МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. Ломоносова ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Ерзунов Дмитрий Александрович

МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ИОННЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ОСНОВЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

02.00.03 – органическая химия 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научные руководители

д.х.н., проф. Лукашев Николай Вадимович к.х.н., в.н.с. Латышев Геннадий Владимирович

МОСКВА - 2018

Оглавление

Список сокращений4
ВВЕДЕНИЕ
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ9
Желчные кислоты как структурные элементы для построения макроциклов, ионных
рецепторов, гелеобразующих и транспортных молекул9
Макроциклическая архитектура9
Подандная архитектура20
Реакция медь-катализируемого циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) в
синтезе производных желчных кислот
Применение производных желчных кислот
Биоконъюгаты на основе производных желчных кислот
Органо- и гидрогелаторы на основе желчных кислот
Анионные рецепторы на основе желчных кислот40
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ46
Синтез анионных рецепторов на основе фосфорцентрированных триподальных
конъюгатов желчных кислот46
Синтез анионных рецепторов на основе конъюгатов желчных кислот с
каликс[4]аренами65
Использование металл-катализируемых реакций для модификации аминопроизводных
желчных кислот
Встраивание простейших производных желчных кислот в липосомы
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ92
Синтез фосфорсодержащих конъюгатов желчных кислот
Синтез исходных пропаргиловых производных кислот фосфора
Синтез азидопроизводных желчных кислот95
Общая методика получения 3β-азидопроизводных желчных кислот 5а-с95
Общая методика получения 3β-мезилоксипроизводных желчных кислот 696
Общая методика получения 3α-азидопроизводных желчных кислот 7

Общая методика получения 3α-тритилоксипроизводных желчных кислот 998
Общая методика восстановления 3α-тритилоксипроизводных 9
Общая методика получения 24-азидохолановых производных 11
Общая методика удаления трифенилметильной защиты100
Общая методика проведения реакции СиААС для получения монотриазолилпроизводных. (А)101
Общая методика синтеза пинцерных и триподальных холантриазольных производных (B)
Общая методика синтеза пинцерных и триподальных холантриазольных производных (С)
Общая методика получения метилтриазолиевых солей107
Синтез производных каликс[4]арена109
Синтез исходных пропаргиловых производных <i>трет</i> -бутилкаликс[4]арена109
Общая методика синтеза дизамещенных конъюгатов каликс[4]арена с желчными кислотами
Общая методика синтеза тетразамещенных конъюгатов каликс[4]арена с желчными кислотами113
Синтез конъюгатов желчных кислот с антрахинонами119
Общая методика синтеза 3β-аминопроизводных желчных кислот 42a,b119
Общая методика синтеза амидов желчных кислот 43а-с119
Общая методика синтеза 24-аминохоланолов 45а-с120
Общая методика медь-катализируемого аминирования
Общая методика палладий-катализируемого аминирования123
Кристаллографические данные для соединения 40.
Выводы:
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ128

Список сокращений

ДХЭ –	Дихлорэтан	
ПЭ –	Петролейный эфир	
Asc –	Аскорбат	
BINAP –	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин	
Bn –	бензил	
$(Boc)_2O -$	Ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат	
Cbz –	C ₆ H ₅ CH ₂ OCO-	
CSA –	10-Камфосульфоновая кислота	
CuAAC –	Cu-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition (Медь-катализируемое	
	присоединение азидов к алкинам)	
dba –	1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-он	
DCBC –	2,6-дихлоробензоилхлорид	
DCC –	Дициклогексилкарбодиимид	
DABCO –	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан	
DBU –	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен	
DEAD –	Диэтилазодикарбоксилат	
DIBAL-Н (ДИБАЛ-Н) –	Диизобутилалюминийгидрид	
DIC –	N,N'-Диизопропилкарбодиимид	
DIPEA –	Диизопропилэтиламин	
DMAP –	4-(N,N-диметиламино)пиридин	
DMEDA –	1,2-Диметилэтилендиамин	
DMPU –	1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1Н)-пиримидинон	
Dppf –	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен	
EDC –	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид	
HOBt –	Гидроксибензотриазол	
MOM –	Метоксиметил (CH ₃ OCH ₂ -)	
Ms –	Метансульфонил (CH ₃ SO ₂)	
PCC –	Хлорхромат пиридиния	
Pro –	Пролин	
Py –	Пиридин	
TBA –	Тетрабутиламмоний	
TBDMS –	<i>Трет</i> -бутилдиметилсилил (<i>t</i> -Bu-Si(CH ₃) ₂ -)	
TBTA –	Трис[(1-бензил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин	

Tf –	Трифторметансульфонил (CF ₃ SO ₂ -)
TFA –	Трифторуксусная кислота
TFAA –	Трифторуксусный ангидрид
TMS –	Триметилсилил ((CH ₃) ₃ Si-)
Tr –	Трифенилметил (Ph ₃ C-)
Ts –	Толуолсульфонил

введение

Синтез и исследование свойств ионных рецепторов и ионофоров является одним из самых востребованных направлений в супрамолекулярной химии. Ионный транспорт играет важную роль в нормальной жизнедеятельности клетки, поэтому понимание его механизмов и изучение свойств искусственных ионных рецепторов открывает возможность получения соединений, потенциально обладающих биологической активностью. Для построения рецепторов подобного рода могут использоваться фрагменты природных липофильных молекул, входящих в состав клеточной мембраны (например, холестерин), а также желчных кислот.

Желчные кислоты – класс стероидов, обладающий набором уникальных свойств и играющий важную роль в организмах позвоночных [1]. Фациальные амфифильные свойства молекул желчных кислот, т.е. способность связываться своими гидрофильными и гидрофобными поверхностями с субстратами соответствующей природы делают их весьма привлекательными объектами для включения их фрагментов в структуру ионного рецептора для увеличения его сродства по отношению к клеточной мембране. К настоящему моменту известно более 20 желчных кислот, которые условно можно разделить на две группы: С-27 и С-24 кислоты. С-27 кислоты встречаются в основном в организмах низших позвоночных таких как змеи, черепахи, а также у некоторых птиц; С-24 кислоты (производные 5β-холан-24-овой кислоты, 1) характерны для высших позвоночных [2,3]. Например, в организме человека содержится в основном холевая кислота $(3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -тригидрокси-5 β -холан-24-овая к-та, **2**), кроме того в небольших количествах присутствуют хенодезоксихолевая (3α,7α-дигидрокси-5β-холан-24-овая к-та, **3**), и деоксихолевая (3α,12α-дигидрокси-5β-холан-24-овая к-та, **4**) кислоты. Холевая и хенодезоксихолевая кислоты синтезируются из холестерина в печени посредством многостадийных энзиматических процессов. Эти первичные желчные кислоты обычно связываются по 24-СООН с глицином или таурином, давая гликохолат 5 и таурохолат 6 перед секрецией в желчь. Часть первичных желчных кислот трансформируется во вторичные желчные кислоты дезоксихолевую и литохолевую (3α-гидрокси-5β-холан-24овую к-ту 7) кислоты в толстом кишечнике[4].



1, R_1 , R_2 , $R_3 = H$, $R_4 = OH$ **2**, R_1 , R_2 , R_3 , $R_4 = OH$ **3**, R_1 , R_2 , $R_4 = OH$, $R_3 = H$ **4**, R_1 , R_3 , $R_4 = OH$, $R_2 = H$ **5**, R_1 , R_2 , $R_3 = OH$, $R_4 = NHCH_2CO_2$ - **6**, R_1 , R_2 , $R_3 = OH$, $R_4 = NHCH_2CH_2SO_3$ -**7**, R_1 , $R_4 = OH$, R_2 , $R_3 = H$

6

Наличие функциональных групп с разной реакционной способностью вместе с возможностью их дифференцированной модификации и дешевизной исходных материалов позволяют достаточно широко использовать производные желчных кислот в создании макроциклических лигандов для катионов и нейтральных молекул [5-8]. Около двадцати лет назад появилась серия работ по синтезу анионных рецепторов на основе желчных кислот, при этом был отмечен ряд преимуществ при их использовании: доступность, легкость модификации, биосовместимость, способность встраиваться в клеточные мембраны [9-12]. Кроме того, соединения на основе желчных кислот могут быть использованы в медицинской химии для адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным тканям [3].

Металл катализируемые реакции, такие как реакция циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC), а также Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания являются современными и очень перспективными методами «конструирования» сложных органических молекул и, в частности, ионных рецепторов. Кроме того, в случае CuAAC реакции образующийся 1,4-дизамещенный фрагмент 1,2,3-триазола может сам по себе проявлять комплексообразующие свойства по отношению к катионам, а в виде триазолиевых солей способен связываться и с анионами. Популярным направлением развития химии лигандов на основе желчных кислот является синтез макроциклических соединений. Однако, хотя макроциклические лиганды и обладают а priori более высокими константами связывания и лучшей селективностью по отношению к «гостевым ионам», трудности их получения (низкий выход) и подбора размера полости для конкретного «гостя» затрудняют их применение. Вместе с тем пинцерные и триподальные лиганды несмотря на более низкие константы связывания являются более доступными и могут подстраиваться под размер «гостя» за счет определенной конформационной свободы.

Целями данной работы являются: разработка способа синтеза ди-, три- и тетраподальных конъюгатов желчных кислот с использованием реакций медькатализируемого циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) на основе пропаргильных производных фосфоновой и фосфорной кислоты, а также каликс[4]арена; разработка метода синтеза конъюгатов желчных кислот с производными антрахинона с использованием металл-катализируемых реакций кросс-сочетания, изучение способности полученных лигандов к образованию комплексов с анионами и катионами, а также изучение возможности встраивания триазолил производных желчных кислот в липосомы.

В результате проведенного исследования методом CuAAC на основе пропаргиламидов кислот фосфора впервые получен ряд неизвестных ранее триподальных и диподальных лигандов, содержащих фрагменты желчных кислот. Показано, что

7

триподальные и пинцерные лигнды образуют комплексы с анионами состава 1:2. Впервые для получения пинцерных и тетраподальных конъюгатов желчных кислот с пропаргильными производными каликс[4]арена использована реакция CuAAC. Изучены комплексообразующие свойства полученных рецепторов по отношению к различным анионам. Показано, что пинцерные лиганды на основе каликс[4]арена образуют комплексы с анионами состава 1:2, а с анионами дикарбоновых кислот (малонат, оксалат) состава 1:1.

Впервые исследована применимость реакций Си- и Рd-катализируемого арилирования к аминохоланам. Реакция Pd-катализируемого аминирования хлораренов впервые использована для получения конъюгатов желчных кислот с антрахиноном. Изучены комплексообразующие свойства пинцерных лигандов на основе аминохолевых кислот и антрахинона по отношению к катионам.

Предложены простейшие триазолилхолановые производные для изучения их встраивания в липосомы.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Желчные кислоты как структурные элементы для построения макроциклов, ионных рецепторов, гелеобразующих и транспортных молекул

Макроциклическая архитектура

Макроциклические производные желчных кислот стали известны сравнительно недавно (середина 90-х годов прошлого века), поскольку развитие данной области совпало с возросшим интересом к структурам способным демонстрировать взаимодействия типа "гость-хозяин". К настоящему моменту известно уже достаточно большое число таких соединений, обладающих во многих случаях рядом интересных свойств [8,13]. Существует множество типов стероидсодержащих макроциклов, однако для удобства рассмотрения к макроциклической архитектуре будем относить только те производные, где фрагмент желчной кислоты непосредственно включен в макроцикл. С этой позиции можно выделить несколько основных разновидностей таких структур. Исторически первым примером макроциклов на основе стероидов являются циклохолаты, что вероятно связано с относительной простотой их синтеза. Данные соединения представляют собой циклические олигомеры желчных кислот, связанных между собой сложноэфирной группой, образованной 24-СООН и 3-ОН, т.е. по типу «голова к хвосту». Как правило, количество фрагментов желчной кислоты колеблется от 2 до 6. Достаточно общим методом получения циклохолатов является модифицированная методика макролактонизации Ямагучи с использованием DCBC и DMAP [13,14].



Позднее Брэди и Сандерс развили эффективный и быстрый метод синтеза циклохолатов из подходящих мономеров путем переэтерификации при обратимых равновесных условиях в толуоле, используя комплекс метилата калия с дициклогексил-18-крауном-6 как катализатор [15,16]. В данном варианте макроциклизации становится возможным влиять на распределение циклических олигомеров добавлением иодидов щелочных металлов (Li, Na, K, Cs) к раствору мономера перед добавлением катализатора. Сдвиг

распределения олигомеров в ту или иную сторону отражает способность различных макроциклов связывать ионы металлов [18]. Интересно отметить, что внедрение порфиринового ядра в полость циклохолата с n=4 позволяет создать рецептор **8** на некоторые алкалоиды, в частности морфин (K = $2.3 \cdot 10^5$) [19].



Классический метод макролактонизации Ямагучи в данном случае оказывается неэффективным, позволяя получить нужный тетрамер 8 с выходом всего лишь 10%. Использование линейного димера-предшественника 9 позволяет повысить выход целевого продукта на стадии макролактонизации до 55%.



i) DCBC, DMAP, разбавление, толуол, 100^oC; **ii**) PhCH₂OH, DCBC, DMAP; **iii**) a. TBDMSCI, NEt₃, DMAP, b. H₂, 10% Pd/C; **iv**) a. DCBC, NEt₃, DMAP, сита 4Å, b. HF (водн.), c. H₂, Pd/C; **v**) DCBC, DMAP, сита 4Å, разб. CH₂Cl₂ комн. темп.

Кроме того, на основании данных ЯМР-титрования Лаппалайненом было показано, что циклохолаты с n=3 способны образовывать комплексы с анизолом [20] и ферроценом [21].

Подобным циклохолатам классом макроциклов являются циклохоламиды. Nзамещенные циклохоламиды достаточно просто получить четырехкомпонентной реакцией Уги [22].



Кроме того, данный подход является чрезвычайно полезным в построении гибридных макроциклов на основе желчных кислот, позволяя гибко изменять их структуру путем вариации аминокислотных остатков и подбором соответствующего изонитрила[23].



В случае незамещенных циклохоламидов требуется предварительная защита аминогруппы для предотвращения побочных процессов. В качестве примера такого подхода можно рассмотреть получение NH₂ замещенного при C-7 и C-12 циклохоламида **10** (n=3), который проявляет способность к избирательному транспорту Cl⁻ через липидную мембрану [24].





i) TFA, CH₂Cl₂; ii) CbzCl, NaHCO₃ aq., THF; iii) PMe₃, THF, потом H₂O; iv) (Boc)₂O, NaHCO₃ aq., THF; v) NaOH, MeOH, H₂O; vi) C₆F₅OH, DIC, THF; vii) TFA, CH₂Cl₂; viii) DMAP, THF, разбавление; ix) HBr, AcOH

Дальнейшее развитие идей, лежащих в основе построения циклохолатов и циклохоламидов, привело к созданию холафанов. В общем случае холафан представляет собой два или более фрагментов желчной кислоты, объединенных в цикл и связанных между собой так называемыми «линкерами». Подавляющее большинство холафанов, описанных в литературе состоит из двух фрагментов желчной кислоты, и по типу соединения этих фрагментов их можно условно разделить на два типа: «голова к хвосту» и «голова к голове».



Наиболее простыми в построении являются холафаны типа **I**, в большинстве случаев макроцикл собирается путем димеризации соединения-прекурсора. Можно привести одну из ранних работ в этой области иллюстрирующей этот принцип [25]. В данном случае исходя из метилхолата получают прекурсор **11**, который в условиях высокого разбавления димеризуют в холафан **12**, который можно отнести к типу **I**.



i) Ac₂O, Et₃N, DMAP; ii) MeOH, HCl; iii) PCC; iv) Mnl₂, Et₂O затем TFAA, TFA; v) H₂, Pd/C; vi) NaOH, MeOH, THF; vii) Boc₂O, *i*-Pr₂NEt, THF; viii) DCC, C₆F₅OH; ix) TFA; x) DMAP, TFA, CHCl₃, DMF, K₂HPO₄, высокое разбавление; xi) NaOH, H₂O, THF, MeOH

Регулируя размер полости и окружающие функциональные группы можно влиять на растворимость полученных макроциклов, а также на их способность к нековалентному связыванию различных субстратов. Укорачивание алкильной цепочки при C-17 может улучшать растворимость холафана в хлороформе, кроме того при этом уменьшается размер полости. Так холафан **13** обладает способностью связывать октил β-D-глюкозид с константой K = 1560 M⁻¹. Также было показано, что данный холафан обладает способностью экстрагировать метил β-D-глюкозид в хлороформ из водных растворов[26].



Холафаны типа **II** являются сравнительно новым направлением по сравнению с первым типом. Для их получения, как правило, собирается открытый димер с фрагментом **A** или **B** и далее уже происходит замыкание в макроцикл; как и в случае холафанов первого типа часто используются реакции этерификации или амидирования.



Одним из возможных методов является этерификация бензиловым эфиром желчной кислоты ароматического дихлорангидрида с последующей заменой бензилового эфира на пентафторфениловый и макроциклизацией с алифатическим диамином. Выходы целевых макроциклов при таком подходе составляют 28-50% [27].

Использование данной стратегии позволило получить холафаны **14** и **15** на основе литохолевой кислоты, а также исследовать их комплексообразующие свойства с ионами щелочных металлов. Холафан **14** проявляет большее сродство к ионам K⁺ и Rb⁺ в то время как **15** к Li⁺и Na⁺, что подтверждает результаты молекулярного моделирования [28].



Группе Комото удалось синтезировать первый макротрициклический холафан 16, используя фрагменты холевой кислоты как мостики. На первой стадии синтеза производилась обработка метилхолата тримезоилхлоридом, приводя к триподу по 3-С фрагмента холевой кислоты. Далее 24-карбоксиметильные группы были восстановлены DIBAL-Н при комнатной температуре в THF, и полученное производное снова обрабатывали тримезоилхлоридом при сильном разбавлении, вызывая замыкание макроцикла. Выход на стадии циклизации составил 28%. Полученный макроциклический гексаол способен связывать различные молекулы-гости, такие как нитрофенолы, глюкопиранозиды, производные аланина. Кроме того, наблюдается заметная энантиоселективность по отношению к L-фенилаланину [29].



DIBAL-H, THF



Для холафанов достаточно актуальна проблема низких выходов на стадии макроциклизации. Выход большинства соединений по этой стадии редко превышает 50%, однако для холафанов **II** типа группа Панди предложила модифицированный метод макроциклизации с использованием цезиевой соли терефталевой кислоты, позволяющий повысить выходы целевых холафанов до 70-95% [30,31].



В отдельный класс макроциклов можно выделить соединения, построенные на базе одной молекулы желчной кислоты, где оставшуюся часть макроцикла достраивают линейным фрагментом. Одним из первых примеров такого рода стали так называемые «холакрауны» синтезированные группой Майтры. Их достаточно просто получить обработкой холевой кислоты тозилатом тетраэтиленгликоля в присутствии NaH [32].



Достаточно продуктивным способом построения макроциклических систем являются металл-катализируемые реакции, используемые на стадии замыкания цикла. Координация атома металла во многих случаях облегчает процесс макроциклизации и сильно повышает выходы по сравнению с классическими методами построения циклов. Например, использование палладий-катализируемого аминирования для синтеза стероидных макроциклов, содержащих полиаминные или полиэфирные мостики позволяет получить целевые соединения с выходами 42-65% [33,34].



Кроме того, достаточно хорошо себя проявила на стадии макроциклизации реакция метатезиса. Построение такого холафана включает в себя получение аллилового производного по C-24 с последующим образованием симметричного димера с фталевым ангидридом и макроциклизацией на катализаторе Граббса I поколения [35].





Открытая в 2002 г реакция медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) также является очень удобным инструментом для макроциклизации. Известно множество примеров ее использования для построения различных макроциклических систем [36]. Особенно ценным данный подход оказался для построения катенанов и ротаксанов [37]. Не являются исключением и макроциклы на основе желчных кислот, использование CuAAC позволяет легко получить холафаны обоих типов [38].



Группой Панди было показано, что CuAAC вполне применима для построения макроциклов ПО положениям 3 И 12 стероидного ядра. Использование ими себя обработку последовательности, включающей В метилдезоксихолата бромацетилбромидом, нуклеофильного замещения Br на N₃ с последующим замыканием с бис-пропаргилоксибензолом путем CuAAC позволило получить макроцикл с выходом 65-69% [39]. Дальнейшая обработка CH₃I и замена Гна PF₆⁻ позволяет получить рецептор 18 на галогенид-анионы.



Еще одним интересным примером макроциклов на основе желчных кислот, построенных с использованием CuAAC реакции на стадии замыкания макроцикла, являются амфифильные «клетки», состоящие 3,7,12-тригидроксихоланового ИЗ фрагмента, связанного с полярными остатками этиленгликоля, свободный конец которых замыкается в макроцикл с пропаргильным производным циануровой кислоты [40]. Размер данного макроцикла можно регулировать, изменяя количество последовательно соединенных Авторами был также получен аналогичный звеньев этиленгликоля. макроцикл одновременным алкилированием циануровой кислоты, в этом случае высокий выход на стадии макроциклизации (64%) наблюдался только для диэтиленгликольных фрагментов, при дальнейшем увеличении размера макроцикла выход резко падает, что отражает возрастающее влияние энтропийного фактора. В то же время для CuAAC варианта выходы остаются достаточно высокими вне зависимости от размера макроцикла.





Подандная архитектура

Как правило, подходы к большинству макроциклических структур отличаются трудоемким многостадийным синтезом и низкими выходами на стадии макроциклизации. Кроме того, последующие модификации данных молекул с целью изменения связывающих групп или управления растворимостью затруднены. Вследствие этого в последнее время достаточно востребована идея создания рецепторов с открытой архитектурой.

Одним из возможных подходов в построении такого рода рецепторов является использование одной молекулы желчной кислоты (холевой или дезоксихолевой) как основы для построения архитектуры подандного типа **19**. Связывающий центр формируется заместителями **A-C**, в то время как растворимость можно контролировать подбором группы R [41,42]. Ввиду различной реакционной способности гидроксильных групп в холевой кислоте возможно дифференцирование заместителей A-C по реакционной способности и создание структур с различными заместителями в положениях 3, 7 и 12. Структура желчных кислот очень удобна для построения анионных рецепторов типа **20**, подбирая заместитель Z можно регулировать донорный эффект групп N-H и таким образом управлять комплексообразованием.



Первые представители холаподов были получены группой Дэвиса [9]. Использованный ими метод включает получение За-азидопроизводного холевой кислоты 21 защищенного по положениям 7 и 12 формильными группами через двойную инверсию при С-3 реакцией Мицунобу. Далее азидная группа восстанавливается цинком в уксусной кислоте, и выделенное аминопроизводное обрабатывается толуолсульфохлоридом. Защитные формильные группы при С-7 и С-12 удаляют действием раствора метилата натрия В метаноле, И, взаимодействием полученного продукта с 3,5диметилфенилизоцианатом получают целевой карбамат 22.



Полученный таким образом продукт проявляет способность к связыванию анионов, в частности константа связывания по отношению к фториду $K = 1.5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$. Другой распространенный тип соединений, относящийся к холаподной архитектуре – продукт прямой реакции толуолсульфохлорида с метил 3α , 7α , 12α -триаминохоланоатом. ("аза" аналогом метилхолата) **23**. В целом данный рецептор даже несколько более эффективен в связывании хлорид- и бромид-анионов, чем упомянутый выше карбамат.



Позже было показано, что использование фрагментов тиомочевины в связывающих центрах вкупе с электроноакцепторными *n*-нитрофенильными

заместителями позволяет серьезно повысить эффективность комплексообразования. Так холапод **24** связывает Cl⁻ с константой порядка 10¹¹ M⁻¹ в хлороформе [10].



Стоит отметить, что вместе со способностью связывать анионы холаподные рецепторы **24** и **25** во многих случаях способны обеспечивать транспорт анионов через липидную мембрану [11,12]. Согласно работе Дэвиса замыкание арильных фрагментов при 7 и 12 мостиком делает более выраженными анионофорные свойства при практически отсутствующем влиянии на константу связывания с этим же анионом. Полученное ими соединение **27**, которое уместнее классифицировать как холафан, при встраивании в липидную мембрану демонстрирует увеличение ионного тока через нее в 4–5 раз по сравнению с аналогичным холаподом **26** [43].



Отдельное направление в использовании холаподных структур – создание энантиоселективных рецепторов, поскольку фрагмент желчной кислоты обладает собственной хиральностью. Добавление гуанидиниевых фрагментов в связующий центр позволяет конструировать селективные рецепторы на аминокислоты ввиду большого сродства данного фрагмента к карбоксилату. Наиболее эффективными в этом плане являются холаподы с неэквивалентными группами **A**, **B** и **C**, однако их синтез достаточно сложен. В качестве примера можно привести соединение **28**, которое способно к избирательной экстракции N-ацил-α-аминокислот из водной среды в хлороформ с энантиомерным избытком превышающим 80% [44].



Для построения такой структуры в первую очередь получают 7-ацетат метилхолата **29** [45]. Заем производится инверсия конфигурации при C-3 реакцией Мицунобу с муравьиной кислотой, и реакцией с фенилизоцианатом вводят группу C. Защитные группы при C-3 и C-7 удаляют и гидроксильную группу при C-3 мезилируют MeSO₂Cl с последующим замещением на N_3 ; полученный азид восстанавливают цинком в уксусной кислоте и аминогруппу защищают Вос-группой. Полученный прекурсор **30** в несколько стадий замыкают в циклическое производное гуанидиния **31**, формируя заместитель **A**. Последний заместитель **B** легко вводится в одну стадию обработкой **32** соответствующим изоцианатом.





i) (CH₃CO)₂O, PhH, Py; ii) HCl, MeOH; iii) Ph₃P, DEAD, HCOOH, THF; iv) PhNCO, TMSCl (cat.), CH₂Cl₂; v) NaHCO₃, MeOH; vi) MeONa, MeOH затем H₂SO₄ (cat.), MeOH; vii) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; viii) NaN₃, DMPU; ix) Zn, AcOH, затем Boc₂O, THF, NaHCO₃ (aq.); x) TFA, CH₂Cl₂ затем SCN(CH₂)₃NHBoc, i-Pr₂NEt, MeOH; xi) Mel, MeOH, Δ , затем TFA; CH₂Cl₂, rt. затем i-Pr₂NEt, MeOH; xii) NaOH (aq) затем HCl (aq.) xiii) 2,6-дихлорфенилизоцианат, TMSCl (кат.), CH₂Cl₂

Позднее Дэвису удалось получить холапод, который можно использовать в качестве сенсора на нейтральные аминокислоты. Изучение данных ЯМР ¹Н для диастереомерных комплексов **33** с различными аминокислотами позволило установить, что в случае с триптофаном образуются наиболее прочные комплексы, а также определить константы связывания для каждого энантиомера (K = 480 M⁻¹ для L-триптофана и 260 M⁻¹ для D-триптофана) [47].



a) TFA, CH₂Cl₂; b) PhNCO, Et₃N, DMAP, THF, 50°C; c) Zn, AcOH; d) DMAP, THF

Использование полиароматических фрагментов вместо аминов позволяет создавать рецепторы на ароматические соединения.



"Молекулярный пинцет" **34** способен формировать "сэндвичевые" структуры с пикриновой кислотой за счет образования комплекса с переносом заряда. Было также показано, что растворитель оказывает заметное влияние на комплексообразование и высокие константы связывания характерны для растворителей с низкой полярностью [48].

Холаподная архитектура – далеко не единственный способ построения ациклических рецепторов, содержащих фрагменты желчных кислот. Стратегия, когда в качестве основы используется любая другая подходящая молекула, а желчные кислоты являются подандами, стала более распространена в последнее время. Одним из серьезных преимуществ такого подхода является большая структурная гибкость по сравнению с холаподами и более широкий диапазон возможных субстратов.

Простейшими структурами такого рода являются пинцерные лиганды ("молекулярные пинцеты") состоящие из фрагмента-линкера и двух фрагментов желчной кислоты, соединенных с ним. Наиболее удобный способ получения таких структур – взаимодействие активированного эфира желчной кислоты с каким-либо диамином, что и было продемонстрировано в работе Барроуса [49]. Оба исследованных ими соединения **35**, **36** были получены обработкой 1,3-ксилилендиамином и его N,N²-диметилпроизводным NHS-эфира холевой кислоты.

25



Изучение особенностей структурного поведения соединений **35**, **36** показало, что их конформация зависит от температуры и растворителя. Переход между закрытой конформацией **a** и открытой **b** может происходить как при добавлении полярного растворителя (например, метанола) разрушающего внутримолекулярные водородные связи формы **a**, так и при повышении температуры, что легко наблюдать в спектрах *ЯМР* ¹Н по виду пика бензильных протонов. Величина энергетического барьера, оцененная исходя из подобных экспериментов, составляет в данном случае ~14 ккал/моль.



Примечательно, что конформационные изменения также могут быть инициированы добавлением подходящего "гостя". Один из первых примеров такого рода рецепторов был продемонстрирован группой Комото получившей **37** конденсацией ангидрида нафталин-1,4,5,8-тетракарбоновой кислоты и 3α-аминохоланоатного производного [50].



Исходя из данных ЯМР-титрования было обнаружено что **37** образует комплекс с 2,6-бис-(гидроксиметил)нафталином с константой 91±9 M⁻¹ и составом 1:1. Конформационный анализ молекулы "хозяина" показал, что барьер вращения вокруг связи С-N невелик, и при 213 К существуют две стабильные конформации **A** и **B**. Однако при добавлении "гостя" происходит переход молекулы хозяина в конформацию **A**. Данный пример показывает одно из основных достоинств открытых структур – возможность самостоятельной настройки конформации рецептора под предлагаемый субстрат

Интересно отметить, что большинство рецепторов, содержащих два и более фрагмента желчной кислоты, присоединенных к общей основе, проявляют способности к образованию двух типов полостей – гидрофильной и гидрофобной в зависимости от растворителя. Например, конъюгаты холевой полярности кислоты с тетрааминокаликсареновым производным 38, 39 способны отвечать на изменение полярности среды вращением стероидных фрагментов [51]. В полярных растворителях молекула принимает мицеллоподобную конформацию с гидрофильными α-плоскостями, направленными наружу, в то время как в неполярных системах они поворачиваются внутрь. Движущая сила такого "переключения" конформаций – сольвофобные взаимодействия и данные изменения полностью обратимы.

27



Упомянутый ранее метод CuAAC оказался также очень удобен и для построения открытых конъюгатов желчных кислот подандного типа. Первым примером применения данной реакции для получения такого рода производных стала работа группы Пор, посвященная синтезу пинцерных димеров желчных кислот, связанных триазольными мостиками в положениях C-3 (42), C-11 (41) и C-24 (40) [52].



Было показано, что с помощью CuAAC реакции достаточно удобно получать димеры как типа «голова к голове» так и «голова к хвосту». Позднее ими же было показано, что димеры **40** и **42** обладают способностью инкапсулировать и солюбилизировать гидрофильные органические красители, такие как крезоловый красный в количествах больших, чем свободные желчные кислоты [53].



a) p-TsOH (10 мол. %), пропаргиловый спирт, 55-60°С; **b)** 1. MeOH, p-TsOH, 28°С, 24 ч; 2. Ph₃P, Et₃N, MeSO₃H, DEAD, THF, 45°С, 24 ч; **c)** NaN₃, DMF, 60°С, 24 ч; **d)** CuSO₄•5H₂O (10 мол. %), AscNa (20 мол. %), t-BuOH-H₂O (9:1), 60-65°С, 12 ч

Внедрение в структуру димеров желчных кислот групп способных к формированию водородных связей позволяет получать специфические рецепторы для определенного типа субстратов. Так Панди удалось получить подобный димер **43**, содержащий фрагмент 2,6диаминопиридина, который проявлял комплексообразующие свойства по отношению к производным урацила. Примечательно, что аналогичный по структуре холафан **44** характеризуется более низкими константами связывания для данных субстратов [54].



Кроме того, группе Жу удалось синтезировать два триподальных производных холевой кислоты как с использованием клик-реакции (45), так и без нее (46). Оба полученных соединения были исследованы методом флуоресцентной спектроскопии и показали хорошую комплексообразующую способность по отношению к пирену за счет гидрофобных взаимодействий. Триподальное производное, полученное клик-реакцией, проявляет способность к образованию комплексов с ионами металлов, в случае же ионов Cu^{2+} наблюдается еще и тушение флуоресценции при добавлении этих ионов к комплексу 45 с пиреном, что дает возможность использовать его в качестве сенсора для этих ионов [55].



