

На правах рукописи

Анохин Максим Викторович



**КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КОМПЛЕКСАМИ ПАЛЛАДИЯ И МЕДИ
ОБРАЗОВАНИЕ СВЯЗИ УГЛЕРОД-АЗОТ В СИНТЕЗЕ
АРИЛПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИАМИНОВ И МАКРОПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ**

02.00.03 – органическая химия

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

3 МАЯ 2012

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2012



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

Научные руководители:

академик РАН, профессор
Белецкая Ирина Петровна
кандидат химических наук, в.н.с.
Аверин Алексей Дмитриевич

Официальные оппоненты:

чл.-корр. РАН, профессор
Громов Сергей Пантелеймонович
Научный центр фотохимии РАН
Заместитель директор

доктор химических наук, профессор
Травень Валерий Федорович
РХТУ имени Д.И. Менделеева
Заведующий кафедрой органической химии

Ведущая организация:

Институт общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова РАН

Защита состоится «16» мая 2012 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.501.001.69 по химическим наукам при МГУ им. М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва Ленинские горы, д. 1. строение 3, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан «16» апреля 2012 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор химических наук, профессор



Магдесиева Т. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Получение новых макроциклов является одним из интенсивно развиваемых направлений современной органической химии. Особое место среди этих соединений занимают полиазамакроциклы, а также аза- и диазакраун-эфиры. Комбинация этих циклов позволяет получить бис- и полимакроциклические соединения с интересными свойствами и способностью к координации катионов, анионов и нейтральных молекул. Важным шагом в развитии этой области является введение в цикл различных функциональных групп, а также ароматических и гетероароматических фрагментов, что позволяет модифицировать физико-химические свойства молекул и создавать на их основе оптические и флуоресцентные сенсоры. Особенный интерес представляет введение ароматического фрагмента с прямой связью $C(sp^2)-N$ непосредственно в макроцикл.

В настоящей работе мы осуществили синтез нескольких семейств новых полимакроциклических систем, в которых фрагмент аза- или диазакраун-эфира связан с одним или более макроциклами, содержащими связь $C(sp^2)-N$. Решение этой задачи потребовало разработки каталитических методов арилирования ди- и полиаминов. Исследования, проводимые в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ, показали, что палладий-катализируемое арилирование оксадиаминов и полиаминов по Бухвальду-Хартвигу является удобным методом синтеза полиазамакроциклов, содержащих прямую связь $C(sp^2)-N$. В настоящей работе данный подход впервые применен для получения семейства полимакроциклических соединений на основе аза- и диазакраун-эфиров.

Современным направлением в металлокомплексном катализе является все более широкое применение дешевых и доступных комплексов одновалентной меди в реакциях образования связи углерод-гетероатом вместо дорогостоящих комплексов палладия. В связи с этим мы впервые изучили закономерности медь-катализируемого арилирования ди- и полиаминов и разработали новый метод получения *N*-арилпроизводных линейных оксадиаминов и полиаминов. Полученные результаты позволили показать принципиальную возможность осуществления макроциклизации при катализе комплексами меди.

Цель работы. Целью данного исследования является: 1) разработка синтетических подходов к полимакроциклическим соединениям нового типа, содержащим структурные единицы аза- и диазакраун-эфиров, с использованием палладий-катализируемого аминирования арилгалогенидов; 2) развитие методологии катализируемого комплексами одновалентной меди образования связи углерод-азот для получения как *N*-арилпроизводных линейных оксадиаминов и полиаминов, так и для осуществления реакций макроциклизации с участием этих же аминов; 3) исследование связывания катионов ряда переходных металлов синтезированными макробициклическими соединениями.

Научная новизна и практическая значимость работы. Научная новизна работы заключается в синтезе трех семейств новых полимакроциклических соединений с помощью палладий-катализируемого аминирования: а) макробициклов, содержащих диазакраун-эфиры и разнообразные полиаминовые линкеры, б) трисмакроциклов, включающих в свой состав изолированные аза- и диазакраун-эфиры, в) трициклических криптандов цилиндрической формы, содержащих по два фрагмента диазакраун-эфиров. Впервые найдены условия селективного *N*-арилирования первичных аминогрупп в присутствии вторичных аминогрупп в полиаминах при

катализе комплексами одновалентной меди. Обнаружены закономерности протекания данных реакций от типа каталитической системы и строения исходных соединений. Впервые показана принципиальная возможность синтеза макроциклических соединений с помощью медь катализируемого аминирования. Определена способность новых макробициклических соединений к связыванию катионов Zn(II), Cd(II), Pb(II), Hg(II), Tl(I). Для ряда комплексов рассчитан константа устойчивости.

Апробация работы. Материалы данной работы были представлены на российских и международных конференциях: Всероссийская конференция по органической химии RCOС посвященная 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009); Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), CRC International Symposium "Cross-coupling & organometallics" (Москва 2009), Всероссийская конференция «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященная 110-летию со дня рождения академика А.Н. Несмеянова (Москва 2009), Международная конференция «Advanced Synthesis in Organic Chemistry», (Мисхор, Украина 2010), III Международная конференция "Химия гетероциклических соединений", посвященная 95 летию со дня рождения проф. А.Н. Коста (Москва, 2010), Вторая международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011) Международный Бутлеровский конгресс по органической химии (Казань, 2011), XI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011).

Публикации. По результатам данной работы опубликованы 3 научных статьи и 10 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 06-03-32376, 09-03-00735, 08-03-00628, РАН (программа П-8, «Развитие методологии органического синтеза и создани соединений с ценными прикладными свойствами»). Во *введении* обоснована актуальность тем работы и сформулированы основные задачи исследования. В *обзоре литературы* проведен анализ методов создания связи углерод-азот, катализируемых комплексами меди.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В качестве исходных соединений для синтеза макроциклических соединений и 1-арилпроизводных линейных ди- и полиаминов мы выбрали ряд коммерчески доступных соединений (Рис. 1): 1-аза-15-краун-5-эфир (1), 1-аза-18-краун-6-эфир (2), диаза-15-краун-5-эфир (3), диаза-18-краун-6-эфир (4), диамины 5-7, три- и тетраамины 8-11, оксадиамины 12-14, а также адамантансодержащие диамины 15, 16, предоставленные сотрудниками ВолгГТУ. Аза-диазакраун-эфиры отличаются размером макроциклической полости, а также соотношением атомов азота и кислорода, ди- и полиамины различаются длиной цепи, числом и соотношением донорных атомов, что позволяет модифицировать размер и координирующую способность второго, достраиваемого макроцикла. Азакраун-эфиры 1 и 2 использованы для синтеза бис-трисмакроциклических соединений, содержащих изолированные макроциклы, а диазакраун-эфиры 3 и 4 послужили основой для получения макробициклических соединений криптандно

строения. На Рис. 1 также приведены примеры галолгенаренов, использованных для введения ароматических спейсеров в макробициклические структуры.

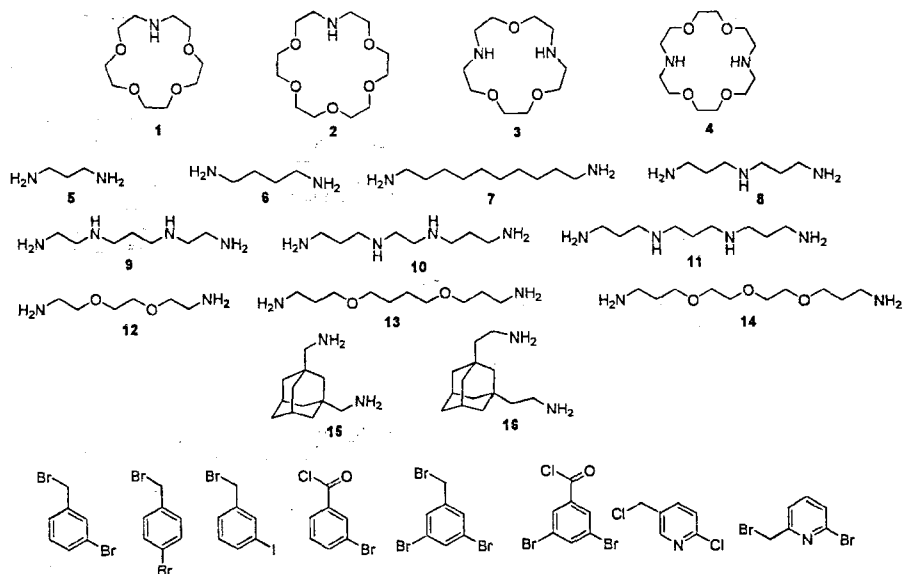


Рисунок 1

1. Бисмакроциклические соединения на основе азакраун-эфиров.

Первоначально мы осуществили синтез ряда бисмакроциклических соединений на основе азакраун-эфиров. Исходные 1-аза-15-краун-5-эфир (1) и 1-аза-18-краун-6-эфир (2) модифицировали взаимодействием с 3,5-дибромбензилбромидом (1 экв) в кипящем ацетонитриле в присутствии карбоната калия в качестве основания (2 экв.), при этом получили *N*-(дибромбензилпроизводные) 17 и 18 с выходами 95 и 90% соответственно (Схема 1).

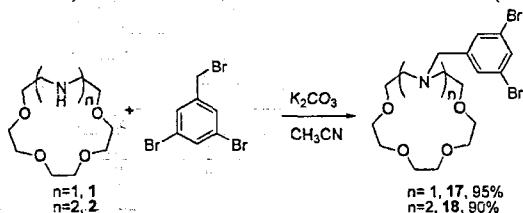


Схема 1

Данные соединения были введены в реакции палладий-катализируемого аминирования с использованием ряда ди- и полиаминов 7-14, при этом были получены соответствующие макробициклические соединения 19-34 с изолированными макроциклами, соединенных коротким и относительно гибким линкером (Схема 2). Реакции проводили в кипящем диоксане при эквимольном соотношении реагентов (концентрация 0.02 М) в течение 24 ч при использовании

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ в качестве источника нульвалентного палладия и $t\text{BuONa}$ в качестве основания. Результаты экспериментов приведены в Таблице 1. Обнаружено, что донорный фосфиновый лиганд DavePhos (2-диметиламино-2'-дициклогексилфосфинобифенил) является эффективным для реакций производных 1-аза-15-краун-5 17 с ди- и триаминами 7, 8, 12-14 (Табл. 1, оп. 1-5).

