На правах рукописи

Назарова Анастасия Александровна

СИНТЕЗ МОНОЗАМЕЩЁННЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ И ИХ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ И АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА

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: **Стойков Иван Иванович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Газизов Альмир Сабирович**
доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика (ЭОС) ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Алексеева Анастасия Юрьевна
кандидат химических наук, доцент кафедры общей, неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, г. Нижний Новгород

Защита диссертации состоится «3» 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 « __ » мая 2019 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия макроциклических соединений является одной из бурно развивающихся областей современной органической химии. На сегодняшний день получено несколько десятков тысяч макроциклических соединений, синтез которых стал возможен благодаря разработке удобных и доступных методов макроциклизации, а интерес к ним обусловлен возможностью синтеза на их основе «хозяев» для высокоселективного ионного и молекулярного распознавания, применением их в ионоселективных мембранах, электродах, датчиках и наноконтейнерах для адресной доставки лекарств. Кроме того, в последние несколько лет внимание исследователей вновь приковывают механически блокированные молекулы (ротаксаны и псевдоротаксаны) и супрамолекулярные полимеры, что объясняется их потенциальным применением в качестве молекулярных машин и материалов. Механически блокированные молекулы - это молекулярные архитектуры, состоящие из двух или более компонентов, которые механически связаны между собой вследствие собственной топологии. Под термином «супрамолекулярные полимеры», как правило, понимают полимерную упорядоченность мономерных звеньев, удерживаемых вместе посредством высоконаправленных и обратимых нековалентных взаимодействий, что обуславливает их полимерные свойства в растворе и в массе. Обратимая природа сборки супрамолекулярных агрегатов открывает возможность создания материалов, которые могут изменять свои свойства в ответ на внешнее воздействие.

Среди многообразия макроциклических соединений особое внимание в последнее десятилетие привлекает макроциклическая платформа, открытая в 2008 году учёными под руководством Т. Огоши и Т.-А. Ямагиши. Пиллар[5]арены как новый вид макроциклических молекул-«хозяев» стали одними из наиболее востребованных парациклофанов с момента их первого синтеза. Интерес к данному макроциклическому классу обусловлен несколькими факторами: пилларарены обладают симметричной структурой и жёстким каркасом, а относительная легкость функционализации различными заместителями и простота синтеза делают их привлекательными объектами для конструирования новых молекул-«хозяев» с практически полезными свойствами. Региоселективная функционализация пилларарен значительно расширяет возможности их применения за счет предорганизации макроциклической молекулы. Особый интерес представляет создание полифункциональных соединений ввиду их потенциального применения для молекулярного распознавания различных субстратов. Фосфорорганические соединения являются одними из наиболее интересных представителей таких полифункциональных соединений, среди которых пристальное внимание привлекают гидрофосфорильные и (амино)фосфонатные производные, имеющие потенциальное применение в различных областях жизни (выступают в качестве субстратов или ингибиторов ферментов, участвуют в метаболизме белков, широко используются как в качестве антибиотиков, так и в качестве гербицидов).

Таким образом, дизайн макроциклов, функционализированных фосфорсодержащими фрагментами, является одним из приоритетных направлений развития современной органической химии, поскольку объединение макроциклической платформы и фосфорорганических заместителей может привести к получению высокоэффективных лигандов и комплексообразующих агентов.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему моменту накоплен обширный экспериментальный материал по синтезу монозамещённых пиллар[5]аренов, а также изучены их комплексообразующие и агрегационные свойства. Показана их способность образовывать как псевдоротаксановые структуры, так и супрамолекулярные

полимеры в зависимости от заместителя и используемого растворителя. Представленные в литературе подходы к получению пиллар[5]аренов, содержащих одну функциональную группу, свидетельствуют о перспективности и доступности данного класса соединений. Однако научные работы, посвящённые синтезу и изучению свойств монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих фосфорорганические фрагменты, представлены в единичном количестве, а возможность их потенциального применения в различных областях науки практически не исследована. Можно заключить, что монофосфорилированные пиллар[5]арены на сегодняшней день практически не исследованы, а их синтетический потенциал реализован не в полной мере, их свойства требуют дальнейшего изучения.

Цели и задачи работы заключаются в разработке и оптимизации подходов к синтезу монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих гидрофосфорильные, амидные, *N*-(аминоалкил)амидные, 1-аминофосфонатные, фосфонатные и аминогруппы, а также изучении их комплексообразующих и агрегационных свойств по отношению к ряду субстратов (алифатические амины и катионы металлов) в органических средах. Для достижения поставленных целей необходимо последовательно решить следующие задачи: 1) разработать подходы к получению монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих гидрофосфорильный фрагмент; 2) оптимизировать получение монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего *N*-алкилфталимидный фрагмент; 3) изучить и оптимизировать подходы к синтезу монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих амидную, *N*-(аминоалкил)амидную и первичную аминогруппу; 4) установить структуру и состав частично функционализированных пиллар[5]аренов рядом физических методов: одномерной ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P и двумерной ЯМР ^{1}H-^{1}H NOESY спектроскопией, ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией МАЛДИ; 5) разработать и оптимизировать методики синтеза монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих 1-аминофосфонатный фрагмент; 6) провести синтез монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего фосфонатный фрагмент; 7) оценить комплексообразующие свойства синтезированных пиллар[5]аренов с рядом субстратов (катионами металлов, алифатическими аминами); 8) изучить способность синтезированных макроциклов к самоассоциации с помощью методов динамического светорассеяния (ДСР), анализа траектории наночастиц (АТН), просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), а также спектроскопии кругового дихроизма (КД).

Научная новизна работы заключается в следующем: 1) впервые показано, что фосфорилирование моногидроксипиллар[5]арена этиленхлорфосфитом в отсутствие основания сопровождается окислением фосфорилирующего агента. Выявлено, что пиллар[5]арен пространственно экранирует образующийся при фосфорилировании (P-O-Ar) фрагмент, что приводит к значительному понижению его реакционной способности и позволяет зафиксировать образование макроциклического дихлорфосфита при взаимодействии моногидроксипиллар[5]арена с хлоридом фосфора (III); 2) впервые оптимизирован подход к получению пиллар[5]арена, содержащего один фталимидный фрагмент. Установлено, что монозамещённый пиллар[5]арен, содержащий 3’-аминопропильный фрагмент, склонен к образованию самоассоциатов; 3) впервые установлено, что монозамещённые пиллар[5]арены, содержащие *N*-алкиламидный и *N*-(аминоалкил)амидный фрагменты, склонны к сильной самоассоциации с образованием комплексов самовключения независимо от природы растворителя. Показано образование супрамолекулярных полимеров в хлороформе и образование сферических частиц нанометрового размера в ДМСО; 4) впервые показано, что при введении амидной и *N*-(аминоалкил)амидной групп в структуру пиллар[5]арена происходит включение четырёх

метиленовых фрагментов алкильного заместителя в макроциклическую полость; 5) впервые установлено, что пиллар[5]арены, содержащие *N*-алкиламидный фрагмент, способны в хлороформе включать в свою полость помимо заместителя молекулу «гостя»; 6) впервые установлено, что введение объёмной фосфорильной группы в структуру пиллар[5]аренов, содержащих *N*-(аминоалкил)амидный фрагмент, приводит к формированию ротаксановых структур; 7) впервые на примере синтезированных 1-аминофосфонатов и фосфоната на платформе пиллар[5]арена показано влияние аминогруппы в составе заместителя на константы связывания с катионами Na^+ и Cs^+; 8) впервые показана способность синтезированных 1-аминофосфонатов образовывать комплексы включения с *н*-октиламином, *н*-додециламином и *н*-октадециламином.

Теоретическая и практическая значимость работы. Был разработан синтетический подход к получению 1-аминофосфонатов, фосфонатов и гидрофосфорильных соединений на основе монозамещённых пиллар[5]аренов. Были оптимизированы методики получения монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих *N*-алкилфталимидный, *N*-алкиламидный, *N*-(аминоалкил)амидный фрагменты. Получен ряд монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих гидрофосфорильную, первичную аминогруппу, *N*-алкиламидный, *N*-(аминоалкил)амидный, фосфонатный и 1-аминофосфонатный фрагменты. Показана способность монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих *N*-алкиламидный фрагмент, образовывать комплексы самовключения независимо от природы растворителя. Установлено, что введение объёмного фосфонатного фрагмента в структуру пиллар[5]арена препятствует самоассоциации макроцикла. Полученные монозамещённые пиллар[5]арены, содержащие фосфонатный или 1-аминофосфонатный фрагмент, способны связывать некоторые катионы металлов. Полученные результаты могут быть использованы для блокирования способности монозамещённых пиллар[5]аренов к самоассоциации и повышению их способности к комплексообразованию с целевыми «гостями». Кроме того, эти результаты открывают новые перспективы для синтеза механически блокированных молекулярных архитектур (узлов, катенанов) и для создания синтетических подходов к построению молекулярных машин на основе пиллар[5]арена.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы был использован широкий набор методов органического синтеза (в том числе темплатный эффект растворителя) и методов, позволяющих установить структуру и состав синтезированных соединений (одномерная и двумерная спектроскопия ЯМР (^{1}H, ^{31}P, ^{13}C, ^{1}H-^{1}H NOESY), ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия МАЛДИ, элементный анализ). Для изучения комплексообразующих и агрегационных свойств синтезированных макроциклов были использованы следующие методы: ДСР, электронная спектроскопия поглощения, сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия, диффузионно-упорядоченная спектроскопия ЯМР DOSY, а также метод АТН и спектроскопия КД.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка подхода к синтезу гидрофосфорильных и фосфонатных производных монозамещённого пиллар[5]арена.

