

УДК 543.544

КАЛІКСАРЕНОВМІСНІ ФАЗИ В ХРОМАТОГРАФІЇ (ОГЛЯД)

О.І. Кальченко, В.І. Кальченко*

Інститут органічної хімії Національної академії наук України
вул. Мурманська, 5, Київ, 02660, Україна

Огляд містить літературні дані та результати власних досліджень авторів із застосування каліксаренів як нерухомих фаз для газової та рідинної хроматографії, а також їх використання як селекторних добавок до рухомих фаз в рідинній хроматографії. Обговорюються результати та перспективи застосування каліксаренів і резорцинаренів, функціоналізованих різними групами, для хроматографічного розділення органічних та неорганічних сполук, а також механізми молекулярних взаємодій каліксаренових селекторів з аналітами різних класів, в тому числі біомолекулами.

ВСТУП

Калікс[*n*]арени [1] – макроциклічні сполуки келихоподібної будови (слово *калікс* в перекладі з грецької означає келих-кратер для вина), побудовані з ароматичних субодиниць, з'єднаних між собою метиленовими групами. Каліксарени широко використовуються як платформи для дизайну специфічних молекулярних рецепторів, здатних з високою селективністю розпізнавати близькі за розміром та властивостями субстрати – різноманітні катіони, аніони та нейтральні молекули. Такі процеси молекулярного розпізнавання базуються на принципах супрамолекулярної хімії, яка вивчає системи, організовані за рахунок селективних нековалентних взаємодій [2]. Це є міждисциплінарна галузь знання, що поєднує науку і технологію та перекидає мости від хімії до біології та фізики.

Здатність до розпізнавання субстратів та утворення з ними супрамолекулярних комплексів є основою широкого застосування каліксаренів, функціоналізованих на нижньому та (або) верхньому вінці макроциклу різноманітними угрупованнями, в хімії, фізиці, біології, органічному матеріалознавстві, нанотехнологіях [3–5].

Хімія каліксаренів тісно пов'язана з хроматографією. Завдяки застосуванню методу рідинної хроматографії засновникові хімії каліксаренів професору Вашингтонського університету Девідові

Гютше в середині 70-х років вдалося вперше виділити та ідентифікувати гомологи каліксаренів, які містять різну кількість фенольних субодиниць в молекулі. Сьогодні каліксарени набули широкого застосування в різноманітних технологіях створення рухомих та нерухомих фаз для розділення неорганічних та органічних сполук методами газової, рідинної хроматографії, електрофорезу [6].

Даний огляд присвячений застосуванню каліксаренів у створенні фаз для газової та рідинної хроматографії та їх використанню в аналітичній та супрамолекулярній хімії.

СИНТЕЗ КАЛІКСАРЕНОВМІСНИХ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ФАЗ

Калікс[*n*]арени ($n = 4, 6, 8$) отримують з високими виходами (50–80 %) прецизійною циклоконденсацією *трет*-бутилфенолу з формальдегідом у присутності каталітичних кількостей гідроксидів металів (схема 1) [7]. В залежності від природи каталізатора, розчинника та температури, реакцію можна спрямувати на утворення *трет*-бутилкалікс[4]арену, *трет*-бутил-калікс[6]арену або *трет*-бутилкалікс[8]арену. *трет*-Бутилкалікс[8]арен є продуктом кінетичного контролю, *трет*-бутилкалікс[4]арен – термодинамічного, а *трет*-бутилкалікс[6]арен – темплатного контролю. В процесі циклоконденсації в незначних кількостях утворюються також каліксарени з непарною кількістю ароматичних фрагментів в макроциклі. *трет*-Бутильні групи легко

*контактний автор vik@ioch.kiev.ua
ХФТП 2012. Т. 3. № 1

видаляються дією безводного хлориду алюмінію з утворенням незаміщеного калікс[4]арену, калікс[6]арену або калікс[8]арену (схема 1).

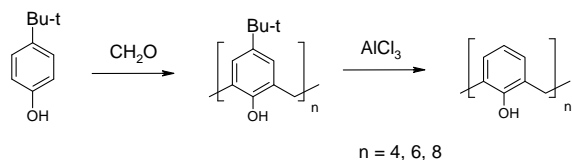


Схема 1

Атоми водню гідроксильних груп та атоми водню в *пара*-положеннях бензенових кілець класичними методами органічної хімії заміщуються на різноманітні функціональні угруповання, які визначають конформаційну поведінку, хімічні, фізико-хімічні властивості та здатність каліксаренів до селективного утворення супрамолекулярних комплексів з молекулами аналітів.

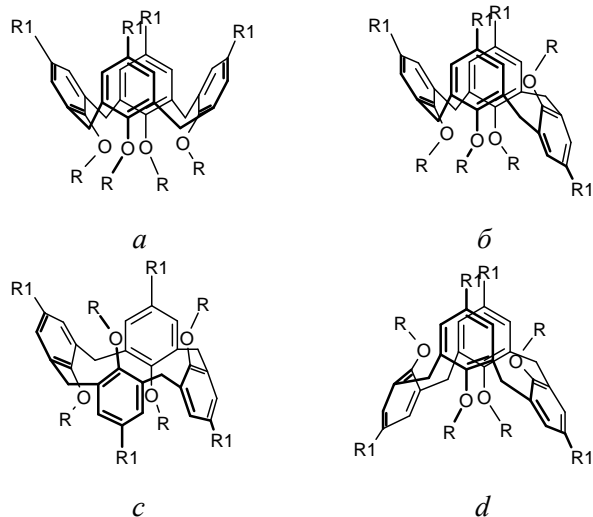


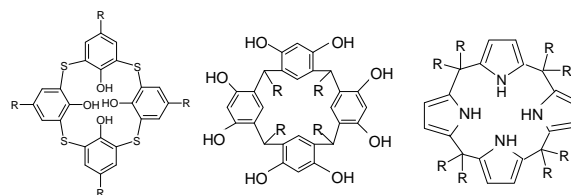
Рис. 1. Конформації похідних калікс[4]арену: конус (а), частковий конус (b), 1,2-альтернат (с), 1,3-альтернат (d)

Похідні калікс[4]аренів можуть існувати в чотирьох конформаціях: конус, частковий конус, 1,2-альтернат, і 1,3-альтернат (рис. 1), які різняться взаємним положенням ароматичних фрагментів відносно головної площини макроциклу, що умовно пролягає по метиленових зв'язках [8]. В залежності від природи замісників біля атомів кисню ці конформації можуть бути як стереохімічно рухливими, за рахунок інверсії ароматичних фрагментів крізь кільце макроциклу, так і стереохімічно жорсткими. Найбільш дослідженими та цікавими з точки зору

дизайну хроматографічних селекторів є калікс[4]арени в конформації конус.

Похідні калікс[6]аренів можуть існувати у восьми конформаціях, які відрізняються взаємним положенням ароматичних фрагментів відносно головної площини макроциклу [9]. На відміну від калікс[4]аренів, де введення *О*-пропільних груп повністю блокує інверсію ароматичних фрагментів, калікс[6]арени, навіть при введенні об'ємних *О*-октильних груп, залишаються конформаційно мобільними. Конформаційна поведінка більших за розміром калікс[8]аренів є значно складнішою.

Близькими аналогами каліксаренів, за молекулярною структурою та комплексоутворюючими властивостями, є тіакалікс[4]арени, калікс[4]резорциарени та калікс[4]піроли (рис. 2).



Тіакалікс[4]арени Калікс[4]резорциарени Калікс[4]піроли

Рис. 2. Аналоги калікс[4]арену

Тіакалікс[4]арени одержують циклоконденсацією *трет*-бутилфенолу з елементною сіркою в розчині диметилового етеру бутиленгліколю при високій температурі в присутності гідроксиду натрію. *трет*-Бутильні групи легко видаляються дією безводного трихлориду алюмінію [10]. Калікс[4]резорциарени синтезують циклоконденсацією резорцину з аліфатичними та ароматичними альдегідами. Реакція відбувається у водно-спиртовому розчині в присутності соляної кислоти, яка виступає каталізатором процесу. Калікс[4]піроли отримують циклоконденсацією піролу з кетонами [11].

Функціональні групи каліксаренів, тіакаліксаренів, каліксрезорциаренів, калікспіролів використовуються для їх хімічної прив'язки до поверхні силікагелю з метою одержання нерухомих хроматографічних фаз. Наприклад, гідроксикалікс[*n*]арени (*n* = 4, 6, 8) хімічно зв'язувались з силікагелем, що містить на поверхні реакційноздатні фрагменти 1,2-епоксипропанолу (гліцидолу). Реакція відбувається в

толуені в присутності сильної основи – гідриду натрію (схема 2) [12].

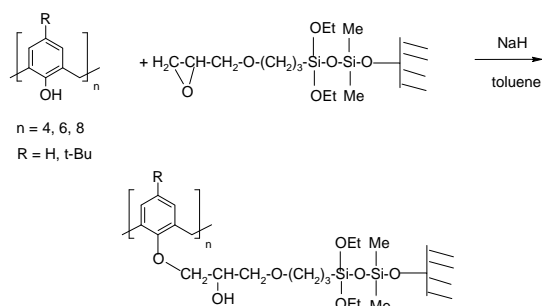


Схема 2

За аналогічною реакцією до термінальних гліцидольних груп силікагелю приєднувався тетрагідрокси-*трет*-бутилкалікс[6]арен, який містив на вузькому вінці макроциклу фрагмент бензокраун-4-естеру (схема 3).

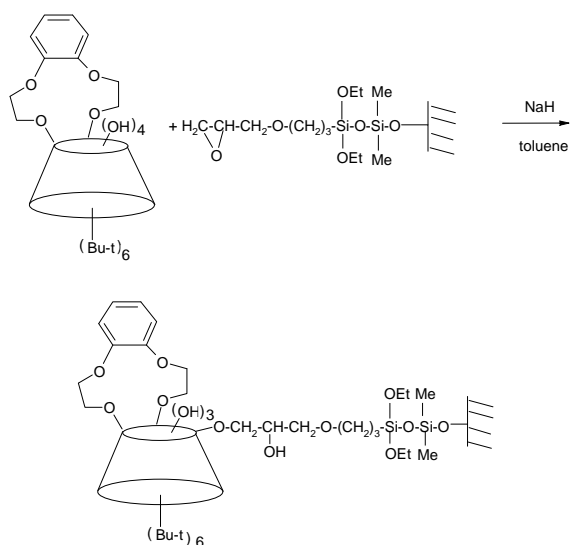


Схема 3

трет-Бутилкалікс[4]арен, що містив на вузькому вінці макроциклу два реакційнодатні залишки хлорангідриду оцтової кислоти, був хімічно зв'язаний з поверхнею силікагелю, модифікованого γ -(етилендіаміно)пропілними групами (схема 4) [12, 13].

