

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Кулюхина Дарья Сергеевна

**Катализ соединениями меди и палладия в синтезе (гетеро)арилпроизводных
аминов, ди- и полиаминов**

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Научный руководитель **Аверин Алексей Дмитриевич**

доктор химических наук

Официальные оппоненты **Стужин Павел Анатольевич**

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», кафедра органической химии, профессор

Любимов Сергей Евгеньевич

доктор химических наук, ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», лаборатория стереохимии сорбционных процессов, заведующий лабораторией

Самет Александр Викторович

доктор химических наук, ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского Российской академии наук», лаборатория медицинской химии, ведущий научный сотрудник

Защита диссертации состоится «19» февраля 2025 г. в 11.00 часов на заседании Диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

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

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27 и на портале:

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3295>.

Автореферат разослан «14» января 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.014.1

кандидат химических наук

Малошицкая О.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одной из важнейших тенденций современного катализа в органической химии является удешевление катализаторов и проведение процессов в возможно более мягких условиях. В области каталитического создания связи $C(sp^2)-N$ огромных успехов достигло использование метода Бухвальда-Хартвига – аминирование арил- и гетероарилгалогенидов в присутствии комплексов нульвалентного палладия. Начиная с середины 1990-х гг. данный метод активно разрабатывался и в настоящее время он является одним из наиболее универсальных подходов для получения самых разнообразных ариламинов, в первую очередь, благодаря разработке впечатляющей гаммы фосфиновых лигандов. В начале 2000-х гг. наблюдается быстрое развитие альтернативного метода с использованием соединений меди, так называемый «Ренессанс Ульмановской химии», позволяющий использовать гораздо более широкий круг реагентов и проводить реакции в существенно более мягких условиях, чем это было возможно на заре аминирования и амидирования по Ульману-Гольдберг. Это стало достижимым благодаря интенсивному применению азот- и кислородсодержащих лигандов в данной области. Тем не менее, использование медь-катализируемого аминирования имеет больше ограничений, чем метод Бухвальда-Хартвига, кроме того, требуется тщательный подбор условий для конкретных реагентов. В последние два десятилетия наблюдается активное развитие еще одного метода по созданию связи $C(sp^2)-N$, использующий реакции (гетеро)арилборных кислот и их эфиров с аминами – реакция Чана-Лама. Отличительной особенностью данного метода является использование очень дешевого катализатора – солей двухвалентной меди, отсутствие необходимости в дополнительных лигандах, проведение реакции при комнатной температуре на воздухе в присутствии слабых оснований. Однако и у этого метода есть ряд ограничений – сильная зависимость результативности процесса от природы исходных реагентов, преимущественная направленность на синтез диариламинов, дороговизна исходных (гетеро)арилборных кислот по сравнению с соответствующими галогенидами. Наш интерес в этой области связан с разработкой удобных каталитических методов получения *N*-(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов, интересных своей разнообразной биологической активностью, *N*-(гетероарил)замещенных хиральных аминов, ди- и три(гетеро)арилпроизводных диаминов, оксидиаминов и полиаминов, содержащих флуорофорные заместители, представляющие интерес для детектирования катионов металлов и хиральных органических молекул, а также макроциклических соединений, содержащих флуорофорные и хиральные группы. Соответственно, сравнение трех вышеперечисленных каталитических методов, выявление их возможностей и ограничений для получения данных соединений является важной задачей, решение которой позволит более рационально подходить к синтезу тех или иных химических соединений, ключевой стадией в котором является образование связи $C(sp^2)-N$.

Степень разработанности темы. К началу выполнения данной работы в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова были разработаны методы палладий-катализируемого (гетеро)арилирования адамантансодержащих аминов, линейных диаминов, оксидиаминов и полиаминов, а также изучены подходы к Pd-катализируемому аминированию в синтезе азот- и кислородсодержащих макроциклов. Также был проведен широкий круг исследований по использованию соединений меди в синтезе данных соединений и выявлен ряд закономерностей. Однако, к началу нынешних исследований в литературе отсутствовали сведения о возможности применения метода Чана-Лама для (гетеро)арилирования диаминов и полиаминов; адамантансодержащие амины, обладающие зачастую своеобразной реакционной способностью в реакциях образования связи $C(sp^2)-N$, также не были изучены в рамках данного подхода. Наконец, разветвленные полиамины, такие как трис(2-аминоэтил)амин (TREN) и трис(3-аминопропил)амин (TRPN), позволяющие получать новые по структуре рецепторы катионов металлов, несущие флуорофорные группы, вообще не изучались в реакциях каталитического аминирования. Кроме того, не проводилось исследований по сравнению детектирующей способности различных по строению рецепторов, несущих одинаковые флуорофорные группы (производные моноаминов, оксидиаминов, разветвленных полиаминов, в том числе и макроциклических). В связи с этим исследования, предпринятые в настоящей работе, были направлены на решение указанных синтетических задач, выявление ранее не известных закономерностей протекания каталитических процессов и сравнения эффективности различных подходов.

Целью работы является разработка методов синтеза арил- и гетероарилпроизводных ряда моноаминов, линейных диаминов и оксидиаминов методом Чана-Лама, сравнение эффективности данного подхода с методами аминирования арилагалогенидов в присутствии комплексов меди и палладия, а также изучение каталитического (гетеро)арилирования разветвленных полиаминов с целью создания новых, в том числе макроциклических, потенциальных флуоресцентных детекторов для катионов металлов и хиральных органических молекул.

Задачами исследования являются: 1) исследование реакции Чана-Лама в синтезе *N*- (гетероарил)производных адамантансодержащих и ряда хиральных моноаминов, а также *N,N'*-ди(гетеро)арилпроизводных диаминов, оксидиаминов и полиаминов; 2) сравнение возможностей методов Чана-Лама, медь- и палладий-катализируемого (гетеро)арилирования аминов и полиаминов, в том числе разветвленных; 3) изучение каталитического аминирования в синтезе макроциклических соединений, содержащих в своем составе структурные фрагменты разветвленных полиаминов и флуорофорные группы; 4) получение в целях сравнения производных три- и тетраазамакроциклов, содержащих в своем составе флуорофорные и хиральные группы; 5) проведение спектральных исследований широкого ряда полученных

соединений (спектроскопия УФ, флуоресценции, ЯМР) для оценки возможности их использования в детектировании катионов металлов и хиральных органических молекул.

Предмет исследования: методы образования связи $C(sp^2)-N$ в условиях катализа соединениями меди и палладия; адамантансодержащие и хиральные моноамины, линейные диамины и оксadiaмины, разветвленные полиамины, три- и тетраазамакроциклы; изменения спектральных свойств получаемых соединений в присутствии аналитов (катионы металлов, хиральные органические молекулы).

Научная новизна работы: 1) разработан синтез N -(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов и ряда хиральных аминов с использованием реакции Чана-Лама; 2) выявлены закономерности образования N,N' -ди(гетеро)арилпроизводных диаминов и оксadiaминов по реакции Чана-Лама; 3) в ходе сравнения эффективности образования продуктов (гетеро)арилирования моноаминов, оксadiaминов и разветвленных полиаминов с использованием разных каталитических подходов сделаны выводы о возможностях и ограничениях данных методов в зависимости от строения исходных реагентов; 4) впервые успешно использованы медьсодержащие металл-органические координационные полимеры (Cu-МОКП) для N -(гетеро)арилирования аминов; 5) синтезированы ранее неизвестные азот-и кислородсодержащие макроциклические соединения, содержащие в своем составе фрагменты разветвленных тетрааминов; выявлена зависимость реакционной способности разветвленных тетрааминов в палладий-катализируемых реакциях макроциклизации; 6) впервые проведено комплексное исследование изменения спектров поглощения и флуоресценции ациклических и макроциклических соединений, содержащих в своем составе такие флуорофорные группы, как нафталин, дансиламид и хинолин, в присутствии катионов металлов, в зависимости от структуры рецепторной и аналитической части молекулы.

Теоретическая и практическая значимость работы: 1) синтезирована представительная серия N -(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов и ряда оптически активных аминов, а также N,N' -ди(гетеро)арилпроизводных диаминов и оксadiaминов с помощью каталитических методов образования связи $C(sp^2)-N$; 2) получены данные по закономерностям образования указанных соединений в присутствии различных каталитических систем и сделаны выводы о зависимости эффективности подходов от строения исходных реагентов; 3) показано, что медь-катализируемое гетероарилирование разветвленных полиаминов (TREN, TRPN) позволяет более эффективно вводить хинолиновые заместители, чем палладий-катализируемые реакции; 4) продемонстрирована эффективность использования коммерчески доступных иммобилизованных наночастиц меди, для осуществления реакций аминирования арилборных кислот и арилгалогенидов, также показана эффективность использования Cu-МОКП в реакциях N -(гетеро)арилирования аминов; 5) в части синтеза азот- и кислородсодержащих макроциклических соединений показано безусловное преимущество TRPN

над TREN в каталитических реакциях макроциклизации; 6) на основании данных, полученных при исследовании изменений спектров поглощения и флуоресценции ациклических и макроциклических рецепторов в присутствии катионов металлов, выявлены структуры для дальнейшего изучения в качестве оптических детекторов на катионы Zn(II), Cu(II), Al(III) и ряд других металлов, в ряде случаев определена стехиометрия образующихся комплексов и рассчитаны их константы устойчивости.

Методология диссертационного исследования. Практически все целевые соединения были получены с помощью каталитических методов образования связи C(sp²)-N реакциями аминирования (гетеро)арилборных кислот или (гетеро)арилгалогенидов в присутствии соединений меди или палладия. Выделение полученных соединений проводилось методами колоночной хроматографии. Структура, состав, чистота и оптические свойства полученных соединений, их зависимость от присутствия аналитов определялись методами спектроскопии ЯМР, УФ, флуоресценции, масс-спектрометрии МАЛДИ с внутренними стандартами.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Реакция Чана-Лама может быть успешно использована для синтеза *N*-(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов.
- 2) Галогенпроизводные пиридина, нафталина и хинолина эффективно взаимодействуют с адамантансодержащими аминами в присутствии соединений меди в условиях гомогенного и гетерогенного катализа.
- 3) Медьсодержащие металл-органические координационные полимеры (Cu-МОКП) могут быть использованы в качестве катализаторов образования связи C(sp²)-N.
- 4) Для введения нафтильных и хинолиновых заместителей в оптически активные амины может быть использовано аминирование соответствующих арилборных кислот по Чану-Ламу и медь-катализируемое аминирование арилгалогенидов.
- 5) Образование *N,N'*-ди(гетеро)арилпроизводных линейных диаминов и оксadiaминов осуществляется в условиях реакции Чана-Лама и медь-катализируемого аминирования.
- 6) Синтез *N,N',N''*-три(гетеро)арилзамещенных разветвленных тетрааминов (трис(2-аминоэтил)амин и трис(3-аминопропил)амин) может быть проведен в условиях Cu- и Pd-катализируемого аминирования.
- 7) Палладий-катализируемая макроциклизация позволяет получить макроциклические соединения, содержащие структурные фрагменты трис(3-аминопропил)амин, оксadiaминов и флуорофорные группы (дансиламид и хинолин). Также метод Pd-катализируемого аминирования применим для получения производных триаза- и тетраазамакроциклов, несущих флуорофорные и хиральные заместители.
- 8) Спектроскопия УФ, флуоресценции и ЯМР позволяет выявлять среди синтезированных соединений новые потенциальные оптические детекторы на ряд катионов металлов и хиральные

аминоспирты, определять стехиометрию образующихся комплексов, рассчитывать константы устойчивости и выявлять взаимосвязь между детектирующей способностью соединения и строением его рецепторного и аналитического фрагмента.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что синтезированные соединения охарактеризованы совокупностью физико-химических методов, таких как спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, спектроскопия УФ и флуоресценции, описанные методики хорошо воспроизводятся, в том числе, независимыми исследователями, а также тем, что полученные данные и выводы хорошо между собой согласованы и не противоречат друг другу.

