

ФИО соискателя: **Вараксин Михаил Викторович**

Название диссертации: *Стратегия прямой $C(sp^2)$ -H функционализации в конструировании перспективных азаетероциклических систем ароматической и неароматической природы*

Шифр специальности –1.4.3. Органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

Тел.: +7 (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

23 сентября 2022 года

Дата приема к защите

27 сентября 2022 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

27 сентября 2022 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Химико-технологический институт
Кафедра органической и биомолекулярной химии

На правах рукописи



ВАРАКСИН
Михаил Викторович

**СТРАТЕГИЯ ПРЯМОЙ $P(sp^2)$ -Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ В
КОНСТРУИРОВАНИИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СИСТЕМ АРОМАТИЧЕСКОЙ И НЕАРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Екатеринбург – 2022

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ)

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Чупахин Олег Николаевич
академик РАН, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Трифонов Александр Анатольевич
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, директор Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Багрянская Елена Григорьевна
доктор физико-математических наук, директор, заведующий лабораторией магнитной радиоспектроскопии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН

Белоглазкина Елена Кимовна
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, заведующий лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Защита состоится «28» декабря 2022 г. в __.00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии наук (ИОХ РАН) по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>

Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <http://vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью учреждения, просим направлять по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, Ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета 24.1.092.01
доктор химических наук



Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Ключевым вектором развития современной органической химии является направленное конструирование молекулярных систем для создания на их основе эффективных лекарственных препаратов, а также «умных» материалов для молекулярной электроники. Особое место среди таких органических и гибридных веществ занимают азагетероциклические соединения, на основе которых известны эффективные химико-фармацевтические препараты, нашедшие широкое распространение в диагностике и терапии инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других социально-значимых заболеваний. В то же время азагетероциклические соединения благодаря их уникальным электронным, электрохимическим, фотофизическим, координационным и другим свойствам являются привлекательными конструкционными блоками для разработки материалов органической электроники, прежде всего, сенсорики, нелинейной оптики, спинтроники, катализа и других активно развивающихся областей.

Среди известных синтетических подходов методология прямой C–N функционализации является одной из наиболее прогрессивных стратегий, показавших эффективность в направленной модификации органических соединений разнообразных классов. Данный подход рассматривает фрагмент C–N в качестве самостоятельной функциональной группы, способной в определенных условиях подвергаться модификации под действием разнообразных реагентов, несущих определенную функциональную нагрузку. Применение методов и подходов C–N функционализации, в частности реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), позволяет отказаться от введения галогенов или других вспомогательных групп в азагетероциклические субстраты на предварительных стадиях, а также в ряде случаев использования металлокомплексного катализа. Конкурентным преимуществом данной стратегии по сравнению с используемыми классическими методами построения связей углерод-углерод и углерод-гетероатом является то, что эти приемы ориентированы на оптимизацию синтетических схем путем сокращения числа промежуточных стадий, минимизацию потерь и побочных продуктов, отказ от использования вредных веществ в лабораторных и промышленных процессах. В настоящее время стратегия C–N функционализации привлекает повышенное внимание со стороны химиков-синтетиков, представляющих ведущие российские и зарубежные научные школы.

Таким образом, разработка новых высокоэффективных методов и подходов на основе методологии прямой C–N функционализации для направленного конструирования целевых молекул представляет собой **актуальную задачу** междисциплинарного характера. Ключевыми критериями эффективности разрабатываемых стратегий при этом является универсальность, экологичность и экономичность предлагаемых решений для построения целевых азагетероциклических молекул через прямые сочетания заранее сконструированных структурных блоков, несущих специфическую функциональную нагрузку, на более поздних стадиях ретросинтетических схем.

Цель работы. Разработка эффективных подходов и систематическое изучение возможностей методологии прямой функционализации $C(sp^2)$ –N связи и сопутствующих структурных трансформаций для направленного конструирования би- и полифункциональных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы, содержащих ценные функциональные блоки, в дизайне перспективных материалов для фармацевтической химии, хемосенсорики и молекулярной электроники.

Достижение поставленной цели предусматривало решение ряда взаимосвязанных **задач**:

1. Разработка и оптимизация синтетических схем прямой нуклеофильной, радикальной C–N функционализации и сопутствующих структурных трансформаций ароматических (азины, азин-N-оксиды, азиноны) и неароматических (циклические альдонитроны на основе 2*H*-имидазола и тетрагидропиразина) азагетероциклических систем.

2. Изучение реакционной способности данных азагетероциклических субстратов в реакциях с C- (литийпроизводными нитронилнитроксильных радикалов, тетраметоксикаликс[4]аренов, тиофена, 2*H*-имидазол-1-оксида, пентафторбензола, *орто*-карборана, магнийорганических реагентов, фенолов, пирролов, индолы) и N-центрированными электронизбыточными (пятичленные азагетероароматические соединения) участниками сочетаний, включая получение новых сведений о механизмах химических превращений, влиянии катализаторов, вспомогательных реагентов, а также прочих сопутствующих факторов.

3. Исследование структурных, физико-химических, комплексообразующих, фотофизических, магнетохимических, фармакологических и сенсорных свойств синтезированных молекулярных систем для определения возможностей и перспектив их практического использования.

Научная новизна и теоретическая значимость. Проведено комплексное систематическое исследование реакционной способности азаетероциклических систем ароматической (замещенные и незамещенные моно-, ди- и триазины с различным расположением гетероатомов и азин-N-оксиды) и неароматической (пяти- и шестичленные циклические альдонитроны) природы, содержащих свободную для нуклеофильной и радикальной функционализации C(sp²)-H связь. Разработаны и реализованы оригинальные синтетические подходы, характеризующиеся высокой степенью атомной и стадийной экономичности, которые позволяют эффективно осуществить трансформацию связи C(sp²)-H исходного азаетероциклического субстрата в связь C(sp²)-R (где R – структурные блоки, несущие специфическую функциональную нагрузку) продукта реакции. В частности, **впервые** были получены следующие ключевые научные результаты:

- Предложены удобные синтетические методы, включая подходы S_N^H функционализации азаетероциклических субстратов ароматической (азины и азин-N-оксиды) и неароматической (циклические динитроны) природы под действием литийпроизводного 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксида для конструирования ценных органических магнетиков и гетероспиновых металлокомплексов на их основе.

- Разработана оригинальная схема прямой C-H функционализации азаетероциклических субстратов через S_N^H реакции азинов / азин-N-оксидов с мезо-литоированными тетраметоксикаликсаренами для получения ранее неизвестных азинил-модифицированных макроциклических молекулярных систем.

- Разработана синтетическая стратегия VF₃-катализируемого окислительного нуклеофильного замещения водорода (S_N^HAO) в 1,3,7-триазапирене под действием 2-тиениллития, которая была впервые применена для получения целевых полициклических азаароматических соединений.

- Проведены C-H/C-Li сочетания ароматических азаетероциклических субстратов с пентафторфениллитием в комбинации с реакциями аза-Дильса-Альдера и другими трансформациями для получения ранее недоступных полифторариллированных соединений – производных 1,2,4-триазина, 2,2'-бипиридина и пиридо[1,2-*a*]индола.

- Методология S_N^H была применена для проведения не катализируемых переходными металлами C-H/C-Li сочетаний неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидов с пентафторфениллитием. Получен ряд перспективных фтор-обогащенных флуорофоров с ценными фотофизическими свойствами. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов был предложен механизм разгорания протон-зависимой флуоресценции.

- Проведена S_N^H-функционализация азинов и азин-N-оксидов под действием литийорганических реагентов (карбораниллития и фениллития). Синтезированы новые бор-обогащенные продукты моно- и двойной C-H-функционализации 1,3,7-триазапиреновых субстратов, обладающие перспективными флуоресцентными свойствами, получены ценные сведения о механизме и региоселективности окислительных S_N^H превращений на основе данных квантово-химических расчетов.

- Методология прямой C(sp²)-H функционализации впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азаетероциклических систем, содержащих 2*H*-имидазольный фрагмент. Реализованы S_N^H реакции циклических альдонитронов под действием карбораниллития, получены недоступные ранее бор-обогащенные азаетероциклические соединения.

- Реализован метод двойной функционализации 1-метил-пиразин-2(1*H*)-онов, включающий взаимодействие азаетероциклического субстрата с магнийорганическими реагентами и последующие превращения с электрофилами, показавший высокую эффективность в синтезе 3,6-дизамещенных 1-метилпиразин-2(1*H*)-онов.

- Разработан эффективный метод C-H функционализации пятичленных циклических альдонитронов для получения модифицированных индольными и пиррольными фрагментами производных 2*H*-имидазола при использовании реакций элиминационного нуклеофильного замещения водорода (S_N^HAE).

- Впервые проведены прямые не катализируемые переходными металлами C-H/C-H сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов с фенолами разнообразного строения с получением бифункциональных систем с выраженной антиоксидантной/антирадикальной активностью.

- Разработан оригинальный атом-экономичный синтетический метод кросс-дегидрогенативных C-H/C-H и C-H/C-N сочетаний неароматических гетероциклических N-оксидов с π-избыточными

азагетероциклами для синтеза ранее неизвестных бигетероциклических N-оксид-содержащих органических молекул. Был подтвержден радикальный характер C–N сочетаний на основе данных ЭПР-спектроскопии, включая эксперименты с радикальными ловушками, а также квантово-химических расчетов.

Разработанные методы и подходы отличает высокая степень оригинальности и новизны, они несут общий характер и могут быть применены к широкому ряду азагетероциклических субстратов разнообразной архитектуры.

Практическая значимость работы. Разработан комплекс удобных и эффективных для практической реализации синтетических решений для направленного конструирования азагетероциклических соединений разнообразной архитектуры, базирующихся на применении стратегии функционализации связи C(sp²)–H в ароматических и неароматических субстратах. Получен широкий ряд ценных с практической точки зрения би- и полифункциональных соединений разнообразных классов (нитроксильные радикалы, каликсарены, полифторарены, карбораны, полифенолы и др.), в составе которых структурные блоки, отвечающие за специфическую функциональную нагрузку, введены путем конструирования новых C–C и C–N связей на более поздних стадиях ретросинтетических схем:

- Перспективные молекулярные магнетики органической и гибридной природы, представляющие собой парамагнитные азагетероциклические лиганды, характеризующиеся относительной кинетической стабильностью, растворимостью в органических растворителях, биосовместимостью и другими важными характеристиками. Данные молекулярные ансамбли способны обеспечивать процесс сборки гетероспиновых металлокомплексов – координационных кластерных структур большей размерности, выполняя при этом функцию эффективных каналов для передачи обменных взаимодействий ферро- и антиферромагнитного характера между неспаренными электронами парамагнитных центров.

- Бифункциональные флуорофорные системы на основе мезо-гетероариллированных каликс[4]аренов, показавшие эффективность как флуоресцентные ионофорные хемосенсоры, а также экстрасенсоры на катионы металлов (Al³⁺, Fe³⁺, Zn²⁺ и Cd²⁺).

- Моно- и дизамещенные 1,3,7-триазапирены, содержащие тиенильный функциональный блок, представляющие собой эффективные флуориметрические хемосенсоры для обнаружения аналитов из группы нитроароматических соединений.

- Би- и тридентатные лигандные системы, производные азинов, функционализированные фрагментом имидазола, а также полядерные координационные соединения с переходными металлами – перспективные матрицы для разработки на их основе светоизлучающих и электрокаталитических материалов.

- Полифторариллированные производные 1,2,4-триазины, 2,2'-бипиридина, их аннелированные аналоги с высоким значением квантового выхода флуоресценции, а также полифторированные 1,2,3-триазолил-замещенные пиридо[1,2-а]индольные соединения, обладающие положительным сольватохромизмом, представляющие собой перспективные материалы для молекулярной электроники и медицинской химии.

- Флуорофоры, характеризующиеся флуоресценцией в органических растворителях с высоким квантовым выходом и низкой цитотоксичностью в *in vitro* экспериментах и представляющие собой флуоресцентные зонды для определения pH в биологических средах.

- Карборанил-замещенные азагетероциклические соединения разнообразной архитектуры – молекулярные системы, характеризующиеся эффектами внутримолекулярного переноса заряда (ICT) и усиления эмиссии, вызванной агрегацией (AIEE), а также водорастворимые кандидаты в агенты для борнейтронзахватной терапии (БНЗТ) онкологических заболеваний.

- Новые производные 1-метилпипразин-2(1H)-она и 2H-имидазола, функционализированные биогенными фрагментами полифенолов, индолов и пирролов, разнообразного строения – перспективные кандидаты в химиотерапевтические препараты, в том числе в ингибиторы деструктивных (био)химических процессов, обусловленных явлением окислительного стресса.

- 5-Гетероариллированные N-оксид-содержащие бигетероциклические соединения, в которых функциональные блоки соединены C–C и C–N связями, – перспективные структурные и функциональные элементы в дизайне малотоксичных лекарственных кандидатов.

Методы и методология исследования. В качестве основного синтетического подхода для получения ценных би- и полифункциональных азагетероциклических соединений в работе была использована методология прямой функционализации связи C(sp²)–H в ароматических и

неароматических субстратах по следующим схемам: (1) не катализируемые переходными металлами реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), (2) радикал-индуцируемые и (3) катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний (CDC).

Для изучения практически полезных свойств, выявления корреляций «структура – свойство», а также определения соединений-лидеров среди синтезированных веществ был использован комплекс современных инструментальных методов анализа органических соединений: ЯМР-, ЭПР-, ИК-, УФ- и флуоресцентная спектроскопия, элементный анализ, масс-спектрометрия, хроматография, колориметрия, рентгеноструктурный анализ, электрохимические, магнетохимические и расчетные методы.

Достоверность результатов исследования. Свойства синтезированных соединений были исследованы при использовании высокотехнологичного оборудования Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий и ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Достоверность результатов подтверждена многочисленными публикациями в ведущих международных и российских рецензируемых научных журналах.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в планировании и организации научного исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении, интерпретации и обобщении результатов диссертационной работы. Выводы работы, отраженные в научных публикациях, базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательской работой студентов, магистрантов и аспирантов УрФУ. В ходе выполнения научных исследований под руководством автора настоящей диссертационной работы был защищен ряд дипломных проектов, магистерских диссертаций, а также две диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук: Л.А. Смышляевой «С-Н/С-Li сочетания N-оксидов с карбораниллитием в синтезе новых бор-обогащенных азагетероциклических производных», Екатеринбург, 2018 г.; Т.Д. Мосеева «Реакции пентафторфениллития с азагетероциклами и сопутствующие превращения в синтезе лигандов и фотоактивных соединений», Екатеринбург, 2022 г. Часть работ автора выполнена в рамках выполняемых под руководством соискателя работ аспирантов УрФУ А.А. Акулова, Е.А. Никифорова, а также дипломных проектов по теме настоящего исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Не катализируемые переходными металлами С-Н/С-M (M=Li, MgX) сочетания азагетероциклических субстратов с металлоорганическими соединениями (литийпроизводными 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила, тетраметоксикаликсарена, тиофена, 2*H*-имидазол-1-оксида, пентафторбензола, *o*-карборана и магнийорганическими соединениями).

- Не катализируемые переходными металлами С-Н/С-N сочетания неароматических азагетероциклических субстратов (2*H*-имидазол-1-оксидов) с электронизбыточными (гетеро)ароматическими соединениями (индолами, пирролами, фенолами).

- Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных С-Н/С-N и С-Н/N-N сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями.

- Радикал-индуцированные реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем на основе 2*H*-имидазол-1-оксида.

- Изучение структурной организации, физико-химических, комплексообразующих, фотофизических, магнетохимических, фармакологических и сенсорных свойств полученных би- и полифункциональных азагетероциклических молекулярных систем для определения возможностей и перспектив их практического использования для молекулярной электроники и медицинской химии.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах с опубликованием тезисов докладов: XII Международная конференция по химии для молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, 2021), 20-й Международный симпозиум IUPAC по металлоорганической химии (OMCOS 20) (Хайдельберг, Германия, 2019 г.), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019) XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), 14-я Международная Киотская конференция по новым аспектам органической химии (IKSOC-14) (Киото, Япония, 2018), Симпозиум RSC-NOST по органической и биомолекулярной химии (Лидс, Великобритания, 2017), 82-я Ежегодная конференция Израильского

химического общества (Тель-Авив, Израиль, 2017), 7-я Европейская конференция по химии бора (Суздаль, 2016), Международный конгресс гетероциклической химии «КОСТ-2015» (Москва, 2015), 6-я Конференция по азотсодержащим лигандам (EuChemS) (Бон, Франция, 2015), XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, 2014), Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), II Международный симпозиум по C-H активации (Ренн, Франция, 2014), III международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), XIII Бельгийский симпозиум по органическому синтезу (Лёвен, Бельгия, 2012), II, IV и V Международные научно-практические конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018, MOSM2020 и MOSM2021) (Екатеринбург, 2018, 2020 и 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST2021 (Сочи, 2021), 4-я и 5-ая Российские конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим Россия 2019 и МедХим Россия 2021» (Екатеринбург, 2019 и Волгоград, 2021), VI Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Нижний Новгород, 2020), V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018), Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященной 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (Казань, 2018) и др.

Публикации. Основное содержание работы отражено в 37 статьях в научных журналах, определенных ВАК и индексируемых библиографическими базами Scopus, Web of Science и RSCI, включая 5 обзоров, двух патентах РФ на изобретение. По материалам работы опубликован 31 тезис докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

* * *

Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, в рамках проектов Государственного задания Минобрнауки РФ (FEUZ-2020-0058), Российского научного фонда (18-73-00088, 20-43-01004, 20-73-10077), Российского фонда фундаментальных исследований (18-33-00226, 19-13-50193), Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-1196.2020.3, НШ-2700.2020.3).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, представления полученных результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (236 наименований). Работа изложена на 369 страницах, содержит 72 рисунка, 112 схем и 33 таблицы.

Благодарность. Автор выражает искреннюю благодарность Учителю и научному консультанту академику РАН О.Н. Чупахину за бесценный опыт, внимание, постоянную заботу и поддержку; академику РАН В.Н. Чарушину, чл.-корр. РАН В.Л. Русинову за консультации, ценные советы и рекомендации; д.х.н. Е.Н. Уломскому, д.х.н. Г.В. Зырянову, д.х.н. И.А. Утеповой, д.х.н. Э.В. Носовой, к.х.н. С.К. Котовской, к.х.н. О.С. Тания за постоянную помощь, внимание и поддержку; д.х.н. А.Я. Тихонову, к.х.н. Д.Г. Мажукину (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН) за помощь в получении неароматических азаетероциклических субстратов; д.х.н. И.В. Боровлеву, д.х.н. О.П. Демидову (Северо-Кавказский федеральный университет) за помощь в получении конденсированных азаетероциклических субстратов; д.х.н. А.Н. Козициной, д.х.н. А.В. Ивановой, к.х.н. Т.С. Сваловой за проведение электрохимических измерений; А.Н. Цмокалюку за проведение квантово-химических расчетов; академику РАН В.И. Овчаренко, д.х.н. Е.В. Третьякову, д.х.н. Г.В. Романенко, к.х.н. С.Е. Толстикову, к.х.н. А.С. Богомякову, (Международный томографический центр СО РАН) за проведение структурных и магнетохимических исследований нитроксильных радикалов; Д.В. Стасю (Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН) для проведения ЭПР исследований; к.м.н. В.В. Мелехину и д.м.н. О.Г. Макееву (Уральский государственный медицинский университет) за оценку цитотоксичности синтезированных соединений; к.х.н. О.С. Ельцову и другим сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ за проведение экспериментов ЯМР; к.х.н. П.А. Слепухину за проведение рентгеноструктурного анализа, а также всем сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии, кафедры технологии органического синтеза УрФУ, сотрудникам института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследовании.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

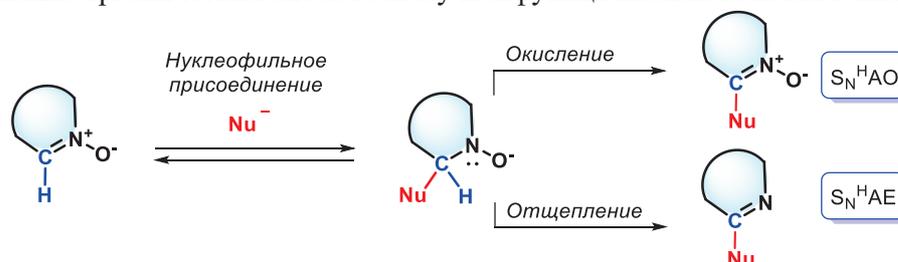
Глава 1 представляет собой аналитический обзор литературы, в котором систематизированы данные о наиболее актуальных подходах, реализуемых в настоящее время в рамках стратегии прямой функционализации связи $C(sp^2)-H$ в азотсодержащих системах. Проведен анализ возможностей применения синтетических подходов. Дана оценка перспектив использования указанной синтетической методологии для реализации многостадийных схем получения практически значимых соединений, предназначенных для медицинской химии, материаловедения и смежных областей. В **главе 2** представлены результаты и обсуждения собственных исследований. **Глава 3** представляет собой экспериментальную часть, в которой содержатся данные об объектах исследования, методах и методиках синтетических экспериментов, а также сведения о свойствах полученных соединений, использованном оборудовании, реактивах и материалах.

Глава 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках диссертационной работы предложены и реализованы оригинальные синтетические подходы, объединенные стратегией прямой $C(sp^2)-H$ функционализации азотсодержащих субстратов ароматической и неароматической природы, а также сопутствующие структурные трансформации для создания перспективных органических соединений, содержащих в своей структуре разнообразные функциональные блоки (нитроксильные радикалы, каликсарены, полифторарены, карбораны, полифенолы и др.). В настоящей главе представлены основные результаты синтетических исследований, изучения структурных, физико-химических и других свойств полученных соединений, а также сведения о практической ценности разработанных подходов и возможностях практического использования полученных соединений.

2.1 Не катализируемые переходными металлами реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в азотсодержащих системах

Концепция реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) была впервые предложена и получила развитие как самостоятельное научное направление в работах Уральской школы химиков-синтетиков. S_N^H Методология, являясь базовым синтетическим инструментом для получения новых функциональных производных пяти- и шестичленных азотсодержащих циклов, позволила в рамках настоящей работы осуществлять направленное конструирование сложных би- и полифункциональных органических ансамблей мультифункционального назначения.



Согласно общепринятым представлениям реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) реализуются в две стадии. На первой стадии происходит присоединение нуклеофильного реагента к азотсодержащему субстрату с образованием σ^H -аддуктов, на второй – превращение этих интермедиатов до соответствующих S_N^H -продуктов. Ароматизация σ^H -аддуктов может быть осуществлена двумя путями: окислительным и элиминационным, в зависимости от этого S_N^H реакции следует классифицировать как превращения, протекающие либо по схеме «Присоединение – Окисление» ($S_N^H AO$), либо по схеме «Присоединение – Отщепление» ($S_N^H AE$). Стоит отметить, что для реализации первого типа превращений необходимо наличие в системе окислительного реагента. Для элиминационного пути ароматизации требуется присутствие вспомогательной группы в гетероциклическом субстрате или в нуклеофильном участнике реакции (викариозное нуклеофильное замещение).

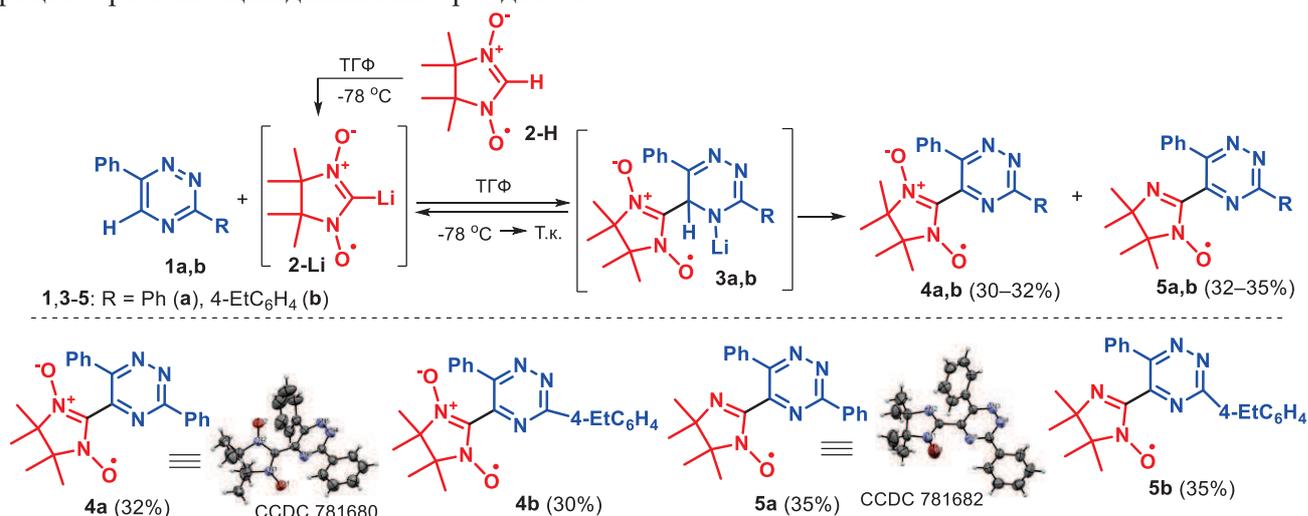
2.1.1 Не катализируемые переходными металлами $C-H/C-M$ ($M=Li, MgX$) сочетания азотсодержащих субстратов с металлоорганическими соединениями

Реакции $C-H/C-M$ ($M=Li, MgX$) сочетания, проходящие по схеме нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), в рамках диссертационного исследования были применены для синтеза азотсодержащих систем, функционализированных фрагментами нитроксильных радикалов, каликсаренов, тиофена, имидазола, пентафторбензола.

2.1.1.1 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным 1H-имидазол-3-оксид-1-оксила

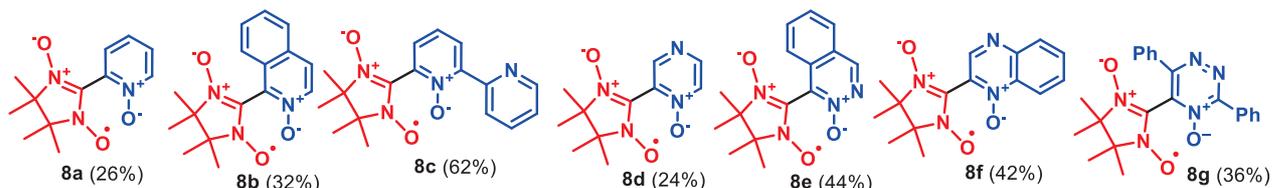
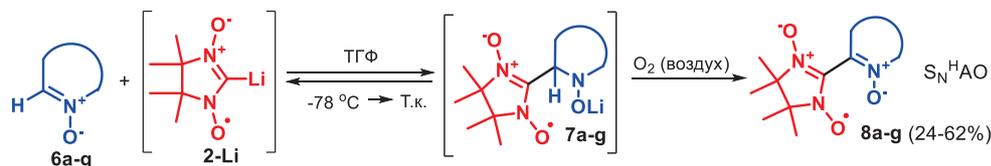
Интерес к азагетероциклическим ансамблям, содержащим в своем составе азагетероциклический фрагмент и парамагнитный функциональный блок свободных стабильных нитроксильных радикалов, обусловлен перспективами создания на их основе гетероспиновых координационных соединений с ионами переходных металлов разнообразной архитектуры, в которых магнитноактивные лиганды выполняют функцию высокоэффективных каналов для передачи обменного взаимодействия между парамагнитными центрами. Производные 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксила, характеризующиеся внутримолекулярной делокализацией неспаренной электронной плотности по парамагнитному фрагменту, обладают относительной кинетической стабильностью, растворимостью в органических растворителях, биосовместимостью и другими важными характеристиками, учитываемыми в дизайне молекулярных магнетиков мультифункционального назначения: от контрастных реагентов для магнитно-резонансной томографии до рабочих элементов квантовых компьютеров. Необходимо отметить, что для соединений данного класса в настоящее время представлен крайне ограниченный набор методов их конструирования.

Для синтеза бифункциональных органических ансамблей, содержащих в своей структуре наряду с азагетероциклическим фрагментом функциональный блок имидазолинового нитроксильного радикала, были применены реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в азинах и азин-N-оксидах. В данных превращениях на первой стадии происходит присоединение к H–C=N связи 3,6-дизамещенного 1,2,4-триазина **1** литийпроизводного 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксила **2-Li**, полученного *in situ* из соответствующего основания **2-H** под действием $LiN(SiMe)_3$ или LDA, с образованием неустойчивых σ^H -аддуктов **3**. На второй стадии проходит процесс ароматизации данных интермедиатов.

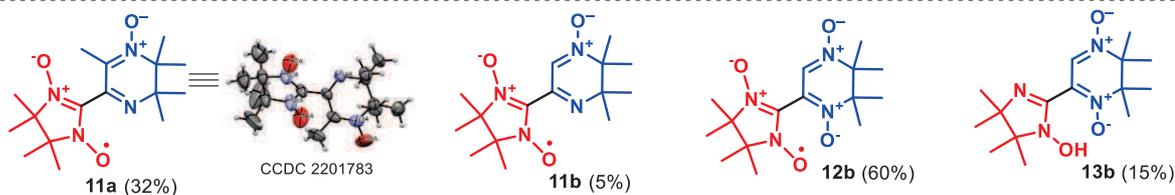
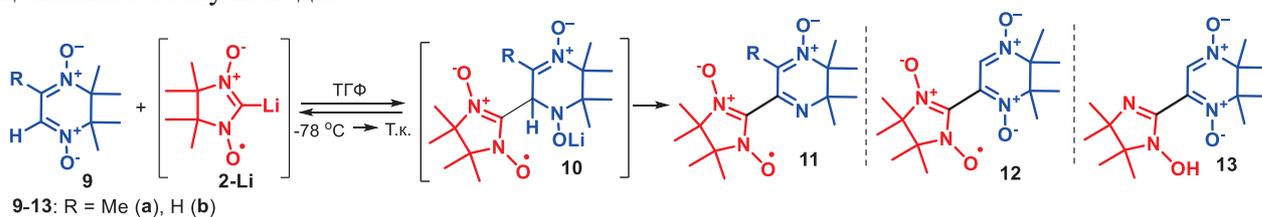


Наличие в продуктах реакции наряду с нитронилнитроксидами **4** их структурных аналогов **5**, продуктов двухэлектронного восстановления (иминонитроксидов), свидетельствует о том, что ароматизация σ^H -аддуктов **3** может происходить по различным механизмам. Следует отметить, что реакционная способность литийнитронилнитроксида **2-Li** в сочетаниях с моно- и диазинами обусловлена пониженной нуклеофильностью его карбанионного центра. Действительно, взаимодействие **2-Li** с моно- (хинолин) и диазинами (хиноксалин, пиримидин) не позволило получить ожидаемые гетарил-замещенные нитроксильные продукты, в этих случаях были выделены только исходный **2-H**, а также симметричный бирадикал **2-2**.

Для синтеза производных азинов, функционализированных парамагнитным фрагментом нитроксильного радикала, была также применена S_N^H методология в активированных азагетероциклических субстратах – азин-N-оксидах. Так, было обнаружено, что взаимодействие ароматических N-оксидов **6** с литийпроизводным нитронилнитроксильного радикала **2-Li**, проходящее через стадию образования σ^H -аддукта **7**, приводит к нитроксил-замещенным азагетероциклам **8**, содержащим N^+-O^- группу в структуре азинового фрагмента. Данное превращение следует классифицировать как нуклеофильное замещение водорода по схеме «Присоединение – Окисление» ($S_N^H AO$).