Калікс[6]аренгексасульфокислота (натрієва сіль) була прищеплена до поверхні амінопропільного силікагелю за участю термінальних бромобутоксильних груп на вузькому вінці макроциклу. Приєднання проводили в дві стадії. На першій стадії

амінопропільні групи силікагелю алкілували бромобутоксикаліксареном. На другій стадії вторинні NH групи силілували сумішшю триметилхлоросилану з гексаметилдисилазаном (схема 5) [14].

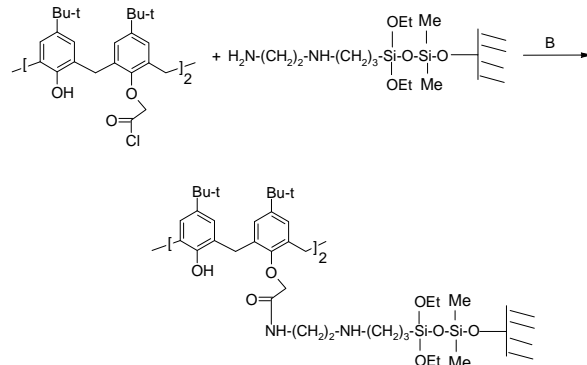


Схема 4

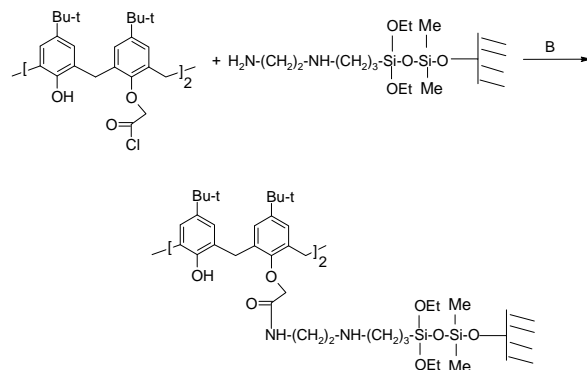


Схема 5

Найчастіше каліксарени приєднуються до поверхні силікагелю, активованої силанольними угрупованнями, за участю термінальних етиленових груп, розміщених на вузькому або широкому вінці макроциклу. Так, сорбенти, модифіковані каліксареновими селекторами, що містять на вузькому вінці фрагменти естеру або аміду оцтової кислоти, були отримані у дві стадії, виходячи з каліксаренаміду або каліксаренестеру, функціоналізованих алільними угрупованнями на широкому вінці. Перша стадія – приєднання триетоксисилану до етиленового зв'язку в присутності каталітичної кількості хлороплатинової кислоти. Друга стадія – конденсація утвореного триетоксисилілкаліксарену з силанольними групами сорбента (схема 6) [15, 16].

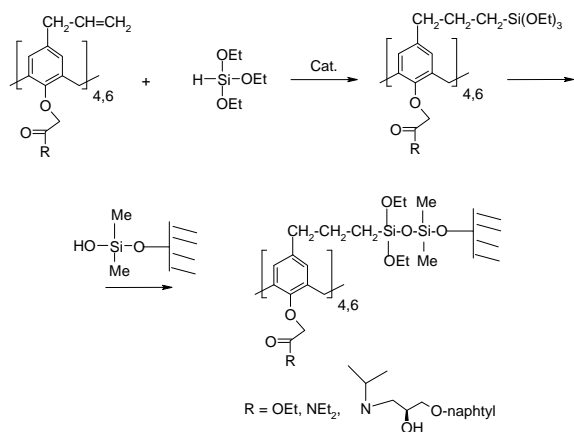


Схема 6

Каліксаренові селектори з амідними групами або фрагментами гідроксамової кислоти на вузькому вінці були іммобілізовані реакцією відповідних *para*-алільних похідних з меркаптопропілтриетоксисиланом в присутності каталітичних кількостей гідропероксиду кумолу та наступною конденсацією утворених триетоксисиліл-каліксаренів з активованим силікагелем (схема 7) [17–19].

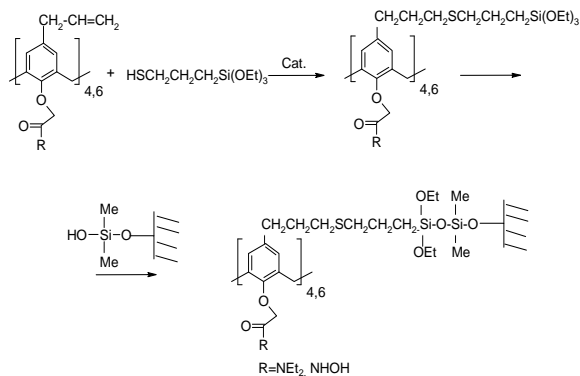


Схема 7

Сорбенти, модифіковані *para*-незаміщеними та *n*-*tert*-бутилкалікс[*n*]аренами ($n = 4, 6, 8$), були одержані каталізованою родієм конденсацією їх алілоксипохідних з активованим силікагелем (рис. 3). Аналогічним методом до поверхні силікагелю був приєднаний тетра-ундециленілкалікс[4]резорцинарен [20, 21].

Каліксареновмісні хроматографічні фази AI, AII, AIII, BI, BII, BIII та RES на основі модифікованого таким методом силікагелю

Кромасил виробляються німецькою фірмою Synaptec GmbH під торговою маркою CALTRES[®].

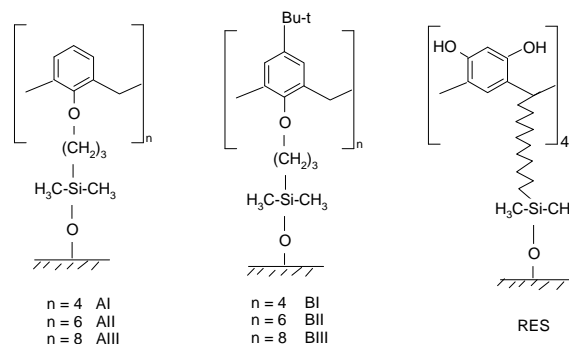


Рис. 3. Хроматографічні фази CALTRES[®]

Каліксарени, тіакаліксарени, каліксрезорцинарени, калікспіроли, як хімічно зв'язані, так і сорбовані на поверхні стаціонарних фаз, використовуються в газовій та рідинній хроматографії для аналізу іонних та нейтральних сполук різноманітної будови. Водорозчинні каліксарени використовуються як добавки до рухомих фаз в обернено-фазній рідинній хроматографії.

КАЛІКСАРЕНОВМІСНІ ФАЗИ В ГАЗОВІЙ ХРОМАТОГРАФІЇ

Нерухомі каліксареновмісні фази для газової хроматографії були одержані фізичною сорбцією каліксаренів та їх силосанових сополімерів на силікагелевих насадках або капілярних колонках [6] (рис. 4).

	m	X	Y	R	
	a	1	H	H	t-Bu
	b	2	H	H	t-Bu
	c	3	H	H	t-Bu
	d	5	H	H	t-Bu
	e	1	SiMe ₃	SiMe ₃	t-Bu
	f	5	(CH ₂) ₂ OMe	(CH ₂) ₂ OMe	t-Bu
	g	5	H	H	C(CH ₂) ₂ C ₁₁ H ₂₃
	h	1	Bu	(CH ₂) ₉ CH=CH ₂	t-Bu
	i	1	CH ₂ C(O)NHPr-i	(CH ₂) ₉ CH=CH ₂	t-Bu
	j	1	Me	(CH ₂) ₂ -PMS ^a	t-Bu
	k	1	H	(CH ₂) ₂ -PMS ^f	H
	l	1	CH ₂ C(O)NHCH(Me)Ph-L		t-Bu
	m	1	CH ₂ C(O)NHCH(Me)Ph-L		t-Bu

1a-m ^a polymethylsiloxane, ^b thiacalix[4]arene

Рис. 4. Каліксарени для одержання нерухомих фаз

Нерухомі фази були приготовані обробкою носія – силанізованого хромосорбу W розчином *трет*-бутилкалікс[8]арену **1d** або його октакісметоксиетилового етеру **1f** у тетрагідрофурани і використані для розділення спиртів, хлорпохідних вуглеводнів та ароматичних сполук. Кращі результати розділення були отримані з *трет*-бутилкалікс[8]ареном **1d**, що пояснювалося можливістю прояву взаємодій аналіту з вільними OH-групами.

При розділенні на насадці, одержаній висадженням *трет*-бутилкалікс[4]арену **1a** з розчину у дихлорметані на поверхню силанізованого хромосорбу W, алканів, алкенів, галогенованих вуглеводнів, ароматичних сполук, етерів і спиртів відбувається утворення комплексів включення [22].

трет-Бутилкалікс[*n*]арени **1a-d** та тетрасиланізований *трет*-бутилкалікс[4]арен **1e** висаджували з дихлорметанового розчину на метилсиліконову фазу. На отриманих нерухомих фазах були розділені циклічні та ациклічні алкани і алкени (включаючи ізомерні форми), алкілзаміщені бензени, поліхлорметани, спирти і етери [23]. Найвища селективність спостерігалася при розділенні алкілзаміщених ароматичних сполук, а також суміші ди- та трихлорметану. Автори зазначають, що повна силанізація фенольних гідроксилів приводила до зниження селективності розділення аналітів. Поведінка утримання *o*-, *m*- або *p*-діалкілзаміщених похідних бензену залежала від геометрії аналітів, що пояснювалося різним ступенем їх інклюзії в каліксаренову порожнину. Наприклад, *n*-ксилен показав зростання, а *o*-ксилен – зниження часу утримання порівняно з утриманням на необробленій каліксареною нерухомих фази.

В роботі [24] було досліджено характеристики утримання та селективність розділення кількох ароматичних аналітів на капілярній колонці, вкритій фазою, що містила 20 % (за об'ємом) калікс[8]арену **1g**, розчиненого в полісилоксані SE-54. Авторами встановлено, що модифікація каліксаренового кістяка довгим алкільним ланцюгом сприяла покращенню його розчинності в звичайних нерухомих газохроматографічних фазах. Така каліксареновісна фаза селективно взаємодіяла з ізомерами положення

дизаміщеного бензену. При цьому великі за розміром молекули – похідні нафталену, хіноліну та ізохіноліну виявляли сильну взаємодію з каліксареновим селектором, що проявилось у зростанні значень характеристик утримання.