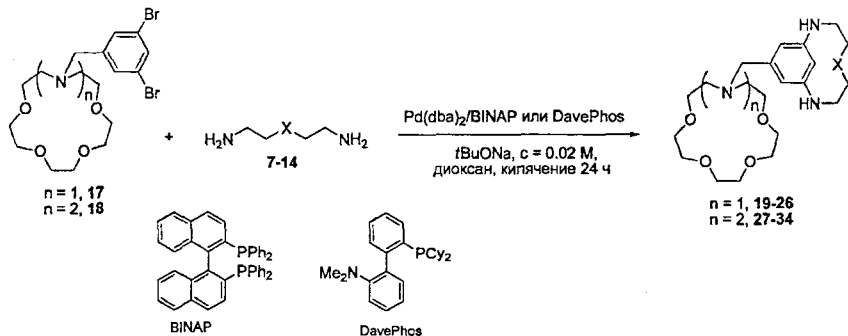


Схема 2

Таблица 1. Синтез бисмакроциклических соединений 19-34.

Опыт	Производное азкараун-эфира	Полиамин	Лиганд	Продукт	Выход, % ^a
1	17	14	DavePhos	19	53
2	17	13	DavePhos	20	56
3	17	12	DavePhos	21	41
4	17	7	DavePhos	22	41
5	17	8	DavePhos	23	29
6	17	9	DavePhos	24	0
7	17	9	BINAP	24	18
8	17	10	DavePhos	25	28
9	17	10	BINAP	25	28
10	17	11	DavePhos	26	8
11	17	11	BINAP	26	15
12	17	14	BINAP	19	5
13	18	14	BINAP	27	30
14	18	14	DavePhos	27	32
15	18	13	BINAP	28	15
16	18	13	DavePhos	28	12
17	18	12	BINAP	29	14
18	18	12	DavePhos	29	8
19	18	7	BINAP	30	27
20	18	8	BINAP	31	27
21	18	9	BINAP	32	28
22	18	9	DavePhos	32	0
23	18	10	BINAP	33	20
24	18	10	DavePhos	33	0
25	18	11	BINAP	34	16
26	18	11	DavePhos	34	0

^a Здесь и далее приведены выходы после хроматографирования на силикагеле

Наилучшие выходы бисмакроциклов получены при взаимодействии с наиболее длинными диаминами 7, 13, 14, содержащими 12-15 атомов в цепи (Табл. 1, оп. 1, 2, 4), но и с более

короткоцепным диоксадиамином **12** (10 атомов в цепи) выход целевого соединения **21** составил 41% (оп. 3). При введении в реакцию триамина **8** выход бисмакроцикла **23** уменьшился до 29% (Табл. 1, оп. 5), а в случае тетраамина **9** лиганд DavePhos оказался совершенно неэффективным и бисмакроцикл **24** получить не удалось (Табл. 1, оп. 6). Тем не менее, при использовании BINAP в качестве фосфинового лиганда соответствующий бисмакроцикл был выделен с выходом 18% (Табл. 1, оп. 7). Существенно лучше прошла реакция более длинным тетраамином **10**, при этом оба фосфиновых лиганда обеспечили одинаковый 28% выход соединения **25** (Табл. 1, оп. 8, 9). Менее эффективным оказался тетраамин **11**: при использовании DavePhos выход бисмакроцикла **26** составил всего 8%, а при применении BINAP – 15% (Табл. 1, оп. 10, 11). Важно отметить, что в реакциях с диаминами, в которых высокие выходы бисмакроциклов были результатом применения DavePhos, лиганд BINAP был совершенно неэффективным (Табл., оп. 12). Увеличение количества катализатора до 16 мол% не приводило к увеличению выхода бисмакроциклов. Данные факты свидетельствуют о том, что в случае реакций с тетрааминами, обладающими способностью образовывать более устойчивые хелатные комплексы, чем оксадиамины, использование лиганда BINAP является предпочтительным в связи с его лучшей способностью координировать нульвалентный палладий по сравнению с лигандом DavePhos.

При взаимодействии производного 1-аза-18-краун-6 **18** с теми же ди- и полиаминами 7-14 соответствующие бисмакроциклы **27-34** образовывались в целом с меньшими выходами. Так, в реакции с триоксадиамином **14** выход бисмакроцикла **27** составил 30% при использовании BINAP в качестве лиганда (Табл. 1, оп. 13) и 32% при применении DavePhos (Табл. 1, оп. 14). Близкий выход целевого соединения **30** (27%) наблюдался и в реакции с декандиамином **7** (оп. 19). Заметно ниже были выходы бисмакроциклов с диоксадиаминовыми лианкерами (Табл. 1, оп. 15-18), при этом использование BINAP было предпочтительным. Наконец, в реакциях с три- и тетрааминами **8-11** только BINAP обеспечил образование желаемых продуктов **31-34**, а DavePhos оказался совершенно неэффективным. Меньшие выходы бисмакроциклов **27-34** по сравнению с **19-26** можно объяснить разной способностью 1-аза-15-крауна-5 и 1-аза-18-крауна-6 к координации катиона натрия, что приводит к различной эффективности *трет*-бутилата натрия в каталитическом цикле аминирования. Таким образом, впервые продемонстрирована сильная зависимость результата реакции каталитического аминирования от природы фосфинового лиганда при введении в реакцию близких по строению исходных соединений.

Бисмакроциклы **19-34** обладают существенным недостатком – они, как и многие производные 1,3-диаминобензола, недостаточно устойчивы на воздухе и при хранении постепенно окисляются. Мы предположили, что введение акцепторного заместителя в фенильный фрагмент увеличит стабильность этих соединений.

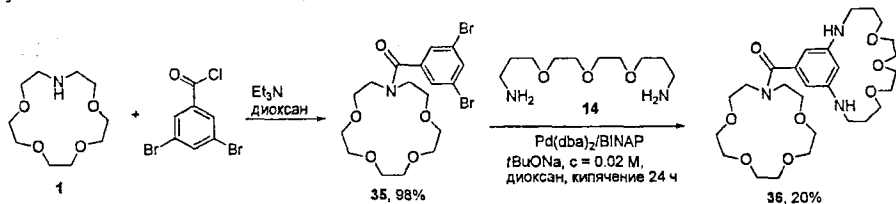


Схема 3

Для этого исходный 1-аза-15-краун-5-эфир (**1**) был введен в реакцию с хлорангидридом 3,5-дибромбензойной кислоты в кипящем диоксане в присутствии триэтиламина в качестве основания,

в результате практически с количественным выходом было выделено производное **35** (Схема 3). *N*-Бензоилпроизводное **35** было введено в реакцию палладий-катализируемого аминирования с триоксадиамином **14** в стандартных условиях (Схема 3). При использовании лиганда BINAP целевой бисмакроцикл **36** был получен с выходом 20%, а использование лиганда DavePhos оказалось в данном случае совершенно неэффективным. Как и предполагалось, бисмакроцикл **36** оказался устойчивым и может храниться на воздухе в течение как минимум года без изменения, что делает бисмакроциклы такого строения привлекательными для использования в качестве лигандов для координации катионов металлов.

2. Макробициклические соединения на основе диазакраун-эфиров

2.1. Макробициклические соединения, содержащие бензильные стейсеры

Для синтеза макробициклических соединений криггандного типа, в которых два макроцикла имеют несколько общих атомов, были выбраны диазакраун-эфиры **3** и **4**. Вначале были получены *N,N'*-бис(бромбензил)производные указанных макроциклов **37-40**. Реакции проводили при использовании двух эквивалентов *m*- или *p*-бромбензилбромида в кипящем ацетонитриле, в качестве основания использовали поташ или соду (5 экв.), в результате целевые соединения были получены с высокими выходами (Схема 4).

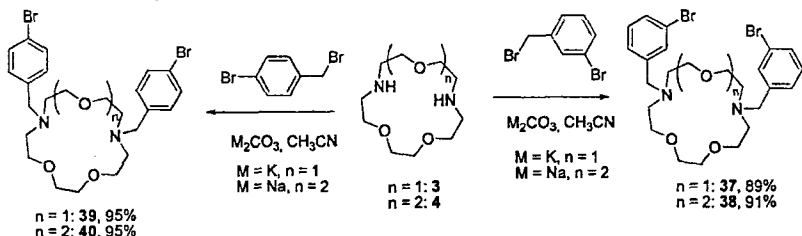


Схема 4

Наиболее подробно нами было изучено образование макробициклических соединений взаимодействием производного **37** с ди- и полиаминами **5-16** (Схема 5). Реакции проводили в стандартных условиях, при использовании наиболее универсальной каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP, данные о выходах макробициклов **41-52** и циклоолигомеров **53-59** приведены в Таблице 2.

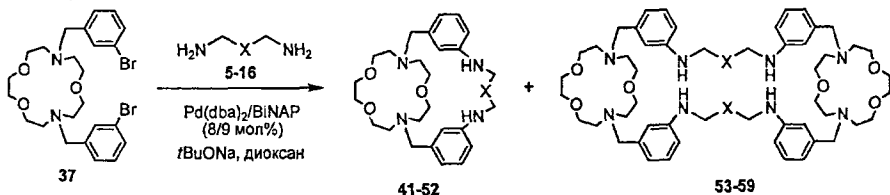


Схема 5

В большинстве случаев нам удалось получить хорошие для реакций макроциклизации выходы макробициклов, лежащие в пределах 20-40%. Хуже прошли реакции с наиболее короткими 1,3-пропандиамином **5** и 1,4-бутандиамином **6** (Табл. 2, оп 1 и 2), что, очевидно, может объясняться более жесткими геометрическими требованиями, предъявляемыми этими короткими диаминными к взаимному расположению двух атомов брома в исходном соединении **37**, для

успешного осуществления макроциклизации. Наилучший выход макробицикла (48%) был получен в реакции с 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантаном **16** (Табл. 2, оп. 12), что связано, вероятно, с наиболее выгодным для циклизации расстоянием между атомами азота в этом каркасном diamине (длина цепи 9 атомов) и его существенно пониженной конформационной подвижностью. В реакции с другим diamиноадамантаном, **15**, была применена другая каталитическая система, содержащая в качестве фосфинового лиганда DavePhos. В исследуемых реакциях в целом не наблюдается явной зависимости выходов целевых макробициклов от природы ди- и полиаминов, в первую очередь, от количества атомов азота и кислорода.