Подандная архитектура также оказалась весьма полезной для разработки искуственных ионофоров – молекул способных встраиваться в липидную мембрану и осуществлять через нее транспорт различных субстратов. Одной из наиболее многообещающих групп таких соединений являются поданды на основе каликсареновых производных. Ионофор **47**, являющийся производным резорцин[4]арена и холевой кислоты можно получить прямой конденсацией 3,7,12-триметоксихоланаля с резорцином в присутствии конц. HCl и этанола [56].





i) LiAlH₄, THF, Δ; ii) TrCl, Py, DMF, rt; iii) NaH, THF, Mel, rt; iv) CSA, MeOH, rt; v) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C; vi) NEt₃, -78° - rt

Каликсареновый фрагмент сам по себе является достаточно перспективным с точки зрения использования в молекулах-катионофорах в связи с его способностью образовывать комплексы с катионами и удерживать их в своей полости, что способствует транспорту ионов через липидный бислой [57,58]. Кроме того, возможность сушествования устойчивых конформационных изомеров для каликс[4]ареновых производных со стерически затрудненными заместителями открывает возможность «регулировки» длины молекулы-ионофора. Например, было проведено сравнение ряда тетразамещенных конъюгатов каликс[4]арена и дезоксихолевой кислоты имеющих конформации конус (49) и 1,3-альтернат (48) [59]. Оказалось, что способность к транспорту Na⁺ в случае конформации 1,3-альтернат на порядок выше чем у конформации конус, что может быть связано с различной длиной этих ионофоров (~35Å для конформации 1,3-альтернат и ~25Å для конформации конус).



Реакция медь-катализируемого циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) в синтезе производных желчных кислот

Начиная с момента ее открытия в 2002 г вплоть до наших дней, реакция медькатализируемого циклоприсоединения азидов к алкинам прочно вошла в арсенал современного органического синтеза [60,61]. Данная реакция хорошо укладывается в концепцию «клик-химии» выдвинутой Шарплессом и является удобным инструментом для получения различных супрамолекулярных структур: макроциклов, дендримеров, биоактивных конъюгатов [62].



Главными преимуществами данной реакции по сравнению с другими аналогичными методами являются высокая региоселективность (получается только 1,4-изомер), низкая чувствительность к природе заместителей R₁ и R₂, возможность ее проведения в различных растворителях, в том числе воде и водно-органических смесях. Кроме этого в большинстве случаев реакция идет при температурах близких к комнатной, что немаловажно при работе с сильно функционализированными соединениями. Некоторые примеры применения данной реакции в построении макроциклических производных желчных кислот [38,39], а также структур открытого типа [53,55] уже были рассмотрены (соединения 18, 41, 42). Кроме этого очень важным разделом химии желчных кислот, где клик-реакция нашла широкое применение, является построение биоконъюгатов на их основе. Исключительная устойчивость 1,2,3-триазольного фрагмента к метаболической деградации в живом организме делает эту реакцию очень удобной для присоединения различных фармакофоров к стероидной молекуле с целью улучшения их терапевтических свойств. Ярким примером подобного подхода является получение коньюгатов холевой и дезоксихолевой кислот с фунгицидом флуконазолом 50, где фрагмент желчной кислоты играет роль «переносчика» [63].





a) p-TsOH/MeOH, 25°, 24 ч; **b)** LiAlH₄/THF, 25°C, 2 ч; **c)** MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C, 10 мин; **d)** NaN₃, DMF, 60°C, 3ч; **e)** CuSO₄·5H₂O, AscNa (40 мол. %), DMF/H₂O 9:1, MW, 5 мин

Следует отметить, что фрагмент 1,2,3-триазола часто является не просто пассивным линкером, а может еще и непосредственно входить в состав фармакофорной группы [64]. Сам по себе фрагмент 1,2,3-триазола геометрически напоминает пептидную группу, что делает CuAAC реакцию привлекательным методом для построения пептидомиметиков [65].



Ярким примером успешности данного подхода в построении конъюгатов желчных кислот с пептидами может служить работа группы Ненайденко, которая показада возможность получения коньюгатов олигопептидов с желчными кислотами реакцией CuAAC с хорошими выходами. Подобные производные могут представлять большой интерес ввиду их возможной фармакологической активности [66].



a) AscNa (90%), CuSO₄·5H₂O (30%), CH₂Cl₂ - H₂O (10:1), 40°C, 12 ч

С помощью реакции CuAAC можно с высокими выходами получать не только линейные, но и макроциклические олигопептиды, содержащие стероидный фрагмент, с довольно высоким выходом на стадии макроциклизации [67].



a) 30% TFA/CH₂Cl₂; b) LiOH, THF/H₂O; c) EDC, HOBt, DIPEA, DMF/CH₂Cl₂; d) 20 mol % CuBr, DBU, PhMe, Δ

Применение производных желчных кислот

Биоконъюгаты на основе производных желчных кислот

Как уже отмечалось ранее, конъюгаты желчных кислот с глицином и таурином, являющиеся природными соединениями, выполняют определенную функцию в живом организме, участвуя в пищеварении и способствуя солюбилизации жира в кишечнике. Вследствие этого данный класс соединений привлек внимание как возможная платформа для создания различных биологически активных соединений. Способность легко проникать через клеточную мембрану и связываться со специфическими гормональными рецепторами делает их привлекательным объектом для медицинской химии; введение определенных групп или фрагментов молекул позволяет управлять биологической активностью таких конъюгатов. Нужно отметить, что желчные кислоты обладают биологической активностью даже в свободном виде, и входят в состав препаратов для лечения желчной недостаточности.

Одним из наиболее ранних примеров конъюгатов на основе производных желчных кислот является скваламин **51**, выделенный из тканей катрана, и представляющий из себя конъюгат стероида со спермидином. Это необычное природное соединение привлекло пристальное внимание в связи с его потенциальной антибиотической активностью против широкого спектра бактерий [68].



Ковалентные конъюгаты лекарственных молекул с желчными кислотами можно использовать для их контролируемого высвобождения позволяя увеличить длительность воздействия. Кроме того, во многих случаях для таких конъюгатов улучшается проницаемость через клеточные мембраны, что повышает их биодоступность и позволяет снизить терапевтическую концентрацию. На примере ацикловира было показано, что конъюгация с желчными кислотами позволяет повысить его биодоступность почти в 2 раза [69].



Конъюгаты подобного типа весьма перспективны как противораковые средства. Одним из ранних примеров подобного рода является конъюгат цисплатина с холевой кислотой (Bamet-R2) **53**, который демонстрирует повышенную активность в отношении опухолей печени и в то же время является гораздо менее токсичным, чем цисплатин за счет «адресной» доставки к опухолевым тканям [70].



Недавно была опубликована работа, в которой проводились исследования противораковой активности конъюгатов тамоксифена с желчными кислотами. Было показано, что данные конъюгаты **54** обладают существенно лучшей противоопухолевой активностью по отношению к раку груди в испытаниях *in vivo* по сравнению со свободным тамоксифеном [71].



Перспективной идеей является использование конъюгатов желчных кислот с порфиринами для фотодинамической терапии рака. Присоединение к молекуле порфирина фрагмента желчной кислоты позволяет увеличить накопление препарата раковыми клетками, что и было показано группой Сенге [72]. К сожалению, полученные ими конъюгаты **55** не проявили фототоксического эффекта, однако могут найти применение как флуоресцентные маркеры для диагностики.



Некоторые амфифильные производные желчных кислот способны проявлять антимикробную активность. На примере конъюгата холевой кислоты с цистеамином была
продемонстрирована активность данных соединений против различных патогенных микроорганизмов [73].



Органо- и гидрогелаторы на основе желчных кислот

Гели – высокоэластичные материалы, сочетающие в себе свойства как твердого тела, так и жидкости. Структурно гель представляет собой трехмерно связанную структуру, пустоты в которой заполнены растворителем (органогели или гидрогели). В зависимости от преимущественного типа связей, формирующих каркас трехмерной сети, гелаторы подразделяют на полимерные, в которых эти связи ковалентные [74] и НМГ (низкомолекулярные гелаторы) формирующие эту структуру за счет различных нековалентных взаимодействий [75]. Интерес к НМГ возрос за последние 20 лет в связи с широкими возможностями их применения в фармацевтический, косметической и пищевой промышленности, а также для производства наноматериалов [76].

Фрагменты желчных кислот являются перспективной основой для построения НМГ из-за их амфифильных свойств. В частности, дезоксихолат натрия способен образовывать гель в водной среде и сам по себе [77]. В то же время гидрогель на основе деоксихолата европия с добавкой небольшого количества пирена может рассматриваться как перспективный люминесцентный материал [78]. Холат натрия способен образовывать гидрогели с различными ионами металлов (Ca²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺ и Ag⁺), что может быть использовано для получения гибридных наноматериалов [79].

Было также показано, что амиды холевой кислоты способны давать гели в органической среде. Авторами было сделано наблюдение, что для амидов, образованных аминами вплоть до C_3 наблюдается только кристаллизация, в то время как изопропиламид **56a** и октадециламид **56b** образуют гели в ароматических растворителях [80].



Дальнейшее исследование амидопроизводных желчных кислот позволило группе Майтры создать триподальный супергелатор **46**, который способен образовывать гидрогели при

добавлении небольшого (0,01-1%) количества органического сорастворителя. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании уксусной кислоты в количестве 0,01%, при этом минимальная гелирующая концентрация составляла всего 0,15 ммоль. Аналогичное мономерное соединеник **57** таких свойств не проявляет, и, в зависимости от типа и количества сорастворителя либо дает осадок, либо раствор [81].



Позднее ими же было показано, что гели, образуемые 46, а также производными 58 могут качестве своеобразных нанореакторов, выступать В позволяя управлять региоселективностью фотохимических процессов. В качестве примера ими была использована реакция фотодимеризации аценафтилена. В зависимости от типа гелатора, а также от состава гелируемой среды соотношение получаемых региоизомеров син/анти варьировалось в широких пределах. В общих чертах увеличение плотности SAFIN (selfassembled fibrillary network) геля, косвенным признаком которого является увеличение его механической прочности, приводило к увеличению количества син-изомера. Данный факт может быть объяснен уменьшением объема пор, в которых протекает реакция, что делает предпочтительным образование менее объемного син-димера [82].



Введение дополнительных центров способных к нековалентному взаимодействию может сильно влиять на свойства и морфологию полученного геля. Например, использование

фенантролинового фрагмента в холамидной структуре позволяет получить соединение **59**, которое образует гель в водно-метанольной среде, который имеет четко выраженную фибриллярную структуру. Добавление к **59** 0,5 экв. цинка приводит к образованию комплекса, который также способен образовывать гель в этих же условиях, однако характеризуется глобулярной структурой и иными реологическими свойствами [83].



Гелирующие свойства могут проявлять и аминопроизводные литохолевой и дезоксихолевой кислот. Примечательно, что для образования геля в этом случае большую роль играет то, в какой форме находится амин - в протонированной или в свободной. Так гидроиодид **60** образует гель в хлорбензоле, в то время как свободный амин легко в нем растворим. Для аминоспирта **61** зависимость обратная - свободный амин образует гель в водном DMSO или DMF, добавление кислот приводит к его растворению [84].



Весьма интересным типом органогелаторов являются конъюгаты фенилаланина с холевой кислотой. Соединение **62** будучи нерастворимым в воде при нейтральных значениях pH, в кислой среде (pH=1,1) формирует нанотрубки с диаметром 6 и 17 нм в зависимости от ориентации заместителя при C-3 стероида. В то же время при pH=10 наблюдалось формирование глобулярных структур, похожих на те, которые в этих условиях образует свободная холевая кислота [85].



Также было отмечено, что замена фенилаланина на триптофан в случае деоксихолевой кислоты приводит к образованию нанотрубок с диаметром 28 нм уже в щелочной среде, при этом в кислой среде наблюдается формирование элонгированных мицелл [86].

Отдельным типом органогелаторов основе желчных являются на кислот двухкомпонентные системы, образующие гель за счет донорно-акцепторных взаимодействий. Подобные свойства демонстрируют конъюгаты дезоксихолевой кислоты с пиреном, причем положение фрагмента пирена оказывается весьма критичным: 3пиренилзамещенное производное 63 образует гель при добавлении 4.5.7тринитрофлуоренона (ТНФ), в то время как 12- и 24-пиренилзамещенные в аналогичных условиях не проявляют таких свойств [87].



Анионные рецепторы на основе желчных кислот

Селективное распознавание анионов синтетическими рецепторами привлекает повышенный интерес в последние годы из-за их большой значимости в таких областях как супрамолекулярная и медицинская химия [88]. К настоящему моменту уже известно достаточно большое количество различных систем, способных образовывать комплексы с анионами [89]. Как уже упоминалось ранее, фрагменты желчных кислот обладают набором подходящих свойств, делающих их весьма перспективными для создания различных рецепторов, в том числе и анионных. В обзоре А. Дэвиса, посвященном использованию желчных кислот (ЖК) для создания рецепторов и переносчиков для анионов указано, что поданды на основе ЖК особенно полезны для этой цели, поскольку легкодоступны, легко модифицируются, хорошо совместимы с липофильными средами и являются «дружелюбными молекулами» по отношению к живым системам [107]. Эфиры холевой кислоты сами по себе могут выступать в роли анионных рецепторов, хотя и очень слабых. Метилхолат способен связывать $Bu_4N^+TsO^-в$ дейтеробензоле с константой К ~ 200 M^{-1} образуя комплекс состава 1:1 [90].

Однако их дальнейшая модификация позволяет создавать уже упомянутые холаподные рецепторы с весьма впечатляющими свойствами [10-12]. Кроме того, наличие гидрофобной поверхности в молекуле желчной кислоты улучшает растворимость

рецепторов на их основе в органических растворителях, что делает их пригодными для межфазного, а также трансмембранного транспорта анионов. Большинство из известных холаподов обладают способностью к связыванию анионов, наиболее характерные примеры были упомянуты при обсуждении ациклической архитектуры стероидных рецепторов.

Недавно группе Дэвиса удалось получить ряд холаподных анионных рецепторов, содержащих скварамидные фрагменты в аксиальных позициях стероидного скелета. Изучение комплексообразующих свойств по отношению к анионам показало, что константы связывания таких рецепторов даже выше, чем у аналогичных производных, содержащих фрагменты мочевины и, в отдельных случаях, могут достигать 10¹⁴ M⁻¹ в случае Cl⁻. Примечательно, что транспортная способность рецептора с повышением константы связывания сильно падает и во многих случаях более привлекательными являются рецепторы на основе мочевины [91].



Известен пример построения специфического рецептора **64** на анион глюкуроновой кислоты. Наличие двух стероидных фрагментов существенно повышает константу связывания (K = 7000 M⁻¹) по сравнению с нестероидным аналогом (K = 2800 M⁻¹) [92].



Следует отметить, что замыкание фрагментов желчных кислот в макроцикл часто приводит к улучшению комплексообразующих свойств. Кроме того, наличие в

мостиковых фрагментах упомянутых доноров также способствует увеличению константы устойчивости. Например, замыкание в макроцикл двух фрагментов метилхолата с укороченной боковой цепью при C-17 и амидными группами в мостиках позволяет создать макроциклический холафан **65** типа "голова к хвосту" обладающий способностью связывать F⁻с константой 3.2·10³M⁻¹ [94].



В некоторых случаях свойства водородного донора может проявлять и фрагмент CH₂CO за счет несколько повышенной CH кислотности этой группы. Холафан **66** способен к селективному связыванию F⁻ за счет O-H··F⁻ и C-H··F⁻взаимодействий (K₁ = $1.8 \cdot 10^3 M^{-1}$; K₂ = $2.5 \cdot 10^{-2}$). В то же время константы связывания с другими анионами (Cl⁻, HSO₄⁻) были очень низкими, что может указывать на значительную роль размера аниона в данном процессе [95].



Интересно отметить, что анионные рецепторы на основе желчных кислот способны формировать гель в присутствии определенного аниона. Панди и др. получили макроциклический анионный рецептор на основе деоксихолевой кислоты, который при добавлении к нему HSO_4^- в смеси $CHCl_3 - DMSO$ (концентрация 0,5 % w/v) образует гель. Добавление других анионов не вызывает такого эффекта, изучение полученной системы методом *ЯМР* выявляет существенные слабопольные сдвиги для имидазолиевых и амидных протонов, которые вероятнее всего и принимают участие в образовании комплекса [96].



Метод CuAAC в синтезе анионных рецепторов оказался исключительно полезен, поскольку триазольный фрагмент сам по себе обладает способностью связывать анионы



[97,98]. Этот эффект связан с тем, что у 1,4дизамещенного 1,2,3-триазола три электроотрицательных атома азота расположены с одной стороны цикла и эффективно повышают кислотность CH-протона при C-5. Кроме того такое расположение атомов

азота также приводит к достаточно высокому дипольному моменту в 5D [99].

управлять комплексообразующей Вместе с тем остается возможность способностью триазольного цикла вариацией заместителей R и R'. Кроме этого значительное влияние оказывает и геометрия комплексообразующего центра. Например, для планарного триазолофана 67, который отличается высокой константой связывания (К $1.1 \cdot 10^7$ M^{-1}) = по отношению к хлорид-аниону, существенную роль в комплексообразовании играет расположение триазольных фрагментов. Аналогичное соединение, но с незамкнутым циклом демонстрировало очень низкую константу (7 M⁻¹) [100].



По аналогии с аммониевыми производными, фрагменты которых часто выступают в роли Н-доноров в анионных рецепторах, было сделано предположение, что кватернизация триазольного цикла может существенно повысить кислотность С-Н связи и комплексообразующие свойства. соответственно улучшить Первыми эту идею реализовала группа Панди, которая ранее уже получила холаподные имидазолиевые производные, проявляющие комплексообразующие способности в отношении галогениданионов [101]. Спустя два года они синтезировали холаподные триазолиевые производные как открытой, так и закрытой структуры и продемонстрировали их способность к избирательному связыванию H₂PO₄^{-[102]}. Примечательно, что у открытой структуры **68a** константа связывания дигидрофосфата несколько выше ($K = 1.9 \cdot 10^3 M^{-1}$), чем макроциклической (K = $1,1\cdot10^3$ M⁻¹). В то же время макроциклическое производное **68b** лучше связывает галогенид анионы. Введение в 4-положение триазольного или триазолиевого цикла в структуре 68а фрагментов нитроанилина или азобензола вместо фенила позволяет получить ряд рецепторов, которые могут быть использованы для колориметрического детектирования F⁻, CH₃COO⁻, H₂PO₄⁻ [103].



Им также удалось получить триазолиевый холафан **69**, обладающий способностью к избирательному связыванию Cl^{-} (K = 3,7·10³ M⁻¹) [104].



Отдельной задачей в супрамолекулярной химии является создание рецепторов на органические анионы. Одним из важнейших органических анионов является цитрат, который играет существенную роль в биологических процессах. В связи с этим значительный интерес представляет триподальный рецептор 70 для цитрат-аниона содержащий три фрагмента холата, функционализированного гуанидинием. Несвязанный рецептор имеет открытую структуру из-за электростатического отталкивания положительно заряженных гуанидиниевых групп, однако при добавлении цитрата гидрофобные поверхности холатов сближаются, дополнительно стабилизируя образующийся комплекс. Для подтверждения этой гипотезы авторы исследовали связывание цитрата с аналогичным рецептором 71, не содержащим холатных остатков, а также связывание других трианионов. Если для цитрата с рецептором, содержащим остатки холевой кислоты, константа связывания составила 7,8^{-10⁴} M⁻¹, то для всех других сочетаний анион-рецептор она оказалась заметно ниже, что согласуется с гипотезой о гидрофобном взаимодействии между остатками желчной кислоты [105].



Примеры гуанидинийсодержащих холаподов способных экстрагировать из водной фазы N-ацетиламинокислоты с максимальным соотношением энантиомеров 10:1 уже были рассмотрены ранее [44,46].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ионные рецепторы и ионофоры являются важными классами соединений для супрамолекулярной химии, особенно в свете их потенциальной биологической активности [106]. Основной проблемой при конструировании искусственных систем, распознающих ионы, является предорганизация их связывающего центра и поддержание некоторых свойств, например, растворимости, (способности к ассоциации) в желаемой среде. Различные стероидные молекулы могут быть интегрированы в клеточную мембрану, формируя в ней ионные каналы [107]. Принимая это во внимание, мы сосредоточились на получении ряда анионных рецепторов, содержащих фрагменты желчных кислот, которые при встраивании в клеточную мембрану могли бы вести себя как ионофоры. В качестве основного синтетического метода для получения этих рецепторов нами была использована реакция медь-катализируемого циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC). Данный подход позволяет легко и с высокими выходами получать различные 1,2,3-триазольный цикл также конъюгаты желчных кислот; может служить предшественником для связывающего центра анионного рецептора [39]. Помимо этого, мы исследовали пинцерные производные желчных кислот, полученные прямым палладийили медь катализируемым аминированием арилгалогенидов.

Синтез анионных рецепторов на основе фосфорцентрированных триподальных конъюгатов желчных кислот

Достаточно часто в роли донора водородных связей для связывания анионов в рецепторе используют амидную группу. Недавно была опубликована работа, в которой в качестве анионных рецепторов рассматривались производные амидов фосфорной и тиофосфорной кислот, а также сульфамиды. Оказалось, что данные соединения способны образовывать комплексы как состава 1:1 так и 1:2. Как видно из данных РСА, соединение **57** образует комплекс с хлорид-ионом состава 1:2 в ацетонитриле ($K_1 = 1,7\cdot10^4 \text{ M}^{-1}$) при участии одной молекулы воды (**a**) в то же время в тех же условиях с ацетат-анионом получается комплекс 1:1 ($K = 6510 \text{ M}^{-1}$) (**b**). Используемый растворитель оказывает сильное влияние на процесс комплексообразования: при замене CD₃CN на водный DMSO-d⁶ все измеренные константы оказывались значительно ниже [93].



Для синтеза ди- и триподальных анионных рецепторов мы решили использовать в качестве ключевого строительного блока различные эфиры и амиды кислот фосфора(V). Пропаргиловые эфиры **2а-с** легко могут быть получены из соответствующих хлорангидридов **1а-с** при их взаимодействии с пропаргиловым спиртом в диэтиловом эфире присутствии Et₃N [108-110].



Выходы и важнейшие хим. сдвиги в спектрах ЯМР ¹ Н и ³¹ Р (CDCl ₃) эфиров 2а-с						
Продукт	n	Выход, %	δ(СН ₂), м.д.	δ(СН), м.д.	δ(Р), м.д.	
2a	1	68	4.70	2.50	34.2	
2b	2	90	4.75	2.54	21.0	
2c	3	34	4.73	2.63	-1.7	

Схема 2

Таблица 1

Синтез пропаргиламидов За-с



Продукт	n	Выход, %	δ(СН ₂), м.д.	δ(СН), м.д.	δ(Р), м.д.
3 a	1	64	3.74	2.26	24.5
3b	2	73	3.78	2.20	20.1
3 c	3	58	3.72	2.26	15.6

Таблица 2 Выходы и важнейшие хим. сдвиги в спектрах ЯМР 1 Н и 31 Р (CDCl₃) амидов **За-с**

Нам не удалось найти в литературе упоминаний о синтезе соответствующих амидов **3а-с**. Следует отметить, что прямое добавление пропаргиламина к хлорангидриду, по аналогии с методикой получения эфиров **2а-с**, приводит к резкому снижению выходов, связанному, по-видимому, с фосфорилированием вторичной амидной группы в **3а-с** и образованием побочных продуктов олигомерного и циклического строения. Кроме того, в случае получения **3b** и **3c** необходимо использовать CH_2Cl_2 в качестве растворителя из-за низкой растворимости моноамидных производных в диэтиловом эфире и сильном замедлении дальнейшего протекания реакции. Ввиду этого для повышения выхода целевых пропаргиламидов нужно использовать обратный порядок добавления реагентов, т.е. обрабатывать смесь пропаргиламина и Et_3N хлорангидридами **1а-с**.

Чтобы получить аддукты желчных кислот с вышеописанными пропаргиловыми производными нами получены азидопроизводные желчных кислот. Исходя из имеющихся в желчных кислотах функциональных групп, введение азидной группы возможно либо вместо гидроксильной группы при атоме С-3, присутствующей в подавляющем большинстве желчных кислот, либо путем модификации карбоксильной группы С-24.



Для C-3 азидов желчных кислот возможно существование двух диастереомеров: когда N₃ группа направлена в ту же сторону, что и исходная гидроксильная группа (занимает экваториальное положение в цикле A) или, когда она направлена в ту же сторону, что и H при C-3 (аксиальное положение в цикле A). Подходы к получению 3α - и 3β -азидопроизводных желчных кислот в целом схожи между собой, в случае 3β азидохоланов их синтез включает 3 стадии: получение метилового эфира по C-24 желчной кислоты, мезилирование 3-OH метансульфохлоридом и последующее нуклеофильное замещение OMs-группы азидом приводящее к целевым азидопроизводным **5а-с** [52,111].

Схема 3

Синтез Зβ-азидопроизводных желчных кислот.



Зα-азидохолановые производные также могут быть получены в 3 стадии, однако на 2 стадии следует использовать реакцию Мицунобу между метиловыми эфирами **4ab** и метансульфокислотой для получения 3β-мезилпроизводного [111].



Синтез За-азидопроизводных желчных кислот.



В некоторых случаях при проведении нуклеофильного замещения азидом на последней стадии получения **7** может наблюдаться элиминирование мезилата с образованием смеси изомерных алкенов в количестве ~10 мол. %.



Различие между 3α- и 3β-азидохолановыми производными довольно четко прослеживается в ПМР спектрах по мультиплетной картине сигнала геминального

протона при С-3. У 3α-производного данный протон имеет аксиальное расположение и при спин-спиновом взаимодействии с соседними протонами (двумя аксиальными и двумя экваториальными) наблюдается хорошо разрешенный триплет триплетов из-за сильного различия аксиальной и экваториальной констант (J_{акс} = 12 Гц, J_{экв} = 4,5 Гц).

> δ=3.29 м.д. J₁ = 12.0 Гц Ј₂ = 4.5 Гц 5 3.30 Chemical Shift (ppm) 3.25 3.20 3.45 3.40 3.35 3.15 δ=3.93 м.д.) 3.95 Chemical Shift (ppm) 4.10 3.90 3.85 3.80 4.05 4.00

Для Зβ-производного аксиальная и экваториальная константы близки, что приводит к тому, что сигнал геминального протона выглядит как плохо-разрешенный квинтет.

Другой метод модификации желчной кислоты по С-3 заключается в ацилировании 4а хлоруксусным ангидридом и последующем нуклеофильном замещении хлора азидом [95]. В полученном нами соединении 8 азидная группа не связана жестко со стероидным каркасом, что подразумевает увеличение конформационной свободы в рецепторе, полученном на его основе.

Различия в ПМР спектрах 3α- и 3β-азидопроизводных 5а и 7а для 3-СН

Рис. 3

Схема 5

Синтез 3-азидоацетоксипроизводного литохолевой кислоты 8



Введение азидогруппы по C-24 является значительно более сложной задачей в сравнении с C-3 производными. Метод, описанный в литературе, подразумевает восстановление метиловых эфиров **4** LiAlH₄ и мезилирование полученного диола метансульфохлоридом [63]. Как отмечают сами авторы, селективного мезилирования только по 24-OH добиться не удается и в приведенных условиях получается смесь, содержащая 25% побочного димезилата.

Наша попытка повторить данный метод показала крайнюю трудоемкость, связанную с проблемой разделения моно- и димезилата колоночной хроматографией из-за близких значений их R_f. Ввиду этого было решено предварительно защитить 3-OH перед восстановлением 24-COOMe. Из рассматриваемых в качестве защитных групп метоксиметильной (MOM) и тритильной (Tr) была выбрана тритильная, поскольку при использовании MOM происходит замещение и по 7-OH, в случае же тритильной группы доля такого дизамещенного продукта незначительна, и он легко отделяется колоночной хроматографией.





Таким образом, данный подход позволяет получить спектрально чистые C-24 азидопроизводные **12a** и **12b** с хорошими выходами.

Теоретически, полиподальные конъюгаты желчных кислот можно получить двумя способами, наиболее привлекательный предполагает непосредственную клик реакцию между азидопроизводным желчной кислоты и пропаргиловыми эфирами (**2a-c**) или амидами (**3a-c**). Помимо этого, возможен и другой способ получения, включающий клик реакцию азидостероида с пропаргиловым спиртом или пропаргиламином на первой стадии и последующей его обработкой соответствующим хлорангидридом (**1a-c**).

Схема 7 Два возможных подхода к получению конъюгатов желчных кислот $R_n \stackrel{P-Cl_{(3-n)}}{1a-c} + \stackrel{HX}{\underset{N}{\longrightarrow}} N_{R'} \underbrace{(1)}_{R'} R_n \stackrel{P-l_{1}}{\underset{N}{\longrightarrow}} R_n \stackrel{N}{\underset{N}{\longrightarrow}} N_{R'} \underbrace{(1)}_{I_{1}} R_{n'} \stackrel{N}{\underset{N}{\longrightarrow}} N_{R'} \underbrace{(1)}_{I_{1}} R_{n'} \stackrel{N}{\underset{N}{\longrightarrow}} N_{R'} \underbrace{(1)}_{I_{1}} R_{n'} \stackrel{N}{\underset{N}{\longrightarrow}} R_{n'} \stackrel{O}{\underset{N}{\longrightarrow}} R_{n'} \stackrel{O}{\underset{N}{\underset{N}{\longrightarrow}} R_{n'} \stackrel{O}{\underset{N$

Нам было интересно сравнить эффективность двух подходов, поскольку можно было предполагать, что повышенная реакционная способность первичной гидрокси- (X=O) или аминогруппы (X=NH) позволит провести реакцию с хлорангидридами **1а-с** селективно, не затрагивая 7-OH и 12-OH стероидной части. Для проверки этого предположения нами был синтезирован аминостероид **13**. Поскольку при взаимодействии пропаргиламина с **5с** в каталитической системе CuSO₄·5H₂O/аскорбат натрия в водном THF наблюдается осмоление реакционной смеси, реакцию проводили в безводных условиях. При использовании в качестве катализаторов CuI или Cu(CH₃CN)₄BF₄ в THF образования продукта не наблюдается, однако проводя эту реакцию в CH₂Cl₂ в присутствии Cu(OAc)₂·H₂O можно получить **13** с выходом 70%.

Схема 8

Получение аминометилтриазолилпроизводного холевой кислоты 13



Полученный сильнополярный продукт **13** был выделен колоночной хроматографией (чистота ~ 90%) и введен в реакцию с дихлорангидридом фенилфосфоновой кислоты. Однако по данным ЯМР ³¹Р в реакционной смеси содержалось только 14 % целевого диподального конъюгата.



Учитывая это, дальнейшая разработка данного метода была признана нецелесообразной.

Второй подход к получению целевых конъюгатов оказался гораздо более эффективным. Так реакции 3- и 24-азидопроизводных желчных кислот 5c и 12a с пропаргиловым эфиром дифенилфосфиновой кислоты 2a протекают в течение 15 мин при комнатной температуре, давая соответствующие аддукты 14a и 14b с выходами 71-75%.

Схема 10



Образование 1,2,3-триазолсодержащего конъюгата легко отслеживать по TCX, поскольку продукт реакции CuAAC – более полярная молекула. Кроме того, степень протекания реакции может быть определена по интегральной интенсивности характерного сигнала протона триазольного цикла в ароматической области ПМР в районе ~7.6 м.д (Рис. 4).



Пропаргиламид дифенилфосфиновой кислоты **3a** вступает в клик-реакцию в аналогичных условиях и целевой продукт **15** получается с выходом 80%. На примере этой реакции была произведена попытка подобрать оптимальные условия, но все исследованные медные катализаторы проявляли приблизительно одинаковую активность, не влияя на выход **15**, поэтому для дальнейшей работы использовалась наиболее удобная и распространенная система – CuSO₄/аскорбат в водном THF.







азидопроизводным литохолевой кислоты **5a** в тех же условиях. Ожидаемый клик-аддукт **16** получается с выходом 77%. Карбоксиметильная группа в **16** может быть достаточно легко прогидролизована водным КОН в диоксане с образованием триазолиллитохолевой кислоты **17**.



Схема 12 Получение триазолиллитохолевой кислоты 17

Аналогичная реакция в случае дипропаргилового эфира **2b** протекает в более жестких условиях и требует нагревания при 60° в течение 24 ч и приводит к относительно низкому выходу – 51%, кроме того, согласно данным ПМР, продукт содержит стероидную примесь, не содержащую атомов фосфора. Данные наблюдения позволяют предположить, что в данном случае имеет место гидролиз части продукта в триазолилметиловый спирт **18b**. Нам не удалось отделить данную примесь колоночной хроматографией ввиду очень близких значений R_f (Схема 13).



В попытке подобрать более мягкие условия для протекания данной реакции и исключения возможности гидролиза **18a**, мы решили ввести в реакционную смесь политриазольные лиганды такие как ТВТА в связи с их способностью резко ускорять протекание CuAAC реакции, что вероятно связано со стабилизацией Cu(I) [112]. К сожалению, даже в таких мягких условиях нам не удалось получить **18a** в индивидуальном виде, и выделенный продукт по-прежнему содержал ~10 мол. % **18b**.

Дипропаргиламид **3b** также значительно менее реакционноспособен, выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 15 мин. приводит лишь к следовым количествам целевых соединений. Однако нагревание реакционной смеси при 60° в течение суток позволяет получить желаемые продукты **19** и **20** с отличными выходами 80-88%. Добавление 5 мол. % ТВТА позволяет проводить реакцию при комнатной температуре всего за 2 часа при вдвое меньшем количестве медного катализатора, кроме того, в случае **19** наблюдается повышение выхода практически до количественного.

