

КОНТРОЛЬ САМООРГАНИЗАЦИИ ТИАКАЛИКС[4]КРАУН-ЭФИРОВ В ФОРМАХ *КОНУС* И *1,3-АЛЬТЕРНАТ* В НАНОПЛЕНКАХ НА КВАРЦЕВОЙ ПОДЛОЖКЕ

© 2025 г. И. Д. Четинел¹, А. А. Ботнар¹, А. С. Новиков¹, Е. А. Муравьева¹, А. Т. Ш. Иредди¹,
П. С. Зун¹, С. Е. Соловьева², И. С. Антипин², Е. В. Скорб¹, А. А. Муравьев^{1, 2, *}

¹Научно-образовательный центр инфохимии, Университет ИТМО,
ул. Ломоносова 9а, Санкт-Петербург, 191002 Россия

²Институт органической и физической химии, ФИЦ КазНЦ РАН,
ул. Арбузова, 8, Казань, 420088 Россия

*e-mail: muravev@itmo.ru

Поступила в редакцию 11.01.2025 г.

После доработки 04.02.2025 г.

Принята к публикации 11.02.2025 г.

Выполнен анализ морфологических характеристик нанослоев амфифильного *трет*-бутилтиакаликс[4]краун-4-эфира в стереоизомерной форме *конус 1* и болаамфифильного нитротиакаликс[4]бискраун-5-эфира в форме *1,3-альтернат 2*, нанесенных на кварцевую подложку в условиях варьирования растворителя, температуры и концентрации соединений. Квантово-химические расчеты рассматриваемых тиакаликс[4]краун-эфиров установили предпочтительную мицеллярную агрегацию (фактор упаковки $p < 0.3$). При визуализации нанослоев каликсаренов, полученных испарением растворителя на подложке, методом АСМ детектировались сферические ассоциаты размером 200–800 нм для соединения **1**, которые укрупнились при снижении концентрации соединения и повышении полярности растворителя и внешней температуры. В то же время дисперсность размеров ассоциатов повышалась при снижении температуры, но менялась более сложным образом в зависимости от растворителя и концентрации. Наиболее однородное распределение сферических частиц по размерам достигнуто при формировании монослоев Ленгмюра на границе раздела фаз вода–воздух при нанесении раствора соединения **1** в 10^{-5} М растворе в хлороформе на водную субфазу и их вертикальном переносе на подложку. В случае болаамфифила **2** сферические ассоциаты формируются при $t = 23^\circ\text{C}$ в 10^{-5} М растворе в толуоле и при 4°C в 10^{-4} М растворе в хлороформе, тогда как в остальных комбинациях условий нанопленка представлена нитевидными структурами (при 23°C) и тактоидными агрегатами (при 4°C). Исследование растворов амфифила **1** в хлороформе методом динамического светорассеяния позволило детектировать сферические агрегаты (диаметр частиц 202 ± 92 нм), что указывает на ведущую роль растворителя в образовании сферических агрегатов в нанослоях, тогда как в остальных условиях на супрамолекулярную организацию каликсаренов, вероятно, существенно влияет взаимодействие с подложкой.

Ключевые слова: тиакаликс[4]краун-эфиры, мицеллярные ассоциаты, атомно-силовая микроскопия, динамическое рассеяние света

DOI: 10.31857/S0023291225020076, **EDN:** TOQLUN

ВВЕДЕНИЕ

Создание функциональных материалов на основе политопных макроциклических рецепторов имеет большое значение в области биомедицины, нанoeлектроники и контроля состояния окружающей среды. Определенный интерес вызывают каликсареновые макроциклы благодаря возможности их

функционализации как якорными фрагментами, способными закрепляться на твердой подложке, так и рецепторными группами, способными к связыванию широкого круга аналитов – от ионов биорелевантных металлов до нейтральных молекул [1–5]. Одним из наиболее перспективных классов соединений для осуществления таких задач являются конъюгаты тиакаликс[4]аренов и краун-эфиров – тиакаликс[4]

краун-эфир. Данные платформы характеризуются не только повышенной избирательностью к связыванию ионов щелочных металлов за счет снижения сольватации краун-эфирного фрагмента путем его экранирования бензольными кольцами тиакаликсарена, но и возможностью изменять селективность связывания ионов металлов в зависимости от условий проведения комплексообразования [6, 7]. Управление супрамолекулярной ассоциацией в процессе нанесения нанослоев на твердую подложку является нетривиальной задачей для макроциклических кавитандов в связи с возможностью формирования из них разнообразных наноструктур [8]. Кроме того, моделирование ориентации кавитандов с гидрофильным и гидрофобным фрагментами в наноструктурах требует использование больших вычислительных ресурсов и набора физико-химических методов анализа нанообъектов. С одной стороны, молекулы тиакаликскраун-эфиров могут быть функционализированы якорными фрагментами для закрепления на твердой подложке или в полимерной матрице [9, 10]. С другой стороны, в таких макрогетероциклах может изменяться гидрофильно-липофильный баланс за счет введения длинноцепных алкильных заместителей или алкильных групп с полярным фрагментом в терминальном положении на нижнем ободе каликсаренового макроцикла [11, 12]. Следует отметить, что в литературе отсутствуют данные по закономерностям самоорганизации каликскраун-эфиров, содержащих полярные группы на верхнем ободе каликсарена, несмотря на их несомненный потенциал в качестве платформы для формирования металл-координационных структур (показано для смешанных систем сульфатокаликс[4]арен-18-краун-6-лантанид-ионы [13]) и хромоионофоров (показано для нитрокаликс[4]краун-эфиров и алкиламинов [14]). С учетом разработанности в литературе подходов к синтезу топологически разнообразных тиакаликскраун-эфиров, а также закономерностей их связывания с ионами металлов в зависимости от структуры лиганда [7, 15–17], в данной работе были предложены и исследованы

комплексом физико-химических методов (атомно-силовая микроскопия, динамическое светорассеяние) амфифильный *трет*-бутилтиакаликс[4]краун-4-эфир в стереоизомерной форме *конус* **1** и болаамфифильный нитротиакаликс[4]бискраун-5-эфир в форме *1,3-альтернат* **2** (схема 1), нанесенные на кварцевую подложку. Целью данной работы являлась оценка влияния растворителя, температуры и концентрации соединений как на размер и форму ассоциатов, образующихся на поверхности кварцевой подложки, так и на дисперсность их размеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объекты исследования

Используемые в работе растворители ацетон (х.ч.), хлороформ (х.ч.) и толуол (х.ч.) были приобретены у Экос-1 и использованы без дополнительной очистки. Соединение **1** было синтезировано в соответствии с методикой [18]. Соединение **2** было получено в соответствии со схемой 2 по следующей методике. К суспензии 0.91 г (1.35 ммоль, 1 экв.) тетранитротиакаликс[4]арена, полученного по методике [19], и 1.06 г (4.06 ммоль, 3 экв.) трифенилфосфина (ТФФ) в 70 мл толуола добавили 1.31 г (6.77 ммоль, 1.5 экв.) тетраэтиленгликоля (ТТЭГ) с последующим прикапыванием 0.71 г (4.06 ммоль, 3 экв.) диэтилазодикарбоксилата (ДЭАД) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение суток при 25°C и далее в течение суток при 50°C. По окончании реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли метанол (50 мл), и осадок фильтровали с последующим выделением целевого продукта методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат = 5:1). Выделенный продукт был охарактеризован набором физико-химических методов: температура плавления (определена в капилляре на плавильном столике МР-М4), фактор удерживания R_f (определен

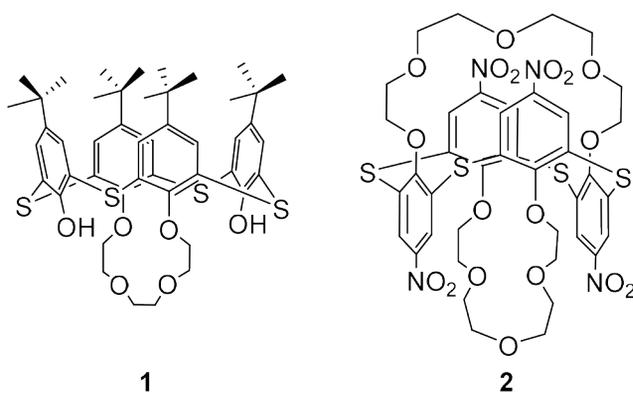


Схема 1.