Таблица 2. Синтез макробициклов 41-52.

Оп.	Амин	Макробицикл	Выход, %	Циклодимер	Выход, %
1	5	41	19	53	19
2	6	42	12	54	21
3	7	43	25	55	15
4	8	44	36	56	9
5	9	45	28	-	-
6	10	46	33	-	-
7	11	47	24	-	-
8	12	48	20	57	10
9	13	49	37	-	-
10	14	50	38	58	24
11	15 ^{a)}	51	34	59	16
12	16	52	48	-	-

^{a)} В качестве каталитической системы использовали Pd(dba)₂/DavePhos (16/18%).

Образование макротрициклических циклодимеров также не подчиняется явным закономерностям и слабо зависит от природы используемого полиамина. В ряде случаев они были выделены в индивидуальном состоянии (Табл. 2, оп. 1-4, 8, 10, 11). В других случаях они либо зафиксированы спектрально в качестве компонентов сложных смесей, либо вообще их образование не было подтверждено.

В целях выявления зависимости образования макробициклов от размера исходного диазакраун-эфира мы исследовали взаимодействие производного **38** с ди- и полиаминами **8**, **10**, **12-16** (Схема 6).

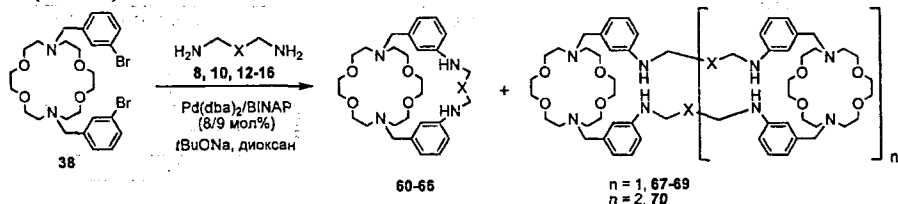


Схема 6

Мы использовали аналогичные условия проведения реакций, данные о выходах соединений приведены в Таблице 3. В некоторых случаях были получены очень хорошие для реакций макроциклизаций выходы целевых макробициклических соединений – свыше 50% (Табл. 3, оп. 3, 57% и оп. 7, 54%). При этом, как и в предыдущих экспериментах, очень хорошо зарекомендовал себя 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантан (**16**), а также диоксидиамин **12** с относительно короткой цепью (10 атомов). Неожиданно низким был выход в реакции с тетрамином **10** (10%, Табл. 3, оп.

2). В остальных случаях выходы составили 25-35% (Табл. 3, оп. 1, 4-6), что вполне сопоставимо с выходами макробициклов на основе диаза-15-краун. В данных превращения циклодимеры в индивидуальном состоянии выделить практически не удалось. Только в реакции с триоксадиамином 14 циклодимер 69 был получен количестве 17% (Табл. 3, оп. 5). Однако в реакции с триамином 8 (Табл. 3, оп. 1) был выделен не только циклодимер 67 ($n = 1$), но и циклотример 70 ($n = 2$), правда, с весьма скромным выходом.

Таблица 3. Синтез макробициклов 60-66.

Оп.	Амин	Макробицикл	Выход, %	Циклодимер	Выход, %
1	8	60	25	67	6 ^{б)}
2	10	61	10	68	5
3	12	62	57		
4	13	63	28		
5	14	64	35	69	17
6	15 ^{а)}	65	29		
7	16	66	54		

^{а)} В качестве каталитической системы использовали Pd(dba)₂/DavePhos (16/18%).

^{б)} Выход циклотримера 70 ($n=2$) 6%.

Производное диаза-15-краун-5 39, содержащее 4-бромбензильные заместители, реагировало с диаминами значительно хуже, чем его изомер 37 (Схема 7, Табл. 4). Например, при использовании стандартной каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP (8/9 мол%) в реакции с триоксадиамином 14 был получен макробицикл 71 получен с неудовлетворительным выходом (Табл. 4, оп. 1). Использование другого лиганда, DavePhos, не привело к улучшению выхода (Табл. 4, оп. 2).

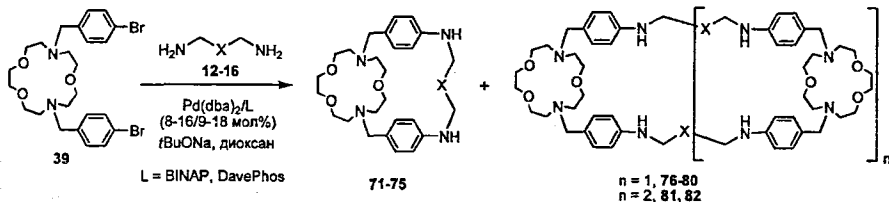


Схема 7

Таблица 4. Синтез макробициклов 71-75.

Оп.	Амин	Лиганд L	Pd(dba) ₂ /L, мол%	Макробицикл	Выход, %	Циклодимер	Выход, %
1	14	BINAP	8/9	71	5	76	10
2	14	DavePhos	8/9	71	4	76	10
3	14	BINAP	16/18	71	10	76	19
4	13	BINAP	16/18	72	10	77	31
5	12	BINAP	16/18	73	18	78	10
6	15	DavePhos	16/18	74	12	79	12 ^{а)}
7	16	BINAP	8/9	75	35	80	10 ^{б)}

^{а)} Дополнительно выделено 10% смеси циклодимера 79 ($n = 1$) и циклотримера 81 ($n = 2$).

^{б)} Дополнительно получено 10% циклотримера 82 ($n = 2$).

Только применение удвоенного количества катализатора (16 мол%) способствовало некоторому увеличению выхода макробицикла (Табл. 4, оп. 3). Таким же был и выход макробицикла в реакции с диоксадиамином **13** примерно той же длины цепи, как и триоксадиамин (Табл. 4, оп. 4). Лишь при использовании короткоцепного диоксадиамина **12** удалось повысить выход макробицикла до 18% (Табл. 4, оп. 5). В реакции с 1,3-бис(аминометил)адамантаном (**15**) использование каталитической системы Pd(dba)₂/DavePhos было принципиально необходимым, как это показано выше, но выход макробицикла **74** был низок (Табл. 4, оп. 6). Только в реакции дибромпроизводного **39** с 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантаном (**16**) даже при 8 мол% катализатора выход соответствующего макробицикла **75** был существенно выше, чем для всех других протестированных аминов (35%, Табл. 4, оп. 7).

Во всех рассмотренных реакциях удалось выделить побочно образующиеся циклодимеры, причем в некоторых случаях их выходы превышали таковые целевых макробициклов (Табл. 4, оп. 1-4). В двух случаях были выделены даже циклотримеры (Табл. 4, оп. 6 и 7). Низкая селективность реакций с участием бис(*n*-бромбензил) производного диазакраун-эфира **39** вероятно связана с неблагоприятной для осуществления макроциклизации геометрией молекулы.

Предположение о закономерном уменьшении выходов макробициклов при переходе от *m*-бромбензилсодержащих диазакраун-эфиров к *n*-бромбензилзамещенным подтверждается рядом реакций соединения **40**, содержащего фрагмент диаза-18-краун-6 с оксадиаминами **12** и **14** и адамантандиаминами **15**, **16** (Схема 8, Таблица 5).

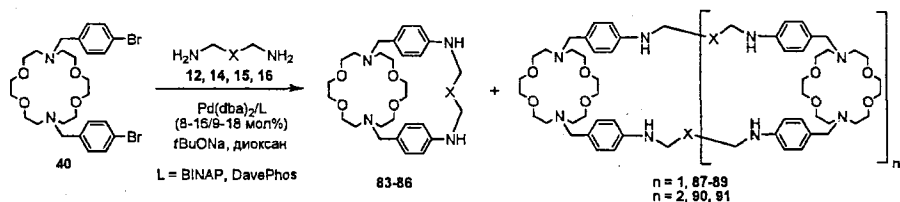


Схема 8

Таблица 5. Синтез макробициклов 83-86.

Оп.	Амин	Лиганд L	Pd(dba) ₂ /L, мол%	Макробицикл	Выход, %	Циклодимер	Выход, %
1	12	BINAP	16/18	83	25	87	10
2	14	BINAP	16/18	84	36	-	-
3	15	DavePhos	16/18	85	14	88	19 ^{a)}
4	16	BINAP	8/9	86	16	89	16 ^{b)}
5	16	BINAP	16/18	86	15	89	19

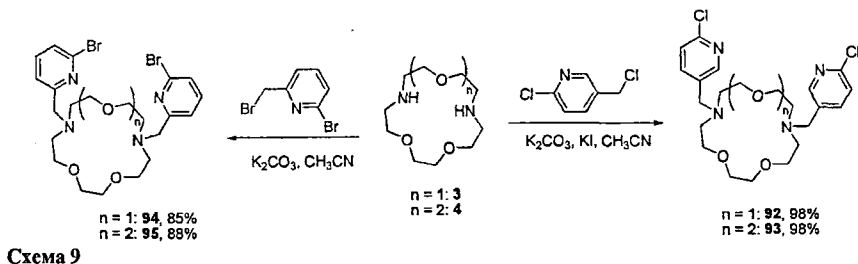
^{a)} Дополнительно получено 25% смеси циклодимера **88** (n = 1) и циклотримера **90** (n = 2).