2. Методики получения монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих *N*-алкиламидную и *N*-(аминоалкил)амидную группы, на основе пиллар[5]арена, содержащего один сложноэфирный фрагмент.

3. Синтез 1-аминофосфонатов на платформе монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего карбонильную, первичную аминогруппу или *N*-(аминоалкил)амидный фрагмент.

4. Закономерности, связывающие электронную и пространственную структуру синтезированных производных пиллар[5]арена со способностью к самовключению заместителя в макроциклическую полость и взаимодействию с некоторыми катионами металлов и алифатическими аминами.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных, выполнении экспериментальных исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке публикаций по теме исследования. Все соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием целого ряда современных физических и физико-химических методов анализа.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: на Кластере конференций по органической химии «Оргхим-2016» (Санкт-Петербург, 27 июня - 1 июля, 2016), 21st International Conference on Phosphorus Chemistry (Казань, 5 - 10 июня, 2016), II Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 20 - 23 сентября, 2016), XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Казань, 26 - 30 июня, 2017), X Международной конференции молодых учёных по химии «Менделеев-2017» (Санкт-Петербург, 4 - 7 апреля, 2017), 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Нижний Новгород, 2 - 6 октября, 2017), XXIV и XXV Всероссийских конференциях «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 2017, 2018), 1-м Российско-Китайском семинаре по органической и супрамолекулярной химии, посвященном 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева (Казань, 27 - 29 августа, 2018), Всероссийской молодёжной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2018» (Новосибирск-Шерегеш, 9 - 16 марта, 2018), IX Научной конференции молодых учёных «Инновации в химии: достижения и перспективы – 2018» (Москва, 9 - 13 апреля, 2018), Кластере конференций 2018 (Суздаль, 1 - 6 июля, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых отечественных и международных журналах, 12 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста, включает 52 рисунка, 6 таблиц и 56 схем. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка использованных библиографических источников, включающего 137 ссылок.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», является частью исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Исследования проводились при поддержке грантов РФФИ №18-33-00276 мол_а «Фосфорилированные пиллар[5]арены как основа супрамолекулярных систем для адресной доставки компонентов комплексной терапии остеопороза» (2018-2019), РФФИ №18-03-00315_а «Функционализированные водорастворимые пиллар[5]арены как

основа биосовместимых самособирающихся наноразмерных систем: синтез и закономерности самоассоциации и агрегации с терапевтическими агентами» (2018-2020), РНФ №17-13-01208 «Супрамолекулярные полимеры нового поколения на основе функционализированных макроциклов для медицинской диагностики: дизайн и применение в составе электрохимических сенсоров» (2017-2019).

Изучение анализа траекторий наночастиц выполнялось на кафедре неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова к.х.н А.А. Ханнановым и к.х.н., доцентом М.П. Кутыревой. Запись масс-спектров выполнена в лаборатории физико-химического анализа Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова под руководством к.х.н. И.Х. Ризванова. Исследования методом просвечивающей электронной микроскопии проведены к.б.н. В.Г. Евтюгиным в Междисциплинарном центре Аналитической микроскопии КФУ. Регистрация спектров КД выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова к.х.н. Т.А. Мухаметзяновым. В выполнении отдельных разделов работы принимали участие студенты Л.И. Махмутова и А.И. Гилязева, которые под руководством автора выполняли курсовые и дипломные работы. Регистрация спектров ЯМР выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ к.х.н. Д.Н. Шурпиком и м.н.с. К.С. Шибаевой. Анализ двумерных спектров проводился при участии д.х.н., профессора В.В. Клочкова.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объединение преимуществ макроциклической платформы пиллар[5]арена и фосфорорганических заместителей может привести к получению высокоэффективных лигандов и комплексообразующих агентов. Одним из наиболее удобных способов синтеза фосфорсодержащих пиллар[5]аренов является их функционализация 1-аминофосфонатными фрагментами. В настоящей работе представлено несколько подходов к получению монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих 1-аминофосфонатные фрагменты. В качестве исходных соединений предлагается использовать монозамещённые пиллар[5]арены, функционализированные: 1) первичной аминогруппой; 2) карбонильной группой; 3) гидрофосфорильным фрагментом.

1. Синтез монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих гидрофосфорильный или фосфонатные фрагменты

Первым этапом работы стало изучение фосфорилирования этиленхлорфосфитом моногидроксипиллар[5]арена **2**. Предварительно по литературным методикам были получены этиленхлорфосфит и декаметоксипиллар[5]арен **1**, который впоследствии подвергался деметилированию трибромидом бора с последующим выделением моногидроксипиллар[5]арена **2**. Было установлено, что фосфорилирование моногидроксипиллар[5]арена **2** этиленхлорфосфитом в *п*-ксилоле наряду с образованием фосфита **3** сопровождается окислением этиленхлорфосфита до 2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан-2-оксида **4** (схема 1). Образование продукта **3**, менее реакционноспособного, чем этиленхлорфосфит, препятствует дальнейшему протеканию реакции и получению ожидаемого продукта.

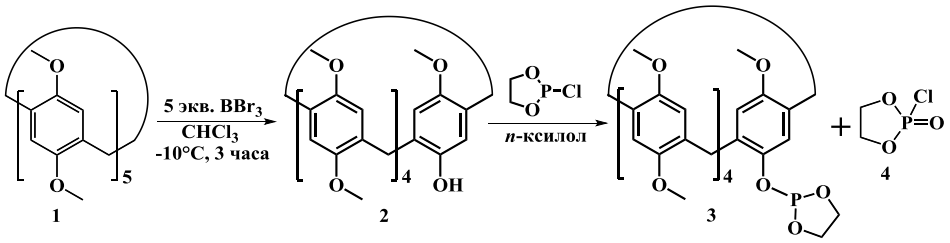

Схема 1.

В связи с тем, что реакция останавливается на образовании полного фосфита, было предложено провести синтез в присутствии основания. Последнее необходимо для того, чтобы выделяющийся в ходе реакции хлороводород не удалялся из реакционной смеси. В связи с этим в качестве растворителя и одновременно основания был выбран пиридин (схема 2). После разработки реакционной смеси было выделено целевое соединение **5**.

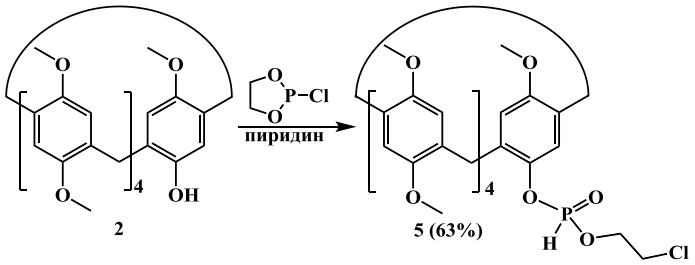

Схема 2.

Полученные результаты свидетельствуют о понижении реакционной способности образующегося фосфорорганического фрагмента, содержащего трёхкоординированый атом фосфора (III), вследствие его значительного экранирования макроциклической структурой пиллар[5]арена. В связи с этим было высказано предположение, что при фосфорилировании моногидроксипиллар[5]арена **2** трихлоридом фосфора можно остановить реакцию на стадии образования высоко реакционноспособного производного **6** без использования низких температур. С этой целью нами было изучено взаимодействие макроцикла **2** с трихлоридом фосфора (схема 3).

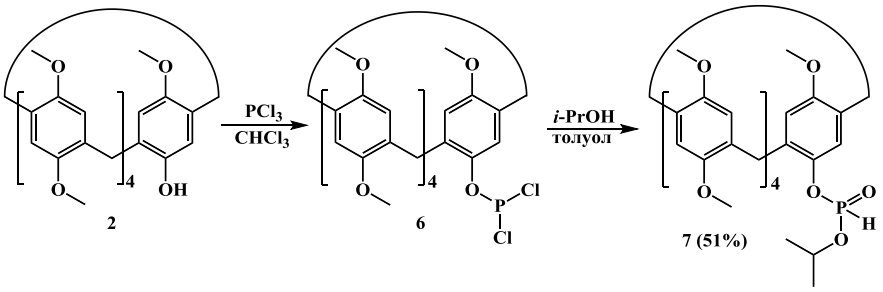

Схема 3.

Методом спектроскопии ЯМР ^{31}P было показано, что в ходе протекания реакции происходит образование макроциклического дихлорфосфита **6** (δ_P = 185.6 м.д.). За время окончания реакции было принято время, когда в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси полностью исчезает сигнал исходного PCl_3 и остается единственный сигнал макроцикла **6**. Очевидно, что образование дихлорфосфита **6** при н.у. подтверждает выдвинутую гипотезу об экранировании фосфорорганического фрагмента, содержащего трехкоординированый атом фосфора (III), и снижении его реакционной способности. Далее к растворённому в толуоле осадку соединения **6** добавлялся по каплям раствор пропанола-2 в толуоле при температуре 10 °C. После разработки реакционной смеси было выделено целевое соединение **7** с выходом

51%. К сожалению, последующее изучение реакции Кабачника-Филдса показало низкую реакционную способность соединения **7**.