Личный вклад автора состоит в том, что автор осуществлял сбор и анализ данных, представленных в литературе, касающихся темы собственного исследования, автор диссертации участвовал в подготовке составления плана работы, отработывал условия методов получения целевых соединений, проводил реакции и выделял продукты реакции, анализировал и подтверждал строение синтезированных веществ, интерпретировал экспериментальные данные, делал соответствующие выводы и готовил материалы исследования для публикации в виде статей в научных журналах и презентаций на научных конференциях.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 2020), XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2020" (Москва, Россия, 2020), XII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, Россия, 2021), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, Россия, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (Сочи, Россия, 2021), Шестая международная научная конференция "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, Россия, 2022), XXX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2023" (Москва, Россия, 2023).

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключение, Списка цитируемой литературы (216 наименований) и Приложения. Содержит 31 таблицу, 100 схем и 128 рисунков.

Основное содержание работы

В данном диссертационном исследовании решается несколько взаимосвязанных задач. Во-первых, осуществлен подбор условий реакции Чана-Лама для получения *N*-(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов, представляющих большой интерес с точки зрения их разнообразной биологической активности. В данном аспекте представляла интерес проверка возможности реакции Чана-Лама для введения флуорофорных групп как в молекулы адамантанаминов, так и в молекулы ряда простых оптически активных аминов для создания модельных соединений, позволяющих проводить сравнение детектирующей способности с более сложными полиазаполиоксапроизводными. Ввиду отсутствия данных по ди- и полиарилированию диаминов и полиаминов в условиях реакции Чана-Лама предпринято изучение данного процесса на примере линейных диаминов и оксидиаминов, а также разветвленных тетрааминов. Во-вторых, для выяснения закономерностей протекания каталитических процессов, возможностей и ограничений методов, осуществлен синтез целевых соединений также и в условиях медь-катализируемого аминирования (гетеро)арилгалогенидов, при этом проведено сравнение эффективности как стандартного гомогенного катализатора CuI, так и коммерчески доступных свободных наночастиц меди и медьсодержащих металл-органических координационных полимеров (Cu-МОКП). Третий аспект работы – катализ в синтезе макроциклических соединений, содержащих в своем составе структурные фрагменты оксидиаминов, флуорофорные заместители и дополнительную экзоциклическую 3-аминопропильную группу. В целях сравнения детектирующей способности полученных макроциклов и нециклических *N,N',N''*-три(гетеро)арилпроизводных разветвленных тетрааминов были получены производные триаза- и тетраазамакроциклов, снабженные флуорофорными и хиральными заместителями. На завершающем этапе проведено комплексное исследование изменений спектральных свойств соединений в присутствии различных аналитов (катионов металлов и модельных оптически активных аминоспиртов) с использованием спектроскопии УФ, флуоресценции и ЯМР с целью выявления потенциальных оптических детекторов и нахождения зависимости между строением рецепторной и аналитической частями молекул, с одной стороны, и спектрального отклика на комплексообразование с аналитом, с другой.

1. Катализ соединениями меди (реакция Чана-Лама и аминирование (гетеро)арилгалогенидов) в синтезе *N*-(гетеро)арилзамещенных аминов

Первоначально оптимизированы условия *N*-арилирования моноаминов в условиях реакции Чана-Лама на примере взаимодействия модельного 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой. в присутствии каталитических количеств одноводного ацетата меди. Показано, что реакция успешно протекает при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств Cu(OAc)₂·H₂O в ацетонитриле при использовании в качестве

основания 1,8-диазациклоундец-7-ена (ДБУ) или триэтиламина. Процесс необходимо вести в закрытых колбах достаточного объема (из расчета 50 мл на 0.1 ммоль амина), чтобы обеспечить необходимое количество кислорода воздуха. Выход продукта **2** в модельной реакции составил 86%. Показано, что в качестве катализатора реакции Чана-Лама могут быть успешно использованы наночастицы меди различного среднего размера (25, 72 и 86 нм). При введении в реакцию других адамантанаминов **3-9** с различным пространственными препятствиями у аминогруппы выходы продуктов **12-18** варьировались от 19 до 74% (Схема 1). Осуществлено *N,N'*-диарилирование адамантандиаминов **10** и **11** с выходами продуктов **19** и **20** 66 и 42%, соответственно.

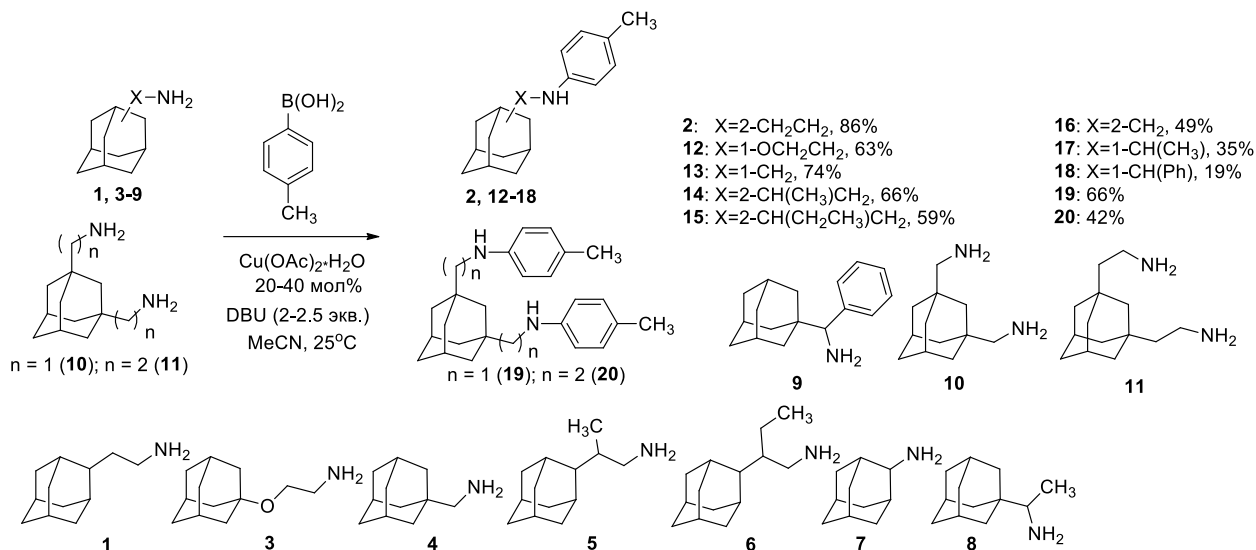


Схема 1. Реакция Чана-Лама в синтезе *N*-арилпроизводных адамантанаминов.

Для изучения возможностей реакции Чана-Лама в синтезе *N*-(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов в оптимизированных условиях (концентрации амина 0.1 М, объема колбы 50-100 мл на 0.1 ммоль амина, 20 моль% Cu(OAc)₂·H₂O и ДБУ (2 экв.)) проведены реакции адамантанаминов **1**, **3-5** и *n*-октиламина (**21**) с 1-нафталинборной, 2-нафталинборной кислотами и пинаколовыми эфирами 6-хинолин- и 3-хинолинборной кислот (Схема 2). Целевые адамантансодержащие продукты **22-32** получены с выходами 34-79%, при этом оказалось, что наиболее эффективно реакции прошли с амином **5**, как и с *n*-октиламином (**21**).

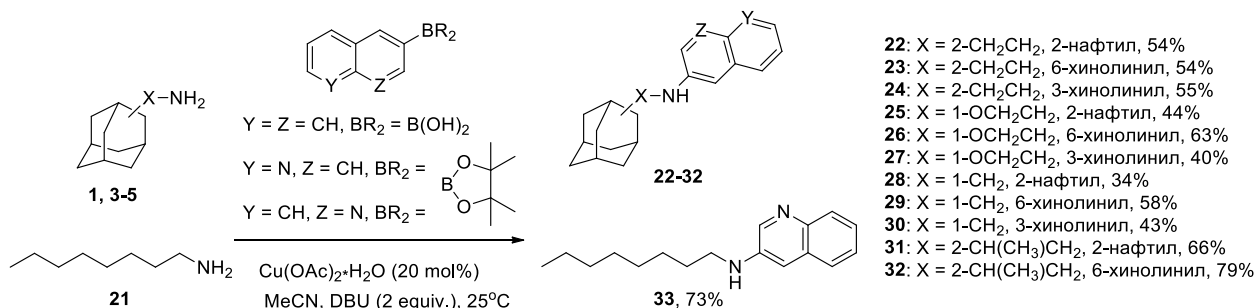


Схема 2. Реакция Чана-Лама в синтезе *N*-(гетеро)арилпроизводных первичных аминов.

Во всех случаях наблюдалась достаточно полная конверсия исходных арилборных кислот (или их эфиров), при этом, в случае низких выходов продуктов аминирования в реакционной смеси наблюдалось образование значительного количества производных (Het)ArOH – продуктов окисления арилборных кислот кислородом воздуха. Это характерно и для других реакций Чана-Лама, рассмотренных далее.

В целях сравнения эффективности реакций Чана-Лама и Cu-катализируемого аминирования (гетеро)арилгалогенидов исследованы реакции ряда адамантансодержащих аминов **1**, **3**, **4**, **34**, отличающихся различными пространственными препятствиями у аминогруппы, с иод- и бромзамещенными нафталинами и хинолинами. Реакции проводили в присутствии ранее оптимизированной каталитической системы CuI/L1/Cs₂CO₃/DMCO (110°C, L1 = 2-изобутирилциклогексанон) при загрузке катализатора 10-20 мол% и лиганда 20-40 мол%. Показано, что высокие выходы продуктов (до 89%) могут быть получены при использовании 2-иод- и 2-бромнафталина, 6-иод- и 6-бромхинолина. Соединения **37-39**, содержащие 1-нафтильный, 5- и 8-хинолинильные заместители, плохо реагирующие в условиях медного катализа, были получены с высокими выходами с использованием Pd-катализируемого аминирования в присутствии Pd(dba)₂/BINAP 4/4.5 мол% (dba = дибензилиденацетон, BINAP = 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин).

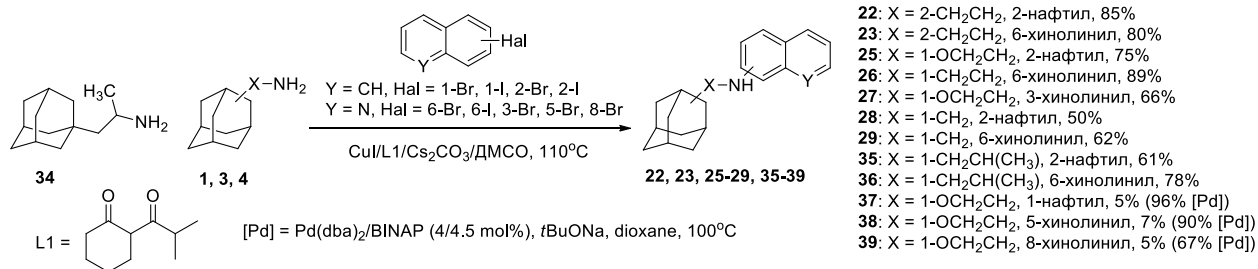


Схема 3. Аминирование (гетеро)арилгалогенидов в условиях катализа CuI.