Схема 14 Получение пинцерных конъюгатов с 3b



В сравнении с вышеописанным синтезом диподальных коньюгатов, получение триподальных аддуктов не является принципиально более сложным. Использование аналогичных условий позволяет получить ряд коньюгатов трипропаргиламида фосфорной кислоты с 3 β -азидо- (**21а-с**), 3 α -азидо- (**22**), 24-азидо- (**23**), 3-азидоацетоксипроизводными (**24**) желчных кислот, хотя при использовании варианта методики с ТВТА при комнатной температуре требуется около суток для полного протекания реакции. Удивительно, но попытка получения аналогичных коньюгатов на основе трипропаргилфосфата **2**с

приводит к продуктам нерастворимым в большинстве органических растворителей, включая DMSO.

Конъюгат на основе литохолевой кислоты **21а** способен формировать гели в таких растворителях как бензол и DMSO в концентрации 20 мг/мл, в то же время конъюгаты с деоксихолевой (**21b**) и холевой (**21c**) кислотой в этих же условиях образуют нерастворимые осадки. Удивительно, что для аналогичных триподальных производных, описанных ранее, более выраженные гелирующие свойства проявляли триподы именно на основе холевой кислоты [113]. Кроме того, гелирующие свойства наблюдались преимущественно у конъюгатов с 3α-ориентацией заместителя в стероиде [114].

Схема 15

Синтез триподальных конъюгатов желчных кислот на основе трипропаргиламида (3с)



A: CuSO₄•5H₂O (5 мол. %), NaAsc (40 мол. %), THF-H₂O (4:1), 60°C, 24 ч **B:** CuSO₄•5H₂O (5 мол. %), NaAsc (40 мол. %), TBTA (5 мол. %), THF-H₂O (4:1), 25°C, 24 ч

Хотя в литературе есть примеры образования комплексов 1,2,3-триазолов с анионами без их дальнейшей модификации, эти данные относятся главным образом к макроциклическим структурам, имеющим жестко заданную геометрию [100]. В то же время Панди показал, что кватернизация атома N-3 1,2,3-триазольного цикла метилиодидом позволяет повысить сродство рецептора к анионам за счет усиления кислотности протона при C(5) [39].

Добавление тетрабутиламмонийфторида к раствору **21a** в $CDCl_3$ не вызывает заметного смещения химических сдвигов в спектре ПМР; данное наблюдение позволяет сделать вывод, что **21a** не образует комплекс с F. Исходя из этого, мы решили получить метилтриазолиевые соли триподальных рецепторов и изучить их связывание с анионами.



Обработка исходных триподов 21a, 22 и 24 избытком иодистого метила в CHCl₃ в течение 3 суток позволяет провести полную конверсию триазольных фрагментов В соответствующие метилтриазолиевые соли. Для получения готовых рецепторов необходима замена иодид-аниона соли на борофторид чтобы исключить влияние сопряженного аниона на процесс комплексообразования, так как борофторид-анион не образует собственных комплексов с подавляющим большинством анионных рецепторов. Данная замена достигается обработкой раствора иодида в CHCl₃-MeOH 3 экв. AgBF₄ с последующим отделением осадка AgI, что позволяет получить рецепторы 25-27 с количественным выходом.

Связывание трипода 25 с различными анионами исследовали методом ЯМРтитрования, добавляя к его раствору в CDCl₃ аликвоты раствора соответствующей тетрабутиламмониевой соли. Образование комплекса прослеживается по смещению характерного хим. сдвига C-5 протона в метилтриазолиевом цикле в слабопольную область. (Рис. 5)



Кроме того, аналогичное изменение наблюдается и для амидного протона в фрагменте PO-NH, что указывает на непосредственное участие этих протонов в образовании водородных связей с анионом. Значение хим. сдвига δ_{obs} для этих протонов в каждый момент титрования представляет собой усредненное значение соответствующих хим. сдвигов свободного рецептора **25** (δ_0) и его комплекса (δ_c) с учетом их мольных долей (n_0 и n_c), что соответствует модели «быстрого обмена» [115].

$$\delta_{obs} = n_0 \delta_0 + n_c \delta_c$$

Как видно из кривых титрования 25 Bu_4NF , значения хим. сдвигов ближе к их концу изменяются незначительно, что отвечает почти полному смещению равновесия в сторону образования комплекса; конечное значение соответствует хим. сдвигу комплекса δ_c (Рис. 6а).

Рис. 6

Общий вид кривой титрования 25 анионами (а) и график Джоба (b).



состав Помимо значения константы связывания также необходимо знать образующегося комплекса, для его определения МЫ воспользовались методом изомолярных серий [116]. Для всех изученных рецепторов 25-27, максимумы кривых на графике Джоба соответствуют мольной доле аниона ~0,66, что отвечает составу комплекса рецептор – анион 1:2 (Рис. 6b)





Наблюдаемый состав комплекса 1:2 на первый взгляд кажется неожиданным для триподальной структуры, однако похожие 1:2 комплексы были уже описаны для сходного по строению триподального фосфамидного рецептора [93]. На основании характера изменения хим. сдвигов ключевых протонов в спектре ПМР мы предложили две возможные структуры, объясняющие такой состав комплекса (Рис. 7).

Мы воспользовались программой WINEQNMR для обработки данных ЯМРтитрования, разработанной Хайнсом [117]. Принцип ее работы основан на аппроксимации экспериментальной кривой титрования теоретически вычисленной методом наименьших квадратов и последующем вычислении константы из параметров этой кривой [118]. В таблице 3 представлены рассчитанные константы устойчивости комплексов **25** с различными анионами.

Таблица З

Анион	K, M ⁻²	Состав	
F	(1.9 ± 0.1) ·10 ⁵	1:2	
HSO ₄	(6.8 ± 0.7) ·10 ⁴	1:2	
PhCOO ⁻	(6.6 ± 0.7) ·10 ⁴	1:2	
Cl	(3.9 ± 0.6) ·10 ⁴	1:2	
Br	(3.1 ± 0.6) ·10 ⁴	1:2	
CH ₃ COO ⁻	(2.7 ± 0.3) ·10 ⁴	1:2	
$H_2PO_4^-$	(2.7 ± 0.5) ·10 ⁴	1:2	
Γ	(1.8 ± 0.3) ·10 ⁴	1:2	
ClO ₄	55±3 M ⁻¹	1:1	

Константы устойчивости и состав комплексов 25 с анионами

Можно заметить, что рецептор 25 обладает некоторой селективностью по отношению к фториду в сравнении с другими галогенидами. Убывание значений констант происходит в ряду F⁻>Cl⁻>Br⁻>I⁻, что вполне ожидаемо и согласуется с убыванием плотности заряда и увеличением ионных радиусов в этом ряду [119]. Довольно высокие значения констант для оксоанионов с делокализованным отрицательным зарядом наблюдались и для других анионных рецепторов и могут быть связаны с координацией рецептора с двумя или более атомами кислорода [93]. Примечательным для этого рецептора является образование комплекса с перхлоратом состава 1:1 и константой 55 М⁻¹. Предпочтительное образование комплекса с перхлоратом в сравнении с тетрафторборатом, являющимся исходным противоионом для данного анионного рецептора, заслуживает отдельного рассмотрения. В целом эти ионы схожи между собой: оба имеют тетраэдрическое строение с одинаковым распределением заряда, а также являются слабыми нуклеофилами и основаниями. Однако, несмотря на их похожесть, перхлорат-ион заметно более нуклеофилен и основен, что отчасти связано с большей поляризуемостью атомов кислорода по сравнению с фтором, а в большей степени с тем, что тетрафторборат просто не может образовать неионную связь с электрофилом. Этот факт для перхлорат-аниона хорошо известен в различных областях физической органической химии (так называемый «специфический солевой эффект») [120].

Кроме этого нас интересовала зависимость константы связывания от структуры стероидного фрагмента, для чего мы определяли константы устойчивости в случае 3β-(25), 3α- (26) и 3α-ацетокси- (27) производных желчных кислот с фторид-анионом.

	Константы устой	ичивости и состав комплексс
Рецептор	K, M ⁻²	Состав
25	$(1.9\pm0.1)\cdot10^5$	1:2
26	$(3.7\pm0.7)\cdot10^4$	1:2
27	$(9.7\pm0.3)\cdot10^4$	1:2

Таблица 4 Константы устойчивости и состав комплексов 25-27 с F

Как видно из табл. 4, рецептор с α -ориентацией заместителя при С-3 (26) имеет константу связывания с F почти в 5 раз ниже, чем у ранее рассмотренного β -эпимера 25. Относительно низкую константу для 26 можно объяснить большими стерическими затруднениями создаваемыми стероидной частью молекулы в случае α -ориентации заместителя. Константа для 27 незначительно отличается от константы для 25. Предположение о том, что введение ацетатного фрагмента между стероидной частью и триазолиевым циклом в случае рецептора 27 может увеличить константу устойчивости за счет возможного дополнительного водородного связывания аниона с CH₂ ацетата, в данном случае не подтвердилось. Таким образом, трикатионные рецепторы 25-27 на основе клик-конъюгатов желчных кислот с пропаргиламидами кислот фосфора(V) демонстрируют умеренную селективность и достаточно высокие константы устойчивости по отношению к анионам, таким как фторид, гидросульфат и бензоат, давая комплесы состава 1:2.

Ввиду того, что триподальные лиганды **25-27** проявили способность к образованию исключительно комплексов с анионами состава 1:2, нами была исследована способность к комплексообразованию диподальных лигандов – производных фенилфосфоновой и литохолевой кислоты, соединенных триазолиевым мостиком. Соответствующий пинцерный рецептор **28** был получен исходя из клик-аддукта **20**. В данном случае для метилирования мы применили тетрафтороборат триметилоксония (CH₃)₃O⁺BF₄⁻, который позволяет в одну стадию и с почти количественным выходом получить желаемый продукт, избегая трудоемкого отделения AgI в ранее использованном методе.

Схема 17 Синтез пинцерного метилтриазолиевого конъюгата 28



Изучение комплексообразования 28 с F⁻ показало образование комплекса состава 1:2 с константой K = $(1,15\pm0,04)\cdot10^6$ M⁻², которая оказалась даже выше чем для аналогичного 25. триподального рецептора Данное отличие можно объяснить меньшей конформационной жесткостью рецептора 28 позволяющей ему хелатировать F⁻ каждой из «клешней». Возможно также, что наличие трех фрагментов желчной кислоты в триподах 25-27 создаёт большие пространственные препятствия в процессе комплексообразования (Рис. 8).

Таблица 5.

Константы устойчивости и состав комплексов 28 с анионами						
Анион	K	Состав				
F	$(1.85\pm0.05)\cdot10^{6}$	1:2				
Br⁻	$(6.93\pm0.52)\cdot10^3$	1:2				
BzO	$(4.73\pm0.19)\cdot10^4$	1:2				
Оксалат	$(7.34\pm2.5)\cdot10^4$	1:2				
Малонат	$(1.1\pm0.32)\cdot10^5$	1:2				

Рис. 8

Кривые титрования **28** анионами (а) и часть спектра **28** при титровании его оксалатом тетрабутиламмония (б).



Анионы дикарбоновых кислот (оксалат и малонат) проявляют ожидаемо высокие константы в связи с их двухзарядностью и возможностью образовывать комплекс с вовлечением обеих карбокси-групп с группами С(5)-Н и N-Н каждой «клешни». Состав 1:2 в этом случае указывает на то, что **28** обладает структурой с удаленными друг от друга связующими центрами каждой из «клешней».

На основании полученных данных можно заключить, что для пинцерных и для триподальных рецепторов характерна координация анионов как с C(5)–H триазолиевого цикла, так и с амидным N–H. Расстояние между связывающими центрами не позволяет образовываться мостиковым структурам, поэтому в случае анионов дикарбоновых кислот сохраняется состав комплекса 1:2.

Синтез анионных рецепторов на основе конъюгатов желчных кислот с каликс[4]аренами

Каликсарены – класс макроциклических соединений, представляющих огромный интерес для различных областей органической и супрамолекулярной химии. Впервые синтезированные группой Хантера [121], ныне они широко применяются для создания различных катионных и анионных рецепторов [122,123]. Как уже упоминалось ранее, каликсарены также являются удобной основой для создания амфифильных конъюгатов с желчными кислотами и различных ионофоров [51,57,58]. В зависимости от числа звеньев (n) в макроцикле варьируется размер внутренней полости, что позволяет подстроить рецепторы на их основе под желаемый субстрат. Для наиболее распространенных представителей этого класса с n=4,6,8 размеры полости составляют 3.0, 7.6, 11.7 Å соответственно [124]. При сравнении этой величины с ионными радиусами большинства анионов (Табл. 6) можно отметить, что наиболее подходящей платформой для создания пинцерных анионных рецепторов (c учетом конформационной подвижности связывающих групп рецептора) являются производные каликс[4]арена.

Таблица б

Анион	Ионный радиус, Å	Анион	Ионный радиус, А		
F	1.26	ClO_4^-	2.40		
Cl	1.72	SO_4^{2-}	2.58		
Br	1.88	HCOO ⁻	1.69		
I	2.10	PO_4^{3-}	2.38		

T

В качестве исходного соединения для построения каликсареновых анионных рецепторов, содержащих фрагменты желчных кислот, нами был выбран *n-mpem*-бутилкаликс[4]арен.

п-трет-Бутилкаликс[4]арен может быть получен с использованием оптимизированной методики макроциклизации разработанной Гютше, включающей конденсацию п*-трет*-бутилфенола с формальдегидом в присутствии NaOH, с последующим пиролизом образующихся линейных олигомеров в кипящем дифениловом эфире [126].

Схема 18

Получение *п-трет*-бутилкаликс[4]арена путем макроциклизации.



49%

Нужно отметить, что на стадии пиролиза олигомеров крайне важно соблюдать указанный температурный режим, поскольку при недостаточно интенсивном нагревании может получиться примесь *m*-бутилкаликс[8]арена, что приводит к значительному снижению выхода. Последующее алкилирование т-бутилкаликс[4]арена пропаргилбромидом в присутствии K₂CO₃ в сухом ацетоне позволяет получить дипропаргильное производное **29**, необходимое для дальнейшего получения кликконъюгатов [127].

Схема 19

Синтез дипропаргилового производного n-mpem-бутилкаликс[4]арена



Тетрапропаргильные производные могут существовать в виде трех устойчивых в обычных условиях конформеров, которые могут быть выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы. Тетрапропаргиловый эфир **30** (в конформации *конус*) получается при обработке *п-трет*-бутилкаликс[4]арена NaH в смеси THF-DMF (20:1) с последующим добавлением пропаргилбромида.



В свою очередь тетрапропаргиловые эфиры в конформациях *частичный конус* **31**, и *1,3-альтернат* **32** образуются в виде смеси при обработке **29** пропаргилбромидом в

присутствии Cs₂CO₃ в течение 3 суток. Ввиду заметной разницы в значениях R_f эти два конформера могут быть легко отделены друг от друга с использованием колоночной хроматографии в системе ПЭ-дихлорметан (2:1) [128].



Тетрапропаргиловые эфиры **30-32** также сильно отличаются друг от друга по спектрам ¹Н ЯМР (Табл. 7) [128,129].

Таблица 7

Сигналы 29-32 в спектре ¹ Н ЯМ					
Соединение	δ(Ar-H)	δ(OCH ₂)	δ(ArCH ₂ Ar)	δ(C≡CH)	δ(C(CH ₃) ₃)
51551 Š/	<u>7,05</u> (c, 4H);	<u>4,73</u> (д,	<u>4,36</u> (д, J=13 Гц,	<u>2,52</u> (т,	<u>1,29</u> (c, 18H);
	<u>6,70</u> (c, 4H)	J=2,4 Гц,	H _b , 4H);	J=2,4 Гц,	<u>0,88</u> (c, 18H)
		4H)	<u>3,31</u> (д, Ј=13 Гц,	2H)	
Ha			H _a , 4H)		
H _h Ó ÓH ÓH Ó					
29					
	677 (° 611)	179 (-	459 (T I-12	2.45 (m	1.06 (a
	0,77 (C, 8H)	<u>4,70</u> (Д,	<u>4,38</u> (Д, J=13	<u>2,45</u> (1,	<u>1,00</u> (C,
		J=2,2 Гц,	Γц, 4Н);	J=2,2 Гц,	36H)
		8H)	<u>3,15</u> (д, J=13	4H)	
			Гц, 4Н)		
30					
	<u>7,41</u> (c, 2H);	<u>4,44</u> (м,	<u>4,30</u> (д, J=13	<u>2,48</u> (т,	<u>1,44</u> (c,
	7,04 (c, 2H);	4H);	Гц, 2Н);	J=2,3 Гц,	9H);
0	<u>6,97</u> (д,	<u>4,34</u> (д,	<u>3,84</u> (д, J=13	2H);	<u>1,31</u> (c,
	J=2,5 Гц,	J=2,3 Гц,	Гц, 2Н);	<u>2,42</u> (т,	9H);
	2H);	2H);	<u>3,72</u> (д,	J=2,3 Гц,	<u>1,03</u> (c,
	<u>6,51</u> (д,	<u>4,23</u> (д,	J=13,5 Гц,	1H);	18H)
31					

	J=2,5 Гц,	J=2,3 Гц,	2H);	<u>2,22</u> (т,	
	2H)	2H)	<u>3,07</u> (д,	J=2,3 Гц,	
			J=13,5 Гц,	1H)	
			2H)		
	<u>7,11</u> (c, 8H)	<u>3,88</u> (д,	<u>3,79</u> (c, 8H)	<u>2,36</u> (т,	<u>1,27</u> (c,
		J=2,3 Гц)		J=2,3 Гц,	36H)
0 0				4H)	
32					

Для различных пропаргилированных производных *п-трет*-бутилкаликс[4]арена меняется не только положение химического сдвига сигнала, но и количество этих сигналов, соответствующих различным группам протонов в зависимости от наличия в молекуле тех или иных элементов симметрии. Из этих соображений наименее симметрично производное **31**, обладающее лишь одной плоскостью симметрии σ_v ; а наиболее симметрично производное **32** в структуре которого присутствует зеркально-поворотная ось 4-го порядка S₄ [128,129]. Соответственно для конформации *частичный конус* **31** можно отметить расщепление основных сигналов каждого типа протонов на 3 или 4 группы. В случае конформации *1,3-альтернат* каждому типу протонов соответствует только одна группа сигналов, таким образом при повышении симметричности молекулы ЯМР спектры упрощаются.

Бис-триазольные конъюгаты *n-трет*-бутилкаликс[4]арена с азидопроизводными желчных кислот **33** и **34** с высокими выходами получены в условиях, описанных нами ранее для получения триподов **21-24** в варианте с использованием ТВТА в качестве вспомогательного лиганда.

Схема 22





33a - 3β , R=H (80%); **b** - 3β , R=OH (81%). **34a** - 3α , R=H (86%); **b** - 3α , R=OH (74%).

Появление стероидного заместителя в нижнем ободе заметно изменяет ПМР спектр каликсаренового каркаса. На примере **33** и **34** можно отметить, что диастереотопные мостиковые CH₂ группы, которые в случае дипропаргильного эфира **29** имели вид двух дублетов с 2 J=13 Гц, соответствующих двум группам протонов H_a и H_b, при введении асимметрического фрагмента желчной кислоты с β -ориентацией заместителя при C-3 становятся неэквивалентными для **33b**. Кроме того, при переходе к 3α-производному **34b** степень неэквивалентности протонов H_a возрастает (увеличивается разница в хим. сдвигах) и более того наблюдается неэквивалентность протонов H_b, которая не наблюдалась в случае **33b**. Сходным образом себя ведут и протоны OCH₂ групп: если для **29** их сигнал представлял собой дублет (⁴J=2,4 Гц) и они были эквивалентны, то при переходе к **33b** и **34b** эти протоны становятся диастереотопными, образуя AB-систему; как и в случае с мостиковыми сигналами степень неэквивалентности увеличивается от 3 β -к 3 α -производному (Рис. 9). Подобные сигналы наблюдаются и в случае литохолевых производных **33a** и **34a**, однако в этом случае эффект выражен слабее.

Рис. 9







Данную картину в ПМР спектрах **33** и **34** можно объяснить с точки зрения конформационных различий этих производных: расчет геометрического расположения фрагментов желчных кислот в структурах **33b** и **34b** показал, что для α-производного **34b** одна из возможных стабильных конформаций подразумевает большее сближение фрагментов желчной кислоты и каликсаренового каркаса, что, по всей вероятности, и является причиной усиления неэквивалентности рассмотренных выше сигналов (Рис. 10).



Рис. 10 Рассчитанные структуры α- и β-производных

Помимо вышеописанных бис-конъюгатов каликсаренов с желчными кислотами большой интерес представляют и их тетра-конъюгаты с четырьмя фрагментами желчных кислот. В литературе уже были упоминания о возможности использования тетраподальных конъгатов на основе желчных кислот и каликс[4]арена в конформациях 1,3-альтернат и конус в качестве трансмембранных переносчиков ионов [56,59]. В связи с этим мы изучили возможность получения ряда таких производных с использованием метода СиААС для различных конформаций каликсаренового макроцикла.

Схема 23



Схема 24

Получение тетразамещенного конъюгата литохолевой кислоты и *n-трет*-бутилкаликс[4]арена в конформации конус (37)



Следует отметить, что по сравнению с бис-конъюгатами **33** и **34**, скорость протекания 1,3-диполярного циклоприсоединения в случае тетрапропаргилкаликсаренов **30-32** заметно ниже, и для полного протекания процесса требуется нагрев реакционной смеси при 60°C в течение суток. Данное различие, по-видимому, связано с возрастающими стерическими затруднениями при введении дополнительных объемных фрагментов холевых кислот. Особенно ярко этот эффект проявляется в случае соединения **30** в конформации *конус*, для его полного превращения в **37** требуется 2 суток в этих же условиях.

Как и в случае с **21а** нами не было зафиксировано образования комплексов **33-37** с анионами. В связи с этим для получения анионного рецептора соединение **33а** было непосредственно прометилировано избытком борфторида триметилоксония по атому N3 триазольных циклов. Полноту метилирования легко контролировать по изменению хим. сдвига триазолиевого протона, в сравнении с исходным триазольным протоном наблюдается смещение этого сигнала в слабопольную область спектра: если для исходного **33а** данный сигнал имеет хим. сдвиг 8,16 м.д., то в случае **38** он располагается при 8,73 м.д.
Схема 25 Получение пинцерного метилтриазолиевого рецептора 38



Константы связывания бис-триазолиевой соли 38 с различными анионами в CDCl₃ приведены в таблице 8. Галогенид-ионы и анионы монокарбоновых кислот образуют комплексы состава 1:2. Как и следовало ожидать наиболее высокая константа в этом ряду у F⁻ (2.93·10⁵ M⁻²), которая очень близка аналогичной константе для триподального рецептора 25 (1,9·10⁵ M⁻²). Для других галогенидов (Cl⁻) константа связывания резко падает (5.23·10³ M⁻²), что наблюдалось ранее в случаях триподального (25) и пинцерного (28) фосфорсодержащих лигандов, и очевидно объясняется снижением плотности заряда аниона в ряду F⁻>Cl⁻>Br⁻>I⁻. Изучение комплексообразования **38** с анионами монокарбоновых кислот показало, что вариация заместителя при карбоксильной группе оказывает слабое влияние на константы связывания, которые находятся в диапазоне 2.33- $3.26 \cdot 10^4 \text{ M}^{-2}$. Несмотря на то, что K_{cB} для гексаноата выше чем для ацетата это различие находится в пределах ошибки эксперимента. Тем не менее константы связывания анионов монокарбоновых кислот с зарядом, делокализованным между двумя атомами кислорода имеют однозначно более высокие К_{св} чем анион Cl⁻, что может указывать как на координацию карбоксилатов посредством двух атомов кислорода, так и на слабые гидрофобные взаимодействия алкильного заместителя (в гексаноате) с гидрофобными фрагментами литохолевой кислоты в лиганде. При переходе к анионам дикарбоновых

кислот картина комплексообразования заметно меняется, для них уже характерны комплексы состава 1:1, что объясняется участием обоих триазолиевых циклов в формировании водородных связей с анионом. Данное отличие указывает на их относительно близкое расположение по сравнению с пинцерным рецептором **28** для которого эти же анионы давали комплексы состава 1:2. Наибольшее сродство тут проявляет оксалат (K= $1.65 \cdot 10^3$ M⁻¹), при увеличении расстояния между карбокси-группами в случае малоната, константа снижается в 4 раза (Рис. 11).

Таблица 8

Константы связывания и состав

Рис. 11

Предполагаемая структура комплекса **38** с оксалатом.





К сожалению, все попытки получить **38** в кристаллической форме для определения структуры рецептора методом РСА не увенчались успехом. По-видимому, наличие фрагментов желчной кислоты в молекуле сильно затрудняет кристаллизацию. Исходя из этого предположения, мы решили получить «упрощенный» аналог рецептора **38** с метильными группами вместо остатков литохолевой кислоты.





Способ получения модельного рецептора **40** в целом аналогичен методу синтеза рецептора **38**, однако в связи с низкой температурой кипения свободного метилазида было принято решение провести клик-реакцию в варианте «one-pot», генерируя метилазид в растворе из метилиодида и азида натрия. В литературе описано несколько вариантов данной методики, однако использование этих процедур в неизменном виде привело к низким выходам клик-аддукта **39** или дополнительным примесям. Например, при проведении реакции в водном DMSO конверсия исходного дипропаргилкаликс[4]арена в **39** составила только 55%. Использование DMF в качестве растворителя при нагревании частично приводит к расщеплению эфирной связи 1,2,3-триазола с каликсареном с образованием побочного продукта **39b** (Схема 27). В итоге нам удалось получить **39** с выходом 54% проводя реакцию в смеси CH₃CN-THF-H₂O (2:2:1) при комнатной температуре в присутствии TBTA (Таблица 9).



Таблица 9

Различные методы получения 39

Условия и катализатор	Растворитель	Выход 39	Примечание
CuSO ₄ , AscNa, rt, 24 ч	DMSO-H ₂ O (9:1)	(55%)	Большое количество 29
CuI, AscNa, DMEDA, 60°, 3 ч, затем 16 ч. при 25°С	DMF	(71%) + 39b (29%)	Продукты можно разделить КХ
CuI, TBTA	CH ₃ CN-THF-H ₂ O (2:2:1)	54%	Только один продукт
D			

Выходы в скобках по данным ЯМР 1Н

Из-за низкой растворимости **40** в чистом CDCl₃ ЯМР-титрование было проведено в смеси CDCl₃-CD₃CN (5:1), что позволило определить константу ассоциации с фторидом $K=2.93\cdot10^5 \text{ M}^{-2}$ (1:2), которая соответствует аналогичной константе для **38**, определенной в той же самой системе. В случае бензоата наблюдаемая константа также оказалась достаточно близкой $K=6.4\cdot10^4 \text{ M}^{-2}$ (1:2). Таким образом, наличие или отсутствие стероидного фрагмента не оказывает решающего влияния на константы устойчивости комплекса. Рецептор **40** удалось получить в кристаллическом виде, используя смесь бензол-метанол для кристаллизации (10:1). Общий вид структуры **40** по данным PCA приведен на рис. 12 [130].

Рис. 12 Структура 40 согласно данным РСА



Данное соединение кристаллизуется в виде сольвата, связывая две молекулы бензола на молекулу рецептора, что является распространенным явлением для органических ионных кристаллов [131]. Расстояние между протонами метилтриазолиевых циклов составляет 2,85 Å. Несмотря на то, что такое расстояние вполне достаточно для размещения большинства анионов, наблюдаемый состав комплексов указывает на размещение анионов вне этой полости. В то же время оксалат-анион, в котором расстояния О-О составляют 2,75 и 2,29 Å, или малонат (2,54 и 2,20 Å в конформации с наиболее близким расположением СОО⁻ групп) вполне могут размещаться между этими протонами и удерживаться за счёт водородных связей, образуя комплекс состава 1:1. Кроме того, исходя из расстояния между С-Н триазольного цикла и ОН каликс[4]аренового фрагмента (~2.5 Å) можно предположить, что ОН группа также может принимать участие в образовании водородной связи с анионом, что косвенно подтверждается уширением и исчезновением соответствующего сигнала в ПМР спектре.

Для изучения способности к комплексообразованию **35a** был прометилирован избытком триметилоксоний борфторида. Полученный тетраметилированный рецептор **41**

был оттирован борфторидом тетрабутиламмония. Мы ожидали образование комплекса рецептора 41 с фторидом состава 1:4. Однако на основании данных ЯМР титрования трудно сделать однозначный вывод об образовании комплекса именно такого состава. Скорее всего, на основании данных Job's plot, можно говорить о преимущественном образовании комплекса состава L:F = 1:3. Это выглядит достаточно странно и может свидетельствовать о значительно меньшей комплексообразующей способности тетракатиона 41 по сравнению с пинцерным дикатионом 38. Возможно, это связано с отсутствием в лиганде 41 гидроксильных групп, которые могли бы демонстрировать дополнительную координацию с анионом фтора; возможно, не последнюю роль здесь играют пространственные препятствия, создаваемые трет-бутильными группами в рецепторе 41, имеющем конформацию альтерната, а также не слишком благоприятное кулоновское взаимодействие при переходе от комплекса состава 1:3 к составу 1:4. В пользу этих предположений говорит и величина константы связывания – 4,5·10⁴ М⁻³. которая оказалась даже ниже, чем величина К_{св} комплекса 38 и аниона фтора состава 1:2 (Табл. 8).

Схема 28 Структура тетразамещенного рецептора 41



Таким образом, хотя фрагмент наиболее липофильной литохолевой кислоты не влияет на величину константы связывания с анионами, подобные пинцерные и триподальные лиганды могут быть интересны с точки зрения встраивания этих или похожих молекул в липосомы или липофильные мембраны и проявления ими ионофорных свойств, тем более что молекулы, содержащие фрагменты холестерина и даже линейных жирных кислот такие ионофорные свойства проявлять могут [132]. При этом, в отличие от последних соединений, желчные кислоты в общем случае могут быть легко модифицированы, поскольку могут иметь в молекуле дополнительное количество гидроксильных групп.

Использование металл-катализируемых реакций для модификации аминопроизводных желчных кислот

Ранее в лаборатории ЭОС химического факультета МГУ успешно были получены [34,133,134] димерные и макроциклические производные желчных кислот с использованием Pd-катализируемого аминирования по Бухвальду-Хартвигу [135]. Хотя этот метод и более предпочтителен во многих случаях по сравнению с классическим нуклеофильным замещением [134,135], его применение ограничено производными желчных кислот, включающих в себя арилгалогенидные фрагменты. Кроме того, наличие гидрокси-групп в структуре желчной кислоты создает трудности при Pd-катализируемом аминировании [34,133].

Поскольку метод прямого металл-катализируемого арилирования не был использован ранее для получения рецепторов на основе желчных кислот, было решено изучить его применимость для построения пинцерных лигандов, содержащих фрагменты желчных кислот.

В качестве исходных соединений для синтеза желаемых конъюгатов были выбраны 1,5- и 1,8-дихлорантрахиноны, поскольку комплексообразующие свойства соединений, полученных на их основе, могут быть изучены методами оптической и УФ спектроскопии. Кроме того, производные аминоантрахинона могут обладать противоопухолевыми свойствами. [136] Для введения фрагмента желчной кислоты использовались различные аминохолановые производные.

Получение 3β-аминопроизводных желчных кислот представляется наиболее простым ввиду относительной доступности соответствующих азидов **5**, которые могут быть восстановлены водородом на палладиевом катализаторе при атмосферном давлении и комнатной температуре за 48 ч, давая целевые амины **42а,b**.



Трансформация карбоксильной группы желчных кислот в аминогруппу может быть проведена различными путями. Наиболее очевидный вариант – восстановление азидной группы при С-24 до аминогруппы аналогично **42аb**. Однако методика получения

соответствующих азидопроизводных **12а-b** включает в себя 5 стадий, что сильно понижает выход целевого амина даже с учетом предложенных нами модификаций синтеза.

Нами осуществлен синтез 24-аминохоланолов (**45а-с**) обработкой исходных желчных кислот изобутилхлорформатом в присутствии Et_3N с последующей реакцией смешанного ангидрида с водным NH_3 при 10°C, что позволили получить соответствующие амиды **43а-с** с хорошими выходами. Дальнейшее их восстановление алюмогидридом лития приводит к целевым аминам **45а-с** (Схема 30) [137].



Известно, что медь-катализируемое аминирование является очень эффективным подходом для создания С-N связи [138,139]. Доступность различных недорогих лигандов для Cu(I) делает его весьма привлекательным по сравнению с палладий-катализируемым вариантом. Первичные амины различной структуры легко реагируют с арилгалогенидами, позволяя получить широкий спектр продуктов с отличными выходами. Кроме того, согласно недавним работам Бухвальда можно использовать медь-катализируемые реакции для создания С-N связи на основе амидной группы. [140,141] Однако, к настоящему времени не было свидетельств, что данный подход применим к стероидным субстратам.

Прежде чем проводить реакции кросс-сочетания с производными желчных кислот мы решили произвести оптимизацию ее условий на модельных субстратах. Нам также было интересно изучить применимость реакции медь-катализируемого кросс-сочетания с арилгалогенидами для вторичных амидов и аминов. Подбор условий для реакции

79

арилирования амидов осуществлялся на примере N-этилацетамида и 4-иодтолуола. (Таблица 10)

Таблица 10



В качестве лигандов нами были использованы *транс*-1,2-циклогександиамин (L1), этиленгликоль (L2) и L-пролин (L3). Можно заметить, что данная реакция довольно чувствительна к изменению условий ее проведения, и наилучший результат демонстрирует CuI в присутствии L1 и K₂CO₃ в толуоле, что согласуется с литературными данными. [140,141]

Для проверки применимости найденной системы для амидов желчных кислот мы синтезировали бензиламид дезоксихолевой кислоты **44** согласно стандартной методике амидирования примененной нами для получения **43а-с**. Однако амидирование 4-иодтолуола **44** в данных условиях не протекает и выход тризамещенного амида **46** близок к нулю согласно данным ЯМР ¹Н.