тонкослойной хроматографией на пластинах Silufol UV254), характеристические полосы колебаний связей (определены на ИК-спектрометре Инфраспек ФСМ 2201 в таблетках КВг в диапазоне волновых чисел 400–4000 см⁻¹), химические сдвиги резонансов ядер ¹H и ¹³C (определены на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 500 с использованием CDCl₃ в качестве внутреннего стандарта (H 7.26 м.д.; C 77.16 м.д.), масс-пики (определены в 0.1% растворе NH₄OAc в MeOH методом ионизации электрораспылением на масс-спектрометре Bruker Amazon X в режиме регистрации положительно заряженных ионов). Для однозначного установления пространственной структуры соединения **2** был выполнен ряд двумерных ЯМР экспериментов (COSY, NOESY) при T = 303 К.

Измерение топографических характеристик поверхности образцов методом АСМ

Для исследования влияния условий самоорганизации каликсаренов на кварцевых подложках на топографические характеристики поверхности получаемых тонких пленок были приготовлены растворы при различных концентрациях ($c = 10^{-4}$ моль/л и $c = 10^{-5}$ моль/л) и температурах навески каликсарена либо растворителя (4°C и 23°C), а также в различных растворителях (хлороформ, толуол). Кварцевую подложку (Флюорит, Санкт-Петербург, Россия) последовательно промывали ацетоном и этанолом с использованием ультразвуковой ванны (Elma Elmasonic S150, Германия) в течение 30 с, далее раствором смеси H₂SO₄ и H₂O₂ (3 : 1 об. %) в течение 30 с и деионизированной водой с удельным сопротивлением 18.2 МОм·см, затем высушивали при комнатной температуре на воздухе, исключая попадание

пыли на поверхность подложки. На очищенную кварцевую подложку капельным способом осаждали 30 мкл приготовленного раствора каликсарена. Получение монослоев Ленгмюра соединения **1** на границе раздела фаз вода–воздух и условия их переноса методом Ленгмюра–Блоджетт на кварцевую подложку приведены в литературе [7]. Образцы высушивали при комнатной температуре на воздухе в течение 24 ч, исключая попадание пыли на поверхность подложки. Для устранения возможного влияния влаги воздуха на процессы самоорганизации наноструктур на поверхности образцы высушивались в атмосфере воздуха в эксикаторе, заполненном молекулярными ситами 4А. Топографические характеристики поверхности образцов были исследованы с помощью атомно-силового микроскопа NTEGRA (NT-MDT BV, Апелдорн, Нидерланды) в полуконтактном режиме при комнатной температуре. В процессе сканирования использовали кремниевые зонды NSG10 с типичной резонансной частотой 240 кГц, силовой константой 11.8 Н/м и радиусом кривизны иглы 10 нм. Области сканирования образца составляли 10 × 10 и 30 × 30 мкм. Полученные изображения визуализировали с помощью программы Gwyddion 2.62 путем их обработки методом медианной разности. Для извлечения величин среднего размера сферических частиц *d*, их индекса полидисперсности σ (отношение стандартного отклонения размера частиц к среднему размеру частиц), а также отношения площади, занятой сферическими частицами, к площади, занятой образцом ($A_{\text{сферы}}/A_{\text{покрытие}}$), на топографические данные обработанного АСМ изображения накладывался фильтр затенения в программе Gwyddion путем имитации освещения источником света с координатами $\theta = 90^\circ$ и $\phi = 0^\circ$ с целью более четкого отображения границ частиц.

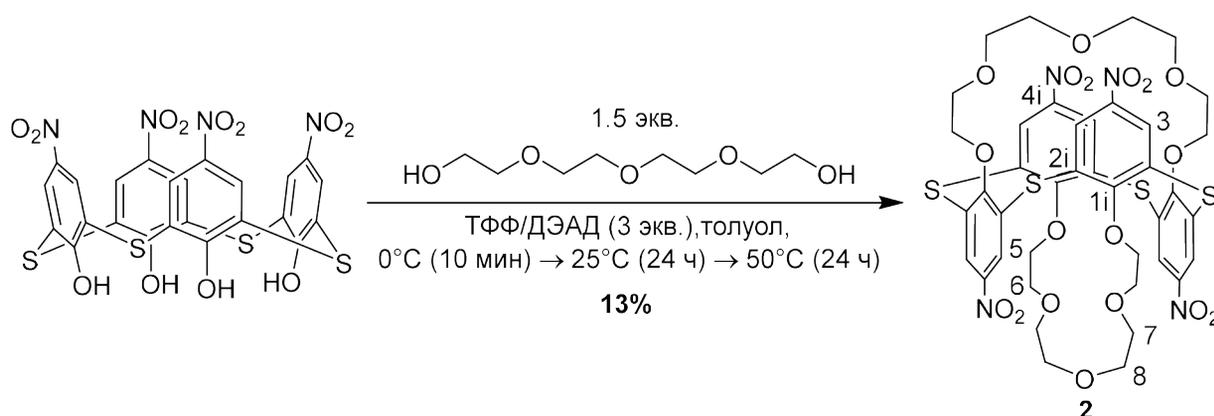


Схема 2

5,11,17,23-тетранитро-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]бискраун-5-эфир (соединение **2**) (97 мг, 13%). Т. пл. 203°C. R_f (CH₂Cl₂) 0.80. ИК (КВг, $\nu_{\text{макс}}/\text{см}^{-1}$): 1521, 1340 (NO₂). ¹H ЯМР (500.13 МГц; CDCl₃): δ_{H} 8.43 (8 H, с, H₃), 4.26 (8 H, т, J 6.2, H₅), 3.51 (8 H, м, H₇), 3.40 (8 H, т, J 6.8, H₆), 3.25 (8 H, м, H₈). ¹³C ЯМР (125.76 МГц; CDCl₃): δ_{C} 164.8 (C₁), 142.9 (C₄), 129.4 (C₂), 129.1 (C₃), 71.0 (C₇), 70.0 (C₈), 69.7 (C₅), 69.0 (C₆). ESI: (C₄₀H₄₀N₄O₁₈S₄) *m/z* рассчитано: 833 [M-(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂+H]⁺, найдено: 833.

*Анализ распределения частиц по размерам
в образцах методом ДРС*

Измерения ДРС проводились в термостатическом режиме при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ на анализаторе размера частиц Zetasizer Ultra (Malvern Instruments Ltd, Великобритания), оснащенного He–Ne лазером ($\lambda = 633 \text{ нм}$, $W = 4 \text{ МВт}$) и детектором обратного рассеяния под углом 173° . Прибор регистрировал автокорреляционную функцию интенсивности, которая преобразовывалась в функции объемного распределения частиц по размеру. Для устранения взвешенных частиц пыли растворы соединений **1** и **2** в хлороформе или толуоле были пропущены через тефлоновую мембрану с размером пор 0.45 мкм в стеклянную кювету PCS1115. Для каждого образца регистрировались три повторных измерения с последующей обработкой данных программой Malvern DTS.

