

На правах рукописи

Якушев

Якушев Алексей Александрович

**Палладий- и медь-катализируемое аминирование в синтезе
полимакроциклических соединений, содержащих структурные
единицы азакраун-эфиров, порфиринов и каликс[4]аренов**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН».

Научный руководитель: доктор химических наук,
Аверин Алексей Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Травень Валерий Федорович,
профессор кафедры органической химии ФГБОУ
ВО «Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева»

доктор химических наук, профессор
Стужин Павел Анатольевич,
профессор кафедры органической химии, ФГБОУ
ВО «Ивановский государственный химико-
технологический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт общей и
неорганической химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук

Защита состоится «07» октября 2016 г. в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат диссертации размещён на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « » 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 501.001.97
кандидат химических наук



Синикова Н.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. В современной препаративной органической химии для создания связей углерод-гетероатом широко используются реакции, катализируемые комплексами переходных металлов, и среди данных процессов чрезвычайно важное место занимает каталитическое аминирование. К настоящему времени хорошо исследованы закономерности палладий-катализируемого аминирования арилгалогенидов, которое прочно вошло в арсенал препаративных синтетических методов. Вследствие дороговизны палладия весьма актуальной является задача использования более дешевых металлов в гомогенном катализе. В связи с этим в последние годы усилия многих научных групп направлены на разработку эффективных методов аминирования галогенаренов, катализируемого комплексами одновалентной меди. Отличительной чертой реакций аминирования, катализируемых одновалентной медью, является возможность использования простых и легкодоступных органических соединений в качестве лигандов. С другой стороны, для реакций Cu(I)-катализируемого аминирования остается нерешенным ряд проблем, поскольку механизм реакций зависит от природы используемого лиганда, и зачастую для конкретной пары арилгалогенид/амин требуется индивидуальный подбор каталитической системы.

Полимакроциклические соединения представляют значительный интерес благодаря своим замечательным координационным свойствам. Впервые удобный синтетический подход к разнообразным би- и полициклическим соединениям, содержащим несколько азакраун-эфирных фрагментов, к криптандам и суперкриптандам на основе азакраун-эфиров был разработан Краковяком с сотрудниками в начале 1990-х гг. с использованием простых реакций нуклеофильного замещения. В настоящее время наибольший интерес представляют гетерополитопные полимакроциклические соединения, способные к образованию полиядерных комплексов с разными металлами. В подавляющем большинстве работ синтез практически всех полимакроциклических соединений проводили с использованием некаталитических методов, исключение представляют молекулы, включающие несколько порфириновых макроциклов (диады и триады), для получения которых применяли реакции Сузуки, Соногаширы и Хека.

В лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ накоплен богатый опыт по использованию палладий-катализируемого аминирования в синтезе разнообразных макроциклических и полимакроциклических соединений, а в настоящее время активно изучается медь-катализируемое арилирование ди- и полиаминов. В связи с этим актуальным представляется исследование медь-катализируемого аминирования в синтезе полимакроциклических соединений, содержащих в качестве линкеров диамины и полиамины, получение методами металлокомплексного катализа новых типов политопных полимакроциклических конъюгатов, включающих в свой состав структурные фрагменты азакраун-эфиров, порфиринов и каликсаренов, а также исследование их в качестве детекторов катионов металлов.

Цель работы заключается в разработке каталитических методов синтеза полимакроциклических конъюгатов, содержащих структурные фрагменты азакраун-эфиров, порфиринов и каликс[4]арена и исследовании их возможностей в детектировании катионов металлов. Для выполнения указанной цели необходимо решить следующие задачи: 1) установить закономерности Cu(I)-катализируемого аминирования галогенсодержащих производных азакраун-эфиров и порфиринов и синтезировать соответствующие аминокпроизводные; 2) разработать методы каталитической макроциклизации для получения макробиициклических и макротрициклических соединений, содержащих в своем составе структурные фрагменты диазакраун-эфиров, тетраазамакроциклов (циклена и циклама) и каликс[4]арена; 3) модифицировать макроциклические и макробиициклические соединения флуорофорными заместителями, в том числе порфиринами; 4) с использованием спектроскопии УФ и флуоресценции изучить связывание катионов металлов синтезированными полимакроциклами и выявить потенциальные молекулярные флуоресцентные и колориметрические детекторы.

Научная новизна. Разработан метод Cu(I)-катализируемого аминирования *N*-(иодфенил)замещенных азакраун-эфиров диаминами и оксадиаминами, установлены закономерности протекания данного процесса, синтезированы бис(азакраун)-производные с диаминовыми линкерами.

Изучено медь-катализируемое арилирование имидазола и ряда аминокислот в среде полиэтиленгликоля в условиях микроволнового облучения.

С использованием Pd(0)-катализируемого аминирования синтезирован ряд макробициклических и макротрициклических соединений, содержащих структурные фрагменты диазакраун-эфиров и (окса)диаминовые линкеры, показана зависимость результатов макроциклизации от строения исходных *N,N'*-ди(бромфенил)дiazакраун-эфиров и (окса)диаминов.

Методом палладий-катализируемого арилирования диаминокаликс[4]аренов с использованием 3,3'-дибромбифенила, 2,7-дибромнафталина, бис(бромбензил)замещенных диазакраун-эфиров, тетраазамакроциклов (циклена, циклама) получено новое семейство макробициклических и макротрициклических соединений с центральным каликсареновым структурным фрагментом. Осуществлена модификация производных каликсарена флуорофорными группами, такими как 6-аминохиолин, 1-аминопирен, 5-диметиламинонафталин-1-сульфонамид (дансил).

Медь-катализируемое аминирование успешно использовано для введения фрагментов (окса)диаминов в молекулы порфиринов при использовании *мезо*-(иодфенил)производных. Проведено сравнение с результатами, получающимися при проведении аналогичных реакций в условиях палладиевого катализа. Найден условия получения бис- и трисмакроциклических конъюгатов порфирина с азакраун-эфирами.

Осуществлена модификация структурными фрагментами порфирина диаминокаликс[4]аренов, макроциклов на основе 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, а также макробициклов, содержащих диазакраун-эфиры.

С использованием УФ и флуоресцентной спектроскопии проведено изучение возможности детектирования 18 катионов металлов с использованием 16 новых полимакроциклических соединений, содержащих различные флуорофорные группы. Установлено, что 4 из них селективны по отношению к катионам меди за счет практически полного тушения флуоресценции, причем некоторые из них могут рассматриваться как двухканальные сенсоры на данные ионы за счет одновременного изменения ЭСП и спектров флуоресценции в присутствии Cu(II). Шесть других полимакроциклов могут служить флуоресцентными и/или колориметрическими молекулярными пробами на катионы Cu(II), Zn(II), Al(III), Pb(II), Cr(III) и Fe(II).

Практическая ценность.

Отработаны методы Cu(I)-катализируемого аминирования в применении к модификации аза- и диазакраун-эфиров и порфиринов диаминами и оксадиаминами.

Найдены условия катализируемого одновалентной медью арилирования имидазола и некоторых аминокислот в среде полиэтиленгликоля при микроволновом содействии.

С помощью палладий-катализируемых реакций макроциклизации синтезировано новое семейство макробициклических и макротрициклических соединений, содержащих фрагменты диазакраун-эфиров.

Сочетанием медь- и палладий-катализируемого аминирования синтезированы бис- и трисмакроциклические конъюгаты порфирина с азакраун-эфирами, содержащие триметилендиаминовый линкер.

Разработан каталитический способ получения неизвестного ранее типа макротрициклических соединений, включающих структурные фрагменты каликс[4]аренов, диазакраун-эфиров и тетраазамакроциклов (циклен, циклам).

Осуществлена модификация ряда макроциклов и макробициклов флуорофорными группами, в том числе с использованием каталитического аминирования.

Получены полимакроциклические конъюгаты макроциклов и макробициклов с порфиринами методом Pd(0)-катализируемого аминирования.

Проведена оценка детекторных свойств ряда синтезированных полимакроциклических соединений с использованием широкой выборки катионов металлов, найдены перспективные флуоресцентные и колориметрические сенсоры на катионы Cu(II), а также молекулярные пробы на катионы Cu(II), Zn(II), Al(III), Pb(II), Cr(III) и Fe(II).

Положения, выносимые на защиту.

Синтез аминопроизводных азакраун-эфиров с использованием Cu(I)-катализируемого аминирования.

Закономерности Cu(I)-катализируемого аминирования в среде полиэтиленгликоля при микроволновом содействии.

Каталитическая макроциклизация в синтезе макробициклических и макротрициклических соединений на основе диазакраун-эфиров, тетраазамакроциклов и каликс[4]арена.

Синтез полициклических конъюгатов азакраун-эфиров и порфиринов с применением Cu(I)- и Pd(0)-катализируемого аминирования.

Каталитическая модификация макроциклов и макрополициклов флуорофорными заместителями, в том числе порфиринами.

Оценка синтезированных соединений в качестве флуоресцентных и колориметрических детекторов катионов металлов.

Личный вклад автора. Автор осуществил синтез всех новых соединений, самостоятельно провел спектральные исследования по детектированию катионов металлов и обработку полученных данных, принимал активное участие в обсуждении плана исследований, полученных результатов, внес основной вклад в написание статей.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены на следующих российских и международных конференциях: Международная научная конференция “Catalysis in organic synthesis” ICCOS-2012 (Москва, 2012 г.), Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013 г.), III Всероссийская научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), Всероссийская научная конференция «Современные достижения химии неперехватных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова (С.-Петербург, 2014 г.), Международная научная конференция «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015 г.), IV Всероссийская конференция по органической химии ИОХ РАН (Москва, 2015 г.), «6th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands» (Beaune, France, 2015), I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 6 статей в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям Высшей аттестационной комиссии и 9 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы. Работа изложена на 220 страницах машинописного текста, содержит 94 рисунка, 96 схем и 11 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 231 наименование.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 12-03-00796 и 13-03-00813. Автор выражает глубокую благодарность гл.н.с., д.х.н., проф. Ковалеву В.В. и ст.н.с., к.х.н. Вацуро И.М. (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) за предоставленные диаминокаликсарены и д.х.н. Сырбу С.А. (ИГХТУ) за предоставленные порфирины.

Основное содержание работы

1. Cu(I)-катализируемое аминирование в синтезе диаминопроизводных азакраун-эфиров.

В лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ всесторонне исследуются реакции Cu(I)-катализируемого арилирования и гетероарилирования диаминов и полиаминов, в связи с этим в настоящей работе изучены возможности взаимодействия галогенбензилпроизводных азакраун-эфиров с диаминами и оксадиаминами в условиях медного катализа с целью получения строительных блоков для синтеза полимакроциклических конъюгатов, включающих в свой состав данные макроциклические объекты. Диамины **1-4** и оксадиамины **5-7**, использованные в данном исследовании, представлены на Рис. 1; они отличаются длиной цепи, числом атомов кислорода, а производное 1,3-дизамещенного адамантана **4** характеризуется повышенной конформационной жесткостью центральной углеводородной части.

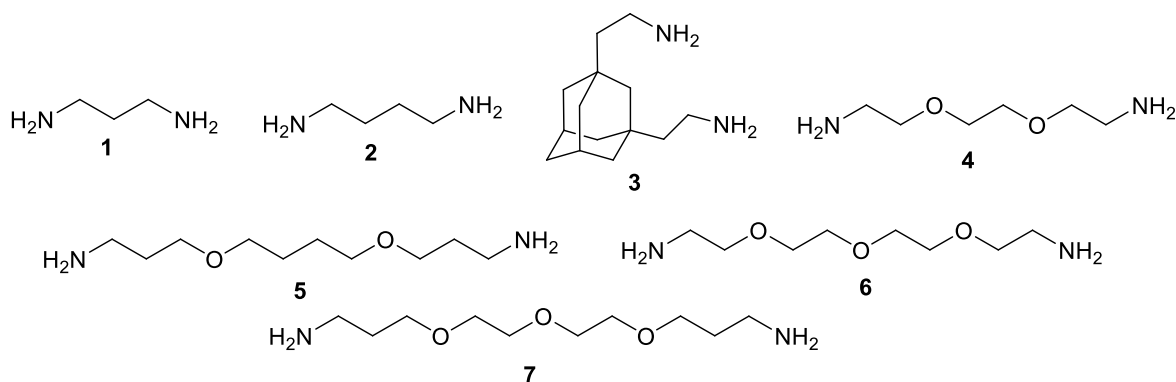


Рис. 1. Диамины и оксадиамины, использованные в данной работе.

Первоначально, в целях сравнения эффективности Cu(I)- и Pd(0)-катализируемого аминирования, из свободных азакраун-эфиров **8** и **9** практически с количественными выходами были получены соответствующие N-(3-галогенбензил) производные **10-13** (Схема 1).

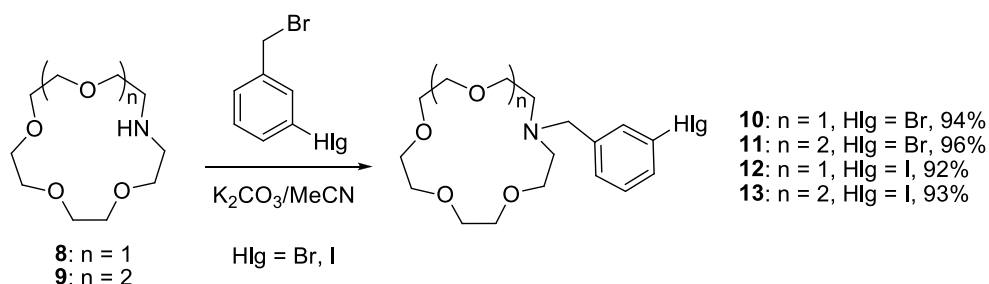


Схема 1.

Полученные соединения **10** и **11**, содержащие атом брома в фенильном кольце, ввели в реакции палладий-катализируемого аминирования с пропан-1,3-диамином (**1**), условия которых хорошо известны из ранее проведенных экспериментов: каталитическая система Pd(dba)₂/BINAP 4/4.5 мол% (dba = дибензилиденацетон, BINAP = 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин), использование 3-4 экв. диамина, 1.5 экв. *t*BuONa в качестве основания, реакции вели в кипящем диоксане при концентрации производных азакраун-эфиров 0.05 М. Выход целевых продуктов аминирования **14** и **15** составил 87 и 88% в реакционной смеси, 58 и 46%, соответственно, после хроматографического выделения на силикагеле (Схема 2). В качестве побочных соединений образовывались бисмакроциклические продукты *N,N'*-диарилирования пропан-1,3-диамина, в случае реакции соединения **11** его удалось выделить хроматографически.