Принимая во внимание неудачу при арилировании амида 44, мы решили провести его

восстановление LiAlH₄ до соответствующего вторичного амина **47** и изучить его реакционную способность, которая предположительно выше чем у исходного амида.

Схема 32 Получение амина 47



В качестве модельного субстрата для арилирования вторичных аминов 4-иодтолуолом нами был использован ди-*н*-гексиламин. (Таблица 11)

C ₆ H ₁₃ 、 _N ∠C ₆ H ₁₃ H +		Арилирование ди <u>Cat/L, основание</u> 24 ч, 110°С	Таблица 11 п- <i>н</i> -гексиламина 4-иодтолуолом С ₆ H ₁₃ С ₆ H ₁₃
Cat/L	Основание	Растворитель	Выход (ЯМР), %
CuI/L3	K ₂ CO ₃	DMSO	49
CuI/L3	K_2CO_3	CH ₃ CN	23
CuI/L3	K_2CO_3	Толуол	0
Cu(Phen)(PPh ₃)Br (10%)	t-BuOK	Толуол	19

Было установлено, что использованные нами ранее лиганды L1 и L2 неэффективны для данного субстрата и наилучшие результаты показывает система CuI – L-пролин (L3) в присутствии K_2CO_3 в DMSO, позволяя получить целевой ариламин с умеренным выходом 49%. Вместе с тем арилирование амина 47 4-иодтолуолом в этих же условиях осуществить не удалось. Вероятно, стероидсодержащие вторичные амиды и амины являются достаточно малореакционноспособными субстратами.

Согласно литературным данным первичные амины самого различного строения значительно легче арилируются в условиях медного катализа [138,139]. Воспроизведение нами литературных методик с бензиламином и 4-иодтолуолом в качестве субстратов показало, что для всех использованных нами каталитических систем целевой ариламин может быть получен с хорошим выходом, а в отдельных случаях реакция протекает количественно. (Таблица 12)

81

Таблица 12

Арилирование бен	изиламина 4-ио	дтолуолом
------------------	----------------	-----------

BnNH ₂		Cul (20 mol %) L (40 mol %), нование (3 экв.) 24 ч, 110°С	NHBn
L	Основание	Растворитель	Выход (ЯМР), %
L3	K ₃ PO ₄	DMSO	99
L3	K_2CO_3	DMSO	100
L3	Cs_2CO_3	DMSO	77
-	K_2CO_3	DMSO	43 (20 °С, 24 ч)
-	K_2CO_3	DMSO	69

Даже в отсутствие лиганда арилирование протекает с хорошим выходом (69%), хотя проведение реакции при комнатной температуре приводит к его заметному снижению (43%). Найденные условия были успешно применены для аминирования 4-иодтолуола производным дезоксихолевой кислоты **45b**, позволяя с отличным выходом получить соответствующий ариламин **48** (Схема 33).



Далее эта система была использована для синтеза бис-стероидных ариламинов **49а** и **49b** исходя из аминохоланола **45a** с выходами 40-41%. (Схема 34)





20 mol. % Cul, 40 mol. % L-Pro, K₂CO₃, DMSO, 110[°]C, 24 h



49a, 40%



Было обнаружено, что если проводить эту реакцию при комнатной температуре, то аминированию подвергается только один атом иода в 1,3-дииодбензоле и монозамещенный продукт **50** может быть получен с хорошим выходом 70%. (Схема 35)

Схема 35



На основании этих данных можно предположить, что при замещении первого атома иода на аминогруппу ароматическая система приобретает более электрононасыщенный характер, что затрудняет введение второй аминогруппы. Для получения *бис*-конъюгатов **49а,b** требуются более жесткие условия и выходы их заметно ниже, чем у моноариламина **48**.

Как уже было упомянуто выше, 1,8-И 1,5-дихлорантрахиноны являются привлекательными субстратами для проведения кросс-сочетания с фрагментами желчных кислот. Согласно литературным данным эффективность реакции медь-катализируемого аминирования снижается при замене арилгалогенида в ряду I>Br>Cl, что приводит к сильному падению выходов, особенно в случае арилхлоридов [138]. Однако есть данные, что 1,8-дихлор-9,10-антрахинон (52а) аминируется фталимидом при классических условиях реакции Ульмана (15 мол. % Си(порошок), хинолин, 200°С, PhNO₂) [142]. Попытка провести реакцию 45с с 52а в тех же условиях или при добавлении более сильных оснований (DABCO, DIPEA, DBU) приводит к очень низким выходам (7-12%) аминированных антрахинонов. Дальнейшие попытки использовать медьсодержащую каталитическую систему в этой реакции с L-пролином и другими обычно используемыми *N*,*N*, *N*,*O* и *O*,*O* бидентатными лигандами потерпели неудачу.

Ранее классические условия аминирования по Бухвальду-Хартвигу были успешно использованы для получения бис-аминопроизводных из различных дибром- и

дихлораренов [143]. Поэтому, мы взяли за основу хорошо зарекомендовавшую себя каталитическую систему Pd(dba)₂/BINAP для реакции аминохоланолов **45а-с** с дибром- и дихлораренами. Синтез производного **49a** был выбран нами для определения применимости Pd-катализируемого варианта аминирования. Хотя образование **49a** и не наблюдалось в реакции с 1,3-дииодбензолом, хороший выход удалось получить с 1,3-дибромбензолом. Фактически оказалось, что Pd-катализируемое сочетание более эффективно [144], чем реакция Ульмана (61% из 1,3-дибромбензола против 40% из 1,3-дииодбензола). (Схема 36)





Поскольку антрахиноновый скелет более чувствителен к сильным основаниям, для аминирования дихлоридов **52** мы заменили *t*-BuONa более мягким Cs_2CO_3 . И **52a**, и **52b** дают хорошие выходы соответствующих аминоантрахинонов, однако арилирование аминохоланола **45b**, являющегося производным дезоксихолевой кислоты дает удивительно низкий выход (22%). Мы предположили, что подобное снижение выхода может быть вызвано присутствием дополнительных гидроксильных групп в молекуле холевой кислоты. Образование алкоксид-аниона из субстрата из-за термодинамически невыгодного равновесия с Cs_2CO_3 может провоцировать разрушение антрахинонового каркаса. Действительно, добавление эквимолярного количества *i*-PrOH к смеси **45a** и **52a** при тех же условиях приводит к двукратному сокращению выхода **51a**. Замена BINAP другими фосфиновыми лигандами (*t*-Bu₃P, dppf, PPF-NMe₂) дает очень низкое число оборотов катализатора (до 8 циклов).

Увеличение времени реакции (до 65 ч), реакционной температуры (120° С, *о*-ксилол), и замена основания на K₃PO₄ не приводит к значительному улучшению выхода **51b**. Однако высокий выход **51b** (74%) может быть получен при повышении концентрации реагентов до 0,25 М. Эти условия применимы и для арилирования **45c**, производного холевой кислоты, при этом образуется целевой продукт **51c** с выходом 34%. (Схема 37)

84

Схема 37

Получение коньюгатов желчных кислот с антрахиноном 51a-d Pd-катализируемым кросс-сочетанием



Кроме арилирования 24-аминопроизводных желчных кислот нами была предпринята попытка провести аналогичную реакцию между 3β-аминопроизводным холевой кислоты **42b** и 1,8-дихлорантрахиноном **52a**. Однако данная реакция вообще не приводит к образованию продукта диарилирования, что может быть обусловлено стерическими затруднениями, вызываемыми аксиальным расположением аминогруппы в стероидном скелете.

Нами не обнаружена способность к образованию комплексов пинцерных конъюгатов **51а-с** с F⁻. Попытка повысить сродство этих соединений к анионам путем метилирования аминогрупп потерпела неудачу, поскольку при обработке **51а-с** борофторидом триметилоксония метилированию подвергаются только гидроксигруппы.

Аминоантрахиноновая система обладает сильной полосой поглощения в оптическом спектре при 550 нм и, наблюдая за ней, можно детектировать образование комплексов с катионами. При связывании катиона с аминогруппой распределение электронной

плотности в антрахиноновой системе изменится, что приведет к смещению полосы поглощения в спектре и изменению ее интенсивности. Мы изучили влияние различных катионов (Al^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Y^{3+} , In^{3+}) на спектр поглощения **51а** в интервале 250-700 нм. (Рис. 13)

Рис. 13

Спектр поглощения 51a (50 µМ в CH₃CN) до и после добавления 5 экв. перхлоратов металлов



Качественный тест селективности при последовательном добавлении 1, 2, 3 и 5 эквивалентов перхлоратов металлов в CH₃CN к раствору **51a** в CH₃CN показал, что большинство анионов не оказывают влияния на интенсивность поглощения. Однако, добавление Al³⁺, Cr³⁺ и Cu²⁺ приводит к снижению интенсивности поглощения в области 500-600 нм и гипсохромному сдвигу максимума поглощения с 550 нм для свободного лиганда до 537 нм (Al³⁺), 539 нм (Cr³⁺) и 535 нм (Cu²⁺). Для изучения стабильности и состава комплексов с катионами этих металлов была проведена серия фотометрических титрований. Анализ полученных данных показал образование комплекса **51a** состава 1:1 с Cu²⁺ и комплексов с Al³⁺ и Cr³⁺ с различной стехиометрией. (Таблица 13) Такая же стехиометрия и почти такие же константы связывания наблюдаются и для **51b**.

Таблица 13

Катион	Комплекс	log K	Комплекс	log K
Cu ²⁺	(51a):Cu	4.40 ± 0.06	(51b):Cu	4.03 ± 0.07
Al^{3+}	(51a) ₂ Al	8.25 ± 0.09	(51b) ₂ Al	9.22 ± 0.07
	(51a):Al	4.14 ± 0.07	(51b):Al	3.91 ± 0.07
Cr ³⁺	(51a) ₂ Cr	8.07 ± 0.10	(51b) ₂ Cr	7.89 ± 0.06
	(51a):Cr	4.00 ± 0.08	(51b):Cr	3.85 ± 0.05

Константы связывания и состав комплексов 51а и 51b с катионами

Таким образом присутствие дополнительных гидроксильных групп в фрагменте желчной кислоты не оказывает значительного влияния на значения констант связывания 51а и 51b с ионами металлов. Некоторое повышение константы можно наблюдать лишь в случае Al^{3+} . 51b с По нашим данным комплекса образование комплексов 1.8диаминоантрахинонов с солями Cr ранее не наблюдалось, однако есть упоминания, что лиганды, содержащие данный фрагмент можно использовать для обнаружения катионов Тетрадентатный N,N'-бис(β-диметиламиноэтил)-1,8меди. [145,146]. лиганд диаминоантрахинон [147], содержащих 2 дополнительных атома азота, демонстрирует константу связывания с медью на два порядка большую по величине, чем для наших бидентатных лигандов 51а и 51b. Однако фрагмент желчной кислоты в 51а и 51b может быть полезен для интеграции этих лигандов в липофильные мембраны.

Таким образом, Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания впервые успешно использованы нами для получения ариламиновых производных желчных кислот. Высокие выходы ариламинохоланов были достигнуты в медь-катализируемой реакции арилиодидов с 24-аминохоланами, в то время как классический метод с палладиевым катализом подходит для кросс-сочетания аминохоланов и дихлорантрахинонов. Присутствие дополнительных гидроксильных групп в субстрате уменьшает выход в случае Pd-катализируемого аминирования; эффект может быть частично нивелирован при повышении концентраций реагентов. Полученные бис(холаниламино)антрахиноны демонстрируют высокое сродство к Al^{3+} , Cr^{3+} и Cu^{2+} .

Можно заключить, что фрагменты желчных кислот, включенные в структуру рецептора, не оказывают значимого влияния на величины констант связывания катионов; однако их присутствие может обеспечить способность этих молекул встраиваться в клеточные мембраны, что может быть полезным для создания транспортных молекул на их основе.

Встраивание простейших производных желчных кислот в липосомы

(Работа по исследованию липосом выполнена на кафедре высокомолекулярных соединений химического факультета МГУ в группе чл.-корр. РАН профессора А.А. Ярославова.)

Для изучения встраивания триазолилпроизводных желчных кислот в липосомы на первом этапе были выбраны 3β-гидроксихоленовая кислота и нбутилтриазолиллитохолевая кислота 17 и проведено сравнение ионофорных свойств этих соединений в зависимости от pH внешнего раствора.

87

Двухслойные липидные везикулы (липосомы) представляют большой интерес с точки зрения их биомедицинского применения. Благодаря своей уникальной структуре липосомы способны захватывать как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства: первые – во внутренней водной полости, последние – в липидном бислое [148-151], таким образом, предоставляя возможность использовать их как биосовместимые и биоразлагаемые контейнеры для инкапсуляции и доставки лекарств [152,153]. Для того, чтобы заставить липосомы открыться и высвободить инкапсулированный препарат в определенной области, их модифицируют соединением (переключателем), способным под воздействием внешнего фактора разупорядочить липидный бислой, тем самым вызывая высвобождение инкапсулированного препарата из липосом в окружающий раствор [154,155]. Особый интерес представляет рН среды, поскольку в патологических областях нормальных этот параметр часто отличаются от значений [156,157]. рН-чувствительные липосомы нацелены на области с более высокой кислотностью; такие липосомы сохраняют свою целостность в физиологическом растворе с pH 7,4, но высвобождают содержимое, когда рН падает ниже 7. Более низкие значения рН типичны для областей воспаления; твердых опухолей; тканей сердца и мозга, пораженных ишемией и т.д. [158,159]. Использование рН-чувствительных липосом позволяет повысить эффективность адресной доставки лекарств и, как результат, их терапевтический эффект [160].

Мы обнаружили, что амфолитическое производное литохолевой кислоты с анионными (карбоксильными) и катионными (триазольными) группами, прикрепленными к противоположным концам стероидного ядра, способны внедряться в липосомальную мембрану и поворачиваться в липидном бислое, тем самым адаптируясь к кислотности / основности внешнего раствора, т.е. молекула **17** действует как амфолитический переключатель (АП). Такое движение АП сопровождается разупорядочением в организации липидного бислоя и быстрым высвобождением "груза" из липосом.



Липосомы получали обработкой ультразвуком смеси цвиттер-ионного лецитина яичного желтка (EL) и АП – соединения **17**; мольная доля АП (α) изменялась от 0,015 до 0,1. Размер смешанных липосом EL-**17**, измеренный методом динамического рассеяния света (DLS),

n-Bú

колебался от образца к образцу, но всегда лежал в интервале 30-50 нм. Липосомы были получены в водном буфере с pH 8,5 и затем перемещены в буферы с более низкими значениями pH: от 8 до 4 с шагом 0,5. На рис. 14 показано, как электрофоретическая подвижность (ЕРМ) липосом (параметр, связанный с поверхностным зарядом липосом) изменяется с подкислением раствора. Первоначально отрицательные липосомы становятся нейтральными при рН между 6,5 и 6, а затем положительными с дальнейшим снижением рН. Эти превращения более выражены для липосом с более высоким содержанием амфолитического переключателя (АП (17)). Очевидно, что отрицательные заряды липосом в щелочных растворах обусловлены диссоциированными карбоксильными группами AMS, тогда как протонированные триазольные группы делают липосому положительно заряженной в кислых растворах.

Рис. 14

Электрофоретическая подвижность (ЕРМ) липосом EL-17, полученных в щелочной среде (pH = 8.5) и перенесенных в среду с различными значениями pH. Общая концентрация липидов 1 мг/мл. α(17) = 0.015 (1), 0.03 (2), 0.05 (3) и 0.1 (4).



После этого титрование pH липосом EL-AП (17) повторяли, но в противоположном направлении. Для этого липосомы готовили в водном буфере с pH 4 с последующим их переносом в буферы с более высокими значениями pH: от 4,5 до 8,5 с шагом 0,5. Теперь положительный заряд липосом при pH 4, определяемый триазолиевыми группами, постепенно превращался в отрицательный, образованный карбоксильными группами, с точкой нейтрализации (EPM = 0) между 6,5 и 7 (рис. 15). Липосомы с более высоким содержанием 17 продемонстрировали более резкую зависимость «EPM – pH». DLS показал, что после подщелачивания липосомы сохраняют свой размер (40 \pm 10 нм).

EPM,(µm/s)/(V/cm)

Рис. 15

Электрофоретическая подвижность (EPM) липосом EL-17, полученных в кислой среде (pH = 4.0) и перенесенных в среду с различными значениями pH. Общая концентрация липидов 1 мг/мл. α(17) = 0.015 (1), 0.03 (2), 0.05 (3) и 0.1 (4).



На основании данных ЕРМ (электрофоретической подвижности) и DLS можно сделать вывод: изменение pH внешнего раствора заставило молекулы AMS вращаться в липидном бислое, чтобы соответствующая ионная группа, анионная или катионная, подвергалась воздействию окружающей среды. Важно отметить, что это вращение не вызвало нарушения липосом и их размера. В то же время вращение должно влиять на упаковку липидных молекул и молекул-переключателей (МП) в липидном бислое. Через бислое, вызванные вращением, инкапсулированное временные дефекты В водорастворимое вещество может вытекать из липосомы в окружающий раствор. Чтобы проверить эту гипотезу, внутренний пул липосом EL-17 был загружен раствором NaCl. Утечка соли из липосом должна увеличивать проводимость суспензии. Максимальное увеличение проводимости Ω_{max} за счет необратимого разрушения липосом было достигнуто добавлением 10-кратного избытка поверхностно-активного вещества Triton X-100.

Было обнаружено, что утечка NaCl из липосомы в раствор не происходит при pH от 8 до 7. Однако, когда pH снижался до 6,5 и 6, было обнаружено быстрое выделение NaCl (кривые 5 и 6) во внешний раствор, что повышало его электропроводность до 40 или 70% в первые несколько минут (рис. 16). Следует отметить, что наиболее быстрое высвобождение NaCl из липосом происходило при тех же значениях pH, при которых (из данных графиков на рис. 14 и 15) молекула **17** меняет заряд на противоположный.

90

Рис. 16

Зависимость изменения электропроводности липосом EL-17, загруженных NaCl, от времени при различных значениях pH внешнего раствора. Липосомы были получены в 10⁻³ M боратном буфере, pH=8.5 (1) и перенесены в 10⁻³ M ацетатный буфер, pH=8.0 (2) и 7.5 (3); 10⁻³ M TRIS буфер, pH=7.0 (4), pH=6.5 (5) и pH=6.0 (6). Общая концентрация липидов 1 мг/мл. α(17)=0.03.



Специально поставленными опытами было показано, что отсутствие триазольной группы в молекуле желчной кислоты (например, в случае 3β-гидроксихоленовой кислоты (52)) также COOH позволяет желчной кислоте встраиваться EL-В мембрану липосом, а липосома действительно 52

подкисление раствора до pH 4 приводило к протонированию карбоксильных групп и уменьшению заряда липосомы до нуля, без утечки NaCl из липосом.

приобретает отрицательный заряд при рН 8,5. Однако НО

После этого был предварительно проведен эксперимент, в котором липосомы EL-АΠ 0.03)(α загружали водорастворимым лекарственным средством противоопухолевым антибиотиком доксорубицином или противоопухолевым цитостатическим препаратом цисплатином, а затем переносили из раствора рН 8,5 в раствор рН 6,5. В соответствии с описанной выше схемой подкисление приводило к высвобождению инкапсулированного лекарственного средства на 70% в течение первых нескольких минут, тогда как размер липосом оставался неизменным.

Таким образом нами, совместно с группой проф. А.А. Ярославова показано, что амфолитный переключатель (АП) 17, встроенный в мембрану EL-липосом, меняет свою ориентацию, адаптируя ее к кислотности/основности внешнего раствора. Вращение

амфолита вызывает разупорядочение липидного бислоя с последующим быстрым высвобождением груза из липосом в окружающую среду, при этом процесс развивается, когда в липосомальную мембрану внедряют только 3 мол. % АП. Специально поставленными опытами показано, что такие липосомы характеризуются низкой цитотоксичностью, сравнимой с цитотоксичностью обычных EL-липосом. Можно сделать вывод, что липосомы EL-17 могут иметь потенциальное применение в области доставки лекарств к тканям, имеющим повышенную кислотность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометрах Bruker Avance 400 и Agilent 400MR при комнатной температуре в CDCl₃ и **DMSO-d⁶**. Масс-спектры MALDI-TOF регистрировались на приборе Bruker Daltonics UltraFlex в дитранольной матрице с использованием полиэтиленгликоля как внутреннего стандарта. Элементные анализы проведены с использованием прибора Elementar Vario MICRO cube. Колоночная хроматография проводилась на силикагеле Macherey-Nagel 60 (0.040-0.063 mm).

Коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Растворители очищали и абсолютировали в соответствии со стандартными методиками. Синтез ТВТА проводился в соответствии с опубликованной методикой. [161]. В спектрах ЯМР ¹Н производных желчных кислот пропущены нехарактеристичные сигналы протонов стероидного скелета.

Синтез фосфорсодержащих конъюгатов желчных кислот

Синтез исходных пропаргиловых производных кислот фосфора.

Проп-2-ин-1-ил дифенилфосфинат (2а)

Орр-Р-Оррий 1,186 г (5 ммоль) хлорангидрида дифенилфосфиновой кислоты растворили в 10 мл диэтилового эфира. К полученному раствору добавили 0,93 мл (6,7 ммоль) абсолютного триэтиламина и охладили до

0° С. Далее добавили по каплям раствор 0,3 мл (5 ммоль) пропаргилового спирта в 10 мл эфира к полученной смеси. После этого реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Далее ее разбавили дихлорметаном и промыли водой, а органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе. Полученное желтое масло очистили колоночной хроматографией в системе дихлорметан – метанол (50:1). Продукт – бесцветное масло, быстро застывающее на воздухе. Выход 0,866 г (68%). Т. пл. 59-62°С. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 7.90-7.38 (м, 10H, 2Ph), 4.68 (дд, J₁=8.3 Гц, J₂=2.4 Гц; 2H, CH₂), 2.47 (т, J=2.4 Гц, 1H, CH). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 132.5 (с, 2C, Ph), 131.7 (д, J=11.0

Гц, 4С), 130.8 (д, J=136.6 Гц, 2С, C(Ph)-P), 128.6 (д, J=13.5 Гц, 4H, Ph), 78.0 (д, J= 9.3 Гц, C), 75.7 (CH), 52.4 (CH₂). **ЯМР** ³¹Р (CDCl₃): 34.2 [110]

Дипроп-2-ин-1-ил фенилфосфонат (2b)



1,375 г (7 ммоль) дихлорангидрида фенилфосфоновой кислоты растворили в 10 мл диэтилового эфира и добавили 3,93 мл (28,2 ммоль) абсолютного триэтиламина. Реакционную смесь охладили до 0°С и прикапали раствор 0,9 мл (15,5 ммоль) пропаргилового спирта в 10 мл

эфира и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Обработка полностью аналогична (**2a**). Очистка производилась колоночной хроматографией в системе дихлорметан – метанол (50:1). Продукт – желтое масло, выход - 1,487 г (90%). **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 7.83 (м, 2H, Ph), 7.56 (м, 1H, Ph), 7.46 (м, 2H, Ph), 4.73 (м, 4H, CH₂), 2.52 (т, J=2.5 Гц, 2H). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 133.0 (Ph), 131.8 (д, J=11.0 Гц, Ph), 128.5 (д, J=15.2 Гц, Ph), 126.7 (д, J=193.0 Гц, **C**(Ph)-P), 77.6 (д, J=6.8 Гц, 2C), 76.0 (2CH), 53.7 (д, J=5.9 Гц, 2CH₂). **ЯМР** ³¹**P** (**CDCl**₃): 21.0 [109]

Трипроп-2-ин-1-ил фосфат (2с)



В колбу на 250 мл с капельной воронкой поместили 11,37 г (0,203 моль) пропаргилового спирта, 30 мл диэтилового эфира и 37,7 мл (0,27 моль) абсолютного триэтиламина. Реакционную смесь охладили до –10 °C и добавили по каплям раствор 6,3 мл (0,067 моль) POCl₃ в 10 мл

диэтилового эфира. Реакционную смесь оставили перемешиваться еще 1 час, после чего ее убрали на ночь в морозильную камеру. На следующий день реакционную смесь отфильтровали на воронке с пористым дном, осадок промыли эфиром. Фильтрат упарили на роторном испарителе, а полученное коричневое масло подвергли вакуумной перегонке (112-115°C, 0,1 мм. рт. ст.). Продукт – желтое масло. Выход – 4,83 г (34%). **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 4.73 (м, 6H, CH₂), 2.63 (т, J=2.5 Гц, 3H, CH). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 77.0 (3C), 76.5(3CH), 55.6(3CH₂). **ЯМР** ³¹**P** (**CDCl**₃): -1.17 [108].

N-Проп-2-ин-1-ил-*P*,*P*-дифенилфосфинамид (3а)



Смесь 0,4 мл (6,23 ммоль) пропаргиламина и 1,58 мл (11,3 ммоль) триэтиламина в 10 мл сухого CH₂Cl₂ охладили до 0°C. К этой смеси по

каплям добавили раствор 1,335 г (5,66 ммоль) хлорангидрида дифенилфосфиновой кислоты в 10 мл сухого CH₂Cl₂ и реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь. Далее растворитель упарили в вакууме и полученный продукт очистили колоночной хроматографией (CH₂Cl₂-CH₃OH 20:1). Продукт – белый порошок, выход - 64%. Т. пл. 115-117°C. **ЯМР ¹Н (CDCl₃)**: 7.97-7.85 (м, 4H, Ph), 7.55-7.40 (м, 6H, Ph), 3.74 (м, 2H, CH₂), 3.22 (м, 1H, NH), 2.26 (т, J=2.5 Гц, 1H, CH_{prop}). **ЯМР** ¹³С (CDCl₃): 132.2 (6C, Ph), 129.6 (д, J=239.4 Гц, 2C, C(Ph)-P), 128.6 (д, J=12.6 Гц, 4C), 81.3 (С(prop)), 71.9 (CH(prop)), 30.2 (CH₂(prop)). **ЯМР** ³¹Р (CDCl₃): 24.5. Найдено: С 70.40%, Н 5.55%, N 5.50%, C₁₅H₁₄NOP, вычислено С 70.58%, Н 5.53%, N 5.49%.

*N,N'-*Дипроп-2-ин-1-ил-*P*-фенилфосфондиамид (3b)



Смесь 0,93 мл (14,5 ммоль) пропаргиламина и 3,85 мл (27,6 ммоль) абсолютного триэтиламина 1,345 г (6,9 ммоль) в 10 мл абс. CH₂Cl₂ охладили до 0°C. К охлаждаемому раствору добавили по каплям раствор 1,345 г (6,9 ммоль) дихлорангидрида фенилфосфоновой кислоты в 10 мл

абсолютного дихлорметана. После этого реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Далее реакционную смесь упарили на роторном испарителе и очистили колоночной хроматографией в системе CH_2Cl_2 –MeOH (20:1). Продукт – слегка желтоватые кристаллы, выход – 73%. Т. пл. 83-85°С. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.91-7.81 (м, 2H, CH_{ar}), 7.57-7.40 (м, 3H, CH_{ar}), 3.78 (м, 4H, CH₂), 2.98 (м, 2H, NH), 2.20 (т, J=2.5 Гц, 2H, CH_{prop}). **ЯМР** ¹³С (CDCl₃): 132.0 (1C, Ph), 131.8 (д, J=10.1 Гц, 2C, Ph), 129.6 (д, J=188.0 Гц, 1C, Ph), 128.5 (д, J=13.5 Гц, 2C, Ph), 81.5 (2C(prop)), 71.5 (2CH(prop)), 30.2 (2CH₂(prop)). **ЯМР** ³¹**P** (CDCl₃): 20.1. Найдено: С 62.41%, H 5.79%, N 12.14%, C₁₂H₁₃N₂OP, вычислено С 62.07%, H 5.64%, N 12.06%.

N,N',N''-Трипроп-2-ин-1-илфосфотриамид (3с)



Смесь 2,17 мл (33,9 ммоль) пропаргиламина и 9,14 мл (65,5 ммоль) триэтиламина в 10 мл сухого CH₂Cl₂ охладили до 0°C. К этой смеси по каплям добавили раствор 1 мл (10,9 ммоль) хлорокиси фосфора в 10 мл сухого CH₂Cl₂ и оставили перемешивание на ночь. Растворитель упарили

на роторном испарителе, а полученный остаток очистили колоночной хроматографией (CH₂Cl₂-CH₃OH 10:1). Продукт – желтое масло, выход – 58%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 3.72 (м, 6H, CH₂), 3.33 (м, 3H, NH), 2.26 (т, J=2.5 Гц, 3H, CH_{prop}) **ЯМР** ¹³**C** (CDCl₃): 30.6 (3CH₂(prop)), 71.3 (3CH(prop)), 82.1 (3C(prop)). **ЯМР** ³¹**P** (CDCl₃): 15.6. Найдено: C 51.62%, H 5.81%, N 20.19%, C₉H₁₂N₃OP, вычислено C 51.68%, H 5.78%, N 20.09%.

Общая методика получения метиловых эфиров желчных кислот 4а-с [63]

15 ммоль желчной кислоты суспендировали в 20 мл метилового спирта, после чего добавили 1 мл ацетилхлорида и 1,7 мл (15 ммоль) триметилортоформиата. Реакционную смесь нагрели до растворения желчной кислоты и перемешивали в течение 2 ч. Далее растворитель упарили на роторном испарителе и полученный продукт тщательно высушивали, удаляя следы метанола.

Синтез азидопроизводных желчных кислот

Метил 3α-гидрокси-5β-холан-24-оат (4а)



Белый порошок, выход – 98%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.65 (с, 3H, CH₃), 3.61 (м, 1H, 3-CH), 2.34 (м, 1H, 23-CH₂), 2.20 (м, 1H, 23-CH₂), 0.90 (м, 6H, 2CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил 3α,12α-дигидрокси-5β-холан-24-оат (4b)



Продукт перекристаллизован из толуола, белый порошок, выход – 91%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.96 (м, 1H, 12-CH), 3.65 (с, 3H, COO**CH**₃), 3.60 (м, 1H, 3-CH), 2.36 (м, 1H, 23-CH₂), 2.22 (м, 1H, 23-CH₂), 0.96 (д, J=6.3 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.89 (с, 3H, 19-CH₃), 0.66 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил 3α,7α,12α-триигидрокси-5β-холан-24-оат (4с)



Продукт перекристаллизован из толуола, белый порошок, выход – 96%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.99 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.87 (м, 1H, 7-CH), 3.69 (с, 3H, COOCH₃), 3.47 (м, 1H, 3-CH), 1.00 (д, J=6.1 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.91 (с, 3H, 19-CH₃), 0.70 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика получения Зβ-азидопроизводных желчных кислот 5а-с

3,55 ммоль соответствующего метилового эфира **4а-с** растворили в 10 мл дихлорметана и добавили 0,99 мл (7,1 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь охладили до 0°С и прикапали 0,3 мл (3,9 ммоль) метансульфохлорида. Смеси дали нагреться до комнатной температуры и оставили перемешиваться на ночь. На следующий день разбавили дихлорметаном, промыли водой и высушили над Na₂SO₄, после чего упарили на роторном испарителе. Сухой остаток растворили в 10 мл диметилсульфоксида и к раствору добавили 0,346 г (5,32 ммоль) азида натрия. Реакционную смесь выдерживали при 60 °С 2 суток, после чего добавили 20 мл воды и проэкстрагировали 50 мл CH₂Cl₂. Органический экстракт промыли водой 5 раз и, предварительно высушив над Na₂SO₄, упарили на роторном испарителе [52].

Метил Зβ-азидо-5β-холан-24-оат (5а)



Продукт очищен колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂ – MeOH (100:1). Белый порошок, выход – 69%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 3.93 (уш. с, 1H, 3-CH),

3.64 (с, 3H, COOC**H**₃), 2.33 (м, 1H, 23-CH₂), 2.19 (м, 1H, 23-CH₂), 0.93 (с, 3H, 19-CH₃), 0.89 (д, J=6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил 3β-азидо-12α-гидрокси-5β-холан-24-оат (5b)



Продукт очищен колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂ – MeOH (50:1). Белый порошок, выход – 71%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.98 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.93 (уш. с, 1H, 3-CH), 3.65 (с, 3H, COOCH₃), 0.95 (д, J = 6.4

Гц, 3H, 21-CH₃), 0.93 (с, 3H, 19-CH₃), 0.67 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил 3β-азидо-7α,12α-дигидрокси-5β-холан-24-оат (5с)



Продукт очищен колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂ – MeOH (20:1). Белый порошок, выход – 86%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.97 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.89 (уш. с, 1H, 3-CH), 3.85 (уш. с, 1H, 7-CH),

3.65 (с, 3H, COOCH₃), 2.52 (м, 1H, 4-CH(ax)), 2.36 (м, 1H, 23-CH₂), 2.23 (м, 1H, 23-CH₂), 0.97 (д, J=6.3 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.92 (с, 3H, 19-CH₃), 0.68 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика получения Зβ-мезилоксипроизводных желчных кислот 6

2,95 ммоль сответствующего метилового эфира **4**. 0,9 (7,5)ммоль) 4-диметиламинопиридина и 1,934 г (7,4 ммоль) трифенилфосфина растворили в 25 мл абсолютного THF, затем по каплям добавили (предварительно продув аргоном) 3,38 мл (7,4 ммоль) 40% раствор DEAD в толуоле. Реакционную смесь нагревали при 45°C, а спустя 30 мин добавили 0,29 мл (4,4 ммоль) метансульфоновой кислоты. Смесь продолжали нагревать в течение 2-х суток. Далее белый осадок отфильтровали на вакууме, а фильтрат упарили на роторном испарителе. Полученный сухой остаток растворили в 25 мл CH₂Cl₂, добавили 25 мл воды и проэкстрагировали 3 раза по 25 мл CH₂Cl₂. Затем промыли 10% раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃. H₂O и, предварительно просушив над Na₂SO₄, упарили на роторном испарителе [111].

