



005058009

На правах рукописи

**Аверин Алексей Дмитриевич**

**Палладий-катализируемое аминирование в синтезе азотсодержащих  
макроциклов и полимакроциклов**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени доктора химических наук

16 МАЙ 2013

Москва – 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова в лаборатории элементоорганических соединений.

Официальные оппоненты:

Громов Сергей Пантелеймонович  
член-корр. РАН, доктор химических наук,  
профессор, Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки Центр  
фотохимии РАН, зав. лабораторией

Койфман Оскар Иосифович  
чл.-корр. РАН, доктор химических наук,  
профессор, Государственное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Ивановский государственный химико-  
технологический университет», ректор

Травень Валерий Федорович  
доктор химических наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Российский химико-технологический  
университет имени Д.И. Менделеева»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт общей и  
неорганической химии им. Н.С. Курнакова  
РАН

Защита состоится 15 мая 2013 г. в 11 час. 00 мин.  
на заседании диссертационного совета Д 501.001.69 по химическим наукам при МГУ имени М.В.  
Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, ауд. 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова

Автореферат разослан 12 апреля 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор



Магдеснева Т.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В последнее время интерес к дизайну, синтезу и применению разнообразных макроциклических лигандов неуклонно растет, что обусловлено, прежде всего, тем, что размер и форму полости макроцикла, а также строение составляющих фрагментов можно достаточно легко модифицировать. Вследствие этого макроциклические соединения активно применяются в разных областях, начиная с катализа и заканчивая селективным распознаванием и фармакологией.

Азотсодержащие макроциклы представляют значительный интерес для исследователей в связи с их уникальными свойствами селективно образовывать комплексы с катионами различных металлов, органическими и неорганическими анионами и некоторыми полярными молекулами. Координирование азамacroциклами ионов металлов широко исследуется для поиска селективных комплексообразующих агентов и катализаторов. Протонированные формы азамacroциклов могут эффективно связывать отрицательно заряженные субстраты, такие как карбоксилат- или фосфат-анионы за счет взаимодействия противоположных зарядов или образования водородных связей. Макроциклы также могут катализировать реакции гидролитического расщепления пептидов, полинуклеотидных цепочек (РНК), а также применяться в качестве фотосенсибилизаторов.

Использование азотсодержащих макроциклов в качестве сенсоров на катионы или анионы возможно за счет их фотохимических свойств либо способности к обратимому окислению-восстановлению. Для функционирования в качестве сенсора в молекуле должен находиться фрагмент, обеспечивающий регистрируемый отклик на комплексообразование. В связи с этим значительную часть синтезированных к настоящему времени макроциклов составляют соединения, содержащие арильный или гетероарильный фрагмент. Он может входить в состав молекулы как заместитель или в качестве составной части макроцикла.

Особое место в ряду данных соединений занимают тетраазамакроциклы. Причиной этому служит их уникальная способность к координации различных ионов, благодаря чему они находят широкое применение в качестве селективных комплексообразователей, химических сенсоров, катализаторов многочисленных химических и биологических процессов, контрастных агентов в магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии и системах доставки радиоактивных нуклидов в радиотерапии, в качестве насыщенных аналогов порфириновых систем для моделирования биологических процессов. Наиболее изученными и распространенными представителями данных соединений являются 1,4,7,10-тетраазамакроциклодекан (циклен) и 1,4,8,11-тетраазамакроциклотетрадекан (циклам), которые находят многочисленные применения на практике.

Среди всего разнообразия макроциклических лигандов можно отдельно выделить уникальный класс стероидсодержащих макроциклов. Многие циклические димеры и олигомеры стероидов обладают высокой поверхностной активностью, способностью к мицеллообразованию и переходу в жидкокристаллическое состояние, физиологической и каталитической активностью. Интерес к димерам стероидов связан с возможностью применения подобных соединений для моделирования сложных биологических систем и молекулярного распознавания субстратов в энзиматических процессах.

Полимакроциклические соединения имеют ряд отличительных особенностей по сравнению с мономакроциклическими аналогами, например, комплексы металлов, в том числе и в высших степенях окисления, с сочлененными полимакроциклическими лигандами проявляют высокую термодинамическую стабильность и кинетическую устойчивость, кроме того, полимакроциклические лиганды с изолированными макроциклическими фрагментами могут образовывать полиядерные комплексы с ионами металлов, которые обладают повышенной каталитической активностью по сравнению со своими моноциклическими аналогами. С другой стороны, свободные лиганды такого типа могут использоваться в аналитической химии для качественного и количественного определения ионов металлов, нейтральных молекул и неорганических анионов (например, карбоксилатов и фосфатов). Макроциклы и ароматические спейсеры в таких сложных молекулах могут сочетаться различными способами, образуя полимакроциклы самой разнообразной архитектуры. *A priori* невозможно предсказать, какое конкретное сочетание макроциклов и спейсеров будет оптимальным для связывании того или иного иона, поэтому необходимо разрабатывать универсальные методы для создания библиотек

данных соединений, чтобы иметь возможность тонкой подстройки геометрических размеров циклов и количества донорных атомов под размер конкретного иона.

Введение ароматических и гетероароматических фрагментов в состав полимакроциклических соединений преследует две цели. Во-первых, таким путем добиваются конформационной жесткости молекулы, что ведет к фиксированию размера полости макроцикла. Во-вторых, для функционирования полимакроциклических соединений в качестве сенсоров в молекуле должен находиться ароматический или гетероароматический фрагмент, обеспечивающий регистрируемый отклик на комплексообразование. Большинство синтезированных полиазамакроциклических соединений содержат в своей структуре арильные заместители и линкеры, связанные через метиленовые и метиновые мостики. В настоящее время экспериментально подтверждено, что макроциклические лиганды, в которых атом азота непосредственно связан с ароматическим фрагментом, проявляют существенно больший отклик при образовании комплексов с металлами.

В настоящее время синтезированы многие сотни макроциклов, содержащих как атомы кислорода, так и атомы азота и серы, но число используемых методов синтеза достаточно ограничено. Основной проблемой является сложность синтеза большинства полиазамакроциклов, необходимость использования многостадийных методик и, как следствие, низкие выходы целевых продуктов. В связи с этим несомненно актуальной является задача разработки нового, простого и эффективного способа синтеза азотсодержащих макроциклов и полимакроциклических соединений, содержащих связь  $C(sp^2)-N$  и включающих ароматические и гетероароматические фрагменты.

**Цель работы.** Данная диссертационная работа посвящена разработке нового универсального метода синтеза азот- и кислородсодержащих макроциклических и полимакроциклических соединений, содержащих аминогруппы, непосредственно связанные с ароматическим кольцом, с использованием реакции палладий-катализируемого аминирования галогенаренов и галогенгетероаренов линейными полиаминами. Для выполнения поставленной цели в рамках работы предполагается решение следующих главных задач:

- 1) Изучение закономерностей образования полиазамакроциклов от природы исходных дигалогенаренов и дигалогенгетероаренов и полиаминов, применяемой каталитической системы, исследование образования побочных циклических и линейных полиазосоединений.
- 2) Разработка метода синтеза макрополициклических соединений модификацией мономакроциклов галогенарильными и галогенгетероарильными заместителями с последующим замыканием второго макроцикла с использованием палладий-катализируемого аминирования.
- 3) Изучение связывания катионов ряда тяжелых и токсичных металлов синтезированными макроциклами и макрополициклами с помощью ЯМР и спектрофотометрического титрования, модификация синтезированных полиазалигандов подандами, увеличивающими их растворимость в воде.

**Научная новизна.** 1) Методом палладий-катализируемого аминирования дигалогенаренов и дигалогенгетероаренов линейными полиаминами и оксадиаминами синтезированы разнообразные азот- и кислородсодержащие макроциклы, показана зависимость выходов данных соединений от природы дигалоген(гетеро)арена, длины цепи и количества донорных атомов в полиаминах и оксадиаминных. Выделены и охарактеризованы побочные циклические и линейные олигомеры, образующиеся при синтезе полиазамакроциклов.

2) Впервые синтезированы азот- и кислородсодержащие макроциклы, содержащие в своем составе 3,24-диоксихолан, ароматические и гетероароматические спейсеры, полиаминовые и оксадиаминовые звенья, показана зависимость строения образующихся макроциклов от природы (гетеро)ароматических и полиаминовых фрагментов.

3) Показана возможность образования макроциклических соединений, содержащих в своем составе фрагменты 1,3-дизамещенного адамантана, синтезированы разнообразные структурные типы таких соединений, отличающихся строением эндоциклических ароматических групп и количеством структурных единиц адамантана.

4) Впервые метод палладий-катализируемого аминирования применен для синтеза планарно-хиральных макроциклов.

5) Найдены условия арилирования азакраун-эфиров и тетраазамакроциклов дигалогенаренами, в результате получены бисмакроциклические соединения, установлены границы применимости данного метода.

6) Разработаны методы полиарилирования оксадиаминов дигалогенаренами, установлены закономерности протекания данных процессов, полученные тетра(бромарил)производные введены в реакции каталитической макроциклизации с полиаминами, в результате получены бисмакроциклические соединения нового типа.

7) Найден эффективный способ модификации мономакроциклических соединений бром(гетеро)арилметильными заместителями, полученные соединения использованы для синтеза новых типов макробициклических соединений, в том числе содержащих структурные единицы циклена, циклама, диазакраун-эфиров. Данный способ применен в дальнейшем и для получения макротрициклических и трисмакроциклических соединений. В результате разработаны синтетические подходы к полимакроциклическим соединениям разнообразной топологии, в которых сочленение макроциклов осуществляется различным образом.

8) Впервые осуществлена модификация ряда синтезированных полиазосоединений амидофосфонатными подандами для создания водорастворимых хромогенных сенсоров на катионы металлов, исследовано связывание макроциклическими лигандами катионов металлов с помощью ЯМР и спектрофотометрического титрования.

**Практическая значимость.** 1) Разработан универсальный метод синтеза азот- и кислородсодержащих макроциклов, содержащих в своем составе арильные и гетероарильные фрагменты с прямой связью  $C(sp^2)-N$ .

2) Предложены два альтернативных метода получения макроциклических соединений, содержащих по два (гетеро)арильных и полиаминовых фрагмента (циклодимеров), показаны области применимости каждого из данных методов.

3) Синтезирован представительный ряд макроциклических соединений на основе 3,24-холандиола, сочетающих в своем составе липофильный хиральный природный органический каркас и полиаминовые цепи.

4) Получены планарно-хиральные макроциклы на основе 1,5-дизамещенных антрацена и антрахинона с энантиомерной чистотой 99+%.

5) Синтезирован широкий круг бис- и трисмакроциклических соединений, содержащих фрагменты аза- и диазакраун-эфиров, циклена и циклама.

6) С хорошими выходами получены многочисленные макробициклические соединения различных типов на основе циклена, циклама, диазакраун-эфиров и диаминопроизводных различных аренов и гетероаренов.

7) На основе макроциклических и линейных полиазопроизводных антрахинона созданы водорастворимые хромогенные сенсоры на ионы меди и свинца.

**Личный вклад автора.** Автором поставлены цели и задачи исследования, спланированы и проведены синтезы новых соединений, произведены спектральные исследования и изучение комплексообразования с солями металлов. Им обобщены и интерпретированы полученные результаты, сформулированы выводы.

**Апробация работы.** Материалы работы представлены на следующих всероссийских и международных конференциях: Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), Московский международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 2005), Международная конференция по химии гетероциклических соединений «Кост-2005» (Москва, 2005), International Symposium "Advanced Science in Organic Chemistry" (Судак, Украина, 2006), XII Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Тихань, Венгрия, 2007), XV European Symposium on Organic Chemistry (Дублин, Ирландия, 2007), International Conference on Organic Chemistry "Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds" (С.-Петербург, 2008), XI Международной научно-практической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" (Волгоград, 2008), 23d International Congress of Organometallic Chemistry (ICOMC) (Рен, Франция, 2008), Первая Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), V CRC International Symposium in Moscow on Cross-Coupling and Organometallics (Москва, 2009),

Всероссийская конференция «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященная 110-летию со дня рождения академика А.Н. Несмеянова (Москва, 2009), Всероссийская конференция по органической химии RCOС, посвященная 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009), International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (Мисхор, Украина, 2010), III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста (Москва, 2010), Вторая Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011), International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150th anniversary of the Butlerov theory of chemical structure of organic compounds (Казань, 2011), XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), XIX EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry (Тулуза, Франция, 2011), II Всероссийская научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012), International Conference "Catalysis in organic synthesis" ICCOS-2012 (Москва, 2012).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 50 научных статей, входящих в перечень ВАК и 3 главы в монографиях.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы, 5 глав Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, Списка литературы и Приложения. Работа представлена на 476 страницах машинописного текста, содержит 87 рисунков, 237 схем и 77 таблиц. Библиография включает 449 наименований.

**Благодарности.** Автор выражает особую благодарность академику РАН профессору И.П. Белецкой за инициирование исследований в области палладий-катализируемого аминирования и всестороннюю помощь и поддержку на всех этапах выполнения данной работы. Автор также выражает благодарность сотрудникам Университета Бургунии Dr. Alla Bessmertnykh Lemeune, Prof. F. Denat и Prof. R. Guilard за организацию плодотворного сотрудничества и проведение совместных исследований. Автор благодарит всех аспирантов и студентов лаборатории ЭОС Химфака МГУ, принимавших участие в данной работе. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 02-03-33331, 03-03-32627, 03-03-22001-ИЦНИ, 05-03-32905, 06-03-32376, 08-03-00628, 09-03-00735, 10-03-01108, Президиума РАН, PICS-2105, программы ARCUS-Bourgogne и Международной ассоциированной лаборатории LIA LAMREM. Автор выражает признательность компании CheMatech за постоянное предоставление циклена и циклама для исследований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Палладий-катализируемое аминирование дигалогенаренов и дигалогенгетероаренов в синтезе макроциклических соединений.

В середине 1990-х годов С. Бухвальд и Дж. Хартвиг разработали метод палладий-катализируемого аминирования арилгалогенидов, позволяющий создавать связь  $C(sp^2)-N$  с использованием широкого набора субстратов. Первоначально данный процесс был использован исключительно для синтеза N-арил- и N-гетероарилпроизводных моноаминов. Но уже во второй половине 1990-х гг. в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ (И.П. Белецкая, А.Г. Бессмертных) была открыта возможность селективного палладий-катализируемого арилирования линейных полиаминов без использования защитных групп. Оказалось, что в полиаминах взаимодействие первичной аминогруппы с арилгалогенидом протекает значительно легче, чем вторичной. Именно это свойство и позволило нам разработать метод палладий-катализируемого синтеза полизамакроциклов, синтезировать разнообразные линейные и циклические производные ди- и полиаминов со связью  $C_{Ar}-N$ , практически недоступные некаталитическими методами.

Для того, чтобы синтезировать макроцикл, содержащий в своем составе ароматическую группу, необходимо провести последовательно две реакции аминирования арилдигалогенида линейным полиамином (Рис. 1). Вторая стадия данного процесса протекает внутримолекулярно и, на первый взгляд, легко реализуема. В действительности реакция макроциклизации конкурирует с образованием циклических и линейных олигомеров и восстановлением остающегося атома галогена (реакция гидродегалогенирования), а также могут протекать и другие каталитические реакции, отличные от аминирования. Изменяя природу исходных соединений, каталитическую

систему и условия реакции, мы показали, что данным процессом можно управлять и добиваться хороших выходов целевых макроциклов.

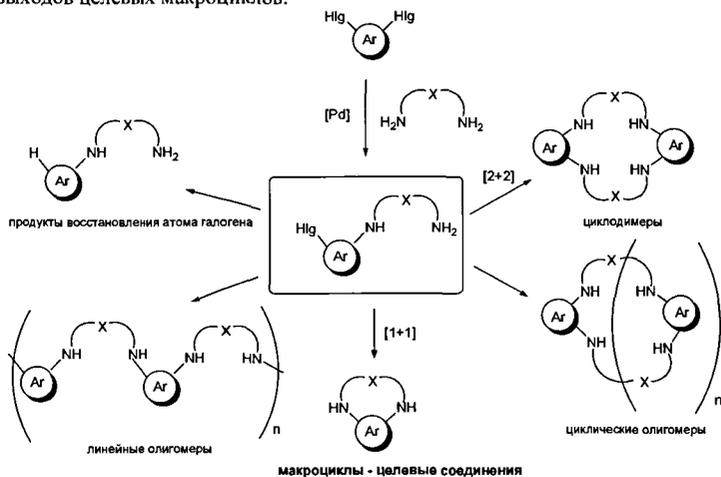


Рис. 1.

На Рис. 2 представлены ди- и полиамины **1a-r**, которые были использованы в данной работе для синтеза макроциклических соединений. Исследованы полиамины с разным количеством атомов азота в линейной цепи, ди- и триоксадиамины, диазкраун-эфир и каркасные адамантансодержащие диамины. Такой набор позволяет основательно изучить закономерности палладий-катализируемого аминирования в синтезе макроциклов и дает возможность создавать полиаза- и полиоксазамакроциклы разнообразной геометрии. Поскольку выходы целевых макроциклических соединений даже в лучших случаях редко превышали 40-50%, мы старались максимально подробно исследовать образование побочных соединений, чтобы иметь более цельное представление о закономерностях протекания реакций с разными субстратами. Выделение всех продуктов реакции осуществлялось с помощью препаративной колонной хроматографии на силикагеле, соответственно, если особо не оговорено, в работе везде указаны препаративные выходы соединений.

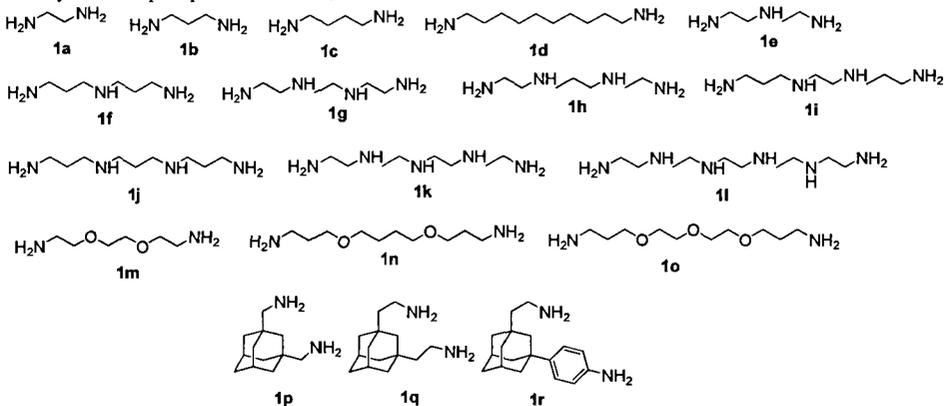


Рис. 2.

### 1.1. Палладий-катализируемое аминирование дигалогенбензолов.

Первоначально нами исследована возможность образования полиамакרוциклов, содержащих в своем составе фрагменты 1,2-дизамещенного бензола, - азотсодержащих аналогов бензокраун-эфиров. В качестве каталитической системы использовали  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$  ( $\text{BINAP} = \text{rac-2,2'-бис}(\text{дифенилфосфино})\text{-1,1'-бинафтил}$ ), поскольку данная система хорошо зарекомендовала себя для аминирования самых различных галогенаренов. Первоначально для получения макроциклов, содержащих *орто*-диаминированный бензол, использовали простейший 1,2-дибромбензол **2**. Реакции проводили при кипячении в достаточно разбавленных растворах ( $C = 0.02 - 0.04 \text{ M}$ ) в диоксане с использованием *трет*-бутилата натрия в качестве основания. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. При взаимодействии эквимольных количеств *орто*-дибромбензола и тетраамина **1i** в присутствии 8 мол % катализатора целевой макроцикл **3** был получен с выходом 12%, при этом было выделено также *N,N'*-диарилпроизводное тетраамина **4** (Схема 1). Однако, реакция с триоксадиамином **1o** не привела к образованию целевого макроцикла **7** при использовании того же количества катализатора. Были выделены только линейные ди- и моноарилпроизводные триоксадиамина **5** и **6** с выходами 21 и 44%, соответственно. Увеличение количества используемого катализатора не оказывает влияния на образование **7**, лишь способствуя в большей степени образованию *N,N'*-диарилированного продукта **5**. Ситуацию удается исправить заменой  $\text{BINAP}$  на более донорный лиганд  $\text{DavePhos}$  (2-диметиламино-2'-дициклогексилфосфинобифенил). В присутствии такой каталитической системы макроцикл **7** образовался и был выделен с выходом 14%.

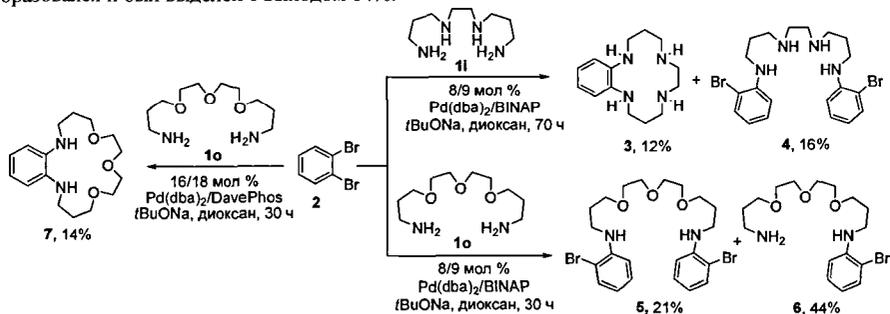


Схема 1.

Низкая реакционная способность атомов брома в образующихся производных *o*-броманилина может быть преодолена введением в бензольное кольцо дополнительной функциональной группы акцепторного характера. В качестве простейшего соединения такого типа был предложен 2-бром-1,3-дихлорбензол **8**, в котором один из атомов хлора служит акцепторной группой, а второй вступает в процесс аминирования. Оказалось, что даже при использовании стандартного количества каталитической системы (8/9 мол %  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ ) образование целевого макроцикла **9** протекает заметно проще, чем в случае 1,2-дибромбензола **2** (Схема 2). Так, в исследованной нами реакции между **8** и тетраамином **1i** выход целевого продукта **9i** составил 47%.

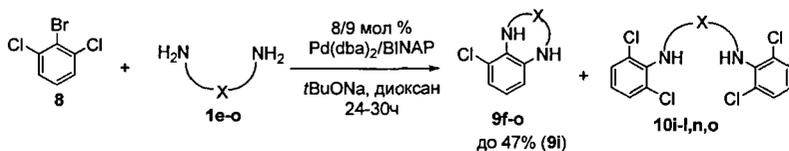


Схема 2.

Для целенаправленного синтеза циклодимеров **11** нами разработан метод, включающий образование *in situ* промежуточных *N,N'*-диариллированных полиаминов (**10f,i,m-o**) с последующей их реакцией со вторым эквивалентом полиаминов (Схема 3). На первой стадии применяли меньшие количества катализатора (4 мол%), реакции проводили в более концентрированных растворах в диоксане ( $C = 0.1$  M), при использовании 2.5 экв. 2-бром-1,3-дихлорбензола **8**. Промежуточные соединения получены с выходами 85-90% и использованы далее без выделения из реакционной смеси. Реакции со вторым эквивалентом полиаминов проводили в более разбавленных растворах ( $C = 0.04 - 0.05$  M), при этом загрузка катализатора была увеличена до 16 мол%. Выходы циклодимеров **11** в очень сильной степени зависят от природы полиаминов. Наилучший выход циклодимера (27%) отмечен при использовании триоксадиамина **1o**.

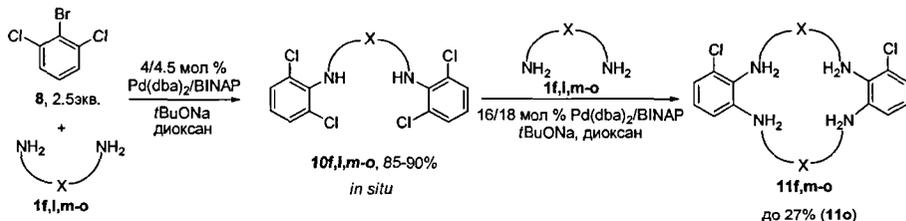


Схема 3.