В роботі [25] було досліджено ефективність, полярність, селективність та термостійкість капілярних колонок на основі *трет*-бутил-25,27-дибутоксид-26,28-диундеценілоксикалікс[4]арену **1h** і *трет*-бутил-25,27-біс(ізопропіламінокарбонілметокси)-26,28-диундеценілоксикалікс[4]арену **1i**. Встановлено високу селективність розділення ізомерів ряду ароматичних сполук.

Полімерні силоксанові фази **1j, k**, модифіковані калікс[4]аренами, застосовували для розділення заміщених бензенів та аліциклічних *цис*- і *транс*-ізомерних сполук [26] в умовах капілярної газової хроматографії. При цьому *трет*-бутильні групи каліксарену **1j** приводили до зростання часу утримання, але не давали суттєвого підвищення селективності розділення аналітів.

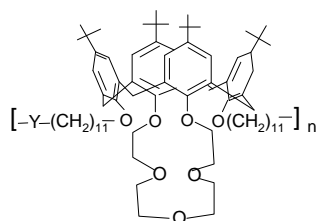
Калікс[8]арен **1g**, розчинений в полісилоксановій фазі, був використаний для розділення *n*-алканів, регіоізомерних заміщених хінолінів, метил- і хлорнафталенів та індолу (число теоретичних тарілок *N* становило близько 3000 м⁻¹). На відміну від калікс[4, 5, 6, 8]аренів **1a-e** [6], перевага в розділенні π -донорних аналітів не спостерігалась [24].

Регіомерні хлорфеноли, дигідроксибензени і ксилени були розділені на полісилоксанових нерухомих фазах, оброблених 0.5 % розчином калікс[4]аренів **1h, i** у дихлорметані [27–32]. Проведено порівняльну оцінку одержаних каліксареновісних фаз.

Капілярна колонка, модифікована біс(ундеценілокси)-*трет*-бутилкалікс[4]арен-краун-5-полісилоксаном **2** (рис. 5), показала високу селективність при розділенні регіоізомерів ароматичних сполук [30]. Число теоретичних тарілок *N* становило понад 3000 м⁻¹, а максимальна температура експлуатації перевищувала 310 °С.

Ізопропільдиметилсилілкалікс[6]арени **3a, b** з піридиновими містковими угрупованнями були розчинені в нерухомих фазах OV-1701 і використані для розділення ізомерів положення монозаміщених фенолів

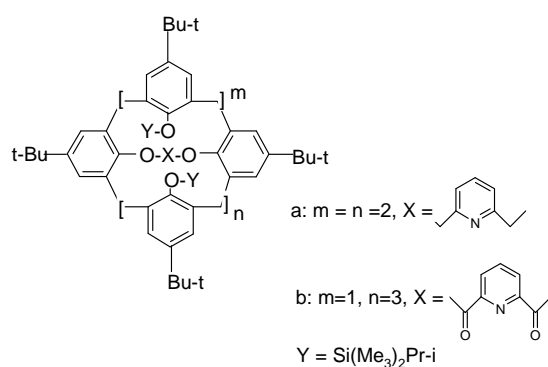
та інших ароматичних сполук в умовах ізотермічної капілярної газової хроматографії. Час утримання досліджених аналітів виявився більшим на асиметричному калікс[6]арені **3b** порівняно з його симетричним аналогом **3a** [33] (рис. 6).



Y – поліметилсилоксановий ланцюг

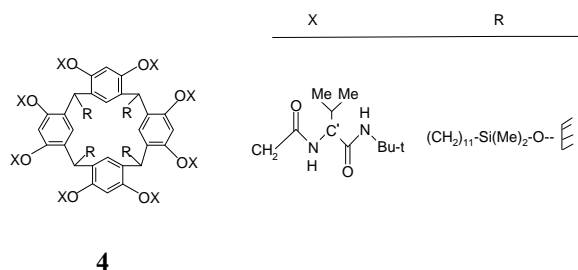
2

Рис. 5. Калікс[4]аренкраун-5-полісилоксан



3a, b

Рис. 6. Калікс[6]арени з піридиновими містковими угрупованнями



4

Рис. 7. Хіральна калікс[4]резорцинаренова фаза

Розділення енантімерів похідних амінокислот було здійснено на нерухомій полісилоксановій фазі, модифікованій калікс[4]резорцинареном **4** (рис. 7) з ковалентно прищепленими L-валін-трет-бутиламідними залишками [34].

НЕРУХОМІ КАЛІКСАРЕНОВМІСНІ ФАЗИ В РІДИННІЙ ХРОМАТОГРАФІЇ

Каліксарени, резорцинарени та калікспіроли, адсорбовані або ковалентно зв'язані з поверхнею носія, використовують в рідинній хроматографії для розділення іонних і нейтральних аналітів.

В роботі [12] було досліджено розділення ізомерів положення амінофенолів, нітроанілінів і нітрофенолів на фазі, модифікованій *трет*-бутилкалікс[6]ареном **1c**. В той час як амінофеноли і нітроаніліни були розділені, нітрофеноли не вдалося розділити. Порядок виходу нітроанілінів був ідентичний порядку, отриманому в роботі [35]. Розділення поліароматичних сполук і нуклеозидів на фазі з каліксареном **1c** відбувалося аналогічно розділенню на оберненій фазі C 18. Авторами [12] досліджено вплив рН, йонної сили буфера і концентрації органічного модифікатора рухомої фази на хроматографічну поведінку уридину, тиміну та аденозину. Встановлено, що фаза з **1c** подібна до обернено-фазної насадки C 18. Краща селективність розділення на фазі з каліксареном **1c**, порівняно з насадкою Zorbax C 18, була виявлена при розділенні сульфонамідів та хінолонів.

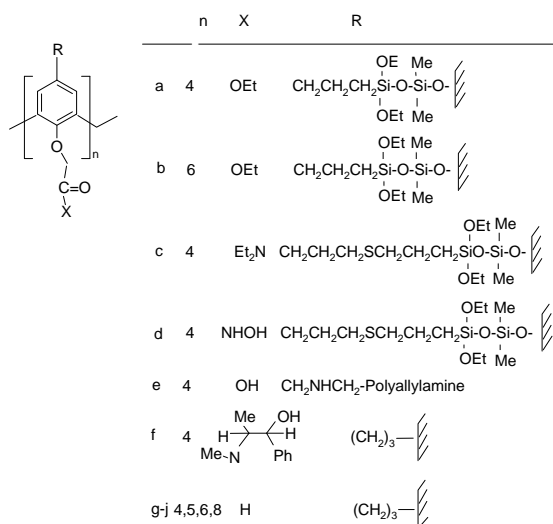
Нерухомі фази на основі *трет*-бутилкалікс[8]арену **1d** досліджували при розділенні трициклічних нейролептиків [36, 37] та водорозчинних вітамінів [38].

Ліу з співавторами [39] використали фазу, модифіковану каліксареном **1d**, для розділення стероїдів і відмітили важливу роль специфічних π - π -взаємодій та водневого зв'язування, а також відмінності у поведінці аналітів порівняно з фазою C 18.

В роботі [40] проведено дослідження фази на основі каліксарену **1a** при розділенні суміші аденіну, аденозину, цитозину, а також ароматичних сполук – фенолу, бензену і толуену. Автори [40] вважають, що взаємодія такої фази з аналітами обумовлена проявом гідрофобних, π - π - та диполь-дипольних взаємодій.

У роботах [35, 41] досліджували фази на основі *трет*-бутилкаліксаренів **1b, d** при розділенні регіоізомерів нітроанілінів, а також пролінвмісних дипептидів.

Хроматографічні фази **5a-j** (рис. 8) з хімічно зв'язаними фрагментами каліксареноцтових кислот були застосовані для розділення катіонів металів та органічних сполук [17].



5a-j

Рис. 8. Хроматографічні фази з фрагментами каліксареноцтових кислот

Фаза **5a** на основі тетраетилевого естеру калікс[4]арентетраоцтової кислоти виявила селективність при розділенні хлоридів лужних і лужноземельних металів. В той же час, фаза **5b** на основі гексаестеру калікс[6]аренгексаоцтової кислоти непридатна для розділення цих катіонів.

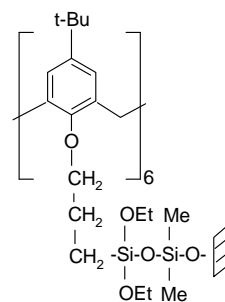
Каліксаренамідна фаза **5c** була використана для розділення іонів лужних і лужноземельних металів, а також етерів амінокислот [17, 42–45]. На силікагелі з прищепленим до поверхні калікс[4]арентетрагідроксаматом **5d** було проведено передколонкове концентрування залишкових кількостей свинцю у промисловій стічній воді [19].

Характеристика і застосування *n*-трет-бутилкалікс[4]ареновісних фаз описані в роботі [46].

Фази **5g-j** на основі каліксаренкарбонових кислот використовували для розділення ізомерних метилурацилів і естрадіолів [35, 41, 46]. Ці матеріали працювали як обернені фази, а їх селективність залежала від розмірів каліксаренової платформи. Автори [35, 41, 46] порівнювали хроматографічну

поведінку нуклеотидів, нуклеїнових основ, амінокислот, пролінвісних пептидів, дизаміщених та поліароматичних сполук на одержаних каліксаренових насадках з їх поведінкою на поширених хроматографічних насадках з прищепленими групами C 18 та β-циклодекстрином. При розділенні *o*-, *m*-, *p*-нітроанілінів був продемонстрований стереоспецифічний ефект. Нітроаніліни поводити себе як π-акцептори через електроноакцепторний вплив нітрогруп.

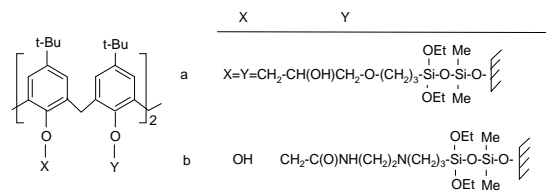
Колоночний матеріал **6** з ковалентно прищепленим до силікагелю гексапропіловим етером трет-бутилкалікс[6]арену (рис. 9) показав вищу селективність розділення поліциклічних ароматичних вуглеводнів і фулеренів порівняно з фазами RP-18 [47–50].