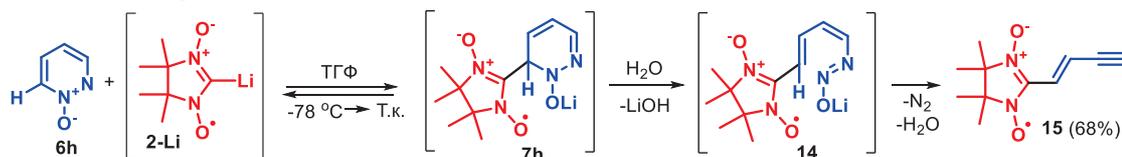


Также было продемонстрировано, что в S_N^1 -превращения способны вступать не только азаароматические гетероциклы (азины и их N-оксиды), но и соединения неароматического характера – циклические динитроны на основе 2,3-дигидропиразин-1,4-диоксида **9**, не содержащие циклической системы сопряженных π -связей, с образованием спин-меченых продуктов **11** и **12**. Так, сочетание неароматического ди-N-оксида **9a** с парамагнитным карбанионом **2-Li** привело к получению смеси продуктов, из которой с выходом 32% удавалось выделять нитронилнитроксил-замещенный дигидропиразин-N-оксид **11a**. Стоит отметить, что получение дезоксигенированного продукта **11a** является, вероятно, результатом образования аддукта **10**, от которого происходит самопроизвольное отщепление молекулы воды.

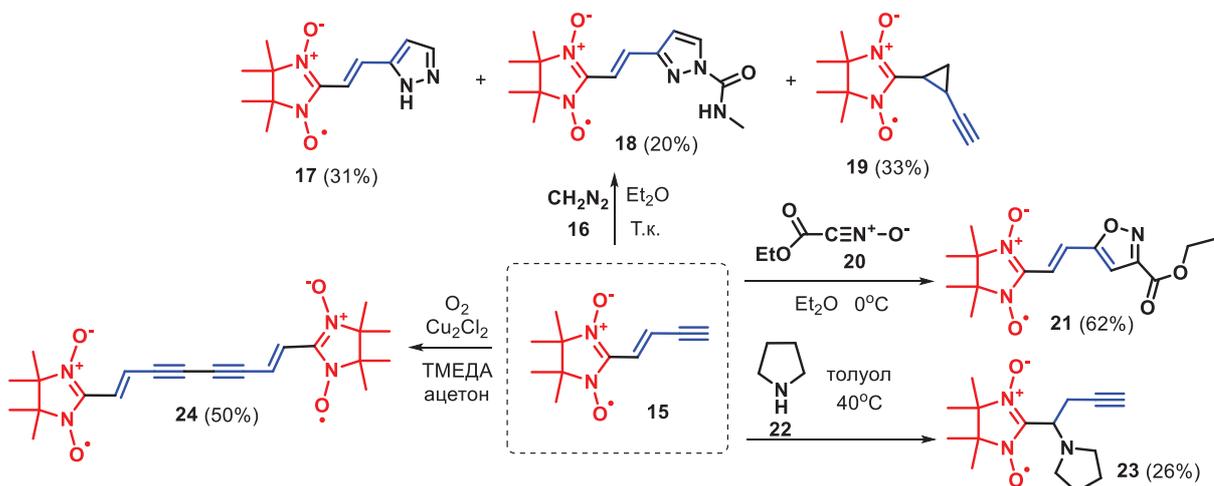


При взаимодействии динитрона **9b**, не содержащего метильной группы при двойной связи, с **2-Li** был выделен продукт реализации элиминационного механизма – нитронилнитроксил **11b** с выходом 5%. Основным же продуктом реакции оказывался нитроксил **12b**, образующийся в результате окисления аддукта **10b**. Стоит отметить, что функцию окислителя в данном случае мог выполнять как кислород воздуха, так и интермедиат **10b**. В пользу последнего свидетельствует факт выделения из реакционной смеси с выходом 15% продукта трехэлектронного восстановления соединения **10b** – гидросиламина **13b**. Меньшая стерическая напряженность аддукта **10b** по сравнению с **10a** обуславливает, по-видимому, заметное снижение скорости реакции элиминирования, в результате чего доминирующим оказывается процесс окислительной трансформации.

Стоит также отметить, что взаимодействие пиридазин-N-оксида **6h** с литийнитронилнитроксидом **2-Li** приводит к образованию енин-замещенного нитронилнитроксильного радикала **15**. Механизм данного превращения также включает стадию образования σ^{H} -аддукта **7h**, раскрытие пиридазинового цикла происходит под действием влаги из воздуха на интермедиат **14**. В результате элиминирования молекулярного азота и воды образуется спин-меченый енин **15**.



Описанное превращение иллюстрирует возможности оригинального синтетического подхода «от сложного к простому» в синтезе спин-меченого винилацетилена **15**, перспективного для последующего конструирования на его основе новых нитронилнитроксильных радикалов. В первую очередь были изучены возможности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.



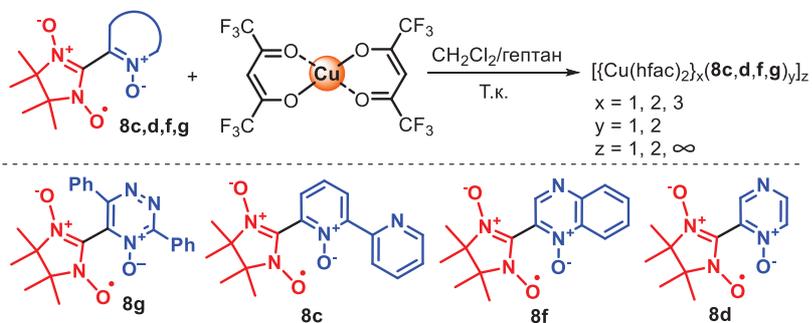
Так было показано, что **15** медленно реагирует с диазометаном **16**, полученным *in situ* из N-метил-N-нитрозомочевины и KOH, с образованием пиразолилвинил-замещенного нитронилнитроксила **17**. Региоспецифичность присоединения CH_2N_2 к тройной связи объясняется сильными π -электроноакцепторными свойствами и непредельным характером нитронилнитроксильного фрагмента. В качестве минорного продукта был выделен амид **18**, наиболее вероятным путем его образования является реакция **17** с метилизоцианатом, который при хранении образуется в образцах N-метил-N-нитрозомочевины. Кроме того, было обнаружено образование циклопропанового производного **19**. Региоспецифично протекала реакция **15** с N-окисью нитрила **20**, генерируемого *in situ* из этилхлороксимидаоцетата в присутствии Et_3N , в результате которого был получен дизамещенный изоксазол **21**. При взаимодействии **15** с пирролидином **22** нуклеофильной атаке подвергается α -атом углерода двойной связи **15** с образованием продукта присоединения амина **23**. В присутствии стерически затрудненного амина и Cu_2Cl_2 реакция окислительной димеризации гладко протекала с образованием бирадикала **24**.

Лигандные системы, содержащие в своей структуре азинильный фрагмент, ковалентно-связанный с нитроксильным функциональным блоком, представляет повышенный интерес для конструирования на их основе

гетероспиновых металлокомплексных соединений, образованных переходными металлами. Взаимодействие таких спин-меченых лигандов с ионами парамагнитных металлов обеспечивает образование гетероспиновых твердых фаз, различающихся соотношением металл/нитроксила, взаимным

расположением парамагнитных центров и характером связей между ними. В этом случае органический парамагнетик, как правило, не испытывает каких-либо заметных структурных превращений, кроме конформационных, что ценно для выявления тонких магнитоструктурных корреляций. Анализ этих зависимостей, в свою очередь, позволяет проводить селективный молекулярный дизайн материалов, характеризующихся скачкообразным изменением магнитных характеристик, в частности в температурной зависимости эффективного магнитного момента.

В рамках диссертационного исследования был проведен синтез медных металлокомплексов, образованных азинилнитроксильными лигандами на основе моно-, ди- и триазинов. Выбор гексафторацетилатоната меди (II) ($\text{Cu}(\text{hfac})_2$) в качестве парамагнитной матрицы был обусловлен возможностями проявления специфических термомагнитных аномалий, а также уникальными термомеханическими эффектами, в частности высокой термострикцией координационных соединений на её основе. Для триазинового лиганда **8g**, содержащего объемные заместители при C(3), C(5) и C(6), получен комплекс $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{8g}]$ с квадратно-пирамидальной координацией атома меди (рис. 1a). Хелатообразующие центры нитронилнитроксильных лигандов на основе моно- (**8c**) и диазинов (**8f**) характеризуются относительно более сильными электрондонорными свойствами, также большей пространственной доступностью по сравнению со производным триазина (**8f**). По этой причине данные лигандные системы имеют более широкие возможности построения



координационных соединений разнообразной архитектуры: в случае хиноксалина **8f** получен centrosymmetric димерный комплекс $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$ (рис. 1b). Для пиразина **8d** выделены как полимерно-цепочечный комплекс $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$ (рис. 1c), так и димер $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8d}]_2$ (рис. 1d). В случае бипиридинового лиганда **8c** в зависимости от стехиометрического соотношения образуются моноядерный $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8c}]$ (рис. 1e), либо биядерный комплекс $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_2\mathbf{8c}]$ (рис. 1f).

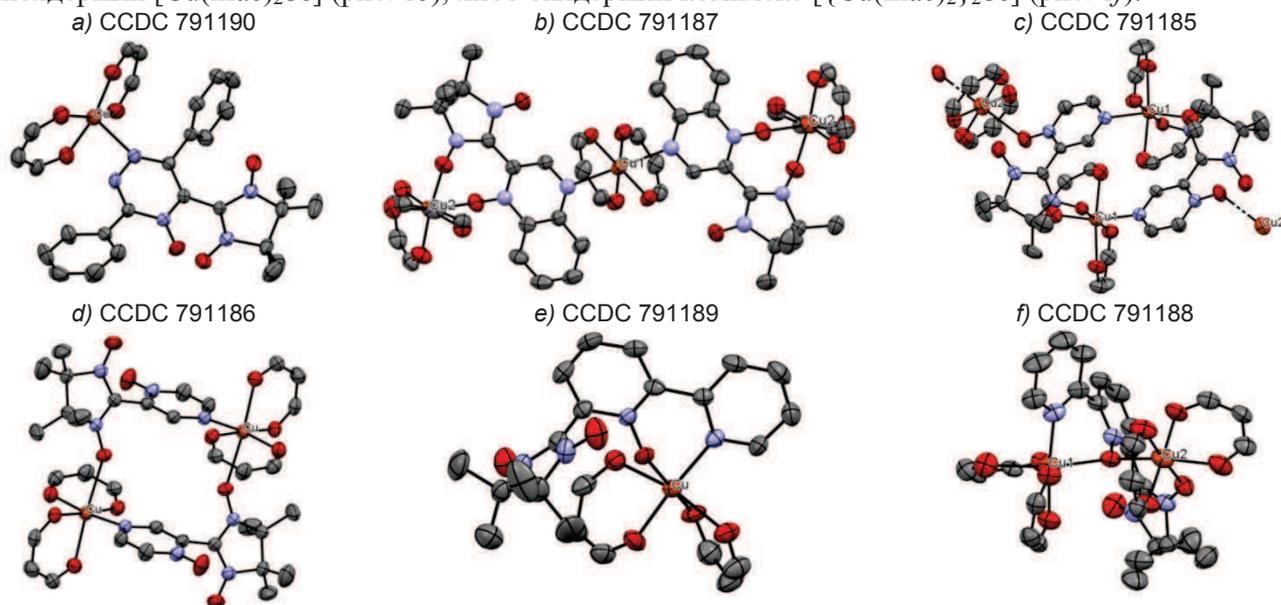


Рис. 1 – Молекулярная структура гетероспиновых металлокомплексов: а) $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8g}]$, б) $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$, в) $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$, д) $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8d}]_2$, е) $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8c}]$ и ф) $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_2\mathbf{8c}]$

Для синтезированных гетероспиновых координационных соединений были проведены магнетохимические исследования.

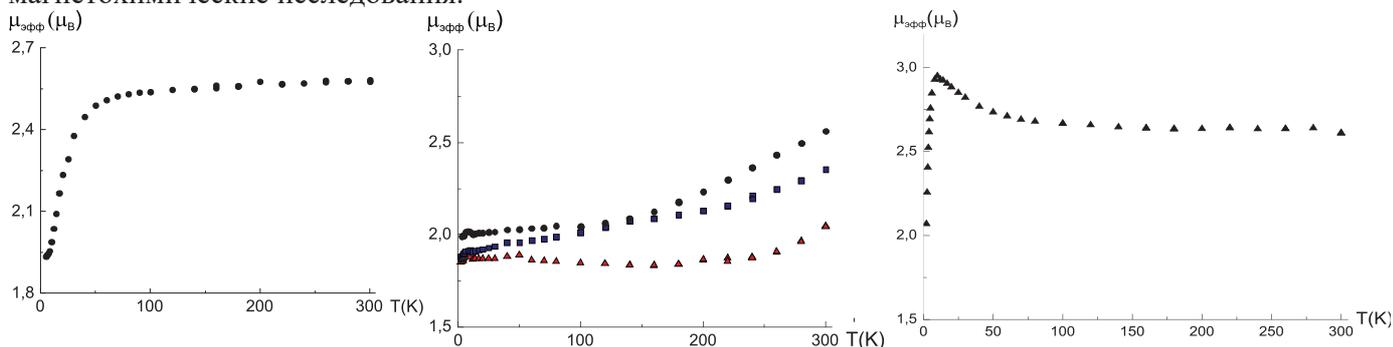


Рис. 2 – Температурные зависимости $\mu_{\text{эфф}}$ для металлокомплексов $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8g}]$ (слева), $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$ (\blacktriangle), $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$ (\blacksquare) и $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_2\mathbf{8c}]$ (\bullet) (посередине) и $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8d}]_2$ (справа)

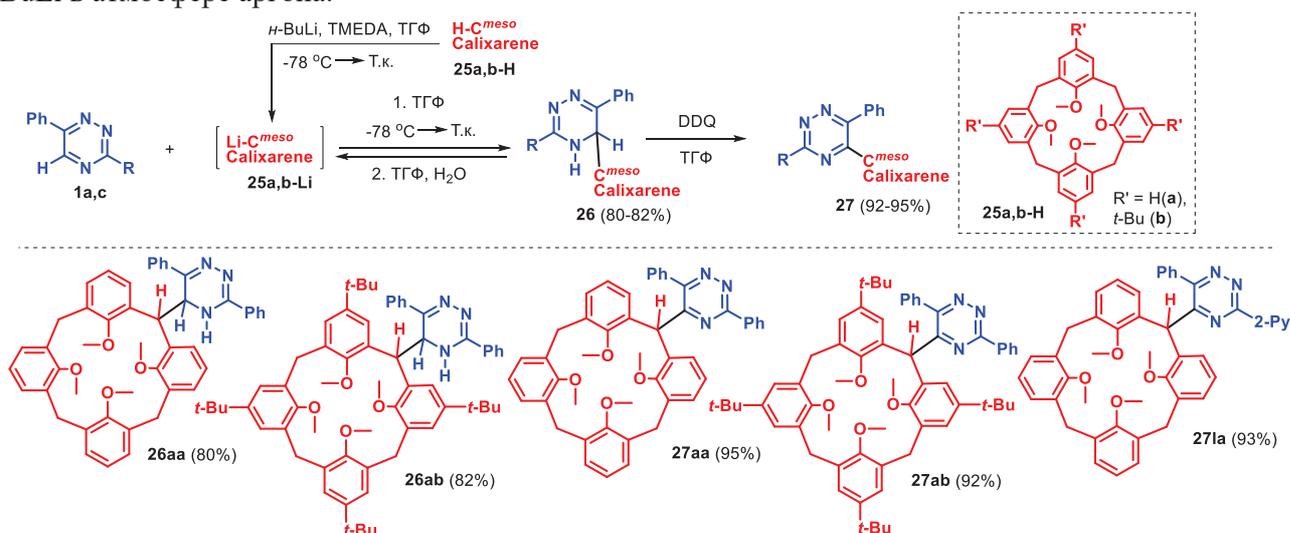
Было обнаружено, что в случае $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8g}]$ величина эффективного магнитного момента ($\mu_{\text{эфф}}$) имеет значение $2.62 \mu_B$ и практически не изменяется в температурном диапазоне 60-300 К. Дальнейшее понижение температуры приводит к уменьшению величины $\mu_{\text{эфф}}$ вплоть до значения $1.95 \mu_B$ при 5 К (рис. 2 (слева)). Поскольку в металлокомплексе ион Cu^{2+} располагается достаточно далеко от нитроксильной группы, слабые антиферромагнитные свойства $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8g}]$ могут быть обусловлены взаимодействием неспаренных электронов нитроксильных групп соседних молекул. В температурных зависимостях $\mu_{\text{эфф}}$ для металлокомплексов $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$, $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$ и $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2\}_2\mathbf{8c}]$ были выявлены близкие магнетохимические закономерности (рис. 2 (посередине)). Так, в диапазоне комнатных температур наблюдаются остаточные явления антиферромагнитных обменных взаимодействий в гетероспиновых кластерах $\text{ONCNO}-\text{Cu}^{2+}$. Сильный антиферромагнитный обмен возникает в результате прямого перекрытия близко расположенных магнитных орбиталей иона Cu^{2+} и нитроксильной группы ($\text{Cu}-\text{O}_{\text{NO}}$ 1.95–2.06 Å). При низких температурах $\mu_{\text{эфф}}(T)$ представляет собой плато с $\mu_{\text{эфф}} \sim 1.8-1.9 \mu_B$, обусловленное вкладом спина иона Cu^{2+} . Характерной особенностью металлокомплекса $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{8d}]_2$ является дуальность его магнитных свойств в разных температурных диапазонах (рис. 2 (справа)). Так, при понижении температуры от 300 К до 10 К проявляются ферромагнитные обменные взаимодействия, при этом значения $\mu_{\text{эфф}}$ возрастают от $2.62 \mu_B$ до $2.95 \mu_B$. При дальнейшем понижении температуры ниже 12 К происходит уменьшение величины $\mu_{\text{эфф}}$, что в свою очередь указывает на преобладание

межмолекулярных обменных взаимодействий антиферромагнитного характера вследствие того, что атомы кислорода нитроксильных групп в этом случае занимают аксиальные позиции и находятся на расстоянии 2.50 Å от иона Cu²⁺, что благоприятствует антиферромагнитному обмену.

2.1.1.2 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводными тетраметоксикаликсаренов

Каликсарены имеют большое значение в супрамолекулярной химии, повышенный интерес к данному классу макроциклических структур обусловлен широкими возможностями их практического использования. На основе каликсаренов известны эффективные ионофорные рецепторы для селективного извлечения ионов металлов, катализаторы, хемосенсоры, трансмембранные переносчики ионов, материалы для нелинейной оптики, биологически активные вещества и системы доставки лекарственных препаратов. Уникальность прикладных свойств каликсаренов связана с их сложной структурной организацией. Наиболее распространенным подходом в дизайне новых функционально замещенных каликсаренов является модификация макромолекулы по верхнему (по OH-группе) и по нижнему (по C(sp²)-H связи ароматического кольца) ободу. Что касается превращений с участием мостиковых CH₂-групп, приводящих к функционализации C(sp³)-H связи, то сведения об этих реакциях представлены единичными примерами, которые появились в последнее время в связи с обнаружением способности у мостиковых CH₂-групп к литиированию.

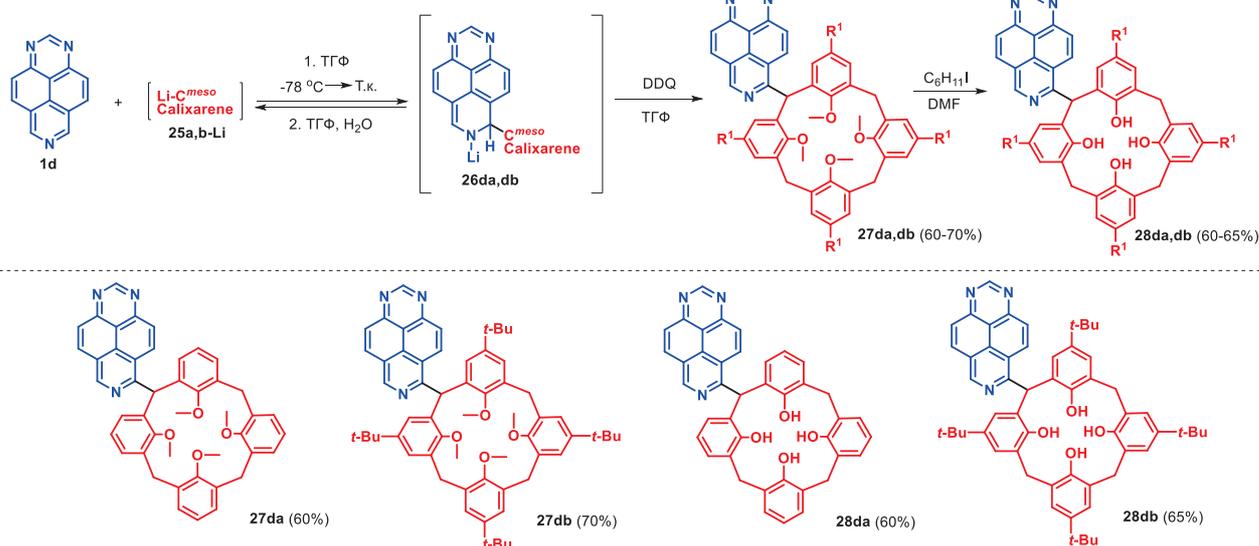
В рамках диссертационного исследования методология нуклеофильного замещения водорода (S_N^H реакции) в азинах и их N-оксидах впервые была применена для получения новых азгетероциклических производных каликсаренов, содержащих фрагменты азгетероциклов по мезо-положению, при использовании 2-литий-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]аренов **25a,b-Li** в качестве нуклеофильных реагентов. Получены продукты сочетания **27aa,ab,la** с триазинами **1a,c**; **27-28da,db** с азапиреном **1d**; **27ca,fa-ka** с N-оксидами **6c,d,f,h-j**. Литийпроизводные **25a,b-Li** синтезированы путем депротонирования метиленовой группы каликсарена **25a,b-H** под действием *n*-BuLi в атмосфере аргона.



Для стабилизации **25a,b-Li** была использован TMEDA в качестве хелатирующего реагента. В результате проведенных исследований было обнаружено, что 1,2,4-триазины гладко реагируют с литийпроизводными **25a,b-Li** с образованием стабильных интермедиатов **26**, представляющих собой σ^H-аддукты, с выходами 80-82%. Дигидросоединения **26** оказались достаточно устойчивыми соединениями, не окисляющимися при длительном хранении на воздухе. Хорошие выходы дигидротриазинов **26aa** (80%) и **26ab** (82%) свидетельствуют о том, что *трет*-бутильные заместители в верхнем ободу каликс[4]арена не оказывают существенного влияния на реакционную способность мезо-литийпроизводного **25a,b-Li**. Вторую стадию S_N^H(AO) процесса, окислительную ароматизацию аддуктов **26**, проводили в ТГФ при комнатной температуре при использовании 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ) в качестве окислителя, что давало соответствующие S_N^H продукты **27** с выходами 92-95%.

Также были проведены исследования реакционной способности субстратов на основе полициклических ароматических углеводородов, в частности производных 1,3,7-триазапирена, в процессах взаимодействия с литийпроизводными каликсаренов в качестве нуклеофилов. Для синтеза 1,3,7-триазапиренов, функционально замещенных фрагментом каликс[4]арена, была применена синтетическая стратегия, включающая ряд последовательных превращений макроцикла, а именно

получение каликсаренов с защищенными гидроксильными группами, проведение *мезо*-литоирования с последующей реакцией нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в 1,3,7-триазапирене **1d** при использовании литийкаликс[4]арена **25a,b-Li** в качестве нуклеофильного реагента, окисление образующегося неустойчивого σ^H -аддукта **26** под действием DDQ и последующее удаление защитной группы под действием циклогексилодида в ДМФА. В результате были получены новые производные 1,3,7-триазапирена **27**, модифицированные фрагментом тетраметоксикаликс[4]арена, с выходами 60-70% и соответствующие тетрагидроксикаликс[4]арены **28** с выходами 60-65%.



Органические молекулярные ансамбли, содержащие в своём составе макроциклический каркас каликс[4]аренов, широко используются как эффективные сенсорные системы для селективного детектирования ионов различных металлов. Для оценки перспектив использования полученных азагетероциклических макромолекул в качестве флуоресцентных сенсоров были исследованы люминесцентные свойства полученных гетероциклических каликсаренов **27** и **28**. В спектрах люминесценции для триазапиренов **27**, функционализированных фрагментом тетраметоксикаликсаренов, наблюдается интенсивный эффект внутримолекулярного переноса заряда (ICT) от донорного каликсаренового фрагмента к электроакцепторному 1,3,7-триазапиреновому заместителю с максимумом эмиссии 575 нм и 550 нм для **27da** и **27db**, соответственно.

Для оценки ионофорной способности и селективности для полученных флуорофоров были записаны спектры эмиссии в присутствии избытка (10 экв.) ионов различных металлов (Al³⁺, Ba²⁺, Be²⁺, Ca²⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺, K⁺, Mg²⁺, Ni²⁺, Sr²⁺, Zn²⁺, Na⁺, Bi³⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, Pb²⁺, Sn²⁺).

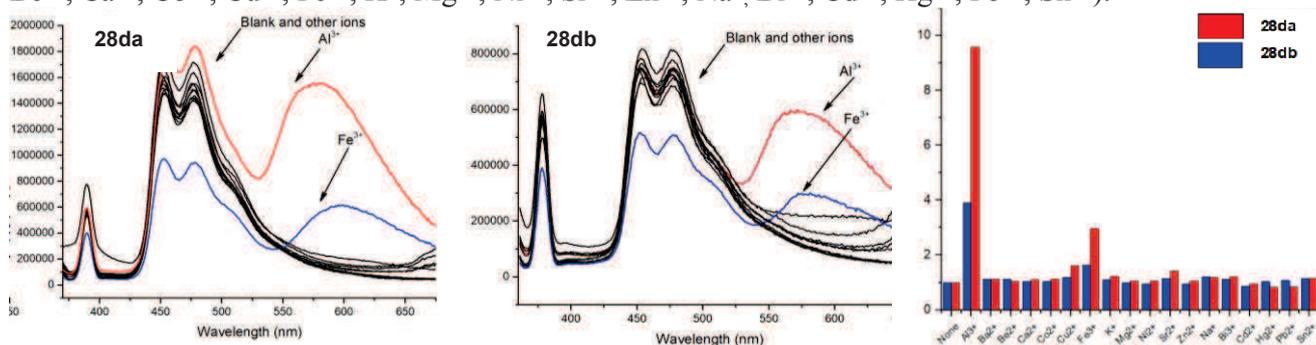
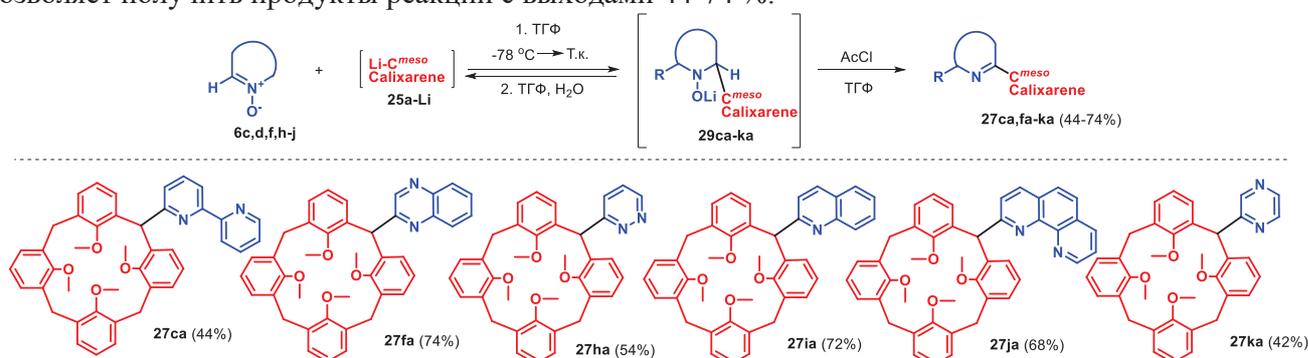


Рис. 3 – Спектры эмиссии для соединений **28da** (слева) и **28db** (посередине) в присутствии ионов металлов (10 экв.) и факторы усиления флуоресценции (FEF = I / I₀) для **28da** и **28db** при добавлении катионов металлов

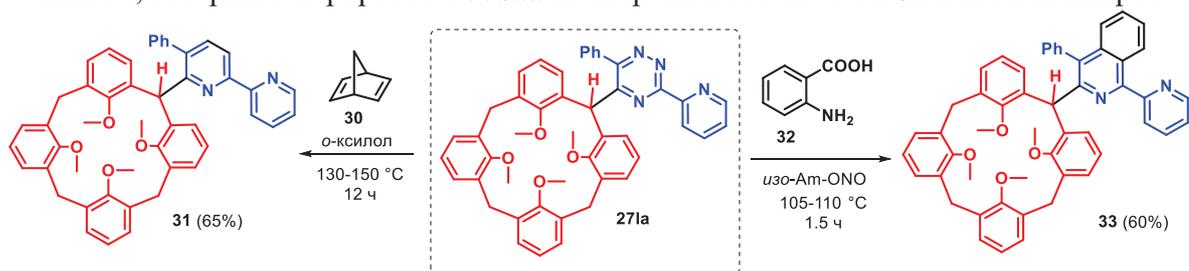
Эксперименты показали, что в случае тетрагидроксикаликсаренов **28** наблюдается избирательность к ионам Al³⁺, Fe³⁺, которая выражается в дополнительном пике эмиссии на 570 нм для **28da** и 560 нм для **28db**, соответственно (рис. 3 (слева и посередине)). Для количественной оценки изменения интенсивности эмиссии для синтезированных соединений в присутствии катионов различных металлов были рассчитаны факторы усиления флуоресценции FEF (рис. 3 (справа)). Так, для соединения **28db** интенсивность эмиссии ($\lambda_{em} = 560$ нм) при наличии в системе ионов Al³⁺ была в 4 раза выше, а в случае присутствия ионов Fe³⁺ – выше в 1.5 раза по сравнению с холостым экспериментом. Стоит отметить, что интенсивность флуоресценции ($\lambda_{em} = 570$ нм) для соединения

28da с ионами Al^{3+} в 9.5 раза выше, а с Fe^{3+} в 3 раза выше, что позволяет судить о большей перспективности соединений без *tert*-бутильного радикала в *para*-положении фенольного кольца.

Для расширения границ применимости предложенного подхода на другие азагетероциклические субстраты было исследовано взаимодействие литийпроизводного тетраметоксиаликс[4]арена **25a-Li** с неактивированными азагетероциклами на основе моно- (пиридин, хинолин, изохинолин, 2,2'-бипиридин) и диазинов (пиразин, хиноксалин, пиридазин). В результате было обнаружено, что реакционной способности данных субстратов не достаточно для того, чтобы образовались желаемые функциональные производные. Для решения этой задачи в реакциях с литийкаликсареном **25a-Li** были введены разнообразные по строению N-оксиды моно- и диазинов **6c,d,f,h-j** моно-, би-, так и трициклического строения. Данные превращения представляют собой двухстадийный процесс, реализация которого осуществляется по схеме «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE). На первой стадии происходит присоединение нуклеофильного реагента **25a-Li** к связи C=N азин-N-оксида **6c,d,f,h-j** с образованием малоустойчивых промежуточных соединений – σ^H -аддуктов **29**. На второй стадии имеет место элиминирование кислородсодержащего фрагмента вместе с протоном при sp^3 -гибридизованном атоме углерода азагетероцикла с образованием ароматизованных S_N^H продуктов **27**. Использование $AcCl$ на стадии ароматизации позволяет получить продукты реакции с выходами 44-74 %.



Известно, что функционально замещенные 1,2,4-триазины, в частности молекулы, содержащие макроциклический каликсареновый фрагмент, являются ценными предшественниками для получения (би)пиридиновых лигандов и флуорофоров с улучшенными фотофизическими свойствами. В результате реакции аза-Дильса-Альдера между каликсаренил-модифицированным 1,2,4-триазином **27la** и 2,5-норборнадиеном **30** был получен 2,2'-бипиридин **31**, содержащий фрагмент каликс[4]арена, с выходом 65%. Производное изохинолина **33** было синтезировано с использованием реакции между **27la** и бензином, который генерировался *in situ* из антралиновой кислоты **32** и изоамилнитрита.