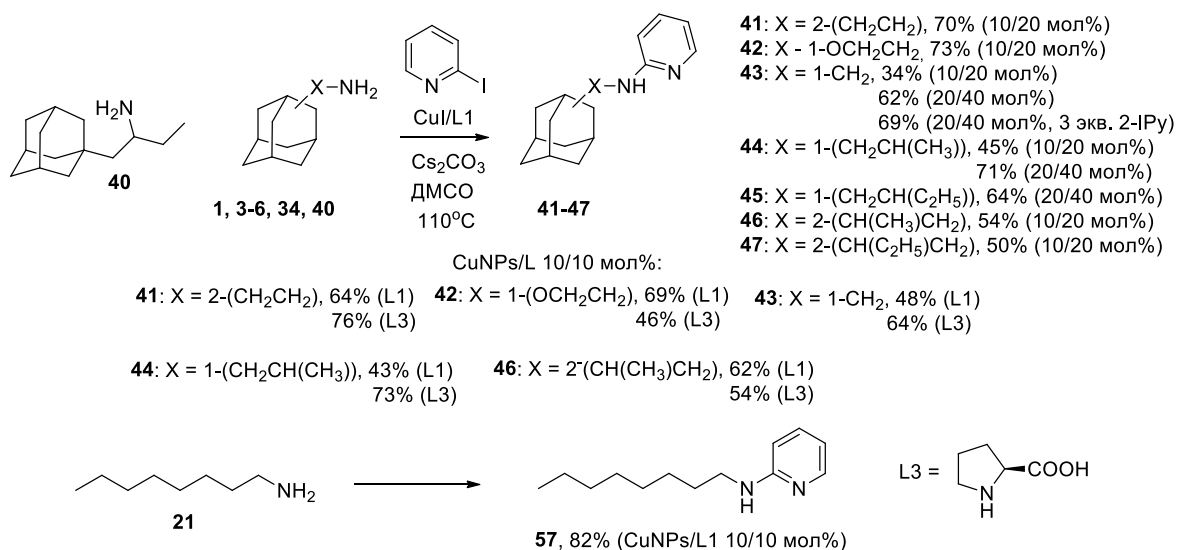


Схема 4. Использование 2-иодтиридина в Cu-катализируемом арилировании первичных аминов.

Проведено сравнение эффективности соединений одновалентной меди и наночастиц меди в реакциях *N*-(гетеро)арилирования адамантансодержащих аминов. В присутствии лиганда L1 были изучены реакции *N*-гетероарилирования разнообразных адамантансодержащих аминов **1**, **3-6**, **34**, **40** (Схема 4), в случае увеличения стерических препятствий у аминогруппы необходимо использование 20 мол% катализатора. При использовании коммерчески доступных наночастиц меди среднего размера 25 нм (CuNPs) вместо 20 мол% CuI оказалось возможным использовать 10 мол% катализатора, реакция с *n*-октиламином прошла с выходом соединения **57** 82%, а для достижения лучшего выхода продуктов гетероарилирования адамантанаминов **41-46** необходимо в каждом случае подбирать лиганд (наиболее эффективными оказались L1 и пролин L3). Взаимодействие с 2-бромпиридином в присутствии CuNPs прошло с меньшим выходом соединения **57** (Схема 5), однако введение в реакцию 2-бромпиридина с трифторметильными заместителями позволило увеличить выходы продуктов *N*-гетероарилпроизводных до 78%. В данном случае также потребовался подбор лигандов для каждой пары реагентов. Следует отметить, что снижение выходов продуктов аминирования в случае реакций с 2-галогенпиридинами зачастую связано с протеканием побочных каталитических процессов, отличных от образования связи углерод-азот.

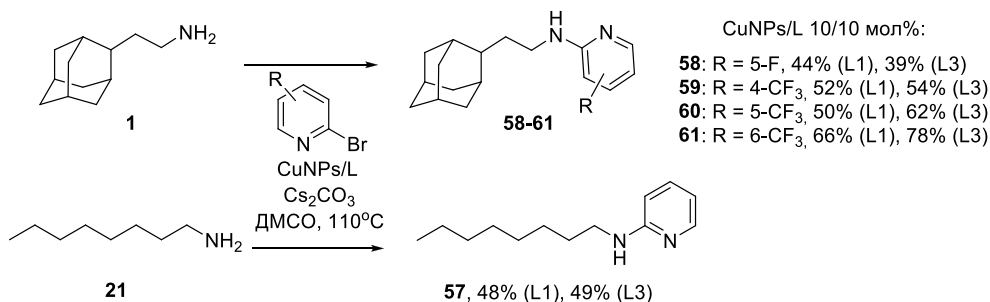


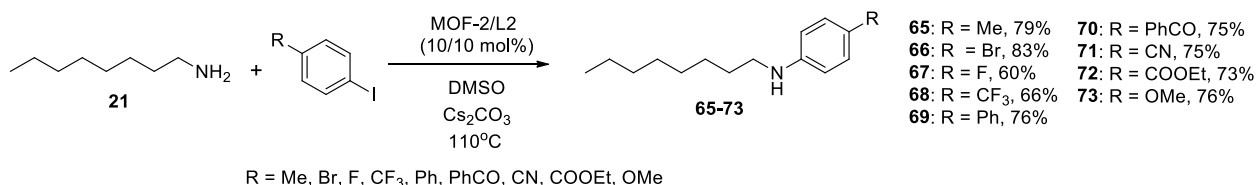
Схема 5. Наночастицы меди в реакциях *N*-(гетеро)арилирования первичных аминов.

В реакции *n*-октиламина с 2-иодпиридином в присутствии L1 изучена возможность рециклизации нанокатализатора, выход соединения **57** оставался на уровне 76-78% до шестого цикла включительно, а начиная с седьмого цикла наблюдалось постепенное нелинейное падение выхода.

Также в рамках исследования по использованию коммерчески доступных CuNPs проведены реакции между модельным *n*-октиламином (**21**) и 2-бром- и 2-иоднафталином, 3-бром- 6-бром- и 6-иодхинолинами в ДМСО при 110°C, в качестве лиганда использовали 2-изобутирилциклогексанон (L1) и *рац*-БИНОЛ (L2). Из сравнения результатов реакций в присутствии CuI (Схема 3) и CuNPs можно сделать вывод, что обе методики обеспечивают достаточно высокие выходы продуктов *N*-гетероарилирования адамантансодержащих аминов, при этом в случае наночастиц меди наилучшим лигандом оказался L2, обеспечивающий выходы до 81%, при этом требуется меньшая загрузка катализатора и используется соотношение катализатор:лиганд 1:1.

Условия каталитического арилирования и гетероарилирования при катализе медьсодержащими металл-органическими координационными полимерами (Cu-МОКП) отрабатывали с использованием модельного *n*-октиламина (**21**). В начальных экспериментах были использованы четыре Cu-МОКП: HKUST-1 (MOF-1), модифицированный наночастицами меди (10 вес.%) HKUST-1 (CuNPs@HKUST-1, MOF-2), и содержащие аминогруппы в органическом лиганде Cu₄(bdc₃abdc) (bdc = бензол-1,4-дикарбоновая кислота, abdc = 2-аминобензол-1,4-дикарбоновая кислота, MOF-3) и Cu₅(btc₂abdc₂) (MOF-4). Оказалось, что при образовании *N*-октиланилина (**64**) вне зависимости от используемого МОКП высокие выходы продукта (86-88%) получаются при использовании лиганда L1, а в реакции с 2-иодпиридином лучше всего зарекомендовала себе каталитическая система MOF-2/L3 (Схема 6). При катализе MOF-2/L2 проведено исследование индукционного периода реакции *n*-октиламина с иодбензолом, которое показало, что в течение первых трех часов конверсия в продукт невелика (18% после 3 часов), однако в течение последующих 3 часов скорость реакции заметно возрастает и после 6 часов конверсия достигает 62%. Далее скорость процесса быстро замедляется, и выход соединения **64** после 12 часов реакции составляет 74%, что довольно близко к значению, полученному для 24 часов реакции (84%).

Схема 6. Каталитическое (гетеро)арилирование *n*-октиламина с использованием Si-МОКП.



Каталитические системы MOF-1/L2 и MOF-2/L2 оказались пригодными для *N*-арилирования адамантанаминов (Схема 8), и только при больших пространственных препятствиях у аминогруппы в римантадине (**8**) выход был неудовлетворительным. С другой стороны, *N,N'*-диарилирование адамантандиаминов прошло с прекрасными выходами продуктов **80**, **81** (87, 88%).

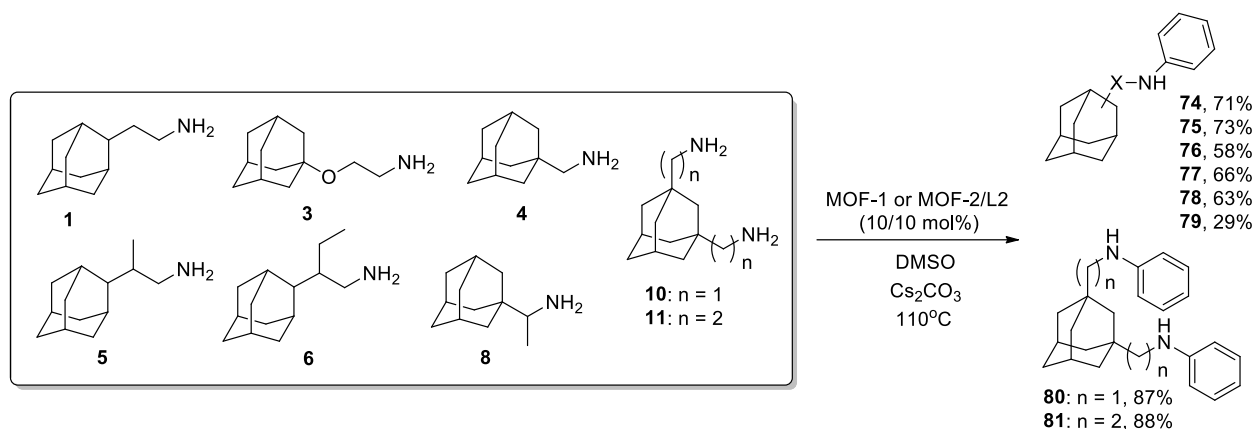


Схема 8. *N*-арилирование адамантанаминов в присутствии *Cu*-МОКП.

Арилирование адамантансодержащих аминов **1**, **3**, **4** производными иодбензола с различными заместителями в *пара*-положении к атому иода лучше всего проходит в присутствии каталитической системы MOF-2/L2, при этом выходы продуктов арилирования амина **1** составили 62-76% (соединения **82-89**), амины **3** и **4** в реакциях с фторсодержащими иодбензолами дали продукты **90-93** с выходами 48-74% (Схема 9).

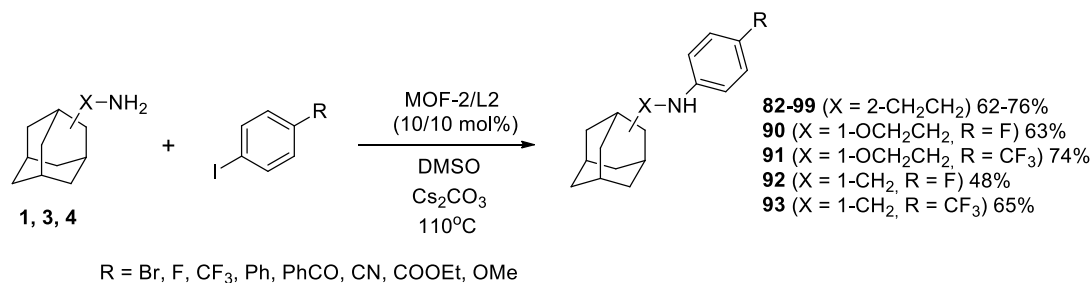


Схема 9. *N*-арилирование адамантанаминов с использованием различных производных иодбензола.

