

УДК 547.639.5;544.77.051.6

ГИДРОКСИЛИРОВАННЫЙ ПИЛЛАР[7]АРЕН: СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА С ПИРЕНОМ

© 2022 г. Л. И. Махмутова^а, Д. Н. Шурник^а, И. И. Стойков^{а,*}

^а Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

*e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Поступило в редакцию 7 октября 2022 г.

После доработки 2 ноября 2022 г.

Принято к печати 3 ноября 2022 г.

Разработан оригинальный способ получения пиллар[7]арена, содержащего свободные гидроксильные группы. Методами УФ и ЯМР спектроскопии показана способность синтезированного пиллар[7]арена взаимодействовать с полициклическим ароматическим углеводородом – пиреном. Величина константы ассоциации и стехиометрия комплекса пиллар[7]арен–пирен составили $\lg K_a$ 4.1 и 1:1 соответственно. Пространственная структура образующегося комплекса была подтверждена методами спектроскопии ЯМР 2D ^1H – ^1H NOESY и DOSY.

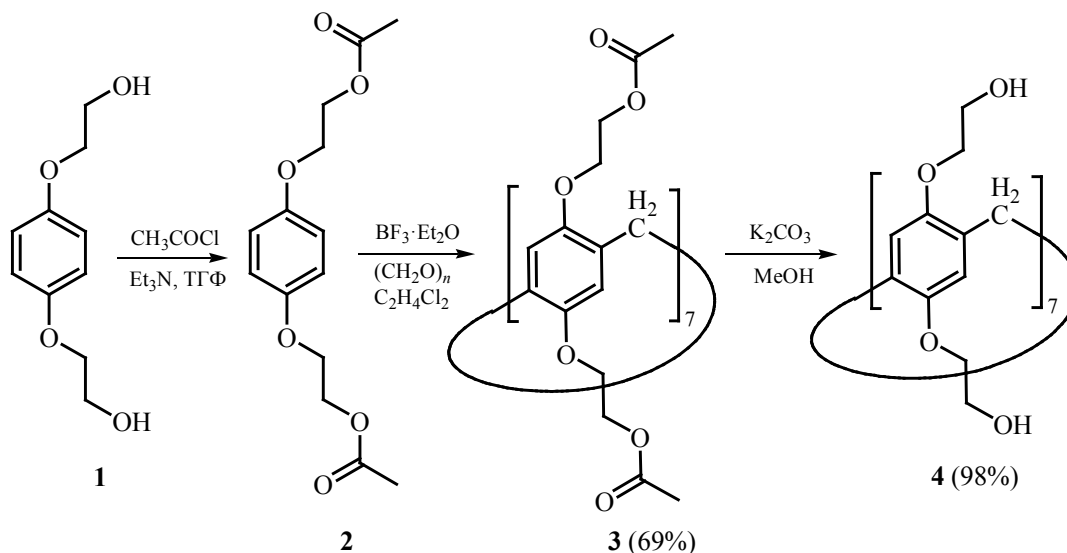
Ключевые слова: макроциклы, системы доставки лекарственных средств, пиллар[*n*]арены, пирен, комплексы *гость–хозяин*

DOI: 10.31857/S0044460X22120034, **EDN:** МТОQXR

Одной из актуальных задач современной супрамолекулярной химии является синтез рецепторов-антидотов, селективно взаимодействующих с полиароматическими соединениями, в частности с пиреном. В последнее время в литературе описано большое количество макроциклических соединений, способных образовывать различные супрамолекулярные системы, чувствительные к полиароматическим структурам [1]. Так, ранее были получены комплексы β -циклодекстринов, содержащие сульфатные фрагменты, с производными пирена, чувствительные к внешним воздействиям, таким как изменение температуры, рН или ионной силы среды, наличие органического растворителя (диметилсульфоксид) [2]. Однако у всех этих систем есть недостатки, главный из которых заключается в низкой синтетической доступности исходной макроциклической структуры.

