vaz, G.Redmond, K.A.Dawson. *ACS Nano*, **10**, 4660 (2016)
1376. S.Yang, Y.Li. *WIRES Nanomed. Nanobi.*, **12**, e1603 (2020)
1377. M.Montalti, L.Prodi, E.Rampazzo, N.Zaccheroni. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 4243 (2014)
1378. S.Kyeong, C.Jeong, H.Y.Kim, D.W.Hwang, H.Kang, J.-K.Yang, D.S.Lee, B.-H.Jun, Y.-S.Lee. *RSC Adv.*, **5**, 32072 (2015)
1379. P.D.Nallathamby, J.Hopf, L.E.Irimata, T.L.McGinnity, R.K.Roeder. *J. Mater. Chem. B*, **4**, 5418 (2016)
1380. J.Wang, Z.H.Shah, S.Zhang, R.Lu. *Nanoscale*, **6**, 4418 (2014)
1381. S.Fedorenko, A.Stepanov, G.Sibgatullina, D.Samigullin, A.Mukhitov, K.Petrov, R.Mendes, M.Rümmeli, L.Giebeler, B.Weise, T.Gemming, I.Nizameev, K.Kholin, A.Mustafina. *Nanoscale*, **11**, 16103 (2019)
1382. S.R.Kandibanda, N.Gundeboina, S.Das, V.M.Sunkara. *J. Photochem. Photobiol. B*, **178**, 270 (2018)

1383. S.Fedorenko, D.Gilmanova, A.Mukhametshina, I.Nizameev, K.Kholin, B.Akhmadeev, A.Voloshina, A.Sapunova, S.Kuznetsova, A.Daminova, S.Katsyuba, R.Zairov, A.Mustafina. *J. Mater. Sci.*, **54**, 9140 (2019)
1384. S.Fedorenko, A.Stepanov, R.Zairov, O.Kaman, R.Amirov, I.Nizameev, K.Kholin, I.Ismaev, A.Voloshina, A.Sapunova, M.Kadirov, A.Mustafina. *Colloids Surf., A*, **559**, 60 (2018)
1385. A.Stepanov, S.Fedorenko, R.Amirov, I.Nizameev, K.Kholin, A.Voloshina, A.Sapunova, R.Mendes, M.Rümmeli, T.Gemming, A.Mustafina, B.Odintsov. *J. Chem. Sci.*, **130**, 125 (2018)
1386. F.Cabello-Hurtado, M.D.Lozano-Baena, C.Neaime, A.Burel, S.Jeanne, P.Pellen-Mussi, S.Cordier, F.Grasset. *J. Nanoparticle Res.*, **18**, 69 (2016)
1387. T.Aubert, A.Y.Ledneva, F.Grasset, K.Kimoto, N.G.Naumov, Y.Molard, N.Saito, H.Haneda, S.Cordier. *Langmuir*, **26**, 18512 (2010)
1388. N.Nerambourg, T.Aubert, C.Neaime, S.Cordier, M.Mortier, G.Patriarche, F.Grasset. *J. Colloid Interface Sci.*, **424**, 132 (2014)
1389. G.Alberto, G.Caputo, G.Viscardi, S.Coluccia, G.Martra. *Chem. Mater.*, **24**, 2792 (2012)
1390. V.Kabanov, D.J.Press, R.P.S.Huynh, G.K.H.Shimizu, B.Heyne. *Chem. Commun.*, **54**, 6320 (2018)
1391. S.Shahabi, L.Treccani, R.Dringen, K.Rezwan. *Acta Biomater.*, **14**, 208 (2015)
1392. Z.Bai, R.Chen, P.Si, Y.Huang, H.Sun, D.-H.Kim. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 5856 (2013)
1393. Y.Ren, Y.Zhao, Y.Zhang, W.Tang, X.Xin, J.Shen, L.Wang. *Colloids Surf., A*, **486**, 14 (2015)
1394. V.V.Goftman, T.Aubert, D.Vande Ginste, R.Van Deun, N.V.Beloglazova, Z.Hens, S.De Saeger, I.Y.Goryacheva. *Biosens. Bioelectron.*, **79**, 476 (2016)
1395. H.L.Ding, Y.X.Zhang, S.Wang, J.M.Xu, S.C.Xu, G.H.Li. *Chem. Mater.*, **24**, 4572 (2012)
1396. C.Chen, N.Kang, T.Xu, D.Wang, L.Ren, X.Guo. *Nanoscale*, **7**, 5249 (2015)
1397. D.Genovese, E.Rampazzo, S.Bonacchi, M.Montalti, N.Zaccheroni, L.Prodi. *Nanoscale*, **6**, 3022 (2014)
1398. C.Wu, Y.Wu, Y.Jin, P.Zhu, W.Shi, J.Li, Q.Wu, Q.Zhang, Y.Han, X.Zhao. *RSC Adv.*, **9**, 13855 (2019)
1399. P.Kumar, A.Anuradha, I.Roy. *RSC Adv.*, **4**, 16181 (2014)
1400. A.Nagesetti, A.J.McGoron. *Colloids Surf., B*, **147**, 492 (2016)
1401. S.Kim, T.Y.Ohulchanskyy, H.E.Pudavar, R.K.Pandey, P.N.Prasad. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2669 (2007)
1402. A.K.Dinda, C.K.Prashant, S.Naqvi, J.Unnithan, M.Samim, A.Maitra. *Int. J. Nanotechnol.*, **9**, 862 (2012)
1403. I.Roy, P.Kumar, R.Kumar, T.Y.Ohulchanskyy, K.-T.Yong, P.N.Prasad. *RSC Adv.*, **4**, 53498 (2014)
1404. W.-C.Law, K.-T.Yong, I.Roy, G.Xu, H.Ding, E.J.Bergey, H.Zeng, P.N.Prasad. *J. Phys. Chem. C*, **112**, 7972 (2008)
1405. A.Szpak, S.Fiejdasz, W.Prendota, T.Strączek, C.Kapusta, J.Szmyd, M.Nowakowska, S.Zapotoczny. *J. Nanoparticle Res.*, **16**, 2678 (2014)
1406. H.Bin Na, T.Hyeon. *J. Mater. Chem.*, **19**, 6267 (2009)
1407. J.Choi, J.-H.Lee, T.-H.Shin, H.-T.Song, E.Y.Kim, J.Cheon. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11015 (2010)
1408. T.-H.Shin, J.Choi, S.Yun, I.-S.Kim, H.-T.Song, Y.Kim, K.I.Park, J.Cheon. *ACS Nano*, **8**, 3393 (2014)
1409. P.Caravan, C.T.Farrar, L.Frullano, R.Uppal. *Contrast Media Mol. Imag.*, **4**, 89 (2009)
1410. M.Perrier, S.Kenouche, J.Long, K.Thangavel, J.Larionova, C.Goze-Bac, A.Lascialfari, M.Mariani, N.Baril, C.Guérin, B.Donnadieu, A.Trifonov, Y.Guari. *Inorg. Chem.*, **52**, 13402 (2013)
1411. G.A.Pereira, J.A.Peters, F.A.A.Paz, J.Rocha, C.F.G.C.Geraldes. *Inorg. Chem.*, **49**, 2969 (2010)
1412. F.Carniato, L.Tei, M.Cossi, L.Marchese, M.Botta. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 10727 (2010)
1413. W.Xiao, H.Gu, D.Li, D.Chen, X.Deng, Z.Jiao, J.Lin. *J. Magn. Magn. Mater.*, **324**, 488 (2012)
1414. M.Corti, A.Lascialfari, M.Marinone, A.Masotti, E.Micotti, F.Orsini, G.Ortaggi, G.Poletti, C.Innocenti, C.Sangregorio. *J. Magn. Magn. Mater.*, **320**, e316 (2008)
1415. M.Yang, L.Gao, K.Liu, C.Luo, Y.Wang, L.Yu, H.Peng, W.Zhang. *Talanta*, **131**, 661 (2015)