6

Рис. 9. Нерухома фаза на основі гексапропілового етеру трет-бутилкалікс[6]арену

Насадки **7a, b** (рис. 10) слугували для розділення регіоізомерних дизаміщених бензенів, поліциклічних ароматичних вуглеводнів, пуринових і піримідинових основ та нуклеозидів (N=19000 м⁻¹) [12].



7a, b

Рис. 10. Нерухомі фази на основі трет-бутилкалікс[4]аренів

Фази **8a, b**, що містять калікс[4]аренкраунетери в конформації 1,3-

альтернат (рис. 11), були застосовані для селективного розділення іонів лужних металів (**8a**: $\alpha_{K^+/Na^+}=3.29$; $\alpha_{K^+/Cs^+}=1.76$; **8b**: $\alpha_{Cs^+/Na^+}=2.66$; $\alpha_{Cs^+/K^+}=1.82$) [51].

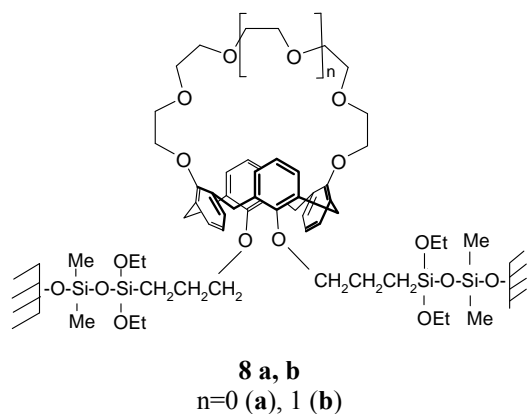


Рис. 11. Нерухомі фази на основі калікс[4]аренкраунтерів

Нерухомі фази з прищепленими до силікагелю калікс[4]піролами **9**, **10** (рис. 12) використовували для розділення нейтральних ароматичних сполук, заміщених амінокислот, нуклеотидів і олігонуклеотидів, деяких аніонів [52, 53]. Розділення фторзаміщених ароматичних сполук залежить від кількості атомів фтору в молекулі аналіту [53]. Полярні групи в молекулах аналітів справляють вирішальний вплив на селективність розділення.

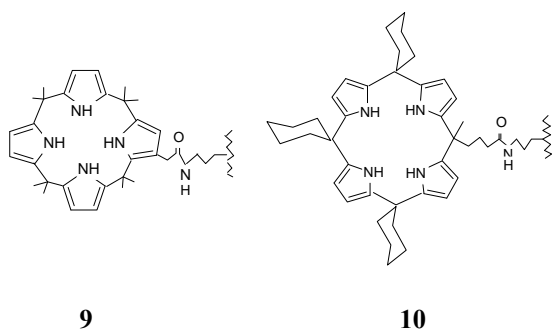
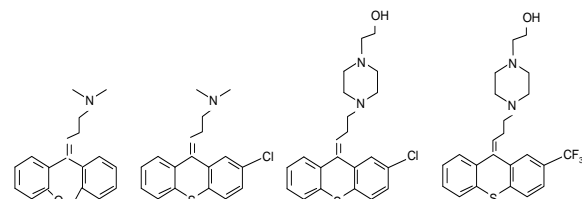


Рис. 12. Нерухомі фази на основі калікс[4]піролів

В роботах [13, 54] проаналізовано поліциклічні сполуки, ізомерні нітроаніліни, нуклеозиди та нуклеїнові основи на фазах Caltrex. Порядок виходу аналітів узгоджувався з порядком, отриманим на ODS-насадці [13, 54]. Селективність розділення сульфонамідів в ряді випадків була вищою порівняно з фазою C 18.

Детальне дослідження нерухомих фаз Caltrex AI, AII, AIII, VI, VII, VIII та Caltrex RES

було проведено у роботі [55] при розділенні цис- і транс-ізомерів доксепіну та тіаксантенів – хлорпротиксену, клопентиксолу і флупентиксолу. Автори [54] встановили, що селективність таких нерухомих фаз визначається розмірами каліксаренового кістяка і характером заміщення його верхнього вінця, а також показали переваги каліксарен- і резорцинаренвмісних фаз в розділенні цис-, транс-ізомерів тіаксантенів (рис. 13) порівняно з фазою RP C 18.



доксепін хлорпротиксен клопентиксол флупентиксол

Рис. 13. Тіаксантени

В роботі [36] досліджено вплив умов хроматографічного аналізу (концентрація буферу, тип органічного модифікатора рухомої фази) на утримання трициклічних нейролептиків (прометазин, промазин, перазин, левомепромазин, хлопромазин, хлорпротиксен, клопентиксол, флуфеназин, флупентиксол) (рис. 14) на каліксареновмісній насадці Caltrex AIII, монолітній насадці Chromolith Performance RP-18e і насадці RP-C 18 (LiChrospher).

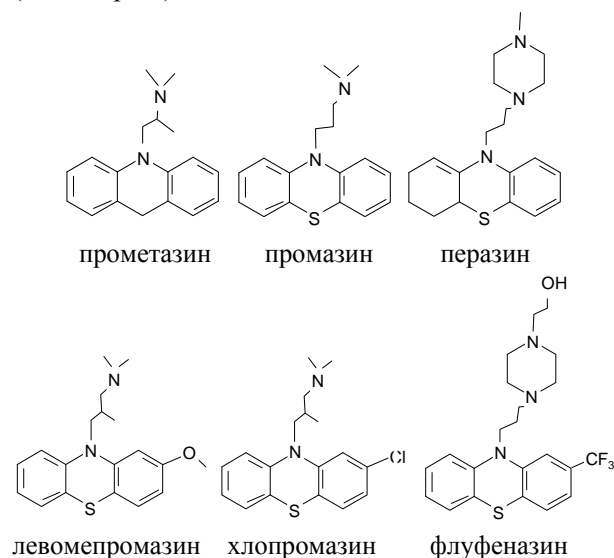
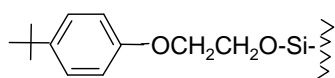


Рис. 14. Трициклічні нейролептики

Найкраще розділення вказаних аналітів забезпечувала фаза Caltrex AIII. Насадка

Chromolith Performance RP-18e розділяла клопентиксол, флуфеназин і флупентиксол [36]. Насадка LiChrospher RP-C 18 була неефективна для подібних розділень.

В роботі [56] було проведено порівняльне дослідження фаз Caltrex та BPh (рис. 15) з фазами Kromasil RP C 18, Nucleosil C 18 і Zorbax ODS.



BPh

Рис. 15. трет-Бутилфеноксиетильна фаза

Для оцінки гідрофобної ємності та гідрофобної селективності фаз були хроматографовані бінарні суміші ароматичних вуглеводнів (толуен/етилбензен, антрацен/бензен, пентилбензен/бутилбензен, антрацен/нафтаден, аценафтен/нафтаден). Для визначення просторової селективності використовували суміші трифенілену з *o*-терфенілом та дифенілу з *o*-терфенілом.

Було встановлено, що фази Caltrex AI, АІІ, АІІІ, ВІ, ВІІ, ВІІІ, Caltrex RES і BPh мають нижчу гідрофобну ємність і дещо нижчі гідрофобну і стеричну селективність розділення порівняно з фазами С 18. Стерична селективність фаз С 18 виявилася нижчою за селективність фази Caltrex RES.

На фазах Caltrex автори [56] розділили суміш стероїдів норгістерону, норгістеронацетату, хломадінонацетату (гестагени) і пропіонату тестостерону (андроген) (рис. 16).

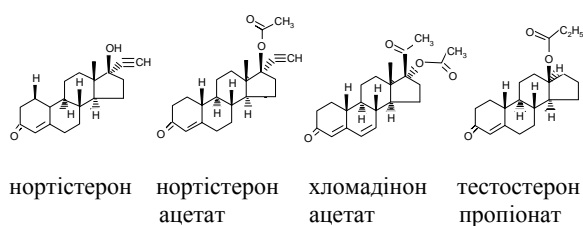


Рис. 16. Стероїди

Стероїди норгістеронацетат і хломадінонацетат, що мали близькі значення ліпофільності $\lg P$ (3.64 і 3.74, відповідно), не вдалося розділити на фазі Kromasil. Порядок виходу стероїдів норгістеронацетат і хломадінонацетат на фазах Caltrex В узгоджувався з їх ліпофільністю. На фазах Caltrex А хломадінонацетат ($\lg P = 3.74$) мав

вище значення часу утримання, ніж норгістеронацетат ($\lg P = 3.64$) з нижчим значенням ліпофільності. Зміна порядку виходу аналітів обумовлена проявом специфічних взаємодій з каліксареновими селекторами. Слід зазначити, що застосування параметрів гідрофобної і стеричної селективності, які, зазвичай, використовують для прогнозування оцінки поведінки аналітів на звичайних ВЕРХ-фазах, при застосуванні фаз Caltrex має певне обмеження [56].

Хроматографічний аналіз лікарського препарату Целекоксиб на насадці Caltrex АІІІ описано у роботі [57]. Присутність у пробі препаратів Феназон, Метамізол, Метилпреднізолон, Дексаметазол, Напроксен, Ібупрофен, Парацетамол та продуктів деградації Целекоксибу не заважає його аналізу.

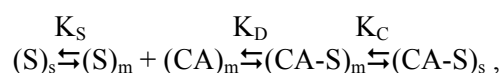
В роботі [58] описано аналіз лікарських препаратів Парацетамолу, Кофеїну і Ацетилсаліцилової кислоти при одночасній присутності в таблетці на каліксареновімісних фазах типу Caltrex.

У роботах [20, 59] досліджено просторові ефекти, гідрофобні, іонні, полярні взаємодії, що обумовлюють хроматографічну поведінку різноманітних сполук на насадках Caltrex AI, АІІ, АІІІ, ВІ, ВІІ, ВІІІ, Caltrex Res і Kromasil C 18.

Нерухомі фази з прищепленими до поверхні силікагелю циклодекстрином і каліксареном використовували для розділення стероїдів [39]. Дослідження каліксареновімісних фаз методом ВЕРХ описано в роботах [60–71].