Для последующей оценки влияния аминогруппы на комплексообразующие и агрегационные свойства монозамещённого аминофосфонатного производного пиллар[5]арена в качестве вещества сравнения было решено получить структурно похожий монодентатный лиганд на основе пиллар[5]арена, содержащий только фосфорильный фрагмент. Изучение взаимодействия между макроциклом **2** и диэтил[(*п*-толуолсульфонил)окси(метил)]фосфонатом проводилось в ацетонитриле в присутствии карбоната цезия (схема 4).

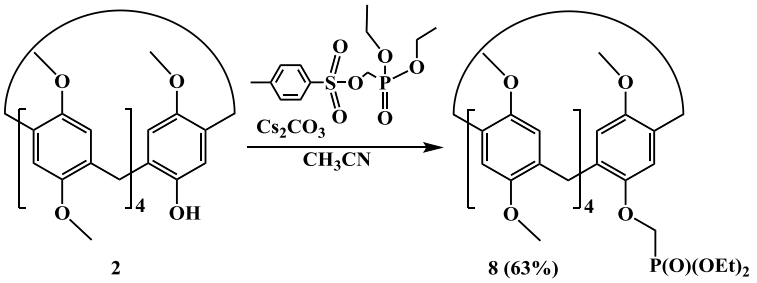

Схема 4.

Соединение **8** было выделено с выходом 63%. В спектре ЯМР $^{31}P\{^{1}H\}$ соединения **8** наблюдается единственный сигнал с химическим сдвигом 20.1 м.д. В спектре ЯМР ^{1}H полученного соединения химические сдвиги, интегральные интенсивности и мультиплетность сигналов протонов подтверждают структуру целевого макроцикла **8**.

2. Синтез 1-аминофосфонатов на основе монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего карбонильный фрагмент

В супрамолекулярной химии селективное распознавание биологически значимых молекул синтетическими рецепторами является актуальной задачей, конформационно-предорганизованные молекулы с заданными свойствами могут быть получены различными способами. В связи с этим следующим этапом исследования стало получение хиральных аминофосфонатов на пиллар[5]арене. Взаимодействием бромацетона с моногидроксипроизводным пиллар[5]арена **2** по литературной методике было получено соединение **9** с выходом 76% (схема 5). Далее было изучено взаимодействие между монокетоном **9**, диэтилфосфитом и серией ароматических аминов. На первом этапе проводилась реакция между монокетоном **9**, диэтилфосфитом и бензиламином (схема 5).

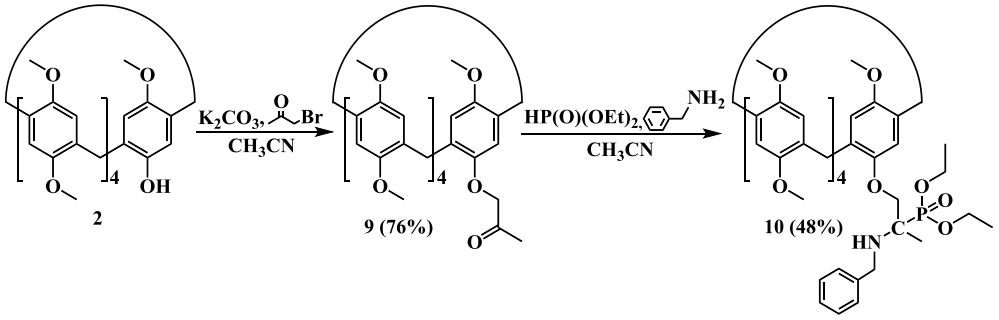

Схема 5.

В спектре ЯМР $^{31}P\{^{1}H\}$ реакционной смеси, полученной после 15 часов кипячения, помимо сигнала диэтилфосфита наблюдается сигнал продукта **10** с химическим сдвигом 27.4 м.д., кроме того, в ходе реакции происходит гидролиз диэтилфосфита с образованием фосфористой кислоты. Последняя, вероятно, вступает в реакцию с непрореагировавшим

монокетоном **9**, что приводит к образованию побочного гидроксифосфоната с δ_P = 22.8 м.д. После разработки реакционной смеси было выделено целевое соединение **10**, спектр ЯМР ^{1}H подтверждает приписанную продукту **10** структуру. Изучение продукта с помощью спектроскопии КД показало, что в ходе реакции образуется рацемическая смесь.

Следующим этапом работы стало проведение реакции Кабачника-Филдса по аналогичной методике с пиллараренoм **9**, диэтилфосфитом и R-метилбензиламином или S-метилбензиламином (схема 6).

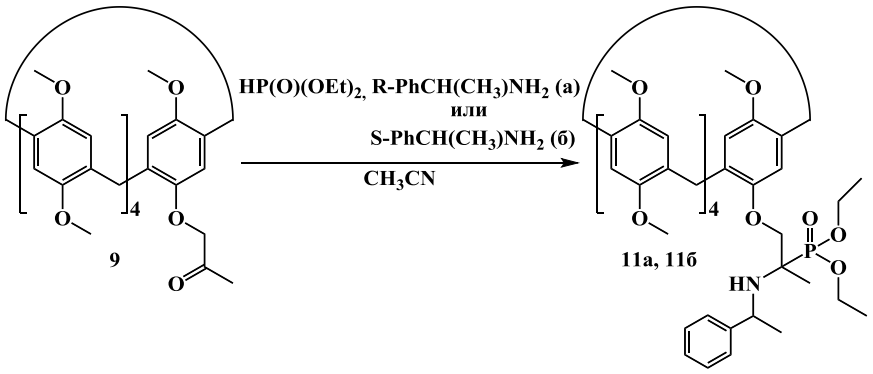

Схема 6.

В ходе обеих реакций образуются смеси двух диастереомеров **11а** и **11б**, на что указывает удвоение сигнала в спектрах ЯМР ^{31}P{^{1}H} в области 28 м.д. К сожалению, выделить ни один из изомеров в индивидуальном виде не удалось. В спектрах ЯМР ^{1}H также наблюдается дублирование сигналов протонов. Структура полученных макроциклов подтверждена комплексом методов - ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P и ИК-спектроскопией, а состав - масс-спектрометрией и элементным анализом.

3. Синтез 1-аминофосфонатов на основе монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего первичную аминогруппу

С целью получения 1-аминофосфонатов на платформе монозамещённых пиллар[5]аренов была изучена реакция Кабачника-Филдса, где в качестве аминной компоненты был использован пиллар[5]арен, содержащий аминогруппу, кетонной компонентой являлись ацетон, циклопентанон и циклогексанон.

Ранее в группе Фей Хуана был предложен подход к синтезу пиллар[5]аренов, содержащих один фталимидный фрагмент, из монобромпроизводных с невысоким выходом по двум стадиям (12%). Нами была предложена альтернативная методика получения монофталимидного производного **12** из моногидроксилированного пиллар[5]арена **2** и *N*-(3-бромпропил)фталимида с его последующим превращением в амин **13** (схема 7).

Анализ спектров ЯМР ^{1}H моноамина **13**, зарегистрированных в двух значительно различающихся по сольватирующей способности растворителях - ДМСО-d_6 и $CDCl_3$, показал, что замена протоноакцепторного диметилсульфоксида на трихлорметан приводит к значительному уширению сигналов протонов в анализируемом образце. Кроме того, наблюдается смещение сигналов метиленовых протонов пропильного фрагмента в область слабых полей, что свидетельствует о самоассоциации моноамина. В случае диметилсульфоксида самосборка не наблюдается вследствие включения растворителя в полость макроцикла. С целью получения соединения **14** была изучена реакция в двух различных растворителях – ацетоне и ацетонитриле (схема 7).

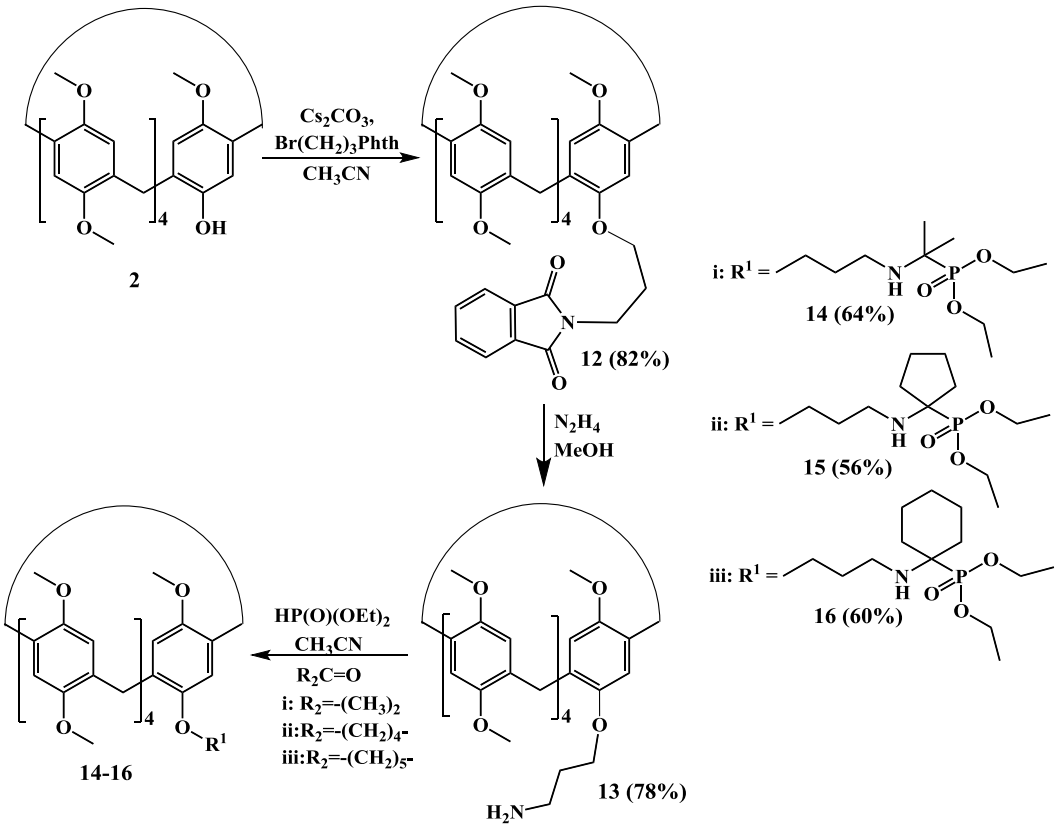

Схема 7.