По сравнению с 1,2-дизамещенным бензолом, в котором после замещения одного атома галогена сильно проявляется положительный мезомерный эффект новообразованной аминогруппы, синтез макроциклов в случае 1,3-дизамещенного бензола протекает значительно легче за счет *meta*-ориентации второго атома галогена по отношению к аминогруппе в промежуточном продукте моноаминирования. Поэтому, как и следовало ожидать, Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP хорошо справляется с задачей замещения обоих атомов брома при проведении реакции между 1,3-дибромбензолом **17** и полиаминами **1** в разработанных нами стандартных условиях (Схема 4).

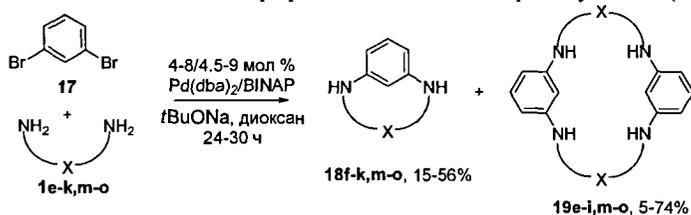


Схема 4.

Выходы целевых макроциклов **18** сильно зависят от природы полиаминов **1**. Прежде всего, большое влияние оказывает длина его цепи, целевые макроциклы **18g-k** могут быть выделены с выходами от удовлетворительных до высоких, при этом в реакции с тетраамином **1i** зафиксирован максимальный из известных к настоящему времени выход макроцикла, полученного указанным методом (56%).

Выделение синтезированных макроциклов **18** с помощью колоночной хроматографии приводит к весьма чистым продуктам согласно спектрам ЯМР этих соединений, в то время как циклодимеры **19** практически всегда выделяются вместе с примесями и с содержанием чистого вещества не более 90%. Чтобы синтезировать эти интересные соединения в чистом виде, было решено провести двухстадийный процесс с выделением интермедиата, представляющего собой *N,N'*-ди(3-бромфенил)-замещенный полиамин **30** (Схема 5). Во всех случаях кроме одного (реакция между **1h** и **30h**) целевые макроциклы **19** были успешно получены и выделены хроматографически с выходами 16-44%.

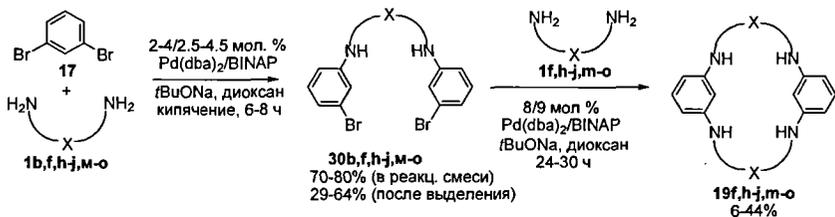


Схема 5.

### 1.2. Макроциклы на основе дизамещенных бифенилов.

Макроциклы, содержащие фрагменты бифенила, постоянно привлекают внимание исследователей из-за своих интересных координационных свойств, связанных с комбинацией гибких и легко подстраиваемых по размеру полиокса- или полиазациклов и жесткого непланарного арильного спейсера. Первоначально нами исследован 4,4'-дибромбифенил (**38**) в реакциях с ди- и триоксадиаминами **1n, o** (Схема 6). Реакции проводили при использовании достаточно разбавленных растворов реагентов в диоксане ( $c = 0.02 \text{ M}$ ), взятых в эквимольном количестве, в присутствии каталитической системы  $\text{Pd(dba)}_2/\text{BINAP}$  (8/9 mol%). Только при использовании наиболее длинного триоксадиамина был получен целевой макроцикл **39o** с небольшим выходом 10%, а реакция с диоксадиамином привела к образованию циклодимера **40n** ( $n=1$ ) и циклотримера **40n** ( $n=2$ ) с выходами по 7%. Причина наблюдаемых фактов заключается в том, что для замыкания макроцикла, включающего фрагмент 4,4'-дизамещенного бифенила, требуются очень длинноцепные полиамины.

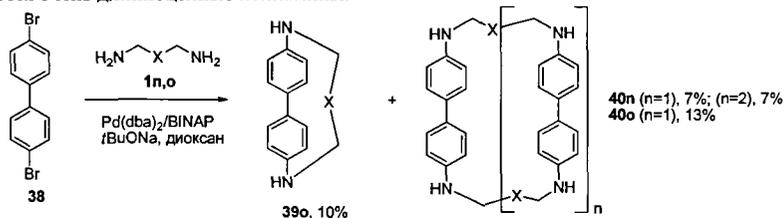


Схема 6.

В связи с невозможностью получения макроциклов, содержащих по одному фрагменту 4,4'-дизамещенного бифенила и более коротких полиаминов, нами предпринят целенаправленный синтез соединений, содержащих по два указанных фрагмента (циклодимеров). Первоначально был изучен их синтез через промежуточные N,N'-бис(4-бромбифенил) производные полиаминов **41** (Схема 7).

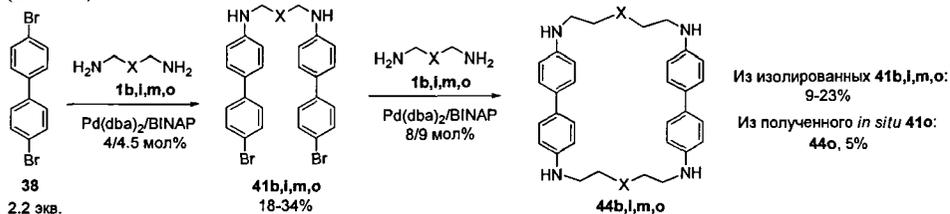


Схема 7.

Выходы целевых продуктов **41** оказались невысокими в связи с образованием олигомеров, образующихся за счет димеризации дибромбифенила. Синтез макроциклов-циклодимеров **44** осуществляли взаимодействием соединений **41** с эквивалентом полиаминов **1b,i,m,o** при катализе 8 мол% Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP. Макроциклы, содержащие тетрааминовые и триоксадиаминовые цепи **44i,o** выделены с выходами 20 и 23%. Был испробован альтернативный метод получения циклодимеров через 4,4'-бис(полиамино)замещенные бифенилы **47**. В данном случае промежуточные соединения не выделяли хроматографически в связи с большими трудностями отделения их от избытка полиаминов, связанными с очень близкими значениями *R<sub>f</sub>* для этих соединений. Далее добавляли 3 экв. соединения **38**, дополнительное количество катализатора (8 мол%) и диоксана для создания концентрации 0.02 М, и реакционные смеси кипятили в течение 35-40 ч. Наилучший результат (24% выход для **44o**) достигнут при использовании триоксадиамина (Схема 8).

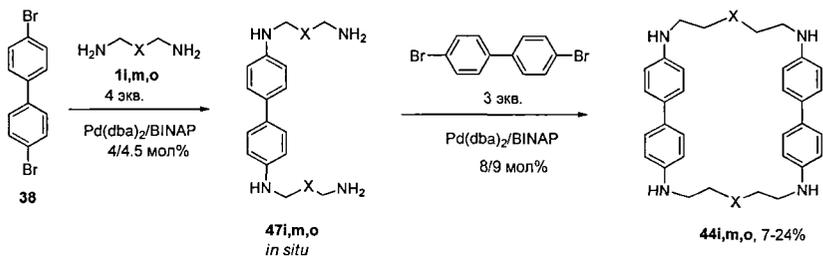


Схема 8.

Реакции эквимольных количеств 3,3'-дибромбифенила (**49**) и полиаминов **1b,d,f-k,m-o** (Схема 9) проводили в условиях, аналогичных таковым для описанного выше синтеза макроциклов на основе 4,4'-дизамещенного бифенила, при этом эффективность данной реакции для синтеза макроциклов оказалась намного выше из-за более благоприятного взаимного расположения атомов галогена в исходной молекуле. Наилучшие выходы макроциклов **51** (более 40%) достигнуты в реакциях с тетрааминами **1i, j** и с оксадиаминами **1m-o**. Циклические димеры **51** выделены в большинстве случаев с выходами до 25%.

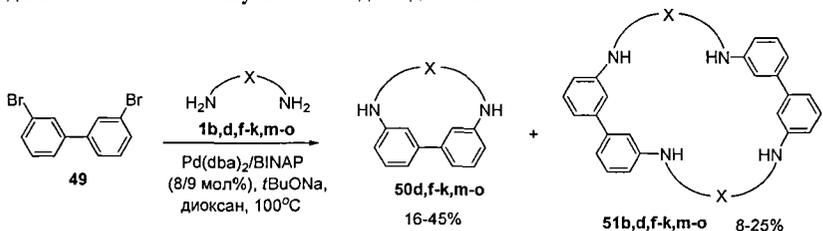


Схема 9.

Нами исследованы возможности альтернативных подходов к целенаправленному синтезу циклических димеров **51**. Согласно первому методу, первоначально синтезировали *N,N'*-бис(бромбифенил)замещенные полиамины **53** взаимодействием 2.2-3 экв. дибромбифенила **49** с полиаминами **1i,m,o** (Схема 10). При замене лиганда BINAP на Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен) удалось получить соединение **53m** с выходом 27%, а выход диариллированного триоксадиамина **53o** увеличился до 35%. Реакции макроциклизации с использованием соединений **53i,m,o** проводили в стандартных условиях (Схема 10), выходы циклических димеров **51** составили 25-30%.

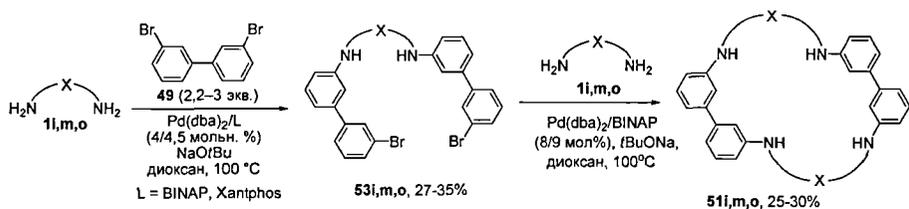


Схема 10.

Согласно второму подходу (Схема 11), 3,3'-дибромбифенил (49) ввели в реакции с 4 экв. полиаминов 1i,m,o, при этом промежуточно образующиеся 3,3'-бис(полиамино)замещенные бифенилы 55i,m,o в индивидуальном состоянии не выделяли, наилучший результат был получен для циклического димера 51m, выделенного с выходом 44%.

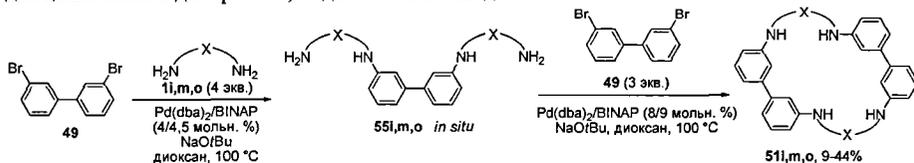


Схема 11.

### 1.3. Синтез макроциклов на основе 2,7-дизамещенного нафталина.

Реакции между эквимольными количествами 2,7-дибромнафталина (60) и ди- и полиаминами 1d,h-k,m-o проводили в присутствии 8 мол% катализатора Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP, в качестве основания использовали *трет*-бутилат натрия, реакции проводили в разбавленных растворах в диоксане (C = 0,02 M) для подавления образования продуктов олигомеризации (Схема 12), при кипячении в течение 6–8 ч. Наилучший результат (36%) был достигнут при использовании наиболее длинноцепного триоксадиамина 1o.

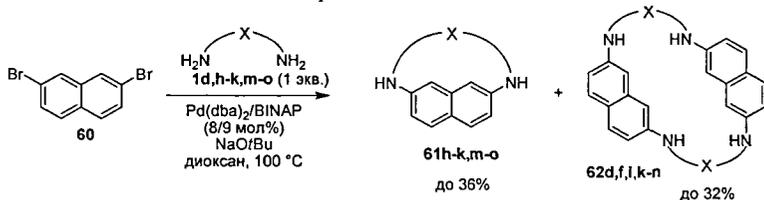


Схема 12.

В связи с тем, что циклические димеры 62 представляют большой интерес в качестве рецепторов ионов металлов, нами предпринято изучение способов их целенаправленного синтеза. Согласно первому подходу (Схема 13), первоначально синтезированы *N,N'*-бис(бромнафтил)замещенные полиамины 64 при взаимодействии 2,2 экв. 2,7-дибромнафталина с 1 экв. полиаминов в более концентрированных растворах. Синтезированные диарилпроизводные 64i,m,o были введены в реакции макроциклизации с теми же полиаминами 1i,m,o. Наилучший выход циклического димера (28%) зафиксирован для производного триоксадиамина 62o. Далее был изучен альтернативный метод синтеза циклических димеров 62 через промежуточное образование 2,7-бис(полиамино)замещенных нафталинов 67 (Схема 14). Образующиеся соединения 67 не выделяли в индивидуальном состоянии, а непосредственно вводили в реакции макроциклизации с 2,7-дибромнафталином, при этом с наилучшим выходом (30%) опять, как и в вышеописанном методе, получен циклический димер 62o с двумя триоксадиаминовыми звеньями.

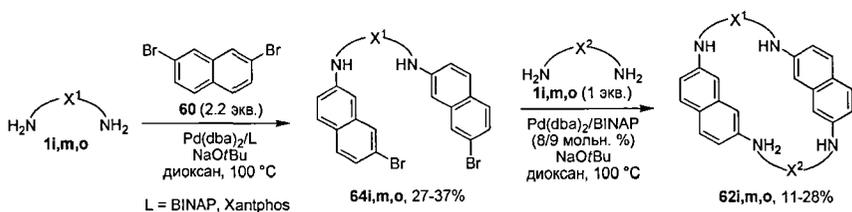


Схема 13.

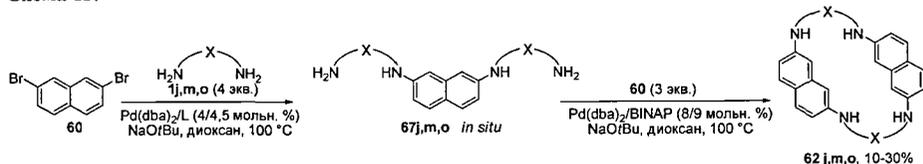


Схема 14.

#### 1.4. Макроциклы, включающие в свой состав фрагменты дизамещенных антрацена и антрахинона.

Макроциклические соединения, содержащие фрагменты антрацена и антрахинона, синтезируются взаимодействием эквимольных количеств 1,8-дихлорантрацена **68** или 1,8-дихлорантрахинона **69** с рядом ди- и полиаминов **1g-o** (Схема 15).

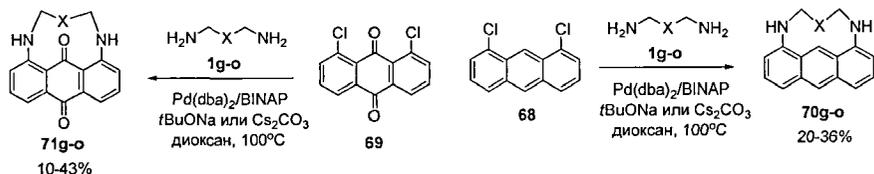


Схема 15.

В результате реакций получены макроциклы **70**, содержащие фрагменты 1,8-дизамещенного антрацена и **71**, содержащие фрагменты 1,8-дизамещенного антрахинона. Реакции полиаминов **1g-l** с 1,8-дихлорантраценом в целом обеспечили более высокие выходы продуктов, чем реакции тех же полиаминов с 1,8-дихлорантрахиноном, при этом максимальный выход продуктов макроциклизации достигал 36%. Только при использовании пентагидрохлорида пентамина **1k** в реакции с 1,8-дихлорантрахиноном выход макроцикла **71k** вырос до 43%. При взаимодействии оксадиаминов **1m-o** с 1,8-дихлорантраценом макроциклы **70m-o** получены с умеренными выходами 20-28%, в то время как в реакциях с 1,8-дихлорантрахиноном выходы были выше и достигали 37%. Интересно отметить, что антрахинон-содержащие макроциклы имеют интенсивную лиловую окраску.

В условиях, аналогичных описанному выше для производных 1,8-дизамещенных антрацена и антрахинона, проведены реакции изомерного 1,5-дихлорантрацена (**79**) с рядом полиаминов и оксадиаминов **1g-j,m-o** (Схема 16). Поскольку в данном случае для внутримолекулярного замыкания цепи требуется полиамин с достаточной длиной цепи, целевые макроциклы были получены не во всех случаях. Иначе происходило взаимодействие 1,5-дихлорантрахинона (**80**) с данными ди- и полиаминами. Только при использовании длинноцепных оксадиаминов **1n,o** замыкание цепи оказалось возможным, и выходы целевых макроциклов **82n,o** составили около

30%. С тетрааминами **1g-j** макроциклы не образуются, а вместо них выделены моно- и диарилпроизводные тетрааминов **85** и **86**.

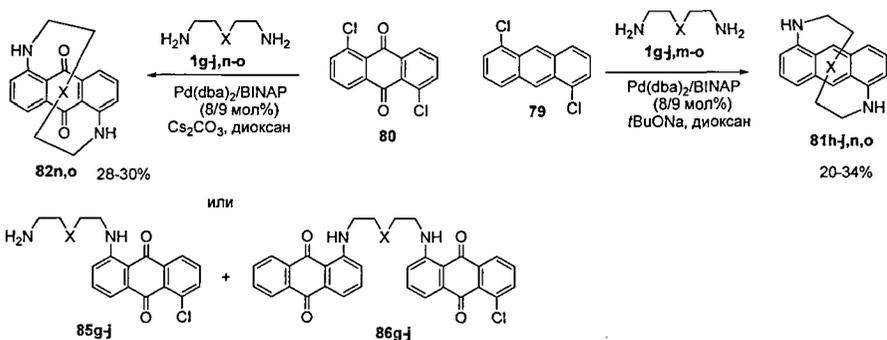


Схема 16.

Макроциклы на основе 1,5-дизамещенных антрацена и антрахинона **81** и **82** обладают планарной хиральностью за счет отсутствия проворота полиаминовой (оксидиаминовой) цепи вокруг плоскости, образованной конденсированным ароматическим фрагментом. В описанных условиях при использовании рацемического BINAP данные соединения образуются в виде рацемической смеси энантимеров. Однако, при медленной кристаллизации макроцикла **82n** образовались гомохиральные монокристаллы, что было доказано данными РСА и ВЭЖХ одиночного кристалла при использовании хиральной стационарной фазы. С другой стороны, макроцикл **82o** кристаллизуется в виде рацемата, что установлено с помощью РСА, – в каждой элементарной ячейке присутствуют два противоположных энантиомера. В связи с этим было исследовано каталитическое аминирование 1,5-дихлорантрахинона по Бухвальду-Хартвигу в энантиоселективном варианте для получения энантиомерно обогащенных макроциклов из ахиральных исходных соединений.

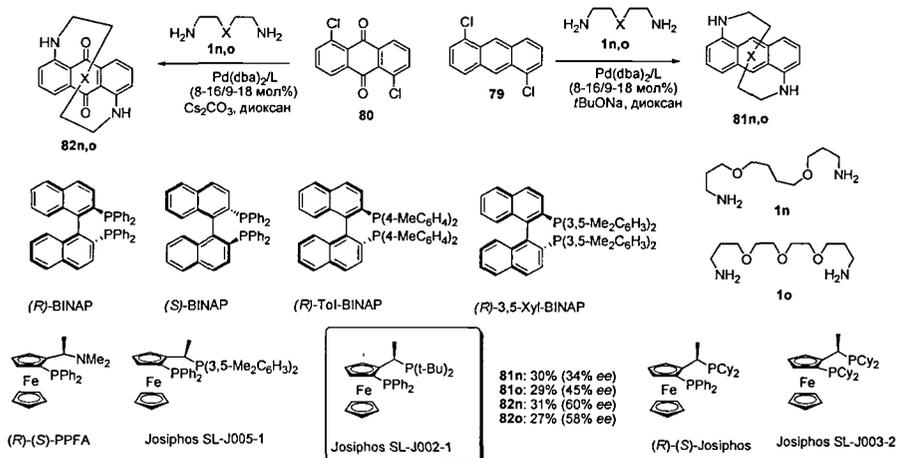


Схема 17.

Мы провели серию реакций 1,5-дихлорантрахинона с диоксадиамином **1n** с использованием ряда хиральных P,P-бидентатных фосфиновых лигандов: (*R*)- и (*S*)-BINAP, (*R*)-ToI-BINAP, (*R*)-3,5-xylyl-BINAP, (*R*)-(*S*)-Josiphos, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J005-1, Josiphos SL-J003-2, а также P,N-бидентатного лиганда (*R*)-(*S*)-PPFA (Схема 17). Наилучший результат продемонстрировал лиганд Josiphos SL-J002-1, содержащий *трет*-бутильную группу, обеспечив 60% *ee*. Смесь энантиомеров с 60% *ee* была кристаллизована медленной паровой диффузией петролейного эфира в дихлорметановый раствор макроцикла, в результате были получены монокристаллы с 99+% энантиомерной чистотой, при этом химический выход составил 19%. При энантиоселективном синтезе макроцикла **82o** лиганд SL-J002-1 опять дал наилучший результат (58% *ee*); используя медленную диффузию паров петролейного эфира в ацетоновый раствор макроцикла **82o**, удалось кристаллизовать данное соединение в виду индивидуального энантиомера с 88% *ee* и 11% химическим выходом. При проведении каталитического аминирования 1,5-дихлорантрацена диаминами **1n,o** в присутствии хиральных фосфиновых лигандов также были получены энантиомерно обогащенные смеси соответствующих макроциклов **81n,o**. Лиганд Josiphos SL-J002-1 и в этот раз оказался наиболее эффективным, обеспечив энантиомерный избыток до 45% *ee*. Можно предположить, что данный лиганд обеспечивает наилучшие результаты в связи с наличием объемистого заместителя (*t*-Bu)<sub>2</sub>P, за счет которого в наибольшей степени различаются скорости образования двух диастереомеров промежуточных комплексов.

### 1.5. Макроциклы, содержащие в своем составе фрагменты дизамещенного пиридина.

Первоначально нами исследованы реакции 2,6-дибромпиридина (**96**) с рядом полиаминов **1e-1** и оксадиаминов **1m,o**, взятых в эквимолярных количествах, с целью синтеза макроциклов **97**, содержащих по одному пиридиновому и полиаминовому фрагменту (Схема 18). Было обнаружено, что выходы макроциклов **97** в очень сильной степени зависят от природы полиаминов **1e-o**. В то время как реакции с тетраминами **1h-j** привели к 21-32% выходам макроциклов **97h-j**, использование более короткоцепных триаминов **1e,f**, полиаминов с повторяющимися этилендиаминовыми звеньями **1g,k,l**, а также оксадиаминов **1m,o** привело к низким выходам соответствующих макроциклов. В качестве основных побочных продуктов во всех случаях были получены *N*-(6-*трет*-бутоксипиридин-2-ил)полиамины **98**, чье образование протекало через промежуточный 2-бром-6-*трет*-бутоксипиридин (**99**).

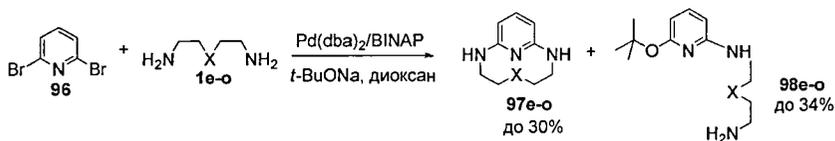


Схема 18.