КАЛІКСАРЕНОВІ ДОБАВКИ ДО РУХОМИХ ФАЗ

Добавки каліксаренів до рухомих фаз в умовах ОФ ВЕРХ зменшують час утримання аналітів. Це обумовлено тим, що, з одного боку, завдяки оберненій сорбції каліксаренів збільшується полярність поверхні хроматографічної насадки, а, з іншого, каліксарени можуть утворювати супрамолекулярні комплекси зі сполуками-аналітами [72]. В хроматографічній системі, що містить аналіт (S) і каліксарен (CA), встановлюється їх рівновага між рухомою (m) і нерухомою (s) фазами:



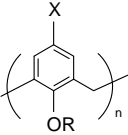
де (S)_s – аналіт у нерухомій фазі, (S)_m – аналіт у рухомій фазі, K_S – константа розподілення аналіту між нерухомою і рухомою фазами, K_D – константа дисоціації комплексу у рухомій фазі, K_C – константа розподілення комплексу між нерухомою і рухомою фазами, (S)_m + (CA)_m – аналіт + каліксарен у рухомій фазі, (CA-S)_m – комплекс аналіт-каліксарен у рухомій фазі, (CA-S)_s – комплекс аналіт-каліксарен у нерухомій фазі.

На основі аналізу показаних взаємодій було запропоновано формулу для визначення константи зв'язування супрамолекулярних комплексів каліксарен-аналіт K_A методом ВЕРХ:

$$K_A = k'_0(1/k' - 1/k'_0)/[CA],$$

де k'₀ і k' – коефіцієнти ємкості аналіту до та після додавання каліксарену до складу рухомої фази, [CA] – концентрація каліксарену в рухомій фазі [72].

Визначення константи зв'язування супрамолекулярних комплексів каліксарен-аналіт є важливим при розробці ефективних рецепторів, які здатні розпізнавати та зв'язувати різноманітні екологічно небезпечні та біологічно важливі сполуки. Зазвичай, для визначення констант зв'язування каліксаренових комплексів використовують метод ЯМР та калориметрію. Проте, застосування цих методів часто обмежується незадовільною розчинністю каліксаренів, особливо в водних середовищах.

	n	R	X
	a	H	t-Bu
	b	H	t-Bu
	c	H	t-Bu
	d	H	t-Bu
	e	H	t-Bu
	f	P(O)(OEt) ₂	t-Bu
	g	H	SO ₃ H

11a-g

Рис. 17. трет-Бутилкалікс[8-12]арени

В роботі [73] були визначені константи зв'язування комплексів серії трет-бутилкалікс[8-12]аренів **11a-e** (рис. 17) з похідними бензену та конденсованими ароматичними сполуками – нафталеном, антраценом та ін. (рухома фаза – MeCN/CH₂Cl₂/CH₃COOH/MeOBut).

Встановлено, що значення K_A комплексів каліксаренів знаходяться в межах 781–7672 M⁻¹ і залежать від розмірів каліксарену та природи ароматичного гостя. Найвище значення K_A спостерігається для комплексу калікс[8]арену **11a** з пентахлорфенолом, найнижче – для комплексу калікс[10]арену **11c** з антраценом. Разом з тим, K_A комплексу антрацену з більшим за розміром калікс[12]ареном **11e** становить 1468 M⁻¹. Збільшення розмірів каліксарену посилює стабільність комплексів з нафталеном та флуорантеном.

Проведено ВЕРХ дослідження комплексоутворення 5,17-біс(N-толілметил-еніміно)-25,27-дипропоксикалікс[4]арену **12a** (рухома фаза – MeCN/H₂O) [74], тетрафосфорилтетрапропоксикалікс[4]арену **12b** (рухома фаза – H₂O) [75] та октакіс(діетоксифосфорилокси)-трет-бутилкалікс-[8]арену **11f** (рухома фаза – MeCN/H₂O) [72] (рис. 18) з похідними бензену.

	R	R'	A	B	C	D
a	H	Pr	CH=NTs	H	CH=NTs	CH ₂
b	Pr	Pr	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	CH ₂
c	H	H	SO ₃ H	SO ₃ H	SO ₃ H	CH ₂
d	Pr	Pr	H	H	H	CH ₂
e	Pr	Pr	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	H	H	CH ₂
f	Pr	Pr	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	H	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	CH ₂
g	H	Pr	H	H	H	CH ₂
h	H	Pr	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	H	P(O)(OPr- <i>i</i>) ₂	CH ₂
i	Pr	Pr	CH ₂ P(O)Et ₂	CH ₂ P(O)Et ₂	CH ₂ P(O)Et ₂	CH ₂
j	H	H	CH ₂ P(O)(ONa)	CH ₂ P(O)(ONa)	CH ₂ P(O)(ONa)	S
k	H	H	SO ₃ Na	SO ₃ Na	SO ₃ Na	S
l	Pr	Pr	CH ₂ P(O)(Et)OH	CH ₂ P(O)(Et)OH	CH ₂ P(O)(Et)OH	CH ₂
m	Pr	H	t-Bu	NHCH(Py)P(O)(OH) ₂	t-Bu	CH ₂
n	H	H	A = B = C =	CH(P)(O)(OH) ₂		CH ₂

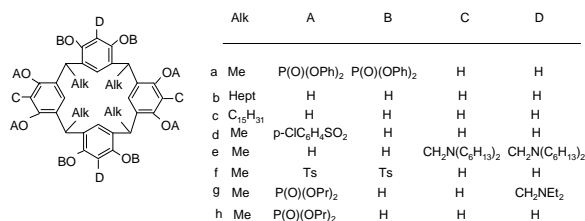
12a-n

Рис. 18. Похідні калікс[4]арену

Константи зв'язування комплексів каліксаренів **11f**, **12a,b** з ароматичними молекулами знаходяться в межах 32-2795 M⁻¹ і визначаються як розмірами та характером заміщення каліксаренової платформи, так і природою, кількістю та положенням замісників в ароматичному ядрі субстрату. Серед досліджених каліксаренів найбільш ефективним комплексоутворювачем є октафосфорильований калікс[8]арен **11f**. Максимальне значення K_A (2795 M⁻¹) спостерігається для його комплексу з резорцином, здатним утворювати водневі зв'язки з атомами кисню фосфорильних груп. Разом з тим, калікс[4]арен **12b**, що містить чотири об'ємні дізопропоксифосфорильні групи на верхньому вінці макроциклу, слабо зв'язує ароматичні молекули. Найвище значення

K_A каліксарену **12b** з *o*-фенилен-діаміном складає 178 M^{-1} . Калікс[4]арен **12a** найбільш ефективно зв'язує *o*- та *m*-дихлорбензени ($K_A = 675$ та 728 M^{-1} відповідно).

ВЕРХ дослідження комплексоутворюючих властивостей октафосфорильованого калікс[4]-резорциарену **13a** (рис. 19) щодо *o*-, *m*- та *p*-похідних бензену з OH, OCH₃, CHO, CCl₃, CF₃, CH₃, C(CH₃)₃, Cl, F, NO₂ замісниками в ароматичному ядрі були проведені в роботах [76, 77].



13a-h

Рис. 19. Калікс[4]резорциарени

Згідно з одержаними даними, константи зв'язування комплексів калікс[4]-резорциарену **13a** знаходяться в межах від 17 до 596 M^{-1} . Найвища константа зв'язування спостерігалась для комплексу **13a** з *n*-бромтолуеном, а найнижча – для комплексу з *трет*-бутилбенzenом. При цьому, природа замісників молекул-гостей визначає спосіб та ефективність зв'язування. Так, аміно- та гідроксильні групи підвищують ефективність комплексоутворення завдяки водневим зв'язкам з атомами кисню P=O груп **13a**. З іншого боку, такі ж замісники приводять до посилення гідрофільності молекули-гостя і знижують її сольватобні взаємодії з молекулою-хазяїном в рухомій фазі складу ацетонітрил-вода. Сольватобні взаємодії посилюються завдяки ліпофільним алкільним групам. При цьому об'ємні алкільні групи (наприклад, *трет*-бутильні) просторово перешкоджають процесу комплексоутворення.

В роботі [78] показано, що калікс[4]-резорциарени **13b-h**, функціоналізовані на верхньому вінці гідроксильними, N,N-діалкіламінометильними, арилсульфонільними та дипропоксифосфорильними групами, утворюють комплекси включення типу гість-хазяїн з бенzenом та його похідними (толуен, етилбензен, *n*-ксилен, *p*-крезол). При цьому каліксрезорциарени **13b-h** найефективніше

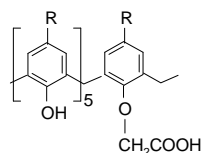
зв'язують *p*-крезол ($200\text{--}863 \text{ M}^{-1}$), а найслабше – *n*-ксилен ($30\text{--}91 \text{ M}^{-1}$).

У роботах [79–82] були визначені константи зв'язування комплексів ди(тетра)-пропоксикаліксаренів та їх фосфорильних похідних **12b, d-i** з біологічно важливими молекулами – аденіном, 9-метиладеніном, а також хлор-, нітро-, метил-, етил-, амінопохідними урацилу. Найбільшими значеннями K_A характеризується 5-нітроурацил ($4100\text{--}54100 \text{ M}^{-1}$). Ефективність комплексоутворення залежить від способу заміщення нижнього та верхнього вінця каліксарену. В тетрапропоксикаліксаренах **12b, d-f** фосфорильні групи верхнього вінця утруднюють процес комплексоутворення. Протилежна картина спостерігається в дипропоксикаліксаренах **12g, h**. Введення на верхній вінець фосфорильних груп, як правило, підвищує стійкість комплексів. Порівняльна оцінка каліксаренів **12b** і **12i** свідчить про суттєве поліпшення комплексоутворюючих властивостей при заміщенні ізопропоксифосфорильних груп **12b** на диетилфосфіноксидні групи **12i**, зв'язані з макроциклічним кістяком метиленовими спейсерами.

Вивчення комплексоутворення каліксаренів з амінокислотами в водних розчинах є важливим кроком в дослідженні процесу розпізнавання пептидів та білків, побудованих на їх основі. Найбільш дослідженим комплексоутворювачем є водорозчинний сульфокалікс[4]арен **12c** [83]. Хроматографічне дослідження комплексоутворення калікс[4]арену **12c** з великою серією різноманітних за будовою та властивостями амінокислот (неполярних, позитивно та негативно заряджених, полярних та ароматичних) проведено в роботі [83]. Константи зв'язування комплексів з амінокислотами, визначені у різних за полярністю рухомих фазах, знаходяться в межах $113\text{--}2587 \text{ M}^{-1}$. Найвищими значеннями K_A характеризуються комплекси з позитивно зарядженими амінокислотами Arg та Lys. Визначені константи зв'язування комплексів Arg та Lys знаходяться у відповідності з даними K_A , отриманими методами ЯМР та мікрокалориметрії [83, 84].