^{b)} Дополнительно получено 22% смеси циклодимера **89** (n = 1) и циклотримера **91** (n = 2).

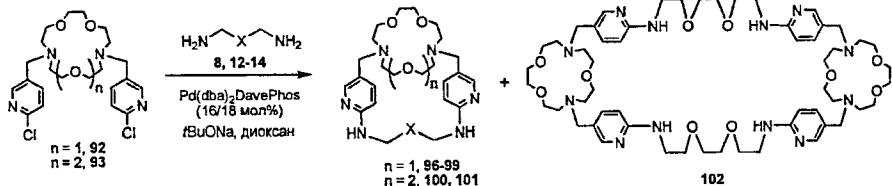
В реакциях с оксадиаминами **12** и **14** макробициклы **83** и **84** (оп. 1 и 2) получены с хорошими выходами (Табл. 5, оп. 1-2), однако последние были ниже таковых, чем при использовании изомерного *m*-бромбензилпроизводного диаза-18-краун-6 **37**. Аналогично, реакции с адамантандиаминами привели к образованию небольшого количества целевых продуктов **85** и **86** (Табл. 5, оп. 3-5). Следует отметить, что результат реакции с 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантаном (**16**) фактически не зависит от количества катализатора (8 или 16 мол%).

2.2. Макробициклические соединения, содержащие пиридинные спейсеры

Создание макробициклических систем, включающих в свой состав фрагменты пиридина, является перспективным для увеличения количества донорных атомов, способных к координации катионов металлов, что должно заметно модифицировать координационные свойства макрополициклических лигандов. Для синтеза макробициклов, содержащих пиридинные спейсеры нами первоначально получены *M,N'*-бис(галогенпиридилметил)замещенные диазакраун-эфиры **92-95**, отличающиеся природой атома галогена и его положением в пиридинном заместителе. Реакции диазакраун-эфиров **3** и **4** с соответствующими галогенметильными производными пиридина проводили в стандартных условиях, в случае хлорметилпроизводного использовали 2 эквивалента KI для ускорения замещения. Целевые продукты **92-95** получены с высокими выходами. (Схема 9).



Предыдущие исследования показали, что палладий-катализируемое аминирование галогенпиридинов в значительной степени осложнено протеканием различных побочных процессов, которые зачастую не позволяют получить целевые продукты с высокими выходами. Также наши попытки осуществить реакцию макроциклизации с использованием производного **92** при катализе системой Pd(dba)₂/BINAP оказались неудачными. Заменяв каталитическую систему на Pd(dba)₂/DavePhos (16/18 мол%) мы смогли получить интересующие нас макробициклы (Схема 10, Таблица 6), однако, что выходы таковых в сильной степени зависят как от природы производных диаза-15-краун-5, так и от используемого полиамина.



Исходя из соединения **92** макробицикл с удовлетворительным выходом был получен лишь по реакции с диоксидиамином **12** (Табл. 6, оп. 2). С более длинноцепными оксидиаминами **13** и **14** выходы были низкими (Табл. 6, оп. 3 и 4), а с триамином **8** макробицикл выделен фактически в следовых количествах (Табл. 6, оп. 1). В отличие от соединения **92**, в реакции производного **93** с тем же диоксидиамином **12** макробицикл получен с низким выходом (Табл. 6, опыт 5), в то время

как выход макробицикла **101** с длинной триоксадиаминовой цепью составил 24% (Табл. 6, оп. 6). Циклодимер был выделен только в одном случае (Табл. 6, оп. 2) и с низким выходом.

Таблица 6. Синтез макробициклов **96-101**.

Оп.	Производное диазакраун-эфира	Амин	Макробицикл	Выход, %
1	92	8	96	2
2	92	12	97	22 ^{a)}
3	92	13	98	11
4	92	14	99	9
5	93	12	100	5
6	93	14	101	24

^{a)} Выход циклотримера **102** 7%.

Приведенные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности производных **92** и **93** для синтеза полиазамакроциклов. Важно подчеркнуть, что это не обусловлено недостаточной реакционной способностью атома хлора, поскольку во всех случаях наблюдалась полная конверсия исходных хлорпиридильных производных **92** и **93**. Очевидно, с большой скоростью идут побочные реакции олигомеризации и процессы, отличные от аминирования, что косвенно подтверждается наличием значительного (до 50%) непрорегировавшего остатка аминов в реакционных смесях.

Столкнувшись с определенными проблемами при использовании 4-хлорпиридин-3-изамещенных диазакраун-эфиров, мы испытали 5-бром-2-илпиридильные производные **94** и **95**. В данных соединениях вместо атома хлора присутствует более реакционноспособный атом брома, а геометрия этих молекул близка к геометрии молекул соединений **37** и **38**, из которых макроциклы получены с наибольшими выходами (Схема 11). Однако как следует из Таблицы 7 выходы макроциклов **103-105** и в этом случае остаются неудовлетворительными. При этом нельзя отдать предпочтение какому-либо фосфиновому лиганду, поскольку их эффективность меняется от случая к случаю.

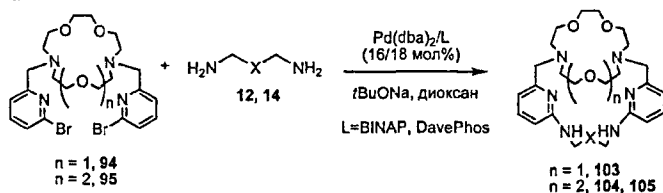


Схема 11

Таблица 7. Синтез макробициклов **103-105**.

Оп.	Производное диазакраун-эфира	Амин	Лиганд	Макробицикл	Выход, %
1	94	14	BINAP	103	12
2	95	12	BINAP	104	9
3	95	12	DavePhos	104	16
4	95	14	DavePhos	105	3

Как и в случае хлорпиридильных производных, мы наблюдали полную конверсию соединений **94** и **95** и лишь частичную конверсию оксадиаминов **12, 14**. Эти факты свидетельствуют о протекании

отличных от аминирования процессов, которые не позволяют получить макробициклы, содержащие пиридиновые спейсеры с приемлемыми выходами.

Таким образом, в данной части работы показано, что наиболее эффективными производными диазакраун-эфиров для создания на их основе макробициклов посредством реакций палладий-катализируемого аминирования являются бис(3-бромбензил)производные **37** и **38**.

2.3. Макробициклические соединения, содержащие бензоильные спейсеры

На следующем этапе работы нами были изучены реакции образования макробициклов на основе диазакраун-эфиров, содержащих 3-бромбензоильные спейсеры. Замена бензильного спейсера на бензоильный должна приводить к повышению конформационной жесткости криптанда за счет заторможенного вращения в амидном фрагменте. *N,N'*-бис(3-бромбензоил)производные диазакраун-эфиров **106** и **107** были получены в стандартных условиях с количественными выходами, а затем введены в реакции с диокса- и триоксадиаминными **12** и **14** в обычных каталитических условиях (Схема 12).

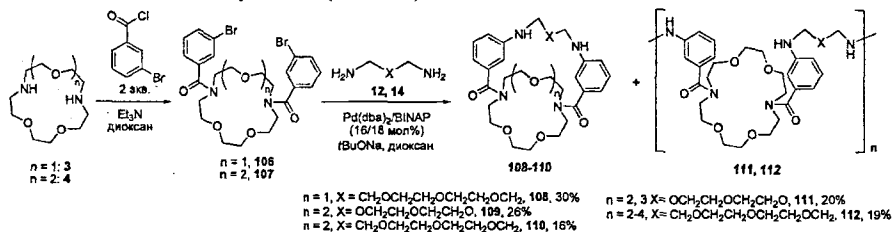


Схема 12

Соединение **106** обеспечило 30% выход соответствующего макробицикла **108** при использовании триоксадиамина **14** и лиганда BINAP; отдельный эксперимент продемонстрировал неэффективность лиганда DavePhos в данной реакции. В этих же условиях соединение **107** при взаимодействии с диоксадиамином **12** дало 26% выход макробицикла **109**, а в реакции с триоксадиамином **14** выход криптанда **110** составил 16%. При этом в обеих реакциях были также выделены в виде смесей циклоолигомеры, соответственно, **111** ($n = 1, 2$) и **112** ($n = 1-3$). В целом выходы макробициклов с бензоильными спейсерами оказались заметно ниже их аналогов с бензильными спейсерами, то может быть объяснено затруднениями при подстройке реакционных центров в ходе макроциклизации за счет упомянутой конформационной жесткости амидов.

3. Трисмакроциклы и макротрициклы-криптанты цилиндрической формы – производные диазакраун-эфиров

Выше описаны подходы к синтезу макробициклических соединений из диазакраун-эфиров, в которых полиаминовая цепь замыкает второй макроцикл. Если в реакциях такого рода вместо линейного полиамина использовать циклический диамин, например, диазакраун-эфир, то можно ожидать образования макротрициклических структур криптандного типа. Поскольку хорошо известно, что вторичные амины вступают в реакции каталитического аминирования заметно труднее, чем первичные, первоначально мы изучили возможности диаминирования бис(бромбензил) производных диазакраун-эфиров **37**, **38** азакраун-эфирами **1n** **2**. Кроме того, данный подход, в случае успеха, позволил бы получать трисмакроциклические соединения с изолированными макроциклами в одну стадию. Взаимодействие соединений **3** и **4** с 1-аза-15-

краун-5 (25) и 1-аза-18-краун-6 (26) проводили с использованием каталитической системы Pd(dba)₂/DavePhos (16 мол%), которая, в общем, является более пригодной, чем аналогичная с BINAP, для арилирования вторичных аминогрупп (Схема 13).