Для синтеза макроциклов, содержащих по два пиридиновых и полиаминовых фрагмента (т.е. циклодимеров), использованы два альтернативных подхода. Согласно первому, полиамины вначале гетероариллировали с помощью 2,6-дигалогенпиридинов с образованием *N*<sup>α</sup>,*N*<sup>ω</sup>-бис(6-галогенпиридин-2-ил)полиаминов, а затем данные соединения вводили в реакции со вторым эквивалентом полиамина для получения циклодимеров. Согласно второму методу, взаимодействием 2,6-дибромпиридина с избытком полиаминов синтезировали промежуточные 2,6-бис(полиамино)пиридины, которые использовались *in situ* и образовывали циклодимеры при реакции со второй молекулой 2,6-дибромпиридина (Схема 19). Максимальные выходы циклодимеров по первому методу достигали 39%, а по второму – 49%.

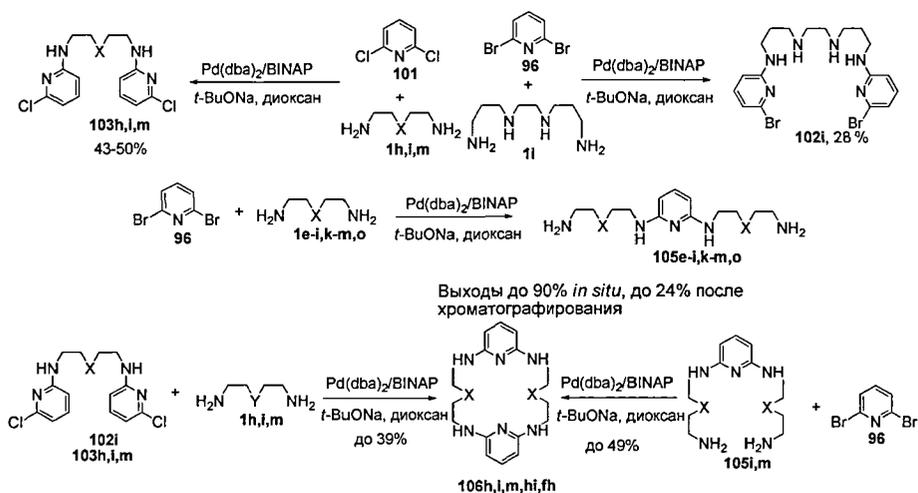


Схема 19.

Изомерные макроциклы, содержащие фрагмент 3,5-диаминопиридина, получены в аналогичных условиях и выходы их продемонстрировали также высокую зависимость от природы исходных ди- и полиаминов (Схема 20). Соответствующие циклодимеры синтезированы по двум альтернативным методикам, описанным для производных 2,6-дизамещенного пиридина, однако выходы их оказались ниже и не превышали 15%.

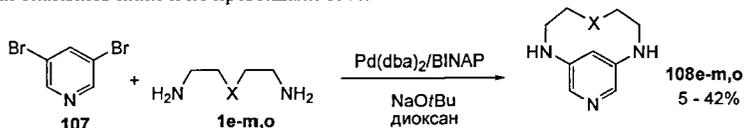


Схема 20.

### 1.6. Макроциклы на основе 6,6'-дизамещенного 2,2'-бипиридина.

Палладий-катализируемое аминирование для синтеза азот- и кислородсодержащих макроциклов на основе 6,6'-диамино-2,2'-бипиридина осуществляли взаимодействием дибромпроизводного **121** с полиаминами (Схема 21) в стандартных условиях ( $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$  (8/9 моль.%),  $\text{NaOtBu}$ , диоксан, 100 °C).

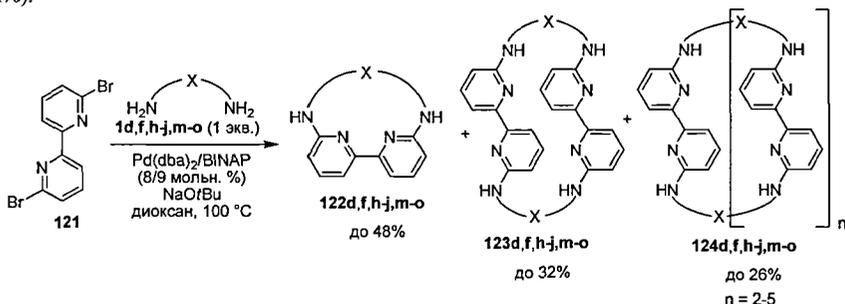


Схема 21.

Выходы целевых макроциклов **122** в очень сильной степени зависят от длины полиамина **1**. Так, короткоцепной триамин **1d** обеспечил только 4% выход соответствующего макроцикла **122d**, тетраамины по мере увеличения длины цепи давали макроциклы с выходами от 10 до 29%, реакция с более короткоцепным диоксадиамином **1m** привела снова к незначительному выходу макроцикла **122m** (13%), а более длинноцепные декандиамин, ди- и триоксадиамины **1n,o** обеспечили выходы макроциклов до 48%. Как и в ранее рассмотренных синтезах макроциклов, в большинстве случаев получены как циклические димеры **123**, так и смеси циклических олигомеров более высокой массы **124**.

### 1.7. Макроциклы, содержащие в своем составе фрагменты дизамещенного пириимидина.

Первоначально нами показано, что при арилировании ди- и полиаминов избытком 4,6-дихлорпириимидина (**126**) в достаточно концентрированных растворах в диоксане возможен синтез ди- и полигетероарилзамещенных продуктов в некаталитических условиях в связи с легким замещением одного атома хлора на аминогруппу. Для синтеза макроциклов, содержащих фрагменты пириимидина, необходимо использование достаточно разбавленных растворов реагентов, чтобы подавить процессы образования линейных олигомеров, а также эквивольное соотношение реагентов. Исходя из этих требований, исследовано палладий-катализируемое аминирование 4,6-дихлорпириимидина (**126**) линейными диаминами **1d,m-o** (Схема 22). Выходы целевых макроциклов **129** невелики, не превышают 13% и в определенной степени зависят от природы диамина и используемой каталитической системы.

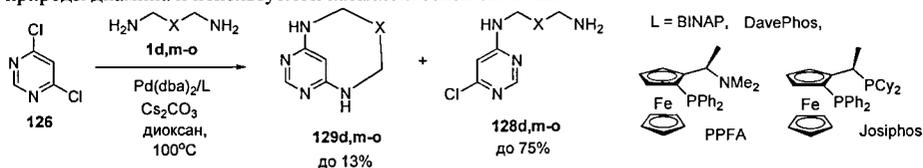


Схема 22.

Изучена возможность синтеза макроциклов, содержащих фрагмент 2,4-дизамещенного пириимидина, для этого проведены реакции 2,4-дихлорпириимидина (**131**) с диаминами **1d, m-o** в условиях, сходных с таковыми для синтеза макроциклов **129** (Схема 23). Как и в случае аминирования 4,6-дихлорпириимидина (**126**), выходы целевых макроциклов малы и не превышают 11%, что связано с протеканием большого количества побочных процессов.

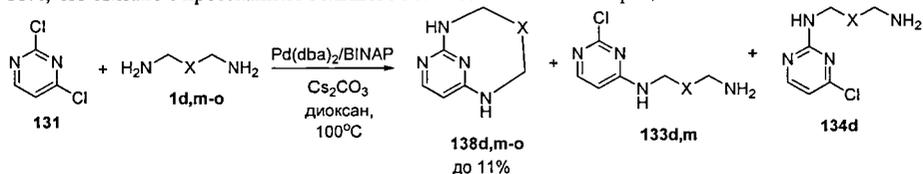


Схема 23.

### 1.8. Макроциклы, включающие в свой состав фрагменты 1,3-дизамещенного адамантана.

Мы исследовали возможности палладий-катализируемого аминирования в синтезе ранее неизвестных макроциклов, содержащих фрагмент адамантана. Первоначально в реакцию ввели эквивольные количества 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантана **1q** и различных дигалогенаренов в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ . Результаты данных экспериментов представлены на Схеме 24.

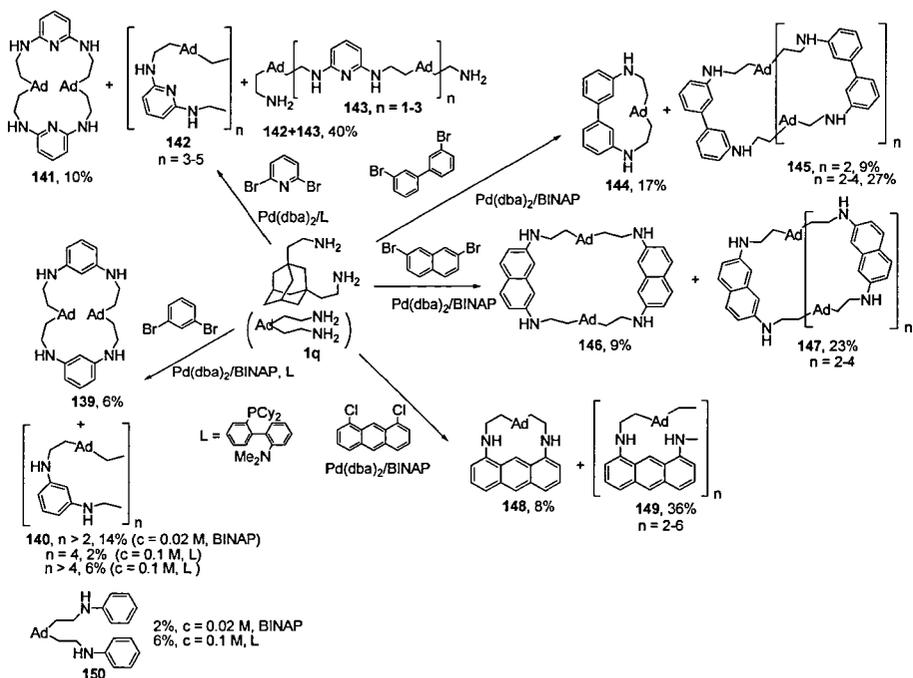


Схема 24.

Реакции **1q** с 1,3-дибромбензолом, 2,6-дибромпиридином и 2,7-дибромнафталином привели к макроциклам с двумя адамантановыми и двумя ароматическими фрагментами – циклодимерам **139**, **141** и **146**, соответственно, с выходами 6-10%. В этих реакциях строение исходных соединений не может обеспечить образования продуктов, содержащих по одному адамантановому и ароматическому фрагменту (макроциклы состава 1:1). Напротив, в случае 3,3'-дибромбифенила и 1,8-дихлорантрацена получены и выделены с 17 и 8% выходом макроциклы состава 1:1 **144** и **148**, соответственно. Циклодимеры и циклоолигомеры большей массы **145** и **149** также были выделены с выходами 27 и 36%, соответственно.

Следующим шагом в работе стал целенаправленный синтез *N,N'*-ди(галогенарил)производных диамина **1q** с целью дальнейшей циклизации этих соединений с диаминами (Схема 25). Реакция диамина **1q** с 2.2 экв. 1,3-дибромбензола в присутствии 2 мол% (в пересчете на один атом галогена) каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP привела к целевому продукту **155** с 27% выходом. Реакция диамина **1q** с 3 экв. 1,8-дихлорантрацена привела к целевому соединению **169** с 46% выходом. В реакции 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантана с 3 экв. 1,8-дихлорантрахинона соответствующее *N,N'*-диариллированное производное **170** получено с выходом 50%. Ряд полученных соединений введен в реакции циклизации с триоксадиамином, при этом результат реакции в очень большой степени зависел от строения бис(галогенарил) производного адамантандиамина (Схема 26).

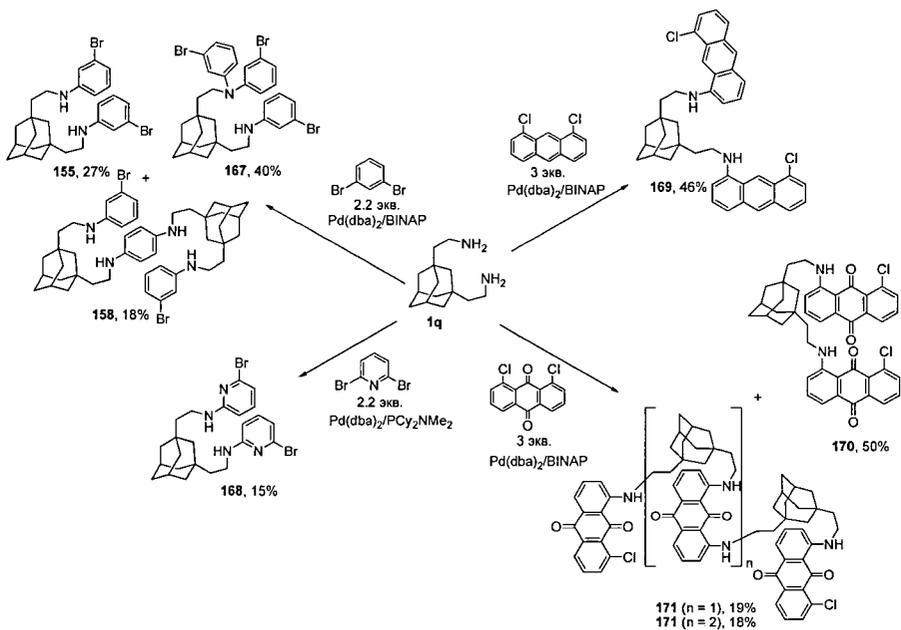


Схема 25.

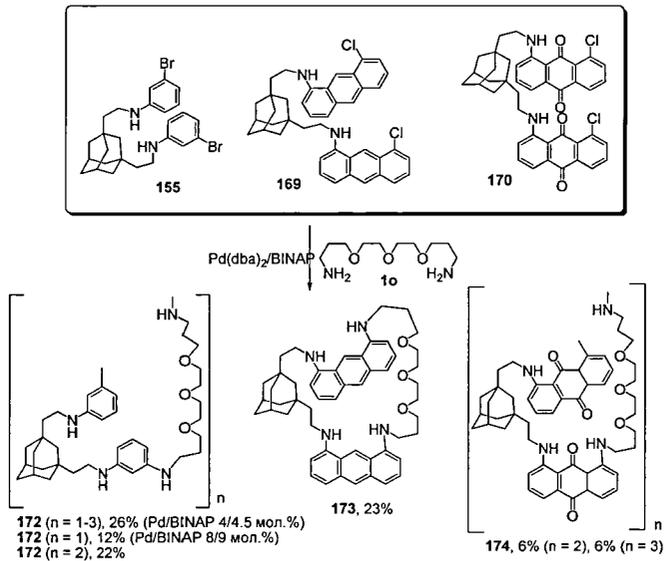


Схема 26.

## 2. Синтез азот- и кислородсодержащих макроциклов на основе 3,24-дизамещенного холана.

Стероидный каркас является одним из самых больших жестких хиральных фрагментов, распространенных в природе. В связи с этим представлялось интересным применить к производным стероидов метод создания макроциклов с помощью одностадийного внутримолекулярного каталитического аминирования дигалогенаренов с использованием ациклических полиаминов и полиоксаполиаминов.

### 2.1. Макроциклы на основе 3,24-дифеноксихолана.

Нами успешно реализован подход, заключающийся в использовании реакцию Мицунобу как ключевой стадии введения галогенарильных заместителей в стероид. В качестве исходного соединения был выбран простейший представитель ряда желчных кислот - коммерчески доступная литохолевая кислота (**175**). Для того, чтобы преодолеть низкую реакционную способность карбоксильной группы данного стероида, литохолевая кислота (**175**) была восстановлена с помощью диборана в соответствующий холандиол **176** с выходом 90%. Затем соединение **176** было превращено в бис(3-бромфенокси)холан **178** с общим выходом 40% посредством реакции Мицунобу с использованием *m*-бромфенола (Схема 27).

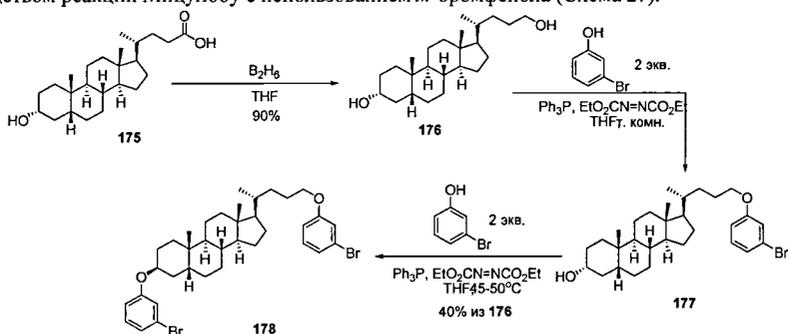


Схема 27.

Соединение **178** было введено в реакции Pd-катализируемого аминирования с эквимолярными количествами различных полиаминов с использованием в качестве катализатора  $Pd(dba)_2/BINAP$  (8/9 мол%) и *t*BuONa в качестве основания. Реакции проводили при кипячении в разбавленном растворе в диоксане ( $c = 0.02$  M) во избежание нежелательного образования линейных олигомеров (Схема 28). Реакции полностью протекали за 8-10 ч. Циклодимеры **179** выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Также нами синтезированы бис(полиамино)производные стероидов и бис(стероид)замещенные полиамины с помощью варьирования концентрации и соотношения полиамина и арилдигалогенида. Соединения **180** получены в результате реакции соединения **178** с 2.5-3 экв. соответствующих полиаминов (Схема 29). Нами также синтезированы бис(стероид)замещенные полиамины **181** посредством реакции соответствующего диамина с 2 экв. соединения **178** в условиях, аналогичных синтезу производных **180**. Выходы продуктов составили порядка 90% в реакционных смесях, а производные **181m,o** выделены с выходами 43 и 39%, соответственно. Конечный продукт **181** может быть, в принципе, смесью трех возможных региоизомеров: голова-к-голове, голова-к-хвосту, хвост-к-хвосту. Полученные бис(стероид)замещенные полиамины **181**, так же как и бис(полиаминовые)производные **180** использованы для целенаправленного синтеза холафанов. Оказалось, что реакция бис(стероид)замещенных полиаминов **181** с соответствующим диамином во всех изученных случаях привела к целевым продуктам – симметричным циклодимерам с выходами порядка 20-35%, в то время как реакция бис(полиаминовых) производных **180** с соединением **178** оказалась успешной только в одном случае – производных 1,3-диаминопропана,

причем выход циклодимера **179b**, синтезированного по второму методу, в два раза превышал выход, полученный при использовании первого метода.

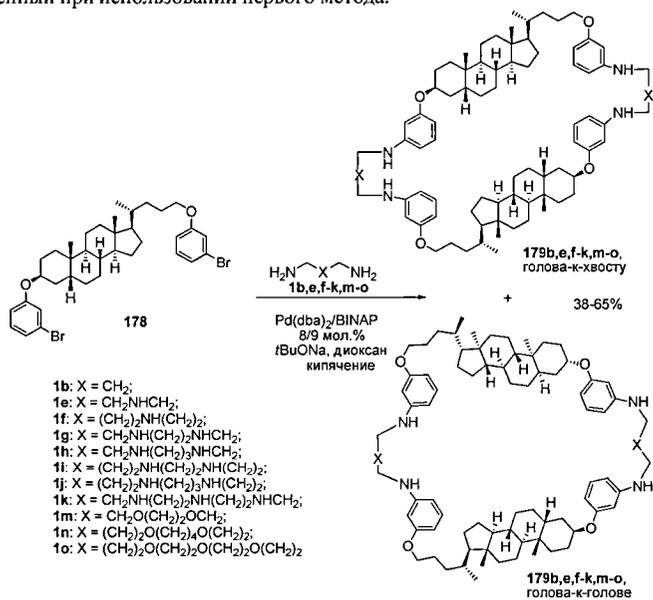


Схема 28.

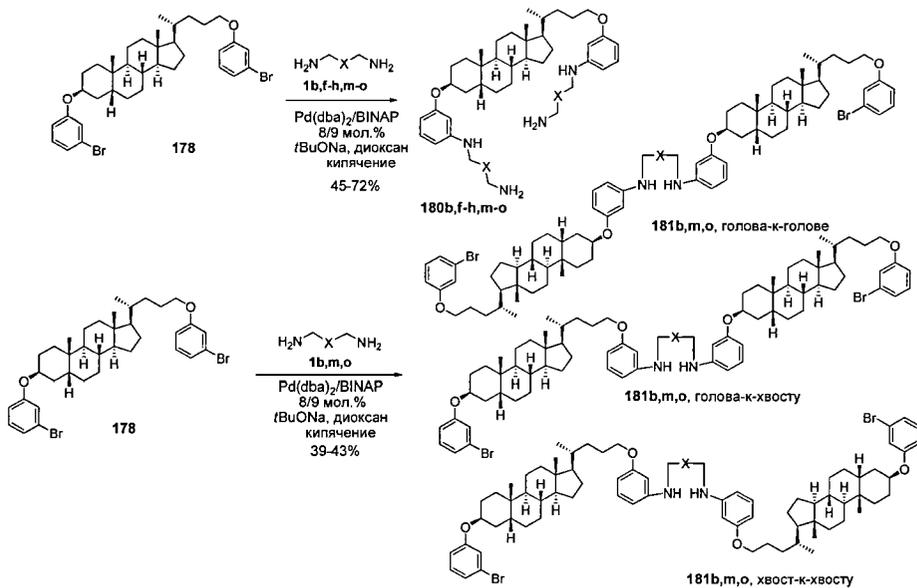


Схема 29.

Также нами были синтезированы несимметричные макроциклы, содержащие один стероидный, один арильный (1,3-бензолный, 2,6-пиридиновый) и два полиаминовых фрагмента, и изучены два альтернативных подхода к подобным соединениям (Схема 30).

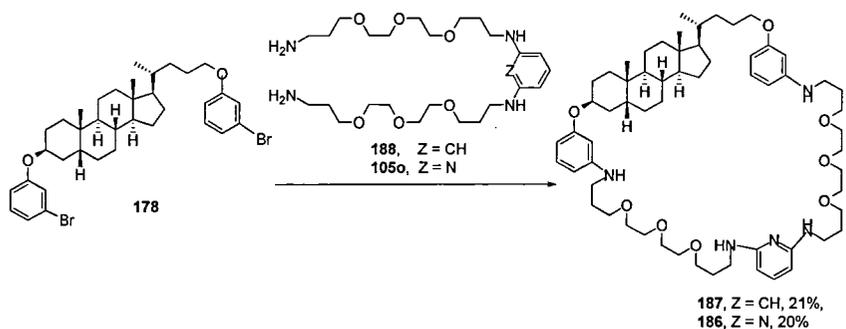


Схема 30.

2.2. Макроциклы, включающие фрагменты 2-амино-6-гидроксипиридина

Нами предпринят синтез макроциклов на основе холана, содержащего хлорпиридиновые фрагменты в качестве галогенарильных заместителей. Данный выбор определялся наличием дополнительного атома азота в пиридиновом цикле, который мог бы улучшить координирующие свойства целевых макроциклов. Так же как и в вышеописанном подходе к стероидным макроциклам, для введения хлорпиридиновых заместителей в структуру стероида использована реакция Мицунобу. В результате реакции холандиола 175 с 1 экв. 2-гидрокси-6-хлорпиридина выделен 24-(6-хлорпиридин-2-илокси)холан 190 с выходом 84% (Схема 31), в данном случае прошло селективное замещение при атоме углерода C(24), чего не наблюдалось при использовании 3-бромфенола. Обработка холандиола 175 2.5 экв. хлорпиридинола в условиях реакции Мицунобу привела к образованию 3,24-бис(6-хлорпиридин-2-илокси)холана 191 с выходом 85% (Схема 31).

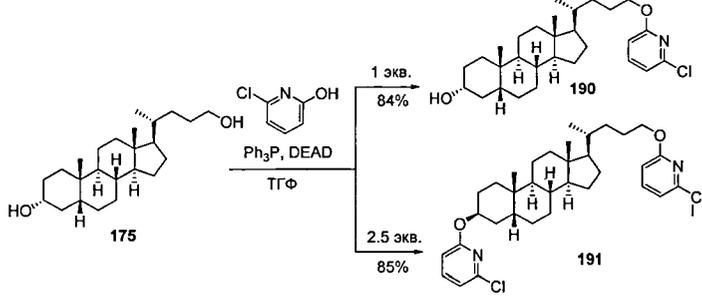


Схема 31.