В связи с этим, в последние годы особое внимание уделяется перспективному типу макроциклических соединений – пиллар[*n*]аренам [3]. Пиллар[*n*]арены – класс *para*-циклофанов, состоящий из гидрохиноновых звеньев, соединенных в общую макроциклическую систему [4–7]. Размеры макроциклической полости пиллар[*n*]аренов варьируются в зависимости от количества гидрохиноновых звеньев. Наиболее изученным из гомологического ряда пиллар[*n*]аренов является пентамер – пиллар[5]арен [3]. Однако размера полости пиллар[5]арена недостаточно для связывания полиароматических молекул, в связи с чем в представленной работе нами был разработан подход к получению гептамерного гомолога пиллар[*n*]аренов, содержащего гидроксильные группы и способного образовывать комплексы включения с молекулами пирена.

Схема 1.



Гомологи ряда пиллар[n]аренов, содержащих больше пяти гидроксильных звеньев ($n = 6, 7, 8, 9$ и т. д.), не только увеличивают многообразие систем типа *гость–хозяин*, но и открывают новые возможности их применения в различных областях в качестве супрамолекулярных полимеров, стимул-чувствительных амфифилов, хемосенсоров и других супрамолекулярных систем [8–10]. Однако публикации о синтезе и комплексообразующих свойствах пиллар[7]арена являются малочисленными [11–13].

Особый интерес представляет получение производных пиллар[7]аренов, содержащих полярные функциональные группы, которые будут способствовать растворимости целевых макроциклов в воде [13]. К таким функциональным группам можно отнести гидроксильную. Однако наличие свободной гидроксильной группы препятствует проведению макроциклизации, ингибируя каталитическую активность кислот Льюиса за счет наличия подвижных кислых протонов. В связи с этим была предложена замена гидроксильных групп на ацетатные фрагменты, не препятствующие протеканию макроциклизации с образованием целевых соединений [14]. Для этого нами была проведена макроциклизация соединения **2** (схема 1), предварительно полученного ацилированием коммерчески доступного гидрохинонбис(2-гидрок-

сигилового) эфира **1**. Первоначально в качестве условий макроциклизации мы остановили свой выбор, опираясь на литературные данные [15], на $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ и $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ в качестве катализаторов, температурном диапазоне $0\text{--}45^\circ\text{C}$ и дихлорэтаноле или хлороформе как растворителях. Однако это не привело к получению целевого продукта. Оказалось, что гептамерный продукт циклизации **3** в дихлорэтаноле образуется при использовании в качестве катализатора $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Анализ спектров ЯМР ^1H реакционной смеси позволил установить, что образования макроциклического пентамера не происходит, а присутствуют лишь следы гексамерного гомолога. Целевой макроцикл **3** выделяли колоночной хроматографией. В качестве элюента использовали систему ацетон–хлороформ (1:1), выход пиллар[7]арена **3** составил 69%. Далее с целью снятия защитных групп был осуществлен гидролиз макроцикла **3**. Для этого пиллар[7]арен **3** обрабатывали раствором карбоната калия в метаноле. Время реакции составило 12 ч при комнатной температуре. Гидроксилированный пиллар[7]арен **4** выделяли подкислением реакционной смеси 2 М. раствором соляной кислоты. Выход пиллар[7]арена **4** составил 98%.

В спектре ЯМР ^1H пиллар[7]арена **4** этиленовые протоны H^3 и H^4 между эфирной и гидроксильной группами проявляются в виде двух мульт-

типлетов при 3.7 и 3.8 м. д. Сигналам протонов метиленовых мостиков H^2 соответствует синглет при 3.8 м. д., сигналы протонов гидроксильной группы резонируют в виде уширенного триплета при 4.8 м. д. Сигналы ароматических протонов H^1 проявляются в виде синглета в области 6.8 м. д. Следует отметить, что в случае пентамерных продуктов сигнал ароматического фрагмента смещен в область более слабого поля (6.9 м. д.) [16]. Величины химических сдвигов протонов, соотношение интегральных интенсивностей и мультиплетность сигналов в спектре ЯМР 1H хорошо согласуются с предложенной структурой пиллар[7]арена **4**. Стоит отметить, что уширение сигналов этиленовых протонов H^3 и H^4 обусловлено, по-видимому, наличием динамических процессов вращения гидрохиноновых единиц вокруг своей оси. Подобные процессы не наблюдаются в пента- и гексамерных продуктах. Однако в случае пиллар[7]арена макроциклическая полость значительно больше, чем у пента- и гексамерных гомологов пиллар[*n*]аренов, что и способствует протеканию подобных динамических процессов.

