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 C(sp^2)–H ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ В КОНСТРУИРОВАНИИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ АРОМАТИЧЕСКОЙ И НЕАРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант
академик РАН,
доктор химических наук,
профессор
Чупахин Олег Николаевич

Екатеринбург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ **5**
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ **15**
Глава 1 МЕТОДОЛОГИЯ ПРЯМОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СВЯЗИ C(sp^2)–H В АЗОМЕТИНОВЫХ СИСТЕМАХ (Литературный обзор) **15**
1.1 Введение к литературному обзору **15**
1.2 Функционализация связи C(sp^2)–H в азометиновых производных: основные синтетические тенденции **18**
1.2.1 Функционализация ациклических альдиминов и родственных соединений **18**
1.2.1.1 Реакции электрофильного замещения атома водорода в N,N-диалкилальдогидразонах 18
1.2.1.2 Радикальная C(sp^2)–H модификация альдогидразонов 19
1.2.1.3 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-сочетания в стратегии C(sp^2)–H активации азометиновых производных 22
1.2.2 Функционализация циклических альдиминов и родственных соединений **25**
1.2.2.1 Катализируемые переходными металлами реакции функционализация связи C(sp^2)-H в азометиновых субстратах 26
1.2.2.2 Реакции C(sp^2)–H-металлирования азометиновых субстратов 27
1.2.2.3 Нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) в азометиновых субстратах . 28
1.3 Синтетическое значение и перспективы развития методологии прямой C(sp^2)-H функционализации в азометиновых соединениях **29**
1.3.1 Функционализация связи C(sp^2)–H в ациклических альдиминах и родственных соединениях **30**
1.3.1.1 Реакции с участием альдиминов, амидинов и их солей 30
1.3.1.2 Реакции с участием альдогидразонов 44
1.3.1.3 Реакции с участием альдоксимов 54
1.3.2 Функционализация связи C(sp^2)–H в циклических альдиминах и родственных соединениях **56**
1.4 Заключение по литературному обзору **70**

Глава 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 72

2.1 Не катализируемые переходными металлами реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в азагетероциклических системах 72

2.1.1 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–M (M=Li, MgX) сочетания азагетероциклических субстратов с металлоорганическими соединениями 73

2.1.1.1 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила 73

2.1.1.2 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным тетраметоксикаликсаренов 91

2.1.1.3 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания 1,3,7-триазапирена с литийтиофеном 102

2.1.1.4 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным 2*H*-имидазол-1-оксида 108

2.1.1.5 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием 112

2.1.1.6 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азагетероциклических субстратов с карбораниллитием 141

2.1.1.7 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–MgX сочетания 1-метил-6-хлоропиразин-2(1*H*)-она с магнийорганическими соединениями 174

2.1.2 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания неароматических азагетероциклических субстратов с электронизбыточными ароматическими соединениями 176

2.1.2.1 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов с π-избыточными гетероароматическими соединениями . 176

2.1.2.2 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов с фенолами 179

2.2 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем 187

2.2.1 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных C-H/C–H сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов с производными индола и пиррола 188

2.2.2 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных C-H/N–H сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями 193
2.3 Радикал-индуцируемые реакции C–H/C–N кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем на основе 2*H*-имидазол-1-оксида 195
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 205
3.1 Материалы и методы 205
3.2 Методики синтеза и характеристики полученных веществ 209
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ 331
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 335
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 339
ПУБЛИКАЦИИ 360

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 С–Н функционализации является одной из наиболее прогрессивных стратегий, показавших эффективность в направленной модификации органических соединений разнообразных классов. Данный подход рассматривает фрагмент С–Н в качестве самостоятельной функциональной группы, способной в определенных условиях подвергаться модификации под действием разнообразных реагентов, несущих определенную функциональную нагрузку. Применение методов и подходов С–Н 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.

Сегодня стратегия С–Н функционализации привлекает повышенное внимание со стороны химиков-синтетиков, представляющих ведущие российские и зарубежные

научные школы. Начиная с 2007 года, наблюдается экспоненциальный рост научных публикаций по этой тематике, достигая общего значения более 232 000 публикаций по базе Scopus. За последние 14 лет почти в 10 раз увеличилось количество публикаций (с 2969 за 2007 год до 28012 за 2021 год), что свидетельствует о повышенном интересе со стороны научного сообщества к объединенным данной стратегией синтетическим подходам.

Таким образом, разработка новых высокоэффективных методов и подходов на основе методологии прямой C–H 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.

Настоящая работа представляет собой систематическое исследование возможностей стратегии прямой C(sp^2)–H функционализации как эффективного синтетического инструмента направленного конструирования азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы для получения перспективных органических и гибридных материалов на их основе.

Цель работы

Разработка эффективных подходов и систематическое изучение возможностей методологии прямой функционализации C(sp^2)–H 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–H 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- (литийпроизводные нитронилнитроксильных радикалов, тетраметоксикаликс[4]аренов, тиофена, 2*H*-имидазол-1-оксида, пентафторбензола, *орто*-карборана, магнийорганических реагентов, фенолов, пирролов, индолов) и N-центрированными электронизбыточными (пятичленные азагетероароматические соединения) участниками сочетаний, включая получение новых сведений об элементарных стадиях и 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 азагетероциклических 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(sp^2)–H связь. Разработаны и реализованы оригинальные синтетические подходы, характеризующиеся высокой степенью атомной и стадийной экономичности, которые позволяют эффективно осуществить трансформацию связи C(sp^2)–H исходного азагетероциклического субстрата в связь C(sp^2)–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 азагетероциклических субстратов ароматической (азины и азин-N-оксиды) и неароматической (циклические динитроны) природы под действием литийпроизводного 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила и другие структурные трансформации, для конструирования ценных органических магнетиков и гетероспиновых металлокомплексов на их основе.

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

- Разработана синтетическая стратегия BF_3-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 азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием в комбинации с реакциями аза-Дильса-Альдера и другими трансформациями для получения ранее недоступных полифторарилированных 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(sp^2)–H функционализации впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азагетероциклических систем, содержащих 2*H*-имидазольный фрагмент. Реализованы S_N^H реакции циклических альдонитронов под действием карбораниллития, получены недоступные ранее бор-обогащенные азагетероциклические соединения.

- Реализован метод двойной функционализации 1-метил-пиразин-2(1*H*)-онов, включающий взаимодействие азагетероциклического 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 носят 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 $C(sp^2)$–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*-гетероарилированных каликс[4]аренов, показавшие эффективность как флуоресцентные ионофорные хемосенсоры, а также экстрагенты на катионы металлов (Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} и Cd^{2+}).

- 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 полиядерные координационные соединения с переходными металлами – перспективные матрицы для разработки на их основе светоизлучающих и электрокаталитических материалов.

- Полифторарилированные производные 1,2,4-триазина, 2,2’-бипиридина, их аннелированные аналоги с высоким значением квантового выхода флуоресценции, а также полифторированные 1,2,3-триазолил-замещенные пиридо[1,2-*a*]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-метилпиразин-2(1*H*)она и 2*H*-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-Гетероарилированные 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 $C(sp^2)$–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 с использованием стандартного лабораторного оборудования и коммерчески доступных реагентов.

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, 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.

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 «C–H/C–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 диссертационных работ аспирантов УрФУ А.А. Акулова, Е.А. Никифорова, а также дипломных работ студентов по теме настоящего исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

- Не катализируемые переходными металлами C–H/C–M (M=Li, MgX) сочетания азагетероциклических субстратов (азинов и азин-N-оксидов) с металлоорганическими соединениями (литийпроизводными 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила, тетраметоксикаликсарена, тиофена, 2*H*-имидазол-1-оксида, пентафторбензола, *о*-карборана и магнийорганическими соединениями).

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

- Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных C–H/C–H и C–H/N–H 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.), XX и XXI Менделеевские съезды по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 и Санкт-Петербург, 2019), 14-я Международная Киотская конференция по новым аспектам органической химии (IKCOC-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 международными базами данных Scopus и Web of Science, 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 азагетероциклических субстратов; д.х.н. И.В. Боровлеву, д.х.н. О.П. Демидову (Северо-Кавказский федеральный университет) за помощь в получении конденсированных азагетероциклических 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 магнетохимичских исследований нитроксильных радикалов; Д.В. Стасю (Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН) за проведение 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 МЕТОДОЛОГИЯ ПРЯМОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СВЯЗИ C(sp^2)–H В АЗОМЕТИНОВЫХ СИСТЕМАХ (Литературный обзор) [П1, П2].

1.1 Введение к литературному обзору

Приоритетной задачей современного органического синтеза является поиск новых методов конструирования целевых соединений и функциональных материалов на их основе путем построения C–C и C–N связей [1, 2]. Ключевыми критериями разрабатываемых подходов при этом являются универсальность, безопасность и эффективность их применения. Наиболее перспективными являются методы, имеющие общий характер, которые позволяют проводить сочетания «заранее сконструированных» функциональных блоков между собой на более поздних стадиях ретросинтетических схем [3-5]. Эффективность синтетических подходов принято оценивать исходя из соответствия последних базовым принципам зеленой химии в части снижения энерго- и ресурсозатрат: критериям атомной [6] и стадийной [7] экономичности. Анализ используемых в настоящее время синтетических стратегий позволяет рассматривать методологию прямой функционализации связи C–H [8-10] в качестве одного из наиболее перспективных подходов. Стоит отметить, что в последние годы особое внимание уделяется достижениям методов C(sp^2)–H функционализации (гетеро)ароматических и олефиновых субстратов [11-14] в то время как аналогичные приемы модификации азометинов практически не освещены в литературе.

Имины и их производные служат важными «строительными блоками», а также могут выступать в роли целевых молекул. Возможности практического применения соединений, содержащих структурный фрагмент R–C=N–R’, являются весьма разнообразными: от лекарственных препаратов (например, фуразолидон, фтивазид, рифампицин и т.д.) до фотоактивных материалов и красителей (рисунок Л1) [15].

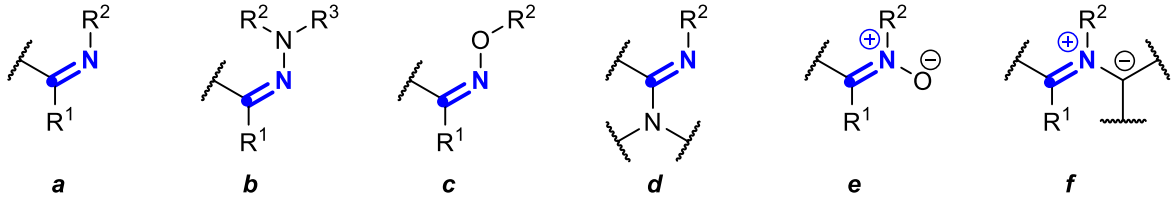


Рисунок Л1 – Структурный фрагмент N-производных: иминов – альдиминов (R^1 = H), кетиминов (R^1 = Alk, Ar), оснований Шиффа (R^2 = Alk, Ar) (*a*); гидразонов – альдогидразонов (R^1 = H) и кетогидразонов (R^1 = Alk, Ar) (*b*); оксимов – альдоксимов (R^1 = H) и кетоксимов (R^1 = Alk, Ar) (*c*); карбоксамидинов (амидинов) (*d*); нитронов – альдонитронов (R^1 = H) и кетонитронов (R^1 = Alk, Ar) (*e*); азометиновых илидов (*f*)

Среди известных азометинов особую ценность представляют циклические структуры, а также их функциональные производные (как природного, так и синтетического происхождения), которые проявляют биологическую активность или другие практически полезные свойства (рисунок Л2). Например, циклический альдимин нектризин, выделенный из гриба *Nectria Lucida*, индуцирует экспрессию антигена. Ia, что позволяет восстановить иммунный ответ, подавленный иммуносупрессивными факторами опухолей. Нектризин также может быть использован для лечения диабета 2 типа, поскольку он проявляет ингибирующую активность в отношении α-глюкозидазы [16]. Коранимин, другой природный продукт с циклической иминной структурой, принадлежит к семейству пептидов, полученных нерибосомным биосинтезом. Соединения этого типа могут проявлять широкий спектр биологической активности, от антибактериального до противоопухолевого действия [16]. Кроме того, ряд циклоиминов природного происхождения известен своими быстродействующими токсическими эффектами; среди этой группы выделяют также спироциклические соединения, секретируемые морскими моллюсками (например, гимнодимин A) [17]. Что касается соединений, полученных синтетическим путем, следует выделить семейство нейроактивных бензодиазепинов, широко используемых в медицинской практике для лечения тревожных расстройств, эпилепсии, бессонницы и абстинентного синдрома (диазепам является одним из наиболее известных бензодиазепиновых транквилизаторов). Другим классом соединений, заслуживающим повышенного внимания, являются циклические нитроны, многие из которых оказались эффективными спиновыми ловушками (например, N-оксид 5,5-диметилпирролина (DMPO)), используемыми для обнаружения и идентификации свободных радикалов [18], а также перспективными терапевтическими агентами, в частности донорами оксида азота [19, 20].

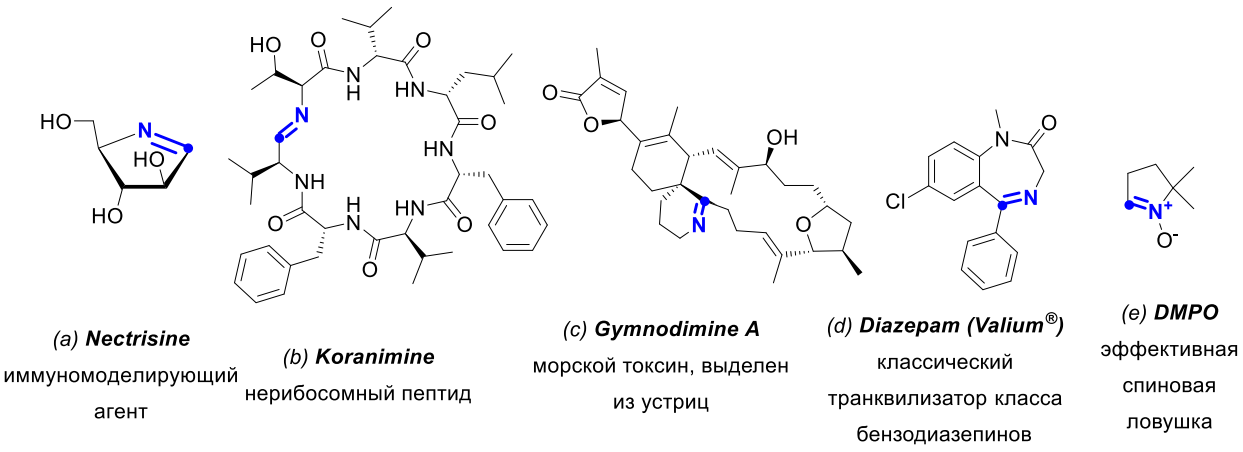


Рисунок Л2 – Некоторые примеры практически ценных циклических азометиновых производных

Широкие возможности разнообразного применение производных на основе циклических и ациклических иминов свидетельствуют о том, что разработка эффективных синтетических подходов к таким соединениям имеет важное значение для современной органической химии. Синтез этих соединений обычно осуществляется при использовании трудоемких многоступенчатых методов [21]. За предыдущие несколько лет превращениям иминов был посвящен ряд обзорных статей. Активно также пополнялась и библиотека оригинальных исследований по данной тематике. Особое внимание при этом было уделено реакциям присоединения по связи C=N [22-25], процессам 1,3-диполярного циклоприсоединения к азометиновым илидам [26] и азометиниминам [27-29] а также асимметрическому гидрированию иминов [30]. Что же касается превращений с сохранением двойной связи C=N, в частности реакций функционализации азометиновой связи $C(sp^2)$–H, то до последнего времени отсутствовали попытки систематизировать эти сведения, несмотря на то что именно такие превращения часто предшествуют перечисленным выше методам в ретросинтетических схемах получения сложных молекулярных систем. Принимая во внимание ориентиры устойчивого развития [31-34], химикам необходимо разработать альтернативные синтетические стратегии для получения целевых азагетероциклических соединений в соответствии с принципами реакторной, атомной и стадийной экономичности (Pot, Atom, Step Economy) [35]. В этой связи методология прямой функционализации связей $C(sp^2)$–H вызывает на сегодня повышенный интерес научного сообщества как общий подход к построению C–C и C-гетероатом связей между двумя заранее сконструированными структурными блоками [36-41]. Об этом свидетельствует экспоненциальный рост научных публикаций в международных базах данных, в частности в Scopus (рисунок Л3).

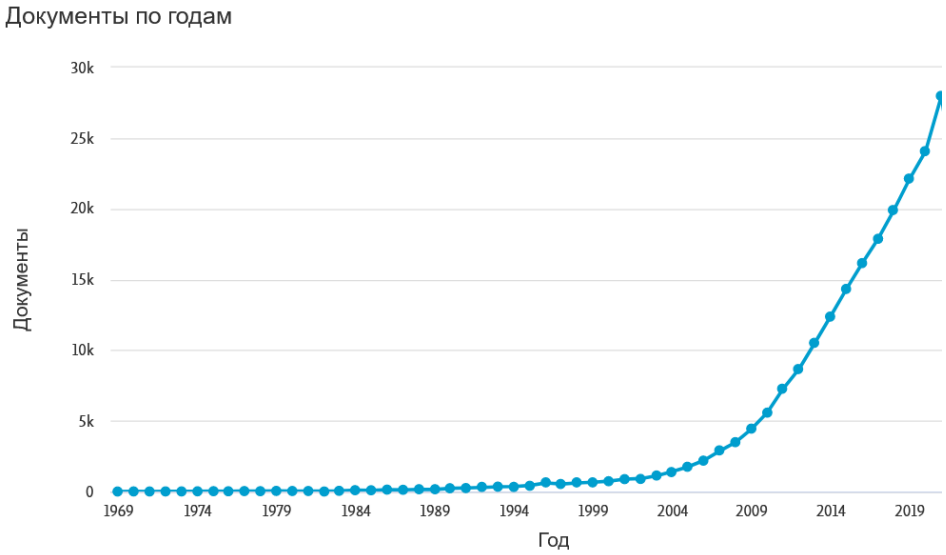


Рисунок Л3 – Данные библиографической системы Scopus по запросу «C-H functionalization»

В настоящем обзоре систематизированы данные о наиболее актуальных подходах для реализации стратегии прямой функционализации связи C(sp^2)–H в ациклических и циклических азометинах и родственных соединениях. Проведен анализ границ применимости разрабатываемых синтетических методов и приемов. Дана оценка перспектив использования указанной синтетической методологии для осуществления многостадийных схем получения практически значимых соединений, предназначенных для медицинской химии, материаловедения и смежных областей.

1.2 Функционализация связи C(sp^2)–H в азометиновых производных: основные синтетические тенденции

1.2.1 Функционализация ациклических альдиминов и родственных соединений

1.2.1.1 Реакции электрофильного замещения атома водорода в N,N-диалкилальдогидразонах

В 2007 г. впервые было проведено сравнение химических свойств N,N-диалкилальдогидразонов и их изоэлектронных аналогов – енаминов (схема Л1) [10, 42, 43]. Различие между этими соединениями заключается в атоме, располагающемся в α-положении по отношению к диалкиламинной группировке (атом углерода в енамине, либо азота в гидразоне). Исходя из данного структурного сходства, N,N-диалкилальдогидразоны можно рассматривать как аза-енамины. Приведенная на схеме Л1 цвиттер-ионная резонансная структура гидразона указывает на возможность протекания реакций с электрофильными агентами. Использование в качестве диалкиламинной группировки таких электрондонорных заместителей, как фрагменты пирролидина, пиперидина или морфолина, позволяет значительно повысить эффективность данных превращений [44-47].

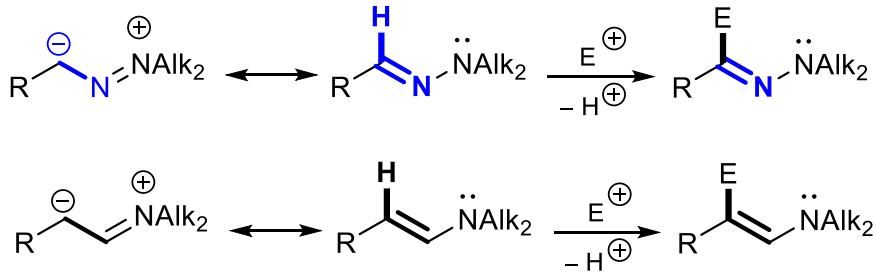


Схема Л1 – Сравнение N,N-диалкилальдогидразонов с их изоэлектронными аналогами — енаминами

Примерами подобных трансформаций являются формилирование по Вильсмейеру [48-50] (схема Л2(*a*)), аминометилирование по Манниху [51] (схема Л2,(*b*)), трифторацетилирование [52] (схема Л2(*c*)) и др.

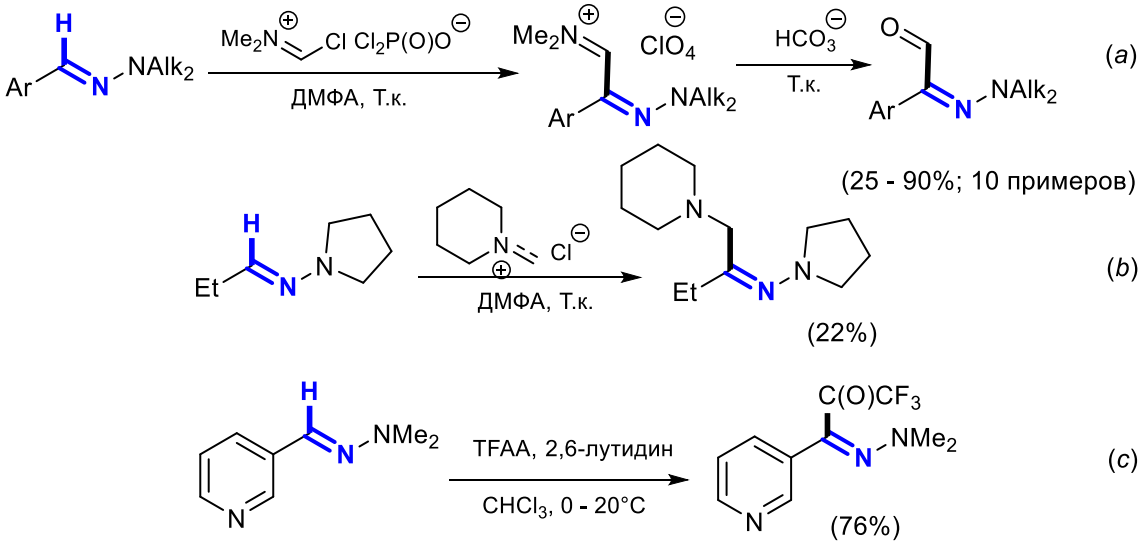


Схема Л2 – Реакции N,N-диалкилальдогидразонов с электрофилами

Стоит также отметить, что при определенных условиях в реакции с электрофилами могут вступать и моно-N-замещенные альдогидразоны. В этом случае гидразон сначала подвергают депротонированию с образованием амбидентного аниона **Л1**, а затем происходит сочетание с электрофилом. В результате формируется связь углерод–углеродной (схемы Л3(*b*,*c*)) или углерод–гетероатом (см. схему Л3(*a*)). Наиболее известными примерами таких реакций являются превращения моно-N-фенилальдогидразонов под действием диазониевых солей, ведущие к формазанам **Л2** (см. схему Л3).

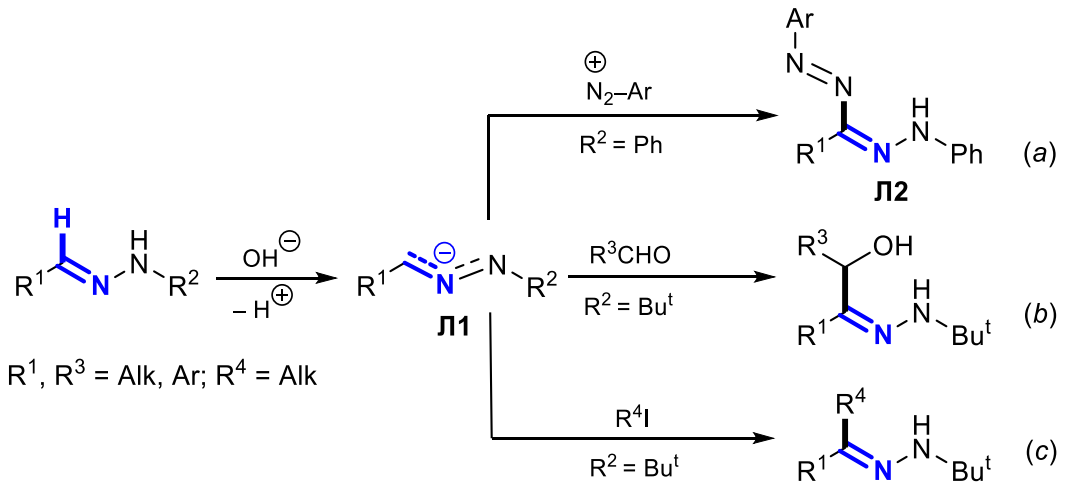


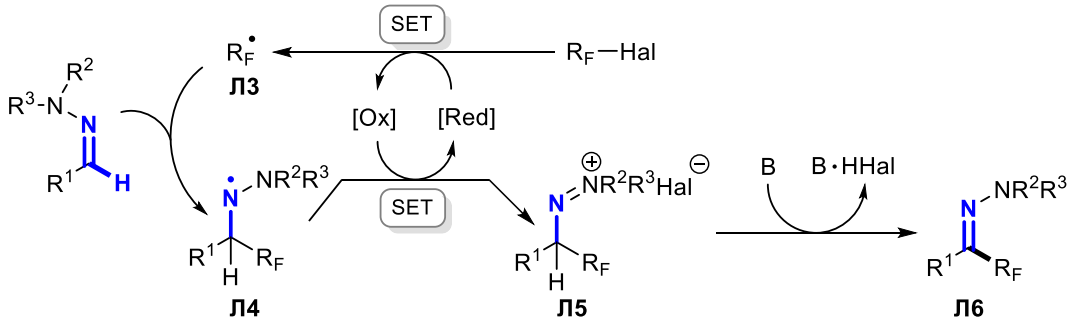
Схема Л3 – Моно-N-замещенные альдогидразоны в реакциях с электрофилами

1.2.1.2 Радикальная C(sp^2)–H модификация альдогидразонов

Подход к радикальной активации связи C(sp^2)–H в альдогидразонах получил свое развитие в 2010-х гг. [53]. Большинство работ, выполненных в рамках данной методологии, посвящено функционализации гидразонов фторалкильными фрагментами

[54-59], что можно объяснить востребованностью фторсодержащих соединений, в первую очередь в медицинской химии и материаловедении. Тем не менее, существуют и другие примеры функционализации такого типа, в результате которых могут образовываться, например, новые связи углерод–гетероатом [60]. Стоит отметить, что недавно было опубликовано несколько обзорных статей [37, 61, 62], в которых были подробно рассмотрены сообщения, связанные с данной стратегией. В разделе обзора будут представлены наиболее показательные примеры, демонстрирующие основу этого метода.

Наиболее распространенным вариантом радикальной C–H-модификации гидразонов является взаимодействие азометинового производного с перфторированным алкилгалогенидом (схемы Л4 и Л5(*a*)) приведен пример такого превращения [63]). На первом этапе процесса происходит генерирование перфторалкильного радикала **Л3** под действием какого-либо радикального инициатора посредством одноэлектронного переноса (SET). В качестве инициаторов могут выступать комплексы переходных металлов либо фоторедокс-катализаторы, переведенные в возбужденное состояние под действием электромагнитного излучения в ультрафиолетовом или видимом диапазоне длин волн. Далее радикал **Л3** улавливается молекулой гидразона с образованием аминильного радикала **Л4**, который в свою очередь подвергается одноэлектронному окислению с образованием гидразониевого катиона **Л5**. Данный катион способен депротонироваться под действием основания, тем самым приводя к продукту реакции **Л6**, после чего каталитический цикл повторяется.



Hal = Br, I; R^1 = Alk, (Het)Ar; R^2, R^3 = Alk, Ar;
R_F = полифторированный радикал; B = основание;
[Ox] / [Red] = окисленная / восстановленная форма вспомогательного реагента (комплекса переходного металла или фотокатализатора)

Схема Л4 – C–H модификация гидразонов при взаимодействия азометинового производного с перфторированным алкилгалогенидом

Подобная ситуация наблюдается и при использовании других фторалкилирующих агентов, например, реактива Тоньи **Л7** (схема Л5(*b*)) [64]: как и в описанном выше случае, сначала происходит генерирование активной радикальной частицы **Л8**, которая затем взаимодействует с молекулой гидразона. В реакциях, приводящих к образованию новой

связи углерод–гетероатом на первом этапе происходит генерирование соответствующих гетероатом-центрированных радикалов, например азот-центрированного радикала Л**9** (см. схему Л5(*c*)) [65] или фосфор-центрированного радикала **Л10** (см. схему 5(*d*)) [66]. Дальнейшие этапы предполагаемых превращений аналогичны изображенным на схеме Л4. Таким образом, в результате могут быть получены амидины **Л11** или фосфорсодержащие производные **Л12**, соответственно.