Соединение 68 введено в реакции палладий-катализируемого аминирования с различными полиаминами при использовании каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (8/9 мол%), *трет*-бутилата натрия в качестве основания, реакции проводили при кипячении в диоксане, при концентрации реагентов 0.02 М (Схема 32). Результаты каталитического аминирования 3,24-бис(6-хлорпиридин-2-илокси)холана 191 оказались в определенной степени отличными от результатов описанного выше аминирования 3,24-бис(3-бромфенокси)холана 178. В случае аминирования 191 при достаточной длине полиаминовой цепи образовывались макроциклы 192, содержащие по одному холановому и полиаминовому фрагменту, в то время как в случае аминирования 178 –

только циклодимеры. Этот факт можно объяснить тем, что пиридиновый атом азота, вероятно, способствует циклизации за счет координации с палладиевым каталитическим центром. Следует отметить, что циклодимеры **193** ( $n=2$ ) могут существовать в виде двух региоизомеров по типу голова-к-голове и голова-к-хвосту.

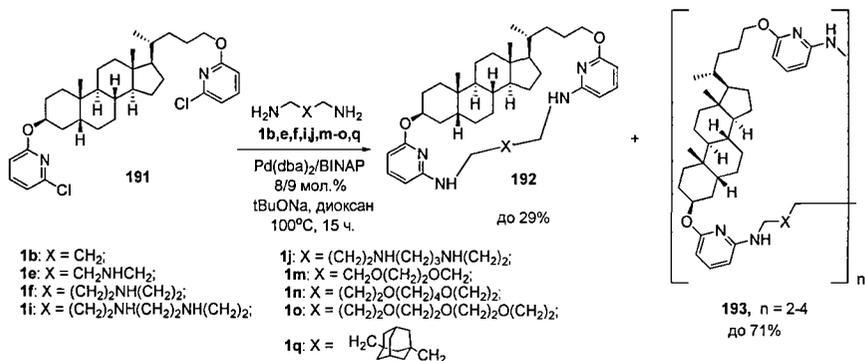


Схема 32.

### 2.3. Макроциклы, включающие фрагменты 2-гидрокси-8-аминохинолина

Нами получены макроциклы на основе холана, содержащего хлорхинолиновые заместители в качестве галогенарильных групп. Стратегия синтеза макроциклов была аналогична описанной ранее для макроциклов на основе бис(3-бромфенокси)холана **178** и 3,24-бис(6-хлорпиридин-2-окси)холана **191**. Первоначально синтезированы 24-(8-хлорхинолинил-2-окси)холан-3-ол **194** и 3,24-бис(8-хлорхинолинил-2-окси)холан **195** по реакции Мицунобу из 3,24-холандиола **175** (Схема 33).

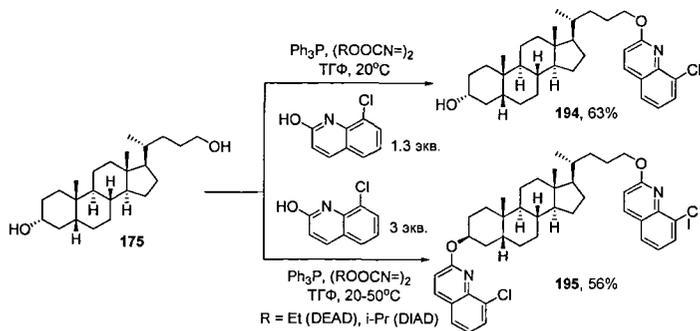


Схема 33.

Для синтеза макроциклов на основе 3,24-бис(8-хлорхинолинил-2-окси)холана **195** в реакциях с полиаминами первоначально использованы условия, аналогичные условиям синтеза стероидных полиазамакроциклов на основе **175** и **191** – 8/9 мол% Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP, *трет*-бутилат натрия, диоксан ( $c = 0.02$  M). Оказалось, что вместо BINAP в данном случае следует использовать более активный DavePhos; кроме того, была увеличена загрузка катализатора – до 16 мол%. Это значительно увеличило скорость реакции, и после 30 ч кипячения были получены соответствующие макроциклы **197**, которые был выделены с выходами до 24% (Схема 34).

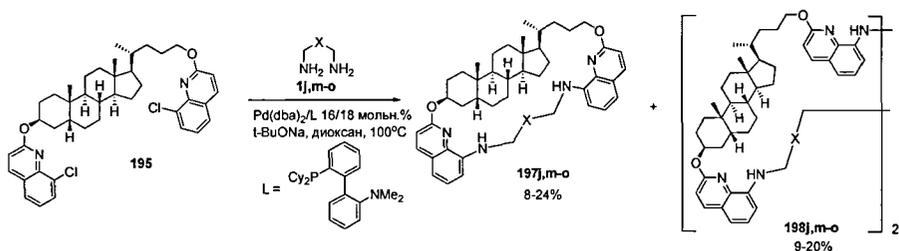


Схема 34.

### 3. Полимакроциклические соединения, содержащие фрагменты аза- и диазакраун-эфиров, циклена и циклама.

Полимакроциклическими называются соединения, в которых макроциклические фрагменты изолированы и соединены через какой-либо спейсер, преимущественно, ароматический. Синтез соединений, в которых два или более полиамакроциклических фрагмента присоединены к ароматическому спейсеру посредством связи  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ , весьма трудоемко, выходы очень невелики, в связи с этим представлялось актуальным разработать метод получения бис- и полимакроциклических соединений методом Pd-катализируемого аминирования в одну стадию, исходя из подходящих дигалогенаренов и готовых азотсодержащих макроциклов.

#### 3.1. Бисмакроциклические соединения на основе 1,3-дизамещенного бензола, содержащие фрагменты циклена и циклама.

Триметилциклам **203** и триметилциклен **202** были изучены в реакциях каталитического аминирования с 1,3-дибромбензолом при разном соотношении реагентов с целью синтеза как моно-, так и бис(макроциклических) производных в связи с тем, что свободные циклен и циклам в данных реакциях приводят исключительно к продуктам восстановления связи C-Br. Наилучший выход 3-бромфенилзамещенного циклама **205** (26%) получен при использовании 2 экв. 1,3-дибромбензола и каталитической системы  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$  (8/8 мол%), но при замене BINAP на DavePhos был получен неожиданный результат – с выходом 25% образовалось бисмакроциклическое производное **204** (Схема 34). Образование бисмакроциклического продукта **207** в присутствии относительного избытка 1,3-дибромбензола при использовании в качестве лиганда DavePhos наблюдалось и в случае с триметилцикленом **202**. Так, при использовании данного лиганда при эквимольном соотношении реагентов образовалось бисмакроциклическое соединение **207** с выходом 32%. Аналогичный эксперимент, проведенный с 4-кратным избытком 1,3-дибромбензола и уменьшенным вдвое количеством катализатора (4 мол%) привел к образованию бисмакроциклического продукта **207** с выходом 30%.

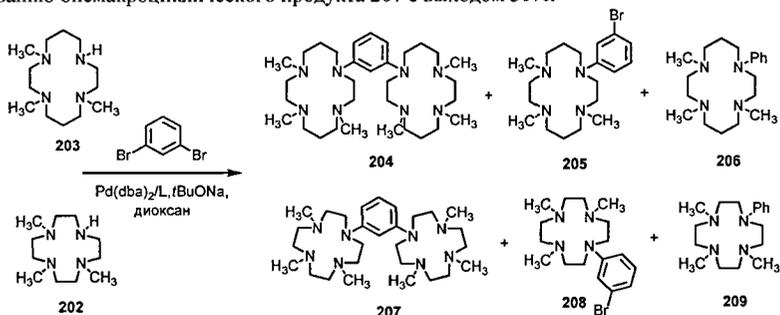


Схема 34.

### 3.2. Бисмакроцилы – производные 1,8-дизамещенного антрацена.

Как и в вышеописанных экспериментах, в различных условиях изучено диаминирование 1,8-дихлорантрацена триметилцикламом **203**. Наиболее эффективной каталитической системой оказалась традиционная Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (16/16 мол%), хотя и в этом случае целевой продукт **214** выделен только с 10%-ным выходом. Основным продуктом являлось моноциклическое производное **216** с восстановленным атомом хлора (Схема 35). Совершенно аналогично протекало и взаимодействие с 1-аза-15-краун-5 (выход бисмакроциклического соединения **218** составил 11%), основным продуктом было моноциклическое производное **219** (44%).

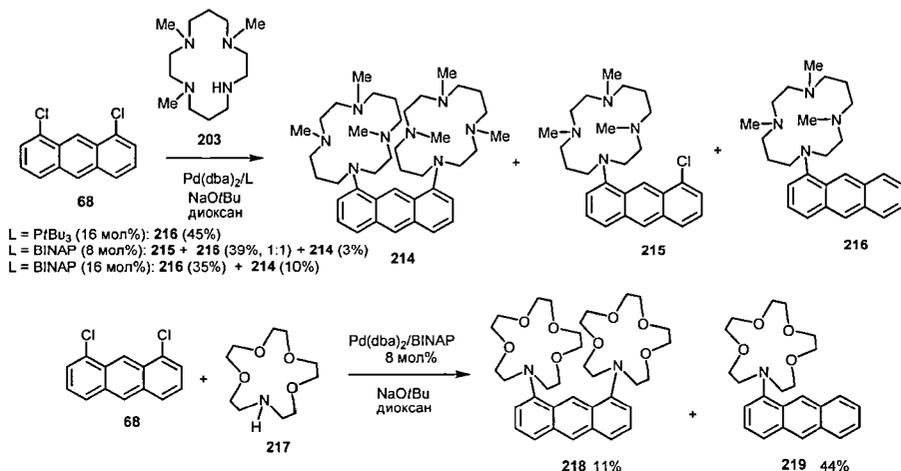


Схема 35.

### 3.3. Синтез бисмакроциклических соединений на основе производных азкараун-эфиров.

Исходные 1-аза-15-краун-5 (**217**) и 1-аза-18-краун-6 (**220**) модифицировали взаимодействием с 3,5-дибромбензилбромидом (1 экв.) в кипящем ацетонитриле в присутствии карбоната калия в качестве основания (2 экв.), при этом получили *N*-(дибромбензилпроизводные) **221** и **222** с выходами 95 и 90% соответственно (Схема 36).

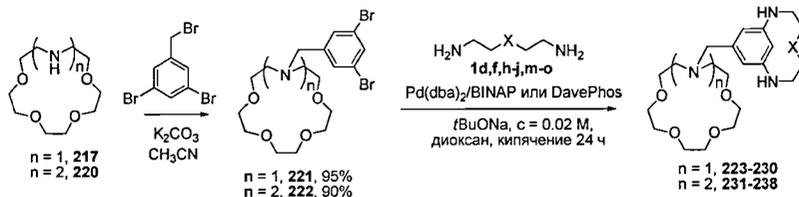


Схема 36.

Данные соединения были введены в реакции палладий-катализируемого аминирования с использованием ряда ди- и полиаминов, при этом получены соответствующие макробициклические соединения **223-238** с изолированными макроциклами, соединенные коротким и относительно гибким линкером (Схема 36). Обнаружено, что DavePhos является эффективным для реакций производных 1-аза-15-краун-5 (**217**) с ди- и триаминами, при этом

наилучшие выходы бисмакроциклов получены при взаимодействии с наиболее длинноцепными диаминами **1n,o** (53-56%), но и с более короткоцепным диоксадиаминном **1m** выход целевого соединения **225** составил 41%. В реакциях с диаминами, в которых высокие выходы бисмакроциклов были результатом применения DavePhos, лиганд BINAP был совершенно неэффективным, в то время как в реакциях с тетрааминами лучшие выходы обеспечил BINAP в связи с большей способностью к координации Pd(0). При взаимодействии производного 1-аза-18-краун-6 (**220**) с теми же ди- и полиаминами соответствующие бисмакроциклы **231-238** образовывались в целом с меньшими выходами. Максимальный выход был зафиксирован для соединения **231** - 30% при использовании BINAP и 32% при применении DavePhos.

### 3.4. Полимакроциклические соединения – производные тетрабензопорфирина.

На следующем этапе нашего исследования нами синтезированы полимакроциклические соединения, в которых макроциклы соединены с макроциклической же π-расширенной порфириновой системой прямой связью C(sp<sup>2</sup>)-N. При использовании лиганда DavePhos и 6 экв. 1-аза-18-краун-6 в реакции с тетракис(4-бромфенил)тетрабензопорфирином **239** получен тетразамещенный аминопорфирин **241**, а также в качестве примеси получен продукт тризамещения и восстановления одной связи C-Br **242** (Схема 37).

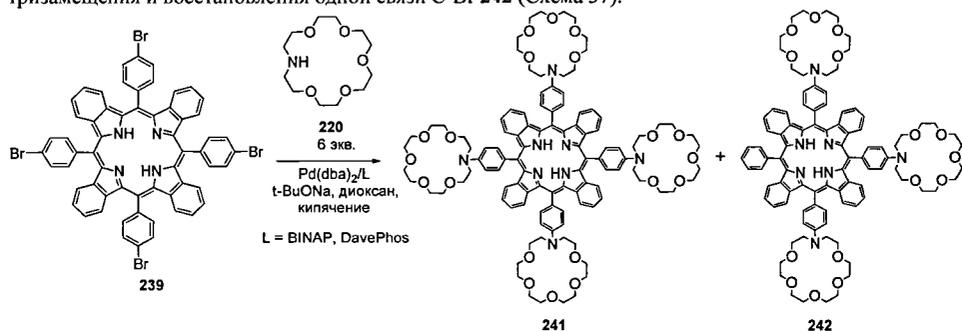


Схема 37.

### 3.5 Трисмакроциклы – производные диазакраун-эфиров

Для синтеза трисмакроциклических соединений, в которых два азакраун-эфира присоединены к диазакраун-эфиру посредством аминобензильных спейсеров, вначале с высокими выходами получены *N,N'*-бис(бромбензил)производные указанных макроциклов **245-248** (Схема 38).

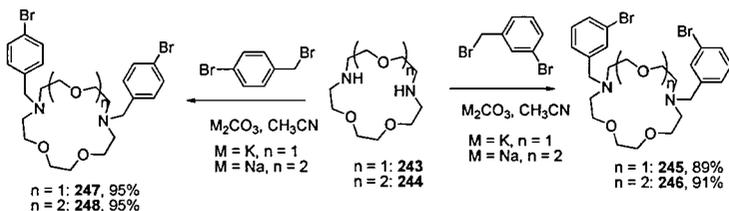


Схема 38.

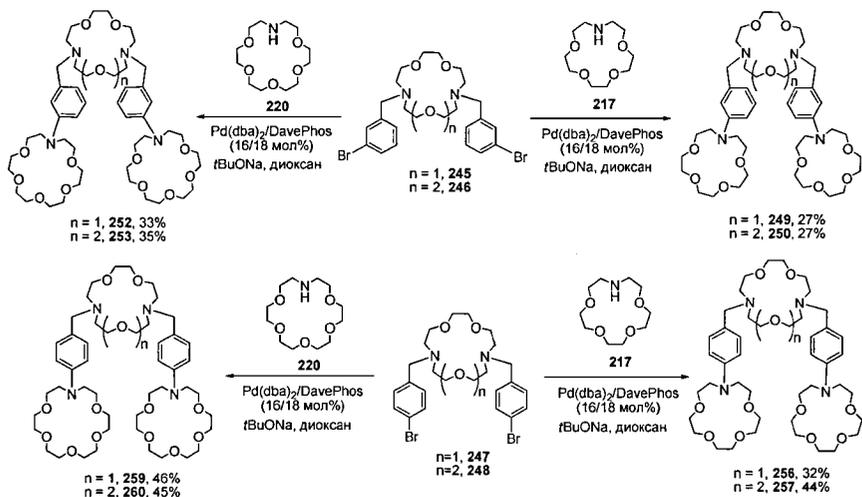


Схема 39.

Взаимодействие соединений **245** и **246** с 1-аза-15-краун-5 (**217**) и 1-аза-18-краун-6 (**220**) проводили с использованием каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos (16 мол%), которая в общем является более пригодной, чем аналогичная с BINAP, для арилирования вторичных аминогрупп (Схема 39). Выходы целевых трисмакроциклов **249**, **250**, **252**, **253** с изолированными кольцами составили до 35%. Аналогичные реакции с использованием *n*-бромбензилпроизводных диазакраун-эфиров **247** и **248** привели к более высоким выходам трисмакроциклических соединений **256**, **257**, **259**, **260**, причем в большинстве случаев выходы превысили 40%.

### 3.6. Трисмакроциклические соединения на основе транс-дибензилпроизводных циклена и циклама.

Бисаминальные производные циклена и циклама **263** и **264** использованы для получения соответствующих транс-бис(бромбензил)производных данных тетраазамacroциклов **267**, **268**, **271**, **272** с высокими выходами (Схема 40).

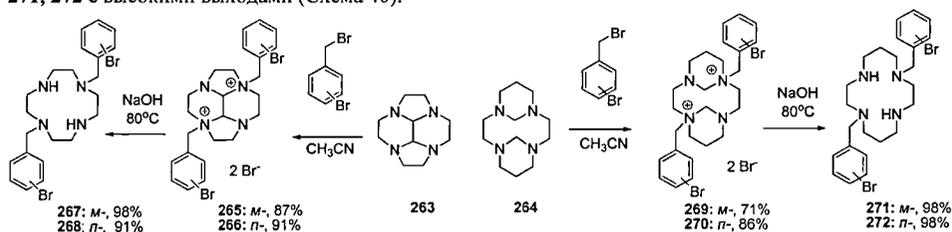


Схема 40.

Данные производные ввели в реакции палладий-катализируемого аминирования с двумя эквивалентами 1-аза-15-краун-5 (**217**) или 1-аза-18-краун-6 (**220**) при использовании каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos (Схема 41). Выходы целевых трисмакроциклов в значительной степени зависят как от природы азакраун-эфиров, так и от строения тетраазамacroциклов. Максимальные выходы (до 45%) получены в случае использования *n*-бромбензилпроизводного циклена, при введении в реакцию производных циклама выходы

несколько меньше. Указанное свойство производных циклама в реакциях палладий-катализируемого аминирования является достаточно общим, как будет показано в следующем разделе.

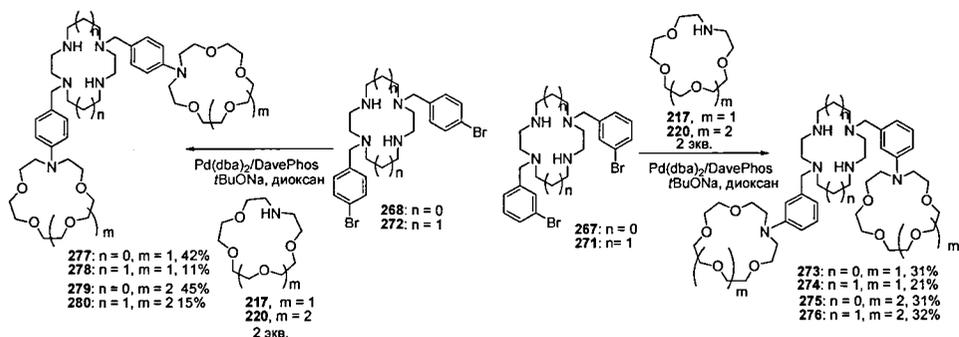


Схема 41.

#### 4. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе макрополициклических соединений.

##### 4.1. Макробициклические соединения на основе дизамещенных нафталина и бифенила.

Принципы палладий-катализируемого аминирования, положенные в основу синтеза полиазамacroциклов и полимакроциклов, использованы нами и для получения макрополициклических соединений разнообразных структурных типов. Один из подходов заключается в первоначальном синтезе *N,N,N',N'*-тетракис(7-бромнафт-2-ил)замещенных диаминов **288**, которые получены с выходами до 50% при арировании соответствующих диаминов **1d,m-o** избытком 2,7-дибромнафталина при катализе Pd(dba)<sub>2</sub>/Xantphos (Схема 42). Далее эти соединения ввели в реакции с теми же диаминами, при этом получены макробициклы **291A** и изомерные им бисмакроциклы **291B**.

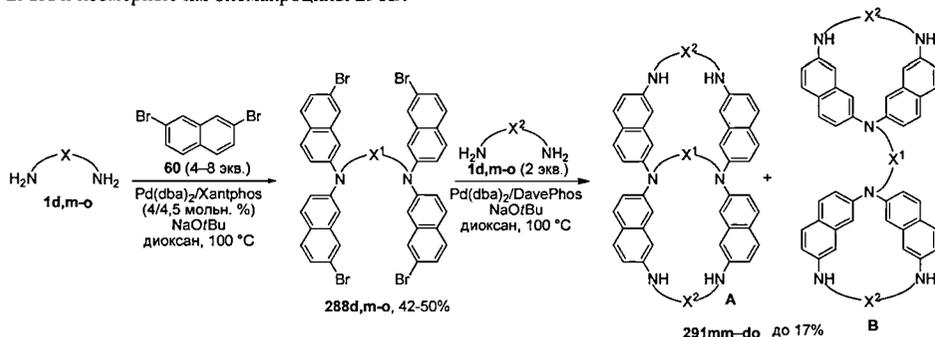


Схема 42.

К сожалению, выходы данных соединений не превышали 17%, кроме того, структурные изомеры **A** и **B** невозможно разделить хроматографически. Поэтому нами исследована возможность получения аналогичных соединений на основе *N,N,N',N'*-тетракис(4-бромбифенил)замещенных диаминов **292**, реакции которых с диаминами из-за удаленности атомов брома в 4-бромбифенильных заместителях у одного атома азота не могут приводить к

образованию бисмакроциклических соединений, аналогичных **291В**. В данном случае, действительно, макроциклизация приводила к образованию только одного типа соединений – макробициклов **298** (Схема 43), однако их выходы были совсем малы.

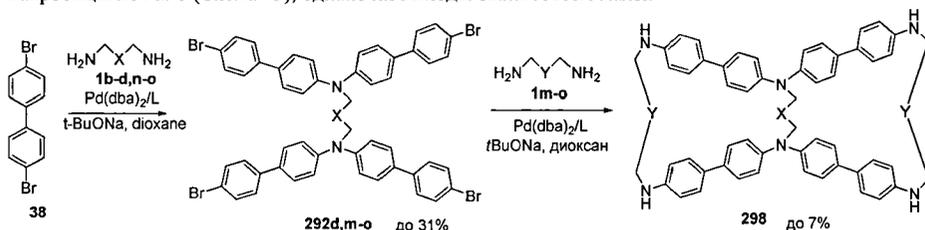


Схема 43.

В связи с неэффективностью описанного подхода, предложен другой способ получения макробициклов – на основе мономакроциклов **61**, содержащих 2,7-диаминонафталиновый фрагмент. На первой стадии происходит дибензилирование с использованием изомерных бромбензилбромидов, при этом соответствующие производные **299** получены практически с количественными выходами (Схема 44). Макроциклизация данных соединений в стандартных условиях с использованием разнообразных ди- и полиаминов привела к образованию макробициклов **300** с выходами до 27% в случае ди-*o*-бромбензилпроизводных и до 35% в случае *m*-производных. Аналогичные реакции с *n*-бромпроизводными не увенчались успехом. Во многих случаях были получены трициклические циклодимеры **301**.

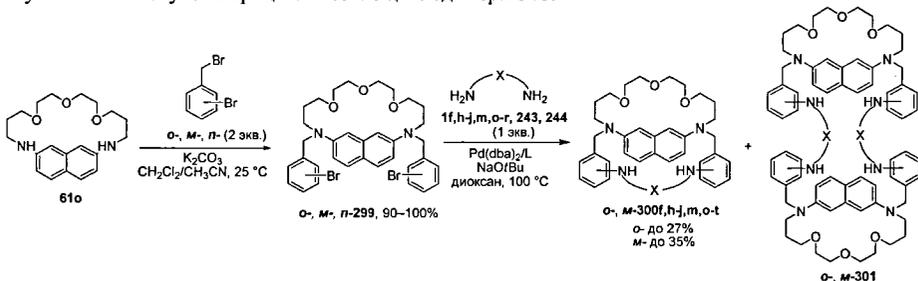


Схема 44.