*Квантово-химические расчеты молекул
тиакаликс[4]краун-эфиров*

Геометрия исследуемых каликсаренов (**1**, **2**) и растворителей (CHCl_3 , PhCH_3) была оптимизирована методом B3LYP [20] с использованием базисного набора def2-SVP и дисперсионной поправки D3 [21] с помощью программного пакета Orca 5.0.4 [22]. Были использованы следующие критерии сходимости при оптимизации геометрии: изменение энергии 5.0×10^{-6} Хартри, максимальный градиент энергии 3.0×10^{-4} Хартри/Бор, среднеквадратичный градиент энергии 1.0×10^{-4} Хартри/Бор, максимальное смещение атомов 4.0×10^{-3} Бор и среднеквадратичное смещение атомов 2.0×10^{-3} Бор. Для снижения вычислительных затрат использовали приближение RIJCOSX (вспомогательный базисный набор def2-SVP/C) [23, 24]. Матрицы Гессииана рассчитывали численным методом. Для оптимизированных структур в колебательном спектре отсутствовали мнимые частоты, что соответствует минимумам на поверхности потенциальной энергии. В рамках получения предварительной геометрии для квантово-химических расчетов был выполнен конформационный поиск (программа CREST [25], метод силового поля GFN2-xTB [26], модель растворителя ALBP [27]) для каликсаренов **1** и **2**. Дальнейшая оптимизация геометрии была проведена методом B3LYP-D3/def2-SVP с учетом континуумной модели CPCM [28] для структуры с наименьшим значением полной электронной энергии среди результатов конформационного поиска. Для вычисления радиуса растворителя (хлороформ, толуол) была проведена оптимизация геометрии растворителя методом B3LYP-D3/def2-SVP, а его ван-дер-ваальсовый объем был рассчитан с использованием программы NupurChem. Объем гидрофильного фрагмента молекулы каликсарена был рассчитан за вычетом перекрывания от гидрофобного фрагмента ($V_{\text{усеченный гидрофильный}}$) по уравнениям (1) и (2). Для этого был рассчитан объем всей

молекулы ($V_{\text{целая молекула}}$), а также отдельно объемы для гидрофобного и гидрофильного фрагментов без учета перекрывания:

$$V_{\text{усеченный гидрофильный}} = V_{\text{гидрофильный}} - V_{\text{пересечение}}, \quad (1)$$

$$V_{\text{пересечение}} = (V_{\text{гидрофильный}} + V_{\text{гидрофобный}}) - V_{\text{целая молекула}}, \quad (2)$$

где $V_{\text{гидрофильный}}$ – объем гидрофильного фрагмента (\AA^3), $V_{\text{пересечение}}$ – объем перекрывания гидрофильного и гидрофобного фрагментов молекулы (\AA^3), $V_{\text{гидрофобный}}$ – объем гидрофобного фрагмента (\AA^3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы были синтезированы целевые тиакаликс[4]краун-эфирные конъюгаты. Соединение **1** было синтезировано по известной методике [18], и его индивидуальность была подтверждена методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, химические сдвиги ядер в которых соответствовали приведенным в литературных данных. В случае соединения **2** был предложен синтез по реакции Мицунобу в системе ТФФ/ДЭАД между нитротиакаликс[4]ареном и ТТЭГ (схема 1), что позволило выделить в результате колоночной хроматографии бискраун-эфирный продукт **2** с выходом 13%, тогда как остальные продукты представляли собой неразделившуюся смесь непрореагировавшего нитротиакаликс[4]арена, монокраун-эфирных производных и продуктов открытоцепного строения. Наличие одного синглета протонов бензольного кольца при 8.43 м.д. в ^1H ЯМР спектре полученного соединения (рис. 1) указывает на более высокую группу симметрии макроцикла и исключает образование стереоизомерных форм *частичный конус* и *1,2-альтернат*, а четыре резонанса метиленовых групп в области 3.0–4.5 м.д. и их интегральная интенсивность относительно арильных протонов указывает на формирование двух краун-эфирных фрагментов на нижнем ободе макроцикла. Для определения стереоизомерной формы макроцикла был первоначально рассмотрен порядок расположения резонансов протонов краун-эфирного макроцикла, который, согласно литературе [15], характеризуется наиболее слабopольными химическими сдвигами протонов ближайшего к каликсареновой платформе оксиэтиленового фрагмента в случае формы *конус* либо соответственно этих протонов наиболее сильнопольному и слабopольному резонансам в случае формы *1,3-альтернат*. $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY эксперимент (рис. 1) благодаря детектированию кросс-пиков H-4/H-5 и H-6/H-7 позволил выстроить ряд резонансов протонов краун-эфирного фрагмента в порядке 5–7–6–8, который,

однако, не соответствует ни одному из вышеприведенных эмпирических критериев и, по всей видимости, требует учета дезкранирующего влияния нитро-группы тиакаликсарена, тогда как в литературе отмеченные закономерности были установлены для *трет*-бутил-тиакаликс[4]аренов. По этой причине был проведен $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY эксперимент ($t_{\text{mix}} = 600$ мс, рис. 1), который позволил выявить ядерные эффекты Оверхаузера между протонами бензольных колец Н-3 с протонами ближайшего к платформе каликсарена оксиэтиленового фрагмента (Н-4 и Н-5), что позволяет исключить форму *конус* и установить нахождение соединения **2** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*.

Предложенные в рамках данного исследования тиакаликс[4]краун-эфир **1** и **2** характеризуются чашеобразной и цилиндрической формой (рис. 2а), которая может давать разные типы упаковки в составе наноассоциатов. В литературе был предложен подход к оценке самоорганизации поверхностно-активных соединений с гидрофильной головной группой и гидрофобным алкильным хвостом, используя фактор упаковки p , который определяется как отношение объема гидрофильного фрагмента V к произведению площади гидрофобного фрагмента S и длины гидрофильного фрагмента l [29] (уравнение (3)):

$$p = V_{\text{гидрофобный}} / (S_{\text{гидрофильный}} l_{\text{гидрофобный}}). \quad (3)$$

В случае тиакаликс[4]краун-эфиров гидрофильный фрагмент представлен краун-эфирным макроциклом, имеющим форму петли, тогда как гидрофобный участок обозначен платформой каликсарена в форме чаши и цилиндра для соединений **1** и **2**, соответственно. Следует отметить, что предложенный в литературе подход используется для расчета фактора упаковки ассоциатов в полярной среде, где гидрофильные группы обращены к воде, а гидрофобные хвосты обращены внутрь ассоциата. В случае каликсаренов можно ожидать образование обратных мицелл в неполярных средах, где головные группы, наоборот, обращены внутрь мицеллы. Таким образом, в расчете фактора упаковки должны быть использованы объем и длина гидрофобного фрагмента, а также площадь гидрофильного фрагмента. На рис. 2б приведен вид возможных ассоциатов на примере амфифильного тиакаликс[4]краун-эфира **1**, от мицелл и стержней до везикул и бислоев, фактор упаковки для которых покрывает диапазон от 0 до 1.