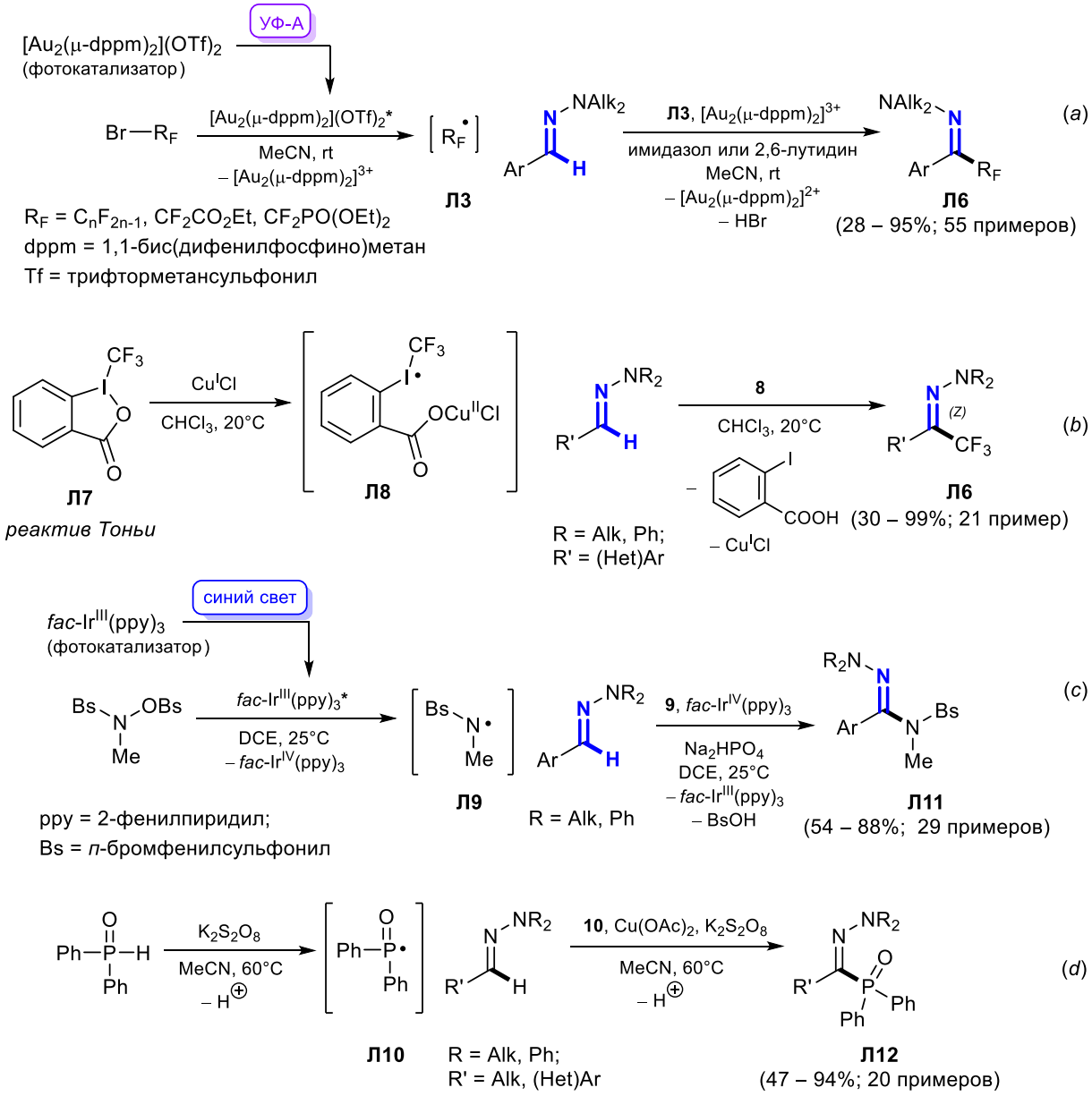


Схема Л5 – Примеры С–Н модификаций гидразонов при использовании фторалкилирующих агентов

Альтернативным образом способны реагировать с радикальными частицами моно-N-замещенные альдогидразоны. Так, группой под руководством проф. В.Г. Ненайденко [67] показано, что взаимодействие гидразонов (схема Л6) с полигалогеналкильными радикалами, образованными *in situ* из полигалогеналканов под действием комплекса

меди(I), может приводить к конструированию ценных 1,2-диаза-1,3-диеновых «строительных блоков» **Л13**. Хотя в настоящем обзоре подробно не рассматриваются превращения, в результате которых происходит миграция исходной азометиновой π-связи (см. схему Л6), следует отметить, что такие процессы также применяются на практике. В частности, они могут быть использованы для синтеза различных полифункциональных производных 2*H*-1,2,3-триазола [68-70], а также ряда других ценных органических соединений [71, 72].

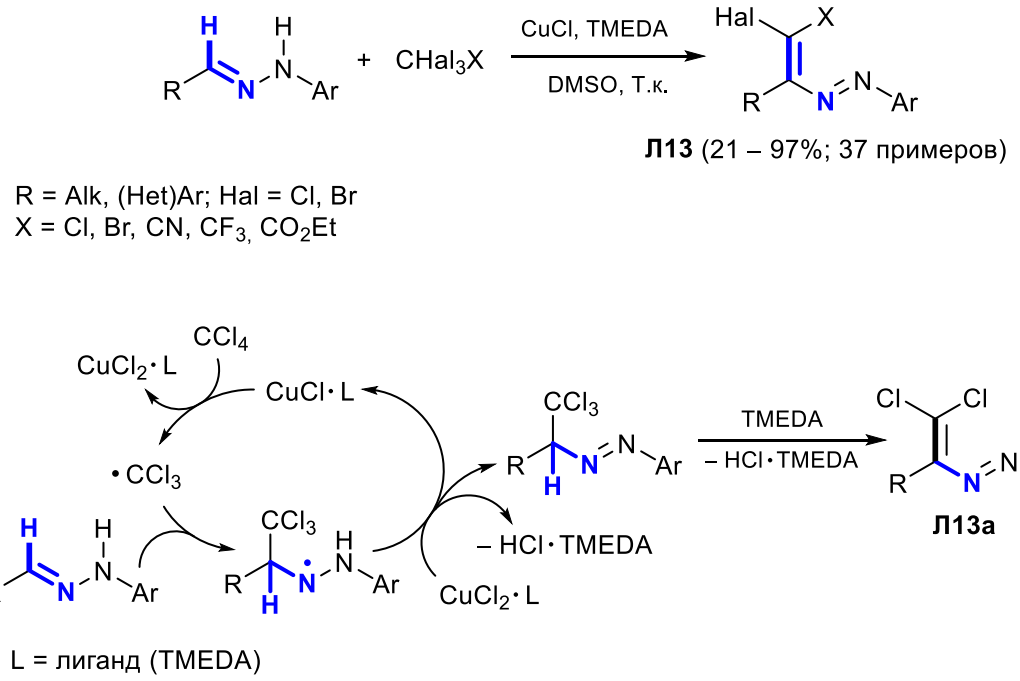


Схема Л6 – C-H модификация моно-N-замещенных альдогидразонов в реакциях с радикальными частицами

1.2.1.3 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-сочетания в стратегии C(sp^2)–H активации азометиновых производных

Одно из первых сообщений об использовании реакций кросс-сочетания для функционализации C–H-связи в азометиновом фрагменте датировано серединой 90-х гг. XX в., когда группой под руководством проф. Н. Миуры [73] были изучены Cu(I)-катализируемые взаимодействия арилацетиленов с C,N-диарилнитронами. Важнейшую роль в этих превращениях играла природа используемых лигандов – 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppe) и пиридина, которая влияла на соотношение продуктов. При применении dppe в качестве лиганда для взаимодействия фенилацетилена с C,N-дифенилнитроном наблюдалось сочетание по типу Соногаширы, приводившее к селективному образованию азаенина **Л14** (схема Л7(*a*)), тогда как в избытке пиридина преимущественно получался продукт циклоприсоединения **Л15** (схема Л7(*b*)). Реакции

проводили в N,N-диметилформамиде с добавлением карбоната калия в качестве основания.

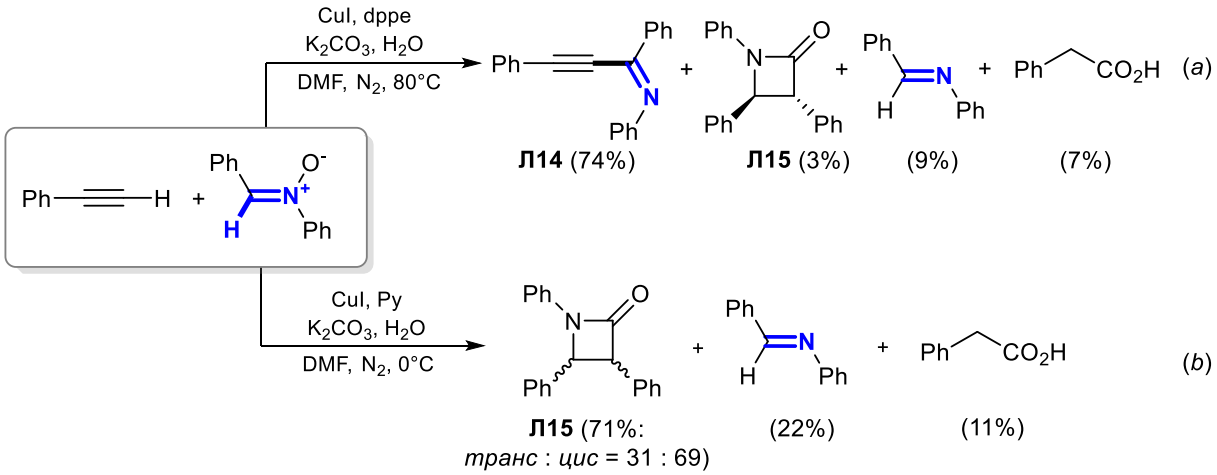


Схема Л7 – Cu(I)-катализируемые взаимодействия арилацетиленов с C,N-диарилнитронами

Исследование металл-катализируемых сочетаний терминальных алкинов с альдонитронами и альдиминами получило свое дальнейшее развитие в 2010-х гг., когда была опубликована серия работ [74, 75], посвященных таким реакциям. Было показано, что в роли катализатора не обязательно должны выступать соли меди. Так, в 2011 г. группа проф. Штудера [76] сообщила об успешном проведении кросс-дегидрогенативных сочетаний, катализируемых трифлатом цинка (схема Л8). В качестве комплексного окислителя были использованы коммерчески доступный 3,3’,5,5’-тетра(*трет*-бутил)-4,4’-дифенохинон (DPQ) и молекулярный кислород, а в качестве основания – третичный амин (ди-*изо*-пропилэтиламин (DIPEA) или триэтиламин). Механизм реакции включает активацию ацетиленового субстрата за счет депротонирования и последующего металлирования трифлатом цинка; далее происходит нуклеофильное присоединение Zn-интермедиата **Л16** к молекуле нитрона. Затем аддукт **Л17** окисляется под действием системы DPQ – O_2 с регенерацией двойной C=N связи, формируя целевой продукт реакции **Л18**. Ускорению окислительного процесса и повышению его региоселективности способствует наличие в молекуле исходного нитрона лабильного *трет*-бутильного заместителя у атома азота.

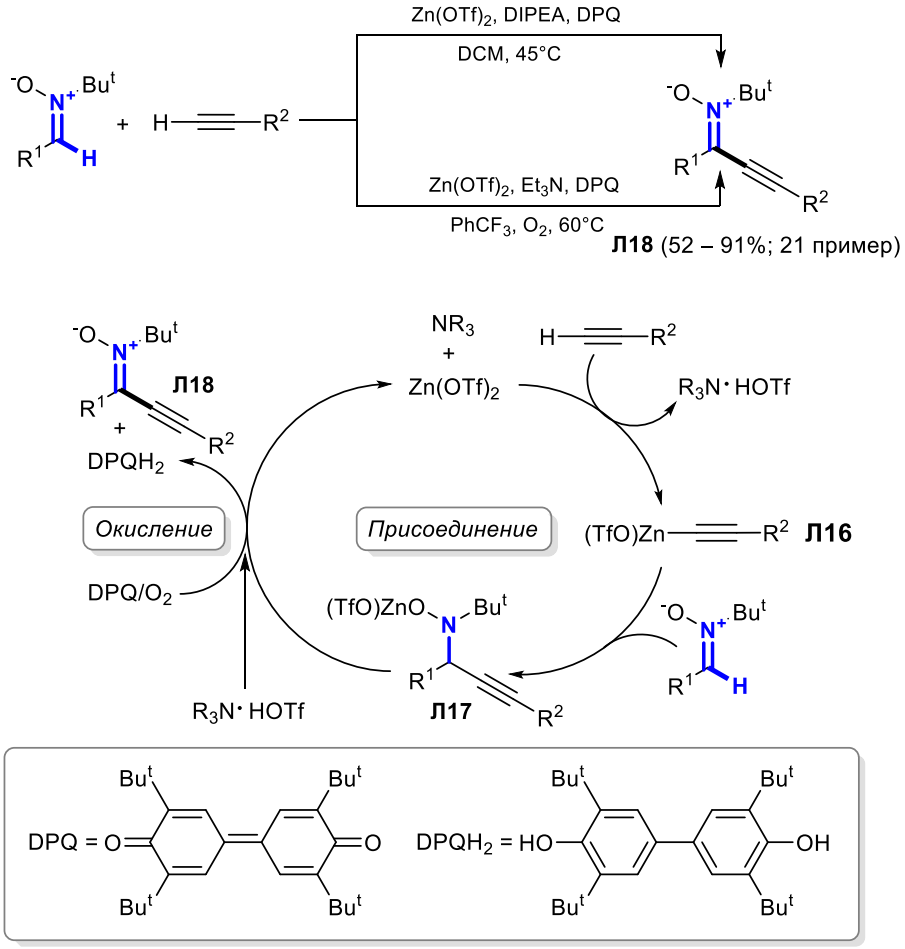


Схема Л8 – Металл-катализируемые сочетания терминальных алкинов с альдонитронами и альдиминами

Стоит отметить, что заместитель у иминного атома азота часто играет ключевую роль в реакции кросс-сочетания. В 2000 г. проф. Ишияма и Хартвиг [77] показали, что наличие определенного азагетероциклического фрагмента при атоме азота альдимина может способствовать образованию хелатированных интермедиатов **Л19** с некоторыми переходными металлами благодаря появлению в сфере координации дополнительного донорного атома азота.

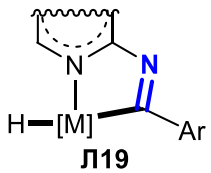


Рисунок Л4 – Структура хелатированного интермедиата **Л19**

Предполагается, что генерирование таких интермедиатов необходимо для активации связи C(sp^2)–H в имине и для его дальнейшего взаимодействия с каким-либо субстратом. Авторы продемонстрировали эффективность данного подхода на примере катализируемых

комплексами родия кросс-сочетаний N-(пиразин-2-ил)замещенных арилальдиминов **Л20** с арилгалогенидами (схема Л9). В результате таких сочетаний и последующего гидролиза промежуточных продуктов **Л21** был получен ряд диарилкетонов **Л22**. Кроме того, впоследствии было показано, что подобные превращения могут протекать и при использовании рутениевого катализатора [78].

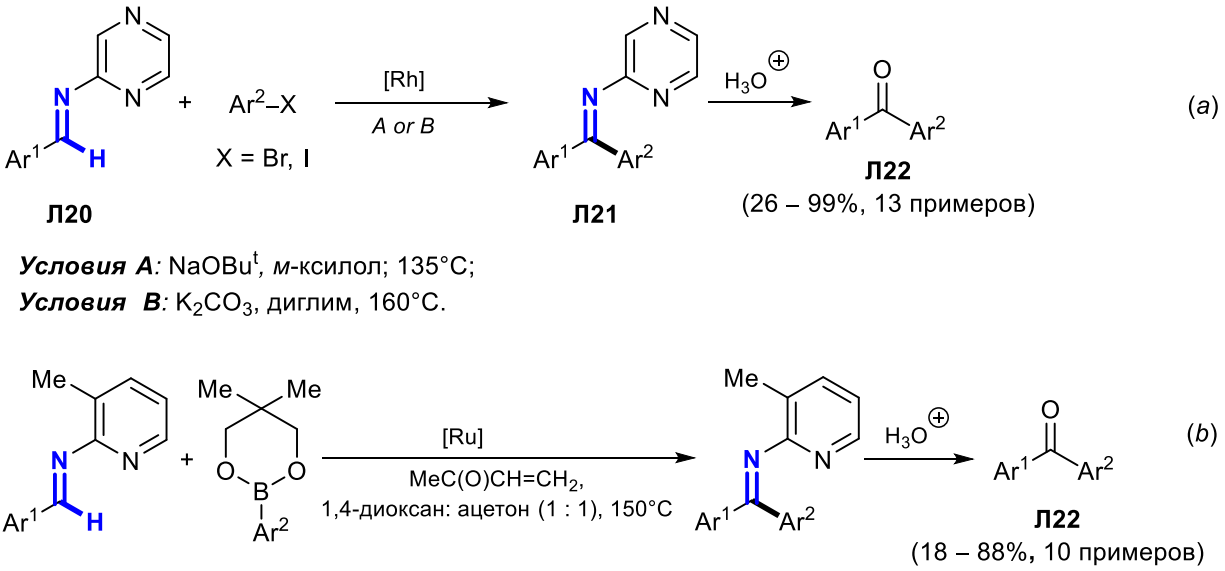


Схема Л9 – Катализируемые комплексами родия кросс-сочетания N-(пиразин-2-ил)замещенных арилальдиминов **Л20** с арилгалогенидами

1.2.2 Функционализация циклических альдиминов и родственных соединений

Отдельный виток развития стратегия металл-катализируемых кросс-сочетаний получила в конце 2000-х гг. в рамках разработки подхода к C(sp^2)–H- функционализации циклических азометиновых производных. В частности, в ходе ряда исследований была показана возможность осуществления как C–H/R–X- (X = Hal или псевдогалоген) [79-83], так и кросс-дегидрогенативных (C–H/R–H) сочетаний, с участием обозначенных субстратов (схема Л10(*a*)). Более того, для таких соединений в последнее время активно развивались и методы, не требующие применения катализа переходными металлами, – к ним можно отнести реакции нуклеофильного замещения атома водорода (S_N^H) в циклических альдонитронах по типу «присоединение–отщепление» (AE) или «присоединение–окисление» (AO) (схема Л10(*b*)) [84-86], а также реакции α-литиирования нитронов с последующим сочетанием с электрофильными реагентами (схема Л10(*c*)) [87-90].

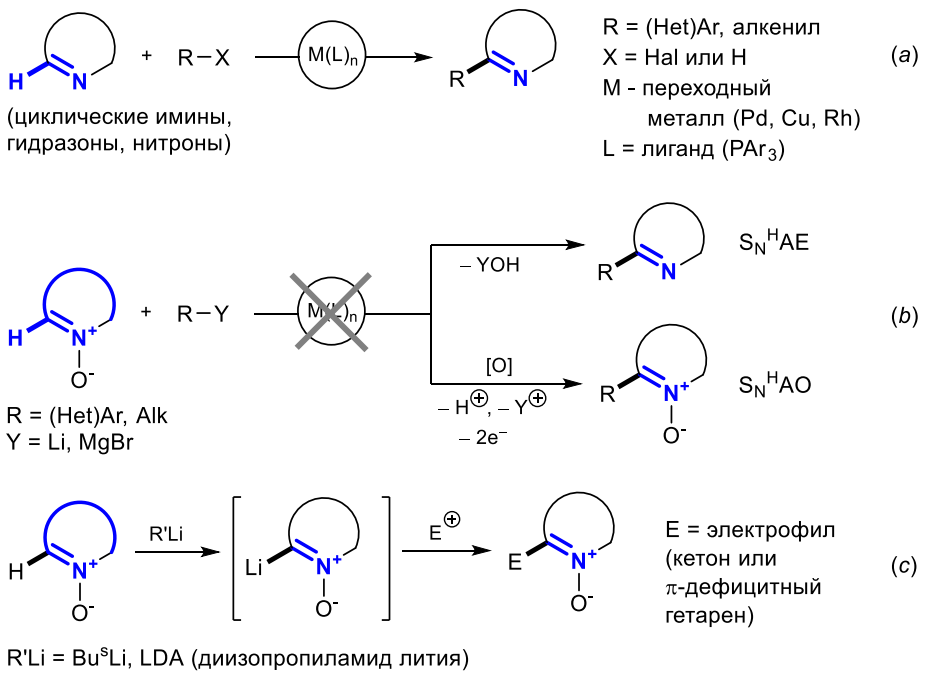


Схема Л10 – Стратегии функционализация циклических альдиминов и родственных соединений

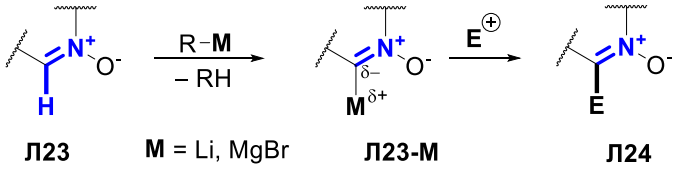
1.2.2.1 Катализируемые переходными металлами реакции функционализация связи C(sp^2)–H в азометиновых субстратах

Открытие в шестидесятых и семидесятых годах реакций кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами, позволяющих осуществлять построение C–C связей, оказало большое влияние на развитие органического синтеза. Выдающиеся достижения Р. Хека, А. Судзуки, Э. Негиши, Дж. Стилле, К. Соногаширы и других выдающихся ученых внесли большой вклад в развитие химии функционализации (гетеро)ароматических соединений [91, 92]. О первых результатов в химии классических кросс-сочетаний с участием AG-замещенных циклических азометинов (AG = галоген, $SnAlk_3$ или другие вспомогательные группы) сообщалось в начале 1980-х годов [93-99], тогда как аналогичные катализируемые металлами превращения, использующие реакционную способность эндоциклической азометиновой C(sp^2)–H связи, оставалось в определенной мере неисследованной до конца 2000-х [79]. Стоит отметить, что методология C–H функционализации может быть реализована в этом случае двумя способами.

Первый подход включает образование новой углерод-углеродной связи посредством реакции C(sp^2)–H имина с галогенпроизводными, а второй – образование новой связи через двойную активацию связи C-H. Последнее также известно как кросс-дегидрогенативное сочетание (CDC), требующее окислителя для реализации каталитического процесса [100-104].

1.2.2.2 Реакции C(sp^2)–H-металлирования азометиновых субстратов

Известно, что относительно не высокая нуклеофильность углеродного центра препятствует прямой C–H функционализации азометиновых (R–N=CH–R') субстратов **Л23** под действием электрофильных агентов. В этой связи C–C сочетания с получением продуктов **Л24** могут быть проведены только путем активации азометиновой C(sp^2)–H связи посредством последовательного металлирования – депротонирования, например, с использованием литий- или магнийорганических соединений [105, 106] с последующей обработкой электрофильными реагентами (схема Л11).



Л23 **M** = Li, MgBr **Л23-M** **Л24**

Схема Л11 – Металлирование C(sp^2)–H связи циклического производного азометина с последующим электрофильным замещением

Исследования в области электрофильных превращений производных циклического азометина были выполнены профессорами М.А. Воиновым и И.А. Григорьевым и соавт. В конце 1990-х гг. [87-90]. Им удалось разработать стратегию α-литиирования циклических альдонитронов **Л25**, **39c** с образованием соответствующих литиевых солей (например, **Л25-Li**), которые взаимодействуют с электрофильными реагентами, такими как альдонитроны **Л25**, а также кетоны / альдегиды **Л27** (схема Л12).

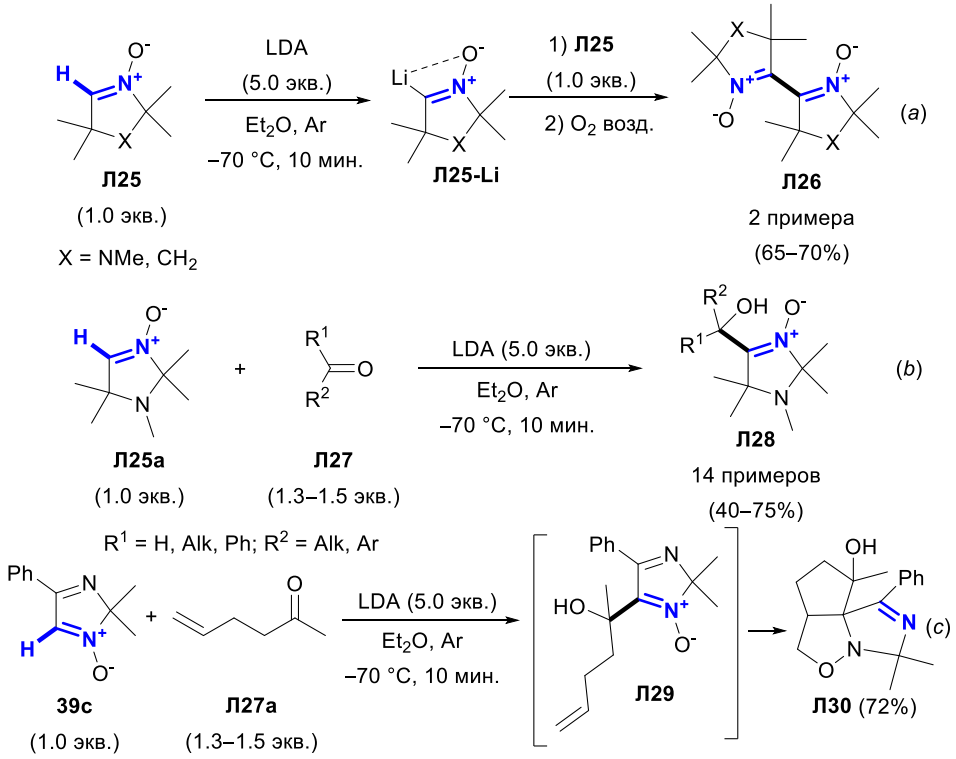


Схема Л12 – Некоторые примеры реакции сочетания α-литированных альдонитронов с электрофильными реагентами

1.2.2.3 Нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) в азометиновых субстратах

Нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) оказалось эффективным синтетическим инструментом для модификации (гетеро)ароматических соединений под действием нуклеофильных реагентов, начиная с 70-ых гг. XX века, и оно успешно использовалось в течение следующих четырех десятилетий многими исследователями [107-115]. Примеры, использующие эту стратегию для неароматических ненасыщенных гетероциклов, относятся к началу восьмидесятых годов [116-118], о большинстве таких S_N^H реакций было сообщено только в XXI веке.

Известно, что циклические альдиминовые соединения поляризованы и содержат частичный положительный заряд на sp^2-гибридизованном углероде, поэтому этот центр активен для реакции с нуклеофилами (схема Л13). В этом случае нуклеофильное замещение водорода происходит либо по механизму «присоединение-отщепление» (S_N^HAE, схема Л13*(a)*), либо по механизму «присоединение-окисление» (S_N^HAO, схема Л13*(b)*). Оба процесса начинаются с присоединения нуклеофильного реагента (Nu^-) к азометиновому углероду субстрата **Л31** с образованием анионного σ^H-аддукта **Л32**. В соответствии с механизмом S_N^HAE последующее спонтанное или индуцированное извне отщепление уходящей группы регенерирует π-связь азометина с образованием продукта **Л33**. Выбор промоторов элиминирования определяет специфические особенности S_N^H реакции. С другой стороны, с помощью окислительного реагента равновесие также может быть смещено в сторону S_N^H продукта **Л34**, то есть по пути реализации окислительного механизма S_N^HAO.

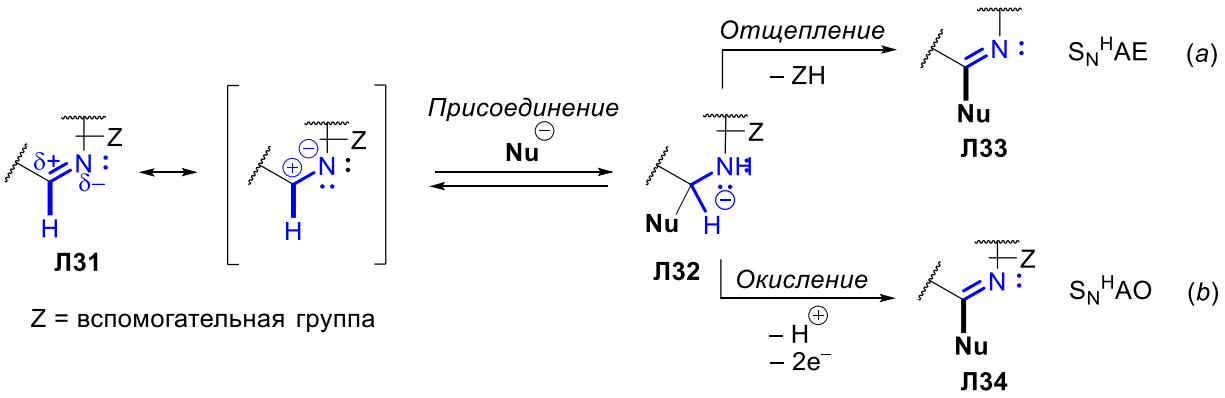


Схема Л13 – Механизмы «присоединение-отщепление» (*a*) и «присоединение-окисление» (*b*) для реализации нуклеофильного замещения водорода (S_N^H)

О функционализации азометиновых производных по схеме S_N^HAE не было известно до последнего десятилетия. Стратегия «присоединение-отщепление» часто использовалась для модификации (гетеро)ароматических субстратов, но не в случае насыщенных систем.

Напротив, альтернативные протоколы окислительных $S_N{}^HAO$ превращений были детально описаны, что проиллюстрировано превращениями альдонитронов **Л35** и **Л36** (Схема Л14) [85, 86, 119]. В данных процессах в качестве окислителей обычно используются оксиды переходных металлов, производные марганца (Схема Л14*(b, c)*), никеля (Схема Л14а), свинца и ртути. Также применялись процессы окисления с использованием кислорода воздуха или перекиси водорода в комбинации с каталитическими добавками, которые являются более привлекательными с точки зрения экологических аспектов [120, 121].