Было установлено, что в ацетонитриле реакция идет практически в два раза быстрее, чем в ацетоне. Вероятно, это связано с образованием комплекса включения между пиллар[5]ареном и ацетонитрилом. Соединения **15** и **16** были получены по аналогичной методике, в качестве растворителя использовался ацетонитрил (схема 7). Спектры ЯМР ^{1}H синтезированных соединений подтверждают предложенную структуру. Следует отметить, что полученные аминофосфонаты не проявляют агрегационных свойств в хлороформе в отличие от моноамина **13**, что, вероятно, связано с наличием фосфонатного фрагмента в их структуре.

4. Синтез монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих вторичную амидную, *N*-(аминоалкил)амидную группу и 1-аминофосфонатный фрагмент

В настоящее время супрамолекулярные полимеры привлекают пристальное внимание исследователей с точки зрения дизайна биосовместимых материалов нового поколения с биомиметическими свойствами, способных к самозалечиванию. В отличие от обычных полимеров, мономерные единицы в супрамолекулярных полимерах связаны посредством множества слабых нековалентных взаимодействий. Благодаря обратимой природе нековалентных взаимодействий супрамолекулярные полимеры обладают рядом привлекательных свойств, таких как биосовместимость, самовосстановление, кроме того, они хорошо поддаются обработке и чувствительны к воздействию внешних физических (излучения) и химических (влияние pH, ионной силы среды) факторов.

В связи с этим несомненный интерес представляет изучение возможности образования различных типов ассоциатов – ротаксанов/псевдоротаксанов, супрамолекулярных полимеров, псевдоузлов и супрамолекулярных узлов - в зависимости от природы растворителя и длины линейных алкильных фрагментов в монозамещённых макроциклах.

Следующим этапом исследования стало получение серии монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих амидный фрагмент. В качестве аминирующих агентов были выбраны октиламин, додециламин и октадециламин. Оптимизация методики синтеза проводилась на примере реакции между моноэфиром **17** и октиламином, при этом соотношение эфира к амину варьировалось от 1:1 до 1:3. Было установлено, что для аминолиза моноэфира **17** оптимальным является трёхкратный избыток амина (схема 8).

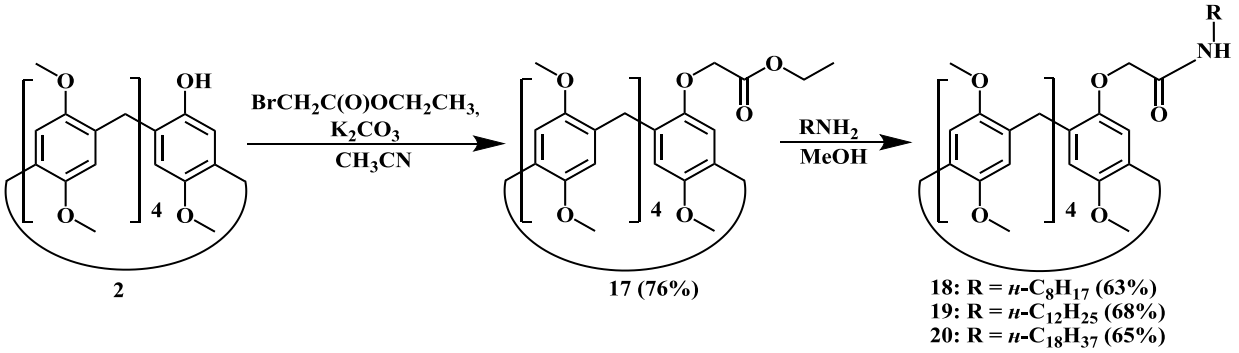

Схема 8.

После разработки реакционной смеси был выделен целевой продукт **18** с выходом 63%. Взаимодействие моноэфира **17** с додециламином и октадециламином проводилось в аналогичных условиях, с выходами 68 и 65% были получены соединения **19** и **20** соответственно. Структура и состав полученных соединений были охарактеризованы рядом физических методов - одномерной спектроскопией ЯМР ^{1}H, ^{13}C, двумерной ^{1}H-^{1}H NOESY, ИК-спектроскопией, MALDI TOF масс-спектрометрией и элементным анализом.

Стоит отметить, что в спектре ЯМР ^{1}H полученного соединения **18** в $CDCl_3$ наблюдается значительный сдвиг сигналов протонов метиленовой группы, связанной с амидным атомом азота, в область сильных полей, что однозначно указывает на включение алкильного заместителя в полость пиллар[5]арена. Методами одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР были соотнесены метиленовые группы *N*-октиламидного фрагмента друг относительно друга. Кроме того, в случае пиллар[5]аренов при помощи метода двумерной спектроскопии ЯМР ^{1}H-^{1}H NOESY также можно ответить на вопрос о том, какие фрагменты заместителя находятся в полости макроцикла. Таким образом, методом двумерной спектроскопии ЯМР ^{1}H-^{1}H NOESY было установлено, что в случае соединений **18-20** происходит включение *N*-алкиламидных фрагментов в макроциклическую полость до четвёртого атома углерода. Аналогичная картина наблюдается и для спектров в ДМСО-d_6, в которых происходит смещение сигналов метиленовых протонов в область сильных полей. Таким образом, на основании одномерных и двумерных спектров ЯМР, зарегистрированных в двух отличающихся по своей сольватирующей способности растворителях ($CDCl_3$ и ДМСО-d_6), однозначно можно утверждать, что происходит самовключение алкильного заместителя в полость макроцикла. Самовключение алкильных фрагментов в макроциклическую полость пиллар[5]аренов **18-20** также подтверждается данными ИК-спектроскопии, в которых наличие узкой интенсивной полосы в области 3400 см$^{-1}$ указывает на образование сильной водородной связи между NH-протонами и кислородом метоксильного фрагмента. За счёт образующейся водородной связи становится возможным образование стабильных комплексов самовключения на основе моноамидов **18-20** на платформе пиллар[5]арена.

Следующим этапом работы стало изучение взаимодействия монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего сложноэфирный фрагмент, с серией диаминов (1,4-

диаминобутан, 1,6-диаминогексан, 1,12-диаминододекан). Подбор оптимальных условий синтеза проводился на примере взаимодействия пиллараренa **17**, содержащего сложноэфирную группу, и 1,6-диаминогексана. Первоначально реакция проводилась с трёхкратным избытком амина в метаноле. Однако оказалось, что условия, подобранные для амидов **18-20**, не подходят для получения *N*-(аминоалкил)амидов на платформе пиллар[5]арена, в связи с чем метанол был заменен на смесь растворителей метанол-толуол. Целевые продукты **21-23** были получены с выходами 71-78 % (схема 9).

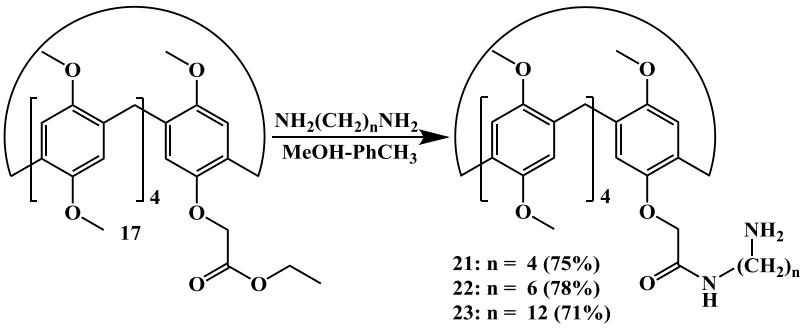

Схема 9.

Методами одномерной ЯМР ^{1}H и двумерной спектроскопии ЯМР ^{1}H-^{1}H NOESY было установлено, что так же, как и для моноамидов **18-20**, происходит включение (6-амино)гексаметиленамидного фрагмента в макроциклическую полость пиллар[5]арена **21** до 4-го атома углерода, при этом аминогруппа находится вне макроциклической полости. Аналогичная картина наблюдается для соединений **22** и **23**, в спектрах ЯМР ^{1}H которых наблюдается смещение сигналов метиленовых протонов алкильных фрагментов в область сильных полей и включение (4-амино)тетраметиленамидного (**22**) и (12-амино)додекаметиленамидного (**23**) фрагментов в макроциклическую полость до четвёртого атома углерода.

