

На правах рукописи



Фатыхова Гузалия Альбертовна

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ *п-ТРЕТ*-БУТИЛКАЛИКС[4]АРЕНА,
СОДЕРЖАЩИХ АРИЛАЗИДНЫЕ И АЗИДОАЦЕТАМИДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ
НА ВЕРХНЕМ ОБОДЕ, И ПОЛУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
АМФИФИЛЬНЫХ ТРИАЗОЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: **Бурилов Владимир Александрович**
кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Калинин Алексей Александрович**
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории функциональных материалов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Ширяев Вадим Андреевич
кандидат химических наук, доцент кафедры «Органическая химия» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», г. Самара

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита диссертации состоится «1» июля 2019 года в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «__» апреля 2019 г.

И.о. ученого секретаря диссертационного
совета Д 212.081.30 д.х.н., доцент

Зиятдинова Гузель Камилевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Супрамолекулярная химия, объединяя в себе классическую органическую химию, а также физическую химию, координационную химию, материаловедение, биологию и медицину, является одним из самых активно развивающихся разделов современной науки. Неиссякаемый интерес к супрамолекулярным структурам обусловлен их способностью к самосборке, что позволяет создавать системы, моделирующие процессы, протекающие в живых организмах, а также использовать подходы природы для создания таких функциональных систем, как молекулярные рецепторы, катализаторы, нанореакторы, молекулярные машины и т.д. По этой причине, особое внимание исследователей, работающих в области супрамолекулярной химии, приковано к амфифильным молекулам, которые могут формировать в водных растворах высокоупорядоченные молекулярные ансамбли, морфологией которых можно управлять, внося соответствующие изменения в структуру амфифильной молекулы. Учитывая, что ассоциаты обладают теми же свойствами, что и исходные амфифильные молекулы, введение в них рецепторных фрагментов позволяет получить ансамбли с множеством центров связывания на поверхности, позволяя тем самым повысить мультивалентность, что особенно важно при взаимодействиях с объемными биополимерами.

Среди огромного разнообразия соединений, изучаемых супрамолекулярной химией, заслуженной популярностью пользуются каликсарены, выгодно отличающиеся от других супрамолекулярных платформ простотой получения и дальнейшей модификации, нетоксичностью и разнообразием стереоизомерных форм. Последовательная модификация нижнего и верхнего обода каликсарена липофильными и полярными группами, способными к молекулярному распознаванию, позволяет конструировать на их основе рецепторы с амфифильными свойствами. Удобным подходом для модификации каликсаренов рецепторными группами является реакция азид-алкинового циклоприсоединения, которая позволяет, используя одну и ту же базовую супрамолекулярную платформу, вводить в нее различные функциональные заместители в зависимости от требуемых свойств конечной молекулы. Этот модульный подход является чрезвычайно удобным и простым, вследствие чего широко применяется даже в биологии для конъюгации биомолекул.

Использование изоструктурных макроциклов, содержащих различное количество азидных фрагментов, позволит легко подстраивать селективность конечной супрамолекулы, варьируя количество рецепторных фрагментов и не прибегая при этом к сложным синтетическим преобразованиям. В связи с этим представляется актуальным дизайн и синтез новых макроциклов на основе производных *n-трет*-бутилкаликс[4]арена в стереоизомерной форме *конус*, содержащих два или четыре азидных фрагмента на верхнем ободе, а также создание на их основе амфифильных молекул, способных к молекулярному распознаванию.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день в литературе представлено много научных работ, посвященных синтезу каликсаренов, содержащих алкилазидные фрагменты. Однако лишь единичные работы посвящены синтезу каликсаренов с азидными группами, непосредственно связанными с ароматическим фрагментом макроцикла, хотя при дальнейшей модификации арилазидов в условиях реакции азид-алкинового циклоприсоединения полученные триазольные фрагменты могут вступать в сопряжение с ароматическими кольцами каликсарена, что может привести к интересным фотофизическим свойствам конечной молекулы. Кроме того, в литературе не рассматриваются вопросы изменения селективности молекулярного распознавания при переходе от ди- к тетратриазол-содержащим каликсаренам. Также совершенно отсутствуют работы по изучению агрегационных характеристик амфифильных каликсаренов с арилтриазольными фрагментами.

Цель работы заключается в дизайне и синтезе серии ди- и тетраазид-содержащих каликсаренов с разной липофильностью в стереоизомерной форме *конус*, получении на их основе амфифильных триазолов с катионными/анионными головными группами и создании на основе полученных амфифильных триазолов супрамолекулярных композиций для распознавания биомолекул. Для достижения поставленных целей необходимо последовательно решить **следующие задачи**:

- 1) Осуществить оптимизацию синтеза ди- и тетраазид-содержащих производных каликс[4]арена с двумя/четырьмя алкильными заместителями различной длины в стереоизомерной форме *конус*;
- 2) Синтезировать серию амфифильных производных каликс[4]арена, содержащих два/четыре триазольных фрагмента на верхнем ободе с головными группами неионной, катионной и анионной природы;

- 3) Установить структуру полученных макроциклов рядом физических методов исследования: одномерной (^1H и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$) и двумерной ($^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ и $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$) спектроскопией ЯМР, ИК спектроскопией, масс-спектрометрией МАЛДИ (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация), а состав - элементным анализом;
- 4) Определить методами динамического и электрофоретического рассеяния света (ДРС и ЭФРС) размеры и электрокинетический потенциал агрегатов некоторых синтезированных соединений в водных растворах; методом солубилизации красителя установить значения их критической концентрации агрегации (ККА);
- 5) Оценить с помощью спектрофотометрии, ДРС и ЭФРС связывание красителя эозина Н с катионными макроциклами, а также изучить взаимодействие двойной системы краситель - макроцикл с биомолекулами;
- 6) Определить эффективность коллоидных систем на основе карбокси-содержащих макроциклов в качестве мицеллярной среды для проведения реакции Сузуки в водных растворах.

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем:

1. Впервые разработан метод синтеза производных каликс[4]арена, содержащих одну, две, три или четыре азидные группы на верхнем ободе с использованием реакции медь-катализируемого арильного замещения атома галогена в бромпроизводных каликс[4]арена.
2. Впервые разработана методика получения каликс[4]аренов, содержащих два/четыре арилазидных фрагмента на верхнем ободе макроцикла и два/четыре алкильных фрагмента различной длины на нижнем ободе в стереоизомерной форме *конус* с использованием реакции диазотирования доступных ди- и тетрааминопроизводных каликс[4]арена с последующим нуклеофильным замещением диазогруппы.
3. Впервые на основе макроциклов, содержащих арилазидные или α -азидоацетамидные фрагменты, с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения получена серия амфифильных триазолов, содержащих две/четыре головные группы неионной, катионной или анионной природы.
4. Впервые обнаружено, что каликс[4]арены, содержащие 4,5-бис(метоксикарбонил)триазольные фрагменты, могут подвергаться фотолизу с

элиминированием молекулы азота, образуя каликсарен-содержащие индолы разной степени замещения.

5. Впервые изучены агрегационные характеристики ряда синтезированных октакарбокси-содержащих макроциклов в водно-буферных растворах. Установлено, что макроциклы, содержащие октильные и тетрадецильные фрагменты, образуют компактные монодисперсные агрегаты с размерами 20-30 нм. Обнаружено, что октакарбокси-содержащие макроциклы проявляют интенсивную флуоресценцию в видимой области спектра, проявляя батофлорный сдвиг при достижении ККА.
6. Впервые установлено, что каликс[4]арен, содержащий 4,5-бискарбокси-1,2,3-триазольные фрагменты на верхнем и тетрадецильные фрагменты на нижнем ободе, может использоваться в качестве мицеллярной среды для проведения реакции Сузуки в воде.
7. Впервые на основе супрамолекулярной композиции эозина Н с агрегатами каликс[4]арена, содержащего два диэтилентриаминных фрагмента на верхнем ободе, разработан оптический сенсор, работающий по принципу конкурентного вытеснения красителя и имеющий селективность по отношению к аденозиндифосфату в сравнении с аденозинтрифосфатом.
8. Впервые на основе смешанных агрегатов каликс[4]арена, содержащего два диэтилентриаминных фрагмента на верхнем ободе и *N*-(2-аминоэтил)пентакоза-10,12-диамида, получены смешанные полидиацетиленовые везикулы, позволяющие визуально определять аденозиндифосфат в водно-буферных растворах.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методик синтеза арилазидов содержащих каликсаренов в стереоизомерной форме *конус*, позволяющих получать макромолекулы с различным количеством азидных групп на верхнем ободе. Полученные ди- и тетраазид-содержащие макроциклы, в зависимости от задачи, могут быть модифицированы любыми функциональными группами с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Коллоидные системы, полученные на основе синтезированных в работе амфифильных молекул, могут быть использованы для селективного распознавания молекул АДФ и АТФ, а также в качестве мицеллярных сред для проведения реакций кросс-сочетания в водных растворах.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы современные методы органического синтеза (в частности,