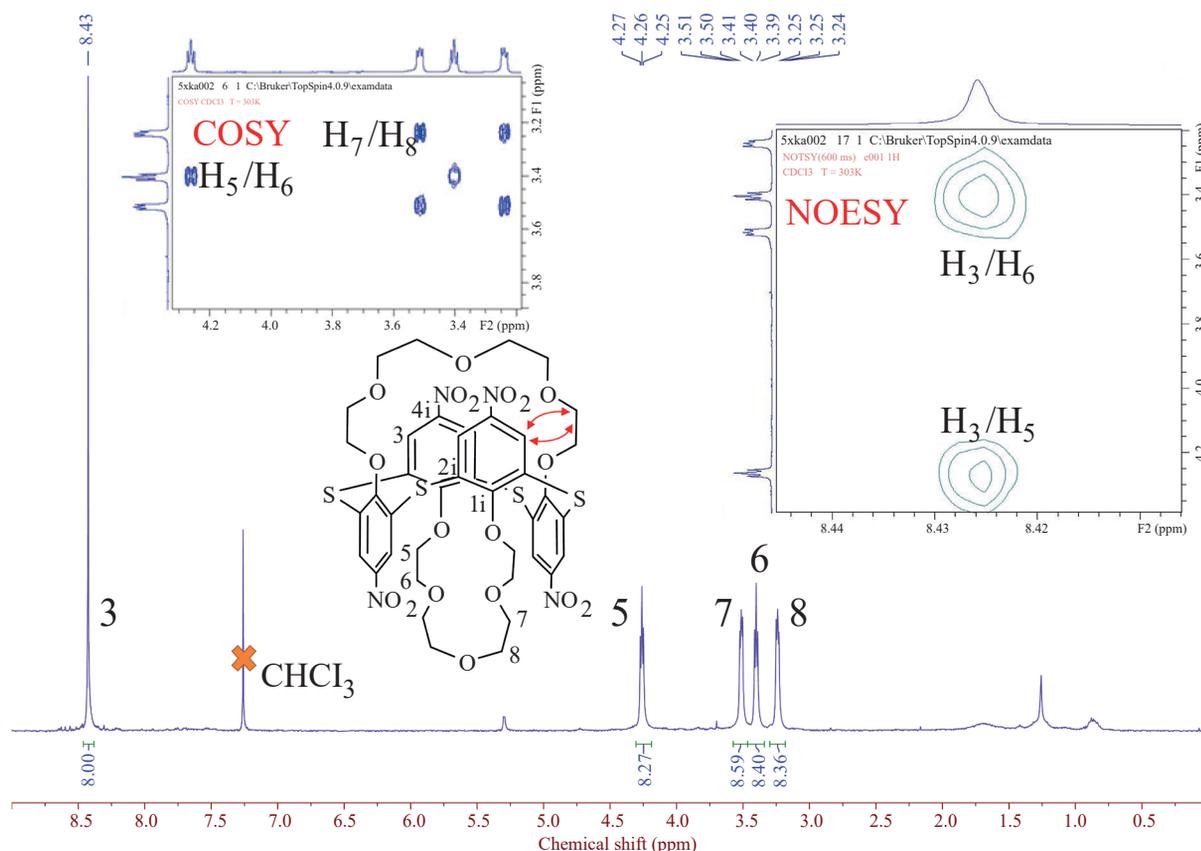


Рис. 1. ^1H ЯМР спектр нитротиакаликс[4]краун-5-эфира **2** в CDCl_3 при $T = 303$ К. Красными стрелками на структурной формуле выделены ядерные эффекты Оверхаузера. На врезках представлены фрагменты $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY и $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY спектры соединения **2**.

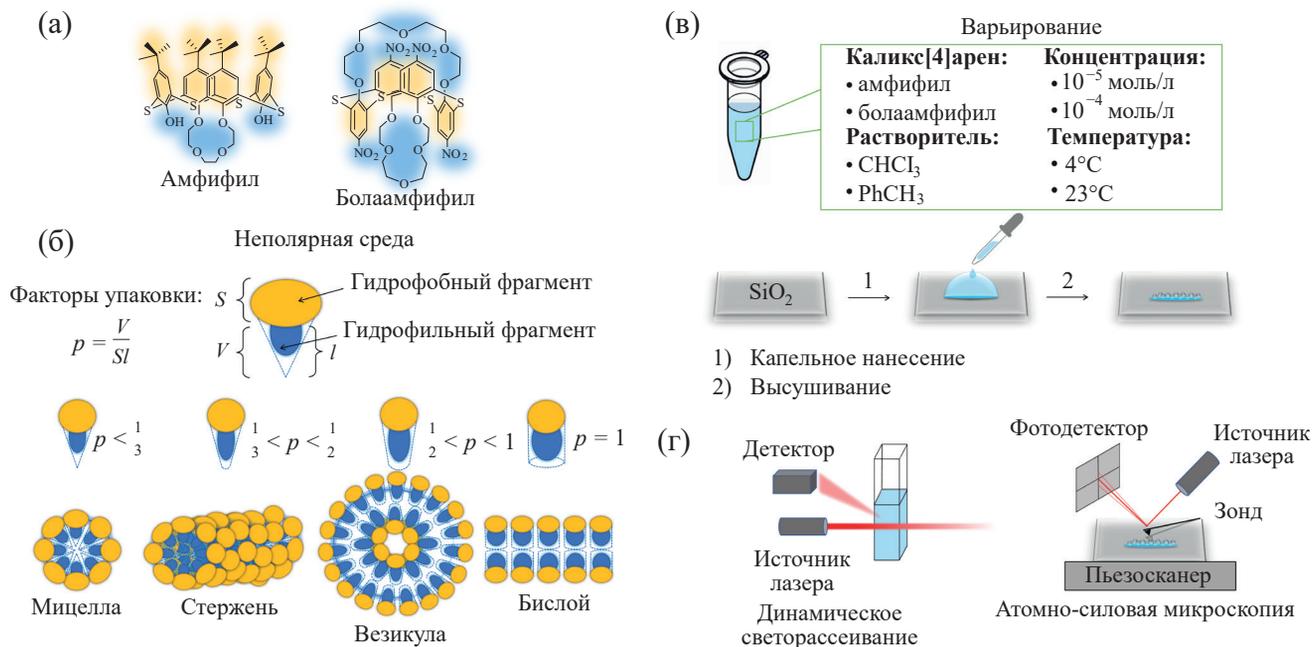


Рис. 2. Структурные формулы тиакаликс[4]краун-эфирных конъюгатов (желтым и синим фоном выделены гидрофобные и гидрофильные фрагменты молекул, соответственно) (а). Возможные типы агрегации сурфактантов в зависимости от значения фактора упаковки в неполярной среде (б). Схема формирования нанослоев из растворов исследуемых тиакаликс[4]краун-эфирных конъюгатов и перечень варьируемых параметров растворов (в). Используемые методы определения размера частиц тиакаликс[4]краун-эфирных конъюгатов, формирующихся в растворе и на твердой подложке (г).

Наряду с внутренними факторами, способными влиять на самоорганизацию каликсаренов в растворе и на границе раздела подложка–растворитель (структура молекулы), следует рассматривать и внешние факторы. Так, например, в работе [30] показано, что при понижении полярности среды, т.е. при переходе от системы этанол–вода 1 : 1 к системе этанол–вода 3:1, наблюдалось изменение формы ассоциатов каликс[4]бискраун-эфиров с аминоалкильными заместителями от сферической (120–180 нм) к трубчатой (55 нм). Это позволяет ожидать изменения структуры агрегатов при повышении полярности органического растворителя. В то же время повышение концентрации полиоксиэтиленового производного каликсарена в форме конус в воде с 0.05 мкМ до 0.5 мкМ уменьшает размеры частиц со 100 нм до 35 нм [31]. Влияние температуры было отражено в работе [32], где методом динамического светорассеяния наблюдалось увеличение размеров ассоциатов от 122 нм до 91 нм при росте температуры в диапазоне 25–60°C для аминоалкильных каликс[4]резорцинаренов. Таким образом, для установления влияния факторов среды на морфологические характеристики формируемых на подложке наночастиц в данной работе было предложено использовать в качестве растворителей неполярные хлороформ и толуол при значениях температуры 4°C и 23°C, удобных для пробоподготовки образцов,

и варьировать концентрацию каликсарена на уровне 10^{-4} и 10^{-5} М. Для формирования нанопленок было использовано капельное нанесение растворов соответствующих каликсаренов **1** и **2** на кварцевую подложку с последующим испарением в течение 24 ч (рис. 2в). Для оценки роли сплошной среды растворителя и поверхности кварцевой подложки были использованы методы динамического светорассеяния и атомно-силовой микроскопии, соответственно (рис. 2г).