У роботах [85–90] проведено дослідження комплексоутворення водорозчинних калікс[4,6]аренів **12i, l, 14a, b** (рис. 20) та тіакалікс[4]аренів **12j, k**, які містять на верхньому

та/або нижньому вінці заряджені сульфогрупи, карбоксильні, гідроксифосфорильні групи та нейтральні фосфіноксидні групи, з амінокислотами.



14a, b

R=H (**a**), SO₃H (**b**)

Рис. 20. Водорозчинні калікс[4,6]арени

Значення K_A утворених комплексів знаходяться в широких межах (170–14022 M⁻¹) і залежать як від структури каліксарену, так і від природи амінокислоти. Серед досліджених амінокислот найбільш ефективно зв'язуються позитивно заряджені та ароматичні сполуки, що вказує на вирішальну роль електростатичних та гідрофобних взаємодій в процесах комплексоутворення.

Взаємозв'язок між гідрофобністю [91] замісників в молекулах неполярних аліфатичних і ароматичних амінокислот та константами зв'язування їх комплексів з каліксаренами **12l** і **14a, b** встановлено в роботі [88]. Збільшення гідрофобності аліфатичних амінокислот Ala, Gly, Leu, Met, Nor спричиняє спад ефективності комплексоутворення з калікс[6]ареном **14a**, але підвищує ефективність комплексоутворення з заміщеним на верхньому вінці каліксареном **12l**. Збільшення гідрофобності ароматичних амінокислот в ряду Phe < Trp < Tug призводить до зниження значень K_A їх комплексів з каліксареном **12l**, але підвищує K_A комплекса з каліксареном **14a**. В той же час, збільшення гідрофобності позитивно заряджених амінокислот в ряду Arg < His < Lys негативно впливає на їх комплексоутворення з каліксаренами **14a, b** і **12l**.

В роботах [92–94] проведено ВЕРХ дослідження комплексоутворення 5,17-ди(фосфоно-2-піридилметил)амінокалікс[4]-арену **12m** з аденозинтрифосфатом (АТФ) та аденозиндифосфатом (АДФ). Встановлено, що АТФ (5083 M⁻¹) утворює більш стійкий комплекс з таким каліксареном порівняно з АДФ (2938 M⁻¹).

В роботах [95–97] досліджено комплексоутворення октафосфорильованого

каліксарену **12n** з тетрапептидом Gly-Pro-Arg-Pro (імітатор центру полімеризації „А” фібрину крові). Встановлено, що тетрапептид Gly-Pro-Arg-Pro та його складові – амінокислоти Gly, Pro і Arg утворюють стійкі комплекси з октафосфорильованим каліксареном **12n** (3395, 280, 814, 2576 M⁻¹ відповідно).

Калікс[4]арени **12d, g**, їх фосфорильовані похідні **12b, f, h** та фосфорильований резорцинарен **13a** досліджені як добавки, що покращують розділення похідних бензену та урацилу на насадках Separon SGX C 18 та Separon SGX NH₂ у потоці рухомих фаз MeCN/H₂O та MeOH/MeCN/THF/H₂O відповідно [98, 99].

Водорозчинна калікс[6]аренгексасульфокислота **11g** була застосована як добавка до рухомих фаз в ОФ ВЕРХ-системі при розділенні сумішей регіоізомерів заміщених бензенів [14].

ВИСНОВКИ

Здатність до розпізнавання субстратів та утворення з ними супрамолекулярних комплексів є підґрунтям широкого застосування каліксаренів, функціоналізованих на нижньому та (або) верхньому вінці макроциклу різноманітними рецепторними угрупованнями, в технологіях створення рухомих та нерухомих хроматографічних фаз.

Хроматографічні властивості каліксареновмісних нерухомих фаз суттєво відрізняються від властивостей традиційних фаз, що обумовлено утворенням інклюзійних комплексів типу гість-хазяїн з молекулами аналітів. При цьому хроматографічні характеристики аналітів є функцією розміру каліксаренової порожнини, її архітектури, природи замісників верхнього та нижнього вінця макроциклу.

Каліксареновмісні нерухомі фази використовують для розділення органічних сполук різних класів: екологічно небезпечних ароматичних сполук, карбонових кислот, алканів, алкенів, галогенованих вуглеводнів, етерів, спиртів, похідних урацилу і аденіну, амінокислот та пептидів, вітамінів, фармпрепаратів. Каліксарени, функціоналізовані металокомплексними групами, використовують для хроматографічного розділення катіонів металів. Каліксаренові добавки до рухомих фаз застосовують для

покращення селективності розділення аналітів.

Робота підтримана Державним фондом фундаментальних досліджень України (грант № Ф40.3/017 "Створення наноструктурних каліксаренових рецепторів для високо-селективного розпізнавання і зв'язування органічних молекул в газовій фазі і розчинах").

ЛІТЕРАТУРА

- Gutsche C.D. Calixarenes: An introduction. – Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2008. – 276 p.
- Lehn J.-M. Supramolecular Chemistry. Concepts and perspectives. – Weinheim: Wiley-VCH, 1995. – 271 p.
- Sansone F., Segura M., Ungaro R. Calixarenes in bioorganic and biomimetic chemistry // Calixarenes 2001 / Eds. Asfari M.-Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J. – Dordrecht. Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 496–512.
- Calixarenes for Separations / Eds. G.J. Lumetta, R.D. Rogers, A.S. Gopalan. – Washington: American Chemical Society, 2000. – 366 p.
- Vicens J., Harrowfield J., Baklouti L. Calixarenes the Nanoworld. – Dordrecht: Springer, 2007. – 395 p.
- Mildbradt R., Bohmer V. Calixarenes as stationary phases // In: Calixarenes 2001 / Eds. Asfari M.-Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 663–676.
- Stewart D.R., Gutsche C.D. Isolation, characterization, and conformational characteristics of *p*-tert-butylcalix [9–20] arenes // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – V. 121. – P. 4136–4146.
- Gutsche C.D., Dhawan B., Levine J.A. et al. Conformational isomers of the ethers and esters of calyx [4] arenes // Tetrahedron. – 1983. – V. 39. – P. 409–426.
- Hoorn W.P., van Veggel F. C. J. M., Reinhoudt D. N. Conformation of exahydroxycalix [6] arene // J. Org. Chem. – 1996. – V. 61. – P. 7180–7184.
- Iki N., Miyano S. Can thiacalixarene surpass calixarene // J. Incl. Phenom. – 2001. – V. 41. – P. 99–105.
- Chauhan S. M. S., Garg B., Bisht T. Syntheses of calix[4]pyrroles by amberlyst-15 catalyzed cyclocondensations of pyrrole with selected ketones // Molecules. – 2007. – V. 12. – P. 2458–2466.
- Hu W., Li J.S., Feng Y.Q. et al. Preparation and characterization of *p*-tert-butyl-calix[6]arene-bonded silica gel stationary phase for high-performance liquid chromatography // Chromatographia. – 1998. – V. 48. – P. 245–250.
- Xiao X.Z., Feng Y.Q., Da S.L., Zhang Y. Preparation and evaluation of *p*-tert-butylcalix[4]arene-bonded silica stationary phases for high-performance liquid chromatography // Chromatographia. – 1999. – V. 49. – P. 643–648.
- Lee Y.K., Ryu Y.K., Ryu J.W. et al. Reversed-phase liquid chromatography of some positional isomers on calix[6]arene-*p*-sulfonate-bonded silica // Chromatographia. – 1997. – V. 46. – P. 507–510.
- Glennon J. D., O'Connor K., Srijaranai S. et al. Enhanced chromatographic selectivity for sodium(1+) ions on a calixarene-bonded silica phase // Anal. Proc. – 1993. – V. 26. – P. 153–159.
- Joyce T., Grady T., Harris S.J. et al. Chiral resolution of the enantiomers of phenylglycinol using (S)-dinaphthylprolinol calix[4]arene by capillary electrophoresis and fluorescence spectroscopy // Anal. Commun. – 1998. – V. 35. – P. 123–125.
- Glennon J. D., Horne E., O'Connor K. et al. Chromatographic selectivity for amino acid esters and alkali metal ions on a silica bonded calix[4]arene tetraester stationary phase // Anal. Proc. – 1994. – V. 31. – P. 33–35.
- Glennon J.D., Horne E., Hall K. et al. Silica-bonded calixarenes in chromatography II. Chromatographic retention of metal ions and amino acid ester hydrochlorides // J. Chromatogr. A. – 1996. – V. 731. – P. 47–55.
- O'Connell M., P., Treacy J., Merly C. et al. Selective preconcentration and ion chromatography of trace lead (II) in environmental samples using a porous graphitic carbon column // Anal. Lett. – 1999. – V. 32. – P. 185–192.
- Schneider C., Menyés U., Jira T. Characterization of calixarene-bonded stationary phases // J. Sep. Sci. – 2010. – V. 33. – P. 2930–2942.
- Menyés U., Roth U., Troltzsch C. WO/1997/027479: PCT/DE1997/000180, 1997.
- Mnuk P., Felzl L. Gas chromatographic study of the inclusion properties of calixarenes. I. *p*-tert-butylcalix[4]arene in a micropacked column // J. Chromatogr. A. – 1995. – V. 696. – P. 101–112.
- Mnuk P., Felzl L., Schurig V. Gas chromatographic study of the inclusion properties of calixarenes– II. Selective properties of cyclic tetra- to octamers derived from phenol, and some problems associated with the use of calixarenes in capillary gas chromatography // J. Chromatogr. A. – 1996. – V. 732. – P. 63–74.
- Gross B., Jauch J., Schurig V. Gas chromatographic studies employing *p*-(2'-methyltridecyl-2')calix[8]arene diluted in a polysiloxane as stationary phase. // J. Microcolumn Sep. – 1999. – V. 11. – P. 313–317.
- Lai X.H., Lin L. Calix[4]arene derivatives as stationary phases for capillary gas