В результате исследования фотофизических характеристик каликсарена **31** было обнаружено, что введение бипиридинного функционального блока в *meso*-положение каликс[4]арена приводит к существенному изменению свойств продукта. Так, в растворе ТГФ при комнатной температуре в УФ-спектре каликсарена **31** наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 292 нм, а также пик эмиссии в области 379 нм в спектре испускания. Были изучены изменения фотофизических свойств соединения **31** при добавлении

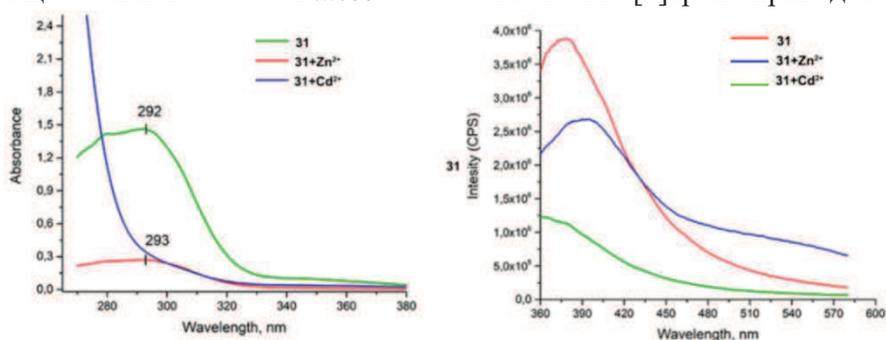


Рис. 4 – Спектры поглощения (слева) и эмиссии (справа) для 2,2'-бипиридина, модифицированного фрагментом каликсарена **31**, в индивидуальном виде и в присутствии катионов Cd^{2+} или Zn^{2+}

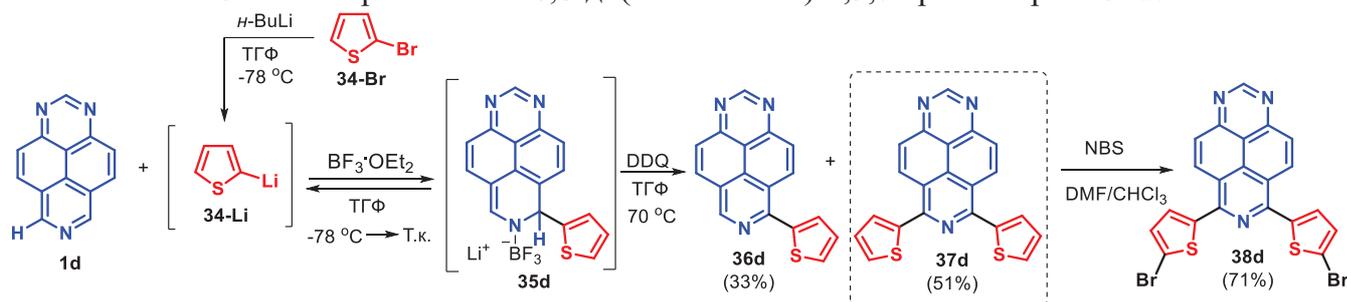
катионов Zn^{2+} и Cd^{2+} . Так, в УФ-спектрах присутствие 1 экв. этих катионов приводило к существенному уменьшению интенсивности пика поглощения при 292 нм (рис. 4), аналогичная тенденция наблюдалась также в спектрах испускания. Добавление 1 экв. Cd^{2+} или Zn^{2+} приводило к резкому тушению флуоресценции наряду с батохромным сдвигом максимумов эмиссии на 5-20 нм. Стоит отметить, что добавление Zn^{2+} к **31** вызывало более сильное красное смещение, в то время как присутствие Cd^{2+} приводило к более сильному тушению флуоресценции. Что касается люминесцентных свойств изохинолинового производного **33**, то в растворе ТГФ в присутствии даже следовых количеств Cd^{2+} наблюдалось также резкое тушение флуоресценции. Таким образом, для синтезированных производных 2,2'-бипиридина и 2-пиридилизохинолина, содержащих фрагмент каликс[4]арена, наблюдалась сильная реакция тушения флуоресценции на катионы Zn^{2+} и Cd^{2+} .

Для оценки возможностей и перспектив применения каликсаренил-модифицированных азагетероциклов в качестве хемосенсоров для флуоресцентного обнаружения и супрамолекулярной экстракции катионов переходных металлов ($M = Zn^{2+}, Cd^{2+}$) были определены значения константы ассоциации (K_a) для металлокомплексов: $K_a = [ML]/([M] \cdot [L])$, где K_a – константа ассоциации, $(\text{моль/л})^{-1}$, $[ML]$ – равновесная концентрация металлокомплекса, моль/л; $[M]$ – равновесная концентрация ионов металла, моль/л; $[L]$ – равновесная концентрация супрамолекулярного лиганда **31**, моль/л. Значение константы ассоциации рассчитывалось на основании данных ультрафиолетовой и флуоресцентной спектроскопии каликсаренил-содержащего 2,2'-бипиридина **31** в присутствии катионов Zn^{2+} , Cd^{2+} в различных концентрациях $(5-9) \cdot 10^{-6}$ моль/л. Результаты экспериментов показали, что в ходе флуоресцентного титрования происходит изменение спектра фотолюминесценции заявляемого вещества в присутствии катионов металлов, при этом $K_a > 10^7 (\text{моль/л})^{-1}$, что существенно выше значений константы ассоциации как для известных 2,2'-бипиридинов, не содержащих макроциклические фрагменты, так и каликсаренил-замещенного 2-пиридил-1,2,4-триазина **27ca** ($K_a < 10^2 (\text{моль/л})^{-1}$). Полученные данные свидетельствуют о сенсорном отклике вследствие образования хелата между исследуемым лигандом и катионом металла. Значительное повышение в значениях константы ассоциации свидетельствует об увеличении избирательности действия исследуемого лиганда и его селективности.

2.1.1.3 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания 1,3,7-триазапирена с литийтиофеном

Синтез моно- и дизамещенных 1,3,7-триазапиренов, содержащих функциональные блоки, способствующих улучшению их флуоресцентных свойств (квантовый выход, время жизни, сольватохромизм и т.д.), является важной задачей при создании органических фотолюминесцентных материалов. Одним из наиболее часто используемых структурных элементов при этом является тиенильный функциональный блок. Кроме того, конструирование органических молекул, характеризующихся эффектом внутримолекулярного переноса заряда (например, «пуш-пульные» флуорофоры), является одной из широко используемых стратегий для создания органических флуоресцентных хемосенсоров для обнаружения нитроароматических соединений.

Для синтеза моно- и бис-тиенил-замещенных 1,3,7-триазапиренов была использована стратегия окислительного нуклеофильного замещения водорода ($S_N^H AO$) в гетероаренах, в частности BF_3 -катализируемой реакции C–H/C–Li сочетания 1,3,7-триазапирена **1d** с 2-тиениллитием **34-Li**, полученным из 2-бромтиофена **34-Br** и *n*-BuLi, которая реализуется как окислительное нуклеофильное замещение водорода ($S_N^H AO$). На первой стадии происходит активация триазапирена **1d** под действием $BF_3 \cdot OEt_2$ с генерацией соответствующей четвертичной соли, которая далее реагирует с 2-тиениллитием **34-Li** с образованием нестабильного σ^H -аддукта **35d**. Интермедиат **35d** под действием окислителя превращается в монозамещенный продукт **36d**, который способен также реагировать с еще одной молекулой 2-тиениллития **34-Li** с образованием 6,8-ди(тиенил-2-ил)-1,3,7-триазапирена **37d**.



С целью демонстрации потенциала синтезированных соединений для дальнейшей функционализации было проведено bromирование тиофенового фрагмента 6,8-ди(тиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирена **37d** с использованием NBS. В результате был получен 6,8-бис(5-бромтиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирен **38d** с выходом 71%.

Для оценки фотофизических характеристик полученных флуорофоров, было проведено исследование спектров поглощения и излучения, определены абсолютные квантовые выходы в различных растворителях. Так, было установлено, что в спектрах поглощения монозамещенное производное **36d** характеризуется двумя пиками в областях 385-390 нм и 287-290 нм. Стоит отметить, что дизамещенный продукт **37d** имеет один интенсивный пик в области 404-434 нм и несколько пиков в области 298-349 нм. В спектрах эмиссии соединений наблюдается один уширенный пик в области 450-500 нм, что, вероятно, связано с внутримолекулярным переносом заряда (ICT) (рис. 5).

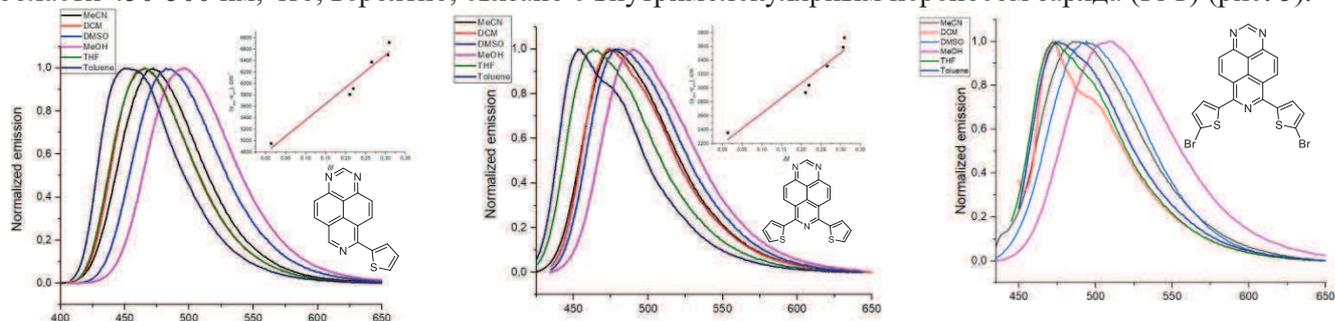


Рис. 5 – Нормированные спектры эмиссии **36d** (сверху), **37d** (по середине) и **38d** (снизу).

График Липперта-Матага (в правом верхнем углу)

Для оценки возможностей применения синтезированных флуорофоров для обнаружения нитроароматических взрывчатых веществ (DNT, TNT, DNOK, TNP) было проведено исследование механизма трансдукции на основе тушения люминесценции 1,3,7-триазапиренов **36d** и **37d**. Для экспериментов использовали растворы хемосенсоров с концентрациями $1 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-6}$ М и аналитов с концентрациями $2 \cdot 10^{-3}$ – $2 \cdot 10^{-4}$ М, чтобы избежать эффекта самотушения. Длина волны возбуждения была выбрана равной 391 нм для **36d** и 413 нм для **37d**, что соответствует переходу $S_0 \rightarrow S_2$ с наивысшим молярным коэффициентом экстинкции, позволяющим эффективно возбуждать флуорофор и избегать коротковолновой УФ-области, в которой большинство исследуемых аналитов поглощают световые волны.

Флуоресцентный отклик хемосенсоров на нитроаналиты был количественно оценен с использованием модели тушения Штерна-Фольмера, которая определяет зависимость изменения интенсивности излучения от концентрации анализируемого вещества (рис. 6). Во всех случаях наблюдалось линейное поведение графиков Штерна-Фольмера, указывающее на преобладание только одного механизма гашения для низких концентраций гасителя (5-50 мкМ). Было обнаружено, что 6,8-ди(тиенил-2-ил)-1,3,7-триазапирен **37d** проявляет очень сильную флуоресцентную реакцию на взрывчатое вещество TNT ($K_{sv} = 1.41 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) с пределом обнаружения (LOD) 0.187 м.д. и радиусом сферы тушения 17 нм. Константы связывания для **36d** были в 10 раз ниже ($1 \cdot 10^3$ – $2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) с LOD около 2 м.д. и радиусом Перрина около 8 нм.

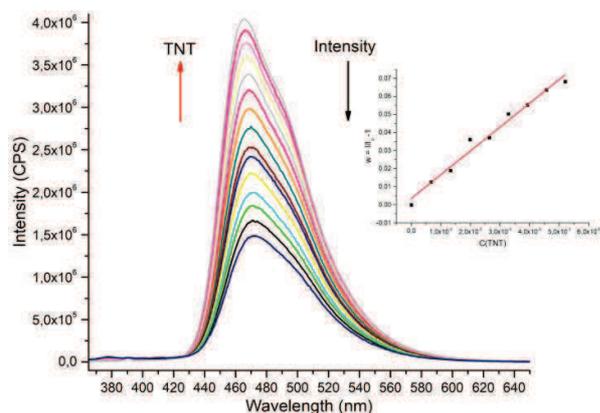


Рис. 6 – Результаты эксперимента по тушению флуоресценции в ацетонитриле ($\lambda_{ex} = 413 \text{ нм}$) излучения сенсора **37d** ($C = 5 \cdot 10^{-6} \text{ М}$) с раствором TNT ($C = 2 \cdot 10^{-4} \text{ М}$) и график Штерна-Фольмера (в правом верхнем углу)

Таблица 1 – Константы тушения Штерна-Фольмера, радиусы сфер тушения на основе модели Перрина и предел обнаружения для сенсоров **36d** и **37d**

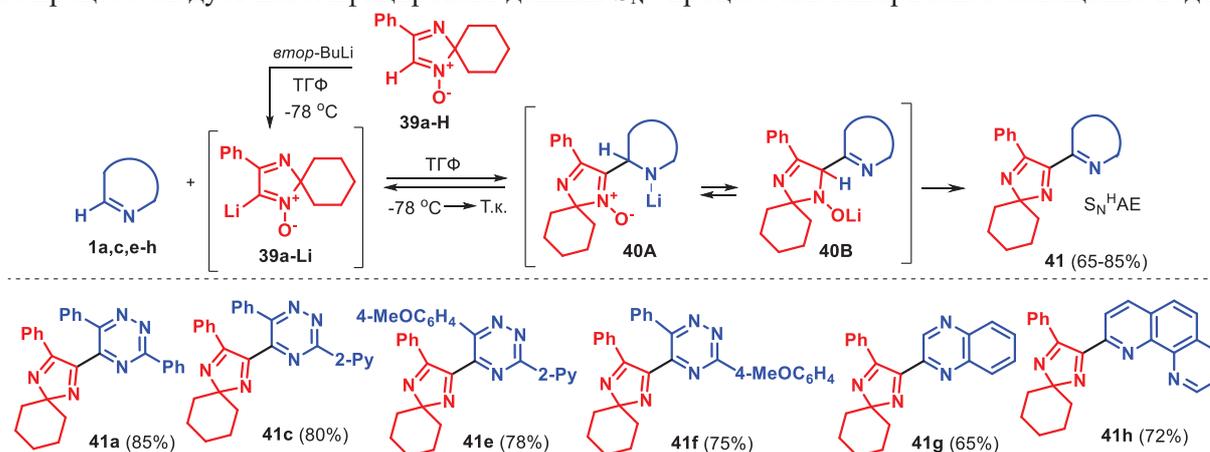
Нитро-аналиты	$K_{sv} (1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1})$		$R_s, \text{ нм}$		Предел обнаружения, млрд. д.	
	36d	37d	36d	37d	36d	37d
TNT	0.16	1.41	8	17	2393	187
DNT	0.10	1.11	7	16	1253	144
TNP	0.32	1.28	11	18	1359	157
DNOC	0.35	0.75	10	14	2397	125

Согласно полученным результатам, статическая модель Штерна-Фольмера признана доминирующей. Прежде всего, линейное поведение графиков наблюдалось во всех случаях при

низких концентрациях. Время жизни в возбужденном состоянии сенсора флуоресценции **37d** оказалось независимым от концентрации тринитротолуола (TNT) (табл. 1). Дополнительный пик поглощения с изобестической точкой, наблюдался в эксперименте по гашению для сенсора **37d**, что можно отнести к образованию нефлуоресцентного комплекса. Кроме того, для анализа трансдукционного механизма процесса тушения в зависимости от расстояния между сенсорами и нитроароматическими соединениями (NAC) дополнительно использовалась модель Перрина. Расчетные значения радиусов тушения сфер оказались выше типичных Ван-дер-Ваальсовых расстояний между хемосенсором **37d** и NAC ($R_s = 14-18$ нм).

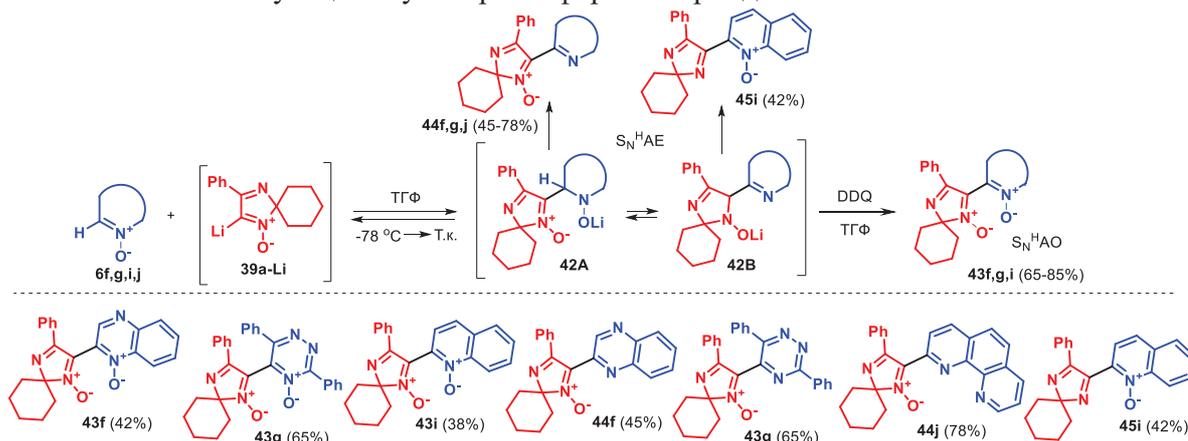
2.1.1.4 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным 2H-имидазол-1-оксида

Молекулярные системы, содержащие бигетероциклический скелет, в частности производные азинов, функционализированные фрагментом имидазола, представляют интерес как перспективные фармакоактивные соединения, способные селективно связываться с рецепторами биомолекул. Кроме того, производные имидазолов рассматриваются сегодня в качестве важнейших конструктивных блоков в современных светоизлучающих и жидкокристаллических материалах, солнечных батареях, красителях и пигментах. Для синтеза функционально замещенных азгетероциклов был разработан простой и удобный подход, основанный на S_N^H -реакциях литийпроизводного альдонитрона с азинами **1**. Известно, что нитроны **39a-H**, содержащие протон при α -углеродном атоме относительно N-оксидной группы, проявляют кислотные свойства и при взаимодействии с металлоорганическими основаниями (*втор*-BuLi, LDA) образуют соответствующие литийпроизводные **39a-Li**. Относительная устойчивость образующихся интермедиатов, представляющих собой диполь-стабилизированные карбанионы, обусловлена как электроакцепторным эффектом N^+-O^- группы, так и возможностью образования термодинамически выгодной внутримолекулярной координационной связи $O \cdots Li$. В процессе исследования предложенного S_N^H -подхода было обнаружено, что литийпроизводное **39a-Li** гладко реагирует с π -дефицитными азгетероциклическими субстратами **1**. На первой стадии S_N^H реакции происходит нуклеофильное присоединение литийпроизводного **39a-Li** к $HC=N$ связи азина **1** с образованием σ^H -аддуктов **40**. Данные интермедиаты обладают ограниченной устойчивостью, которые способны существовать в двух таутомерных формах **40A** и **40B**. На второй стадии происходит реакция отщепления с образованием гетероциклических производных **41** без N-оксидного фрагмента в структуре, в этом случае процесс следует классифицировать данный S_N^H процесс как викариозное замещение водорода.



Следует отметить, что в случае использования менее электрофильных неактивированных моноазинов (пиридин, хинолин) в реакциях с литийорганическим соединением **39a-Li** образование соответствующих продуктов C–C сочетания не было зафиксировано. Для достижения поставленной цели получения бигетероциклических ансамблей были исследованы синтетические возможности применения N-оксидов в данной реакции. Так, было обнаружено, что литийпроизводное циклического альдонитрона **39a-Li** вступает во взаимодействие не только с N-оксидом 1,2,4-триазинов, но и с активированными формами хиноксалина, 1,10-фенантролина и хинолина. Данные превращения приводят к образованию двух разных типов продуктов: соединениям с двумя N-оксидными фрагментами **43** и гетероциклам, содержащим N^+-O^- в структуре имидазола **44** и азина **45**. Промежуточные продукты **42**, образующиеся на стадии присоединения, могут существовать в двух таутомерных формах **42A** и **42B**. Эти интермедиаты соответствуют S_N^H АО продуктам, их структура определяется условиями стадии ароматизации. В отсутствие окислителя образуются соединения **44** и

45, содержащие одну N⁺-O⁻ группу в азольном или азиновом субстрате, что обусловлено большей стабильностью соответствующих таутомерных форм интермедиатов **42A** и **42B**.

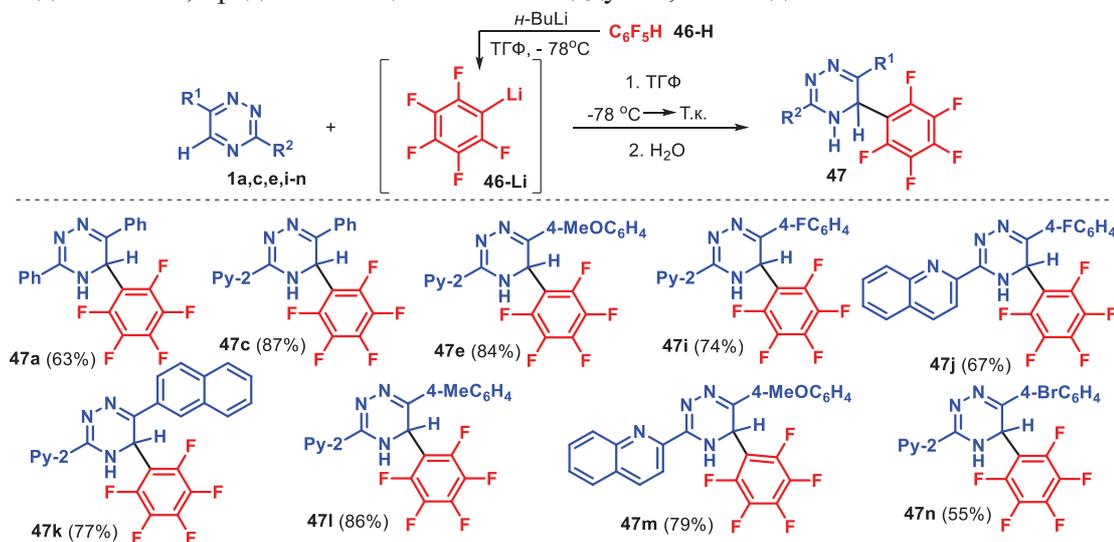


2.1.1.5 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием

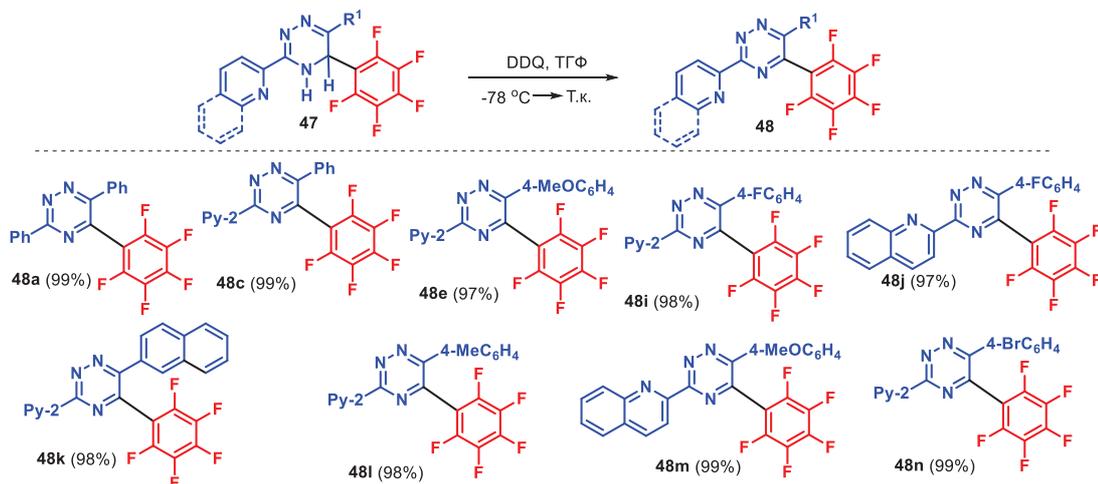
Повышенный интерес к гетероциклическим соединениям, содержащим полифторароматические фрагменты, обусловлен тем, что включение атомов фтора или фторсодержащих групп в органические структуры увеличивает их стабильность к окислительным и другим нежелательным деградиационным процессам, улучшает липофильность, а также транспортные функции, включая проникновение через гематоэнцефалический барьер. Наличие электроотрицательного фторарильного фрагмента приводит к повышению эффективности фотолюминесценции, минимизации самотушения и снижению разницы в уровнях энергии ВЗМО/НВМО, что имеет ключевое значение в дизайне перспективных фотоактивных материалов. Кроме того, включение фторорганических фрагментов в структуру органических молекул может быть использовано для настройки их свойств. Для создания новых полифторарил-замещенных азагетероциклических соединений была разработана стратегия прямых, не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием, а также сопутствующие структурные превращения.

2.1.1.5.1 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания ароматических азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием

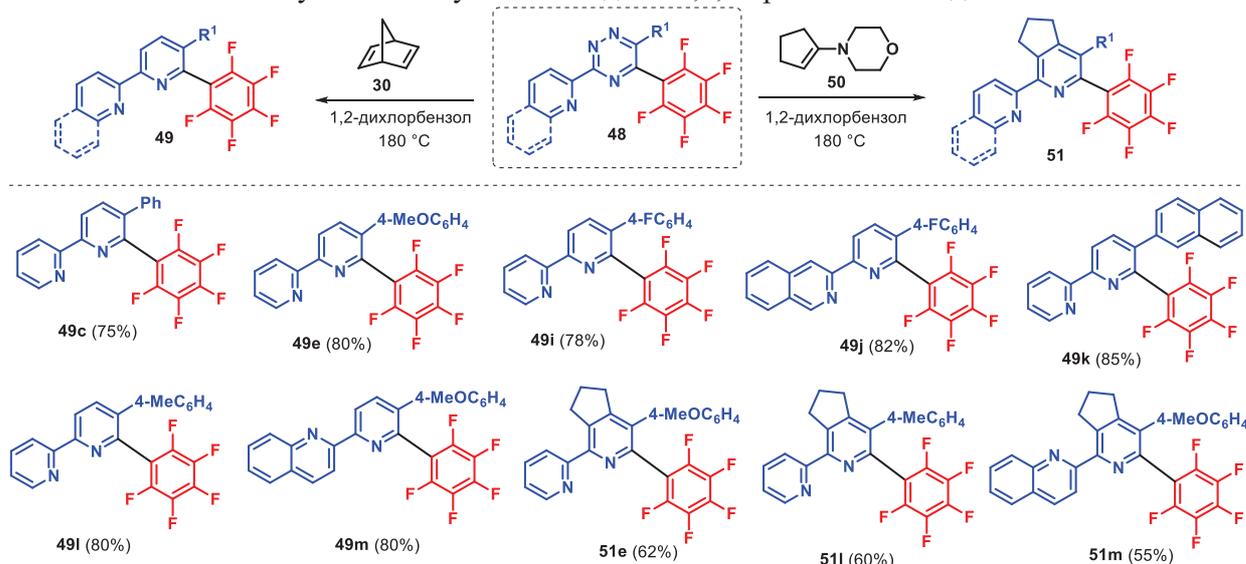
Методология S_N^H реакций была успешно применена для прямой функционализации азагетероциклических субстратов на основе 1,2,4-триазинов **1** под действием пентафторфениллития **46-Li** в качестве нуклеофильного реагента, полученного из пентафторбензола **46-H** и *n*-BuLi. Стоит отметить, что литийпроизводное **46-Li** представляет собой относительно стабильное соединение вследствие электроноакцепторного характера атомов фтора в ароматическом кольце. Проведенные синтетические исследования показали, что на первой стадии образуются стабильные дигидросоединения **47**, представляющие собой σ^H-аддукты, с выходами 55-87%.



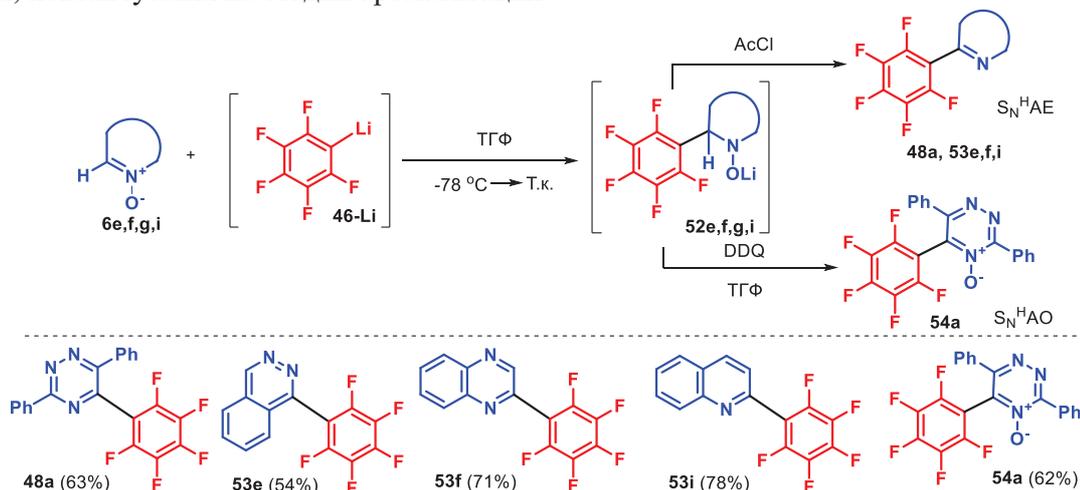
Для получения соответствующих S_N^H-продуктов **48** интермедиаты **47** были подвергнуты окислительной ароматизации под действием различных окислительных агентов на основе хинонов. Наилучшие результаты (выход 97-99%) были достигнуты при использовании DDQ.



Следующим шагом на пути к целевым полифторариллированным 2,2'-бипиридинам было применение реакции аза-Дильса-Альдера для синтезированных функционально-замещенных 1,2,4-триазинов **48** при использовании 2,5-норборнадиена при кипячении реакционной массы в 1,2-дихлорбензоле. В результате был получен ряд 2,2'-бипиридиновых лигандов **49** с выходами 75-85%. При использовании 1-морфолиноциклопентена в качестве диенофила циклопента[с]пиридины **51** были получены в результате кипячения реакционной массы в 1,2-дихлорбензоле с выходами 55-62%. Также было обнаружено, что пентафторфенил-замещенные триазины **48** и их 2,2'-бипиридиновые аналоги **49** и **51** также могут быть получены исходя из 1,2,4-триазин-4-оксидов.



В случае С-Н функционализации моно-, ди- и триазин-*N*-оксидов литийпроизводное **46-Li** на первой стадии присоединяется к $C=N^+-O^-$ связи азин-*N*-оксидов **6** с образованием σ^H -аддуктов **52**, которые далее могут быть превращены в различные продукты пентафторариллирования в зависимости от условий, используемых на стадии ароматизации.



Было обнаружено, что пентафторфенилазины **48a**, **53e,f,i** образуются с выходом 54-78% в результате элиминационной ароматизации. Также были оптимизированы условия C–C сочетаний при использовании различных дезоксигенирующих агентов, таких как AsCl, As₂O и TFFA. Наибольший выход триазина (65%) был достигнут, когда реакцию смесь обрабатывали AsCl в качестве дезоксигенирующего реагента. Кроме того, для получения продуктов C–C сочетания азин-N-оксидов с сохранением N⁺–O⁻ группы изучены закономерности окислительной ароматизации. Было обнаружено, что пентафторфенил-замещенный 1,2,4-триазин-1-оксид **54a** является единственным продуктом реакции 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксида с **46-Li** в присутствии DDQ.

