

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Мальшева Анна Сергеевна

**Палладий-катализируемое аминирование в синтезе
энантиоселективных флуоресцентных детекторов**

1.4.3. - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Научный
руководитель:**

Аверин Алексей Дмитриевич,
доктор химических наук

**Официальные
оппоненты:**

Федорова Ольга Анатольевна – доктор химических наук, профессор, ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН», заместитель директора

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

Самет Александр Викторович – доктор химических наук, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.1(МГУ.02.01) Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/464052438/>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1(МГУ.02.01)
кандидат химических наук

О. А. Малошицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Создание молекулярных сенсоров для распознавания различных аналитов является одной из приоритетных задач современной органической химии. В настоящее время все большее внимание уделяется флуоресцентным молекулярным сенсорам в связи с их высокой чувствительностью, селективностью и экспрессностью, а развитие инструментальных методов в этой области дает возможность широкого использования таких хемосенсоров в различных областях науки и промышленности. Подавляющее большинство известных к настоящему времени флуоресцентных хемосенсоров направлено на распознавание катионов металлов, в первую очередь, токсичных и тяжелых, с целью мониторинга состояния окружающей среды. Более специфическими являются флуоресцентные детекторы для распознавания энантиомеров органических соединений, среди которых наиболее востребованными являются аминокислоты, оксикислоты, дикислоты, аминспирты, хиральные амины и диамины. Такие детекторы должны обладать выраженной флуоресценцией и представлять собой индивидуальные энантиомеры, чтобы молекулярные комплексы, образуемые с противоположными энантиомерами аналитов, являлись диастереомерами и, таким образом, их эмиссионные свойства могли различаться.

Степень разработанности темы. Известные к настоящему времени энантиоселективные флуоресцентные детекторы могут содержать в своем составе элементы с центральной хиральностью, а также фрагменты с осевой или планарной хиральностью. Наиболее исследованными являются производные 1,1'-би-2-нафтола (БИНОЛа), поскольку данный структурный фрагмент удачно сочетает в себе флуоресцентные свойства и C₂-осевую хиральность. Ближайший аналог БИНОЛа 2,2'-диамино-1,1'-бинафтил (БИНАМ) к настоящему времени практически не изучен в таком качестве. В лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова разработаны удобные методы палладий-катализируемого аминирования арилгалогенидов для их разнообразной функционализации, в связи с этим представляется актуальным использовать этот метод для введения различных заместителей (в том числе, хиральных и обладающих флуоресцентными свойствами) в молекулу БИНАМа с целью создания широкой гаммы потенциальных энантиоселективных флуоресцентных детекторов. Кроме того, данные соединения могут быть использованы и для распознавания катионов металлов, таким образом, их функциональность значительно расширяется по сравнению с обычными флуоресцентными хемосенсорами, не содержащими хиральных групп.

Цель и задачи исследования. Цель работы заключается в синтезе хиральных соединений на основе 3,3'-дизамещенного бифенила, 2,7-дизамещенного нафталина и 2,2'-диамино-1,1'-бинафтила (БИНАМа) с использованием палладий-катализируемого аминирования, введении в их состав дополнительных флуорофорных групп и изучении полученных соединений в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов с использованием ряда аминспиртов.

Для достижения поставленной цели предполагается решение следующих конкретных задач:

(1) разработка синтетических подходов к ранее неизвестным производным 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина взаимодействием 3,3'-дибромбифенила и 2,7-дибромнафталина хиральными аминами в условиях палладиевого катализа и модификация полученных соединений дополнительными флуорофорными группами, такими как дансиламид (5-диметиламино-1-нафталинсульфонамид), хинолин, 7-метокси- и 6,7-диметоксикумарин;

(2) исследование Pd(0)-катализируемого аминирования *N,N'*-ди(бромфенил)замещенного 2,2'-диамино-1,1'-бинафтила (БИНАМа) оптически активными аминами, синтез макроциклических производных, содержащих эндоциклический фрагмент БИНАМа, модификация полученных соединений дополнительными экзоциклическими хиральными и флуорофорными группами;

(3) исследование зависимости спектров УФ и флуоресценции синтезированных соединений в присутствии хиральных аналитов – энантиомеров различных аминок спиртов, а также в присутствии катионов металлов, с целью нахождения наиболее эффективных флуоресцентных детекторов.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются новые хиральные потенциальные детекторы – производные бифенила, нафталина и БИНАМа, – и аналиты, такие как оптически активные аминок спирты и соли металлов. Предметом исследования является установление закономерностей протекания палладий-катализируемого аминирования на всех этапах синтеза указанных соединений и их способность к флуоресцентному детектированию оптически активных аминок спиртов и катионов металлов.

Научная новизна. В работе впервые получена обширная серия производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, содержащих в своем составе по два идентичных хиральных заместителя, а также по два дополнительных флуорофорных фрагмента; введение хиральных заместителей осуществлялось путем Pd(0)-катализируемого аминирования, а флуорофоров – каталитическими и некаталитическими методами.

Получены ранее неизвестные производные азот- и кислородсодержащих макроциклов на основе бифенила и нафталина, модифицированных экзоциклическими оптически активными азотсодержащими заместителями, в состав данных макроциклов введены дансиламидные флуорофорные группы.

С использованием палладий-катализируемого аминирования получена широкая гамма ранее неизвестных производных (*S*)-БИНАМа, содержащих в своем составе дополнительные хиральные заместители, ряд полученных соединений далее модифицирован флуорофорными группами.

Получены полиаза- и полиазаполиоксамacroциклические соединения, содержащие в своем составе эндоциклические структурные фрагменты (*S*)-БИНАМа, в которые далее были введены экзоциклические хиральные и флуорофорные группы, в том числе были получены порфиринсодержащие конъюгаты с данными макроциклами.

Проведено комплексное изучение свойств синтезированных соединений как энантиоселективных флуоресцентных детекторов с использованием представительного ряда хиральных аминок спиртов, также данные соединения были изучены в качестве потенциальных флуоресцентных хемосенсоров и молекулярных проб на катионы металлов, при этом показана сильная зависимость эффективности детектирования от строения исследованных соединений.

Теоретическая значимость. В ходе работы установлена зависимость выходов продуктов в реакциях палладий-катализируемого аминирования от строения исходных соединений, в первую очередь, пространственных препятствий у аминогруппы, показаны возможности и ограничения по введению в реакцию *орто*-замещенных производных, модификации вторичных аминов флуорофорными заместителями в зависимости от стерических факторов заместителей при аминогруппе и строения арилбромидов. Обнаружено, что самые незначительные изменения в строении исследуемых соединений влекут за собой сильные изменения в детектирующей способности как хиральных аналитов, так и катионов металлов, что свидетельствует о важности тонкой подстройки структуры потенциальных флуорофорных хемосенсоров для распознавания интересующих объектов. Продемонстрирована возможность изучения комплексообразования синтезированных

соединений с аминспиртами методами ЯМР-титрования при мольном соотношении детектор/аналит до 1:100.

Практическая значимость. Оработаны методы Pd(0)-катализируемого введения хиральных азотсодержащих заместителей в молекулы бифенила, нафталина, БИНАМа, в макроциклические производные на основе данных соединений.

Разработаны методы Pd(0)-катализируемого введения флуорофорных групп, таких как хинолин, антрацен, антрахинон, порфирилат цинка, в оптически активные производные бифенила, нафталина и БИНАМа.

С использованием спектроскопии УФ и флуоресценции найдены энантиоселективные флуоресцентные детекторы индивидуальных энантиомеров 8 модельных аминспиртов, характеризующиеся селективным изменением спектров эмиссии в присутствии одного из энантиомеров, позволяющим проводить их качественное распознавание. В ходе изучения зависимости спектров поглощения и эмиссии в присутствии 21 катиона металлов обнаружены флуоресцентные детекторы ряда катионов металлов, таких как Cu(II), Al(III), Zn(II), Cd(II), Hg(II), In(III), Co(II), что позволяет идентифицировать данные металлы по селективному изменению спектров испускания (интенсивность и максимум эмиссии).

Методология исследования. Синтез целевых соединений осуществлялся преимущественно с использованием метода палладий-катализируемого аминирования, в рамках данного подхода достигнуто большое структурное разнообразие соединений, отличающихся строением рецепторных и сигнальных фрагментов. Изучение детектирующей способности соединений проведено с использованием спектроскопии УФ и флуоресценции.

Положения, выносимые на защиту:

– Синтез производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, содержащих хиральные и флуорофорные заместители, может быть осуществлен с использованием палладий-катализируемого аминирования.

– Сочетание каталитических и некаталитических подходов эффективно для модификации азот- и кислородсодержащих макроциклов на основе 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина хиральными азотсодержащими заместителями и флуорофорными группами.

– Каталитическое аминирование может быть успешно применено для синтеза производных (S)-БИНАМа, содержащих по два хиральных азотсодержащих фрагмента, и для введения в их состав дополнительных флуорофорных групп.

– Получение макроциклов на основе (S)-БИНАМа эффективно осуществляется палладий-катализируемой макроциклизацией с использованием различных оксадиаминов и полиаминов.

– Введение дополнительных хиральных и флуорофорных заместителей в молекулу БИНАМ-содержащих макроциклов позволяет в широкой степени модифицировать их способность к детектированию аминспиртов и катионов металлов.

– Систематическое изучение зависимости спектров УФ и флуоресценции полученных соединений в присутствии аминспиртов и солей металлов позволяет выявить энантиоселективные флуоресцентные детекторы для определенных аналитов и сделать выводы о зависимости детектирующих свойств от строения молекул.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием совокупности спектральных исследований (ЯМР, масс-спектроскопия, спектры УФ и флуоресценции) для характеристики синтезируемых соединений, хорошей воспроизводимостью методик синтеза и взаимной согласованностью и непротиворечивостью полученных данных и выводов.

Личный вклад автора состоит в синтезе описываемых в диссертации соединений, проведении исследований их детектирующей способности с использованием спектроскопии

УФ и флуоресценции, участии в планировании экспериментов, обсуждении полученных результатов и написании научных статей. В большинстве научных статей, опубликованных в соавторстве, вклад автора является определяющим.

Публикации и апробация работы. По результатам исследовательской работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе, 4 статьи в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, рекомендованных Диссертационным Советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ. Основные материалы работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на российских и международных конференциях: V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), Всероссийская конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2019), 5th International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва, 2019), Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), EBS workshop on X-ray Emission Spectroscopy (Франция, 2019), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений КОСТ-2021 (Сочи, 2021), XXI Международные научные конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» (Москва, 2019), «Ломоносов-2020» (Москва, 2020), «Ломоносов-2021» (Москва, 2021).

Структура и объём работы. Диссертационная работа изложена на 251 странице машинописного текста, содержит 52 схемы, 120 рисунков, 8 таблиц и состоит из 7 разделов: Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключение, Списка литературы и Приложения. Список литературы содержит 187 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование состоит из следующих основных разделов: 1) синтез производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, содержащих в своем составе хиральные и флуоресцентные заместители; 2) получение производных (*S*)-БИНАМа, включающих хиральные и флуоресцентные группы; 3) модификация макроциклических соединений на основе (*S*)-БИНАМа экзоциклическими хиральными и флуоресцентными заместителями; 4) исследование детектирующей способности полученных соединений методами спектроскопии УФ и флуоресценции.

1. Синтез производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, содержащих в своем составе хиральные и флуоресцентные заместители

Важным принципом создания потенциальных флуоресцентных хемосенсоров является наличие непосредственной связи между рецепторным и сигнальным фрагментами для усиления регистрируемого отклика на комплексообразование с аналитами. Палладий-катализируемое аминирование, чрезвычайно расширившее возможности образования связи $C(sp^2)-N$, является важным инструментом для синтеза соединений такого рода. На первоначальном этапе исследования разработан синтез производных бифенила, содержащих в своем составе хиральные и флуоресцентные заместители, посредством взаимодействия 3,3'-дибромбифенила (**1**) с (*S*)-тетрагидрофурфуриламином (**2**), (*S*)-2-(аминометил)-*N*-Бокпирролидином (**8**) и оптически активным бензилоксициклопентиламином **11** (Схема 1). Реакции проводили в присутствии каталитической системы $Pd(dba)_2/BINAP$ или $Pd(dba)_2/DavePhos$ ($dba =$ дибензилиденацетон, $BINAP = 2,2'$ -дифенилфосфино-1,1'-бинафтил, $DavePhos = 2$ -дициклогексилфосфино-2'-диметиламинобифенил), при этом выходы целевых соединений **3**, **9** и **12** составили от 30 до 86%. Производные 3,3'-диаминобифенила обладают

относительно слабыми флуоресцентными свойствами, поэтому соединения **3** и **9** были модифицированы дополнительными флуорофорными группами: дансиламидной (с образованием соединений **5** и **10**), а также 7-метоксикумариновой (с образованием производного **7**). Данные реакции проводили в условиях обычного нуклеофильного замещения; выходы целевых продуктов здесь и далее, как правило, указаны после хроматографической очистки на силикагеле. Вводимые флуорофорные группы также содержат дополнительные координационные сайты (атомы кислорода и азота), что расширяет способности соединений к образованию молекулярных комплексов с органическими аналитами и катионами металлов.