Заключительным этапом работы стало введение фосфонатных фрагментов в макроциклы **21-23** в качестве блокирующего фрагмента ротаксановой структуры. Была изучена реакция Кабачника-Филдса с соединениями **21-23**, где в качестве кетонной компоненты был использован ацетон (схема 10).

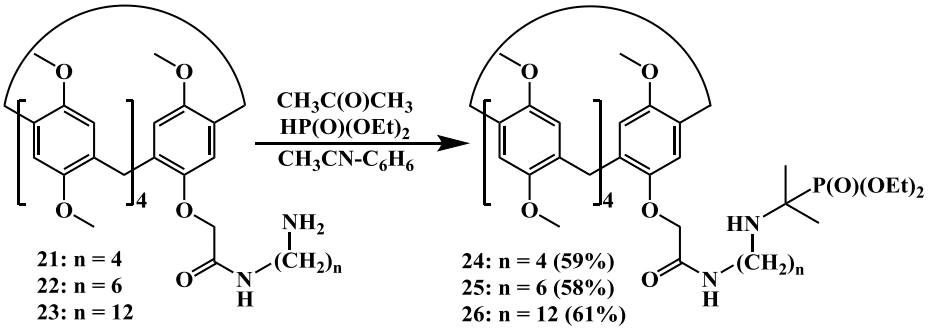

Схема 10.

Оптимизация условий протекания реакции проводилась на примере взаимодействия между пилларареном **21**, ацетоном и диэтилфосфитом. Оптимальными условиями проведения реакции оказалось использование смеси растворителей бензол-ацетонитрил в соотношении 1:1. Ход протекания реакции отслеживался при помощи спектроскопии ЯМР ^{31}P.

После разработки реакционной смеси было выделено целевое соединение **24** с выходом 59%, в спектре ЯМР $^{31}P\{^{1}H\}$ которого наблюдался единственный сигнал с δ_P = 31.4 м.д. Спектр ЯМР ^{1}H соединения **24** подтверждает предложенную структуру целевого продукта.

Стоит отметить, что в случае соединений **24-26** происходит смещение сигналов протонов метиленовых фрагментов при амидной группе в область сильных полей, что указывает на экранирование *N*-(аминоалкил)амидных фрагментов ароматической системой пиллар[5]аренов **24-26**, то есть в ходе проведённых реакций заместитель остается включённым в макроциклическую полость. Кроме того, ранее нами было установлено, что фосфорильный фрагмент не способен включаться в макроциклическую полость пиллар[5]арена. Следовательно, можно утверждать, что введение фосфорильного фрагмента в структуру аминоамидов **24-26** не приводит к «выбиванию» *N*-(аминоалкил)амидных фрагментов из макроциклической полости и способствует образованию ротаксановой структуры на основе монозамещённого пиллар[5]арена (рис. 1).

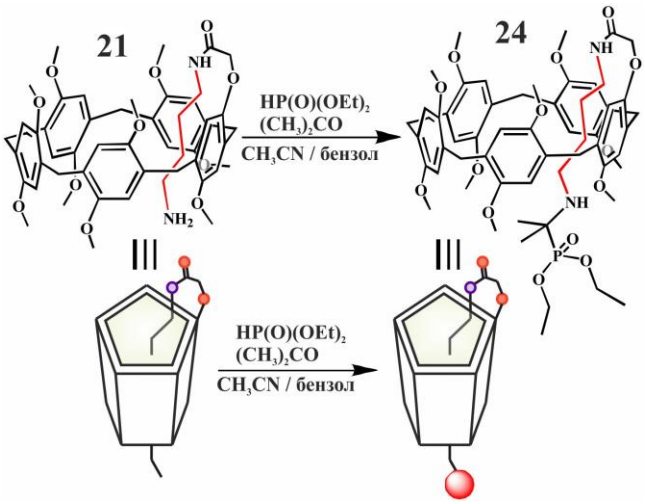

Рис. 1. Схематичное изображение образования ротаксановой структуры при синтезе соединения **24**.

5. Комплексообразующие и агрегационные свойства монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих первичную аминогруппу и 1-аминофосфонатный фрагмент, по отношению к алифатическим аминам

На сегодняшний день приоритетным направлением современной супрамолекулярной химии является как дизайн синтетических рецепторных структур, способных к селективному распознаванию широкого круга субстратов, так и различных супрамолекулярных полимеров с последующим созданием «умных» материалов на их основе.

Эффективность и селективность связывания полученными молекулами-«хозяевами» **13-16** серии алифатических аминов (изопропиламин, бензиламин, *н*-октиламин, *н*-додециламин, *н*-октадециламин) была показана при помощи динамического светорассеяния, электронной спектроскопии поглощения, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР. Изучение взаимодействия с «гостями» проводилось в хлороформе.

Первоначально было изучено комплексообразование между моноамином **13** и алифатическими аминами **Г1-Г5** при помощи спектроскопии ЯМР ^{1}H. Анализ спектров ЯМР ^{1}H соединения **13** с «гостями» **Г3-Г5** показал, что происходит сдвиг сигналов протонов метиленовых групп, связанных с атомом азота, в область сильных полей ($\Delta\delta$ = -0.29, -0.28, -0.34 м.д. для H^{e} **Г3-Г5** соответственно). При этом в спектрах ЯМР ^{1}H для аминов **Г1** и **Г2** не происходит каких-либо видимых изменений. В то же время в двумерных спектрах ЯМР ^{1}H-

^{1}H NOESY не наблюдались кросс-пики, указывающие на образование комплекса включения между моноамином **13** и «гостями» **Г3-Г5**, что, вероятно, связано с сильной самоассоциацией моноамина **13**.

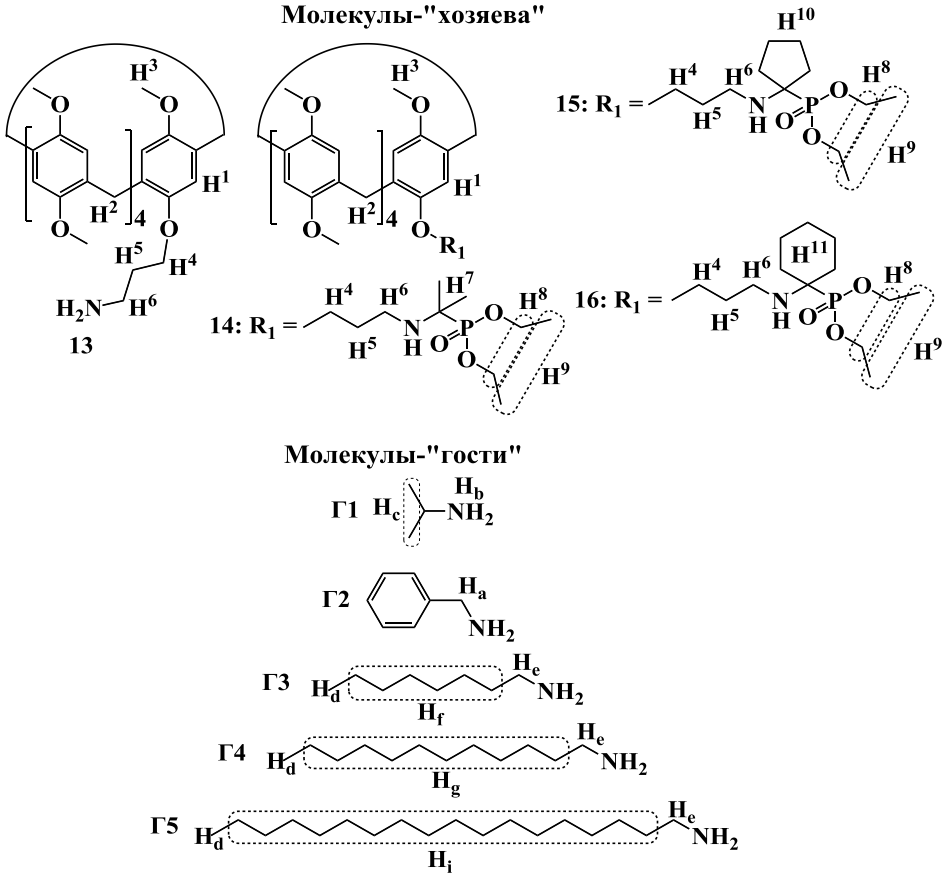

Рис. 2. Молекулы-«хозяева» **13-16**, молекулы-«гости» **Г1-Г5**.

Для аминофосфонатов **14-16** комплексообразование также первоначально изучалось при помощи спектроскопии ЯМР ^{1}H. В случае «гостей» **Г3-Г5** и соединений **14-16** было показано, что наблюдается смещение сигналов протонов метиленовых фрагментов (H^e для **Г3-Г5**), связанных с атомом азота, в область сильных полей (от 0.15 до 0.24 м.д.). Сигналы протонов метиленовых фрагментов (H^f, H^g, H^i) частично накладываются на сигналы метильных протонов от этоксильных групп при атоме фосфора и смещаются в область сильных полей. Это, вероятно, связано с включением «гостей» **Г3-Г5** в полость пиллар[5]аренов **14-16**, в результате чего происходит экранирование их метиленовых протонов.