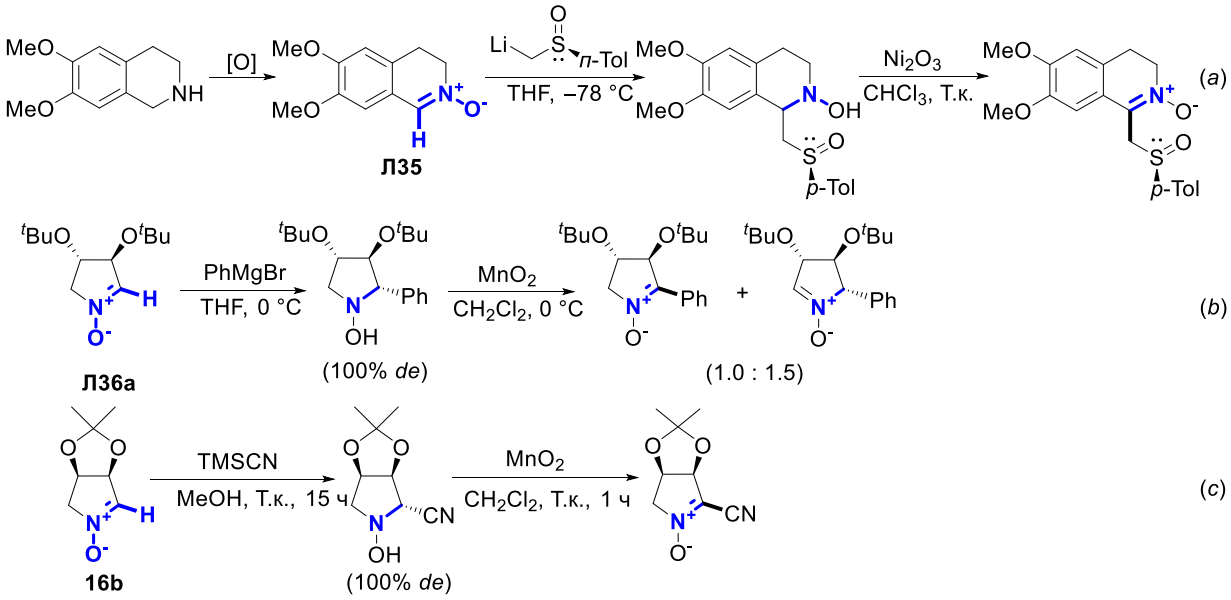


Схема Л14 – Некоторые примеры реакций $S_N{}^HAO$ в циклических азометинах

Таким образом, рассмотренные основные тенденции развития стратегии функционализации C(sp^2)–H в азометиновых производных (как ациклических, так и циклических альдиминов, а также родственных соединений) свидетельствуют о перспективах развития данного синтетического инструмента для получения органических ансамблей разнообразной архитектуры, представляющих интерес для создания физиологически активных молекул, а также современных органических и гибридных материалов многоцелевого назначения.

1.3 Синтетическое значение и перспективы развития методологии прямой C(sp^2)–H функционализации в азометиновых соединениях

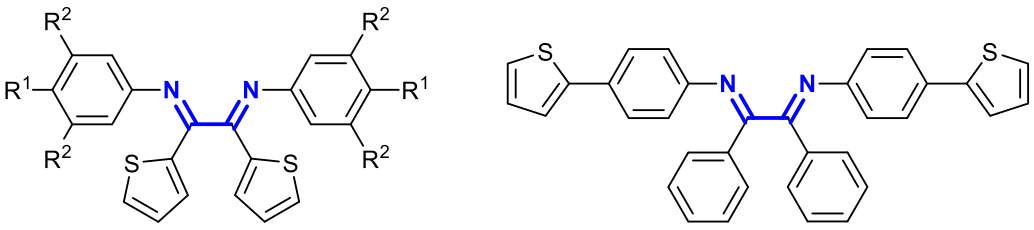
В современной органической химии имины и их производные довольно часто играют роль промежуточных продуктов в синтезе сложных молекулярных структур (хиральных аминов, азагетероциклических соединений и др.), предназначенных, главным образом, для создания перспективных фармакологически активных молекул и функциональных

материалов. Методологию их C–H-функционализации в этих случаях используют как удобный синтетический инструмент, позволяющий осуществить целевые превращения. Довольно распространены также превращения, в которых азометиновое соединение образуется *in situ* (при взаимодействии, например, амина с альдегидом) с дальнейшей его C(sp^2)–H модификацией в однореакторном (one-pot) варианте. Ниже рассмотрены примеры таких реакций с описанием перспектив их применения.

1.3.1 Функционализация связи C(sp^2)–H в ациклических альдиминах и родственных соединениях

1.3.1.1 Реакции с участием альдиминов, амидинов и их солей

В 2009 г. появилось сообщение [122] о синтезе новых 1,4-диазабутадиеновых (α-дииминных) лигандов, широко используемых в химии лантанидов и переходных металлов. Новизна синтетических подходов заключалась в их модификации тиенильными фрагментами – как непосредственно соединенными с азометиновыми C-атомами (**Л17**), так и отделенными от иминных атомов азота фенильными спейсерами (**Л18**) (рисунок Л5).



Л17 **Л18**

R^1 = H, F, Bu^t, OMe; R^2 = H, Me

Рисунок Л5 – Перспективные 1,4-диазабутадиеновые (α-дииминные) лиганды

Первоначально авторами была предпринята попытка получения таких соединений с помощью традиционного подхода, основанного на взаимодействии соответствующих α-дикетонов с первичными аминами (схема Л15(*a*)), однако этот путь не увенчался успехом. Тогда была разработана методика цианид-катализируемого сочетания двух альдиминных фрагментов **Л19** с последующим окислением кислородом, в результате целевые молекулы (в том числе соединения **Л17**) были получены с удовлетворительными выходами (схема Л15(*b*)).

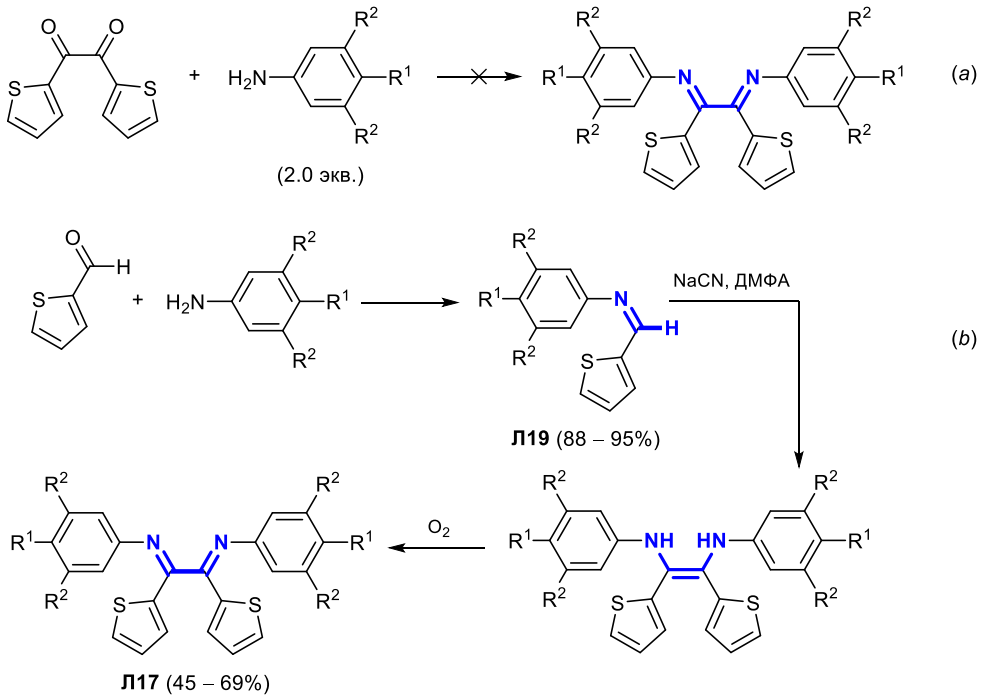


Схема Л15 – Синтез 1,4-диазабутадиеновых (α-дииминных) лигандов

Подобные методы были использованы и в исследовании [123], целью которого стал синтез металлокомплексов несимметрично замещенных N-гетероциклических карбенов (NHC), содержащих изотопную ^{13}C-метку. Интерес к подобным изотопно-меченым соединениям связан с исследованием электронной асимметрии с помощью спектроскопии ЯМР. В качестве комплексообразователей выступали ЯМР-активные металлы (Ag, Hg, Pt), а основой для лигандов служили замещенные 2-[^{13}C]-имидазолиевые соли. Для получения лигандов, как и в предыдущем случае, были выбраны реакции сочетания альдиминов. Отличия таких взаимодействий заключались в том, что в данном синтезе были использованы два разных по структуре субстрата. Для успешного достижения этой цели было осуществлено присоединение альдимина к депротонированному α-аминонитрилу **Л20** с последующим окислением образовавшегося ендиамина **Л21** (схема Л16). Полученные в результате диимины **Л22** были впоследствии циклизованы в хлориды 1,3,4,5-тетразамещенного имидазолия **Л23** под действием синтетических эквивалентов формальдегида – (хлорметил)метилового эфира (MOMCl) либо параформа в присутствии соляной кислоты. Дальнейшее взаимодействие с солями (или оксидами) металлов приводило к целевым комплексам **Л24**.

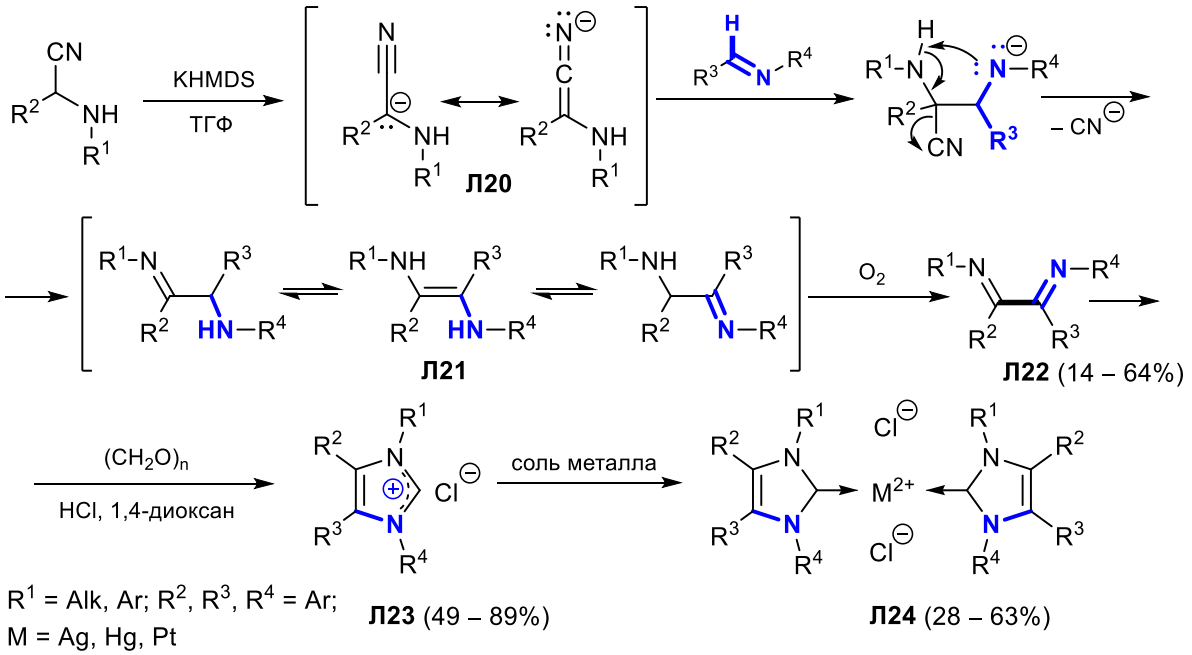
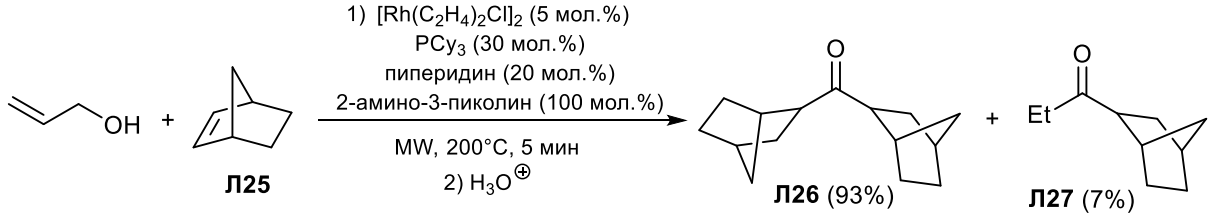


Схема Л16 – Синтез металлокомплексов несимметрично замещенных N-гетероциклических карбенов (NHC)

Другим примером является Rh(I)-катализируемое получение диалкилкетонов **Л26, Л27** из аллилового спирта и норборнена **Л25** под действием микроволнового излучения (MW), в ходе которого происходит промежуточная активация альдиминной связи C(sp^2)–H (схема Л17) [124]. В этом процессе аллиловый спирт используется в качестве гидроацилирующего агента, альтернативного алифатическим альдегидам. Применение альдегидов в качестве субстратов нежелательно, поскольку в этих условиях они склонны вступать в побочные реакции альдольной конденсации.



Cy = циклогексил

Схема Л17 – Rh(I)-катализируемый синтез диалкилкетонов **Л26** и **Л27**

Аллиловый спирт, как известно, способен превращаться в альдегид (пропаналь) путем олефиновой изомеризации (схема Л18) [125]. Образующееся в результате карбонильное соединение легко улавливается 2-амино-3-пиколином с образованием альдимина **Л28а**, который превращается сначала в кетимин **Л29а**, а затем и в кетон **Л26** в результате хелат-опосредованного гидроацилирования алкена и дальнейшего гидролиза. Следовательно, в этом случае удается избежать побочных реакций.

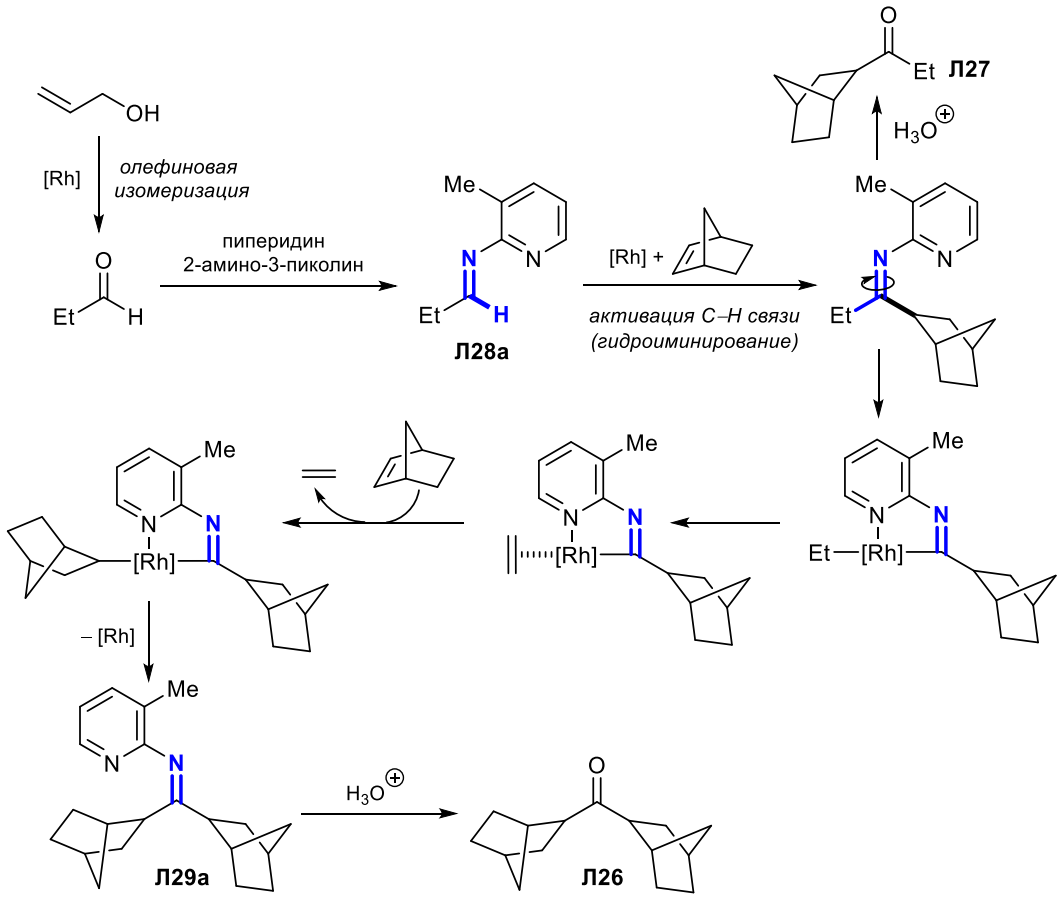


Схема Л18 – Предполагаемый механизм Rh(I)-катализируемого синтеза диалкилкетонов **Л26** и **Л27**

Подобные процессы рассмотрены и в исследовании [126], связанном с хелат-опосредованным гидроацилированием олефинов N-(3-пиколин-2-ил)-замещенными альдиминами **Л30**. В качестве переходного металла, катализирующего взаимодействие арилиминов с алкенами, выступает кобальт. Значительное преимущество такого катализа относительно родиевого заключается в возможности проведения реакций при значительно более низких температурах (60°C для Co-катализатора и > 130–150°C для Rh-катализируемых процессов). Кроме того, соединения кобальта, аналогичные родиевым по химической активности [127-131], являются гораздо более доступными с коммерческой точки зрения. В качестве оптимальной каталитической системы авторами работы был предложен комплекс Co с 1,1′-бис(ди-*изо*-пропилфосфино)ферроценвым лигандом (dippf), генерируемый при восстановлении $CoBr_2$ цинковой пылью в присутствии бис(диизопропилфосфино)ферроцена. В таких условиях в реакцию с альдиминами способны вступать винилсиланы, стиролы и алифатические олефины с образованием соответствующих кетиминов **Л31** и далее кетонов **Л32** (схема Л19).

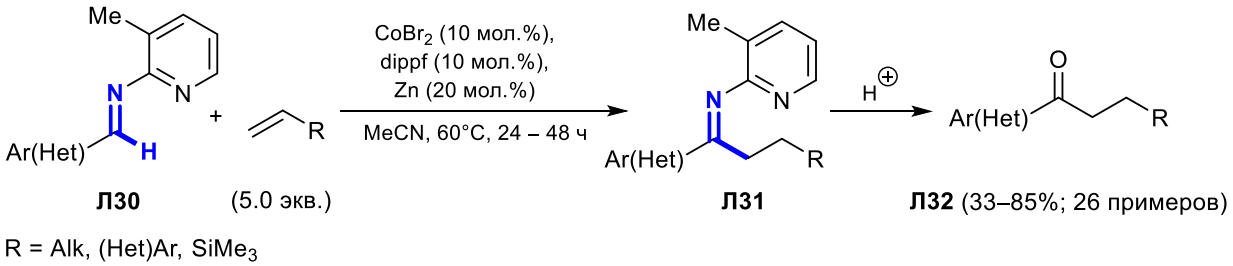


Схема Л19 – Реакции хелат-опосредованного гидроацилирования олефинов альдиминами

В 2008 г. был разработан новый метод получения α-иминонитрилов **Л35** (схема Л20) [132]. Он заключался в трехкомпонентной one-pot-реакции, являющейся окислительным вариантом синтеза Штреккера. Стоит отметить, что α-иминонитрилы представляют собой важные интермедиаты для получения α-кетокислот, амидов, N-алкилкетениминов, цианоенамидов, амидинов и др. [133, 134]. Несмотря на то что различные методы их получения были известны и ранее, как правило, они были многостадийными и ограниченными в применении. Предложенный подход был основан на нуклеофильном присоединении триметилсилилцианида к молекуле альдимина, полученного *in situ* из первичного амина и альдегида, с образованием α-аминонитрила **Л33**, который далее может быть окислен непосредственно до целевого продукта **Л35**. В качестве окислителя была выбрана 2-иодоксибензойная кислота (IBX, **Л34**); кроме того, существенным оказалось присутствие в реакционной смеси в каталитических количествах дополнительного компонента – бромида тетра-N-бутиламмония (TBAB). Выходы полученных α-иминонитрилов **Л35** достигали 99%.

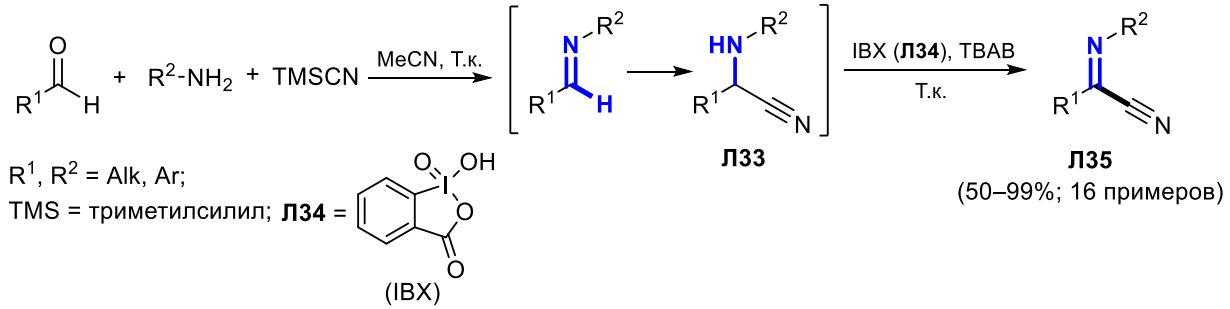


Схема Л20 – Синтез α-иминонитрилов **Л35**

Через несколько лет этот подход был успешно использован в синтезе таких пентациклических алкалоидов, как фенантроиндолизидины и фенантрохинолизидины **Л39** (схема Л21), проявляющих противоопухолевую и антиамебиазную активность [135]. Введение цианогруппы в молекулу альдимина **Л36** в этом случае предшествовало внутримолекулярной циклизации по типу аза-реакции Дильса-Альдера. Далее протекали

восстановительная децианизация циклоаддукта **Л37** и арил-арильное сочетание образующегося *цис*-стильбена **Л38**.

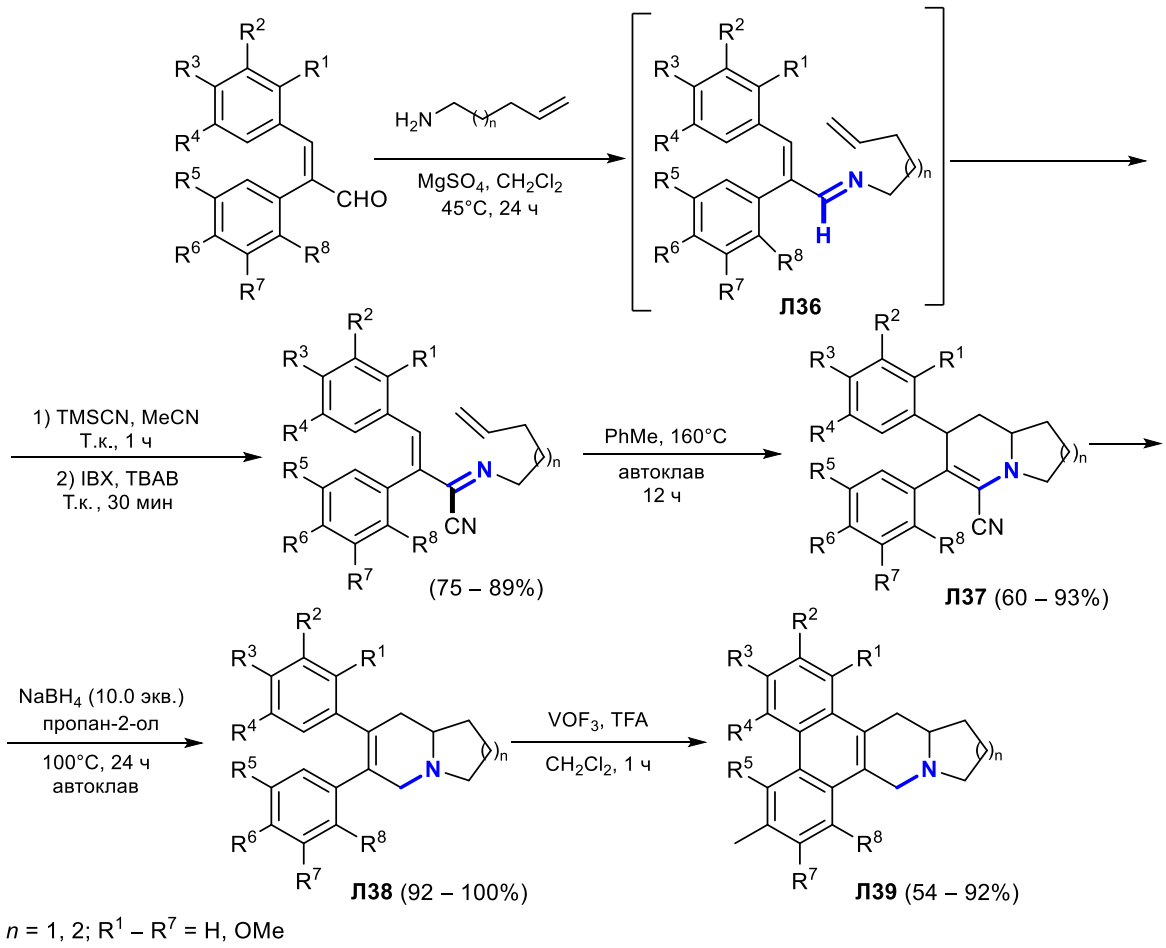
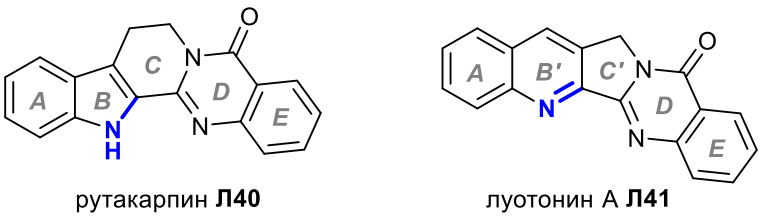


Схема Л21 – Синтез пентациклических алкалоидов фенантроиндолизидинов и фенантрохинолизидинов

О получении других пентациклических алкалоидов, рутакарпина **Л40** и луотонина А **Л41** (рисунок Л6), было сообщено [136] в 2016 г., причем впервые их синтезировали из общего прекурсора. Очевидно, что структуры данных соединений имеют общий хиназолиноновый фрагмент, который и стал ключевым «строительным блоком» в синтезе обеих молекул. Следует отметить, что проблема заключалась нахождение условий, оптимальных для замыкания определенным образом сопряженных циклов *B*, *C* и *B'*, *C'* в указанных алкалоидах.



рутакарпин **Л40** луотонин А **Л41**

Рисунок Л6 – Структура пентациклических алкалоидов рутакарпина **Л40** и луотонина А **Л41**

На основании проведенного ретросинтетического анализа авторами работы была определена стратегия получения целевых молекул. Так, на первом этапе конструировали общий альдиминный синтон **Л42** (схема Л22) в результате конденсации этилового эфира 2-аминокоричной кислоты с хиназолин-4-он-2-карбальдегидом. Далее для замыкания индольного цикла рутакарпина была проведена цианид-катализируемая аза-реакция Штеттера, успешно применявшаяся этой исследовательской группой [137, 138] для аналогичных превращений. Пиперидиновый цикл *C* надстраивали в две стадии, а именно восстановлением этоксикарбонильной группы до гидроксильной и последующей внутримолекулярной реакцией Мицунобу. Таким образом, целевая молекула рутакарпина **Л40** была получена в четыре стадии с общим выходом 38%.

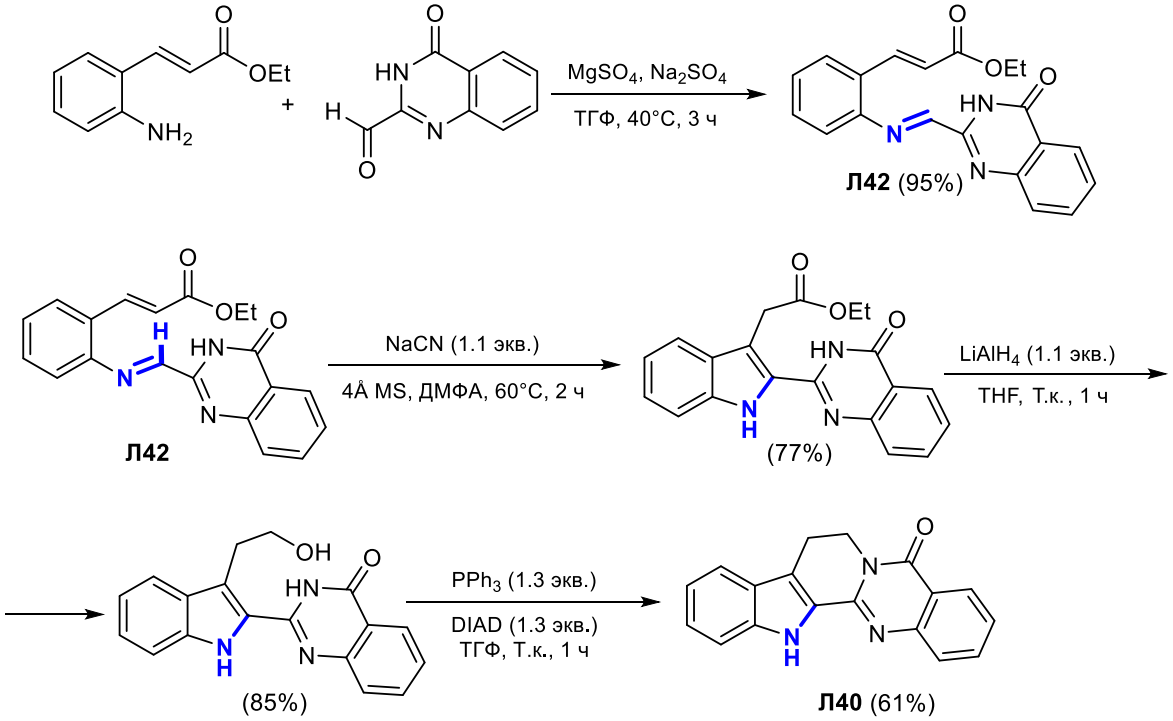


Схема Л22 – Синтез пентациклического алкалоида рутакарпина **Л40**

Наиболее оптимальным способом замыкания хинолинового цикла луотонина А (с использованием альдиминного прекурсора **Л42**) исследователи посчитали термическую 6π-электроциклизацию, в результате которой целевой полупродукт **Л46** был получен с максимальным выходом (схема Л23). Затем, как и в случае рутакарпина, были предприняты попытки восстановления сложноэфирной группы до спиртовой, которые, однако, не увенчались успехом. Как следствие, авторы были вынуждены использовать альтернативный путь: сначала эфир **Л43** гидролизовали до кислоты **Л44**, затем превращали в ацилхлорид и затем восстанавливали до спирта **Л45**. Далее вновь была

использована внутримолекулярная реакция Мицунобу, которая привела к целевому луотонину А **Л41** с суммарным выходом 34%.