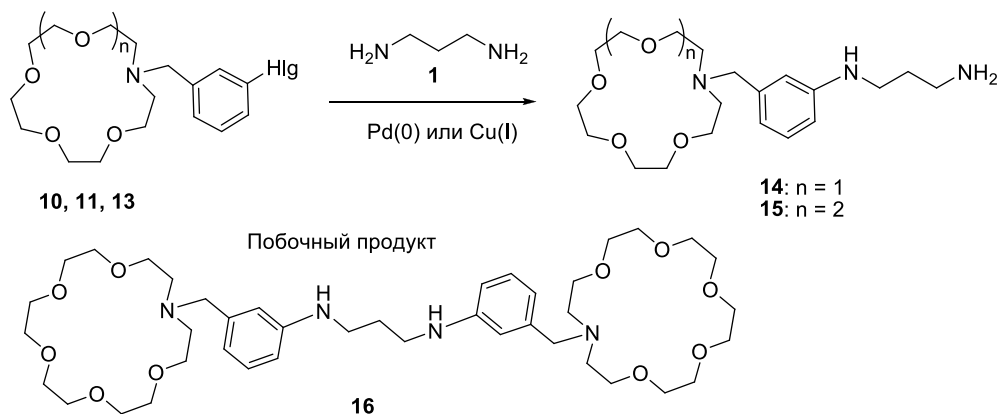


Схема 2.

Медь-катализируемое аминирование исследовали на примере производного 1-аза-18-краун-6 эфира **13** с использованием двух каталитических систем, ранее показавших свою пригодность в реакциях арилирования диаминов: CuI/L1 (L1 = L-пролин) и CuI/L2 (L2 = 2-(изобутирил)циклогексанон). Использовали 10 мол% CuI и 20 мол% лиганда, 1.5 экв. основания Cs₂CO₃, в первом случае реакцию вели в кипящем пропониитриле, во втором – в ДМФА при 140°C при концентрации производных азакраун-эфиров 0.5 М. В случае применения каталитической системы CuI/L1 выход целевого продукта **15** составил 80% в реакционной смеси, а после хроматографирования на силикагеле – 22%. При использовании CuI/L2 выход был ниже за счет протекания различных побочных процессов. Преимуществом медь-катализируемого процесса является полное отсутствие побочного продукта диарилрования **16**, а также возможность использования меньшего избытка диамина (2 экв.). При дальнейшем использовании соединений **14** и **15** их хроматографическая очистка необязательна, т.к. избыток диамина удаляется в вакууме.

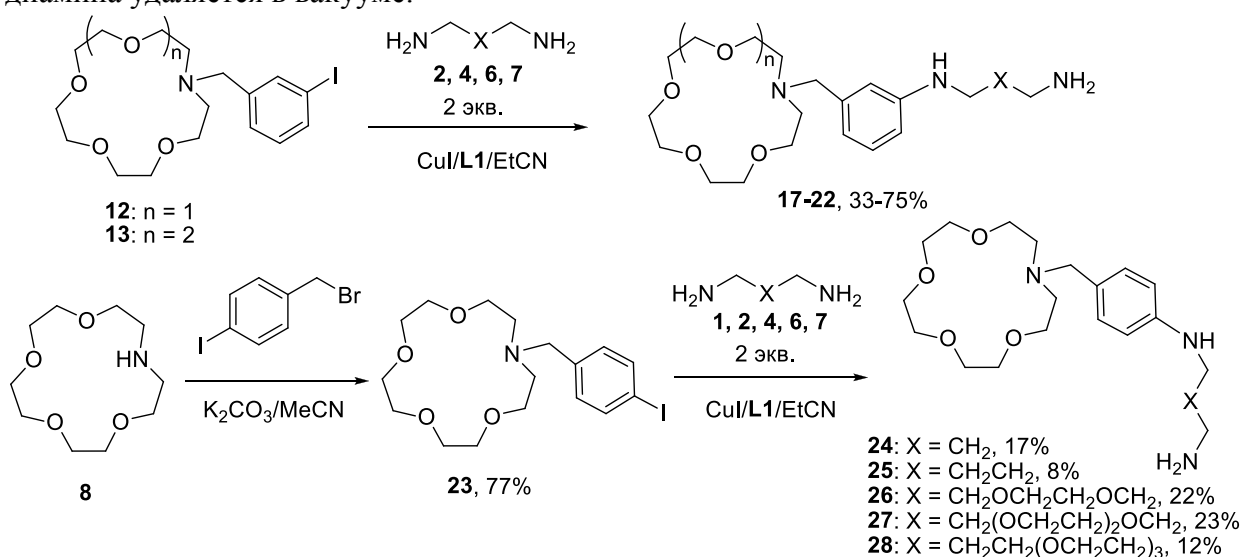


Схема 3.

Разработав оптимальные условия медь-катализируемого аминирования *мета*-иодбензилпроизводных азакраун-эфиров, мы изучили зависимость результатов данной реакции от строения исходных диаминов и положения атома иода в фенильном кольце (Схема 3). При введении в реакцию с соединениями **12** и **13** различных диаминов и оксидиаминов **2, 4, 6, 7** (по 2 экв.) оказалось, что выходы целевых продуктов составили не менее 50% в реакционной смеси (Табл. 1, оп. 1, 3), а в некоторых случаях после хроматографического выделения удалось получить соответствующие диаминопроизводные с выходами 65 и 75% (оп. 6 и 2), что свидетельствует об эффективности предложенного способа для 3-иодбензилпроизводных азакраун-эфиров. Однако, при попытке аминирования изомерного 4-иодбензильного производного 1-аза-15-краун-5 эфира **23** в аналогичных условиях диаминами **1, 2, 4, 6, 7**

выходы целевых продуктов были низки и составили 8-23% в реакционной смеси (Схема 3), вероятно, из-за неблагоприятного положительного индуктивного эффекта заместителя в *para*-положении к атому иода в исходном соединении.

Таблица 1. Cu(I)-катализируемое аминирование производных азакраун-эфиров.

Оп.	Производное азакраун-эфира	Амин	X	Продукт	Выход, %
1	13	2	CH ₂ CH ₂	17	50 ^{a)}
2	12	4	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂	18	75 ^{b)}
3	13	4	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂	19	50 ^{a)}
4	12	6	CH ₂ O(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂	20	33 ^{b)}
5	12	7	CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₃	21	37 ^{b)}
6	13	7	CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₃	22	65 ^{b)}

^{a)} Выход в реакционной смеси

^{b)} Выход после хроматографического выделения

Аналогичным образом были синтезированы бис(диамино)производные диазакраун-эфира **31** и **32** взаимодействием 4 экв. диаминов **1** и **7** с *N,N'*-бис(3-иодбензил)производным **30** (Схема 4). Как и в случае с аминированием производных азакраун-эфиров, более высокий выход продукта зафиксирован в ходе реакции с триоксадиамином **7**.

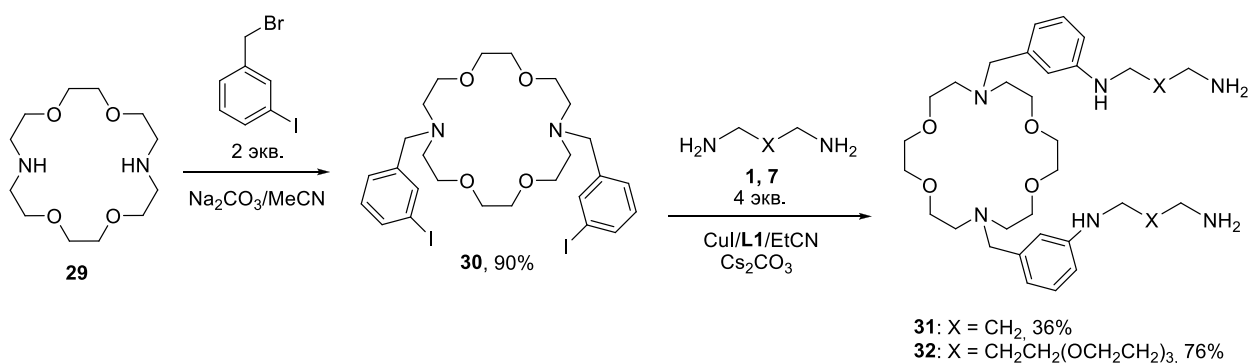


Схема 4.

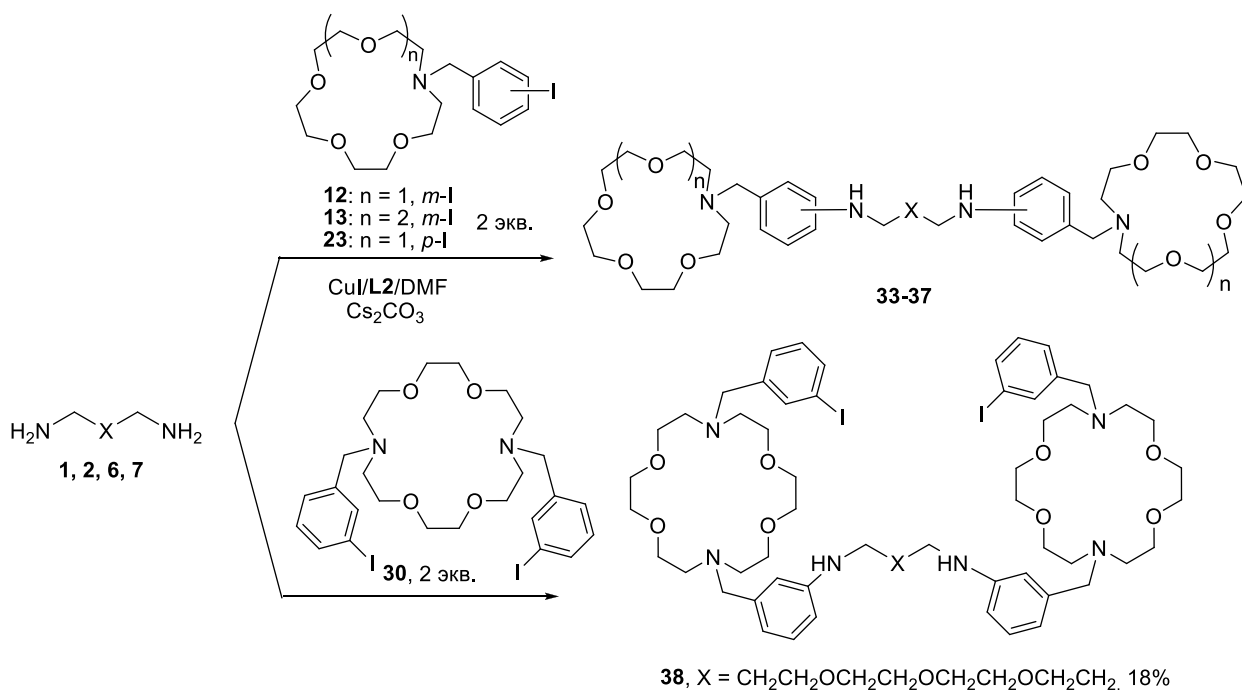


Схема 5.

С использованием другой каталитической системы, CuI/L2 (L2 = 2-(изобутирил)циклогексанон), удалось получить бис(азакраун-производные) диаминов **33-37** посредством взаимодействия 2 экв. иодбензилзамещенных азакраун-эфиров с диаминами **2, 6, 7** (Схема 5). Интересно отметить, что, хотя выходы целевых соединений после хроматографической очистки невелики (Табл. 2), в реакцию удалось ввести 4-иодбензилпроизводное **23** (оп. 3-5). В целом, согласно данным анализа реакционных смесей, общая конверсия иодпроизводных **12, 13, 23** составляла 30-70%. Более сложно протекало взаимодействие 2 экв. *N,N'*-бис(3-иодбензил)производного диазакраун-эфира **30** с триоксидиаминном **7** за счет наличия 4 реакционных центров в двух реагентах, однако с 18% выходом удалось выделить целевой бисмакроциклический продукт *N,N'*-диариллирования **38** (Схема 5).

Таблица 2. Cu(I)-катализируемое образование бис(азакраун)производных диаминов.

Оп.	Производное азакраун-эфира	Амин	X	Продукт	Выход, % ^{a)}
1	12	7	CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₃	33	22
2	13	7	CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₃	34	17
3	23	2	CH ₂ CH ₂	35	24
4	23	4	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂	36	23
5	23	7	CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₃	37	9

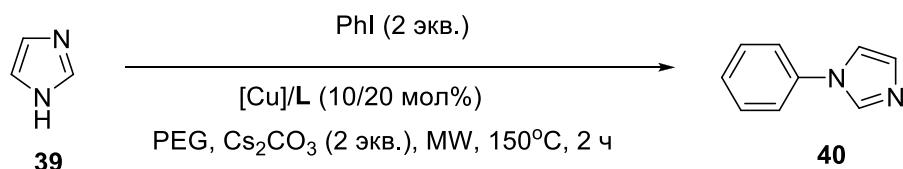
^{a)} Выход после хроматографического выделения

2. Исследование Cu-катализируемого арилирования аминов в среде полиэтиленгликолей при микроволновом облучении.

Следующим этапом работы стало изучение медь-катализируемого арилирования аминов в среде полиэтиленгликолей (ПЭГ). В качестве модельной реакции для отработки условий было выбрано взаимодействие активного имидазола (**39**) с иодбензолом. Предварительные исследования показали, что ввиду сильной координации одно- и двухвалентной меди атомами кислорода ПЭГ необходимо содействие микроволнового облучения. Реакции проводили в стандартизированных условиях: 10 мол% меди, 20 мол% лиганда (*L*-гистидин, при наличии), 2 экв. иодбензола, 2 экв. основания (карбонат цезия), концентрация имидазола в ПЭГ 0.46 М, время реакции 2 ч при 150°C, мощность микроволнового излучения 600 мВт. Конверсию имидазола определяли с помощью ЯМР ¹H после обработки реакционной смеси диэтиловым эфиром и отделения непрореагировавшего имидазола. Данные представлены в Табл. 3. На первом этапе оптимизировали источник меди, причем сравнивали результаты в присутствии и отсутствии лиганда (оп. 1-10). В зависимости от катализатора конверсия имидазола варьировалась в пределах 52-83%, при этом лучшие результаты (более 70% конверсии) показали системы CuI/*L*-His (оп. 1), CuO/*L*-His (оп. 5), Cu(асас)₂/*L*-His (оп. 8) и Cu(наночастицы)/*L*-His (оп. 10). Отдельный эксперимент продемонстрировал важность использования 2 экв. иодбензола (оп. 6). Для последующих экспериментов была выбрана система CuO/*L*-His, поскольку, хотя система Cu(асас)₂/*L*-His обеспечила наилучшую конверсию, первая не содержит хелатирующего лиганда, способного непредсказуемо изменять активность меди.

Следующие эксперименты (оп. 11-16) выявили предпочтительность использования ПЭГ-400 перед другими полиэтиленгликолями (ПЭГ-2000, ПЭГ-3400, полностью или частично метилированные ПЭГи, ср оп. 5). Также показано, что уменьшение концентрации реагентов приводит к заметному падению выхода продукта **40** (оп. 15). Кроме гистидина, было изучено влияние еще 8 аминокислот на арилирование имидазола (оп. 17-24). Оказалось, что сравнимой с системой CuO/*L*-His активностью обладает только система CuI/*L*-Pro (оп. 22), хорошо исследованная в многочисленных работах. Остальные аминокислоты обеспечили заметно меньшую конверсию (50-67%).