При изучении фотофизических свойств синтезированных 2,2'-бипиридинов **49** и **50** было показано, что соединения демонстрируют флуоресценцию в растворе ацетонитрила, при этом квантовый выход и максимумы эмиссии существенным образом зависят от природы ароматических заместителей бипиридинового кольца, а также от наличия ароматического или циклоалифатического фрагмента, присоединенного к терминальному пиридиновому кольцу (табл. 2). Было показано, что соединения **49c,i,j**, содержащие фенильный или 4-фторфенильный заместитель в положении C(5), обладают очень слабой флуоресценцией с квантовыми выходами, не превышающими 2%. 2,2'-Бипиридины **49e,l**, содержащие более сильный электронодонорный 4-метоксифенильный остаток, показали флуоресценцию с квантовым выходом до 24.4%, что сопровождалось сильным батохромным сдвигом максимумов излучения до 397 нм. Также было обнаружено, что аннелирование дополнительного электронодонорного фрагмента, а именно бензольного кольца с концевым пиридиновым заместителем, приводит к дальнейшему улучшению фотофизических свойств. Так, соединение **49m** показало квантовый выход флуоресценции до 72.9% и заметное батохромное смещение максимума излучения на 26 нм (до 423 нм) по сравнению с соединением **49e**. Однако в случае соединения **51m**, когда дополнительный электронодонорный циклопентеновый фрагмент, был аннелирован с центральным пиридиновым кольцом, которое непосредственно связано с перфторфенильным заместителем, квантовый выход флуоресценции снижается до 1.7%, хотя наблюдалось более существенное батохромное смещение максимума излучения до 437 нм. Это явление может быть связано с самой сильной внутримолекулярной передачей заряда для этого представителя среди других представленных флуорофорных систем. Следует также отметить, что включение фрагмента нафталин-2-ила в бипиридин **49k** приводит к квантовому выходу флуоресценции 49.9%.

Стоит отметить, что бипиридин **51e**, являясь примером «пуш-пульной» флуорофорной системы, заслуживает внимания как модельное соединение для углубленного исследования фотолуминесцентных свойств. Так, для этой структуры были изучены фотофизические характеристики в различных растворителях (рис. 7). В частности, было обнаружено явление положительного сольватохромизма для соединения **51e** при переходе от наименее полярных растворителей (гексана) до наиболее полярного метанола и ДМСО, что указывает на реализацию явления внутримолекулярного переноса заряда (ICT) при фотовозбуждении.

Среди множества органических

Таблица 2 – Фотофизические характеристики соединений **49** и **51** (в MeCN)

Соединения 49 и 51	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	Φ , %
49c	292	303, 310, 318, 359, 377, 396	1.0
49e	299	397	24.4
49i	233, 292	302, 310, 316, 361, 379, 399	2.0
49j	224, 244, 258, 312	324, 333, 342	< 0.1
49k	284, 300	391	49.9
49l	293	304, 312, 319, 363, 382, 402	2.8
49m	314, 340	423	72.9
51e	292	378, 391	17.3
51l	290	312, 319, 366, 384, 404	< 0.1
51m	311, 337	323, 333, 341, 437	1.7

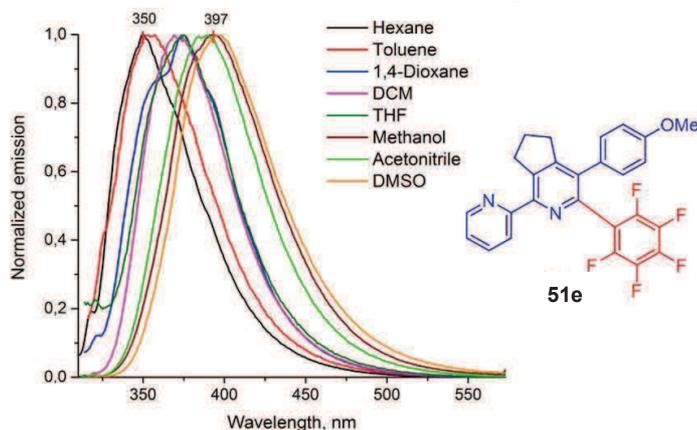
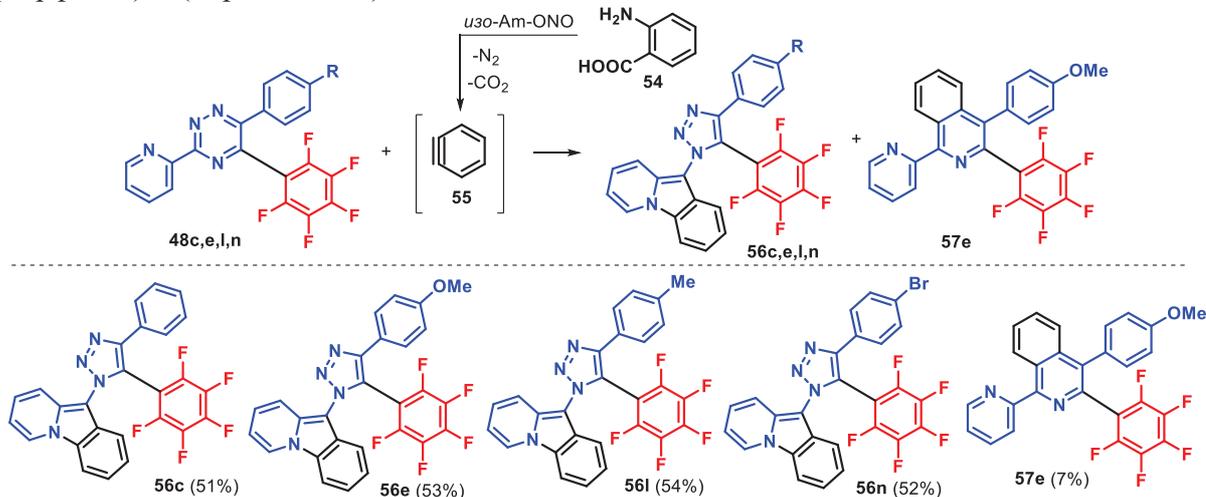


Рис. 7 – Нормализованные спектры люминесценции для соединения **51e** в различных растворителях

молекул, которые содержат в своём составе фторорганический фрагмент, особое внимание заслуживают производные на основе 1,2,3-триазола. Благодаря повышенной устойчивости к метаболическим деградационным процессам и способности к селективному связыванию с биологическими мишенями производные триазола используются как хорошие линкеры и/или спейсеры. Также данные соединения входят в состав перспективных флуорофоров, позволяющих настраивать оптические свойства сложных молекулярных систем. Известно, что пиридо[1,2-*a*]индольный скаффолд достаточно широко распространён в дизайне биологически активных соединений и перспективных полупроводниковых материалов. Функциональные производные пиридо[1,2-*a*]индола показывают сильную флуоресценцию с эмиссией в диапазоне от синего до оранжевого, поэтому эти структуры представляют интерес для клеточной визуализации, а также как многофункциональные флуоресцентные зонды для хемосенсорики. Поиск новых синтетических подходов к конструированию сложных мультифункциональных органических ансамблей, в которых биогенные полифторарильный, триазольный и пиридоиндольный фрагменты образуют единую хромофорную систему, является на сегодня актуальной задачей междисциплинарного характера.

Для решения поставленной задачи были проведены исследования структурных трансформаций полифторсодержащих азиновых производных, основанные на подходах диенового синтеза, вицинальной модификации через ариновые интермедиаты и родственных синтетических превращениях. Так, был осуществлён направленный синтез новых фотоактивных полифторированных 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов **56**. Исходными соединениями для синтеза ранее неизвестных соединений **56**, содержащих в положении С(5) триазольного цикла фрагмент пентафторфенила, являются 5-(перфторфенил)-6-арил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазины **48**, которые вступают во взаимодействие с 1,2-дегидробензолом **55**. Для генерации арина в этом случае использовалось диазотирование антралиновой кислоты **54**. В результате реакции были получены продукты перегруппировки пиридилтриазиновой системы **56**, содержащие в положении С(4) остаток пентафторфенила, с выходами 51-54%. Исключение составило взаимодействие с триазином **48n**, содержащим в положении С(6) *n*-метоксифенильный заместитель. В этом случае в составе продуктов были обнаружены как 10-(4-(4-метоксифенил)-5-(перфторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индол **56e**, так и продукт классической реакции аза-Дильса-Альдера – 4-(4-метоксифенил)-3-(перфторфенил)-1-(пиридин-2-ил)изохинолин **57e** с выходом 7%.



Для оценки фотофизических свойств новых полифторарильных бигетероарильных флуорофорных систем были проведены измерения спектров поглощения, эмиссии (табл. 3). В спектрах поглощения у полученных соединений **56** присутствует сложная структура пиков в области 368-407 нм и два максимума при 310 и 325 нм, в то время как в случае соединения **57e** наблюдается один пик в области 330 нм. Спектры эмиссии для синтезированных производных **56** и **57e** в растворах измерены при длине волны возбуждения, соответствующей длинноволновому максимуму в спектрах поглощения. Было обнаружено, что типичные максимумы эмиссии, полученные при облучении растворов, находятся в области зеленого света при 500 нм, за исключением случая соединения **57e**, которое показывает максимумы эмиссии в области синего света при 425 нм.

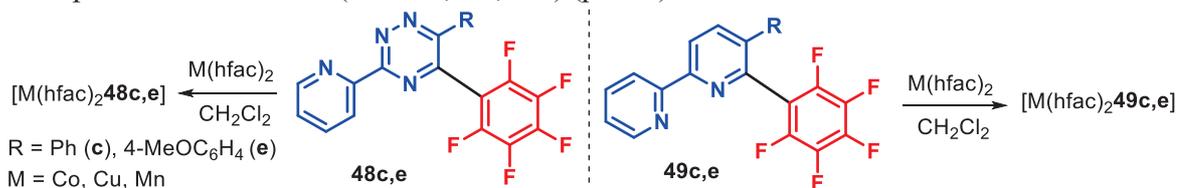
При расчете квантовых выходов флуоресценции была выявлена корреляция «структура-свойство» для синтезированных соединений в зависимости от природы заместителя, находящегося в С(4) положении триазольного кольца.

Так, при наличии в данном положении донорных групп, в частности содержащих метоксильный фрагмент (**56e**), выход составил 2.6%, толильный (**56l**) – 1.1%, без заместителя (**56c**) – 1%, при наличии брома в данном положении (**56n**) квантовый выход составил 0.8%. Стоит отметить, что в случае соединения **57e**, содержащего в своём составе метоксильный заместитель, квантовый выход был менее 0.1%. Таким образом, наличие сопряженной системы между фрагментом 1,2,3-триазола и пиридо[1,2-*a*]индола является необходимым условием для усиления флуоресценции.

Синтезированные пентафторфенил-модифицированные азагетероциклические лигандные системы представляют повышенный интерес в координационной, аналитической, супрамолекулярной химии и катализе. Введение атомов фтора или фторсодержащих групп в органические молекулы приводит к значительным изменениям химических, окислительно-восстановительных и фотофизических характеристик фторированных веществ по сравнению с их нефторированными аналогами. Так, на основе 2-пиридил-1,2,4-триазинов **48** и 2,2'-бипиридинов **49** были синтезированы мооядерные металлокомплексные соединения $[M(hfac)_2\mathbf{48c,e}]$ и $[M(hfac)_2\mathbf{49c,e}]$ с ионами переходных металлов ($M = Co, Cu, Mn$) (рис. 8).

Таблица 3 – Основные спектральные характеристики соединений **56** и **57e** (измеренные в растворе MeCN)

Соединение 56 и 57	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	Стоксов сдвиг, нм/см ⁻¹	Φ , %
56c	387, 369, 323, 310	500	113/583 9	1.0
56e	407, 386, 368, 324, 310	501	98/4610	2.6
56l	387, 369, 324, 311	500	113/583 9	1.1
56n	406, 386, 368, 323, 311	500	94/4630	0.8
57e	330	426, 365	96/6829	<0.1



Синтезированные металлокомплексы полифторсодержащих лигандов с переходными металлами имеют хорошие перспективы практического использования в качестве перспективных гибридных (органонеорганических) материалов для различных областей молекулярной электроники, в частности в качестве сигналообразующих функциональных блоков для селективного электрокаталитического обнаружения аналитов.

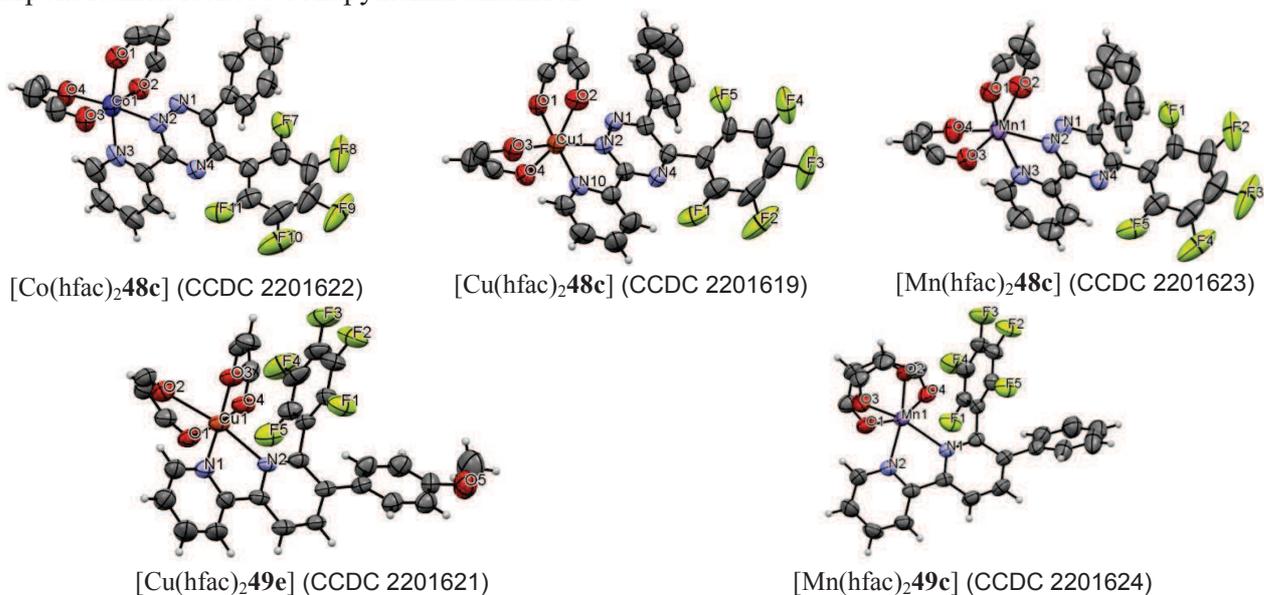
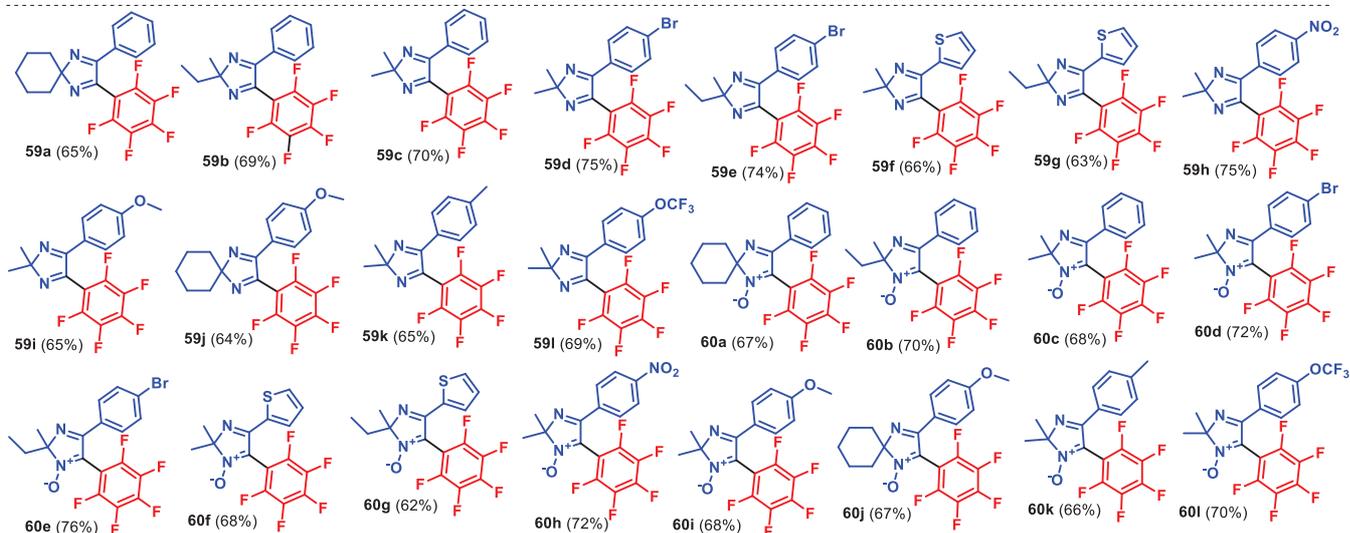
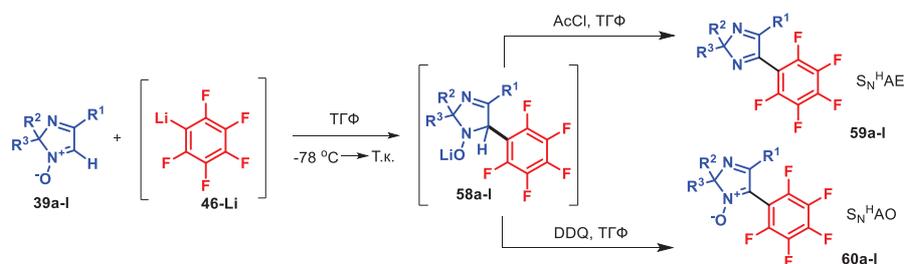


Рис. 8 – Молекулярная структура металлокомплексных соединений $[M(hfac)_2\mathbf{48}]$ и $[M(hfac)_2\mathbf{49}]$ с ионами переходных металлов ($M = Co, Cu, Mn$)

2.1.1.5.2 Не катализируемые переходными металлами P–H/C–Li сочетания неароматических азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием

Новые пентафторарил-замещенные производные 2*H*-имидазола были синтезированы в результате реализации C–H/C–Li сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a-l** с пентафторфениллитием **47-Li**, полученным из пентафторбензола **47-H** *in situ*.



Согласно современным представлениям о реакциях нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) на первой стадии пентафторфениллитий **47-Li** атакует связь $HC=N^+-O^-$ имидазол-N-оксидов **39a-l**, представляющих собой неароматические азагетероциклы, содержащие активный для нуклеофильной C–H функционализации углеродный центр C(5), с образованием нестабильных σ^H -аддуктов **58a-l**, которые могут быть превращены в соответствующие S_N^H -продукты двух типов – соединений, образующихся либо по схеме «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE), либо по схеме «Присоединение – Окисление» ($S_N^HАО$). Так, при наличии в реакционной смеси дезоксигенирующего агента превращение интермедиатов **58a-l** в пентафторфенил-модифицированные S_N^HAE продукты **59a-l** с выходом 64-75%; в присутствии внешнего окислителя превращение протекает по $S_N^HАО$ схеме с получением содержащих N-оксидную группу продуктов **60** с выходами 62-76%.

Пентафторфенильный фрагмент является важнейшим конструкционным блоком перспективных фотоактивных соединений, на основе которых известны сенсорные системы для определения pH в различных объектах, включая живые системы. Синтезированные производные 2*H*-имидазола **59**, содержащие электрондонорные и акцепторные заместители в вицинальном положении, являются перспективными «пуш-пульными» флуорофорными системами. Для оценки возможностей практического применения данных соединений в дизайне фотоактивных материалов было проведено исследование фотофизических свойств синтезированных соединений **59**: изучены спектры поглощения, эмиссии, определен абсолютный квантовый выход флуоресценции (табл. 4).

Стоит отметить, что в спектрах эмиссии синтезированных соединений **59** в растворах MeOH наблюдается один пик в области 316-335 нм и дополнительный уширенный пик в диапазоне 352-475 нм у молекул **59f,g,i-k**. Было показано, что наличие в положении C(4) имидазольного цикла 5,6-дизамещенных 2*H*-имидазолов **59** донорных заместителей, таких как 2-тиенил, *n*-метоксифенил, *n*-толил, приводит к появлению дополнительного уширенного максимума испускания в области $\lambda_{em} = 352-475$ нм, что, вероятнее всего, обусловлено эффектом

Таблица 4 – Фотофизические свойства 2*H*-имидазолов **59** (в MeOH)

Соединения 59	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	Φ , %
59a	263	317	<0.1
59b	266	316	<0.1
59c	259	316	<0.1
59d	272	316	<0.1
59e	272	317	<0.1
59f	261, 302	333, 420 (уш.)	<0.1
59g	304	333, 420 (уш.)	<0.1
59h	272	316	0.6
59i	305	331, 475 (уш.)	0.1
59j	305	335, 464 (уш.)	0.2
59k	277	317, 352(уш.)	<0.1
59l	256	316	1.9

внутримолекулярного переноса заряда (ICT). Явление переноса заряда от донорной части молекулы (2-тиенильный, 4-метоксифенильный, 4-толильный заместители) к акцепторной (пентафторфенильный заместитель) было обнаружено для вицинально дизамещенных 2*H*-имидазольных «пуш-пульных» систем **59f,g,i-k**. Также было показано, что наличие эффекта ICT зависит существенным образом от природы и полярности растворителей.

На рис. 9 представлены спектры эмиссии соединения **59f** в различных растворителях. Было показано, что в случае использования полярных протонных растворителей для **59f** наблюдается появление дополнительного максимума эмиссии $\lambda_{em} = 420$ нм ($\lambda_{ex} = 302$ нм) в MeOH и при $\lambda_{em} = 420$ нм ($\lambda_{ex} = 300$ нм) в EtOH. В то же время при использовании как полярных апротонных растворителей (DMF, MeCN, ТГФ, DCM, 2-МеТГФ, EtOAc, DMSO), так и неполярных (циклогексан, толуол) подобного явления не наблюдалось.

Для синтеза флуорофоров с улучшенными фотофизическими характеристиками была применена стратегия функционализации по *para*-положению арильного фрагмента. В частности, была использована реакция Сузуки-Мияуры между бромпроизводным **59d** и бороновыми кислотами **60a-f**, содержащими сильный электрондонорный функциональный блок (фрагменты трифениламина, карбазола, полиметоксибензола), в присутствии Pd(PPh₃)₄ (10 мол. %) как катализатора, K₂CO₃ (5 экв.) в качестве основания и смеси 1,4-диоксан/вода. В результате были получены шесть новых флуорофоров **61a-f** с выходами 30–94%. Во всех случаях оказалось, что реакция протекает региоселективно, за исключением *p*-метоксифенилборной кислоты, в этом случае был выделен продукт дизамещения **61e** с выходом 30%.

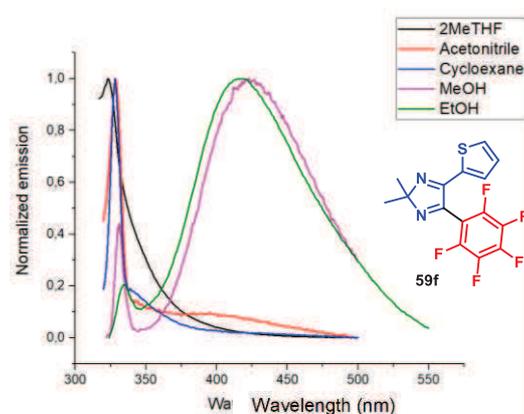
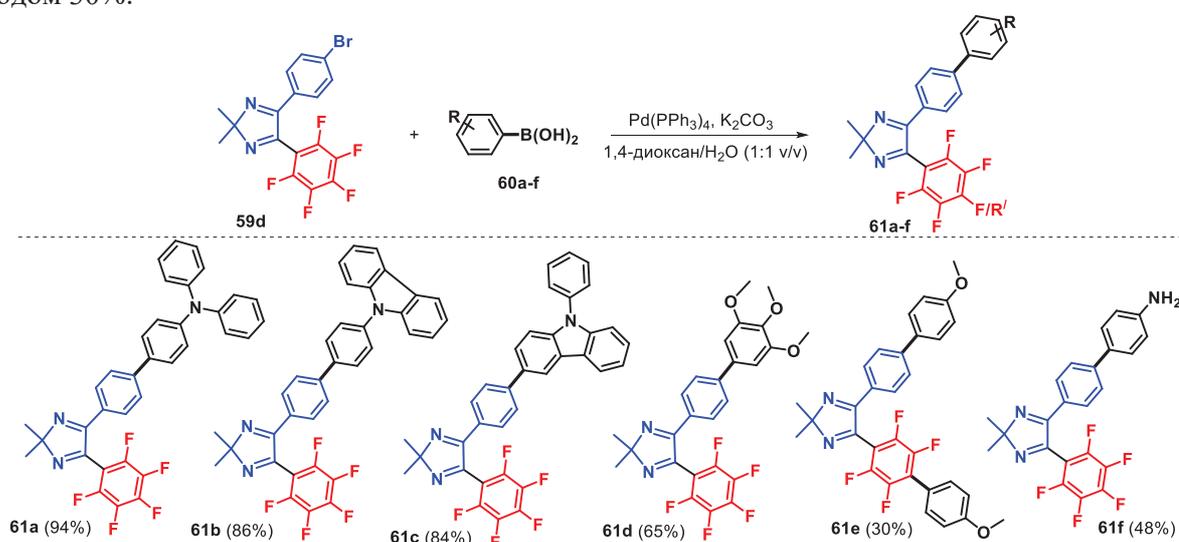


Рис. 9 – Спектры эмиссии для **59f** в различных растворителях



Для синтезированных флуорофорных систем были проанализированы спектры поглощения, эмиссии, определены значения абсолютного квантового выхода в органических растворителях (толуол, MeCN, ТГФ, ДМСО) и в смеси буфера Бриттона-Робинсона BRB/ДМСО (99/1 об. доли, pH 7). В спектрах поглощения наблюдаются одиночные пики в диапазоне 314–386 нм, относящиеся к $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу, за исключением спектра соединения **61c**, содержащего два пика (табл. 5).

Таблица 5 – Данные по эмиссии для флуорофоров **61** в различных растворителях

Флуорофор	λ_{em} , нм ^a				
	BRB/ДМСО (pH 7) (99/1 об. доли)	ДМСО	MeCN	ТГФ	толуол
61a	468 (уш.)	610 (уш.)	600 (уш.)	498 (уш.)	446 (уш.)
61b	422 (уш.)	540 (уш.)	539 (уш.)	450 (уш.)	406 (уш.)
61c	438 (уш.)	519 (уш.)	516 (уш.)	451 (уш.)	407 (уш.)
61d	445 (уш.)	552 (уш.), 351	553 (уш.), 339	472 (уш.)	427 (уш.)
61e	406 (уш.)	472 (уш.)	461 (уш.)	417 (уш.), 346	391 (уш.), 348
61f	377, 430 (уш.)	526 (уш.), 403	417 (уш.), 374	512 (уш.)	438 (уш.)

В органических растворителях значительных сдвигов пиков поглощения не наблюдается, тогда как в водных средах (BRB/ДМСО 99/1 об. доли) для всех соединений выявлен батохромный сдвиг до 28 нм. В спектрах эмиссии соединений **61a-f** в растворах BRB/ДМСО (99/1 об. доли, pH 7) наблюдаются единичные уширенные пики для всех соединений в диапазоне 350-500 нм, которые свидетельствуют о явлении внутримолекулярного переноса заряда (ICT), связанном с наличием в структуре флуорофоров «пуш-пульной» системы. Стоит отметить, что в смеси BRB/ДМСО спектр соединения **61f** содержит один узкий пик высокой интенсивности и уширенный сигнал малой интенсивности, которые относятся к состояниям локального возбуждения (LE) и ICT, соответственно. Следует отметить, что положение полосы излучения существенным образом зависит от силы электронодонорного фрагмента и природы используемого растворителя. В частности, флуорофор **61a**, содержащий дифениламинорадикал, характеризуется $\lambda_{em} = 446$ нм в толуоле и $\lambda_{em} = 610$ нм в ДМСО. Напротив, соединение **61f**, содержащее свободную аминогруппу, имеет $\lambda_{em} = 438$ нм в толуоле и $\lambda_{em} = 526$ нм в ДМСО, соответственно. Обнаруженные результаты можно объяснить тем, что полярный растворитель (ДМСО) способен стабилизировать возбужденное состояние **61a**, по сравнению с соединением **61f**, что приводит к излучению в более длинноволновой области.

Для оценки люминисцентных свойств были определены абсолютные квантовые выходы флуоресценции (Φ) всех соединений в различных растворителях (табл. 6). Установлено, что Φ зависят от природы растворителей. Для большинства соединений наблюдается тенденция увеличения Φ при уменьшении полярности растворителей. В частности, значения Φ для соединения **61a** изменяются следующим образом: 0.3, 6, 55, 95 % в ДМСО, ацетонитриле, ТГФ и толуоле, соответственно. Однако для соединений, содержащих карбазольный фрагмент, такой зависимости не наблюдается. В случае соединения **61c** были обнаружены следующие квантовые выходы: 12, 26, 89, 55 % в ДМСО, ацетонитриле, ТГФ и толуоле, соответственно. Сравнивая с соответствующими значениями Φ , измеренными в ДМСО, обнаружено незначительное увеличение квантовых выходов в смеси BRB/ДМСО (99/1 об. доли) для флуорофоров **61b** и **61c** (в пределах 4%), в то время как квантовые выходы в одних и тех же растворителях имеют существенное отличие для **61a** (в пределах 15%). Таким образом, соединения **61a**, **61b** и **61c** характеризуются наиболее высокими квантовыми выходами в смеси вода-ДМСО, тем самым являясь наиболее перспективными в ряду. Было исследовано влияние pH среды на интенсивность люминесценции для соединений **61a-c**. Было обнаружено, что данные соединения можно рассматривать как слабые органические кислоты с протон-зависимым механизмом внутримолекулярного переноса заряда (ICT), в диапазоне pH, близком к физиологическому (рис. 10).

Для получения сведений о механизме разгорания флуоресценции по мере повышения pH среды в результате депротонирования были рассчитаны значения свободной внутренней энергии для каждой протонированной/депротонированной формы **61c**. Было обнаружено, что наиболее энергетически выгодным путем перехода является следующая последовательность депротонирования: N3→N1→N2, начиная с азота (N3) карбазольного кольца, через атом азота имидазола (N1), расположенного рядом с пентафторфенильным фрагментом, и заканчивая азотом (N2) имидазолольного фрагмента. Распределение электронной плотности для флуорофора **61c** и наиболее энергетически выгодных протонированных форм **61c(N2HN1H)²⁺** и **61c(N2HN1HN3H)³⁺** показано на рис. 11. В структуре с полностью протонированными азотами имидазола и карбазола электронная плотность смещена в сторону фенила, присоединенного к азоту карбазола, что, по-видимому, предотвращает ICT эффект на НСМО имидазолъного фрагмента, электрондефицитность которого обусловлена наличием

Таблица 6 – Абсолютные квантовые выходы флуоресценции для **61a-f** в различных растворителях

Соединение	Квантовый выход Φ , %				
	BRB/ДМСО (pH 7) (99/1% об. доли)	ДМСО	MeCN	ТГФ	толуол
61a	15	0.3	6	55	95
61b	19	15	4	96	44
61c	16	12	26	89	55
61d	4	<0.1	3	51	81
61e	6	54	69	21	4
61f	<0.1	<0.1	4	21	63

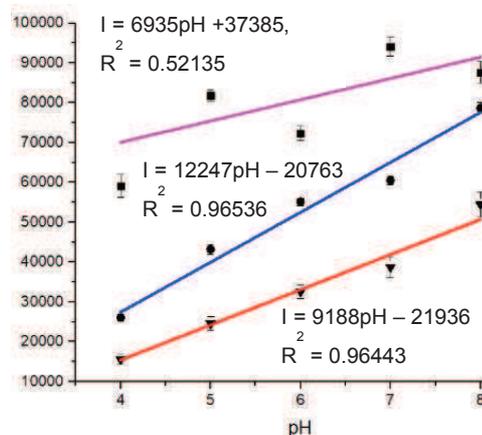


Рис. 10 – Графики интенсивности флуоресцентного излучения в диапазоне pH 4-8 для **61a** (▼), **61b** (■) и **61c** (●) в BRB/ДМСО (99/1 об. доли)

сильного электроакцепторного пентафторфенильного заместителя. Подобные процессы, по-видимому, происходят и в случае других «пуш-пульных» флуорофоров имидазольного ряда. Таким образом, как экспериментальные данные, так и результаты теоретических расчетов подтверждают протон-зависимый механизм внутримолекулярного переноса заряда (ICT). Линейный характер градуировочной зависимости в близком к физиологическому диапазону pH, а также характеристичный наклон и коэффициент детерминации, являются отличительными свойствами карбазол-содержащего 2*H*-имидазола **61c**, рассматриваемого в качестве наиболее перспективного флуоресцентного зонда для определения pH в биологических средах.