В масс-спектре МАЛДИ пиллар[7]арена **4** интенсивный пик с m/z 1493.6 соответствует молекулярному иону гептамерного продукта с ионом натрия [$M + Na$] $^+$.

Образование гептамерного продукта, по-видимому, связано именно с пространственной природой заместителя модельной гидрохиноновой единицы. Стоит отметить, что в литературе отсутствуют примеры макроциклизации гидрохиноновых единиц, содержащих ацетатные фрагменты. Однако ранее была показана возможность использования в формировании макроциклической конструкции молекул-темплатов, в качестве которых могут выступать *n*-толуолсульфокислота, соли имидазолия [17]. Вероятно, ацетатный фрагмент служит темплатным фрагментом, способствующим формированию именно гептамерного макроцикла.

Полученные результаты показывают, что целевой макроцикл **4** обладает большей конформационной подвижностью по сравнению с пентамером и гексамером. В связи с этим, было важно оценить способность синтезированного пиллар[7]арена **4** связывать неполярные органические соединения. Поэтому мы остановили свой выбор на пирене,

полиароматическом углеводороде, в качестве модельного субстрата.

Далее методами УФ и ЯМР 1H , 2D спектроскопии была изучена способность макроцикла **4** взаимодействовать с пиреном. По данным УФ спектроскопии, пиллар[7]арен **4** в ДМСО имеет один максимум поглощения с λ_{max} 298 нм. Раствор пирена в ДМСО имеет несколько максимумов поглощения в диапазоне длин волн 267–350 нм. Оказалось, что при взаимодействии макроцикла **4** (10^{-4} М.) с пиреном в области поглощения пирена при 320 и 336 нм наблюдается гиперхромный эффект. Исследование комплексообразования методом изомольных серий позволило установить стехиометрию 1:1 для системы **4**–пирен. Константу ассоциации определяли на основе данных спектрофотометрического титрования системы, в которой при постоянной концентрации пирена (10^{-4} М.) варьировалась концентрация макроцикла **4**. Обработка результатов проводилась на основе анализа изотерм связывания, для чего было использовано приложение BindFit [18], и константа была установлена для модели связывания **4**:пирен = 1:1. Для подтверждения предложенной стехиометрии данные титрования также обрабатывали с помощью модели связывания при соотношении *хозяин:гость* = 2:1 и 1:2. Однако в этом случае константы определяются с гораздо большей неопределенностью. Вычисленный логарифм константы ассоциации ($\lg K_a$) для системы **4**–пирен составил 4.1.

Стоит отметить, что пирен и его производные склонны образовывать ассоциаты и агрегаты в растворе [19]. Однако методом динамического светорассеяния было показано, что комплексы **4**–пирен состава 1:1 не образуют ассоциатов в ДМСО во всем изученном диапазоне концентраций (1×10^{-3} – 1×10^{-5} М.).

Образование комплекса между макроциклом **4** и пиреном и его пространственное строение было подтверждено также методом 2D ЯМР 1H - 1H NOESY спектроскопии. Так, в спектре 2D ЯМР 1H - 1H NOESY смеси **4**–пирен в соотношении 1:1 (10^{-2} М.) наблюдается наличие кросс-пиков между протонами H^1 (ароматических фрагментов) пиллар[7]арена **7** и протонами H^a и H^c ароматических фрагментов пирена (рис. 1). Также были зафиксированы кросс-пики между протонами H^2