Таблица 3. Оптимизация условий Cu-катализируемого арилирования имидазола.



Оп.	Источник меди	Лиганд	Реакционная среда	Выход продукта 40 , %
1	CuI	<i>L</i> -His	ПЭГ-400	72
2	Cu ₂ O	-	ПЭГ-400	52
3	Cu ₂ O	<i>L</i> -His	ПЭГ-400	65
4	CuO	-	ПЭГ-400	62
5	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-400	79
6 ^{a)}	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-400	50
7	Cu(асас) ₂	-	ПЭГ-400	62
8	Cu(асас) ₂	<i>L</i> -His	ПЭГ-400	83
9	Cu(наночастицы)	-	ПЭГ-400	60
10	Cu(наночастицы)	<i>L</i> -His	ПЭГ-400	79
11	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-2000	70
12	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-2000(OMe) ₂	63
13	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-2000(OMe)(OH)	54
14	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-3400	75
15 ^{b)}	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-3400	45
16	CuO	<i>L</i> -His	ПЭГ-400 + ПЭГ-3400	54
17	CuO	Gly	ПЭГ-400	67
18	CuO	<i>L</i> -Ala	ПЭГ-400	63
19	CuO	β -Ala	ПЭГ-400	50
20	CuO	<i>L</i> -Arg	ПЭГ-400	64
21	CuO	<i>L</i> -Lys*HCl	ПЭГ-400	63
22 ^{b)}	CuO	<i>L</i> -Pro	ПЭГ-400	80
23	CuO	<i>L</i> -Hyp ^{r)}	ПЭГ-400	66
24	CuO	<i>L</i> -Leu	ПЭГ-400	56

^{a)} Использовали 1 экв. иодбензола

^{b)} Концентрацию уменьшили в 2 раза

^{b)} CuI использовали вместо CuO

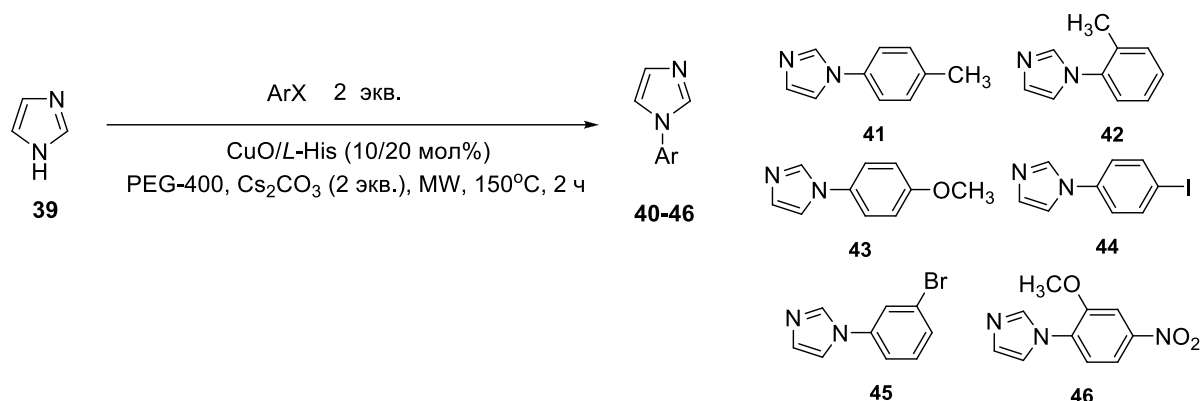
^{r)} 4-гидроксипролин

В оптимизированных условиях было проведено арилирование имидазола различными арилидами, содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, а также менее активным бромбензолом (Табл. 4). Реакции с *n*-иодтолуолом и *n*-иоданизолом обеспечили высокие выходы продуктов арилирования **41** и **43** (оп. 1, 3), в реакции со стерически затрудненными *o*-иодтолуолом и 2-иод-5-нитроанизолом выходы продуктов **42** и **46** были невысокими (оп. 2, 8). Использование ПЭГ-3400 вместо ПЭГ-400, равно и пролина вместо гистидина (оп. 4 и 5) привело к снижению выхода продукта **43**, что свидетельствует о правильности изначально выбранной каталитической системы. Арилирование 1,4-дииодбензола и 1-бром-3-иодбензола (оп. 6 и 7) прошло успешно, а менее активный бромбензол обеспечил лишь умеренный выход продукта арилирования **40** (оп. 9).

В условиях катализа комплексами одновалентной меди, при котором аминокислоты используются в качестве лигандов, они могут сами вступать в реакции *N*-арилирования. Такой процесс можно сделать основным, и случаи успешного *N*-(гетеро)арилирования аминокислот описаны в литературе. В нашем исследовании арилирование 8 выбранных аминокислот

впервые проводили в среде ПЭГ при микроволновом облучении, при этом использовали Cu_2O в качестве источника меди и ПЭГ-400. Реакции вели с 1-5 экв. иодбензола при температуре 100-150°C при концентрации аминокислот 0.46 М, время реакции составляло 10-120 мин. В результате были обнаружены следующие закономерности (Табл. 5).

Таблица 4. CuO-катализируемое арилирование имидазола арилгалогенидами.

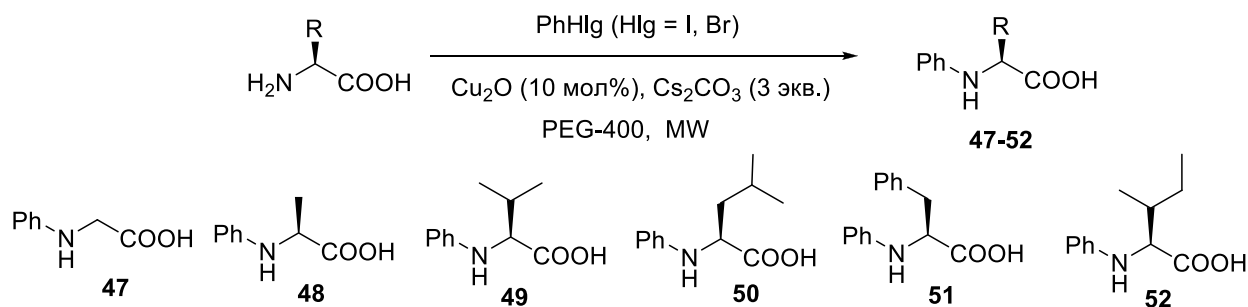


Оп.	Арилгалогенид	Продукт арилирования	Выход, %
1	<i>p</i> -иодтолуол	41	90
2	<i>o</i> -иодтолуол	42	27
3	<i>p</i> -иоданизол	43	89
4 ^{a)}	<i>p</i> -иоданизол		50
5 ^{b)}	<i>p</i> -иоданизол		74
6	1,4-дииодбензол	44	60
7	3-бромидбензол	45	65
8	2-иод-5-нитроанизол	46	38
9	бромбензол	40	34

^{a)} ПЭГ-3400 использовали вместо ПЭГ-400

^{b)} Пролин использовали вместо гистидина

Таблица 5. *N*-арилирование аминокислот галогенбензолами.



Оп.	Аминокислота	Арилгалогенид	Температура, °C	Время, мин	Продукт арилирования, выход, %
1	<i>L</i> -Gly	PhI, 5 экв.	100	40	47 , 10
2	<i>L</i> -Ala	PhI, 5 экв.	100	40	48 , 57
3	<i>L</i> -Ala	PhI, 2 экв.	150	60	48 , 30
4	<i>L</i> -Val	PhI, 2 экв.	100	10	49 , 15
5	<i>L</i> -Val	PhI, 2 экв.	150	10	49 , 43
6	<i>L</i> -Val	PhI, 2 экв.	150	30	49 , 51
7	<i>L</i> -Val	PhI, 2 экв.	150	120	49 , 57
8 ^{a)}	<i>L</i> -Val	PhI, 2 экв.	150	60	49 , 29

9	<i>L</i> -Val	PhI, 5 экв.	100	120	49 , 70
10	<i>L</i> -Val	PhI, 5 экв.	150	60	49 , 63
11	<i>L</i> -Leu	PhI, 1 экв.	100	120	50 , 41
12	<i>L</i> -Leu	PhI, 5 экв.	100	15	50 , 55
13	<i>L</i> -Leu	PhI, 5 экв.	100	30	50 , 88
14	<i>L</i> -Phe	PhI, 5 экв.	100	120	51 , 72
15	<i>L</i> -Ile	PhI, 5 экв.	100	120	52 , 59
16	<i>L</i> -Lys	PhI, 5 экв.	150	60	-
17	<i>L</i> -His	PhI, 5 экв.	150	120	-
18	<i>L</i> -Leu	PhBr 5 экв.	100	120	-
19	<i>L</i> -Leu	PhBr 5 экв.	150	120	50 , 60
20	<i>L</i> -Leu	PhCl 5 экв.	150	60	-

^{a)} ПЭГ-3400 использовали вместо ПЭГ-400

Простейшая аминокислота глицин дала очень низкий выход продукта арилирования **47** (оп. 1), в тех же условиях аланин обеспечил 57% выход продукта **48** (оп. 2), но при использовании 2 экв. иодбензола даже при увеличении времени реакции выход заметно уменьшился (оп. 3). Более активный валин позволил использовать 2 экв. иодбензола, при этом на начальной стадии реакция протекала успешнее при более высокой температуре (оп. 4, 5), однако в дальнейшем скорость ее упала (оп. 6 и 7), не позволяя сильно увеличить выход продукта **49**. Вновь показано преимущество использования ПЭГ-400 по сравнению с ПЭГ-3400 (оп. 8). Выход целевого соединения **49** можно увеличить использованием 5 экв. иодбензола (оп. 9, 10). Лейцин оказался наиболее активной аминокислотой из протестированных, даже с 1 экв. иодбензола выход соединения **50** достиг 41%, а с 5 экв. - 88% через 30 мин (оп. 13). Фенилаланин и изолейцин оказались менее активными (оп. 14, 15), а лизин и гистидин – совершенно инертными в данных условиях (оп. 16, 17), что и позволяет последнему служить хорошим лигандом в реакциях Cu-катализируемого аминирования. Отметим, что бромбензолом можно арилировать аминокислоты при 150, но не при 100°C (оп. 18, 19), а хлорбензол оказался совершенно неактивным (оп. 20).

3. Pd(0)-катализируемое аминирование в синтезе макрополициклических соединений на основе диазакраун-эфиров, тетраазамакроциклов и каликсаренов.

Нами были проведены исследования возможности применения медь-катализируемого арилирования в среде ПЭГ при микроволновом облучении к синтезу диаминопроизводных азакраун-эфиров (см. п. 1), однако безрезультатно. В связи с этим было уделено внимание разработке методов получения макробициклических соединений реакциями Cu(I)-катализируемой макроциклизации *N,N'*-бис(3-иодбензил)производных диазакраун-эфиров (соединения типа **30**, см. п. 1) с линейными ди- и полиаминами. Оказалось, что поскольку реакции, катализируемые комплексами меди, требуют достаточно высоких концентраций реагентов (0.25-0.5 М), основными продуктами являются олигомерные производные, а целевые продукты макроциклизации в индивидуальном состоянии выделить не удастся. В связи с этим дальнейшие реакции макроциклизации проводили в условиях катализа комплексами нульвалентного палладия, поскольку они могут быть проведены при достаточном разбавлении реагентов (0.02-0.04 М).

Вначале с выходами, близкими к количественным, были получены *N,N'*-бис(бромбензил)производные диазакраун-эфиров **54-57** и введены в реакции Pd(0)-катализируемой макроциклизации с рядом оксидиаминов **4-7** и диамином на основе 1,3-дизамещенного адамантана **3** для выявления зависимости реакционной способности от строения исходных соединений (Схема 6, Табл. 6). Реакции проводили в присутствии каталитической системы Pd(*dba*)₂/BINAP, *t*BuONa применяли в качестве основания,

использовали эквимольные количества реагентов при кипячении в диоксане ($c = 0.02 \text{ M}$) в течение 24 ч.

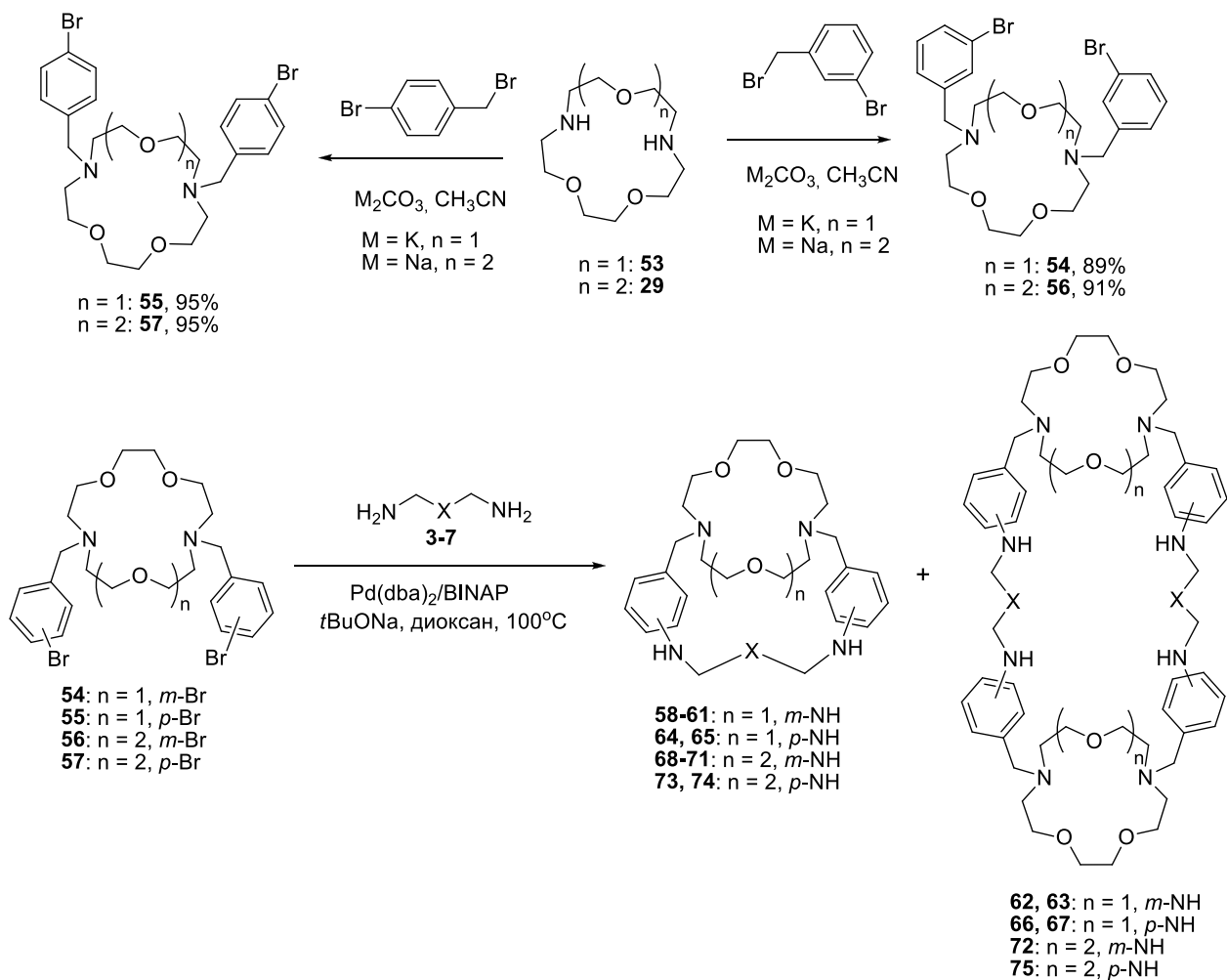


Схема 6.