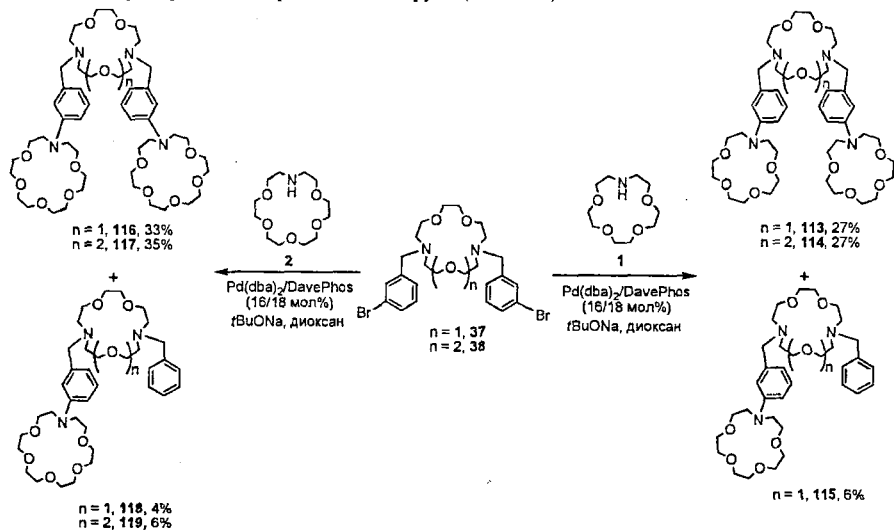


Схема 13

Реакции проводили при соотношении исходных соединений 1:2. Выходы целевых трисмакроциклов 113, 114, 116, 117 с изолированными кольцами составляли до 35%. Почти во всех случаях мы наблюдали образование и бициклических соединений 115, 118, 119 с бензильным заместителем, образующихся в результате восстановления атома брома, однако их выход не превышал 8%.

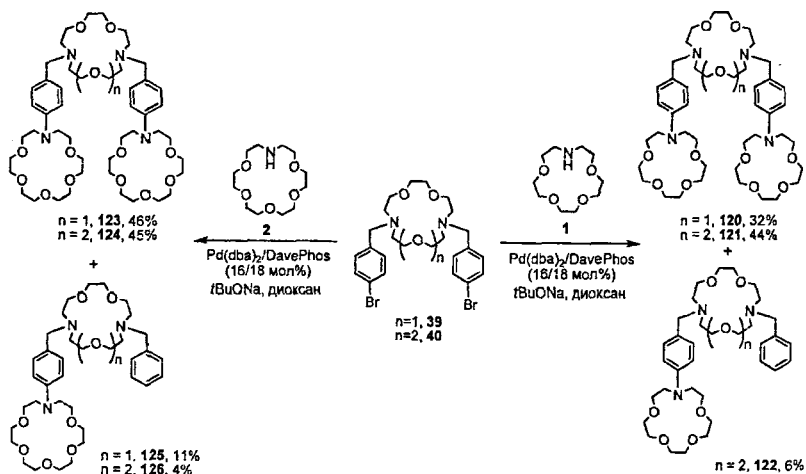


Схема 14

В результате аналогичных реакций *n*-бромбензилпроизводных диазакраун-эфиров **39** и **40** трисмакроциклические соединения **120**, **121**, **123**, **124** (Схема 14) получены с более высокими выходами, которые в большинстве случаев превышали 40%. Как и в реакциях с производными **37** и **38**, мы наблюдали образование незначительного количества соединений **122**, **125**, **126** - продуктов восстановления атома брома, выходы которых не превышали 11%.

Вышеприведенные реакции продемонстрировали возможность аминирования *N,N'*-бис(бромбензил)замещенных диазакраун-эфиров **37-40** моноазакраун-эфирами **1** и **2**. На этом основании мы предприняли попытку синтеза цилиндрических макротрициклических криптандов в одну стадию, исходя из *m*-бромбензильных производных диазакраун-эфиров **37** и **40** и диазакраун-эфиров **3** и **4**.

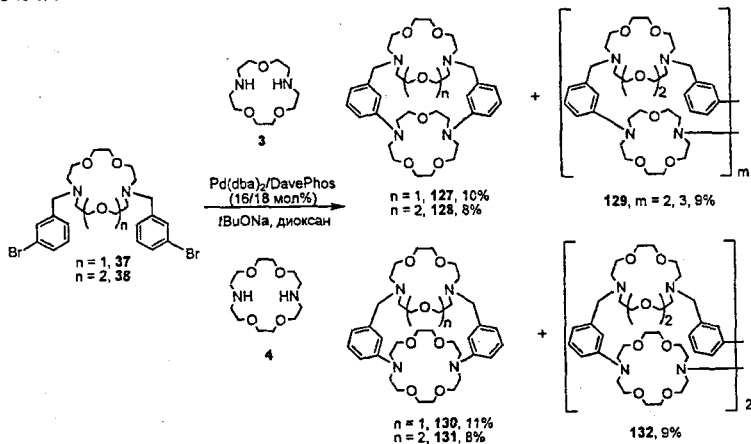


Схема 15

Целевые соединения **127**, **128**, **130**, **131** были получены с выходами 8-11% (Схема 15). Их образование было осложнено протеканием побочных процессов образования линейных и циклических олигомеров, например, **131** и **132**.

4. Медь-катализируемое арилирование ди- и полиаминов

4.1. Синтез линейных *N*-арилпроизводных ди- и полиаминов

Замена катализаторов на основе нульвалентного палладия на более дешевые и доступные катализаторы на основе одновалентной меди, несомненно, является актуальной и важной с практической точки зрения задачей. Поэтому нами исследованы закономерности *N*-арилирования ди- и полиаминов, катализируемого комплексами меди. Главная задача состояла в подборе лиганда и осуществлении селективного арилирования первичных аминогрупп в присутствии вторичных. Для этого мы испытали ряд доступных лигандов, приведенных на Рис. 2. Первоначально мы изучили диарилрование тетраамина **10** бром- и нодбензолами (Схема 16). Оказалось, что *N,N*-бидентатные лиганды **L1** и **L2** неэффективны, поскольку в их присутствии образовывались сложные неразделимые смеси продуктов. При использовании этиленгликоля (**L3**) диарилпроизводное **133** было выделено с низким выходом 13%. Существенно более

эффективными оказались лиганды L4-L6. Реакции проводили в следующих условиях: использовали 10 мол% CuI и 20 мол% лиганда, 2,5 экв. галогенарена, концентрация реагентов, как правило, составляла 0,5 моль/л, в качестве основания применяли в основном карбонат цезия, реакции вели в течение 24 ч при кипячении.

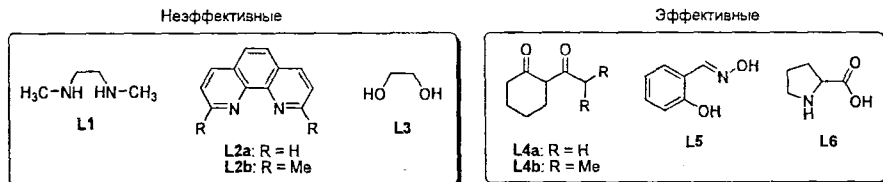


Рисунок 2

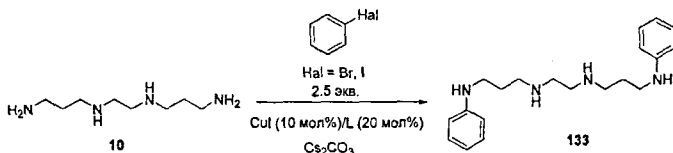


Схема 16

В Таблице 8 приведены данные о зависимости выхода целевого продукта N,N-диарилрования **133** от условий проведения реакции. Наиболее эффективной для арирования как бром-, так и иодбензолом оказалась система CuI/L6/Cs₂CO₃/MeCN (Табл. 8, оп. 8, 9), другие комбинации лиганда и растворителя давали сложную смесь продуктов в связи с неизбирательностью арирования первичных и вторичных аминогрупп. Как показано ниже на многочисленных примерах, медь-катализируемое аминирование галогенаренов, в отличие от катализа нульвалентным палладием, в целом менее селективно по отношению к первичным и вторичным аминогруппам в полиаминах, кроме того, требуется тщательный подбор каталитической системы для каждой определенной пары полиамин/галогенарен.

Таблица 8

Оп.	ArHal	L	Растворитель	Концентрация, моль/л	Выход продукта 133
1	PhBr	L4a	CH ₃ CN	0,5 М	33%
2	PhBr	L4a	DMФА	0,5 М	35%
3	PhI	L4a	DMФА	0,5 М	43%
4	PhBr	L5	Толуол	0,5 М	0% ^[a]
5	PhBr	L5	Толуол	0,25 М	43%
6	PhI	L5	Толуол	0,5 М	0% ^[a]
7	PhI	L5	Толуол	0,25 М	30%
8	PhBr	L6	CH ₃ CN	0,5 М	65%
9	PhI	L6	CH ₃ CN	0,5 М	59%

^[a] Сложная смесь продуктов

Данный факт наглядно продемонстрирован на примере диарилрования триоксадиамин **14** теми же галогенбензолами (Схема 17, Таблица 9). В отличие от тетрамина **8**, каталитическая система CuI/L6 оказалась неэффективной. Хороший выход диарилпроизводного получен при катализе CuI/L4a/Cs₂CO₃/DMФА и использовании иодбензола (Табл. 9, оп. 7), а применение бромбензола было малоэффективно (Табл. 9, оп. 3, 6).

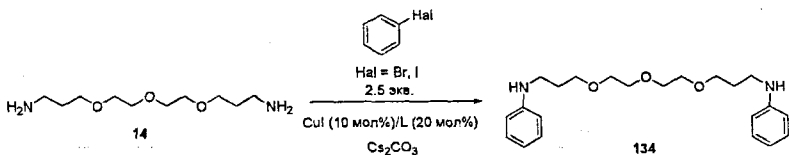


Схема 17

Таблица 9

Оп.	ArHal	L	Растворитель	Выход продукта 134
1	PhBr	L6	CH ₃ CN	0%
2	PhI	L6	CH ₃ CN	0%
3	PhBr	L5	Толуол	37%
4	PhI	L5	Толуол	26%
5	PhBr	L4a	DMFA	0%
6	PhBr	L4b	DMFA	0%
7	PhI	L4a	DMFA	76%

Дальнейшее исследование медь-катализируемого арилирования ди- и полиаминов проводилась с использованием *мета*-бром- и иодтолуолов (Схема 18, Таблица 10).