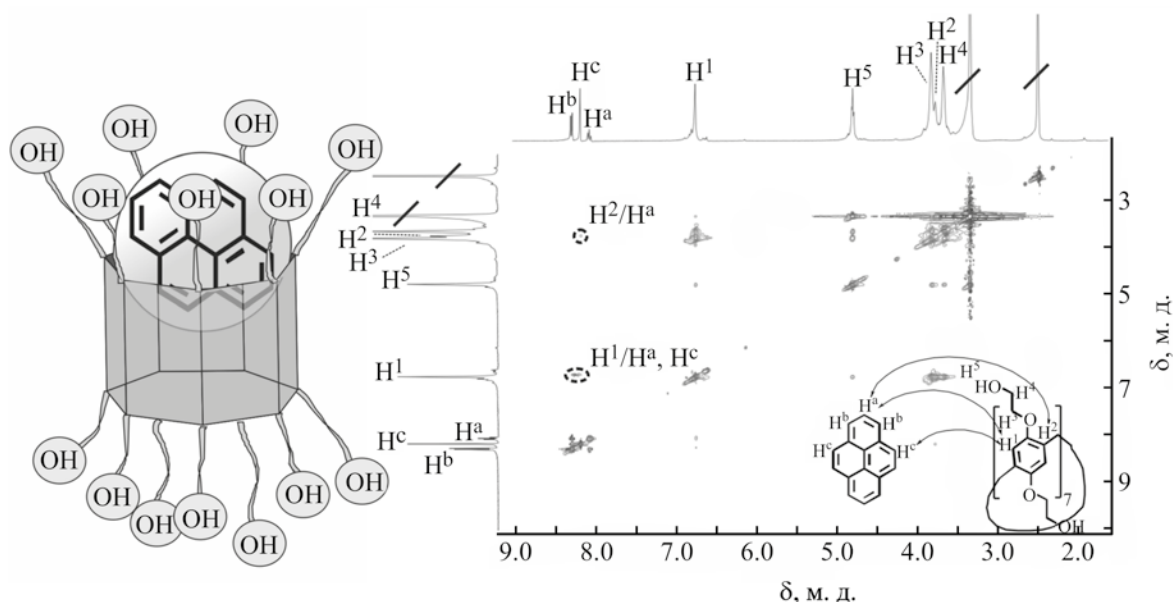


Рис 1. Структура комплекса 4–пирен, подверженная данным ЯМР 2D ^1H – ^1H NOESY (1:1, 1×10^{-2} М.) в ДМСО при 25°C.

(метиленовые мостики) пиллар[7]арена **4** с протонами H^a пирена. Образование комплекса 4–пирен дополнительно было подтверждено методом двумерной спектроскопии DOSY, в результате чего были определены коэффициенты диффузии макроцикла **4**, пирена и комплекса 4–пирен при 298 К (10^{-2} М.). Спектр DOSY системы 4–пирен показывает наличие сигналов комплекса, лежащих на одной прямой, с одним коэффициентом диффузии ($D 0.64 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), что значительно ниже, чем коэффициент самодиффузии макроцикла **4** ($D 4.34 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$) и пирена ($D 5.21 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$) в тех же условиях. Спектр DOSY смеси 4–пирен в соотношении 1:1 (10^{-2} М.) показывает наличие только одного вида частиц. Важным критерием, подтверждающим образование комплекса между **4** и пиреном, стало значительное снижение скорости диффузии частиц при одновременном присутствии в системе макроцикла **4** и пирена.

Таким образом, разработан оригинальный способ получения пиллар[7]арена, содержащего свободные гидроксильные группы. Структура всех полученных соединений подтверждена комплексом физико-химических методов. Методами УФ и ЯМР спектроскопии показана способность

синтезированного макроцикла взаимодействовать с полициклическим ароматическим углеводородом – пиреном. Пространственная структура образующегося комплекса подтверждена методами спектроскопии ЯМР 2D ^1H – ^1H NOESY и DOSY. Полученные результаты могут быть использованы для создания новых супрамолекулярных систем улавливания и детектирования различных токсиантов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H – ^1H NOESY записывали на спектрометре Bruker Avance 400 на рабочих частотах 400.0 и 100.0 МГц, соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ДМСО- d_6). ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 PerkinElmer с приставкой НПВО Алмаз KRS-5 в интервале волновых чисел 400–4000 см^{-1} . Элементный анализ кристаллических образцов выполняли на приборе PerkinElmer 2400 Series II. Спектры МАЛДИ регистрировали на масс-спектрометре Ultraflex III. В качестве матрицы была использована 2,5-диги-

доксибензойная кислота. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius. Контроль за чистотой соединений проводили по температурам кипения и плавления, а также по спектрам ЯМР ^1H . Дополнительно чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silica 200 мкм, UV 254, проявление облучением при λ 254 нм. Спектры УФ регистрировали на спектрометре Shimadzu UV-3600. Длина оптического пути составляла 1 см, ширина щели – 1 нм. Для приготовления растворов использовали ДМСО (ХЧ). Запись спектров поглощения соединения **4** и пирена (1×10^{-5} – 1×10^{-4} М.) проводили через 10 мин после смешивания растворов при 293 К. Для каждой серии было проведено по три независимых эксперимента.