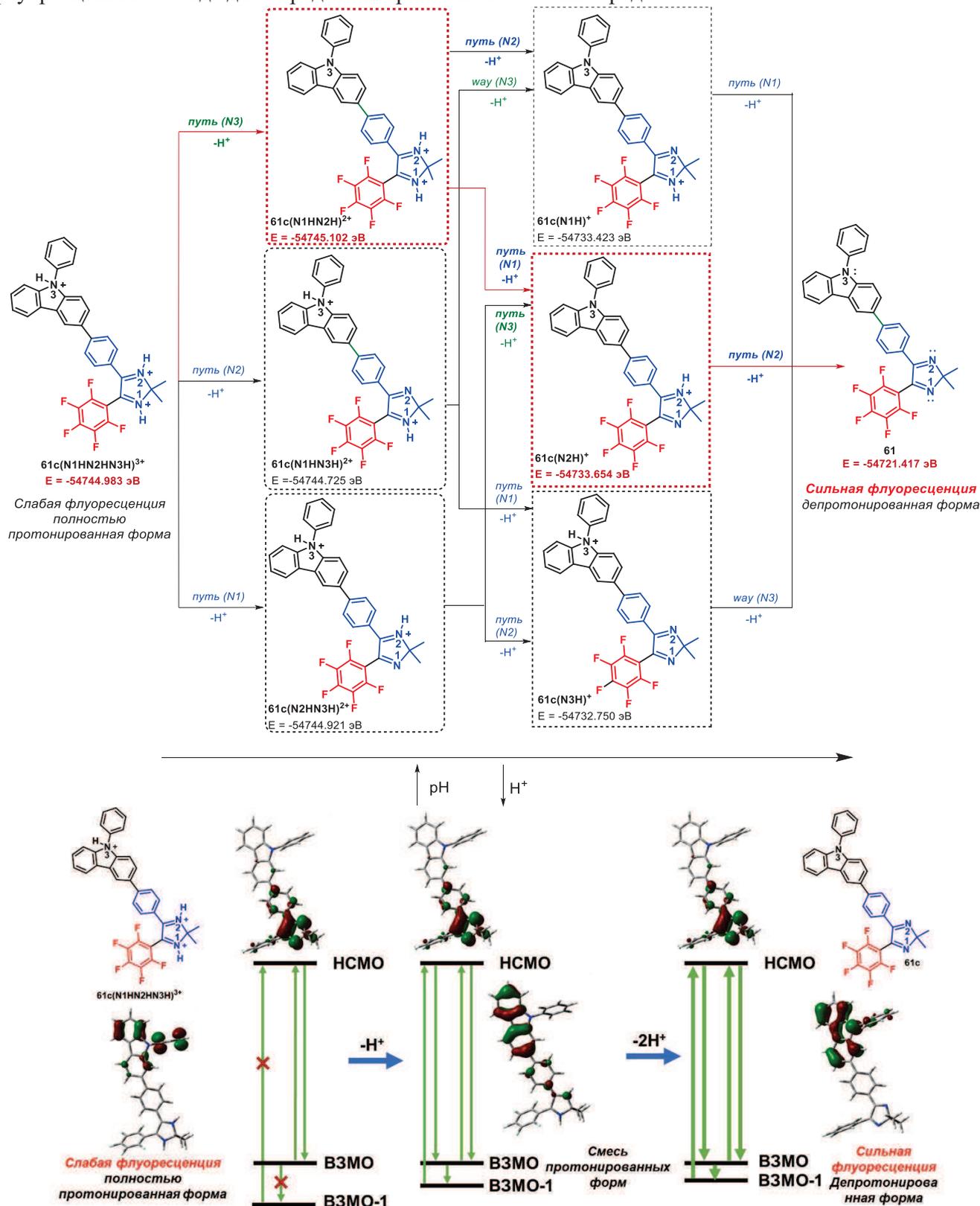


Рис. 11 – Вероятный механизм разгорания флуоресценции и электронных переходов флуорофора **61c** и его протонированных форм

Для изучения влияния синтезированных флуорофоров на жизнеспособность клеточных структур было проведено исследование цитотоксичности данных соединений при использовании колориметрического теста оценки метаболической активности клеток линии НЕК-293 (рис. 12). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния соединения **61c** на жизнеспособность клеток в исследованном диапазоне концентраций. Полученные отклонения растворов соединения **61c** (концентрация 2-512 мкМ) от контроля (концентрация 0) не носят статистической значимости, молекулу **61c** можно рассматривать нетоксичной при концентрациях в пределах растворимости. Для демонстрации перспектив практического применения разработанного рН-чувствительного флуорофора **61c** в качестве реального модельного объекта для тестирования была выбрана слюна человека. Так, первоначально было проведено исследование обратимости, стабильности и влияния загрязняющих веществ на изучаемый рН-зависимый флуоресцентный отклик для флуорофора **61c** (рис. 13), так как данные процедуры позволяют определить эффективность и возможность повторного использования зонда.

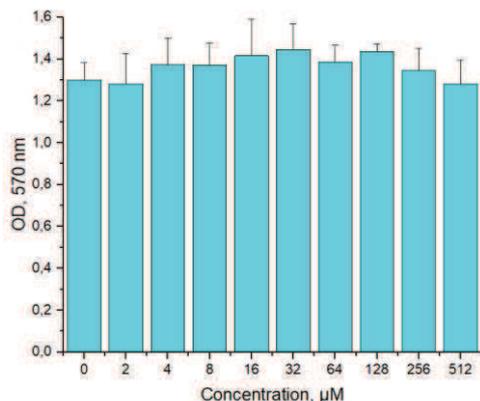


Рис. 12 – Влияние флуорофора **61c** на жизнеспособность клеток почки эмбриона человека НЕК-293, n = 6, p > 0.1

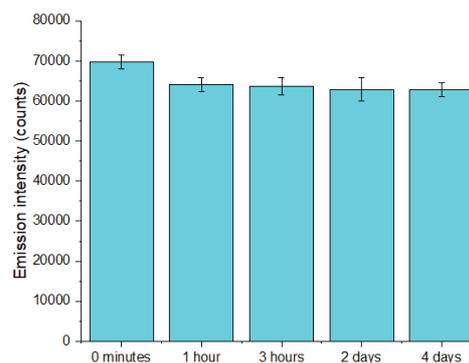


Рис. 13 – Средние значения интенсивности флуоресценции, измеренные для соединения **61c** при хранении

Необходимо отметить, что определение рН слюны является одной из актуальных клинических задач, так как даже незначительное повышение ее кислотности может вызвать ряд тяжелых заболеваний полости рта и желудочно-кишечного тракта. В работе для изучения кислотности рН были проанализированы образцы слюны у пяти добровольцев с использованием как соединения **61c**, так и стандартного потенциометрического рН-метра. В результате проведенного исследования было показано, что полученные разными методами результаты хорошо согласуются между собой, что свидетельствует о высокой точности определения рН в слюне. Применение карбазол-функционализированного пентафторарильного 2*H*-имидазола **61c** в качестве рН-чувствительного флуоресцентного зонда обеспечивает надежное определение изменения рН в реальных средах с точностью до десятых долей, при этом разработанный прием можно рассматривать как хорошую альтернативу применяемым потенциометрическим рН-сенсорам.

2.1.1.6 Не катализируемые переходными металлами Р–Н/С–Li сочетания азагетероциклических субстратов с карбораниллитием

Дикарба-клого-додекабораны (карбораны) относятся к борорганическим полиэдрическим клуго-кластерам, правильная икосаэдрическая структура карборанов образована 12 узловыми атомами (10 атомов бора и два атома углерода), которые находятся на одинаковом расстоянии от центра и несут 26 электронов, участвующих в образовании связи между вершинами. Благодаря уникальным структурным и физико-химическим свойствам карборанов, в том числе их термической и химической стабильности, велико значение данных борорганических соединений для разработки материалов для визуализации злокачественных опухолей, агентов для борнейтронзахватной терапии (БНЗТ), лигандов биомолекулярных рецепторов, иммуностимуляторов, катализаторов, люминесцентных материалов.

Для получения перспективных азагетероциклических ансамблей, содержащих борорганический функциональный блок, не катализируемые переходными металлами С–Н/С–Li сочетания азагетероциклических субстратов с карбораниллитием на сегодня рассматриваются в качестве эффективной стратегии. Синтетическая доступность литийкарборанов обусловлена тем, что дикарба-клого-додекабораны проявляют С–Н кислотные свойства и под действием оснований образуют моно-

и дилитийпроизводные, представляющие собой высокоактивные нуклеофильные синтоны для конструирования новых функционально замещенных борорганических ансамблей.

2.1.1.6.1 Не катализируемые переходными металлами P–H/C–Li сочетания ароматических азагетероциклических субстратов с карбораниллитием

Среди множества соединений, образованных азинильными функциональными блоками, молекулярные системы на основе азапирена представляют особый интерес в ряду конденсированных полициклических гетероаренов. Повышенный интерес к соединениям данного класса обусловлен тем, что включение атомов азота в структуру пирена и его аналогов влияет на электронные характеристики молекулярных систем, позволяя получать органические полупроводники, редокс-активные соединения и ключевые строительные блоки молекулярных устройств, а также физиологически активные вещества, проявляющие активность в качестве интеркаляторов ДНК и противоопухолевых агентов.

Для синтеза целевых функционально-замещенных производных 1,3,7-триазапирена была применена методология прямой C–H функционализации азагетероциклического субстрата **1d** под действием карбораниллития **62-Li**, образующегося *in situ* из *o*-карборана **62-H** и *n*-BuLi. Данное превращение реализуется в два этапа. На первой стадии нуклеофильный реагент **62-Li** присоединяется к азометиновой (–CH=N–) связи **1d** с образованием анионного σ^H -аддукта **63**. Последующая реароматизация интермедиата **63** приводит к получению стабильного S_N^H продукта **64**. Стоит отметить, что для реароматизации триазапиренового фрагмента требуется внешний окислитель, таким образом, данный процесс можно классифицировать как нуклеофильное замещение водорода по схеме «Присоединение – Окисление» (S_N^H AO).

Несмотря на наличие двух активных для нуклеофильной атаки центров в 1,3,7-триазапирене C(2) и C(6), только один C(6)-региоизомер был выделен при взаимодействии 1,3,7-триазапиренового субстрата **1d** с нуклеофильным реагентом **62-Li**. Для получения сведений о региоселективности данного процесса были проведены квантово-химические расчеты, в частности определен профиль свободной энергии для реализации предложенного механизма химических превращений (рис. 14). Обнаружено, что наиболее кинетически предпочтительной является сочетание по положению C(6), что объясняет, почему в результате реакции получается только региоизомер **64**. Следует также отметить, что аддукт **63**, образующийся при присоединении нуклеофила по положению C(6), более стабилен по сравнению с интермедиатом по положению C(2).

Карборанил-замещенный триазапирен **64** представляет собой C(6)-монозамещенное производное, в структуре которого присутствуют два азометиновых фрагмента с электрофильными центрами C(2) и C(8) азапиренового цикла, которые доступны для дальнейшей нуклеофильной функционализации в результате окислительных S_N^H превращений. Замещенные изомерные молекулы триазапиренилкарборана могут обладать ценными фотофизическими свойствами, обусловленные

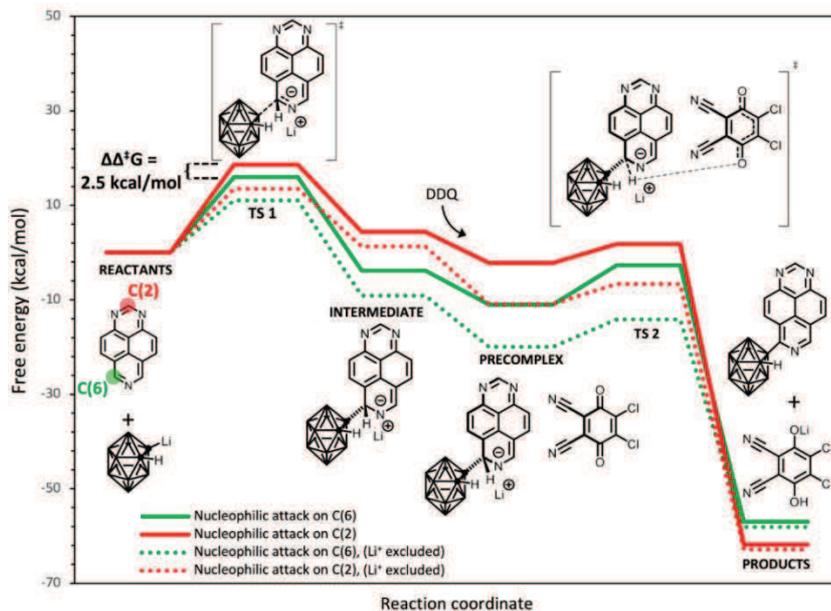
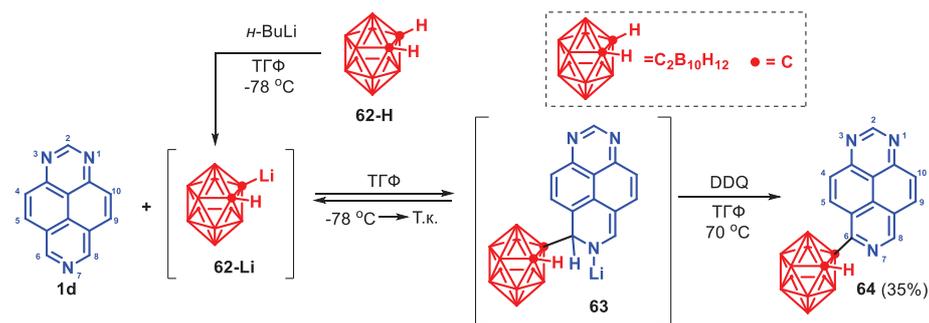
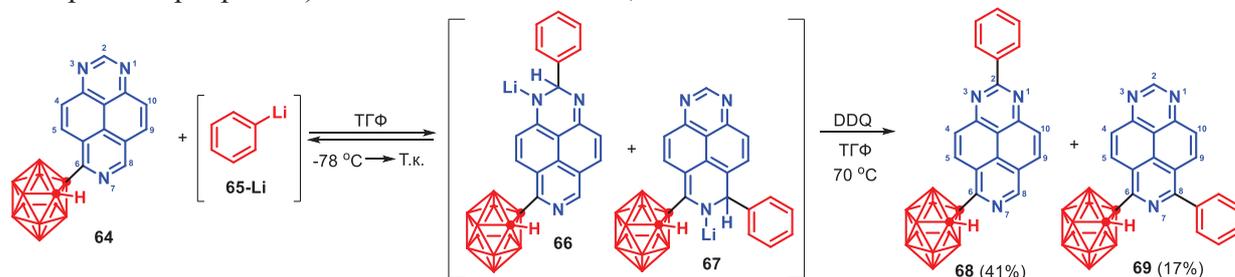


Рис. 14 – Профиль свободной энергии для реакции карбораниллития **62-Li** с 1,3,7-триазапиреном **1d** при использовании DDQ как окислителя, рассчитанный на уровне теории IEFPCM/ ω B97XD/6-311+G(2d).

квантово-химические расчеты, в частности определен профиль свободной энергии для реализации предложенного механизма химических превращений (рис. 14). Обнаружено, что наиболее кинетически предпочтительной является сочетание по положению C(6), что объясняет, почему в результате реакции получается только региоизомер **64**. Следует также отметить, что аддукт **63**, образующийся при присоединении нуклеофила по положению C(6), более стабилен по сравнению с интермедиатом по положению C(2).

Карборанил-замещенный триазапирен **64** представляет собой C(6)-монозамещенное производное, в структуре которого присутствуют два азометиновых фрагмента с электрофильными центрами C(2) и C(8) азапиренового цикла, которые доступны для дальнейшей нуклеофильной функционализации в результате окислительных S_N^H превращений. Замещенные изомерные молекулы триазапиренилкарборана могут обладать ценными фотофизическими свойствами, обусловленные

разнообразием как электронных, так и пространственных взаимодействий между триазапиреновым кольцом и введенными функциональными блоками. Для синтеза дизамещенных производных была проведена дальнейшая модификация **64** при использовании S_N^H реакции с фениллитием **65-Li**. В то время как карбораниллитий **62-Li** селективно реагирует по положению C(6) 1,3,7-триазапирена **1d**, сочетание **64** с фениллитием **65-Li** происходит как по C(2), так и по C(8) положениям, в результате чего были получены два региоизомера (2-фенил-1,3,7-триазапиренилкарборан **68** и 8-фенил-1,3,7-триазапиренилкарборан **69**) с выходами 41% и 17%, соответственно.



Для оценки возможностей применения карборанил-замещенных производных 1,3,7-триазапирена в качестве перспективных функциональных элементов фотоактивных материалов, были изучены их фотофизические свойства гетероциклических карборанов **64**, **68** и **69**. Для исследования механизма эмиссии синтезированных карборанил-замещенных триазапиренов были записаны спектры флуоресценции в различных растворителях (ТГФ, дихлорметан, MeCN и MeOH) (рис. 15).

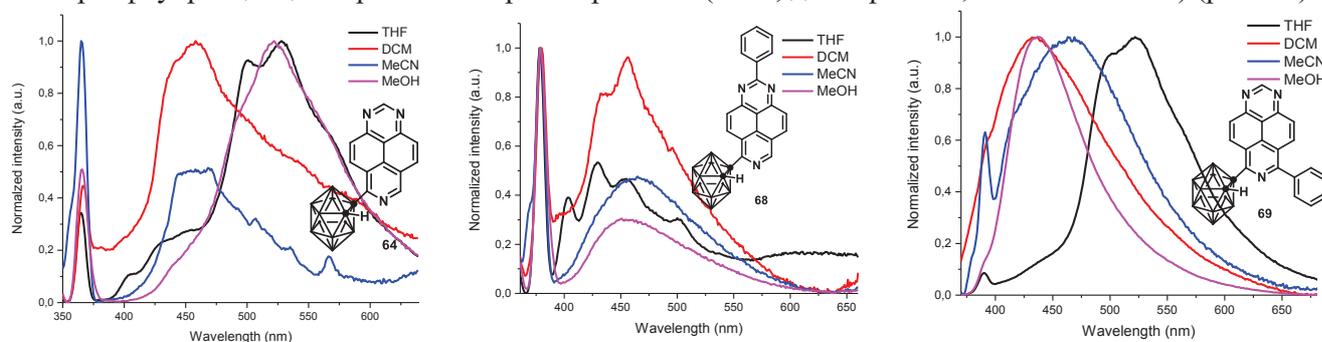


Рис. 15 – Нормированные спектры излучения для гетероциклических карборанов **64** (слева), **68** (посередине) и **69** (справа). Подготовка образца: концентрация $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль \cdot л $^{-1}$ в различных растворителях при комнатной температуре; длина волны возбуждения 330, 341 и 350 нм, соответственно.

Было обнаружено, что карборанилтриазапирен **64** демонстрирует сильную эмиссию во всех растворителях. Вклад в общую эмиссию состояния LE выше в MeCN, в то время как наиболее интенсивные пики, соответствующие состоянию ICT, видны в других растворителях. Примечательно, что максимумы пиков, связанных с ICT, могут регистрироваться от 458 до 528 нм в зависимости от используемого растворителя. С другой стороны 8-фенил-1,3,7-триазапиренил-карборан **68** демонстрирует поведение, характерное для двойного излучения с пиками LE при 380 нм во всех растворителях, а также структурированными пиками ICT в ТГФ и дихлорметане и уширенной полосой излучения в MeCN и MeOH. В то же время испускание 2-фенил-1,3,7-триазапиренилкарборана **69** в ТГФ характеризуется сильно уширенной полосой со смещением в красную область при 530 нм и очень слабым пиком при 390 нм, относящимся к состоянию LE. Кроме того, одиночные уширенные полосы с максимумами при 436 нм наблюдаются в дихлорметане и MeOH, наряду с явлением двойного излучения в MeCN со структурированным пиком LE при 391 нм и уширенным пиком ICT при 465 нм. Таким образом, включение фенильного заместителя в различные положения карборанилтриазапирена **64** оказывает сильное влияние на его эмиссионные спектры, что позволяет настраивать фотофизические свойства путем активации эмиссии, обусловленной переходами LE или ICT. Для оценки характера ICT излучения спектры эмиссии синтезированных соединений были исследованы при температуре 77 К в 2-МеТГФ. При комнатной температуре все соединения демонстрируют эмиссию только в состоянии LE в растворе 2-МеТГФ, однако при 77 К можно наблюдать эмиссию, обусловленную ICT в области от 550 до 630 нм. Эти результаты подтверждают, что повышение жесткости молекулярного каркаса и подавление подвижности карборанил-содержащих молекул приводит к увеличению эмиссии, вызванной ICT.

Также были исследованы агрегационно-эмиссионные свойства синтезированных азагетероциклических карборанов. За изменениями интенсивности флуоресцентной эмиссии

наблюдали, изменяя содержание воды в растворе ТГФ (рис. 16). Увеличение доли воды приводит к повышению интенсивности флуоресценции с максимумом содержания воды 50%, 99% и 70% для соединений **64**, **68** и **69**, соответственно. Было обнаружено, что увеличение содержания воды выше 99% приводит к снижению интенсивности эмиссии для производных **64** и **69**. Стоит отметить, что в спектрах эмиссии соединения **69** появляется новая полоса испускания в области 430 нм для суспензий, содержащих от 20% до 70% воды в ТГФ. Этот пик эмиссии характеризуется смещением в красную область при дальнейшем увеличении содержания воды в ТГФ до 99%. Новая полоса излучения в области 450 нм также наблюдается в спектрах эмиссии для соединения **64** с долей воды, начиная с 80% и выше. Стоит заметить, что появление новых полос излучения, по-видимому, связано с эффектом образования эксимеров с вкладом триазапиренового фрагмента, так как тушение ICT излучения наблюдается одновременно с усилением этого нового излучения. Что касается явления эмиссии, обусловленной агрегационными эффектами, для соединения **68**, то наблюдается снижение интенсивности эмиссии в случае образцов с содержанием воды от 10 до 70%. Начиная с 80% водной фракции, наблюдается появление слабоструктурированной уширенной полосы излучения в области 450-600 нм.

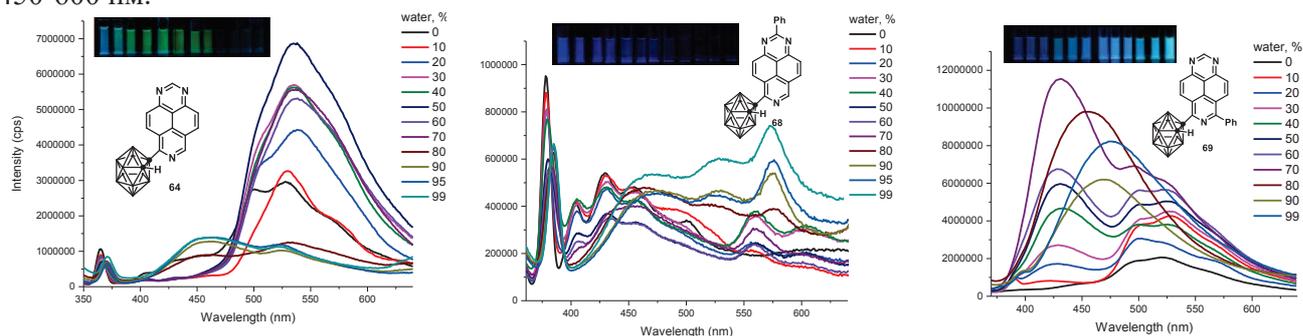
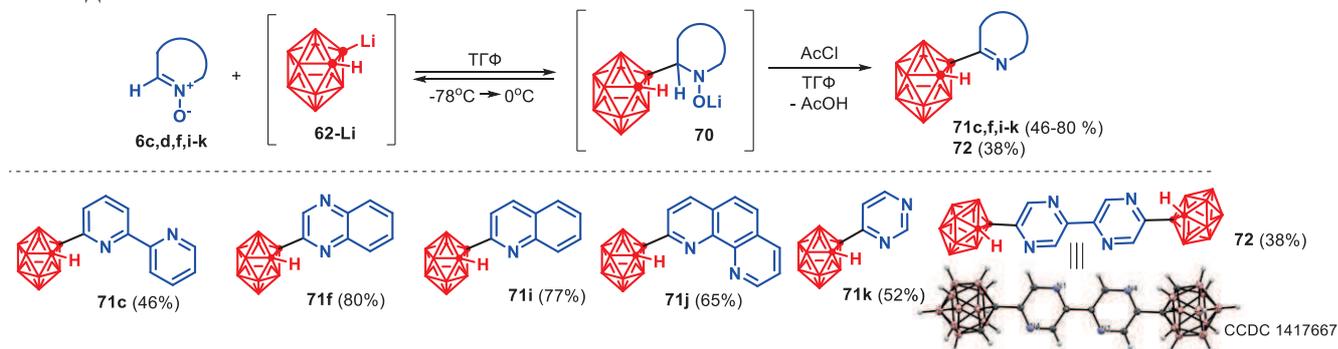


Рис. 16 – Спектры флуоресценции для соединений **64**, $\lambda_{ex} = 330$ нм (слева); **68**, $\lambda_{ex} = 341$ нм (посередине); **69**, $\lambda_{ex} = 350$ нм (справа) в смесях ТГФ/вода с различными объемными долями воды, $C = 1.0 \cdot 10^{-5}$ моль \cdot л $^{-1}$

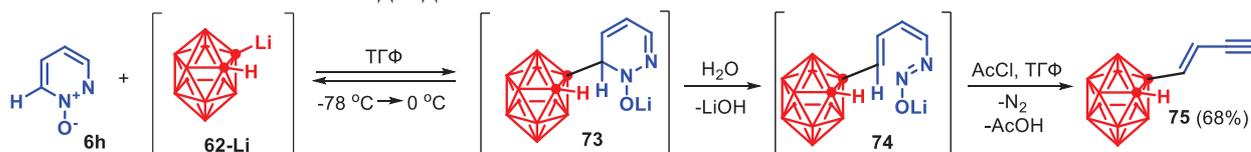
Для получения карборанил-замещенных азгетероциклических соединений на основе других азинов в качестве основного синтетического подхода была применена методология $C(sp^2)$ -Н функционализации азин-N-оксидов. Так, было обнаружено, что N-оксиды моно- (**6c,i**) и диазинов (**6d,f,j,k**) реагируют с карбораниллитием по механизму нуклеофильного замещения водорода, реализующемуся по схеме «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE) с образованием соответствующих азинил-замещенных *o*-карборанов **71** и **72**. При этом на первой стадии происходит присоединение нуклеофильного реагента **62-Li** к $HC=N^+-O^-$ связи азин-N-оксидов **6c,f,i-k** с получением соответствующих дигидросоединений – анионных σ^H -аддуктов **70**. На второй стадии происходит дезоксигенативная ароматизация интермедиатов **70** под действием ацилирующих агентов с образованием продуктов **71c,f,i-k** с выходами 46-80%. В случае пиазин-N-оксида **6d** образуется симметричное димерное соединение 5,5'-бис(1,2-дикарба-кклозо-додекаборан-1-ил)-2,2'-бипиазин **72** с выходом 38%.



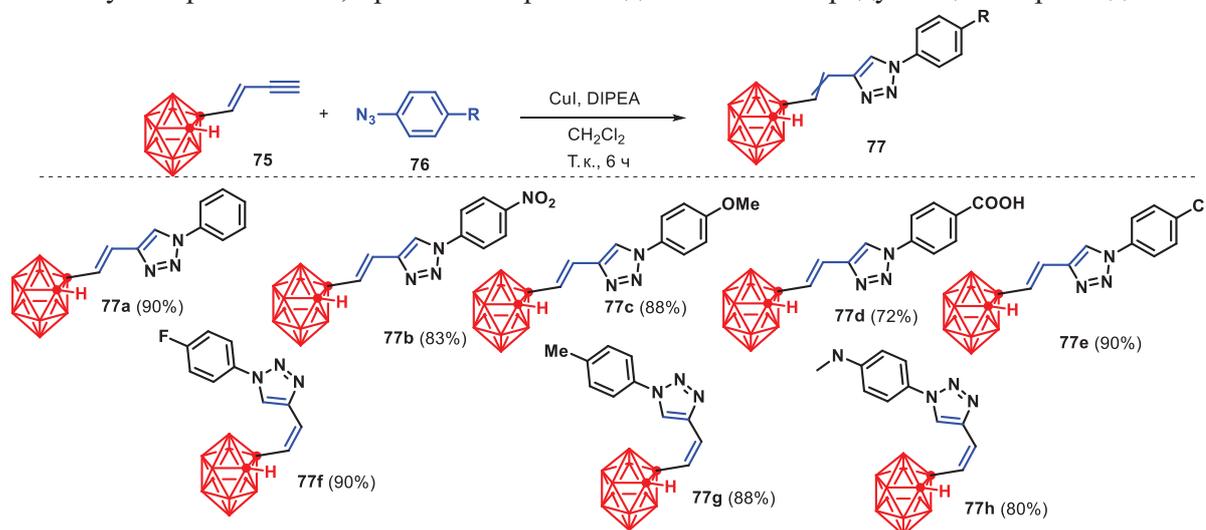
Следует отметить, что синтезированные карборанил-функционализированные азины можно рассматривать как амфифильные соединения, содержащие два функциональных блока. Борорганический фрагмент является источником изотопов ^{10}B и отвечает за липофильные свойства этих веществ. Наличие азгетероциклического фрагмента, особенно в таких полярных формах, как четвертичные соли азиния или азин-N-оксиды, повышает гидрофильность кластера. Кроме того, известно, что многие азгетероциклические соединения обладают хорошим сродством к биологическим мишеням и играют важную роль в биохимических процессах в организмах. Вышеперечисленные факторы имеют значение при разработке агентов для борнейтронзахватной

терапии (БНЗТ), минимизации их токсичности, обеспечения терапевтического эффекта, селективности доставки к опухолевым клеткам и поддержании необходимой для БНЗТ концентрации бора. Сочетание активных хелатирующих центров азаароматических соединений с жестким полиэдрическим каркасом карборанов делает гетарилкарбораны перспективными N-лигандами для получения металлокомплексных соединений различной архитектуры.

Ценные результаты получены при изучении взаимодействия пиридазин-N-оксида **6h** с карбораниллитием **62-Li**. Было обнаружено, что эта реакция сопровождается раскрытием диазинового цикла с образованием бутенил-замещенного карборана **75**. Образующийся при присоединении нуклеофильного агента **62-Li** к пиридазин-N-оксиду **6h** интермедиат в циклической **73** и открыто-цепной **74** форме можно рассматривать как наиболее вероятное промежуточное соединение в этом случае. Обработка реакционной смеси AcCl приводит к образованию карборана **75** с выходом 68%, при этом происходит отщепление молекулы азота. Стоит отметить, что предложенный метод представляет собой нетривиальный синтетический инструмент «от сложного к простому» в дизайне органических соединений, синтез которых достаточно затруднительно осуществить при использовании классических подходов.



Синтезированный винилацетиленовый карборан **75** является перспективным синтоном с широкими синтетическими возможностями для дальнейших модификаций. Было показано, что **75** гладко вступает в Cu(I)-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение с фенилазидами **76** с образованием соответствующих 3-(2-(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)винил)-карборанов **77a-e** в виде (*Z*)-изомеров и **77f-h** в виде (*E*)-изомеров с выходами 72-90%. Высокие значения выхода продуктов реакции были достигнуты в результате оптимизации условий реакции: CuI (0.1 ммоль), DIPEA (2 ммоль), CH₂Cl₂, комнатная температура. Следует отметить, что несомненными достоинствами разработанного синтетического подхода являются относительно высокая скорость реакции, невысокая температура, хорошее структурное разнообразие заместителей, высокая региоселективность, о чем свидетельствует образование 1,4-региоизомера как единственного продукта циклоприсоединения.