- chromatography // *Chromatographia*. – 1998. – V. 47. – P. 689–694.
26. *Lim H.J., Lee H.S., Kim I.W. et al.* Separation of positional isomers on polymeric calix[4]arene-siloxane stationary phases in capillary GC // *Chromatographia*. – 1998. – V. 48. – P. 422–426.
 27. *Lin L., Wu C. Y., Yan Z. Q. et al.* Calix[4]arene derivatives as stationary phases for capillary gas chromatography // *Chromatographia*. – 1998. – V. 47. – P. 689–694.
 28. *Lai X.H., Lin L., Wu C.Y.* Preparation and chromatographic characteristics of calix[4]arene polysiloxane as stationary phases for capillary gas chromatography // *Chromatographia*. – 1999. – V. 50. – P. 82–88.
 29. *Ye H., Lin L., Wu C.* Two amide kinds of calix[4]arene polysiloxane stationary phases for gas chromatography // *Fenxi Huaxue*. – 1999. – V. 27. – P. 1087–1090.
 30. *Xing J., Wu C.-Y., Li T. et al.* Separation of aromatic isomers by capillary gas chromatography with two calix[4]arene polysiloxane stationary phases // *Anal. Sci.* – 1999. – V. 1715. – P. 785–789.
 31. *Zhang L.F., Chen L., Lu X.R. et al.* Chen Y.P. Preparation and study of two polysiloxanes with pendant hand-basket type calixarene stationary phases for capillary gas chromatography // *J. Chromatogr. A*. – 1999. – V. 840. – P. 225–233.
 32. *Yu X.D., Lin L., Wu C.Y.* Synergistic effect of mixed stationary phase in gas chromatography // *Chromatographia*. – 1999. – V. 49. – P. 567–571.
 33. *Park J. H., Lim H. J., Lee Y. K. et al.* Separation of positional isomers on A,C- and A,D-bridged calix[6]arene as stationary phases in capillary GC // *J. High Resol. Chromatogr.* – 1999. – V. 222. – P. 679–682.
 34. *Pheiffer J., Schurig V.* Enantiomer separation of amino acid derivatives on a new polymeric chiral calix[4]arene stationary phase by capillary gas chromatography // *J. Chromatogr. A* – 1999. – V. 840. – P. 145–150.
 35. *Gebauer S., Friebe S., Gubitz G., Krauss G.J.* High performance liquid chromatography on calixarene-bonded silica gels. II. Separations of regio- and stereoisomers on p-tert-butylcalix[n]arene phases // *J. Chromatogr. Sci.* – 1998. – V. 36. – P. 383–387.
 36. *Hashem H., Jira T.* The effect of the process variables on the HPLC separation of tricyclic neuroleptic on a calixarene-bonded stationary phase // *Die Pharmazie*. – 2005. – V. 60. – P. 186–192.
 37. *Hashem H., Jira T.* Comparison of the chromatographic behavior of tricyclic neuroleptics on calixarene-bonded, monolithic and conventional RP-HPLC Columns // *Comb. Chem. High Screen.* – 2007. – V. 10. – P. 387–396.
 38. *Li L.S., Da S.L., Feng Y.-Q., Liu M.* Study on the chromatographic behavior of water-soluble vitamins on p-tert-butyl-calix[8]arene-bonded silica gel stationary phase by HPLC // *Talanta*. – 2004. – V. 64. – P. 373–379.
 39. *Liu M., Li L.-S., Da S.-L., Feng Y.-Q.* High performance liquid chromatography with cyclodextrin and calixarene macrocycle bonded silica stationary phases for separation of steroids // *Talanta*. – 2005. – V. 66. – P. 479–486.
 40. *Gezici O., Tabakci M., Kara H., Yilmaz M.* Synthesis of p-tert-Butylcalix[4]arene dinitrile bonded aminopropyl silica and investigating its usability as a stationary phase in HPLC // *J. Macromol. Sci. A: Pure Appl. Chem.* – 2006. – V. 43. – P. 221–231.
 41. *Gebauer S., Friebe S., Scherer C. et al.* High performance liquid chromatography on calixarene-bonded silica gels. III. Separations of cis/trans isomers of proline-containing peptides // *J. Chromatogr. Sci.* – 1998. – V. 36. – P. 388–394.
 42. *Brindle R., Albert K., Harris S.J. et al.* Silica-bonded calixarenes in chromatography. Synthesis and characterization by solid state NMR spectroscopy // *J. Chromatogr. A*. – 1996. – V. 731. – P. 41–46.
 43. *Glennon J.D., Horne E., Hall K. et al.* Silica-bonded calixarenes in chromatography II. Chromatographic retention of metal ions and amino acid ester hydrochlorides // *J. Chromatogr. A*. – 1996. – V. 731. – P. 47–55.
 44. *Hutchinson S., Kearney G., Horne A. et al.* Solid-phase extraction of metal-ions using immobilized chelating calixarene tetrahydroxamates // *Analytica Chimica Acta*. – 1994. – V. 291. – P. 269–275.
 45. *Healy L.O., McEnery M.M., McCarthy D.G. et al.* Silica-bonded calixarenes in chromatography: Enantioseparations on molecular basket phases for rapid chiral LC // *Anal. Lett.* – 1998. – V. 31. – P. 1543–1551.
 46. *Friebe S., Gebauer S., Krauss G.J. et al.* HPLC on calixarene bonded silica gels. Characterization and applications of the p-tert-butyl-calix[4]arene bonded material // *J. Chromatogr. Sci.* – 1995. – V. 33. – P. 281–284.
 47. *Menyes U., Roth U.* Process for the separation of fullerenes using chromatography. Eur. Pat. Appl. EP 952110. – 1999.
 48. *Menyes U., Roth U., Jira T.* Separation of polycyclic aromatic hydrocarbons by using calixarene – modified chromatographic stationary phases. Eur. Pat. Appl. EP 952134. – 1999.
 49. *Iwata K., Morigushi S.* (Showa Denko Kk, Japan) *Jpn. Kokai Tokyo Koho 05264531 A 2*. – 1993.
 50. *Iwata K., Kimizuka H., Suzuki H.* (Showa Denko Kk, Japan) *Jpn. Kokai Tokyo Koho 06058920 A 2*. – 1994.

51. *Arena G., Casnati A., Contino A. et al.* Synthesis of a new calixcrowns and their anchoring to silica gel for the selective separation of Cs⁺ and K⁺ // *Chem. Commun.* – 1996. – V. 19. – P. 2277–2278.
52. *Sessler J.L., Genge J.W., Gale P.A., Kral V.* Calix[4]pyrrole-functionalized silica gels: novel supports for the HPLC-based separation of anions // *ACS Symp. Ser.* – 2000. – V. 757 (Calixarenes for Separations). – P. 238.
53. *Sessler J.L., Gale P.A., Genge J.W.* Calix[4]pyrroles: new solid-phase HPLC supports for the separation of anions // *Chem. Eur. J.* – 1998. – N 4. – P. 1095–1099.
54. *Li L.S., Da S.L., Feng Y.-Q., Liu M.* Preparation and evaluation of a new calix[4]arene-bonded stationary phase for HPLC // *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* – 2004. – V. 27. – P. 2167–2188.
55. *Sokoliess T., Menyess U., Roth U., Jira T.* Separation of cis- and trans-isomers of thioxanthene and dibenz[b,e]oxepin derivatives on calixarene- and resorcinarenebonded high-performance liquid chromatography stationary phases // *J. Chromatogr. A.* – 2002. – V. 948. – P. 309–319.
56. *Sokoliess T., Schonherr J., Menyess U. et al.* Characterization of calixarene- and resorcinarene-bonded stationary phases I. Hydrophobic interactions // *J. Chromatogr. A.* – 2003. – V. 1021. – P. 71–82.
57. *Hashem H., Trundelberg C., Jira T.* Chromatographic application on calixarene bonded stationary phases: A stability indicating LC-method for determination of Celecoxib in tablet formulation // *Chromatographia.* – 2010. – V. 71. – P. 91–94.
58. *Hashem H.* Chromatographic application on calixarene bonded stationary phases: A stability indicating method for simultaneous determination of paracetamol, caffeine and acetylsalicylic acid in excedrin tablets // *Chromatographia.* – 2010. – V. 71. – P. 31–35.
59. *Schneider C., Jira T.* Selectivity of calixarene-bonded silica phases in HPLC: Description of special characteristics with a multiple term linear equation at different methanol concentration // *J. Sep. Sci.* – 2010. – V. 33. – P. 2943–2955.
60. *Li L.-S., Liu M., Da S.-L., Feng, Y.Q.* The chromatographic behavior of hydroxyanthroquinones from *Rheum palmatum* L. on p-tert-butyl-calix[8]arene-bonded silica gel stationary phase by high performance liquid chromatography // *Chinese J. Anal. Chem.* – 2004. – V. 32, N 4. – P. 511–515.
61. *Liu M., Da S.-L., Feng Y.Q., Li L.-S.* Preparation, characterization and chromatographic performance of p-tert-butyl-calix[8]arene bonded silica stationary phase // *Chem. J. Chinese Univ.* – 2004. – V. 25. – P. 1254–1256.
62. *Li L.S., Da S.L., Feng Y.Q., Liu M.* Preparation and characterization of a new p-tert-butyl-calix[8]arene-bonded stationary phase for high-performance liquid chromatography // *Anal. Sci.* – 2004. – V. 20. – P. 561–564.
63. *Li L.S., Da S.L., Feng Y.Q., Liu M.* Separation of neutral, acidic, and basic compounds on a p-tert-butylcalix[8]arene-bonded stationary phase // *Anal. Lett.* – 2007. – V. 37. – P. 2805–2817.
64. *Xiao Y.-X., Xiao X.-Z., Feng Y.-Q. et al.* HPLC of some nucleosides and bases on p-tert-butylcalix[6]arene-bonded silica gel stationary phase // *J. Liq. Chromatogr. Rel. Tech.* – 2001. – V. 24. – P. 2925–2942.
65. *Sokoliess T., Menyess U., Roth U., Jira T.* New calixarene-bonded stationary phases in high performance liquid chromatography: comparative studies on the retention behavior and on influences of the eluent // *J. Chromatogr. A.* – 2000. – V. 898. – P. 35–52.
66. *Meyer R., Jira T.* Calixarene HPLC Phases – Applications // *Curr. Anal. Chem.* – 2007. – V. 3. – P. 161–170.
67. *Sliwka-Kaszynska M.* Calixarenes as stationary phases in high performance liquid chromatography // *Critical Reviews in analytical chemistry.* – 2007. – V. 37. – P. 211–224.
68. *Ding C., Qu K., Li Y. et al.* Preparation and characterization of six calixarene bonded stationary phases for high performance liquid chromatography // *Chromatogr. A.* – 2007. – V. 1170. – P. 73–81.
69. *Bazylak G., Malak A., Ali I. et al.* Diversity oriented high-throughput screening of 1,3,4-oxadiazole modified chlorophenylureas and halogenobenzamides by HPLC with peptidomimetic calixarene-bonded stationary phases // *Curr. Drug Discov. Technol.* – 2008. – V. 5. – P. 77–89.
70. *Krauss G.J., Friebe S., Gebauer S.* Cavity supported HPLC of cis-/trans isomers of proline-containing peptides using cyclodextrins and calixarenes // *J. Protein. Chem.* – 1998. – V. 17. – P. 515–516.
71. *Sessler J.L., Kim S.K., Gross D.E. et al.* Crown-6-calixarene-capped calix[4]pyrrole: an ion-pair receptor for solvent-separated CsF ions // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 13162–13266.
72. *Kalchenko O.I., Lipkowski J., Kalchenko V.I. et al.* Effect of octakis(diethoxyphosphoryloxy)-tert-butyl-calix[8]arene in mobile phase on the reversed-phase retention behavior of aromatic compounds. Host-guest complexes formation and the stability constants determination // *J. Chromatogr. Sci.* – 1998. – V. 36. – P. 269–273.
73. *Baudry R., Kalchenko O., Dumazet-Bonnamour I. et al.* Investigation of host guest stability constants