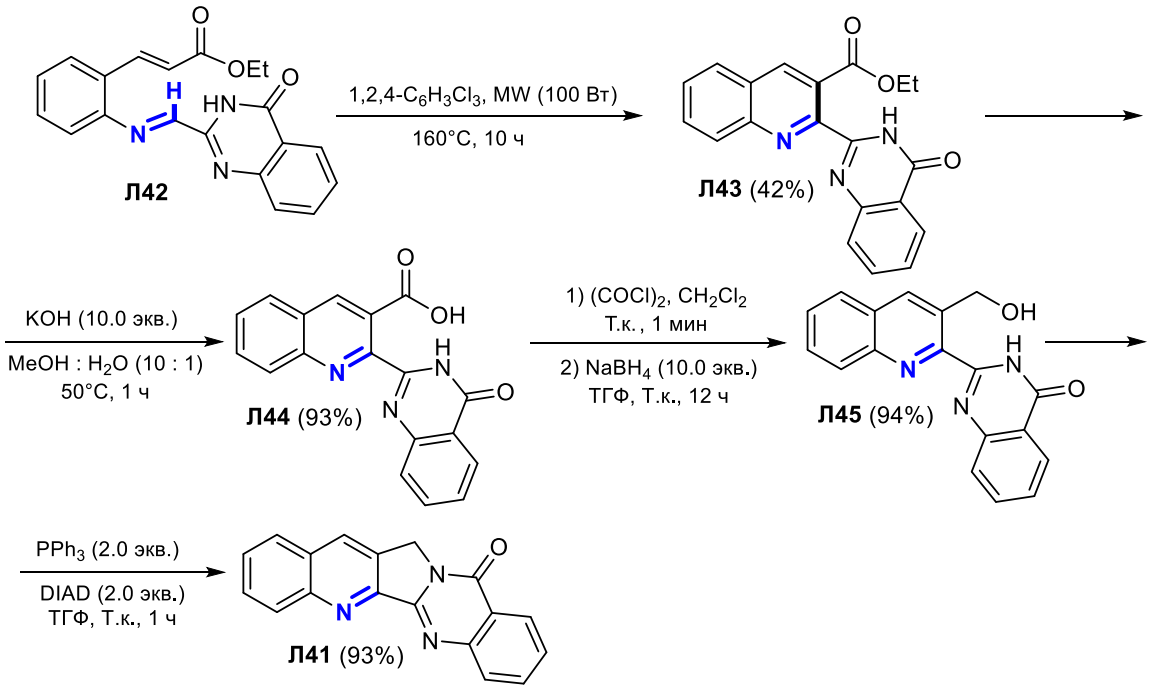


Схема Л23 – Синтез пентациклического алкалоида луотонина А **Л41**

В 2012 г. был описан [139] новый метод синтеза 2-(1*H*-индол-3-ил)-2-иминокарбонильных соединений **Л49**, основанный на методологии C–H модификации альдиминов. Предложенная реакция представляет собой Cu-катализируемое взаимодействие α-аминокарбонильных соединений **Л46** с 1*H*-индолами в присутствии *трет*-бутилгидропероксида (TBHP) в качестве окислителя (схема Л24). В ходе процесса сначала происходит окислительное дегидрирование α-аминокарбонильного соединения **Л46** под действием TBHP с образованием альдиминного интермедиата **Л47**, алкилирующего молекулу индола по положению 3. В результате образуется 2-(1*H*-индол-3-ил)-2-иминокарбонильное соединение **Л48**, которое далее может быть гидролизовано до α-дикетона **Л49** при обработке TBHP и дихлоридом меди в присутствии кислорода.

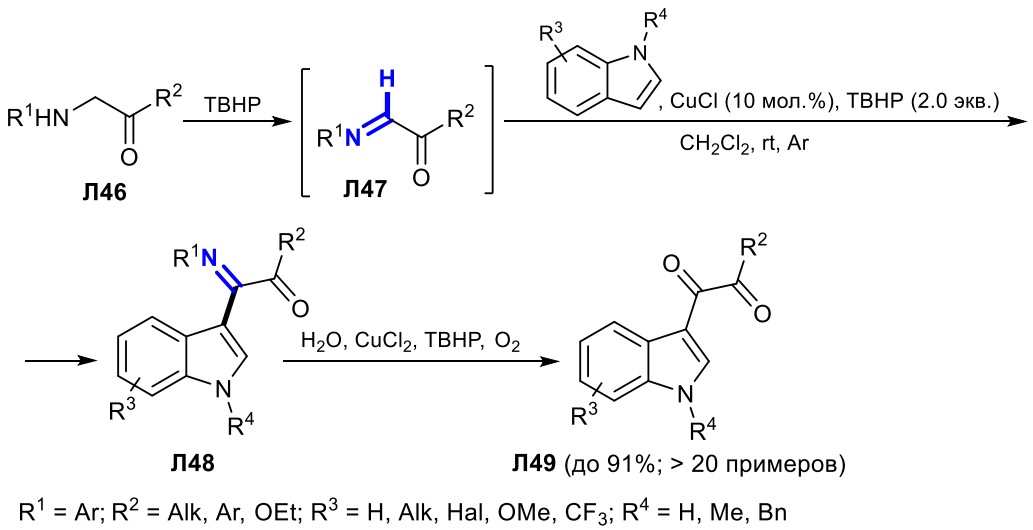


Схема Л24 – Синтез 2-(1*H*-индол-3-ил)-2-иминокарбонильных соединений **Л49**

В том же году появилось сообщение [140] о разработке относительно простого метода синтеза новых симметричных и несимметричных функционализированных производных индоцианина зеленого (ICG, **Л50**). Соединение **Л50** представляет собой флуоресцентный краситель ближнего ИК-диапазона (NIR), обладающий высоким коэффициентом молярного поглощения и применяющийся в качестве неинвазивного оптического средства визуализации в клинической диагностике [141]. С целью создания новых NIR-поглощающих флуоресцентных зондов для визуализации *in vivo* в настоящее время продолжаются исследования, направленные на поиск структурных компонентов, которые способствуют улучшению эффективности флуоресценции, увеличению фотостабильности, квантового выхода и растворимости соединения, а также на поиск молекулярных мишеней для таких производных.

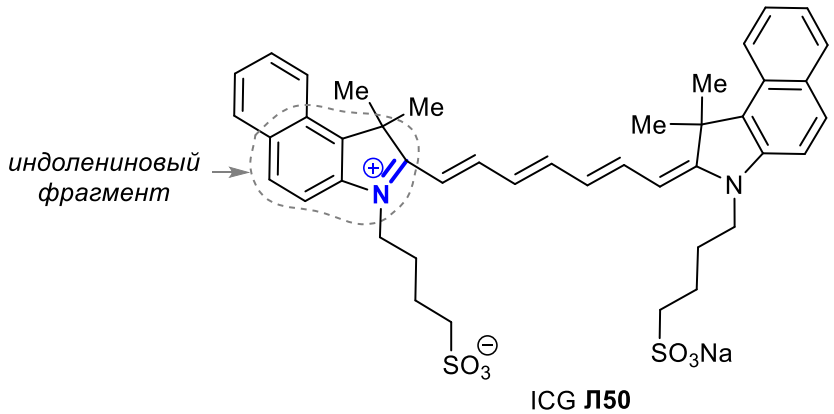


Рисунок Л7 – Структура индоцианина зеленого (ICG) **Л50**

Исследование было направлено на получение производных ICG, отличающихся меньшей гидрофобностью по сравнению с аналогами (что уменьшило бы их

неспецифическое взаимодействие с сывороточными белками). В качестве ключевого интермедиата выступали производные циклического имина – индоленина, неароматического структурного изомера индола. Функционализация азометиновой связи C–H была проведена при синтезе несимметричных производных ICG (схема Л25). В качестве субстратов были использованы 3*H*-индолиевую соль **Л51** (предварительно полученную из 1,1,2-триметил-(1*H*)-бенз[e]индола и бутан-1,4-сультона по стандартной методике [142]) и дианилид глутаконового альдегида **Л52** (в виде гидрохлорида), взятый в двойном избытке. В результате такого сочетания при комнатной температуре образовался нестабильный продукт **Л53**, предназначенный для дальнейшего взаимодействия с другой индолиевой солью (**Л54a** либо **Л54b**) при нагревании в этаноле. Таким образом были получены продукты **Л55a,b** с хорошими выходами.

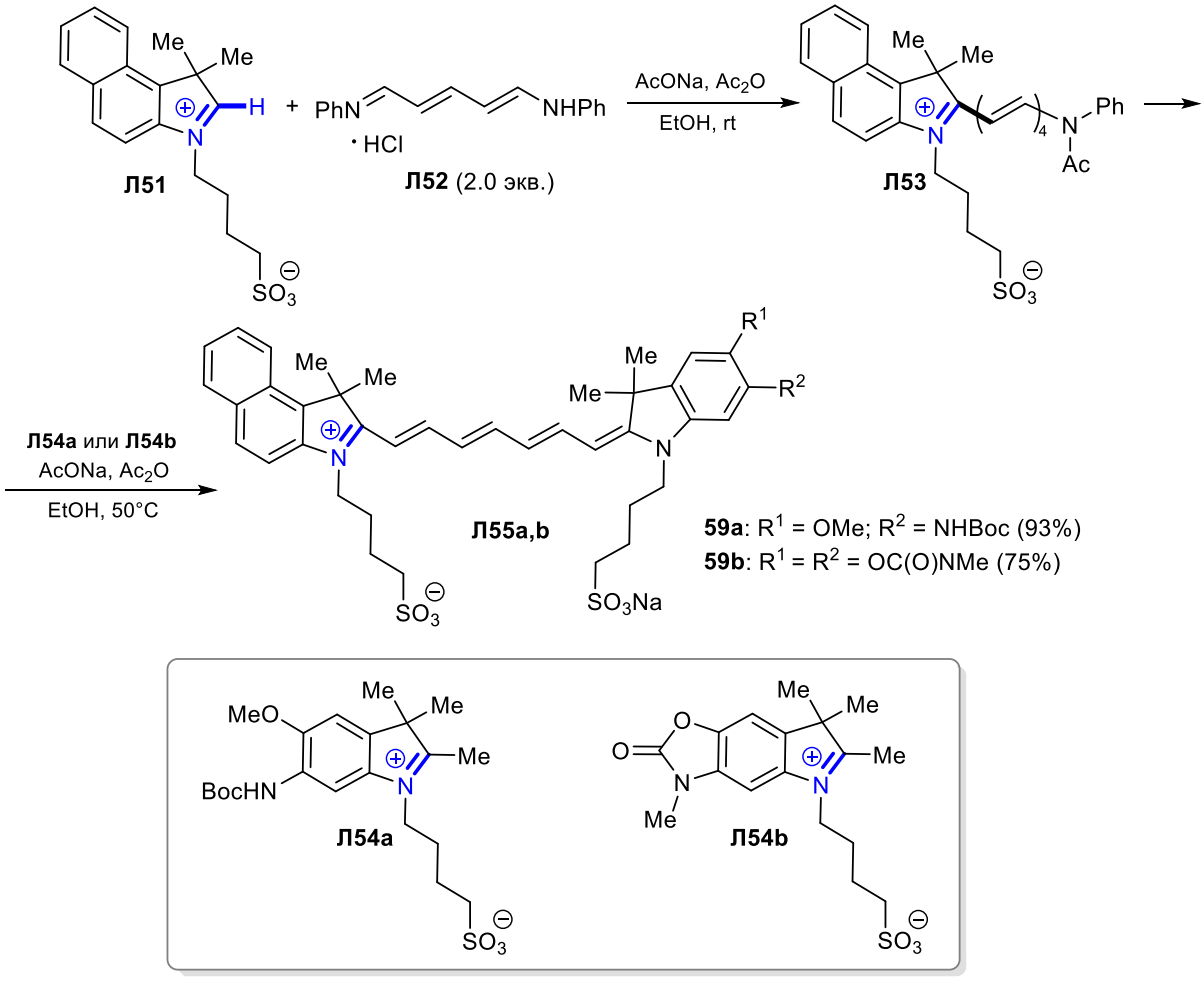


Схема Л25 – Синтез производных индоцианина зеленого (ICG)

Спустя год была опубликована статья [143], посвященная изучению реакционной способности N-гетероциклических карбенов (NHC), а именно возможности получения из них оксиаллильных производных и оценке их способности к редокс-превращениям. Оксиаллильные производные (рисунок Л8) представляют собой бирадикальные молекулы,

которые предполагаются в качестве интермедиатов некоторых перегруппировок и реакций циклоприсоединения, включая биосинтез простагландинов *in vivo*. Теоретически возможно получить такие соединения в результате взаимодействия определенных карбенов с монооксидом углерода, однако этот метод не носит общего характера. Например, классические NHC не обладают достаточной электрофильностью для осуществления такого превращения. Однако авторами был предложен необычный способ – в качестве исходного субстрата была использована амидиниевая соль **Л56** (схема Л26), в результате депротонирования которой при пониженной температуре происходило образование так называемого анти-бредтова NHC **Л57** [144, 145]. В этом интермедиате один из двух атомов азота располагается в мостиковом положении бициклического карбена. Согласно правилу Бредта [146], бициклические мостиковые структуры не могут иметь двойную связь, расположенную у атома С в голове моста – как следствие, одна из резонансных структур данного анти-бредтова NHC практически не реализуется (рисунок Л8). Таким образом, только один атом азота продолжает проявлять π-донорные свойства, а мостиковый атом играет лишь роль σ-акцептора. Именно за счет этого приема предполагалось добиться повышения электрофильности атома углерода.

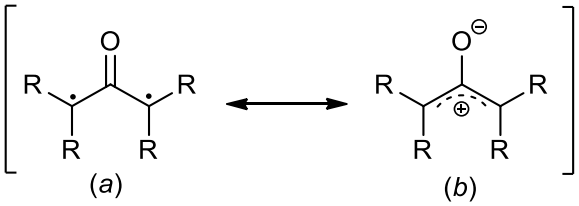


Рисунок Л8 – Оксиаллильная частица в синглетной бирадикальной (*a*) и цвиттер-ионной мезомерной (*b*) формах

В ходе исследования было установлено, что после пропускания монооксида углерода через раствор полученного анти-бредтова карбена **Л57** (рисунок Л9) при –78 °С было зафиксировано активное образование нового соединения темно-синего цвета, структуру которого установили методом спектроскопии ЯМР ^{13}С (при температуре регистрации спектра –40 °С). При дальнейшем повышении температуры до –10 °С раствор этого соединения вновь изменил окраску, и в результате повторной регистрации спектра был зафиксирован новый набор сигналов. В итоге было выделено и охарактеризовано (в том числе методом РСА) соединение **Л59**. Это обстоятельство позволило авторам предположить, что окрашенный в темно-синий цвет интермедиат является целевым оксиаллильным производным **Л58**. Именно таким образом удалось осуществить С–Н-

функционализацию исходного азометинового производного (трифлата амидиния **Л56**), используя весьма нетипичный для ее реализации путь.

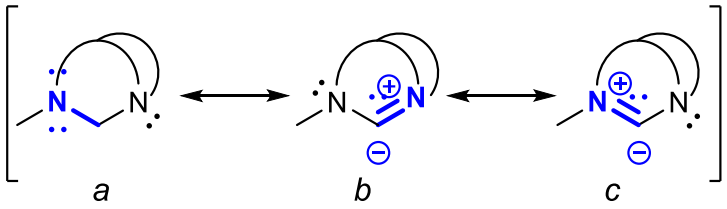


Рисунок Л9 – Анти-бредтов N-гетероциклический карбен (*a*) и его резонансные структуры – невыгодная (*b*) и преимущественная (*c*)

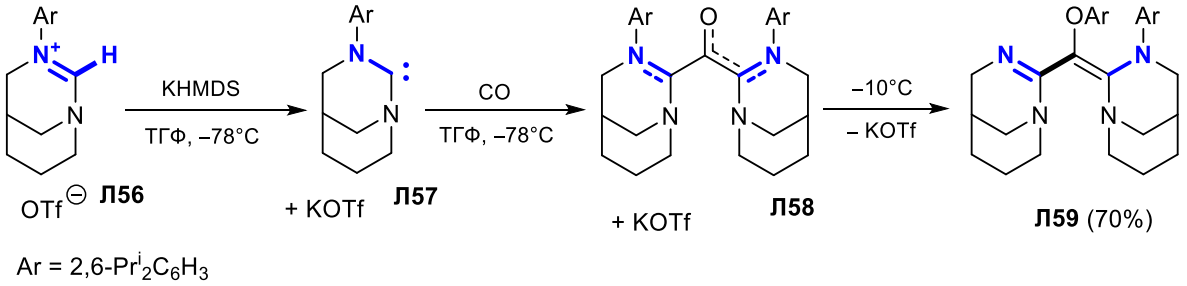


Схема Л26 – Синтез оксиаллильных производных на основе N-гетероциклических карбенов (NHC)

Стоит также упомянуть работу [147], опубликованную в 2017 г. той же научной группой. Она посвящена получению и исследованию свойств пропаргильных и алленильных радикалов, представителей которых, как выяснилось, можно выделить в кристаллическом виде. Несмотря на то что проблеме C–H функционализация азометиновых производных в этой работе авторы не уделяют должного внимания, тем не менее, она имеет важное значение. Так, сообщается, что синтез радикалов **Л63** (схема Л26) можно осуществить путем восстановления алкинилиминиевых солей **Л62**, которые получают из циклических алкил (амино)карбенов (CAAC) **Л61**. Последние представляют собой сравнительно устойчивые соединения (некоторые из них стабильны даже в твердом состоянии при комнатной температуре), традиционным способом синтеза которых является депротонирование альдиминиевых солей **Л60** [148]. Недавно было обнаружено [149, 150], что CAAC способны охотно активировать sp-гибридные связи C–H при температуре окружающей среды, что позволяет вводить алкинильные фрагменты в структуру таких молекул. Дальнейшее отщепление гидрида из образованных аддуктов **Л61** под действием стехиометрического количества 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) с последующей обработкой нитрозилгексафторантимонатом, позволяет получить алкинилиминиевые соли **Л62** с хорошими выходами. Генерирование радикалов происходит при химическом восстановлении таких солей кобальтоценом (1

экв.) либо тетракис(диметиламино)этиленом (0.5 экв.). Следует отметить, что стабильность радикалов такого типа в растворе и их склонность к димеризации, а также возможность существования в твердом состоянии зависят от заместителей в карбеновом и алкинильном компонентах. Например, авторам удалось полностью охарактеризовать как в растворенном, так и в монокристаллическом состоянии радикал **Л63**, содержащий тритил-замещенный ацетиленовый фрагмент и этильные группы в CAAC-фрагменте, тогда как аналогичные радикалы с другими заместителями в большей степени были подвержены формированию димеров, вследствие чего попытки их выделить в твердом виде оказались безуспешными.

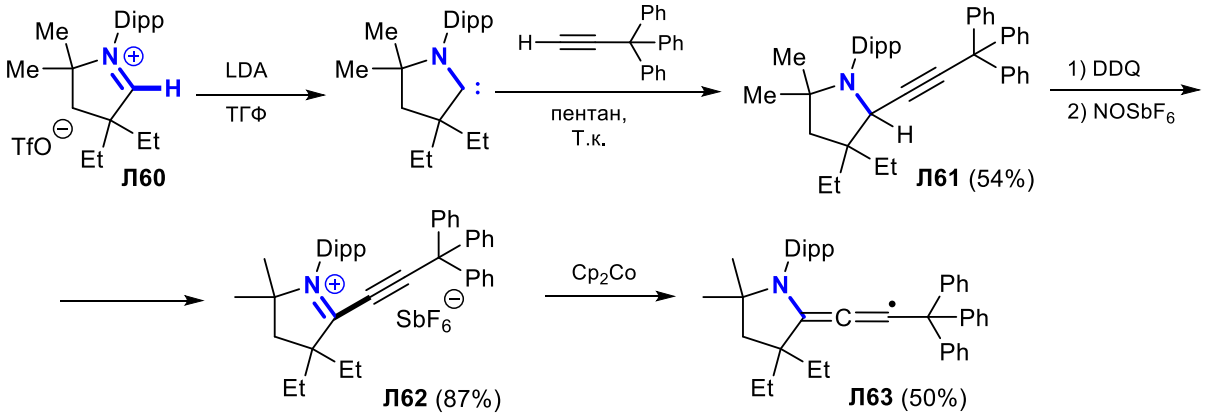


Схема Л26 – Синтез пропаргильных и алленильных радикалов путем восстановления алкинилиминиевых солей

Еще одно сообщение, связанное одновременно с C(sp^2)–H функционализацией азометиновых производных и с азотсодержащими карбенами, появилось в 2019 г. Авторам работы [151] удалось реализовать энантиоселективную межмолекулярную аза-реакции Штеттера с участием альдиминов **Л64** с защитными группами (PG) и 3-метиленхроман-2-онов **Л65**. В этом случае в качестве наиболее оптимального катализатора превращения выступило NHC-производное **Л66**, а продукты **Л67** были выделены с умеренными и высокими выходами (схема Л27).

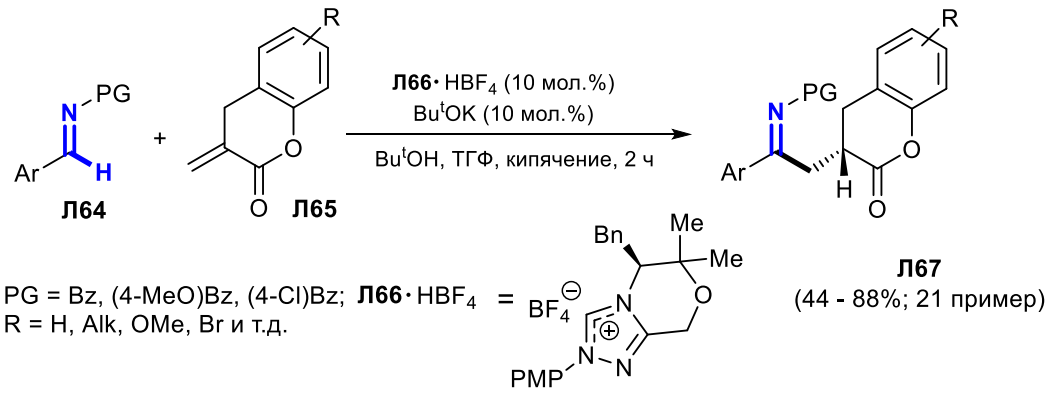


Схема Л27 – Межмолекулярная аза-реакция Штеттера с участием альдиминов

Проведен ряд контрольных экспериментов по изучению механизма взаимодействия, и представлен вероятный каталитический цикл реакции (схема Л28). Согласно предположению авторов, NHC **Л66** может присоединяться к альдимину **Л64** с образованием интермедиата **Л68**, после чего происходит *трет*-BuOH-опосредованная таутомеризация, приводящая к аза-интермедиату Бреслоу **Л69**. Последний, в свою очередь, подвергается 1,4-присоединению к хроманону **Л65** с формированием енолята **Л70**. Дальнейшее диастереоселективное протонирование способствует образованию интермедиата **Л71**, отщепление из которого молекулы катализатора приводит непосредственно к целевому энантиомерно обогащенному γ-иминолактону **Л67** и замыканию каталитического цикла.

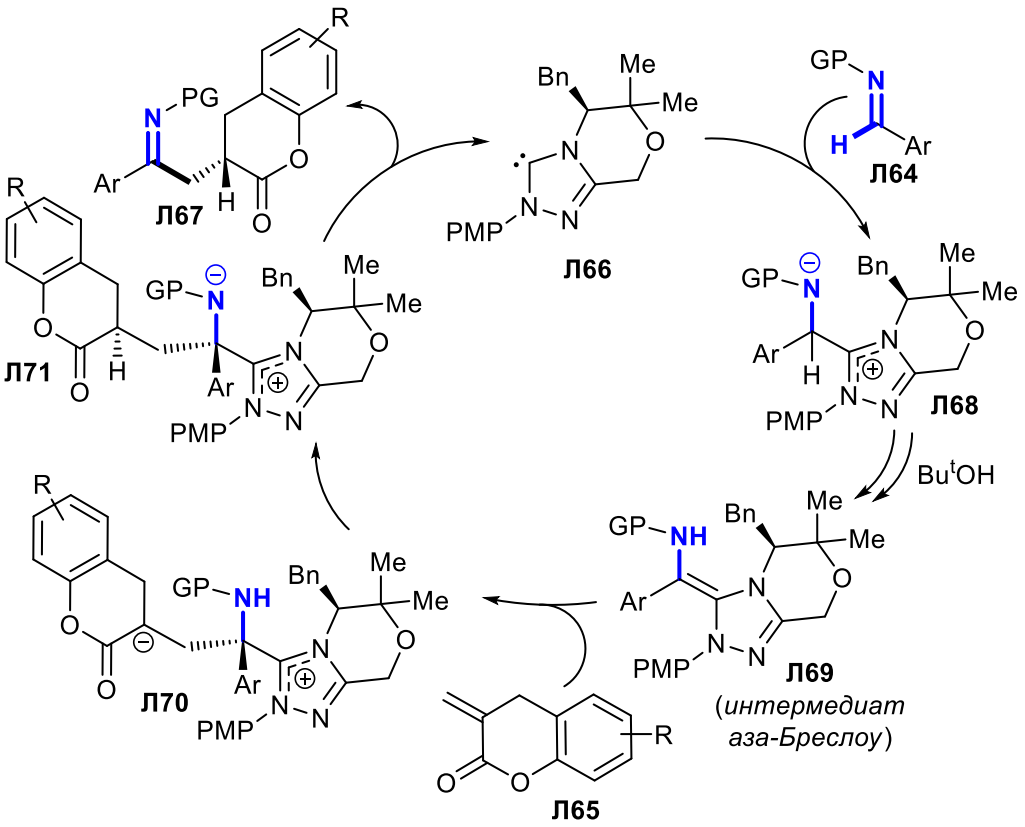


Схема Л28 – Предполагаемый механизм межмолекулярной аза-реакции Штеттера с участием альдиминов

В завершение анализа превращений альдиминов стоит упомянуть недавно вышедшую работу, выполненную группой под руководством академика Б.А. Трофимова [152]. Она посвящена атом-экономичному получению практически ценных 1-азадиенов **Л72** (схема Л29*(a)*) путем С–Н винилирования альдиминов в условиях осно́вного катализа. В качестве винлирующих агентов используют терминальные ацетилены, в роли основания – *трет*-бутилат калия. Авторами предложен возможный механизм такого взаимодействия (см. схему Л29*(b)*), включающий депротонирование алкина под действием основания с

последующим присоединением аниона **Л74** к связи C=N альдимина. Образующийся при этом пропаргиламин **Л75** может далее претерпевать прототропную изомеризацию до 1-азадиена **Л72** через генерирование алленового интермедиата **Л76**. Авторы предложили также альтернативный механизм, основанный на нуклеофильном присоединении C–H-фрагмента альдимина к ацетиленовой тройной связи. Этот вариант аналогичен процессу бензоиновой конденсации, в ходе которой происходит присоединение альдегидной C–H-связи к C=O группе. Отметим, что подобная синтетическая стратегия была применена авторами [153] и для N-бензил-замещенных кетиминов, из которых они получили серию (*E*,*Z*)-2-азадиеновых производных с хорошей стереоселективностью.