синтез с использованием микроволнового нагрева, медь-катализируемые реакции циклоприсоединения азидов к алкинам) и методы установления структуры и состава органических соединений (ИК спектроскопия, одномерная и двумерная спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия МАЛДИ, элементный анализ, РСА). Для изучения агрегационных характеристик синтезированных макроциклов в водных растворах, а также взаимодействия функциональных коллоидных систем с аналитами, были использованы методы ДРС и ЭФРС, спектрофотометрия и флуоресцентная спектроскопия.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Разработка подходов к синтезу азид-содержащих производных каликс[4]арена в стереоизомерной форме *конус*, содержащих алкильные фрагменты на нижнем ободе макроцикла с использованием реакции медь(I)- катализируемого нуклеофильного ароматического замещения атома брома в бром-содержащих каликс[4]аренах, реакции диазотирования amino-содержащих каликс[4]аренов с последующим замещением диазогрупп на азид-ионы; реакции нуклеофильного замещения атома брома в α -бромацетамид-содержащих производных каликс[4]арена;
2. Особенности реакционной способности арилазид- и α -азидацетамид- содержащих каликс[4]аренов в реакции медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения с терминальными алкинами;
3. Методики получения амфифильных каликс[4]арен-триазолов в стереоизомерной форме *конус*, содержащих полярные катионные/анионные заместители на верхнем и алкильные заместители различной длины на нижнем ободах;
4. Закономерности, связывающие количество диэтилентриаминных фрагментов на верхнем ободе ди- и тетразамещенных по верхнему ободу каликс[4]аренов, с их способностью селективно распознавать аденозинди- и трифосфаты.
5. Особенности использования каликс[4]аренов, содержащих 4,5-бискарбокси-1,2,3-триазиольные фрагменты на верхнем ободе, в качестве мицеллярной среды в реакции кросс-сочетания Сузуки.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии, включающий XVII Молодежную школу-конференцию по органической химии (Екатеринбург, 8-12 июня, 2014), IX Международная

конференция молодых ученых по химии «Менделеев-2015» (Санкт-Петербург, 7 – 10 апреля, 2015), I Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 25-28 ноября, 2015), International Conference «Modern Trends in Organic Chemistry» (Dombay, May 29 – June 4, 2016), XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 26 – 30 сентября, 2016), XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Kazan, June 26–30, 2017), Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых (Иркутск, 27 августа–2 сентября, 2017), XVIth International conference Surface Forces (Kazan, August 20–25, 2018), 1-й Российско-Китайский семинар по органической и супрамолекулярной химии, посвященный 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева (Казань, 27–29 августа, 2018), XXX Симпозиум «Современная химическая физика» (Туапсе, 16–27 сентября, 2018), итоговая научная конференция сотрудников Казанского федерального университета (Казань, 2019).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, а также 10 тезисов докладов в материалах симпозиумов, конгрессов, съездов и конференций различного уровня.

Личный вклад автора. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Автором были установлены структуры новых соединений с применением ряда современных физических методов, проведен анализ литературы, выявлены перспективные направления работы, обобщены полученные экспериментальные результаты и сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Диссертант принимал участие в постановке задачи и разработке плана исследований, подготовке статей, представлении докладов по теме диссертационной работы на конференциях различного уровня.

Работа выполнена в лаборатории исследования органических соединений кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета и является частью исследований по научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных

соединений». Работа является частью исследований по гранту РФФИ № 14-13-01151 «Создание смарт-везикул с использованием новых амфифильных (тия)каликс[4]аренов, обладающих рецепторными свойствами» (2014-2016, 2017-2018), РФФИ № 18-73-10033 «Самоорганизующиеся каталитические системы для реакций кросс-сочетания и гидрирования в водных растворах на основе новых амфифильных металлокомплексов и наночастиц d-металлов с макроциклическими карбеновыми лигандами» (2018-2021) и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (4.1493.2017/4.6 и 4.5151.2017/6.7).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 157 страницах печатного текста и содержит 14 таблиц, 85 схем, 68 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованных сокращений и списка литературы, включающего 196 ссылок на отечественные и зарубежные работы. В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по синтезу, функционализации и свойствам амфифильных каликс[4]арена. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов собственных исследований. Экспериментальные данные приведены в третьей главе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Амфифильные молекулы занимают особое место в супрамолекулярной химии. Подобные молекулы весьма актуальны для использования в мицеллярном катализе, для солюбилизации лекарственных субстратов с целью их доставки к органам и тканям, для создания биомиметических систем. Придание молекулярным рецепторам амфифильных свойств позволяет получать качественно иной тип структур – амфифильные рецепторы. Агрегаты, сформированные из амфифильных рецепторов в водных растворах, благодаря высокой концентрации сайтов связывания на поверхности, способны к мультицентровым взаимодействиям с водорастворимыми молекулами – “гостями”, что повышает чувствительность и эффективность молекулярного распознавания. Платформа каликс[4]аренов как нельзя лучше подходит для дизайна и синтеза амфифильных рецепторов: возможность пространственного разделения на гидрофильную и липофильную зоны с легкостью достигается путем последовательной модификации верхнего и нижнего обода

макроцикла. При использовании каликс[4]аренов в стереоизомерной форме *конус* можно с успехом ввести до 4-х азидных/алкинильных групп на верхний обод макроцикла (схема 1), увеличивая тем самым мультивалентность конечного триазола и, соответственно, регулировать эффективность молекулярного распознавания.

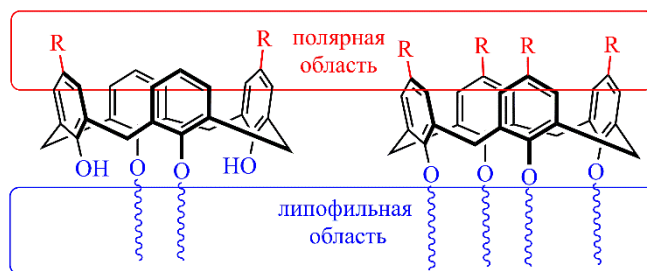


Схема 1.

Таким образом, в данной работе предложена синтетическая стратегия получения азид-содержащих макроциклов, в том числе, изоструктурных, содержащих два/четыре азидных фрагмента на верхнем ободе и два/четыре алкильных остатка на нижнем с использованием синтетически доступных каликс[4]аренов, содержащих две/четыре аминогруппы на верхнем ободе, доступных тетрабромсодержащих каликс[4]аренов, а также амфифильных триазолов на их основе, согласно схеме 2.