Метил Зβ-метансульфонилокси-5β-холан-24-оат (6а)



Продукт очищен колоночной хроматографией в системе CH_2Cl_2 – MeOH (100:1). Бесцветное масло, выход – 57%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 5.04 (уш.с., 1H, 3-CH), 3.65 (с, 3H, COOCH₃), 2.99 (с, 3H, OMs) 2.33

(м, 1H, 23-CH₂), 2.19 (м, 1H, 23-CH₂), 0.96 (с, 3H, 19-CH₃), 0.89 (д, J=6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил 3β-метансульфонилокси-12α-гидрокси-5β-холан-24-оат (6b)



MsO

Продукт очищен колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂ – MeOH (50:1). Бесцветное масло, выход – 76%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 5.03 (уш. с, 1H, 3-CH), 3.98 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.65 (с, 3H, COOCH₃),

2,98 (с, 3H, OMs), 0.95 (м, 6H, 21-CH₃ + 19-CH₃), 0.67 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика получения За-азидопроизводных желчных кислот 7

2,1 ммоль соответствующего мезилпроизводного **6** растворили в 20 мл DMF и к раствору добавили, предварительно продув аргоном, 0,212 г (3,3 ммоль) азида натрия. Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 60°C в течение 2-х суток, после чего добавили 20 мл воды и проэкстрагировали 50 мл CH₂Cl₂. Органический экстракт промыли водой 5 раз и, предварительно высушив над Na₂SO₄, упарили на роторном испарителе. Твердый остаток хроматографировали в системе ПЭ - этилацетат (7:1) [111].

Метил 3α-азидо-5β-холан-24-оат (7а)



Продукт – белый порошок, выход – 82%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.65 (с, 3H, COOC**H**₃), 3.30 (тт, J₁=11.7 Гц, J₂=3.5 Гц, 1H, 3-CH), 2.34 (м, 1H, 23-CH₂), 2.22 (м, 1H, 23-CH₂), 0.92 (с, 3H, 19-CH₃), 0.90 (д, J=6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил 3α-азидо-12α-гидрокси-5β-холан-24-оат (7b)



Продукт – белый порошок, выход – 78%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl**₃): 3.97 (м, 1Н, 12-СН), 3.65 (с, 3H, COOCH₃), 3.31 (тт, J₁=11.7 Гц, J₂=3.5 Гц, 1Н, 3-СН), 2.36 (м, 1Н, 23-СН₂), 2.22 (м, 1Н, 23-СН₂), 0.96 (д, J=6.3 Гц, 3H, 21-СН₃), 0.91 (с, 3H, 19-СН₃), 0.66 (с, 3H, 18-СН₃).

Метил 3α-(азидоацетокси)-5β-холан-24-оат (8)



4 г (10,3 ммоль) метилового эфира литохолевой кислоты (**4a**), 0,862 г (15,4 ммоль) окиси кальция и 1,916 г (11,27 ммоль) ангидрида хлоруксусной кислоты суспендировали в 20 мл абсолютного дихлорметана и оставили перемешиваться на ночь. После этого добавили еще 0,348 г (2 ммоль)

хлоруксусного ангидрида и дополнительно перемешивали 24 ч. Реакционную смесь обработали, добавляя 10% раствор HCl, органический слой отделили и последовательно

промыли нас. раствором NaHCO₃ (3x50 мл) и водой (3x50 мл), после чего высушили над Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе. Остаток был очищен колоночной хроматографией (CH₂Cl₂-гексан 1:1). Продукт – белый порошок, выход – 80%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 4.83 (тт, J₁=11.3 Гц, J₂=4.6 Гц, 1Н, 3-СН), 3.82 (с, 2Н, Cl<u>CH₂</u>CO), 3.65 (с, 3Н, СООСН₃), 0.92 (с, 3H, 19-CH₃), 0.90 (д, J=6.4 Гц, 21-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР**¹³С (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 167.7 (COCH₂Cl), 76.4, 56.4, 56.0, 51.4, 42.7, 41.9, 41.2, 40.4, 40.1, 35.7, 35.3, 34.9, 34.5, 32.0, 31.0, 31.0, 28.1, 27.0, 26.4, 26.3, 24.1, 23.3, 20.8, 18.2, 12.0. Полученный продукт растворили в 30 мл абс. DMSO и добавили 0,794 г (12,2 ммоль) азида натрия. Смесь перемешивали 24 ч при 60°С, после чего разбавили 100 мл дихлорметана и промыли водой (5х100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе. Полученный остаток очистили колоночной хроматографией (CH₂Cl₂ – гексан 1:1). Продукт – белый порошок, т. пл. 105-106°, выход – 76% (61% для 2 стадий). **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 4.83 (тт, J₁=11.4 Гц, J₂=4.7 Гц, 1H, 3-CH), 3.82 (с, 2Н, N₃CH₂CO), 3.65 (с, 3Н, COOCH₃), 0.92 (с, 3Н, 19-CH₃), 0.90 (д, J=6.4 Гц, 3Н, 21-CH₃), 0.63 (c, 3H, 18-CH₃). **SMP** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 167.7 (COCH₂N₃), 76.4, 56.4, 56.0, 51.4, 50.6, 42.7, 41.9, 40.4, 40.1, 35.8, 35.3, 34.9, 34.5, 32.1, 31.0, 31.0, 28.1, 26.9, 26.6, 26.3, 24.1, 23.3, 20.8, 18.2, 12.0

Общая методика получения За-тритилоксипроизводных желчных кислот 9

7,1 ммоль соответствующего метилового эфира желчной кислоты (4) растворили в 10 мл дихлорэтана, добавили 2,97 г (10,7 ммоль) трифенилметилхлорида, 2 мл (14,2 ммоль) триэтиламина и 0,174 г (1,4 ммоль) DMAP. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. После этого ее разбавили дихлорметаном, промыли водой и упарили на роторном испарителе. Из полученного остатка целевой продукт выделяли колоночной хроматографией.

Метил 3α-тритилокси-5β-холан-24-оат (9а)



Система для КХ: CH₂Cl₂ – ПЭ (1:1). Продукт – бесцветное масло, выход – 67%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.50 (м, 6H, Ar), 7.28-7.18 (м, 9H, Ar), 3.65 (с, 3H, CH₃), 3.40 (м, 1H, 3-CH), 2.34 (м, 1H, 23-CH₂), 2.21 (м, 1H, 23-CH₂), 0.88 (д, J=6.2 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.74 (с, 3H, 19-CH₃), 0.59 (с, 3H, 18-CH₃).

Метил За-тритилокси-7а,12а-дигидрокси-5β-холан-24-оат (9b)

OTr OH

Система для КХ: CH₂Cl₂ – MeOH (50:1). Продукт – кремовый порошок, выход – 61%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.50 (м, 6H, Ar), 7.28 – 7.15 (м, 9H, Ar), 3.95 (уш. с, 1H, 12-CH),

3.77 (уш. с, 1H, 7-CH), 3.65 (с, 3H, COOC**H**₃), 3.24 (м, 1H, 3-CH), 2.36 (м, 1H, 23-CH₂), 2.21 (м, 3H, 23-CH₂+2H), 0.96 (д, J=6.1 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.73 (с, 3H, 19-CH₃), 0.65 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика восстановления За-тритилоксипроизводных 9

К суспензии 0.37 г (9,8 ммоль) алюмогидрида лития в 10 мл абс. ТНГ постепенно прикапали раствор 3,9 ммоль тритилоксипроизводного **9** в 20 мл абс. ТНГ и оставили кипятиться 3 ч с обратным холодильником. К реакционной смеси прибавили при охлаждении льдом 2 мл конц. НСІ. После этого смесь разбавили 50 мл дихлорметана и промыли 5% р-ром соляной кислоты, а затем водой. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе.

3α-тритилокси-5β-холан-24-ол (10а)



Продукт – бесцветное масло, выход – 95%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl**₃): 7.52 (м, 6H, Ar), 7.27-7.15 (м, 9H, Ar), 3.60 (м, 2H, 24-CH₂), 3.40 (м, 1H, 3-H), 0.92 (д, J=6.2 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.79 (с, 3H, 19-CH₃), 0.59 (с, 3H, 18-CH₃).

За-тритилокси-7а,12а-дигидрокси-5β-холан-24-ол (10b)



Продукт – белый порошок, выход – 97%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 7.50 (м, 6H, Ar), 7.29-7.16 (м, 9H, Ar), 3.96 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.78 (уш. с, 1H, 7-CH), 3.60 (т, J=5.8 Гц, 2H, 24-CH₂), 3.25 (м, 1H, 3-CH), 2.20 (м, 2H, 23-CH₂), 0.98 (д, J=6.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.73 (с, 3H, 19-CH₃), 0.65 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика получения 24-азидохолановых производных 11

3,45 ммоль соответствующего холан-24-ола растворили в 10 мл дихлорметана, добавили 0,96 мл (6,9 ммоль) абс. триэтиламина и охладили до 0°С. После этого к реакционной смеси прикапали 0,3 мл (3,8 ммоль) метансульфохлорида. Смеси дали нагреться до комнатной температуры и оставили перемешиваться на ночь. На следующий день разбавили дихлорметаном и промыли водой и высушили над Na₂SO₄, после чего упарили на роторном испарителе. Сухой остаток растворили в 15 мл DMSO, добавили 0,306 г (4,7 ммоль) азида натрия и перемешивали при нагревании 24 часа, затем разбавляли CH₂Cl₂ и промыли водой 5 раз. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе.

24-азидо-3α-тритилокси-5β-холан (11а)



Система для КХ: CH₂Cl₂ – ПЭ (1:1). Продукт – бесцветное масло, выход – 75%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.50 (д, J=7.7 Гц, 6H, Ar), 7.27-7.17 (м, 9H, Ar), 3.40 (м, 1H, 3-CH), 3.21 (м, 2H, 24-CH₂), 0.90 (д, J=6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.75 (с, 3H, 19-CH₃), 0.59 (с, 3H, 18-CH₃).

24-азидо-За-тритилокси-7а,12а-дигидрокси-5β-холан (11b)



Система для КХ: CH₂Cl₂ – MeOH (50:1). Продукт – белый порошок, выход – 73%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.50 (д, J=7.3 Гц, 6H, Ar), 7.31-7.15 (м, 9H, Ar), 3.96 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.78 (уш. с, 1H, 7-CH), 3.23 (м, 3H, 24-CH₂+3-CH), 0.98 (д, J=6.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.73 (с, 3H, 19-CH₃), 0.65 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика удаления трифенилметильной защиты

2,5 ммоль соответствующего тритилоксипроизводного **11** растворили в 20 мл этанола и добавили 10 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятили 4 часа, после чего охладили, нейтрализовали водным раствором NaOH, проэкстрагировали хлористым метиленом. Экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Продукт очищали KX (CH₂Cl₂-EtOH – 20:1).

24-азидо-5β-холан-3α-ол (12а)



Продукт – белый порошок, выход – 70%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.59 (м, 1H, 3-CH), 3.20 (м, 2H, 24-CH₂), 0.90 (м, 6H, 2CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

24-азидо-7α,12α-дигидрокси-5β-холан-3α-ол (12b)



Продукт – белый порошок, выход – 63%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 3.97 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.83 (уш. с, 1H, 7-CH), 3.44 (м, 1H, 3-H), 3.22 (м, 2H, 24-CH₂), 0.97 (д, J=6.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.88 (с, 3H, 19-CH₃), 0.68 (с, 3H, 18-CH₃). Найдено: C 69.09%, H 9.62%, N 10.10%, C₂₄H₄₁N₃O₃, вычислено C

68.70%, H 9.82%, N 10.01%.

Общая методика проведения реакции СиААС для получения монотриазолилпроизводных. (A)

В виалу с завинчивающейся крышкой поместили 0,21 ммоль соответствующего стероидного азидопроизводного и 0,2 ммоль монопропаргилового эфира дифенилфосфиновой кислоты (**2a**). После этого добавили 1 мл смеси THF-H₂O (4:1) и 4,9 мг (0,02 ммоль) CuSO₄·5H₂O, пузырек продули аргоном, быстро внесли 15,5 мг (0,08 ммоль) аскорбата натрия и, предварительно завинтив крышку, оставили перемешиваться на 15 мин. Далее реакционную смесь разбавили 10 мл дихлорметана, промыли водой и, высушив над Na₂SO₄, упарили на роторном испарителе.

Метил 3β-(4-[дифенилфосфорилоксиметил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-7α,12αдигидрокси -5β-холан-24-оат (14а)



Система для КХ: CH₂Cl₂ – MeOH (50:1). Продукт – белый порошок, выход – 71%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.85-7.76 (м, 4H, Ar), 7.62 (с, 1H, CH(triaz.)), 7.53-7.46 (м, 2H, Ar), 7.46-7.38 (м, 4H, Ar), 5.21 (д, J=8.9 Гц, 2H, POCH₂), 4.55 (уш. с, 1H, 3-CH), 4.00 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.87 (уш. с, 1H, 7-CH), 3.65 (с, 3H, COOCH₃), 2.95 (м, 1H, 4-CH(ax)), 0.98 (д, J=6.3 Гц,

3H, 21-CH₃), 0.85 (c, 3H, 19-CH₃), 0.69 (c, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 142.8 (1C, C(triaz)), 132.3 (2C, Ph), 131.7 (д, J=10.1 Гц, 4C(Ph)), 131.2 (д, J=137.4 Гц, 2C, C(Ph)-P), 128.6 (д, J=12.7 Гц, 4C, Ph), 123.1(CH(triaz)), 72.9, 68.2, 58.2, 56.9, 51.5, 47.3, 46.6, 41.9, 39.5, 36.7, 35.2, 34.9, 33.9, 32.4, 31.0, 30.5, 29.7, 28.5, 27.5, 26.6, 24.8, 23.2, 22.8, 17.3, 12.5. **ЯМР** ³¹P (CDCl₃): 33.3. Найдено: C 68.19%, H 7.77%, N 5.82%, C₄₀H₅₄N₃O₆P, вычислено C 68.26%, H 7.73%, N 5.97%.

(1-[3α-гидрокси-5β-холан-24-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилдифенилфосфинат (14b)



Система для КХ: CH₂Cl₂ – MeOH (50:1). Продукт – белый порошок, выход – 75%. **ЯМР ¹H (CDCl₃)**: 7.85-7.76 (м, 4H, Ar), 7.62 (с, 1H, CH(triaz.)), 7.54-7.46 (м, 2H, Ar), 7.46-7.38 (м, 4H, Ar), 5.19 (д, J=9.1 Гц, 2H,

РО**СН**₂), 4.24 (м, 2H, 24-CH₂), 3.60 (м, 1H, 3-CH), 0.89 (с+д, 6H, 21-CH₃+19-CH₃), 0.61 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³**С** (**CDCl**₃): 143.4 (С(triaz)), 132.3 (с, 2H, Ph), 131.7 (д, J=11.0 Гц, 4H, Ph), 131.2 (д, J=135.7 Гц, 2C, C(Ph)-P), 128.6 (д, J=12.7 Гц, 4C, Ph), 123.6 (**C**H(triaz)), 71.7, 58.2, 56.4, 55.9, 50.8, 42.7, 42.1, 40.2, 36.4, 35.8, 35.3, 34.6, 32.6, 30.5, 28.2, 27.1, 26.4, 24.2,

23.4, 20.8, 18.5, 12.0. **ЯМР** ³¹**Р** (**CDCl**₃): 33.32. Найдено: С 72.59%, Н 8.29%, N 6.47%, С₃₉H₅₄N₃O₃P, вычислено С 72.75%, Н 8.45%, N 6.53%.

N-([(3α-гидрокси-5β-холан-24-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-метил)-Р,Р-дифенилфосфинамид (15)



Система для КХ: CH₂Cl₂-CH₃OH (20:1). Продукт – белый порошок, выход – 80%. **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.89 (м, 4H, Ar), 7.68 (уш. с, 1H, CH(triaz)), 7.46 (м, 6H, Ar), 4.24 (уш. с, 4H, 24-CH₂+NHCH₂), 3.60 (м, 1H, 3-CH), 0.89 (с+д, 6H, 21-CH₃+19-CH₃), 0.61 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³**C** (CDCl₃): 132.1 (д, J=9.3 Гц, 4C, Ph),

132.0 (2С, Ph), 128.6 (д, J=12.7 Гц, 4С, Ph), 125.6 (уш. с, CH(triaz)), 71.7, 56.4, 55.9, 51.0, 42.7, 42.1, 40.4, 40.2, 36.4, 36.3, 35.8, 35.3, 34.6, 32.7, 30.6, 28.3, 27.1, 26.4, 24.2, 23.4, 20.8, 18.6, 12.0. **ЯМР** ³¹**Р** (**CDCl**₃): 24.4 (Сигналы четвертичных С не выкопились).

Метил 3-(4-бутил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-5β-холан-24-оат (16)



Система для КХ: CH₂Cl₂-CH₃OH (20:1). Продукт – белый порошок, выход – 77%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl₃**): 7.33 (с, 1Н, CH(triaz)), 4.63 (уш.с., 1Н, 3-CH), 3.65 (с, 3Н, COOCH₃), 2.70 (т, J=7.6 Гц, 2H, CH₂(triaz)), 0.96-0.87 (с+д+т, 9Н, 21-CH₃+19-CH₃+<u>CH₃</u>CH₂), 0.64 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**CDCl₃**): 174.7 (COOMe), 147.8 (C(triaz)), 119.6

(CH(triaz)), 56.6, 56.4, 56.0, 51.4, 42.8, 40.5, 40.2, 37.3, 35.6, 35.4, 34.8, 31.6, 31.1, 31.0, 30.8, 30.0, 28.2, 26.5, 26.1, 25.4, 25.0, 24.2, 23.8, 22.4, 21.0, 18.3, 13.8, 12.0.

3-(4-Бутил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-5β-холан-24-овая кислота (17)



с завинчивающейся В пузырек крышкой помещают 53 мг (0,106 ммоль) 16 и добавляют смесь 1,5 мл диоксана с 1,5 мл 5% водного раствора KOH. Реакционную смесь перемешивают при 80°С в течение 3 ч. После завершения реакции смесь упаривают ЛО

половины объема на роторном испарителе и водный слой подкисляют разб. HCl до pH 5-6. Продукт экстрагируют 3x30 мл этилацетата, органический слой промывают водой и сушат над Na₂SO₄. Продукт – белый порошок, выход - 49 мг (95%). **ЯМР** ¹**H** (**CDCl₃**): 7.33 (с, 1H, CH(triaz)), 4.63 (уш.с, 1H, 3-CH), 2.71 (т, J=7.6 Гц, 2H, CH₂(триаз.)), 0.96-0.87 (с+д+т, 9H,

21-CH₃+19-CH₃+<u>CH₃</u>CH₂), 0.64 (c, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 179.3 (COOH), 147.8 (C(triaz)), 119.7 (CH(triaz)), 56.6, 56.4, 56.0, 42.8, 40.4, 40.1, 37.3, 35.6. 35.3, 34.8, 31.6, 31.0, 30.8, 30.77, 29.9, 28.2, 26.5, 26.1, 25.4, 24.9, 24.2, 23.8, 22.4, 21.0, 18.3, 13.8, 12.1.

Общая методика синтеза пинцерных и триподальных холантриазольных производных (**B**)

0.22 ммоль *N*,*N*'-дипропаргиламида фенилфосфоновой кислоты или 0,12 моль трипропаргилфосфамида, 2,15 или 3,25 экв. соответсвующего азидохоланового производного, 3 мг (0.012 ммоль, 10 мол. %) CuSO₄·5H₂O и 9.5 мг (0.048 ммоль, 40 мол. %) аскорбата натрия смешивают в вакуумированном и заполненном аргоном виале. После этого добавляют 1 мл смеси THF-H₂O (4:1) и реакционную смесь перемешивают при 60° в течение 24 ч. Далее реакционную смесь разбавляют 100 мл дихлорметана, промывают 3 порциями воды по 50 мл, сушат над Na₂SO₄ и упаривают на роторном испарителе. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂-MeOH (20:1).

Общая методика синтеза пинцерных и триподальных холантриазольных производных (C)

фенилфосфоновой 0,22 ммоль *N*,*N*'-дипропаргиламида кислоты или 0,12 моль трипропаргилфосфамида, 2,15 или 3,25 экв. соответсвующего азидохоланового производного, 1,2 мг (0.006 ммоль, 5 мол. %) Cu(OAc)₂·H₂O, 3,2 мг (0.006 ммоль, 5 мол. %) ТВТА, и 9,5 мг (0,048 ммоль, 40 мол. %) аскорбата натрия смешивают в вакуумированном и заполненном аргоном виале. После этого добавляют 1 мл смеси THF-H₂O (4:1) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Далее реакционную смесь разбавляют 100 мл дихлорметана, промывают 3 порциями воды по 50 мл, сушат над Na_2SO_4 и упаривают на роторном испарителе. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂-MeOH (20:1).

Р-фенил-N,N'-бис-[(1-[3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холан-24-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил]фосфондиамид (19)



Методика В. Продукт – белый порошок, выход – 80%. **ЯМР** ¹**H** (**DMSO-d**⁶): 7.80 (c, 2H, 2CH(triaz)), 7.77-7.69 (м, 2H, Ar), 7.52-7.37 (м, 3H, Ar), 5.00 (м, 2H, PONH), 4.32 (д, J=4.2 Гц, 2H, OH), 4.21 (м, 4H, NHCH₂), 4.10 (д, J=3.2 Гц, 2H, OH), 4.00 (уш. с, 6H, 24-CH₂+OH), 3.76 (уш. с, 2H, 12-CH), 3.59 (уш. с, 2H, 7-CH), 3.15 (м, 2H, 3-CH), 0.91 (д, J=6.3 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.79 (с, 6H, 19-CH₃), 0.57 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**DMSO-d**⁶): 147.7 (2C(triaz)), 131.8 (д, J=9.3 Гц, 2C, Ph), 131.3 (1C, Ph), 128.4 (д, J=12.7 Гц, 2C, Ph), 122.9 (CH(triaz)), 71.5, 70.9, 66.7, 65.4, 50.2, 46.5, 46.2, 41.9, 36.1, 35.8, 35.4, 34.8, 32.7, 30.9, 29.0, 27.8, 27.1, 26.7, 23.2, 23.1, 17.7, 12.8. **ЯМР** ³¹P (**DMSO-d**⁶): 19.7. Найдено: C 67.11%, H 9.12%, N 10.30%, C₆₀H₉₅N₈O₇P, вычислено C 67.26%, H 8.94%, N 10.46%.

Диметил 3β,3'β-[(фенилфосфорил)бис(иминометилен-1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)]ди-5β-холан-24-оат (20)



Методика В. Продукт – белый порошок, выход – 88%. ЯМР ¹Н (DMSO-d⁶): 7.86 (с, 2H, CH(triaz)), 7.77-7.69 (м, 2H, Ar), 7.50-7.36 (м, 3H, Ar), 5.00 (м, 2H, PONH), 4.59 (уш. с, 2H, 3-CH), 4.01 (уш. с, 4H, NHCH₂), 3.56 (с, 6H, COOCH₃), 0.87 (д, J=6.4

Гц, 6H, 21-CH₃), 0.82 (c, 6H, 19-CH₃), 0.61 (c, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**DMSO-d**⁶): 174.2 (**C**OOCH₃), 147.4 (C(triaz)), 131.8 (д, J=9.3 Гц, 2C, Ph), 131.3, 128.4 (д, J=12.7 Гц, 2C, Ph), 122.3 (**C**H(triaz)), 56.4, 56.0, 51.7, 42.7, 37.2, 36.1, 35.6, 35.3, 34.7, 31.1, 30.8, 29.7, 28.2, 26.5, 26.2, 24.8, 24.3, 24.1, 21.1, 18.6, 12.3. **ЯМР** ³¹P (**DMSO-d**⁶): 19.7. Найдено: C 70.08%, H 9.05%, N 10.16%, C₆₂H₉₅N₈O₅P, вычислено C 70.02%, H 9.00%, N 10.54%.

Триметил 3β,3'β,3''β-[(фосфорил)трис(иминометилен-1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)] *mpuc*(5β-холан-24-оат) (21а)



Синтез проведен согласно общей методике **В**. Продукт – белый порошок, выход – 72%. **ЯМР** ¹**H** (**DMSO-d**⁶): 7.62 (с, 3H, CH(триаз.)), 4.61 (уш. с, 3H, 3-CH), 4.28-4.16 (м, 6H, NH<u>CH₂</u>), 3.65 (с, 9H, COO<u>CH₃</u>), 3.56 (уш. с., 3H, PO<u>NH</u>),

0.90 (д, J=6.4 Гц, 9H, 21-CH₃), 0.87 (с, 9H, 19-CH₃), 0.64 (с, 9H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³С (**DMSOd**⁶): 174.7 (<u>CO</u>OCH₃), 146.8 (С(триаз.)), 120.7 (CH(триаз.)), 56.6, 56.5, 56.0, 51.5 (OCH₃), 42.7, 40.4, 40.1, 37.2, 36.6, 35.6, 35.3, 34.7, 31.0, 30.9, 30.6, 29.8, 28.1, 26.4, 26.1, 24.8, 24.1, 23.7, 20.9, 18.2, 12.0. **ЯМР** ³¹Р (**DMSO-d**⁶): 15.8. Найдено: С 69.12%, Н 9.13%, N 11.35%, C₈₄H₁₃₅N₁₂O₇P, вычислено С 69.29%, Н 9.35%, N 11.54%. Триметил 3β,3'β,3''β-[(фосфорил)трис(иминометилен-1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)] *mpuc*(12α-гидрокси-5β-холан-24-оат) (21b)



Синтез проведен согласно общей методике С. Продукт – белый порошок, выход – 61%. ЯМР ¹Н (DMSO-d⁶): 7.97 (с, 3Н, СН(триаз)), 4.63 (уш. с., 3Н, 3-СН), 4.47-4.36 (м, 3H, <u>NH</u>CH₂), 4.21 (д, J=3.4 Гц, 3H, 12-ОН), 4.00-3.90 (м, 6Н, NH<u>CH₂</u>), 3.78

(уш. с, 3H, 12-CH), 3.56 (с, 9H, COO<u>CH₃</u>), 0.90 (д, J=6.2 Гц, 9H, 21-CH₃), 0.78 (с, 9H, 19-CH₃), 0.59 (с, 9H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**DMSO-d⁶**): 174.2 (<u>CO</u>OCH₃), 147.7 (С(триаз.)), 122.1 (CH(триаз.)), 71.5, 56.1, 51.6, 47.9, 46.6, 46.5, 37.3, 36.8, 35.9, 35.4, 34.3, 33.1, 31.2, 30.9, 30.9, 29.8, 29.1, 27.6, 26.6, 26.1, 24.7, 23.9, 23.8, 17.4, 12.9. **ЯМР** ³¹P (**DMSO-d⁶**): 16.7. HRMS (MALDI-TOF) вычислено для C₈₄H₁₃₅N₁₂O₁₀P [M+Na]⁺: 1526.0059; найдено 1526.0055.

Триметил 3β,3'β,3''β-[(фосфорил)трис(иминометилен-1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)] *mpuc*(7α,12α-дигидрокси-5β-холан-24-оат) (21с)



Синтез проведен согласно общей методике **С**. Продукт – белый порошок, выход – 65%. **ЯМР** ¹**Н** (**DMSO-d⁶):** 7.93 (с, 3H, CH(триаз.)), 4.53 (уш. с, 3H, 3-CH), 4.47-4.38 (м, 3H, <u>NH</u>CH₂), 4.21 (д, J=3.4 Гц, 3H, OH), 4.16 (д, J=3.3 Гц, 3H, OH), 4.00-3.90 (м,

6H, NH<u>CH</u>₂), 3.78 (уш. с, 3H, 12-CH), 3.62 (уш. с, 3H, 7-CH), 3.56 (с, 9H, COO<u>CH</u>₃), 2.98-2.85 (м, 3H, 4-CH), 0.91 (д, J=6.1 Гц, 9H, 21-CH₃), 0.73 (с, 9H, 19-CH₃), 0.57 (с, 9H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (DMSO-d⁶): 173.8 (<u>CO</u>OCH₃), 147.2 (д, J=6.9 Гц, C(триаз.)), 121.5 (CH(триаз.)), 71.0, 66.2, 55.7, 51.2, 46.0, 45.8, 41.3, 39.4, 36.8, 36.3, 35.0, 34.4, 34.0, 32.1, 30.7, 30.4, 28.6, 27.2, 26.1, 24.3, 22.9, 22.7, 16.9, 12.3. **ЯМР** ³¹P (DMSO-d⁶): 16.4. Найдено: C 64.72%, H 8.79%, N 10.61%, C₈₄H₁₃₅N₁₂O₁₃P, вычислено C 65.01%, H 8.77%, N 10.83%. Триметил За,З'а,З'а-[(фосфорил)трис(иминометилен-1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)] *трис*(5β-холан-24-оат) (22)



Синтез проведен согласно общей методике Продукт **C**. белый _ ЯМР¹Н порошок, выход – 77%. (CDCl₃): 7.56 (с, 3H, CH(триаз.)), 4.38 (тд, J₁=11.1 Гц, J₂=4.5 Гц, 3Н, 3-СН), 4.28-4.12 (м, 6Н, NHCH₂), 3.65 (с, 9Н, COOCH₃), 3.47 (yiii. c, 3H, PONH), 0.99

(с, 9H, 19-CH₃), 0.90 (д, J= 6.4 Гц, 9H, 21-CH₃), 0.64 (с, 9H, 18-CH₃); ЯМР ¹³С (CDCl₃): 174.6 (СООСН₃), 146.7 (С(триаз.)), 119.5 (СН(триаз.)), 61.0 (3-С), 56.2, 55.9, 51.4 (COOCH₃), 42.7, 42.6, 40.5, 39.9, 36.7, 35.82, 35.77, 35.3, 34.7, 34.0, 31.0, 30.9, 28.1, 28.0, 27.0, 26.2, 24.1, 23.4, 20.9, 18.2, 12.0; **ЯМР** ³¹Р (CDCl₃): 15.8. Найдено: С 69.26%, Н 9.07%, N 11.47%, C₈₄H₁₃₅N₁₂O₇P, вычислено С 69.29%, Н 9.35%, N 11.54%.

N,*N*',*N*''-трис-[(1-[3а-гидрокси-5β-холан-24-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-метил]фосфамид (23)



Синтез проведен обшей согласно методике С. Продукт – белый порошок, выход – 63%. ЯМР ¹Н (CDCl₃): 7.61 (с, СН(триаз.)), 4.31-4.18 (м, 3H. 6H. NHCH₂), 4.18-4.06 (м, 6H, 24-CH₂), 3.88-3.71 (м, 3H, NH), 3.65-3.52 (м, 3H, 3-CH),

0.92-0.84 (м, 18H, 21-CH₃+19-CH₃), 0.61 (уш. с., 9H, 18-CH₃). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 147.1 (С(триаз.)), 121.6 (СН(триаз.)), 71.4, 56.3, 55.9, 50.6, 42.6, 42.0, 40.3, 40.0, 36.3(2С), 35.7, 35.2(2C), 34.5, 32.6, 30.4, 28.2, 27.1, 27.0, 26.3, 24.1, 23.3, 20.7, 18.5, 11.9. **ЯМР** ³¹**Р** (**CDCl**₃): 16.2. HRMS: (MALDI-TOF) рассчитано для C₈₁H₁₃₅N₁₂O₄PNa⁺ [M+Na]⁺: 1394.0365; найдено 1394.0339.

Триметил За,З'а,З''а-[фосфорил-трис(иминометилен-1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил[2оксоэтан-2,1-диил]окси)]трис(5в-холан-24-оат) (24)



Синтез проведен согласно общей методике С. Продукт – белый порошок, выход – 66%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 7.68 (уш. с, 3H, СН(триаз)), 5.07 (c, 6H,

```
106
```

NCH₂CO), 4.78 (тд, J₁=11.1 Гц, J₂=4.2 Гц, 3H, 3-CH), 4.16 (уш. с, 6H, NHCH₂), 3.65 (с, 9H, COOCH₃), 0.93-0.88 (M, 18H, 21-CH₃+19-CH₃), 0.63 (c, 9H, 18-CH₃). **MMP** ¹³C (CDCl₃): 173.6 (СООСН₃), 166.7 (NCH₂COO), 147.9 (С(триаз.)), 124.1 (СН(триаз.)), 75.4 (3-С), 55.8, 55.4, 51.1, 50.3, 42.2, 41.1, 39.8, 36.2, 35.3, 34.7, 34.3, 34.1, 31.7, 30.6, 30.3, 27.6, 26.5, 26.1, 25.9, 23.8, 22.9, 20.4, 18.0, 11.8. ЯМР ³¹Р (CDCl₃): 15.9. Найдено: С 66.55%, Н 8.79%, N 10.15%, С₉₀Н₁₄₁N₁₂O₁₃P, рассчитано С 66.31%, Н 8.72%, N 10.31%.