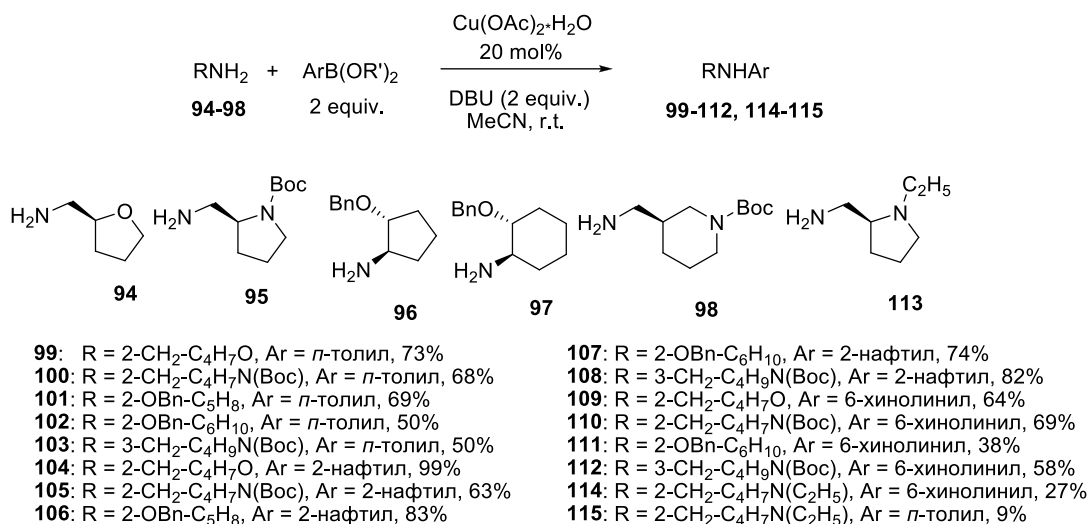


Схема 10. Реакция Чана-Лама в синтезе производных хиральных аминов.

Исследования по рециклизации катализатора MOF-1 проводили в присутствии лиганда L1 на примере модельной реакции *n*-октиламина с иодбензолом. Показано, что даже на 11-м цикле

выход продукта составил 78%, что демонстрирует большие возможности каталитических систем на основе Cu-МОКП.

Важным этапом исследования стало успешное ведение в реакцию Чана-Лама хиральных аминов **94-98** (Схема 10). Аминогруппа в данных соединениях в той или иной степени пространственно экранирована, а получаемые (гетеро)арилпроизводные полезны для создания потенциальных флуоресцентных энантиоселективных детекторов. Реакцию проводили в оптимизированных условиях, при этом выходы продуктов реакции с модельной *n*-толилборной кислотой составили 50-73%, с 2-нафталинборной кислотой – до 99%, с эфиром 6-хинолинборной кислоты – до 69%. Только амин **113**, содержащий NCCN структурный фрагмент в своем составе, был малоактивен в данном процессе, как и пинаколат 3-хинолинборной кислоты. Получение соответствующих производных **115-122** с высокими выходами оказалось возможным в условиях стандартного палладий-катализируемого аминирования ($\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ 4/4.5 мол%) соответствующих (гетеро)арилбромидов (Рис. 1).

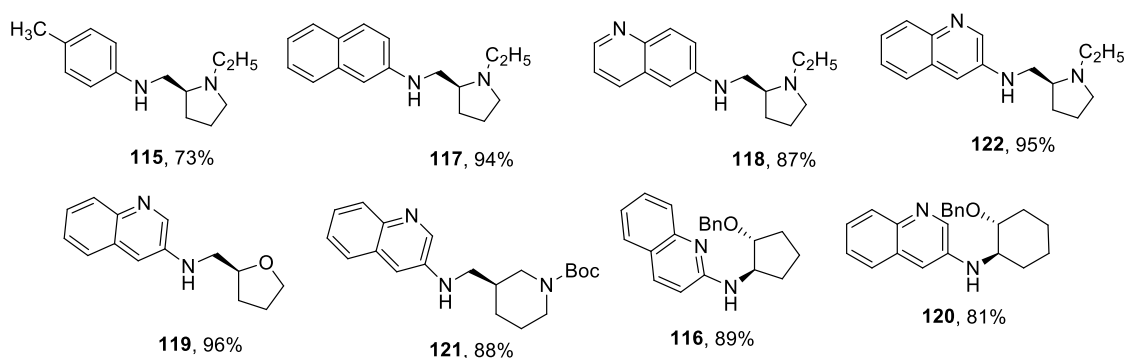


Рисунок 1. *N*-(гетеро)арилпроизводные хиральных аминов, полученные в условиях Pd катализа.

Таким образом, показано, что аминирование по Чану-Ламу может быть успешно использовано для арилирования адамантансодержащих аминов, различных хиральных аминов, однако пространственные препятствия в аминах затрудняют протекания процесса. С другой стороны, медь-катализируемое аминирование лучше всего протекает с использованием наночастиц меди, но также возможно использование и медьсодержащих МОКП. Продemonстрирована успешная рециклизация катализаторов в случае использования CuNPs и Cu-МОКП.

3.2. Реакции Чана-Лама в синтезе *N,N'*-ди(гетеро)арилпроизводных диаминов и полиоксадиаминов

Для успешного *N,N'*-диарилирования диаминов и оксадиаминов в условиях реакции Чана-Лама потребовались дополнительная оптимизация условий, которую проводили на примере взаимодействия *n*-толилборной кислоты с диоксадиамин **127**. Оказалось, что ключевым фактором в увеличении препаративного выхода продукта диарилирования **135** является использование оптимального количества основания ДБУ (3 экв.) и 4 экв. *n*-толилборной кислоты. В оптимизированных условиях получена серия *N,N'*-ди-*n*-толилпроизводных диаминов **131-134** и

оксидиаминов **135-138** (Схема 11). За исключением реакции с наиболее короткоцепным 1,3-пропандиамином (**123**), выходы целевых продуктов составили 46-80%.

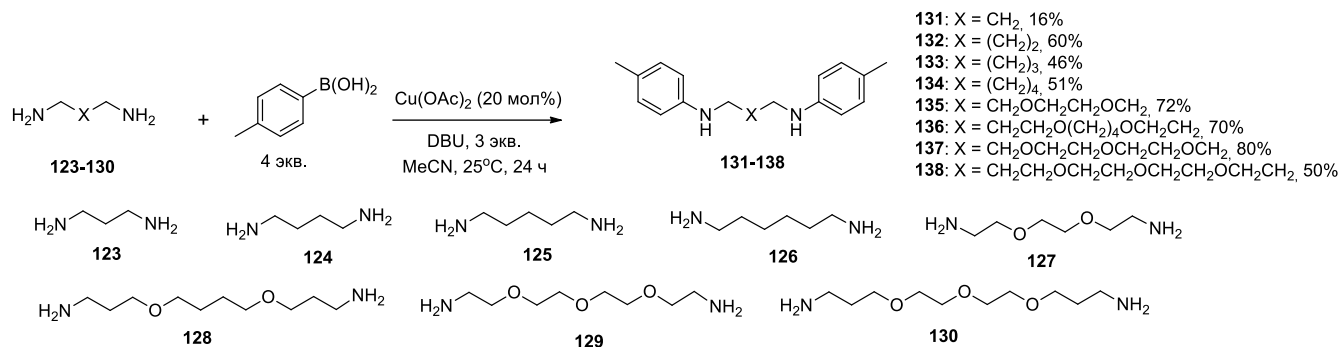


Схема 11. *N,N'*-диарилрование диаминов и оксидиаминов в условиях реакции Чана-Лама.

Реакции оксидиаминов **127-130** с 2-нафталинборной кислотой и пинаколатом 6-хинролинборной кислоты проводили в аналогичных условиях с использованием минимального количества (2.5 экв.) ДБУ (Схема 12). Препаративные выходы полученных соединений довольно сильно отличаются: для динафтильных производных **139-142** они находятся в диапазоне 11-64%, для дихинолинильных **143-146** – в диапазоне 25-53%. Это связано, в первую очередь, с трудностями при выделении целевых соединений из реакционных смесей. В работе также осуществлен альтернативный синтез данных соединений с использованием медь-катализируемого аминирования соответствующих бром(гетеро)аренов, при этом выходы продуктов составили до 67%, в частности, был получен *N,N'*-ди(3-хинолинил)замещенный диоксидиамин **147** (изомер соединения **143**), недоступный по реакции Чана-Лама.

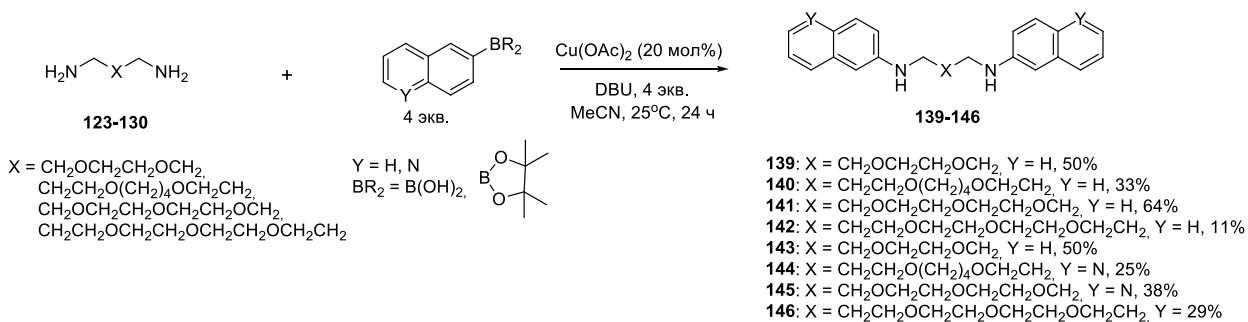


Схема 12. Получение ди(гетеро)арилпроизводных оксидиаминов с помощью реакции Чана-Лама.

3.3. Синтез *N,N',N''*-три(гетеро)арилпроизводных TREN и TRPN

Палладий-катализируемое арилирование трис(3-аминопропил)амин (TRPN, **149**) первоначально проводили с использованием 1- и 2-бромнафталинов в условиях реакции Бухвальда-Хартвига в присутствии стандартной каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP (8/9 мол%), при этом были получены соответствующие продукты **150** и **151** с выходами 65 и 35%, соответственно (Схема 13). Данные условия были использованы для взаимодействия трис(2-аминоэтил)амин (TREN, **152**) и TRPN с изомерными 3-, 5-, 6-, 8-бромхинолинами, при этом выходы целевых соединений очень сильно отличались для разных пар реагентов (Схема 14).

Наилучшие выходы получены для 6- и 8-хинолинильных производных TRPN, однако реакция данного амина с 5-бромхинолином вообще не прошла.

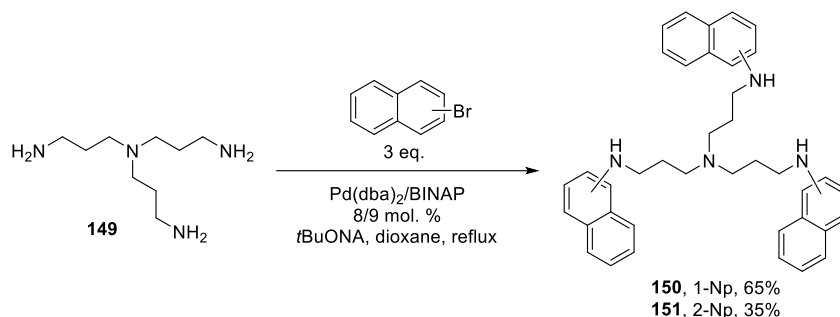


Схема 13. Pd-катализируемое арилирование TRPN с использованием 1- и 2-бромнафталинов.