Для выявления доминирующего типа супрамолекулярной организации амфифильного каликсарена **1** и болаамфифильного тиакаликскраун-эфира **2** была реализована схема расчета фактора упаковки, приведенная на рис. 3а. А именно: на первом этапе была получена оптимальная геометрия конъюгатов каликсаренов путем конформационного поиска с отбором конформера с наименьшим значением полной электронной энергии и последующего его расчета на более высоком уровне теории с учетом эффекта растворителя в рамках неявной сольватационной модели СРСМ, в которой исследуемая молекула окружена диэлектрической средой в виде растворителя (рис. 3б). В данном случае растворитель представлен сферой-зондом, объем которого был получен в результате оптимизации геометрии молекул растворителей на том же уровне теории с учетом ван-дер-ваальсовых радиусов составляющих

их атомов. Данная сфера описывает доступную для выбранного растворителя поверхность исследуемой системы и ее размер важен для расчета площади S гидрофобного и объема V гидрофильного фрагментов. В результате, для хлороформа и толуола радиусы соответствующих сфер-зондов составили 2.6 и 2.9 Å.

На втором этапе полученный объем молекул конъюгатов был скорректирован с учетом областей перекрывания гидрофильного и гидрофобного фрагментов (рис. 3в). В случае гидрофильного фрагмента соединения **1** расчет V осуществляли путем удаления атомов, участвующих в формировании чаши каликсарена, включая мостиковые атомы серы, а также *трет*-бутильные группы верхнего обода. В результате в модельной системе остается только гидрофильная часть (краун-эфирный фрагмент и ОН-группы). Более сложная ситуация наблюдается в случае болаамфила **2** ввиду наличия в молекуле двух гидрофильных фрагментов, разделенных гидрофобной полостью. Как и в случае соединения **1**, были удалены атомы бензольных колец с атомами серы. Далее в рамках модели СРСМ были рассчитаны V для этих фрагментов с учетом их перекрывания (рис. 3г). Длину гидрофильного фрагмента l измеряли между двумя концевыми атомами при фиксации молекулы в вертикальном

положении, как показано на рис. 3в. В случае болаамфила **2** общая длина l получена суммированием двух отдельных гидрофильных фрагментов.

Таким образом, определенные с помощью квантово-химических расчетов значения площади S для гидрофобного фрагмента, объема V и длины l для гидрофильного фрагмента позволили по формуле (3) вычислить фактор упаковки p исследуемых молекул **1** и **2** с учетом влияния растворителя (рис. 3д). Установлено, что значения p не превышают 0.33, что указывает на предпочтительное формирование мицелярных агрегатов конъюгатами **1** и **2** в средах хлороформа и толуола.

Детектирование наноразмерных частиц методом атомно-силовой микроскопии может быть обусловлено как предварительной агрегацией молекул тиакаликскраун-эфиров **1** и **2** в сфероподобные частицы в сплошной среде растворителя, так и слабыми взаимодействиями между материалом кварцевой подложки и молекулами каликсаренов. Поэтому для экспериментального выявления эффекта растворителя на ассоциацию молекул тиакаликсарена было исследовано распределение частиц по размерам в 0.1 мМ растворах соединений **1** и **2** в хлороформе и толуоле через 1 ч и 96 ч после приготовления методом

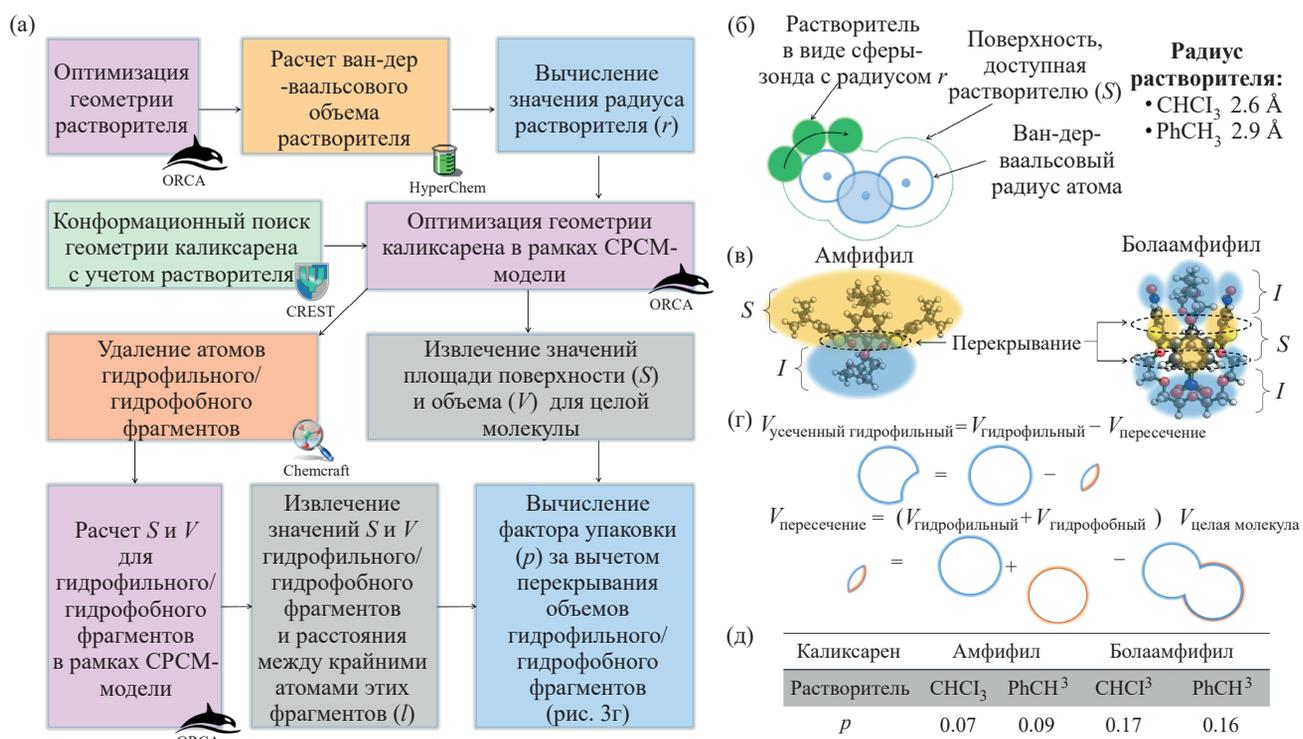


Рис. 3. Схема расчета фактора упаковки на основе результатов квантово-химических расчетов (а) и описания ван-дер-ваальсовой поверхности атомов с помощью растворителя в виде сферы-зонда (б). Визуализация областей перекрывания гидрофобных и гидрофильных фрагментов для молекул каликсарена (желтым и синим фоном обозначены гидрофобные и гидрофильные фрагменты молекул, соответственно) (в). Пример вычисления объема гидрофильного объема амфифильной молекулы с учетом наличия областей перекрывания (г). Рассчитанные значения фактора упаковки p для амфифила **1** и болаамфила **2** в различных растворителях (д).