1416. H.Yang, Y.Zhuang, Y.Sun, A.Dai, X.Shi, D.Wu, F.Li, H.Hu, S.Yang. *Biomaterials*, **32**, 4584 (2011)
1417. N.Xiao, W.Gu, H.Wang, Y.Deng, X.Shi, L.Ye. *J. Colloid Interface Sci.*, **417**, 159 (2014)
1418. A.Jedlovszky-Hajdú, E.Tombácz, I.Bányai, M.Babos, A.Palkó. *J. Magn. Magn. Mater.*, **324**, 3173 (2012)
1419. A.S.Lübbe, C.Alexiou, C.Bergemann. *J. Surg. Res.*, **95**, 200 (2001)
1420. S.V.Fedorenko, S.L.Grechkina, A.R.Mukhametshina, A.O.Solovieva, T.N.Pozmogova, S.M.Miroshnichenko, A.Y.Alekseev, M.A.Shestopalov, K.V.Kholin, I.R.Nizameev, A.R.Mustafina. *J. Inorg. Biochem.*, **182**, 170 (2018)
1421. M.C.Gomes, Â.Cunha, T.Trindade, J.P.C.Tomé. *J. Innov. Opt. Heal. Sci.*, **09**, 1630005 (2016)
1422. S.Salatin, S.M.Dizaj, A.Y.Khosroushahi. *Cell Biol. Int.*, **39**, 881 (2015)
1423. D.Knopp, D.Tang, R.Niessner. *Anal. Chim. Acta*, **647**, 14 (2009)
1424. S.Bharathiraja, M.S.Moorthy, P.Manivasagan, H.Seo, K.D.Lee, J.Oh. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **19**, 212 (2017)
1425. X.Wang, O.Ramström, M.Yan. *Chem. Commun.*, **47**, 4261 (2011)
1426. X.Li, L.Liu, Y.Fu, H.Chen, M.M.A.Abualrejal, H.Zhang, Z.Wang, H.Zhang. *Acta Biomater.*, **104**, 167 (2020)
1427. C.Mi, J.Zhang, H.Gao, X.Wu, M.Wang, Y.Wu, Y.Di, Z.Xu, C.Mao, S.Xu. *Nanoscale*, **2**, 1141 (2010)
1428. F.Chen, X.Zhang, K.Ma, B.Madajewski, M.Benezra, L.Zhang, E.Phillips, M.Z.Turker, F.Gallazzi, O.Penate-Medina, M.Overholtzer, M.Pauliah, M.Gonen, P.Zanzonico, U.Wiesner, M.S.Bradbury, T.P.Quinn. *ACS Appl. Mater.*, **10**, 4379 (2018)
1429. J.Tan, N.Yang, Z.Hu, J.Su, J.Zhong, Y.Yang, Y.Yu, J.Zhu, D.Xue, Y.Huang, Z.Lai, Y.Huang, X.Lu, Y.Zhao. *Nanoscale Res. Lett.*, **11**, 298 (2016)
1430. G.T.Hermanson. In *Bioconjugate Techniques*. 3rd Edn. Elsevier, London, 2013. P. 549
1431. M.Xu, G.Yang, H.Bi, J.Xu, S.Dong, T.Jia, Z.Wang, R.Zhao, Q.Sun, S.Gai, F.He, D.Yang, P.Yang. *Chem. Eng. J.*, **382**, 122822 (2020)
1432. S.A.Jadhav, H.B.Garud, A.H.Patil, G.D.Patil, C.R.Patil, T.D.Dongale, P.S.Patil. *Colloid Interface Sci. Commun.*, **30**, 100181 (2019)
1433. J.Elistratova, A.Mukhametshina, K.Kholin, I.Nizameev, M.Mikhailov, M.Sokolov, R.Khairullin, R.Miftakhova, G.Shammas, M.Kadirov, K.Petrov, A.Rizvanov, A.Mustafina. *J. Colloid Interface Sci.*, **538**, 387 (2019)
1434. C.M.Beddoes, C.P.Case, W.H.Briscoe. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **218**, 48 (2015)
1435. J.Zhu, L.Liao, L.Zhu, P.Zhang, K.Guo, J.Kong, C.Ji, B.Liu. *Talanta*, **107**, 408 (2013)
1436. I.-L.H.Annika Mareike Gramatke. *J. Nanomed. Nanotechnol.*, **05**, 1000248 (2014)
1437. E.Barron, I.Passagne, A.Auger, A.Travo, E.Rascol, B.L'Azou, I.Forfar. *Anal. Methods*, **8**, 2233 (2016)
1438. L.Shang, K.Nienhaus, G.Nienhaus. *J. Nanobiotechnol.*, **12**, 5 (2014)
1439. K.Saha, S.T.Kim, B.Yan, O.R.Miranda, F.S.Alfonso, D.Shlosman, V.M.Rotello. *Small*, **9**, 300 (2012)
1440. S.Shahabi, L.Treccani, R.Dringen, K.Rezwan. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **7**, 13821 (2015)
1441. C.Graf, Q.Gao, I.Schütz, C.N.Noufele, W.Ruan, U.Posselt, E.Korotianskiy, D.Nordmeyer, F.Rancan, S.Hadam, A.Vogt, J.Lademann, V.Haucke, E.Rühl. *Langmuir*, **28**, 7598 (2012)
1442. V.Francia, K.Yang, S.Deville, C.Reker-Smit, I.Nelissen, A.Salvati. *ACS Nano*, **13**, 11107 (2019)

1443. S.V.Fedorenko, A.R.Mustafina, A.R.Mukhametshina, M.E.Jilkin, T.A.Mukhametzyanov, A.O.Solovieva, T.N.Pozmogova, L.V.Shestopalova, M.A.Shestopalov, K.V.Kholin, Y.N.Osin, O.G.Sinyashin. *Mater. Sci. Eng. C*, **76**, 551 (2017)
1444. R.Brewster, K.Caran, J.Sasine, S.Shuker. *Curr. Org. Chem.*, **8**, 867 (2004)
1445. J.Požar, G.Horvat, M.Čalogović, N.Galić, L.Frkanec, V.Tomišić. *Croat. Chem. Acta*, **85**, 541 (2012)
1446. N.Bregović, N.Cindro, L.Frkanec, V.Tomišić. *Supramol. Chem.*, **28**, 608 (2016)
1447. F.Sansone, L.Baldini, A.Casnati, R.Ungaro. *New J. Chem.*, **34**, 2715 (2010)
1448. G.-Y.Qing, F.Wang, Y.-B.He, C.-G.Hu, X.Yang. *Supramol. Chem.*, **20**, 635 (2008)
1449. J.Bois, I.Bonnamour, C.Duchamp, H.Parrot-Lopez, U.Darbost, C.Felix. *New J. Chem.*, **33**, 2128 (2009)
1450. S.Eymur, E.Akceylan, O.Sahin, A.Uyanik, M.Yilmaz. *Tetrahedron*, **70**, 4471 (2014)
1451. A.Uyanik, M.Bayrakci, S.Eymur, M.Yilmaz. *Tetrahedron*, **70**, 9307 (2014)
1452. M.Aktas, A.Uyanik, S.Eymur, M.Yilmaz. *Supramol. Chem.*, **28**, 351 (2015)
1453. O.Sahin, S.Eymur, A.Uyanik, E.Akceylan, M.Yilmaz. *Polycycl. Arom. Compd.*, **38**, 168 (2016)
1454. Z.-Y.Li, Y.Chen, C.-Q.Zheng, Y.Yin, L.Wang, X.-Q.Sun. *Tetrahedron*, **73**, 78 (2017)
1455. T.Mecca, G.M.L.Consoli, C.Geraci, F.Cunsolo. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 5057 (2004)
1456. C.Y.Goh, T.Becker, D.H.Brown, B.W.Skelton, F.Jones, M.Mocerino, M.I.Ogden. *Chem. Commun.*, **47**, 6057 (2011)
1457. S.Fujii, R.Takahashi, K.Sakurai. *Langmuir*, **33**, 4019 (2017)