Таблица 6. Синтез макрополициклических соединений на основе диазакраун-эфиров.

Оп.	Производное диазакраун-эфира	Амин	X	$Pd(dba)_2/BINAP$, мол ⁰ %	Продукт, выход, %
1	54	3	1,3-(CH_2) ₂ Ad	8/9	58 , 48
2	54	4	$CH_2OCH_2CH_2OCH_2$	8/9	59 , 20; 62 , 10
3	54	5	$CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2$	8/9	60 , 37
4	54	7	$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3$	8/9	61 , 38; 63 , 24
5	55	3	1,3-(CH_2) ₂ Ad	8/9	64 , 35; 66 , 10
6	55	7	$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3$	16/18 ^{a)}	65 , 10; 67 , 19
7	56	3	1,3-(CH_2) ₂ Ad	8/9	68 , 54
8	56	4	$CH_2OCH_2CH_2OCH_2$	8/9	69 , 57
9	56	6	$CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$	8/9	70 , 24
10	56	7	$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3$	8/9	71 , 35; 72 , 17
11	57	3	1,3-(CH_2) ₂ Ad	16/18	73 , 15; 75 , 19
12	57	7	$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3$	16/18	74 , 36

^{a)} При использовании $Pd(dba)_2/BINAP$ (8/9 мол⁰%) выходы соединений **65** и **67** составили 5 и 10%, соответственно.

Обнаружено, что в целом 3-бромбензильные производные диазакраун-эфиров **54** и **56** обеспечили более высокие выходы целевых макробициклов, чем их 4-бромбензилзамещенные изомеры **55** и **57**, что можно объяснить большими возможностями для подстройки конформации реагирующих соединений для успешной внутримолекулярной циклизации в случае *meta*-производных. С другой стороны, интересен факт высоких выходов макробициклов **58**, **64** и **68** (до 54%, оп. 1, 5, 7) с конформационно более жестким 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантаном. Максимальный выход макробицикла зафиксирован в реакции производного диазакраун-эфира **56** с диоксидадиамином **4** (соединение **69**, 57%, оп. 8); за исключением соединения **55**, весьма хорошие выходы продуктов макроциклизации **61**, **71** и **74** (35-38%) достигнуты при взаимодействии с триоксидадиамином **7** (оп. 4, 10, 12). Во всех случаях было зафиксировано образование циклических и линейных олигомеров, а в ряде случаев макроотрициклические димеры были выделены хроматографически (оп. 2, 4-6, 10, 11).

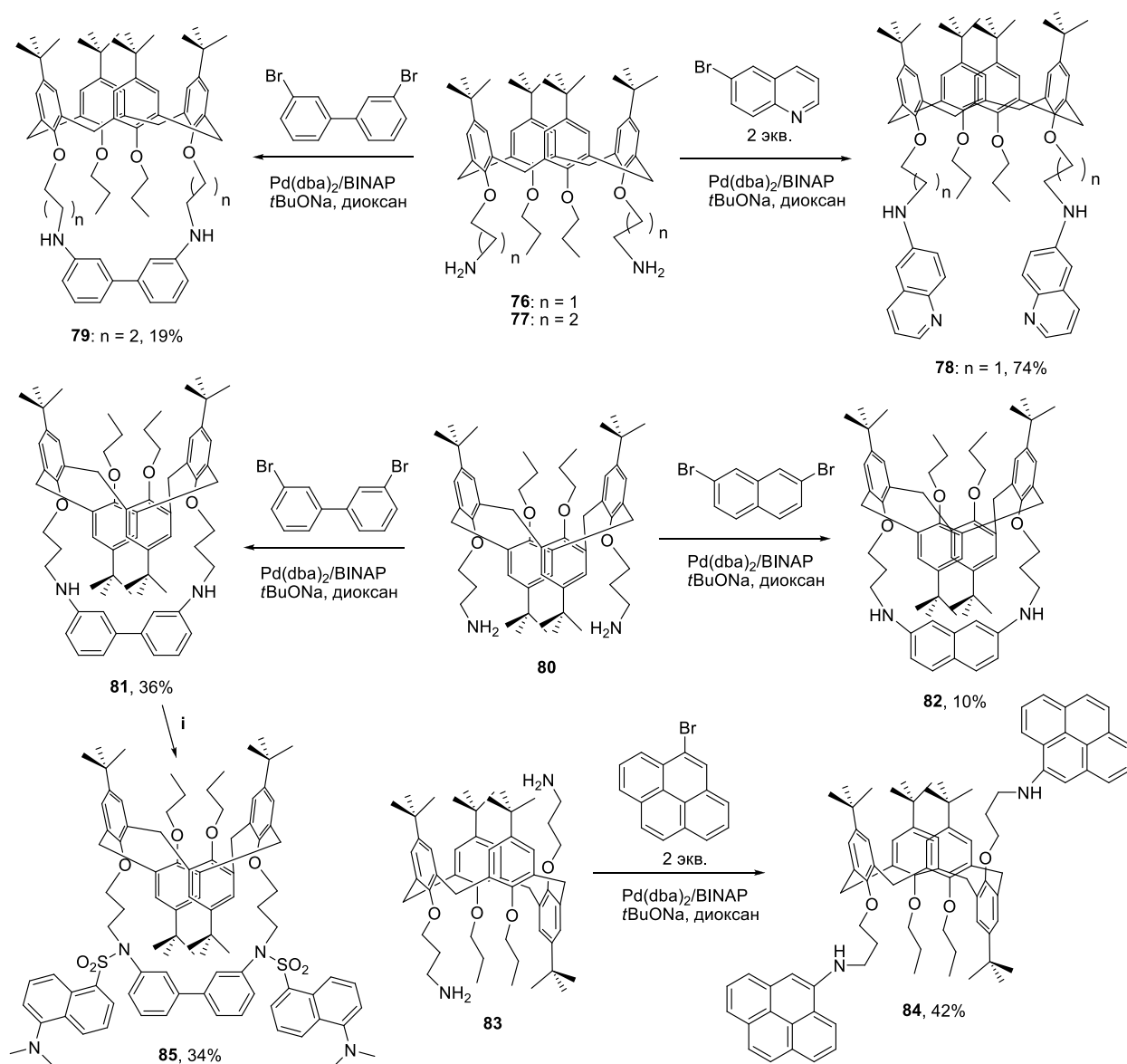


Схема 7.

Диаминопроизводные каликс[4]арена в конформации конус (**76**, **77**) и 1,3-альтернат (**80**) успешно применили для создания более сложных макробициклических соединений нового типа Pd(0)-катализируемой макроциклизацией с 3,3'-дибромбифенилом и 2,7-дибромнафталином (Схема 7), при этом целевые макробициклы **79**, **81** и **82** были выделены с выходами до 36%. Каталитическое *N,N'*-дигетероариллирование каликсарена **76** 2 экв. 6-бромхинолина привело к

образованию с 74% выходом производного **78**, обладающего ценными флуоресцентными свойствами. Введение диаминопроизводного каликс[4]арена **83** в конформации частичный конус в реакции макроциклизации оказалось невозможным из-за его геометрии, однако, взаимодействие с 2 экв. 1-бромпирена в каталитических условиях позволило получить производное **84**, также обладающее ценными флуоресцентными свойствами. Наконец, макробицикл **81** был модифицирован двумя 5-диметиламино-1-сульфонамидными (дансильными) флуорофорами с образованием соединения **85**, использованного далее для флуоресцентного детектирования катионов металлов.

Необычные макротрициклические структуры **86-89** были синтезированы посредством взаимодействия диаминокаликс[4]арена **76** с различными *N,N'*-бис(бромбензил)замещенными диазакраун-эфирами **54-57** в условиях палладиевого катализа (Схема 8). Результат макроциклизации в данных случаях в большей степени подвержен действию конформационных факторов, и наилучший выход целевого макротрицикла **88** (27%) был получен в реакции производного диазакраун-эфира **56**.

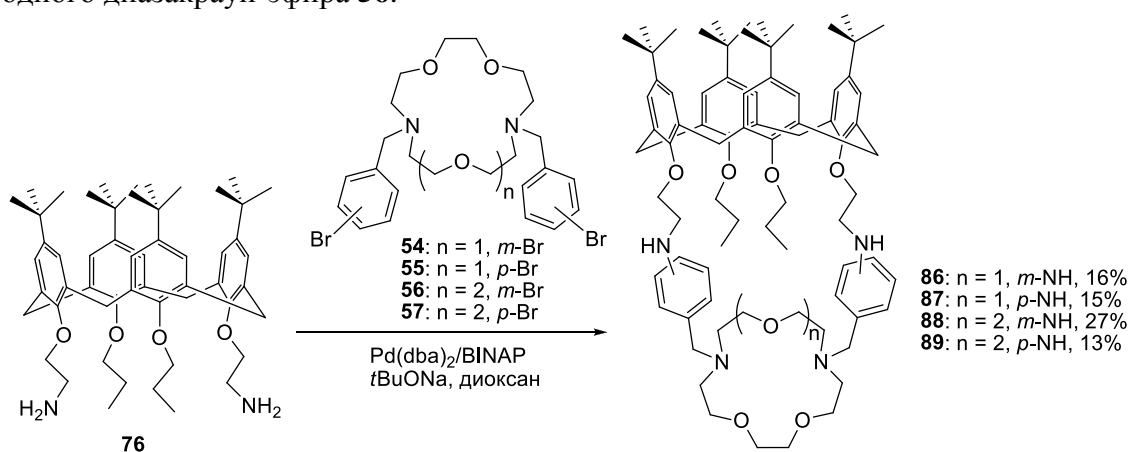


Схема 8.

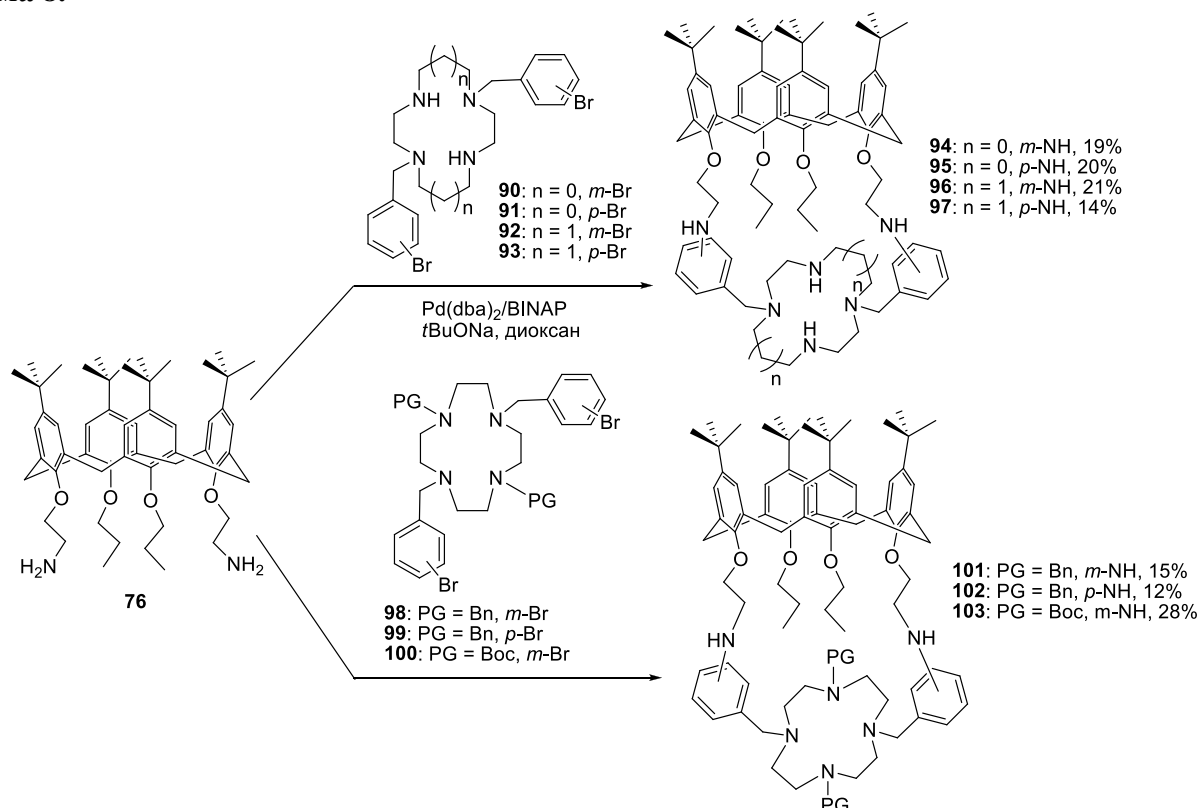


Схема 9.

Сходные выходы (14-21%) макротрициклических соединений **94-97** были отмечены и при взаимодействии того же каликсарена **76** с *транс*-*N,N'*-бис(бромбензил)замещенными

тетраазамакроциклами **90-93** (Схема 9). Данные производные циклена ($n = 0$) и циклама ($n = 1$) были синтезированы с высокими выходами по ранее разработанным методикам трехстадийным синтезом из свободных тетраазамакроциклов. Показана возможность введения в каталитическую реакцию макроциклизации тетразамещенных цикленов **98-100**, содержащих по две защитных группы (бензильную и *трет*-бутоксикарбонильную), что важно для последующих модификаций данных соединений флуорофорными заместителями. В случае использования диБОКпроизводного выход соответствующего макротрицикла **103** составил 28% (Схема 9). Данные соединения представляют собой гетерополитопные лиганды за счет наличия в них двух макроциклических систем с различной координирующей способностью.