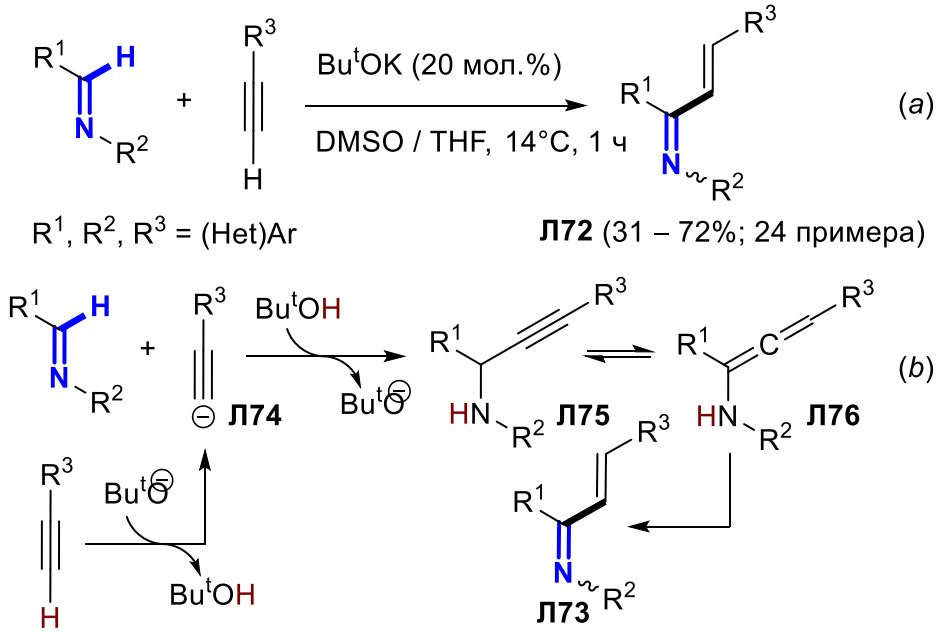


Схема Л29 – Атом-экономичный синтез 1-азадиенов **Л72** путем C–H винилирования альдиминов

1.3.1.2 Реакции с участием альдогидразонов

Следует отметить, что при рассмотрении ретросинтетических схем получения различных соединений из альдиминов исследователей привлекают и классические методы, такие как электрофильное замещение атома водорода в альдогидразонах. Так, в 2014 г. был описан [154] синтез пиразолиновых производных, содержащих в структуре систему сопряженных π-связей. Такие соединения оказались способными к проявлению высоких значений дипольного момента и гиперполяризуемости – важных характеристик материалов для нелинейной оптики и люминесцентных хромофоров. На одной из промежуточных стадий синтеза таких структур замещенный по положению 1 пиразолин **Л76** (схема Л30), формально циклический гидразон, вступает в реакцию формилирования по Вильсмейеру с образованием пиразолин-3-карбальдегида **Л77**. Затем проводят

олефинирование по Виттигу илидом **Л78**, которое позволяет получить целевое пиразолиновое «пуш-пульное» производное **Л79**.

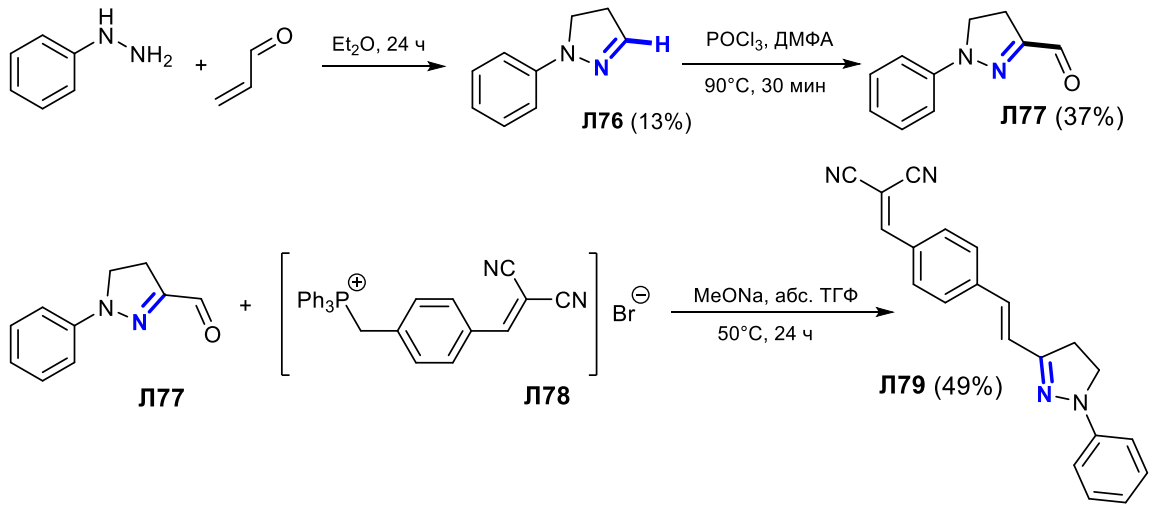


Схема Л30 – Синтез пиразолиновых производных, содержащих в структуре систему сопряженных π-связей

О разработке еще одного подхода, основанного на аза-енаминной концепции, было сообщено в 2018 г. [155]. Так, были успешно проведены реакции Манниха с участием малоизученных NH-гидразонов трифторацетальдегида **Л80** (схема Л31). В качестве карбонильного субстрата были использованы как формальдегид, так и ароматические альдегиды. Образующиеся в результате таких реакций гидразоны **Л81**, в свою очередь, могут играть роль полезных «строительных блоков» для прямого конструирования трифторметил-замещенных гетероциклов **Л82**, которые легко получить путем нагревания соединений **Л81** с ß-кетоэфирами, например ацетоуксусным эфиром.

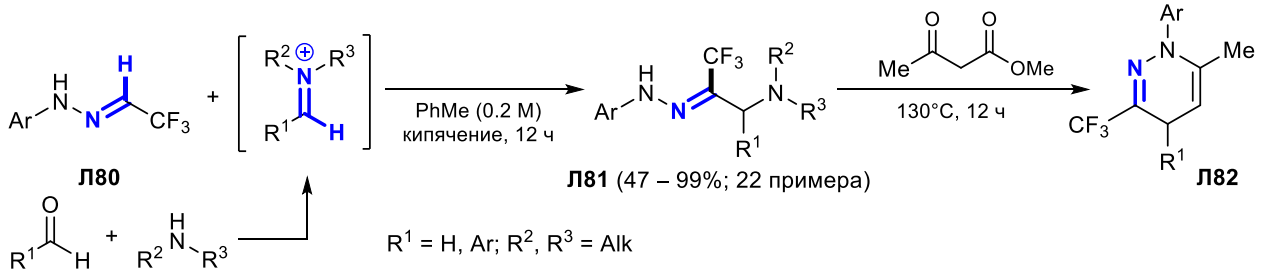
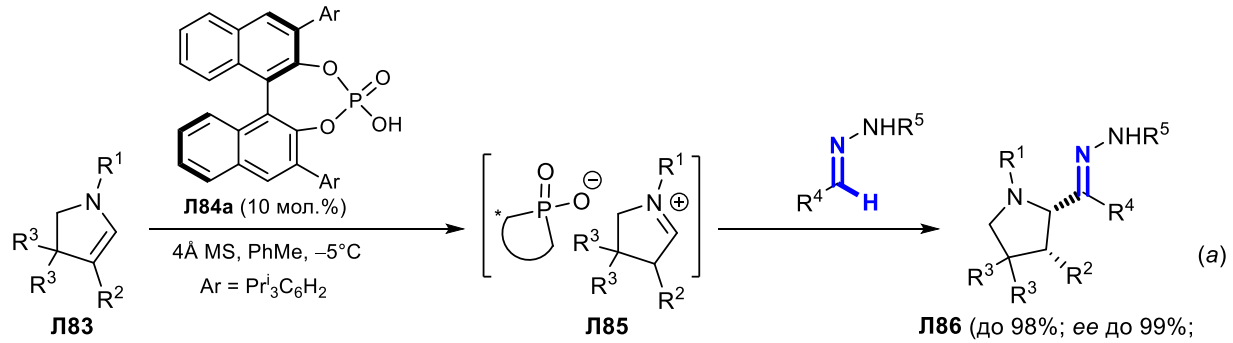


Схема Л31 – Синтез по реакции Манниха с участием NH-гидразонов трифторацетальдегида

Способность альдогидразонов к инверсии полярности послужила основой и для другого исследования, о котором было сообщено группой испанских ученых [156] в том же году. В частности, в данной работе авторам удалось продемонстрировать возможность энантиоселективного присоединения гидразонов (схема Л32(*а*)) к электрофильным N-ацил- либо N-тиокарбамоилиминиевым ионам **Л85**. Последние могут образоваться *in situ* из соответствующих нуклеофильных дигидропирролов **Л83** в условиях катализа

хиральными кислотами Брёнстеда (в качестве катализатора наиболее эффективной оказалась фосфорная кислота **Л84a** на основе бинафтола). В результате был получен ряд энантиомерно чистых α-замещенных производных пролина **Л86**. Впоследствии соединение **90a** использовали для синтеза соединений **Л87** (см. схему Л32(*b*)), аналогичных по структуре антиамнезическим пирролидинам – ингибиторам пролилэндопептидазы (PEP).



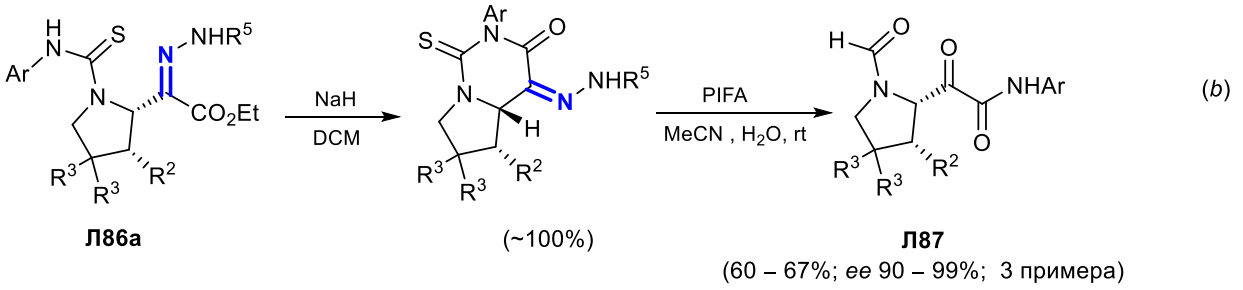


Схема Л32 – Энантиоселективное присоединение гидразонов к электрофильным N-ацил-, либо N-тиокарбамоилиминиевым ионам **Л85**

Необычно протекает реакция между N-моно-*трет*-бутил-замещенными альдогидразонами и 3-гидроксиизоиндолин-1-онами **Л88** (схема Л33). В этом случае в качестве катализирующей кислоты Брёнстеда может выступать как хиральная фосфорная кислота **Л84b**, так и трифторуксусная кислота. Отличие от предыдущего примера заключается и в том, что образование иминиевого катиона **Л89** осуществляется не из енамида, а из гидроксипроизводного **Л92**. Авторы получили производные **Л90** с преимущественно высокими выходами. Следует отметить, что подобные молекулы, содержащие в структуре изоиндолиноновый фрагмент, могут представлять интерес для медицинской химии.

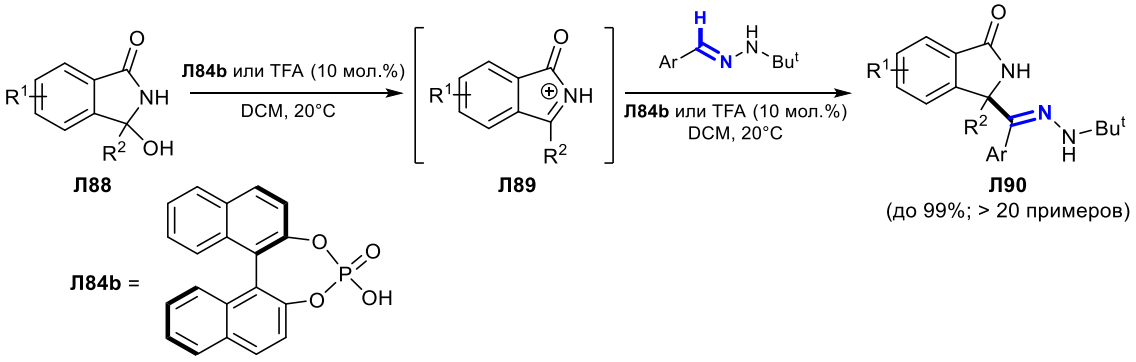


Схема Л33 – Взаимодействие N-моно-*трет*-бутил-замещенных альдогидразонов с 3-гидроксиизоиндолин-1-онами

Наиболее часто встречающимся подходом, основанным на аза-енаминной концепции, остается метод получения формазанов в результате реакций альдогидразонов с солями диазония. Только за последние полтора года было опубликовано несколько сообщений [158-160], посвященных синтезу новых формазановых производных с помощью этого метода. Формазаны представляют интерес с точки зрения фотофизических свойств и практического применения в качестве красителей; однако недавно было показано, что такие молекулы можно использовать и как антибактериальные агенты. Например, для бисформазанового комплекса хрома **Л91** (схема Л34) была выявлена значительная бактерицидная активность в отношении видов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Bacillus subtilis*.

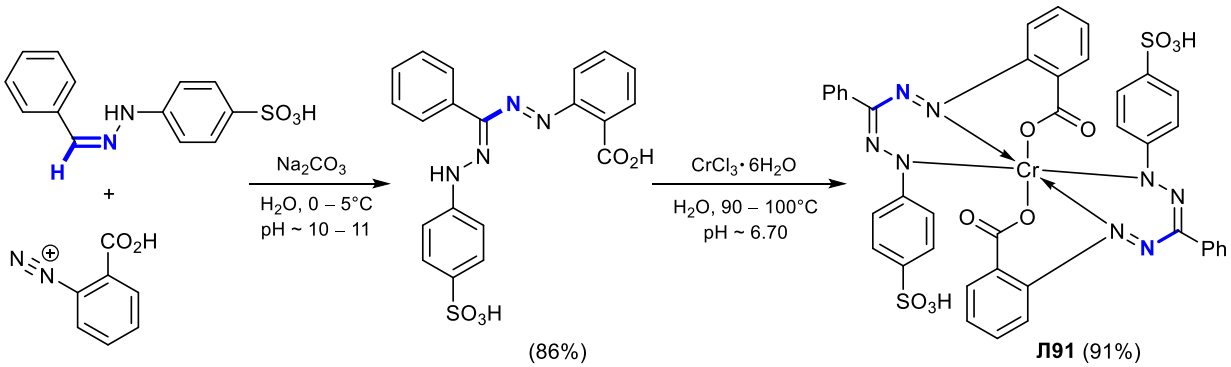


Схема Л34 – Синтез формазанов по реакции альдогидразонов с солями диазония

Кроме того, формазаны используют в качестве прекурсоров для синтеза стабильных вердазильных радикалов **Л92** (схема Л35) [161]. Уникальные физико-химические свойства таких радикалов делают их привлекательным объектом для применения в биомедицине, материаловедении и др.

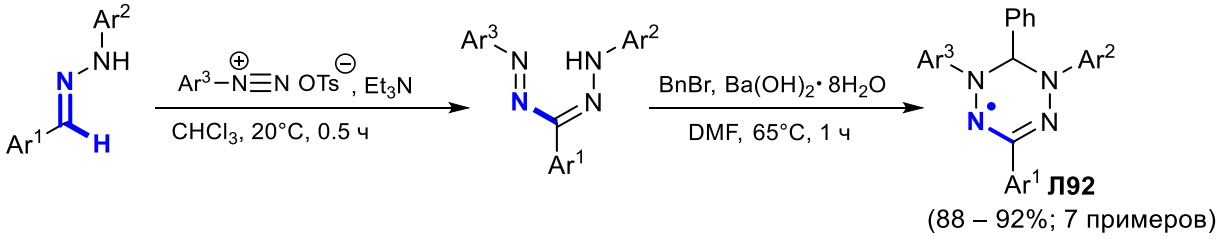


Схема Л35 – Формазаны в синтезе стабильных вердазильных радикалов **Л92**

Недавно была опубликована статья [162], которая может положить начало новому направлению C(sp^2)–H-функционализации альдогидразонов. В отличие от работ, посвященных фотокаталитическим превращениям гидразонов, она сообщает о возможности активации связи N=C–H с помощью электрохимических методов. В ходе этого исследования, посвященного в основном трансформациям олефинов, авторы показали, что разработанная ими методика H_2O-контролируемого тиоцианирования ненасыщенных субстратов пригодна не только для алкенов, но и для их азотистых аналогов. Это было продемонстрировано на примере соответствующей реакции альдогидразона **Л93** с тиоцианатом калия, приводящей к продукту **Л94** (схема Л36). Реакцию проводили в неразделенной ячейке, снабженной платиновым анодом и графитовым катодом, при подаче постоянного тока величиной в 5 мА. В качестве электролита был использован раствор перхлората лития, растворителем служил ацетонитрил. Согласно данным авторов, ключевую роль в процессе анодного окисления KSCN до тиоцианогена $(SCN)_2$ играет присутствие воды. Молекула тиоцианогена в этих условиях способна диссоциировать по гомолитическому механизму с образованием двух тиоцианильных радикалов, которые в свою очередь могут далее вступать во взаимодействие с органическим субстратом.

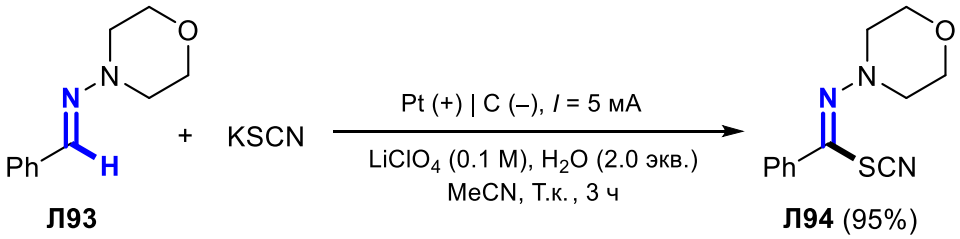


Схема Л36 – H_2O-контролируемое тиоцианирование альдогидразонов

Необходимо также осветить работы, связанные с тандемной функционализацией производных альдогидразонов, которая приводит к образованию новых полизамещенных азагетероциклических соединений. Так, в статье французских ученых [163], опубликованной в 2016 г., была продемонстрирована возможность one-pot-сборки

функционализированных пиразолов **Л96** из N,N-диалкилальдогидразонов **Л95** и полигалогенметанов. Взаимодействие протекало путем Cu-катализируемого каскада реакций C(sp^2)–H- галогеналкилирования, C(sp^3)–H-циклизации и ароматизации (схема Л37).

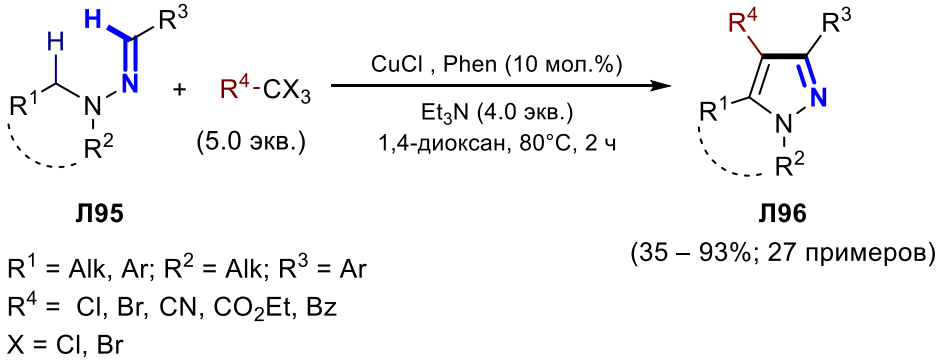


Схема Л37 – Тандемная функционализация производных альдогидразонов

Предложенный авторами механизм включает образование электрофильного галогеналкильного радикала **Л97** (схема Л37) под действием комплекса меди(I), способствующего отщеплению атома галогена из полигалогенметанового производного и превращающегося в комплекс меди(II). Радикал **Л97** улавливается молекулой гидразона **Л95** с образованием галогеналкилированного аминильного радикала **Л98**, окисление которого под действием меди(II) приводит к регенерации комплекса меди(I), а также к образованию диазениевого интермедиата **Л99**. Последний способен подвергаться депротонированию до галогеналкилированного гидразона **Л100**. Не поделенная электронная пара терминального атома азота в соединении **Л99** может также индуцировать отщепление галогенид-аниона с образованием диазениевого производного **Л101**. Альтернативный вариант получения производного **Л101** состоит в элиминировании молекулы Hhal напрямую из интермедиата **Л99**. Иминиевый катион **Л102** (таутомер диазениевого катиона **Л102**) при элиминировании HCl способен к внутримолекулярной циклизации, приводящей к пиразолину **Л103**. И наконец, в результате ароматизации данного соединения посредством отщепления еще одной молекулы HCl образуется целевой пиразол **Л96**.

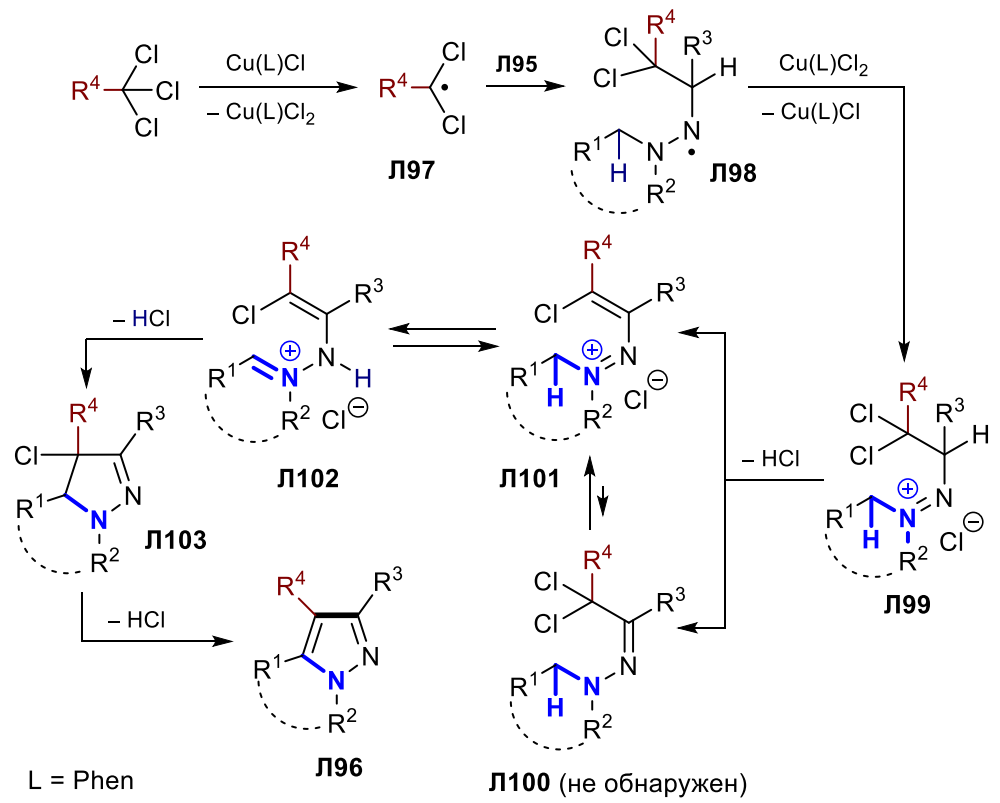
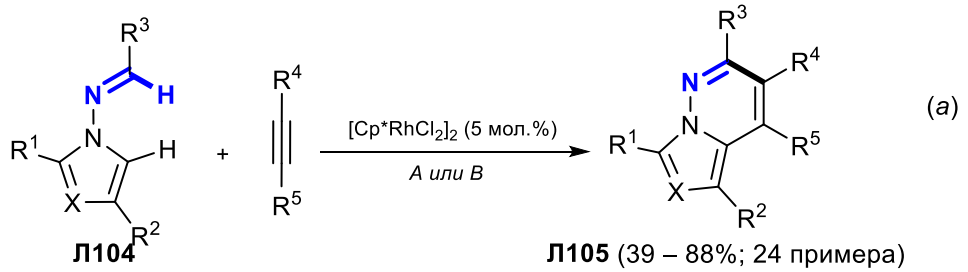


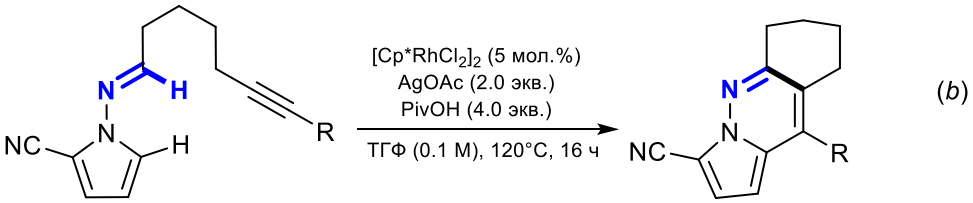
Схема Л37 – Предполагаемый механизм тандемной функционализации производных альдогидразонов

Во второй работе [164], выполненной группой исследователей из Йельского университета (США), продемонстрирована возможность осуществления двойной Rh(III)-катализируемой C–H-активации при взаимодействии альдогидразонов **Л104** с алкинами (схема Л38(*a*)). Такое взаимодействие может приводить к образованию аннелированных азагетероциклов – азолопиридазинов **Л105**. Авторами было показано, что такая реакция способна протекать не только в межмолекулярном, но и во внутримолекулярном варианте (см. схему Л38(*b*)). Отметим, что результатом внутримолекулярной циклизации алкинилсодержащих альдогидразонов **Л104a,b** становятся уже не бициклические, а трициклические продукты взаимодействия **Л105a,b**.



X = CH, N; R^1 = H, Alk, Ac, CN, CO_2Et; R^2 = H, CO_2Me;
R^3 = Alk, (Het)Ar, OMe, NMe_2; R^4, R^5 = Alk, Ar, CO_2Me

Условия *A:* $Cu(OAc)_2$ (2.0 экв.), 1,4-диоксан (0.2 M), 140°C, MW, 1 ч.
Условия *B:* AgOAc (2.0 экв.), PivOH (4.0 экв.), THF (0.2 M), 120°C, 16 ч



Л104a,b R = Ph, Pr^n **Л105a,b** (57 – 59%)

Схема Л38 – Двойная Rh(III)-катализируемая C–H активация альдогидразонов **Л104** под действием алкинов

Предложенный авторами каталитический цикл представлен на примере межмолекулярной реакции гидразона **108c** с дифенилацетиленом (схема Л40). На первом этапе может протекать двукратное согласованное металлирование-депротонирование (CMD), приводящее к генерированию пятичленного родацикла **Л106**. Данный интермедиат далее способен координироваться с алкином, образуя комплекс **Л107**, после чего осуществляется процесс селективного миграционного внедрения алкина в родацикл с образованием винилродиевого производного **Л108**. В результате последующего восстановительного элиминирования этого производного происходят высвобождение продукта реакции **109c** и генерирование комплекса родия(I), который затем может быть вновь регенерирован до комплекса родия(III) под действием стехиометрических количеств окислителя.

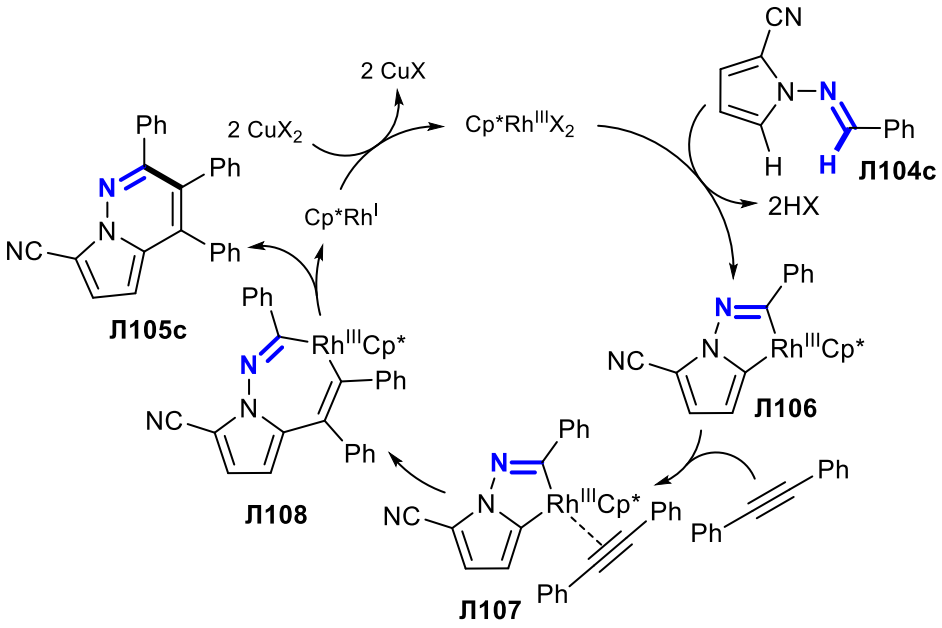


Схема Л40 – Предполагаемый каталитический цикл C–H активация альдогидразонов **Л104** под действием алкинов

В третьей работе [165] сообщается о разработке метода синтеза замещенных 1,2,4-триазолов **Л110** из арилгидразонов **Л109** (схема Л41*(a)*) путем тандемной последовательности нитрификации, восстановления и циклизации. Этот подход подразумевает присутствие нитрата кобальта в роли источника атома азота для надстройки триазольного цикла, а также в роли медиатора редокс-процессов, протекающих в ходе превращения. Кроме того, для осуществления реакций авторами был использован 1,2-дихлорэтан, причем в качестве не только растворителя, но и реагента. Был также предложен альтернативный способ синтеза триазолов **Л109** из тех же прекурсоров, не требующий присутствия солей кобальта (схема Л41*(b)*). В качестве источника атома азота в этом случае выступал нитрит натрия, а для успешного протекания процесса требовался большой избыток внешнего окислителя – персульфата калия.