1458. V.Bagnacani, V.Franceschi, M.Bassi, M.Lomazzi, G.Donofrio, F.Sansone, A.Casnati, R.Ungaro. *Nat. Commun.*, **4**, 1721 (2013)
1459. J.Gasparello, A.Manicardi, A.Casnati, R.Corradini, R.Gambari, A.Finotti, F.Sansone. *Sci. Rep.*, **9**, 3036 (2019)
1460. M.Oguz, A.Gul, S.Karakurt, M.Yilmaz. *Bioorg. Chem.*, **94**, 103207 (2020)
1461. G.Qing, Y.He, F.Wang, H.Qin, C.Hu, X.Yang. *Eur. J. Org. Chem.*, 1768 (2007)
1462. T.Mecca, F.Cunsolo. *Polym. Adv. Technol.*, **21**, 752 (2009)
1463. D.-Y.Fu, T.Lu, Y.-X.Liu, F.Li, M.I.Ogden, Y.Wang, Y.Wu, M.Mocerino. *ChemistrySelect*, **1**, 6243 (2016)
1464. M.Russo, P.Lo Meo. *Beilstein J. Org. Chem.*, **13**, 2698 (2017)
1465. T.J.Wenzel. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **78**, 1 (2013)
1466. R.R.Kashapov, L.Y.Zakharova, M.N.Saifutdinova, E.L.Gavrilova, O.G.Sinyashin. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 2508 (2015)
1467. L.Y.Zakharova, A.A.Serdyuk, A.B.Mirgorodskaya, I.V.Kapitanov, G.A.Gainanova, Y.Karpichev, E.L.Gavrilova, O.G.Sinyashin. *J. Surfact. Deterg.*, **19**, 493 (2016)
1468. A.M.Bekmukhametova, R.R.Kashapov, M.N.Saifutdinova, E.L.Gavrilova, V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, L.Y.Zakharova, O.G.Sinyashin. *Macroheterocycles*, **10**, 164 (2017)
1469. S.E.Solovieva, V.A.Burilov, I.S.Antipin. *Macroheterocycles*, **10**, 134 (2017)
1470. D.Appelhans, M.Smet, G.Khimich, H.Komber, D.Voigt, P.Lhoták, D.Kuckling, B.Voit. *New J. Chem.*, **29**, 1386 (2005)
1471. P.L.Padnya, E.A.Andreyko, O.A.Mostovaya, I.K.Rizvanov, I.I.Stoikov. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 5894 (2015)
1472. P.L.Padnya, E.E.Bayarashov, I.V.Zueva, S.V.Lushchekina, O.A.Lenina, V.G.Evtugyn, Y.N.Osin, K.A.Petrov, I.I.Stoikov. *Bioorg. Chem.*, **94**, 103455 (2020)
1473. O.A.Mostovaya, P.L.Padnya, D.N.Shurpik, A.A.Vavilova, V.G.Evtugyn, Y.N.Osin, I.I.Stoikov. *Macroheterocycles*, **10**, 154 (2017)
1474. P.L.Padnya, O.S.Potrekeeva, E.E.Bayarashov, I.I.Stoikov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 2328 (2018)
1475. O.A.Mostovaya, Y.A.Valiullina, C.T.Chan, O.S.Potrekeeva, P.L.Padnya, Y.F.Zuev, I.I.Stoikov. *Mendeleev Commun.*, **29**, 520 (2019)
1476. T.Ogoshi, T.Kakuta, T.Yamagishi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 2197 (2019)
1477. P.J.Cragg. *Isr. J. Chem.*, **58**, 1194 (2018)
1478. D.N.Shurpik, P.L.Padnya, L.T.Basimova, V.G.Evtugin, V.V.Plemenkov, I.I.Stoikov. *Mendeleev Commun.*, **25**, 432 (2015)
1479. L.S.Yakimova, D.N.Shurpik, A.R.Makhmutova, I.I.Stoikov. *Macroheterocycles*, **10**, 226 (2017)
1480. D.N.Shurpik, D.A.Sevastyanov, P.V.Zelenikhin, E.V.Subakaeva, V.G.Evtugyn, Y.N.Osin, P.J.Cragg, I.I.Stoikov. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 4410 (2018)
1481. D.N.Shurpik, Y.I.Aleksandrova, I.I.Stoikov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 2518 (2018)
1482. T.Nishimura, Y.Sanada, T.Matsuo, T.Okobira, E.Mylonas, N.Yagi, K.Sakurai. *Chem. Commun.*, **49**, 3052 (2013)
1483. K.Yang, Y.Chang, J.Wen, Y.Lu, Y.Pei, S.Cao, F.Wang, Z.Pei. *Chem. Mater.*, **28**, 1990 (2016)
1484. J.Zhang, Z.Wang, S.Lv, X.Zeng, Y.Sun, H.Li, R.Zhang. *Chem. Commun.*, **55**, 778 (2019)
1485. W.-X.Feng, Z.Sun, M.Barboiu. *Isr. J. Chem.*, **58**, 1209 (2018)
1486. L.Chen, W.Si, L.Zhang, G.Tang, Z.-T.Li, J.-L.Hou. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 2152 (2013)
1487. W.Si, Z.-T.Li, J.-L.Hou. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 4578 (2014)
1488. Y.Shen, W.Si, M.Erbakan, K.Decker, R.De Zorzi, P.O.Saboe, Y.J.Kang, S.Majd, P.J.Butler, T.Walz, A.Aksimentiev, J.Hou, M.Kumar. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 9810 (2015)
1489. Q.Li, X.Li, L.Ning, C.-H.Tan, Y.Mu, R.Wang. *Small*, **15**, 1804678 (2019)
1490. Y.Sun, F.Zhang, J.Quan, F.Zhu, W.Hong, J.Ma, H.Pang, Y.Sun, D.Tian, H.Li. *Nat. Commun.*, **9**, 2617 (2018)
1491. F.Zhang, J.Ma, Y.Sun, Y.Mei, X.Chen, W.Wang, H.Li. *Anal. Chem.*, **90**, 8270 (2018)
1492. N.S.Zefirov, V.A.Palyulin. In *Topics in Stereochemistry. Vol. 20*. (Eds E.L.Iliel, S.H.Wilen). Wiley-Interscience, New York, 1991. P. 171
1493. P.Comba, W.Schiek. *Coord. Chem. Rev.*, **238 – 239**, 21 (2003)
1494. K.-J.Haack, R.Goddard, K.-R.Pörschke. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7992 (1997)
1495. I.S.Bushmarinov, I.V.Fedyanin, K.A.Lyssenko, V.L.Lapteva, S.A.Pisarev, V.A.Palyulin, N.S.Zefirov, M.Y.Antipin. *J. Phys. Chem. A*, **115**, 12738 (2011)
1496. S.A.Pisarev, D.A.Shulga, V.A.Palyulin, N.S.Zefirov. *Struct. Chem.*, **30**, 509 (2019)
1497. S.Z.Vatsadze, A.V.Medved'ko, A.A.Bodunov, K.A.Lyssenko. *Mendeleev Commun.*, **30**, 344 (2020)
1498. H.Cui, R.Goddard, K.R.Pörschke. *J. Phys. Org. Chem.*, **25**, 814 (2012)
1499. S.Z.Vatsadze, V.S.Semashko, M.A.Manaenkova, D.P.Krut'ko, V.N.Nuriev, R.D.Rakhimov, D.I.Davlyatshin, A.V.Churakov, J.A.K.Howard, A.L.Maksimov, W.Li, H.Yu. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **63**, 895 (2014)