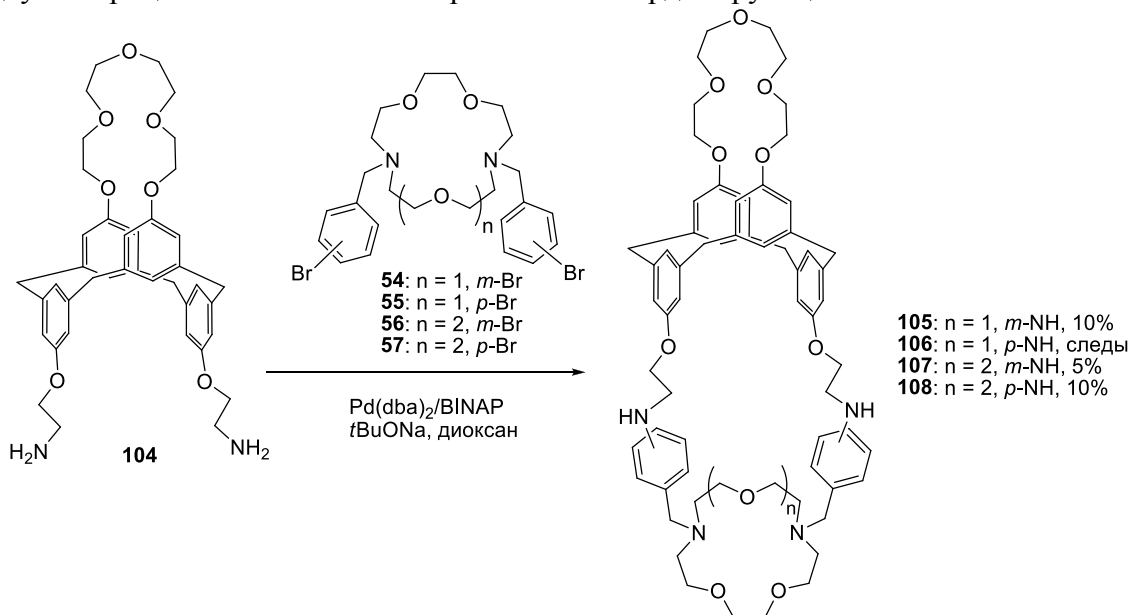


Схема 10.

С целью получения макротетрациклических соединений в реакцию Pd(0)-катализируемой макроциклизации с производными диазакраун-эфиров **54-57** ввели более сложный диаминокаликсраун-эфир **80** (Схема 10).

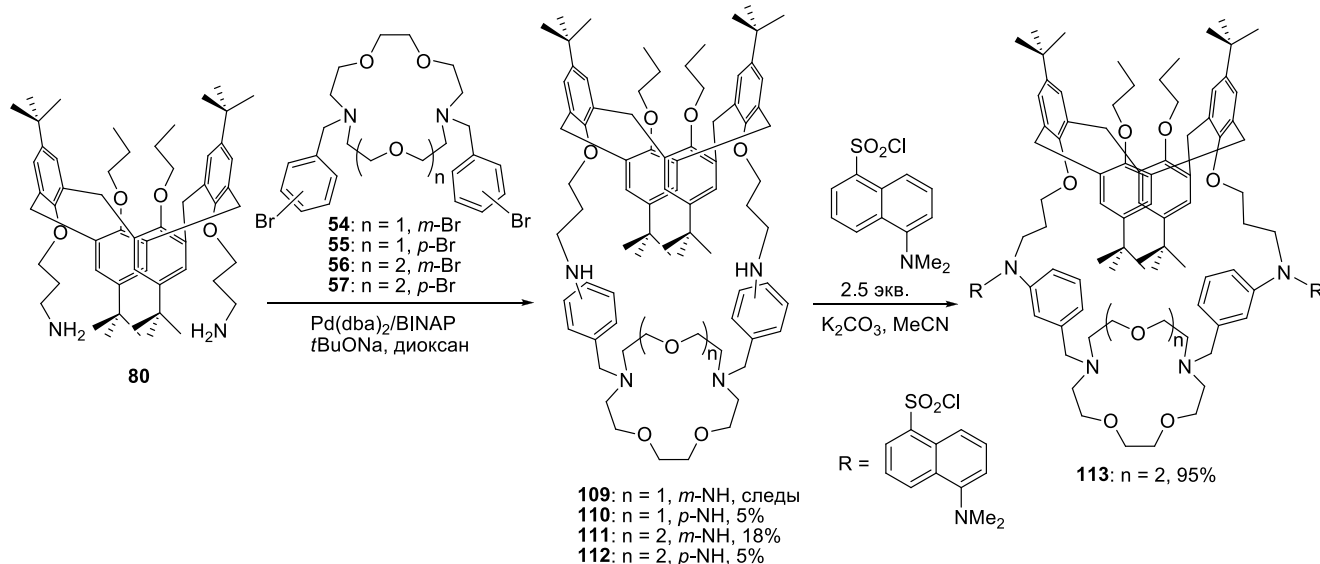


Схема 11.

Вероятно, в связи с меньшей конформационной подвижностью исходного макробицикла, а также большими трудностями хроматографического выделения выходы целевых продуктов **105-108** были существенно ниже, чем в реакциях диаминокаликсарена **76**, и не превысили 10%. Также значительно труднее проходило взаимодействие тех же производных диазакраун-эфиров **54-57** с диаминокаликс[4]ареном **80** (Схема 11), при этом наиболее

приемлемый результат (18% выход макротрицикла **111**) опять был получен с *N,N'*-бис(3-бромбензил)замещенным диаза-18-краун-6 эфиром **56**. Несомненно, что в реакциях макроциклизации производных каликсаренов принципиальную роль играют конформационные факторы – возможность внутримолекулярного арилирования по второй аминогруппе после арилирования первой. Соединение **111** удалось модифицировать двумя дансильными заместителями с практически количественным выходом производного **113**, использованного далее для флуоресцентного детектирования катионов металлов.

4. Pd(0) и Cu(I)-катализируемое аминирование *мезо*-(галогенфенил)производных порфиринов в синтезе полимакроциклических конъюгатов.

Для получения гетерополициклических конъюгатов, содержащих структурные субъединицы порфиринов и азакраун-эфиров, связанных диаминовыми линкерами, нами исследовано несколько синтетических подходов. Первоначально было показано, что введение диаминового заместителя в молекулу *мезо*-фенилпорфирина возможно как посредством палладиевого, так и медного катализа с использованием бром- или иодфенилпроизводных порфирина **114** или **115** (Схема 12). При этом в случае Cu(I)-катализируемого аминирования с избытком 1,3-диаминопропана (**1**) выход соответствующего продукта аминирования **117** был достаточно высок, в то время как введение триоксадиаминового поданда было довольно проблематичным как в случае палладий-, так и медь-катализируемого процессов (соединения **116** и **118**). Следует отметить, что Pd(0)- и Cu(I)-катализируемое аминирование возможно только для порфирина цинка, но не для свободного порфирина. Попытка получения биспорфиринового производного триоксадиамина в условиях катализа Cu(I) оказалась неудачной (в литературе описано использование палладиевого катализа с диаминовыми линкерами для получения порфириновых диад и триад).

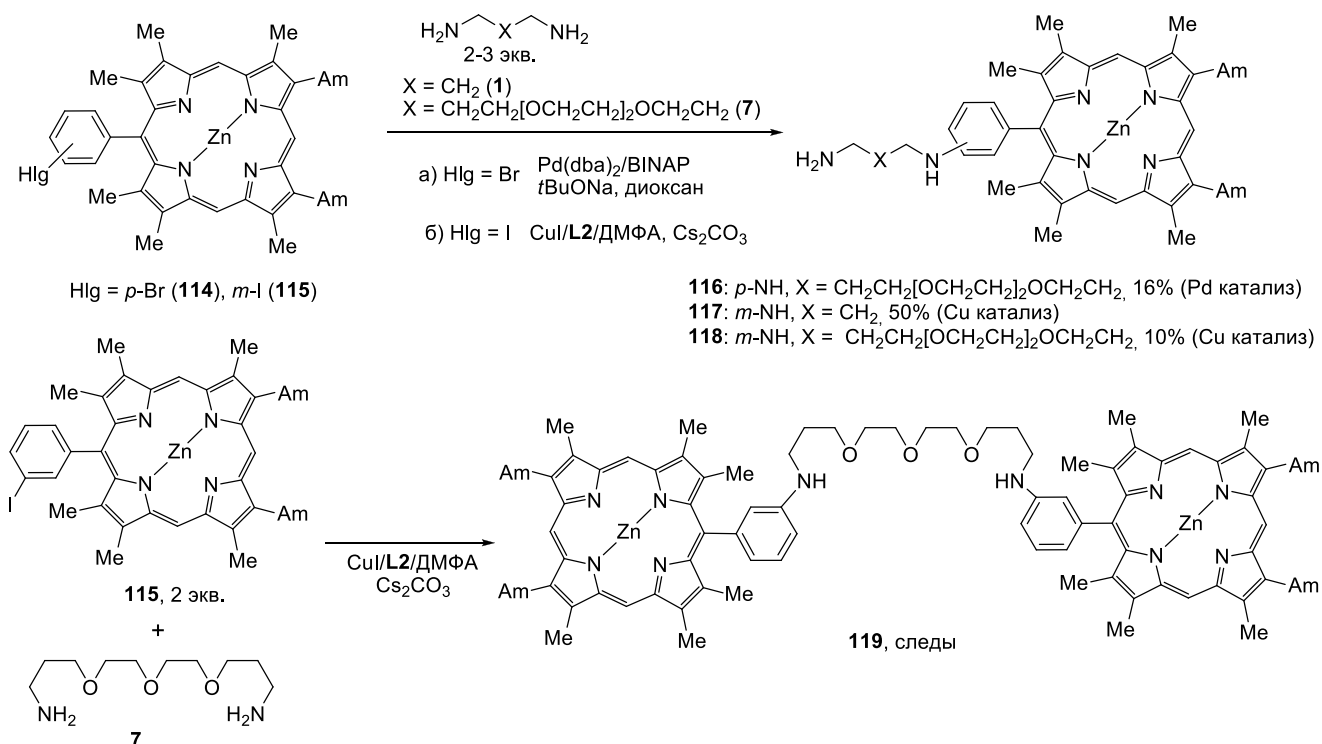


Схема 12.

Диаминирование ди-*мезо*-(галогенфенил)порфиринов **120-122** избытками 1,3-диаминопропана (**1**) и оксадиаминов **5** и **7** оказалось успешным только в случае Pd(0)-катализируемого аминирования (соединения **123**, **125**, **126**), т.к. в случае катализа комплексами меди соответствующие диаминопроизводные **124** и **127** наблюдались в незначительном количестве только в реакционной смеси (Схема 13). Также в ходе реакции были получены

продукты моноаминирования **128-132**; следует отметить, что в реакциях ди-*мезо*-(бромфенил)порфиринов в условиях палладиевого катализа возможно введение в реакцию свободных оснований. В данных реакциях предпочтительнее использование другого лиганда – электронодонорного фосфина DavePhos (2-диметиламино-2'-дициклогексилфосфинобифенила).

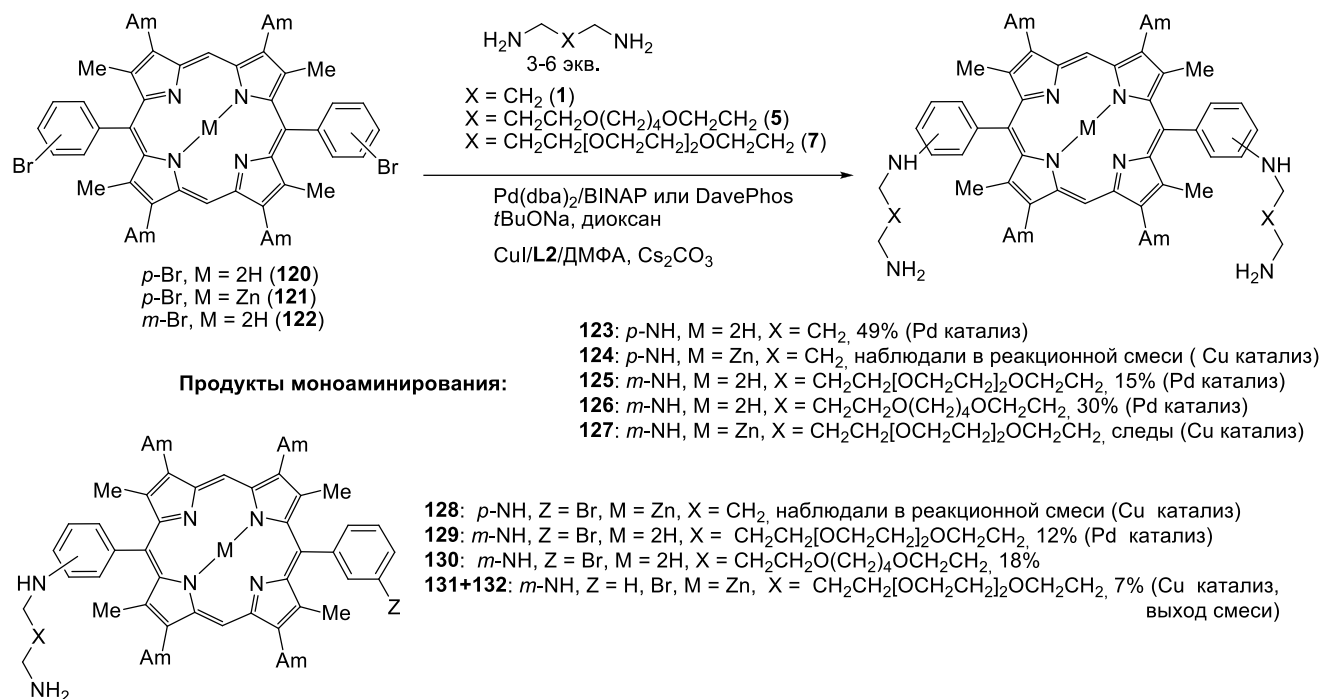


Схема 13.

Далее производные порфирина с одним и двумя диаминовым подандами **117** и **123** попытались ввести в реакцию Pd(0)-катализируемого аминирования с 3-бромбензил замещенными азакраун-эфирами **10** и **11** для получения соответствующих конъюгатов, однако безрезультатно, поскольку вместо аминирования наблюдалось только каталитическое восстановление связи C-Br. Напротив, взаимодействие диаминопроизводного азакраун-эфира **15** с *мезо*-(3-бромфенил)порфиринатом цинка **133** прошло достаточно успешно, в результате был получен бисмакроциклический конъюгат **134** (Схема 14).

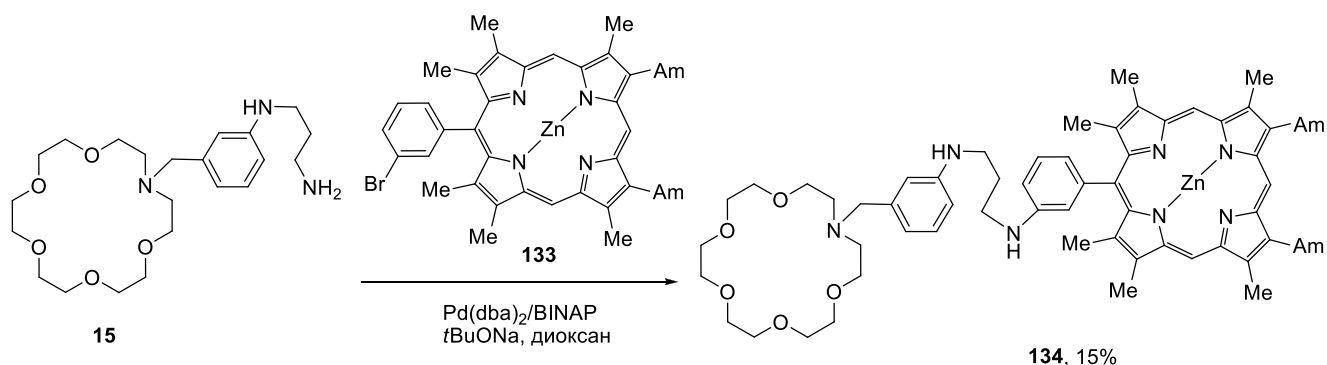


Схема 14.