Полученные азагетероциклические карбораны с разветвленной сопряженной π-системой, содержащие арильный заместитель в положении N(1) и винилкарборанильный в положении C(4) триазольного кольца, представляют особый интерес не только как потенциальные биологически активные соединения, но и как модельные системы, обладающие уникальными фотофизическими свойствами. В качестве модельного объекта был выбран гетероциклический карборан **77h**, содержащий в *para*-положении фенильного фрагмента наиболее сильную электронодонорную группу. Для этого соединения были измерены спектры эмиссии в различных растворителях. Показано, что структура и интенсивность полос излучения в спектрах **77h** зависят от используемого растворителя при длине волны возбуждении 290 нм. Так, в дихлорметане, ТГФ и толуоле наблюдались уширенные неструктурированные пики в области 330-350 нм, а в ацетонитриле и метаноле – полосы двойного излучения. Пики люминесценции при 330 и 400 нм в этих спектрах

коррелируют с ранее полученными данными, которые отражают состояние локальной эмиссии (LE) арилтриазольного фрагмента и явление внутримолекулярного переноса заряда (ICT), соответственно. Однако однозначной связи между полярностью используемого растворителя и Стоксовым сдвигом при изучении спектров эмиссии полученных веществ не было обнаружено.

Известно, что наличие объемного карборанового заместителя в структуре фотоактивных соединений способствует повышению квантовых выходов флуоресценции в твердом состоянии или в форме суспензии флуорофора, тем самым иллюстрируя эффект усиления эмиссии AIEE (aggregation induced emission enhancement). Для синтезированных соединений **77a-h** было проведено исследование люминесцентных свойств, обусловленных агрегационными эффектами в водных средах. Изменение интенсивности эмиссии наблюдалось для соединения **77c** при увеличении доли воды в растворе метанол/вода (рис. 17). В результате было установлено, что повышение доли воды увеличивает интенсивность флуоресценции, достигая максимальных значений при содержании воды 90%.

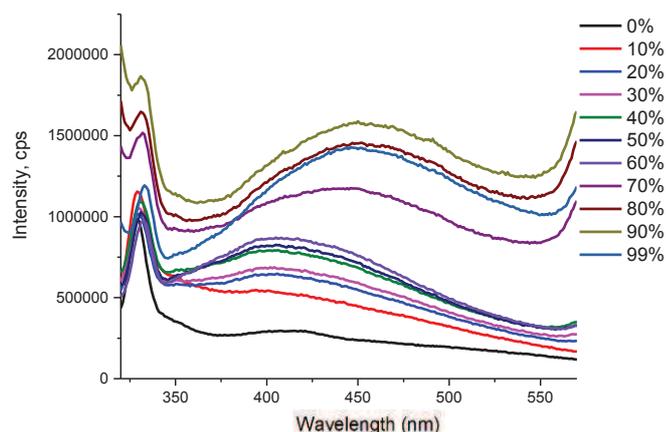
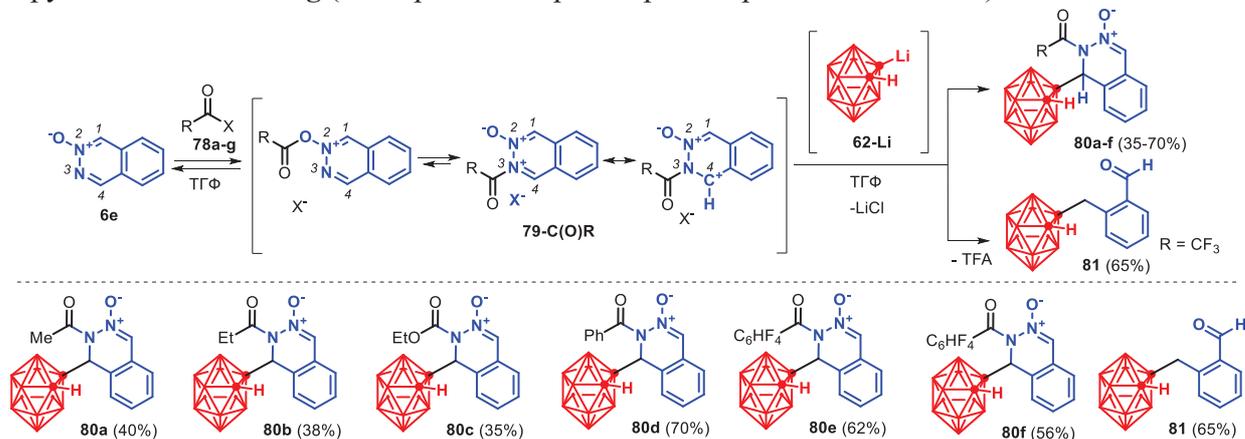


Рис. 17 – Спектры флуоресценции **77c** в смесях MeOH/вода с различной объемной долей воды, концентрация флуорофора $C = 3.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, комнатная температура. Длина волны возбуждения 300 нм

Среди азагетероциклических субстратов фталазин является одним из наиболее ценных π -дефицитных структурных и функциональных блоков. Соединения, содержащие фталазиновые фрагменты, обладают широким спектром физиологической активности: антимикробными, противоопухолевыми, противовоспалительными и нейропротекторными свойствами. Повышенный синтетический потенциал фталазинового скаффолда обусловлен наличием двух реакционных центров (положения 1 и 4), а также его способностью образовывать стабильные σ^H -аддукты в реакциях с нуклеофильными реагентами. Для синтеза бор-обогащенных производных фталазина было реализовано C–C сочетание фталазин-N-оксида **6e** с карбораниллитием **62-Li** в присутствии ацилирующего агента **78a-g** (ангидрида и хлорангидрида карбоновой кислоты).



Реакцию проводили в условиях, которые ранее были применены для сочетания карбораниллития с N-оксидами хинолина, 2,2'-бипиридина, пиримидина, хиноксалина, фенантролина. В результате было установлено, что продуктами реакции являются карборанил-замещенные производные дигидрофталазина, а именно 3-ацил-4-карборанилдигидрофталазин-2-оксиды **80a-f** с выходами 35–70%. Данное превращение включает присоединение ацилирующего агента **78a-f** к N-оксиду **6e** с последующим взаимодействием активированной формы фталазин-N-оксида **79-C(O)R** с карбораниллитием **62-Li**. Очевидно, что ацилирование может привести как к O-, так и к N(3)-центрированным формам. Образование 3-ацил-4-карборанилдигидрофталазин-2-оксидов **80a-f** можно объяснить наличием наиболее реакционноспособного электрофильного C(4) центра, активированного соседней N(3)-ацильной группой. Четвертичная соль **79-C(O)R** реагирует с карбораниллитием **62-Li** с образованием 1-(2-оксидо-3-ацил-3,4-дигидрофталазинил-4-ил)-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов

80a-f (рис. 18 (слева)). При использовании трифторуксусного ангидрида **78g** был получен 1-(2-формилбензил)-1,2-дикарба-клозо-додекаборан **81** с выходом 65 %.

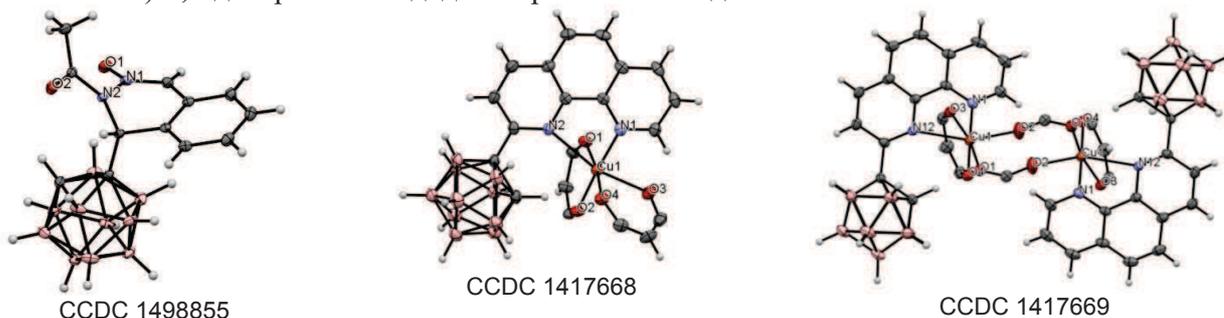


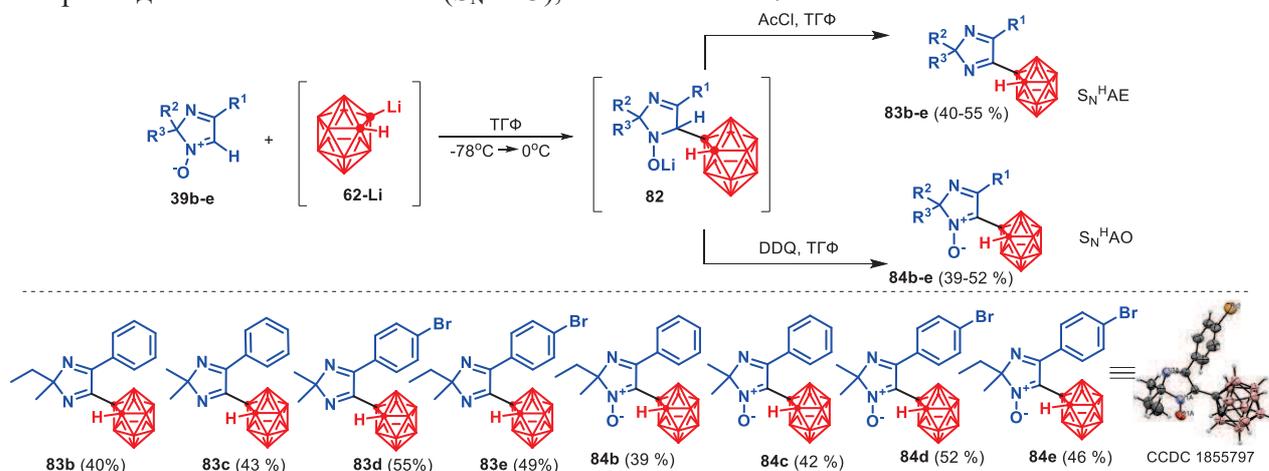
Рис. 18 – Молекулярная структура карборанил-замещенного дигидрофталазина **80a** (слева) металлокомплексов $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}]$ (посередине) и $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}(\text{TFA})_2]$ (справа)

Следует отметить, что карбораны **80a-f** можно рассматривать как аналоги циклических альдонитронов. Благодаря наличию незамещенного sp^2 -гибридизованного атома углерода C(1), соседнего с N-оксидной группой, эти соединения, вероятно, могут улавливать свободные радикалы, которые более интенсивно генерируются опухолевыми клетками по сравнению со здоровыми. Это явление может играть ключевую роль в селективной доставке агента БНЗТ к опухолям, обеспечивая избыток борсодержащего агента в злокачественной ткани.

Для изучения комплексообразующей способности карборанил-замещенных азинов синтезирован ряд координационных соединений. Установлено, что взаимодействие карборанил-модифицированного фенантролина **71j** с $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ приводит к образованию металлокомплексов двух типов: моноядерного $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}]$ (рис. 18 (посередине)) и центросимметричного биядерного $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}(\text{TFA})_2]$ (рис. 18 (справа)) кластеров. Строение медных комплексов подтверждено рентгеноструктурным анализом. По данным PCA в $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}]$ и $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}(\text{TFA})_2]$ медь находится в шестикоординированном состоянии, координационный узел имеет искаженную октаэдрическую структуру. Координационный центр металлокомплекса $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\mathbf{71j}]$ образован тремя металлоциклами с участием двух противоионов hfac и одного фенантролинового лиганда.

2.1.1.6.2 Не катализируемые переходными металлами P–H/C–Li сочетания неароматических азгетероциклических субстратов с карбораниллитием

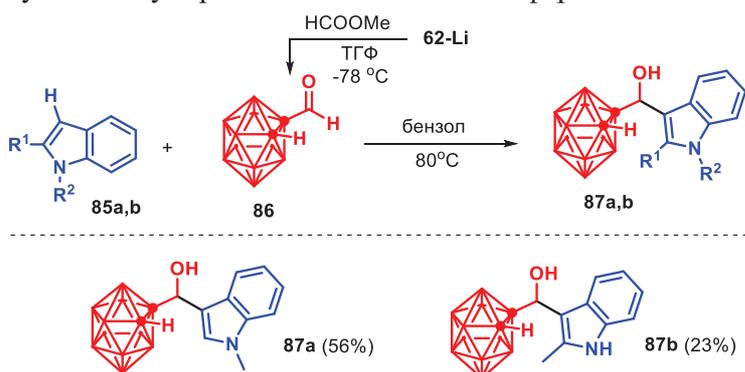
Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания, представляющие собой реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), находят широкое применение в химии π -дефицитных (гетеро)ароматических систем в качестве удобного и эффективного синтетического подхода. Эти превращения были успешно применены для синтеза различных моно-, ди- и триазинил-модифицированных карборанов посредством прямого C–H/C–Li сочетания неароматических 2H-имидазол-1-оксидов с карбораниллитием. Было обнаружено, что взаимодействие 2H-имидазол-1-оксидов **39b-e** с **62-Li** приводит к карборанил-замещенным имидазолам **83b-e** и **84b-e**, их структура определяется реализуемым механизмом S_N^H превращений: «Присоединение – Отщепление» ($S_N^H\text{AE}$) или «Присоединение – Окисление» ($S_N^H\text{AO}$), соответственно.



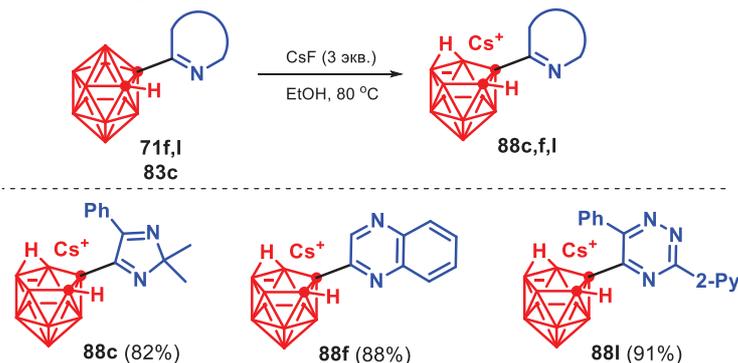
В соответствии с современными представлениями об S_N^H превращениях, первая стадия обеих трансформаций, $S_N^H\text{AE}$ и $S_N^H\text{AO}$, включает обратимое образование нестабильных анионных σ^H -аддуктов **82** в результате нуклеофильной атаки карбораниллития **62-Li** на $\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-$ связь 2H-имидазол-1-оксидов **39b-e**. Вторая стадия процесса может быть реализована как в элиминационном,

так и в окислительном вариантах с получением соответствующих карборанилированных 2*H*-имидазолов **83b-e** и **84b-e**. Проведена оптимизация условий, в результате было обнаружено, что наилучший выход соединения **83c** достигается при использовании AsCl при комнатной температуре и перемешивании полученной реакционной смеси в течение 15 мин. Таким образом, был синтезирован ряд новых гетероциклических карборанов **83b-e** с выходами 40–55 %. Реализация схемы $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{AO}$ определяется присутствием окислителя для превращения σ^{H} -аддуктов **82** в соответствующие карборанил-модифицированные имидазолы **84b-e** с сохранением N-оксидной группы в структуре продуктов. Оптимизация условий в этом случае была проведена на модельной реакции **39c** с карбораниллитием **62-Li**. Проведенные эксперименты показали зависимости между природой окислителей, температурным режимом и времени выдержки после добавления окислителя в реакционную смесь. В результате были определены оптимальные условия: использование DDQ в качестве окислителя при кипячении реакционной смеси в атмосфере аргона в течение 1 ч.

Для конструирования новых бор-обогащенных гетероциклических соединений, содержащих индольный фрагмент, интерес к которым обусловлен умеренной токсичностью и фармакоактивными свойствами, ассоциированными с возможностями селективного связывания индольных производных с биологическими мишенями, была применена реакция взаимодействия индолов **85** и карборанкарбоксыльдегида **86**. В качестве исходного C(3)-центрированного электрофильного субстрата был выбран формил-орто-карборан **86**, который может быть получен из карбораниллития и метилформиата. Было установлено, что кипячение реакционной смеси в сухом бензоле является наиболее оптимальным условием реакции, приводящим к продуктам C–C сочетания **87a,b**, с выходами 23–56 %. Синтезированные структуры представляют собой бор-обогащенные вторичные спирты, содержащие индольный функциональный блок, и заслуживают повышенного внимания в дизайне водорастворимых карборанил-функционализированных азагетероциклов, а также в качестве перспективных материалов для медицинской химии, в том числе как агенты для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) онкологических заболеваний.



В настоящее время особую актуальность приобретают задачи направленного химического дизайна новых гетероциклических производных карборана, удовлетворяющих базовым требованиям к БНЗТ агентам, а именно обладающих достаточной водорастворимостью и низкой токсичностью. Азагетероциклические карбораны **71f,l** и **83c** представляют собой высокогидрофобные молекулы. Для решения проблемы придания водорастворимости полученным соединениям гидрофобные карборановые *клозо*-формы были трансформированы в соответствующие анионно-заряженные гидрофильные *нидо*-аналоги. Для получения гидрофильных форм азагетероциклических карборанов был использован CsF в качестве мягкого деборирующего агента, выбор которого обусловлен необходимостью отказа от сильных оснований или нуклеофилов (из-за чувствительности гетероциклических фрагментов к их атаке), высокой растворимостью в спиртах, а также простотой использования. Кипячение азагетероциклических карборанил-замещенных соединений **71f,l** и **83c** в этаноле с избытком CsF приводило к селективному деборированию и образованию цезиевых солей соответствующих азагетероциклических 7,8-*нидо*-карборанов **88c,f,l** с выходами 82–91%.



Низкая цитотоксичность в отношении здоровых клеток организма является ключевым требованием для БНЗТ-агента, позволяющим доставлять максимальное количество бора в ткань опухоли. С целью определения уровня цитотоксичности полученных *нидо*-производных карборана были проведены исследования на культуре клеток легкого эмбриона человека (LECH),

рассматриваемой в качестве нормальной клеточной линии, а также на клетках глиобластомы A-172, которая является модельной для оценки эффективности БНЗТ препаратов. Определение индекса цитотоксичности (IC_{50}) осуществлялось с использованием стандартного МТТ-теста, который основан на способности митохондриальных дегидрогеназ метаболически активных клеток восстанавливать бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2*H*-тетразолиума (МТТ) в соответствующий формазан, кристаллизующийся внутри клеток. Образовавшийся формазан переводили в раствор с помощью смеси ДМСО / изопропанол 1:1 и затем измеряли оптическую плотность как экспериментальных, так и контрольной группы при длине волны 570 нм. На рис. 19 (слева) представлены графики изменения жизнеспособности клеток легкого эмбриона человека в присутствии исследуемых азагетероциклических *нидо*-карборанов.

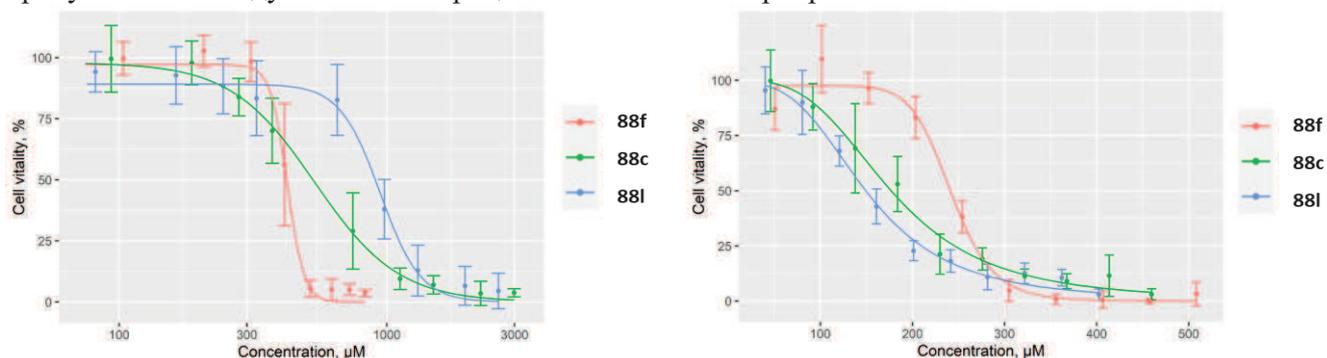


Рис. 19 – Оценка цитотоксичности азагетероциклических *нидо*-карборанов на фибробластах легкого эмбриона человека (слева) и на клетках глиобластомы человека A-172 (справа) **88f**, **88c** и **88i**

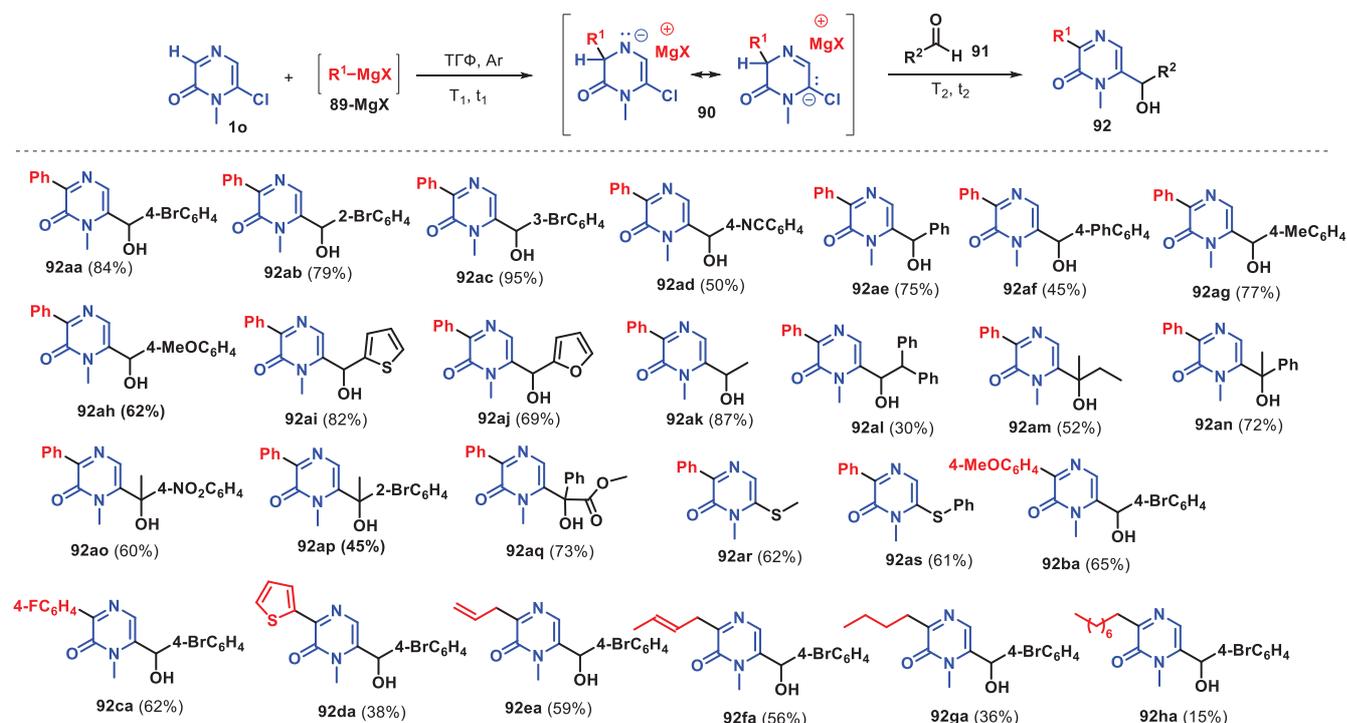
Было установлено, что соединения **88c,f,i** практически не проявляют цитотоксический эффект в диапазоне концентраций до 300 μM . Также можно отметить, что наименьшей цитотоксичностью относительно нормальных клеток обладает вещество **88i**, а наиболее выраженное снижение жизнеспособности клеток отмечено для соединения **88f**. Между тем, на клетках глиобластомы A-172 нами было отмечено более выраженное токсическое влияние изучаемых соединений. Как представлено на рис. 19 (справа), уже при концентрации около 300 μM влияние всех трех веществ сопровождалось гибелью большей части культивируемых клеток. В соответствии с экспериментальными данными все три азагетероциклических *нидо*-карборана продемонстрировали существенно более выраженный токсический эффект в отношении клеток глиобластомы по сравнению с фибробластами легкого человека (табл. 7). Представляется важным результатом, что наименее токсичное для нормальных клеток вещество **88i**, продемонстрировало, наоборот, наиболее выраженный цитотоксический эффект в отношении клеток глиобластомы.

Таблица 7 – Значения IC_{50} для клеток легкого эмбриона человека (LECH) и клеток глиобластомы (A-172).

Азагетероциклический <i>нидо</i> -карборан	IC_{50} , μM	
	LECH	A-172
88c	537.5	176.8
88f	424.3	242.3
88i	943.5	150.2

2.1.1.7 Не катализируемые переходными металлами P–N/C–MgX сочетания 1-метил-6-хлоропиразин-2(1*H*)-она с магнийорганическими соединениями

Для получения новых функционально замещенных производных пиразин-2(1*H*)-она была разработана оригинальная синтетическая стратегия не катализируемых переходными металлами C–N/C–MgX сочетаний 1-метил-6-хлоропиразин-2(1*H*)-она с магнийорганическими соединениями. Данный подход основан на двойной функционализации (double functionalization) N-защищенных пиразин-2(1*H*)-онов, реализуемой по механизму теле-нуклеофильного замещения водорода (S_N^{tele}), включая взаимодействие с нуклеофильными реагентами и последующее взаимодействие с электрофилами. Согласно предполагаемому механизму реакции на первом этапе магнийорганическое соединение **89-MgX** взаимодействует с пиразиновым субстратом **10** с образованием интермедиата **90**, представляющего собой анионный σ^{H} -аддукт, который затем реагирует с различными электрофилами **91** с получением целевых 3,6-дизамещенных-1-метилпиразин-2(1*H*)-онов **92**.



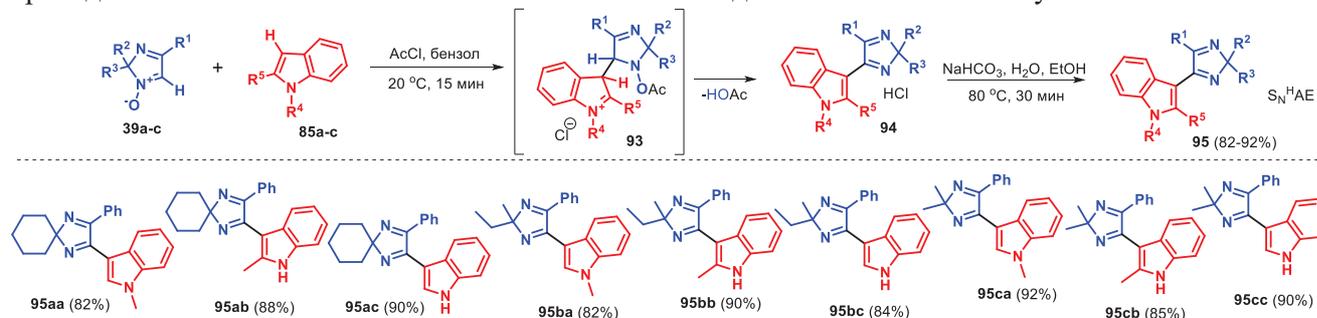
Для определения границ применимости данной синтетической стратегии было изучено влияние структуры электрофильных реагентов **91** при использовании фенилмагнибромид **89a-MgX** в качестве нуклеофила. Кроме использования фенилмагнибромид **89a-MgX** в данной реакции, также были изучены другие (гетеро)ароматические и алифатические реактивы Гриньяра в качестве нуклеофильных участников превращений.

2.1.2 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–N сочетания неароматических азгетероциклических субстратов с электронизбыточными ароматическими соединениями

Реакции не катализируемых переходными металлами C–H/C–N сочетаний неароматических субстратов с нуклеофильными реагентами, проходящие по схеме нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), были применены для синтеза новых производных 2H-имидазолов, функционализированных фрагментами π -избыточных ароматических соединений.

2.1.2.1 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–N сочетания 2H-имидазол-1-оксидов с производными индола и пиррола

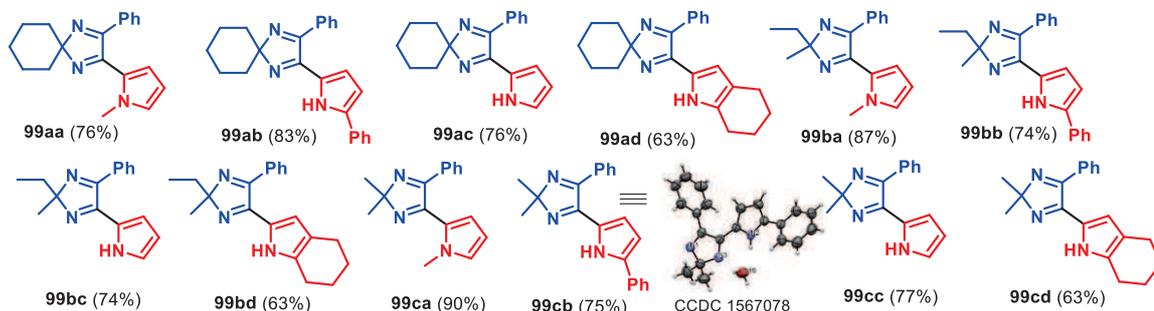
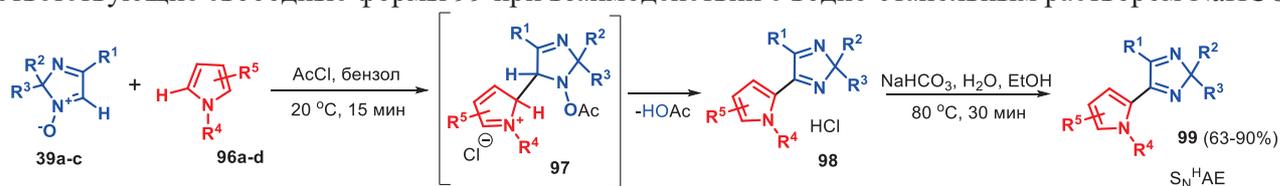
Для синтеза новых функционально замещенных производных 2H-имидазолов, функционализированных фрагментами π -избыточных азгетероциклических соединений, были разработаны методы C(sp²)-H функционализации в неароматических азгетероциклических субстратах (2H-имидазол-1-оксидах) при использовании индолов, пирролов и их функциональных производных. В частности, по реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в циклических альдонитронах **39a-c** под действием индолов **85a-c** были получены продукты не катализируемых переходными металлами C–H/C–N сочетаний **95** с выходами 82–92% в мягких условиях.