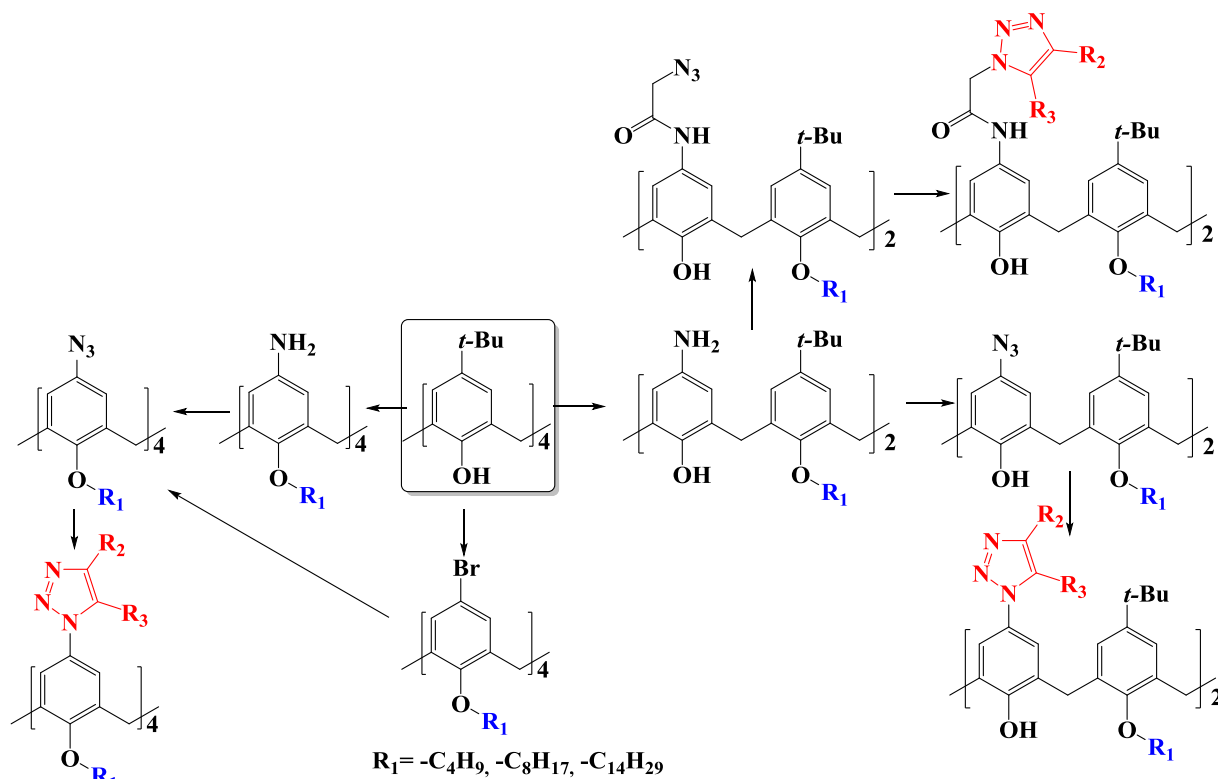


Схема 2.

Отдельной задачей работы является изучение агрегационных свойств полученных триазолов в водно-буферных растворах и создание супрамолекулярных композиций “амфифильный рецептор+краситель” для распознавания биомолекул с

использованием метода вытеснения красителя, а также использование амфифильных молекул в качестве мицеллярной среды в реакциях кросс-сочетания.

1. Синтез тетраазид содержащих производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с использованием реакции медь-катализируемого арильного замещения

Учитывая синтетическую доступность тетрабромпроизводных каликсаренов, для введения четырех азидных групп на верхний обод каликсарена использовали медь-катализируемую реакцию замещения галогена в ароматическом кольце.

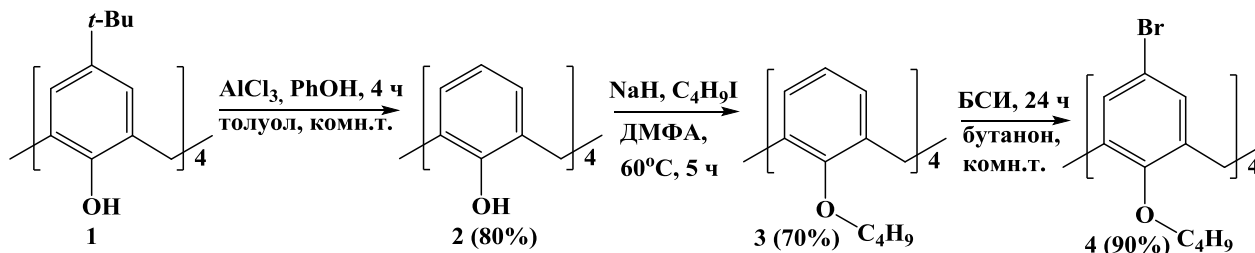


Схема 3.

Для апробирования данной реакции на каликс[4]арене первоначальной задачей стал синтез прекурсора - тетрабромзамещенного макроцикла **4**, который был получен с выходом 90% поэтапной модификацией макроцикла **1** (схема 3). Нами были подобраны наиболее часто используемые растворители и лиганды – L-пролин и *N,N'*-диметилэтилендиамин, используемые для введения азидных групп в реакциях Cu(I)-катализируемого замещения в галогенаренах. Реакцию проводили с использованием как обычного нагрева, так и при микроволновом содействии с использованием CuI и аскорбата натрия(AscNa) (схема 4).

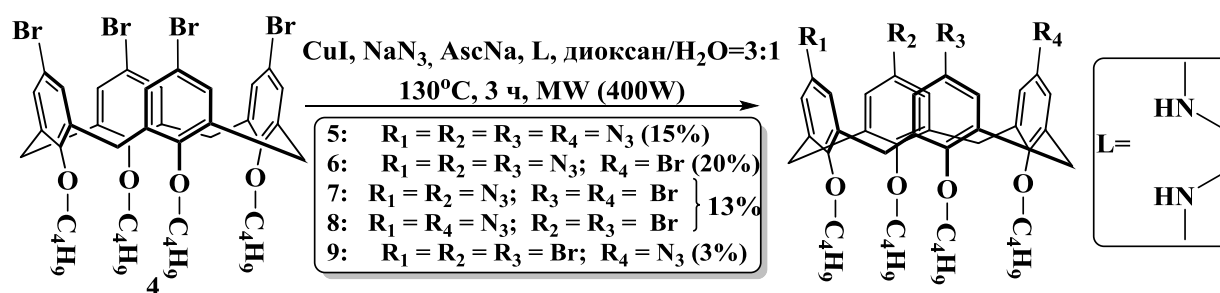


Схема 4.

Обнаружено, что при использовании L-пролина реакция при обычном нагреве не начиналась, а использование микроволнового нагрева привело к осмолению реакционной смеси. При использовании *N,N'*-диметилэтилендиамина в смеси растворителей диоксан:вода = 3:1 при обычном нагреве в течение 55 часов был выделен целевой тетраазид **5** с выходом 10%. Использование микроволнового нагрева позволило ускорить реакцию: через 3 часа была достигнута 100% конверсия

исходного реагента. В реакционной смеси помимо соединения **5** присутствовало еще 3 продукта частичного замещения **6-9**, которые были выделены с использованием колоночной хроматографии (схема 4). Увеличение длительности нагрева не привело к увеличению доли **5**, а приводило лишь к осмолению реакционной смеси. Структура продукта **5** и продуктов неполного замещения **6-9** была идентифицирована с применением комплекса физических методов исследования. Согласно данным РСА (рисунок 1) молекула **5** принимает конфигурацию «уплощенный» конус, о чем свидетельствует расстояние между атомами C3... C17 4,018 Å и C10... C24 10,051 Å.

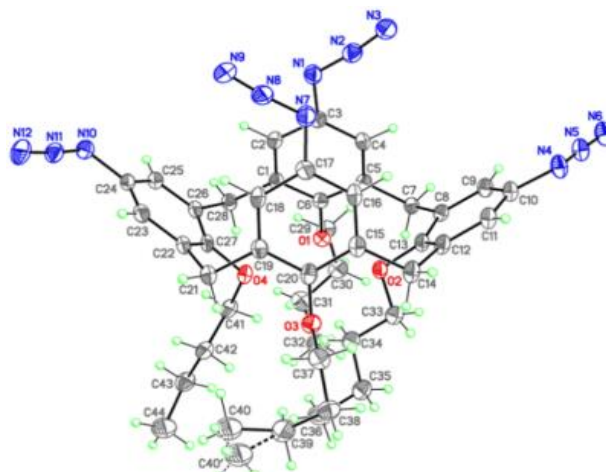


Рисунок 1. Структура макроцикла **5** согласно РСА.

Таким образом, реакцию нуклеофильного ароматического замещения можно использовать для направленного синтеза макроциклов с различным количеством азидных фрагментов на верхнем ободе.