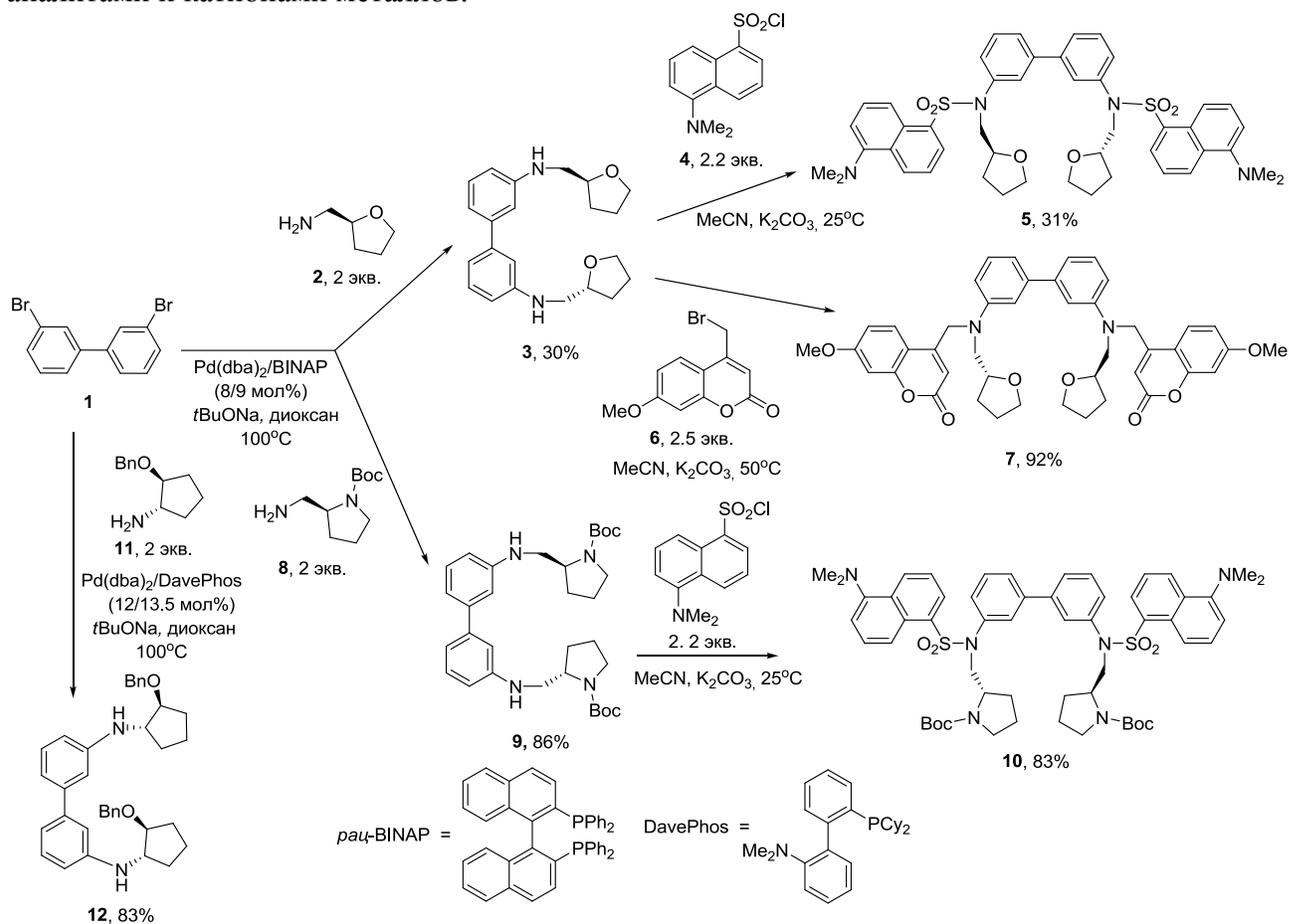


Схема 1.

Аналогичным образом осуществлена модификация 2,7-диаминонафталина (**13**) двумя фрагментами (*S*)-тетрагидрофуруриламина (**2**), при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$ удалось увеличить выход соединения **14** до 71% (Схема 2). Полученное соединение модифицировано флуорофорными заместителями (дансиламидом, 7-метокси- и 6,7-диметоксикумарином, а также хинолином) с образованием соответствующих производных **15**, **16**, **18**, **20** с выходами 27-57%. В то время как реакции с дансилхлоридом (**4**) и бромметилкумаринами **6** и **17** проводили в некаталитических условиях, взаимодействие с 6-бромхинолином (**19**) вели в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$.

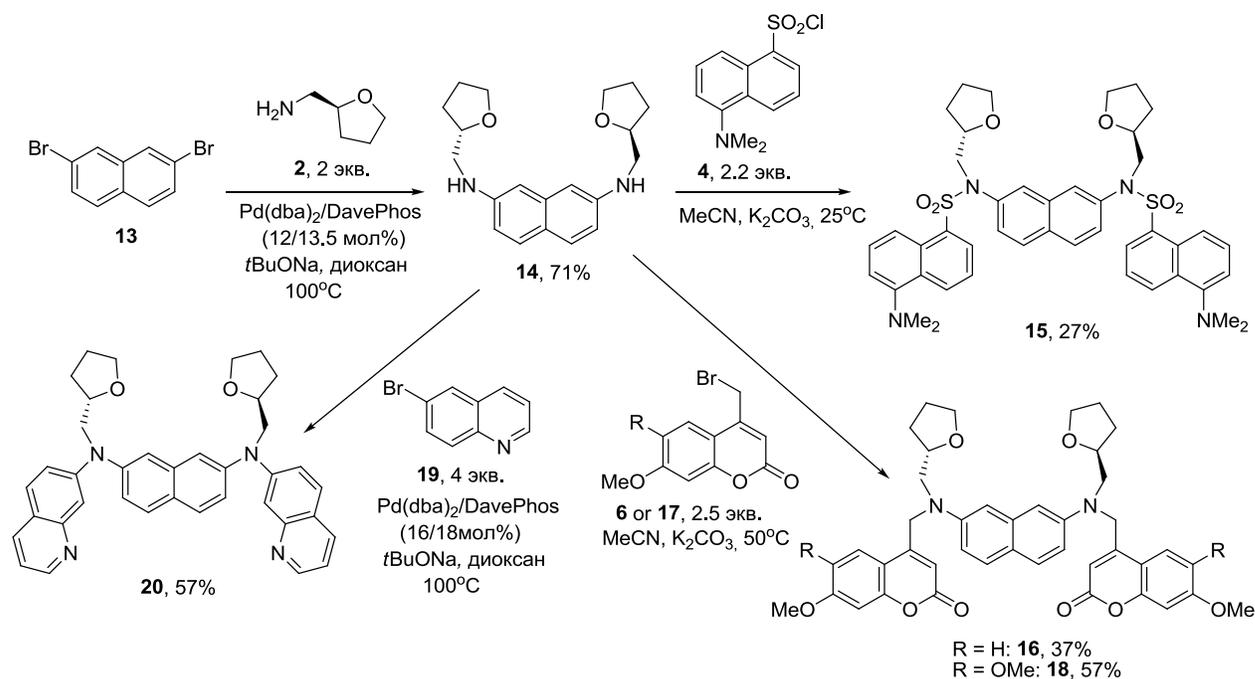


Схема 2.

В целях увеличения разнообразия хиральных азотсодержащих заместителей для возможной более точной подстройки детектирующей способности производных 2,7-дизамещенного нафталина проведены реакции с рядом других хиральных аминов **8**, **11** и **24** (Схема 3), при этом максимальный выход продукта диаминарования составил 96% в случае соединения **25**. Специально проведенные исследования показали, что введение дополнительных флуорофорных групп в соединение **23**, содержащее два бензилоксициклопентиламиновых фрагмента, невозможно ввиду стерических препятствий. Важно подчеркнуть, что и без дополнительных флуорофоров производные 2,7-диаминонафталина обладают выраженными флуоресцентными свойствами.

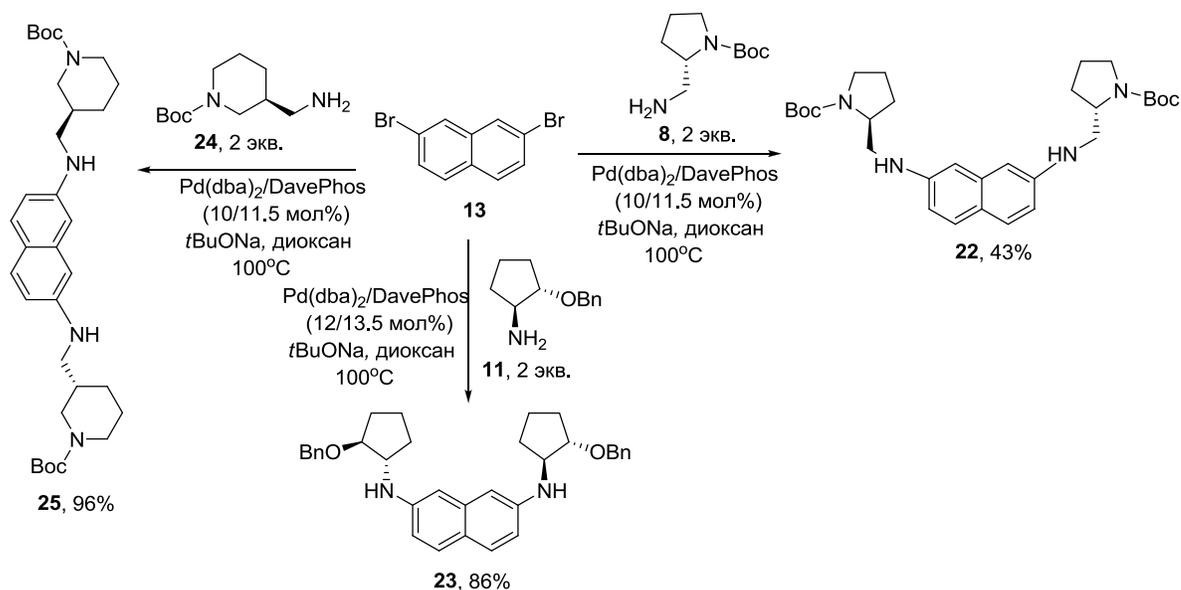


Схема 3.

Синтезированные производные бифенила и нафталина характеризуются различным взаимным расположением хиральных азотсодержащих заместителей в пространстве, что должно сказаться на их различной способности к образованию молекулярных комплексов с оптически активными аналитами и катионами металлов.

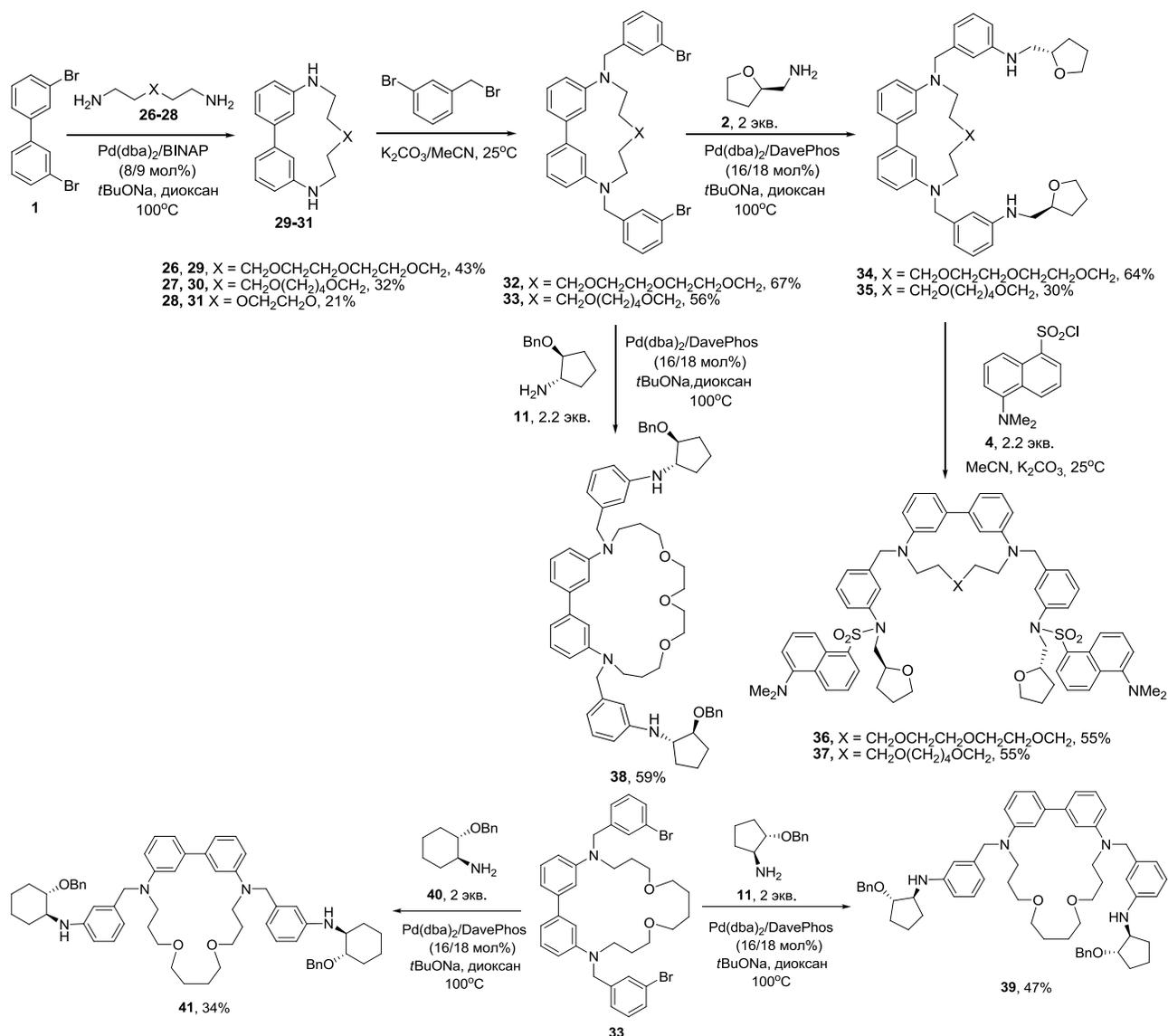


Схема 4.

На следующем этапе по ранее описанному методу были получены макроциклические соединения **29-31** каталитическим взаимодействием 3,3'-дибромбифенила (**1**) с соответствующими оксадиаминами **26-28**, которые затем были снабжены 3-бромбензиловыми заместителями (полупродукты **32** и **33**), для введения хиральных азотсодержащих заместителей по реакции Pd(0)-катализируемого аминирования (Схема 4). Реакции данных производных с аминами **2**, **11** и **40** привели к образованию соединений **34**, **35**, **38**, **39**, **41** с выходами 30-64%, отличающихся строением как макроцикла, так и хиральных азотсодержащих заместителей. В два из полученных модифицированных макроцикла были введены дополнительные экзоциклические дансиламидные флуорофоры, и соединения **36** и **37** выделены с выходами по 55% (Схема 4). Также показана возможность введения 2-

бромбензильных заместителей в бифенил-содержащий макроцикл (соединение **42** получено с выходом 59%), при этом его диаминирование амином **2** прошло также успешно и целевой продукт **43** выделен с выходом 52% (Схема 5). Данный результат важен для получения серии производных макроциклов, отличающихся расположением двух хиральных заместителей относительно друг друга и макроциклической полости.