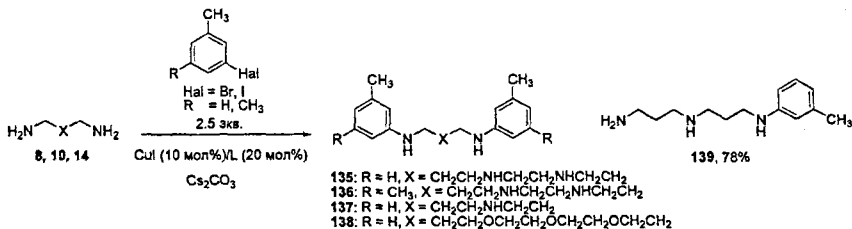


Схема 18

Таблица 10.

Оп.	ArHal	Амин	Лиганд	Растворитель	Продукт	Выход, %
1	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃	10	L5	Толуол	135	0 ^[a]
2	<i>m</i> -IC ₆ H ₄ CH ₃	10	L5	Толуол	135	0 ^[a]
3	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃	10	L4a	Толуол	135	38
4	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃	10	L6	CH ₃ CN	135	55
5	<i>m</i> -IC ₆ H ₄ CH ₃	10	L6	CH ₃ CN	135	67
6	3,5-диметиллиодбензол	10	L4a	DMFA	136	54
7	<i>m</i> -IC ₆ H ₄ CH ₃	8	L6	CH ₃ CN	139	78
8	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃	14	L5	Толуол	138	7 ^[b]
9	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃	14	L4a	DMFA	138	0 ^[b]
10	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃	14	L4b	DMFA	138	15 ^[b]
11	<i>m</i> -IC ₆ H ₄ CH ₃	14	L5	PhMe	138	20 ^[b]
12	<i>m</i> -IC ₆ H ₄ CH ₃	14	L4a	DMFA	138	63
13	<i>m</i> -IC ₆ H ₄ CH ₃	14	L4b	DMFA	138	65

^[a] 100% конверсия арилгалогенида, сложная смесь продуктов

^[b] 100% конверсия 3-бромтолуола

Обнаружено, что сравнительно незначительное изменение в строении субстратов аминирования в целом не требовало замены каталитических систем, и N,N' -диариллирование тетраамина **10** было осуществлено с использованием $\text{CuI/L6/Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeCN}$ (Табл. 10, оп. 4, 5), триоксадиамина **14** был диариллирован с помощью $\text{CuI/L4a/Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ (Табл. 10, оп. 12). В случае реакции диамина **14** с *m*-нодтолуолом равно эффективным оказался и лиганд **L4b**. В реакции триамина **8** с *m*-нодтолуолом с высоким выходом был выделен только продукт моноариллирования **139** (Табл. 10, оп. 7). Данные факты подтверждают необходимость тщательного подбора каталитической системы для каждой конкретной пары реагентов в Cu(I) -катализируемом аминировании арилгалогенидов.

Большое значение имеет разработка эффективных методов синтеза N,N' -бис(галогенарил)-производных полиаминов с целью дальнейшего использования данных соединений в синтезе макроциклов. На примере тетраамина **10** и триоксадиамина **14** изучено медь-катализируемое ариллирование *meta*-дигалогенбензолами (Схема 19, Таблица 11).

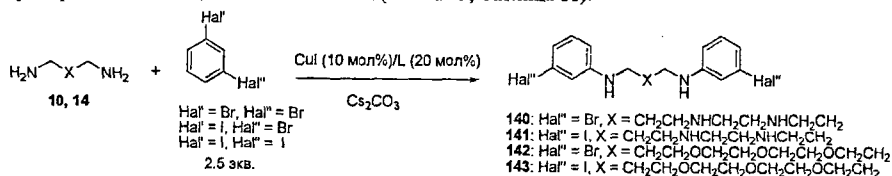


Схема 19

Оказалось, что для N,N' -диариллирования тетраамина **10** умеренно пригодно значительное количество каталитических систем, которые, однако, обеспечивают лишь скромные выходы целевого продукта (Табл. 11, оп. 1, 3-5, 7, 8). Напротив, триоксадиамина **14** уверенно диариллируется бромид- и диодбензолами в присутствии каталитической системы $\text{CuI/L4b/Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, положительно зарекомендовавшей себя в вышеприведенных синтезах с участием данного диамина (Табл. 11, оп. 9, 11). Наблюдается полная селективность замещения иода в присутствии брома в 1-бром-3-иодбензоле.

Таблица 11.

Оп.	ArHal	Амин	Лиганд	Растворитель	Продукт	Выход, %
1 ^[a]	1,3-Br ₂ C ₆ H ₄	10	L5	Толуол ^[b]	140	13
2	1,3-Br ₂ C ₆ H ₄	10	L5	Толуол ^[b]	140	0 ^[a]
3 ^[a]	1,3-Br ₂ C ₆ H ₄	10	L6	CH ₃ CN ^[c]	140	26
4	1,3-Br ₂ C ₆ H ₄	10	L4a	DMF	140	28
5	1,3-Br ₂ C ₆ H ₄	10	L4a	Толуол	140	27
6	1-Br-3-IC ₆ H ₄	10	L6	CH ₃ CN	140	0 ^[a]
7	1-Br-3-IC ₆ H ₄	10	L6	C ₂ H ₅ CN	140	27
8	1-Br-3-IC ₆ H ₄	10	L6	C ₂ H ₅ CN	141	24
9	1-Br-3-IC ₆ H ₄	14	L4b	DMF	142	85
10	1,3-I ₂ C ₆ H ₄	14	L5	Толуол	143	0 ^[a]
11	1,3-I ₂ C ₆ H ₄	14	L4b	DMF	143	53

^[a] в качестве основания использовали K₂CO₃; ^[b] c = 0.25 M; ^[c] 70% конверсия 1,3-дибромбензола, сложная смесь продуктов; ^[d] c = 0.13 M; ^[e] 70% конверсия 1-бром-3-иодбензола, сложная смесь продуктов; ^[f] 45% конверсия 1,3-диодбензола.

Триамин **8**, тетраамин **10**, ди- и триоксадиамины **12** и **14** были исследованы в реакциях с рядом активированных галогенаренов (Схема 20, Таблица 12). Наилучшие результаты в реакциях N,N' -диарилрования были достигнуты с 4-ацетокси-4'-иодбифенилом и N,N -диэтил-3-иодбензамидом (до 72 и 96%, соответственно, Табл. 12, оп. 7, 10). С данными галогенаренами активно реагировали в целом более проблемные триамин **8** и оксадиамины **12** и **14**. Полезным оказалось применение более высококипящего пропионитрила вместо ацетонитрила (Табл. 12, оп. 5, 9, 10), кроме того, было продемонстрировано преимущество использования более разветвленного лиганда **L4b** вместо **L4a**. С другой стороны, активный в Pd-катализируемом арилировании 2-бромнафталин, в условиях медь-катализируемого арилирования неожиданно оказался проблемным субстратом в связи с низкой реакционной способностью (Табл. 12, оп. 13-17).

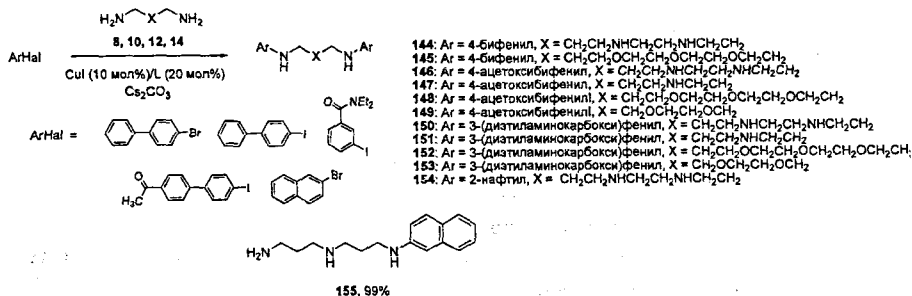


Схема 20

Таблица 12.

Оп.	ArHal	Амин	Лиганд	Растворитель	Продукт	Выход, %
1	4-бромбифенил	10	L5	Толуол ^[a]	144	27
2	4-бромбифенил	14	L5	Толуол	145	0 ^[b]
3	4-иодбифенил	10	L6	MeCN	144	43
4	4-иодбифенил	14	L4b	DMFA	145	46
5	4-ацетокси-4'-иодбифенил	10	L6	EtCN	146	68
6	4-ацетокси-4'-иодбифенил	8	L6	EtCN	147	32
7	4-ацетокси-4'-иодбифенил	14	L4b	DMFA	148	72
8	4-ацетокси-4'-иодбифенил	12	L4b	DMFA	149	60
9	N,N -диэтил-3-иодбензамид	10	L6	EtCN	150	58
10	N,N -диэтил-3-иодбензамид	8	L6	EtCN	151	96
11	N,N -диэтил-3-иодбензамид	14	L4b	DMFA	152	52
12	N,N -диэтил-3-иодбензамид	14	L4b	DMFA	153	52
13	2-бромнафталин	10	L6	MeCN	154	0 ^[b]
14	2-бромнафталин	10	L4b	DMFA	154	28 ^[c]
15	2-бромнафталин	8	L6	MeCN	155	99 ^[d]
16	2-бромнафталин	14	L4b	DMFA		^[e]
17	2-бромнафталин	12	L4b	DMFA		^[*]

^[a] c = 0.25 M; ^[b] 2% конверсия of 4-бромбифенила; ^[c] 50% конверсия of 2-бромнафталина; ^[d] 40% конверсия 2-бромнафталина; ^[e] 60% конверсия 2-бромнафталина; ^[*] 20% конверсия 2-бромнафталина; ^[*] 3% конверсия 2-бромнафталина.