2. Синтез ди- и тетраазид содержащих производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с использованием реакции диазотирования

Реакция диазотирования аминов с последующим нуклеофильным замещением диазогруппы азид-анионом - классический метод синтеза арилазидов. Учитывая синтетическую доступность аминокаликсаренов, этот метод был использован для синтеза ди- и тетра-азид-содержащих макроциклов. Предварительно по литературным методикам были получены каликсарены, содержащие две/четыре аминогруппы на верхнем ободе с разной липофильностью (схема 5). Каликсарены **10**, **11**, **14-16** были использованы в реакции диазотирования. Наилучшие выходы продуктов реакции были достигнуты при использовании смеси растворителей CH₃COOH – ДМФА в соотношении ≈3:1. На каждую диазогруппу брали 2-кратный избыток азидата натрия. Это позволило получить как ди- (**12**, **13**), так и тетра- (**5**, **17**, **18**) азид содержащие каликсарены с высокими выходами (схема 5). Примечательно, что в спектрах МАЛДИ всех арилазид содержащих каликсаренов наблюдали пики ионов с элиминированием молекул азота, что связано с неустойчивостью азидной группы в

арилазидах под воздействием лазерного излучения. Наличие азидных групп было установлено с помощью ИК-спектроскопии по проявлению валентных колебаний азидных групп при 2100 см^{-1} .

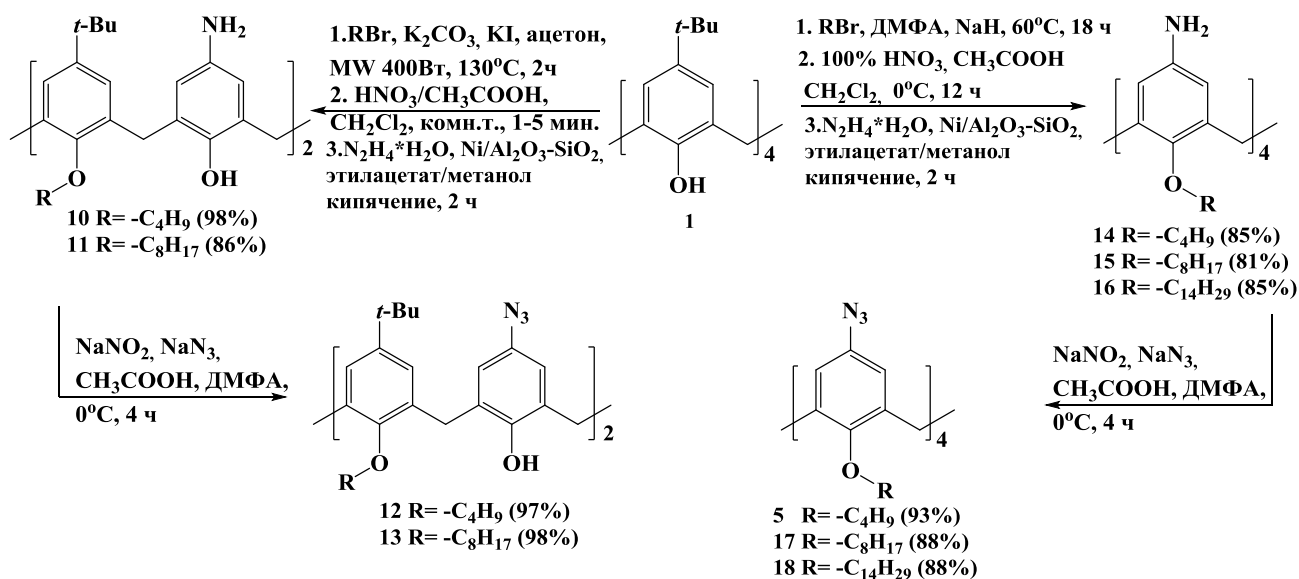


Схема 5.

3. Синтез производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, содержащих азидацетамидные фрагменты

Аминокаликсарены могут использоваться в качестве прекурсоров для синтеза азид-содержащих макроциклов не только благодаря возможности их диазотирования. Ацилирование аминокаликсаренов α -бромацетилбромидом с последующим нуклеофильным замещением брома на азидную группу также является весьма перспективным подходом, т.к., с одной стороны, ацетиламидный спейсер увеличивает степень свободы заместителей относительно макроциклической платформы, позволяя вводить более объемные рецепторные фрагменты в молекулу каликсарена, а с другой стороны, амидный фрагмент, будучи акцептором водородной связи, может сам принимать непосредственное участие в акте молекулярного распознавания

Ацилированием макроцикла **10** α -бромацетилбромидом в присутствии основания (Et_3N) был получен прекурсор **19**, который использовали в реакции нуклеофильного замещения с азидом натрия. Выход диазида **20** составил 76% (схема 6). В отличие от арилазид производных каликсаренов в спектре МАЛДИ макроцикла **20** молекулярных ионов с элиминированием молекулы азота зафиксировано не было.

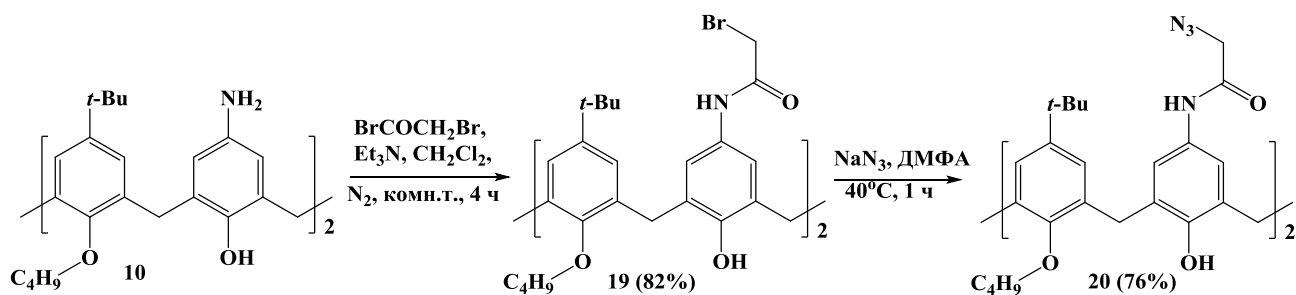


Схема 6.

Таким образом, аминаликасарены являются удобными прекурсорами для синтеза азид-содержащих макроциклов как с использованием реакции диазотирования, так и с использованием ацилирования с последующим нуклеофильным замещением.

4. Модификация азидных групп макроциклов функциональными фрагментами в условиях реакции Cu(I) – катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC)

Для изучения реакционной способности полученных азид-содержащих макроциклов в реакции CuAAC были проведены модельные реакции с фенилацетиленом. В случае соединения 12 реакция протекала в течение 4 часов при 40°C , а в случае макроцикла 17 также в течение 4 часов, но уже при 60°C . Самым реакционноспособным оказалось соединение 20: реакция прошла за 2 ч при 40°C . Такой результат может быть обусловлен наличием акцепторной карбонильной группы, которая повышает электрофильность терминального атома азота

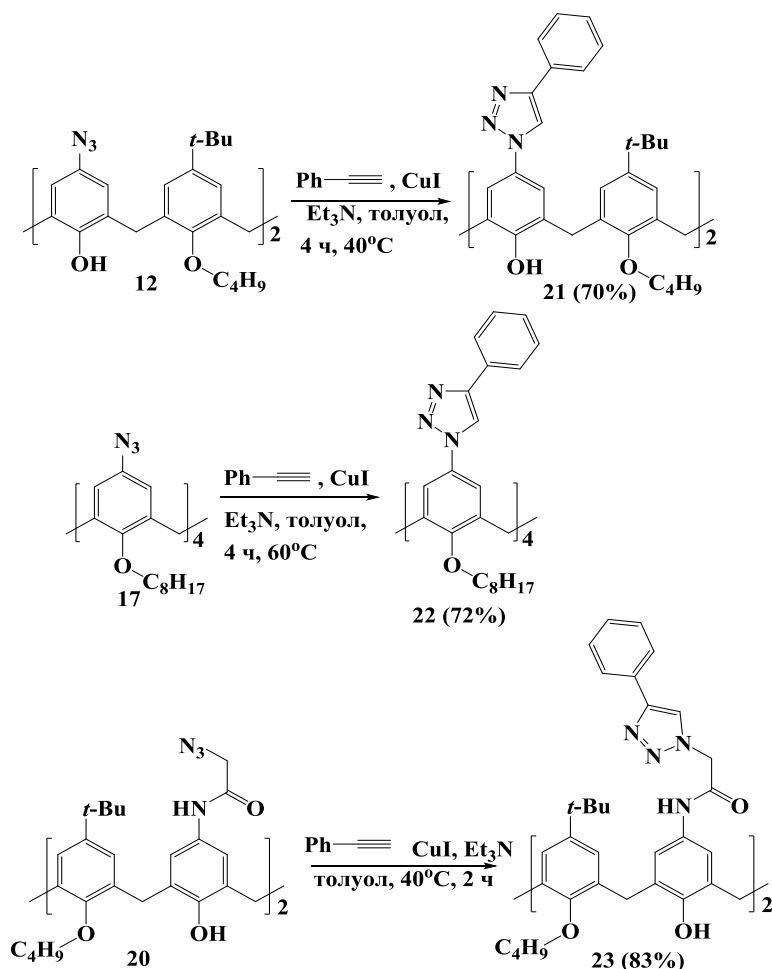


Схема 7.