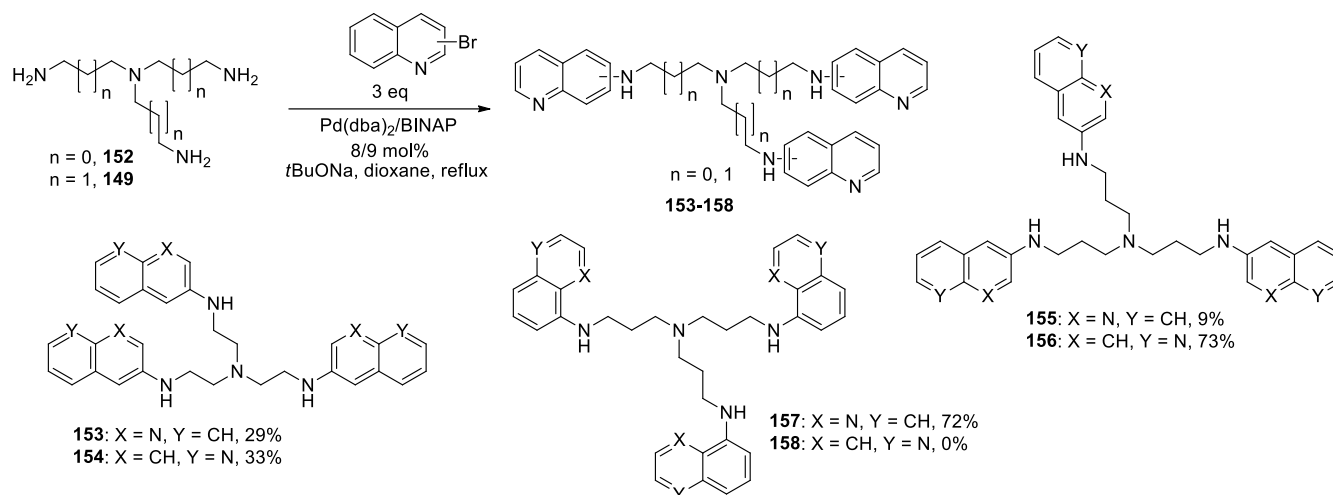


Схема 14. *N,N',N''*-три(гетеро)арилирование TREN и TRPN в условиях Pd катализа.

Оптимизация *N,N',N''*-тригетероарилирования TREN и TRPN показала, что в условиях катализа наночастицами меди 25 нм или MOF-1 в присутствии лиганда L2 возможно получить производные **154** и **156** с 6-хинолинильным заместителем с выходами 90-96%, намного превышающими таковые в условиях палладиевого катализа, что связано с подавлением побочных процессов в условиях медного катализа (Схема 15). В этих же условиях были синтезированы производные TRPN **155** и **158** с выходами 88 и 45%, причем последнее не могло быть получено в Pd-катализируемой реакции.

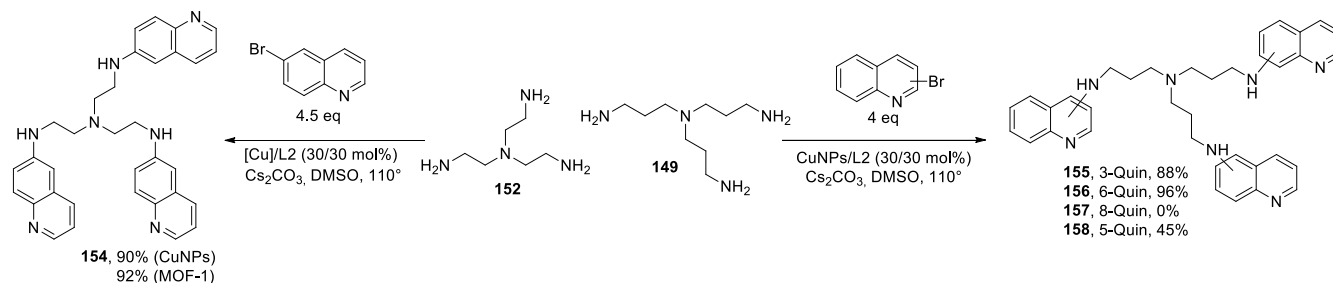


Схема 15. Катализ Cu-NPS и Cu-MOF в синтезе трихинолинпроизводных TREN и TRPN.

Таким образом, получение *N,N'*-диарилпроизводных диаминов и оксидиаминов возможно в условиях реакции Чана-Лама, однако, данный метод оказался непригодным для полиарилирования

разветвленных полиаминов, С другой стороны, медь-катализируемое арилирование протекает весьма успешно в присутствии свободных наночастиц меди и Cu-МОКП.

3.4. Трансформации TREN и TRPN для получения макроциклических соединений

Для получения макроциклических соединений, включающих в свой состав фрагменты разветвленных полиаминов, использовали реакции Pd-катализируемого аминирования, поскольку макроциклизация требует разбавленных растворов реагентов для подавления процессов олигомеризации, а медь-катализируемое аминирование проходит успешно только в достаточно концентрированных условиях. Первоначально отработаны условия получения производных TREN и TRPN, содержащих по два 3-бромфенильных заместителя и по одной дансильной флуорофорной группе, являющихся промежуточных соединений для реакции макроциклизации (Схема 16).

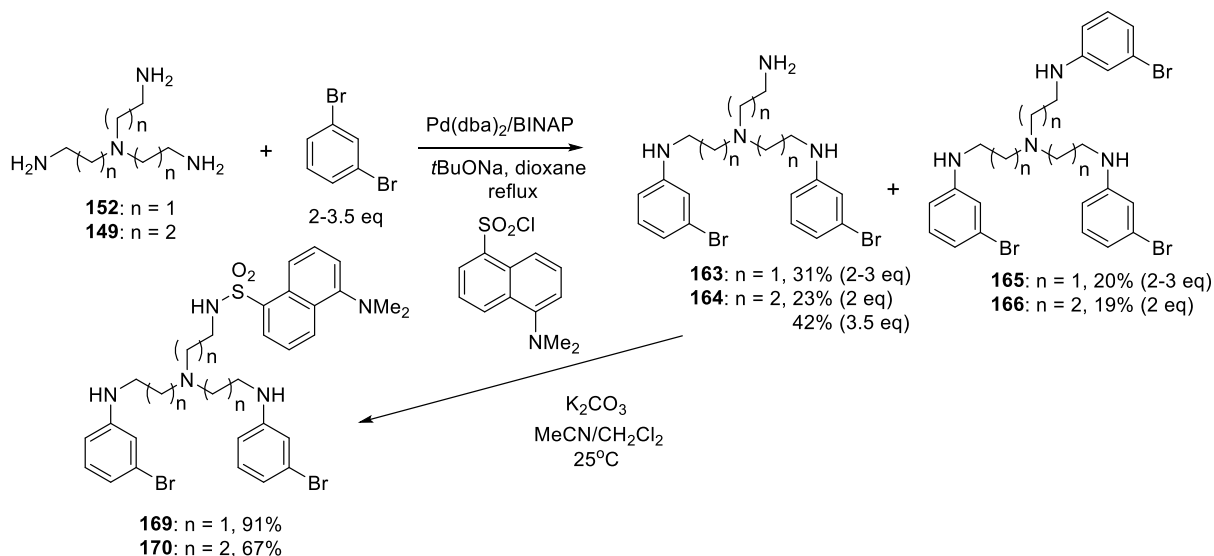


Схема 16. Модификация TREN и TRPN дансильным и 3-бромфенильными заместителями.

Оказалось, что в случае TREN сходные результаты получаются при использовании 2-3 экв. 1,3-дибромбензола и 4/4.5 мол% каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$, при этом выход продукта диарилрования **163** составил 31%, а выход побочного триарилзамещенного тетраамина **165** – 20%. В случае TRPN наилучшие результаты получились при использовании 3.5 экв. 1,3-дибромбензола и 8 мол% той же каталитической системы. При введении дансильного флуорофорного фрагмента в соединения **163** и **164**, осуществляемого в присутствии поташа, было обнаружено, что селективность реакции (дансирование первичной аминогруппы в присутствии вторичных) сильно зависит от состава растворителя, 91% выхода соединения **169** удалось достичь при использовании $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 (об.), а продукт **170** был выделен с 67% выходом при проведении реакции в $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 10:1 (об.). Реакция Pd-катализируемой макроциклизации прошла относительно успешно только с производным TRPN **170** (Схема 17). Макроциклы **172** и **173** удалось выделить с выходами 12 и 23%, соответственно, в реакциях с оксадиаминами **130** и **127** при катализе $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$ 16/18 мол% (DavePhos = 2-(дициклогексилфосфино)-2'-диметиламинобифенил).

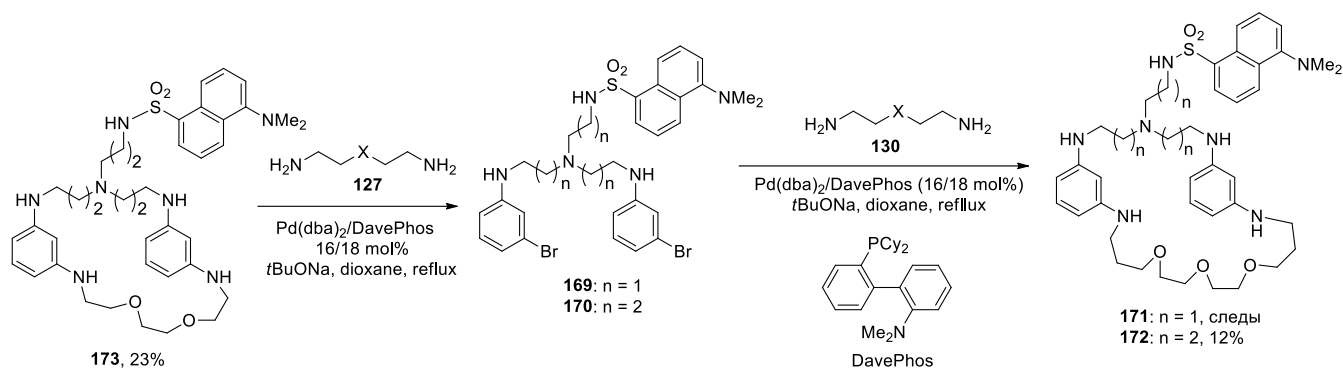


Схема 17. Макроциклизация с использованием оксадииминов в условиях Pd катализа.

На примере реакции с 3,3'-дибромбифенилом была дополнительно изучена Pd-катализируемая макроциклизация с TRPN и его монодансильным производным **160** (получен с 50% выходом при взаимодействии 0.5 экв. дансилхлорида с TRPN). Показано, что в условиях катализа $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$ макроцикл **175** с незамещенным TRPN образовался с выходом 21%, в то время как дансильированный макроцикл **176** – с 13% выходом (Схема 18). Таким образом, показана принципиальная возможность введения в реакцию макроциклизации монозамещенных тетрааминов.

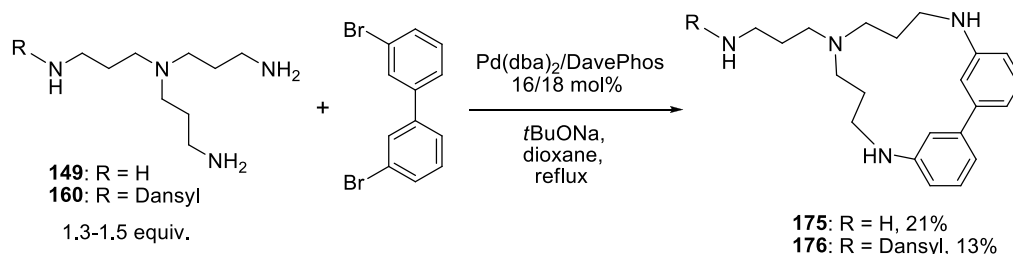


Схема 18. Синтез макроциклических соединений на основе 3,3'-дибромбифенила и TRPN.

Синтезированное по известному методу *N,N'*-ди(3-бромфенил)производное диоксадиамина **177** успешно ввели в реакции макроциклизации со свободным TRPN и его предварительно полученным монохинолиновым производным **156a** (Схема 19).