Двумерная спектроскопия ЯМР ^{1}H-^{1}H NOESY была использована для установления структуры комплексов включения аминофосфонатов **14-16** с аминами **Г1-Г5**. В спектрах NOESY соединений **14-16** и изопропиламина не наблюдались кросс-пики, указывающие на образование комплексов включения, что связано с небольшим размером «гостя» **Г1**. В спектрах NOESY бензиламина **Г2** с соединениями **14-16** наблюдались кросс-пики между метиленовыми протонами бензиламина и протонами ароматических колец пиллар[5]арена, а также между метиленовыми протонами бензиламина и метокисльными группами пиллар[5]арена. Таким образом, в случае бензиламина **Г2** происходит образование комплекса с аминофосфонатами **14-16**, и аминогруппа координируется по метоксильным группам пиллар[5]арена за счёт водородных связей.

Аналогичная координация наблюдается для «гостей» **Г3-Г5** и аминофосфонатов **14-16**. Как видно из рисунка 3, в спектре ЯМР $^{1}H–^{1}H$ NOESY наблюдаются кросс-пики, указывающие на пространственную сближенность метиленовых протонов додециламина с протонами циклогексилиденового фрагмента, оксиметиленовыми протонами этоксильных групп при атоме фосфора, а также метильными протонами амина **Г4** с метильными протонами этоксильных групп при атоме фосфора (H^{11}/H^{g}, H^{8}/H^{g}, H^{9}/H^{d} соответственно). Стоит отметить, что также наблюдаются кросс-пики между протонами метиленового заместителя при аминогруппе додециламина с ароматическими и метоксильными протонами пиллараренa (H^{1}/H^{e}, H^{3}/H^{e}).

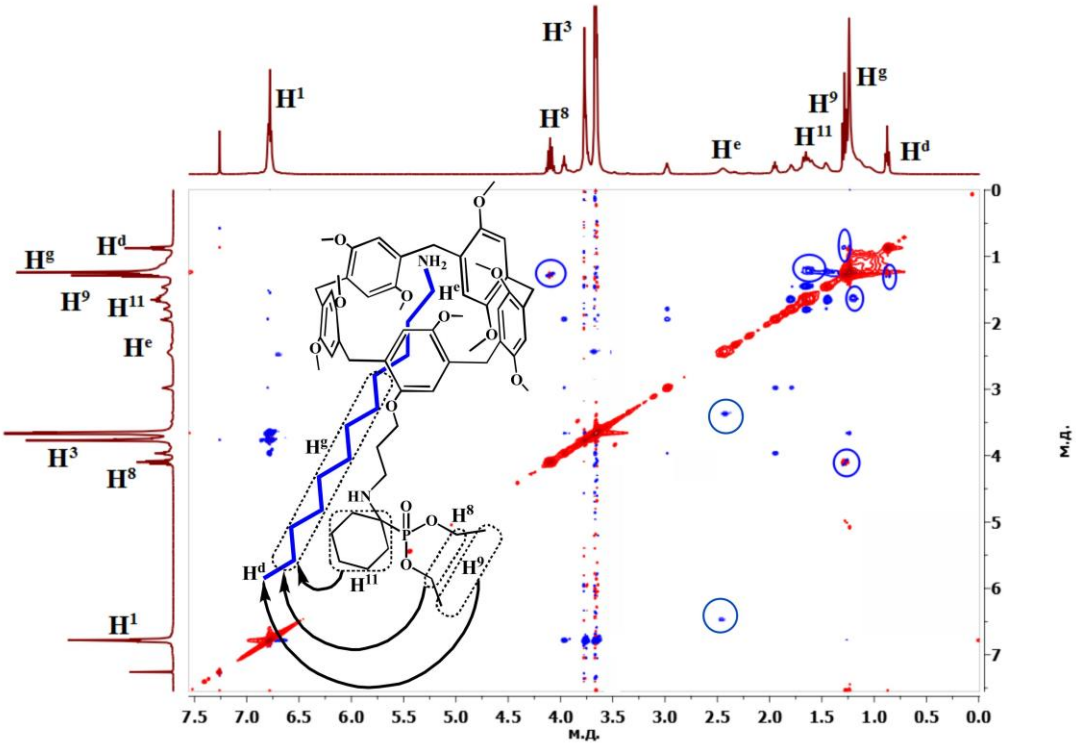

Рис. 3. Двумерный спектр ЯМР $^{1}H–^{1}H$ NOESY соединения **16** с додециламином (**16**:**Г4** = 1:1) ($CDCl_3$, 25 °C, 400 МГц).

Кроме того, отсутствие смещения сигнала атома фосфора в спектрах ЯМР $^{31}P\{^{1}H\}$ соединений **14-16** с аминами **Г2-Г5** указывает на то, что аминогруппа «гостей» **Г2-Г5** не координируется по фосфорильному фрагменту.

Образование комплексов включения между пиллар[5]аренами **14-16** и алифатическими аминами **Г1-Г5** дополнительно было подтверждено при помощи электронной спектроскопии поглощения.

6. Комплексообразующие и агрегационные свойства монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих фосфонатный и 1-аминофосфонатный фрагменты, по отношению к катионам металлов

На сегодняшний день в качестве экстрагентов щелочных и переходных *d*-металлов хорошо себя зарекомендовали фосфорсодержащие соединения. Дизайн фосфорорганических макроциклов является одним из приоритетных направлений развития современной химии. Функционализация макроциклов фрагментами, содержащими атомы трёх- или пятикоординированного фосфора, обладающими высокой комплексообразующей способностью, значительно повышает эффективность макроциклических лигандов.

Монофункционализированные пиллар[5]арены **8** и **14-16**, модифицированные метоксильными, фосфонатными и аминофосфонатными фрагментами, содержат в своей структуре несколько потенциальных центров координации с катионами металлов – фосфорильная группа и НЭП аминогуппы, атомы кислорода метоксильных групп и оксиметиленового фрагмента. Очевидно, что целевые макроциклы **8** и **14-16** являются перспективными супрамолекулярными строительными блоками, способными образовывать комплексы типа «гость-хозяин» и/или протяженные ассоциаты с различными субстратами. Соединение **8** было использовано в качестве эталона для оценки влияния NH-фрагмента на комплексообразующие свойства.

Влияние заместителей в структуре пиллар[5]аренов **8** и **14-16** (фосфорильная группа и аминофосфонатный фрагмент) на способность связывать катионы металлов различного размера и заряда (Al^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Li^{+}, Cd^{2+}, Na^{+}, Pb^{2+}, Ag^{+}, K^{+}, Cs^{+}) было оценено посредством электронной спектроскопии поглощения. Оказалось, что все изученные макроциклы наиболее эффективно связывают катион свинца (II). В то же время соединения **8**, **14** и **16** образуют ассоциаты с Cs^{+}, а в случае K^{+} взаимодействие наблюдается лишь с аминофосфонатом **16**, а для Na^{+} – с пиллар[5]аренами **14** и **15** (табл. 1).

Таблица 1. Логарифмы констант ассоциации (lgK_a) комплексов пиллар[5]аренов **8** и **14-16** с катионами металлов в смеси хлороформ-метанол при 25 °C.

Соединение	lgK_a			
	Na^{+}	K^{+}	Cs^{+}	Pb^{2+}
8	-[a)]	-[a)]	3.8±0.2	3.2±0.2
14	3.0±0.1	-[a)]	2.4±0.2	3.2±0.1
15	2.2±0.1	-[a)]	-[a)]	4.3±0.1
16	-[a)]	3.4±0.1	2.0±0.1	4.8±0.3

[a)] нет изменений в электронных спектрах поглощения

В связи с этим следующим этапом нашего исследования стало изучение комплексообразования между макроциклами **8** и **14-16** и катионом свинца методом спектроскопии ЯМР ^{31}P и ^{1}H. Для этого были приготовлены растворы соединений **8** и **14-16** в концентрации 5×10^{-3} М в $CDCl_3$. Анализ спектров ЯМР $^{31}P\{^{1}H\}$ смеси соединения **16** и Pb^{2+} показал, что происходит значительное уширение сигнала атома фосфора, что указывает на образование ассоциатов между фосфорилированным пиллараренoм **16** и катионом свинца.

На основании данных, полученных методом электронной спектроскопии поглощения и спектроскопии ЯМР, нами было выдвинуто предположение, что в данных системах возможно образование ансамблей, в которых фосфорильные группы выступают в качестве участков связывания катионов металлов в полидентатных коллоидных системах, вследствие чего энтропийный фактор становится определяющим в стабилизации образующихся супрамолекулярных систем. В связи с этим, следующим этапом работы стало исследование взаимодействия пиллараренов **8** и **14-16** с катионами Na^{+}, K^{+}, Cs^{+} и Pb^{2+} методом динамического светорассеяния.

Агрегационная способность соединений **8** и **14-16** с изученными катионами металлов была исследована в бинарной системе ($CHCl_3$ + 5% CH_3OH). Первоначально было показано, что соединения **8** и **14-16** в данной системе не образуют агрегатов в интервале концентраций

1×10^{-3} - 1×10^{-5} М. Далее была изучена агрегация систем «макроцикл-катион» с рядом катионов металлов (Na^+, K^+, Cs^+, Pb^{2+}). Было показано, что пиллар[5]арены **8** и **14-16** не образуют агрегатов с катионом натрия. При изучении агрегации методом ДСР с катионами K^+, Cs^+, Pb^{2+} было выявлено, что все синтезированные соединения образуют агрегаты с индексом полидисперсности <0.25 (табл. 2).