азидной группы. CuAAC реакция оказалась эффективной для введения анионных и

катионных фрагментов в макроциклы **12**, **13**, **5**, **17**, **18** (схема 8). В случае водорастворимой сульфонатной соли использовали каталитическую систему $\text{CuSO}_4/\text{AscNa}$ в смеси растворителей ТГФ/вода, а в случае 3-бис[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-пропаргиламина – CuI в толуоле. В соединениях **29-32** защитная Boc-группа была успешно удалена HCl в диоксане, в результате чего полиамины **33-36** были получены с высокими выходами. Все полученные соединения оказались водорастворимыми. В ИК спектрах соединений **29-32** проявляется характеристичная полоса валентных колебаний карбонильной группы при 1700 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H продуктов азид-алкинового циклоприсоединения появляются сигналы протонов триазольного цикла и метиленовых групп верхнего обода.

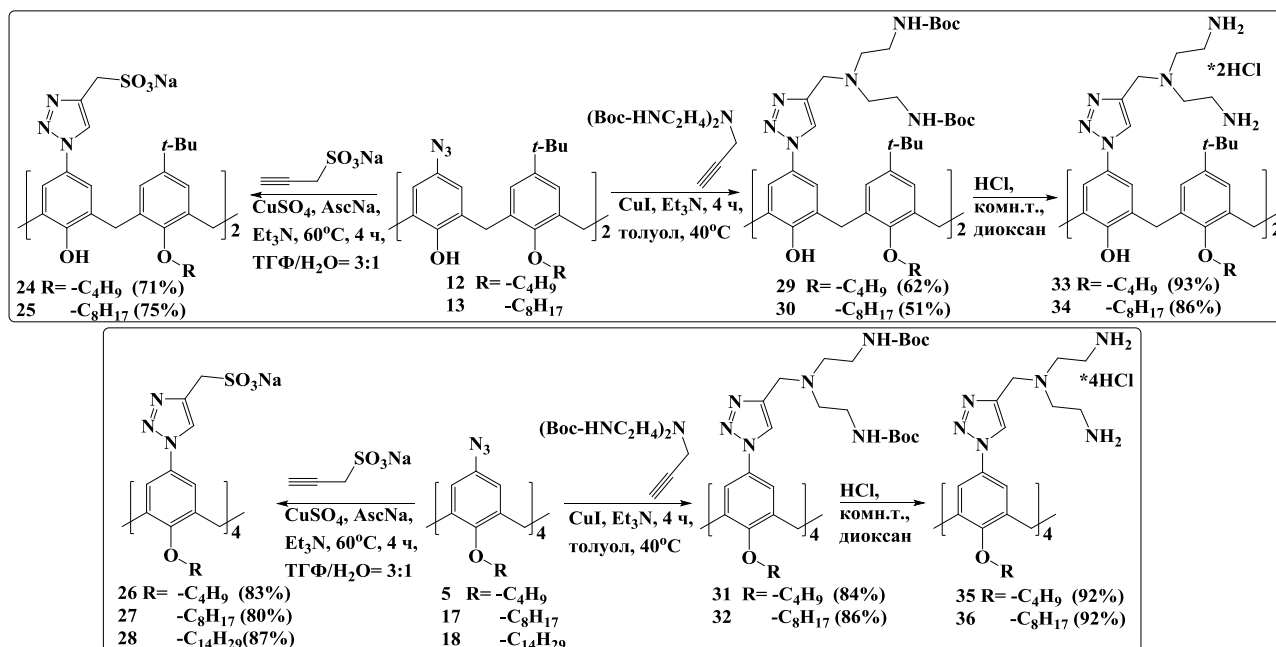


Схема 8.

5. Реакции азид-алкинового циклоприсоединения арилазид содержащих макроциклов с активированными ацетиленами

Известно, что 1,4-дизамещенные 1,2,3 – триазолы могут быть получены с помощью реакции азид-алкинового циклоприсоединения с алкинами, содержащими акцепторные группы при тройной связи без использования каких-либо каталитических систем. Каликсарены **37-42** были получены кипячением соответствующих азидов в ацетоне с 10 эквивалентами ацетилендикарбоновой кислоты или ее метилового эфира в течение 12 часов с выходами, близкими к количественным (схема 9). Для дизамещенного макроцикла **37** в МАЛДИ-спектрах

наблюдается пик с m/z 959, соответствующий $[M+H]^+$. Также были зафиксированы пики с элиминированием молекул CO_2 . В МАЛДИ спектрах каликсаренов **39-41** зафиксированы пики молекулярных ионов только с отщеплением молекул CO_2 . Наличие сигналов декарбоксилированных соединений в МАЛДИ спектрах макроциклов **37, 39-41** объясняется легкостью декарбоксилирования в *N*-гетероциклических системах, содержащих карбоксильную группу во 2-м положении гетероцикла за счет образования внутримолекулярной водородной связи. Отсутствие пика молекулярного иона $[M]^+$ в масс-спектре тетразамещенных макроциклов **40-42** свидетельствует об их меньшей устойчивости к ионизации методом МАЛДИ, что может быть связано с их большей стерической загруженностью. В ИК спектрах соединений **37-42** проявляется характеристичная полоса валентных колебаний карбонильной группы в области 1730 см^{-1} .

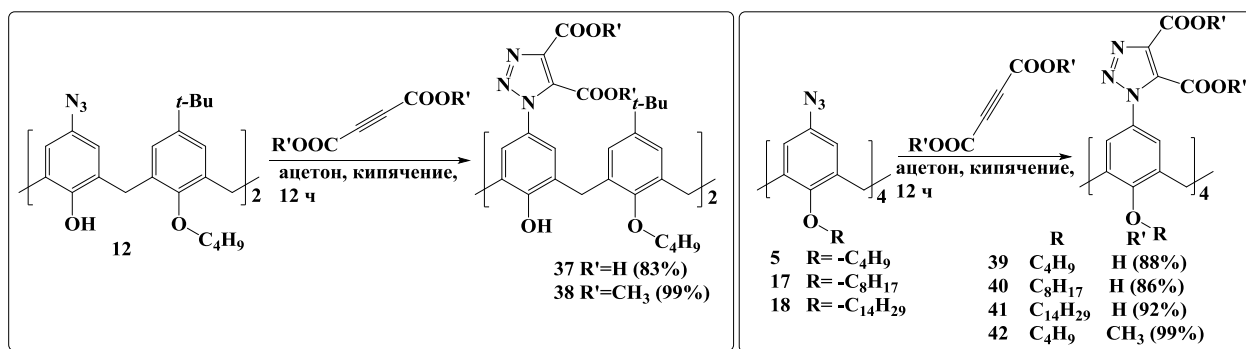


Схема 9.

Таким образом, арилазиды могут быть модифицированы функциональными фрагментами с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения с алкинами, содержащими акцепторные группы при тройной связи с высокими выходами.

6. Фотоактивность полученных 4,5-бис(метоксикарбонил)триазолов: каликсиндолы

Известно, что в зависимости от типа заместителей в 4 и 5 положениях триазольного цикла некоторые *N*-фенил-1,2,3-триазолы подвергаются фотолизу с элиминированием молекулы азота, что приводит к образованию индолов. поэтому нами был проведен фотолиз. Облучение растворов макроциклов **38** и **42** проводили в кварцевых виалах в фотореакторе Rayonet. Из-за возможности образования серии региоизомеров с различной ориентацией индольных фрагментов и сложностью их хроматографического разделения спектроскопия ЯМР 1H оказалась неудобной для

анализа структуры и состава продуктов фотолиза. Для изучения продуктов фотолиза макроцикла **42** с успехом была применена МАЛДИ-спектрометрия. В спектрах были зафиксированы пики с элиминированием от одной до четырех молекул азота, что подтверждает образование смеси каликсиндолов, структуры которых представлены на схеме 10.