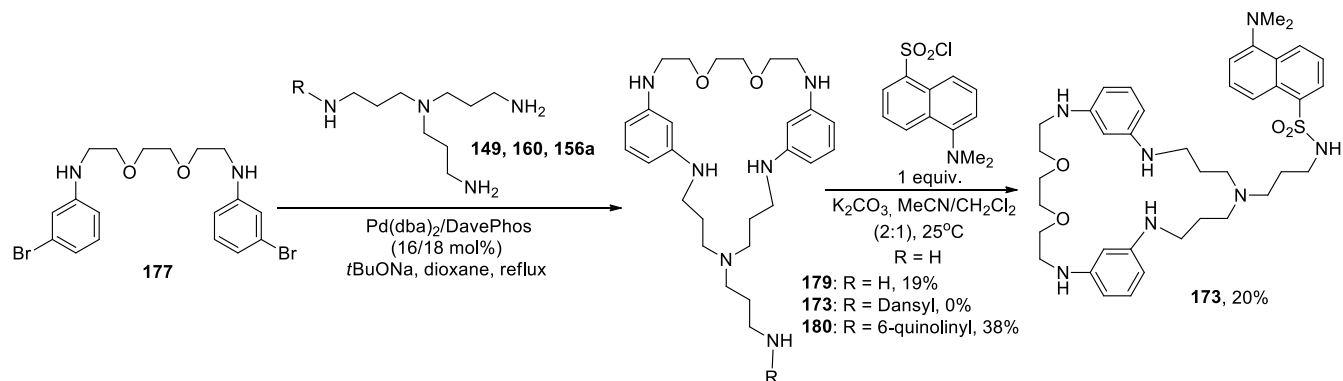


Схема 19. Макроциклизация *N,N'*-ди(3-бромфенил) диоксадиамина с использованием TRPN.

Катализ $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$ оказался успешным и в этом случае, целевые макроциклы **179** и **180** получили с выходами 19 и 38%, соответственно. Определенное увеличение выхода достигнуто

использованием 1.5 экв. тетрааминов. Неожиданно, дансилпроизводное **173** не было получено этим методом (ср. со Схемой 17), однако его оказалось возможным синтезировать из макроцикла **179** осторожным добавлением дансилхлорида.

На следующем этапе был осуществлен синтез серии макроциклических соединений, содержащих в своем составе эндоциклические структурные фрагменты оксадиаминов и TRPN, а также дополнительные экзоциклические флуорофорные фрагменты. С этой целью из описанных ранее *N,N'*-ди(3-бромфенил)производных диокса- и триоксадиаминов **177** и **178** получили производные **181-185**, содержащие 1-2 фрагмента 3- или 6-замещенного хинолина (Схема 20). Реакции проводили с соответствующими бромхинолинами при катализе $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ (8/9 мол%).

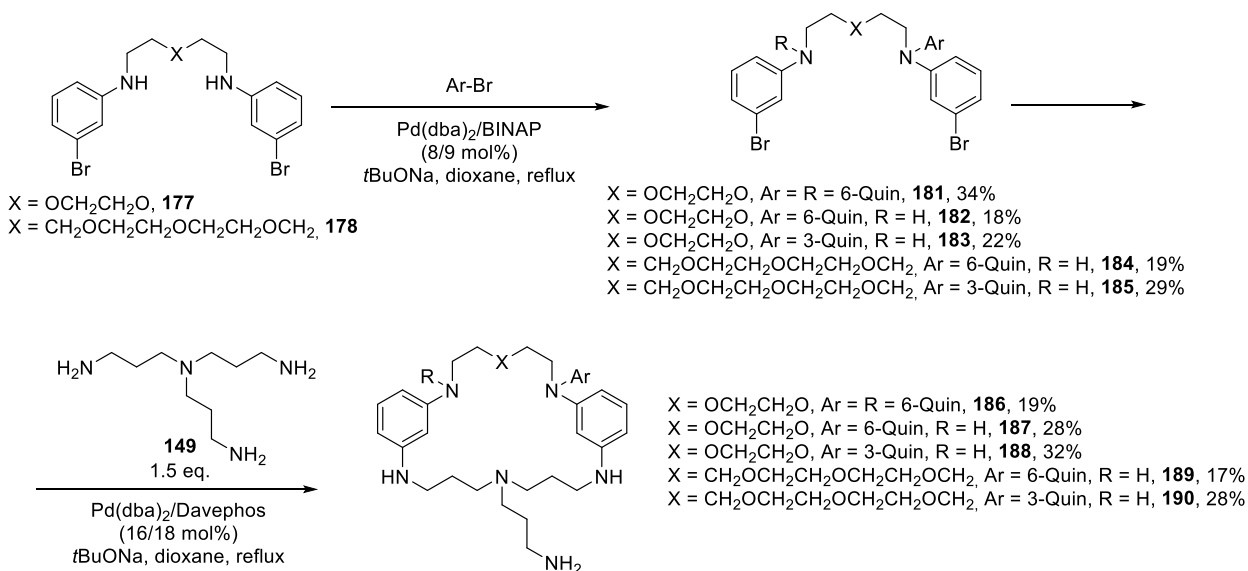


Схема 20. Получение хинолинсодержащих макроциклов на основе TRPN оксадиаминов.

На второй стадии осуществили взаимодействие с TRPN (1.5 экв.) в присутствии $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$ (16/18 мол%), в результате были выделены целевые макроциклы **186-190** с выходами от 17 до 32% (Схема 20).

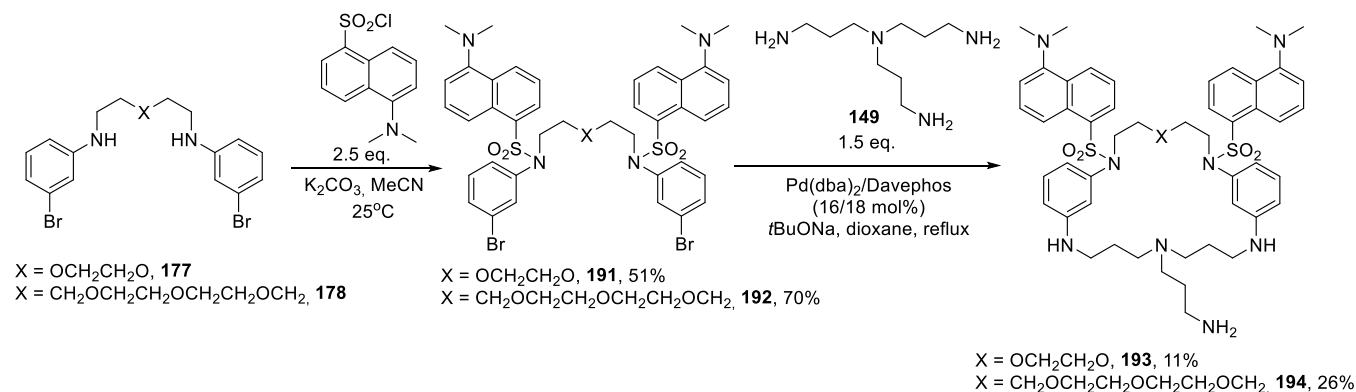


Схема 21. Синтез макроциклических соединений, содержащих дансильные заместители.

Синтез макроциклов, содержащих дансильные флуорофорные группы, осуществляли согласно Схеме 21. На первой стадии соединения **177** и **178** модифицировали двумя дансильными

заместителями с образованием соединений **191** и **192**, которые затем в оптимизированных условиях ввели в реакции каталитической макроциклизации с TRPN, получив целевые макроциклы **193** и **194**. Таким образом, по одной схеме была получена серия макроциклов, отличающихся размером полости, количеством донорных атомов и природой сигнальных групп.

5. Модификации три- и тетраазамакроциклов флуорофорными и хиральными заместителями

Трансформации полиазамакроциклов в целях получения флуоресцентных детекторов осуществляли несколькими способами. Во-первых, в молекулы 1,4,7-триазаацклононана (ТАЦН, **195**) и 1,5,9-триазаацклододекана (ТАЦД, **196**) вводили флуорофорные группы – 7-метокси- и 6,7-диметоксикумарин. Для успешного протекания реакции потребовался тщательный подбор растворителя, в результате соответствующие производные ТАЦН **197** и **198** были получены с очень высокими выходами 95 и 93%, а в реакции с ТАЦД основным продуктом было дикумариновое производное **200** (Рис. 2).

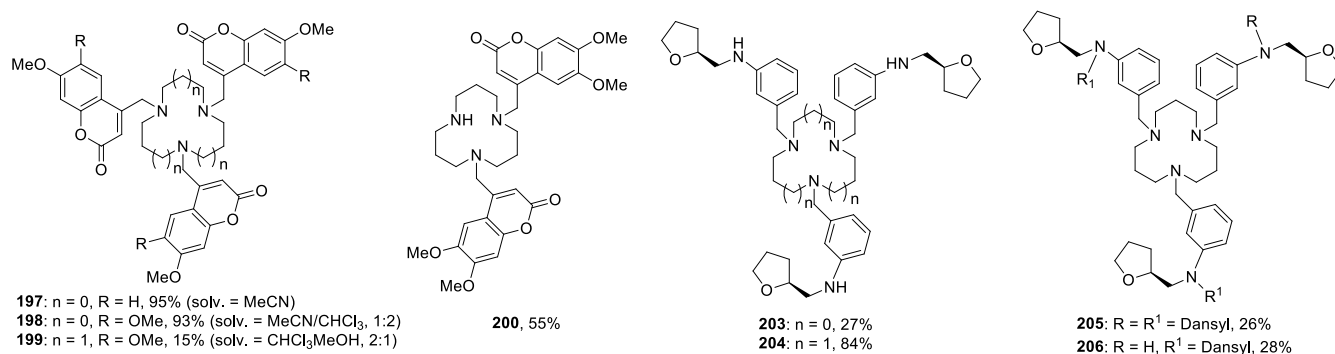


Рисунок 2. Производные ТАЦН и ТАЦД, несущие флуорофорные и хиральные заместители.

Соединения **197-200** могут быть использованы только для изучения детектирования катионов металлов. С целью введения в молекулы полиазамакроциклов хиральных заместителей, принципиально позволяющих осуществлять детектирование хиральных аналитов, ТАЦН и ТАЦД были первоначально модифицированы тремя 3-бромбензильными заместителями, далее были проведены Pd-катализируемые реакции с (*S*)-тетрагидрофурфуриламином, в результате чего получены производные **203** и **204** с выходами 27 и 84%. В случае производного ТАЦД в молекулу были также введены дополнительные дансильные флуорофорные группы, при этом были выделены три- и дидансильные производные **205** и **206** (Рис. 2).

Сходным образом из синтезированных по известному методу производных циклена **207** и **210**, несущих *мета*- и *орто*-бромбензильные заместители, были получены соответствующие тетраазамакроциклы **208** и **211**, содержащие в своем составе по два хиральных заместителя (Схема 22). Разница в выходах, очевидно, связана с пространственными препятствиями в исходном соединении **210**. Наконец, *N,N'*-ди(3-бромбензил)производное циклама **212** было снабжено двумя дансильными флуорофорными группами, а далее введено в реакцию Pd-катализируемого

аминирования с хиральным 2-(бензилокси)циклопентиламином **96**, в результате чего был получен тетразамещенный циклам **214**, несущий две хиральных и две флуорофорных группы (Схема 22).