Данный подход был использоан и для синтеза макробициклов на основе 3,3'-дизамещенного бифенила. Макроцикл **50o** дибензилировали, причем с количественным выходом, получили ди-*m*-бромбензилпроизводное **303**, которое ввели в каталитическую реакцию макроциклизации с разнообразными ди- и полиаминами, при этом были выделены макробициклы **304** с выходами до 30% и макротрициклы **305** с выходами до 27% (Схема 45).

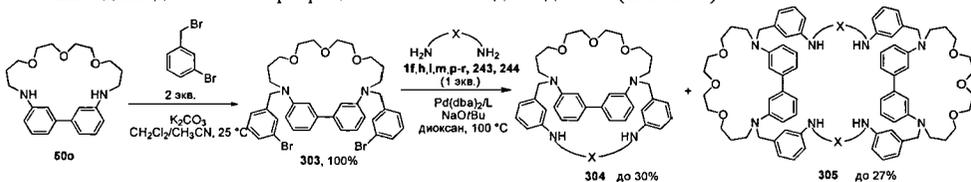


Схема 45.

Универсальность данного подхода показана и на примере образования макробициклов несколько иной геометрии. Так, дибензилирование макроцикла **50i**, содержащего две диалкиламино- и две алкилариламиногруппы в своем составе, прошло в основном по более нуклеофильным диалкиламиногруппам с образованием производного **309** (Схема 46). При реакции данного соединения с диокса- и триоксадиаминами **1m,o** получены соответствующие макробициклы **311m,o** с выходами 26 и 21%.

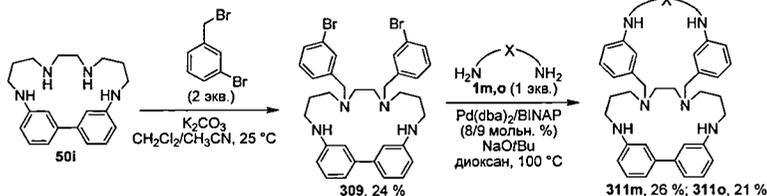


Схема 46.

#### 4.2. Макрополициклические соединения – производные диазакраун-эфиров.

Диазакраун-эфиры – удобные платформы для построения на их основе макробициклов. Описанные выше бис(бромбензил)производные диазакраун-эфиров **245-248** ввели в реакции макроциклизации с различными ди- и полиаминами при катализе стандартной системой Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (8/9 мол%), при этом было получено новое семейство макробициклов, содержащих структурный фрагмент диазакраун-эфиров (Схема 47). Установлена зависимость выходов данных соединений от размера цикла исходного диазакраун-эфира, типа замещения в бензильном линкере (*мета* или *пара*) и строения линейного полиамина. Лучшие выходы целевых продуктов получены в случае реакции 3-бромбензиловых производных диазакраун-эфиров **245** и **246**, причем наибольшие выходы зафиксированы для соединений, содержащих 1,3-бис(2-амино-

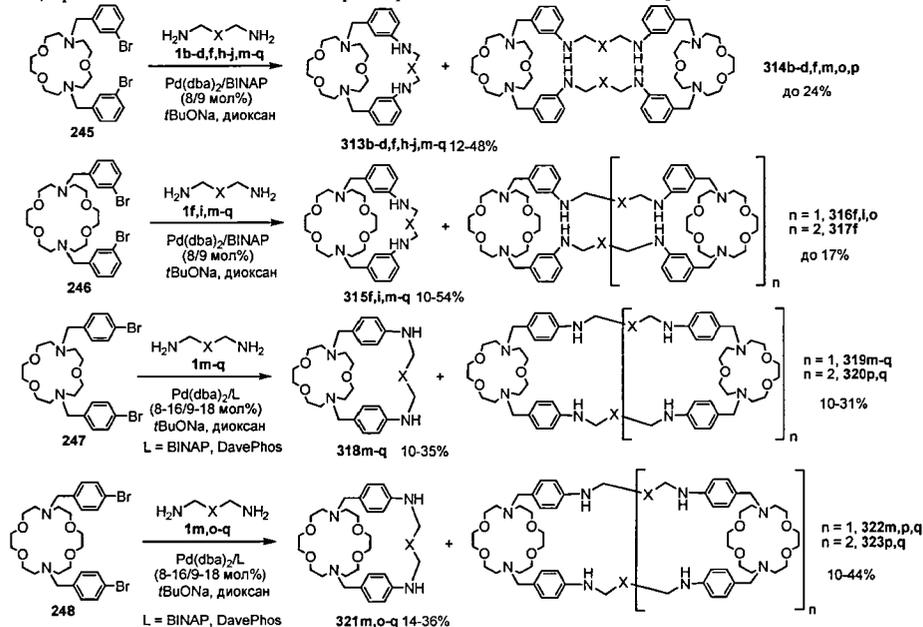


Схема 47.

этил)адамантовый фрагмент (48 и 54%, соответственно), что является одним из лучших результатов в реакциях макроциклизации. Меньшие выходы получены в целом для *n*-бромбензилпроизводных **247**, **248**, при этом в ряде случаев потребовалось увеличить загрузку катализатора до 16 мол%. Кроме того, в реакциях с 1,3-бис(аминометил)адамантаном **1r** использовали DavePhos вместо BINAP. Во многих реакциях в качестве индивидуальных соединений выделены трициклические циклодимеры, причем в некоторых случаях их выходы сравнимы с таковыми для целевых макробициклов.

Введение в качестве спейсеров пиридинового цикла позволяет увеличить количество донорных атомов в макроциклических соединениях. В связи с этим с высокими выходами были синтезированы бис(галогенипиридил)замещенные производные диазакраун-эфиров **324-327** (Схема 48), отличающиеся по типу замещения в пиридиновом кольце и природой атома галогена (хлор и бром).

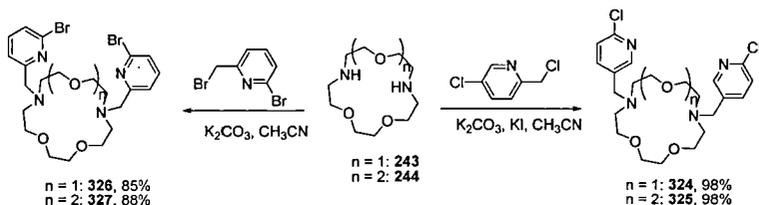


Схема 48.

Данные соединения ввели в реакции макроциклизации с триамином и оксидиаминами, однако, в отличие от реакций, рассмотренных выше, выходы макробициклов оказались заметно ниже (Схема 49). Лучше прошло взаимодействие бис(4-хлорпиридин-3-ил)производных **324**, **325**, при условии использования Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos (16/18 мол%) в качестве катализатора, но и при этом максимальный выход макробицикла достиг только 24%. Использование бромпиридилпроизводных диазакраун-эфиров **326**, **327** оказалось еще менее эффективным, вероятно, из-за очень высокой реакционной способности атома брома в  $\alpha$ -положении к пиридиновому атому азота и протекания многочисленных побочных реакций.

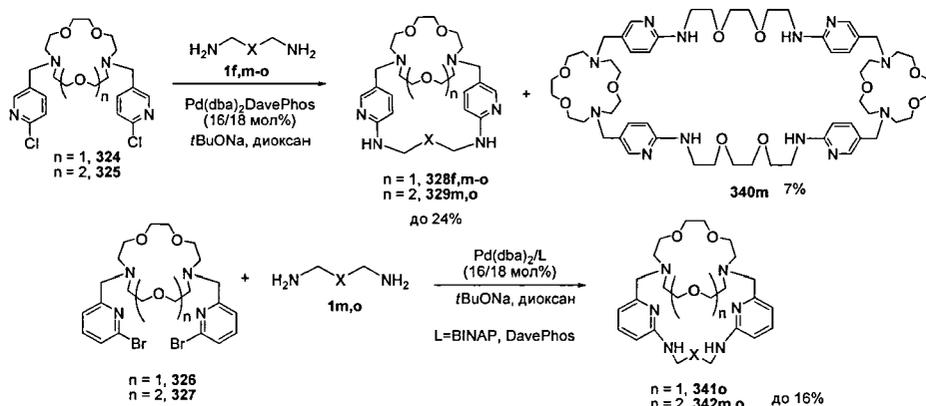


Схема 49.

Многочисленные побочные макротрициклические циклодимеры, полученные в вышеописанных реакциях, фактически представляют собой т.н. криптанды цилиндрического типа. Нами показана возможность получения другой разновидности цилиндрических криптандов,

содержащих в своем составе два фрагмента диазакраун-эфира, соединенных двумя бензильными стейсерами. Для этого были проведены реакции Pd-катализируемого аминирования бис(3-бромбензил)замещенных диазакраун-эфиров **245**, **246** с 1 экв. свободных диазакраун-эфиров **243** и **244**, при этом получены целевые криптанты **343**, **344**, **346** и **347**, однако, с весьма небольшими выходами, не превышающими 11% (Схема 50). В некоторых случаях удалось выделить циклоолигомеры **345** и **348** с более высокими массами. В данных реакциях необходимо использовать DavePhos в качестве лиганда, поскольку в реакцию вступают вторичные диалкиламиногруппы.

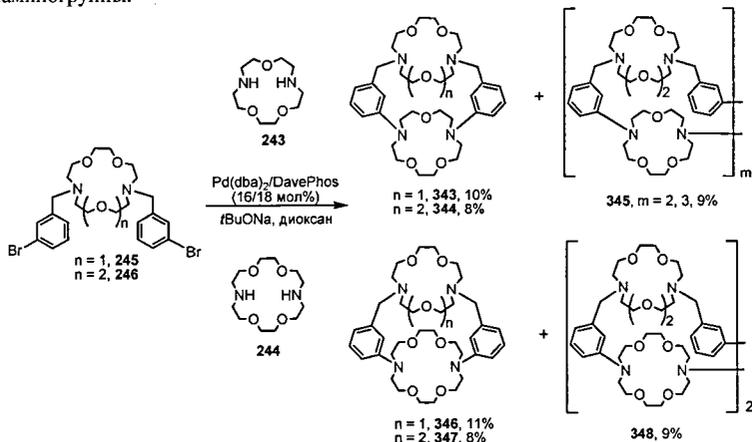


Схема 50.

#### 4.3. Макрополициклические соединения с бензильными стейсерами на основе транс-дизамещенных циклена и циклама.

Принципы, разработанные для синтеза макробициклов на примере производных диазакраун-эфиров, были успешно применены и для получения криптантов аналогичной архитектуры с использованием тетразамакроциклов в качестве базового макроцикла. Транс-бис(3-бромбензил)замещенные циклен и циклам **267** и **271** ввели во взаимодействие с 1 экв. разнообразных оксадиаминов и полиаминов в обычных условиях Pd-катализируемой макроциклизации ( $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ , 8-16 мол%,  $C = 0.02 \text{ M}$ ), при этом во всех случаях получены соответствующие целевые криптанты **349** и **350** (Схема 51).

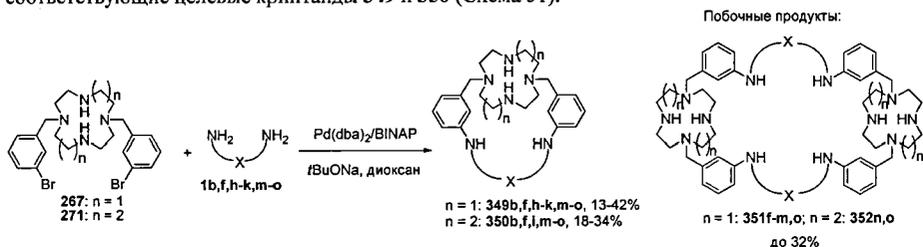


Схема 51.

Выходы макробициклов в значительной степени зависят от природы ди- и полиаминов, а также от природы исходного тетразамакроцикла. Наилучшие результаты (до 42% в случае циклена и до 34% в случае циклама) получены при использовании наиболее длинноцепного триоксадиамина **1o**. Также достаточно высокие выходы для реакций макроциклизации

зафиксированы и при взаимодействии производного циклена с другими оксидиаминами **1m,n**, тетрааминами, содержащими в основном триметилендиаминовые звенья в цепи, а наименьший (13%) – в реакции с наиболее короткоцепным 1,3-диаминопропаном. Для производных циклама зависимость от природы полиамина не столь выражена. Практически во всех случаях при синтезе криптандов **349** были получены соответствующие трициклические циклодимеры **351**, причем их выходы зачастую сопоставимы с таковыми для целевых продуктов, а при синтезе криптандов **350** аналогичные макротрициклы зафиксированы только в двух случаях (Схема 51). Кроме того, в большинстве случаев интересующие нас циклодимеры не были выделены в индивидуальном состоянии, а содержали разнообразные примеси. Поскольку данные криптанды цилиндрического типа представляют большой интерес для координационной химии в связи с широкими возможностями образования биядерных комплексов, нами предпринято специальное исследование их целенаправленного синтеза.

Согласно первому подходу, при взаимодействии 2-3 экв. *транс*-бис(3-бромбензил)циклена **267** с рядом ди- и полиаминов синтезированы их *N,N'*-бисцикленовые производные **357** (Схема 52). Однако, в чистом виде они были выделены с небольшими выходами, не превышающими 37%, в связи с образованием полициклических олигомеров, например, **358**.

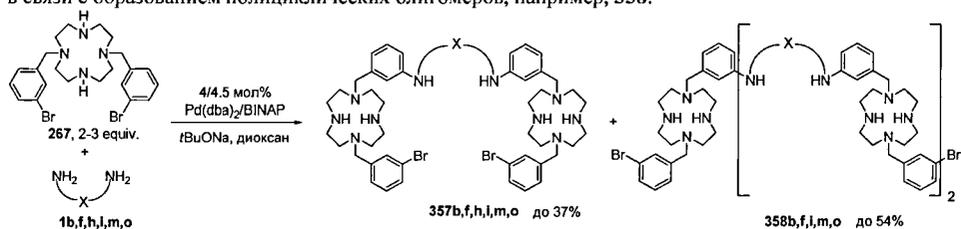


Схема 52.

Соединения **357** ввели в реакции макроциклизации с теми же ди- и полиаминами (Схема 53), при этом оказалось, что выходы макротрициклов **351** сильно зависят от того, использовались ли выделенные после хроматографической очистки бисцикленовые производные **357**, или они были введены в реакции *in situ*. В последнем случае удалось получить высокие выходы макротрициклических криптандов (до 63%), при этом в качестве вторых продуктов были выделены и макробисциклы **349**, также с хорошими выходами, за счет взаимодействия избытка соединения **267** с полиаминами.

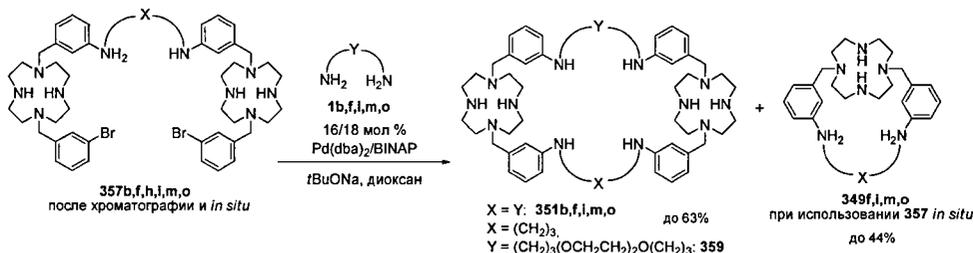


Схема 53.

На следующем этапе работы нами продемонстрировано, что изомерные *транс*-(4-бромбензил) замещенные циклен и циклам **268** и **272** также успешно вступают в реакции макроциклизации с ди- и полиаминами с образованием макробисциклических криптандов **364** и **365**, причем выходы целевых соединений на основе циклама могут достигать 45% (Схема 54). В большинстве реакций также получены трициклические циклодимеры **366** и **367**, однако их выходы

в целом заметно ниже, чем изомерных соединений **351**, содержащих 3-аминобензильные спейсеры.

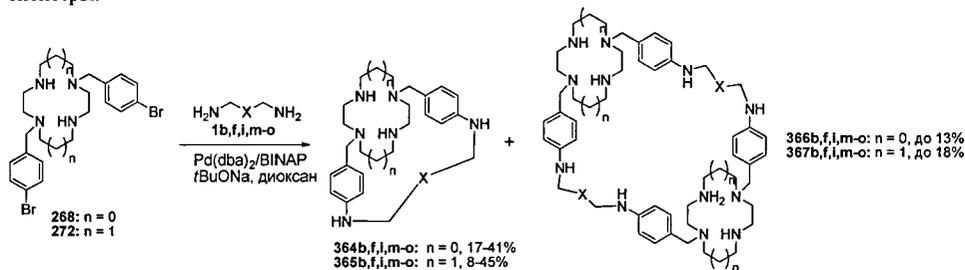


Схема 54.

Хорошо зарекомендовавший себя способ получения макротрициклов, содержащих 2 фрагмента циклена (Схема 53), использован для получения аналогичных цилиндрических криптандов с фрагментами циклама. Для этого бисцикламные производные полиаминов **360**, получаемые *in situ* при взаимодействии 3 экв. *транс*-бис(3-бромбензил)циклена **271** с полиаминами, вводили в реакции Pd-катализируемой макроциклизации с теми же полиаминами. Интересующие нас соединения **352** были получены, но с низкими выходами (до 14%, Схема 55), при этом с хорошими выходами выделены ценные макробициклы **350**.

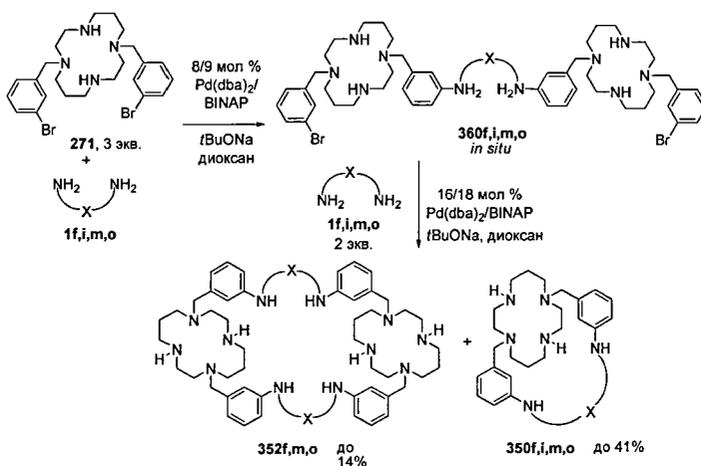


Схема 55.

В связи с низкой эффективностью данного метода получения макротрициклов с фрагментами циклама нами разработан альтернативный способ, через *in situ* получающиеся бис(полиамино)производные циклена и циклама **362** и **363** (Схема 56). Данные соединения вводили в реакции каталитической макроциклизации с *транс*-бис(3-бромбензил) производными циклена и циклама **267** и **271**, при этом выходы цилиндрических криптандов **351** и **352** были примерно одинаковыми и составили до 31-33%. Таким образом, продемонстрировано, что макротрициклические циклодимеры могут образовываться как через бисцикленовые и бисцикламные производные полиаминов, так и через бис(полиамино)замещенные циклен и циклама.

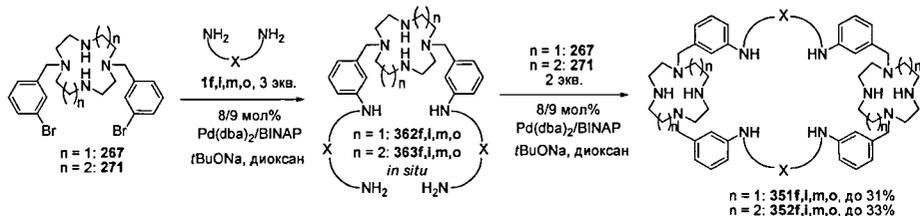


Схема 56.

Для определения границ применимости метода нами получены *транс*-бис(2-бромбензил) производные циклена и циклама **369** и **371** по вышеописанному методу из защищенных циклена и циклама (Схема 57).

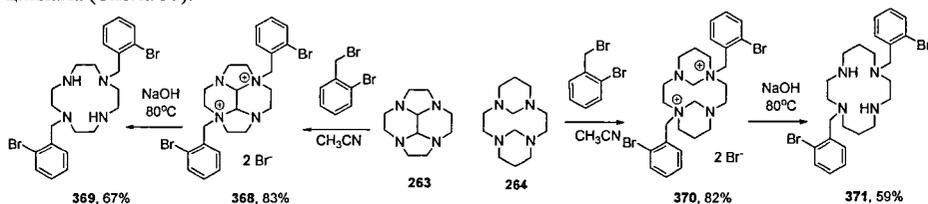


Схема 57.

Данные соединения ввели в реакции макроциклизации с разнообразными ди- и полиаминами (Схема 58), при этом обнаружено, что если производные циклена образуют соответствующие макробициклы **372** с выходами до 44% в реакциях с оксадиаминами, то производные циклама гораздо хуже вступают в реакции макроциклизации, и выходы целевых соединений **373** не превышают 13%.

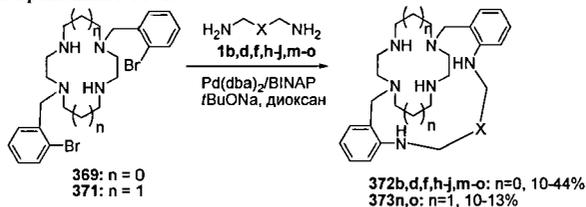


Схема 58.

#### 4.4. Макрополициклические соединения с пиридилметильными спейсерами на основе *транс*-дизамещенных циклена и циклама.

Введение пиридинового спейсера в криптанту представляет интерес, поскольку таким образом увеличивается количество донорных атомов, способных координировать металлы с высокими КЧ. В связи с этим по стандартной схеме нами синтезирован ряд производных циклена и циклама, содержащих в своем составе два галогенпиридилметильных заместителя в *транс*-расположении и отличающихся положением атома азота и галогена и природой атома галогена (хлор и бром) (Схема 59). Производные циклена **377-379** получены с более высокими выходами (73-88%), чем производные циклама **383-385** (36-65%). Данные соединения введены в реакции Pd-катализируемой макроциклизации с рядом оксадиаминов и полиаминов (Схема 60, 61), при это отмечены следующие закономерности.

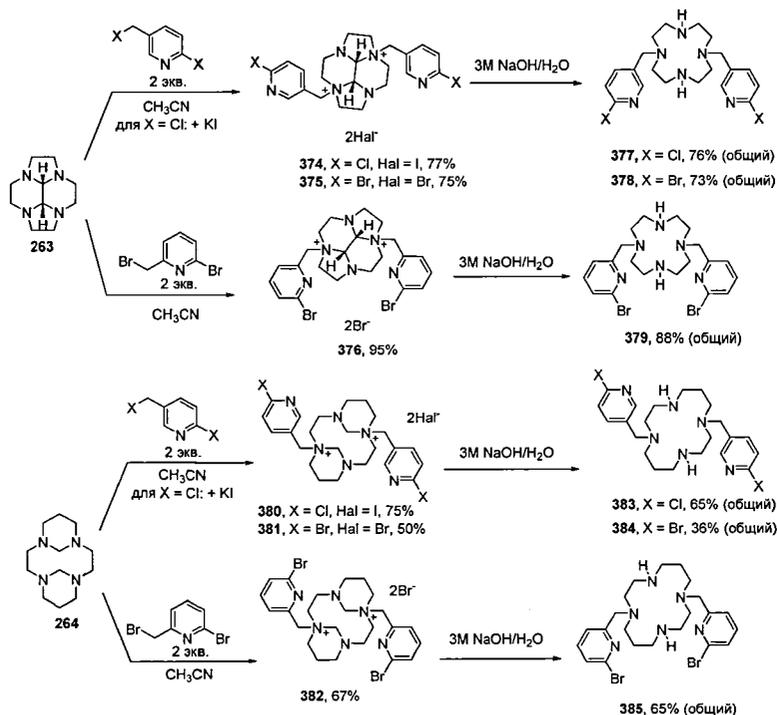


Схема 59.