Таблица 2. Размеры агрегатов (гидродинамический диаметр (d) соединений **8** и **14-16** с различными катионами (Na^+, K^+, Cs^+, Pb^{2+}) и соответствующий индекс полидисперсности (PDI)).

Соединение	d, нм (Z-average) / PDI			
	Na^+	K^+	Cs^+	Pb^{2+}
8	-[a)]	159±2 / 0.11	176±2 / 0.23	175±1 / 0.03
14	-[a)]	149±1 / 0.24	212±2 / 0.17	178±1 / 0.05
15	-[a)]	233±4 / 0.23	246±3 / 0.07	58±1 / 0.23
16	-[a)]	277±2 / 0.10	362±4 / 0.08	144±1 / 0.02

[a)] не происходит образования агрегатов

Электронная микроскопия позволяет однозначно определить размер и форму агрегатов. Для подтверждения образования супрамолекулярных агрегатов на основе монозамещённых пиллар[5]аренов **8** и **14-16** с ионами свинца были изучены системы соединений **8** и **14-16** с $Pb(NO_3)_2$. Согласно изображениям ПЭМ (рис. 4), все синтезированные соединения образуют сферические частицы нанометрового размера с катионами свинца.

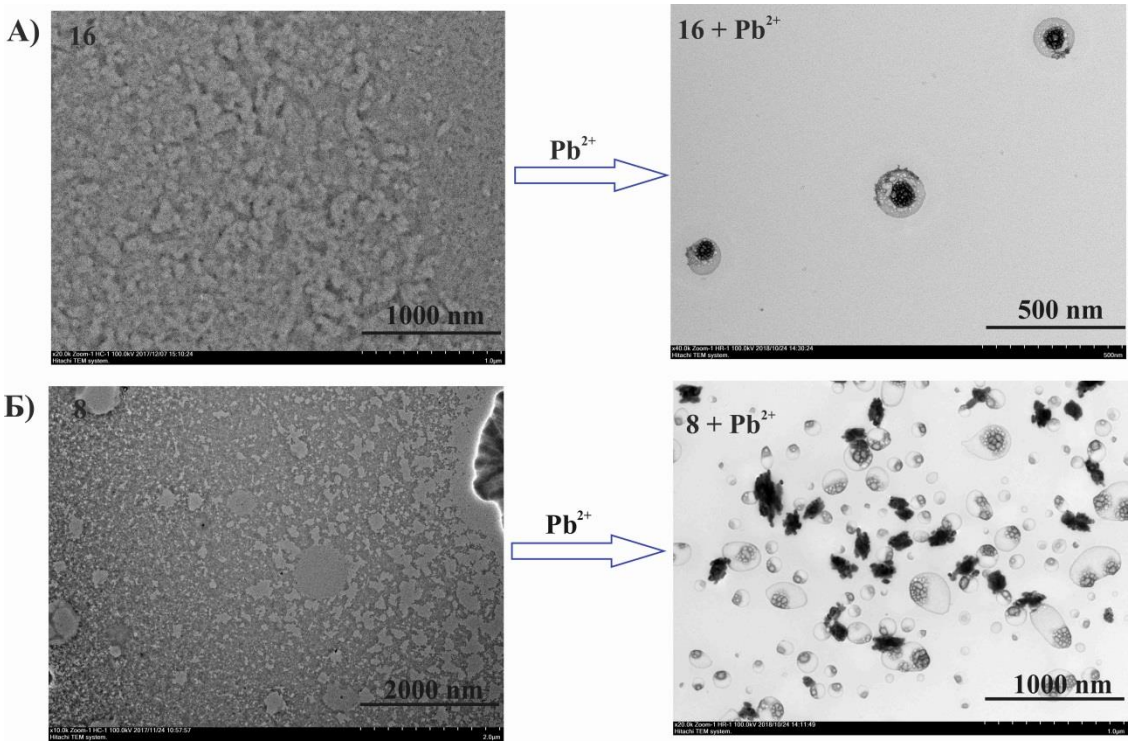

Рис. 4. А) слева: ПЭМ изображения макроцикла **16**, справа: ПЭМ изображения агрегатов, образованных макроциклом **16** и $Pb(NO_3)_2$. Б) слева: ПЭМ изображения макроцикла **8**, справа: ПЭМ изображения агрегатов, образованных макроциклом **8** и $Pb(NO_3)_2$.

Это можно объяснить образованием супрамолекулярных ассоциатов монозамещённых фосфорсодержащих пиллар[5]аренов и ионов свинца (II) благодаря высокому сродству фосфорильной группы к ионам свинца (II).

Итак, наличие аминогруппы в составе заместителя приводит к уменьшению констант связывания с катионом цезия, в то время как пилларарен **8** с фосфонатным фрагментом способен к связыванию Cs^+ с $lgK_a = 3.8$.

7. Агрегационные свойства монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих амидный фрагмент

Ранее с помощью ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР было установлено, что пиллар[5]арены **18-20**, содержащие амидные фрагменты, склонны к образованию комплексов самовключения независимо от используемого растворителя.

За счёт образующейся водородной связи становится возможным образование стабильных комплексов самовключения молекулами моноамидов на платформе пиллар[5]арена, причем включение алкильного фрагмента в макроциклическую полость происходит до четвертого атома углерода. Однако с помощью ЯМР и ИК-спектроскопии невозможно однозначно определить тип (супрамолекулярный полимер или сферические наночастицы) и размеры образующихся частиц. Для ответа на этот вопрос мы использовали следующие методы: метод динамического светорассеяния, анализ траекторий наночастиц, просвечивающую электронную микроскопию и диффузионно-упорядоченную спектроскопию ЯМР DOSY.

Методом анализа траекторий наночастиц были определены размеры агрегатов, образованных соединениями **18-20** в диапазоне концентраций от 1×10^{-5} до 1×10^{-3} М в хлороформе и ДМСО.

Для растворов соединений **18-20** в ДМСО было показано, что независимо от концентрации образуются частицы со средним диаметром порядка 100 нм. Для растворов соединений **18-20** в хлороформе было показано, что с увеличением концентрации происходит как увеличение размеров образующихся агрегатов, так и их количества в растворе.

Супрамолекулярные системы на основе полученных моноамидов **18-20** были исследованы с помощью ПЭМ. Было показано, что соединения **18-20** в ДМСО образуют наночастицы сферической формы.

Для растворов монозамещённых пиллар[5]аренов **18-20** в хлороформе было показано, что образуются разветвлённые структуры.

Методом диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР DOSY было показано, что в растворах соединений **18-20** в $CDCl_3$ с уменьшением концентрации макроциклов происходит увеличение коэффициента и скорости диффузии, что однозначно свидетельствует о самосборке моноамидов **18-20** и образовании супрамолекулярных полимеров. При использовании же в качестве растворителя ДМСО-d_6 с уменьшением концентрации растворов значительных изменений не происходит. Данная закономерность указывает на отсутствие полимерных структур в растворах соединений **18-20** в ДМСО-d_6.

В связи с полученными результатами нами была выдвинута гипотеза о том, что моноамиды на платформе пиллар[5]арена способны включать помимо собственной *N*-алкильной группы заместитель соседней молекулы макроцикла по типу «голова с хвостом к хвосту». Для подтверждения данной гипотезы было изучено включение ряда молекул в

полость пиллар[5]арена, занятую собственным *N*-алкиламидным фрагментом, методом спектроскопии ЯМР ^{1}H в $CDCl_3$ и ДМСО-d_6. В качестве молекул-«гостей» мы остановили свой выбор на растворителях (метанол, ацетонитрил и вода) и ионной жидкости (1-бутил-3-метилимидазолий бис(трифторметилсульфонил)имид (BMIIm)). Было установлено, что полученные соединения **18-20** не образуют комплексов с изученными растворителями в ДМСО. В то же время они способны к включению ацетонитрила в макроциклическую полость в $CDCl_3$: в спектрах ЯМР ^{1}H наблюдается сдвиг сигналов протонов метильной группы ацетонитрила в область сильных полей на 2 м.д. Заключительным этапом в подтверждении ранее выдвинутой гипотезы стало изучение взаимодействия моноамидов **18-20** с BMIIm. Анализ спектров ЯМР ^{1}H смесей соединений **18-20** с ионной жидкостью, зарегистрированных в ДМСО-d_6, показал, что включения ионной жидкости в макроциклическую полость не происходит, так же как не происходит «выбивания» алкиламидных фрагментов из полости макроцикла. В то же время в спектре ЯМР ^{1}H смеси моноамида **18** и BMIIm в $CDCl_3$ наблюдается значительное смещение сигналов протонов ионной жидкости в область сильных полей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований сделаны следующие выводы.

1. Синтезированы новые монозамещённые пиллар[5]арены, содержащие гидрофосфорильные, фосфонатные, *N*-алкиламидные, *N*-(аминоалкил)амидные и 1-аминофосфонатные фрагменты. Структура полученных макроциклов подтверждена комплексом физических методов (ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), индивидуальность - измерением температуры плавления, а состав - элементным анализом.

2. Разработан подход к получению монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего 3’-аминопропильный фрагмент, основанный на применении 3-бромпропилфталимида с последующим удалением фталимидной защиты.