- of calix[n]arenes complexes with aromatic molecules by RP-HPLC method // *J. Chromatogr. Sci.* – 2003. – V. 41. – P. 157–163.
74. Kalchenko O.I., Solovyov A.V., Lipkowski J., Kalchenko V.I. RP HPLC study of the complexation of benzene derivatives guest molecules with 5,17-bis(N-tolylmethylenimino)-25,27-іпропохукалікс[4]арен в ацетонітрил-водний розчин // *J. Chem. Res. (S)*. – 1999. – P. 60–61.
 75. Kalchenko O.I., Бойко В.І., Яковенко А.В. та ін. Застосування рідинної хроматографії в хімії каліксаренових сполук // Матер. XXI конф. з органічної хімії (16–18 жовтня 2007 р., Чернігів, Україна). – С. 34.
 76. Kalchenko O.I., Solovyov A.V., Lipkowski J., Kalchenko V.I. Study of the complexation of octakis(diethoxyphosphoryloxy)-tetramethyl-calix[4]-resorcinarene with benzene derivatives by RP HPLC method // *J. Incl. Phenom.* – 1999. – V. 34. – P. 259–266.
 77. Kalchenko O.I., Lipkowski J., Nowakowski R. et al. Host-guest complexation of phosphorus containing calixarenes with aromatic molecules in RP HPLC conditions. The stability constants determination // *J. Incl. Phenom.* – 1998. – V. 23. – P. 377–380.
 78. Lipkowski J., Kalchenko O.I., Slowikowska J. et al. Host-guest interactions of calix[4]-resorcinarenes with benzene derivatives I in conditions of reversed-phase high-performance liquid chromatography. Stability constants determination // *J. Phys. Org. Chem.* – 1998. – V. 11. – P. 426–435.
 79. Kalchenko O., Poznanski J., Marcinowicz A. et al. Complexation of tetrapropoxycalix[4]arene with uracil and adenine derivatives in water-containing solution // *J. Phys. Org. Chem.* – 2003. – V. 16. – P. 246–252.
 80. Kalchenko O., Marcinowicz A., Poznanski J. et al. Complexation of upper rim phosphorylated calix[4]arenes with uracil derivatives in water-containing solution // *J. Phys. Org. Chem.* – 2005. – V. 18. – P. 578–585.
 81. Кальченко О.І., Черенок С.О., Кальченко В.І. Хроматографічне дослідження комплексоутворення фосфорильованих калікс[4]аренів з урацилом та аденіном // *Укр. хім. журн.* – 2008. – Т. 74. – С. 58–62.
 82. Kalchenko O., Marcinowicz A., Poznanski J. et al. HPLC Investigation of complexation of calixarenes with uracil derivatives // *Int. Conf. "Modern Physical Chemistry for Advanced materials"* devoted to the 100th anniversary of the birth of Professor N. Izmailov (June 26-30, 2007, Kharkiv, Ukraine). *Book of Abstracts* – P. 56.
 83. Kalchenko O.I., Perret F., Coleman A.W. A comparative study of the determination of the stability constants of inclusion complexes of p-sulphonato-calix[4]arene with aminoacids by RP HPLC and ¹H NMR // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 2001. – P. 258–263.
 84. Douteau-Guevel N., Coleman A.W., Morel J.-P., Morel-Desrosiers N. Complexation of the basic aminoacids lysine and arginine by three sulfonatocalix[n]arenes (n=4, 6 and 8) in water: microcalorimetric determination of the Gibbs energies, enthalpies and entropies of complexation // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1999. – P. 629–633.
 85. Кальченко О.І., Да Сілва Е., Колеман А.В. Determination of the stability constants of inclusion complexes of p-H-37-(carboxymethyloxy)-calix-[6]-arene and p-sulphonato-37-(2-carboxymethyloxy)-calix-[6]-arene with 15 amino acids by RP HPLC // *J. Incl. Phenom.* – 2002. – V. 43. – P. 305–310.
 86. Патент України № а 01243 Етилгідрокси-фосфонілметилтетра-пропоксикалікс[4]арен в якості комплексоутворювача амінокислот / Кальченко О.І., Мірошніченко С.І., Кальченко В.І. – 2007.
 87. Патент України № а 01246 Натрова сіль дигідрокси-фосфонілметилтіакалікс[4]арену в якості комплексоутворювача амінокислот / Касьян О.В., Драпайло А.Б., Кальченко О.І., Кальченко В.І. – 2007.
 88. Кальченко О.І., Кальченко В.І. Рідинна хроматографія в аналітичній та супрамолекулярній хімії каліксаренів // *Журнал орг. фарм. хімії.* – 2011. – Т.9. – С. 21–36.
 89. Cherenok S.O., Miroshnichenko S.I., Drapailo A.B. et al. Supramolecular chemistry of phosphorus containing (thia)calixarenes // 18th Int. conf. of phosphorus chemistry (July 11–15, 2010, Wroclaw, Poland). *Book of Abstracts* – P. 55.
 90. Кальченко О.І., Касьян О.В., Драпайло А.Б. и др. Синтез та хроматографічне дослідження комплексоутворення водорозчинних каліксаренів з амінокислотами // “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” (15–18 жовтня 2008 р., Львів, Україна). Матеріали: Національна науково-технічна конференція – С.163.
 91. Carugo O. Prediction of polypeptide fragments exposed to the solvent // *In Silico Biology.* – 2003. – V. 3. – P. 0035–0045.
 92. Шкрабак О.А., Кальченко О.І., Родік Р.В. та ін. Каліксарензалежний гідроліз АТФ. І. Кінетика реакції та комплексоутворення між каліксареном С-107 та нуклеозидтрифосфатом // *Укр. біохім. журн.* – 2008. – Т. 80. – С. 90–99.

93. Rodik R.V., Kalchenko O.I., Boyko V.I. et al. Influence of calixareneaminomethylphosphonic acids on ATP hydrolysis // Book of Abstracts: Vth International Symposium Supramolecular Systems in Chemistry and Biology (May 12–17, 2009, Kyiv, Ukraine). – P. 171.
94. Rodik R.V., Kalchenko O.I., Boyko V.I. et al. Synthesis and ATP- Hydrolase Activity of Calixarene-aminomethyl-phosphonic acids // XVth International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICPCP-XV) (May 25–31, 2008, Saint-Petersburg, Russia). Book of Abstracts – P. 425.
95. Kalchenko O.I., Cherenok S.O., Rodik R.V. et al. HPLC study of the complexation of phosphorus and sulfur containing calixarenes with aminoacids // 3rd Summer School „Supramolecular Systems in Chemistry and Biology” (September 6–10, 2010). Book of Abstracts – P. 89.
96. Cherenok S.O., Yuschenko O.A., Gritsenko P.G. et al. Synthesis of calix[4]arenemethylenebisphosphonic acids and their influence on fibrin polymerization // Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements – 2011. – V. 186 – P. 1–2.
97. Lugovskoy E.V., Gritsenko P.G., Koshel T.A. et al. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as inhibitors of fibrin polymerization // FEBS Journal. – 2011. – V. 278. – P. 1244–1251.
98. Kalchenko O.I., Cherenok S.A., Kalchenko V.I. Influence of calixarenes on chromatographic separation of benzene or uracil derivatives // Chromatographia. – 2009. – V. 70. – P. 717–721.
99. Kalchenko O., Cherenok S., Solovyov A., Kalchenko V. Influence of calixarenes on HPLC separation of aromatic molecules // First Int. Symp. ”Supramolecular and NanoChemistry: Toward Applications” (SNCTA–2008) (August 25–29, 2008, Kharkiv, Ukraine). Book of Abstracts – P. 1–8.

Надійшла 11.07.2011, прийнята 27.10.2011

Каліксареносодержащие фазы в хроматографии (обзор)

О.И. Кальченко, В.И. Кальченко

Институт органической химии Национальной академии наук Украины
ул. Мурманская, 5, Киев, 02660, Украина, vik@ioch.kiev.ua

Обзор содержит литературные данные и результаты собственных исследований по применению каліксаренов как неподвижных фаз для газовой и жидкостной хроматографии, а также их использование как в качестве селекторных добавок для подвижных фаз в жидкостной хроматографии. Обсуждаются результаты и перспективы применения каліксаренов и резорцинаренов, функционализированных разными группами, для хроматографического разделения органических и неорганических соединений, а также механизмы молекулярных взаимодействий каліксареновых селекторов с аналитами разных классов, в том числе биомолекулами.

Calixarene-containing phases in chromatography (review)

O.I. Kalchenko, V.I. Kalchenko

Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
5 Murmanska Str., Kyiv, 02660, Ukraine, vik@ioch.kiev.ua

The review contains the literature data and results of the authors' studies on use of calixarenes as stationary phases for gas and liquid chromatography as well as selector additives in liquid chromatography. The experimental data and perspectives of application of the calixarenes and resorcinarenes functionalized by various groups to chromatographic separation of organic and inorganic compounds as well as the mechanisms of molecular interactions of the calixarene selectors with analytes (including biomolecules) are discussed.