динамического светорассеяния (табл. 1). В случае растворов болаамфила **2** в хлороформе и толуоле, а также амфила **1** в толуоле размер частиц непосредственно после приготовления раствора не превышал размер индивидуальных молекул (менее 0.7 нм), а при выдерживании при 23°C в течение 3 суток диаметр частиц незначительно возрастал в случае растворов соединения **2**, при этом формировались неустойчивые по размерам ассоциаты до 7 нм. В то же время для растворов амфила **1** в хлороформе через 1 ч и 96 ч наблюдалось мономодальное распределение частиц как по интенсивности, так и по размеру со средним диаметром 200–300 нм, что указывает на их устойчивость во времени и сферическую форму. Таким образом, детектирование сферических частиц в пленках соединения **1**, полученных испарением раствора в хлороформе при 23°C, во многом обусловлено формированием сферических агрегатов в растворе, тогда как для растворов соединения **1** в толуоле, а также растворов соединения **2** такой вывод сделать нельзя и взаимодействие с подложкой, по всей видимости, вносит больший вклад в формирование наноассоциатов тиакаликс[4] краун-эфиров. Аналогичное поведение наблюдалось в эксперименте и устанавливалось расчетами для сульфонатотиакаликс[4]арена на кварцевой подложке [33].

Полученные в различных условиях нанопленки тиакаликс краунов **1** и **2** были визуализированы методом АСМ (рис. 4, табл. 2). Для амфила **1** детектировались сферические ассоциаты размером 200–800 нм, которые укрупнились при снижении концентрации соединения и повышении полярности растворителя и внешней температуры. В то же время дисперсность размеров ассоциатов повышалась при снижении температуры, но менялась более сложным образом в зависимости от растворителя и концентрации (рис. 4а–з). Наиболее однородное распределение сферических частиц по размерам достигнуто при формировании монослоев Ленгмюра на границе раздела фаз вода–воздух при нанесении раствора соединения **1** в 10^{-5} М растворе в хлороформе на водную субфазу и их вертикальном переносе на подложку (рис. 4д, е). В случае болаамфила **2** сферические ассоциаты формируются при $t = 23^\circ\text{C}$ в 10^{-5} М растворе в толуоле (рис. 4л) и при 4°C в 10^{-4} М растворе в хлороформе (рис. 4н), тогда как в остальных комбинациях условий нанопленка

представлена нитевидными структурами (при 23°C) и тактоидными агрегатами (при 4°C). Таким образом, полученные методом АСМ результаты подтверждают ожидаемую тенденцию к образованию наносфер амфифильными молекулами соединения **1** и влияние на их размеры и дисперсность температуры, растворителя и концентрации в растворе. В то время как для болаамфила **2** характерно разнообразие форм наноассоциатов и их образование сложным образом зависит от внешних условий.

Полученные в результате работы экспериментальные данные формирования покрытия тиакаликс краун-эфиров и теоретических данных, включающих фактор упаковки p , полный молекулярный объем, гидрофильность и гидрофобность молекул каликсаренов и растворителей будут использованы в следующих работах для выявления значимых корреляций и создания математической модели предсказания размеров наноассоциатов, а также их дисперсности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен анализ морфологических характеристик нанослоев амфифильного *трет*-бутилтиакаликс[4]краун-4-эфира в стереоизомерной форме конус **1** и болаамфила нитротиакаликс[4]бискраун-5-эфира в форме *1,3-альтернат* **2**, нанесенных на кварцевую подложку в условиях варьирования растворителя, температуры и концентрации соединений. Квантово-химические расчеты рассматриваемых тиакаликс[4]краун-эфиров установили предпочтительную мицеллярную агрегацию (фактор упаковки $p < 0.3$). При визуализации нанослоев каликсаренов, полученных испарением растворителя на подложке, методом АСМ детектировались сферические ассоциаты размером 200–800 нм для соединения **1**, которые укрупнились при снижении концентрации соединения и повышении полярности растворителя и внешней температуры. В то же время дисперсность размеров ассоциатов повышалась при снижении температуры, но менялась более сложным образом в зависимости от растворителя и концентрации. Наиболее однородное распределение сферических частиц по размерам достигнуто при формировании монослоев Ленгмюра на границе раздела фаз вода–воздух при нанесении раствора соединения **1** в 10^{-5} М растворе в хлороформе на водную

Таблица 1. Гидродинамический размер частиц, детектируемых в растворах каликсаренов **1** и **2** в PhCH₃ и CHCl₃ при $c = 10^{-4}$ моль/л через 1 ч и 96 ч после приготовления раствора

Время после приготовления раствора	Амфифил 1		Болаамфифил 2	
	в CHCl ₃	в PhCH ₃	в CHCl ₃	в PhCH ₃
$t = 1$ ч	202.4 ± 92.0 нм	0.7 ± 0.1 нм	0.7 ± 0.1 нм	0.7 ± 0.1 нм
$t = 96$ ч	291.5 ± 137.8 нм	0.8 ± 0.2 нм	7.4 ± 1.1 нм	7.4 ± 2.4 нм

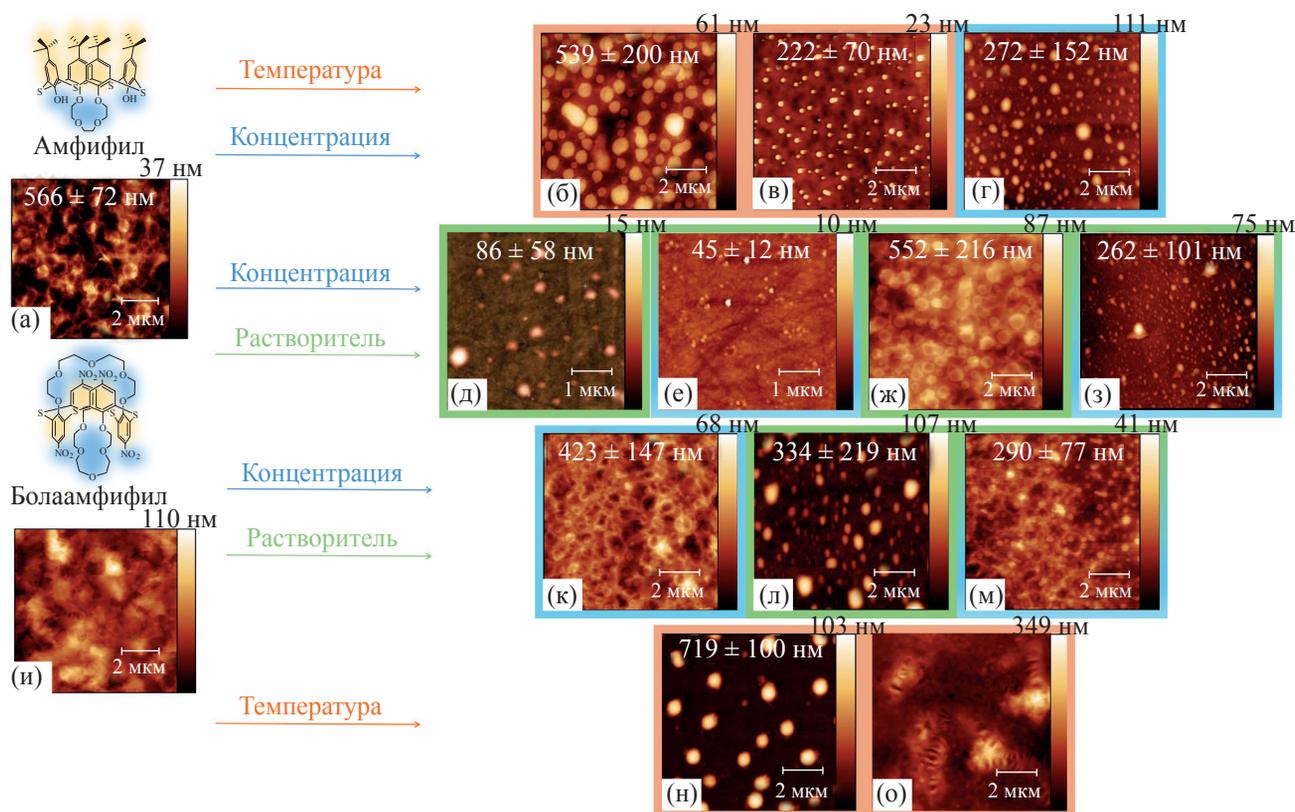


Рис. 4. АСМ изображения соединений **1** (а–г) и **2** (и–о), полученных испарением из растворов в хлороформе (а–г, и, к, н, о) и толуоле (ж, з, л, м) либо при переносе монослоев Ленгмюра (д, е). Исходная концентрация в растворе – 10^{-4} моль/л (а–в, д, ж, и, л, н, о), 10^{-5} моль/л (г, е, з, к, м). Температура растворителя – 23°C (а, в–м, о), 4°C (б, н). Температура растворяемого осадка – 23°C (а, б, г–н), 4°C (в, о).