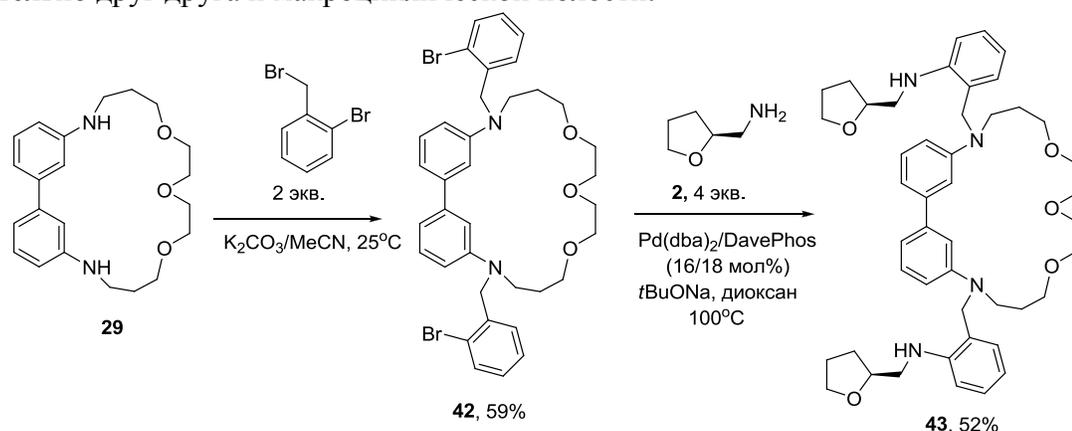


Схема 5.

По аналогичной схеме проведена модификация 3-бромбензильными заместителями макроцикла **47** на основе диаминонафталина, предварительно полученного по описанному методу из 2,7-дибромнафталина. Далее соединение **51** ввели в палладий-катализируемое аминирование с хиральными аминами **2** и **11** (Схема 6). Таким образом, получены макроциклы **52** и **53**, содержащие по два идентичных хиральных азотсодержащих заместителя различного строения.

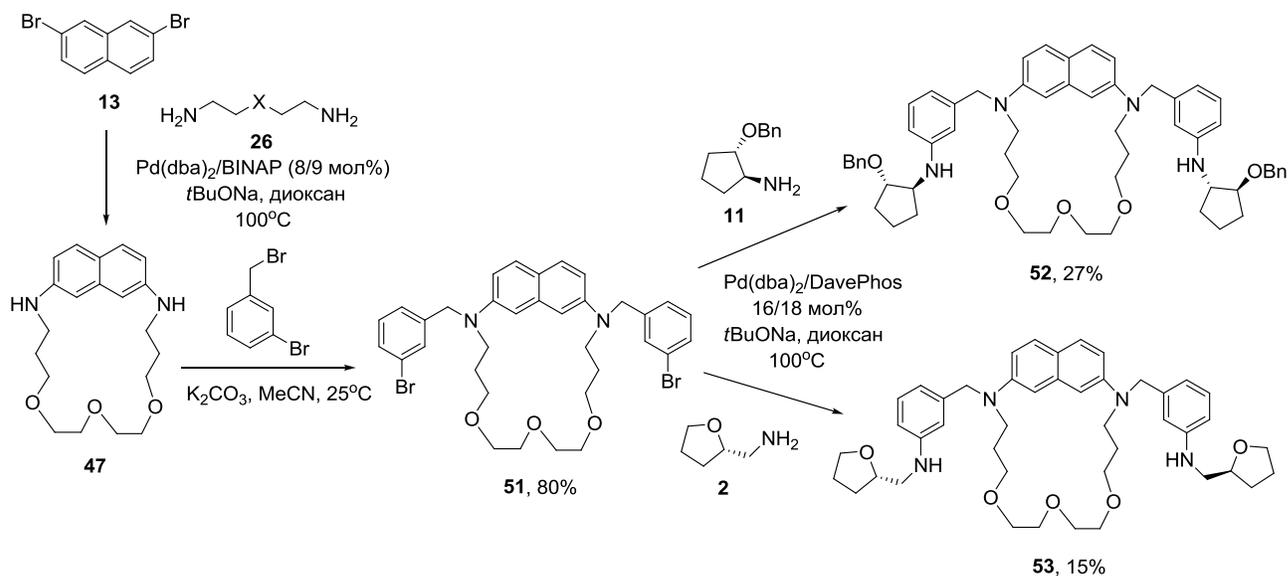


Схема 6.

2. Синтез производных (S)-БИНАМа, содержащих хиральные и флуоресцентные группы

Полученные ранее в лаборатории ЭОС предварительные данные об эффективности ряда макроциклических производных БИНАМа во флуоресцентном распознавании энантиомеров аминспиртов дали основание для более систематического исследования

производных данного хирального диамина. Промежуточный *N,N'*-ди(3-бромфенил)замещенный БИНАМ **56** получили по известному методу с выходом 66% (в качестве фосфинового лиганда был использован Xantphos = 9,9-диметил-4,5-дифенилфосфиноксантен). Данное соединение ввели в реакции Pd(0)-катализируемого аминирования как с хиральными аминами ((*S*)-**2**, (*R*)-**2** и **11**), так и с 2-метоксиэтиламином (**59**) для получения открытоцепного аналога соответствующего макроцикла (Схема 7). В большинстве случаев выходы целевых продуктов **57**, **58**, **60** и **61** были высоки.

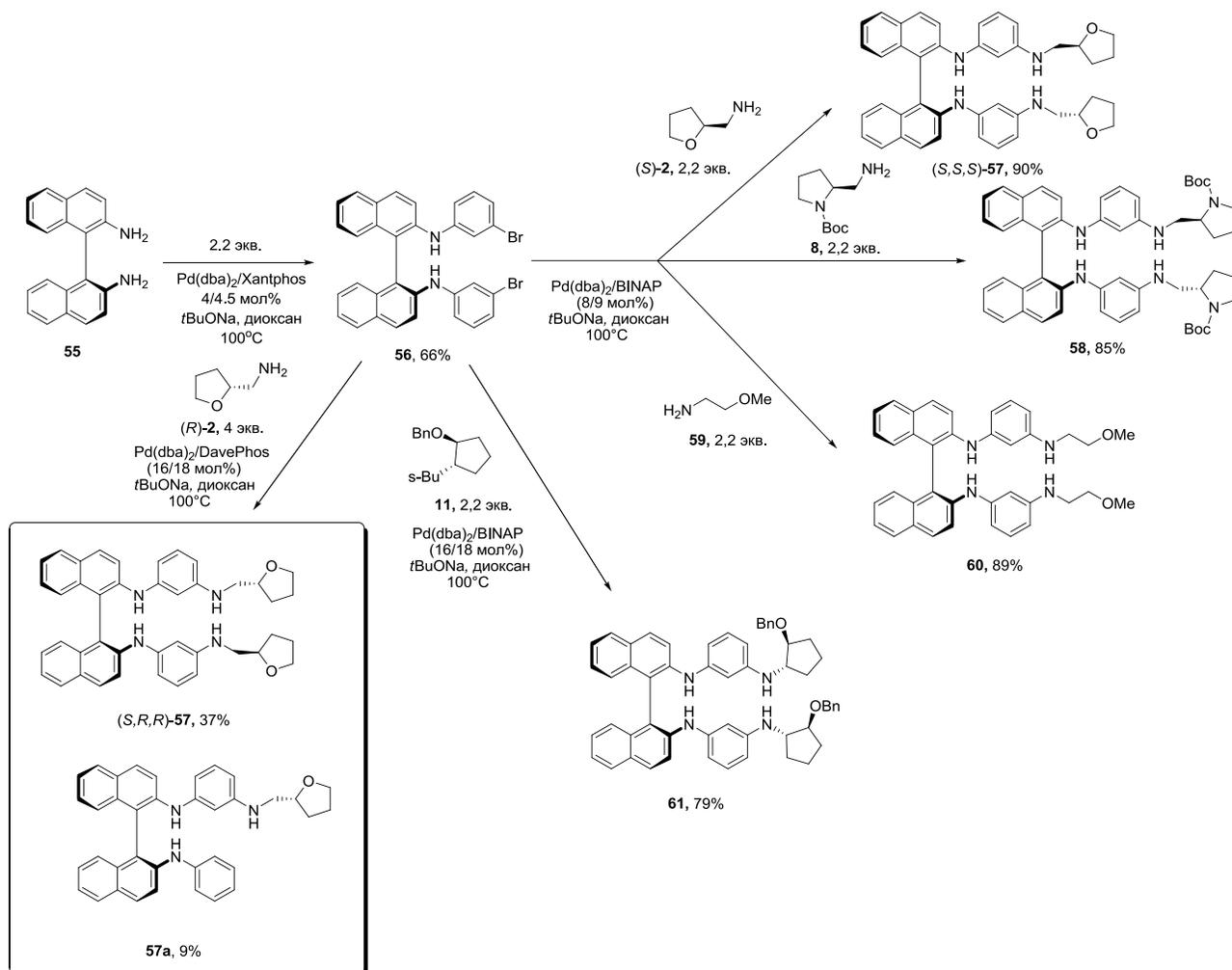


Схема 7.

Соединения (*S,S,S*)-**57** и **58** далее в целях сравнения модифицировали дополнительными флуорофорными группами (дансиламидом и 7-метоксикумарином), причем соответствующие соединения **62**, **63** и **65** были выделены практически с количественными выходами в чистом состоянии без необходимости хроматографирования (Схема 8). Введение хинолиновых флуорофорных групп проведено с использованием палладиевого катализа (соединения **64** и **67**). Модификация ди(2-метоксиэтиламино)замещенного БИНАМа **60** в тех же условиях позволила получить дидансильное и дикумариновые производные **68-70** с очень высокими выходами, а введение хинолинового флуорофора было осуществлено с помощью каталитического аминирования с использованием изомерных 6- и 3-бромхинолинов (Схема 9).

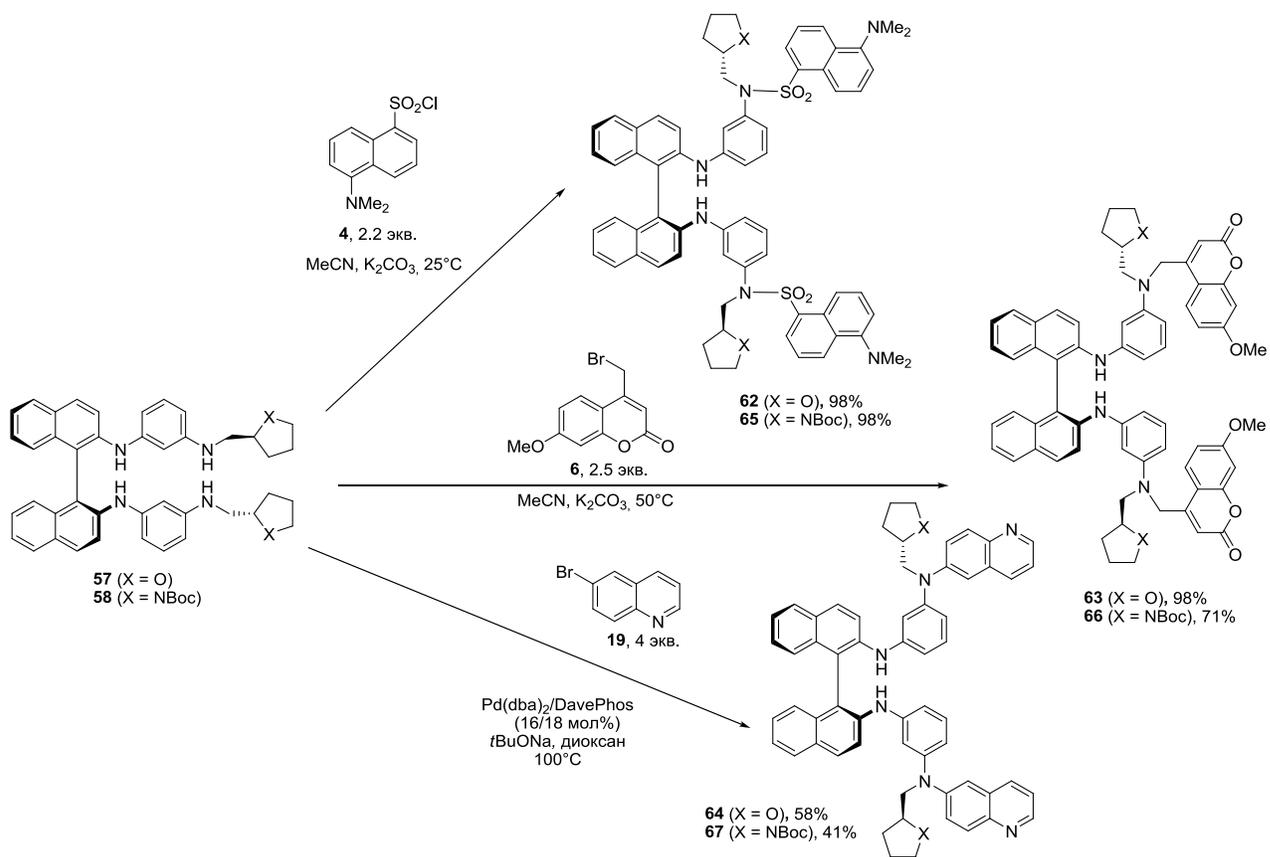


Схема 8.