Общая методика получения метилтриазолиевых солей.

Смесь 0,036 ммоль соответствующего триподального конъюгата и 1,1 мл иодистого метила в 5 мл CHCl₃ перемешивают 72 часа при комнатной температуре, после чего досуха упаривают в вакууме. Полученный желтый порошок растворяют в 30 мл смеси СНСІ₃-МеОН (1:1) и добавляют раствор 31 мг (0,16 ммоль) AgBF₄ в 1 мл метанола. Образовавшуюся суспензию фильтруют через целит и прозрачный раствор упаривают на роторном испарителе.

Триметил 3β,3'β,3''β-[фосфорил-трис(иминометилен-3-метил-1*H*-1,2,3-триазолий-4,1диил)]трис(5β-холан-24-оат) трис(тетрафторборат) (25)



Продукт – белый порошок, выход – 99%. **MMP** ¹**H** (**CDCl**₃): 8.48 (c, 3H, СН(триаз.)), 4.85 (уш. с, 3Н, 3-СН), 4.60-4.35 (м, 9Н, <u>NHCH₂+NHCH₂</u>), 4.18 (c, 9H, NCH₃), 3.65 (c, 9H, COOCH₃), 0.90 (уш. с, 18Н, 21СН₃+19СН₃), 0.63 (c, 9H, 18CH₃). **SMP**¹³C (CDCl₃): 174.7

(СООСН₃), 143.5 (С(триаз.)), 128.4 (СН(триаз.)), 61.6 (3-С), 56.5, 56.0, 51.4, 42.7, 40.4, 40.1, 37.8, 36.6, 35.5, 35.4, 34.6, 34.4, 31.1, 31.0, 30.0, 29.7, 28.7, 28.1, 26.0, 24.2, 24.0, 23.4, 21.0, 18.3, 12.0. **ЯМР** ³¹**Р** (**CDCl**₃): 17.4. HRMS (MALDI-TOF) рассчитано для С₈₇H₁₄₄B₂F₈N₁₂O₇P⁺ [M-BF₄]⁺: 1674.1061; найдено 1674.1158.

Триметил 3а,3'а,3''а-[фосфорил-трис(иминометилен-3-метил-1*H*-1,2,3-триазолий-4,1диил)]трис(5β-холан-24-оат) трис(тетрафторборат) (26)



Синтез проведен обшей согласно методике. Продукт – белый порошок, выход – 99%. ЯМР ¹Н (CDCl₃): 8.53 (уш. с, 3H, CH(triaz)), 4.85-4.35 (м, 9H, 3-CH+CH₂NH), 4.22 (c, 9H, NCH₃), 3.65 (c, 9H, COOCH₃), 0.97 (c, 9H, 19-CH₃), 0.91 (д, J=5.7 Гц, 9H, 21-CH₃), 0.64 (с, 9H, 18-CH₃). HRMS (MALDI-TOF) рассчитано С₈₇H₁₄₄B₂F₈N₁₂O₇P⁺ [M-BF₄]⁺: 1674.1061; найдено 1674.2464.

Триметил За,З'а,З''а-[фосфорил-трис(иминометилен-З-метил-1*H*-1,2,3-триазолий-4,1диил[2-оксоэтан-2,1-диил]окси)]трис(5β-холан-24-оат) трис(тетрафторборат) (27)



Синтез проведен согласно общей методике. Продукт – белый порошок, выход – 99%. **ЯМР ¹Н (CDCl₃):** 8.50 (с, 3H, CH(triaz)), 5.24 (с, 6H, N<u>CH₂</u>CO), 4.87-4.65 (м, 6H, 3-CH+<u>NH</u>CH₂), 4.52-4.32 (м, 6H, NH<u>CH₂</u>), 4.20

(с, 9H, NCH₃), 3.65 (с, 9H, COO<u>CH₃</u>), 0.95-0.86 (м, 18H, 21-CH₃+19CH₃), 0.64 (с, 3H, 18CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (<u>CO</u>OCH₃), 164.4 (NCH₂<u>CO</u>O), 144.6 (С(триаз.)), 130.4 (CH(триаз.)), 77.7 (3-C), 56.3, 55.9, 53.5, 51.4, 42.7, 41.9, 40.4, 40.0, 37.9, 35.7, 35.3, 34.9, 34.5, 34.1, 31.9, 31.0, 30.9, 28.1, 27.0, 26.3, 24.2, 23.3, 20.8, 18.2, 12.0. **ЯМР** ³¹P (CDCl₃): 17.2. HRMS (MALDI-TOF) рассчитано для C₉₃H₁₅₀B₂F₈N₁₂O₁₃P⁺ [M-BF₄]⁺: 1848.2171; найдено 1848.1225.

Диметил 3β,3'β-[(фенилфосфорил)бис(иминометилен-3-метил-1*H*-1,2,3-триазолий-4,1-диил)]ди(5β-холан-24-оат) бис(тетрафторборат) (28)



106,3 мг (0,1 ммоль) 20 растворяют в 10 ΜЛ сухого дихлорметана И добавляют 45,6 МΓ (0, 24)ммоль) тетрафторбората триметилоксония. Полученную смесь перемешивают 72 ч, после чего упаривают досуха, а остаток суспендируют В 2 ΜЛ

метанола. Осадок отфильтровывают на пористом фильтре и тщательно сушат. Продукт – белый порошок, выход – 99%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 8.39 (с, 2H, CH(triaz)), 7.93-7.78 (м, 2H, Ar), 7.52-7.36 (м, 3H, Ar), 4.88 (уш. с, 2H, PO<u>NH</u>), 4.82 (с, 2H, 3-H), 4.45 (уш.с, 4H, NH<u>CH</u>₂), 4.16 (с, 6H, NCH₃), 3.65 (с, 6H, COO<u>CH</u>₃), 0.93-0.87 (м, 12H, 21-CH₃+19-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 174.7 (<u>CO</u>OCH₃), 143.5 (С(триаз.)), 132.3 (Ph), 131.6 (Ph), 128.9 (CH(триаз)), 128.7 (Ph), 61.8, 56.4, 55.9, 51.5, 42.7, 40.4, 40.0, 37.9, 36.7, 35.5, 35.3, 34.6, 33.5, 31.1, 31.0, 30.0, 28.7, 28.1, 26.1, 26.0, 24.1, 24.0, 23.4, 20.9, 18.3, 12,0. **ЯМР** ³¹**P** (**CDCl**₃): 23.0. HRMS(MALDI-TOF): рассчитано для C₆₄H₁₀₁BF₄N₈O₅P⁺ [M-BF₄]⁺: 1179.7656; найдено 1179.7688.
Синтез производных каликс[4]арена

Синтез исходных пропаргиловых производных трет-бутилкаликс[4]арена

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-дипропаргилоксикаликс[4]арен (конус) (29)



2 г (3,08 ммоль) трет-бутилкаликс[4]арена растворили в 40 мл абсолютного ацетона и добавили 1,014 г (7,3 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, после чего прикапали 0,685 мл (6,152 ммоль) пропаргилбромида (80% раствор в толуоле). Смесь кипятили в течение суток, после чего охладили, отфильтровали на вакууме,

а фильтрат упарили на роторном испарителе. К сухому остатку добавили 30 мл 2 М HCl и проэкстрагировали 3×100 мл CH₂Cl₂. Объединенные экстракты последовательно промыли водой и нас. р-ром NaCl и, предварительно просушив над Na₂SO₄, упарили на роторном испарителе. Сырой продукт перекристаллизовали из CH₂Cl₂/CH₃OH. Продукт – белый порошок, выход – 1,397 г (76 %). **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 7.05 (c, 4H, Ar-H), 6.70 (c, 4H, Ar-H), 6.44 (c, 2H, Ar-OH), 4.73 (д, J=2.4 Гц, 4H, OCH₂), 4.36 (д, J=13.1 Гц, 4H, CH₂ мост.), 3.31 (д, J=13.1 Гц, 4H, CH₂ мост.), 2.52 (т, J=2.4 Гц, 2H, -C=CH), 1.29 (c, 18H, t-Bu), 0.88 (c, 18H, t-Bu) [162].

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетрапропаргилоксикаликс[4]арен (конус) (30)



1 г (1,54 ммоль) трет-бутилкаликс[4]арена растворили в 80 мл ТНF и 4 мл DMF, предварительно продули аргоном, добавили 1,12 мл (10.01 ммоль) пропаргилбромида и 0,325 г (7,85 ммоль) NaH. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 12 часов. Затем раствор упарили на роторном испарителе, к сухому остатку добавили 100 мл CHCl₃, а затем 2 М раствор HCl до

pH=3, после чего экстрагировали CHCl_{3.} Органическую фазу промыли насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, а затем упарили на роторном испарителе. Твердый остаток хроматографировали в системе бензол – петролейный эфир (1:1). Продукт – белый порошок, выход – 0,2 г (16 %). **ЯМР** ¹**H** (CDCl₃): 6.77 (с, 8H, Ar-H), 4.78 (д, J=2.5 Гц, 8H, OCH₂), 4.58 (д, J=13.0, 4H, CH₂ мост.), 3.15 (д, J=13.0 Гц, 4H, CH₂(мост.)), 2.45 (уш. с, 4H, - C=CH), 1.06 (с, 36H, t-Bu) [163].

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетрапропаргилоксикаликс[4]арен (частичный конус + 1,3-альтернат) (31) и (32)



1,11 г (1,54 ммоль) 29 растворили в 100 мл абсолютного ацетона, добавили 1,37 г (4,20 ммоль) Cs₂CO₃ и 0,53 мл (4,71 ммоль) пропаргилбромида (80% раствор в толуоле) и кипятили в течение 15 часов. Затем обработали аналогично соединению 29. Смесь двух

система ПЭ – CH₂Cl₂ (2:1). Продукт **31** – кремовый порошок. Выход - 0,320 г (26 %). Продукт **32** – белый порошок. Выход - 0,218 г (18 %) **ЯМР** ¹Н (для **31**) (CDCl₃): 7.41 (с, 2H, Ar-H), 7.04 (с, 2H, Ar-H), 6.97 (д, J=2.5 Гц, 2H, Ar-H), 6.51 (д, J=2.5 Гц, 2H, Ar-H), 4.44 (м, 4H, OCH₂), 4.34 (д, J=2.3 Гц, 2H, OCH₂), 4.30 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ мост.), 4.23 (д, J=2.3 Гц, 2H, OCH₂), 3.84 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ мост.), 3.72 (д, J=13.5 Гц, 2H, CH₂ мост.), 3.07 (д, J=13.5 Гц, 2H, CH₂ мост.), 2.48 (т, J=2.3 Гц, 2H, -C≡CH), 2.42 (т, J=2.3 Гц, 1H, -C≡CH), 2.22 (т, J=2.3 Гц, 1H, -C=CH), 1.44 (с, 9H, t-Bu), 1.31 (с, 9H, t-Bu), 1.03 (с, 18H, t-Bu). **ЯМР** ¹H (для 32) (CDCl₃): 7.11 (с, 8H, Ar-H), 3.88 (д, J=2.3 Гц, 8H, OCH₂), 3.79 (с, 8H, CH₂ мост.), 2.36 (т, Ј=2.3 Гц, 4Н, -С=СН), 1.27 (с, 36Н, t-Ви) [129].

Общая методика синтеза дизамещенных конъюгатов каликс[4]арена с желчными кислотами

36,2 мг (0,05 ммоль) 29 и 0,105 ммоль соответствующего азидопроизводного (5 или 7) поместили в пузырек с завинчивающейся крышкой, добавили 1 мг (0,005 ммоль) Cu(OAc)₂. DMSO-d⁶H₂O, 4 мг (0,04 ммоль) аскорбата натрия, 2,7 мг (0,005 ммоль) ТВТА и 1 мл смеси ТНГ-H₂O (4:1). Реакцию перемешивали в течение 2-х часов в атмосфере аргона. Далее реакционную смесь разбавили дихлорметаном, промыли водой, упарили на роторном испарителе. Очистка методом КХ, элюент – CH₂Cl₂-CH₃OH (20:1).



5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди[(1-(24-метокси-24-оксо-5β-холан-**3**β-ил)-1H-1,2,3-триазол-4ил)оксиметил]каликс[4]арен (конус) (33а)

Продукт _ белый порошок, выход – 80%. ЯМР ¹Н (CDCl₃): 8.16 (c, 2H, CH(triaz.)), 7.01 (c, 4H, CH(Ar)), 6.80 (c, 4H, CH(Ar)), 5.24 (c, 4H, OCH₂), 4.66 (c, 2H, 3-H), 4.18 (д, J=13.1 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 4.17 (д, J=13.1 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 3.65 (c, 6H, COOCH₃), 3.25 (д, J=13.1 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 3.24 (д, J=13.1 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 1.25 (c, 18H, t-Bu), 0.96 (c, 18H, t-Bu), 0.91 (д, J=6.3 Гц, 21-CH₃), 0.82 (c, 6H, 19-CH₃), 0.63 (c, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 150.2 (C(Ar)), 149.5 (C(Ar)), 147.4 (C(triaz)), 143.4 (C(Ar)), 141.9 (C(Ar)), 132.7 (C(Ar)), 132.6 (C(Ar)), 127.7 (C(Ar)), 127.6 (C(Ar)), 125.7 (C(Ar)), 125.6 (C(Ar)), 125.1 (C(Ar)), 125.1 (C(Ar)), 123.2 (CH (triaz)), 69.8 (OCH₂), 57.3, 56.6, 56.0, 51.5, 42.7, 40.4, 40.1, 37.2, 35.6, 35.4, 34.7, 34.0, 33.8, 31.9, 31.6, 31.1, 31.0, 30.6, 29.7, 28.2, 26.3, 26.1, 25.0, 24.2, 23.6, 21.0, 18.3, 12.0. Найдено: C 77.38 %, H 9.38 %, N 5.30 %, C₁₀₀H₁₄₂N₆O₈, вычислено C 77.18 %, H 9.20 %, N 5.40 %

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди[(1-(12α-гидрокси-24-метокси-24-оксо-5β-холан-3β-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (конус) (33b)



Продукт – белый порошок, выход – 81%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 8.01 (с, 2H, CH(triaz)), 7.08 (с, 2H, Ar-OH), 7.01 (с, 4H, CH(Ar)), 6.76 (с, 4H, CH(Ar)), 5.22 (д, J=12.4 Гц, 2H, OCH₂), 5.18 (д, J=12.4 Гц, 2H, OCH₂), 4.61 (уш.с, 2H, 3-H), 4.20 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ (мост.)),

4.18 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ мост), 4.00 (с, 2H, 12-H), 3.65 (с, 6H, COOCH₃), 3.24 (д, J=13.5 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 3.20 (д, J=13.5 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 1.26 (с, 18H, t-Bu), 0.93 (с, 18H, t-Bu), 0.97 (д, J=5.9 Гц, 21-CH₃), 0.81 (с, 6H, 19-CH₃), 0.67 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 150.4(C(Ar)), 149.6 (C(Ar)), 147.2 (C(triaz)), 143.7 (C(Ar)), 141.7 (C(Ar)), 132.7 (C(Ar)), 132.6 (C(Ar)), 127.8 (C(Ar)), 127.7 (C(Ar)), 125.7 (C(Ar)), 125.6 (C(Ar)), 125.2 (C(Ar)), 125.1 (C(Ar)), 122.7 (CH(triaz)), 73.1, 70.1 (OCH₂), 56.8, 51.5, 48.4, 47.4, 46.5, 37.2, 35.8, 35.1, 34.3, 33.9, 33.8, 33.6, 31.8, 31.7, 31.1, 31.0, 30.5, 29.8, 28.8, 27.5, 26.3, 25.8, 24.9, 23.6, 23.4, 17.3, 12.8. Найдено: C 77.48 %, H 9.14 %, N 5.12 %, C₁₀₀H₁₄₄N₆O₁₀, рассчитано C 77.62%, H 9.01 %, N 5.29 %.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди[(1-(24-метокси-24-оксо-5βхолан-3α-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (конус) (34а)



Продукт – белый порошок, выход – 86%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 8.03 (с, 2H, CH(triaz.)), 7.35 (с, 2H, Ar-OH), 7.03 (с, 4H, CH(Ar)), 6.82 (с, 4H, CH(Ar)), 5.22 (д, J=12.4 Гц, 2H, OCH₂), 5.18 (д, J=12.4 Гц, 2H, OCH₂), 4.37 (м, 2H, 3-H), 4.23 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 4.21 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 3.65 (с, 6H, COOCH₃), 3.26 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 3.25 (д, J=13.0 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 1.26

(c, 18H, t-Bu), 0.99 (c, 6H, 19-CH₃), 0.98 (c, 18H, t-Bu), 0.89 (д, J=6.4 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.64 (c, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 150.4 (C(Ar)), 149.5 (C(Ar)), 147.3 (C(triaz)), 143.6 (C(Ar)), 141.8 (C(Ar)), 132.7 (C(Ar)), 132.6 (C (Ar)), 127.8 (C(Ar)), 127.7 (C(Ar)), 125.7 (C(Ar)), 125.6 (C(Ar)), 125.2 (C(Ar)), 125.0 (C(Ar)), 121.5 (CH(triaz)), 70.3, 61.0, 56.2, 51.5, 42.7, 42.6, 40.5, 39.9, 35.8, 35.7, 35.4, 34.8, 34.0, 33.9, 33.8, 33.7, 31.9, 31.8, 31.7, 31.1, 31.0, 28.2, 28.1, 27.0, 26.4, 24.2, 23.5, 18.2, 12.0. Найдено: C 77.21 %, H 9.30 %, N 5.20 %, C₁₀₀H₁₄₂N₆O₈, рассчитано C 77.18 %, H 9.20 %, N 5.40 %.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди[(1-(12α-гидрокси-24-метокси-24-оксо-5β-холан-3α-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (конус) (34b)



Продукт – белый порошок, выход – 86%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 8.62 (с, 2H, CH(triaz)), 8.41 (с, 2H, Ar-OH), 7.06 (д, J=2.4, 2H, CH(Ar)), 7.03 (д, J=2.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 7.00 (д, J=2.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 6.96 (д, J=2.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 5.52 (д, J=12.8 Гц, 2H, OCH₂), 5.02 (д, J=12.8 Гц, 2H, OCH₂), 4.32 (д, J=12.8 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 4.24 (д, J=13.2 Гц, 2H, CH₂ (мост.)),

4.14 (тт, J₁=11.7 Гц, J₂=3.5 Гц, 2Н, 3-Н), 3.96 (с, 2Н, 12-Н), 3.62 (с, 6Н, СООСН₃), 3.46 (д,

J=13.4 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 3.28 (д, J=12.8 Гц, 2H, CH₂ (мост.)), 1.24 (с, 18H, t-Bu), 1.10 (с, 18H, t-Bu), 0.99 (м, 12H, 21-CH₃ + 19-CH₃), 0.68 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 174.9 (COOCH₃), 150.2 (C(Ar)), 149.9 (C(Ar)), 147.9 (C(triaz)), 144.2 (C(Ar)), 142.4 (C(Ar)), 133.4 (C(Ar)), 133.0 (C(Ar)), 128.1 (C(Ar)), 127.3 (C(Ar)), 126.4 (C(Ar)), 125.7 (C(Ar)), 125.5 (C(Ar)), 125.1 (C(Ar)), 122.0 (CH(triaz)), 73.0, 70.9, 61.2, 51.4, 47.3, 46.8, 46.6, 42.9, 36.4, 35.5, 35.4, 34.9, 34.2, 34.0, 33.9, 32.9, 32.0, 31.6, 31.1, 30.9, 29.1, 27.5, 27.0, 25.9, 23.9, 23.4, 17.2, 12.7. Найдено: C 75.60 %, H 9.11 %, N 5.16 %, C₁₀₀H₁₄₄N₆O₁₀, вычислено C 75.62 %, H 9.01 %, N 5.29 %.

Общая методика синтеза тетразамещенных конъюгатов каликс[4]арена с желчными кислотами

40,2 мг (0,05 ммоль) **31** или **32** и 0,225 ммоль соответствующего азидопроизводного поместили в пузырек с завинчивающейся крышкой, добавили 1 мг (0,005 ммоль) Cu(OAc)₂·H₂O, 4 мг (0,04 ммоль) аскорбата натрия, 2,7 мг (0,005 ммоль) ТВТА и 1 мл смеси THF-H₂O (4:1). Реакцию перемешивали в течение 24 часов при 50° на масляной бане в атмосфере аргона. Далее реакционную смесь разбавили дихлорметаном, промыли водой, упарили на роторном испарителе. Очистка методом КХ, элюент – CH₂Cl₂-CH₃OH (20:1).

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[(1-(24-метокси-24-оксо-5β-холан-3βил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (1,3-альтернат) (35а)



Продукт – белый порошок, выход – 62%. **ЯМР ¹Н (CDCl₃):** 7.23 (с, 4H, CH(triaz)), 6.93 (с, 8H, Ar), 4.66 (уш. с, 4H, 3-H), 4.42 (с, 8H, OCH₂), 3.67 (с, 12H, COO<u>CH₃</u>),

3.39 (с, 4H, CH₂(мост.)), 3.30 (с, 4H, CH₂(мост.)), 1.12 (с, 36H, t-Bu), 0.94 (с, 12H, 19-CH₃), 0.92 (д, J=6.3 Гц, 12H, 21-CH₃), 0.66 (с, 12H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³С (CDCl₃): 174.7 (<u>CO</u>OCH₃), 153.0 C(Ar), 144.3 C(Ar), 144.1 C(Ar), 134.0 C(Ar), 133.8 C(Ar), 127.4 C(Ar), 127.3 C(Ar), 122.2 (CH(triaz)), 64.8, 56.6, 56.3, 56.1, 51.5, 42.8, 40.4, 40.2, 38.1, 37.2, 35.6, 35.4, 34.7, 33.8, 31.5, 31.1, 31.0, 30.7, 29.9, 28.2, 26.6, 26.1, 25.1, 24.2, 23.9, 21.0, 18.3, 12.0. HRMS: (ESI) dsxbcktyj для C₁₅₆H₂₃₀N₁₂O₁₂ [M+H]²⁺: 1232.3914; найдено 1232.3976.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[(1-(12α-гидрокси-24-метокси-24-оксо-5β-холан-3α-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (1,3-альтернат) (35b)



Продукт – белый порошок, выход – 77%. **ЯМР ¹Н (CDCl₃):** 7.06 (с, 4H, CH(triaz)), 6.91 (с, 4H, CH(Ar)), 6.92 (с, 4H, CH(Ar)), 4.51 (с, 8H,

OCH₂), 4.39 (м, 4H, 3-H), 4.00 (с, 4H, 12-H), 3.65 (с, 12H, COOCH₃), 3.34 (уш.с, 8H, CH₂ (мост.)), 1.10 (с, 36H, t-Bu), 0.97 (с, 12H, 19-CH₃), 0.96 (д, J=6.3 Гц, 12H, 21-CH₃), 0.67 (с, 12H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³С (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 153.0 С (Ar)), 145.0, 144.2, 143.9, 133.8, 127.2, 121.1 (CH triaz), 72.8, 64.6, 60.7, 51.5, 48.0, 47.2, 46.5, 42.8, 37.8, 36.1, 35.7, 35.2, 34.4, 33.8, 33.7, 31.6, 31.1, 30.9, 28.8, 28.3, 27.5, 27.0, 26.1, 23.6, 23.3, 17.3, 12.7. Найдено: С 73.81 %, H 8.94 %, N 6.64 %, C₁₅₆H₂₃₀N₁₂O₁₆, рассчитано С 74.07 %, H 9.16 %, N 6.64 %.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[(1-(12α-гидрокси-24-метокси-24-оксо-5β-холан-3β-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (1,3-альтернат) (35с)



Синтез проведен согласно общей методике. Продукт – белый порошок, выход – 90%. **ЯМР ¹Н (CDCl₃):** 7.18 (c, 4H, CH(triaz)), 6.91 (c, 8H, CH(Ar)), 4.61 (уш.

c, 4H,3-H), 4.48 (c, 8H, OCH₂), 4.01 (c, 4H, 12-H), 3.65 (c, 12H, COOCH₃), 3.36 (c, 4H, CH₂ (мост.)), 3.27 (c, 4H, CH₂ (мост.), 1.11 (c, 36H, t-Bu), 0.97 (д, J=6.2, 12H, 21-CH₃), 0.91 (c, 12H, 19-CH₃), 0.69 (c, 12H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³С (**CDCI₃**): 174.6 (COOCH₃), 153.0 (C (Ar)), 144.0 (C (Ar)), 143.9 (C (Ar)), 133.8 (C (Ar)), 133.6 (C (Ar)) 127.4 (C (Ar)), 127.2 (C (Ar)) 122.2 (CH (triaz)), 73.1 (12-C), 64.6, 56.3 (OCH₂), 51.5, 48.3, 47.5, 46.5, 38.0, 37.1, 35.8, 35.0, 34.3, 33.8, 33.6, 31.5 (t-Bu), 31.0, 30.9, 30.5, 29.9, 28.8, 27.4, 26.4, 25.8, 24.9, 23.6, 23.5, 17.4,

12.7.

5,11,17,23-тетра-*трет*бутил-25,26,27,28тетра[(1-(12αгидрокси-24-метокси-24-оксо-5β-холан-3α-



ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (частичный конус) (36а)

Продукт – белый порошок, выход – 71%. **ЯМР**¹**H** (**CDCl**₃): 8.56 (с, 1H, triaz), 7.74 (с, 1H, triaz), 7.62 (с, 1H, triaz), 7.46 (с, 1H, triaz), 7.12 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.91 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.85 (м, 2H, Ar-H), 6.78 (с, 2H, Ar-H), 6.36 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.34 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 4.95 (м, 6H, OCH₂), 4.80 (д, J=11.8 Гц, 1H, OCH₂), 4.68 (д, J=11.8 Гц, 1Н, ОСН₂), 4.53 (м, 2Н, 3-Н), 4.44 (м, 2Н, 3-Н), 4.38 (д, J=13.3 Гц, 1Н, мост), 4.16 (д, J=13.3 Гц, 1Н, мост.), 4.05 (с, 1Н, 12-Н), 4.03 (с, 1Н, 12-Н), 3.99 (с, 1Н, 12-Н), 3.95 (с, 1H, 12-H), 3.83 (д, J=13.3 Гц, 1H, мост.), 3.74 (д, J=13.3 Гц, 1H, мост.), 3.69 (м, 1H, мост.), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.63 (с, 6H, OCH₃), 3.57 (д, J=13.3 Гц, 1H, мост.), 3.02 (д, Ј=13.3 Гц, 1Н, мост.), 3.02 (д, Ј=13.3 Гц, 1Н, мост.), 2.66 (д, Ј=13.3 Гц, 1Н, мост.), 1.23 (с, 9H, t-Bu), 0.93 (с, 18H, t-Bu), 0.96 (м, 24 H, 19 CH₃ + 21 CH₃), 0.86 (с, 9H, t-Bu), 0,69 (c, 6H, 18 CH₃), 0.68 (c, 6H, 18 CH₃). **SMP** ¹³C (CDCl₃): 174.7 (COOCH₃), 174.6 (COOCH₃), 174.5 (COOCH₃), 153.9 (C (Ar)), 152.8 (C (Ar)), 152.8 (C (Ar)), 150.4 (C (Ar)), 144.6, 144.4, 144.2, 144.1, 143.6, 143.5, 143.4, 143.0, 136.0, 135.9, 133.2, 132.6, 132.4, 131.9, 131.9, 131.7, 129.0, 128.0, 126.4, 125.7, 125.2, 124.5, 124.4, 122.4 (CH (triaz)), 122.0 (CH (triaz)), 121.2 (CH (triaz)), 72.9 (12-C), 72.8 (12-C), 72.7 (12-C), 72.4 (12-C), 67.3 (OCH₂), 66.3 (OCH₂), 64.9 (OCH₂), 61.6 (OCH₂), 60.9 (3-C), 60.8 (3-C), 60.7 (3-C), 51.4 (COOCH₃), 51.4 (COOCH₃), 51.3 (COOCH₃), 48.0, 47.9, 47.6, 47.5, 47.2, 47.1, 46.6, 46.5, 46.5, 46.4, 46.2, 43.0, 42.7, 42.6, 36.1, 36.0, 36.0 (СН₂ мост), 35.7, 35.6, 35.2, 35.1, 35.0, 34.5, 34.3, 34.2, 34.2, 33.9, 33.8, 33.7, 33.6, 33.5, 31.5 (t-Bu), 31.4 (t-Bu), 31.3 (t-Bu), 31.2 (t-Bu), 31.1, 31.0, 30.9, 30.8, 28.7, 28.3, 28.1, 27.4, 27.0, 23.7, 23.6, 23.3, 23.2, 23.0, 17.3, 17.2, 12.7, 12.7, 12.6, 12.5. Найдено: С 74.58 %, Н 9.24 %, N 6.50 %, С₁₅₆Н₂₃₀N₁₂O₁₆, рассчитано С 74.07 %, Н 9.16 %, N 6.64 %.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[(1-(12α-гидрокси-24-метокси-24-оксо-5β-холан-3β-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (частичный конус) (36b)



Продукт – белый порошок, выход – 77%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl**₃): 8.03 (с, 1H, triaz), 7.94 (с, 1H, triaz), 7.69 (с, 1H, triaz), 7.45 (с, 1H, triaz), 7.13 (м, 2H, Ar-H),

6.88 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.86 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.79 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.76 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.36 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 6.34 (д, J=2.3 Гц, 1H, Ar-H), 5.02 (д, J=11.3 Гц, 1H, OCH₂), 5.00 (д, J=11.3 Гц, 1H, OCH₂), 4.95 (с, 2H, OCH₂), 4.77 (м, 4H, OCH₂),

4.63 (с, 2H, 3-H), 4.58 (с, 2H, 3-H), 4.04 (д, J=13.2 Гц, 1H, CH₂ мост), 4.00 (м, 4H, 12-H), 3.91 (д, J=13.2 Гц, 1H, CH₂ мост), 3.68 (м, 2H, мост), 3.65 (с, 12H, OCH₃), 3.55 (д, J=13.2 Гц, 2H, мост.), 2.82 (д, Ј=13.2 Гц, 1Н, мост.), 2.68 (д, Ј=13.2 Гц, 1Н, мост.), 1.19 (с, 9Н, t-Ви), 0.97 (м, 12H, 21-CH₃), 0.95 (с, 9H, t-Bu), 0.93 (с, 3H, 19-CH₃), 0.92 (с, 9H, t-Bu), 0.91 (с, 9H, t-Bu), 0.88 (с, 3H, 19-CH₃), 0.83 (с, 3H, 19-CH₃), 0.78 (с, 3H, 19-CH₃), 0.68 (м, 12H, 18-CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃): 174.6 (COOCH₃), 174.6 (COOCH₃), 174.5 (COOCH₃), 153.9 (C (Ar)), 153.0 (C (Ar)), 152.8 (C (Ar)), 150.4 (C (Ar)), 144.3 (C (triaz)), 144.1 (C(triaz)), 143.7 (C(triaz)), 143.6 (C (Ar)), 143.6 (C (Ar)), 142.9 (C (Ar)), 142.8 (C (Ar)), 136.4 (C (Ar)), 132.9 (C (Ar)), 132.8 (C (Ar)), 132.4 (C (Ar)), 132.2 (C (Ar)), 131.7 (C (Ar)), 129.0 (C (Ar)), 128.6 (C (Ar)), 128.5 (C (Ar)), 127.9 (C (Ar)), 126.0 (C (Ar)), 124.9 (C (Ar)), 124.8 (C (Ar)), 123.9 (CH (triaz)), 123.5 (CH (triaz)), 123,5 (CH (triaz)), 122.6 (CH (triaz)), 73.0, 73.0, 72.9, 66.8, 66.6, 64.9, 61.2, 56.51, 56.48, 56.4, 55.9, 51.4, 48.3, 48.23, 48.19, 47.3, 46.5, 46.44, 46.42, 37.1, 37.0, 36.9, 36.8, 35.73, 35.70, 35.67, 35.0, 34.3, 34.18, 34.15, 34.0, 33.8, 33.6, 33.54, 33.52, 33.49, 33.47, 31.5, 31.3, 31.2, 31.0, 30.8, 30.6, 30.5, 30.1, 29.7, 29.6, 29.5, 29.45, 28.7, 27.4, 26.32, 26.25, 26.2, 25.8, 24.8, 24.5, 23.7, 23.5, 23.4, 23.3, 17.3, 12.7. Найдено: С 74.08 %, Н 9.27 %, N 6.45 %, С₁₅₆Н₂₃₀N₁₂O₁₆, рассчитано С 74.07 %, Н 9.16 %, N 6.64 %.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетра[(1-(24-метокси-24-оксо-5β-холан-3βил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (конус) (37)