3. Выявлено, что экранирование макроциклической структурой пиллар[5]арена образующегося при фосфорилировании (P-O-Ar) фрагмента понижает его реакционную способность, что позволило при взаимодействии моногидроксипиллар[5]арена с хлоридом фосфора (III) зафиксировать образование макроциклического дихлорфосфита, который, реагируя с пропанолом-2, превращается в гидрофосфорильное соединение. Однако в случае этиленхлорфосфита образование гидрофосфорильного соединения происходит только в присутствии пиридина.

4. Предложены и реализованы подходы к синтезу монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих 1-аминофосфонатные фрагменты, основанные на предварительном получении макроциклов, содержащих карбонильную или аминную компоненты (фрагменты), и проведении реакции Кабачника-Филдса в растворителях, блокирующих процесс самовключения заместителей пиллар[5]арена в полость макроцикла. Впервые в синтезе ротаксановых структур на примере пиллар[5]аренов, содержащих *N*-(аминоалкил)амидный фрагмент, предложено использовать объемную фосфорильную группу в качестве блокирующего фрагмента.

5. Установлено, что полученные соединения склонны к сильной самоассоциации независимо от природы изученных растворителей: синтезированный макроцикл с первичной аминогруппой образует самоассоциаты, в то время как введение объёмного фосфонатного фрагмента препятствует самоассоциации монозамещённого пиллар[5]арена, а введение *N*-

алкиламидной и *N*-(аминоалкил)амидной группы приводит к образованию комплексов самовключения таким образом, что в макроциклической полости пиллар[5]арена находится четыре метиленовых фрагмента алкильного заместителя независимо от его длины. Методами АТН, ПЭМ, сканирующей электронной микроскопии и диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР DOSY показано, что монозамещённые пиллар[5]арены, содержащие *N*-алкиламидный фрагмент, образуют супрамолекулярные полимеры в хлороформе и сферические агрегаты нанометрового размера в ДМСО. Показано, что синтезированные *N*-алкиламидные производные пиллар[5]арена в хлороформе способны включать в свою полость помимо *N*-алкиламидного заместителя молекулу «гостя» (1-бутил-3-метилимидазолий бис(трифторметилсульфонил)имид, ацетонитрил), что не наблюдается в ДМСО.

6. Показано, что синтезированные 1-аминофосфонаты на основе монозамещённого пиллар[5]арена, содержащего 3’-аминопропильный фрагмент, образуют комплексы с бензиламином, *н*-октиламином, *н*-додециламином и *н*-октадециламином в соотношении 1:1. Установлено, что наиболее эффективно связывается бензиламин, при этом аминогруппа координируется по метоксильным группам пиллар[5]арена за счёт водородных связей. Выявлено, что в случае изопропиламина не происходит образования комплексов включения, что связано с нелинейным строением и небольшим размером «гостя».

7. Установлено, что изученные фосфонат и 1-аминофосфонаты на основе монозамещённого пиллар[5]арена образуют комплексы с катионами металлов (Na^+, K^+, Cs^+, Pb^{2+}) состава 1:1 с величинами логарифмов констант ассоциации 2.0-4.8, среди которых наиболее эффективно связывается катион Pb^{2+}. Методами динамического светорассеяния и ПЭМ показано, что полученные комплексы образуют агрегаты с катионом свинца (II) с монодисперсным распределением (PDI от 0.02 до 0.23) и гидродинамическим диаметром 58-178 нм.

Разработанный синтетический подход к формированию ротаксановых структур с высокими выходами на платформе пиллар[5]аренов, содержащих *N*-(аминоалкил)амидный фрагмент, основанный на склонности синтезированных соединений к самовключению заместителя в макроциклическую полость, и применение фосфорильной группы в качестве блокирующей открывает возможность получения новых молекулярных машин. Полученные новые производные монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащие *N*-алкиламидные группы, представляют интерес для получения нового поколения «умных» материалов на основе супрамолекулярных полимеров, востребованных в различных отраслях промышленности. Выявленные способности синтезированных монозамещённых пиллар[5]аренов к комплексообразованию с первичными алифатическими аминами и некоторыми катионами металлов представляют интерес при разработке сенсорных систем медицинской направленности.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях

1. **Nazarova, A. A**. Aggregation properties of monofunctionalized pillar[5]arenes containing alkylamide fragments / **A. A. Nazarova**, A. I. Gilyazeva, P. L. Padnya, A. I. Khadieva, V. G. Evtugyn, V. V. Klochkov, I. I. Stoikov // AIP Conf. Proc. - 2019. - V. 2064. – Art. №. 030009.

2. **Nazarova, A. A**., Supramolecular motifs for the self-assembly of monosubstituted pillar[5]arenes with an amide fragment: from nanoparticles to supramolecular polymers / **A. A. Nazarova**, P. L. Padnya, A. I. Gilyazeva, A. A. Khannanov, V. G. Evtugyn, M. P. Kutyreva, V. V. Klochkov, I. I. Stoikov // New J. Chem. - 2018. - V. 42. - № 24. - P. 19853-19863.

3. **Nazarova, A. A**. Monoaminophosphorylated pillar[5]arenes as hosts for alkaneamines / **A. A. Nazarova**, L. S. Yakimova, V. V. Klochkov, I. I. Stoikov // New J. Chem. - 2017. - V.41. - № 4. - P. 1820-1826.

4. **Назарова, А. А**. Синтез монозамещенных пиллар[5]аренов, содержащих гидрофосфорильные фрагменты / **А. А. Назарова**, Л. И. Махмутова, И. И. Стойков // Журнал общей химии. - 2017. - Т. 87. - № 9. - С. 1458-1462.

5. **Nazarova, A. A**. Synthesis of the monosubstituted pillar[5]arenes with 1-aminophosphonate fragment / **A. A. Nazarova**, K. S. Shibaeva, I. I. Stoikov // Phosphorus. Sulfur. - 2016. - V. 191. - P. 1583-1584.

6. **Назарова, А. А**. Синтез и супрамолекулярная самосборка монозамещённых пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты / **А. А. Назарова**, А. И. Гилязева, И. И. Стойков // Тезисы докладов кластера конференций 2018: Международный симпозиум «Умные материалы». - Суздаль, 2018. - С. 438-439.

7. **Назарова, А. А.** Драматическое влияние пиллар[5]ареновой платформы на стабильность производных трёхвалентного фосфора / **А. А. Назарова**, Л. И. Махмутова, И. И. Стойков // Структура и динамика молекулярных систем: сб. тезисов докладов и сообщений на XXV Всерос. конф. - Йошкар-Ола: ПГТУ, 2018. - С. 89.

8. **Назарова, А. А.** Дизайн псевдоротаксановых структур на основе монозамещённых пиллар[5]аренов / **А. А. Назарова**, А. И. Гилязева // Материалы IX научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы – 2018». - М.: Издательство «Перо», 2018. - С. 641.

9. **Назарова, А. А.** Супрамолекулярные полимеры на основе пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты / **А. А. Назарова**, А. И. Гилязева, И. И. Стойков // Сборник тезисов докладов всероссийской молодёжной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии-2018». - Новосибирск-Шерегеш, 2018. - С. 69.

10. **Nazarova, A. A.** Dramatic self-assembly of monosubstituted pillar[5]arenes / **A. A. Nazarova**, P. L. Padnya, A. I. Gilyazeva, I. I. Stoikov // 1st Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry: book of abstracts. - Kazan: Publishing house of Kazan University, 2018. - P. 103.

11. **Nazarova, A. A.** Novel 1-aminophosphonates based on pillar[5]arene and their unusual binding with aliphatic amines / **A. A. Nazarova**, L. I. Makhmutova, I. I. Stoikov // Сборник тезисов докладов X международной конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017». - Санкт-Петербург, 2017. - С. 532.

12. **Назарова, А. А.** Псевдоротаксановые структуры на основе пилларареновов и алифатических аминов / **А. А. Назарова**, А. И. Гилязева, И. И. Стойков // Структура и динамика молекулярных систем: сб. тезисов докладов и сообщений на XXIV Всерос. конф. - Йошкар-Ола: ПГТУ, 2017. - С. 86.

13. **Nazarova, A. A.** Pseudorotaxane structures based on pillararene and aliphatic amines / **A. A. Nazarova**, A. I. Gilyazeva, I. I. Stoikov // XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Kazan, 2017): book of abstracts. - Kazan: Kazan federal university, 2017. - P. 84.

14. **Nazarova, A. A.** «Face to tail» interaction of monophosphorylated pillararene with aliphatic amines / **A. A. Nazarova**, A. I. Gilyazeva, I. I. Stoikov // 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry and 4th Young Conference School «Physicochemical Methods in the Chemistry of Coordination Compounds» Book of abstracts. - Nizhny Novgorod, 2017. – P. Y-16.

15. **Назарова, А. А.** Синтез монофосфорилированных пиллар[5]аренов / **А. А. Назарова** // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016», СПб: Изд-во ВВМ, 2016. - С. 158-159.

16. **Nazarova, A. A.** Synthesis of the monophosphorylated pillar[5]arenes / **A. A. Nazarova**, K. S. Shibaeva, I. I. Stoikov // XXI Международная конференция по фосфорной химии (Казань, 2016): тезисы докладов. – М.: Эко-Пресс, 2016. - P. 176.

17. **Назарова, А. А.** Фосфорилирование монозамещённого пиллар[5]арена этиленхлорфосфитом / **А. А. Назарова**, Л. И. Махмутова, И. И. Стойков // Сборник тезисов II международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2016. - С. 286.