При взаимодействии 2 экв. того же производного азакраун-эфира **15** с ди-*мезо*-(4-бромфенил) порфиринатом цинка **121** в условиях палладиевого катализа также был синтезирован трисмакроциклический конъюгат **135**, содержащий одну порфириновую и две азакраун-эфирных субъединицы (Схема 15). Интересно отметить, что в реакции другого диаминопроизводного азакраун-эфира **14** со свободным дизамещенным порфирином **120** был успешно получен аналогичный трисмакроциклический конъюгат **136**, что свидетельствует о

различной реакционной способности моно- и ди(бромфенил)производных порфирина в виде свободного основания, связанной, вероятно, с различной способностью к координации палладия. Соединения **134-136**, представляющие собой гетеродитопные конъюгаты, были далее исследованы в детектировании катионов металлов методами спектроскопии УФ и флуоресценции.

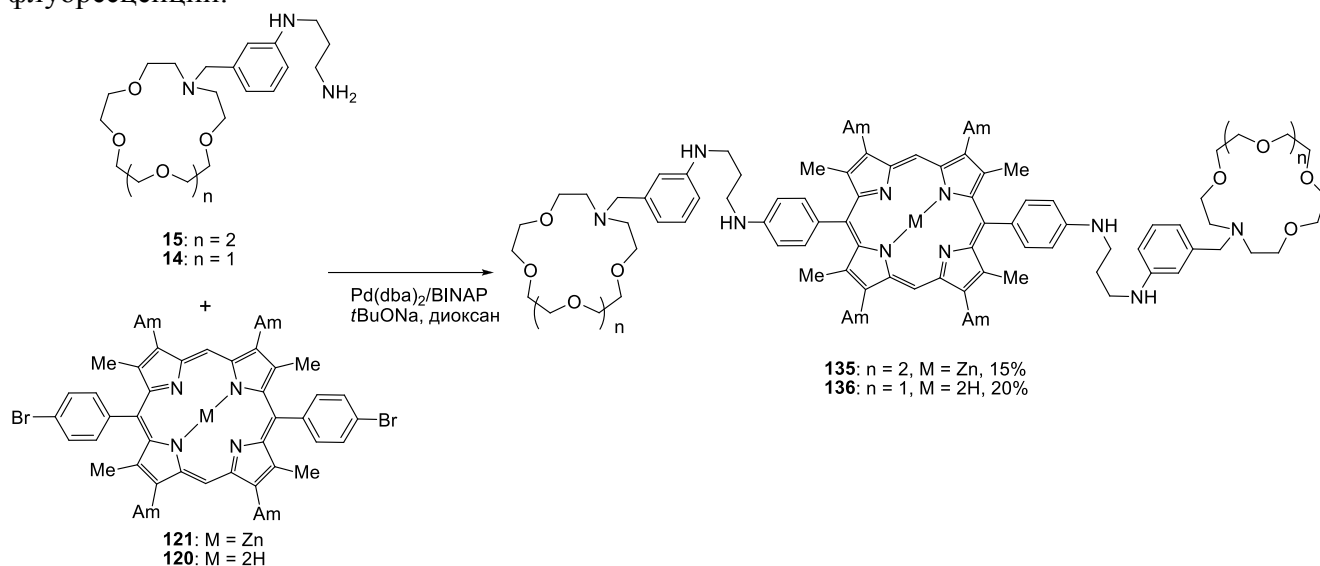


Схема 15.

5. Модификация макроциклов и макробициклов порфиринами.

Нами предпринято изучение возможности модификации макроциклических и макробициклических соединений порфиринами для получения полимакроциклических соединений, содержащих мощные флуорофоры. Для этого предварительно по ранее описанному нами способу был синтезирован диазатриоксамacroцикл на основе 3,3'-дизамещенного бифенила **137**, который был введен в реакцию с 2 экв. *мезо*-(4-бромфенил)порфирина цинка **114** при катализе Pd(dba)₂/DavePhos (Схема 16). В результате при хроматографическом выделении были получены ди- и монопорфиринпроизводные **138** и **139**.

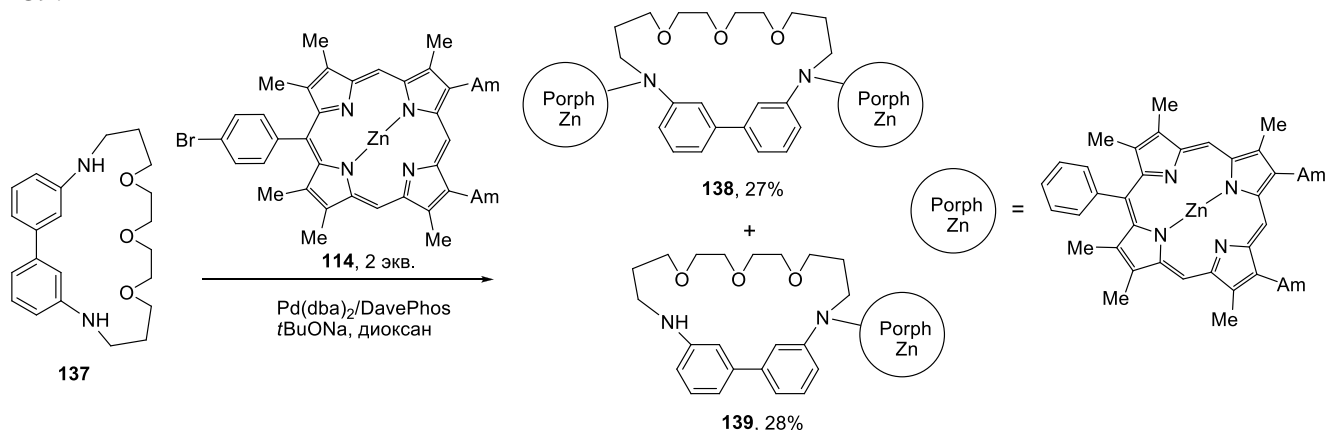


Схема 16.

Аналогичным образом был синтезирован макроцикл на основе 2,7-дизамещенного нафталина **140** и введен в реакцию каталитического аминирования с 2 экв. того же порфирина цинка **114**, в результате были получены продукты как ди-, так и монозамещения **141** и **142**, однако в данной реакции выходы были ниже (Схема 17). Следует подчеркнуть, что каталитическое арилирование вторичной аминогруппы является непростой задачей, особенно при условии определенных пространственных затруднений.

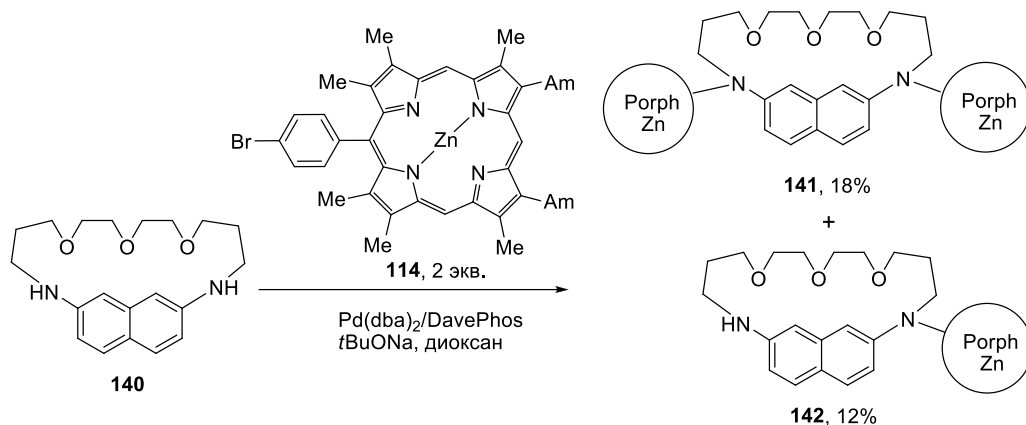


Схема 17.

Синтез трисмакроциклического соединения **143**, включающего в себя две субъединицы оксазамакроциклов, симметрично организованных вокруг центрального порфиринового ядра, осуществляли палладий-катализируемым аминированием ди-*мезо*-(4-бромфенил)порфирина цинка **121** двумя экв. макроцикла **137** (Схема 18). При этом, помимо целевого соединения был выделен бисмакроцикл **144**, а также тетра- и пентациклические олигомеры **145** и **146**, образовавшиеся вследствие того, что в двух реагирующих молекулах **137** и **121** имеются две пары реакционных центров и ввиду невозможности использования большого избытка макроцикла **137** для подавления процессов олигомеризации.

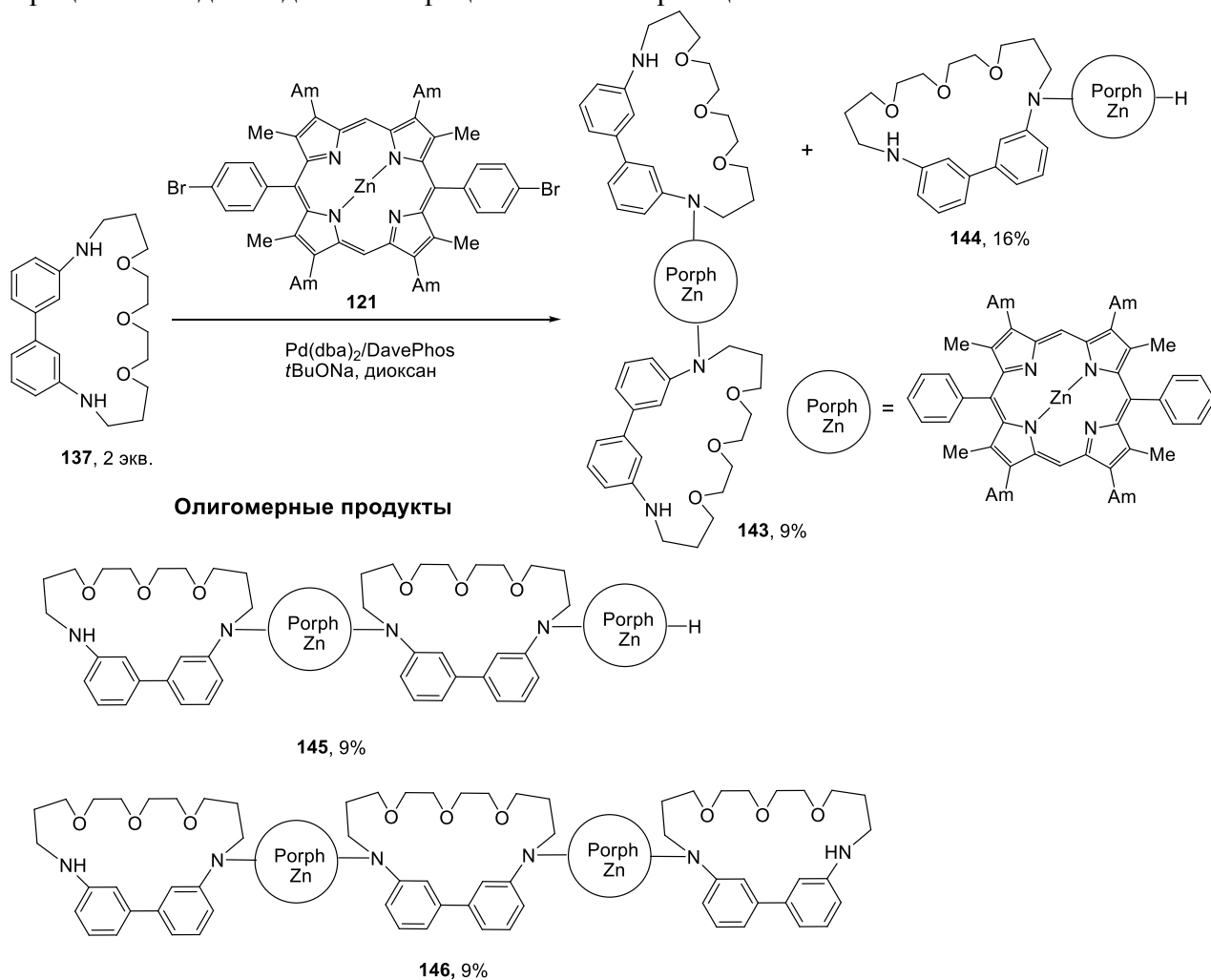


Схема 18.

Получив данные о возможности введения порфиринового флуорофора в молекулы макроциклов, на следующем этапе по аналогичной схеме мы синтезировали биспорфириновые тетрамакроциклы **147** и **148** взаимодействием порфирина цинка **114** (2 экв.) с

макробициклами **61** и **71**, синтез которых описан в п. 1. В реакции с макробициклом **70** кроме биспорфиринового производного **149** был выделен также трисмакроциклический продукт моноарилрования **150** (Схема 19).

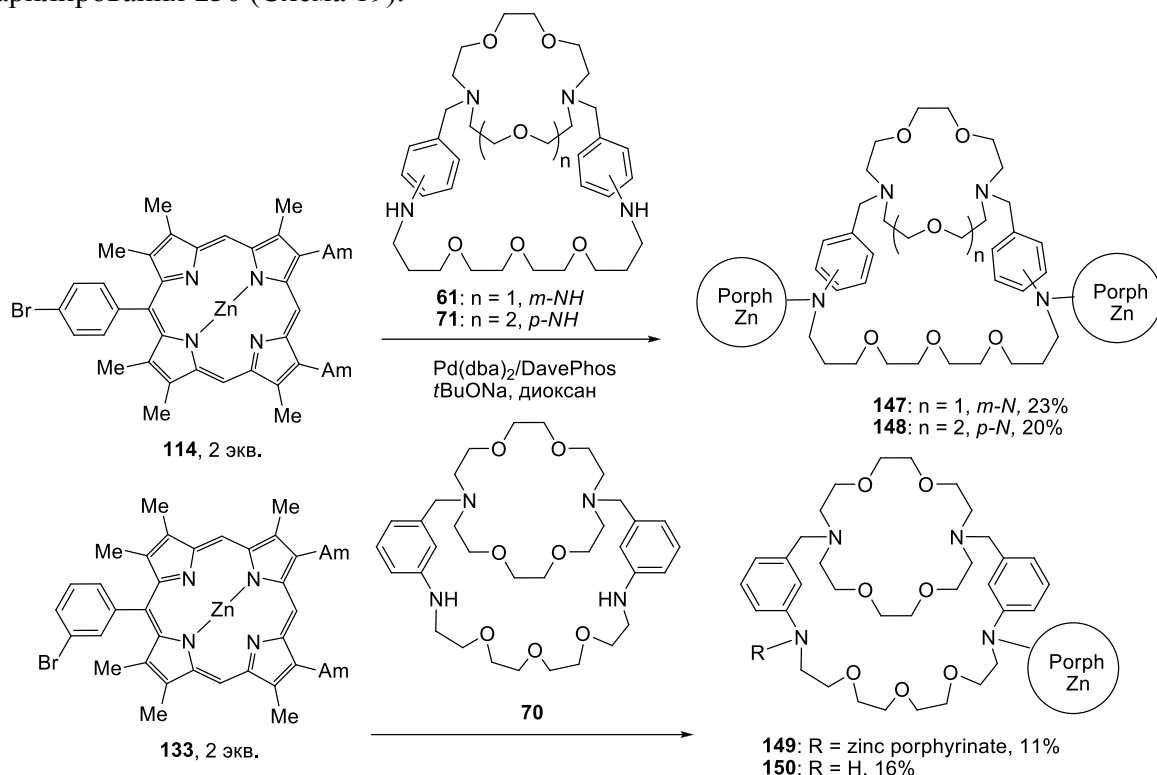


Схема 19.