Так, было установлено, что нуклеофильная атака индолов **85a-c** по незамещенному углероду C(5) имидазола 1-оксида **39a-c** протекает в присутствии ацетилхлорида как активирующего электрофильный субстрат реагента и представляет собой двухстадийный процесс. На первом этапе происходит присоединение нуклеофильных индолов **85a-c** к активированным нитронам **39a-c** с образованием нестабильных σ^H -аддуктов **93**. Отщепление уксусной кислоты от интермедиата **93** на

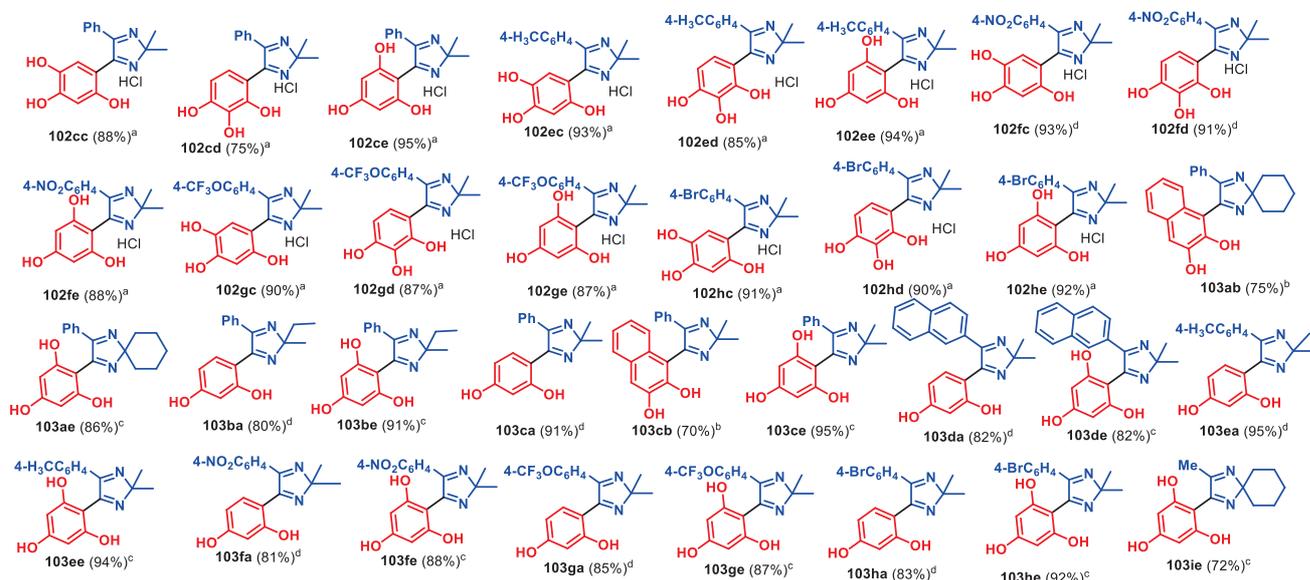
второй стадии приводит к S_N^H продуктам в виде гидрохлоридов **94**. Их осаждение из реакционных растворов смещает динамическое равновесие в сторону прямой реакции, что обеспечивает хорошие выходы индолил-замещенных имидазолов **94**. Последующий гидролиз солей **94** под действием NaHCO_3 в водном этаноле приводит к целевым индолил-замещенным имидазолам **95** с практически количественными выходами.

Были продемонстрированы возможности реакций нуклеофильного замещения водорода по схеме «Присоединение – Отщепление» ($S_N^H\text{AE}$) в циклических альдонитронах **39a-c** при использовании пиррольных производных разнообразного строения **96a-d** в качестве C-нуклеофильных реагентов в аналогичных условиях. При этом продукты C–C сочетаний были выделены в виде устойчивых гидрохлоридов **98**, которые количественно переводятся в соответствующие свободные формы **99** при взаимодействии с водно-этанольным раствором NaHCO_3 .



2.1.2.2 Не катализируемые переходными металлами P–N/C–N сочетания 2H-имидазол-1-оксидов с фенолами

Новые азгетероциклические соединения, содержащие фенольные функциональные блоки, были синтезированы при использовании прямых не катализируемых переходными металлами C–N/C–N сочетаний 2H-имидазол-1-оксидов **39** с фенолами **100** разнообразного строения. В этом случае реализуются реакции нуклеофильного замещения водорода в неароматических циклических альдонитронах **39** по схеме «Присоединение – Элиминирование» ($S_N^H\text{AE}$) через стадию образования σ^H -аддуктов **101** с получением новых производных фенолов в форме гидрохлоридных солей **102**, которые в ряде случаев могут быть превращены в соответствующие основания **103**.



Для получения целевых фенольных производных имидазолов в свободном виде был использован NaHCO_3 (5% раствор в воде) в качестве мягкого основания, предотвращающего образование соответствующих фенолятов натрия. Таким образом, впервые синтезирован ряд новых фенолил-замещенных азагетероциклических производных с выходами 70-95%.

Органические молекулы, в которых фенольный фрагмент напрямую связан с азагетероциклическим, являются одними из перспективных лекарственных препаратов, которые находят применение для терапии социально-значимых заболеваний, ассоциированных с явлением окислительного стресса. Это патологическое состояние обусловлено отрицательным влиянием активных кислородных метаболитов (АКМ) на клеточные структуры при патогенезе сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем. Для эффективного фармакологического управления патологическими клеточными реакциями, лежащими в основе окислительного стресса, широко используются химиотерапевтические средства с выраженными антиоксидантными свойствами и радикал-связывающей активностью. Для полученных полифенол-модифицированных 2*H*-имидазолов было проведено комплексное исследование антиоксидантных и антирадикальных свойств методами, основанными на реакциях электронного и электронно-протонного переноса. Целевыми молекулярными структурами являются функциональные производные имидазола, модифицированные остатками полифенолов (флороглюцина, пирогаллола, гидроксихинона), то есть соединения, в которых биогенный азагетероциклический фрагмент может обеспечивать взаимодействие с биологическими мишенями, а полифенольный – антиоксидантную активность, реализующуюся через различные механизмы.

Антиоксидантное действие соединений связано с их способностью вступать в окислительные превращения. В этой связи для синтезированных 2*H*-имидазолов была проведена оценка их окислительно-восстановительных свойств методом циклической вольтамперометрии. Наличие сигналов окисления на анодной ветви циклических вольтамперограмм (ЦВА) в отрицательной или ближней положительной области потенциалов может свидетельствовать о способности к облегченному окислению. Незамещенные имидазолы электрохимической активности не проявили. Значения потенциалов и токов пика окисления фенолов и 2*H*-имидазолов, функционализированных полифенольными фрагментами, представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Значения потенциалов и токов пика окисления незамещенных фенолов **100** и 2*H*-имидазолов **102**, функционализированных фрагментами полифенолов

№ п/п	Соединение	E_{Ox} , В	I_{Ox} , 10^6 А	№ п/п	Соединение	E_{Ox} , В	I_{Ox} , 10^6 А	№ п/п	Соединение	E_{Ox} , В	I_{Ox} , 10^6 А
1	100e	0.64	2.80	7	100d	0.18 0.60	2.90 1.63	13	100c	-0.02 1.08	9.80 2.20
2	102ee	1.02	3.27	8	102ed	0.57 1.09	6.61 1.93	14	102ec	0.36 1.11	10.41 11.41
3	102ce	1.02	1.85	9	102cd	0.45 1.00	8.78 3.10	15	102cc	0.54 1.20	7.26 6.64
4	102he	0.99	4.69	10	102hd	0.45 0.98	7.82 3.23	16	102hc	0.38 1.12	8.62 7.97
5	102ge	1.02	4.45	11	102gd	0.52 1.03	9.35 3.51	17	102gc	0.38 1.15	14.40 12.37
6	102fe	0.98	5.09	12	102fd	0.18 0.64	5.59 7.00	18	102fc	0.14 1.20	1.27 6.46

При оценке антиоксидантной активности был использован комплексный подход, заключающийся в исследовании антиоксидантного действия синтезированных соединений по различным механизмам: перенос электрона (ЕТ), перенос атома водорода (НАТ), хелатирование ионов металлов переменной валентности (табл. 9).

Так, были применены 4 подхода, в основе которых используются модельные реакции, реализующие различные механизмы антиоксидантного действия, а также их сочетания:

- Определение антиоксидантной емкости (АОЕ): ЕТ-механизм + комплексообразование;
- Определение антирадикальной емкости (АРЕ): НАТ-механизм;
- Определение общего содержания полифенолов: ЕТ-механизм;
- Определение противорадикальной активности (ПРА): НАТ-механизм + ЕТ-механизм.

Антиоксидантная емкость (АОЕ) представляет собой интегральную величину вклада активности антиоксиданта как по механизму передачи электрона, так и по механизму хелатирования. Представленные полифенольные соединения имеют тенденцию к комплексообразованию с ионами

железа. В большинстве случаев, сопряжение полифенольного фрагмента приводит к уменьшению величины антиоксидантной емкости.

Таблица 9 – Антиоксидантные свойства незамещенных фенолов **100** и 2*H*-имидазолов **102**, функционализированных фрагментами полифенолов, (10^4 моль-экв/дм³, 25°C, n = 5, P = 0.95)

Соединение	AOE, 10^{-4} моль-экв/дм ³	RSD, %	APE, 10^{-4} моль-экв/дм ³	RSD, %	C(ГК), 10^{-4} моль-экв/дм ³	RSD, %	ППА, 10^4 моль-экв/дм ³	RSD, %
100e	2.84±0.23	8.1	2.26±0.04	2.2	-	-	1.22±0.02	1.4
100d	5.15±0.11	1.9	2.84±0.03	3.2	2.08±0.02	0.9	1.47±0.03	1.2
100c	1.92±0.04	1.9	1.89±0.02	0.9	0.74±0.01	1.3	1.40±0.01	1.5
102ee	1.95±0.04	1.9	4.01±0.08	1.9	-	-	0.78±0.01	1.4
102ce	2.74±0.08	3.1	4.02±0.16	3.8	-	-	0.71±0.03	3.3
102he	1.89±0.02	0.9	*		-	-	-	-
102ge	1.87±0.04	2.1	*		-	-	0.69±0.01	2.4
102fe	1.88±0.08	4.1	5.16±0.17	2.9	-	-	0.70±0.02	2.1
102ed	2.24±0.09	3.8	2.15±0.02	0.9	0.50±0.05	9.1	1.17±0.02	2.1
102cd	2.46±0.02	1.2	1.51±0.02	1.9	0.44±0.004	1.1	1.17±0.01	1.2
102hd	1.76±0.07	3.9	2.52±0.07	3.2	0.40±0.02	5.5	0.93±0.04	4.2
102gd	1.94±0.04	1.7	2.97±0.03	0.8	0.41±0.03	7.9	1.22±0.01	1.1
102fd	4.19±0.34	7.8	1.26±0.06	4.7	0.61±0.07	10.6	1.22±0.01	1.1
102ec	0.98±0.03	2.7	0.41±0.01	1.6	0.68±0.05	6.9	1.12±0.02	1.9
102cc	0.75±0.05	6.7	0.40±0.02	3.8	0.78±0.05	6.1	1.06±0.01	1.3
102hc	0.72±0.01	1.7	0.81±0.02	2.9	1.15±0.06	5.1	1.12±0.07	5.9
102gc	1.58±0.03	1.8	1.13±0.06	4.6	0.75±0.09	11.0	0.95±0.02	1.9
102fc	2.78±0.25	8.8	0.34±0.06	2.3	0.92±0.09	10.1	1.22±0.00	0

* Не удалось определить из-за неклассического вида кинетической зависимости потенциала от времени

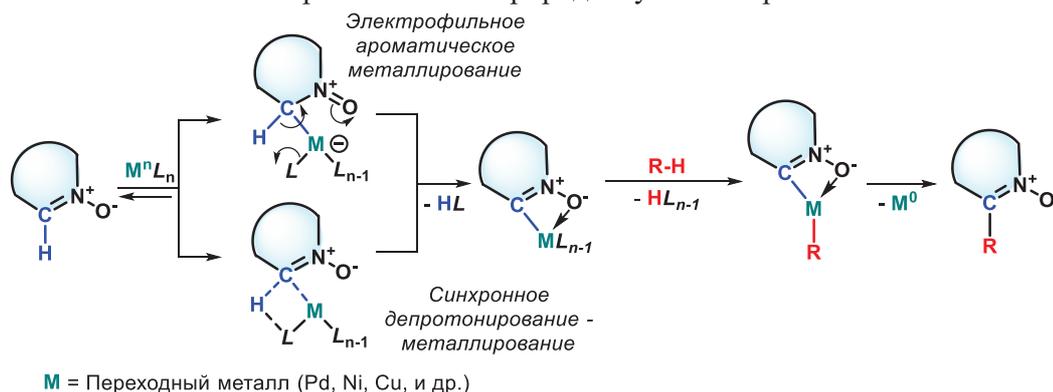
Введение нитрогруппы в имидазольный фрагмент существенно не влияет на величину АОЕ имидазольных производных флороглюцина **102fe**, которая, по всей видимости, обусловлена, в основном эффектом хелатирования, но приводит к существенному увеличению величины АОЕ имидазолов с фрагментами гидроксиквинона **102fc** и пирогаллола **102fd**, которая в этом случае связана как с эффектом хелатирования, так и с переносом электрона. Это может быть обусловлено выраженными электроотрицательными свойствами заместителя, что приводит к смещению электронной плотности на азот и облегчению процесса окисления фенольных фрагментов. Также была обнаружена обратная корреляция между положением пика окисления (первого пика для производных пирогаллола и оксигидрохинона) и величиной АОЕ для производных пирогаллола и оксигидрохинона: чем отрицательнее расположен анодный пик имидазольных производных полифенолов, тем более облегчен процесс переноса электрона с полифенольного фрагмента, и тем выше получаемые значения АОЕ.

Величина антирадикальной емкости (APE) отражает антиоксидантные свойства, основанные на механизме передачи атома водорода. Сопряжение полифенольного и фенилимидазольного фрагмента для производных пирогаллола и оксигидрохинона либо не влияет на величину антирадикальной емкости, либо приводит к ее снижению. Однако для производных флороглюцина наблюдаются обратные закономерности: введение фенилимидазольного фрагмента увеличивает величину APE для соединений **102ce**, **102fe** и **102ee**. Это может быть связано с образованием стабильных радикалов молекул полифенол-модифицированных азаетероциклов при взаимодействии их с модельным окислителем радикальной природы. Такой эффект характерен в большей степени для флороглюциновых соединений по сравнению с соединениями на основе пирогаллола и оксигидрохинона. При этом введение сильного электроотрицательного заместителя в фенилимидазольный фрагмент приводит к еще большей стабилизации образующего фенильного радикала, что способствует сдвигу равновесия реакции с модельным окислителем в сторону образования продуктов и получению достаточно высоких значений APE.

2.2 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азаетероциклических систем

Реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний (cross-dehydrogenative couplings, CDC), катализируемые переходными металлами, являются удобным синтетическим инструментом в направленном синтезе би- и полифункциональных органических соединений путем модификации свободной C–N связи исходного органического субстрата. Реакции такого типа позволили в рамках

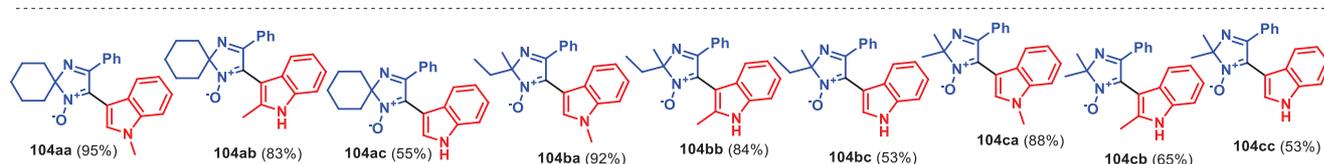
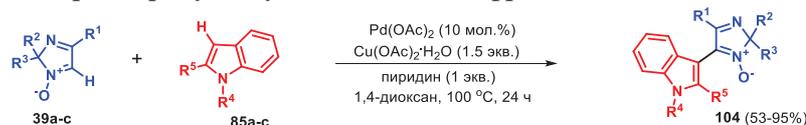
диссертационной работы получить ряд ранее неизвестных функционально замещенных азагетероциклических систем неароматической природы путем построения новых C–C и C–N связей.



Согласно общепринятым представлениям, ключевой стадией кросс-дегидрогенативных сочетаний является образование металлоорганического интермедиата в результате взаимодействия исходного C–H субстрата с каталитическим агентом на основе солевой формы переходного металла. Относительная стабильность интермедиата определяет возможность реализации всего процесса функционализации, при этом выделяют два возможных механизма генерации промежуточного продукта: электрофильное ароматическое металлирование и синхронное депротонирование – металлирование. Последующее взаимодействие интермедиата со вторым участником реакции, в частности нуклеофильным реагентом, приводит к образованию целевого продукта, которое сопровождается высвобождением переходного металла в восстановленной форме.

2.2.1 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных C–H/C–N сочетаний 2H-имидазол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями

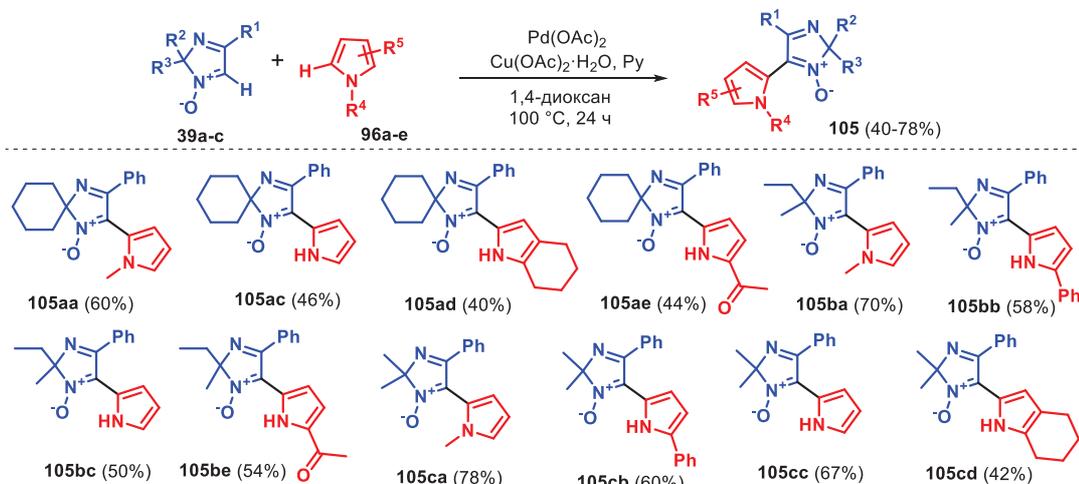
Реакции C–H/C–N сочетаний, проходящие по схеме катализируемых переходными металлами кросс-дегидрогенативных трансформаций, были применены для синтеза новых азагетероциклических систем на основе 2H-имидазола, функционализированных фрагментами пирролов, индолов, тиофенов и их производных. Было обнаружено, что циклические нитроны **39**, содержащие атом водорода в α -положении к группе N^+-O^- азометинового фрагмента, которые можно рассматривать как неароматические аналоги N-оксидов азинов, вступают в катализируемые палладием реакции окислительного C–C сочетания с разнообразными индолами **85**. Реакции были проведены в 1,4-диоксане при использовании пиридина в качестве основания и стабилизирующего металлоорганический интермедиат лиганда, ацетата палладия(II) как катализатора и ацетата меди (II) в качестве окислителя. В результате были получены продукты C–C сочетаний **104**, в структуре имидазольного цикла которых присутствует N-оксидный фрагмент, с выходами 53-95%.



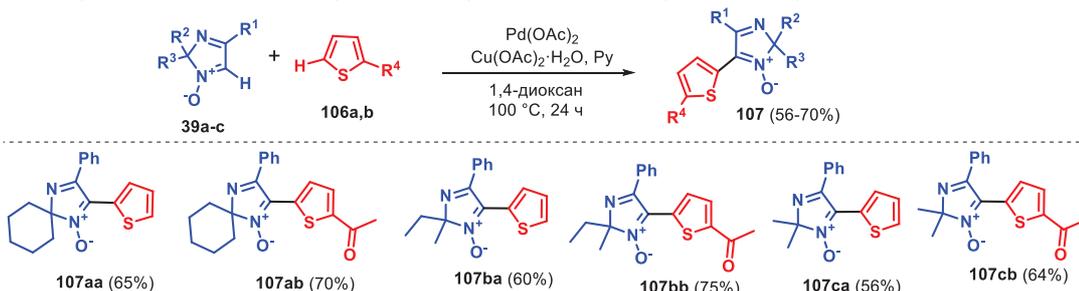
Для оптимизации условий реакции была проведена серия экспериментов по варьированию следующих параметров: время проведения реакции, соотношения реагентов, количество катализатора и окислителя. В качестве модельной реакции выбрано C–C-сочетание бициклического имидазолнитрона **39a** с N-метилиндолом **85a**, приводящее к **104aa**. Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что оптимальные условия, обеспечивающие наилучшие выходы продуктов **104**, достигаются при кипячении реакционной смеси в 1,4-диоксане в течение 24 ч при следующем соотношении реагентов: нитрон **39** (2 экв.), индол **85** (1 экв.), Pd(OAc)₂ (0.1 экв.) и Cu(OAc)₂·H₂O (1.5 экв.).

Для получения новых C(5)-модифицированных пиррольным фрагментом производных 2H-имидазолов были проведены Pd(II)-катализируемые C–H/C–N сочетания циклических нитронов **39a-c**

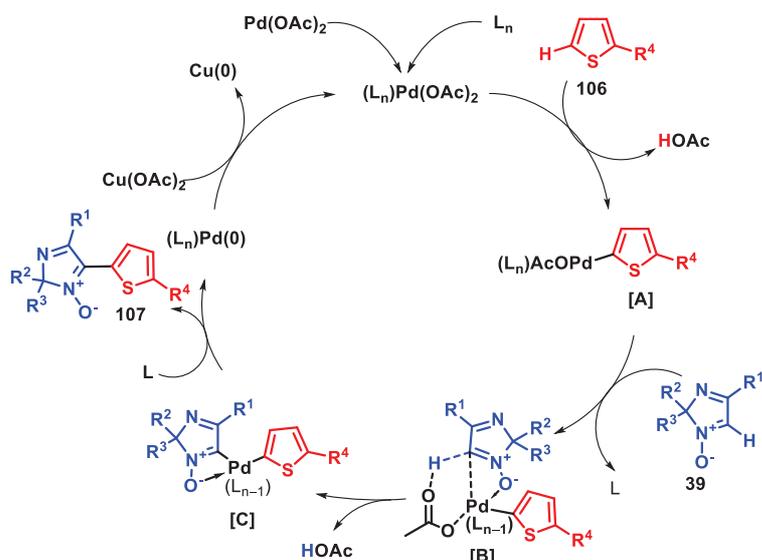
с разнообразными π -избыточными гетероциклами, а именно с пирролами **96a-e** и тиофенами **106a,b**, содержащими как электрондонорные, так и акцепторные заместители. Используемые реакции окислительного C–C сочетания позволили синтезировать ряд ранее неизвестных бигетероциклических ансамблей, содержащих N-оксидную группу в структуре имидазольного фрагмента, с выходами 40-78 %.



Реакции с пирролами были проведены в аналогичных условиях, которые были использованы для сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов с индолами. Для взаимодействия 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a-c** с тиофенами **106a,b** также была проведена оптимизация условий сочетаний. В результате было показано, что максимальный выход продукта **106bb** достигается при проведении реакции в течение 24 ч, когда реагенты взяты в следующих пропорциях: 2*H*-имидазол-1-оксид **39a** (1.0 ммоль), тиофен **105b** (2.0 ммоль), ацетат палладия (0.1 ммоль), ацетат меди (1.5 ммоль).



В соответствии с современными представлениями о катализируемых переходными металлами кросс-дегидрогенативных окислительных C–H/C–N сочетаниях гетероциклических N-оксидов **39** с не активированными π -избыточными гетероциклами, (индолами **85**, пирролами **96** и тиофенами **105**) представляет собой циклический редокс-процесс. Ключевую роль в этих трансформациях играют окислительно-восстановительные превращения палладия Pd(II)→Pd(0)→Pd(II), выполняющего роль катализатора. В ходе данных трансформаций образуются палладийорганические промежуточные соединения, содержащие ковалентную связь C–Pd, образование которых возможно реализовать по двум возможным механизмам палладий-индуцируемой активации C–H связи в (гетеро)ароматических субстратах: электрофильное ароматическое металлирование и согласованное металлирование-депротонирование (CMD). На основании литературных данных и результатов проведенных исследований был предложен механизм, в соответствии с которым на первом этапе происходит образование

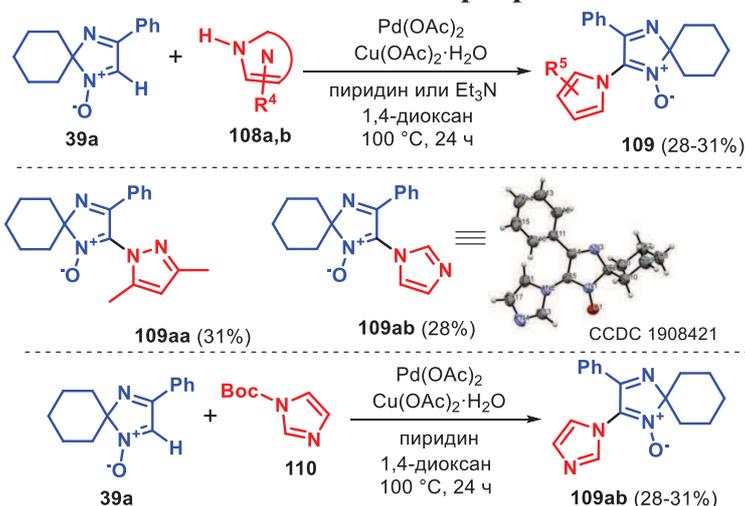


палладийорганического интермедиата **A** в результате взаимодействия ацетата палладия с гетероароматическим субстратом **105**. Роль лигандов (L_n), стабилизирующих металлоорганический промежуточный продукт, выполняют молекулы пиридина. Далее интермедиат **A** координирует с кислородным центром нитрона **39** путем лигандного обмена с образованием интермедиата **B**. Затем происходит хелат-контролируемая функционализация C(1)–H связи нитрона (CMD-процесс), приводящая к промежуточному соединению **C**. В результате дальнейшего восстановительного элиминирования образуются целевой бигетероциклический продукт **106** и Pd(0), последний затем возвращается в каталитический цикл в результате окисления ацетатом меди (II).

2.2.2 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных C–H/N–H сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями

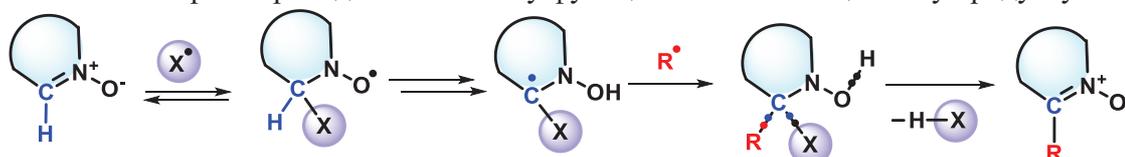
Реакции металл-катализируемых кросс-дегидрогенативных C–H/N–H сочетаний были применены для синтеза новых азаетероциклических молекулярных систем на основе 2*H*-имидазола, функционализированных фрагментами азолов. В результате данных превращений были получены новые бигетероциклические производные, которые представляют, главным образом, интерес в качестве потенциальных биоактивных молекул.

Так, было обнаружено образование ранее неизвестного продукта C–N сочетания **109** в реакции 2*H*-имидазол-1-оксида **39a** с 1*H*-имидазолами **108** в условиях Pd-катализируемого окислительного C–H/C–H сочетания альдонитронов с пятичленными NH-содержащими гетероциклами: 10 мол. % Pd(OAc)₂, 1.5 экв. Cu(OAc)₂·H₂O, 1.5 экв. основания/стабилизирующего лиганда (пиридин или NEt₃); кипячение в 1,4-диоксане в течение 24 ч. Было обнаружено, что в случае имидазола наиболее подходящим является использование пиридина в качестве вспомогательного реагента, в то время как для сочетания 3,5-диметилпиразола более высокий выход достигается в случае применения NEt₃. Для исследования особенностей данных превращений был проведен контрольный эксперимент: вместо 1*H*-имидазола **107b** в реакции был использован его N-Вос-защищенный аналог **110**. В данных условиях реакция прошла успешно, а выделенный и охарактеризованный продукт оказался структурно идентичен ранее полученному соединению **109ab**.



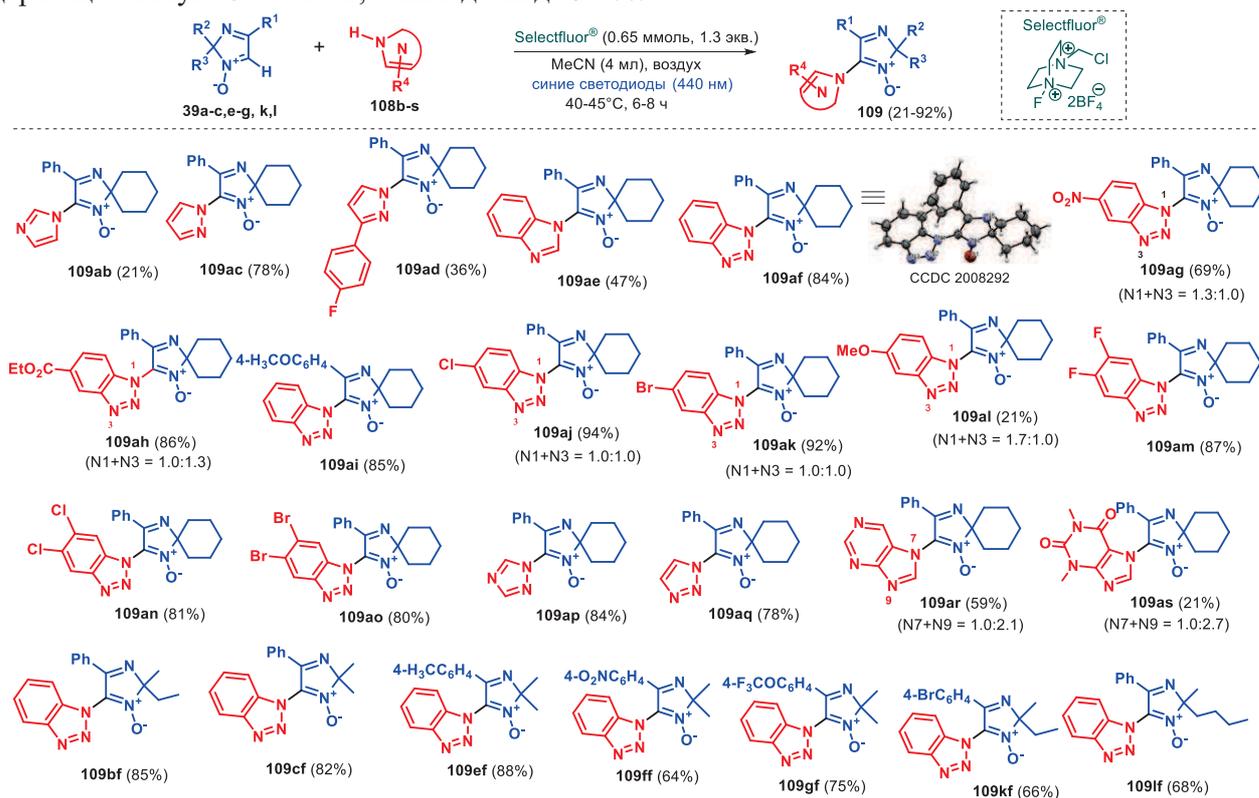
2.3 Радикал-индуцируемые реакции C–H/C–N кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азаетероциклических систем на основе 2*H*-имидазол-1-оксида

Реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний (cross-dehydrogenative couplings, CDC), в реализации которых ключевую роль играют радикальные инициаторы, в настоящее время заслуживают особого внимания как удобные и эффективные методы для получения би- и полифункциональных органических соединений. Реакции такого типа в рамках данной работы были применены для получения ряда ранее неизвестных функционально замещенных азаетероциклических систем неароматической природы путем построения новых C–N связей. Согласно общепринятым представлениям, данный тип кросс-дегидрогенативных сочетаний предполагает активацию связи C–H под действием радикальной частицы X[•], которая выступает в качестве инициатора процесса. Активированный радикальный гетероциклический субстрат далее взаимодействует с партнером по сочетанию, в результате чего образуется аддукт, элиминирование молекулы HX от которого приводит к искомому функционально-замещенному продукту.



В ходе проведенного исследования были изучены возможности реакции Selectfluor[®]-индуцированного C(sp²)–H азотирования циклических нитронов в условиях облучения видимым

светом. Так, были проведены сочетания циклических альдонитронов **39** с разнообразными NH-азолами/азолоазидами **108**. В результате были получены бифункциональные продукты **109**, содержащие новую C–N связь, с выходами до 94 %.