Время реакции увеличено до 48 ч. Продукт – белый порошок, выход – 90%. **ЯМР ¹Н (CDCl₃):** 7.86

(c, 4H, CH(triaz)), 6.65 (c, 8H, Ar-H), 5.10 (c, 8H, OCH₂), 4.61 (уш.с, 4H, 3-H), 4.20 (д, J=12.7 Гц, 4H, CH₂ (мост.)), 3.65 (c, 12H, COOCH₃), 2.90 (д, J=12.7 Гц, 4H, CH₂ (мост.)), 1.02 (c, 36H, t-Bu), 0.91 (д, J=6.5 Гц, 12H, 21-CH₃), 0.85 (c, 12H, 19-CH₃), 0.64 (c, 12H, 18-CH₃). **ЯМР**¹³C(CDCl₃): 174.6 (COOCH₃), 151.8 (C(Ar)), 144.6 (C(triaz)), 143.8, 134.3, 134.2, 129.0, 128.6, 127.9, 124.7, 124.6, 123.8 (CH (triaz)), 66.0, 56.5, 56.3, 56.0, 51.4, 42.7, 40.4, 40.1, 37.0, 35.6, 35.3, 34.6, 33.7, 32.0, 31.4, 31.3, 31.0, 30.9, 30.5, 29.7, 28.1, 26.3, 26.1, 24.8, 24.1, 23.7, 20.9, 18.2, 12.0

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди[(1-(24-метокси-24-оксо-5βхолан-3β-ил)-3-метил-1*H*-1,2,3-триазолий-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен бис(тетрафтороборат) (конус) (38)



250 мг (0,16 ммоль) **35а**растворяют в 20 мл абс.
CH₂Cl₂ и добавляют 73 мг
(0,384 ммоль)
тетрафторбората
триметилоксо-ния.
Полученную смесь
перемешивают 72 ч, после
чего упаривают досуха, а

остаток суспендируют в 5 мл метанола. Осадок отфильтровывают на пористом фильтре и тщательно сушат. Продукт – белый порошок, выход – 99%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 8.72 (с, 2H, CH(triaz)), 7.03 (с, 4H, Ar), 6.71 (с, 4H, Ar), 6.24 (с, 2H, OH), 5.37 (с, 4H, OCH₂), 5.03 (уш. с, 2H, 3-CH), 4.30 (с, 6H, NCH₃), 3.99 (д, 4H, J=13.1 Гц, CH₂(мост)), 3.67 (с, 6H, COOCH₃), 3.20 (д, 4H, J=13.1 Гц, CH₂(мост)), 1.28 (с, 18H, t-Bu), 0.95-0.90 (м, 12H, 21-CH₃+19CH₃), 0.88 (с, 18H, t-Bu), 0.65 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**CDCl**₃): 174.7 (COOCH₃), 149.9 (C(Ar)), 148.9 (C(Ar)), 148.3 (C(Ar)), 142.5 (C(triaz)), 140.1 (C(Ar)), 131.9 (C(Ar)), 129.6 (CH(triaz)), 127.5 (C(Ar)), 126.0 (C(Ar)), 125.1 (C(Ar)), 65.1, 62.2, 56.3, 55.9, 51.5, 42.7, 40.3, 39.9, 38.5, 37.1, 35.5, 35.3, 34.7, 33.9, 33.8, 31.6 (CH₃(t-Bu)), 31.3, 31.1, 31.0, 30.8 (CH₃(t-Bu)), 30.3, 28.8, 28.1, 26.1, 25.9, 24.1, 23.6, 20.9, 18.3, 12.0. HRMS: (ESI) рассчитано для C₁₀₂H₁₄₈N₆O₈ [M-2BF₄⁻]²⁺: 793.0691; найдено 793.0672.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди-[(1*H*-1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (39)



350 мг (5,38 ммоль) NaN₃ растворяют в 30 мл смеси CH₃CN-H₂O (2:1), после чего приливают 0,33 мл (5,3 ммоль) CH₃I. Колбу плотно закрывают крышкой и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Далее последовательно добавляют 20 мл THF, 1 г (1,38 ммоль) **31**, 100 мг (0,525 ммоль) CuI и 98 мг (0,185 ммоль) TBTA. Реакционную смесь перемешивают 24 ч, после чего разбавляют 200 мл CH₂Cl₂ и промывают 3 порциями воды по 100 мл. Органическую фазу

отделяют, сушат над Na₂SO₄ и упаривают на роторном испарителе. Очистку производят

КХ, элюент – CH₂Cl₂-CH₃OH (20:1). Продукт – белый порошок, выход – 54%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl₃**): 8.08 (с, 2H, CH(triaz)), 7.65 (с, 2H, OH), 7.06 (с, 4H, ArH), 6.89 (с, 4H, ArH), 5.16 (с, 4H, OCH₂), 4.38 (д, 4H, J=12.9 Гц, CH₂(мост.)), 3.96 (с, 6H, NCH₃), 3.34 (д, 4H, J=12.9 Гц, CH₂(мост.)), 1.28 (с, 18H, t-Bu), 1.02 (с, 18H, t-Bu). **ЯМР** ¹³C (**CDCl₃**): 150.3, 149.6, 147.5, 144.2(C(triaz)), 142.0, 132.6, 127.6(CH(triaz)), 125.8, 125.2, 124.5, 70.0, 36.7, 34.0, 33.8, 31.7 (t-Bu), 31.0(t-Bu). HRMS: (ESI) рассчитано для C₅₂H₆₆N₆O₄ [M+H]⁺: 839.5224; найдено 839.5237.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди-[(1*H*-1,3-диметил-1,2,3триазолий-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен бис(тетра-фтороборат (40)



Получен из 300 мг (0,36 ммоль) **41** и 137,6 мг (0,93 ммоль) (CH₃)₃O⁺BF₄⁻ по методике аналогичной **40**. Продукт – белый порошок, выход – 99%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl₃+CD₃CN**): 8.90 (с, 2H, CH(triaz)), 7.12 (с, 4H, ArH), 7.04 (с, 4H, Ar-H), 5.32 (уш. с, 4H, OCH₂), 4.35 (с. 6H, CH₃N⁺), 4.31 (с, 6H, CH₃N), 3.88 (д, 4H, J=12.8 Гц, CH₂(мост.)), 3.38 (д, 4H, J=12.8 Гц, CH₂(мост.)), 2.41 (с, 2H, OH), 1.12 (с, 18H, t-Bu), 1.00 (с, 18H, t-Bu). **ЯМР** ¹³C

(**CDCl₃+CD₃CN**): 149.6, 149.1, 148.1, 141.9, 139.1(C(triaz)), 132.5, 131.1(CH(triaz)), 126.9, 126.0, 125.5, 64.8, 38.0, 34.0, 33.7, 31.4 (C(<u>CH₃)₃</u>), 31.1, 30.7 (C(<u>CH₃)₃</u>). HRMS: (ESI) рассчитано для C₅₄H₇₂N₆O₄²⁺ [M-2BF₄⁻]²⁺: 434.2802; найдено 434.2818.

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетра[(1-(24-метокси-24-оксо-5β-холан-3β-ил)-3-метил-1*H*-1,2,3-триазолий-4-ил)оксиметил]каликс[4]арен (1,3-альтернат) тетра-(тетрафторборат) (41)



Получен из 100 мг (0,04 ммоль) **37а** и 28,8 мг (0,195 ммоль) (CH₃)₃O⁺BF₄⁻ по методике аналогичной **40**. Продукт – белый порошок, выход – 99%.

ЯМР ¹**H** (**CDCl**₃): 8.42 (c, 4H, CH(triaz)), 7.04 (c, 8H, Ar), 5.07 (уш. c, 8H, OCH₂), 4.91 (уш. c, 4H, 3-CH), 3.66 (c, 12H, COOCH₃), 3.63 (уш. c, 12H, N⁺-CH₃), 2.85 (уш. c, 8H, CH₂(мост)), 1.01 (c, 36H, t-Bu), 0.94 (c, 12H, 19-CH₃), 0.91 (д, J=6.2 Гц, 12H, 21-CH₃), 0.64 (c, 12H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 174.7 (C=O), 151.9 (Ar), 148.5 (C(triaz)), 138.9 (Ar), 134.0 (Ar), 129.0 (Ar), 127.3 (CH(triaz)), 62.6, 56.4, 55.9, 51.5, 50.8, 42.7, 40.4, 40.0, 39.0, 37.9, 36.9, 35.5,

35.3, 34.7, 34.2, 31.0 (С<u>(СН₃)</u>3), 30.2, 28.6, 28.1, 26.1, 26.0, 24.1, 23.9, 23.6, 20.9, 18.2, 12.0. НRMS: (ESI) рассчитано для С₁₆₀Н₂₄₀N₁₂O₁₂⁴⁺ [M-4BF₄⁻]⁴⁺: 630.7138; найдено 630.7125.

Синтез конъюгатов желчных кислот с антрахинонами.

Общая методика синтеза Зβ-аминопроизводных желчных кислот 42a,b

К раствору 3β-азидопроизводного желчной кислоты (1,0 ммоль) в смеси 2,5 мл метанола и 2,5 мл ТНF добавляют при перемешивании 10 масс. % Pd/C. Реакционную смесь выдерживают в атмосфере водорода (1 атм.) при комнатной температуре 48 часов. Степень протекания реакции контролируют по TCX. По окончании реакции смесь упаривают, а продукт очищают колоночной хроматографией.

Метиловый эфир (3β,5β,12α)-3-амино-12-гидроксихолан-24-овой кислоты (42а)



Продукт – белое аморфное вещество, выход – 69%. ЯМР ¹Н (DMSO-d⁶): 3.97 (уш.с., 1Н, 12-СН), 3.65 (с, 3Н, СООСН₃), 3.59 (м, 1Н, 3-СН), 2.33 (м, 1Н, 23-СН₂), 2.21 (м, 1Н, 23-СН₂), 1.01

(д, Ј=5.6 Гц, 3Н, 21-СН₃), 0.94 (с, 3Н, 19-СН₃), 0.66 (с, 3Н, 18-СН₃).

Метиловый эфир (3β,5β,7α,12α)-3-амино-7,12-дигидроксихолан-24-овой кислоты (42b)



Синтез проведен согласно общей методике. Продукт – белый порошок, выход – 67%. **ЯМР** ¹**H** (**DMSO-d⁶**): 3.97 (уш.с, 1H, 12-CH), 3.85 (уш.с, 1H, 7-CH), 3.67 (с, 3H, COOCH₃), 3.47 (м, 1H, 3-CH), 0.99 (д, J=6.0 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.94 (с,

3H, 19-CH₃), 0.69 (c, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**DMSO-d**⁶): 174.7 (**CO**CH₃), 73.0 (12-C), 68.4 (7-C), 65.2, 51.5 (OCH₃), 47.2, 46.5, 46.3, 41.8, 39.4, 35.9, 35.5, 35.3, 34.7, 31.2, 30.9, 29.9, 28.5, 27.5, 25.9, 23.3, 23.0 (19-C), 17.3 (21-C), 12.5 (18-C).

Общая методика синтеза амидов желчных кислот 43а-с

Суспензию 1 ммоль соответствующей желчной кислоты и 1,5 экв. триэтиламина в 2,5 мл THF охлаждают до 10°C и добавляют 1,1 экв изобутилхлорформиата. Реакционную смесь перемешивают 15 мин после чего прикапывают 1,5 экв конц. водного раствора NH_3 и перемешивают еще 30 мин при 10° и 3 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, а сырой продукт промывают сначала водой, затем Et₂O. Конечный продукт сушат в вакууме при 50-60°C и используют далее без дополнительной очистки [137].

3α-Гидрокси-5β-холан-24-амид (43а)



Продукт – белый порошок, выход – 84%. Т. пл. 224-226°С (лит. 208-210°С [137], 214-216°С [164]). **ЯМР** ¹**Н** (**DMSO-d⁶**): 7.20 (с, 1H, C(O)NH₂), 6.63 (с, 1H, C(O)NH₂), 4.43 (д, J=4.5 Гц, 1H, 3-OH), 3.35 (м, 1H, 3-CH), 2.01 (м, 2H, 23-CH₂), 0.86 (6H, 19-CH₃, 21-CH₃), 0.60 (с, 3H, 18-CH₃).

3α,12α-Дигидрокси-5β-холан-24-амид (43b)



Продукт – белый порошок, выход – 80%. Т. пл. 212-215°С (лит. 213-215°С [137]). **ЯМР** ¹Н (DMSO-d⁶): 7.19 (с, 1Н, C(O)NH₂), 6.61 (с, 1Н, C(O)NH₂), 4.45 (с, 1Н, 3-OH), 4.17 (с, 1H, 12-OH), 3.59 (с, 1H, 12-CH), 3.36 (м, 1H, 3-CH), 1.98 (м, 2H, 23-CH₂), 0.90 (д, J=6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.83 (с, 3H, 19-

CH₃), 0.58 (c, 3H, 18-CH₃).

3α,7α,12α-Тригидрокси-5β-холан-24-амид (43с)



Продукт – белый порошок, выход – 85%. Т. пл. 138-140°С (лит. 135-137°С [137]). **ЯМР** ¹**Н** (**DMSO-d**⁶): 7.21 (с, 1Н, C(O)NH₂), 6.63 (с, 1Н, C(O)NH₂), 4.32 (с, 1Н, 3-OH), 4.10 (с, 1H, 12-OH), 4.01 (с, 1H, 7-OH), 3.77 (уш. с, 1H, 7-CH), 3.60 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.17 (м, 1H, 3-CH), 2.15 (м, 2H, 23-CH₂),

0.91 (д, J=5.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.80 (с, 3H, 19-CH₃), 0.57 (с, 3H, 18-CH₃).

N-бензил (3α,5β,12α)-3,12-дигидроксихолан-24-амид (44)



Продукт – белое кристаллическое вещество, выход – 86%. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 7.3 (м, 5H, Ph), 5.84 (уш. с, 1H, -CONH-), 4.41 (д, J=6.3 Гц, 2H, Ph**CH**₂), 3.95 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.58 (м, 1H, 3-CH), 2.20 (м, 2H, 23-CH₂), 0.96 (д, J=6.3 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.89 (с, 3H, 19-CH₃), 0.65 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 173.4 (**CO**OCH₃),

128.7, 127.8, 127.5, 73.1, 71.8, 48.2, 47.1, 46.5, 43.6, 42.0, 36.4, 36.0, 35.2, 34.1, 33.6, 33.5, 31.6, 30.4, 28.6, 27.5, 27.1, 26.1, 23.6, 23.1 (19-C), 17.4 (21-C), 12.7 (18-C).

Общая методика синтеза 24-аминохоланолов 45а-с

К охлаждаемой на ледяной бане суспензии 1 ммоль амида в 10 мл ТНГ небольшими порциями добавляют 3 экв LiAlH₄ в атмосфере аргона (**ОСТОРОЖНО:** экзотермическая реакция с выделением водорода). После того как выделение водорода прекратится смесь

кипятят с обратным холодильником 15 ч, охлаждают до комнатной температуры и добавляют по каплям 3 мл воды, разлагая избыток LiAlH₄. Суспензию наполовину упаривают затем фильтруют. Белый осадок промывают горячим THF до исчезновения амина в фильтрате (контроль по TCX). Фильтрат упаривают и продукт очищают колоночной хроматографией [137].

3α-Гидрокси-5β-холан-24-амин (45а)



Элюент – CH₂Cl₂:CH₃OH:Et₃N 100:10:5, R_f 0.5. Продукт – белый порошок, выход – 67%. Т. пл. 158-160°С (лит. 148-150 [137]). **ЯМР** ¹**H** (**DMSO-d**⁶): 3.58 (м, 1H, 3-CH), 2.64 (м, 2H, NH₂), 1.95 (м, 2H, 24-CH₂), 0.90 (с, 6H, 19-CH₃, 21-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

3α,12α-Дигидрокси-5β-холан-24-амин (45b)



Элюент – CH₂Cl₂:CH₃OH:Et₃N 100:10:5, R_f 0.3. Продукт – белый порошок, выход – 68%. Т. пл. 108-110°С. **ЯМР** ¹**Н** (**DMSO-d⁶**): 3.78 (с, 1H, 12-CH), 3.35 (м, 1H, 3-CH), 2.45 (м, 2H, NH₂), 0.91 (д, J=6.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.83 (с, 3H, 19-CH₃), 0.58 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**DMSO-d⁶**): 71.0, 69.9,

47.5, 46.3, 45.9, 45.7, 42.3, 41.6, 36.3, 35.3, 34.9, 34.4, 32.9, 30.2, 30.1, 28.7, 27.4, 27.0, 26.1, 23.5, 23.1, 17.4, 12.5, 11.8.

3α,7α,12α-Тригидрокси-5β-холан-24-амин (45с)



Элюент – CH₂Cl₂:CH₃OH:Et₃N 100:10:5, R_f 0.2. Продукт – белый порошок, выход – 68%. Т. пл. 110-112°С. **ЯМР** ¹**Н** NH₂ (**DMSO-d⁶**): 4.30 (уш. с, 1Н, 3-OH), 4.09 (с, 1Н, 12-OH), 4.00 (с, 1Н, 7-OH), 3.78 (с, 1Н, 7-CH), 3.60 (с, 1Н, 12-CH), 3.17 (м, 1Н, 3-CH), 0.91 (д, J=7.0 Гц, 3Н, 21-CH₃), 0.80 (с,

3H, 19-CH₃), 0.58 (c, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**DMSO-d**⁶): 71.0, 70.3, 66.2, 46.2, 45.7, 42.3, 41.5, 41.3, 35.4, 35.3, 35.1, 33.8, 32.9, 30.2, 30.1, 28.6, 27.3, 27.0, 26.1, 23.5, 23.1, 17.4, 12.4, 11.8.

N-бензил[(3а,5β,12а)-3,12-дигидроксихолан-24]амин (47)



Продукт – белый порошок, выход – 63%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl**₃): 7.31 (м, 5H, Ph), 5.84 (уш. с, 1H, -NH-), 3.85 (уш. с, 1H, 12-CH), 3.78 (д, J=6.3 Гц, 2H, Ph-CH₂), 3.60 (м, 1H, 3-CH), 2.58 (м, 2H, 23-CH₂), 0.90 (с, 3H, 19-

CH₃), 0.88 (д, J=7.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.65 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**CDCl₃**): 139.9, 128.4, 128.2, 127.0, 71.8, 56.5, 56.2, 53.9, 49.8, 42.7, 42.1, 40.4, 40.2, 36.4, 35.8, 35.7, 35.3, 34.5, 33.4, 30.5, 28.3, 27.2, 26.4, 24.2, 23.4 (19-C), 20.8, 18.6 (21-C), 12.0 (18-C).

Общая методика медь-катализируемого аминирования

В стеклянном пузырьке на 4 мл смешивают 3 ммоль стероидного аминопроизводного, 1 ммоль арилдигалогенида, 0.6 ммоль CuI, 1.2 ммоль пролина и 9 ммоль K_2CO_3 . Пузырек вакуумируют и заполняют аргоном и, поддерживая ток аргона, добавляют DMSO после чего плотно закрывают крышкой и перемешивают 24 часа на масляной бане при 100°C. Реакционную систему охлаждают, разбавляют CH₂Cl₂, промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Очистку производят колоночной хроматографией.

4-[(3α,5β,12α)-3,12-Дигидроксихолан -24-иламино]толуол (48)



Получен из 56.7 мг (0.15 ммоль) of **47b**, 21.8 мг (0.1 ммоль) 4-иодтолуола, 3.8 мг (0.02 ммоль) CuI, 4.6 мг (0.04 ммоль) L-пролина, 27.6 мг (0.2 ммоль) K₂CO₃ в 1 мл DMSO. Продукт – бледно-коричневый порошок, выход – 95%. **ЯМР** ¹**H** (**DMSO-d**⁶): 6.85 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 6.43 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 5.22 (т, J=5.6 Гц, 1H, NH), 4.47 (д,

J=3.8 Гц, 1H, 3-OH), 4.19 (д, J=3.8 Гц, 1H, 12-OH), 3.78 (с, 1H, 12-CH), 2.12 (с, 3H, Ar-CH₃), 0.93 (д, J=6.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.83 (с, 3H, 19-CH₃), 0.59 (с, 3H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³С (**CDCl₃**): 146.2, 129.6, 126.3, 112.9, 73.1, 71.7, 48.2, 47.5, 46.4, 44.9, 42.0, 36.4, 36.0, 35.4, 35.2, 34.1, 33.6, 33.2, 30.4, 28.5, 27.6, 27.1, 26.3, 26.1, 23.6, 23.1, 20.3, 17.6, 12.7.

1,3-бис[(3a,5β)-3-гидроксихолан-24-иламино]бензол (49a)



Продукт – бледно-коричневый порошок, выход – 40%. Т. пл. 123-125°С. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 6.95 (т, J=8.0 Гц, 1H, 5-H(Ar)), 5.98 (дд, J₁=8.0 Гц, J₂=1.9 Гц, 2H, 4-H(Ar) и 6-H(Ar)), 5.85 (т, J=1.9 Гц, 1H, 2-H(Ar)), 3.61 (м, 2H, 3-CH), 3.03 (м, 4H, 24-CH₂), 0.92 (д, J=6.4 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.91 (с, 6H, 19-CH₃), 0.63 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (**CDCl**₃): 149.7, 129.8, 102.7, 96.9, 77.3, 77.0, 76.7, 71.8, 56.4, 56.1, 44.6, 42.7, 42.0, 40.4, 40.1, 36.4, 35.8, 35.6, 35.3,

34.5, 33.3, 30.5, 28.3, 27.2, 26.4, 26.2, 24.2, 23.3, 20.8, 18.6, 12.0. Найдено: С 81.47%, Н 11.12%, N 3.55%, C₅₄H₈₈N₂O₂, рассчитано С 81.35%, Н 11.13%, N 3.51%.

4,4'-бис[(3α,5β)-3-гидроксихолан-24-иламино]бифенил (49b)



Продукт – белый порошок, выход – 41%. Т. пл. 133-135°С. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 7.35 (д, J=7.6 Гц, 4H, *o*-H(Ar)), 6.64 (д, J=7.6 Гц, 4H, *м*-H(Ar)), 3.61 (м, 2H, 3-CH), 3.08 (м, 4H, 24-CH₂), 0.92 (д, J=6.5 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.91 (с, 6H, 19-CH₃), 0.64 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³**C** (**CDCl**₃): 146.9, 130.6, 127.1, 113.1, 71.9, 56.5, 56.2, 44.8, 42.7,

42.1, 40.4, 40.2, 36.5, 35.8, 35.6, 35.3, 34.6, 33.3, 30.5, 28.3, 27.2, 26.4, 26.2, 24.2, 23.3, 20.8, 18.7, 12.0. Найдено: С 76.22%, Н 9.60%, N 3.11%, C₆₀H₉₂N₂O₂·CH₂Cl₂, рассчитано С 81.35%, Н 11.13%, N 3.51%.

3-[(3а,5β)-3-гидроксихолан-24-иламино]иодбензол (50)



Синтез проведен согласно общей методике. Продукт – белое аморфное вещество, выход – 70%. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl₃**): 6.97 (д, J=6.4 Гц, 1H, 6-H(Ar)), 6.91 (уш. с, 1H, 2-H(Ar)), 6.84 (т, J=8.2 Гц, 1H, 5-H(Ar)), 6.51 (д, J=8.2 Гц, 1H, 4-H(Ar)), 3.98 (уш. с, 1H, NH), 3.61 (м, 1H, 3-CH),

3.01 (м, 2H, 24-CH₂), 0.97 (д, J=6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.90 (с, 3H, 19-CH₃), 0.67 (с, 3H, 18-CH₃).

Общая методика палладий-катализируемого аминирования

Смесь 0,3 ммоль стероидного амина **45**, 0,1 ммоль арилдигалогенида, 0,012 ммоль $Pd(dba)_2$, 0,015 ммоль BINAP и 0,4 ммоль Cs_2CO_3 в 2 мл диоксана перемешивают в стеклянном пузырьке с закрытой крышкой при 100°C в атмосфере аргона 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 15 мл CH₂Cl₂ и промывают 3 порциями воды по 10 мл. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , упаривают и продукт очищают колоночной хроматографией.

1,8-бис[(3а,5β)-3-гидроксихолан-24-иламино]-9,10-антрахинон (51а)



Продукт – темно-фиолетовый порошок, выход – 88%. Т. пл. 156-158°С. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl**₃): 9.66 (т, J=4.9 Гц, 2H, NH), 7.52 (д, J=7.3 Гц, 2H, *n*-H(Ar)), 7.45 (т, J=8.4 Гц, 2H, *м*-H(Ar)), 6.99 (д, J=8.4 Гц, 2H, *o*-H(Ar)), 3.61 (м, 2H, 3-CH), 3.25 (м, 4H, 24-CH₂), 0.94 (д, J=6.5 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.90 (с, 6H, 19-CH₃), 0.62 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 188.9, 184.8, 151.2, 134.4, 134.1, 117.7, 114.8, 114.3, 71.8, 56.5, 56.1, 43.6, 42.7, 42.1, 40.4, 40.2, 36.5, 35.9, 35.7, 35.4, 34.6, 33.5, 30.6, 28.3, 27.2, 26.5, 25.8, 24.3, 23.4, 20.8, 18.7, 12.1. Найдено: C 80.63%, H 9.60%, N 2.91%, C₆₂H₉₀N₂O₄, рассчитано C 80.30%, H 9.78%, N 3.02%.

1,8-бис[(3а,5β,12а)-3,12-дигидроксихолан-24-иламино]-9,10-антрахинон (51b)



Получен из 113,3 мг (0,3 ммоль) **47b**, 27,7 мг (0,1 ммоль) **54a**, 2,3 мг (0,004 ммоль) Pd(dba)₂, 3,1 мг (0,005 ммоль) BINAP, 130,3 мг (0,4 ммоль) Cs₂CO₃ и 0,4 мл диоксана. Продукт – темно-фиолетовый порошок, выход – 74%. Т. пл. 180-182°С. **ЯМР** ¹**Н** (**CDCl**₃): 9.61 (уш. с, 2H, NH), 7.50 (д, J=7.3 Гц, 2H, *n*-H(Ar)), 7.44 (т, J=8.4 Гц, 2H, м-H(Ar)), 6.98 (д, J=8.4 Гц, 2H, *o*-H(Ar)), 3.99

(уш. с, 2H, 12-CH), 3.59 (м, 2H, 3-CH), 3.24 (м, 4H, 24-CH₂), 1.03 (д, J=6.4 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.89 (с, 6H, 19-CH₃), 0.67 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 188.9, 184.7, 151.2, 134.3, 134.0, 117.7, 114.7, 114.3, 73.2, 71.7, 48.3, 47.4, 46.5, 43.6, 42.0, 36.4, 36.0, 35.4, 35.2, 34.1, 33.6, 33.5, 30.5, 28.6, 27.6, 27.1, 26.1, 25.7, 23.7, 23.1, 17.8, 12.7. Найдено: C 65.68%, H 7.88%, N 2.27%, C₆₂H₉₀N₂O₆·3CH₂Cl₂, рассчитано C 65.30%, H 7.97%, N 2.31%.

1,8-бис[(3a,5β,12a)-3,7,12-тригидроксихолан-24-иламино]-9,10-антрахинон (51c)



Получен из 118,1 мг (0,3 ммоль) **47с**, 27,7 мг (0,1 ммоль) **54а**, 2,3 мг (0,004 ммоль) Pd(dba)₂, 3,1 мг (0,005 ммоль) BINAP, 130,3 мг (0,4 ммоль) Cs₂CO₃ и 0,4 мл диоксана. Продукт – фиолетовый порошок, выход – 34%. Т. пл. 171-173°С. **ЯМР** ¹**H** (**CDCl**₃): 9.70 (уш. с, 2H, NH), 7.50 (д, J=7.3 Гц, 2H, *n*-H(Ar)), 7.44 (т, J=8.4 Гц, 2H, *м*-H(Ar)), 7.01 (д, J=8.4 Гц, 2H, *o*-H(Ar)), 3.96 (уш. с,

2H, 12-CH), 3.80 (уш. с, 2H, 7-CH), 3.35 (м, 4H, 24-CH₂), 3.25 (м, 2H, 3-CH), 1.02 (д, J=6.4 Гц, 6H, 21-CH₃), 0.82 (с, 6H, 19-CH₃), 0.63 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³C (CDCl₃): 188.8, 184.6, 151.1, 134.4, 134.1, 117.8, 114.9, 114.5, 73.3, 72.1, 68.5, 47.2, 46.4, 43.2, 41.70, 41.5, 39.3, 35.6, 35.3, 34.9, 34.7, 33.6, 30.5, 28.1, 28.0, 26.3, 25.1, 23.3, 22.4, 17.8, 12.3. Найдено: C 71.93%, H 9.41%, N 2.45%, C₆₂H₉₀N₂O₈·3CH₃OH, рассчитано C 71.79%, H 9.45%, N 2.58%.

1,5-бис[(3а,5β)-3-гидроксихолан-24-иламино]-9,10-антрахинон (51d)



Продукт – темно-фиолетовый порошок, выход – 76%. Т. пл. 152-154°С. **ЯМР ¹Н (CDCl₃):** 9.69 (т, J=4.9 Гц, 2H, NH), 7.51 (м, 4H, *м*-H(Ar) и *n*-H(Ar)), 6.94 (д, J=8.1 Гц, 2H, о-H(Ar)), 3.61 (м, 2H, 3-CH), 3.26 (м, 4H, 24-CH₂), 0.95 (д, J=6.4 Гц, 6H,

21-CH₃), 0.91 (с, 6H, 19-CH₃), 0.64 (с, 6H, 18-CH₃). **ЯМР** ¹³С (**CDCl**₃): 185.4, 151.4, 136.3, 135.1, 116.3, 114.6, 112.8, 71.8, 56.5, 56.0, 43.5, 42.7, 42.1, 40.4, 40.1, 36.4, 35.8, 35.6, 35.3, 34.5, 33.4, 30.5, 28.3, 27.2, 26.4, 25.8, 24.2, 23.4, 20.8, 18.6, 12.0. Найдено: С 79.97%, Н 9.57%, N 2.78%, C₆₂H₉₀N₂O₄, рассчитано С 80.30%, Н 9.78%, N 3.02%.

Формула	$C_{54}H_{72}B_2F_8N_6O_4{\cdot}2C_6H_6$	γ	90
M _w	1199.01	$V(Å^3)$	6865.2(3)
Температура (К)	295(2)	Z	4
Размер (мм)	0.24×0.23×0.20	$ ho_{вычисл}$ (г·см ⁻³)	1.160
Сингония	моноклинная	heta диапазон (град)	$3.757 < \theta < 67.551$
Пространственная группа	P21/c	Число собранных/ независимых отражений	6655 / 11882
<i>a</i> (Å)	19.7334(6)	Полнота сбора данных до <i>θ</i> (%)	95.7
$b(\text{\AA})$	13.1325(3)	GoF по F ²	1.005
$c(\text{\AA})$	26.5108(8)	R-фактор	R1 = 0.0774
α	90	$(I > 2\sigma(I))$	wR2 = 0.2343
β	92.192(2)		

Кристаллографические данные для соединения 40.

Выводы:

1. Методом CuAAC впервые получен ряд триазолсодержащих лигандов на основе азидов желчных кислот и пропаргиламидов фосфиновой, фосфоновой и фосфорной кислот.

2. Показано, что метилтриазолиевые пинцерные и триподальные лиганды, производные фенилфосфоновой и фосфорной кислот, образуют комплексы с анионами состава 1:2.

3. Впервые синтезирован ряд пинцерных и тетраподальных лигандов для анионов на основе метилтриазолиевых конъюгатов желчных кислот с производными каликс[4]арена, а также получена структура связывающего центра на основании данных РСА для аналогичного рецептора, не содержащего остатков желчных кислот.

4. Впервые показано, что метод Рd-катализируемого аминирования 1,5- и 1,8дихлорантрахинонов 24-аминопроизводными желчных кислот приводит к хорошим выходам продуктов, в то время как реакция Сu-катализируемого аминирования неэффективна для хлорзамещенных антрахинонов и аминохоланов.

5. На основе титрований полученных антрахиноновых рецепторов катионами различных металлов с использованием метода UV-*vis* спектроскопии установлено, что данные рецепторы проявляют сродство по отношению к Cu^{2+} , Al^{3+} и Cr^{3+} .