1500. A.Medved'ko, A.Dalinger, V.Nuriev, V.Semashko, A.Filatov, A.Ezhov, A.Churakov, J.Howard, A.Shiryaev, A.Baranchikov, V.Ivanov, S.Vatsadze. *Nanomaterials*, **9**, 89 (2019)
1501. L.Toom, A.Kütt, I.Kaljurand, I.Leito, H.Ottosson, H.Grennberg, A.Gogoll. *J. Org. Chem.*, **71**, 7155 (2006)
1502. H.Stetter, R.Merten. *Chem. Ber.*, **90**, 868 (1957)
1503. H.Stetter, K.Dieminger. *Chem. Ber.*, **92**, 2658 (1959)
1504. S.Z.Vatsadze, V.S.Tyurin, N.V.Zyk, A.V.Churakov, L.G.Kuz'mina, E.V.Avtomonov, R.D.Rakhimov, K.P.Butin. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **54**, 1825 (2005)
1505. P.Comba, M.Kerscher, W.Schiek. In *Progress in Inorganic Chemistry. Vol. 55*. (Ed. K.D.Karlin). Wiley, New York, 2007. P. 613
1506. *Radiopharmaceuticals.Chemistry and Pharmacology*. (Ed. A.D.Nunn). Marcel Dekker, New York, 1992
1507. L.E.Williams. *Radiopharmaceuticals. Introduction to Drug Evaluation and Dose Estimation*. CRC Press, Boca Raton, 2010
1508. *Positron Emission Tomography*. (Eds A.Granov, L.Tiutin, T.Schwarz). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2013
1509. S.Z.Vatsadze, O.E.Eremina, I.A.Veselova, S.N.Kalmykov, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Rev.*, **87**, 350 (2018)

1510. И.А.Веселова, Е.А.Сергеева, М.И.Македонская, О.Е.Еремина, С.Н.Калмыков, Т.Н.Шеховцова. *Журн. аналит. химии*, **71**, 1235 (2016)
1511. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. From Biophysical Aspects to Clinical Applications*. (Eds V.Gouverneur, K.Müller). Imperial College Press, London, 2012
1512. F.M.Lu, Z.Yuan. *Quant. Imaging Med. Surg.*, **5**, 433 (2015)
1513. K.Oukoloff, M.Cieslikiewicz-Bouet, S.Chao, E.Costa Branquinho, C.Bouteiller, L.Jean, P.-Y.Renard. *Curr. Med. Chem.*, **22**, 3278 (2015)
1514. B.M.Zeglis, J.S.Lewis. *Dalton Trans.*, **40**, 6168 (2011)
1515. A.T.Soderlund, J.Chaal, G.Tjio, J.J.Totman, M.Conti, D.W.Townsend. *J. Nucl. Med.*, **56**, 1285 (2015)
1516. R.N.Krasikova, R.A.Aliev, S.N.Kalmykov. *Mendeleev Commun.*, **26**, 85 (2016)
1517. P.Comba, M.Kerscher, K.Rück, M.Starke. *Dalton Trans.*, **47**, 9202 (2018)
1518. A.V.Medved'ko, B.V.Egorova, A.A.Komarova, R.D.Rakhimov, D.P.Krut'ko, S.N.Kalmykov, S.Z.Vatsadze. *ACS Omega*, **1**, 854 (2016)
1519. R.Gillet, A.Roux, J.Brandel, S.Huclier-Markai, F.Camerel, O.Jeannin, A.M.Nonat, L.J.Charbonnière. *Inorg. Chem.*, **56**, 11738 (2017)
1520. P.Comba, U.Jermilova, C.Orvig, B.O.Patrick, C.F.Ramogida, K.Rück, C.Schneider, M.Starke. *Chem. – Eur. J.*, **23**, 15945 (2017)
1521. H.Stephan, M.Walther, S.Fahnemann, P.Ceroni, J.K.Molloy, G.Bergamini, F.Heisig, C.E.Muller, W.Kraus, P.Comba. *Chem. – Eur. J.*, **20**, 17011 (2014)
1522. F.Braun, P.Comba, L.Grimm, D.-P.Herten, B.Pokrandt, H.Wadepohl. *Inorg. Chim. Acta*, **484**, 464 (2019)
1523. O.O.Grygorenko, D.S.Radchenko, D.M.Volochnyuk, A.A.Tolmachev, I.V.Komarov. *Chem. Rev.*, **111**, 5506 (2011)
1524. M.Breuning, M.Steiner. *Synthesis*, 2841 (2008)
1525. J.Bautz, P.Comba, C.L.De Laorden, M.Menzel, G.Rajaraman. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 8067 (2007)
1526. P.Comba, H.Wadepohl, S.Wiesner. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2610 (2011)
1527. P.Barman, A.K.Vardhaman, B.Martin, S.J.Wörner, C.V.Sastri, P.Comba. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 2095 (2015)
1528. W.J.Ang, Y.S.Chng, Y.Lam. *RSC Adv.*, **5**, 81415 (2015)
1529. P.Barman, P.Upadhyay, A.S.Faponle, J.Kumar, S.S.Nag, D.Kumar, C.V.Sastri, S.P.de Visser. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **55**, 11091 (2016)
1530. F.G.C.Reinhard, P.Barman, G.Mukherjee, J.Kumar, Deep Kumar, Dev.Kumar, C.V.Sastri, S.P.De Visser. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 18328 (2017)
1531. S.S.Nag, G.Mukherjee, P.Barman, C.V.Sastri. *Inorg. Chim. Acta*, **485**, 80 (2019)
1532. L.A.Bulygina, N.D.Kagramanov, N.S.Khrushcheva, K.A.Lyssenko, A.S.Peregudov, V.I.Sokolov. *J. Organomet. Chem.*, **846**, 169 (2017)
1533. N.Simpson, K.Maaijen, Y.Roelofsen, R.Hage. *Catalysts*, **9**, 825 (2019)
1534. M.Křižan, J.Vinklárek, M.Erben, Z.Růžičková, J.Honzíček. *Inorg. Chim. Acta*, **486**, 636 (2019)
1535. X.Liu, S.Dong, L.Lin, X.Feng. *Chin. J. Chem.*, **36**, 791 (2018)
1536. J.Liu, Z.Yang, X.Liu, Z.Wang, Y.Liu, S.Bai, L.Lin, X.Feng. *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 4120 (2009)
1537. D.Scharnagel, A.Müller, F.Prause, M.Eck, J.Goller, W.Milius, M.Breuning. *Chem. – Eur. J.*, **21**, 12488 (2015)
1538. A.Rossetti, S.Landoni, F.Meneghetti, C.Castellano, M.Mori, G.Colombo Dugoni, A.Sacchetti. *New J. Chem.*, **42**, 12072 (2018)
1539. C.Castellano, A.Sacchetti, F.Meneghetti. *Chirality*, **28**, 332 (2016)
1540. B.Over, S.Wetzel, C.Grütter, Y.Nakai, S.Renner, D.Rauh, H.Waldmann. *Nat. Chem.*, **5**, 21 (2013)