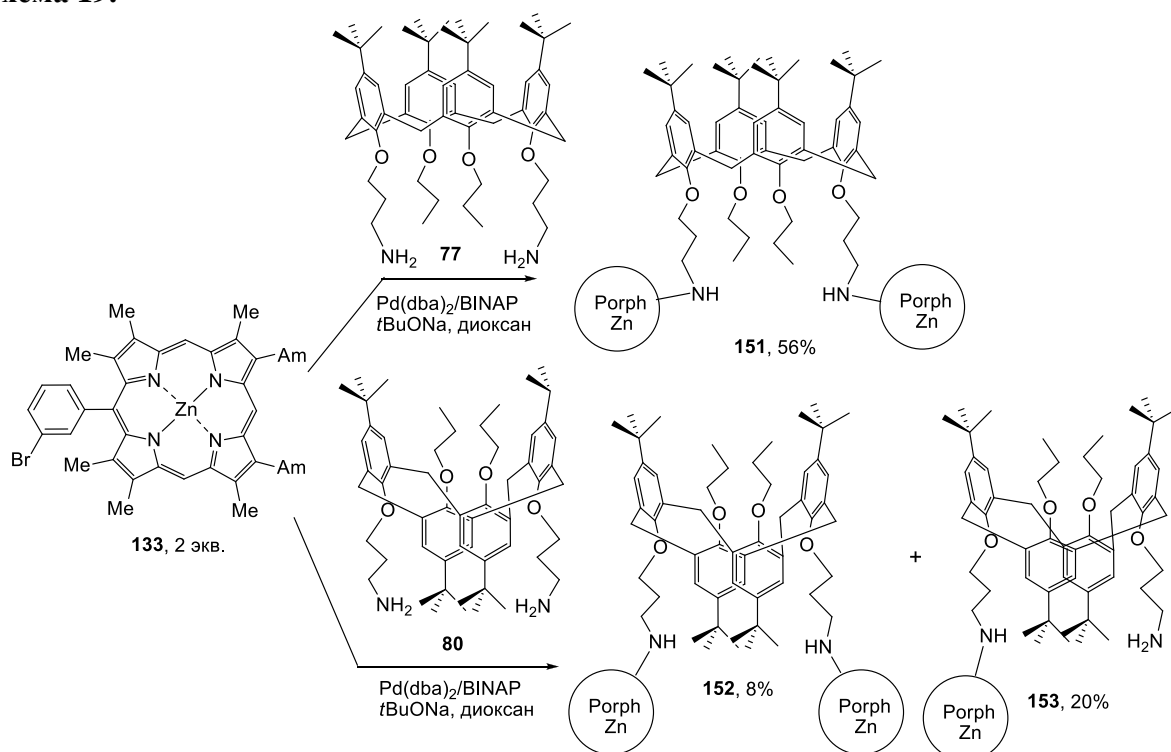


Схема 20.

Соединения **147-149** представляют собой новый тип криптанов, архитектура которых усложнена дополнительными симметрично расположенными макроциклами, являющимися мощными флуорофорами, превращающими данные структуры в гетеродитопные лиганды.

Модификация порфиринами каликсаренов **77** и **80** протекала с разными выходами целевых трисмакроциклических продуктов N,N' -диарилрования **151** и **152** (Схема 20), что, очевидно, связано с различной реакционной способностью аминогрупп в диаминокаликсаренах,

находящихся в конформации конус (**77**) и 1,3-альтернат (**80**). В последнем случае было выделено больше продукта моноарилрования – бисмакроцикла **153**.

6. Детектирование катионов металлов полимакроциклами с помощью спектроскопии УФ и флуоресценции.

В работе изучены спектральные свойства (электронные спектры поглощения и флуоресценция) 16 выбранных (поли)макроциклических соединений, содержащих флуорофорные группы. По структуре рецепторной части и строению сигнальной группы данные соединения можно подразделить на следующие типы: 1) мономакроциклы – каликс[4]арены, снабженные двумя идентичными флуорофорами – хинолиновым (**78**) и пиреновым (**84**); 2) макробициклы на основе каликс[4]арена с дансильными флуорофорами (**85**); 3) макротрициклы, содержащие структурные субъединицы каликс[4]арена, диазакраун-эфира и дансильные флуорофоры (**113**); 4) бис- и трисмакроциклические конъюгаты порфиринов с азакраун-эфирами (**134-136**); 5) макроциклы с порфириновыми флуорофорами (**138, 139, 141, 143, 144**); 6) макробициклы на основе диазакраун-эфиров с порфириновыми флуорофорами (**148, 150**); 7) каликс[4]арены с порфириновыми флуорофорами (**151, 154**, - последнее соединение получено из **151** обработкой трифторуксусной кислотой и содержит свободные порфириновые основания). В Табл. 7 представлены спектральные свойства перечисленных соединений. Для молекул, содержащих субъединицы порфиринов, приведены только полосы Соре, а Q-полосы не отмечены как намного менее интенсивные и не используемые в детектировании. В спектрах эмиссии данных соединений наблюдаются две полосы примерно равной интенсивности. В целом, все исследованные соединения обладают интенсивной флуоресценцией в видимой области с большими Стоксовыми сдвигами, что удобно для наблюдений, в т.ч. и невооруженным глазом в случае качественной оценки.

Таблица 7. Спектральные свойства макробициклов, содержащих флуорофорные группы.

Соед.	λ_{\max} , нм	$I_{g\varepsilon}$	λ_{em} , нм	Соед.	λ_{\max} , нм	$I_{g\varepsilon}$	λ_{em} , нм
78	360	3,86	442	139	411	5,27	590, 642
84	371, 386, 411	4,41	449	141	410	5,66	588, 642
85	342	3,84	538	143	416	5,29	594, 648
113	342	3,75	538	144	414	5,28	594, 648
134	410	5,34	589, 641	148	409	5,49	589, 645
135	417	4,73	597, 651	150	411	5,32	588, 642
136	410	5,03	638, 704	151	408	5,63	588, 640
138	409	5,07	588, 642	154	399	5,26	634, 700

С помощью каждого из вышеперечисленных соединений исследованы возможности детектирования 18 металлов (Li(I), Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Ba(II), Al(III), Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Ag(I), Hg(II)), взятых в виде перхлоратов, в ацетонитриле с помощью спектроскопии УФ и флуоресценции. В спектрофотометрическую кювету помещали раствор исследуемого лиганда, последовательно добавляли 1, 2, 5, при необходимости 10, 15, 30 экв. соответствующего металла, регистрировали спектры ЭСП и флуоресценции. При обнаружении селективного отклика на металл проводили конкурентное титрование для выявления наличия катионов, мешающих определению данного металла (координирующихся, но не влияющих на спектр). В результате получены следующие данные.

Катионы Al(III) и Cr(III) полностью тушат флуоресценцию лиганда **78** с хинолиновым флуорофором, сильно уменьшается флуоресценция и в присутствии Cu(II), Fe(II), Pb(II), Cd(II), Zn(II), причем последний приводит к батохромному сдвигу максимума. Напротив, лиганд **84** с пиреновым флуорофором селективен в отношении Cu(II) – добавление 5 экв. данного металла уменьшает флуоресценцию в 6 раз, а 10 экв. – в 40 раз, а другие металлы не влияют заметным образом на спектр эмиссии (Рис. 2), что делает соединение **84** перспективным сенсором на Cu(II). Предел обнаружения меди данным сенсором составляет 0.8 μ М.

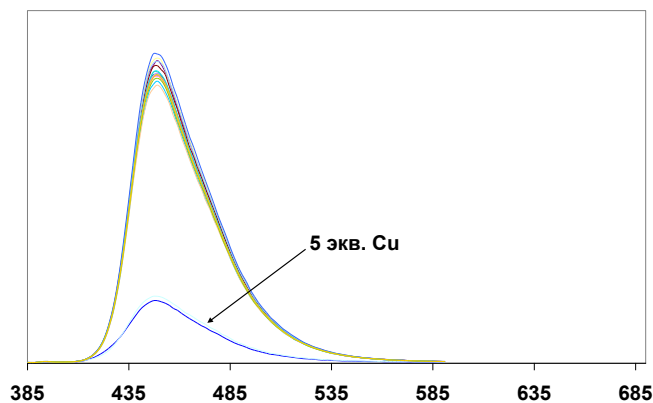


Рис. 2. Спектры флуоресценции лиганда **84** в присутствии различных металлов.

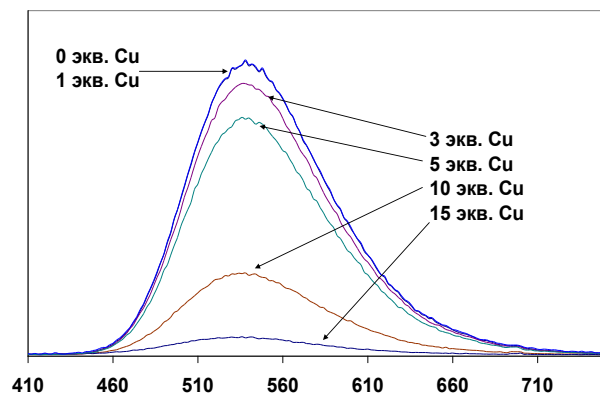


Рис. 3. Спектры флуоресценции лиганда **85** в присутствии различных количеств Cu(II) .

Только катионы Cu(II) и Fe(II) заметно уменьшают интенсивность эмиссии лиганда **85**, содержащего дансильные флуорофоры (Рис. 3); в связи с тем, что катионы меди тушат флуоресценцию заметно сильнее, чем равное количество ионов железа, он может рассматриваться как флуоресцентная проба на данные металлы. С другой стороны, дидансилзамещенный макротрицикл **113** недостаточно селективен – 5 экв. Al(III) уменьшают его флуоресценцию в 20 раз, Cu(II) – в 10 раз, Co(II) , Ni(II) – в 2 раза.

Эмиссия бисмакроцикла **134**, содержащего в своем составе субъединицы азакраун-эфира и порфирина цинка, постепенно уменьшается при добавлении Cu(II) , однако не столь эффективно, как в случае трисмакроцикла **135**, который может служить хорошим флуоресцентным сенсором на данный катион (Рис. 4). Кроме того, его ЭСП также селективно изменяется в присутствии двухвалентной меди (Рис. 5), что делает его двухканальным сенсором на Cu(II) . Предел обнаружения данного металла составляет $1.2 \mu\text{M}$ спектрофотометрическим методом и $0.23 \mu\text{M}$ спектрофлуориметрическим.

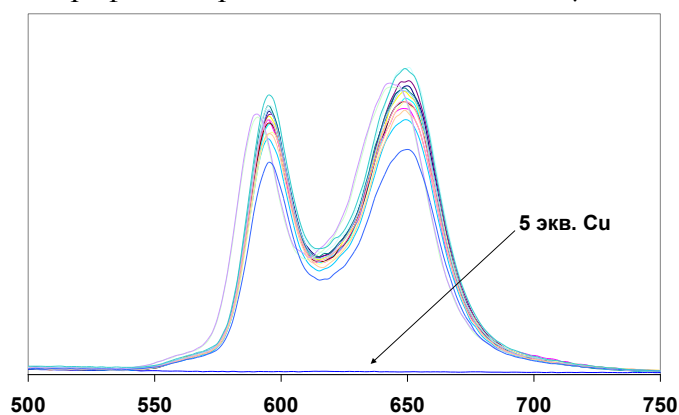


Рис. 4. Спектры флуоресценции лиганда **135** в присутствии различных металлов.

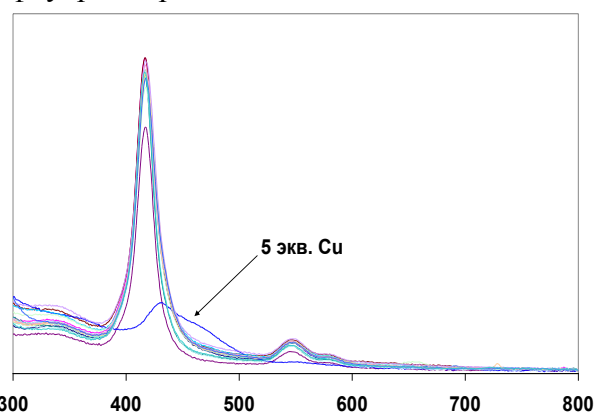


Рис. 5. ЭСП лиганда **135** в присутствии различных металлов.

Его аналог **136**, не содержащий цинка в порфириновых кольцах, неселективно изменяет спектры УФ и флуоресценции в присутствии различных металлов, однако в присутствии Zn(II) его спектр флуоресценции изменяется уникальным образом в связи с образованием порфирина цинка, а в присутствии Al(III) такое же уникальное изменение претерпевает спектр УФ; соответственно, данный лиганд может быть использован в качестве молекулярной пробы на данные катионы.

Порфириносодержащие полимакроциклы типа 5 обладают разным откликом на катионы металлов. Так, эмиссия биспорфиризамещенного лиганда **138** намного эффективнее тушится такими металлами, как Cu(II) , Cr(III) и Al(III) , чем эмиссия монопорфириносодержащего **139**, что делает первый достаточно эффективной молекулярной пробой на эти катионы. Другое биспорфириновое производное **141** может выступать как сенсор на катионы меди (Рис. 6) за счет селективного и полного тушения эмиссии данным катионом (предел обнаружения – всего $0.14 \mu\text{M}$, что ставит соединение **141** в ряд с лучшими флуоресцентными хемосенсорами на

Cu(II)), а соединение **144** – как молекулярная флуоресцентная проба на Cu(II), Al(III) и Cr(III) также в связи с полным тушением флуоресценции данного лиганда этими металлами (Рис. 7). В то же время те же металлы снижают эмиссию родственного трисмакроцикла **143** в значительно меньшей степени.