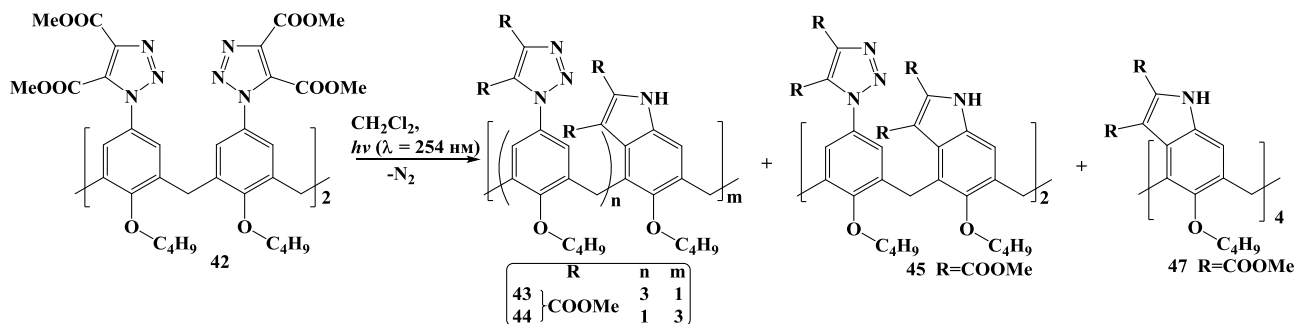


Схема 10.

7. Изучение агрегационных характеристик полученных соединений и создание функциональных коллоидных систем на их основе

В результате диссертационного исследования был получен ряд амфифильных производных каликсарена в конфигурации *конус* с катионными/анионными головными группами. Для некоторых из полученных соединений были установлены агрегационные характеристики, а соответствующие агрегаты были использованы в качестве нанореакторов в реакции сочетания Сузуки и в качестве супрамолекулярных композиций с красителем для определения биомолекул.

Таблица 1. Значения ККА, средний гидродинамический диаметр при достижении ККА, индекс полидисперсности и поверхностный потенциал агрегатов макроциклов **39-41**.

Каликс-арен	ККА, ммоль/л	d, нм	ИПД	ξ, мВ
39	0.83	323±39	0.46±0.11	-66±3
40	0.13	19±1	0.20±0.01	-45±4
41	0.053	30±3	0.30±0.01	-53±6

Макроциклы **39-41** хорошо растворимы в воде при переводе их в солевую форму, для чего к ним добавляли эквивалентное количество карбоната натрия. Значения критической концентрации агрегации (ККА)

макроциклов были установлены с использованием метода мицеллизации пирена (таблица 1). По данным динамического рассеяния света (ДРС), при достижении концентрации ККА макроцикл **39** формирует субмикронные агрегаты с размером около 300 нм с высоким ИПД. В случае более гидрофобных макроциклов **40** и **41** образуются компактные агрегаты с размерами 19 и 30 нм, соответственно. Таким образом, гидрофобности макроцикла **39** недостаточно для преодоления

электростатического отталкивания между анионными группами верхнего обода каликсарена, что осложняет формирование компактной мицеллы. Согласно данным электрофоретического рассеяния света (ЭФРС) (таблица 1), поверхностный заряд частиц составляет -50-60 мВ, что свидетельствует об образовании устойчивых коллоидных систем. Было обнаружено, что каликсарены **39-41** проявляют интенсивную флуоресценцию в синей области спектра. Увеличение концентрации макроцикла приводило к увеличению люминесценции и батофлорному сдвигу максимума эмиссии, связанному с уменьшением полярности среды микроокружения флуорофора (сольватолорный эффект) из-за образования агрегатов. Образование макроциклами **39-41** устойчивых коллоидных систем позволило использовать их в качестве мицеллярной среды для реакций кросс-сочетания Сузуки *n*-йоднитробензола с фенилборной кислотой, катализируемой ацетатом палладия в водной среде (схема 11а). Для изучения влияния структуры ПАВ на каталитическую активность реакция также была проведена в присутствии стеарата натрия. Обнаружено, что в присутствии каликсарена **41** при комнатной температуре за 10 ч наблюдается 99% конверсия *n*-йоднитробензола с образованием исключительно 4-нитро-1,1'-бифенила. Реакция, протекающая в аналогичных условиях с использованием макроцикла **39**, приводила к образованию 11% целевого продукта, что вероятно обусловлено образованием коллоидно-нестабильных полидисперсных агрегатов, неспособных эффективно солюбилизовать реагенты. При использовании стеарата натрия выход продукта составил 71%. Наличие гидрофобной полости и четырех липофильных заместителей в структуре **41** приводит к большей его солюбилизации органических реагентов, что и повышает эффективность мицеллярного катализа.

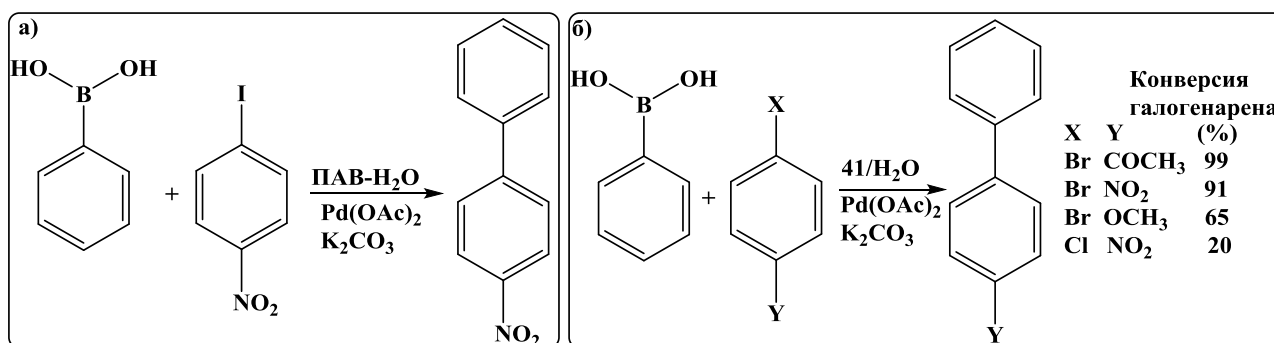


Схема 11.

Макроцикл **41** был использован в реакциях с менее активными бром- и хлораренами с заместителями донорной и акцепторной природы (схема 11б). Каликсарен **41** оказался одинаково эффективен в качестве мицеллярной среды в

реакции Сузуки как для йодаренов, так и для бромаренов с акцепторными группами. При наличии донорной группы в случае *n*-броманизола наблюдали снижение конверсии, что обусловлено уменьшением скорости диссоциации связи C-Br при окислительном присоединении арилгалогенида к Pd(0). В случае наименее активного *n*-хлорнитробензола выход продукта реакции снижался до 20%.

Каликсарены **33-36** хорошо растворимы в воде и в буферном растворе MES. Значения ККА макроциклов **33-36** были измерены методом солюбилизации пирена (схема 12). ККА уменьшается в ряду **33-36**, что полностью согласуется с увеличением липофильности соединений (таблица 3). В связи

с катионной природой макроциклов **33-36**, для создания рецепторной системы, работающей по принципу вытеснения красителя, нами был подобран анионный краситель эозин Н (ЭН) (схема 12). Была изучена стехиометрия

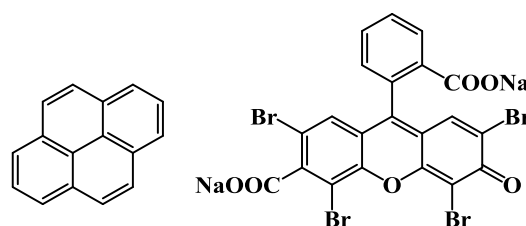


Схема 12.

комплексов краситель–каликсарен с использованием метода изомолярной серии. При концентрации макроциклов выше ККА соотношение ЭН – каликсарен для макроциклов **33, 34** составило 3:1, для макроцикла **35** - 7:3, а в случае **36** - 4:1.

Это свидетельствует о взаимодействии макроцикла с ЭН через электростатические и гидрофобные

взаимодействия, что характерно для ксантеновых красителей.

Были изучены спектры поглощения системы:

каликсарен/ЭН/«гость».