1541. B.Parrino, S.Cascioferro, D.Carbone, G.Cirrincione, P.Diana. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 133*. Elsevier, 2021 (in the press); DOI: 10.1016/bs.aihch.2020.11.001
1542. Y.N.Nosova, I.V.Zenin, V.P.Maximova, E.M.Zhidkova, K.I.Kirsanov, E.A.Lesovaya, A.A.Lobas, M.V.Gorshkov, O.N.Kovaleva, E.R.Milaeva, M.Galanski, B.K.Keppler, A.A.Nazarov. *Bioinorg. Chem. Appl.*, Art. ID 4736321 (2017)
1543. H.Cui, R.Goddard, K.R.Pörschke, A.Hamacher, M.U.Kassack. *Inorg. Chem.*, **53**, 3371 (2014)
1544. H.Cui, R.Goddard, K.Po, A.Hamacher, M.U.Kassack, K.-R.Pörschke, A.Hamacher, M.U.Kassack. *Inorg. Chem.*, **55**, 2986 (2016)
1545. R.Mitra, R.Goddard, K.-R.Pörschke. *Inorg. Chem.*, **56**, 6712 (2017)
1546. A.A.Mazurov, D.C.Kombo, S.Akireddy, S.Murthy, T.A.Hauser, K.G.Jordan, G.J.Gatto, D.Yohannes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 3927 (2013)
1547. S.O.Bachurin, E.V.Bovina, A.A.Ustyugov. *Med. Res. Rev.*, **37**, 1186 (2017)
1548. D.C.Kombo, A.A.Mazurov, J.P.Strachan, M.Bencherif. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 5105 (2013)
1549. M.I.Lavrov, D.S.Karlov, T.A.Voronina, V.V.Grigoriev, A.A.Ustyugov, S.O.Bachurin, V.A.Palyulin. *Mol. Neurobiol.*, **57**, 191 (2020)
1550. Y.Shi, S.P.O'Connor, D.Sitkoff, J.Zhang, M.Shi, S.N.Bisaha, Y.Wang, C.Li, Z.Ruan, R.M.Lawrence, H.E.Klei, K.Kish, E.C.-K.Liu, S.M.Seiler, L.Schweizer, T.E.Steinbacher, W.A.Schumacher, J.A.Robl, J.E.Macor, K.S.Atwal, P.D.Steinl. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 7516 (2011)
1551. K.V.Kudryavtsev, D.A.Shulga, V.I.Chupakhin, E.I.Sinauridze, F.I.Ataullakhanov, S.Z.Vatsadze. *Tetrahedron*, **70**, 7854 (2014)
1552. S.Z.Vatsadze, D.A.Shulga, Y.D.Loginova, I.A.Vatsadze, L.Wang, H.Yu, K.V.Kudryavtsev. *Mendeleev Commun.*, **26**, 212 (2016)
1553. V.Haridas, K.S.Rajgokul, S.Sadanandan, T.Agrawal, V.Sharvani, M.V.S.Gopalakrishna, M.B.Bijesh, K.L.Kumawat, A.Basu, G.R.Medigeshi. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **7**, e2005 (2013)
1554. S.Norrehed, M.Erdélyi, M.E.Light, A.Gogoll. *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 6292 (2013)
1555. V.Haridas, S.Sadanandan, Y.K.Sharma, S.Chinthalapalli, A.Shandilya. *Tetrahedron Lett.*, **53**, 623 (2012)
1556. V.Haridas, S.Sadanandan, M.V.S.Gopalakrishna, M.B.Bijesh, R.P.Verma, S.Chinthalapalli, A.Shandilya. *Chem. Commun.*, **49**, 10980 (2013)
1557. H.Yamashita, Y.Demizu, T.Misawa, T.Shoda, M.Kurihara. *Tetrahedron*, **71**, 2241 (2015)
1558. S.V.Shinde, P.Talukdar. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 4238 (2017)
1559. A.Roy, D.Saha, P.S.Mandal, A.Mukherjee, P.Talukdar. *Chem. – Eur. J.*, **23**, 1241 (2017)
1560. P.N.Veremeeva, I.V.Grishina, V.L.Lapteva, A.A.Yaroslavov, A.V.Sybachin, V.A.Palyulin, N.S.Zefirov. *Mendeleev Commun.*, **24**, 152 (2014)
1561. P.N.Veremeeva, V.L.Lapteva, V.A.Palyulin, A.V.Sybachin, A.A.Yaroslavov, N.S.Zefirov. *Tetrahedron*, **70**, 1408 (2014)
1562. P.N.Veremeeva, I.V.Grishina, O.V.Zaborova, A.D.Averin, V.A.Palyulin. *Tetrahedron*, **75**, 4444 (2019)
1563. *Handbook of Anticancer Drugs from Marine Origin*. (Ed. S.K.-Kim). Springer, Berlin, 2014
1564. Y.Matsuda, I.Abe. *Nat. Prod. Rep.*, **33**, 26 (2016)
1565. M.Daniel. *Medicinal Plants: Chemistry and Properties*. CRC Press, Boca Raton, 2016
1566. V.V.Plemenkov, D.N.Shurpik, A.A.Akhmedov, J.B.Puplampu, I.I.Stoikov. In *Bioactive Natural Products*. (Ed. Atta-ur Rahman). (*Ser. Studies in Natural Products Chemistry. Vol. 64*). Elsevier, 2020. P. 181
1567. A.R.Carroll, B.R.Copp, R.A.Davis, R.A.Keyzers, M.R.Prinsep. *Nat. Prod. Rep.*, **36**, 122 (2019)
1568. M.Menna, C.Imperatore, F.D'Aniello, A.Aiello. *Mar. Drugs*, **11**, 1602 (2013)
1569. V.Kulcitki, P.Harghel, N.Ungur. *Nat. Prod. Rep.*, **31**, 1686 (2014)
1570. K.T.Mortensen, T.J.Osberger, T.A.King, H.F.Sore, D.R.Spring. *Chem. Rev.*, **119**, 10288 (2019)
1571. C.T.Walsh, B.S.Moore. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 6846 (2019)

1572. A.Jagels, Y.Hövelmann, A.Zielinski, M.Esselen, J.Köhler, F.Hübner, H.-U.Humpf. *Mycotoxin Res.*, **34**, 179 (2018)
1573. P.L.-G.Chong. *Chem. Phys. Lipids*, **163**, 253 (2010)
1574. S.Götze, P.Stallforth. *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 1710 (2020)
1575. H.-Y.Tang, J.-M.Gao, Q.Zhang. *RSC Adv.*, **5**, 72433 (2015)
1576. G.Zhang, W.Zhang, Q.Zhang, T.Shi, L.Ma, Y.Zhu, S.Li, H.Zhang, Y.-L.Zhao, R.Shi, C.Zhang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 4840 (2014)
1577. B.Jeon, S.-A.Wang, M.W.Ruszczycky, H.Liu. *Chem. Rev.*, **117**, 5367 (2016)
1578. M.-H.Yang, M.-L.Gu, C.Han, X.-J.Guo, G.-P.Yin, P.Yu, L.-Y.Kong. *Org. Lett.*, **20**, 3345 (2018)
1579. C.-J.Li, J.Ma, H.Sun, D.Zhang, D.-M.Zhang. *Org. Lett.*, **18**, 168 (2015)