Спектры ^1H диффузионно-упорядоченной спектроскопии (DOSY) регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 при 9.4 тесла и резонансной частоте 400.17 МГц для ^1H с использованием градиентного зонда BBO Bruker 5 мм. Температуру регулировали на уровне 298 К, к ампуле ЯМР не применяли вращение. Эксперименты DOSY проводили с использованием последовательности импульсов пары биполярных градиентных импульсов STE (stebpgpls) с 16 сканированиями 16 собранных точек данных. Максимальная сила градиента, полученная в направлении z , составила 5.35 Гмм^{-1} . Длительность градиентов импульсов магнитного поля (δ) оптимизировали для каждого времени диффузии (Δ) с целью получения 2% остаточного сигнала с максимальной силой градиента. Значения δ и Δ составили 1.800 мкс и 100 мс соответственно. Градиенты импульса увеличивались от 2 до 95% от максимальной силы градиента в линейной рампе.

Соединение **2** было синтезировано по литературной методике [20].

4,8,14,18,23,26,28,31,32,35,37,40,41,42-Тетрадека[фениленбис(окси)][бис(этан-2,1-диол)диацетат]пиллар[7]арен (3). Смесь 0.09 г (3 ммоль) параформальдегида, 15 мл дихлорэтана, 0.1 ммоль [1,4-фенилен(окси)]бис(этан-1,2-диола) диацетата и 0.13 мл (1 ммоль) эфирата трехфтористого бора перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего температуру повышали до 45°C и перемешивали реакционную массу в течение 1.5 ч.

Полученную смесь промывали дистиллированной водой (2×30 мл), органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь продуктов разделяли при помощи колоночной хроматографии (ацетон:хлороформ = 1:1). Выход 0.02 г (69%), т. пл. 165°C . ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 [C(O)], 1187 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.99 с (42H, CH_3), 3.84 с (14H, CH_2), 4.00–4.02 м [28H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$], 4.33–4.35 м (28H, ArOCH_2), 6.65 с (14H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.75, 62.01, 66.70, 112.94, 123.86, 128.91, 146.74, 170.27. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 2060.78 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 61.12; H 6.32. $\text{C}_{105}\text{H}_{126}\text{O}_{42}$. Вычислено, %: C 61.22; H 6.17.

4,8,14,18,23,26,28,31,32,35,37,40,41,42-Тетрадека(гидроксиэтил)пиллар[7]арен (4). Смесь 0.02 г (0.009 ммоль) 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35,37,40,41,42-тетрадека[фениленбис(окси)][бис(этан-2,1-диол)диацетат]пиллар[7]арена **3**, 1 мл метанола, 0.1 г (0.7 ммоль) карбоната калия перемешивали в течение 12 ч, затем подкисляли 1 мл раствора соляной кислоты (2 М.). Выпавший зеленый осадок отфильтровывали на воронке Шотта. Очищали методом перекристаллизации из ацетона. Выход 0.05 г (98%), т. пл. 134°C . ИК спектр, ν , см^{-1} : 3245 (O–H), 1192 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.64–3.70 м [28H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$], 3.77 с (14H, CH_2), 3.86–3.80 м (28H, ArOCH_2), 4.81 м (14H, OH), 6.77 с (14H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 60.95, 69.86, 146.78, 112.92, 123.80, 146.71. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 1493.8 [$M + \text{Na}^+$]. Найдено, %: C 62.56; H 6.72. $\text{C}_{77}\text{H}_{98}\text{O}_{28}$. Вычислено, %: C 62.85; H 6.71.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмутова Ляйсан Илдусовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8971-6536>

Шурпик Дмитрий Николаевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-6533>

Стойков Иван Иванович, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3019-7866>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-