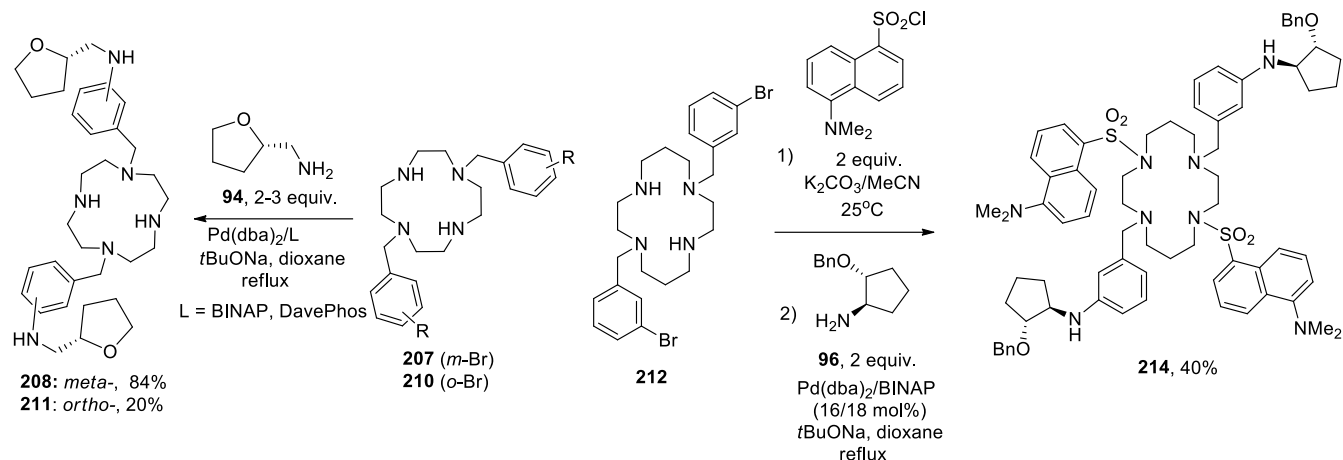


Схема 22. Модификация бромбензильных производных циклена и циклама хиральными аминами.

Таким образом, в этой части работы было получено несколько соединений, отличающихся размером макроциклической полости, числом донорных атомов азота, природой и положением хиральных и флуорофорных фрагментов.

6. Спектроскопические исследования в присутствии солей металлов и хиральных аминоспиртов

В работе проведено изучение спектральных свойств (ЭСП и спектры флуоресценции) и их изменений в присутствии катионов металлов для 40 новых соединений, отличающихся строением рецепторных и сигнальных фрагментов. Для изучения детектирующей способности соединений регистрировали их спектры УФ и флуоресценции в ацетонитриле до и после прибавления стандартного количества (5 экв.) солей 21 металлов (перхлораты Li(I), Na(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), ацетат K(I), нитраты Ga(III), Y(III), In(III)). Производные моноаминов – адамантанаминов **25**, **28**, **30**, **32** и хиральных аминов **116**, **119**, содержащие нафтильные и хинолиновые флуорофоры, не проявили селективности по отношению к каким-либо металлам. В целом, такие катионы как In(III), Ga(III), Al(III), Cr(III), Cu(II), Pb(II), Hg(II) приводили к исчезновению полосы поглощения в области 350-360 нм и сильному тушению флуоресценции в области 400-430 нм. В ряде случаев для этих металлов наблюдался батохромный сдвиг полосы поглощения до 425 нм и батофлорный сдвиг максимума эмиссии в область 490-500 нм.

Динафтильные производные оксадиаминов **139-142** характеризуются сильным тушением флуоресценции в присутствии катионов Cu(II) и специфическим изменением спектров поглощения в присутствии данного катиона, в большей степени относительно селективный отклик на Cu(II) характерен для производных **139** и **141**. Для соединений **143-146**, содержащих 6-хинолинильные заместители, характерен специфический отклик на добавление $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$: в спектрах поглощения происходит батохромный сдвиг максимума с 365 до 390-400 нм, в то время как интенсивность эмиссии резко уменьшается с батофлорным сдвигом максимума до 490-500 нм. Наиболее

характеристический отклик дает соединение **144**. Соединение **147** с 3-аминохинолиновыми фрагментами (изомер **143**) характеризуется семикратным тушением флуоресценции с батофлорным сдвигом максимума эмиссии до 470 нм в присутствии Cu(II). Проведено ЯМР титрование соединений **143**, **146** и **147** перхлоратами Cu(II), Zn(II), Al(III) и Pb(II). В ряде случаев удалось установить стехиометрию образующихся комплексов и рассчитать константы устойчивости: $2(\mathbf{143}) \cdot \text{Zn}^{2+}$, $\lg K = 6.2 \pm 0.4$; $2(\mathbf{143}) \cdot \text{Pb}^{2+}$, $\lg K = 6.13 \pm 0.11$; $2(\mathbf{146}) \cdot \text{Zn}^{2+}$, $\lg K = 2.87 \pm 0.18$; $2(\mathbf{146}) \cdot \text{Al}^{3+}$, $\lg K = 3.53 \pm 0.14$; $(\mathbf{146}) \cdot \text{Al}^{3+}$, $\lg K = 2.73 \pm 0.15$; $2(\mathbf{146}) \cdot \text{Pb}^{2+}$, $\lg K = 3.19 \pm 0.17$; $(\mathbf{146}) \cdot \text{Pb}^{2+}$, $\lg K = 2.44 \pm 0.07$; $2(\mathbf{147}) \cdot \text{Pb}^{2+}$, $\lg K = 2.85 \pm 0.14$; $(\mathbf{147}) \cdot \text{Pb}^{2+}$, $\lg K = 2.60 \pm 0.05$; $2(\mathbf{147}) \cdot \text{Zn}^{2+}$, $\lg K = 4.6 \pm 0.5$.

Соединения **153-158**, представляющие собой производные TREN и TRPN, содержащие в своем составе по три изомерных хинолиновых заместителя, демонстрируют большое разнообразие откликов на катионы металлов в зависимости от строения детектора. Так, эмиссия **153** в присутствии Cu(II) возрастает с изменением формы максимума, те же катионы приводят к 30% тушению флуоресценции с 30 нм гипсофлорным сдвигом максимума соединения **154**. При добавлении перхлоратов свинца и алюминия с **155** происходит тушение флуоресценции в 3-4 раза с батофлорным сдвигом максимума на 65 нм, а производное **158** характеризуется тем, что только Cu(II) и Al(III) приводят к полному тушению его эмиссии. Дополнительно проведено ЯМР титрование **154** перхлоратами цинка и свинца, а соединения **158** – перхлоратами меди и кадмия, при этом установлена стехиометрия и рассчитана константа устойчивости комплекса $(\mathbf{154}) \cdot \text{Pb}^{2+}$, $\lg K = 1.69 \pm 0.12$.

Наиболее интересными представляются результаты по детектированию катионов металлов, полученные с использованием десяти макроциклов, содержащих фрагмент эндоциклический TRPN (**173**, **175**, **176**, **180**, **187-190**, **193**, **194**). Так, если эмиссия **173** в присутствии большинства металлов возрастает, то в присутствии Cu(II) уменьшается в 2.5 раза. Этот же металл тушит флуоресценцию соединений **175** и **176** в 7 и 20 раз, соответственно, причем во втором случае с 20 нм гипсофлорным сдвигом. Добавление $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3$ и $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$ сопровождается тушением флуоресценции макроцикла **180** в 10 раз с батофлорным сдвигом максимума на 110 нм. Наиболее селективен отклик макроциклов **187-190** на катионы цинка: только в присутствии данного металла наблюдается разгорание флуоресценции в 2.5-8 раз, при этом максимальный рост эмиссии характерен для соединения **187**, он сопровождается гипсофлорным сдвигом максимума на 30 нм, что делает этот макроцикл наиболее привлекательным для дальнейшей разработки в части флуоресцентного хемосенсора на Zn(II) (Рис. 3). Интересно поведение дидансильного производного **193**: в присутствии перхлоратов алюминия и меди происходит очень сильное тушение эмиссии, а добавление солей Ca(II) и Y(III), напротив, приводит к двукратному разгоранию флуоресценции с гипсохромным сдвигом максимума на 10-15 нм. Для макроциклов **187**, **189**, **190**, **194** проведено спектрофотометрическое, сипектрофлуориметрическое и ЯМР титрование перхлоратами Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Hg(II), в результате чего была установлена стехиометрия образующихся комплексов и рассчитаны константы устойчивости; данные представлены в Табл. 1.

Таблица 1. Состав и константы устойчивости комплексов, образованных соединениями **187**, **189**, **190**, **194**

Макроцикл	Метал	Комплекс	lgK	Метод
187	Pb(II)	L ₄ M	5.05(1)	Спектрофотометрия
		L ₂ M	10.27(1)	Спектрофотометрия
		LM	17.5(3)	Спектрофотометрия
	Zn(II)	L ₂ M	11.88(3)	Спектрофотометрия
		LM	8.31(1)	Спектрофотометрия
		LM ₂	12.2(3)	Спектрофотометрия
189	Cu(II)	LM	8.45(8)	Спектрофотометрия
		LM ₂	16.1(1)	Спектрофотометрия
		LM ₃	21.1(2)	Спектрофотометрия
	Zn(II)	L ₄ M	28.2(1)	Спектрофлуориметрия
		L ₂ M	14.69(7)	Спектрофлуориметрия
	Cd(II)	L ₂ M	2.67 ± 0.31	ЯМР (EQNMR)
		LM	3.28 ± 0.03/3.10 ± 0.24	ЯМР (BindFit/EQNMR)
190	Zn(II)	L ₄ M	21.34(5)	Спектрофотометрия
		L ₂ M	11.46(2)	Спектрофотометрия
	Hg(II)	L ₄ M	22.94(8)	Спектрофотометрия
		L ₂ M	13.23(7)	Спектрофотометрия
		LM	7.80(5)	Спектрофотометрия
		LM ₂	12.3(1)	Спектрофотометрия
194	Zn(II)	L ₄ M	25.3(1)	Спектрофотометрия
		L ₂ M	13.49(5)	Спектрофотометрия
	Pb(II)	L ₃ M	19.48(5)	Спектрофотометрия
		LM	7.74(2)	Спектрофотометрия
		LM ₂	12.1(1)	Спектрофотометрия
	Hg(II)	L ₂ M	2.49 ± 0.18	ЯМР (BindFit)
		LM	3.77 ± 0.23	ЯМР (BindFit)

Исследование возможностей соединений с хиральными заместителями выступать в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов изучали с использованием 8 пар индивидуальных энантиомеров модельных аминспиртов, таких как 2-амино-1-пропанол, 2-амино-1-бутанол, лейцинол, *трет*-лейцинол, валинол, пролинол, 2-фенилглицинол, 2-амино-1,2-дифенилэтанол (1000 экв.). Обнаружено, что наиболее эффективным является производное ТАЦН **203**. Так, в присутствии (*S*)-валинола происходит двукратный рост эмиссии данного соединения, а в присутствии (*R*)-изомера – трехкратный; добавление только (*S*)-изомера *трет*-лейцинола приводит к росту второго максимума эмиссии при 410 нм, а (*R*)-изомер не оказывает заметного влияния на спектр флуоресценции (Рис. 4). Аналогичный эффект, только в меньшей степени, наблюдается и для производного ТАЦД **204**. Оба изомера лейцинола приводят к росту эмиссии соединения **203** в 2.5 раза, но только (*S*)-изомер приводит к формированию плеча в области 430 нм. Другие соединения оказались не столь эффективными в распознавании энантиомеров аминспиртов. Так, (*R*)-изомер 2-амино-1-пропанола способствует незначительному разгоранию эмиссии соединения **205**, а противоположный изомер – ее тушению. (*IS,2R*)-изомер 2-амино-1,2-дифенилэтанола незначительно тушит флуоресценцию макроцикла **211**, а (*IR,2S*)-изомер уменьшает ее интенсивность в 2 раза.