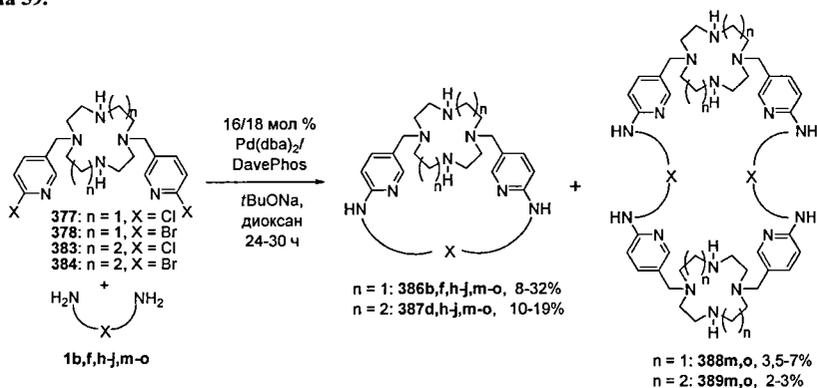


Схема 60.

Наилучшие выходы в реакциях макроциклизации получены для макробициклов **386** при использовании в качестве исходного бис(4-хлорпиридин-3-илметил)циклена **377** (до 32%, Схема 60), при этом необходимо использование лиганда DavePhos. Замена хлора на бром приводит к уменьшению выходов за счет более активного протекания побочных каталитических процессов. Наиболее активным бромпроизводным в макроциклизации оказалось соединение **379**, при этом выходы соответствующих криптанов **391** составили до 23% (Схема 61). Макробициклы,

содержащие циклам, **387** и **392**, всегда образовывались с заметно меньшими выходами, кроме того, в отличие от реакций производных тетраазамакроциклов с бензильными спейсерами, в данных реакциях макроотрициклические циклодимеры (**388**, **389**, **393**) были выделены только в нескольких случаях и с очень малыми выходами.

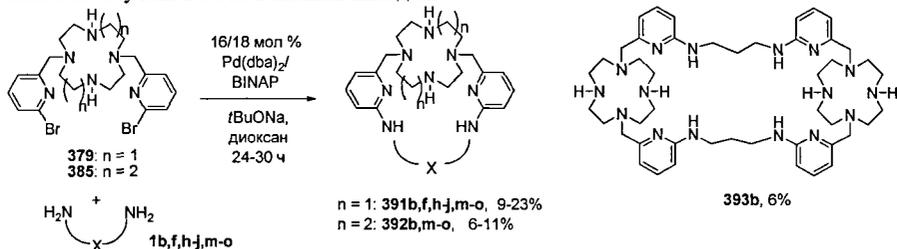


Схема 61.

#### 4.5. Макрополициклические соединения с нафтилметильными спейсерами на основе транс-дизамещенных циклена и циклама.

Нафталиновый спейсер представляет интерес в связи со своими интересными спектральными характеристиками, он может использоваться в качестве флуорофора для создания флуориметрических хемосенсоров на катионы металлов. Ввиду этого нами синтезированы транс-бис(4-бромнафт-1-ил) замещенные циклен и циклам **398** и **399** по стандартной методике (Схема 62).

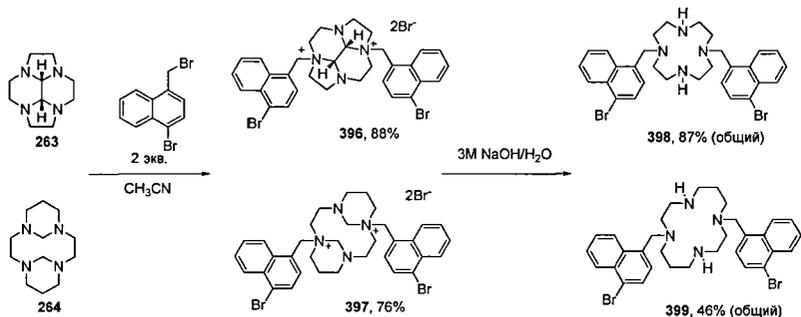


Схема 62.

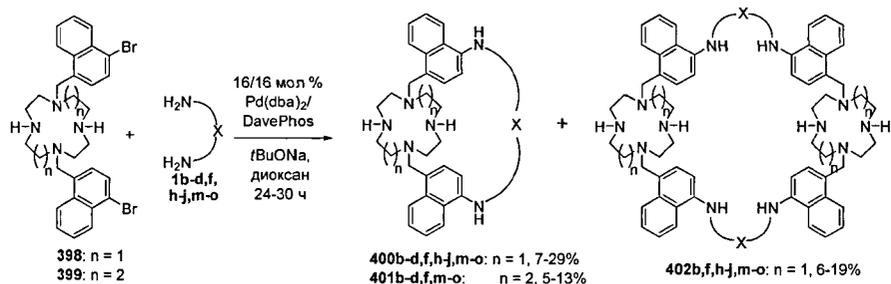


Схема 63.

Реакции макроциклизации в условиях Pd-катализируемого аминирования лучше проходят для производного циклена: выходы криптандов **400** составили до 29%, в то время как производные циклама **401** выделены с незначительными выходами, не превышающими 13% (Схема 63). Кроме того, в качестве побочных соединений при синтезе макробициклов **400** получены макротрициклические циклодимеры **402** со сравнимыми выходами. В данных реакциях в качестве фосфинового лиганда также необходимо применять DavePhos. Таким образом, реакционная способность бромнафтилметильных производных тетразамакроциклов **398** и **399** в каталитической макроциклизации сходна с таковой для галогенпиридилметильных производных.

#### 4.6. Макрополициклические соединения на основе тетразамещенных циклена и циклама с фрагментами пиримидина.

Дополнительный пиримидильный заместитель так же, как и пиридинильный спейсер, позволяет увеличить дентатность макроциклического лиганда. *Транс*-бис(бромбензил) производные циклена и циклама были модифицированы двумя 2-пиримидильными заместителями, при этом выходы тетразамещенных цикленов **405** и **407** были существенно выше выходов тетразамещенных цикламов **406** и **408** за счет неполного гетероарилрования соединений **271** и **272** (Схема 64).

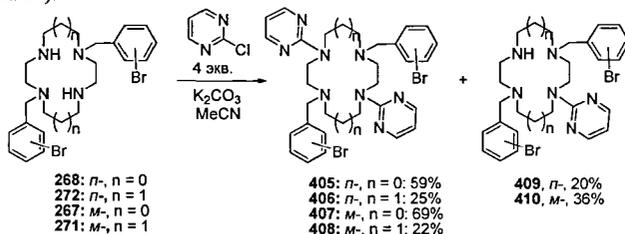


Схема 64.

Реакции макроциклизации пиримидильных производных **405-410** проводили в обычных каталитических условиях (Схема 65), используя оксадиамины **1n-o** и тетраамин **1j**, при этом выходы целевых макробициклов достигали 30%, что свидетельствует о том, что два дополнительных заместителя у атомов азота исходного тетразамакроцикла не препятствуют образованию второго цикла.

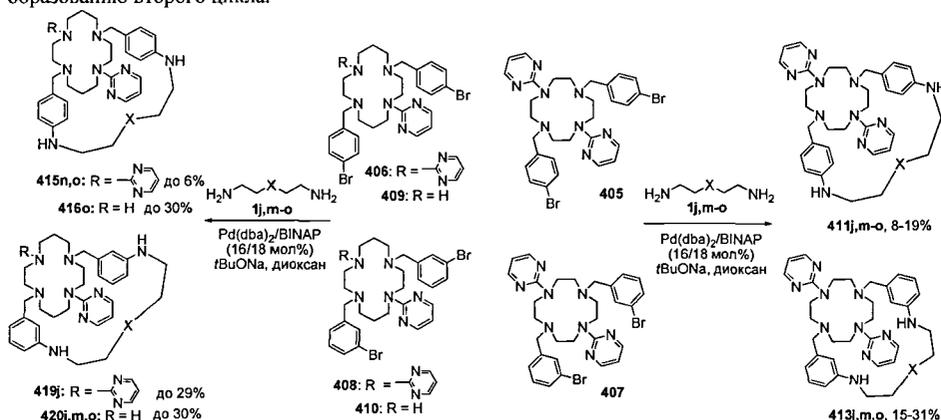


Схема 65.

#### 4.7. Макробициклы на основе тетрабензилзамещенных циклена и циклама.

В дальнейшем возможность введения в реакции каталитической макроциклизации тетразамещенных циклена и циклама была подтверждена на примере тетрабензилпроизводных **425-428**, которые получены с очень высокими выходами из *транс*-дибензилциклена и циклама **423** и **424** (Схема 66).

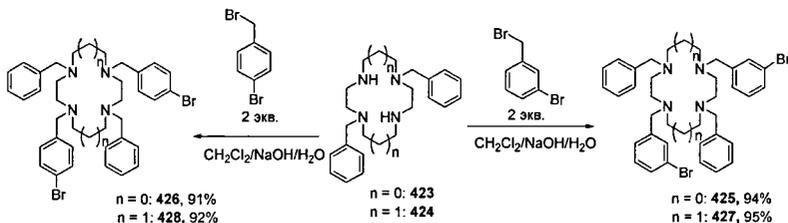


Схема 66.

Макроциклизация данных соединений с ди- и полиаминами различной длины цепи прошла достаточно успешно во всех случаях, при этом не было отмечено выраженной зависимости выходов макробициклов **429**, **431**, **433** и **435** от длины цепи полиамина и строения исходного производного тетразамакроцикла (Схема 67). Во многих случаях удалось выделить и макротрициклические цикломеры **430**, **432**, **434**, **436**.

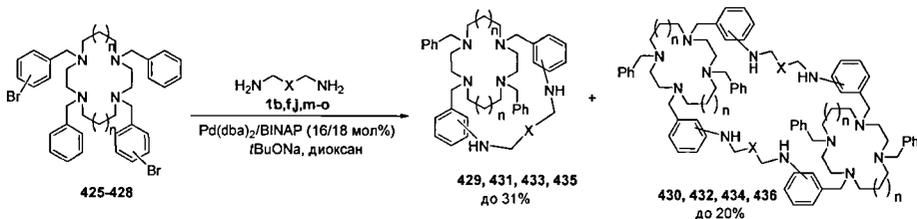


Схема 67.

Более того, специально проведенная серия экспериментов показала, что даже такие пространственно затрудненные диамины с жестким центральным адамантановым каркасом, как **1p,q** успешно образуют макробициклы в реакциях с ди- и тетразамещенными цикленами и цикламами (Схема 68), причем выходы соединений **437-440**, содержащие дизамещенные тетразамакроциклы в своем составе (20-35%), практически не отличаются от таковых для соединений **444-447**, содержащих тетрабензилциклен или тетрабензилциклам (24-31%).

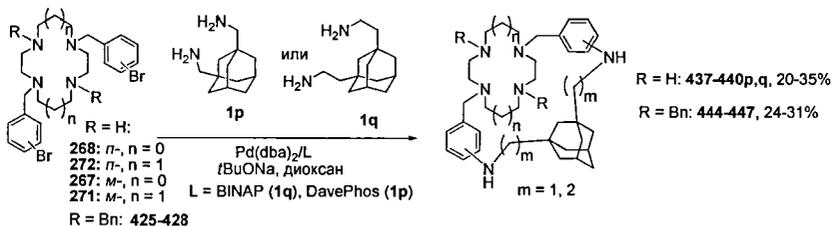


Схема 68.

#### 4.8. Макробициклы на основе циклама, обладающие планарной хиральностью.

Исходя из формальдегид-циклама **264**, с хорошими выходами по стандартной методике синтезировали транс-бис(арилметил)производные циклама **450** и **451**. Данные соединения ввели в реакции с 2 экв. *m*-бромбензилбромида в условиях двухфазной реакции, в результате чего с высокими выходами получили тетрабензилпроизводные циклама **454** и **455** (Схема 69).

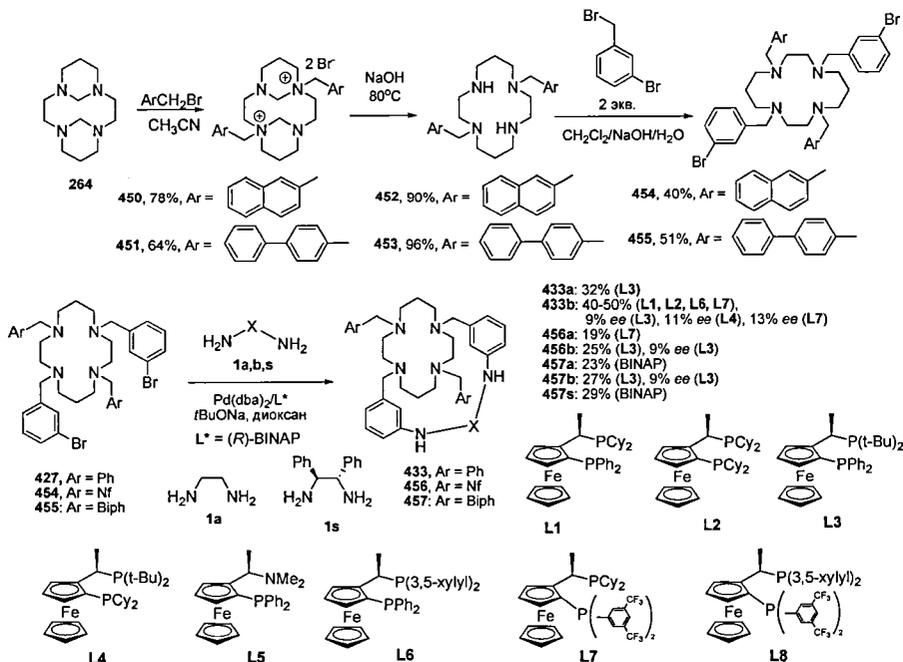


Схема 69.

Полученные соединения и синтезированный ранее дибромтетрабензилциклам **427** вводили в реакции с короткоцепными диаминами **1a**, **b**, **s**. Первоначально в качестве лиганда использовали рацемический BINAP с целью получения рацемической смеси двух энантиомеров макроциклов **433**, **456**, **457**, обладающих планарной хиральностью за счет отсутствия проворота короткой диаминовой цепи вокруг средней плоскости тетразамакроцикла. Данному провороту препятствуют два дополнительных арилметильных заместителя в цикламе, поскольку, как показали специально проведенные эксперименты, без таких заместителей проворот цепи легко осуществляется и планарной хиральности не возникает. Далее в данных реакциях были протестированы разнообразные хиральные лиганды ((*R*)-BINAP, **L1-L8**), причем химические выходы макроциклов **433**, **456**, **457** составили до 50%, однако энантиомерный избыток был невелик и не превысил 13% *ee* (в случае соединения **433b** и лиганда **L7**). В целом лучше зарекомендовали себя лиганды **L3**, **L4**, **L7**. Интересно, что асимметрическая индукция отмечена прежде всего для реакций макроциклизации с участием более длинного 1,3-диаминопропана **1b**, а в случае более короткого 1,2-диаминоэтана (**1a**) и его 1,2-дифенилпроизводного **1s** она была минимальной. Химические выходы макробициклов также максимальны для производных с 1,3-диаминопропановой цепью.

4.9. Макротрициклические соединения, содержащие фрагменты  $N,N',N'',N'''$ -тетразамещенного циклена.

Поскольку специально проведенные исследования показали возможность успешной макроциклизации в случае тетрабензилпроизводных циклена и циклама, макробициклы на основе циклена **349m,o** были модифицированы двумя 3-бромбензиловыми заместителями по атомам азота циклена с образованием соответствующих соединений **461m,o** (Схема 70). Данные соединения введены в реакции Pd-катализируемого аминирования с оксадиаминами, при этом получены макротрициклические криптанты другой архитектуры – т.н. сферические криптанты **462o** и **464m**, причем выход первого составил 33%, что является очень хорошим результатом для реакций такого типа. По аналогичной схеме синтезировано тетрабензилпроизводное циклена **466o**, являющееся изомером соединения **461o**, оно также превращено в соответствующий сферический криптант **467o**, изомерный соединению **462o**.

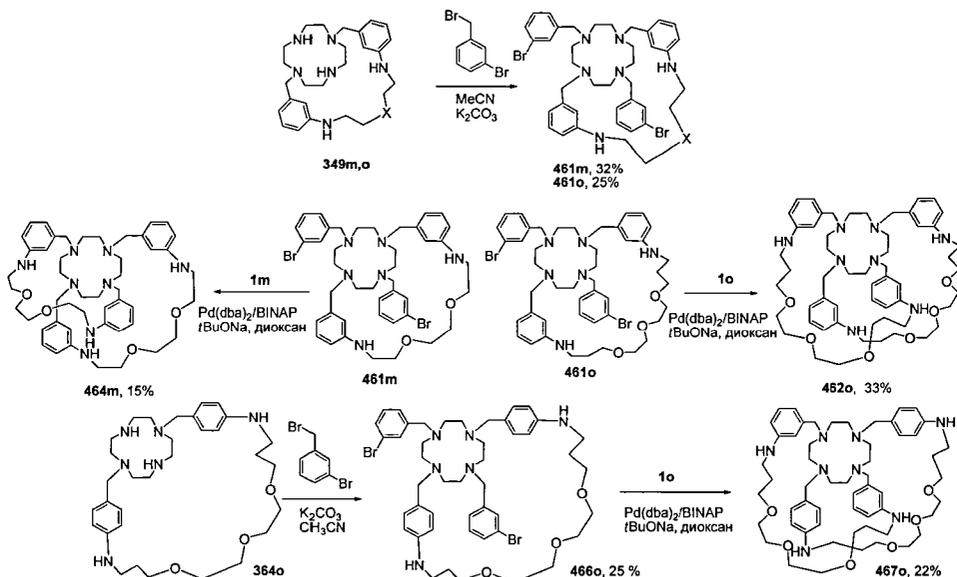


Схема 70.

Основной проблемой в синтезе указанных макротрициклов является низкая селективность реакции дибензилирования макробициклов в связи с близкой реакционной способностью дилкиламиногрупп и алкилариламиногрупп в данных соединениях. Другая разновидность сферических криптантов получена по схеме, включающей первоначальную БОК-защиту двух аминогрупп в *транс*-бис(3-бромбензил)циклене (Схема 71). Соединение **468**, полученное практически с количественным выходом, вводили в реакции макроциклизации с оксадиаминами **1m,o**, при этом получали макробициклы **469** и **472**, которые дибензилировали бромбензилбромидом по оставшимся двум алкилариламиногруппам, и полученные соединения **470**, **473** и **475** вводили во вторую реакцию макроциклизации. В результате получены макротрициклические криптанты **471**, **474** и **476** с выходами 17-24% (Схема 71). Ограничением данного метода является возможность использования только оксадиаминов для создания цепи второго макроцикла в связи с необходимостью иметь в молекуле только два атома азота при

модификации бромбензильными заместителями для дальнейшего образования третьего макроцикла.

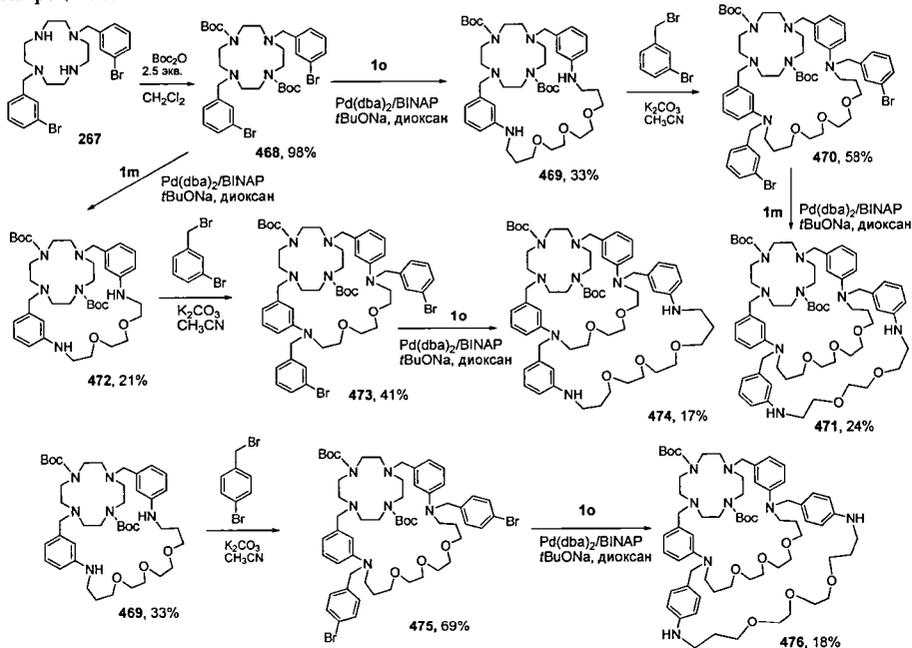


Схема 71.

4.10. Макротрициклические соединения, содержащие структурные единицы диазакраун-эфиров, циклена и циклама.

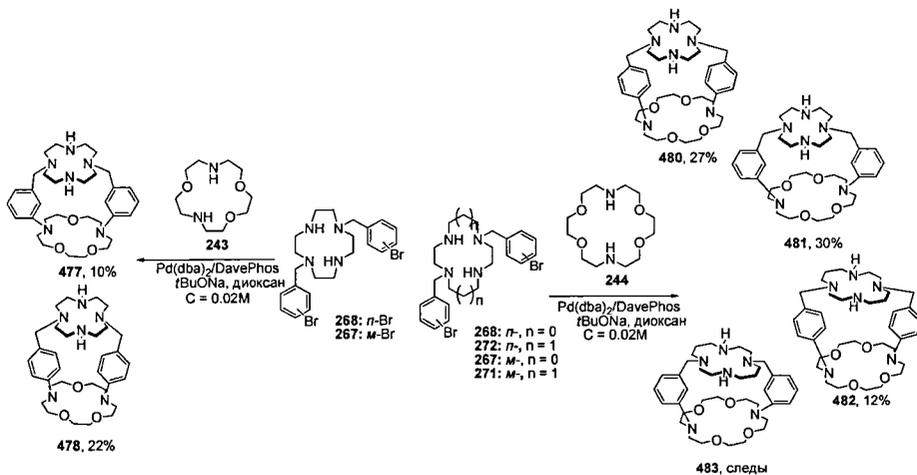


Схема 72.

Цилиндрические криптанды, содержащие в своем составе структурные фрагменты циклама или циклама и диазакраун-эфиров, получены взаимодействием эквимольных количеств *транс*-бис(бромбензил) производных циклама и циклама и свободных диазакраун-эфиров в присутствии каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos (16/18 мол%) (Схема 72). В результате синтезированы макротрициклические криптанды **477**, **478**, **480-482** с выходами до 30%. Геометрические факторы (расстояние между реакционными центрами реагентов) в данных реакция заметно ограничивают универсальность подхода; так, наилучшие результаты получены при использовании производных циклама и диаза-18-краун-6. Тем не менее, в целом данные цилиндрические криптанды получены с более высокими выходами, чем описанные выше макротрициклы, содержащие по два фрагмента диазакраун-эфира (Схема 50).