6. Впервые показано, что амфифильные молекулы, содержащие фрагмент желчной кислоты и триазольное кольцо, способны встраиваться в липосомы, реагировать на изменение рН внешней среды, создавая дефекты в липидном бислое и высвобождая при этом содержимое липосом в окружающую среду.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- A.P Davis, R.P. Bonar-Law, J.K.M Sanders. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; J.L. Atwood, J.E.D. Davis, D.D. Macnicol, F. Vögtle, Eds., Elsevier: Oxford, 1996, 4, pp. 257-286
- D. Kritchevsky, P.P. Nair. In The Bile Acids: Chemistry, Physiology, and Metabolism;
 P.P. Nair, D. Kritchevsky, Eds., Plenum, New York, 1971., Vol. 1, p. 3
- 3. S. Mukhopadhyay, U. Maitra. Chemistry and biology of bile acids. *Curr. Sci.*, **2004**, 87(12), 1666-1683
- A. Enhsen, W. Kramer, G. Wess. Bile acids in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 1998, 3, 409-418
- J. Tamminen, E. Kolehmainen. Bile Acids as Building Blocks of Supramolecular Hosts. *Molecules*, 2001, 6(1), 21-46
- 6. A.P. Davis. Bile Acid Scaffolds in Supramolecular Chemistry: The Interplay of Design and Synthesis. *Molecules*, **2007**, 12(9), 2106-2122
- E. Virtanen, E. Kolehmainen. Use of Bile Acids in Pharmacological and Supramolecular Applications. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 3385-3399
- 8. Y. Li, J.R. Dias. Dimeric and Oligomeric Steroids. Chem. Rev., 1997, 97 (1), 283–304
- 9. A.P. Davis, J.J. Perry, R.P. Williams. Anion Recognition by Tripodal Receptors Derived from Cholic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119(7), 1793–1794
- A.J. Ayling, M.N. Pe'rez-Paya'n, A.P. Davis. New "Cholapod" Anionophores; High-Affinity Halide Receptors Derived from Cholic Acid. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123(50), 12716-12717
- A.V. Koulov, T.N. Lambert, R. Shukla, M. Jain, J. M. Boon, B.D. Smith, H. Li, D.N. Sheppard, J.-B. Joos, J.P. Clare, A.P. Davis.Chloride Transport Across Vesicle and Cell Membranes by Steroid-Based Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 4931-4933
- B.A. McNally, A.V. Koulov, T.N. Lambert, B.D. Smith, J.-B. Joos, A.L. Sisson, J.P. Clare, V. Sgarlata, L.W. Judd, G. Magro, A.P. Davis. Structure–Activity Relationships in Cholapod Anion Carriers: Enhanced Transmembrane Chloride Transport through Substituent Tuning. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 9599-9606
- J.E. Gautrot, X.X. Zhu. Macrocyclic bile acids: from molecular recognition to degradable biomaterial building blocks. *J. Mater. Chem.*, 2009, 19, 5705–5716
- J.R. Dias, R.A. Pascal, J. Morrill, A.J. Holder, H. Gao, C. Barnes. Remarkable Structures of Cyclotri(deoxycholate) and Cyclotetra(24-norcholate) Acetate Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124(17), 4647–4652

- J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi. A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1989-1993
- 16. G.-E. Yu, P. Sinnathamby, C. Price, C. Booth. Preparation of large cyclic poly(oxyethylene)s. *Chem. Commun.*, **1996**, 31-32
- P.A. Brady, J.K.M. Sanders. Thermodynamically-controlled cyclisation and interconversion of oligocholates: metal ion templated 'living' macrolactonisation. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3237-3254
- R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders. Cyclocholates: Synthesis and Ion Binding. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 2071-2074
- 19. R.P. Bonar-Law, L.G. Mackay, J.K.M. Sanders. Morphine recognition by a porphyrin– cyclocholate molecular bowl. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1993**, 456-458
- K. Lappalainen, E. Kolehmainen, D. Šaman. Interaction of anisole with 3α-hydroxy-5βcholan-24-oic acid macrolides. Part 1. Comparative ¹H NMR spectral investigation. *Spectrochim. Acta, Part A*, **1995**, 51, 1543-1548
- K. Lappalainen, E. Kolehmainen. Supramolecular Adducts of Ferrocene and Five Bile Acid Derived Triolides. *Liebigs Annalen*, **1997**, 1965-1968
- D.G. Rivera, L.A. Wessjohann. Synthesis of novel steroid peptoid hybrid macrocycles by multiple multicomponent macrocyclizations including bifunctional building blocks (MiBs). *Molecules*, 2007, 12(8), 1890-1899
- L.A. Wessjohann, D.G. Rivera, F. Coll. Synthesis of Steroid–Biaryl Ether Hybrid Macrocycles with High Skeletal and Side Chain Variability by Multiple Multicomponent Macrocyclization Including Bifunctional Building Blocks. J. Org. Chem., 2006, 71(20), 7521–7526
- S.D. Whitmarsh, A.P. Redmond, V. Sgarlataa, A.P. Davis. Cationic cyclocholamides; toroidal facial amphiphiles with potential for anion transport. *Chem. Commun.*, 2008, 3669-3671
- R.P. Bonar-Law, A.P. Davis. Synthesis of steroidal cyclodimers from cholic acid; a molecular framework with potential for recognition and catalysis. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1050-1052
- K.M. Bhattarai, A.P. Davis, J.J. Perry, C.J. Walter, S. Menzer, D.J. Williams. A New Generation of "Cholaphanes": Steroid-Derived Macrocyclic Hosts with Enhanced Solubility and Controlled Flexibility. J. Org. Chem., 1997, 62, 8463-8473

- N.V. Lukashev, A.V. Kazantsev, A.D. Averin, P.A. Doneza, M.S. Baranov, E. Sievänen,
 E. Kolehmainen. Novel Macrocyclic Bile Acid Derivatives; Selective and Easy Binding of Two Cholic Acid Moieties at the 3- and 3'-Positions. *Synthesis*, 2009, 24, 4175-4182
- A. Valkonen, E. Sievänen, S. Ikonen, N.V. Lukashev, P.A. Donez, A.D. Averin, M. Lahtinen, E. Kolehmainen. Novel lithocholaphanes: Syntheses, NMR, MS, and molecular modeling studies. *J. Mol. Struct.*, 2007, 65-73
- 29. S. Kohmoto, D. Fukui, T. Nagashima, K. Kishikawa, M. Yamamoto, K. Yamada. Synthesis of steroidal triply-bridged cyclophanes. *Chem. Commun.*, **1996**, 1869-1870
- P.S. Pandey, R.B. Singh. Synthesis of a head to head cholaphane. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(28), 5045–5046
- 31. P.S. Pandey, R. Raia, R.B. Singha. Synthesis of cholic acid-based molecular receptors: head-to-head cholaphanes. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, **2002**, 918-923
- 32. U. Maitra, B.G. Bag. Synthesis and Cation Binding Properties of a Novel "Chola-Crown". J. Org. Chem., 1994, 59(20), 6114-6115
- A.D. Averin, E.R. Ranyuk, N.V. Lukashev, I.P. Beletskaya. Synthesis of Nitrogen- and Oxygen-Containing Macrocycles - Derivatives of Lithocholic Acid. *Chem. Eur. J.*, 2005, 11(23), 7030-7039.
- A.D. Averin, A.N. Uglov, E.R. Ranyuk, N.V. Lukashev, I.P. Beletskaya. Palladiumcatalyzed amination in the synthesis of nitrogen and oxygen heterocycles containing fragments of cholane and quinoline. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, 45(2), 273-284
- 35. D. Czajkowska, J.W. Morzycki. Synthesis of cholaphanes by ring closing metathesis. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2851–2855
- D.Pasini. The Click Reaction as an Efficient Tool for the Construction of Macrocyclic Structures. *Molecules*, 2013, 18,9512-9530
- J.D. Megiatto, Jr, D.I. Schuster. Introduction of useful peripheral functional groups on [2]Catenanes by combining Cu(I) template synthesis with "click" chemistry. *New J. Chem.*, 2010, 34, 276–286
- G.V. Latyshev, M.S. Baranov, A.V. Kazantsev, A.D. Averin, N.V. Lukashev, I.P. Beletskaya. Copper-Catalyzed [1,3]-Dipolar Cycloaddition for the Synthesis of Macrocycles Containing Acyclic, Aromatic and Steroidal Moieties. *Synthesis*, 2009, 15, 2605-2615
- A. Kumar, P.S. Pandey. Anion Recognition by 1,2,3-Triazolium Receptors: Application of Click Chemistry in Anion Recognition. *Org. Lett.*, 2008, 10 (2), 165–168
- L. Peng, F. Mo, Q. Zhang. Cholate-Based Synthesis of Size-Tunable Cage Compounds. J. Org. Chem., 2015, 80, 1221–1228

- 41. Y. Cheng, D.M. Ho, C.R. Gottlieb, D. Kahne, M.A. Bruck. Facial amphiphiles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7319-7320.
- R. Boyce, G. Li, H.P. Nestler, T. Suenaga, W.C. Still. Peptidosteroidal receptors for opioidpeptides. Sequence-selective binding using a synthetic receptor library. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 7955-7956.
- 43. L.W. Judd, A.P. Davis. From cholapod to cholaphane transmembrane anion carriers: accelerated transport through binding site enclosure. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2227–2229
- 44. A.P. Davis, L.J. Lawless. Steroidal guanidinium receptors for the enantioselective recognition of N-acyl α-amino acids. *Chem. Commun.*, **1999**, 9–10
- 45. L.F. Fieser, S. Rajagopalan. Oxidation of Steroids. III. Selective Oxidations and Acylations in the Bile Acid Series. J. Am. Chem. Soc., **1950**, 72 (12), 5530–5536
- L.J. Lawless, A.G. Blackburn, A.J. Ayling, M.N. Pérez-Payána, A.P. Davis. Steroidal guanidines as enantioselective receptors for N-acyl α-amino acids. Part 1. 3α-Guanylatedcarbamates derived from cholic acid. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 1329–1341
- A. Sirikulkajorna, T. Tuntulania, V. Ruangpornvisutia, B. Tomapatanageta, A.P. Davis. A steroid-based receptor for unprotected amino acids: the enantioselective recognition of L-tryptophan. *Tetrahedron*, **2010**, 66(37), 7423-7428
- U. Maitra, P. Rao, K.P. Vijay, R. Balasubramanian, L. Mathew. Solvent effect in molecular recognition: Determining binding constants in different solvents following an extraction based protocol. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(20), 3255-3258
- C.J. Burrows, R.A. Sauter. Synthesis and Conformational Studies of a New Host System Based on Cholic Acid. J. Incl. Phenom., 1987, 4, 117-121.
- S. Kohmoto, K. Sakayori, K. Kishikawa, M. Yamamoto.Molecular cleft possessing a cholic acid moiety as a podant and its conformation.*J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans.* 2, 1999, 833-836
- 51. E.-H. Ryu, Y. Zhao. Environmentally Responsive Molecular Baskets: Unimolecular Mimics of Both Micelles and Reversed Micelles. *Org. Lett.*, **2004**, 6(18), 3187-3189
- 52. N.G. Aher, V.S. Pore. Synthesis of Bile Acid Dimers Linked with 1,2,3-Triazole Ring at C-3, C-11, and C-24 Positions. *Synlett*, **2005**, 14, 2155–2158
- N.G. Aher, V.S. Pore, S.P. Patil. Design, synthesis, and micellar properties of bile acid dimers and oligomers linked with a 1,2,3-triazole ring. *Tetrahedron*, 2007, 63(52) 12927–12934

- P. Chattopadhyay, P.S. Pandey. Bile acid-based receptors containing 2,6bis(acylamino)pyridine for recognition of uracil derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 1553–1557
- 55. J. Zhang, J. Luo, X.X. Zhu, M.J.N. Junk, D. Hinderberger. Molecular Pockets Derived from Cholic Acid as Chemosensors for Metal Ions. *Langmuir*, **2010**, 26(4), 2958–2962
- N. Yoshino, A. Satake, Y. Kobuke. An Artificial Ion Channel Formed by a Macrocyclic Resorcin[4]arene with AmphiphilicCholic Acid Ether Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40(2), 457-459
- 57. K.S.J. Iqbala, P.J. Cragg. Transmembrane ion transport by calixarenes and their derivatives. *Dalton Trans.*, **2007**, 26-32
- 58. Yano M., Tong C., Light M., Schmidtchen F., Gale P. Calix[4]pyrrole-based anion transporters with tuneable transport properties. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4356-4363.
- N. Maulucci, F.D. Riccardis, C.B. Botta, A. Casapullo, E. Cressina, M. Fregonese, P. Tecilla, I. Izzo. Calix[4]arene-cholic acid conjugates: a new class of efficient synthetic ionophores. *Chem. Commun.*, 2005, 1354–1356
- 60. V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Cu(I) catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal acetelinides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41. 2596-2599
- C.W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. J. Org. Chem., 2002, 67, 3057-3064
- 62. H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40(11), 2004–2021
- 63. V.S. Pore, N.G. Aher, M. Kumar, P.K. Shukla. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11178–11186
- 64. S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores.*Chem. Asian J.*, **2011**, 6, 2696-2718
- 65. Y.L. Angella, K. Burgessa. Peptidomimetics via copper-catalyzed azide–alkyne cycloadditions. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1674-1689
- N.V. Sokolova, G.V. Latyshev, N.V. Lukashev, V.G. Nenajdenko. Design and synthesis of bile acid–peptide conjugates linked via triazole moiety. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 4921–4926
- R. Echemendia, O. Conception, F.E. Morales, M.W. Paixao, D.G. Rivera. The Culcatalyzed alkyne-azide cycloaddition as direct conjugation/cyclization method of peptides to steroids. *Tetrahedron*, 2014, 70, 3297-3305.

- 68. R. Stone. Deja vu guides the way to new antimicrobial steroid. Science, 1993, 259, 1125
- S. Tolle-Sander, K.A. Lentz, D.Y. Maeda, A. Coop, J.E. Polli. Increased Acyclovir Oral Bioavailability via a Bile Acid Conjugate. *Molecular Pharmaceutics*, 2004, 1(1),40–48
- O. Briz, M.A. Serrano, N. Rebollo, B. Hagenbuch, P.J. Meier, H. Koepsell, J.J.G. Marin. Carriers Involved in Targeting the Cytostatic Bile Acid-Cisplatin Derivativescis-Diammine-chloro-cholylglycinate-platinum(II) and *cis*-Diammine-bisursodeoxycholateplatinum(II) toward Liver Cells. *Mol. Pharmacol.*, 2002, 61(4), 853–860
- V. Sreekanth, S. Bansal, R.K. Motiani, S. Kundu, S.K. Muppu, T.D. Majumdar, K. Panjamurthy, S. Sengupta, A. Bajaj. Design, Synthesis, and Mechanistic Investigations of Bile Acid–Tamoxifen Conjugates for Breast Cancer Therapy. *Bioconjugate Chem.*, 2013, 24, 1468–1484
- L. Rogersa, F. Majerb, N.N. Sergeevac, E. Paszkoc, J.F. Gilmerb, M.O. Sengea. Synthesis and biological evaluation of Foscan[®] bile acid conjugates to target esophageal cancer cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 2495–2499
- 73. T. Muthukumarasamyvel, R. Baskar, S. Chandirasekar[†], K. Umamaheswari, N. Rajendiran. Hierarchical Self-Assembly of Bile-Acid-Derived Dicationic Amphiphiles and Their Toxicity Assessment on Microbial and Mammalian Systems. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2016, 8 (38), 25111–25126
- 74. J. Jagur-Grodzinski. Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications. *Polym. Adv. Technol.*, **2010**, 21, 27–47
- 75. M.J. Serpe, S.L. Craig. Physical Organic Chemistry of Supramolecular Polymers. *Langmuir*, **2007**, 23(4), 1626–1634
- G.C. Maity. Low Molecular Mass Gelators of Organic Liquids. J. Phys. Sci., 2007, 11, 156-171
- A. Jover, F. Meijide, E.R. Nunez, J.V. Tato. Dynamic Rheology of Sodium Deoxycholate Gels. *Langmuir*, 2002, 18, 987-991
- S. Bhowmik, S. Banerjee, U. Maitra. A self-assembled, luminescent europium cholate hydrogel: a novel approach towards lanthanide sensitization. *Chem. Commun.*, 2010, 46, 8642–8644
- A. Chakrabarty, U. Maitra. A.D. Das. Metal cholate hydrogels: versatile supramolecular systems for nanoparticle embedded soft hybrid materials. *J. Mater. Chem.*, 2012, 22, 18268-18274
- Y. Hishikawa, K. Sada, R. Watanabe, M. Miyata, K. Hanabusa. A Novel Class of Organogelator Based on N-Isopropylcholamide and the First Observation of Fibrous Colloidal Aggregates. *Chem. Lett.*, **1998**, 27, 795-796

- S. Mukhopadhyay, U. Maitra, G. Krishnamoorthy, J. Schmidt, Y. Talmon. Structure and Dynamics of a Molecular Hydrogel Derived from a Tripodal Cholamide. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15905-15914
- S. Bhat, U. Maitra. Hydrogels as Reaction Vessels: Acenaphthylene Dimerization in Hydrogels Derived from Bile Acid Analogues. *Molecules*, 2007, 12, 2181-2189
- M. Dukh, D. Saman, J. Kroulik, I. Cerny, V. Pouzar, V. Kral, P. Drasara. Metal coordination as a tool for controlling the self-assembling and gelation properties of novel type cholic amide–phenanthroline gelating agent. *Tetrahedron*, 2003, 59, 4069–4076
- 84. U. Maitra, A. Chakrabarty. Protonation and deprotonation induced organo/hydrogelation: Bile acid derived gelators containing a basic side chain. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, 7, 304–309.
- L. Travaglini, A. D'Annibale, M. Chiara di Gregorio, K. Schillén, U. Olsson, S. Sennato, N.V. Pavel, L. Galantini. Between Peptides and Bile Acids: Self-Assembly of Phenylalanine Substituted Cholic Acids. J. Phys. Chem. B, 2013, 117(31), 9248–9257.
- L. Travaglini, M. Gubitosi, M. Chiara di Gregorio, N.V. Pavel, A. D'Annibale, M. Giustini, V.H.S. Tellini, J.V. Tato, M. Obiols-Rabasa, S. Bayatid, L. Galantini. On the self-assembly of a tryptophan labeled deoxycholic acid. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, 16, 19492-19504.
- U. Maitra, P.V. Kumar, N. Chandra, L.J. D'Souza, M.D. Prasanna, A. R. Raju. First donor-acceptor interaction promoted gelation of organic fluids. *Chem. Commun.*, 1999, 595–596
- A. Bianch, K. Bowman-James, E. García-España. Supramolecular Chemistry of Anions; Wiley-VCH: New York, 1997
- 89. P.A. Gale, N. Busschaert, C.J.E. Haynes, L.E. Karagiannidisa, I.L. Kirbya. Anion receptor chemistry: highlights from 2011 and 2012. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 205-241; p. 233
- A.P. Davis, J.J. Perry, R.S. Wareham. Anion recognition by alkyl cholates: Neutralanionophores closely related to a natural product. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(25), 4569–4572
- S.J. Edwards, H. Valkenier, N. Busschaert, P.A. Gale, A.P. Davis. High-Affinity Anion Binding by Steroidal Squaramide Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 4592 – 4596

- M. Segura, V. Alcázar, P. Prados, J. Mendoza. Synthetic receptors for uronic acid salts based on bicyclic guanidinium and deoxycholic acid subunits. *Tetrahedron*, **1997**, 53(38), 13119-13128
- 93. P.B. Cranwell, J.R. Hiscock, C.J.E. Haynes, M.E. Light, N.J. Wells, P.A. Gale. Anion recognition and transport properties of sulfamide-, phosphoric triamide- and thiophosphorictriamide-based receptors. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 874-876
- A.P. Davis, J.F. Gilmer, J.J. Perry. A Steroid-Based Cryptand for Halide Anions. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1996**, 35(12), 1312–1315
- 95. S. Ghosh, A.R. Choudhury, T.N.G. Row, U. Maitra. Selective and Unusual Fluoride Ion Complexation by A Steroidal Receptor Using OH…F⁻ and CH…F⁻ Interactions: A New Motif for Anion Coordination? Org. Lett., 2005, 7(8), 1441–1444
- 96. A. Tripathi, P.S. Pandey. Hydrogen sulfate-induced organogelation of a bile acid based anion-receptor. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 3558 3560
- 97. M.C. Gonzalez, F. Oton, A. Espinosa, A. Tarraga, P. Molina. Tris(triazole) tripodal receptors as selective probes for citrate anion recognition and multichannel transition and heavy metal cation sensing. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 1429-1438
- 98. V. Haridas, M.B. Bijesh, S. Dhawan, A. Shandilya. Peptise-triazol hybrid receptors for anion recognition. *Sensors and Actuators B*, **2017**, 245, 903-910
- 99. M.H. Palmer, R.H. Findlay, A.J. Gaskell. Electronic charge distribution and moments of five- and six-membered heterocycles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, **1974**, 420-428
- Y. Li, A.H. Flood. Pure C H Hydrogen Bonding to Chloride Ions: A Preorganized and Rigid Macrocyclic Receptor. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 2649 –2652
- 101. V.K. Khatri, S. Upreti, P.S. Pandey. Novel Bile Acid-Based Cyclic Bisimidazolium Receptors for Anion Recognition. *Org. Lett.*, **2006**, 8(9), 1755-1758.
- 102. A. Kumar, P.S. Pandey. Anion Recognition by 1,2,3-Triazolium Receptors: Application of Click Chemistry in Anion Recognition. *Org Lett.*, **2008**, 10(2), 165-168
- A. Nayal, P.S. Pandey. Bile acid-based triazole and triazolium receptors for colorimetric sensing of anions. *Tetrahedron*, 2015, 71(38), 6991–6996.
- 104. R.K. Chhatra, A. Kumar, P.S. Pandey. Synthesis of a Bile Acid-Based Click-Macrocycle and Its Application in Selective Recognition of Chloride Ion. J. Org. Chem., 2011, 76(21), 9086–9089

- 105. R.W. Gunasekara, Y. Zhao. Enhancing binding affinity and selectivity through preorganization and cooperative enhancement of the receptor. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 4345-4348
- 106. C.R. Elie, G. David, A.R. Schmitzer. Strong Antibacterial Properties of Anion Transporters: A Result of Depolarization and Weakening of the Bacterial Membrane. J. Med. Chem., 2015, 58, 2358.
- 107. P.R. Brotherhood, A.P. Davis. Steroid-based anion receptors and transporters. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 3633-3647
- 108. R.E. Montgomery, H.H. Incho, US Pat. 3557259, 1971
- E.G. Rys, N.N. Godovikov, M.I. Kabachnik. o-Carboranyl-containing esters of pentavalent phosphorus acids. *Bull. Acad. Sci. USSR*, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.), 1983, 32, 2372
- 110. E. Cherbuliez, M. Gowhari, J. Rabinowitz. Recherches sur la formation et la transformation des esters LV. Esters d'alcools polyhalogènes avec des acides du phosphore. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 2098
- 111. A.P. Davis, S. Dresen, L.J. Lawless. Mitsunobu reactions with methanesulfonic acid; The replacement of equatorial hydroxyl groups by azide with net retention of configuration. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4305
- 112. T.R. Chan, R. Hilgraf, K.B. Sharpless, V.V. Fokin. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. Org. Lett., 2004, 6, 2853
- 113. U. Maitra, S. Mukhopadhyay, A. Sarkar, P. Rao, S. S. Indi. Hydrophobic Pockets in a Nonpolymeric Aqueous Gel: Observation of such a Gelation Process by Color Change. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2281-2283
- 114. B.N.S. Thota, A.J. Savyasachi, N. Lukashev, I. Beletskaya, U. Maitra. Tripodal bile acid architectures based on a triarylphosphine oxide core obtained by copper-catalysed [1,3]dipolar cycloaddition: Synthesis and preliminary aggregation studies. *Eur. J. Org. Chem*, 2014, 7, 1406–1415.
- 115. R.S. Macomber. An introduction to NMR titration for studying rapid reversible complexation. J. Chem. Educ., **1992**, 69(5), 375
- 116. C.Y. Huang, Determination of Binding Stoichiometry by the Continuous Variation Method: The Job Plot. *Methods in Enzymology*, **1982**, 87, 509-525

- 117. M.J. Hynes. EQNMR: a computer program for the calculation of stability constants from nuclear magnetic resonance chemical shift data. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 311-312
- P. Thordarson. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1305–1323
- 119. M. Cametti, K. Rissanen. Recognition and sensing of fluoride anion. *Chem. Commun.*, 2009, 2809-2829
- 120. N.S. Zefirov, A.S. Kozmin, V.V. Zhdankin. Participation of the ClO⁻⁴ anion in addition reactions of ArSCl and halogens with unsaturated derivatives of tricyclo[4,2,2,0^{2,5}]decane. Synthesis of stable covalent perchlorates. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 291-300
- 121. B.T. Hayes, R.F. Hunter. Phenol□formaldehyde and allied resins VI: Rational synthesis of a 'cyclic' tetranuclear p□cresol novolak. *J. Appl. Chem.*, **1958**, 8, 743-748.
- S.E. Matthews, P.D. Beer. Calixarene-based Anion Receptors Supramol. Chem., 2005, 17, 411–435.
- 123. A.F. Danil de Namor, W. Aparicio-Aragon, N. Nwogu, A. El Gamouz, O.E. Piro, E.E. Castellano. Calixarene and Resorcarene Based Receptors: From Structural and Thermodynamic Studies to the Synthesis of a New Mercury(II) Selective Material. J. Phys. Chem. B, 2011, 115, 6922–6934.
- 124. Y. Zhang, R.A. Agbaria, I.M. Warner. Complexation Studies of Water-soluble Calixarenes and Auramine O Dye. *Supramol. Chem.*, **1997**, 8, 309.
- 125. H.D.B Jenkins, K.P. Thakur. Reappraisal of thermochemical radii for complex ions. J. *Chem. Ed.*, **1979**, 56, 576.
- 126. D. Gutsche, B. Dhawan, K.H. No, R. Muthukrishnan. Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization, and Properties of the Calixarenes from p-tert-Butylphenol. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 3782
- 127. S. Cecioni, R. Lalor, B. Blanchard, J.-P. Praly, A. Imberty, S.E. Matthews, S. Vidal. Achieving High Affinity towards a Bacterial Lectin through Multivalent Topological Isomers of Calix[4]arene Glycoconjugates. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 13232
- 128. W. Xu, J.J. Vittal, R.J. Puddephatt. Propargyl calix[4]arenes and their complexes with silver(I) and gold(I). *Can. J. Chem.*, **1996**, 74, 766-774.

- 129. M.J. Chetcuti, A.M.J. Devoille, A.B. Othman, R. Souane, P. Thuery, J. Vicens. Synthesis of mono-, di- and tetra-alkyne functionalized calix[4]arenes: Reactions of these multipodal ligands with dicobalt octacarbonyl to give complexes which contain up to eight cobalt atoms *Dalton Trans.*, 2009, 2999–3008.
- 130. CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009
- 131. A.M. Christofi, P.J. Garratt, G. Hogarth, A.J. Ibbett, Y.F. Ng, J.W. Steed. Molecular design using electrostatic interactions. Part 4: Synthesis and properties of flexible tetrapodand tetracations derived from naphthalene. Role of structured water in the electrostatic binding of polyanion guests: a model for interactions in biological systems. *Tetrahedron*, 2002, 58, 4543.
- A.L. Sisson, M.R. Shah, S. Bhosalea, S. Matile. Synthetic ion channels and pores (2004–2005). *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 1269–1286
- 133. Averin, A. D.; Ranyuk, E. R.; Lukashev, N. V.; Buryak, A. K.; Beletskaya, I. P. Synthesis of nitrogen- and oxygen-containing macrocycles by palladium-catalyzed amination of 3,24-bis(6-chloropyridin-2-yloxy)cholane. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, 45, 78–86
- 134. E.R. Ranyuk; A.D. Averin; N.V. Lukashev; A.K. Buryak; I.P. Beletskaya. Palladiumcatalyzed amination in the synthesis and modification of acyclic oxadiamino cholane derivatives. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, 45, 1755–1768.
- P. Ruiz-Castillo; S.L. Buchwald. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.*, 2016, 116, 12564–12649.
- H.-S. Huang; H.-F. Chiu; W.-C. Lu; C.-L Yuan. Synthesis and Antitumor Activity of 1,8-Diaminoanthraquinone Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 2005, 53, 1136–1139.
- A. Fini; G. Fazio; A. Roda; A.M. Bellini; E. Mencini; M. Guarneri. Basic Cholane Derivatives. Xi: Comparison Between Acid and Basic Derivatives. J. Pharm. Sci. 1992, 81, 726–730.
- 138. S. V. Ley; A. W. Thomas. Modern Synthetic Methods for Copper ☐ Mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, and C(aryl)-S Bond Formation Angew. Chem., Int. Ed., 2003, 42, 5400–5449
- G. Evano; N. Blanchard; M. Toumi. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem. Rev.*, 2008, 108, 3054–3131.

- 140. A. Klapars; X. Huang; S.L. Buchwald. A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428
- 141. D.S. Surry; S.L. Buchwald. Diamine Ligands in Copper-Catalyzed Reactions. *Chem. Sci.*, 2010, 1, 13-31
- 142. P.J. Perry; A.P. Reszka; A.A. Wood; M.A. Read; S.M. Gowan; H.S. Dosanjh; J.O. Trent; T.C. Jenkins; L.R. Kelland; S. Neidle. Human Telomerase Inhibition by Regioisomeric Disubstituted Amidoanthracene-9,10-diones. J. Med. Chem., 1998, 41, 4873–4884.
- 143. I.P. Beletskaya; A.G. Bessmertnykh; A.D. Averin; F. Denat; R. Guilard. Palladium Catalysed Amination of 1,8- and 1,5-Dichloroanthracenes and 1,8- and 1,5-Dichloroanthraquinones. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 281–305.
- 144. I.P. Beletskaya; A.V Cheprakov. The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C–N Cross-Coupling Reactions. *Organometallics*, **2012**, 31, 7753–7808.
- 145. E. Ranyuk; A. Uglov; M. Meyer; A. Bessmertnykh-Lemeune; F. Denat; A. Averin; I. Beletskaya; R. Guilard. Rational design of aminoanthraquinones for colorimetric detection of heavy metal ions in aqueous solution. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2011, 40, 10491–10502
- 146. N. Kaur; S. Kumar. A differential receptor for selective and quantitative multi-ion analysis for Co²⁺ and Ni²⁺/Cu²⁺. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5067–5069.
- 147. N. Kaur; S. Kumar. Colorimetric recognition of Cu(II) by (2-dimethylaminoethyl)amino appended anthracene-9,10-diones in aqueous solutions: deprotonation of aryl amine NH responsible for colour changes. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2006, 3766–3771.
- 148. P. Burgess; P.B. Hutt; O.C. Farokhzad; R. Langer; S. Minick; S. Zale. On firm ground: IP protection of therapeutic nanoparticles. *Nat. Biotechnol.*, 2010, 1267-1270.
- M.L. Immordino; F. Dosio; L. Cattel. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int. J. Nanomedicine*, 2006, 1, 297-315.
- 150. R. Lehner; X. Wang; S. Marsch; P. Hunziker. Intelligent nanomaterials for medicine: carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application. *Nanomedicine*, 2013, 9, 742-757.
- 151. T.M. Allen; P.R. Cullis. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2013**, 65, 36-48.
- 152. J. Lao; J. Madani; T. Puertolas; M. Alvarez; A. Hernandez; R. Pazo-Cid; A. Artal; A.A. Torres. Liposomal Doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review. J. Drug Deliv., 2013, 12, 456409.

- 153. C.M. Knapp; K.A. Whitehead. In pursuit of a moving target: nanotherapeutics for the treatment of non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2014, 11, 1923-1937.
- G. Bozzuto; A. Molinari. Liposomes as nanomedical devices. *Int. J. Nanomedicine*, 2015, 10, 975-999.
- 155. D. Needham; G. Anyarambhatla; G. Kong; M.W. Dewhirst. A new temperature-sensitive liposome for use with mild hyperthermia: characterization and testing in a human tumor xenograft model. *Cancer Res.*, **2000**, 60, 1197-1201.
- 156. Y.L. Yang; D.W. Liu; X.T. Wang; Y. Long; X. Zhou; W.Z. Chai. Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin. Med. J.* (*Engl.*), 2013, 126, 1809-1813.
- 157. J.L. Wike-Hooley; J. Haveman; H.S. Reinhold. The relevance of tumour pH to the treatment of malignant disease. *Radiother. Oncol.*, **1984**, 2, 343-366.
- 158. G. Helmlinger; A. Sckell; M. Dellian; N.S. Forbes; R.K. Jain. Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism. *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, 1284-1291.
- 159. Y. Kato; S. Ozawa; C. Miyamoto; Y. Maehata; A. Suzuki; T. Maeda; Y. Baba. Acidic extracellular microenvironment and cancer. *Cancer Cell Int.*, **2013**, 13, 89.
- S.R. Paliwal; R. Paliwal; S.P. Vyas. A review of mechanistic insight and application of pH-sensitive liposomes in drug delivery. *Drug Deliv.*, 2015, 22, 231-242.
- 161. J.E. Hein; L.B. Krasnova; M. Iwasaki; V.V. Fokin. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: preparation of tris((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazolyl)methyl)amine. *Org. Synth.*, 2011, 88, 238-246.
- 162. P.R. Kumar; V.H. Kumar; M. Mondal; C.R. Pulla. Triazole-Linked-Thiophene Conjugate of Calix[4]arene: Its Selective Recognition of Zn²⁺ and as Biomimetic Model in Supporting the Events of the Metal Detoxification and Oxidative Stress Involving Metallothionein. J. Org. Chem., 2011, 76, 10039–10049.
- 163. E.-H. Ryu; Y. Zhao. Efficient Synthesis of Water-Soluble Calixarenes Using Click Chemistry. Org. Lett., 2005, 7, 1035-1037.
- R. Joachimiak; M. Piasecka; Z. Paryzek. Synthesis of novel amide-linked dimers of lithocholic acid. J. Chem. Res., 2008, 260-265