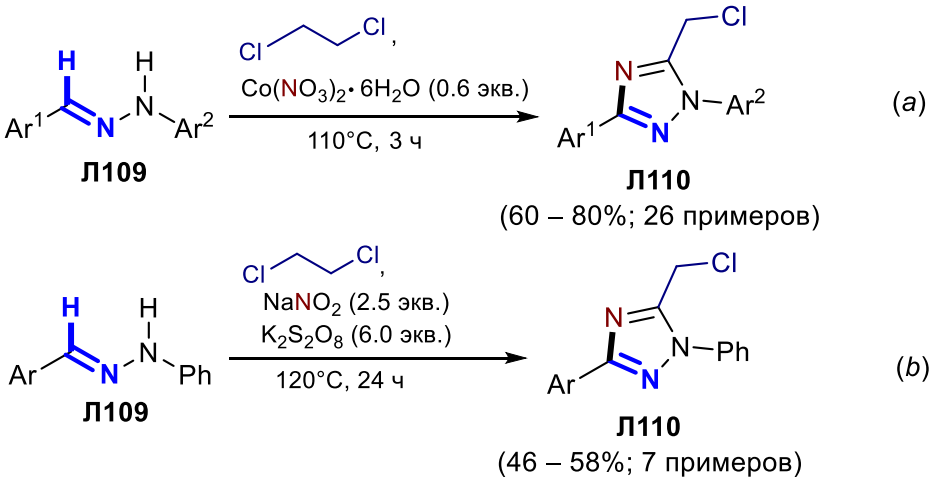


Схема Л41 – Синтез замещенных 1,2,4-триазолов **Л109** из арилгидразонов

Для этих способов авторами были предложены вероятные механизмы протекания реакций (схема Л42*(a, b)*). В обоих случаях процесс функционализации связи C(sp^2)–H в молекуле альдогидразона имел радикальную природу, хотя улавливаемые радикалы были различными. Так, при использовании нитрата кобальта предполагают высвобождение радикала NO_2• в условиях нагрева и его дальнейшее взаимодействие с азометином с образованием интермедиата **Л111** (см. схему Л42(*a*)). В то же время в ходе взаимодействия нитрита натрия с персульфатом калия (либо в условиях нагрева) генерируется радикал NO•, который может взаимодействовать с исходной молекулой с формированием интермедиата **Л112** (см. схема Л42(*b*)). Соответственно, различаются между собой и последующие стадии двух механизмов. Согласно первому механизму, интермедиат **Л111** алкилируется по NH-фрагменту молекулой дихлорэтана с образованием интермедиата **Л113**. Затем происходят две конкурентные редокс-реакции с участием соединений кобальта: восстановление нитрогруппы до аминогруппы и окисление sp^3-гибридизованного атома углерода до карбонильной группы. Полученный в результате интермедиат **Л111** вступает во внутримолекулярную реакцию конденсации с образованием конечного продукта **Л110**. В соответствии со вторым механизмом, интермедиат **Л112** алкилируется молекулой дихлорэтана с формированием соединения **Л114**, которое подвергается внутримолекулярной конденсации в производное **Л115**. Последнее, в свою очередь, в две стадии может быть восстановлено до триазолина **Л116**, последующее окисление которого позволяет получить конечный продукт **Л110**.

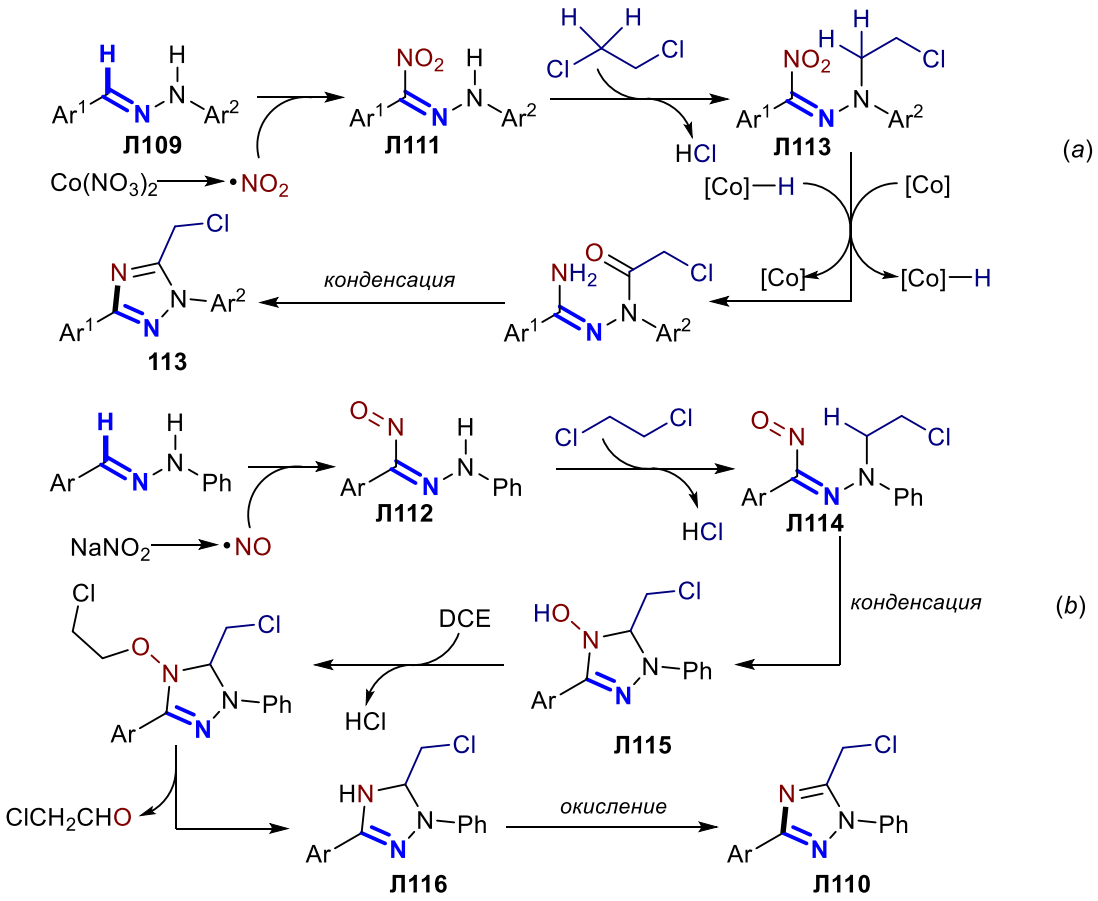
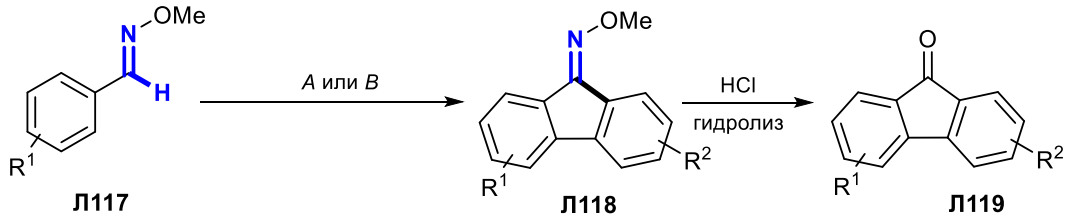


Схема Л42 – Предполагаемые механизмы С–Н функционализации арилгидразонов **Л109**

1.3.1.3 Реакции с участием альдоксимов

В настоящее время методология С–Н функционализации альдоксимов успешно применяется в современном органическом синтезе, хотя по популярности и уступает аналогичным превращениям их структурных аналогов – альдиминов, альдогидразонов и альдонитронов. Например, реакции кросс-сочетания эфиров альдоксимов были использованы в синтезе таких стратегически важных соединений как флуореноны [166, 167]. Последние встречаются во многих природных объектах и служат основой некоторых противоопухолевых препаратов и материалов для органической электроники. Кроме того, известно, что производные флуоренонов проявляют различную фармакологическую активность: например, они способны селективно связывать либо стабилизировать *G*-квадруплексы ДНК, а также действовать в качестве противовирусных средств и ингибиторов ферментов. Согласно предложенной авторами методике, метиловые эфиры арилальдоксимов **Л117** подвергают Pd-катализируемому окислительному кросс-сочетанию с арилиодидами или просто с аренами, в результате которого образуются сначала оксимы **Л118**, а после гидролиза – флуореноны **Л119** (схема Л43).



Условия *A*: $R^2C_6H_4I$, $Pd(OAc)_2$ (10 мол.%), Ag_2O, TFA, 120°C, 36 ч (63 – 90%; 18 примеров).
Условия *B*: R^2Ph, $Pd(OAc)_2$ (20 мол.%), $K_2S_2O_8$, TFA, 120°C, 15 ч, (39 – 91%; 22 примера).
R^1 = Alk, Ar, Hal, CF_3, NO_2; R^2 = H, Me, OMe, F, NO_2, CO_2Et

Схема Л43 – C–H функционализация альдоксимов в синтезе флуоренонов

Предполагаемый механизм реакции состоит из двух каталитических циклов (схема Л44). Первый цикл включает формирование палладацикла **Л120**, его окисление до Pd(IV)-интермедиата посредством либо окислительного присоединения арилиодида (см. схему Л44, условия *A*), либо взаимодействия с персульфатом калия и последующего арилирования (см. схему Л44, условия *B*). Далее реакция восстановительного элиминирования приводит к промежуточному *орто*-арилированному оксиму **Л121** и высвобождению двухвалентного палладия. Во втором каталитическом цикле сначала происходит координация интермедиата **Л121** с Pd(II) с последующим образованием семичленного палладацикла **Л122**. Дальнейшее внутримолекулярное введение группы C=N в палладий-арильную связь приводит к формированию интермедиата **Л123**, после чего следует стадия элиминирования β-гидрида с образованием кетоксима **Л118**. В результате заключительного кислотного гидролиза получаются целевая молекула флуоренона **Л119** и Pd(0), который рециклизуется путем окисления оксидом серебра(I) или персульфатом калия.

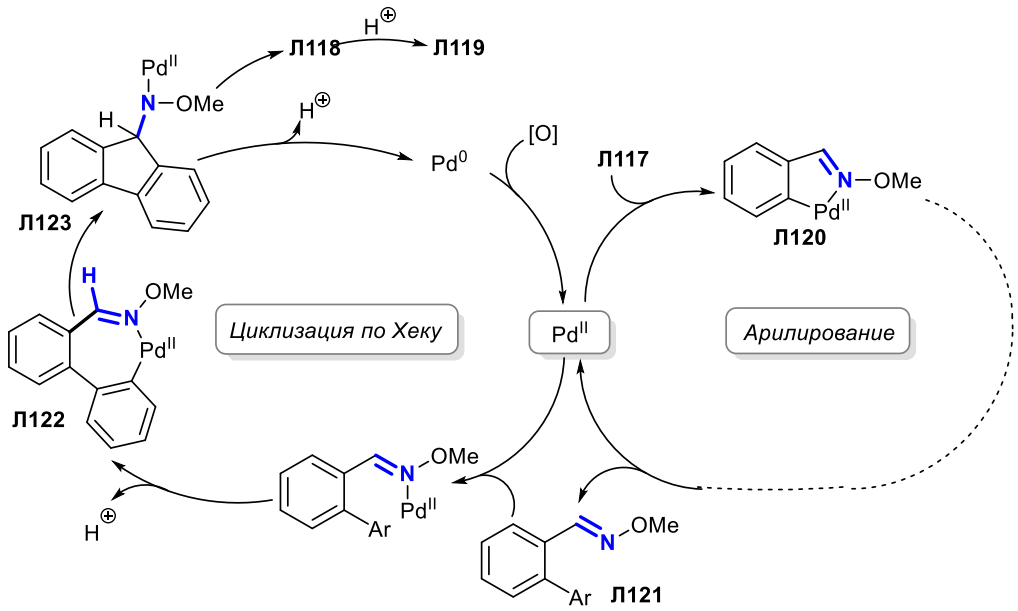


Схема Л44 – Предполагаемый механизм C–H функционализации альдоксимов в синтезе флуоренонов (для упрощения интермедиаты цикла арилирования опущены как наименее значимые в рамках рассматриваемой темы, что обозначено штриховой линией)

1.3.2 Функционализация связи C(sp^2)–H в циклических альдиминах и родственных соединениях

Важное значение имеют современные методики получения практически значимых соединений, в которых в роли интермедиатов выступают производные циклических нитронов [168, 169]. Одна из таких методик связана с разработкой новых ингибиторов человеческой Гольджи-α-маннозидазы II типа (hGMII) [170] – ключевого фермента, участвующего в процессе переработки N-гликанов в организме человека. Ингибирование этого фермента является одной из известных стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями [171, 172]. Научным коллективом под руководством проф. Ченга описан способ получения всех 16 оптических изомеров 1-аминодезокси-2,5-дидезокси-2,5-имино-D-маннитола (ADMDP, **Л124**) – соединения, способного стать основой для создания нового эффективного и селективного ингибитора hGMII. Соединение **Л124** представляет собой полигидроксилированное производное пирролидина с четырьмя стереогенными центрами, прекурсорами для получения изомеров которого послужили восемь циклических нитронов **Л125** с тремя центрами хиральности у каждого (схема Л45).

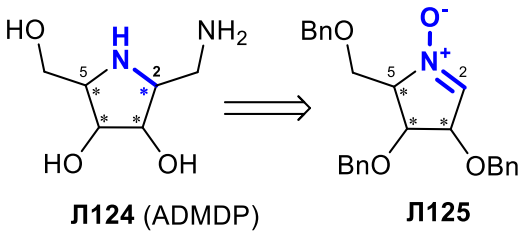


Схема Л45 – Синтез ингибиторов Гольджи-α-маннозидазы II типа (hGMII)

Показано также, что из одного нитрона с различной стереоконфигурацией можно получить как 2,3-*цис*-, так и 2,3-*транс*-изомеры, причем стереохимический результат зависит от условий синтеза. В обоих случаях на первой стадии происходит образование аддукта **Л126** (схема Л46) в результате взаимодействия нитрона **Л125** с TMSCN. Дальнейшее прямое гидрирование на никеле Ренея приводит к 2,3-*транс*-изомеру ADMDP, тогда как элиминирование молекулы воды и последующее двухстадийное гидрирование промежуточного α-иминонитрила **Л127** дает продукт **Л124** в *цис*-форме.

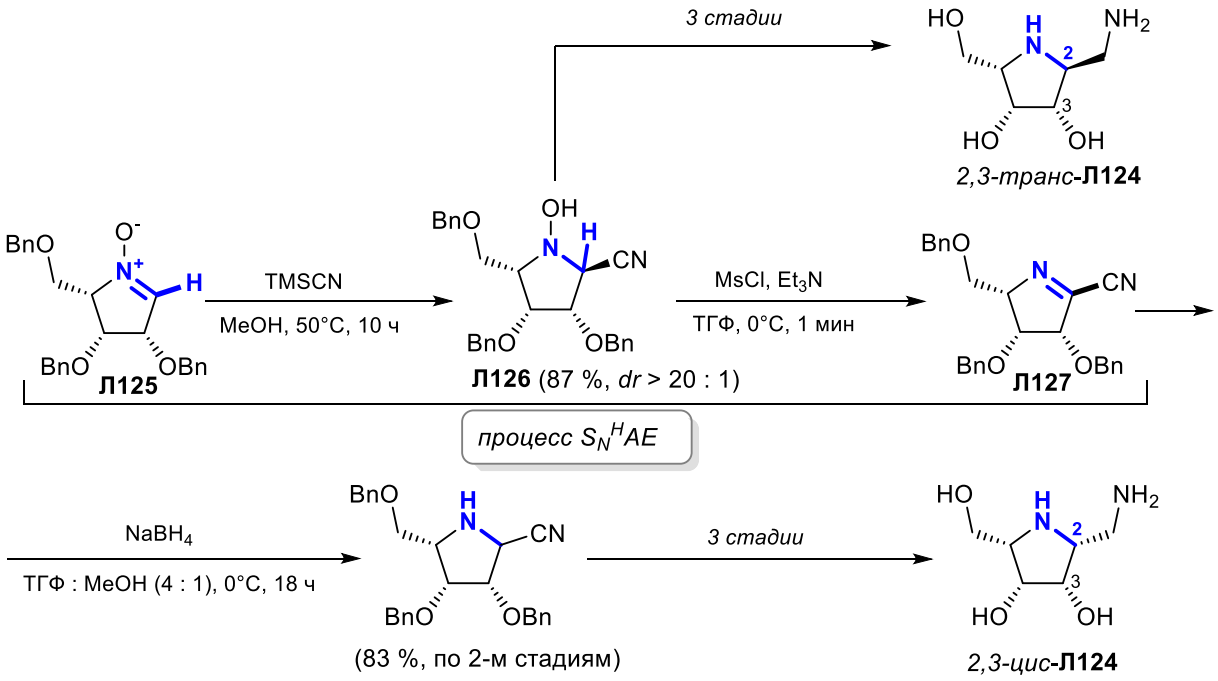


Схема Л46 – Синтез 2,3-*цис*- и 2,3-*транс*-изомеров ADMDP

Подобный синтетический подход был успешно применен группой Ченга и в следующей работе [173] (см. схему Л47), в которой описано получение производных (3*S*,4*S*,5*S*)-тригидроксипиперидина **Л128**, способных выступать в роли стабилизаторов рекомбинантной α-галактозидазы человека. Стабилизация данного фермента, по данным авторов, может сыграть решающую роль в терапии болезни Фабри – врожденного лизосомального метаболического расстройства.

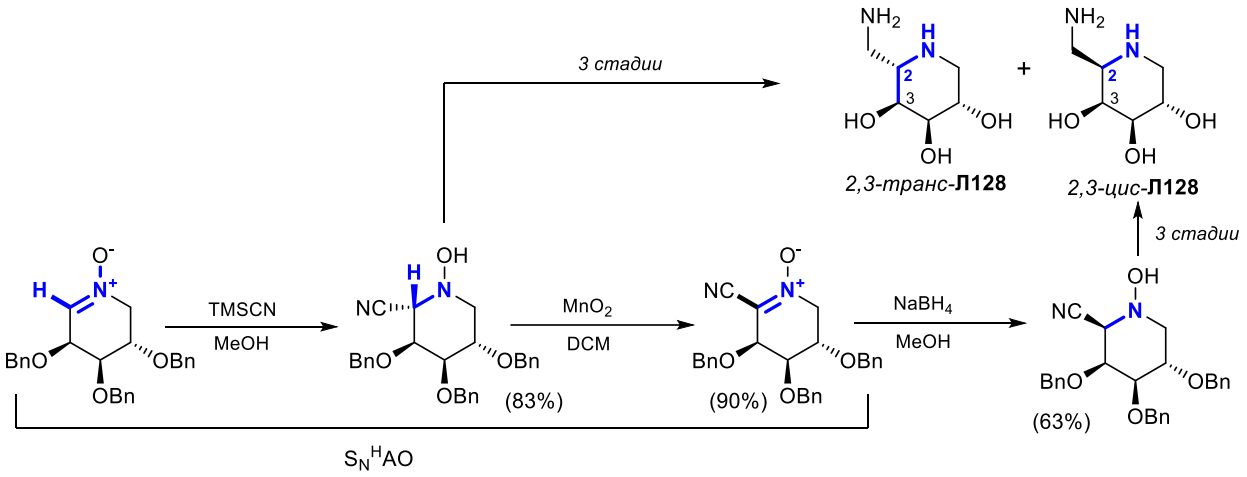


Схема Л47 – Синтез производных (3*S*,4*S*,5*S*)-тригидроксипиперидина **Л128**

Первое сообщение, в котором описывается прямое арилирование циклического имина, был опубликован в 2008 году. Исследовательской группе из Калифорнийского университета (Беркли) удалось ввести фенильный фрагмент во 2-ое положении 4,4-диметилоксазолина **Л129а** неароматического субстрата (схема Л48) в присутствии родиевого катализатора и (*Z*)-1-*трет*-бутил-2,3,6,7-тетрагидрофосфепина **Л132** в качестве лиганда.

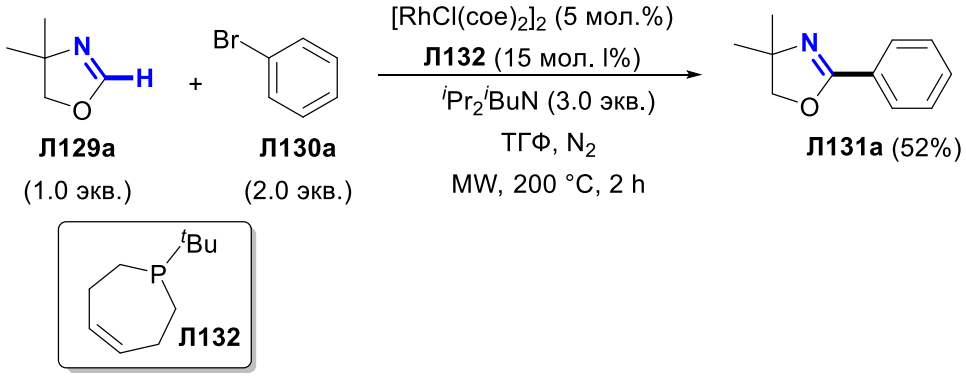


Схема Л48 – RhI-катализируемое C(sp^2)–H арилирование 4,4-диметилоксазолина **Л129а**

Каталитический цикл, предложенный авторами (схема Л49), включает первоначальное образование димерного комплекса **Л133** из $[RhCl(coe)_2]_2$ и бидентатного фосфепинового лиганда **Л132**. Диссоциация этого комплекса и координация с имидатным азотом 4,4-диметилоксазолин **Л129а**, вероятно, способствовала образованию промежуточного соединения **Л134** таким же образом, как описано для гетероароматических субстратов с родиевыми комплексами, такими как $RhCl(PCy_3)_2$ [174, 175]. Затем образуется низковалентный электронизбыточный карбен-родиевый комплекс **23** посредством реализации процесса C–H активации/таутомеризации. Последующее окислительное присоединение с фенилбромидом **Л130а** дает комплекс

(фенил)(карбен) родия **Л136**. Затем отщепление HBr может происходить либо через основание амина, либо посредством внутримолекулярных трансформаций, давая промежуточное соединение **Л137**. В конечном счете восстановительное элиминирование приводит к образованию **Л131a** и регенерации родиевого катализатора.

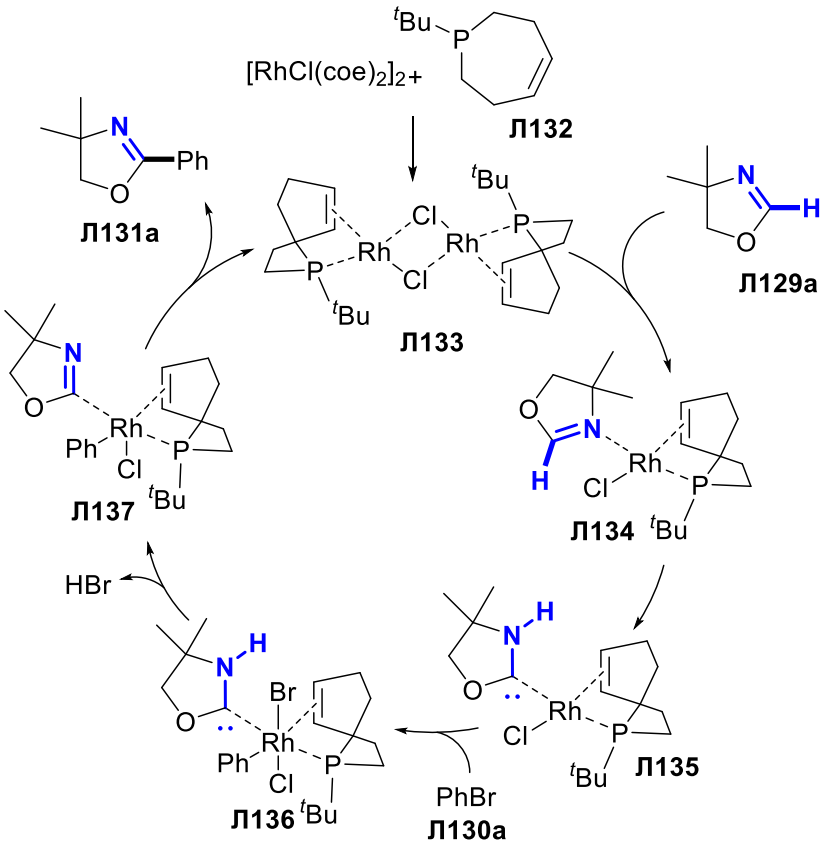


Схема Л49 – Предлагаемый механизм Rh-катализируемого C(sp^2)–H-арилирования 4,4-диметилоксазолина **Л129a**

В 2011 году группа проф. Аккермана сообщила об аналогичном C(sp^2)–H-арилировании оксазолинов **Л129** при использовании Pd-, а не Rh-катализа (схема Л50) [80].

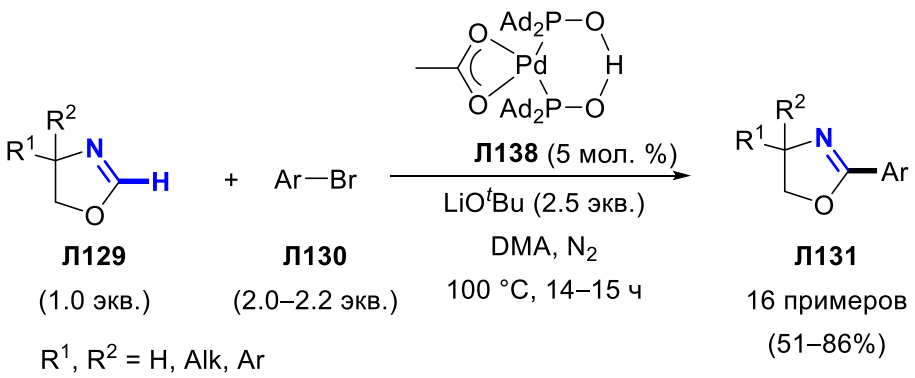


Схема Л50 – Pd-катализируемое C(sp^2)–H арилирование оксазолинов **Л129**

Комплекс палладия **Л138** при этом был получен из пре-лигандов $Pd(OAc)_2$ и вторичного фосфиноксида (схема Л51). В результате был синтезирован ряд арилированных оксазолинов **Л131** с различными заместителями как в арильном, так и в оксазолиновом фрагментах.

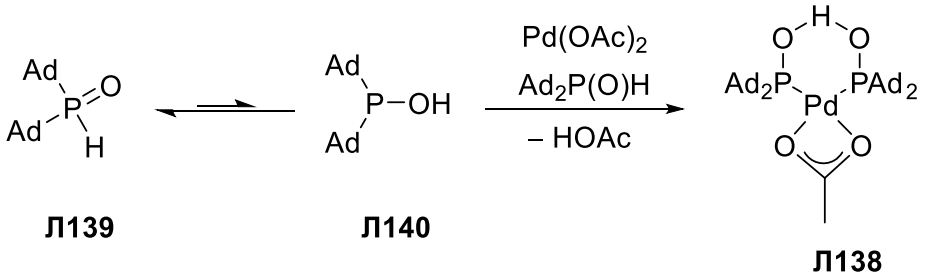


Схема Л51 – Получение Pd-катализатора **Л141** для C(sp^2)–H-арилирования оксазолинов **Л129**

Другой пример успешного C(sp^2)–H-арилирования неароматических гетероциклов был опубликован группой Эллмана [81]. В этой работе бензотриазепиноны **Л141**, которые можно рассматривать как циклические гидразоны, подвергались Cu-катализируемой C–H функционализации с разнообразными арилиодидами **Л142** (схема Л52). Эти азагетероциклические производные, являясь близкими аналогами фармацевтически привлекательных бензодиазепинов, представляют интерес как биологически активные вещества. Условия реакции изначально были аналогичны условиям, предложенным Даугулисом для арилирования ароматических C–H связей (полифторарен или гетероароматических) арилиодидами и бромидами [176-178]. Однако в этих условиях арилированный бензотриазепинон **Л143c** был получен только с выходом 40%. Для достижения достаточной конверсии требовалось более длительное время реакции (12 ч), чем первоначально сообщалось (10–30 мин). Дальнейшая оптимизация соотношения реагентов (**Л141**:**Л142**) дала ряд 5-арилзамещенных бензотриазепинонов **Л143** с хорошими выходами.

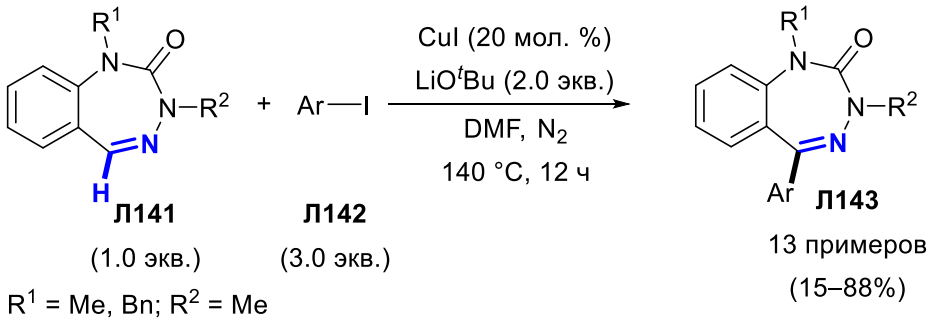


Схема Л52. Cu-катализируемое C(sp^2)–H арилирование бензотриазепинонов **Л141**

Палладий в сочетании с медным катализом исследовали ученые из Руанского университета (Франция). В 2015 году они сообщили о прямом арилировании, а также олефинировании имидазолонов **Л144** (схема Л53) [179]. Гетероциклы этого класса присутствуют в природе, и проявляют терапевтические и флуоресцентные свойства. Арил- или алкенилгалогениды (**Л145** и **Л147**) использовались в качестве партнеров для сочетаний с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) в качестве основания. Примечательно, что для такого арилирования и олефинирования требовались разные растворители (ДМФ или толуол) и фосфиновые лиганды (PPh_3 или $P(o\text{-Tol})_3$) для достижения соответствующих выходов продуктов реакции (**Л146** и **Л148**, см. Схему 11). Потенциал этой стратегии был проиллюстрирован для синтеза ингибиторов имидазолонсодержащей синтазы жирных кислот (FAS). Эта группа также расширила этот подход для C(sp^2)-H-функционализации 4-арилиденимидазолонов, что позволило создать библиотеку GFP и флуорофоры протеинового Kaede-типа [180].