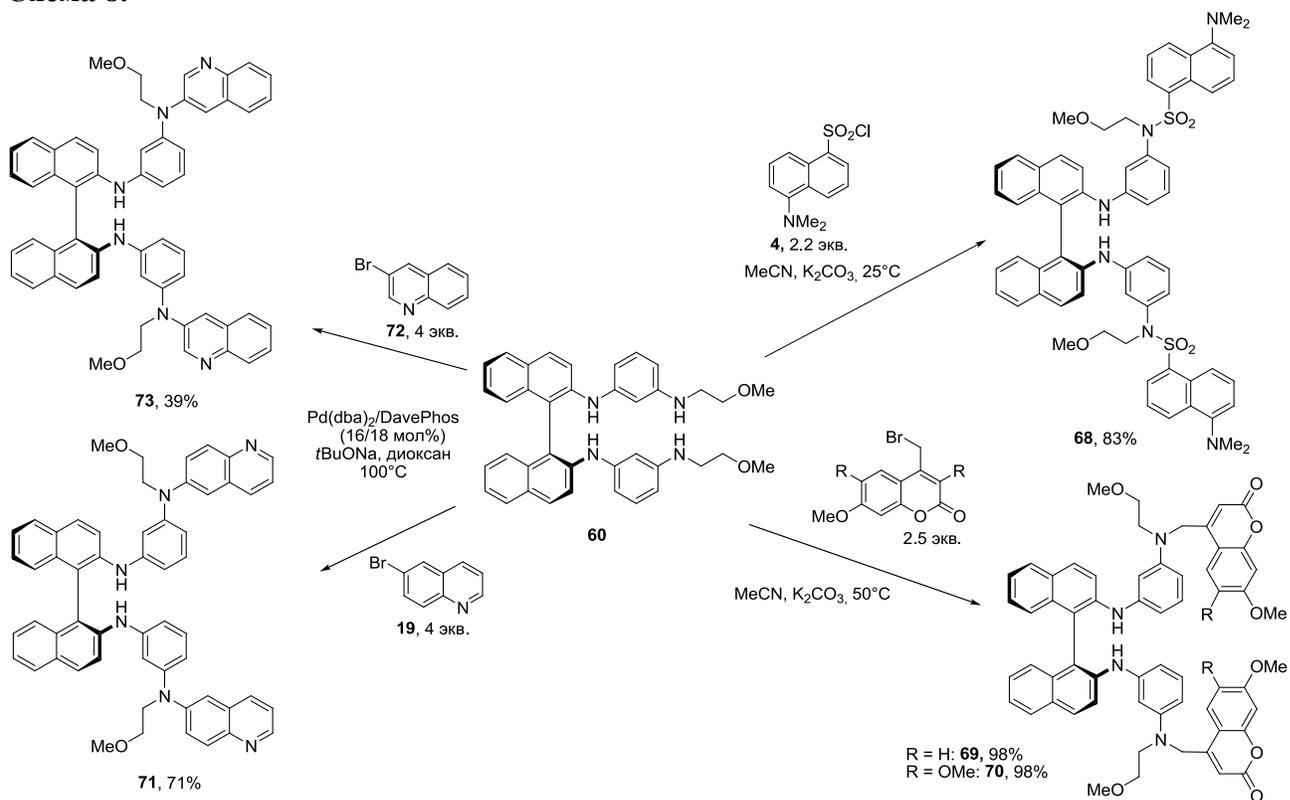


Схема 9.

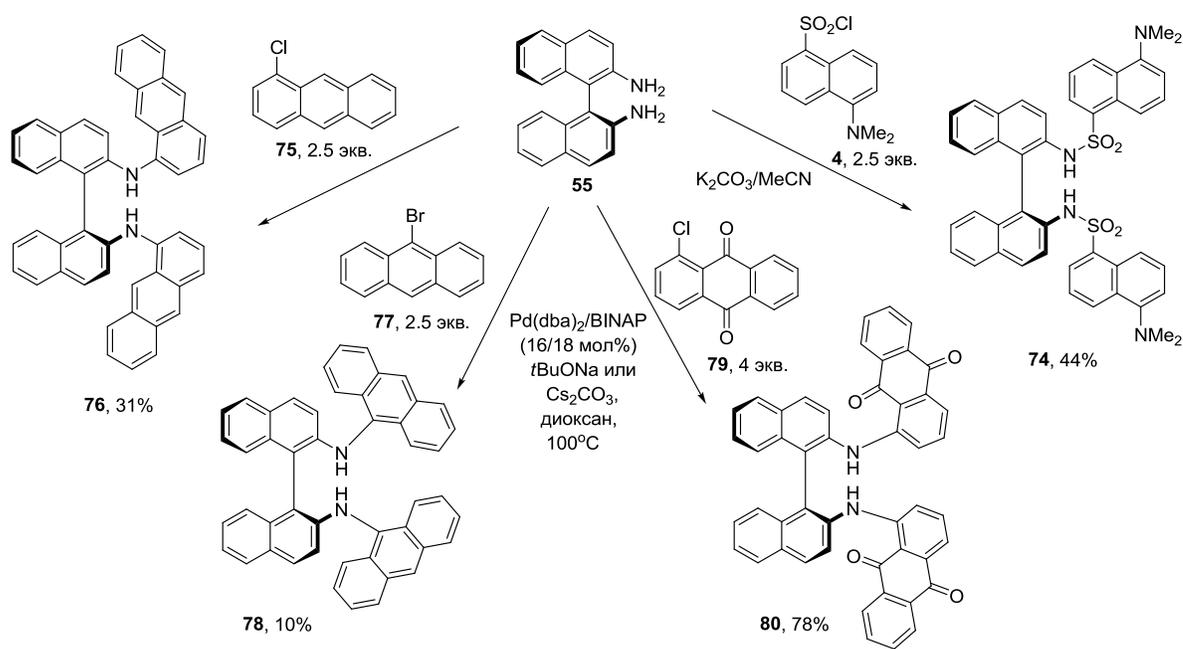


Схема 10.

Другой модификацией (S)-БИНАМа является введение дополнительных флуорофорных групп, обладающих протяженной π -системой (нафталин, антрацен, антрахинон). Взаимодействие (S)-БИНАМа с дансилхлоридом **4** проводили в некаталитических условиях, с 1-хлорантраценом, 9-бромантраценом и 1-хлорантрахиноном – в условиях палладиевого катализа, при этом в последнем случае вместо *трет*-бутилата натрия использовали более слабое основание карбонат цезия (Схема 10). Выходы целевых продуктов **74**, **76**, **78** и **80** изменялись в очень широком диапазоне (10-78%).

3. Макроциклические производные на основе (S)-БИНАМа с дополнительными хиральными и флуорофорными заместителями

Посредством Pd(0)-катализируемой макроциклизации *N,N'*-ди(3-бромфенил)замещенного БИНАМа с рядом оксидиаминов **26-28** получены макроциклы **81-83** с выходами 40-53%, при этом в двух случаях выделены побочные циклодимеры **84** и **85** (Схема 11). Успешно проведено также образование макроциклов с триамином **86** и тетраамином **87**, при этом выходы соответствующих продуктов составили 55 и 35%, соответственно, при условии использования 1.5 экв. полиаминов. Однако, с другим тетраамином **88**, отличающимся всего на одну метиленовую группу, выход макроцикла **91** оказался крайне незначительным (Схема 11). Различие в строении оксидиаминовых и полиаминовых звеньев может оказать влияние на селективность комплексообразования данных соединений с исследуемыми аналитами. Продемонстрирована возможность введения 4 дансильных флуорофорных групп в циклодимеры **84** и **85**, а также в молекулу тетраазамакроцикла **90**, однако, выходы целевых продуктов **92-94** составили 20-33% в связи с трудностями хроматографического отделения от не полностью замещенных побочных продуктов (Схема 12).

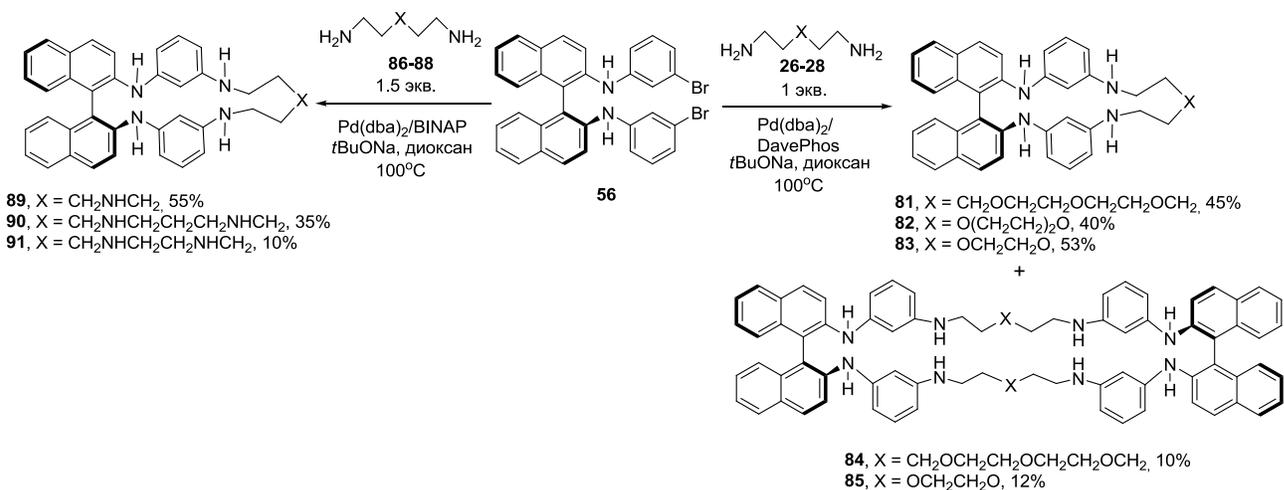


Схема 11.

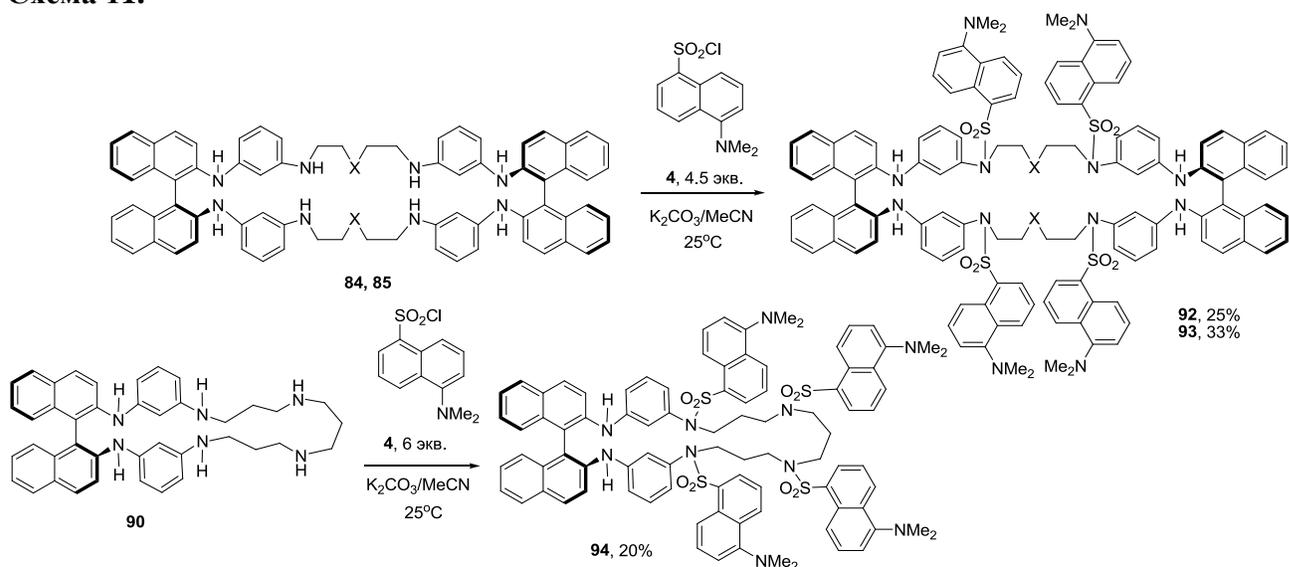


Схема 12.

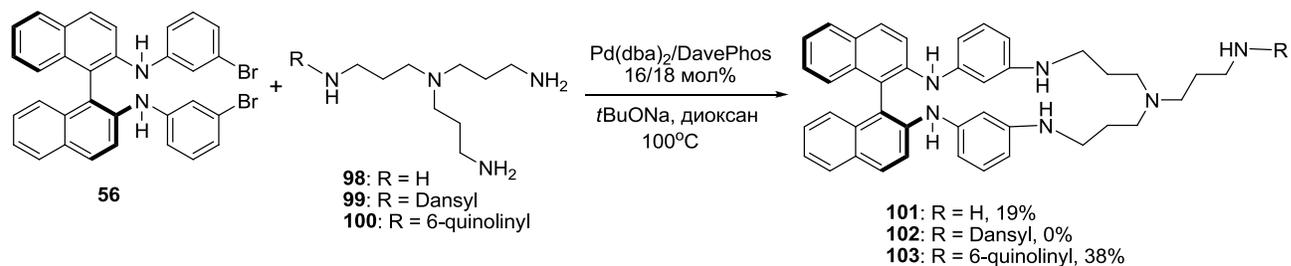


Схема 13.

Интересной возможностью для получения потенциальных флуоресцентных хемосенсоров является реакция макроциклизации соединения **56** с трис(3-аминопропил)амином **98** (гомо-треном) и его монохинолинилпроизводным **100** (Схема 13). Интересно, что выход хинолинзамещенного макроцикла **103** оказался в 2 раза выше свободного макроцикла **101**, а с аналогичным дансилпроизводным **99** макроцикл **102** не был получен. Различные дансилпроизводные макроцикла на основе (*S*)-БИНАМа и гомо-трена **102**, **104** и **105**, содержащие 1, 2 и 3 флуорофорных группы, удалось получить при взаимодействии макроцикла **101** с разным количеством дансилхлорида (Схема 14).

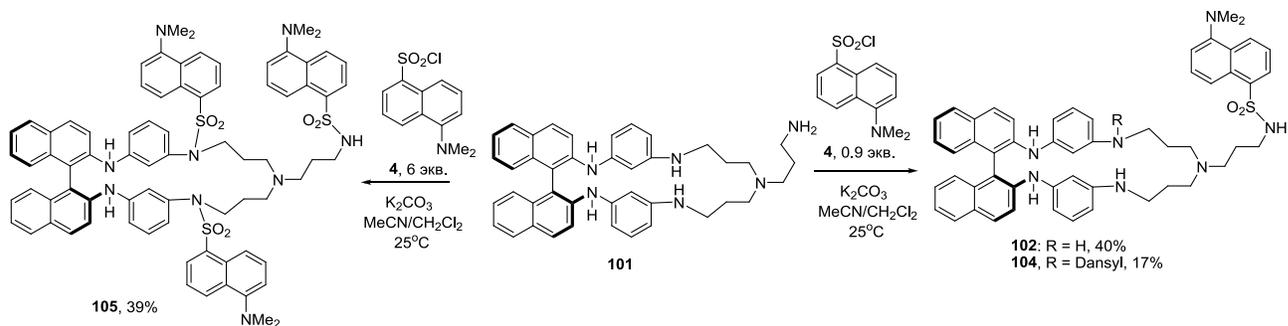


Схема 14.

Проведено систематическое изучение возможности модификации макроциклов **81** и **83**, содержащих оксидиаминовые звенья, разнообразными флуорофорными группами с целью дальнейшего сравнения эффективности таких производных в распознавании хиральных анализитов и катионов металлов, а также использования эмиссии в более длинноволновой области (Схема 15). Введение дансильных и 7-метоксикумариновых флуорофоров осуществляли в условиях обычного нуклеофильного замещения, при этом дидансилпроизводные **106** и **107** были выделены с лучшими выходами, чем дикумариновые производные **108** и **109**. Во втором случае для осуществления реакции потребовалось нагревание до 50°C . Реакции с 6- и 3-бромхинолинами осуществляли в условиях палладиевого катализа, производные **112** и **113** получены с более высокими выходами несмотря на трудности отделения продуктов гетероарилации от избытка 3-бромхинолина.