Таблица 2. Средний размер сферических частиц (d), дисперсность их размеров (PdI), а также доля их общей площади относительно площади поверхности пленок (%A), полученных из растворов каликсаренов **1** и **2** в PhCH_3 и CHCl_3 при варьировании температуры осадка (T_1) и растворителя (T_2) во время приготовления раствора и концентраций в растворе (c)

Лиганд	Среда	$T_1, ^{\circ}\text{C}$	$T_2, ^{\circ}\text{C}$	c , моль/л	d , нм	PdI	%A
1	CHCl_3	23	23	10^{-4}	566	0.13	0.44
1	CHCl_3	23	4	10^{-4}	539	0.37	0.44
1	CHCl_3	4	23	10^{-4}	222	0.32	0.12
1	CHCl_3	23	23	10^{-5}	272	0.56	0.33
1	PhCH_3	23	23	10^{-4}	552	0.39	0.45
1	PhCH_3	23	23	10^{-5}	262	0.39	0.04
2	CHCl_3	23	23	10^{-4}	0	0	0
2	CHCl_3	23	23	10^{-5}	423	0.35	0.43
2	PhCH_3	23	23	10^{-4}	334	0.66	0.25
2	PhCH_3	23	23	10^{-5}	290	0.27	0.26
2	CHCl_3	23	4	10^{-4}	719	0.14	0.25
2	CHCl_3	4	23	10^{-4}	0	0	0

субфазу и их вертикальном переносе на подложку. В случае болаамифила **2** сферические ассоциаты формируются при $t = 23^\circ\text{C}$ в 10^{-5} М растворе в толуоле и при 4°C в 10^{-4} М растворе в хлороформе, тогда как в остальных комбинациях условий нанопленка представлена нитевидными структурами (при 23°C) и тактоидными агрегатами (при 4°C). Исследование растворов амфифила **1** в хлороформе методом динамического светорассеяния позволило детектировать сферические агрегаты (диаметр частиц 202 ± 92 нм), что указывает на ведущую роль растворителя в образовании сферических агрегатов в нанослоях, тогда как в остальных условиях на супрамолекулярную организацию каликсаренов, вероятно, существенно влияет взаимодействие с подложкой.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант FSER-2024-0003) и гранта НИРСИИ № 640103 «Разработка методов автоматизированной обработки и анализа изображений оптической и атомно-силовой микроскопии с использованием методов машинного обучения» с использованием оборудования центра коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт», <http://ckp.nrcki.ru/>. Антипин И.С. и Соловьева С.Е.: работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ovsyannikov A., Solovieva S., Antipin I., Ferlay S.* Coordination polymers based on calixarene derivatives: structures and properties // *Coord. Chem. Rev.* 2017. V. 352. P. 151–186. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.09.004>
2. *Arnott G.E.* Inherently chiral calixarenes: synthesis and applications // *Chem. Eur. J.* 2018. V. 24. P. 1744–1754. <https://doi.org/10.1002/chem.201703367>
3. *Dalcanale E., Pinalli R., Pedrini A.* Environmental gas sensing with cavitands // *Chem. Eur. J.* 2018. V. 24. № 5. P. 1010–1019. <https://doi.org/10.1002/chem.201703630>
4. *Lou X.-Y., Li Y.-P., Yang Y.-W.* Gated materials: installing macrocyclic arenes-based supramolecular nanovalves on porous nanomaterials for controlled cargo release // *Biotechnol. J.* 2019. V. 14. № 1. P. 1800354. <https://doi.org/10.1002/biot.201800354>
5. *Kim H.J., Lee M.H., Mutihac L., Vicens J., Kim, J.S.* Host–guest sensing by calixarenes on the surfaces // *Chem. Soc. Rev.* 2012. V. 41. P. 1173–1190. <https://doi.org/10.1039/C1CS15169J>
6. *Csokai V., Grün A., Parlagh G., Bitter I.* Synthesis and alkali cation extraction ability of 1,3-alt-thiacalix[4] mono(crown) ethers // *Tetrahedron Lett.* 2002. V. 43. № 42. P. 7627–7629. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01594-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01594-0)
7. *Muravev A., Yakupov A., Gerasimova T., Nugmanov R., Trushina E., Babaeva O., Nizameeva G., Syakaev V., Katsyuba S., Selektor S., Solovieva S., Antipin I.* Switching ion binding selectivity of thiocalix[4]arene monocrowns at liquid–liquid and 2D–confined interfaces // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 7. P. 3535. <https://doi.org/10.3390/ijms22073535>
8. *Tian H.-W., Liu Y.-C., Guo D.-S.* Assembling features of calixarene-based amphiphiles and supra-amphiphiles // *Mater. Chem. Front.* 2020. V. 4. № 1. P. 46–98. <https://doi.org/10.1039/c9qm00489k>
9. *Muravev A.A., Solovieva S.E., Kochetkov E.N., Mel'nikova N.B., Safullin R.A., Kadirov M.K., Latypov S.K., Antipin I.S., Kononov A.I.* Thiocalix[4] monocrowns substituted by sulfur-containing anchoring groups: new ligands for gold surface modification // *Macrocyclics.* 2013. V. 6. № 4. P. 302–307. <https://doi.org/10.6060/mhc131269m>
10. *Li H., Chen Y., Tian D., Gao Z.* The synthesis of novel polysiloxanes with pendant hand-basket type calix[6] crowns and their transporting properties for metal ions in a liquid membrane // *J. Membrane Sci.* 2008. V. 310. P. 431–437. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2007.11.013>
11. *Levitskaia T.G., Lamb J.D., Fox K.L., Moyer B.A.* Selective carrier-mediated cesium transport through polymer inclusion membranes by calix[4]arene-crown-6 carriers from complex aqueous mixtures // *Radiochim. Acta.* 2002. V. 90. № 1. P. 43–52. https://doi.org/10.1524/ract.2002.90.1_2002.43
12. *Guan B., Jiang M., Yang X., Liang Q., Chen Y.* Self-assembly of amphiphilic calix[6]crowns: from vesicles to nanotubes // *Soft Matter.* 2008. V. 4. № 7. P. 1393–1395. <https://doi.org/10.1039/b805312j>
13. *Dalgarno S.J., Hardie M.J., Warren J.E., Raston C.L.* Lanthanide crown ether complexes of *p*-sulfonatocalix[5]arene // *Dalton Trans.* 2004. V. 33. № 16. P. 2413–2416. <https://doi.org/10.1039/B407207C>
14. *Zheng Q.-Y., Chen C.-F., Huang Z.-T.* Synthesis of new chromogenic calix[4]crowns and molecular recognition of alkylamines // *Tetrahedron.* 1997. V. 53. № 30. P. 10345–10356. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00653-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00653-4)