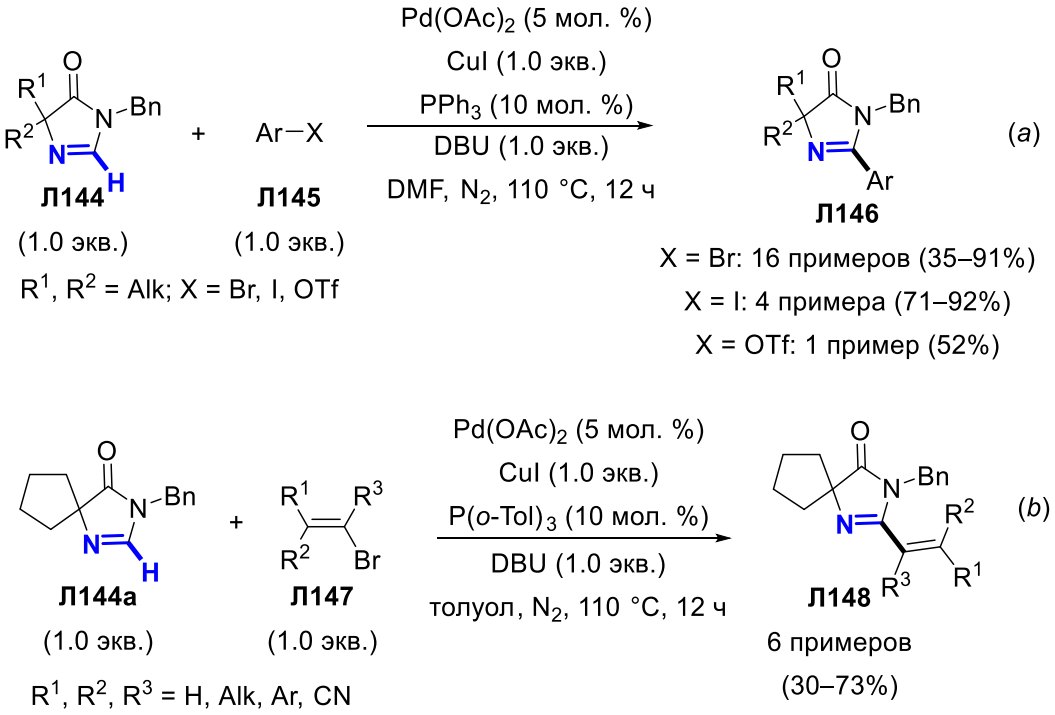


Схема Л53 – Pd-катализируемое прямое арилирование и олефинирование 4,4-диалкил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов **Л144**

В 2012 году исследователи из Института органической химии им. Н.Д. Зелинского сообщили об атипичном C-алкилировании 2-пиразолинов **38** 2-(гетеро)арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатами **Л149** в присутствии избытка трихлорида галлия [181]. При этом C,N-продукт бис-алкилирования **39** получали как основное соединение при кипячении реакционной массы в дихлорметане (схема Л54). Однако проведение этой реакции при

комнатной температуре привело к увеличению доли побочных продуктов (**Л152** и **Л153**). Интересно, что другие кислоты Льюиса, такие как трифлаты скандия и иттербия, в основном приводили к образованию продукта циклоприсоединения **Л153**.

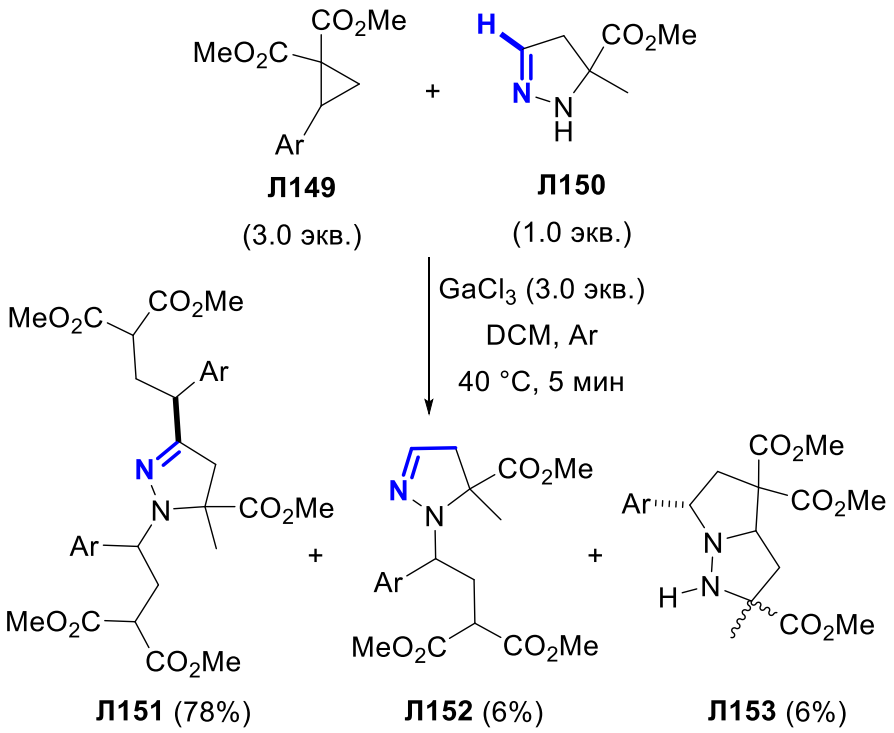


Схема Л54 – $GaCl_3$-катализируемое сочетание 5-замещенных 2-пиразолинов **Л149** с 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатами **Л150**

Этот аддукт **Л153** образуется в результате взаимодействия N(2)-атома в 2-пиразолине **38** с электрофильным центром циклопропана **Л149**. После первоначальной активации кислотой Льюиса (схема Л55). Напротив, активация обоих реагентов (**Л149** и **Л150**), по-видимому, происходит при более высокой температуре, что перераспределяет электронную плотность внутри пиразолинового кольца. Это увеличивает нуклеофильность C(3)-атома и приводит к образованию 1-пиразолинового C(3)-аддукта **Л154**. Дальнейшая таутомеризация за счет миграции водорода из C(3) в N(1)-положение, с последующим взаимодействием с другим эквивалентом циклопропана **Л149** приводит к образованию продукта бис-алкилирования **Л151**.

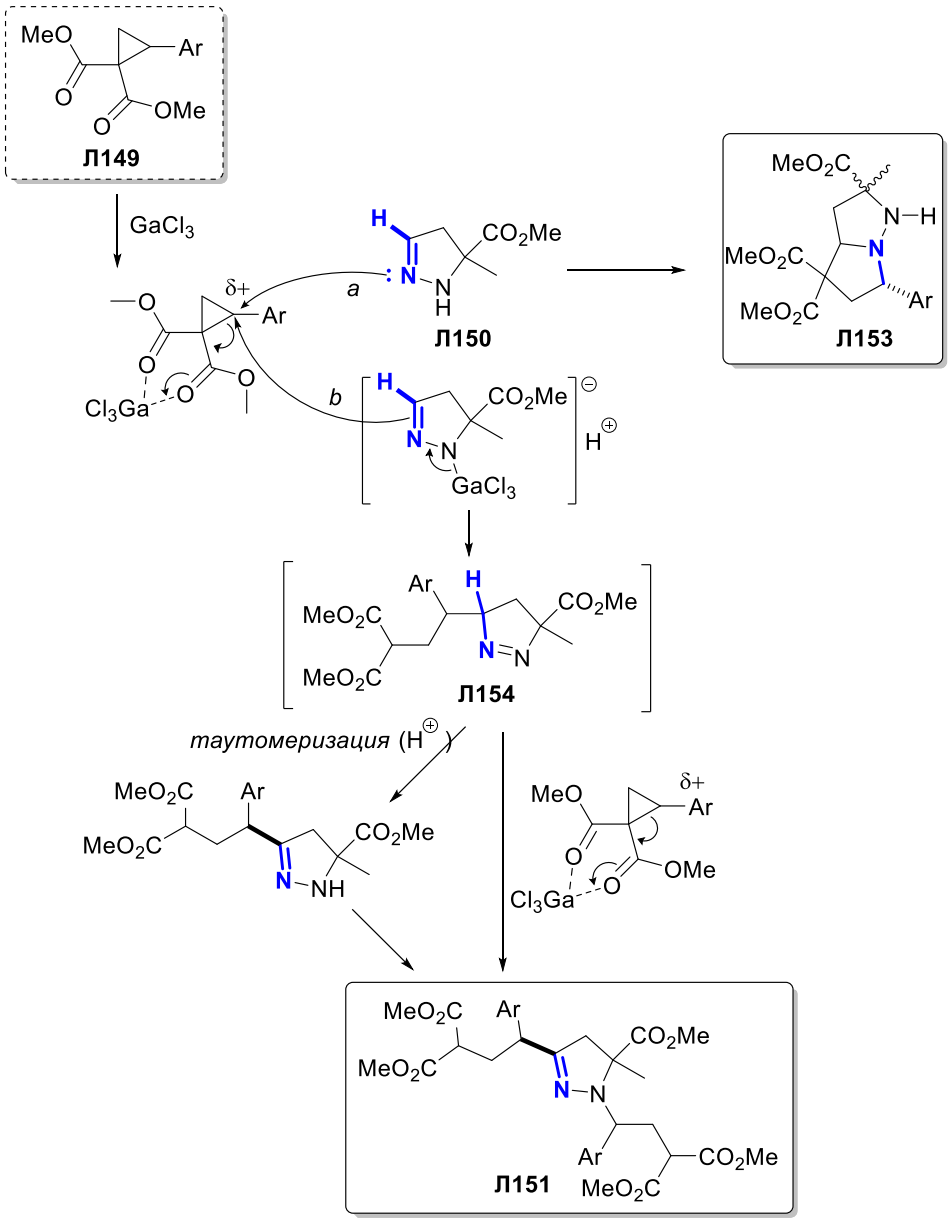


Схема Л55 – Предлагаемый механизм $GaCl_3$-катализируемого сочетания 5-замещенных 2-пиразолинов **Л150** с 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатами **Л149**

При анализе данных различных исследований, посвященных C(sp^2)–H функционализации циклических азометинов, стала очевидна тенденция к применению соединений семейства альдонитронов (с дополнительной N-оксидной функцией азометина) в качестве C–H субстратов для таких превращений [168, 169]. Данные азагетероциклы легко доступны при использовании стандартных подходов: например, реакций окисления (схема Л56(a)), реакций конденсации N-монозамещенных гидроксиламинов (схема Л56(b)), или реакции оксимов с электрофилами (схема Л56(c)). Стоит отметить, что N-оксидная группа нитронов использовалась различными исследовательскими группами в качестве направляющей для C(sp^2)–H-функционализации азометинов. В частности, значительный интерес был проявлен к N-оксидам имидазолона.

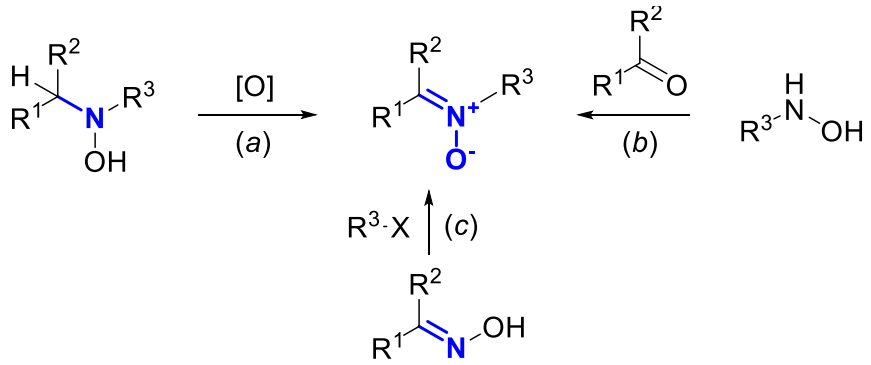


Схема Л56 – Общие подходы для синтеза нитронов

В 2010 г. был осуществлен синтез 2-алкенилимидазолонов **Л157** путем 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-DC) алкенов **Л156** к циклическим нитронам **Л155** (схема Л57) [183].

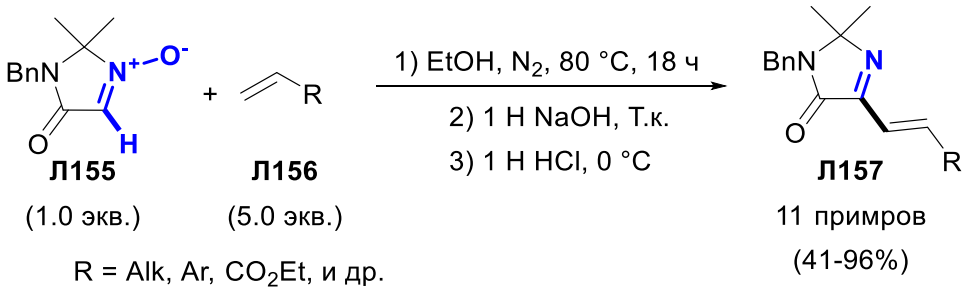


Схема Л57 – Синтез C(sp^2)–H алкенилированных имидазолонов **Л157** из N-оксидов

Процедура состоит из трех этапов (схема Л58). Первоначально циклоаддукт **Л158** образуется из N-оксида имидазолона **Л155** и алкена **Л156** в кипящем этаноле. После охлаждения до температуры окружающей среды последующая обработка водным раствором NaOH и HCl дала целевое соединение **Л157** с хорошими выходами

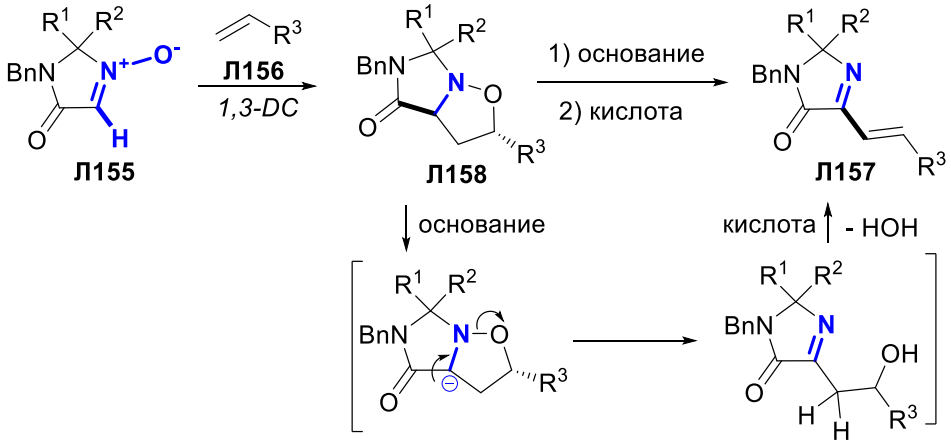


Схема Л58 – Предлагаемый механизм синтеза алкенилированного имидазолона **Л157** из соответствующего N-оксида имидазолона **Л155**

Двумя годами позже было сообщено о первом Pd-катализируемом арилировании альдонитронов **Л159** арилбромидами **Л130** (схема Л59) [82]. Условия реакции были аналогичны тем, о которых ранее сообщал Фагноу для арилирования гетероароматических N-оксидов [184]. В результате кросс-сочетания соединения **Л159** и фенилбромида **Л130a** удалось получить продукт **Л160a**, однако лишь с умеренным выходом 49% (схема Л59*(a)*). Значительное повышение выхода было достигнуто за счет использования защиты имидазолонового фрагмента с помощью *трет*-бутоксикарбонильной (Boc) или 2,4-диметоксибензильной (DMB) группы (**Л160b,c**). Имея под рукой оптимальную защитную группу DMB, авторы смогли проарилировать альдонитрон **Л159a** различными арилбромидами **Л130** с выходами от хороших до отличных (схема Л59*(b)*).

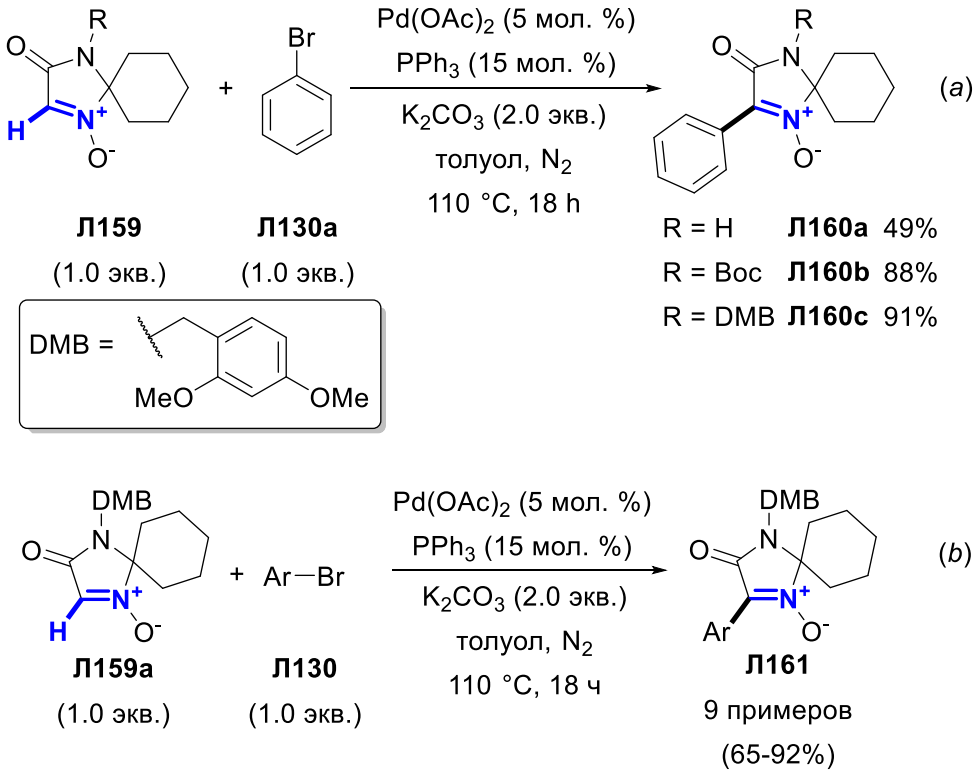


Схема Л59 –Влияние N-заместителя в лактаме **Л159** на выход реакции прямого арилирования (*a*); Pd-катализируемое сочетание 4-DMB-защищенного 1-оксида имидазол-3-она **Л159a** с арилбромидами **Л130** (*b*)

Данный подход был также успешно применен для синтеза GSK2137305 **Л168** (схема Л60), известного селективного ингибитора транспортера глицина типа 1 (GlyT1), проявляющего эффективность при неврологических и психоневрологических расстройствах [185, 186]. Описанная процедура хорошо иллюстрирует возможности направляющей N-оксидной группы, которая может быть легко введена путем окисления циклического амина **Л165** с помощью mCPBA и удален с использованием PBr_3, давая

целевое циклическое азометиновое соединение **Л168**. Также доступны и другие реагенты для расщепления N-оксидов (например, система CuI/Zn, $PnBu_3$, $Mo(CO)_6$, $InCl_3$ и др.).

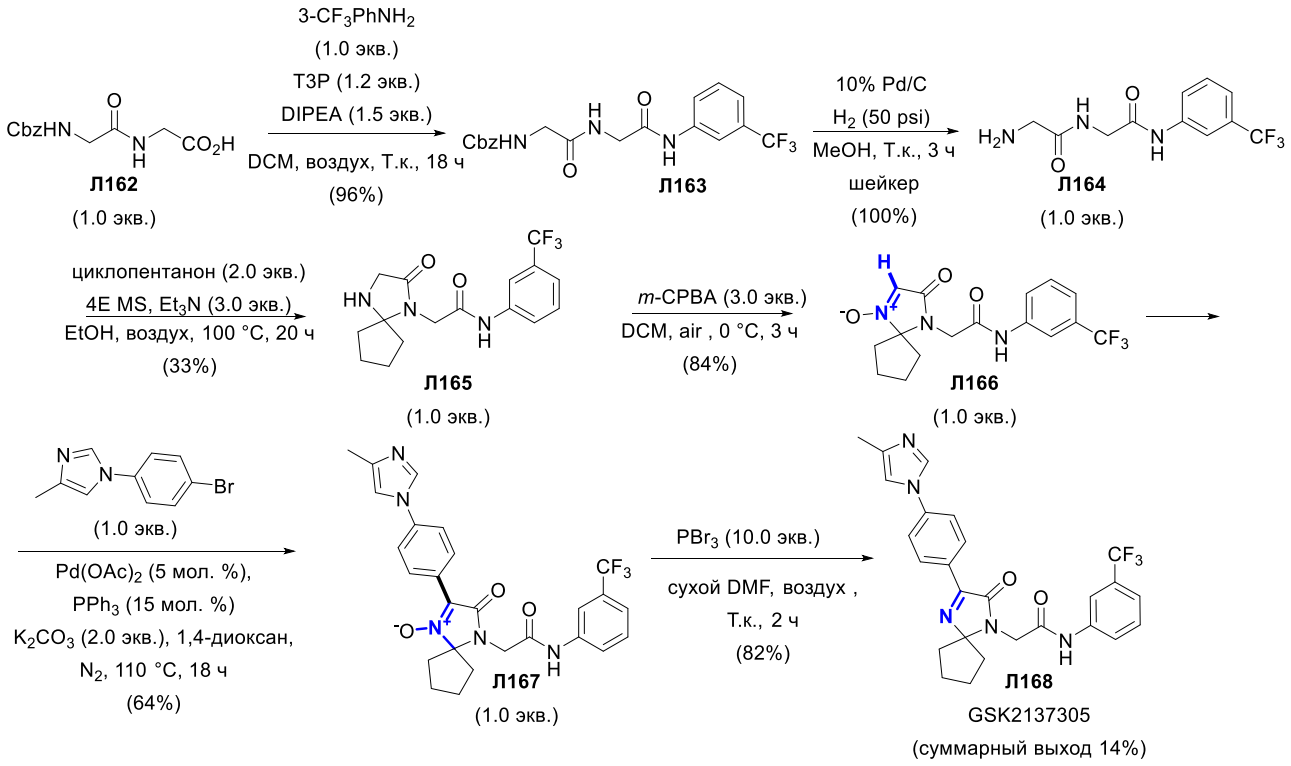


Схема Л60 – Синтез GSK2137305 **Л168**

В 2011 г. о синтезе новых псевдоуридиноподобных соединений (например, **Л174**), содержащих фрагменты 1-пирролин-1-оксида вместо остатков сахара, сообщила проф. Кошитковская-Ставинская (схема Л61) [187]. Псевдоуридин (ψ-уридин) является природным С-нуклеозидом, содержащимся в различных типах РНК. Предполагается, что это соединение играет ключевую роль в тонкой настройке функций РНК и, вероятно, способствует сохранению структуры РНК во время трансляции [188]. Более того, ψ-уридин также активен против ионизирующего излучения и химических мутагенов [189, 190]. Защитные эффекты связаны со способностью нуклеозида улавливать свободные радикалы, образованные мутагенами. Производные 1-пирролин-1-оксида являются эффективными спиновыми ловушками для анализа ЭПР (наиболее ярким примером является N-оксид 5,5-диметил-1-пирролина, DMPO) [191]. Многие азагетероциклы, будучи структурными аналогами пирролинов (пирролидины, оксазолы, изоксазолы и т.д.), способны «маскироваться» под остаток фуранозы. В этой связи для достижения лучшего эффекта синтетическая стратегия предусматривала замену остатка рибозы в псевдонуклеозидах на 5,5-бис(гидроксиметил)-1-пирролин-1-оксид для улучшения антимутагенной активности. Для получения таких модифицированных ψ-уридинов авторы

впервые синтезировали O,O'-циклогексилиден-защищенные 5,5-бис(гидроксиметил)-1-пирролин-1-оксид **Л170** в качестве предшественника альдонитрона. Последующее присоединение либо C(5)-литированного 2,4-диметоксипиримидина **Л169-Li** (схема Л61*(a)*), либо аналогичного реагента Гриньяра **Л169-MgBr** (схема Л61*(b)*), с последующим катализируемым медью аэробным окислением аддукта и снятием защиты с ацеталя полученного нитрона **Л171** с NaOAc в AcOH (схема Л61*(c)*) приводили к желаемым азааналогам псевдоуридина **Л174**. Сочетание с производным лития (**Л169-Li**) было менее успешным, поскольку димеризация нитрона наблюдалась как основной процесс, вероятно, из-за депротонирования по C(2)–H 1-пирролин-1-оксида **Л170**.

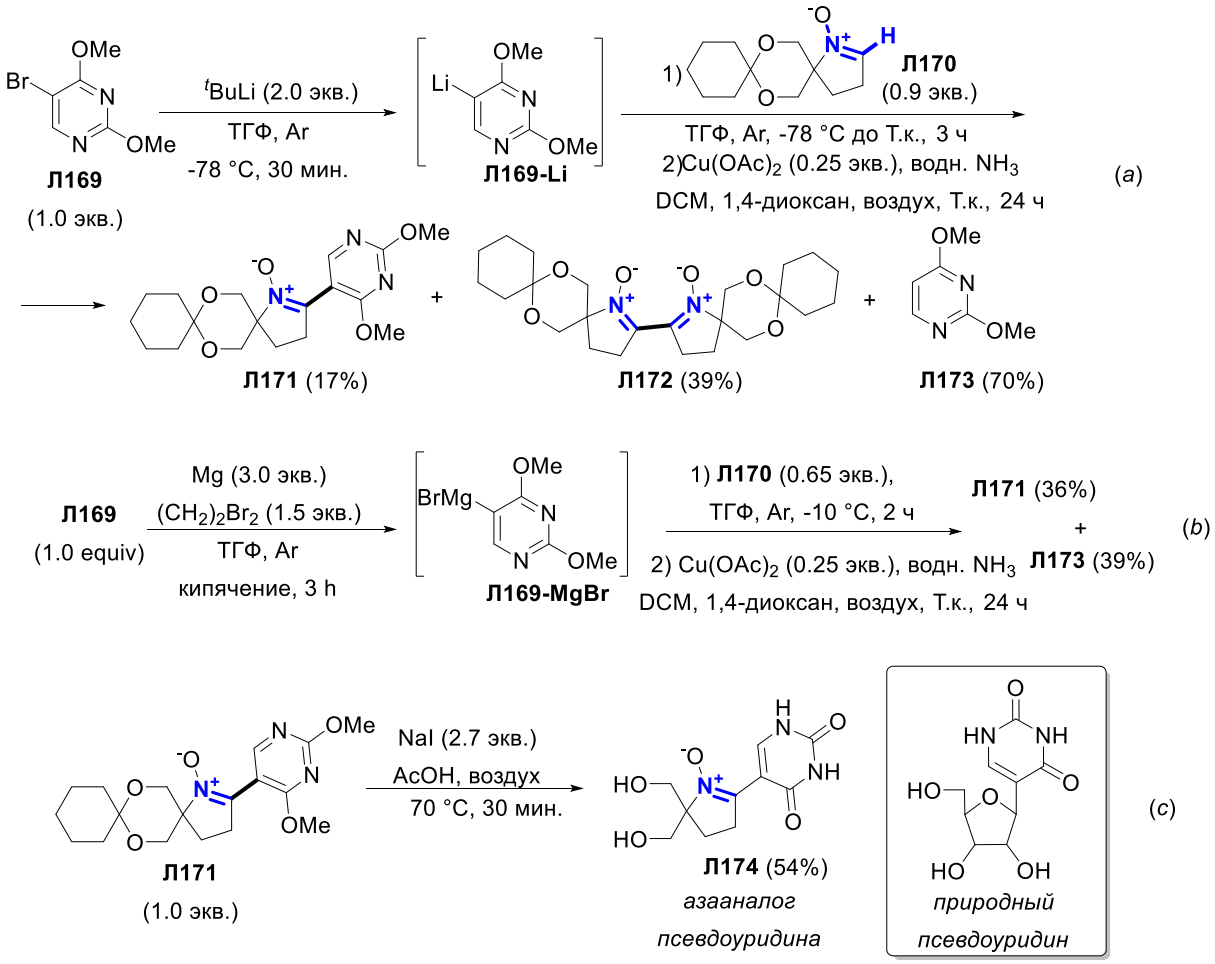
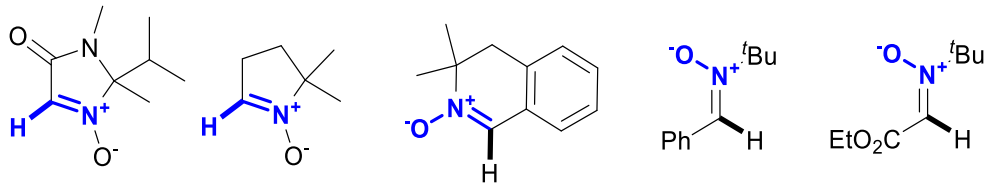


Схема Л61 – Синтез аза-аналога псевдоуридина **Л174**

В 2012 году Шавант и Блондин в соавт. Сообщили об эффективном подходе Pd- или Pd/Cu-катализируемого прямого арилирования циклических альдонитронов (**Л175-Л179**) [83], которое ассоциировано с C–C сочетанием N-оксидов имидазолона (**47**) с арилбромидами **Л130**, о котором ранее было сообщено (схема Л59). Циклический альдонитрон 2-изопропил-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид (**Л175**, MiPNO, рисунок Л10) является универсальным предшественником для синтеза α-

аминокислот (по реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкенами с последующим разрывом связи N–O) [192-194], а также являлся одним из ключевых изученных субстратов.



Л175 **Л176** **Л177** **Л178** **Л179**

Рисунок Л10 – Исследованные циклические и ациклические нитроны: MiPNO **Л175**; ДМПО **Л176**; 2-оксид 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина **Л177**; PBN **Л178**; глиоксиловый нитрон **Л179**

Пивалиновая кислота (20 мол. %) в этом случае была важной добавкой для осуществления кросс-сочетания с арилбромидами **Л130**, позволяющей в значительной мере увеличить выход (схема Л62*(a)*). Также было обнаружено, что система CuBr·DMS (5 мол.%) с 1,10-фенантролином (Phen, 5 мол.%) также показала эффективность для синтеза **Л175** с количественным выходом. Следует также отметить, что синергетического эффекта не наблюдалось, когда эти две добавки (PivOH и CuBr·DMS) использовались одновременно. Интересно, что в отсутствие палладиевого катализатора использование минимального количества CuBr·DMS позволило превратить альдонитрон **Л175** в соответствующий продукт гомосочетания (т.е. 2,2’-димер нитрона без одной из двух N-оксидных функций). Использование дибром(гетеро)аренов **Л177** с двумя эквивалентами альдонитрона (*S*)-**Л175** позволило успешно получить бис-нитронильные продукты **Л178** с хорошими выходами (схема Л62*(b)*).