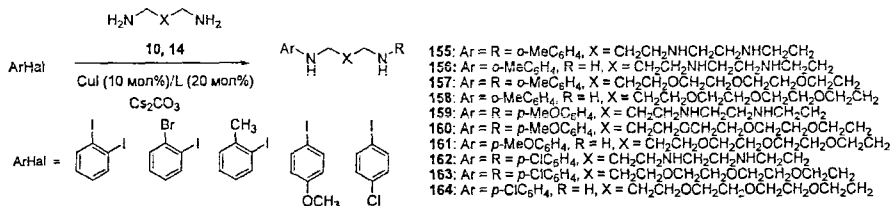


Схема 21

Важным показателем эффективности каталитической системы в реакциях арилирования является возможность использования *орто*-замещенных субстратов. Мы показали, что *о*-дидиодбензол и 1-бром-2-идбензолы не вступают в реакции Cu(I)-катализируемого аминирования, вероятно, из-за больших стерических препятствий, вызванных объемистыми галогенами (Схема 21, Табл. 13, оп. 1, 2). С другой стороны, с очень небольшими выходами удалось получить продукты N,N'-диариллирования тетрамина **10** и триоксадиамина **14** (Табл. 13, оп. 3, 4) в реакциях с 2-одтолуолом, при этом в основном образовывались продукты моноариллирования.

В реакции с *p*-иданизолом, электронообогатенным галогенареном, в случае тетрамина **10** с хорошим выходом удалось получить продукт диариллирования (оп. 5), а в случае триоксадиамина **14** в качестве основного продукта реакции выделен продукт моноариллирования (Табл. 13, оп. 6). Аналогично, с умеренным выходом осуществлено N,N'-диариллирование тетрамина и *m*-хлоридбензолом, содержащим электрооакцепторный заместитель умеренной силы (Табл. 13, оп. 7), а в реакции с триоксадиамином **14** образовывался преимущественно продукт моноариллирования (Табл. 13, оп. 8).

Таблица 13.

Оп.	ArHal	Амин	Лиганд	Растворитель	Продукт	Выход, %
1	1,2-I ₂ C ₆ H ₄	10	L6	EtCN	-	
2	1-Br-2-I-C ₆ H ₄	10	L6	EtCN	-	
3	2-толуол	10	L6	EtCN	155 156	2 27
4	2-толуол	14	L4b	DMFA	157 158	7 39
5	4-MeOC ₆ H ₄ I	10	L6	EtCN	159	52
6	4-MeOC ₆ H ₄ I	14	L4b	DMFA	160 161	17 51
7	1-Cl-4-IC ₆ H ₄	10	L6	EtCN	162	42
8	1-Cl-4-IC ₆ H ₄	14	L4b	DMFA	163 164	28 42

Неожиданные результаты получены при введении в реакции арилирования *m*-иднитробензола, в котором атом галогена отличается повышенной реакционной способностью в связи с сильным электрооакцепторным действием нитрогруппы (Схема 22, Таблица 14).

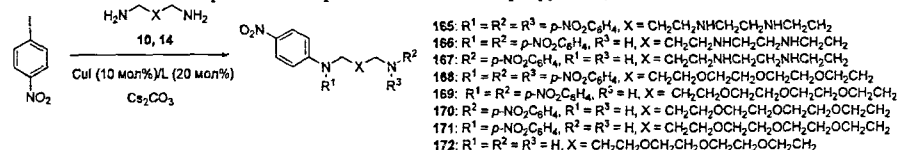


Схема 22

В реакции с тетраамином **10** наблюдалось образование значительного количества продуктов *N,N*-диариллирования первичной аминогруппы, что привело к образованию продуктов *N,N,N',N'*-тетраариллирования **165** и *N,N,N',N'*-триариллирования **166**, суммарный выход которых составил почти 70% в пересчете на взятый *n*-иоднитробензол (Табл. 14, оп. 1). При этом выход целевого продукта *N,N'*-диариллирования **167** был незначителен (12%). При ариллировании триоксадиамином **14** выход целевого продукта *N,N'*-диариллирования **170** был выше (26%), однако и в данном процессе диариллирование первичной аминогруппы было заметным, но наблюдалось также и образованием продукта моноариллирования **171** (Табл. 14, оп.3). При использовании 5 экв *n*-иоднитробензола в реакции с тетраамином **10** получено 22% продукта тетраариллирования **165** (Табл. 14, оп. 2). В реакции того же количества *n*-иоднитробензола с триоксадиамином **14** выделено 46% продукта триариллирования **169** (Табл. 14, оп. 4). Возможности *N,N*-диариллирования первичной аминогруппы в условиях катализа комплексами меди, безусловно, требует дальнейшего детального изучения.

Таблица 14

Оп.	Экв. <i>n</i> -иоднитробензола	Амин	Лиганд	Растворитель	Продукт	Выход, %
1	2.5	10	L6	EtCN	165+166 166 167	35 ^[a] 33 12
2	5	10	L6	EtCN	165	22
3	2.5	14	L4b	DMFA	168+169 169 170 170+171 172	25 ^[a] 5 26 16 ^[a] 28
4	5	14	L4b	DMFA	169	46

^[a] Оценочный выход для смеси двух соединений.

Нами проведены эксперименты по гетероариллированию тетраамина **10** с использованием 2-бромпиридина и 6-бромхинолина (Схема 23).

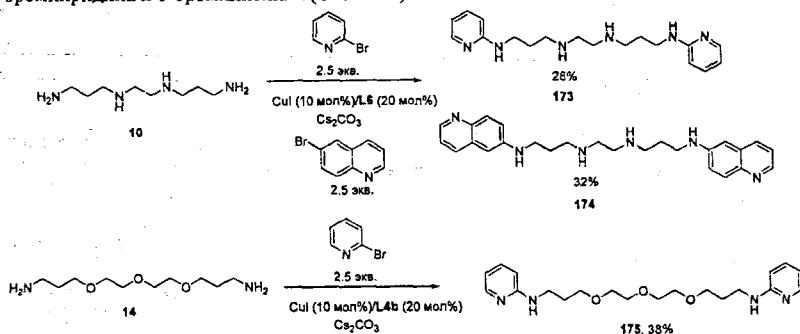


Схема 23

Целевые продукты **173** и **174** выделены с выходами 28 и 32%, соответственно, при этом, как ожидалось, эффективной оказалась каталитическая система CuI/L6/EtCN/Cs₂CO₃. Реакци

триоксидиаминна с 2-бромпиридином привела к 38% выходу целевого продукта днарирования 175 при катализе CuI/L4b/ДМФА/Cs₂CO₃.

4.2. Медь-катализируемое арилирование полиаминов в синтезе макробициклических соединений

На заключительном этапе исследования медь-катализируемого арилирования полиаминов мы осуществили синтез первых представителей макробициклов с использованием данного метода. Первоначально с практически количественными выходами были получены N,N'-бис(3-иодбензил) замещенные диазакраун-эфиры 176 и 177, которые были введены в реакции с тетраамином 10 в условиях катализа системой CuI/L6/Cs₂CO₃/EtCN, хорошо зарекомендовавшей себя в реакциях N,N'-диариллирования данного тетраамина. Реакции макроциклизации проводили с использованием 0.025 М растворов реагентов в кипящем пропионитриле в течение 48 ч, и в результате были синтезированы макробициклы 46 и 61 с выходами 15 и 12%, соответственно (Схема 24).

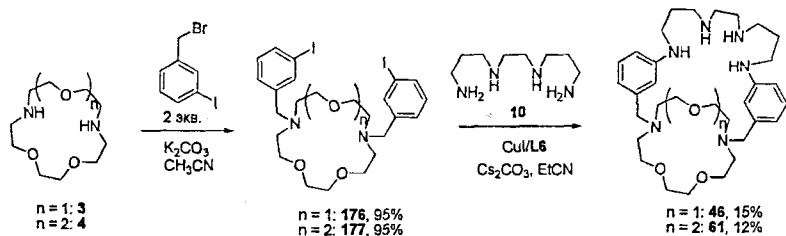


Схема 24

Отметим, что 12% выход соединения 61 даже немного превосходит таковой, полученный при синтезе данного соединения с помощью палладий-катализируемого аминирования (10%). Это свидетельствует о перспективности медь-катализируемых реакций для получения макроциклов, которые необходимо широко исследовать в дальнейшем.

5. Исследование связывания катионов металлов макроциклическими соединениями методом ЯМР-титрования

Методом ЯМР титрования растворов мы изучили связывание катионов цинка, кадмия, свинца, ртути и таллия бисмакроциклами 19, 21, 27, 36 и макробициклами 46, 48, 50, 64, 84. Упомянутые макроциклические лиганды выбраны таким образом, что в их структуре варьируется количество и тип донорных атомов, образующих координационные связи, размер макроциклической полости, способ сочленения макроциклов, строение, длина и положение ди- и полиаминового линкера. Все изученные макроциклические лиганды получены с высокими выходами.

Поскольку линейные оксидиаминны и полиамины 8-11, 12, 14, а также аза- и диазакраун-эфир 1-4 входят в состав более сложных бисмакроциклических соединений, одновременно мы изучили и их комплексообразующие свойства для сравнения со свойствами указанных

макроциклов. Титрование проводили добавлением раствора нитрата металла (по 0.05-0.1 экв., $C = 0.1-0.2$ М) к раствору лиганда (0.1 ммоль, $C = 0.14$ М в случае аза- и диазакраунэфиров 1-4, ди- и полиаминов 8-12, 14; 0.02 ммоль, $C = 0.04$ М в случае остальных полициклических лигандов). В качестве растворителей использовали CD_3OD (титрование $Zn(II)$, $Cd(II)$), D_2O (титрование $Zn(II)$, $Cd(II)$, $Pb(II)$, $Hg(II)$), $(CD_3)_2SO$ (титрование $Zn(II)$, $Cd(II)$, $Pb(II)$, $Hg(II)$, $Tl(I)$), CD_3CN (титрование $Zn(II)$, $Cd(II)$), $(CD_3)_2CO$ (титрование $Zn(II)$, $Cd(II)$). Основные закономерности обнаруженные в ходе изучения титрования, можно суммировать следующим образом.