1580. Q.Chen, J.Gao, C.Jamieson, J.Liu, M.Ohashi, J.Bai, D.Yan, B.Liu, Y.Che, Y.Wang, K.N.Houk, Y.Hu. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 14052 (2019)
1581. C.T.Walsh. *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 620 (2015)
1582. D.W.Carney, K.R.Schmitz, J.V.Truong, R.T.Sauer, J.K.Sello. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 1922 (2014)
1583. R.Singh, B.R.Glick, D.Rathore. *Pedosphere*, **28**, 170 (2018)
1584. T.Schneider, A.Müller, H.Miess, H.Gross. *Int. J. Med. Microbiol.*, **304**, 37 (2014)
1585. J.Hu, J.Wu, J.Lu, Y.Ju. *Tetrahedron Lett.*, **53**, 6705 (2012)
1586. V.Paquet, A.Zumbuehl, E.M.Carreira. *Bioconjug. Chem.*, **17**, 1460 (2006)
1587. H.Guo, F.Yang, W.Liu, J.Lai. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 866 (2015)
1588. C.Yao, Q.Sun, W.Xia, J.Zhang, C.Lin, L.Wang. *J. Organomet. Chem.*, **847**, 68 (2017)
1589. J.Varshosaz, F.Hassanzadeh, H.S.Aliabadi, M.Banitalebi, M.Rostami, M.Nayebsadrian. *Colloid Polym. Sci.*, **292**, 2647 (2014)
1590. S.Xiao, Q.Wang, L.Si, X.Zhou, Y.Zhang, L.Zhang, D.Zhou. *Eur. J. Med. Chem.*, **124**, 1 (2016)
1591. S.Xiao, Q.Wang, L.Si, Y.Shi, H.Wang, F.Yu, Y.Zhang, Y.Li, Y.Zheng, C.Zhang, C.Wang, L.Zhang, D.Zhou. *ChemMedChem*, **9**, 1060 (2014)
1592. V.Balzani, A.Credi, M.Venturi. *Molecular Devices and Machines. A Journey into the Nano World*. Wiley-VCH, Weinheim, 2003
1593. *From Non-Covalent Assemblies to Molecular Machines*. (Eds J.-P.Sauvage, P.Gaspard). Wiley-VCH, Weinheim, 2010
1594. S.Erbas-Cakmak, D.A.Leigh, C.T.McTernan, A.L.Nussbaumer. *Chem. Rev.*, **115**, 10081 (2015)
1595. G.Barin, A.Coskun, M.M.G.Fouda, J.F.Stoddart. *ChemPlusChem*, **77**, 159 (2012)
1596. S.Kassem, T.van Leeuwen, A.S.Lubbe, M.R.Wilson, B.L.Feringa, D.A.Leigh. *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 2592 (2017)
1597. V.A.Bren. *Russ. Chem. Rev.*, **70**, 1017 (2001)
1598. V.I.Minkin. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **57**, 687 (2008)
1599. R.N.Dsouza, U.Pischel, W.M.Nau. *Chem. Rev.*, **111**, 7941 (2011)
1600. *Supramolecular Chemistry: from Molecules to Nanomaterials. Vol. 5*. (Eds J.W.Steed, P.A.Gale). Wiley, Chichester, 2012
1601. M.F.Budyka. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **63**, 1656 (2014)
1602. T.L.Mako, J.M.Racicot, M.Levine. *Chem. Rev.*, **119**, 322 (2019)
1603. *Molecular Switches. Vol. 1*. 2nd Edn. (Eds B.L.Feringa, W.R.Browne). Wiley-VCH, Weinheim, 2011
1604. V.I.Minkin. *Russ. Chem. Rev.*, **82**, 1 (2013)
1605. T.Mirkovic, E.E.Ostroumov, J.M.Anna, R.van Grondelle, Govindjee, G.D.Scholes. *Chem. Rev.*, **117**, 249 (2017)
1606. I.Tochitsky, M.A.Kienzler, E.Isacoff, R.H.Kramer. *Chem. Rev.*, **118**, 10748 (2018)
1607. H.Bouas-Laurent, H.Dürr. *Pure Appl. Chem.*, **73**, 639 (2001)
1608. W.-C.Geng, H.Sun, D.-S.Guo. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **92**, 1 (2018)
1609. A.Bianchi, E.Delgado-Pinar, E.García-España, C.Giorgi, F.Pina. *Coord. Chem. Rev.*, **260**, 156 (2014)
1610. M.Baroncini, G.Ragazzon, S.Silvi, M.Venturi, A.Credi. *Pure Appl. Chem.*, **87**, 537 (2015)
1611. B.Dinda. *Essentials of Pericyclic and Photochemical Reactions. (Ser. Lecture Notes in Chemistry. Vol. 93)*. Springer International Publishing, Switzerland, 2017. P. 215
1612. S.Poplata, A.Tröster, Y.-Q.Zou, T.Bach. *Chem. Rev.*, **116**, 9748 (2016)
1613. Y.Sonoda. *Molecules*, **16**, 119 (2011)
1614. *Host Guest Complex Chemistry Macrocycles. Synthesis, Structures, Applications*. (Eds F.Vögtle, E.Weber). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 1985
1615. S.P.Gromov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **57**, 1325 (2008)
1616. A.Mishra, R.K.Behera, P.K.Behera, B.K.Mishra, G.B.Behera. *Chem. Rev.*, **100**, 1973 (2000)
1617. W.Sbliwa, G.Matusiak, B.Bachowska. *Croat. Chem. Acta*, **79**, 513 (2006)
1618. O.A.Gerasko, E.A.Kovalenko, V.P.Fedin. *Russ. Chem. Rev.*, **85**, 795 (2016)
1619. S.J.Barrow, S.Kasera, M.J.Rowland, J.del Barrio, O.A.Scherman. *Chem. Rev.*, **115**, 12320 (2015)
1620. D.Wang, W.Zhao, Q.Wei, C.Zhao, Y.Zheng. *ChemPhotoChem*, **2**, 403 (2018)
1621. B.Roy, A.Depaix, C.Périgaud, S.Peyrottes. *Chem. Rev.*, **116**, 7854 (2016)
1622. S.P.Gromov, M.V.Alfimov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **46**, 611 (1997)
1623. E.N.Ushakov, M.V.Alfimov, S.P.Gromov. *Russ. Chem. Rev.*, **77**, 39 (2008)
1624. M.V.Alfimov, O.A.Fedorova, S.P.Gromov. *J. Photochem. Photobiol. A*, **158**, 183 (2003)
1625. S.P.Gromov. *Rev. J. Chem.*, **1**, 1 (2011)
1626. E.N.Ushakov, S.P.Gromov. *Russ. Chem. Rev.*, **84**, 787 (2015)
1627. E.N.Ushakov, S.P.Gromov, A.V.Buevich, I.I.Baskin, O.A.Fedorova, A.I.Vedernikov, M.V.Alfimov, B.Eliasson, U.Edlund. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 601 (1999)
1628. M.V.Rusalov, B.M.Uzhinov, M.V.Alfimov, S.P.Gromov. *Russ. Chem. Rev.*, **79**, 1099 (2010)
1629. E.N.Ushakov, M.V.Alfimov, S.P.Gromov. *Macroheterocycles*, **3**, 189 (2010)