Для проведенных C–N сочетаний было исследовано влияние структуры исходных нитронов **39** на выходы продуктов реакции. Для этого изучались взаимодействия между разнообразными нитронами **39** и незамещенным 1*H*-бензотриазолом. Была выявлена высокая толерантность реакции к различным функциональным заместителям, содержащимся в молекуле нитрона: продукты сочетания **109**, содержащие галогенные, нитро-, метокси- и трифторметоксигруппы, а также различные алкильные фрагменты, были получены с выходами 64–88 %. Для изучения границ применимости реакций сочетания в отношении ряда NH-азолов, была проведена серия взаимодействий между нитроном **39b** и азолами разной архитектуры **108**. В результате было зафиксировано большее разнообразие в выходах целевых продуктов, чем в случае скрининга различных нитронов (21–92%). Обнаруженные различия могут объясняться существенной разницей в стабильности азольных радикалов, которые генерируются в процессе взаимодействия.

Для получения сведений о механизме процесса была использована спектроскопия электронного парамагнитного резонанса с прямым детектированием (DD-EPR). Так, были записаны ЭПР-спектры отдельных реагентов и их бинарных смесей. Было обнаружено, что единственной смесью, в которой обнаружены стабильные сигналы ЭПР, является комбинация нитрона **39b** и Selectfluor® (0.1 M раствор MeCN). Характеристика полученного спектра позволила предположить одновременное участие двух радикалов **112** и **113** (рис. 20). Последующее моделирование спектра в соответствии с предложенными структурами подтвердило эту гипотезу. Появление **113**, по-видимому, связано с аэробным окислением

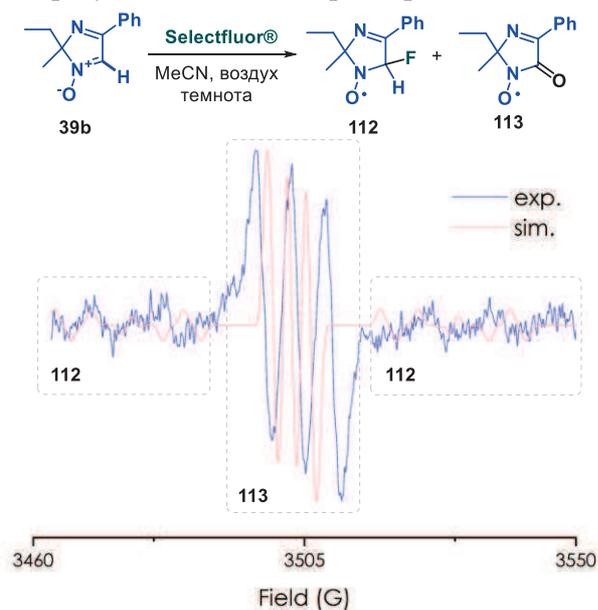


Рис. 20 – Предполагаемые радикалы, образующиеся в результате реакции между **39b** и Selectfluor® (сверху) и экспериментальный спектр ЭПР и смоделированный спектр ЭПР для комбинации радикалов **112** и **113** (снизу)

производных **112**, что объясняет происхождение образования изолированного лактама **114**. В частности, такое превращение может быть инициировано катион-радикалом Selectfluor[®].

Также было проведено исследование влияния синего света на скорость генерации радикалов. С этой целью были проанализированы два одинаковых по концентрациям раствора **39b**–Selectfluor[®] с помощью ЭПР-спектроскопии в зависимости от времени: один из экспериментов проводился в темноте, а другой подвергался воздействию синих светодиодов. Как и ожидалось, концентрация парамагнитных частиц в облученном образце значительно превзошла таковую в необлученном растворе, что подтверждает предыдущие экспериментальные результаты. Это хорошо видно на примере прогрессии **113** (рис. 21). При включенном свете наблюдается практически линейный рост концентрации **113** в течение 1 ч после смешения компонентов ($R^2 = 0.992$). Напротив, при выключенном свете кинетический характер образования **113** более сложен, что, возможно, свидетельствует о большем влиянии побочных процессов. В частности, снижение концентрации на начальном этапе может свидетельствовать о распаде частиц **112**, образующихся в результате упомянутой выше реакции **39b** с остаточной водой и Selectfluor[®] (в качестве окислителя) сразу после их растворения в ацетонитриле. Предполагается, что последующее накопление **113** уже зависит от концентрации **112**. Взаимосвязь **112** и **113** удобнее всего заметить при рассмотрении согласованного изменения их концентраций в течение первых 30 мин реакции, проводимой в темноте (рис. 22). В частности, было обнаружено, что рост интенсивности сигнала **113** коррелирует с затуханием сигнала **112**. Интересно, что можно отметить другую картину в отношении реакции облучения синим светом. В этом случае сигнал **113** сильно преобладает над сигналом **112** на протяжении всего рассматриваемого временного интервала, сигнал **112** практически не различим в течение первых получаса взаимодействия.

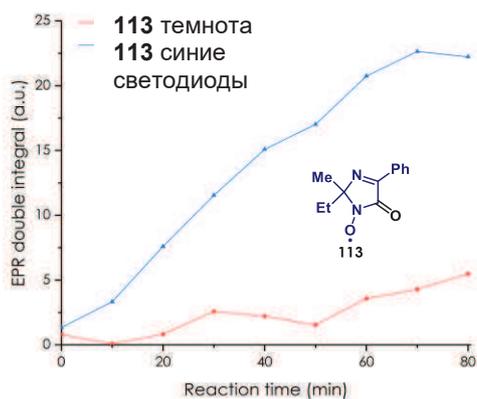


Рис. 21 – Влияние облучения синим светом на кинетику образования **113**

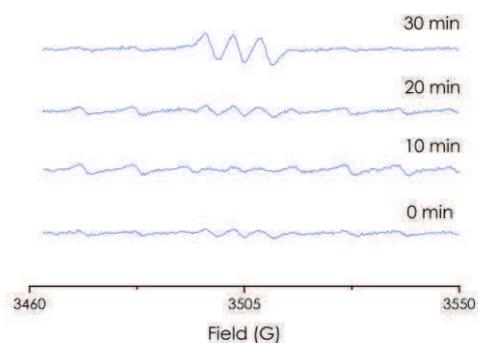
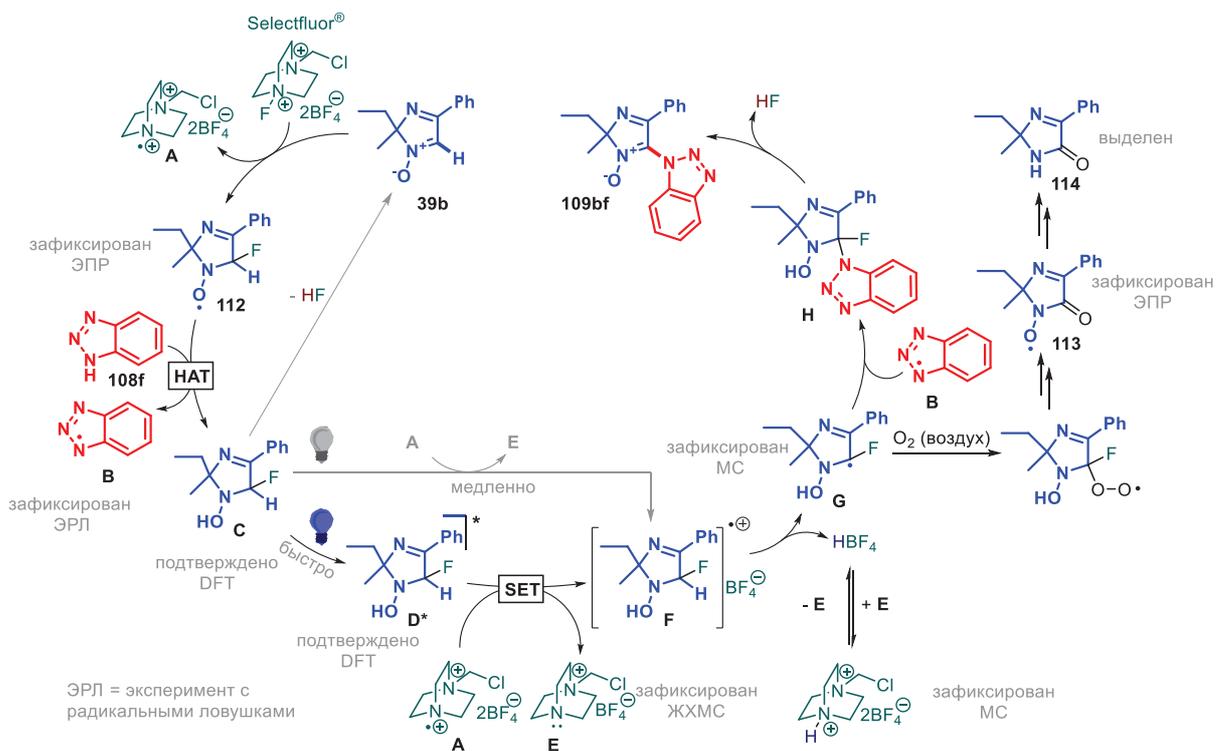


Рис. 22 – Динамика сигнала ЭПР для необлученного образца **39b** – Selectfluor[®] в течение первых 30 мин реакции

На основании анализа полученных данных был предложен вероятный механизм C-H/C-N сочетания нитронов **39** с азолами **108** (на примере взаимодействия **39b** с **108f**). Так, было показано, что нитрон **39b** первым взаимодействует с Selectfluor[®], образуя катион-радикал **A** и нитроксилы **112**. Предполагается, что этот процесс происходит по механизму Форрестера-Хепберна. Далее, нитроксилы **112** принимают атом водорода от **108f** (процесс НАТ) с образованием N-центрированных радикала **B** и гидроксилamina **C**. Было предсказано, что последний поглощают синий свет лучше, чем исходный нитрон, поэтому предполагается, что он переходят в возбужденное состояние **D***, в котором облегчен процесс отдачи электрона катион-радикалу **A** посредством реализации процесса одноэлектронного переноса (SET), восстанавливая ее до соли **E** и одновременно давая катион-радикал **F**. Предполагается, что в темноте также происходит преобразование **C** в **F**, но намного медленнее из-за большего энергетического барьера. Кроме того, отщепление HF от **C** для восстановления исходных нитронов может конкурировать с вышеупомянутым SET процессом. Как только образуются катион-радикал **F**, он могут высвобождают протон (отщепляясь в виде HBF_4) с образованием промежуточных продуктов **G**. Последний может сочетаться с азоильным радикалом **B**, и последующее отщепление HF от **H** позволяет получить продукт сочетания **109bf**. В качестве альтернативы **G** можно подвергнуть реакции с кислородом воздуха с образованием нитроксила **113**, которые в конечном итоге превращаются в лактам **114**.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Впервые проведено систематическое исследование прямой функционализации связи $C(sp^2)-H$ в азгетероциклических системах неароматической природы. Разработан комплекс удобных и эффективных синтетических решений, характеризующихся высокой степенью атомной и стадийной экономичности, для направленного конструирования азгетероциклических соединений разнообразной архитектуры и создания перспективных материалов для фармацевтической, фотохимии и хемосенсорики:

1. Разработаны методы не катализируемых переходными металлами $C-H/C-Li$ сочетаний азгетероциклических субстратов (как ароматических азгетероциклов, включая азины и азин- N -оксиды, так и неароматических субстратов – циклических динитронов на основе 2,3-дигидропиразин-1,4-диоксида) с литийпроизводным свободного нитроксильного радикала на основе 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила. Обнаружено, что синтезированные парамагнитные азгетероциклические лиганды способны обеспечивать процесс сборки гетероспиновых металлокомплексов – координационных кластерных структур большей размерности, выполняя при этом функцию эффективных каналов для передачи обменных взаимодействий ферро- и антиферромагнитного характера между неспаренными электронами парамагнитных центров, что приобретает особую ценность при разработке молекулярных магнетиков мультифункционального назначения.

2. Синтетическая стратегия не катализируемой переходными металлами прямой $C-H$ функционализации азинов и азин- N -оксидов была впервые реализована по схеме S_N^H при использовании литированных по *мезо*-положению тетраметоксиликасаренов для получения ряда ранее неизвестных азгетероциклических производных, модифицированных каликс[4]ареновым фрагментом. Проведенные исследования фотофизических свойств макроциклических ансамблей и изменения этих характеристик в присутствии ионов переходных металлов показали эффективность использования каликсаренил-модифицированных азгетероциклов в дизайне перспективных флуоресцентных хемосенсоров и экстрагентов на катионы металлов (Al^{3+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}).

3. Разработана синтетическая стратегия BF_3 -катализируемого окислительного нуклеофильного замещения водорода ($S_N^H AO$) в 1,3,7-триазапирене под действием 2-тиениллития, которая была впервые применена для получения полициклических азаароматических соединений. Получены новые моно- и бис-тиенил-модифицированные азгетероциклические ансамбли, характеризующиеся высокими квантовыми выходами флуоресценции, положительным сольватохромизмом и эмиссией, соответствующей излучению в зеленом диапазоне. Синтезированные тиенил-функционализированные триазапирены представляют интерес для создания фотоактивных материалов, а также хемосенсоров для обнаружения нитроароматических соединений.

4. Прямые, не катализируемые переходными металлами реакции C–H функционализации 1,2,4-триазина, 1,10-фенантролина, хиноксалина, хинолина и их N-оксидов под действием литийпроизводного циклического альдонитрона на основе 2*H*-имидазол-1-оксида были впервые применены для получения ряда би- и тридентатных лигандных систем, а также полиядерных координационных соединений с Cu^{2+} , перспективных для создания на их основе перспективных светоизлучающих и электрокаталитических материалов.

5. Реализованы C–H/C–Li сочетания ароматических азаетероциклических субстратов с пентафторфениллитием в комбинации с реакциями аза-Дильса-Альдера. Полученные новые полифторариллированные 1,2,4-триазины, 2,2'-бипиридины показали флуоресценцию с высоким квантовым выходом. Для синтезированных полифторированных азаетероциклов обнаружен эффект положительного сольватохромизма, что свидетельствует о высоком потенциале данных лигандных систем для создания перспективных органических и гибридных материалов.

6. Методология нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$) была впервые применена для проведения не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидов с пентафторфениллитием. На основе синтезированного 4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-5-(перфторфенил)-2*H*-имидазола получен ряд новых флуорофоров по реакции Сузуки-Мияуры с электронобогатыми органическими бороновыми кислотами. Установлено, что все разработанные флуорофоры характеризуются флуоресценцией в органических растворителях с высоким квантовым выходом, а также низкой цитотоксичностью. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов был предложен механизм разгорания флуоресценции при депротонировании. Обнаруженная линейная зависимость интенсивности люминесценции от значений pH в физиологическом диапазоне pH позволяет рассматривать синтезированные соединения как перспективные флуоресцентные зонды для определения pH в биологических средах.

7. Проведена $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -функционализация азинов и азин-N-оксидов под действием литийорганических соединений (карбораниллития и фениллития). Квантово-химические расчеты позволили получить сведения о механизме и региоселективности данных окислительных $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ превращений с участием 1,3,5-триазапирена. В результате проведенных реакций были впервые получены продукты моно- и двойной C–H функционализации 1,3,7-триазапиреновых субстратов – новые полиазаетероциклические углеводороды, характеризующиеся эмиссией, обусловленной агрегационными эффектами. Фотофизические характеристики флуорофоров позволяют рассматривать карборанил-замещенные азины в качестве перспективных функциональных элементов при создании для конструирования органо-неорганических кластерных структур повышенной размерности, представляющих интерес для координационной, супрамолекулярной и фотохимии.

8. Методология прямой $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H функционализации впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азаетероциклических систем, содержащих 2*H*-имидазольный фрагмент. Разработанный $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -подход позволяет получать ранее недоступные бор-обогащенные азаетероциклические соединения в мягких условиях и хорошими выходами. Синтезированы водорастворимые азаетероциклические производные *нидо*-карборанов, определен индекс цитотоксичности (IC_{50}) на клеточных линиях глиобластомы человека A-172 и клетках легкого эмбриона человека. Проведенные предварительные *in vitro* анализы позволяют рассматривать синтезированные цезиевые соли азаетероциклических карборанов как перспективные соединения для их дальнейшего исследования в качестве агентов для борнейтронзахватной терапии (БНЗТ).

9. Разработан однореакторный региоселективный метод двойной функционализации 1-алкилпиразин-2(1*H*)-онов. Предложенная синтетическая стратегия позволяет получать новые 3,6-дизамещенные 1-метилпиразин-2(1*H*)оны в мягких условиях с хорошими выходами. Описанные превращения представляют собой реакции теле-нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$), позволяющие получать новые функциональные производные пиразинов и заслуживающие внимания при разработке химиотерапевтических средств противомикробного действия.

10. Разработан эффективный метод синтеза новых производных 2*H*-имидазола, функционализированных фрагментами индолов и пирролов. Разработанный метод основан на реакции элиминационного нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{HAE}$) и позволяет проводить направленную C–H функционализацию неароматических субстратов под действием π-избыточных азаетероциклов. Синтезированные структуры являются ценными конструкционными блоками в дизайне кандидатов в лекарственные средства.

11. Разработан оригинальный атом-экономичный синтетический подход, основанный на стратегии палладий-катализируемых кросс-дегидрогенированных сочетаний для синтеза ранее

неизвестных бигетероциклических N-оксид-содержащих органических молекул. Подход позволяет проводить C–H/C–N кросс-сочетания неароматических гетероциклических N-оксидов с индолами, пирролами и тиофенами с хорошими выходами. Синтезированные 5-гетероариллированные N-оксид-содержащие молекулярные системы представляют интерес как перспективные структурные и функциональные элементы в дизайне биоактивных молекул и функциональных материалов.

12. Впервые проведено кросс-дегидрогенативное C(sp²)-N сочетание циклических альдонитронов с NH-азолами при использовании реагента Selectfluor[®] в условиях облучения видимым светом. В результате получен широкий ряд азолил-модифицированных нитронов, содержащих C–N связь и N-оксидную группу. Исследование механизма показало, что процесс носит радикальный характер и имеет большую эффективность при облучении реакционной смеси синим светом. Разработанный методологический подход является примером прямой радикальной C(sp²)-N функционализации нитронов, позволяющим получить ряд новых производных 2H-имидазол-1-оксидов, содержащих азолильные заместители в своей структуре.

ПУБЛИКАЦИИ

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях в научных журналах, рекомендованных ВАК и включённых в библиографические базы Web of Science, Scopus, RSCI (в порядке упоминания результатов в тексте):

Обзоры:

1. А.А. Акулов, **М.В. Вараксин**, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин / Методология прямой функционализации связи C(sp²)-N в альдимидах и родственных соединениях: современное состояние и перспективы // *Успехи химии*. – 2021. – Том 90. – № 3. – С. 374-394. <https://doi.org/10.1070/RCR4978>
2. А.А. Akulov, **M.V. Varaksin**, P. Mampuy, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, B.U.W. Maes / C(sp²)-N functionalization in non-aromatic azomethine-based heterocycles // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 297-312. <https://www.doi.org/10.1039/d0ob01580f>
3. A. Mukherjee, D.S. Kopychuk, I.S. Kovalev, S. Santra, **M.V. Varaksin**, G.V. Zyryanov, A. Majee, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Direct C–H Functionalization of Calix[n](het)arenes (n=4, 6): A Brief Update // *ChemistrySelect*. – 2022. – Vol. 7. – № 12. – e202103017. <https://www.doi.org/10.1002/slct.202103017>
4. T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, D.A. Gorlov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Recent advances in the functionalization of polyfluoro(aza)aromatics via C-C coupling strategies // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – № 20. – P. 4429-4459. <https://www.doi.org/10.1039/d1ob00472g>
5. L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Azaheterocyclic Derivatives of ortho-Carborane: Synthetic Strategies and Application Opportunities // *Synthesis*. – 2020. – Vol. 52. – № 3. – P. 337-352. <https://www.doi.org/10.1055/s-0039-1690733>

Статьи:

6. E.V. Tretyakov, I.A. Utepova, **M.V. Varaksin**, S.E. Tolstikov, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, D.V. Stass, V.I. Ovcharenko, O.N. Chupakhin / New approach to synthesis of nitronyl and imino nitroxides based on S_N^H methodology // *Arkivoc*. – 2011. – Vol. 2011. – № 8. – P. 76-98. <https://www.doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.806>
7. **М.В. Вараксин**, Е.В. Третьяков, И.А. Утепова, Г.В. Романенко, А.С. Богомяков, Д.В. Стась, Р.З. Сагдеев, В.И. Овчаренко, О.Н. Чупахин / Синтез нитроксильных радикалов при помощи прямой нуклеофильной функционализации связи C–H в азидиеновых системах // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2012. – № 7. – С. 1454-1458. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22775930>
8. O.N. Chupakhin, E.V. Tretyakov, I.A. Utepova, **M.V. Varaksin**, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, S.L. Veber, V.I. Ovcharenko / Ferro- and antiferromagnetic interactions in polymeric and molecular complexes of Cu(hfac)₂ with 1-oxoazin-2-yl-substituted nitronyl nitroxides // *Polyhedron*. – 2011. – Vol. 30. – № 4. – P. 647-653. <https://www.doi.org/10.1016/j.poly.2010.11.029>
9. **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Synthesis of new meso-substituted heterocyclic calix[4]arenes via S_N^H approach // *Macromolecules*. – 2013. – Vol. 46. – № 4. – P. 308-314. <https://www.doi.org/10.1021/ma301268c>
10. T.D. Moseev, I.A. Lavrinchenko, **M.V. Varaksin**, D.Y. Pobedinskaya, O.P. Demidov, I.V. Borovlev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Meso-functionalization of calix[4]arene with 1,3,7-triazapyrene in the design of novel fluorophores with the dual target detection of Al³⁺ and Fe³⁺ cations // *RSC Adv.* – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 6407-6414. <https://www.doi.org/10.1039/d0ra10605d>
11. **М.В. Вараксин**, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, К.А. Хламкин, И.А. Утепова / Методология C(sp²)-N функционализации в N-оксидах моно- и диазинов в синтезе гетероциклических мезо-замещенных каликсаренов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2015. – №5. – С. 1093-1096. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23399282>

12. T.D. Moseev, A.F. Khasanov, **M.V. Varaksin**, D.S. Kopchuk, I.S. Kovalev, O.S. Taniya, M. Rahman, S. Santra, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Synthesis of meso-2,2'-bipyridyl-substituted calix[4]arenes and their response to metal cations // *Chim. Techno Acta.* – 2020. – Vol. 7. – № 4. – P. 215-221. <https://www.doi.org/10.15826/chimtech.2020.7.4.14>
13. I.A. Lavrinchenko, T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, G.V. Zyryanov, O.S. Taniya, A.N. Tsmokalyuk, O.P. Demidov, I.V. Borovlev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / A BF₃-mediated C-H/C-Li coupling of 1,3,7-triazapyrene with 2-thienyllithium in the design of push-pull fluorophores and chemosensors for nitroaromatics // *New J. Chem.* – 2022. – Vol. 46. – № 11. – P. 5121-5128. <https://www.doi.org/10.1039/d1nj05216k>
14. **M.V. Varaksin**, I.A. Uteпова, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Direct nucleophilic C-H functionalization of azines and their N-oxides by lithium derivatives of aldonitrone // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71. – № 38. – P. 7077-7082. <https://www.doi.org/10.1016/j.tet.2015.04.061>
15. **M.V. Вараксин**, И.А. Утепова, О.Н. Чупахин / Прямое С–С сочетание циклических альдонитронов с 1,2,4-триазидами при использовании S_N^H реакций // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2012. – № 8. – С. 1301-1308. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/1015>
16. T.D. Moseev, T.D. Nikiforov, **M.V. Varaksin**, E.S. Starnovskaya, M.I. Savchuk, I.L. Nikonov, D.S. Kopchuk, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Novel pentafluorophenyl- And alkoxyphenyl-appended 2,2'-bipyridine push-pull fluorophores: A convenient synthesis and photophysical studies // *Synthesis.* – 2021. – Vol. 53. – № 19. – P. 3597-3607. <https://www.doi.org/10.1055/a-1500-1343>
17. T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, D.A. Gorlov, E.A. Nikiforov, D.S. Kopchuk, E.S. Starnovskaya, A.F. Khasanov, G.V. Zyryanov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Direct C-H/C-Li coupling of 1,2,4-triazines with C₆F₅Li followed by aza-Diels-Alder reaction as a pot, atom, and step economy (PASE) approach towards novel fluorinated 2,2'-bipyridine fluorophores // *J. Fluor. Chem.* – 2019. – Vol. 224. – P. 89-99. <https://www.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.05.008>
18. **M.V. Varaksin**, T.D. Moseev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Direct C-Li/C-H coupling of pentafluorophenyl lithium with azines - An atom- and step-economical strategy for the synthesis of polyfluoroaryl azaaromatics // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – Vol. 867. – P. 278-283. <https://www.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.01.020>
19. T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, I.A. Lavrinchenko, A.P. Krinochkin, D.S. Kopchuk, G.V. Zyryanov, P.A. Slepukhin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Aryne-mediated transformations of 5-perfluorophenyl-substituted 3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazines in the design of novel 10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-*a*]indole fluorophores // *Tetrahedron.* – 2020. – Vol. 76. – № 18. – P. 131147. <https://www.doi.org/10.1016/j.tet.2020.131147>
20. Т.Д. Мосеев, **М.В. Вараксин**, Е.С. Старновская, Д.С. Копчук, Г.В. Зырянов, П.А. Слепухин, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин / Рентгеноструктурные исследования в ряду 5-пентафторфенил-2,2'-бипиридинов и их конденсированных аналогов // *Журн. общ. химии.* – 2020. – Том 90. – № 2. – P. 257-260. <https://www.doi.org/10.31857/S0044460X20020110>
21. T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, D.A. Gorlov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Transition-Metal-Free C-H/C-Li Coupling of Nonaromatic 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Pentafluorophenyl Lithium in the Design of Novel Fluorophores with Intramolecular Charge Transfer Effect // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – № 17. – P. 11124-11133. <https://www.doi.org/10.1021/acs.joc.0c01042>
22. T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, E.A. Virlova, M.V. Medvedeva, T.S. Svalova, V.V. Melekhin, A.N. Tsmokaluk, A.N. Kozitsina, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Fluoroaromatic 2*H*-imidazole-based push-pull fluorophores: Synthesis, theoretical studies, and application opportunities as probes for sensing the pH in saliva // *Dyes Pigm.* – 2022. – Vol. 202. – P. 110251. <https://www.doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110251>
23. L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, E.I. Fomina, M.V. Medvedeva, T.S. Svalova, A.N. Kozitsina, O.P. Demidov, I.V. Borovlev, C. Mensch, P. Mampuy, B.U.W. Maes, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / 1,3,7-Triazapyrene-Based *ortho*-Carborane Fluorophores: Convenient Synthesis, Theoretical Studies, and Aggregation-Induced Emission Properties // *Organometallics.* – 2021. – Vol. 40. – № 16. – P. 2792-2807. <https://www.doi.org/10.1021/acs.organomet.1c00234>
24. L.A. Galliamova, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, P.A. Slepukhin, V.N. Charushin / Heterocyclic and Open-Chain Carboranes via Transition-Metal-Free C-H Functionalization of Mono- and Diazine-N-oxides // *Organometallics.* – 2015. – Vol. 34. – № 21. – P. 5285-5290. <https://www.doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00736>
25. L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, E.I. Fomina, M.N. Joy, V.A. Bakulev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Cu(I)-catalyzed cycloaddition of vinylacetylene *ortho*-carborane and arylazides in the design of 1,2,3-triazolyl-modified vinylcarborane fluorophores // *Organometallics.* – 2020. – Vol. 39. – № 20. – P. 3679-3688. <https://www.doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00478>

26. **M.V. Varaksin**, L.A. Galliamova, O.A. Stepanova, O.A. Eltsov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Direct C-C coupling of phthalazine-N-oxide with the carboranyl anion – An original approach to C-modification of carboranes // *J. Organomet. Chem.* – 2017. – Vol. 830. – P. 93-99. <https://www.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.11.032>
27. L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, P.A. Slepukhin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Transition metal-free oxidative and deoxygenative C-H/C-Li cross-couplings of 2*H*-imidazole 1-oxides with carboranyl lithium as an efficient synthetic approach to azaheterocyclic carboranes // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 14. – P. 2618-2626. <https://www.doi.org/10.3762/bjoc.14.240>
28. L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, E.K. Fomina, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Nucleophilic addition of indoles to carborancarboxaldehyde-A convenient synthetic strategy towards novel boron-enriched 3-indolylmethanols // *AIP Conf. Proc.* – 2020. – Vol. 2280. – 0028045. <https://www.doi.org/10.1063/5.0028045>
29. **M.V. Varaksin**, L.A. Smyshliaeva, V.L. Rusinov, O.G. Makeev, V.V. Melekhin, A.D. Baldanshirieva, O.G. Gubina, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Synthesis, characterization, and *in vitro* assessment of cytotoxicity for novel azaheterocyclic *nido*-carboranes – Candidates in agents for boron neutron capture therapy (BNCT) of cancer // *Tetrahedron.* – 2021. – Vol. 102. – 132525. <https://www.doi.org/10.1016/j.tet.2021.132525>
30. P. Mampuy, T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, J. De Houwer, C.M.L. Vande Velde, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, B.U.W. Maes / Synthesis of Functionalized Pyrazin-2(1*H*)-ones via Tele-Nucleophilic Substitution of Hydrogen Involving Grignard Reactants and Electrophiles // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – № 8. – P. 2699-2703. <https://www.doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00681>
31. **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin / Palladium(II)-catalyzed oxidative C-H/C-H coupling and eliminative S_N^H reactions in direct functionalization of imidazole oxides with indoles // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – № 20. – P. 9087-9093. <https://www.doi.org/10.1021/jo301618b>
32. **M. Varaksin**, T. Moseev, O. Chupakhin, V. Charushin, B. Trofimov / Metal-free C-H functionalization of 2*H*-imidazole 1-oxides with pyrrolyl fragments in the design of novel azaheterocyclic ensembles // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – № 39. – P. 8280-8284. <https://www.doi.org/10.1039/c7ob01999h>
33. T.D. Moseev, E.A. Nikiforov, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Metal-Free C-H/C-H Coupling of 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Polyphenols toward Imidazole-Linked Polyphenolic Compounds // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86. – № 19. – P. 13702-13710. <https://www.doi.org/10.1021/acs.joc.1c01796>
34. E.L. Gerasimova, E.R. Gazizullina, M.V. Borisova, D.I. Igdisanova, E.A. Nikiforov, T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, A.V. Ivanova / Design and antioxidant properties of bifunctional 2*H*-imidazole-derived phenolic compounds-A new family of effective inhibitors for oxidative stress-associated destructive processes // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26. – № 21. – 6534. <https://www.doi.org/10.3390/molecules26216534>
35. A.A. Akulov, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Direct Functionalization of C(sp²)-H Bond in Nonaromatic Azaheterocycles: Palladium-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC) of 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Pyrroles and Thiophenes // *ACS Omega.* – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 825-834. <https://www.doi.org/10.1021/acsomega.8b02916>
36. A.A. Акулов, **М.В. Вараксин**, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин / Первый пример катализируемого палладием(II) окислительного С–Н-кросс-сочетания 1-оксида 2*H*-имидазола с азолами // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2019. – Том 55. – № 8. – С. 783-787. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/5086>
37. A.A. Akulov, **M.V. Varaksin**, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin / Blue-light-promoted radical C-H azolation of cyclic nitrones enabled by Selectfluor[®] // *Green Chem.* – 2021. – Vol. 23. – № 5. – P. 2049-2057. <https://www.doi.org/10.1039/d1gc00175b>

Патенты на изобретения:

38. **М.В. Вараксин**, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, Д.Е. Павлюк, Д.С. Копчук, А.Ф. Хасанов, А.П. Криночкин, В.А. Зарипов, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, В.Л. Русинов / Реагент для обнаружения катионов металлов на основе 2,2'-бипиридина и способ его получения // Патент РФ № 2668133 от 30.11.2016. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39286304>
39. **М.В. Вараксин**, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, Д.Е. Павлюк, Д.С. Копчук, А.Ф. Хасанов, А.П. Криночкин, В.А. Зарипов, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, В.Л. Русинов / Реагент для обнаружения катионов металлов на основе изохинолина и способ его получения // Патент РФ № 2668134 от 29.11.2016. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39286305>

Материалы конференции и прочие публикации

По материалам работы опубликован 31 тезис докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах (подробный список представлен в диссертации).