15. *van Leeuwen F.W.B., Beijleveld H., Kooijman H., Spek A.L., Verboom W., Reinhoudt D.N.* Synthesis and conformational evaluation of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene-crowns // *J. Org. Chem.* 2004. V. 69. № 11. P. 3928–3936.
<http://doi.org/10.1021/jo0401220>
16. *Muravev A., Galieva F., Bazanova O., Sharafutdinova D., Solovieva S., Antipin I., Kononov A.* Thiaca-lix[4]monocrowns with terpyridine functional groups as new structural units for luminescent polynuclear lanthanide complexes // *Supramol. Chem.* 2016. V. 28. № 5–6. P. 589–600.
<https://doi.org/10.1080/10610278.2016.1150593>
17. *Solovieva S.E., Murav'ev A.A., Latypov S.K., Antipin I., Kononov A.* Thiacalix-monocrown ethers with terminal functional groups at the lower rim: synthesis and structure // *Dokl. Chem.* 2016. V. 438. P. 170–174.
<https://doi.org/10.1134/S0012500811060061>
18. *Csokai V., Grün A., Bitter I.* Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols under the Mitsunobu protocol. Part I: A new perspective for the synthesis of calixcrowns // *Tetrahedron Lett.* 2003. V. 44. № 25. P. 4681–4684.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01077-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01077-3)
19. *Muravev A., Gerasimova T., Fayzullin R., Babaeva O., Rizvanov I., Khamatgalimov A., Kadirov M., Katsyuba S., Litvinov I., Latypov S., Solovieva S., Antipin I.* Thermally stable nitrothiacalixarene chromophores: Conformational study and aggregation behavior // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 18. P. 6916.
<https://doi.org/10.3390/ijms21186916>
20. *Tirado-Rives J., Jorgensen W.L.* Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules // *J. Chem. Theory Comput.* 2008. V. 4. № 2. P. 297–306.
<https://doi.org/10.1021/ct700248k>
21. *Grimme S.* Density functional theory with London dispersion corrections // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2011. V. 1. № 2. P. 211–228.
<https://doi.org/10.1002/wcms.30>
22. *Neese F.* The ORCA program system // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2012. V. 2. № 1. P. 73–78.
<https://doi.org/10.1002/WCMS.81>
23. *Neese F., Wenmohs F., Hansen A., Becker U.* Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A ‘chain-of-spheres’ algorithm for the Hartree–Fock exchange // *Chem. Phys.* 2009. V. 356. № 1–3. P. 98–109.
<https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.10.036>
24. *Neese F.* An improvement of the resolution of the identity approximation for the formation of the Coulomb matrix // *J. Comput. Chem.* 2003. V. 24. № 14. P. 1740–1747.
<https://doi.org/10.1002/jcc.10318>
25. *Pracht P., Grimme S., Bannwarth C., Bohle F., Ehlert S., Feldmann G., Gorges J., Müller M., Neudecker T., Plett C., Spicher S., Steinbach P., We-
sołowski P.A., Zeller F.* CREST—A program for the exploration of low-energy molecular chemical space // *J. Chem. Phys.* 2024. V. 160. № 11. P. 114110.
<https://doi.org/10.1063/5.0197592>
26. *Bannwarth C., Ehlert S., Grimme S.* GFN2-xTB—An accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions // *J. Chem. Theory Comput.* 2019. V. 15. № 3. P. 1652–1671.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>
27. *Ehlert S., Stahn M., Spicher S., Grimme S.* Robust and efficient implicit solvation model for fast semiempirical methods // *J. Chem. Theory Comput.* 2021. V. 17. № 7. P. 4250–4261.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00471>
28. *Takano Y., Houk K.N.* Benchmarking the Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM) for aqueous solvation free energies of neutral and ionic organic molecules // *J. Chem. Theory Comput.* 2005. V. 1. № 1. P. 70–77.
<https://doi.org/10.1021/ct049977a>
29. *Parshad B., Prasad S., Bhatia S., Mittal A., Pan Y., Mishra P. K., Sharma S. K., Fruk L.* Non-ionic small amphiphile based nanostructures for biomedical applications // *RSC Adv.* 2020. V. 10. № 69. P. 42098–42115.
<https://doi.org/10.1039/d0ra08092f>
30. *Pisagatti I., Barbera L., Gattuso G., Patane S., Parisi M.F., Notti A.* Novel PEGylated calix[5]arenes as carriers for RoseBengal // *Supramol. Chem.* 2018. V. 30. № 8. P. 658–663.
<https://doi.org/10.1080/10610278.2018.1455976>
31. *Liu F., Wang Y., Lu G.Y.* Bilayer vesicle formation in ethanol from calix[4]arene derivative with two guanidinium groups // *Chem. Lett.* 2005. V. 34. № 10. P. 1450–1451.
<https://doi.org/10.1246/cl.2005.1450>
32. *Morozova Ju.E., Syakaev V.V., Kazakova E.Kh., Shalaeva Ya.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Voloshina A.D., Zobova V.V., Kononova A.I.* Amphiphilic calixresorcinarene associates as effective solubilizing agents for hydrophobic organic acids: construction of nano-aggregates // *Soft Matter.* 2016. V. 12. № 25. P. 5590–5599.
<https://doi.org/10.1039/C6SM00719H>
33. *Botnar A.A., Novikov O.P., Korepanov O.A., Muraveva E.A., Kozodaev D.A., Novikov A.S., Nosonovsky M., Skorb E.V., Muravev A.A.* Crystallization control of anionic thiacalixarenes on silicon surface coated with cationic poly(ethyleneimine) // *Langmuir.* 2024. V. 40. № 46. P. 24634–24643.
<https://doi.org/10.3390/ijms21186916>

CONTROL OF SELF-ORGANIZATION OF THIACALIX[4] CROWN-ETHERS IN *CONE* AND *1,3-ALTERNATE* FORMS IN NANOFILMS ON QUARTZ SUBSTRATE

I. D. Chetinel, A. A. Botnar, A. S. Novikov, E. A. Muraveva, A. T. S. Ireddy, P. S. Zun, S. E. Solovieva, I. S. Antipin, E. V. Skorb, A. A. Muravev

Morphological characteristics of the nanolayers of amphiphilic *tert*-butylthiacalix[4]crown-4-ether in *cone* stereoisomeric form **1** and bolaamphiphilic nitrothiacalix[4]biscrown-5-ether in *1,3-alternate* form **2** deposited onto quartz substrate at varying solvent, temperature, and concentration of compounds is analyzed. Quantum-chemical calculations of the considered calix[4]arenes reveal a favorable micellar aggregation (the packing factor $p < 0.3$). During AFM visualization of calixarene nanolayers prepared through evaporation of solvent on substrate, spherical associates that are 200–800 nm in size are detected for compound **1**, which enlarge with a decrease in the concentration of compound and an increase in solvent polarity and environmental temperature. At the same time, the dispersity of the sizes of associates increases with a decrease in temperature, but has a mixed dependence on solvent and concentration. The most uniform size distribution of spherical particles is achieved upon Langmuir monolayer formation at the air–water interface upon deposition of the solution of compound **1** in 10^{-5} M solution in chloroform onto water subphase and upon vertical transfer onto substrate. In the case of bolaamphiphile **2**, spherical associates are formed at $t = 23^\circ\text{C}$ in 10^{-5} M solution in toluene and at 4°C in 10^{-4} M solution in chloroform, while under other combinations of conditions, the nanofilm is represented by thread-like structures (at 23°C) and tactoid aggregates (at 4°C). Dynamic light scattering study of the solutions of amphiphile **1** in chloroform allows to detect spherical aggregates (particle size is 202 ± 92 nm), which indicates the decisive role of solvent in the formation of spherical aggregates in nanolayers, while in other cases the supramolecular organization of calixarenes is presumably affected by the interaction with substrate.

Keywords: thiacalix[4]crown-ethers, micellar associates, atomic-force microscopy, dynamic light scattering