1630. S.P.Gromov, A.I.Vedernikov, N.A.Lobova, L.G.Kuz'mina, S.N.Dmitrieva, Y.A.Strelenko, J.A.K.Howard. *J. Org. Chem.*, **79**, 11416 (2014)
1631. S.P.Gromov, V.B.Nazarov, V.G.Avakyan, M.V.Fomina, A.I.Vedernikov, L.G.Kuz'mina, T.G.Vershinnikova, N.A.Lobova, V.Y.Rudyak, M.V.Alfimov, J.A.K.Howard. *J. Photochem. Photobiol. A*, **217**, 87 (2011)
1632. N.K.Petrov, D.A.Ivanov, Y.A.Shandarov, I.V.Kryukov, A.A.Ivanov, M.V.Alfimov, N.A.Lobova, S.P.Gromov. *Chem. Phys. Lett.*, **647**, 157 (2016)
1633. L.G.Kuz'mina, A.I.Vedernikov, N.A.Lobova, J.A.K.Howard, Y.A.Strelenko, V.P.Fedin, M.V.Alfimov, S.P.Gromov. *New J. Chem.*, **30**, 458 (2006)
1634. S.P.Gromov, A.I.Vedernikov, L.G.Kuz'mina, D.V.Kondratuk, S.K.Sazonov, Y.A.Strelenko, M.V.Alfimov, J.A.K.Howard. *Eur. J. Org. Chem.*, 2587 (2010)
1635. S.P.Gromov, A.I.Vedernikov, E.N.Ushakov, M.V.Alfimov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **57**, 793 (2008)
1636. L.G.Kuz'mina, A.I.Vedernikov, S.P.Gromov, M.V.Alfimov. *Crystallogr. Rep.*, **64**, 691 (2019)
1637. P.A.Angaridis, T.Lazarides, A.C.Coutsolelos. *Polyhedron*, **82**, 19 (2014)
1638. L.Cabau, C.V.Kumar, A.Moncho, J.N.Clifford, N.López, E.Palomares. *Energy Environ. Sci.*, **8**, 1368 (2015)
1639. T.Hasobe. *J. Phys. Chem. Lett.*, **4**, 1771 (2013)
1640. M.G.Walter, A.B.Rudine, C.C.Wamser. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **14**, 759 (2010)
1641. C.Ruthard, M.Maskos, U.Kolb, F.Gröhn. *J. Phys. Chem. B*, **115**, 5716 (2011)
1642. C.Ruthard, M.Maskos, H.Yildiz, F.Gröhn. *Macromol. Rapid Commun.*, **32**, 523 (2011)
1643. C.Ruthard, M.Schmidt, F.Gröhn. *Macromol. Rapid Commun.*, **32**, 706 (2011)
1644. F.Helmich, C.C.Lee, A.P.H.J.Schenning, E.W.Meijer. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 16753 (2010)

1645. H.Sakae, H.Nagatani, K.Morita, H.Imura. *Langmuir*, **30**, 937 (2014)
1646. J.V.Hollingsworth, A.J.Richard, M.G.H.Vicente, P.S.Russo. *Biomacromolecules*, **13**, 60 (2011)
1647. C.Toncelli, J.P.Pino-Pinto, N.Sano, F.Picchioni, A.A.Broekhuis, H.Nishide, I.Moreno-Villoslada. *Dyes Pigm.*, **98**, 51 (2013)
1648. W.-S.Li, T.Aida. *Chem. Rev.*, **109**, 6047 (2009)
1649. Y.-H.Jeong, H.-J.Yoon, W.-D.Jang. *Polym J.*, **44**, 512 (2012)
1650. F.Figueira, P.M.R.Pereira, S.Silva, J.A.S.Cavaleiro, J.P.C.Tome. *Curr. Org. Synth.*, **11**, 110 (2014)
1651. J.Tian, W.Zhang. *Prog. Polym. Sci.*, **95**, 65 (2019)
1652. G.Spataro, F.Malecaze, C.-O.Turrin, V.Soler, C.Duhayon, P.-P.Elena, J.-P.Majoral, A.-M.Caminade. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 326 (2010)
1653. M.Ethirajan, Y.Chen, P.Joshi, R.K.Pandey. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 340 (2011)
1654. F.Setaro, R.Ruiz-González, S.Nonell, U.Hahn, T.Torres. *J. Inorg. Biochem.*, **136**, 170 (2014)
1655. M.Qian, W.Hou, D.Chen, X.Li, Q.Chen, C.Wu. *J. Photochem. Photobiol. A*, **383**, 111988 (2019)
1656. P.G.Mahajan, N.C.Dige, B.D.Vanjare, S.-H.Eo, S.-Y.Seo, S.J.Kim, S.-K.Hong, C.-S.Choi, K.H.Lee. *J. Photochem. Photobiol. A*, **377**, 26 (2019)
1657. E.G.Morales-Espinoza, I.V.Lijanova, O.G.Morales-Saavedra, V.Torres-Zuñiga, S.Hernandez-Ortega, M.Martínez-García. *Molecules*, **16**, 6950 (2011)
1658. T.Nyokong. In *Functional Phthalocyanine Molecular Materials*. (Ed. J.Jiang). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2009. P. 45
1659. M.V.Mart'inez-D'iaz, G.de la Torre, T.Torres. *Chem. Commun.*, **46**, 7090 (2010)
1660. V.Garg, G.Kodis, P.A.Liddell, Y.Terazono, T.A.Moore, A.L.Moore, D.Gust. *J. Phys. Chem. B*, **117**, 11299 (2013)
1661. J.Fujimoto, S.Hayashi, H.Kainuma, K.Manseki, T.Udagawa, H.Miyaji. *Chem. – Asian J.*, **14**, 2567 (2019)
1662. A.F.R.Cerqueira, V.A.S.Almodôvar, M.G.P.M.S.Neves, A.C.Tomé. *Molecules*, **22**, 994 (2017)
1663. J.F.Maturano, J.G.D.Chavez, C.M.A.P.Carreón, M.G.Nava, I.Lijanova, T.Klimova, M.M.Garcìa. *Supramol. Chem.*, **19**, 485 (2007)
1664. B.Gao, Y.Liu, H.Yin, Y.Li, Q.Bai, L.Zhang. *New J. Chem.*, **36**, 28 (2012)
1665. S.Shinoda, M.Ohashi, H.Tsukube. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 81 (2007)
1666. M.Kimura, Y.Nakano, N.Adachi, Y.Tatewaki, H.Shirai, N.Kobayashi. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 2617 (2009)
1667. N.T.Nguyen, J.Hofkens, I.G.Scheblykin, M.Kruk, W.Dehaen. *Eur. J. Org. Chem.*, 1766 (2014)
1668. K.Albrecht, Y.Kasai, Y.Kuramoto, K.Yamamoto. *Chem. Commun.*, **49**, 865 (2013)
1669. R.E.H.Ramirez, I.V.Lijanova, N.V.Likhanova, O.O.Xometl. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **84**, 49 (2015)
1670. R.E.H.Ramirez, I.V.Lijanova, N.V.Likhanova, O.O.Xometl, A.H.Herrera, J.F.C.Alcalá, O.T.Chavero. *Arab. J. Chem.*, **13**, 27 (2020)
1671. U.Boas, P.M.H.Heegaard. *Chem. Soc. Rev.*, **33**, 43 (2004)
1672. H.Zhou, L.Baldini, J.Hong, A.J.Wilson, A.D.Hamilto. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2421 (2006)