1) Титрование полиаминов 8-11 нитратами цинка, кадмия, свинца, рутит показало, что практически во всех случаях образуются комплексы состава 1:1, вне зависимости от используемого растворителя, что хорошо согласуется с литературными данными, известными для некоторых пар лиганд/металл. В случае ртути при достижении стехиометрии 1:1 из раствора в D_2O выпадают осадки соответствующих комплексов. Получены данные PCA для комплекса триамина 8 с цинком стехиометрического состава $2L/Zn$ и для двух комплексов цинка с тетраамином 9 состава L/Zn и $3L/2Zn$, что показывает различную координацию цинка данными лигандами в растворе и в твердом состоянии. При титровании оксадиаминов 12 и 14 комплексы состава 2:1 образуются при титровании диоксадиамина 12 нитратами цинка и кадмия в $DMCO-d_6$ и D_2O , а также в случае титрования триоксадиамина 14 кадмием в $DMCO-d_6$.

2) При титровании 1-аза-15-краун-5 (1) нитратами цинка и ртути наблюдается образование комплексов состава $2L/M$, а при титровании нитратами кадмия и свинца наблюдается образование комплексов состава 1:1. 1-Аза-18-краун-6 дает комплексы состава $2L/M$ для цинка, кадмия и ртути в то время как оба диазакраун-эфира 3 и 4 образуют со всеми металлами комплексы состава 1:1.

3) Бисмакроцикл 21 с наименьшим размером обоих циклов образует комплексы состав $2L/M$ для цинка, кадмия и свинца, в то время как соединение 19, с более длинным оксадиаминовым линкером, образует комплекс состава $2L/M$ для кадмия, но состава 1:1 для цинка. Бисмакроцикл 27 с наибольшим размером обоих циклов образует и для цинка, и для кадмия комплексы состава 1:1. Наибольшая селективность наблюдается в случае титрования бисмакроцикла 36 с амидной связью: только при титровании ртутью зафиксировано образование комплекса состава $2L/M$, в то время как с другими катионами комплексы не образуются.

4) Интересные результаты получены при титровании макробициклов 46, 48, 50, 64 и 84. Для всех соединений характерно, что в $DMCO-d_6$ комплексообразования с нитратами цинка и кадмия не наблюдается, поэтому исследование связывания данных металлов проводили в CD_3OD , $(CD_3)_2CO$, CD_3CN . С другой стороны, в большинстве случаев в $DMCO-d_6$ наблюдается связывание катионов $Hg(II)$, $Pb(II)$ и $Tl(I)$. В качестве общей закономерности, при переходе от макробицикло с меньшим размером полости (соединения 48 и 50) к макробициклам с большим размером полости (соединения 64 и 84) в большей степени образуются комплексы стехиометрического состава $L:M$ 1:1 и уменьшается доля комплексов состава $L:M$ 2:1. Кроме того, характерно особенностью многих комплексов макробициклов является их кинетическая устойчивость в шкале времени ЯМР, в результате чего сигналы свободного лиганда и лиганда в комплексе наблюдаются одновременно, что облегчает расчет констант устойчивости. Некоторые из рассчитанных констант приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Константы устойчивости комплексов некоторых лигандов с катионами металлов.

Оп.	Комплекс	Растворитель	Константа устойчивости ($\lg K$)
1	2(1)·Zn(II)	D ₂ O	5.02 ± 0.25
2	1·Pb(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	2.34 ± 0.14
3	2(2)·Zn(II)	D ₂ O	4.16 ± 0.58
4	2(2)·Cd(II)	D ₂ O	3.96 ± 0.39
5	3·Pb(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	3.12 ± 0.33
6	4·Zn(II)	CD ₃ OD	2.83 ± 0.35
7	4·Zn(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	3.74 ± 0.58
8	8·Cd(II)	D ₂ O	2.46 ± 0.12
9	11·Cd(II)	D ₂ O	4.79 ± 1.90
10	12·Zn(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	3.40 ± 0.32
11	14·Zn(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	2.35 ± 0.48
12	14·Pb(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	1.35 ± 0.10
13	2(48)·Cd(II)	CD ₃ OD	3.06 ± 0.12
14	50·Zn(II)	CD ₃ OD	2.29 ± 0.09
15	2(50)·Cd(II)	CD ₃ OD	3.67 ± 0.29
16	2(50)·Cd(II)	(CD ₃) ₂ CO	3.50 ± 0.46
17	2(50)·Cd(II)	CD ₃ CN	3.60 ± 0.19
18	2(64)·Cd(II)	CD ₃ OD	3.70 ± 0.21
19	64·Hg(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	2.58 ± 0.16
20	84·Hg(II)	DMSO- <i>d</i> ₆	2.45 ± 0.03

Таким образом, на многочисленных и разнообразных примерах показана зависимость стехиометрии образующихся комплексов и их устойчивости от строения лиганда и природы металла.

Выводы

1. Разработан метод синтеза бисмакроциклических соединений различных типов с помощью палладий-катализируемого аминирования *N*-(3,5-дибромбензил)производных 1-аза-15-краун-5 и 1-аза-18-краун-6 линейными оксадиаминами и полиаминами, установлена зависимость выходов бисмакроцилов от строения исходных соединений и каталитической системы.
2. Синтезирован представительный ряд макробииклических соединений на основе *N,N'*-бис(бромбензил)-, *N,N'*-бис(галогенпиридилметил)замещенных диаза-15-краун-5 и диаза-18-краун-6, найдены закономерности образования данных криптаидов в зависимости от размера исходного диазакраун-эфира, типа замещения в арильном фрагменте и строения ди- и полиаминов.
3. Изучено диаминирование *N,N'*-бис(бромбензил)замещенных диазакраун-эфиров моноазакраун-эфирами, получен ряд трисмакроциклических соединений, показана возможность синтеза макротрициклов цилиндрической формы.
4. Найдены оптимальные условия для медь-катализируемого *N,N'*-диариллирования линейных ди- и полиаминов, продемонстрирована сильная зависимость результатов каталитических процессов от природы арилгалогенидов (электронные и стерические факторы) и ди- и полиаминов.
5. Показана принципиальная возможность замены катализаторов на основе нульвалентного палладия катализаторами на основе одновалентной меди в синтезе макробииклических соединений.

6. Методом ЯМР-титрования исследовано связывание катионов Zn(II), Cd(II), Pb(II), Hg(II) Tl(I) ди- и полиаминами, аза- и диазакраун-эфирами, бисмакроциклическими и макробициклическими соединениями, использованными и синтезированными в данной работе; продемонстрирована сильная зависимость координационных свойств новых макроциклических лигандов от особенностей их строения, для ряда комплексов рассчитаны константы устойчивости.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. M. V. Anokhin, A. D. Averin, I. P. Beletskaya. Copper -catalyzed arylation of oxadiazines and polyamines. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (31) 6240 - 6253.
2. M. V. Anokhin, A. D. Averin, A. K. Buryak, I. P. Beletskaya. Synthesis of tethered bis-macrocycles by cross-coupling of N-(3,5-dibromobenzyl)azacrowns with α,ω -diamino compounds. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21 (3), 132-133.
3. М. В. Анохин, А. Д. Аверин, А. К. Буряк, И. П. Белецкая. Синтез макробициклических соединений, содержащих фрагмент азакраун-эфиров и изучение их комплексобразования с нитратами кадмия и цинка. *Изв. Ан. сер. хим.* **2011**, (5), 968 – 979.
4. М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Синтез бисмакроциклических соединений помощью палладий-катализируемого аминирования N-(3,5-дибромбензил)производных цикленг гомоциклена и азакраун-эфиров. «Новые направления в химии гетероциклических соединений» Кисловодск, 3-8 мая **2009**, 256.
5. M. V. Anokhin, A. D. Averin, I. P. Beletskaya. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of bismacrocylic azacrown ethers. Abstracts of the CRC International Symposium in Moscow "Cross coupling & organometallics". Moscow, 18 september **2009**, 26.
6. M. V. Anokhin, A. D. Averin, I. P. Beletskaya. Application of palladium-catalyzed amination to the synthesis of bismacrocylic azacrown ethers. Тезисы Всероссийской конференции «Итоги перспективы химии элементоорганических соединений», посвященной 110-летию со дня рождения акад. А.Н. Несмеянова. Москва, 29 сентября – 2 октября **2009**, 306.
7. М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Синтез бисмакроциклических соединений содержащих фрагмент азакраун-эфиров с помощью палладий-катализируемого аминирования. Тезисы Всероссийской конференции по органической химии RCOС, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН. Москва, 25-30 октября **2009**, 90.
8. М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование 1,7-бис(бромбензил)-1,7-диаза-4,10,13-триоксапентадекана. Abstracts of the International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Miskhor, Crimea, June 21-25, **2010**, 13.
9. М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Исследование медь-катализируемого арирования полиаминов. Abstracts of the International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Miskhor, Crimea, June 21-25, **2010**, 14.
10. М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Медь-катализируемое N- и O-арилрование полиаминов и полиэтиленгликолей. Тезисы III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. Москва, 18-21 октября, **2010**, 13.
11. А. А. Якушев М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе макробициклических соединений на основе диазакраун-эфиров. Тезисы Второй Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Железноводск, 25-30 апреля, **2011**, 102.
12. S. M. Kobelev, A. A. Yakushev, M. V. Anokhin, A. D. Averin, I. P. Beletskaya. Cylindrical macrocycles comprising cyclen, cyclam, aza- and diazacrown Ether Moieties. International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150th anniversary of the Butlerov theory of chemical structure organic compounds. Kazan, September 18-23, **2011**, 223.
13. А. А. Якушев М. В. Анохин, А. Д. Аверин, И. П. Белецкая. Макротрициклические соединения на основе аза- и диазакраун-эфиров. Тезисы XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Волгоград, 25-30 сентября, **2011**, т. 1, 451.

Подписано в печать: 13.04.2012

Заказ № 7180 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru