

На правах рукописи

СМОЛЕНЦЕВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНТЕЗ И РЕЦЕПТОРНЫЕ СВОЙСТВА *n*-*трет*-
БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАРБАМОИЛЬНЫЕ
ФУНКЦИИ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2007

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина” Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент

Стойков Иван Иванович

Научный консультант: доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Антипин Игорь Сергеевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор

Катаев Владимир Евгеньевич

кандидат химических наук, доцент

Соколов Феликс Дмитриевич

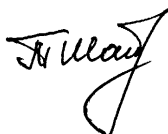
Ведущая организация: Казанский государственный технологический университет им. Кирова (г. Казань)

Защита диссертации состоится 24 мая 2007 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам при Казанском государственном университете им. В. И. Ульянова-Ленина 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 Казанского государственного университета.

Автореферат разослан « » апреля 2007 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
кандидат химических наук



Л. Г.Шайдарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из бурно развивающихся направлений органической химии является создание относительно небольших синтетических рецепторных молекул, способных к распознаванию определенного типа субстратов. Дизайн высокоселективных синтетических комплексообразователей неразрывно связан со способностью соединений как к молекулярному распознаванию, так и к хранению и передаче информации на молекулярном уровне. Наиболее распространенным подходом к конструированию рецепторных структур является модификация различными реагентами макроциклической платформы, обеспечивающей требуемую ориентацию центров связывания в пространстве. Продукты циклической конденсации фенолов и серы – тиакаликс[4]арены, широко используются для получения синтетических рецепторов.

Дизайн рецепторных структур строится на принципе двойной комплементарности (геометрической и электронной): необходимо соответствие между пространственным расположением и химической природой центров взаимодействия субстрата и рецептора. С этой точки зрения привлекательными для создания рецепторных структур на основе тиакаликс[4]ареновой платформы являются амидные фрагменты, имеющие в своей структуре как протонодонорные, так и протоноакцепторные центры связывания.

Целью работы является синтез новых производных тиакаликс[4]арена, содержащих карбамоильные функции по нижнему ободу, изучение их структуры, исследование рецепторных свойств полученных соединений по отношению к катионным и анионным субстратам, установление закономерностей, связывающих структурные факторы с эффективностью экстракции катионов металлов карбамоильными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена.

Научная новизна работы. Синтезирован и охарактеризован ряд новых тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих карбамоильные функции, в конформации *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*, а также впервые получены представители новой группы производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена - стереоизомеры *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* тетрагидразида на основе тиакаликс[4]арена. На основе данных пикратной экстракции катионов металлов синтезированными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена выявлены закономерности, важные для молекулярного дизайна рецепторов на катионы металлов на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих карбамоильные группы. Методом люминесцентной спектроскопии впервые изучено влияние галогенид-анионов и конформации макроциклического кольца на

флуоресцентные свойства стереоизомеров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих флуорофорные вторичные амидные группы.

Практическая значимость. Синтезировано 30 новых тетразамещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих карбамоильные фрагменты, в конформациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Разработаны эффективные методики получения новой группы производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена – стереоизомеров тетрагидразида на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Синтезированы производные *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие флуорофорные вторичные амидные группы, которые могут быть использованы для создания флуоресцентных сенсорных устройств на галогенид-анионы.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на Российской студенческой научной конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”, посвященной 80-летию со дня рождения профессора В.Ф. Барковского, (Екатеринбург, 2004), на VII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004), на XI Всероссийской конференции “Структура и динамика молекулярных систем” (Яльчик, Республика Марий-Эл, 2004), на III Международном симпозиуме “Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур” (Казань, 2004), на VIII Международной конференции по каликсаренам CALIX 2005 (Прага, Чешская республика, 2005), на X Международном семинаре по соединениям включения (ISIC-10) (Казань, 2005), на итоговой научной конференции Казанского государственного университета (Казань, 2006).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в международных журналах, а также 12 тезисов докладов в материалах различных конференций и симпозиумов.

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы Минобрнауки РФ “Дизайн и закономерности молекулярного распознавания биологически значимых соединений природными и синтетическим наноразмерными рецепторами” (рег. № 1.11.06 308752), являющейся частью исследований по основному научному направлению “Строение и реакционная способность органических, элементоорганических и координационных соединений”. Исследования проводились при поддержке гранта РФФИ № 04-03-32178-а “Дизайн, синтез и применение синтетических рецепторов на основе функционализированных каликсаренов для молекулярного распознавания ряда катионов, обуславливающих радиоактивное загрязнение окружающей среды” (2004-2006), гранта РФФИ совместно с Инвестиционно-венчурным фондом Республики Татарстан № 04-03-97511-р_офи “Разработка супрамолекулярных систем каликс[4]арен-(био)полимер для создания сенсоров

с регулируемой селективностью в отношении ряда биологически значимых соединений” (2006), грантов Федерального агентства по науке и инновациям № 2005-ИН-12.1/012 “Разработка <интеллектуальных> органических и гибридных наноструктурированных пленок” (2005-2006), № РИ-19.0/001/184 “Разработка супрамолекулярных систем на основе функционализированных тиакаликс[4]аренов как компонентов программируемых органических наноразмерных материалов следующего поколения”, совместной программы Минобрнауки РФ и DAAD (Германской службы академических обменов) “Михаил Ломоносов”.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста, включает 39 рисунков и 27 таблиц. Состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованных библиографических источников, включающего 121 ссылку на отечественные и зарубежные работы.

В первой главе представлен обзор современного состояния исследований по синтезу, строению и химической модификации тиакаликс[4]аренов и рецепторным свойствам их производных. Основные результаты экспериментальных исследований и их обсуждение приведены во второй главе. Обсуждены различные синтетические подходы к получению карбамоильных и гидразидных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, экстракционные свойства полученных соединений по отношению к широкому кругу катионов металлов и возможность применения флуоресцентно меченых амидов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в качестве молекулярных флуоресцентных сенсоров на анионы галогенов. Экспериментальная часть работы, включающая описание проведенных синтетических, экстракционных и спектральных экспериментов, приведена в третьей главе диссертации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из наиболее результативных подходов к созданию рецепторных структур является модификация подходящими реагентами соответствующей макроциклической платформы, обеспечивающей требуемую для селективного взаимодействия с субстратом ориентацию центров связывания рецептора в пространстве. В настоящее время бурное развитие получила химия тиакаликс[4]арена – аналога классического каликс[4]арена, в структуре которого метиленовые мостики заменены сульфидными фрагментами. Способность рецептора к связыванию субстрата определяется расположением центров связывания в пространстве и химической природой центров связывания. Введение амидных заместителей, содержащих донор неподеленных пар электронов – карбонильную группу и протонодонорный NH-фрагмент, в тиакаликс[4]ареновую платформу является

перспективным подходом к созданию рецепторных структур, способных к связыванию ионных субстратов. Варьирование заместителей при атомах азота амидных групп дает возможность изменять их *n*-донорность, стерическую загруженность, NH-кислотность (в случае вторичных амидов) и т.д. Варьирование взаиморасположения амидных групп производных тиакаликс[4]арена в пространстве достигается изменением конформации макроциклического кольца тиакаликс[4]арена.

1. Синтез тетразамещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные и гидразидные фрагменты

Для синтеза производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих амидные функции на нижнем ободу, была использована двухстадийная стратегия (рис.1А), на первой стадии которой алкилированием исходного макроцикла **1** α -бромэтилацетатом в присутствии карбонатов щелочных металлов достигается фиксация макроциклического кольца *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена в требуемой конформации (*конус*, *частичный конус* или *1,3-альтернат*). На второй стадии полученные стереоизомеры тетраэфира модифицируются до соответствующих карбамоильных производных. Следует отметить, что стереоизомер *1,3-альтернат* можно рассматривать как «двухрукий» (two-handed) поданд, стереоизомер *частичный конус* – «трехрукий» (three-handed), а стереоизомер *конус* – «четырёхрукий» (four-handed) поданд.

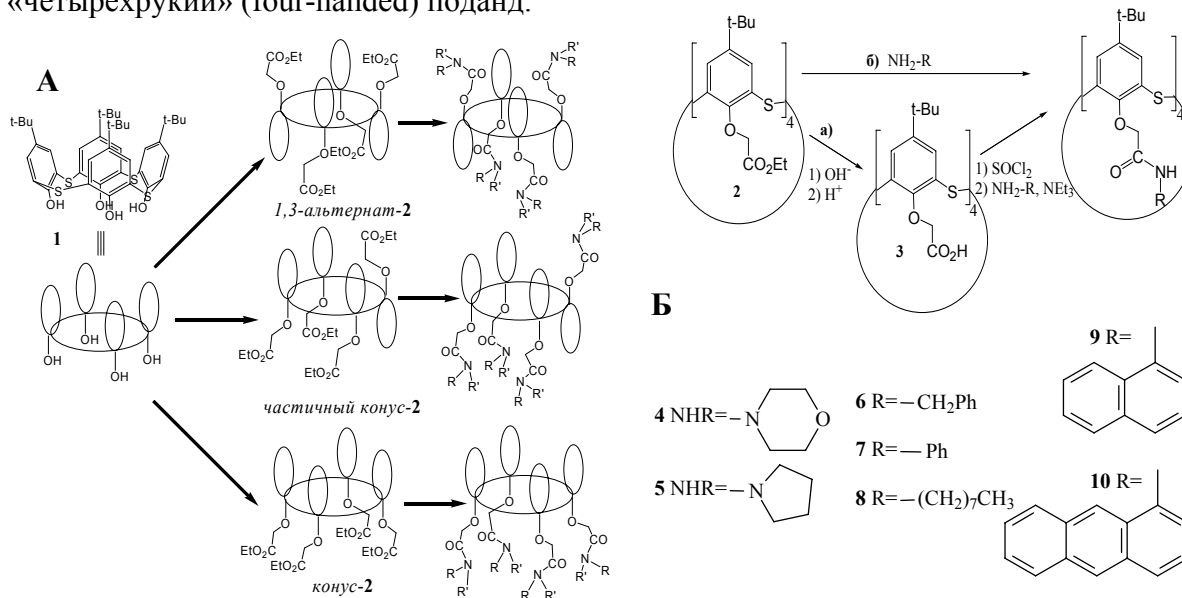


Рис.1. Схемы получения стереоизомеров амидов и гидразидов на основе тиакаликс[4]арена.

Синтетический потенциал тетраэфиров на основе тиакаликс[4]арена **2** предлагает два основных подхода к получению соответствующих стереоизомеров карбамоильных производных (рис.1Б): а) гидролиз стереоизомеров тетраэфира **2** до соответствующих тетракислот **3**, с последующим переводом их в хлорангидриды, и реакцией последних с

соответствующими аминами в присутствии основания и б) прямое взаимодействие соответствующих аминов с тетраэфирами **2** на основе тиакаликс[4]арена.

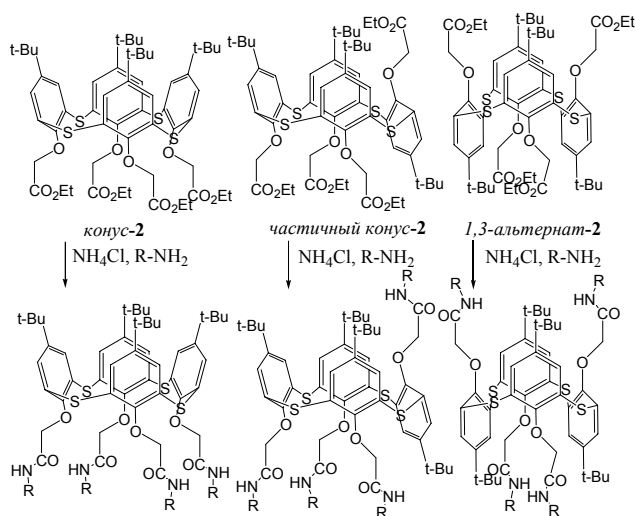
Первоначально было изучено взаимодействие хлорангидридов тетракислот **3** на основе тиакаликс[4]арена с различными аминами в присутствии триэтиламина для связывания выделяющегося хлороводорода. Выходы продуктов **4-10** составили 52-95 % (табл.1).

Таблица 1. Выходы соединений **4-10** (%).

	4	5	6	7	8	9	10
<i>конус</i>	93	84	94	90	75	72	52
<i>частичный конус</i>	82	95	92	90	76	86	52
<i>1,3-альтернат</i>	76	90	90	89	72	79	63

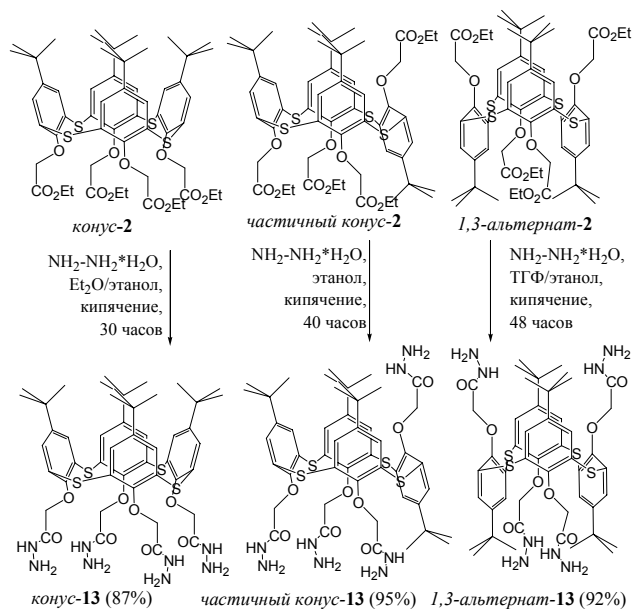
Структуры всех полученных соединений были определены комплексом физических методов: ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопией, масс-спектрометрией, ИК-спектроскопией. В спектрах всех конформеров вторичных амидов **6-10** присутствует полоса поглощения ассоциированного амидного фрагмента ($3300\text{-}3250\text{ см}^{-1}$). Структуры соединений **9** и **10**, содержащих антраценовые и нафталиновые фрагменты, были охарактеризованы комплексом двумерных ЯМР спектров: NOESY ^1H - ^1H , COSY ^1H - ^1H , HMBC ^{13}C - ^1H и HSQC ^{13}C - ^1H . Двумерные ЯМР эксперименты подтвердили конформацию макроциклического кольца тиакаликс[4]арена.

Для первичных аминов, являющихся активными нуклеофилами, был исследован подход к получению амидов на основе тиакаликс[4]арена аминлизом стереоизомеров тетраэфира **2**. Использование пятикратного избытка амина при температуре $150\text{ }^\circ\text{C}$ привело к образованию макроциклов **8**, **11** и **12** с высокими выходами.



Соединение, R =	<i>конус</i>	<i>частичный конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>
8 , C_8H_{17}	95	86	89
11 , $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	92	91	93
12 , $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$	92	96	81

Было установлено, что в изученных условиях при взаимодействии стереоизомеров тетраэфира **2** с *n*-октиламином, *n*-додецил- и *n*-октадециламином конформация макроциклического кольца тиакаликс[4]арена остается неизменной.



Далее был изучен гидраинолиз тетраэфиров **2** в различных растворителях. Использование стандартной методики (кипячение эфира в спирте с избытком гидразингидрата) привело к успеху только в случае конформера *частичный конус-2* (выход 95%). Для конформера *1,3-альтернат-2* реакция в указанных условиях не протекает, а в случае соединения *конус-2* образуется плохо разделяемая смесь продуктов. В связи с этим нами была проведена оптимизация условий синтеза гидразидов на тиакаликс[4]ареновой платформе. Так, применение смеси этанол-тетрагидрофуран повышает растворимость исходного тетраэфира *1,3-альтернат-2* и целевой продукт *1,3-альтернат-13* образуется с выходом 92%. Проведение реакции гидраинолиза конформера *конус-2* в смеси этанол-диэтиловый эфир (1:4) в присутствии 1.5 эквивалентов $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ приводит к целевому продукту - тетрагидразиду *конус-13* с выходом 87%.

2. Изучение экстракционных свойств тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные и гидразидные фрагменты

Следующим этапом нашей работы стало изучение влияния заместителей при карбамоильной функции на рецепторные свойства тетрафункционализированных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов по отношению к катионам металлов. Для изучения влияния циклических фрагментов и донорности заместителя при амидной группе на рецепторные свойства тиакаликс[4]аренов методом пикратной экстракции были изучены экстракционные свойства стереоизомеров производных тиакаликс[4]аренов **4** и **5** по отношению к катионам щелочных металлов (табл.2). Оказалось, что макроциклы **4**, содержащие наименее донорные заместители при амидных группах, являются наименее эффективными экстрагентами катионов щелочных металлов. Четко прослеживается влияние конформации тиакаликсаренового макроцикла в структуре соединений **5**, содержащих пирролидинные фрагменты, на эффективность связывания катионов щелочных металлов: эффективность экстракции падает в ряду *1,3-альтернат* > *конус* > *частичный конус*.

Таблица 2. Процент экстракции (%E) катионов щелочных металлов стереоизомерами тетраамидов тиакаликс[4]арена **4** и **5***.

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
холостой эксперимент	0.9	2.0	1.5	0.7
<i>конус-4</i>	9.9	12.2	5.1	5.9
<i>конус-5</i>	77.7	78.4	60.0	51.2
<i>частичный конус-4</i>	5.5	7.9	13.6	9.5
<i>частичный конус-5</i>	18.1	37.7	55.3	18.8
<i>1,3-альтернат-4</i>	15.8	39.8	77.3	40.5
<i>1,3-альтернат-5</i>	18.1	74.3	97.4	79.2

*C(лиганда) = 2.5*10⁻³ М, C(M⁺) = 2.32*10⁻⁴ М, C(Pic⁻) = 2.32*10⁻⁴ М.

Рецепторные свойства производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена по отношению к катионам *p*- и *d*-металлов на примере соединений **4** и **5** представлены в таблице 3. Как и в случае катионов щелочных металлов, производные пирролидина **5** оказались более эффективными экстрагентами. На изменение экстракционных свойств при переходе от производных морфолина **4** к макроциклам **5**, содержащим пирролидинные фрагменты, могут оказывать влияние два фактора: уменьшение объема и повышение электронодонорности заместителей при карбамоильных функциях. Анализ литературных и экспериментальных данных по пикратной экстракции показал, что основным фактором, влияющим на эффективность экстракции катионов *p*- и *d*-металлов третичными амидами на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, является размер заместителей при карбамоильной функции.

Таблица 3. Процент экстракции (%E) пикратов *p*- и *d*-металлов соединениями **4** и **5***.

	холостой эксперимент	<i>конус-5</i>	<i>конус-4</i>	<i>частичный конус-5</i>	<i>частичный конус-4</i>	<i>1,3-альтернат-5</i>	<i>1,3-альтернат-4</i>
Ag ⁺	4.4	81.9	78.6	94.5	67.6	100.2	98.0
Al ³⁺	5.8	55.0	12.0	32.5	8.3	80.8	38.9
Fe ³⁺	28.0	60.0	32.4	55.4	31.5	93.8	59.9
Ni ²⁺	4.8	64.9	8.3	31.4	8.8	71.2	36.5
Cu ²⁺	3.2	63.1	8.9	30.4	8.9	79.5	37.1
Co ³⁺	5.0	54.5	8.3	31.8	17.4	78.3	31.9
Pb ²⁺	6.0	97.7	52.2	92.2	23.8	81.8	34.8
Hg ²⁺	9.8	79.0	44.8	79.2	45.7	92.4	38.2
Cd ²⁺	4.9	54.5	10.5	34.1	10.7	80.9	39.3

*C(лиганда) = 2.32*10⁻⁴ М, C(Mⁿ⁺) = 2.32*10⁻⁴ М, C(Pic⁻) = 2.32*10⁻⁴ М.

Влияние конформации макроциклического кольца тиакаликс[4]арена на эффективность экстракции четко прослеживается только для производных пирролидина **5**.

Эффективность экстракции катионов *p*- и *d*-металлов соединениями **5** убывает в ряду *1,3-альтернат* > *конус* > *частичный конус*. Построить соответствующую зависимость для производных морфолина **4** затруднительно из-за слабой экстракционной способности стереоизомеров *конус*- и *частичный конус*-**4**.

Таким образом, на примере производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих морфолидные и пирролидидные фрагменты при карбонильных функциях, было показано, что введение менее электронодонорного (по сравнению с пирролидидным) морфолидного фрагмента в карбамоильную функцию приводит к существенному понижению экстракционной способности стереоизомеров третичных амидов *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена по отношению ко всем изученным катионам металлов. Продемонстрировано влияние конформации макроциклического кольца производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пирролидидные и морфолидные циклы в структуре карбамоильных заместителей нижнего обода, на рецепторные свойства изученных соединений по отношению к широкому кругу катионов металлов.

С целью поиска подходов к дизайну селективных рецепторов на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена были изучены экстракционные свойства вторичных амидов **6-8**, **11** и **12** по отношению к катионам *s*-(Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺), *p*-(Al³⁺, Pb²⁺) и *d*-металлов. Оказалось, что вторичные амиды являются неэффективными экстрагентами катионов металлов. Резкое понижение эффективности экстракции катионов металлов при переходе от третичных к вторичным амидам трудно объяснить исключительно меньшей электронодонорностью заместителей при карбамоильных функциях. Низкая эффективность связывания катионов металлов вторичными амидами может быть вызвана сильным водородным связыванием между протонами NH-групп и амидными карбонилами, конкурирующим с координацией катионов с феноксильными кислородами и карбонилами амидных групп. Данное предположение хорошо согласуется с наличием полосы поглощения ассоциированной амидной группы (3290-3320 см⁻¹) в ИК-спектрах всех вторичных амидов.

На основе полученных результатов по вторичным и третичным амидам на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена нами была выдвинута гипотеза, что замена алкильного заместителя у атома азота на “компактный” дополнительный центр связывания – аминогруппу, может привести к созданию рецепторов, селективно связывающих ионы *p*- и *d*-металлов. В структурах тетрагидразидов **13** присутствуют центры связывания катионов различной природы: феноксильные кислороды, способные к координации с катионами щелочных металлов, и сульфидные мостиковые фрагменты, способные к координации с легко поляризуемыми катионами *p*- и *d*-металлов, а также амбидентные ацилгидразидные фрагменты, способные связывать как катионы щелочных металлов за счет взаимодействия с

карбонильными кислородами, так и катионы *p*- и *d*-металлов координацией с концевыми азотами гидразидных остатков. Результаты исследования экстракционной способности соединений **13** по отношению к ряду ионов металлов представлены в таблице 4.

Стереизомеры тетрагидразида **13** практически не экстрагируют ($\%E < 4$) катионы щелочных металлов. Эти результаты хорошо согласуются со свойствами вторичных амидов **6-8**, **11** и **12** на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, которые являются неэффективными экстрагентами данных катионов. По всей видимости, как и в случае вторичных амидов **6-8**, **11** и **12**, для гидразидов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **13** ассоциация ацилгидразидных групп, конкурирующая с координацией катионов-субстратов, приводит к понижению аффинности производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена к катионам щелочных металлов. Тем не менее, стереизомеры соединения **13** проявляют рецепторную способность по отношению к ряду катионов *p*- и *d*-металлов.

Таблица 4. Процент экстракции ($\%E$) пикратов металлов стереоизомерами тетрагидразида на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **13***.

	холостой эксперимент	<i>конус-13</i>	<i>частичный конус-13</i>	<i>1,3-альтернат-13</i>
Li ⁺	0.9	2.0	1.6	2.4
Na ⁺	2.0	3.8	1.5	1.6
K ⁺	1.5	1.8	2.3	3.4
Cs ⁺	0.7	4.0	3.1	2.2
Al ³⁺	5.8	13.7	5.1	8.9
Fe ³⁺	28	24.5	34.7	27.7
Co ³⁺	5.0	95.4	20.8	5.5
Ni ²⁺	4.8	99.2	85.8	9.4
Cu ²⁺	3.2	98.5	88.2	13.2
Pb ²⁺	6.0	73.0	16.5	7.8
Ag ⁺	4.4	85.9	55.6	12.9
Cd ²⁺	4.9	94.8	21.9	8.5

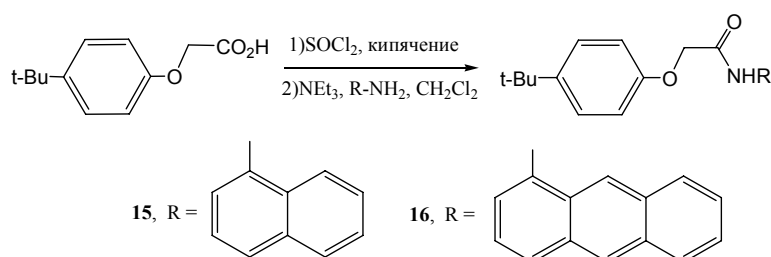
*C(лиганда) = $2.5 \cdot 10^{-3}$ М, C(Mⁿ⁺) = $2.32 \cdot 10^{-4}$ М, C(Pic⁻) = $2.32 \cdot 10^{-4}$ М.

Конформация молекулы-рецептора оказывает большое влияние на экстракционную способность соединений **13** по отношению к катионам *p*- и *d*-металлов. «Четырехрукий» поданд *конус-13* является высокоэффективным, но не селективным экстрагентом катионов металлов, «трехрукий» поданд *частичный конус-13* эффективно и селективно связывает катионы Ni²⁺ и Cu²⁺. «Двухрукий» поданд *1,3-альтернат-13* неэффективен как экстрагент в изученных условиях. Серьезное различие в аффинности соединений **13** по отношению к

катионам *p*- и *d*-металлов, в сравнении с катионами щелочных металлов, может быть объяснено разными способами координации катионов *p*- и *d*-металлов и катионов *s*-металлов с центрами связывания рецептора.

3. Исследование рецепторных свойств производных тиакаликс[4]арена, содержащих нафталиновые и антраценовые флуорофорные группы

Разработка новых высокоэффективных флуоресцентных молекулярных сенсоров особенно важна для аналитической химии, клинической биохимии и медицины, мониторинга окружающей среды. Спектральные свойства соединений, содержащих флуоресцентно активные группы, существенно зависят от химического окружения флуорофоров и их взаиморасположения в пространстве. Для изучения влияния тиакаликс[4]ареновой платформы на спектры флуоресценции нафталиновых и антраценовых флуорофоров были получены ациклические амиды (4-*tert*-бутилфенокси)уксусной кислоты **15** и **16**, содержащие нафталиновую и антраценовую флуорофорные группы.



Спектр испускания нафтиламида **15** содержит единственный максимум при 350 нм, соответствующий испусканию нафталинового фрагмента (рис.2).

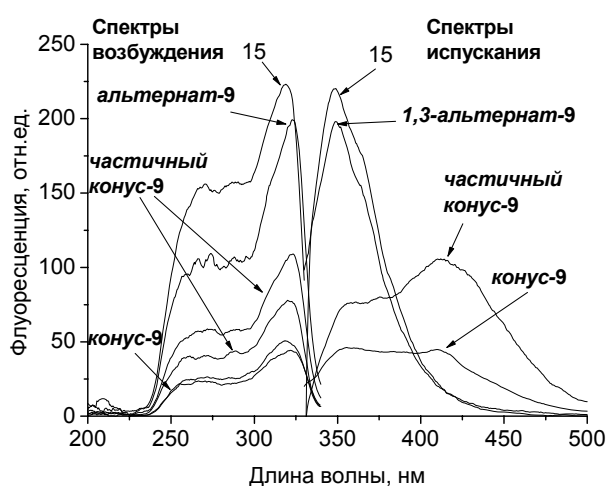


Рис. 2. Спектры испускания (возбуждение при 320 нм) и возбуждения соединений **9** и **15**. При получении спектров возбуждения испускание регистрировалось при 350 нм для соединений *1,3*-альтернат-**9** и **15**, и при 350 и 410 нм для соединений конус-**9** и частичный конус-**9**.

В спектрах испускания макроциклических тетранафталиамидов **9** в конформациях конус и частичный конус присутствуют два максимума при 350 нм и 410 нм, относящиеся к

испусканию изолированной нафтильной группы и эксимера, образуемого двумя пространственно сближенными нафталиновыми остатками, соответственно. Нафтильные группы тетраамида *1,3-альтернат-9* экранированы друг от друга объемными *трет-*бутильными фрагментами, что было подтверждено двумерными ЯМР экспериментами, в связи с чем в спектре испускания данного соединения имеется только один максимум, соответствующий испусканию изолированной нафтильной группы.

Иная картина наблюдается для производных антрацена **10** и **16**. Исследование флуоресцентных свойств данных соединений показало, что, несмотря на очевидно различное химическое окружение флуорофорных групп, спектры возбуждения и испускания всех стереоизомеров тетраантриламида на основе *n-трет-*бутилтиакаликс[4]арена **10** и низкомолекулярного антриламида **16** идентичны.

Следующим шагом нашей работы стало изучение влияния галогенид-анионов на спектры флуоресценции соединений **9** и **15**, содержащих нафталиновые флуорофорные фрагменты. Спектры флуоресценции регистрировали в хлороформенных растворах при длине волны возбуждения 320 нм. Спектры испускания соединений **9** и **15** в присутствии галогенид-анионов приведены на рисунке 3.

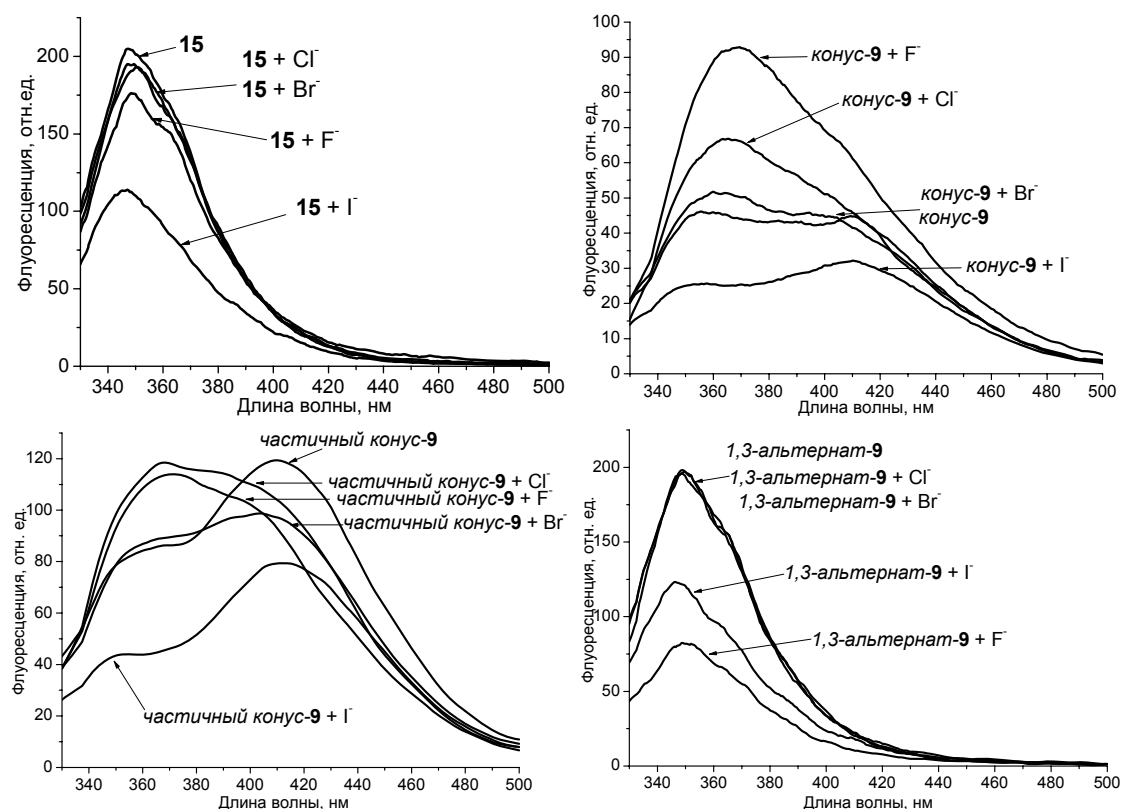


Рис. 3. Спектры флуоресценции соединений **9** (10^{-4} М, хлороформ, возбуждение при 320 нм) в присутствии галогенидов тетра-*n*-бутиламмония (0.05 М). Концентрация модельного нафтиламида **15** равна $4 \cdot 10^{-4}$ М.

Спектр флуоресценции модельного соединения **15** не изменяется в присутствии анионов галогенов, за исключением неспецифического взаимодействия с иодид-ионом. Несмотря на это, макроциклические нафтиламиды **9** проявляют сенсорные свойства по отношению к галогенид-анионам, причем характер аналитического сигнала и специфичность сенсоров **9** определяется конформацией тиакаликс[4]аренового макроцикла. Влияние взаимодействия амидов, содержащих нафтильный флуорофор, с анионами галогенов на спектральные характеристики обобщены в таблице 5. Разнонаправленный характер изменений люминесцентных свойств соединений **9** при взаимодействии с каждым из галогенид-анионов указывает на возможность применения данных соединений для создания массива флуоресцентных молекулярных сенсоров на анионы галогенов в физиологическом (миллимолярном) диапазоне концентраций.

Таблица 5. Изменения в спектрах флуоресценции соединений **9** и **15** при взаимодействии с галогенид-анионами. Приведены изменения интенсивности испускания при 350 нм и при 410 нм.

	F ⁻		Cl ⁻		Br ⁻		I ⁻	
	350 нм	410 нм	350 нм	410 нм	350 нм	410 нм	350 нм	410 нм
15	⊗	-	⊗	-	⊗	-	↓	-
<i>конус-9</i>	↑	⊗	↑	⊗	⊗	⊗	↓	↓
<i>частичный конус-9</i>	↑	↓	↑	↓	⊗	↓	↓	↓
<i>1,3-альтернат-9</i>	↓	-	⊗	-	⊗	-	↓	-

*↑ - интенсивность испускания увеличивается, ↓ - интенсивность испускания уменьшается, ⊗ - интенсивность испускания не изменяется.

Чувствительность молекулярных сенсоров напрямую зависит от эффективности испускания флуорофорных групп. Антраценовый флуорофорный фрагмент обладает более высоким квантовым выходом флуоресценции, по сравнению с нафталиновым. Далее были изучены сенсорные свойства производных тиакаликс[4]арена **10**, содержащих антраценовые флуорофорные группы, а также мономерного антриламида **16** по отношению к анионам галогенов. Оказалось, что присутствие галогенид-анионов не оказывает влияния на спектры испускания стереоизомеров тетраантриламида **10** и соединения **16**, и, таким образом, данные соединения не могут использоваться в качестве молекулярных сенсоров на анионы галогенов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтезировано 30 новых тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные и гидразидные фрагменты, в конформациях конус, частичный конус и 1,3-альтернат, структура которых установлена комплексом физических методов; в том числе, впервые получены представители новой группы производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена - стереоизомеры конус, частичный конус и 1,3-альтернат 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(гидразиδοкарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена.

2. Методом пикратной экстракции определены экстракционные свойства *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, модифицированных карбамоильными функциями, по отношению к широкому кругу катионов металлов. Показано, что эффективность и селективность экстракции катионов металлов производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена зависит от конформации макроциклического кольца и природы заместителей при карбамоильных группах (RR'N-C(O)).

3. Установлен ряд закономерностей молекулярного дизайна рецепторов на катионы металлов на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих карбамоильные группы. Показано, что введение циклического пирролидинового фрагмента в карбамоильную функцию повышает эффективность экстракции катионов *p*- и *d*-металлов и, в то же время, понижает эффективность и изменяет селективность экстракции катионов щелочных металлов по сравнению с ациклическими аналогами; введение морфолинового фрагмента, содержащего электроноакцепторный атом кислорода, понижает эффективность экстракции изученных катионов металлов; замена третичного амидного фрагмента на вторичную амидную группу (R-HN-C(O)) приводит к резкому понижению эффективности экстракции катионов металлов; переход от вторичных амидных заместителей к гидразидным (H₂N-NH-C(O)-) приводит к повышению эффективности экстракции катионов *p*- и *d*-металлов, в то время как катионы *s*-металлов не связываются.

4. Методом люминесцентной спектроскопии обнаружено, что флуоресцентные свойства 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(1-нафтиламиδοкарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]аренов, в отличие от 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(1-антрацениламиδοкарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]аренов, зависят от конформации тиакаликс[4]аренового макроцикла, что связано с образованием внутримолекулярного эксимера.

5. Впервые показана возможность использования вторичных амидов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в качестве флуоресцентных сенсоров на анионы галогенов

методом люминесцентной спектроскопии на примере стереоизомеров *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(1-нафтиламидокарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена.

6. Установлено, что селективность молекулярных флуоресцентных сенсоров - 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(1-нафтиламидокарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]аренов по отношению к галогенид-анионам определяется конформацией макроциклического кольца тиакаликс[4]арена:

- стереоизомер *1,3-альтернат* селективен по отношению к F⁻

- стереоизомер *конус* распознает F⁻ и Cl⁻

- стереоизомер *частичный конус* дает два различных аналитических сигнала при взаимодействии с F⁻ и Cl⁻, и с Br⁻.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях

1. Stoikov I.I. Novel synthetic receptors for transition metal cations – tetrahydrazides on the basis of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene / I.I.Stoikov, R.Z.Nasibullin, V.A.Smolentsev, L.I.Gafiullina, A.Yu.Zhukov, J.B.Puplampu, I.S.Antipin, A.I.Konovalov // *Mendeleev Communications*, 2006, V. 16, Issue 5, P.248-249.

2. Stoikov I.I. Array of fluorescent chemosensors for molecular recognition of halide anions on the basis of the stereoisomers of thiacalix[4]arene tetranaphthylamides / I.I.Stoikov, V.A.Smolentsev, I.S.Antipin, W.D.Habicher, M.Gruner, A.I.Konovalov // *Mendeleev Communications*, 2006, V. 16, Issue 6, P.294-297.

3. Жуков А.Ю. Стереоселективный синтез новых производных тиакаликс[4]арена / В.А.Смоленцев, А.Ю.Жуков, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов IV Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ «Материалы и технологии XXI века», Казань, 16-17 марта 2004, с.74..

4. Жуков А.Ю. Синтез тетраамидов на основе тиакаликс[4]арена / А.Ю.Жуков, В.А.Смоленцев, И.И.Стойков // Тезисы докладов XIV Российской студенческой научной конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”, посвященной 80-летию со дня рождения профессора В.Ф. Барковского, Екатеринбург, 20-23 апреля 2004, с. 310.

5. Жуков А.Ю. Синтез тетраамидов на основе тиакаликс[4]арена / В.А.Смоленцев, А.Ю.Жуков, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург, 6-10 июня 2004, с.50.

6. Жуков А.Ю. Синтез и пространственная структура стереоизомеров новых производных тиакаликс[4]арена / А.Ю.Жуков, В.А.Смоленцев, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции “Структура и динамика молекулярных систем”, Яльчик, 28 июня – 2 июля 2004, с.103.
7. Gafioullina L.I. Effect of structure and conformation of thiacalix[4]arenes tetrasubstituted by aminopyridine moieties on their interaction with dicarboxylic acids / L.I.Gafioullina, A.Yu.Zhukov, V.A..Smolentsev, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Book of abstracts of Third International Symposium “Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, 20-24 September, 2004, Kazan, Russia, p.83.
8. Zhukov A.Yu. Novel synthetic receptors for anionic species on the basis of thiacalix[4]arene / V.A..Smolentsev, A.Yu.Zhukov, L.I.Gafioullina, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Book of abstracts of Third International Symposium “Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, 20-24 September, 2004, Kazan, Russia, p.151.
9. Smolentsev V.A. Synthesis of new thiacalix[4]arene amide derivatives / I.I.Stoikov, A.Yu.Zhukov, L.I.Gafioullina, V.A.Smolentsev, I.S.Antipin // Book of abstracts CALIX 2005 of 8th International Conference on Calixarenes, Prague, CR, July 25-27, 2005, P.106.
10. Gafiullina L.I. New thiacalix[4]arene N-containing derivatives: synthesis and binding properties / I.I.Stoikov, A.Yu.Zhukov, L.I.Gafiullina, V.A.Smolentsev, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Book of abstracts of Xth International seminar on inclusion compounds (ISIC-10), Kazan, Russia, September 18-22, 2005, P.147.
11. Smolentsev V.A. Selective binding of transition metal ions by tetrahydrazides on the thiacalix[4]arene platform / L.I.Gafiullina, V.A.Smolentsev, A.Yu.Zhukov, R.Z.Nasibullin, J.B.Puplampu, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Book of abstracts of IV International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, May 13 – 17, 2006, P.73.
12. Smolentsev V.A. Macrocyclic dye-labelled artificial receptors for halide anions – tetranaphtylamides on the basis of p-tert-butylthiacalix[4]arene / V.A.Smolentsev, L.I.Gafiullina, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, W.D.Habicher, M.Gruner, A.I.Konovalev // Book of abstracts of IV International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, May 13 – 17, 2006, P.153.
13. Zhukov A.Yu. Novel thiacalix[4]arene based receptors for cation recognition / L.I.Gafiullina, A.Yu.Zhukov, J.B.Puplampu, V.A.Smolentsev, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Book of abstracts of IV International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, May 13 – 17, 2006, P.155.

14. Smolentsev V.A. Lipophilic receptors – tetraamides on the basis of thiacalix[4]arene / A.Yu.Zhukov, V.A.Smolentsev, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalov // Book of abstracts of IV International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, May 13 – 17, 2006, P.178.

Соискатель