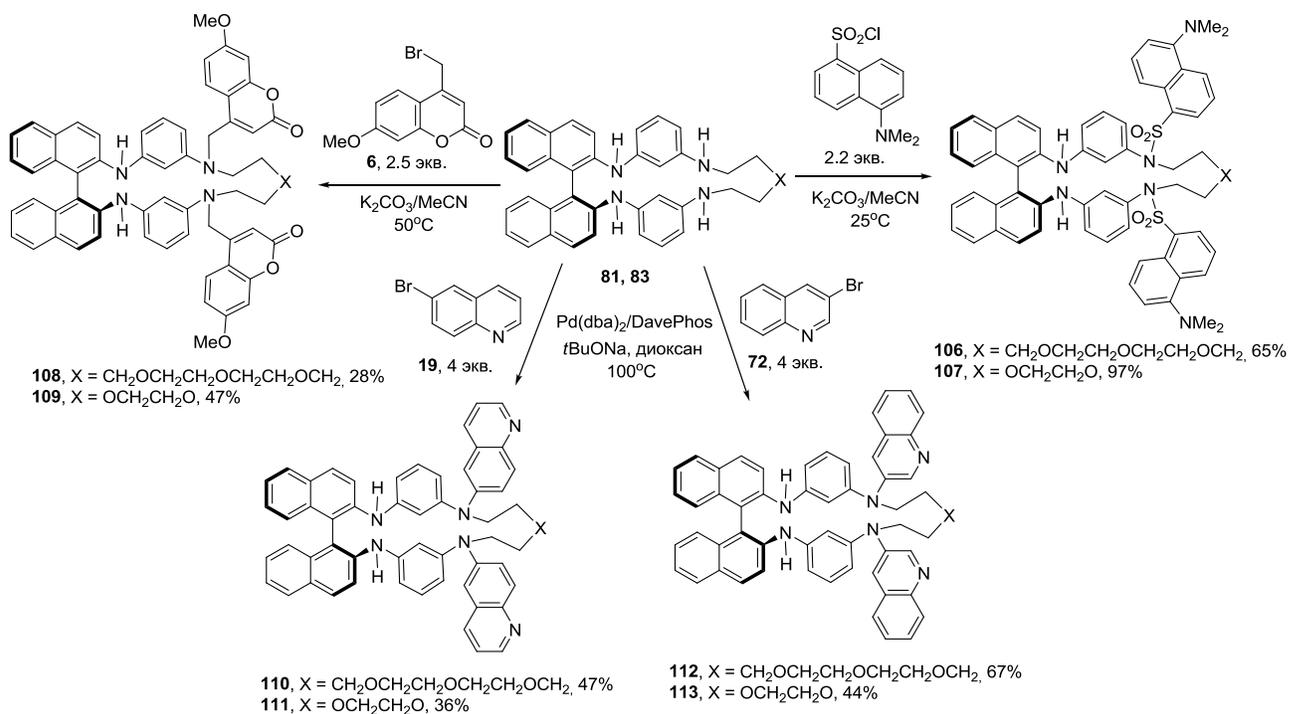


Схема 15.

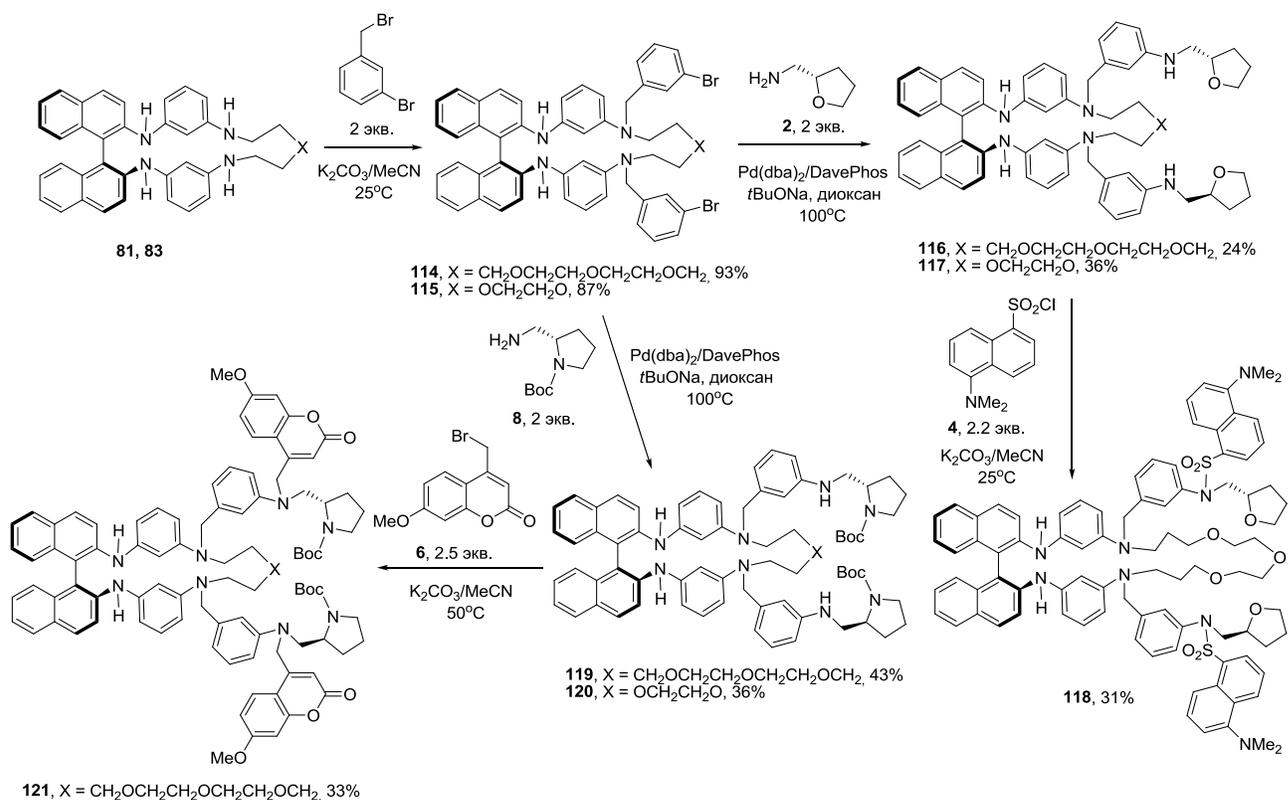


Схема 16.

Макроциклы **81** и **83** далее были модифицированы дополнительными экзоциклическими азотсодержащими заместителями, несущими элементы центральной хиральности, а также флуорофорными группами, такими как дансил и 7-метоксикумарин (Схема 16). Это представлялось интересным в целях получения соединений, содержащих большее число хиральных центров, донорных координационных центров (атомы азота и кислорода), а также флуорофоров с более длинноволновой эмиссией. На первом этапе в структуру макроциклов были введены 3-бромбензильные заместители с образованием соединений **114** и **115** с высокими выходами, далее проведены реакции Pd(0)-катализируемого аминирования с хиральными аминами – (*S*)-тетрагидрофуруриламином (**2**) и (*S*)-2-аминометил-*N*-Бокпирролидином (**8**), при этом выходы соответствующих соединений **116**, **117**, **119**, **120** составили от 24 до 43%. Успешное введение экзоциклических флуорофоров прошло успешно только с макроциклами, имеющими больший размер полости цикла, т.е. содержащих триоксадиаминовые звенья, и в результате были получены целевые продукты с двумя дансильными и двумя 7-метоксикумариновыми флуорофорными фрагментами **118** и **121**, соответственно.

Аналогичным образом осуществлена модификация макроцикла с триоксадиаминовым звеном другим хиральным амином – (*S*)-3-аминометил-*N*-Бокпиперидином (**24**) (Схема 17). Палладий-катализируемое диаминирование (соединение **122**) и образование дидансилпроизводного **123** прошло с примерно одинаковыми выходами.

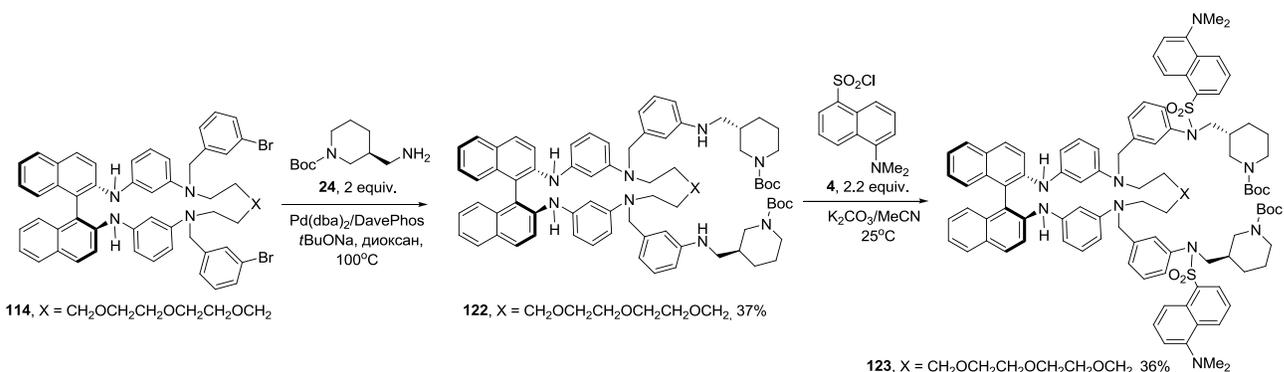


Схема 17.

Проверена возможность получения замещенных макроциклов по аналогичной схеме с использованием ди-*орто*-аминобензильных спейсеров. Для этой цели макроциклы **81** и **83** были модифицированы 2-бромбензильными заместителями, и соответствующие полупродукты **124** и **125** выделены с высокими выходами (Схема 18). Однако их Pd(0)-катализируемое аминирование хиральным амином **2** не прошло, и в результате были получены только продукты восстановления связи C-Br, что, несомненно, связано с возросшими стерическими препятствиями.

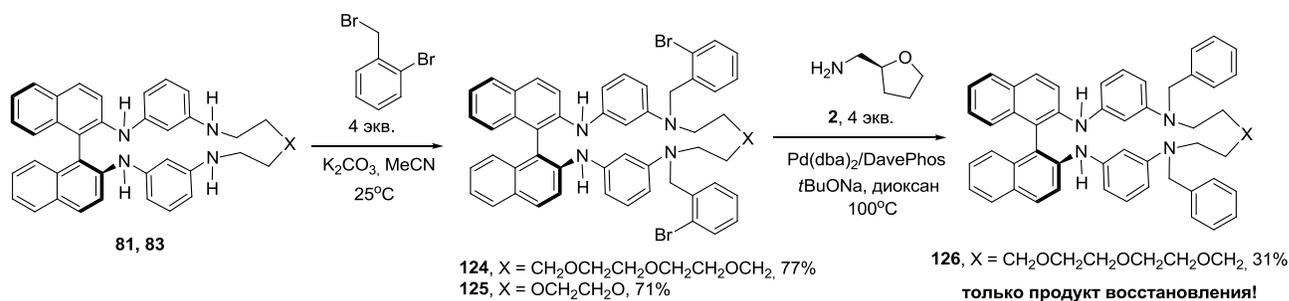


Схема 18.

Интересно, что при модификации самого исходного (*S*)-БИНАМа *орто*-дибромбензолом с последующим Pd(0)-катализируемым аминированием тем же амином **2** таких трудностей не возникает, и целевое соединение **128**, содержащее две хиральных аминогруппы, получено с приемлемым выходом 39% (Схема 19).

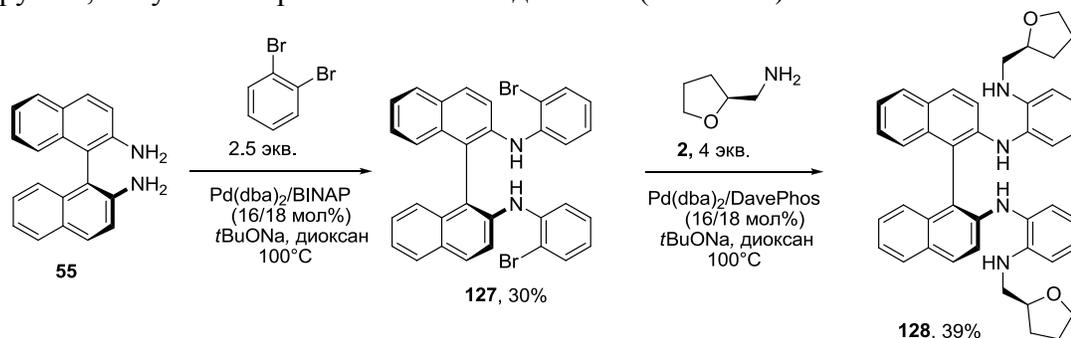


Схема 19.

На одном примере показана возможность синтеза хирального макроцикла, содержащего фрагменты (*S*)-БИНАМа и 3,3'-диаминобифенила в качестве спейсеров (Схема 20). Промежуточно полученное *N,N'*-ди(3-бромбифенил)производное **129** вводили в

реакцию макроциклизации с триоксадиамином **26** с образованием макроцикла **130**, но выход последнего оказался невелик.

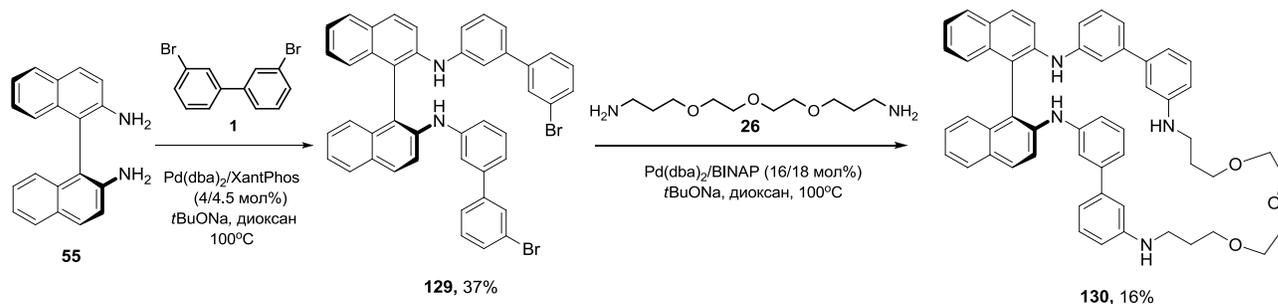


Схема 20.

Другим интересным направлением в модификации БИНАМ-содержащих макроциклов является образование конъюгатов с порфиринами, являющимися мощными флуорофорами. Для этого макроциклы **81-83** ввели в реакции с *мезо*-(4-бромфенил)порфирином цинка **131** в условиях палладиевого катализа, и целевые биспорфириновые производные макроциклов **132-134** были выделены с хорошими выходами 42-61% (Схема 21). При этом в двух случаях были также выделены в индивидуальном состоянии монопорфириновые конъюгаты **132a** и **134a**, что оказалось возможным при разделении реакционных смесей с помощью препаративной ВЭЖХ. Важно отметить, что в данной реакции для успешного протекания диариллирования макроциклов важно использовать именно порфириновые цинка, а не свободные порфирины.

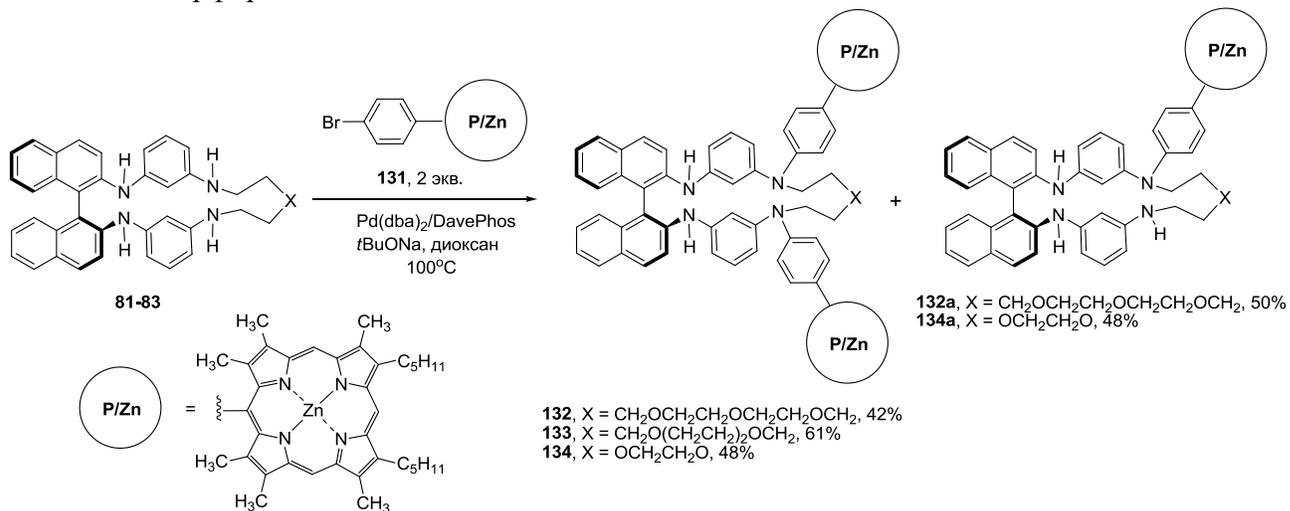


Схема 21.

4. Исследование полученных соединений в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов для аминоспиртов и для детектирования катионов металлов

Большинство синтезированных соединений было исследовано с точки зрения их способности выступать в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов для аминоспиртов, хемосенсоров и молекулярных проб на катионы металлов. Для этого проводили измерения их спектров УФ и флуоресценции в присутствии модельных аналитов – индивидуальных энантиомеров восьми аминоспиртов, представленных на Рис. 1, а также

солей 21 металла (перхлоратов Li(I), Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Ba(II), Al(III), Mn(II), Fe(II), Cr(III), Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Ag(I), Hg(II) и нитратов Ga(III), In(III), Y(III)). Измерения проводили в высокочистом ацетонитриле, в случае аминок спиртов добавляли 100, 200, 500 и 1000 экв. соответствующих аналитов в спектрофлуориметрическую кювету и регистрировали спектры УФ и флуоресценции; в случае солей металлов регистрировали спектры поглощения и эмиссии в присутствии 1, 2, 3, 5, 10 экв. (в ряде случаев 15, 20, 50 экв.) металлов. Вывод об эффективности использования того или иного соединения для указанных целей делали на основании следующих принципов. Вещество пригодно для качественного детектирования при условии, что в присутствии противоположных энантиомеров аналита либо происходит изменение интенсивности спектра эмиссии с разным знаком, либо изменения в спектрах наблюдаются только в присутствии одного из энантиомеров, либо в присутствии противоположных энантиомеров наблюдается значимое различие в максимумах спектров флуоресценции. При изменениях интенсивности флуоресценции с одним знаком, но разных по модулю, соединение может быть использовано для количественного измерения энантиомерного избытка определенного аналита. В случае катионов металлов хемосенсором является соединение, значимым образом меняющее спектр поглощения и/или флуоресценции в присутствии одного катиона металла, при изменениях, вызываемых рядом металлов, соединение может рассматриваться в качестве молекулярной пробы на данные катионы.

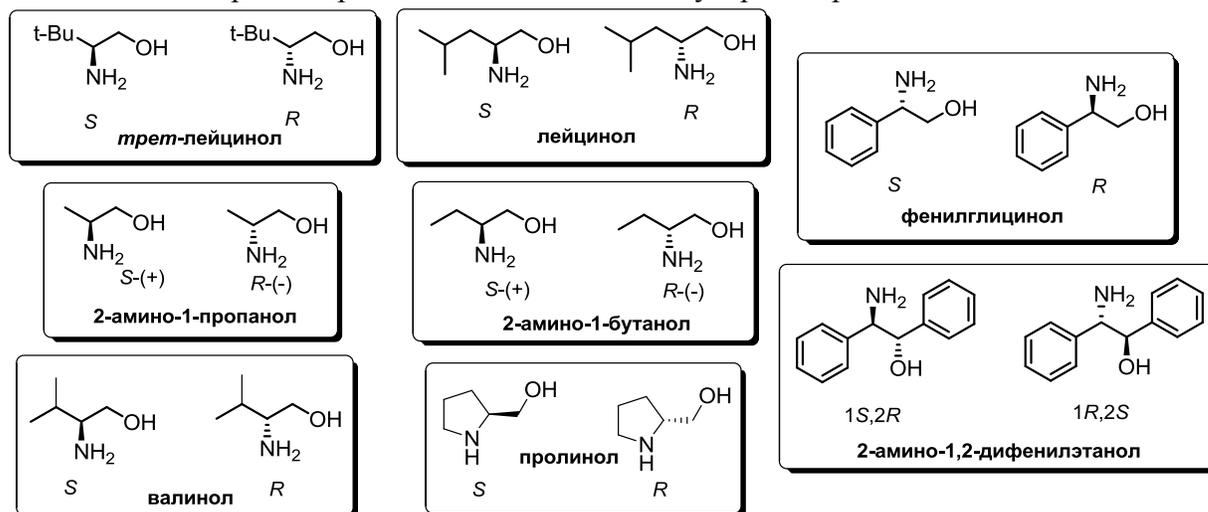


Рис. 1. Исследованные оптические изомеры аминок спиртов.

Всего в работе изучены спектральные характеристики 66 соединений в присутствии аминок спиртов и катионов металлов. Ниже рассмотрены лишь некоторые избранные, наиболее характеристические примеры для разного типа полученных в данной работе соединений. Представлены данные только по спектроскопии флуоресценции, поскольку в случае исследования аминок спиртов значимых изменений в спектрах УФ не наблюдалось, а в случае катионов металлов важные изменения в спектрах УФ встречались достаточно редко.

Интенсивность флуоресценции производного 3,3'-дизамещенного бифенила **7** с двумя 7-метоксикумариновыми флуорофорными фрагментами возрастает в присутствии большинства аминок спиртов, причем в разной степени для противоположных энантиомеров (Рис. 2а), а в случае 3-амино-1-пропанола рост эмиссии наблюдается только в случае (S)-изомера (Рис. 2б). Соответственно, соединение **7** может быть использовано для качественного детектирования энантиомеров данного аминок спирта, в то время как в других случаях (например, фенилглицинола) возможно количественное определение энантиомерного избытка.

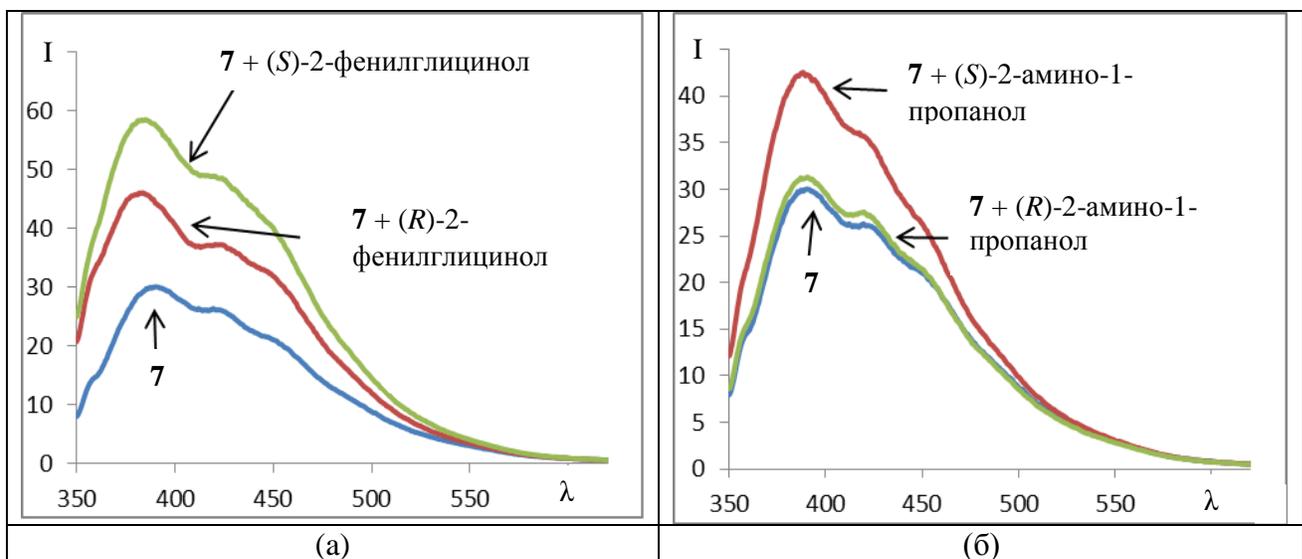


Рис. 2. Спектр флуоресценции соединения **7** и его изменения в присутствии оптических изомеров 2-фенилглицинола (а) и 2-амино-1-пропанола (б) (1000 экв.) в MeCN (λ_{ex} 320 нм).

Флуоресценция ди(тетрагидрофуруриламинового) производного нафталина **14** уменьшается в присутствии обоих энантиомеров исследованных аминокислот, как это показано для 2-амино-1-пропанола (Рис. 3а), а комплексообразование с катионами металлов приводит к частичному уменьшению эмиссии для большинства катионов, но в случае Ga(III) и Al(III) наблюдается небольшой bathochromic shift максимума, а в присутствии Cu(II) наблюдается полное тушение эмиссии (Рис. 3б), что характеризует данное соединение как молекулярную пробу на указанные три катиона.

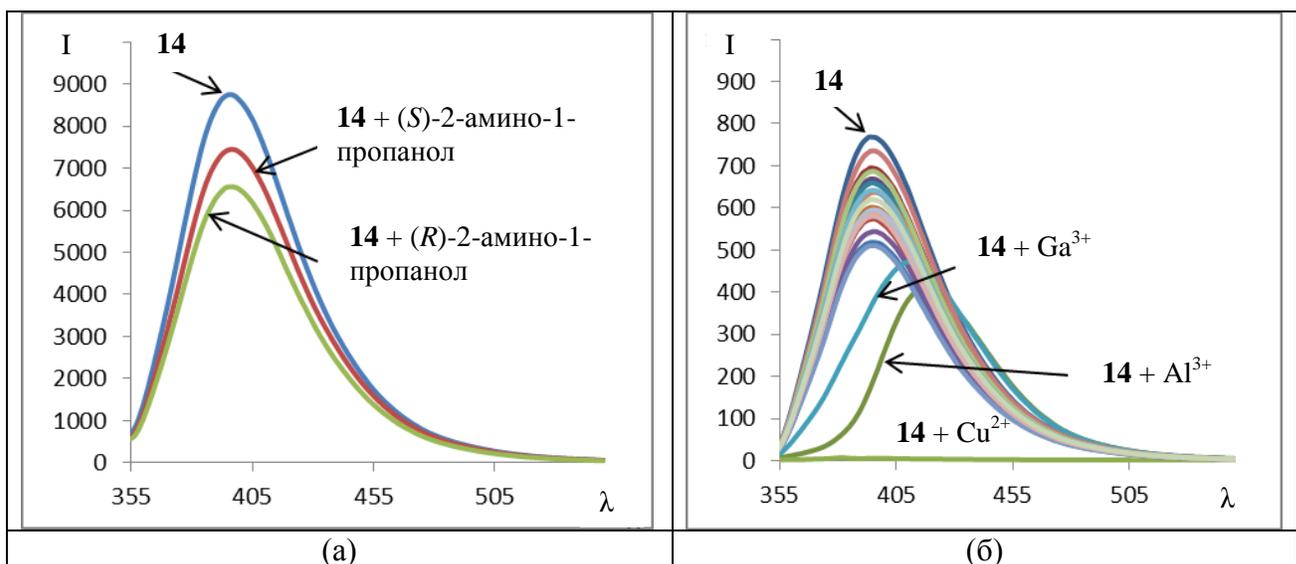


Рис. 3. (а) Спектр флуоресценции соединения **14** и его изменения в присутствии оптических изомеров 2-амино-1-пропанола (1000 экв.) в MeCN (λ_{ex} 350 нм). (б) Спектры флуоресценции лиганда **14** в присутствии 5 экв. солей Li(I), Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Ba(II), Al(III), Mn(II), Fe(II), Cr(III), Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Ag(I), Hg(II), Ga(III), In(III), Y(III) в MeCN (λ_{ex} 350 нм).

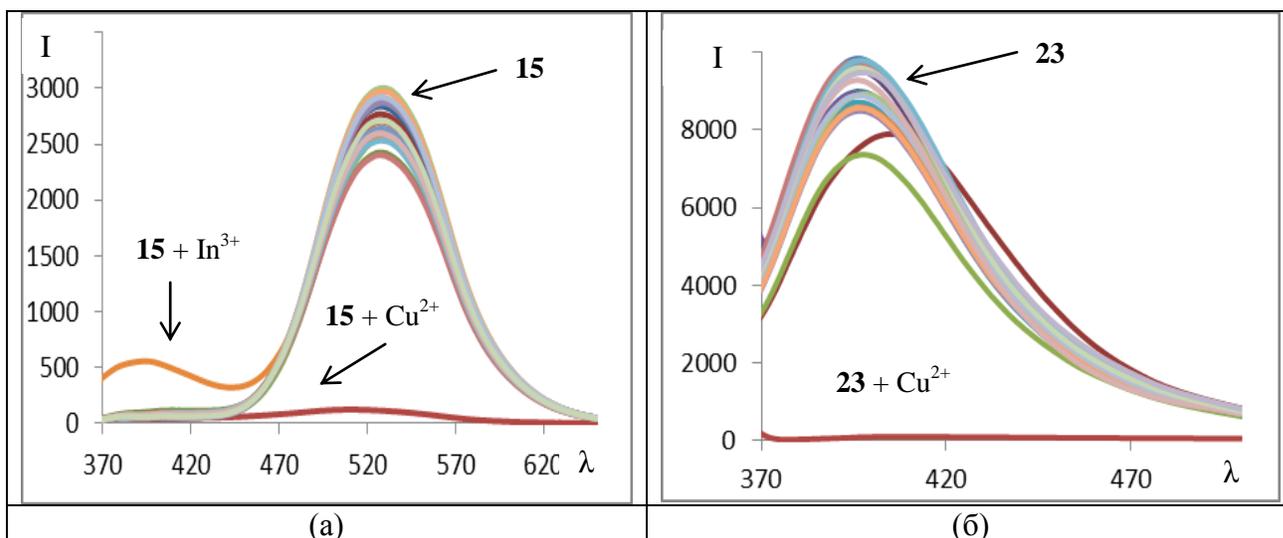


Рис. 4. Спектры флуоресценции лигандов **15** (а) и **23** (б) в присутствии 5 экв. солей Li(I), Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Ba(II), Al(III), Mn(II), Fe(II), Cr(III), Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Ag(I), Hg(II), Ga(III), In(III), Y(III) в MeCN (λ_{ex} 340 нм (а), 350 нм (б)).

Другие производные нафталина **15** и **23** также полностью тушат флуоресценцию в присутствии катионов меди (II) (Рис 4), а при добавлении катионов In(III) к соединению **15** наблюдается возникновение новой полосы эмиссии с гипсохромным сдвигом (Рис. 4а). Макроциклические производные бифенила **36** и **37**, отличающиеся всего одним атомом кислорода в оксидиаминовой цепи, можно рассматривать как хемосенсоры на катионы Cu(II) (Рис. 5), во втором случае тушение флуоресценции происходит интенсивнее (Рис. 5б). При этом указанные соединения не могут быть использованы для детектирования аминоспиртов из-за отсутствия выраженных изменений в спектрах флуоресценции. Производные (S)-БИНАМа намного более эффективны для данных целей.

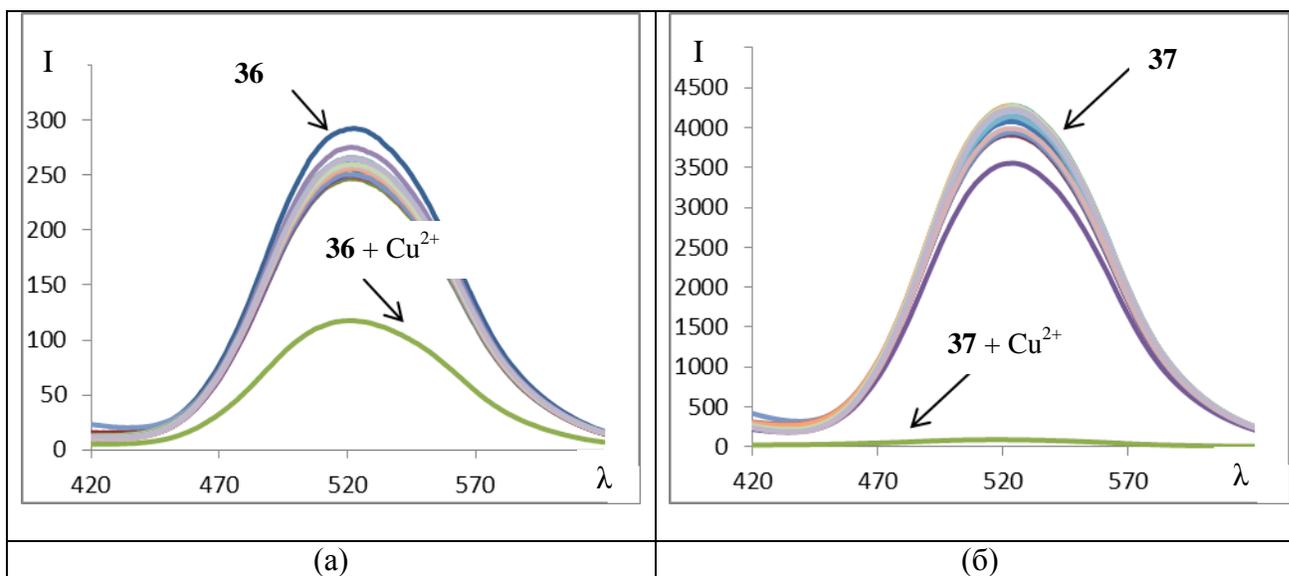


Рис. 5. Спектры флуоресценции лигандов **36** (а) и **37** (б) в присутствии 5 экв. солей Li(I), Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Ba(II), Al(III), Mn(II), Fe(II), Cr(III), Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Ag(I), Hg(II), Ga(III), In(III), Y(III) в MeCN (λ_{ex} 340 нм).

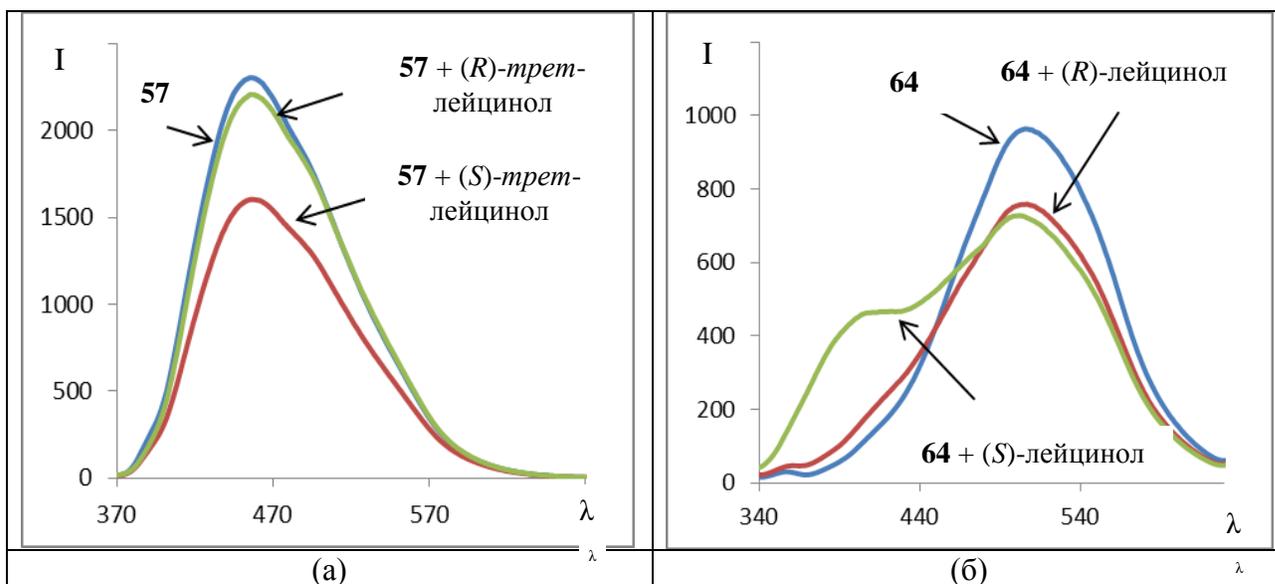


Рис. 6. Спектр флуоресценции лигандов **57** (а) и **64** (б) и его изменения в присутствии оптических изомеров *tert*-лейцинола (а) и лейцинола (б) (1000 экв.) в MeCN (λ_{ex} 310 нм (а) и 320 нм (б)).

Различные хиральные и флуорофорные заместители в производных (S)-БИНАМа вызывают различный спектральный отклик при комплексообразовании с аминокислотами. Например, соединение **57**, содержащее два тетрагидрофуруламиновых фрагмента, селективно тушит флуоресценцию в присутствии (S)-*tert*-лейцинола, в то время как (R)-изомер не вызывает изменений в спектре эмиссии (Рис. 6а). Иначе изменяется спектр флуоресценции лиганда **64**, содержащего два 6-аминохинолиновых флуорофора: при добавлении (S)-энантиомеров лейцинола возникает новая полоса эмиссии с гипсохромным сдвигом, при этом оба энантиомера в обоих случаях практически одинаково тушат флуоресценцию в основном максимуме (Рис. 6б).

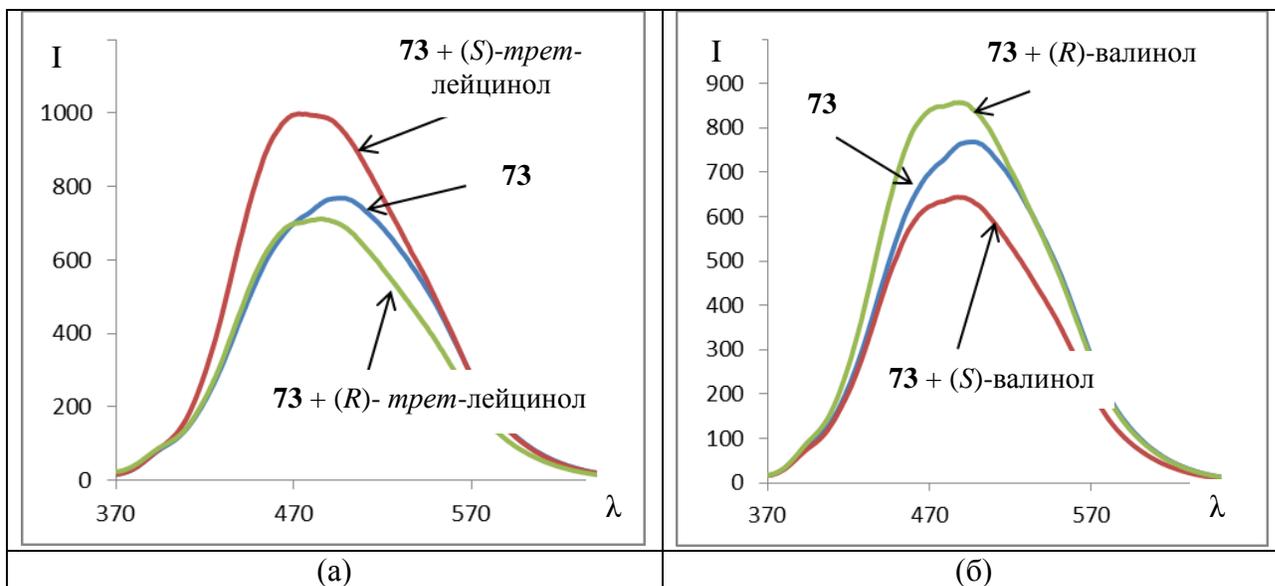


Рис. 7. Спектр флуоресценции лиганда **73** и его изменения в присутствии оптических изомеров *tert*-лейцинола (1000 экв.) (а) и валинола (1000 экв.) (б) в MeCN (λ_{ex} 350 нм).

Соединение **73** – производное (*S*)-БИНАМа, содержащее два 2-метоксиэтиламиновых и два 3-аминоинолиновых заместителя, оказалось весьма удачным для качественного распознавания энантиомеров аминокислот. Например, при добавлении к данному лиганду (*R*)-изомера *трет*-лейцинола происходит очень незначительное тушение эмиссии, в то время как (*S*)-изомер приводит к разгоранию флуоресценции с заметным гипсохромным сдвигом максимума (Рис. 7а). В случае валинола изменения для обоих энантиомеров более значимы: добавление (*S*)-валинола приводит к тушению флуоресценции, а (*R*)-валинол способствует разгоранию эмиссии (Рис. 7б). Сходные изменения, только еще с более заметным гипсохромным сдвигом максимума эмиссии, наблюдаются и в присутствии энантиомеров 2-амино-1-пропанола.

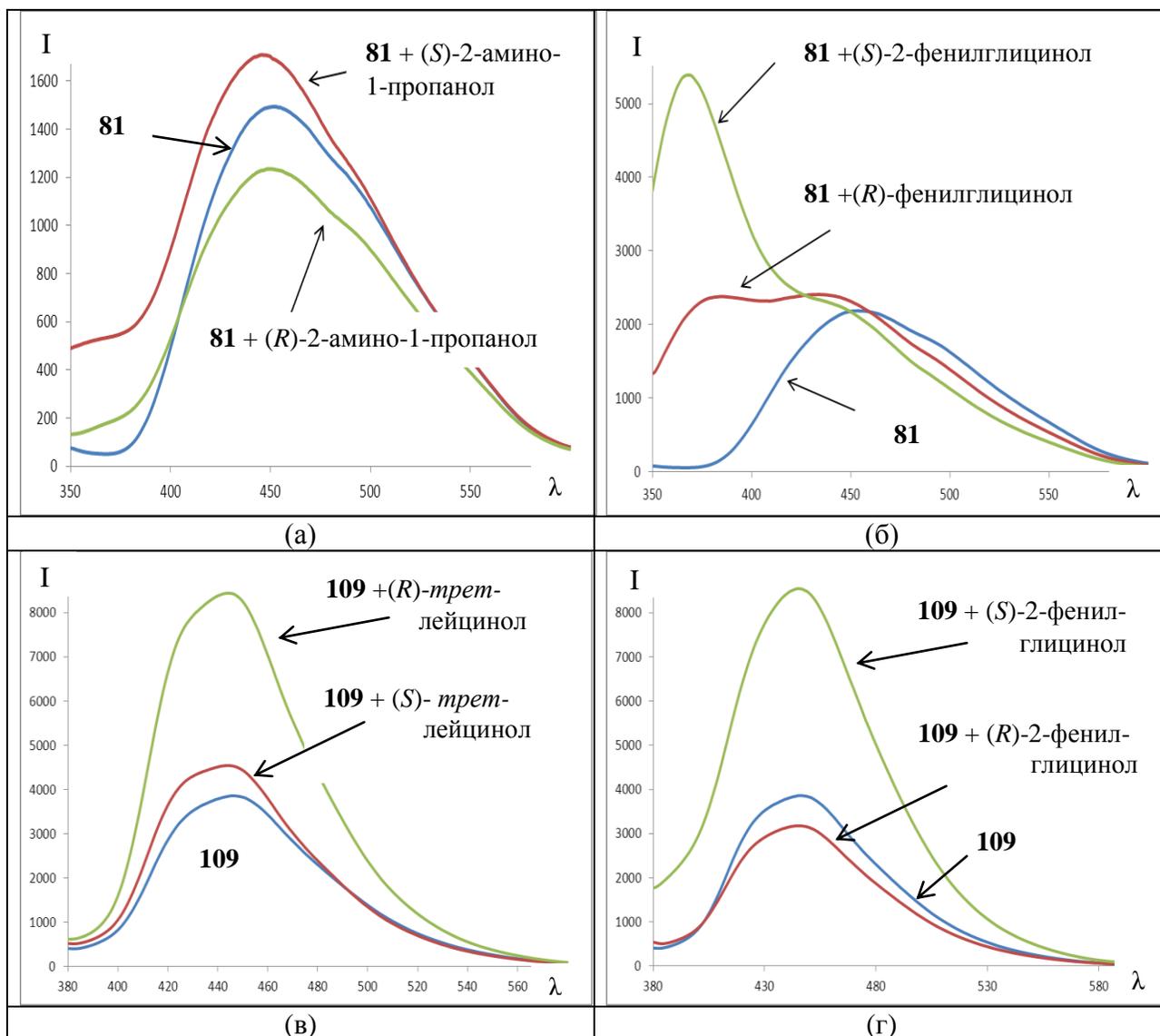


Рис. 8. Спектр флуоресценции макроциклических лигандов **81** (а,б) и **109** (в,г) и их изменения в присутствии оптических изомеров 2-амино-1-пропанола (а), 2-фенилглицинола (б,г) и *трет*-лейцинола (в) (1000 экв.) в MeCN (λ_{ex} 310 нм (а,б) и 320 нм (в,г)).

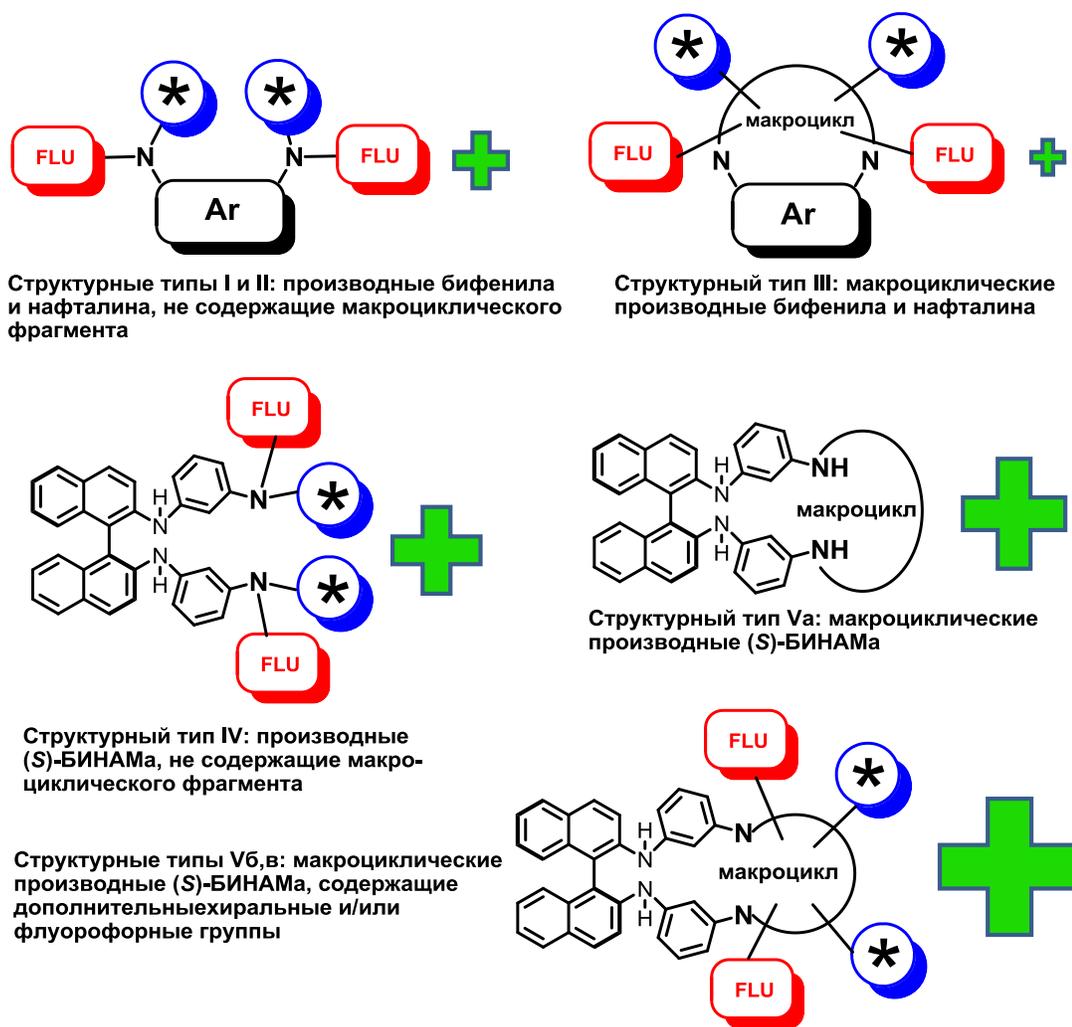


Рис. 9. Основные структурные типы синтезированных в работе соединений и их способность к энантиоселективному флуоресцентному детектированию (относительна пропорциональна величине знака «плюс» зеленого цвета).

Макроциклические производные (S)-БИНАМа в целом оказались наиболее пригодными для распознавания энантиомеров аминокислот. Например, макроцикл **81**, содержащий триоксадиаминовый линкер, оказался весьма эффективным для распознавания энантиомеров лейцинола, 2-фенилглицинола, 2-амино-1-пропанола и 2-амино-1,2-дифенилэтанола. Добавление (*R*)-изомера 2-амино-1-пропанола приводит к тушению флуоресценции, а противоположного изомера – к ее разгоранию (Рис. 8а). В присутствии (*S*)-изомера 2-фенилглицинола возникает новый более интенсивный максимум эмиссии в области 375 нм, в то время как добавление (*R*)-изомера также приводит к появлению аналогичного максимума, но заметно меньшей интенсивности (Рис. 8б). Дикумариновое производное другого макроцикла **109** распознает энантиомеры *трет*-лейцинола (Рис. 8в) и 2-фенилглицинола (Рис. 8г). В первом случае (*S*)-изомер аминокислоты в гораздо большей степени способствует разгоранию флуоресценции, а во втором такое же влияние на спектр оказывает (*R*)-изомер.

Таким образом, в работе показано, что подавляющая часть исследованных соединений может рассматриваться в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов аминокислот либо для качественного определения энантиомеров, либо для оценки их

энантиомерного избытка. Схематически основные структурные типы синтезированных в работе соединений и их способность к энантиоселективному флуоресцентному детектированию представлены на Рис. 9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. С использованием Pd(0)-катализируемого аминирования 3,3'-дибромбифенила и 2,7-дибромнафталина хиральными аминами, с последующей модификацией флуорофорными группами, такими как дансиламид, 7-метоксикумарин, 6-аминохинолин, синтезировано новое семейство соединений для флуоресцентного детектирования хиральных аминоспиртов и катионов металлов.

2. Разработан метод модификации азот- и кислородсодержащих макроциклических соединений на основе 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина хиральными азотсодержащими лигандами и флуорофорными группами с целью получения энантиоселективных флуоресцентных детекторов.

3. Синтезирована серия производных (S)-БИНАМа, включающих в свой состав хиральные азотсодержащие заместители и флуорофорные группы (дансиламид, 7-метокси- и 6,7-диметоксикумарин, 6- и 3-аминохинолин), продемонстрирована возможность получения целевых соединений с высокими выходами, в том числе и с использованием реакций Pd(0)-катализируемого аминирования; получены производные (S)-БИНАМа с такими флуорофорными группами, как антрацен и антрахинон.

4. Осуществлен синтез новых полиазамакроциклических соединений с осевой хиральностью, содержащих в своем составе эндоциклический структурный фрагмент (S)-БИНАМа; проведено комплексное исследование по введению в состав БИНАМ-содержащих полиазаполиоксамакроциклов эндоциклических флуорофорных групп и заместителей с центральной хиральностью в целях сравнения детектирующей способности различных по строению макроциклических и открытоцепных производных (S)-БИНАМа.

5. В целях исследования синтетических возможностей предлагаемых методов, масштаба и ограничений Pd(0)-катализируемого аминирования в применении к получению энантиоселективных флуоресцентных детекторов, проведено арилирование (S)-БИНАМа галогенпроизводными антрацена и антрахинона, осуществлен синтез конъюгатов БИНАМ-содержащих макроциклов с порфиринами цинка.

6. Исследование спектров УФ и флуоресценции 68 полученных соединений в присутствии индивидуальных энантиомеров восьми аминоспиртов показало, что значительная часть соединений может рассматриваться в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов аминоспиртов либо для качественного определения энантиомеров, либо для оценки их энантиомерного избытка, в зависимости от особенностей изменения спектров флуоресценции в присутствии противоположных энантиомеров. Наиболее эффективными для энантиоселективного флуоресцентного детектирования являются макроциклические производные БИНАМа, в первую очередь, содержащие дополнительные экзоциклические флуорофорные группы и хиральные заместители. Спектральные исследования, проведенные с использованием 21 катиона металлов продемонстрировали, что многие соединения могут выступать в качестве флуоресцентных хемосенсоров или молекулярных проб на катионы Cu(II) за счет полного тушения эмиссии, а некоторые из них могут рассматриваться как молекулярные пробы на такие катионы как Al(III), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Hg(II), In(III), Co(II) либо за счет сильного тушения флуоресценции в их присутствии, либо за счет гипсохромного или батохромного сдвига максимума эмиссии.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ:

1. Averin A. D., Grigorova O. K., **Malysheva A. S.**, Shaferov A. V., Beletskaya I. P. Pd(0)-catalyzed amination in the synthesis of chiral derivatives of BINAM and their evaluation as fluorescent enantioselective detectors. // *Pure Appl. Chem.* – 2020. – V. 92. – P. 1367 – 1386. IF = 2.14 (Scopus)
2. Shaferov A. V., **Malysheva A. S.**, Averin A. D., Maloshitskaya O.A., Beletskaya I. P. Synthesis and Evaluation of the (S)-BINAM Derivatives as Fluorescent Enantioselective Detectors. // *Sensors.* – 2020. – V. 20. – P. 3234. IF = 4.534 (Scopus)
3. **Malysheva A. S.**, Shaferov A. V., Averin A. D., Grigorova O. K., Maloshitskaya O.A., Roznyatovsky V.A., Beletskaya I. P. Synthesis of optically active 2,7-disubstituted naphthalene derivatives and evaluation of their enantioselective recognition ability. // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2020. – V. 69. – P. 1355 – 1365. IF = 1.063 (WoS)
4. Shaferov A. V., **Malysheva A. S.**, Averin A. D., Grigorova O. K., Buryak A.K., Beletskaya I. P. Synthesis of optically active 3,3'-disubstituted biphenyl derivatives using palladium-catalyzed amination and their evaluation as enantioselective fluorescent detectors for amino alcohols and metal cations. // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2020. – V. 69. – P. 1366 – 1377. IF = 1.063 (WoS)

Другие публикации:

5. **Малышева А. С.**, Шаферов А. В., Аверин А. Д., Белецкая И. П. Pd(0)-катализируемое аминирование в синтезе макроциклов с экзоциклическими хиральными подандами. Тезисы V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии. Владикавказ, 10-14 сентября 2018 г. С.393
6. **Malysheva A. S.**, Averin A. D. Chiral BINAM-containing macrocycles for enantioselective fluorescent detection. Abstr. Workshop «EBS workshop on X-ray Emission Spectroscopy». Grenoble, France, 3-5 December 2019. P. 55
7. **Malysheva A. S.**, Grigorova O. K., Averin A. D., Beletskaya I. P. Chiral macrocyclic compounds comprising endocyclic fragment of 2,2'-diamino-1,1'-binaphthalene, Abstr. «XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry». St. Petersburg, 09-13 September 2019. С. 230
8. **Малышева А. С.**, Григорова О. К. Синтез оптически активных макроциклов на основе 2,2'-диамино-1,1'-бинафталина, модифицированных экзоциклическими хиральными и флуорофорными группами. Тезисы Международной молодёжной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». Москва, 8-12 апреля 2019 г. С. 603
9. **Малышева А. С.**, Шаферов А. В., Аверин А. Д., Белецкая И. П. Палладий-катализируемое аминирование в создании энантиоселективных флуоресцентных детекторов макроциклического и ациклического строения на основе 3,3'-диаминобифенила, 2,7-диаминонафталина и 2,2'-диамино-1,1'-бинафталина. Тезисы конференции «WSOC 2019. Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». Красновидово, Россия, 18-21 января 2019 г. С.62
10. **Malysheva A. S.**, Grigorova O. K., Averin A. D., Beletskaya I. P. BINAM-based macrocycles and macrobicycles and fluorescent detection of chiral amino alcohols. Abstr. «The Fifth International Scientific Conference. Advances in Synthesis and Complexing». Moscow, RUDN University, 22-26 April 2019. P. 183
11. **Малышева А. С.**, Аверин А. Д., Белецкая И. П. Синтез оптически активных флуоресцентных детекторов на основе производных БИНАМа, 3,3'-дизамещенного бифенила и 2,7-дизамещенного нафталина. Тезисы Международной молодёжной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». Москва, 10-27 ноября 2020 г. С. 178
12. **Малышева А. С.**, Аверин А. Д., Белецкая И. П. Тезисы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021». Москва, 12-23 апреля 2021 г. С. 645
13. **Малышева А. С.**, Фоменко В. И., Григорова О. К., Аверин А. Д., Белецкая И. П. Хиолин- и кумарин-содержащие флуоресцентные хемосенсоры. Тезисы Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений. Сочи, 12-16 октября 2021 г. С. 229
14. **Malysheva A. S.**, Averin A. D., Beletskaya I. P. Pd(0)-catalyzed amination in the synthesis of fluorescent detectors based on 2,2'-diamino-1,1'-binaphthalene (BINAM). Abstr. XII International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2021". С.-Петербург, 6 сентября 2021 г. С. 583