1673. X.-H.Dai, W.-H.Yang, W.-L.Yan, J.-M.Hu, Y.-R.Dai, J.-M.Pan, Y.-S.Yan. *Colloids Surf., A*, **520**, 222 (2017)
1674. D.-D.Chang, W.-H.Yang, X.-H.Dai, J.-X.Wang, L.Chen, J.-M.Pan, Y.-S.Yan, Y.-R.Dai. *J. Polym. Res.*, **25**, 257 (2018)
1675. Z.-J.Wang, B.Chauvin, P.Maillard, F.Hammerer, D.Carez, A.Croisy, C.Sandré, S.Chollet-Martin, P.Prognon, J.-L.Paul, J.Blais, A.Kasselouri. *J. Photochem. Photobiol. B*, **115**, 16 (2012)
1676. S.Silva, P.M.R.Pereira, P.Silva, F.A.Almeida Paz, M.A.F.Faustino, J.A.S.Cavaleiro, J.P.C.Tomé. *Chem. Commun.*, **48**, 3608 (2012)
1677. S.Shinoda, H.Tsukube. *Chem. Sci.*, **2**, 2301 (2011)
1678. M.Fathalla, S.-C.Li, U.Diebold, A.Alb, J.Jayawickramarajah. *Chem. Commun.*, 4209 (2009)
1679. M.Fathalla, A.Neuberger, S.-C.Li, R.Schmehl, U.Diebold, J.Jayawickramarajah. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 9966 (2010)
1680. R.P.Brias, T.Troxler, R.M.Hochstrasser, S.A.Vinogradov. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11851 (2005)
1681. Y.Liu, J.Jin, H.Deng, K.Li, Y.Zheng, C.Yu, Y.Zhou. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **55**, 7952 (2016)
1682. A.Concellón, M.Marcos, P.Romero, J.L.Serrano, R.Termine, A.Golemme. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 1259 (2016)
1683. M.Mao, Q.-H.Song. *Dyes Pigm.*, **92**, 975 (2012)
1684. K.Maurer, K.Hager, A.Hirsch. *Eur. J. Org. Chem.*, 3338 (2006)
1685. A.Concellón, M.Bucoş, J.L.Serrano, P.Romero, M.Marcos. *RSC Adv.*, **6**, 65179 (2016)
1686. M.Gómez-Tardajos, J.P.Pino-Pinto, C.Diaz-Soto, M.E.Flores, A.Gallardo, C.Elvira, H.Reinecke, H.Nishide, I.Moreno-Villoslada. *Dyes Pigm.*, **99**, 759 (2013)
1687. M.Kabiri, I.Bushnak, M.T.McDermot, L.D.Unsworth. *Biomacromolecules*, **14**, 3943 (2013)
1688. M.E.Flores, N.Sano, R.Araya-Hermosilla, T.Shibue, A.F.Olea, H.Nishide, I.Moreno-Villoslada. *Dyes Pigm.*, **112**, 262 (2015)
1689. H.He, A.Gurung, L.Si. *Chem. Commun.*, **48**, 5910 (2012)
1690. A.Hagfeldt, G.Boschloo, L.Sun, L.Kloo, H.Pettersson. *Chem. Rev.*, **110**, 6595 (2010)
1691. M.A.Green, Y.Hishikawa, W.Warta, E.D.Dunlop, D.H.Levi, J.Hohl-Ebinger, A.W.H.Ho-Baillie. *Prog. Photovolt. Res. Appl.*, **25**, 668 (2017)
1692. G.Richhariya, A.Kumar, P.Tekasakul, B.Gupta. *Renew. Sustain. Energy Rev.*, **69**, 705 (2017)
1693. N.T.Nguyen, G.Mamardashvili, M.Gruzdev, N.Mamardashvili, W.Dehaen. *Supramol. Chem.*, **25**, 180 (2013)
1694. G.M.Mamardashvili, O.V.Maltceva, N.Z.Mamardashvili, N.T.Nguyen, W.Dehaen. *RSC Adv.*, **5**, 44557 (2015)
1695. G.Mamardashvili, N.Mamardashvili, W.Dehaen. *WASET*, **3**, 450 (2017)
1696. K.Albrecht, Y.Kasai, Y.Kuramoto, K.Yamamoto. *Chem. Commun.*, **49**, 6861 (2013)
1697. K.Tashiro, T.Aida. *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 189 (2007)
1698. H.Ozawa, M.Kawao, H.Tanaka, T.Ogawa. *Langmuir*, **23**, 6365 (2007)
1699. A.Uetomo, M.Kozaki, S.Suzuki, K.Yamanaka, O.Ito, K.Okada. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 13276 (2011)
1700. A.Krieger, J.P.F.Werner, G.Mariani, F.Gröhn. *Macromolecules*, **50**, 3464 (2017)
1701. Y.-H.Jeong, M.Son, H.Yoon, P.Kim, D.-H.Lee, D.Kim, W.-D.Jang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 6925 (2014)
1702. J.Zhou, G.Yu, F.Huang. *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 7021 (2017)
1703. D.Ma, Z.-H.Liu, Q.-Q.Zheng, X.-Y.Zhou, Y.Zhang, Y.-F.Shi, J.-T.Lin, W.Xue. *Macromol. Rapid Commun.*, **34**, 548 (2013)
1704. X.-H.Dai, Z.-M.Wang, L.-Y.Gao, J.-M.Pan, X.-H.Wang, Y.-S.Yan, D.-M.Liu. *New J. Chem.*, **38**, 3569 (2014)
1705. F.Portilho, C.Cavalcanti, A.Miranda-Vilela, L.Estevanato, J.Longo, M.A.Santos, A.Bocca, O.Martins, A.R.Simioni, P.Morais, R.Azevedo, A.Tedesco, Z.Lacava. *J. Nanobiotechnol.*, **11**, 41 (2013)
1706. L.Zhao, R.Qu, A.Li, R.Ma, L.Shi. *Chem. Commun.*, **52**, 13543 (2016)
1707. N.Nishiyama, Y.Nakagishi, Y.Morimoto, P.-S.Lai, K.Miyazaki, K.Urano, S.Horie, M.Kumagai, S.Fukushima, Y.Cheng, W.-D.Jang, M.Kikuchi, K.Kataoka. *J. Control. Release*, **133**, 245 (2009)
1708. S.Herlambang, M.Kumagai, T.Nomoto, S.Horie, S.Fukushima, M.Oba, K.Miyazaki, Y.Morimoto, N.Nishiyama, K.Kataoka. *J. Control. Release*, **155**, 449 (2011)
1709. T.Uchiyama, K.Ishii, T.Nonomura, N.Kobayashi, S.Isoda. *Chem. – Eur. J.*, **9**, 5757 (2003)
1710. A.Y.Lebedev, T.Troxler, S.A.Vinogradov J.Porphyrins. *Phthalocyanines*, **12**, 1261 (2008)
1711. O.Finikova, A.Galkin, V.Rozhkov, M.Cordero, C.Hägerhäll, S.Vinogradov. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4882 (2003)
1712. C.-Y.Hsu, M.-P.Nieh, P.-S.Lai. *Chem. Commun.*, **48**, 9343 (2012)
1713. M.-J.Shieh, C.-Y.Hsu, L.-Y.Huang, H.-Y.Chen, F.-H.Huang, P.-S.Lai. *J. Control. Release*, 152, 418 (2011)
1714. K.J.Son, H.-J.Yoon, J.-H.Kim, W.-D.Jang, Y.Lee, W.-G.Koh. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 11968 (2011)