Обнаружено, что в ряду

изученных биомолекул

Таблица 2. ККА соединений **33-36**, рассчитанные с помощью метода мицеллизации пирена, средний гидродинамический диаметр, электрокинетический потенциал и индекс полидисперсности растворов макроциклов **33-36**.

Макроцикл	ККА, мкмоль/л	d, нм	ИПД	ζ, мВ
33	790	194±3	0.385±0.17	+50±4
34	160	153±18	0.419±0.06	+42±13
35	5.0	176±11	0.244±0.04	+43±6
36	5.0	140±54	0.443±0.01	+64±8

только молекулы АТФ вытесняли ЭН из комплекса краситель–каликсарен. В связи с этим был протестирован отклик системы каликсарен/ЭН на АДФ и АМФ. Обнаружено, что добавление АДФ или АТФ приводило к значительным изменениям спектров поглощения комплекса каликсарен-ЭН, а АМФ не вытеснял краситель. Было установлено, что дизамещенные макроциклы эффективнее связываются с АДФ, чем с АТФ (рисунок 2, I). Согласно DFT-расчетам, АДФ эффективнее встраивается в молекулярную полость, образованную двумя диэтилентриаминными фрагментами

благодаря своим компактным размерам и комплементарности (рисунок 2, II). Из-за своей селективности по отношению к АДФ макроцикл **34** был иммобилизован в полидиацетиленовую (ПДА) матрицу для визуализации связывания нуклеотидов.

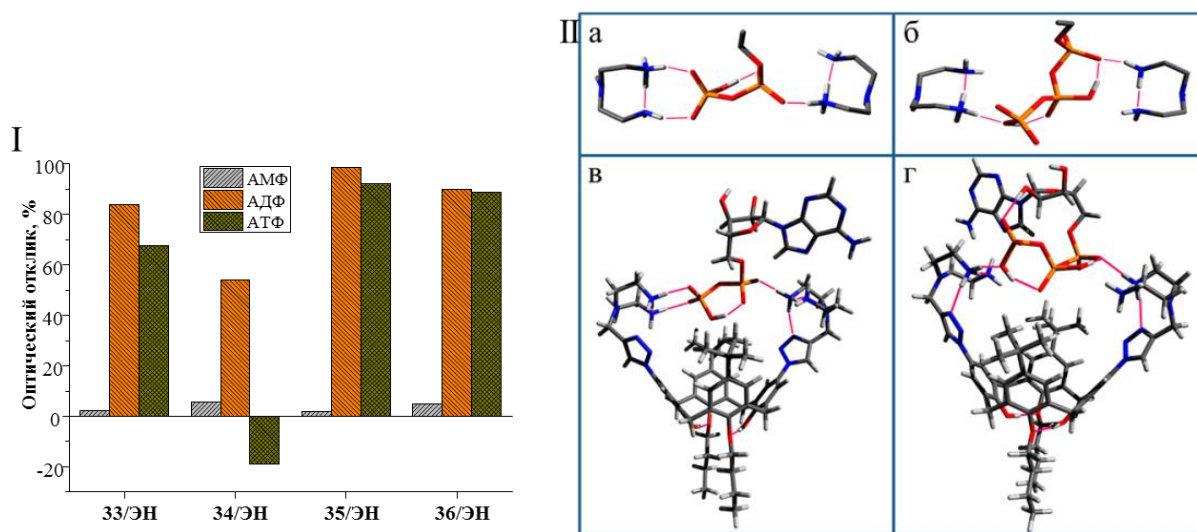


Рисунок 2. I) Оптический отклик системы каликсарен-ЭН на аденозинфосфаты. II) Центры связывания АДФ (а) и АТФ (б) с верхним ободом каликсарена и оптимизированная структура комплекса **33** с АДФ (в) и АТФ (г) по данным расчетов DFT.

Учитывая катионную природу каликсарена **34**, для формирования ПДА-везикул

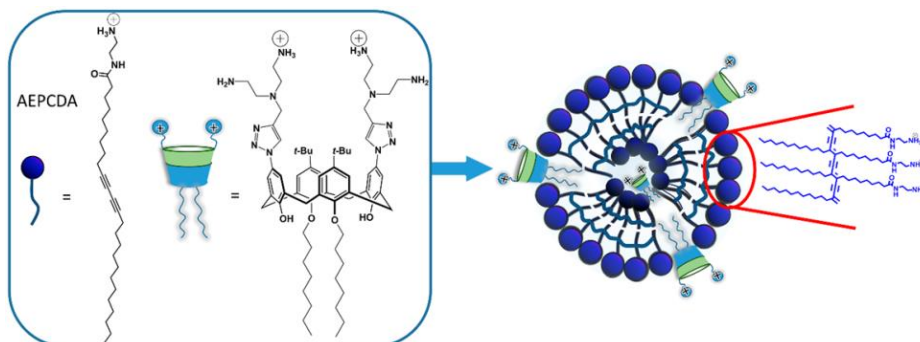


Рисунок 3. Иммобилизация макроцикла **34** в ПДА везикулу.

был использован липид *N*-(2-аминоэтил)пентакоза-10,12-диамид (AEPSCDA) (рисунок 3). Добавление каликсарена **34** привело к увеличению

фотополимеризации диацетилена, что связано с изменением упаковки везикул вследствие “умягчения” системы и образования более высокоорганизованных наноструктур, что подтверждается данными ДРС-экспериментов: в присутствии **34**

Таблица 3. Средний гидродинамический диаметр, электрокинетический потенциал и ИПД растворов везикул AEPSCDA в присутствии/отсутствии макроцикла **34**.

Везикула	d, нм	ИПД	ζ. мВ
AEPSCDA	402±109	0.53±0.08	+45±6
AEPSCDA+ 34	94±1	0.18±0.01	+47±4

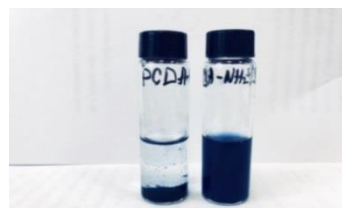


Рисунок 4. Фотография ПДА везикул AEPSCDA (а) и - AEPSCDA – **34** (б).

размер и ИПД полидиациетиленовых везикул существенно уменьшался (таблица 3; рисунок 4). Везикулы АЕРСДА/50 мол.% **34** проявили отклик на АДФ, который можно увидеть «невооруженным глазом» (рисунок 5). При этом отклик на АТФ отсутствовал. Таким образом, макроцикл **34** с успехом был использован для распознавания АДФ в составе различных супрамолекулярных композиций.

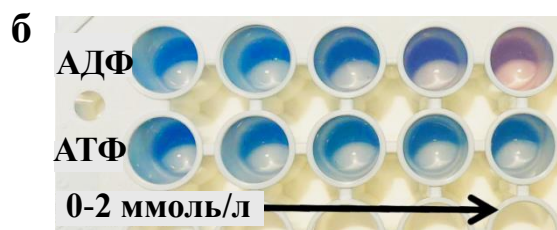
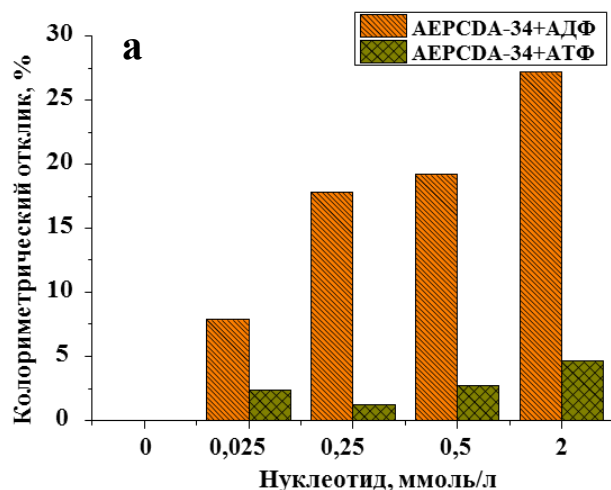


Рисунок 9. (а) колориметрический отклик везикул АЕРСДА – **34** в отсутствие/присутствии АДФ или АТФ; (б) фотография планшета с соответствующими растворами АЕРСДА – **34** в отсутствие/присутствии АДФ или АТФ.

Заключение

1. Впервые разработан и оптимизирован метод синтеза производных каликс[4]арена, содержащих азидные группы на верхнем ободе, с использованием реакции медь-катализируемого арильного замещения атома галогена в бромпроизводных каликс[4]арена в условиях микроволнового содействия, позволяющий получать моно-, ди-, три- и тетраарилазид-содержащие макроциклы.
2. Впервые разработана методика получения каликс[4]аренов, содержащих два/четыре арилазидных фрагмента на верхнем ободе макроцикла и два/четыре алкильных фрагмента различной длины на нижнем ободе макроцикла в стереоизомерной форме *конус* с использованием реакции диазотирования доступных ди- и тетрааминопроизводных каликс[4]арена с последующим нуклеофильным замещением диазогруппы в среде ДМФА-уксусная кислота, позволяющая получать вышеуказанные макроциклы с практически количественными выходами. Впервые на основе доступного диаминопроизводного каликс[4]арена путем его ацилирования α -бромацетилбромидом с последующим нуклеофильным замещением атома брома азид-ионом получен каликс[4]арен, содержащий α -азидоацетамидные фрагменты на верхнем ободе.
3. Показано, что макроциклы, содержащие арилазидные или α -азидоацетамидные фрагменты, могут быть с успехом модифицированы с использованием реакции медь

(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения терминальными алкинами различной природы, включая объемные алкины и алкины с катионными/анионными функциональными группами. Установлено, что макроцикл, содержащий α -азидоацетамидные фрагменты, более реакционноспособен в реакции медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения по сравнению с арилазид-содержащими каликс[4]аренами вследствие повышения электрофильности терминального атома азота азидной группы из-за акцепторного характера карбонильной группы.

4. Установлено, что макроциклы, содержащие два/четыре арилазидных фрагмента, могут быть модифицированы с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения с симметричными активированными ацетилендикарбоновой кислотой и диметилацетилен-дикарбоксилатом, позволяя получать соответствующие тетра/октакислоты или эфиры с высокими выходами. Обнаружено, что полученные 4,5-бис(метоксикарбонил)триазолы могут подвергаться фотолизу с элиминированием молекулы азота, образуя каликсарен-содержащие индолы разной степени замещения.

5. Изучены агрегационные характеристики ряда синтезированных октакарбокси-содержащих макроциклов в водно-буферных растворах. Обнаружено, что значения ККА уменьшаются с ростом липофильности в ряду тетразамещенных бутил-, октил- и тетрадецил-содержащих макроциклов. Установлено, что макроциклы, содержащие октильные и тетрадецильные фрагменты, образуют компактные монодисперсные агрегаты с гидродинамическим диаметром 20-30 нм. Обнаружено, что октакарбокси-содержащие макроциклы проявляют интенсивную флуоресценцию в видимой области спектра, проявляя батофлорный сдвиг при достижении ККА. Макроцикл, содержащий тетрадецильные фрагменты, оказался эффективен в качестве мицеллярной среды для проведения реакции Сузуки фенилбороновой кислоты с различными йод-, бром- и хлораренами.

6. Впервые на основе супрамолекулярной композиции ЭН с агрегатами каликс[4]арена, содержащего два диэтилентриаминных фрагмента на верхнем ободе, разработан оптический сенсор, работающий по принципу конкурентного вытеснения красителя и имеющий селективность по отношению к аденозиндифосфату в сравнении с аденозинтрифосфатом. С использованием квантово-химических расчетов показано, что селективность определяется пространственной комплементарностью аденозиндифосфата и полости макроцикла. На основе каликс[4]арена, содержащего два диэтилентриаминных фрагмента на верхнем ободе и *N*-(2-аминоэтил)пентакоза-

10,12-диамида получены смешанные полидиацетиленовые везикулы, позволяющие визуально определять АДФ в водно-буферных растворах.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Burilov, V.A. New amphiphilic bowl-shaped receptors on the basis of calix[4]arenes in *cone* conformation: synthesis, self-aggregation and eosin Y dye binding / V.A. Burilov, G.A. Fatikhova, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // *Macroheterocycles*. – 2015. – V. 8. – Is. 4. – P. 409-414.
2. Фатыхова, Г.А. Синтез тетра-азид содержащих производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с использованием реакции медь-катализируемого нуклеофильного ароматического замещения / Г.А. Фатыхова, В.А. Бурилов, М.Н. Докучаева, С.Е. Соловьёва, И.С. Антипин // *ДАН*. – 2018. – Т. 479. – № 6. – С. 645-649.
3. Burilov, V.A. Synthesis of new *p*-tert -butylcalix[4]arene-based polyammonium triazolyl amphiphiles and their binding with nucleoside phosphates / V.A. Burilov, G.A. Fatikhova, M.N. Dokuchaeva, R.I. Nugmanov, D.A. Mironova, P.V. Dorovatovskii, V.N. Khrustalev, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – V. 14. – P. 1980–1993.
4. Фатыхова, Г.А. Дизайн и синтез прекурсоров клик-химии на ободе и их клик-реакции с некоторыми терминальными алкинами / Г.А. Фатыхова, В.А. Бурилов, Р.И. Нугманов, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // *Современные проблемы в органической химии: материалы уральского научного форума, XVII Молодежной школы-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2014)* – Екатеринбург: изд-во ИПЦ УрФУ, 2014. – С. 212.
5. Fatyhova, G.A. Design and synthesis of click chemistry precursors based on azido-containing derivatives of calix[4]arene and click-reactions with some terminal alkynes / G.A. Fatyhova, V.A. Burilov, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // *IX International conference of young scientists on chemistry “Mendeleev- 2015” (Saint Petersburg, 2015): book of abstr.* – Saint Petersburg: publ. house “Lan”, 2015. – P.230.
6. Фатыхова, Г. Производные каликс[4]арена, содержащие азидоацетиламидные фрагменты: синтез и клик-реакции. (Казань, 2015) – Казань: изд-во Казан. ун-та, 2015. – P.573.
7. Fatyhova, G.A. Synthesis of calix[4]arene derivatives with azide groups on the upper rim using Cu(I)-mediated substitution reaction / G.A. Fatyhova, M.N. Dokuchaeva, V.A. Burilov, I.S. Antipin // *Int. Conf. ‘Modern Trends Org. Chem (Dombay, 2016).* – Moscow State Univ., 2016. – P. 179.
8. Фатыхова, Г.А. Некоторые физико-химические свойства производных каликс[4]аренов, содержащих положительно заряженные фрагменты на верхнем ободе / Г.А. Фатыхова, В.А. Бурилов, Д.А. Миронова, И.С. Антипин // *XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2015). В 5 т.* – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016. Т. 1. – С.351.
9. Fatykhova, G.A. Synthesis and properties of new amphiphilic derivatives of calixarenes containing polyammonium fragments / G.A. Fatykhova, M.N. Dokuchaeva, V.A. Burilov,

- D.A. Mironova, I.S. Antipin // XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Kazan, 2017). – Kazan: publ. house Kazan Univ., 2017. – P.103.
10. Фатыхова, Г.А. Новые амфифильные производные каликс[4]арена, содержащие триазиольные фрагменты на верхнем ободе в конфигурации *конус* / Г.А. Фатыхова, Д.А. Докучаева, Е.Г. Макаров, В.А. Бурилов, Д.А. Миронова, И.С. Антипин // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых (Иркутск, 2017). – Иркутск: Издательство Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 2017. – С.146.
 11. Fatikhova, G.A. Receptors for biomolecules based on new cationic and anionic calix[4]arene amphiphiles/ G.A. Fatikhova, V.A. Burilov, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // XVIth Int. Conf. Surface Forces (Kazan, 2018).– Kazan, 2018. – P. 63.
 12. Fatikhova, G.A. Cationic and anionic amphiphilic calix[4]arene derivatives through click approach: synthesis and physicochemical properties / G. A. Fatikhova, V. A. Burilov, M. E.G., D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // 1st Russ. Work. Org. Supramol. Chem. (Kazan, 2018). –Kazan: publ. house Kazan Univ., 2018. – P.68.
 13. Фатыхова, Г.А. Новые амфифильные производные каликс[4]аренов с катионными и анионными головными группами : синтез и изучение агрегационных свойств / Г.А. Фатыхова, Е.Г. Макаров, В.А. Бурилов, Д.А. Миронова, И.С. Антипин, С.Е. Соловьева // XXX Симпозиум “Современная химическая физика” (Туапсе, 2018) –Москва: ИХФ РАН. 2018. – С. 127.