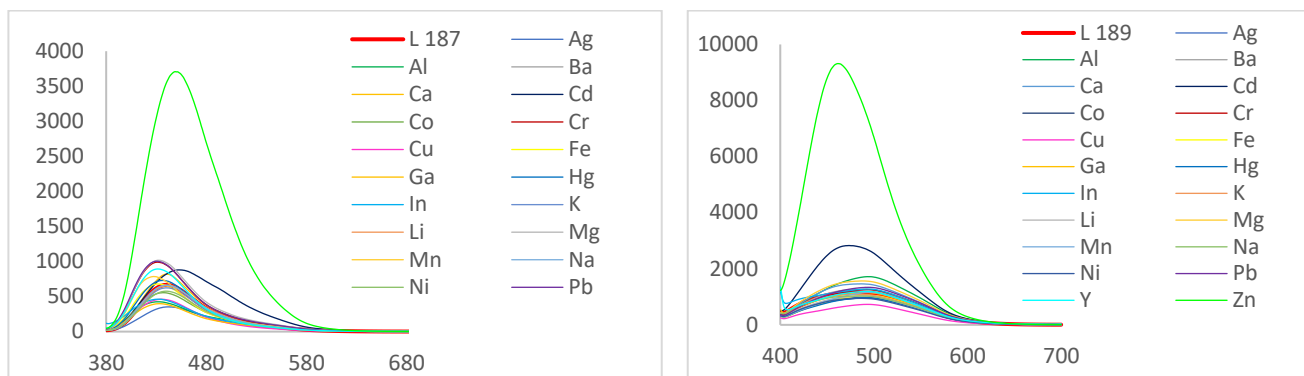


Рисунок 3. Изменение спектров флуоресценции соединений **187** (слева) и **189** (справа) в присутствии перхлоратов металлов

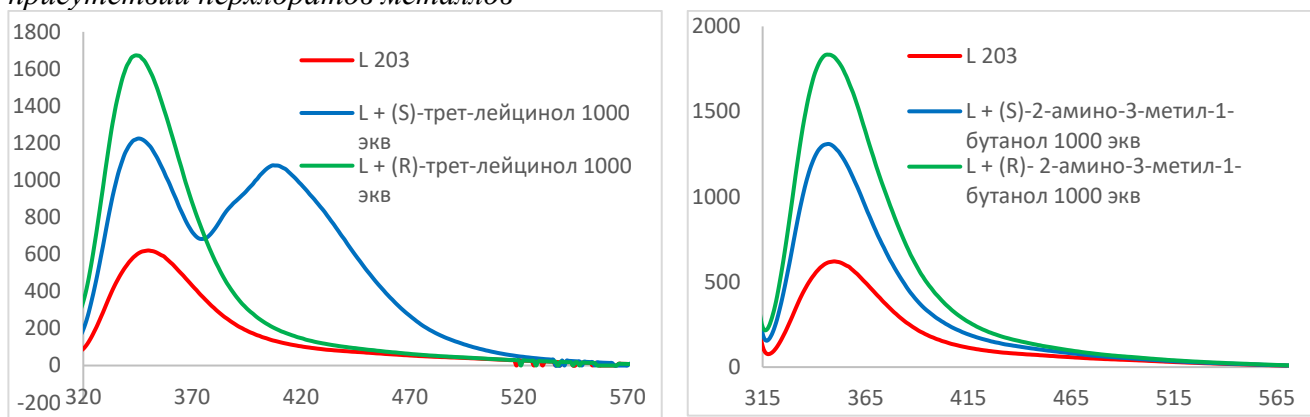


Рисунок 4. Изменение спектров флуоресценции соединения **203** в присутствии энантимеров аминокислот.

Заключение

Подводя итог проделанной работе, можно сделать следующие основные выводы:

- 1) В результате подбора условий реакции Чана-Лама для *N*-(гетеро)ариллирования адамантансодержащих аминов показана возможность получения целевых соединений с выходами от умеренных до высоких при отсутствии значительных пространственных препятствий у аминокислоты.
- 2) Исследование медь-катализируемого *N*-(гетеро)ариллирования адамантансодержащих аминов с использованием бром- и иодпроизводных пиридина, нафталина и хинолина показало, что наиболее эффективными катализаторами являются наночастицы меди в присутствии 2-изобутирилциклогексанона и *L*-пролина (для галогенпиридинов) и *rac*-БИНОЛа (для производных нафталина и хинолина), которые обеспечивают выходы целевых соединений с выходами более 80%. Продемонстрирована возможность пятикратной рециклизации наночастиц меди без снижения их каталитической активности.
- 3) На примере реакций *N*-(гетероариллирования) модельного *n*-октиламина и ряда адамантансодержащих аминов показана возможность успешного использования медьсодержащих металлоорганических координационных полимеров (Cu-МОКП) в качестве катализаторов в

присутствии лигандов 2-изобутирилциклогексанона и *rac*-БИНОЛа. Оказалось возможным использовать Cu-МОКП в 11 циклах аминирования без снижения выхода продукта реакции.

4) Реакция Чана-Лама успешно использована для *N*-арилации ряда оптически активных аминов *n*-толилборной и нафталин-2-борной кислотами, выходы целевых продуктов составили от 50 до 99%, что в ряде случаев превзошло результаты, полученные при использовании Pd-катализируемого аминирования соответствующих арилгалогенидов. Для введения хинолиновых фрагментов в оптически активные амины более эффективными, чем реакции Чана-Лама, оказалось медь- и палладий-катализируемое аминирование соответствующих бромпроизводных.

5) Продемонстрирована возможность получения *N,N'*-ди(*n*-толил)производных линейных диаминов и оксадиаминов, а также *N,N'*-динафт-2-ил- и *N,N'*-дихинолин-6-илпроизводных оксадиаминов в условиях реакции Чана-Лама и медь-катализируемого аминирования. С другой стороны, синтез *N,N',N''*-трихинолинилзамещенных разветвленных тетрааминов (трис(2-аминоэтил)амин и трис(3-аминопропил)амин) осуществлен с высокими выходами (более 90%) в условиях Cu- и Pd-катализируемого аминирования.

6) Впервые палладий-катализируемой макроциклизацией синтезированы макроциклические соединения, содержащие структурные фрагменты трис(3-аминопропил)амин, оксадиаминов и флуорофорные группы (дансиламид и хинолин). Данные соединения характеризуются наличием дополнительного хелатирующего экзоциклического 3-аминопропильного заместителя. В целях детектирования хиральных соединений получены производные триаза- и тетраазамакроциклов, несущие флуорофорные и хиральные заместители.

7) Исследование комплексообразования с катионами металлов и детектирующей способности синтезированных соединений с помощью спектроскопии УФ, флуоресценции и ЯМР показало, что ряд полученных соединений может быть предложен для дальнейшего исследования в качестве оптических хемосенсоров или молекулярных проб на такие катионы металлов как Zn(II), Cu(II), Al(III), Pb(II), Hg(II) за счет характеристического изменения спектров поглощения и флуоресценции, в особенности это относится к хинолинзамещенным макроциклам на основе TRPN **187-190**, для которых характерно селективное разгорание эмиссии в присутствии катионов Zn(II). Для некоторых комплексов с помощью спектрофотометрического, спектрофлуориметрического и ЯМР титрования установлена стехиометрия и рассчитаны константы устойчивости, выявлены факторы, влияющие на детектирующую способность соединения в связи со строением его рецепторного и аналитического фрагмента. Хиральное производное ТАЦН **203** оказалось наиболее эффективным во флуоресцентном распознавании энантиомеров аминокспиртов.

Основные результаты работы изложены в публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ

1. Кулюхина Д.С., Якушев А.А., Малышева А.С., Аверин А.Д., Белецкая И.П. Аминирование по Чану–Ламу в синтезе *N,N'*-диарилпроизводных диаминов и оксадиаминов // Журнал органической химии – 2022 – Т.58. – № 12. – С. 1345-1353. **ИФ = 0.946 (РИНЦ)**. Объем 0.58 п.л.

Личный вклад автора 40%. [Kuliukhina D.S., Yakushev A.A., Malysheva A.S., Averin A.D., Beletskaya I.P. Chan-Lam amination in the synthesis of N,N'-diaryl derivatives of diamines and oxadiazines // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – V. 58. – № 12. – P. 1345-1353. **JIF = 0.8 (Web of Science)**]. Объем 0.58 п.л. Личный вклад автора 40%.

2. Кулюхина Д.С., Аверин А.Д., Панченко С.П., Абель А.С., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Correia Carlos R.D., Белецкая И.П. CuI и наночастицы меди в каталитическом аминировании 2-галогенпиридинов // Журнал органической химии. - 2022. – Т.58. – № 2. – С. 117-126. **ИФ = 0.946 (РИНЦ)**. Объем 0.63 п.л. Личный вклад автора 50%. [Kuliukhina D.S., Averin A.D., Panchenko S.P., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D, Beletskaya I.P. CuI and Copper Nanoparticles in the Catalytic Amination of 2-Halopyridines // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – V.58. – № 2. – P. 167-174. **JIF = 0.8 (Web of Science)**]. Объем 0.63 п.л. Личный вклад автора 50%.

3. Murashkina A.V., Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia Carlos R.D., Beletskaya I.P. A comparison of homogeneous and heterogeneous copper catalyzed arylation of amines // Mendeleev Communications. – 2022. – V. 32. – № 1. – P. 91-93. **JIF = 1.8 (Web of Science)**. Объем 0.37 п.л. Личный вклад автора 40%.

4. Кулюхина Д.С., Малышева А.С., Аверин А.Д., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. Исследование N-арилирования адамантансодержащих аминов в условиях реакции Чана–Лама // Журнал органической химии – 2023. – Т.59. – № 12. – С. 1626-1636. **ИФ = 0.946 (РИНЦ)**. Объем 0.83 п.л. Личный вклад автора 50%. [Kuliukhina D.S., Malysheva A.S., Averin A.D., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. Chan–Lam N-Arylation of Adamantane-Containing Amines // Russian Journal of Organic Chemistry – 2023. – V.59 – № 12. – P. 2107-2116. **JIF = 0.8 (Web of Science)**]. Объем 0.83 п.л. Личный вклад автора 50%.

5. Кулюхина Д.С., Аверин А.Д., Абель А.С., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. Катализ соединениями меди в образовании N-нафтил- и N-хинолинилпроизводных адамантансодержащих аминов // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2023. - Т.72. - №11. - С. 2612-2614. **ИФ = 1.406 (РИНЦ)**. Объем 1.08 п.л. Личный вклад автора 55%. [Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. Copper catalysis in the synthesis of N-naphthyl and N-quinolinyl derivatives of adamantane-containing amines // Russian Chemical Bulletin – 2023. – V.72 – № 11. – P. 2612-2623. **JIF = 1.7 (Web of Science)**]. Объем 1.08 п.л. Личный вклад автора 55%.

6. Averin A.D., Panchenko S.P., Murashkina A.V., Fomenko V.I., Kuliukhina D.S., Malysheva A.S., Yakushev A.A., Abel A.S., Beletskaya I.P. Recent Achievements in the Copper-Catalyzed Arylation of Adamantane-Containing Amines, Di- and Polyamines // Catalysts – 2023. – V.13. – № 5. – P. 831. **JIF = 3.8 (Web of Science)**. Объем 1.2 п.л. Личный вклад автора 20%.

7. Kuliukhina D.S., Chernichenko N.M., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Beletskaya I.P. Macrocyclic Compounds Comprising Tris(3-Aminopropyl)Amine Units and Fluorophore Moieties: Synthesis and Spectroscopic Studies in the Presence of Metal Salts // Chemosensors. – 2023. – V.11. – № 3. – P. 186. **JIF = 3.7 (Web of Science)**. Объем 1.31 п.л. Личный вклад автора 50%.

8. А. С. Борисова, Д. С. Кулюхина, А. С. Малышева, А. В. Мурашкина, А. Д. Аверин, В. В. Вергун, В. И. Исаева, Е. Н. Савельев, И. А. Новаков, И. П. Белецкая. Медьсодержащие металл-органические координационные полимеры — катализаторы реакций аминирования арилиодидов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т.73. – № 12. – С. 3567-3577. **ИФ = 1.406 (РИНЦ)**. Объем 1.03 п.л. Личный вклад автора 30%.