## 5. Исследование ионофорных свойств новых макроциклических соединений

### 5.1. Исследование связывания катионов металлов макроциклическими соединениями методом ЯМР-титрования.

Методом ЯМР титрования растворов мы изучили связывание катионов цинка, кадмия, свинца, ртути и таллия бисмакроциклами **223**, **225**, **231** и макробициклами **313i**, **313m**, **313o**, **315o**, **321o**. Упомянутые макроциклические лиганды выбраны таким образом, что в их структуре варьируется количество и тип донорных атомов, образующих координационные связи, размер макроциклической полости, способ сочленения макроциклов, строение, длина и положение ди- и полиаминового линкера. Все изученные макроциклические лиганды получены с высокими выходами.

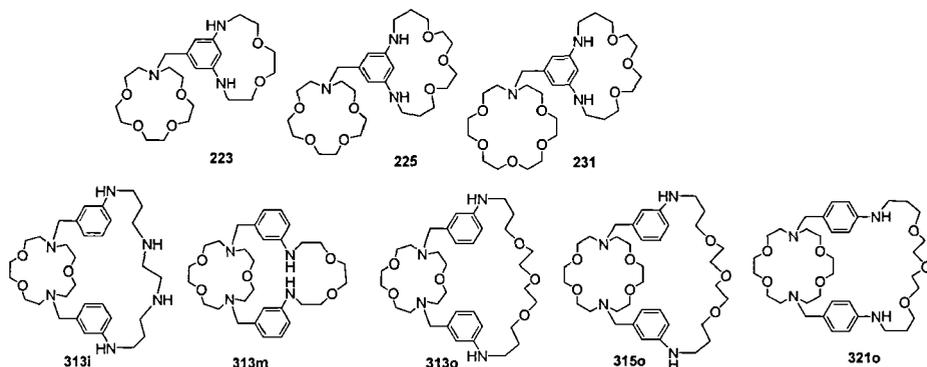


Рис. 3.

Бисмакроцикл **223** с наименьшим размером обоих циклов образует комплексы состава 2L/M для цинка, кадмия и свинца, в то время как соединение **225**, с более длинным оксадиаминовым линкером, образует комплекс состава 2L/M для кадмия, но состава 1:1 для цинка. Бисмакроцикл **231** с наибольшим размером обоих циклов образует и для цинка, и для кадмия комплексы состава 1:1. Интересные результаты получены при титровании макробициклов **313i**, **m**, **o**, **315o** и **321o**. Для всех соединений характерно, что в ДМСО-*d*<sub>6</sub> комплексообразования с нитратами цинка и кадмия не наблюдается, поэтому исследование связывания данных металлов проводили в CD<sub>3</sub>OD, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CD<sub>3</sub>CN. С другой стороны, в большинстве случаев в ДМСО-*d*<sub>6</sub> наблюдается связывание катионов Hg(II), Pb(II) и Tl(I). В качестве общей закономерности, при переходе от макробициклов с меньшим размером полости (соединения **313m**, **o**) к макробициклам с большим размером полости (соединения **315o** и **321o**) в большей степени образуются комплексы стехиометрического состава L:M 1:1 и уменьшается доля комплексов состава L:M 2:1. Кроме того, характерной особенностью многих комплексов макробициклов является их кинетическая устойчивость в шкале времени ЯМР, в результате чего сигналы свободного лиганда и лиганда в

комплексе наблюдаются одновременно, что облегчает расчет констант устойчивости. Некоторые из рассчитанных констант приведены в Таблице 1.

**Таблица 1.** Константы устойчивости комплексов некоторых лигандов с катионами металлов.

| Оп. | Комплекс       | Растворитель                       | lgK         |
|-----|----------------|------------------------------------|-------------|
| 1   | 2(223)•Zn(II)  | CD <sub>3</sub> OD                 | 2.44 ± 0.58 |
| 2   | (225)•Pb(II)   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 1.85 ± 0.30 |
| 3   | 2(231)•Zn(II)  | CD <sub>3</sub> OD                 | 3.90 ± 0.48 |
| 4   | (231)•Cd(II)   | CD <sub>3</sub> OD                 | 6.38 ± 1.60 |
| 5   | 2(313i)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 4.77 ± 0.35 |
| 6   | (313i)•Tl(I)   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.12 ± 0.12 |
| 7   | 2(313m)•Zn(II) | CD <sub>3</sub> OD                 | 3.95 ± 0.17 |
| 8   | 2(313m)•Zn(II) | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO | 3.91 ± 0.14 |
| 9   | 2(313m)•Cd(II) | CD <sub>3</sub> OD                 | 3.06 ± 0.12 |
| 10  | (313m)•Tl(I)   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.16 ± 0.08 |
| 11  | 2(313o)•Cd(II) | CD <sub>3</sub> OD                 | 3.67 ± 0.29 |
| 12  | 2(313o)•Cd(II) | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO | 3.50 ± 0.46 |
| 13  | 2(313o)•Cd(II) | CD <sub>3</sub> CN                 | 3.60 ± 0.19 |
| 14  | 2(313o)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.77 ± 0.33 |
| 15  | (313o)•Tl(I)   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.86 ± 0.07 |
| 16  | (315o)•Zn(II)  | CD <sub>3</sub> OD                 | 1.54 ± 0.08 |
| 17  | 2(315o)•Cd(II) | CD <sub>3</sub> OD                 | 3.70 ± 0.21 |
| 18  | (315o)•Hg(II)  | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.58 ± 0.16 |
| 19  | 2(315o)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.34 ± 0.20 |
| 20  | (315o)•Tl(I)   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.28 ± 0.10 |
| 21  | (321o)•Zn(II)  | CD <sub>3</sub> OD                 | 2.72 ± 0.50 |
| 22  | (321o)•Zn(II)  | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO | 1.80 ± 0.04 |
| 23  | (321o)•Zn(II)  | CD <sub>3</sub> CN                 | 2.97 ± 0.30 |
| 24  | 2(321o)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.76 ± 0.25 |
| 25  | (321o)•Hg(II)  | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>        | 2.45 ± 0.03 |

Для изучения связывания ряда катионов переходных металлов выбраны следующие 12 макроби- и макрополициклов на основе тетраазамакроциклов (Рис. 4). Проведено исследование связывания макрополициклами следующих металлов: Zn, Cd, Pb, Hg, Ag, La, Lu. ЯМР-титрование растворов макроциклов ( $C = 0.02-0.05$  М) проводили растворами нитратов металлов ( $C = 0.2$  М), в качестве растворителей применяли CD<sub>3</sub>OD и DMSO-*d*<sub>6</sub>. Результаты ЯМР-титрования в сильной степени зависят от строения макробициклов, природы металлов и используемого растворителя, и могут быть сгруппированы согласно наблюдающимся изменениям, происходящим в спектрах ЯМР в ходе титрования. Во-первых, во всех случаях образующиеся комплексы кинетически устойчивы, т.е. обмен металла между молекулами лиганда происходит медленно в шкале времени ЯМР, в результате чего возможно одновременное наблюдение сигналов исходного лиганда и комплексов. Во-вторых, отсутствие комплексообразования, при котором не наблюдается образования новых сигналов в спектрах ЯМР при добавлении металлов, а также не происходит смещения сигналов лигандов при добавлении металлов, наблюдается весьма редко, только в парах 349o/La(III), Lu(III) в DMSO-*d*<sub>6</sub>; 386o/Cd(II) в CD<sub>3</sub>OD; 386m/La(III) в CD<sub>3</sub>OD, La(III) и Lu(III) в DMSO-*d*<sub>6</sub>; 387o/Zn(II), Cd(II), Pb(II) в DMSO-*d*<sub>6</sub>; 481/Ag(I) в DMSO-*d*<sub>6</sub>; 480/Cd(II) в DMSO-*d*<sub>6</sub>. Во всех остальных случаях (около 80 экспериментов) образование координационных соединений в той или иной степени наблюдалось. С другой стороны, довольно часто наблюдалось одновременное образование двух и более комплексов при титровании, при этом их соотношение в ходе титрования изменялось, что не давало возможности однозначно интерпретировать получаемые результаты. В некоторых случаях сигналы комплексов получались уширенными, что затрудняло измерение интегральной интенсивности. Практически всегда комплексообразование происходило достаточно быстро, что позволяло проводить ЯМР-титрование без затрат

дополнительного времени на установление равновесия, в качестве редкого исключения можно указать пары 480/Zn(II) и 480/Pb(II) в DMSO-*d*<sub>6</sub>.

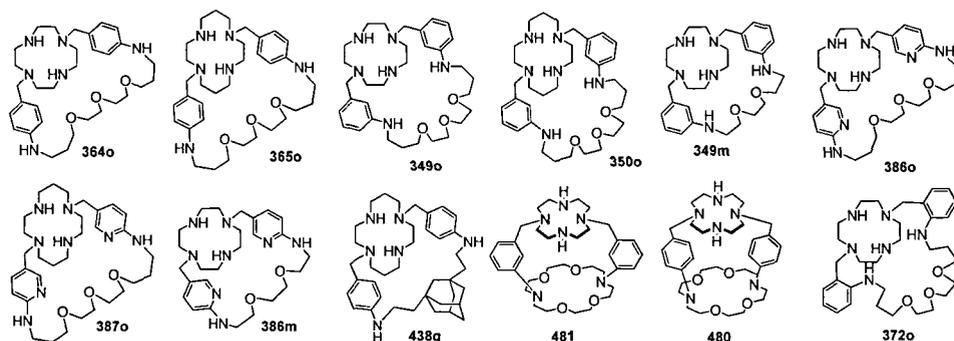


Рис. 4.

Таблица 2. Константы устойчивости комплексов некоторых макробициклов с катионами металлов.

| Пример | Комплекс      | Растворитель                | Температура, °С | Константа устойчивости (lgK) |
|--------|---------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------|
| 1      | (364o)•Hg(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 3.90 ± 0.43                  |
| 2      | (349o)•Zn(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 4.03 ± 0.44                  |
| 3      | (350o)•Ag(I)  | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 2.12 ± 0.25                  |
| 4      | (349m)•Hg(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 3.62 ± 0.39                  |
| 5      | (438q)•Zn(II) | CD <sub>3</sub> OD          | 25              | 1.92 ± 0.21                  |
| 6      | (438q)•Zn(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 2.15 ± 0.26                  |
| 7      | (438q)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 3.72 ± 0.41                  |
| 8      | (372o)•Cd(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 2.19 ± 0.24                  |
| 9      | (372o)•Cd(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 90              | 1.38 ± 0.15                  |
| 10     | (372o)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 25              | 2.04 ± 0.24                  |
| 11     | (372o)•Pb(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 90              | 1.23 ± 0.14                  |
| 12     | (372o)•Zn(II) | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 90              | 1.93 ± 0.21                  |

В подавляющем большинстве экспериментов наблюдалось образование комплексов состава лиганд/металл 1:1, и только в нескольких случаях кривая титрования отвечала составу лиганд/металл 2:1 (365o/La(III) в CD<sub>3</sub>OD 386o/La(III) в CD<sub>3</sub>OD); в некоторых случаях можно предположить, что, по крайней мере, в начале титрования образовывались комплексы такого состава (349o/Cd(II) в DMSO-*d*<sub>6</sub>, 349o/Hg(II) в DMSO-*d*<sub>6</sub>, 481/Pb(II) в DMSO-*d*<sub>6</sub>). Для некоторых комплексов удалось рассчитать константы устойчивости, которые приведены в Таблице 2. Титрование лиганда 372o солями Zn(II), Cd(II) и Pb(II) проводили как при 25°C, так и при 90°C. Из данных таблиц следует, что устойчивость комплексов в очень сильной степени определяется природой макробицикла и металла, значения констант различаются более чем на два порядка. В целом более устойчивые комплексы образованы макробициклами, содержащими оксидиаминные цепи, *meta*- или *para*-аминобензильные ароматические спейсеры (примеры 1, 2, 4). Макробицикл 372o, содержащий *ortho*-аминобензильные спейсеры, образовывал менее устойчивые комплексы (примеры 8, 10). Менее устойчивый комплекс образует и лиганд с бис(2-аминоэтил)адамантовым линкером 372o (примеры 5, 6). При повышении температуры константа устойчивости комплексов закономерно падает (примеры 9, 11).

## 5.2. Спектрофотометрическое детектирование металлов аминопроизводными антрахинона.

Производные антрахинона давно известны в качестве важного класса красителей и комплексообразователей, поэтому существует определенный интерес к созданию оптических детекторов на их основе. В настоящей работе мы исследовали возможность создания хромогенных хемосенсоров на основе полиаминозамещенных антрахинонов. В качестве предшественников для создания водорастворимых лигандов мы использовали соединения **488**, **489**, **491-494**, полученные согласно Схеме 73, а также макроцикл **71к**, синтез которого описан выше.

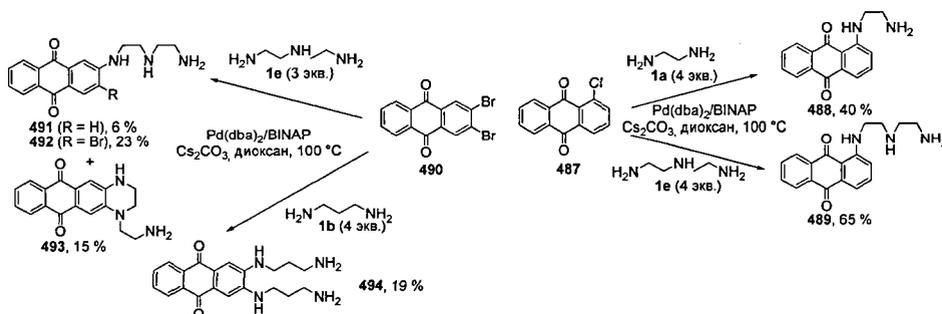


Схема 73.

При дальнейшей *N*-функционализации этих соединений с использованием бромпроизводных диалкилфосфонатов **495** и **502** получены соединения **496-501**, **503**, **504**, которые были выделены с выходами 45–72% (Схема 74). Все синтезированные лиганды с фосфорильными группами обладают высокой растворимостью в воде, а их водные растворы интенсивно окрашены ( $\log \epsilon = 3,5-4$ ), что делает эти соединения перспективными для исследования спектрофотометрического детектирования катионов металлов в водных средах. Изучение детектирования было начато с нециклических соединений как более простых моделей.

Возможности по детектированию катионов металлов данными соединениями были оценены визуально и с помощью спектрофотометрии в водных растворах при pH 7,4 (35 mM HEPES буфер). Были исследованы перхлораты 14 различных металлов:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ . При добавлении 1 экв. катионов к раствору лиганда **496** только в случае  $\text{Cu}^{2+}$  обнаружено заметное изменение окраски с красной на синюю (Рис. 5а), происходящее вследствие bathochromного сдвига максимума поглощения с 518 до 605 нм. В присутствии 100 экв.  $\text{Ni}^{2+}$  хорошо заметно изменение окраски на зеленую (Рис. 5б), добавление 100 экв.  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  и  $\text{Hg}^{2+}$  также приводит к изменению окраски, хотя и в разной степени (Рис. 5б), а щелочные и щелочноземельные металлы и цинк практически не изменяют спектр поглощения лиганда. Аналогично, при добавлении к раствору лиганда **497** 1 экв.  $\text{Cu}^{2+}$  цвет раствора меняется с красного на синий (Рис. 6а, в). Добавление к данному лиганду катионов других металлов даже в количестве 100 экв. практически не приводит к смещению полосы поглощения, кроме ионов  $\text{Hg}^{2+}$ , которые вызывают изменение окраски на красно-оранжевую (Рис. 6б). В связи с этим, визуальное детектирование меди может быть осуществлено в присутствии других катионов, только 10-кратный избыток  $\text{Al}^{3+}$  и  $\text{Hg}^{2+}$  вызывает небольшое изменение спектра поглощения в системе  $\text{Cu}^{2+}/497$ .

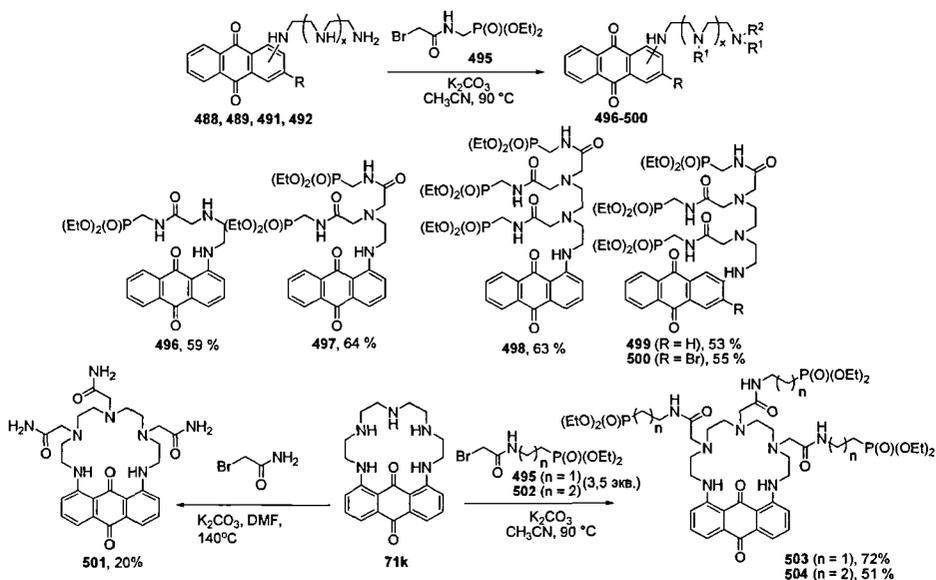


Схема 74.

При добавлении 1 экв.  $\text{Cu}^{2+}$  в водный раствор лиганда **498** вновь наблюдается отчетливое изменение окраски с красной на синюю (Рис. 7а), что связано с батохромным сдвигом полосы поглощения на 93 нм в ЭСП лиганда. В отличие от лиганда **497**, добавление 1 экв.  $\text{Pb}^{2+}$  приводит к изменению цвета от красного до желто-розового за счет 42 нм гипсохромного сдвига полосы поглощения. В случае солей  $\text{Cd}^{2+}$  и  $\text{Hg}^{2+}$  изменения в цвете существенно менее значимые, и могут быть замечены глазом только при добавлении более 10 экв. данных металлов (Рис. 7б).

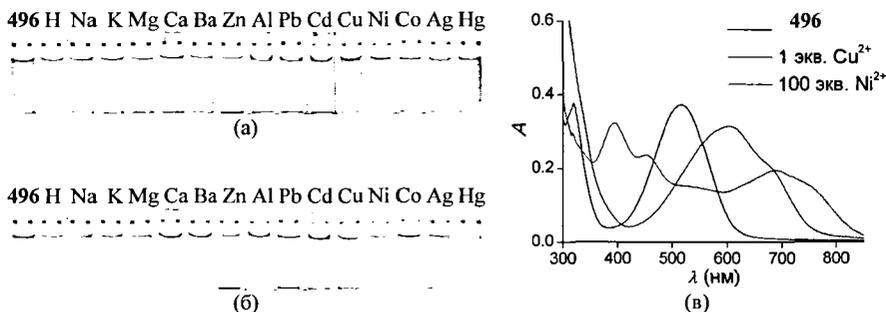


Рис. 5. Изменение цвета хемосенсора **496** в присутствии 1 (а) и 100 (б) экв. различных катионов и (в) спектры поглощения его комплексов.  $[\text{496}] = 0.07 \text{ мМ}$ .

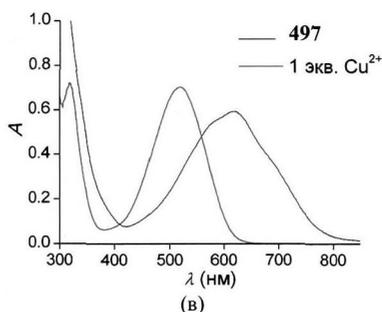
Пределы обнаружения для меди и свинца лигандом **498** составляют 0.4 и 1.3 м.д. для невооруженного глаза. Эти значения могут быть уменьшены до 0.02 м.д. (615 нм) и 0.07 м.д. (480 нм) при использовании спектрофотометра. Разница в максимумах полос поглощения для меди и свинца составляет 135 нм, и данный лиганд можно использовать для одновременного количественного определения обоих металлов.



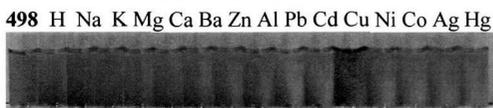
(a)



(б)



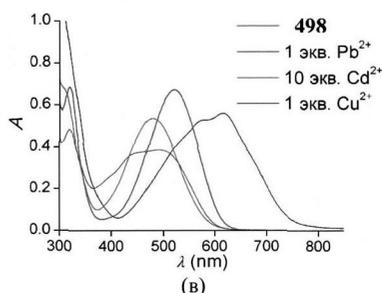
**Рис. 6.** Изменение цвета хемосенсора **497** в присутствии 1 (а) и 100 (б) экв. различных катионов и (в) спектр поглощения его комплекса с медью.  $[497] = 0.11$  мМ.



(a)



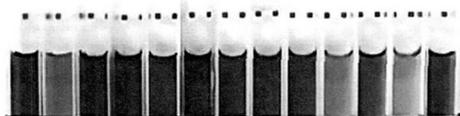
(б)



**Рис. 7.** Изменение цвета хемосенсора **498** в присутствии 1 (а) и 100 (б) экв. различных катионов и (в) спектры поглощения его комплексов.  $[498] = 0,11$  мМ.

Циклические лиганды **503** и **504** имеют максимум поглощения при 570 нм, обеспечивающий синюю окраску их водных растворов. При добавлении 1 экв.  $Pb^{2+}$  происходит изменение окраски на розовую, обусловленное гипсохромными сдвигами 45 и 30 нм, соответственно (Рис. 8).

503 H Na K Mg Ca Ba Zn Al Pb Cd Cu Ni



**Рис. 8.** Растворы макроциклического сенсора **503** в присутствии перхлоратов различных металлов (1 экв.) в воде (pH = 7.4, HEPES буфер (50 мМ)).

Катионы кадмия также вызывают гипсохромный сдвиг в обоих случаях, однако для полного связывания необходим по крайней мере 5-кратный избыток  $Cd^{2+}$  (Рис. 9). Добавление 1 экв.  $Cu^{2+}$  вызывает появление дополнительной полосы поглощения с максимумом около 680 нм, что приводит к осветлению окраски растворов обоих лигандов.  $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  и  $Hg^{2+}$  вызвали гипсохромный сдвиг максимума поглощения до 20 нм только при добавлении не менее 10-кратного избытка катионов. Катионы щелочных и щелочноземельных металлов, таких как Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Sr(II), Ba(II) в 100-кратном избытке вызвали лишь незначительные изменения в цвете раствора, что свидетельствует о низкой координирующей способности лиганда **503** по отношению к этим катионам.

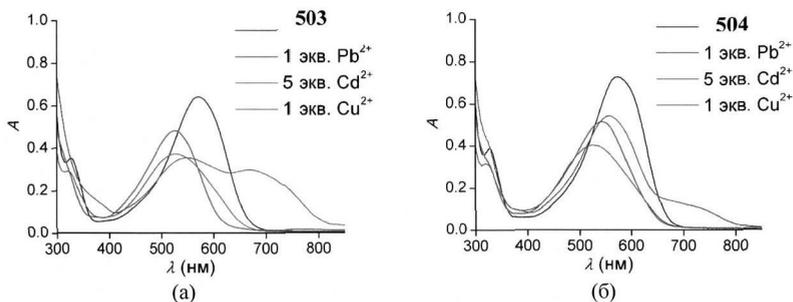


Рис. 9. Спектры поглощения комплексов **503** (а) и комплексов **504** (б).  
 $[503] = 0.08$  мМ.  $[504] = 0.08$  мМ.

Можно предположить, что гипсохромный сдвиг полосы поглощения в спектре  $Pb(II)$  комплекса, по сравнению с полосой поглощения свободного лиганда, вызван изменением геометрии макроцикла, которое приводит к уменьшению  $\pi$ -делокализации свободных электронных пар азота и антрахиноновой  $\pi$ -системы. Батохромный сдвиг, наблюдаемый в присутствии ионов  $Cu(II)$ , может быть вызван депротонированием  $ArNH$  групп, протекающим в ходе комплексообразования. Было проведено УФ-титрование сенсора **503** солью двухвалентного свинца в воде, в результате наблюдалась одна изобастическая точка, что свидетельствует об образовании только одного спектрально различимого комплекса. Стехиометрия 1:1 образующегося комплекса была подтверждена по методу Джоба с использованием УФ-спектроскопии.