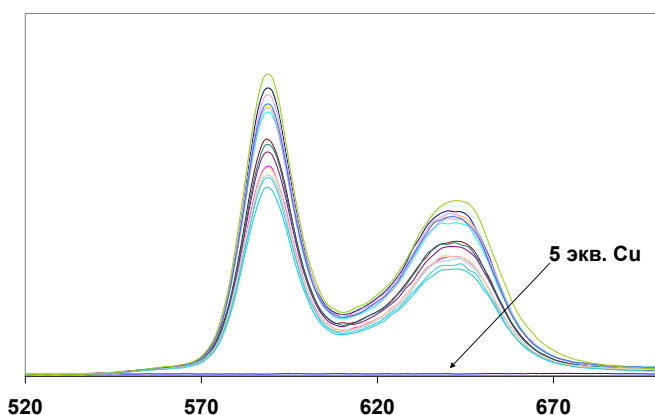


Рис. 6. Спектры флуоресценции лиганда **141** в присутствии различных металлов.

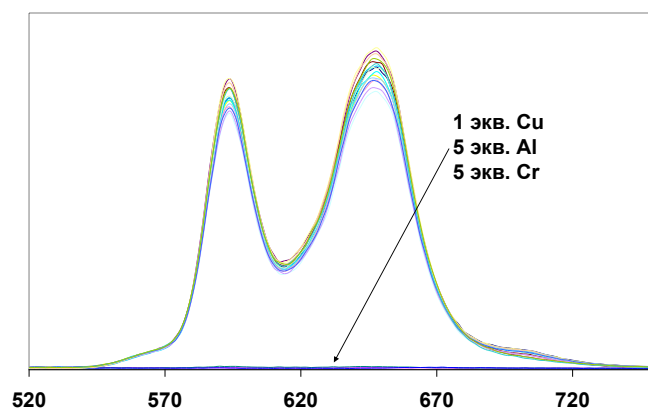


Рис. 7. Спектры флуоресценции лиганда **144** в присутствии различных металлов.

Тетрамакроциклический лиганд **148** может рассматриваться как сенсор на катионы Cu(II) в связи с селективным и полным тушением его флуоресценции 10 экв. данного металла с хорошим пределом обнаружения данного металла 0.23 μM (Рис. 8), а соединение **150**, отличающееся двумя метиленовыми звеньями в триоксадиаминовом линкере и наличием одного, а не двух порфириновых флуорофоров, хотя и селективно реагирует на медь, однако при добавлении 15 экв. интенсивность эмиссии его уменьшается только в 2.5 раза. Это свидетельствует о важности тонкой подстройки строения макрополициклических соединений под конкретный ион для повышения эффективности и селективности детектирования.

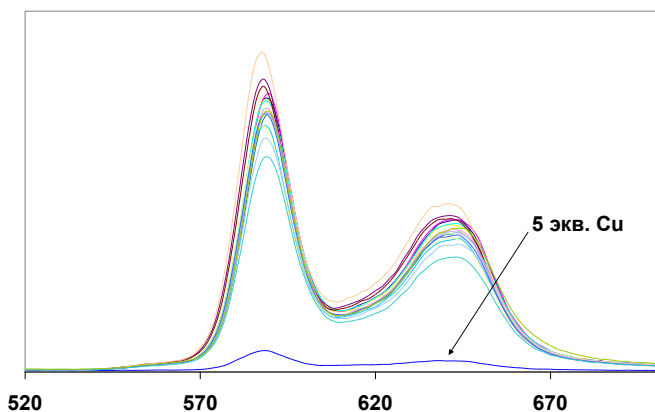


Рис. 8. Спектры флуоресценции лиганда **148** в присутствии различных металлов.

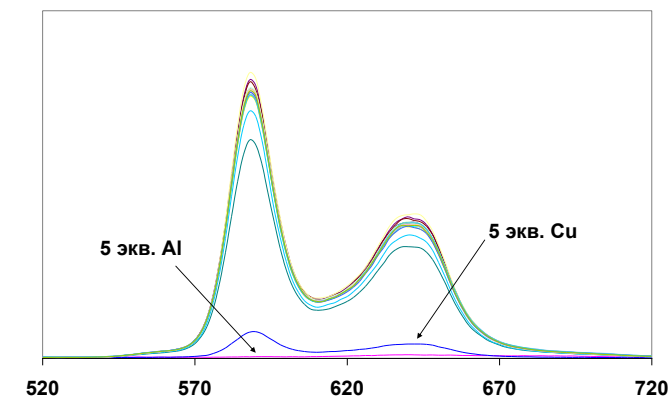


Рис. 9. Спектры флуоресценции лиганда **151** в присутствии различных металлов.

Биспорфириновое производное каликсарена **151** может служить флуоресцентной молекулярной пробой на катионы Cu(II) и Al(III) за счет практически полного гашения эмиссии данными металлами (Рис. 9), а его аналог **154**, не содержащий цинка в порфириновых ядрах, может выступать молекулярной пробой на Zn(II) благодаря уникальному изменению спектра эмиссии при добавлении данного катиона в связи с образованием порфирина цинка.

С помощью ЯМР-титрования определены константы устойчивости следующих комплексов: $2(\mathbf{78}) \cdot \text{Zn(II)}$ $\lg K = 5.38 \pm 0.15$, $(\mathbf{78}) \cdot \text{Cd(II)}$ $\lg K = 3.40 \pm 0.17$, $2(\mathbf{78}) \cdot \text{Al(III)}$ $\lg K = 4.9 \pm 0.5$, $2(\mathbf{78}) \cdot \text{Pb(II)}$ $\lg K_1 = 3.7 \pm 0.6$, $2(\mathbf{78}) \cdot 3\text{Pb(II)}$ $\lg K_2 = 11.4 \pm 0.3$, $2(\mathbf{113}) \cdot \text{Al(III)}$ $\lg K = 4.90 \pm 0.03$. С помощью флуоресцентного и УФ-титрования определены константы устойчивости следующих комплексов: $(\mathbf{84}) \cdot \text{Cu(II)}$ $\lg K = 4.76 \pm 0.04$, $(\mathbf{135}) \cdot \text{Cu(II)}$ $\lg K_1 = 5.30 \pm 0.08$, $2(\mathbf{135}) \cdot 2\text{Cu(II)}$ $\lg K_2 = 16.24 \pm 0.07$, $(\mathbf{136}) \cdot \text{Zn(II)}$ $\lg K = 5.3 \pm 0.8$, $(\mathbf{136}) \cdot 2\text{Cu(II)}$ $\lg K = 11.2 \pm 0.2$, $(\mathbf{141}) \cdot \text{Cu(II)}$ $\lg K = 5.60 \pm 0.05$, $(\mathbf{144}) \cdot \text{Cr(III)}$ $\lg K_1 = 6.2 \pm 0.1$, $(\mathbf{144}) \cdot 2\text{Cr(III)}$ $\lg K_2 = 12.25 \pm 0.07$, $(\mathbf{148}) \cdot \text{Cu(II)}$ $\lg K = 5.15 \pm 0.04$.

Выводы

1. Разработан метод Cu(I)-катализируемого аминирования иодбензилзамещенных азакраун-эфиров избытком диаминов и оксадиаминов, показано, что эффективность образования производных данных макроциклов, содержащих диаминовые и оксадиаминовые поданды, зависит от положения атома иода в бензольном кольце и строения исходных (окса)диаминов. Этим же методом синтезированы бис(азакраун)производные оксадиаминов при другой стехиометрии исходных реагентов. Установлено, что оптимальной каталитической системой для получения (окса)диаминовых производных азакраун-эфиров является CuI/*L*-пролин/EtCN, а для синтеза бис(азакраун)производных оксадиаминов – CuI/2-изобутирилциклогексанон/ДМФА.
2. Впервые осуществлено *N*-арилирование имидазола и природных аминокислот галогенбензолами в условиях медного катализа в среде полиэтиленгликолей при микроволновом облучении; оптимизированы условия реакции в части источника меди, природы лиганда, молекулярного веса ПЭГ, температуры и времени протекания реакции. Найдено, что оптимальной каталитической системой для получения *N*-арилимидазолов является CuO/*L*-гистидин/ПЭГ-400, а для синтеза *N*-арилпроизводных аминокислот – Cu₂O/ПЭГ-400. Установлено влияние заместителей в арилиодиде на выход продуктов *N*-арилирования имидазола, показано, что успешность *N*-арилирования аминокислот в сильной степени зависит от их строения.
3. Продемонстрирована возможность получения нового семейства макробициклических соединений Pd(0)-катализируемым аминированием *N,N'*-бис(бромбензил)замещенных диазакраун-эфиров оксадиаминами, установлена зависимость выходов макробициклов и макротрициклов от строения исходных соединений.
4. Показана возможность синтеза макробициклических соединений Pd(0)-катализируемым арилированием 3,3'-дибромбифенилом и 2,7-дибромнафталином диаминокаликс[4]аренов, находящихся в конформации конус и 1,3-альтернат; при введении в реакцию *N,N'*-бис(бромбензил)производных диазакраун-эфиров и тетраазамакроциклов (циклена, циклама) получен новый тип макротрициклических соединений. Два представителя указанных макрополициклов модифицированы флуорофорными группами - дансильными заместителями.
5. С использованием палладий-катализируемого аминирования *мезо*-(бромфенил)замещенного порфирина диаминопроизводными азакраун-эфиров разработан метод синтеза бис- и трисмакроциклических конъюгатов, представляющих собой гетерополитопные лиганды.
6. Разработан каталитический метод введения субъединиц порфиринов в молекулы макробициклов на основе диазакраун-эфиров и в диаминокаликс[4]арены. В результате получены гетерополициклические соединения нового вида, обладающие ценными флуоресцентными и рецепторными свойствами.
7. Методами спектроскопии УФ и флуоресценции проведено исследование 16 полученных макрополициклов в присутствии перхлоратов 18 металлов, обнаружено 4 перспективных флуоресцентных хемосенсора на Cu(II), использующих полное и селективное тушение флуоресценции в присутствии катионов данного металла, и обладающих весьма низким пределом обнаружения, а также 6 флуоресцентных молекулярных и колориметрических проб на катионы Cu(II), Al(III), Fe(II), Cr(III), Pb(II) и Zn(II).

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. A. A. Yakushev, M. V. Anokhin, A. D. Averin, O. A. Maloshitskaya, E. N. Savelyev, G. M. Butov, B. S. Orlinson, I. A. Novakov, I. P. Beletskaya. Synthesis of macropolycycles comprising diazacrown and adamantane moieties *via* Pd-catalyzed amination reaction. *Macroheterocycles*, **2013**, 6 (1), 40-46.
2. A. A. Yakushev, N. M. Chernichenko, M. V. Anokhin, A. D. Averin, A. K. Buryak, F. Denat, I. P. Beletskaya. Pd-catalyzed amination in the synthesis of a new family of macropolycyclic compounds comprising diazacrown ether moieties. *Molecules*, **2014**, 19 (1), 940-965.

3. A. A. Yakushev, A. D. Averin, M. V. Anokhin, O. A. Maloshitskaya, F. Lamaty, I. P. Beletskaya. Copper-catalyzed amination in the synthesis of polyoxadiazine derivatives of aza- and diazacrown ethers. *Macroheterocycles*, **2014**, 7 (4), 358-364.
4. А. А. Якушев, А. Д. Аверин, Э. Колачино, Ф. Ламати, И. П. Белецкая. N-арилирование имидазола и аминокислот в присутствии Cu₂O и CuO в среде полиэтиленгликоля при микроволновом облучении. *Изв. АН, Сер. Хим.*, **2016** (5), 1243-1248.
5. A. A. Yakushev, A. D. Averin, O. A. Maloshitskaya, S. A. Syrбу, O. I. Koifman, I. P. Beletskaya. Palladium- and copper-catalyzed amination of halogenophenyl substituted porphyrins for the synthesis of porphyrin-azacrown ethers conjugates. *Macroheterocycles*, **2016**, 9 (1), 65-72.
6. A. A. Yakushev, A. D. Averin A. D., O. A. Maloshitskaya, S. A. Syrбу, O. I. Koifman, I. P. Beletskaya I. P. Catalytic amination in the synthesis of hybrid polymacrocycles comprising porphyrin and azacrown ether moieties. *Mendeleev Commun.*, **2016**, 26 (3), 199-201.
7. A. A. Yakushev, A. D. Averin, I. M. Vatsuro, V. V Kovalev, S. A.Syrбу, O. I. Koifman, I. P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of hybrid polymacrocyclic systems. Тез. Международной конференции “Catalysis in Organic Chemistry ICCOS-2012”, Москва, 15-20 сентября 2012 г, С. 337.
8. А. А. Якушев, А. Д. Аверин, И. М. Вацуро, В. В. Ковалев, С. А. Сырбу, О. И. Койфман, И.П. Белецкая. Каталитические методы синтеза гибридных полимакроциклических соединений. Тезисы III Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», 17-21 сентября 2013 г., Пятигорск, С. 310.
9. А. А. Якушев, А. Д. Аверин, С. А. Сырбу, О. И. Койфман, И. П. Белецкая. Палладий- и медь-катализируемое аминирование в синтезе полимакроциклов, содержащих структурные фрагменты порфиринов. Тезисы Международной конференции «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященной научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова, С.-Петербург 26-28 марта 2014 г. С. 204.
10. А. А. Якушев, А. Д. Аверин, Е. А. Михалицына, С. А. Сырбу, О. И. Койфман, И. П. Белецкая. Палладий- и медь-катализируемое аминирование в синтезе гибридных полимакроциклических структур на основе мезо-фенилпорфиринов. Тезисы III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 21-25 апреля 2014 г., С. 340.
11. А. А. Якушев, М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Синтез оксадиаминовых производных азакраун-эфиров с использованием Cu(I)-катализируемого аминирования. Тезисы Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015», Иркутск, 18-22 мая 2015 г., С. 233-234.
12. А. А. Якушев, А. Д. Аверин, И. М. Вацуро, В. В. Ковалев, С. А. Сырбу, О. И. Койфман, И. П. Белецкая. Синтез полимакроциклических соединений на основе каликсаренов и порфиринов с использованием Pd(0)-катализируемого аминирования. Тезисы IV Всероссийской конференции по органической химии ИОХ РАН, 22-27 ноября 2015 г., Москва, С. 298.
13. A. D. Averin, S. M. Kobelev, A. A. Yakushev, A. G. Lemeune, F. Denat, I. P. Beletskaya. Pd-Catalyzed synthesis of macropolycycles containing cyclen, cyclam, and diazacrown ether moieties. Abstr. 6th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands, 13-17 sept. 2015, Beaune, France, P. 62.
14. А. Д. Аверин, А. А. Якушев, С. А. Сырбу, О. И. Койфман, И. П. Белецкая. Модификация азот- и кислородсодержащих макроциклов порфириновыми флуорофорами и оценка их в качестве флуоресцентных молекулярных сенсоров. Тезисы I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 25-28 апреля 2016 г., С. 81.
15. А. А. Якушев, А. Д. Аверин, И. М. Вацуро, В. В. Ковалев, И. П. Белецкая. Синтез N,N'-диарилпроизводных диаминокаликс[4]аренов и исследование их в качестве флуоресцентных детекторов катионов металлов. Тезисы I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 25-28 апреля 2016 г., С. 203.