00070). Регистрация масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета «Приоритет-2030».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dsouza R.N., Pischel U., Nau W.M.* // Chem. Rev. 2011. Vol. 111. N 12. doi 10.1021/cr200213s
2. *Singh G., Singh P.K.* // Langmuir. 2019. Vol. 35. N 45. doi 10.1021/acs.langmuir.9b03083
3. *Fa S., Kakuta T., Yamagishi T.A., Ogoshi T.* // CCS Chem. 2019. Vol. 1. N 1. doi 10.31635/ccschem.019.20180014
4. *Шурпик Д.Н., Стойков И.И.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. № 3. С. 559; *Shurpik D.N., Stoikov I.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. doi 10.1134/S1070363216030439
5. *Евтюгин Г.А., Шурпик Д.Н., Стойков И.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 5. С. 859; *Evtuygin G.A., Shurpik D.N., Stoikov I.I.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 5. doi 10.1007/s11172-020-2843-2
6. *Шурпик Д.Н., Александрова Ю.И., Стойков И.И.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 12. С. 2000; *Shurpik D.N., Aleksandrova Y.I., Stoikov I.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88 N 12. doi 10.1134/S1070363218120101
7. *Шурпик Д.Н., Назарова А.А., Махмудова Л.И., Кижняев В.Н., Стойков И.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 1. С. 97; *Shurpik D.N., Nazarova A.A., Makhmutova L.I., Kizhnyayev V.N., Stoikov I.I.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 1. doi 10.1007/s11172-020-2728-4
8. *Yu G., Han C., Zhang Z., Chen J., Yan X., Zheng B., Liu S., Huang F.* // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134. N 20. doi 10.1021/ja302998q
9. *Yu G., Zhou X., Zhang Z., Han C., Mao Z., Gao C., Huang F.* // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134. N 47. doi 10.1021/ja3099905
10. *Yang J., Shao L., Yu G.* // Chem. Commun. 2016. Vol. 52. N 15. doi 10.1039/C5CC10617F
11. *Li Z., Yang J., Yu G., He J., Abliz Z., Huang F.* // Org. Lett. 2014. Vol. 16. N 7. doi 10.1021/ol500686r
12. *Chi X., Ji X., Xia D., Huang F.* // J. Am. Chem. Soc. 2015. Vol. 137 N 4. doi 10.1021/ja512978n
13. *Zhang Z., Shao L., Li Z., Yu G., Yang J.* // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 28. doi S0040403917306949
14. *Zhang C.F., Li S.H., Zhang C.C., Liu Y.* // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. N 44. doi 10.1039/C5OB01884F
15. *Wang K., Tan L.L., Chen D.X., Song N., Xi G., Zhang S.X.A., Li Ch., Yang Y.W.* // Org. Biomol. Chem. 2012. Vol. 10. N 47. doi 10.1039/C2OB26635K
16. *Hu X.B., Chen Z., Chen L., Zhang L., Hou J.L., Li Z.T.* // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. N 89. doi 10.1039/C2CC36027F
17. *Da Pian M., De Lucchi O., Strukul G., Fabris F., Scarso A.* // RSC Adv. 2016. Vol. 6 N 54. doi 10.1039/C6RA07164C
18. *Hibbert D.B., Thordarson P.* // Chem. Commun. 2016. Vol. 52. N 87. doi 10.1039/C6CC03888C
19. *Islam M.M., Hu Z., Wang Q., Redshaw C., Feng X.* // Mater. Chem. Front. 2019. Vol. 3. doi 10.1039/C9QM00090A
20. *Sanyal N., Lahti P.M.* // Cryst. Growth Des. 2006. Vol. 6. N 6. doi 10.1021/cg060019z

Hydroxylated Pillar[7]arene: Synthesis and Complexing Properties with Pyrene

L. I. Makhmutova^a, D. N. Shurpik^a, and I. I. Stoikov^{a,*}

^a A.M. Butlerov Chemistry Institute, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received October 7, 2022; revised November 2, 2022; accepted November 3, 2022

An original method for the preparation of pillar[7]arene containing free hydroxyl groups was developed. Using UV-vis and NMR spectroscopy, the ability of the synthesized pillar[7]arene to interact with a polycyclic aromatic hydrocarbon, pyrene, was shown. The association constant and stoichiometry of the pillar[7]arene–pyrene complex were $\lg K_a$ 4.1 and 1:1, respectively. The spatial structure of the resulting complex was confirmed by 2D ^1H – ^1H NMR NOESY and DOSY spectroscopy method.

Keywords: macrocycles, drug delivery systems, pillar[n]arenes, pyrene, *host–guest* complexes