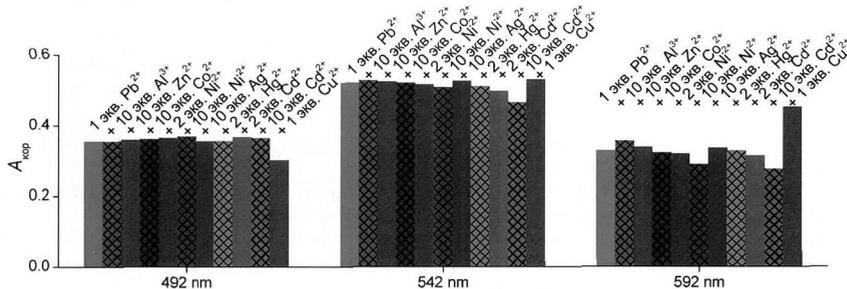


Рис. 10. Кросс-селективность определения ионов свинца хемосенсором **504** в присутствии ионов других металлов.

Далее была изучена селективность комплексообразования  $Pb^{2+}$  в присутствии других катионов. К растворам лигандов **498**, **503** и **504**, содержащим 1 экв.  $Pb^{2+}$ , были добавлены различные количества других катионов. Наибольшее влияние на спектры поглощения комплексов со свинцом со всеми лигандами оказывают катионы меди, ртути и кадмия. При этом циклические хемосенсоры **503** и **504** проявили лучшую селективность, чем нециклический **498**. Более того, лиганд **504** оказался несколько более эффективным, чем **503**, что позволяет использовать его для детектирования катионов свинца в присутствии 10 экв.  $Al^{3+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ag^+$  и 2 экв.  $Ni^{2+}$ . На Рис. 10 показано изменение оптической плотности раствора, содержащего смесь 1:1 лиганда **504** и  $Pb^{2+}$ , при добавлении различных количеств других катионов на трех длинах волн ( $A_{корр}$  — оптическая плотность, исправленная с учетом разбавления при добавлении аликвот катионов металлов). Из этих данных видно, что при 492 и 542 нм удобно производить детектирование ионов свинца, а при 592 нм возможно одновременное детектирование ионов свинца и меди.

## Выводы.

1. Разработан новый метод синтеза азотсодержащих макроциклических соединений с помощью палладий-катализируемого аминирования арил- и гетероарилгалогенидов, подобраны каталитические системы, исследована область применимости данного метода, синтезированы предшественные серии макроциклов, содержащих разнообразные арильные и гетероарильные эндоциклические фрагменты.
2. Данным методом получены азот- и кислородсодержащие макроциклы, включающие в свой состав фрагменты 1,2- и 1,3-диаминобензола, 3,3'- и 4,4'-диаминобифенила, 2,7-диаминонафталина, 1,8- и 1,5-диаминоантрацена и антрахинона, выделены и охарактеризованы побочные циклические и линейные олигомерные соединения, показана зависимость выходов целевых макроциклов от природы исходных дигалогенаренов и полиаминов.
3. Реакции палладий-катализируемого аминирования использованы для синтеза макроциклических соединений, содержащих гетероарильные структурные единицы 2,6- и 3,5-диаминопиридинов, 6,6'-диамино-2,2'-бипиридина, 2,4- и 4,6-диаминопиримидинов, установлена сильная зависимость выходов макроциклов от положения атомов галогена в гетероарильных ядрах и природы полиамина.
4. Разработано два способа синтеза макроциклов, включающих в свой состав два (гетеро)арильных и два полиаминовых фрагмента (циклодимеров): через *N,N'*-бис(галогенарил)производные полиаминов с последующим взаимодействием с полиаминами и через бис(полиамино)замещенные (гетеро)ароматические соединения с последующим взаимодействием с дигалоген(гетеро)аренами; показана возможность и предпочтительность использования бис(полиамино)производных *in situ*, установлено, что в большинстве случаев второй метод эффективнее и обеспечивает более высокие выходы циклодимеров.
5. Палладий-катализируемое аминирование с использованием 1,3-бис(2-аминоэтил)адамтана использовано для синтеза полиазамакроциклов разнообразного строения, включающих в свой состав адамантановый каркас.
6. Разработанный каталитический метод синтеза макроциклов применен для создания полиазамакроциклов, содержащих в своем составе структурный фрагмент 3,24-диоксихолана, с фенильными, пиридиновым и хинолиновым спейсерами, установлена зависимость выхода макроциклов от строения исходных стероидных производных, длины цепи полиамина, показаны границы образования макроциклов с одним стероидным и полиаминовым фрагментом и циклодимеров.
7. Исходя из дибромбензилпроизводных азакраун-эфиров, синтезированы бисмакроциклы палладий-катализируемой макроциклизацией с линейными оксадиаминными и полиаминами; бис(галогенарил)производные диазакраун-эфиров, циклена и циклама введены в каталитические реакции с азакраун-эфирами, при этом синтезированы трисмакроциклические соединения, в которых макроциклы соединены бензильными линкерами.
8. Разнообразные бис(бромбензил)производные полиазамакроциклов, диазакраун-эфиров, циклена и циклама введены в реакции палладий-катализируемой макроциклизации с линейными оксадиаминными и полиаминами, в результате синтезированы макробициклические и макротрициклические соединения различной архитектуры, цилиндрические и сферические криптанды.
9. Исследованы ионофорные свойства ряда синтезированных макроциклических и макрополициклических соединений, проведено ЯМР-титрование макробициклических соединений на основе диазакраун-эфиров, циклена и циклама солями Zn(II), Cd(II), Pb(II), Hg(II), Ag(I), Tl(I), La(III), Lu(III); ациклические и макроциклические производные 1-амино- и 1,8-диаминоантрахинона модифицированы амидофосфонатными подгруппами в целях увеличения их растворимости в воде, с помощью ЭСП и спектроскопии ЯМР проведено исследование связывания катионов металлов данными лигандами, с помощью спектрофотометрического титрования установлено, что некоторые аминопроизводные антрахинона могут быть использованы в качестве оптических сенсоров на катионы меди и свинца.

На Рис. 11 в обобщенном виде представлены все структурные типы макроциклов и полимакроциклов, синтезированные в данной работе, поясненные примерами конкретных соединений.

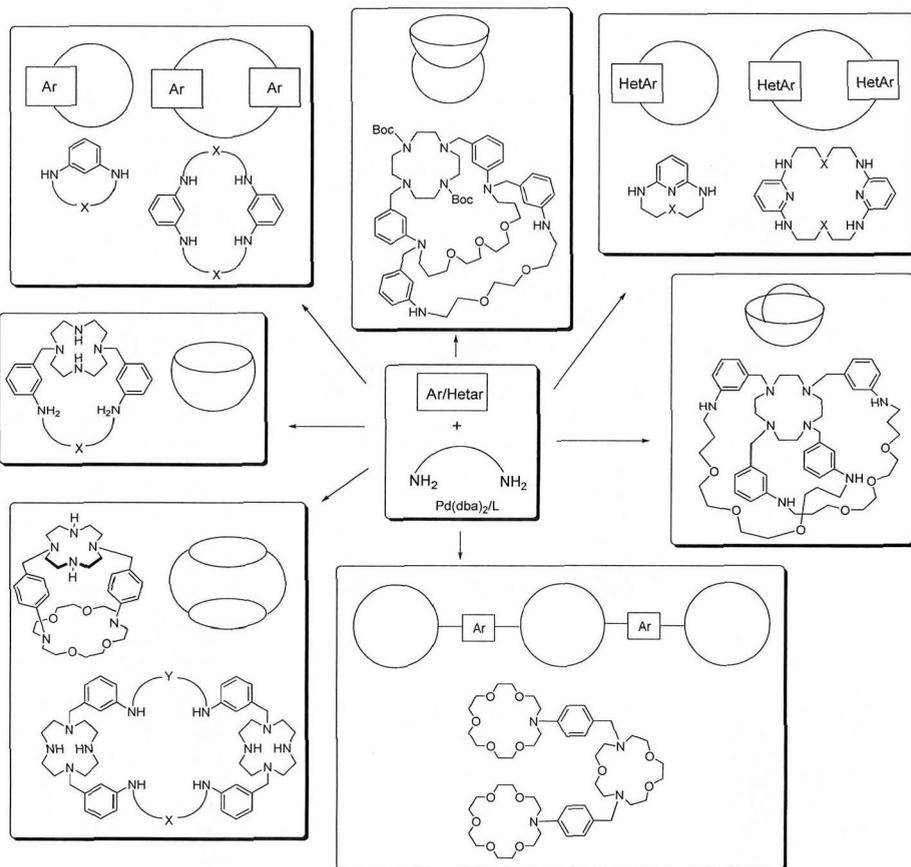


Рис. 11.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

1. I.P. Beletskaya, A.D. Averin, A.G. Bessmertnykh, R. Guilard. Synthesis of new tetraazamacrocycles by Pd-catalyzed amination of 1,8-dichloroanthracene and 1,8-dichloroantra-9,10-quinone. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (30), 4983-4986.
2. I.P. Beletskaya, A.D. Averin, A.G. Bessmertnykh, R. Guilard. Synthesis of diazacrown ethers based on anthracene and anthraquinone by Pd-catalyzed amination reactions. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (30), 4987-4989.
3. I.P. Beletskaya, A.D. Averin, A.G. Bessmertnykh, F. Denat, R. Guilard. Synthesis of 1,8-bis(cyclam) and 1,8-bis(azacrown) substituted anthracenes by palladium-catalyzed arylation of cyclam. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43 (7), 1193-1196.

4. I.P. Beletskaya, A.D. Averin, A.A. Borisenko, F. Denat, R. Guillard. Application of Pd-catalysed amines arylation for the synthesis of benzopolyazamacrocycles. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44* (7), 1433-1435.
5. I.P. Beletskaya, A.D. Averin, N.A. Pleshkova, A.A. Borisenko, M.V. Serebryakova, F. Denat, R. Guillard. Synthesis of new polyazamacrocycles incorporating the pyridine moiety. *Synlett*, **2005**, (1), 87-90.
6. I.P. Beletskaya, A.G. Bessmertnykh, A.D. Averin, F. Denat, R. Guillard. Palladium-catalysed amination of 1,8- and 1,5-dichloroanthracenes and 1,8- and 1,5-dichloroanthraquinones. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, (2), 281-305.
7. I.P. Beletskaya, A.D. Averin, O.A. Ulanovskaya, I.A. Fedotenko, A.A. Borisenko, M.V. Serebryakova, F. Denat, R. Guillard. Application of palladium-catalyzed amination to the synthesis of polyazamacrocycles containing 3,5-disubstituted pyridine. *Chem. Lett.*, **2005**, *34*(8), 1100-1101.
8. A.D. Averin, O.A. Ulanovskaya, I.A. Fedotenko, A.A. Borisenko, M.V. Serebryakova, I.P. Beletskaya, I.P. Palladium-catalysed amination of 3,5-dihaloypyridines – a convenient route to new polyazamacrocycles. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88* (7), 1983-2002.
9. A.D. Averin, E.R. Ranyuk, N.V. Lukashev, I.P. Beletskaya. Synthesis of nitrogen- and oxygen-containing macrocycles – derivatives of lithocholic acid. *Chemistry Eur. J.*, **2005**, *11* (23), 1730-1739.
10. A.D. Averin, O.A. Ulanovskaya, A.A. Borisenko, M.V. Serebryakova, I.P. Beletskaya. Synthesis of macrocycles containing two pyridine and two polyamine moieties via Pd-catalyzed amination. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47* (16), 2691-2694.
11. N.V. Lukashev, A.D. Averin, G.V. Latyshev, P.A. Donez, E.R. Ranyuk, I.P. Beletskaya. Cross-coupling reactions for steroid modification: from arylation to macrocycle synthesis. *Polish J. Chem.*, **2006**, *80*, 559-572.
12. N.V. Lukashev, A.D. Averin, P.A. Donets, E.R. Ranyuk, I.P. Beletskaya. Polyoxazamacrocycles derived of bile acids: from classical acylation to Pd-catalyzed amination. *J. Mexican Chem Soc.*, **2006**, *50* (1), 254.
13. A.D. Averin, E.R. Ranyuk, S.L. Golub, A.K. Buryak, E.N. Savelyev, B.S. Orlinson, I.A. Novakov, I.P. Beletskaya. Synthesis of a new family of adamantylpyridin-2-amines via Pd-catalyzed amination. *Synthesis*, **2007**, 2215-2221.
14. A.D. Averin, A.V. Shukhaev, S.L. Golub, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of polyazamacrocycles comprising 1,3-disubstituted benzene moiety. *Synthesis*, **2007**, 2995-3012.
15. A.D. Averin, O.A. Ulanovskaya, N.A. Pleshkova, A.A. Borisenko, I.P. Beletskaya. Pd-catalyzed amination of 2,6-dihaloypyridines with polyamines. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 785-819.
16. I.P. Beletskaya, A.D. Averin. Palladium-catalyzed amination of aryl dihalides in the synthesis of polyazamacrocycles. *Latvijas Kimijas Zurnals*, **2007**, (4), 263-274.
17. A.D. Averin, E.R. Ranyuk, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of polyazapolyoxamacrocycles with two and three anthracene or anthraquinone moieties: scope and limitations. *Chem. Lett.*, **2008**, *37*, 161-161.
18. A.D. Averin, A.V. Shukhaev, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guillard, I. P. Beletskaya. Synthesis of a new family of bi- and polycyclic compounds via Pd-catalyzed amination of 1,7-di(3-bromobenzyl)cyclen. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3950-3954.
19. A.D. Averin, A.N. Uglov, I.P. Beletskaya. Synthesis of macrocycles comprising 2,7-disubstituted naphthalene and polyamine moieties via Pd-catalyzed amination. *Chem. Lett.*, **2008**, *37*, 1074-1075.
20. A.D. Averin, E.R. Ranyuk, N.V. Lukashev, S.L. Golub, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of macrocycles comprising cholane, polyamine and pyridine units. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1188-1191.
21. А.Д. Аверин, О.А. Улановская, И.П. Белецкая. Аминирование 2-хлор- и 2,4-дихлорпиримидинов полиаминами. *ЖГС*, **2008**, (9), 1418-1431.
22. А.Д. Аверин, Е.Р. Раныук, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Синтез азот- и кислородсодержащих макроциклов, содержащих несколько полиаминовых и антраценовых или антрахиноновых фрагментов, в реакциях палладий-катализируемого аминирования. *ЖОРХ*, **2008**, *44* (11), 1694-1708.

23. A.D. Averin, E.R. Ranyuk, A.K. Buryak, E.N. Savelyev, B.S. Orlinson, I.A. Novakov, I.P. Beletskaya. Pd-Catalyzed amination in the synthesis of a new family of polyazamacrocycles containing 1,3-disubstituted adamantane moieties. *Mendeleev Commun.*, **2009**, *19* (3), 136-138.
24. А.Д. Аверин, Е.Р. Ранюк, Н.В. Лукашев, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Синтез азот- и кислородсодержащих макроциклов палладий-катализируемым аминированием 3,24-ди(6-хлорпиридин-2-илокси)холана. *ЖОрХ*, **2009**, *45* (1), 85-93.
25. А.Д. Аверин, А.Н. Углов, Е.Р. Ранюк, Н.В. Лукашев, И.П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе азот- и кислородсодержащих макроциклов, содержащих фрагменты холана и хинолина. *ЖОрХ*, **2009**, *45* (2), 283-294.
26. A.D. Averin, A.N. Uglov, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Facile synthesis of new polyazamacrocycles by the Pd-catalyzed amination of 3,3'-dibromobiphenyl. *Macroheterocycles*, **2009**, *2* (3), 275-280.
27. Е.Р. Ранюк, А.Д. Аверин, А.К. Буряк, Е.Н. Савельев, Б.С. Орлинсон, И.А. Новаков, И.П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе макроциклов, содержащих фрагменты 1,3-дизамещенного адмантана. *ЖОрХ*, **2009**, *45* (10), 1569-1578.
28. Е.Р. Ранюк, А.Д. Аверин, Н.В. Лукашев, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе и модификациях ациклических оксидиаминопроизводных холанов. *ЖОрХ* **2009**, *45* (12), 1765-1776.
29. A.D. Averin, A.V. Shukhaev, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guillard, and I.P. Beletskaya. Synthesis of 1,3-bis(trimethylcyclam) and 1,3-bis(trimethylcyclen) substituted benzenes. // *Macroheterocycles*, **2009**, *2* (3), 281-285.
30. А.Д. Аверин, А.В. Шушаев, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Синтез полиазамакроциклов палладий-катализируемым аминированием 1,2-дибромбензола и 1-бром-2,6-дихлорбензола. // *ЖОрХ* **2009**, *45* (9), 1368-1378.
31. E. Ranyuk, C. Morkos-Douaihy, A. Bessmertnykh, F. Denat, A. Averin, I. Beletskaya, R. Guillard. Diaminoanthraquinone-linked polyazamacrocycles: efficient and simple colorimetric sensor for lead ion in aqueous solution. *Org. Lett.*, **2009**, *11* (4), 987-990.
32. A.D. Averin, A.N. Uglov, A.K. Buryak, A.G. Bessmertnykh, R. Guillard, I.P. Beletskaya. Synthesis of polyazamacrocycles comprising 6,6'-diamino-2,2'-bipyridine moieties via Pd-catalyzed amination. *Heterocycles*, **2010**, *80* (2), 957-975.
33. A.D. Averin, A.N. Uglov, A. Lemeune, R. Guillard, I.P. Beletskaya. A simple and efficient approach to polyazamacrocycles. In: *Heterocyclic compounds: synthesis, properties and applications* Eds: K. Nyland and P. Johansson, Nova Science Pubs., **2010**, 119-146.
34. A.D. Averin, A.N. Uglov, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Pd-catalyzed amination of isomeric dibromobiphenyls: possibilities of one-step synthesis of macrocycles. *Mendeleev Commun.*, **2010**, *20* (1), 1-3.
35. И.П. Белецкая, А.Д. Аверин, А.Г. Бессмертных, Ф. Дёна, Р. Гиляр. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе полиазамакроциклов. *ЖОрХ*, **2010**, *46* (7), 951-971.
36. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Аминирование 4,6- и 2,4-дихлорпиримидинов полиаминами. *ЖОрХ*, **2010**, *46* (8), 1229-1240.
37. E.R. Ranyuk, A.D. Averin, I.P. Beletskaya. One-step synthesis of chiral azamacrocycles via palladium-catalyzed enantioselective amination of 1,5-dichloroanthraquinone and 1,5-dichloroanthracene. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352* (13), 2299-2305.
38. A.D. Averin, A.N. Uglov, I.P. Beletskaya, A.G. Bessmertnykh, R. Guillard. Pd-catalyzed arylation of polyamines. In: *Advances in chemistry research*, vol. 4. Ed. J. C. Taylor, Nova Science Pubs., **2010**, 269-296.
39. S.M. Kobleev, A.D. Averin, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guillard, I.P. Beletskaya. Synthesis of macrobi- and macrotricyclic compounds comprising pyrimidyl substituted cyclen and cyclam. *Heterocycles*, **2011**, *82* (2), 1447-1476.
40. A.N. Uglov, A.D. Averin, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Pd-catalyzed amination of dibromobiphenyls in the synthesis of macrocycles comprising two biphenyl and two polyamine moieties. *ARKIVOC*, **2011**, *viii*, 99-122.
41. M.V. Anokhin, A.D. Averin, A.K. Buryak, I.P. Beletskaya. Synthesis of tethered bis-macrocycles by cross-coupling of *N*-(3,5-dibromobenzyl)azacrowns with  $\alpha,\omega$ -diamino compounds. *Mendeleev Commun.*, **2011**, *21* (3), 132-133.

42. М.В. Анохин, А.Д. Аверин, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Синтез макробициклических соединений, содержащих фрагменты азакраун-эфиров, и изучение их комплексообразования с нитратами цинка и кадмия. *Изв. АН, сер. хим.*, **2011**, (5), 968-979.
43. A.D. Averin, S.M. Kobelev, M.V. Anokhin, A. G. Bessmertnykh Lemeune, R. Guilard, I.P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination reaction in the synthesis of nitrogen- and oxygen-containing macrocycles and macropolycycles. Targets in heterocyclic systems: chemistry and properties, Vol. 15. Eds. O.A. Attanasi, D. Spinelli, **2011**, 193-225.
44. E. Ranyuk, A. Uglov, M. Meyer, A. Bessmertnykh Lemeune, F. Denat, A. Averin, I. Beletskaya, R. Guilard. Rational design of aminoanthraquinones for colorimetric detection of heavy metal ions in aqueous solution. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 10491-10502.
45. А.Д. Аверин, М.А. Улановская, А.К. Буряк, Е.Н. Савельев, Б.С. Орлинсон, И.А. Новаков, И.П. Белецкая. Арилирование адамантанминов. III. Палладий-катализируемое арилирование адамантан-1,3-диилдиметанамина и 2,2'-(адамантан-1,3-диил)этанамин. *ЖОрХ*, **2011**, 47 (1), 35-44.
46. S.M. Kobelev, A.D. Averin, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guilard, I.P. Beletskaya. Pd-catalyzed amination in the synthesis of cyclen-based macrotricycles. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 210-213.
47. E.R. Ranyuk, M.A. Filatov, A.D. Averin, A.V. Cheprakov, I.P. Beletskaya. The synthesis of highly basic  $\pi$ -extended porphyrins by Palladium-catalyzed amination. *Synthesis* **2012**, 44 (3), 393-398.
48. S.M. Kobelev, A.D. Averin, A.K. Buryak, E.N. Savelyev, B.S. Orlinson, G.M. Butov, I.A. Novakov, F. Denat, R. Guilard, I.P. Beletskaya. Macrobicycles based on cyclen and cyclam containing 1,3-disubstituted adamantane moiety. *ARKIVOC*, **2012**, vii, 196 – 209.
49. А.А. Якушев, М.В. Анохин, А.Д. Аверин, О.А. Малошицкая, И.П. Белецкая. Катализируемое палладием аминирование в синтезе трисмакроциклических соединений на основе аза- и диазакраун-эфиров. *Изв. АН, сер. хим.*, **2012** (7), 1459-1466.
50. A.D. Averin, K.S. Tyutenov, A.V. Shukhaev, S.M. Kobelev, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guilard, I.P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of macrobicycles incorporating cyclen, cyclam and pyridine moieties. *Heterocycles*, **2012**, 86 (2), 1341-1366.
51. S.M. Kobelev, A.D. Averin, O.A. Maloshitskaya, F. Denat, R. Guilard, I.P. Beletskaya. Planar-chiral macrobicycles comprising cyclam moiety. *Macroheterocycles*, **2012**, 5 (4), 389-395.
52. A.N. Uglov, A.D. Averin, A.K. Buryak, A. Bessmertnykh Lemeune, R. Guilard, I.P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of macrocycles comprising two naphthalene and two polyamine moieties. *Macroheterocycles*, **2013**, 6 (1), 33-39.
53. А.А. Якушев, М.В. Анохин, А.Д. Аверин, О.А. Малошицкая, Е.Н. Савельев, Г.М. Бутов, Б.С. Орлинсон, И.А. Новаков, И.П. Белецкая. Синтез макополициклов comprising diazacrown and adamantane moieties via Pd-catalyzed amination reaction. *Macroheterocycles*, **2013**, 6 (1), 40-46.

---

Заказ № 29-П/04/2013 Подписано в печать 09.04.2013 Тираж 150 экз. Усл. п.л. 2,6

---



“Цифровичок”, тел. (495) 649-83-30  
*[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; e-mail: [info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)*