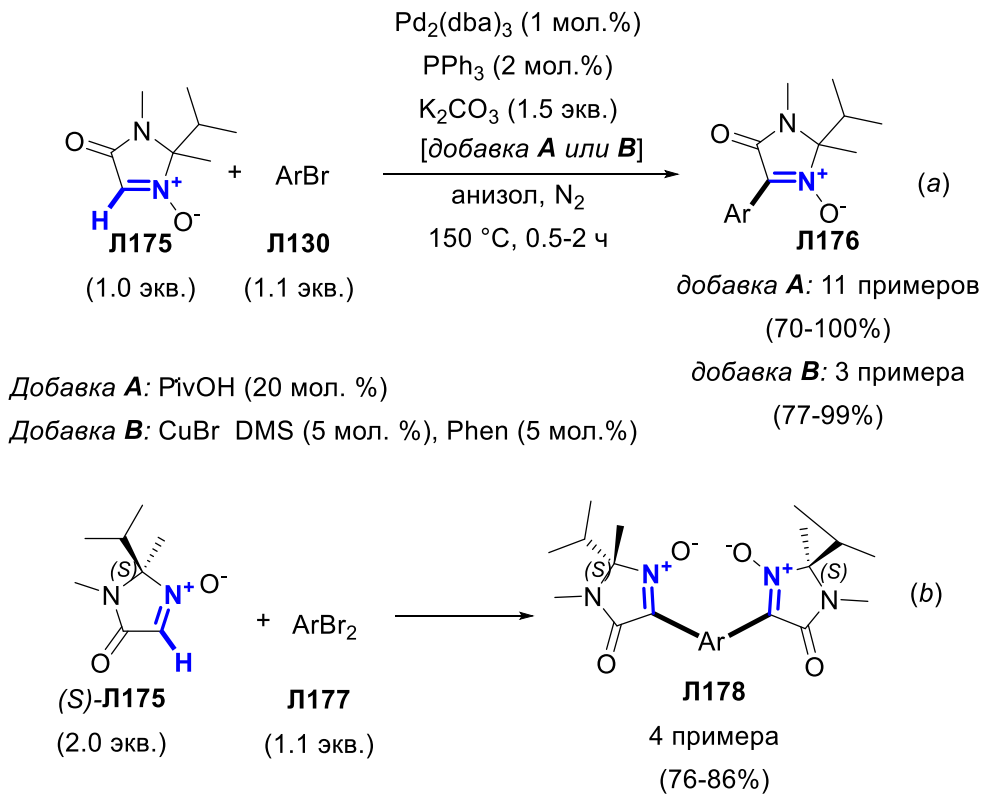


Схема Л62 – Прямое Pd- и Pd/Cu-катализируемое арилирование MiPNO **Л175**

Стоит отметить, что реакция не является специфической для MiPNO **Л175**, поскольку в этом кросс-сочетании можно использовать ряд других гетероциклических неароматических альдонитронов, как было ранее показано для DMPO **Л176** (схема Л63*(a)*) и 3,3-диметил-3, 2-оксид 4-дигидроизохинолина **Л177** (схема Л63*(b)*). Стоит заметить, что реакция с ДМПО интересна наличием потенциально лабильных аллильных Н-атомов относительно иминной двойной связи (схема Л63*(a)*). Напротив, ациклические нитроны, такие как N-*трет*-бутил-α-фенилнитрон **Л178** (PBN) или глиоксиловый нитрон **Л179**, не показали аналогичный результат в аналогичных реакциях арилирования (рисунок Л10). В этой связи было дано предположение, что данные процессы кросс-сочетания, вероятно, протекают по так называемому механизму согласованного металлирования-депротонирования (CMD) [195-199], объясняя положительный эффект присутствия PivOH, описанный ранее для Pd-катализируемого прямого арилирования (гетеро)ароматических субстратов (т.е. для азин-N-оксидов). Стоит отметить, что этот метод был использован для синтеза хиральных нитроксилов имидазолидин-4-она, начиная с энантиомерно чистого **Л175**, которое рассматриваются как потенциально активный катализатор аэробного окисления спиртов [200]. В частности, каталитическое применение таких соединений в оптически обогащенной форме позволяет достичь атропоселективной десимметризации в процессе окисления диола.

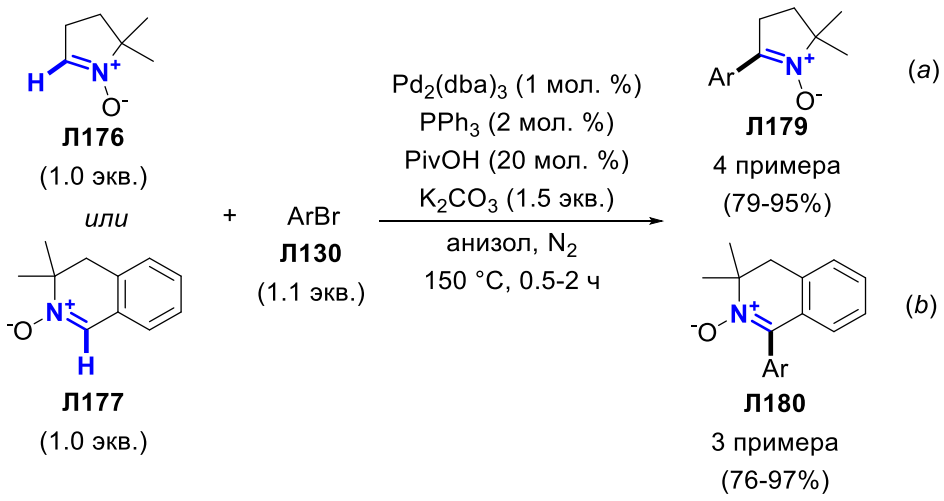


Схема Л63 – Pd-катализируемое прямое арилирование ДМПО **Л176** (*a*) и 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-оксида **Л177** (*b*)

Представленные примеры функционализации связи C(sp^2)–H в азометиновых производных свидетельствуют о востребованности рассматриваемой методологии в современном органическом синтезе. Широкие перспективы ее применения могут послужить стимулом для развития новых и усовершенствования уже разработанных подходов. Вероятнее всего, что в ближайшие годы круг примеров использования данной методологии для получения функционально значимых соединений будет существенно расширен.

1.4 Заключение по литературному обзору

В настоящем обзоре представлен комплексный анализ сведений о синтетических подходах, позволяющих получать как ранее известные, так и новые, прежде не изученные соединения при использовании методов направленной модификации C(sp^2)–H связи в азометиновых системах ациклической и циклической архитектуры. В качестве реагентов для C-H функционализации могут использоваться как углерод-центрированные нуклеофилы и электрофилы, так и постепенно становятся доступными варианты использования гетероатом-центрированных синтонов.

Важной тенденцией, нашедшей отражение в обзоре, является задача обеспечения устойчивости процесса функционализации. Несмотря на то, что за последнее десятилетие были разработаны очень эффективные синтетические методологии, многое еще предстоит усовершенствовать с точки зрения экологических аспектов и соответствия принципам PASE (Pot, Atom, Step Economy). Ряд подходов, рассмотренных в обзоре, связаны с применением катализа переходных металлов. Данные процессы очень важны для

современного органического синтеза и открывают новые горизонты по сравнению, например, с взаимодействиями «электрофил-нуклеофил». Одновременно с этим остается пространство для дальнейшего улучшения процессов. Например, требуется использование неблагородных металлов в качестве катализаторов или процедуры кросс-дегидрирования, которые по своей сути более интересны как наиболее «устойчивые» процессы. Стоит также заметить, что кислород, перекись водорода и электрический ток и др. [201, 202] являются наиболее перспективными окислителями. Одновременно с этим, применение фото- [203-205] и органокатализа [206] для реализации C–H функционализации, безусловно, также являются очень перспективными синтетическими методами.

Таким образом, представленные в обзоре аналитические сведения о C–H функционализации азометиновых субстратов позволяют судить об универсальности, общем характере, широких границах применения этого подхода в химии азотсодержащих ненасыщенных соединений как высокоэффективной методологии направленного конструирования целевых органических молекул путем построения связей C-C и C-X (X=гетероатом), а также разработки перспективных функциональных материалов многоцелевого назначения на их основе. Не вызывает сомнений, что стратегия C(sp^2)–H функционализации разнообразных азометинов и родственных соединений будет оставаться в центре внимания исследований в ближайшие годы как один из наиболее удобных и высокоэффективных синтетических инструментов.

Глава 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках диссертационной работы предложены и реализованы оригинальные синтетические подходы, объединенные стратегией прямой C(sp^2)–H функционализации азагетероциклических 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 азагетероциклических 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 азагетероциклов, позволила в рамках настоящей работы осуществлять направленное конструирование сложных би- и полифункциональных органических ансамблей мультифункционального назначения (схема 1).

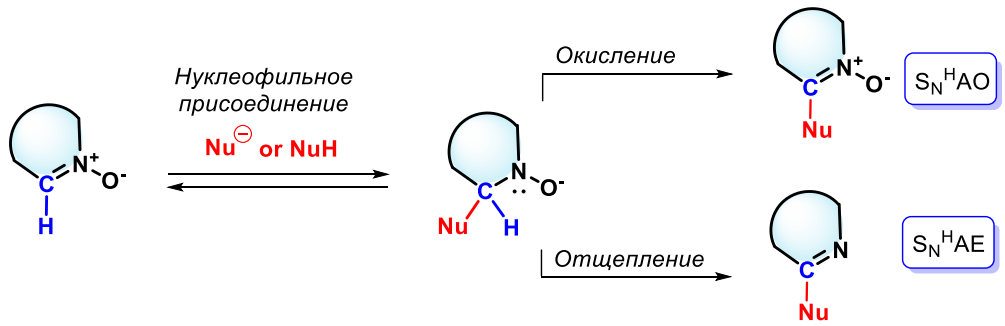


Схема 1 – Общая схема не катализируемых переходными металлами реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в азагетероциклических системах (на примере функционализации азагетероциклических N-оксидов)

Согласно общепринятым представлениям реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) реализуются в две стадии. На первой стадии происходит присоединение нуклеофильного реагента к азагетероциклическому субстрату с образованием σ^H-аддуктов, на второй – превращение этих интермедиатов до 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^HAO), либо по схеме «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE). 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 азагетероциклических 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 азагетероциклических 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 1*H*-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-1*H*-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 (схема 2) [П6]. 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-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила **2-Li**, полученного *in situ* из соответствующего основания **2-H** под действием $LiN(Si(Me)_3)_2$ или LDA, с образованием неустойчивых σ^H-аддуктов **3**. На второй стадии проходит процесс ароматизации данных интермедиатов. Наличие в продуктах реакции наряду с нитронилнитроксилами **4** их структурных аналогов **5**, продуктов двухэлектронного восстановления (иминонитроксилов), свидетельствует о том, что ароматизация σ^H-аддуктов **3** может происходить по различным механизмам. Следует отметить, что реакционная способность литийнитронилнитроксила **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**. Таким образом, было продемонстрировано, что только высокоэлектрофильные 1,2,4-триазины **1** обладают достаточной активностью в S_N^H реакциях с литийпроизводным нитронилнитроксила **2-Li** как нуклеофильным реагентом.

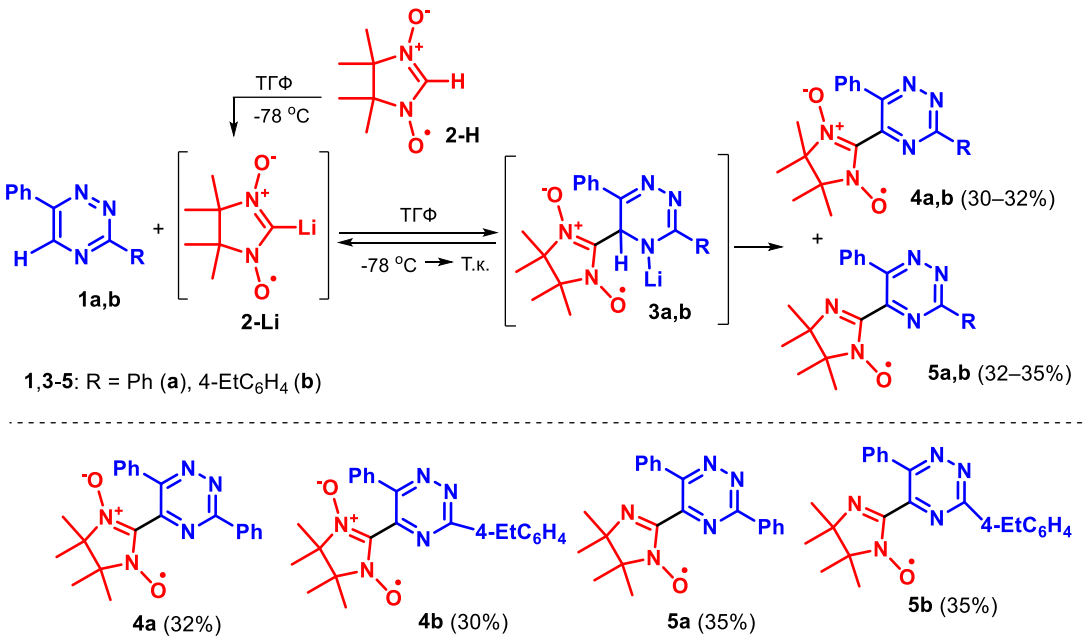


Схема 2 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания 1,2,4-триазинов **1a,b** с литийпроизводным 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила **2-Li**

Молекулярная структура нитронил- и иминонитроксилов была установлена при использовании метода рентгеноструктурного анализа (РСА) и подтверждена данными ЭПР-, ИК-спектроскопии, а также элементного анализа. В ЭПР-спектрах соединений **4** и **5** представлен характеристичный набор резонансных сигналов, типичный для нитронил- и иминонитроксильных радикалов, соответственно (рисунок 1). В частности, для нитронилнитроксилов **4** наблюдается квинтет от двух эквивалентных ядер азота имидазолинового цикла, доминирующая структура в спектрах иминонитроксилов **5** – триплет триплетов, вырожденный в септет, обусловленный сверхтонким взаимодействием неспаренного электрона с двумя магнитно неэквивалентными имидазолиновыми азотами с соотношением КСВ 1:2. Дополнительная подструктура в спектрах обусловлена распределением спиновой плотности на ядра азота триазинового заместителя, а также на 12 протонов метильных групп.

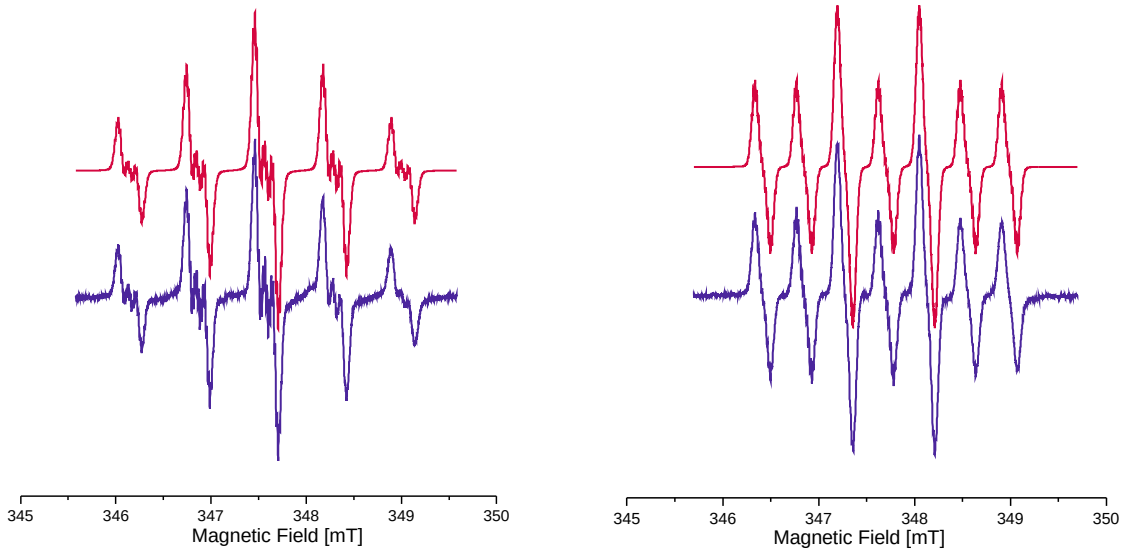


Рисунок 1 – Спектры ЭПР в виде первых производных (красный цвет) и результаты их моделирования (синий цвет) для **4a** *(слева:* A_{2N} = 0.717 мТл, A_{12H} = 0.017 мТл, A_{Na} = 0.086 мТл, A_{Nb} = 0.022 мТл, A_{Nc} = 0.012 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065*)* и **5a** (*справа:* A_{N1} = 0.855 мТл, A_{N2} = 0.431 мТл, A_{12H} =0.019 мТл, A_{Na} = 0.054 мТл, A_{Nb} = 0.012 мТл, A_{Nc} = 0.007 мТл, $g_{изо}$ = 2.0059)

По данным РСА синтезированные азины, функционализированные фрагментами нитронил- **4** и иминонитроксильных радикалов **5**, характеризуются большим значением двугранного угла между средними плоскостями имидазолинового фрагмента и триазинового цикла: 58.9° для **4a** и 69.6° для **5a**, соответственно (рисунок 2). Также в соединениях **4** и **5** наблюдается разворот фенильных заместителей относительно плоскости соответствующих триазиновых циклов на угол 39.9-57.3°.

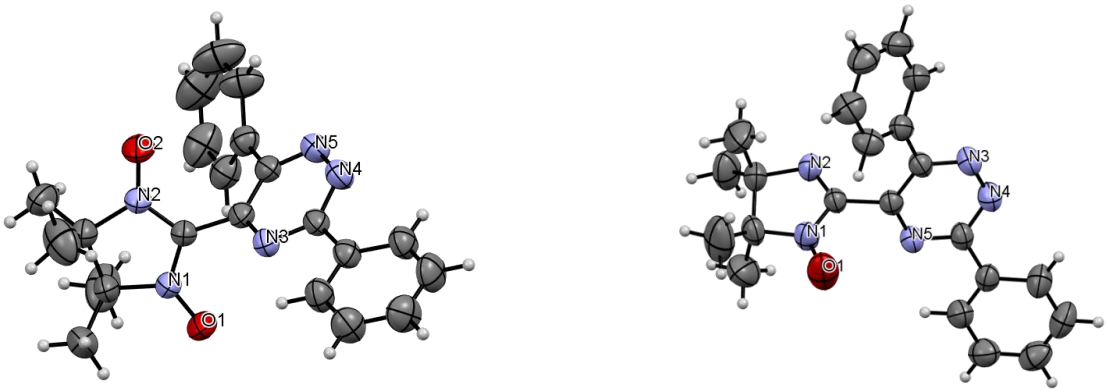


Рисунок 2 – Молекулярная структура 1,2,4-триазинов, содержащих нитронилнитроксильный **4a** (*слева*, CCDC 781680) и иминонитроксильный **5a** (*справа*, CCDC 781682) фрагменты

Важным параметром кристаллической структуры нитроксил-модифицированных азинов является межмолекулярное расстояние между парамагнитными центрами: атомами кислорода групп N–O· **4a** и **5** эти расстояния превышают 4.0 Å, что позволяет ожидать от них поведения систем со слабо взаимодействующими парамагнитными центрами. Действительно, для **4a** и **5** экспериментальные значения эффективного магнитного момента (μ_{eff}) в области от 300 до 15 K постоянны и близки к 1.73 μ_B (рисунок 3). В случае **5a** при понижении температуры до 2 K величина μ_{eff} возрастает до 1.88 K, что указывает на доминирование в твердой фазе слабых ферромагнитных взаимодействий, для **5a**,**b** величина μ_{eff} снижается, свидетельствуя о слабом антиферромагнитном обмене между неспаренными электронами парамагнитных центров.

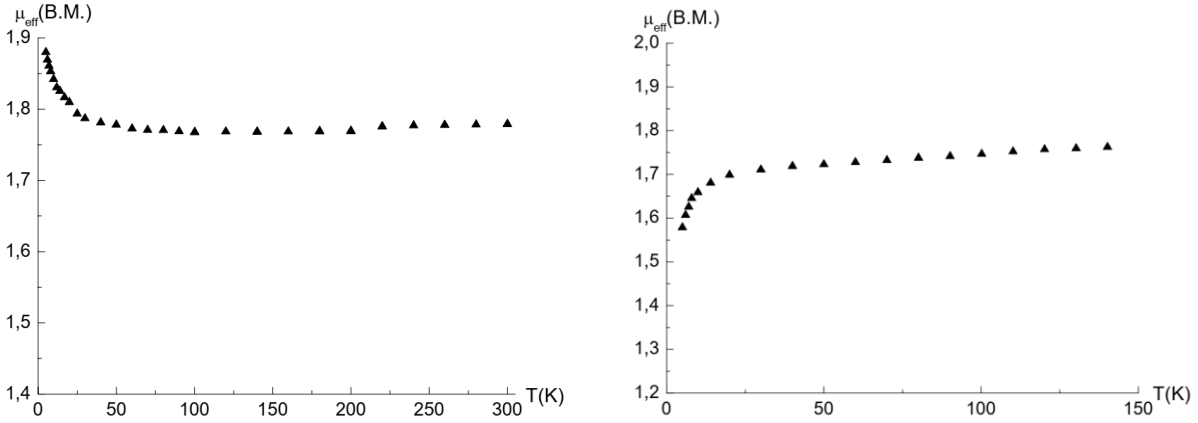


Рисунок 3 – Температурные зависимости $\mu_{эфф}$ для нитроксилов **4a** *(слева)* и **5a** *(справа)*

Для синтеза производных азинов, функционализированных парамагнитным фрагментом нитроксильного радикала, была также применена S_N^H методология в активированных азагетероциклических субстратах – азин-N-оксидах (схема 3). 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^HAO).

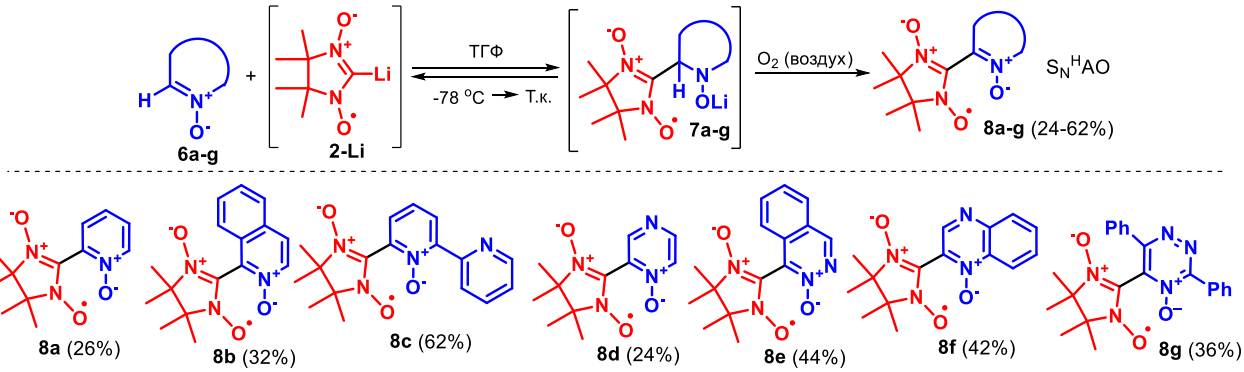


Схема 3 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азин-N-оксидов **6** с литийпроизводным 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила **2-Li**

Молекулярная структура азагетероциклических соединений **8**, функционализированных магнитноактивным нитроксильным функциональным блоком, была подтверждена методом РСА (рисунок 4). Структурной особенностью парамагнитных азагетероциклов **8** является большое значение двугранного угла между средней плоскостью имидазолинового цикла и плоскостью связанного с ним азинильного фрагмента (более 53°). Максимальный угол наблюдается в случае 2,2'-бипиридинового производного **8c**: гетероарен практически перпендикулярен средней плоскости нитронилнитроксильного кольца. Наиболее вероятной причиной такого разворота пяти- и шестичленного азагетероциклов заключается в электростатическом отталкивании между атомами кислорода N-оксидной группы азина и нитронилнитроксильного фрагмента, энергия которого выше энергии сопряжения.

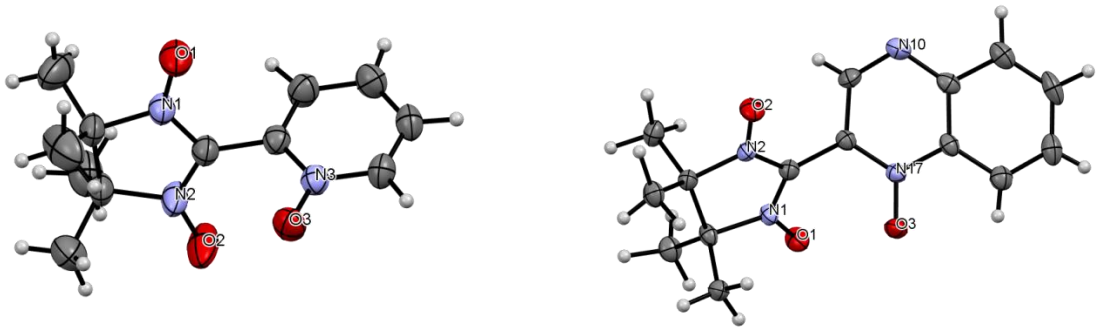


Рисунок 4 – Молекулярная структура нитронилнитроксил-содержащего производного N-оксида пиридина **8a** *(слева,* CCDC 715928*)* и хиноксалина **8f** *(справа,* CCDC 715935*)*

Структура нитронилнитроксил-замещенных азин-N-оксидов **8** была подтверждена данными ЭПР-спектроскопии (рисунок 5). Так в ЭПР-спектрах парамагнитных азагетероциклов **8** наблюдается характеристичная для нитронилнитроксильных радикалов

картина доминирующего квинтета резонансных сигналов, обусловленных наличием двух эквивалентных ядер азота с дополнительной подструктурой от азинового атома азота и 12 протонов метильных групп. Параметры спектров соответствуют расчетным величинам: A_{2N} = 0.717-0.730 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.069-0.079 мТл, A_{12H} = 0.018-0.020 мТл и $g_{изо}$ = 2.0065-2.0066.

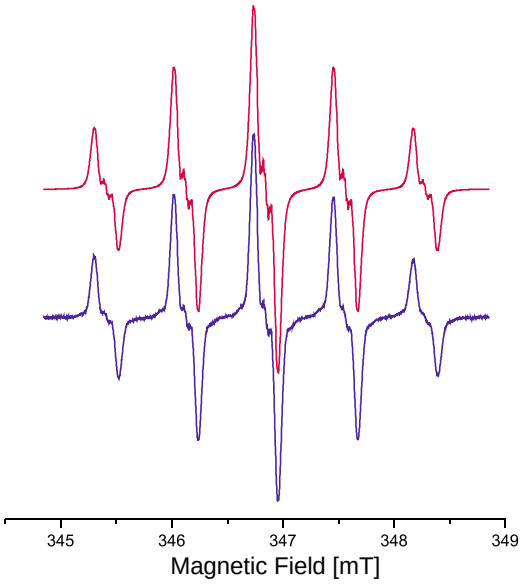


Рисунок 5 – Спектр ЭПР в виде первых производных (красный цвет) и результаты их моделирования (синий цвет) для **8f** (A_{2N} = 0.717 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.074 мТл, A_{12H} = 0.017мТл, g_{iso} = 2.0065)

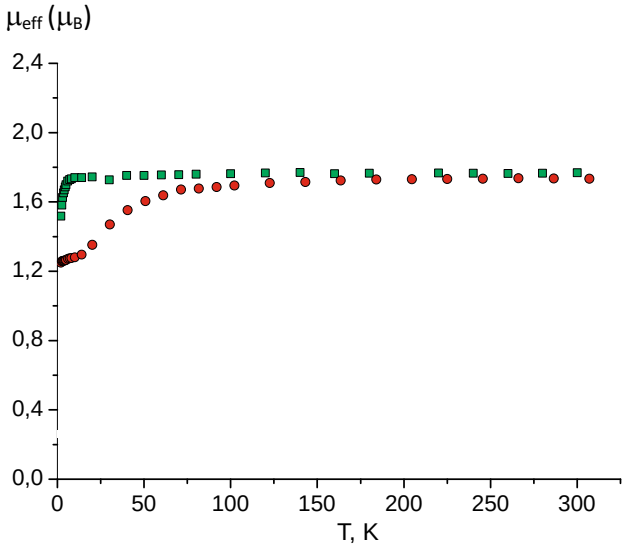


Рисунок 6 – Температурные зависимости $\mu_{эфф}$ для нитронилнитроксил-содержащих производных N-оксидов пиридина **8a** (■) и хиноксалина **8f** (●)

Для синтезированных спин-меченых азагетероциклов проведены магнетохимические измерения величины μ_{eff}, экспериментальные данные хорошо согласуются с теоретическим значением 1.73 μ_B для одного парамагнитного центра со спином S = 1/2. Уменьшение в значениях $\mu_{эфф}$ по мере понижения температуры свидетельствуют о наличии слабого межмолекулярного обменного взаимодействия антиферромагнитного характера (рисунок 6).

Также было продемонстрировано, что в S_N^H-превращения способны вступать не только азароматические 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** (схема 4) [П7]. 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** – гидроксиламина **13b**. Меньшая стерическая напряженность аддукта **10b** по сравнению с **10a** обусловливает, по-видимому, заметное снижение скорости реакции элиминирования, в результате чего доминирующим оказывается процесс окислительной трансформации.

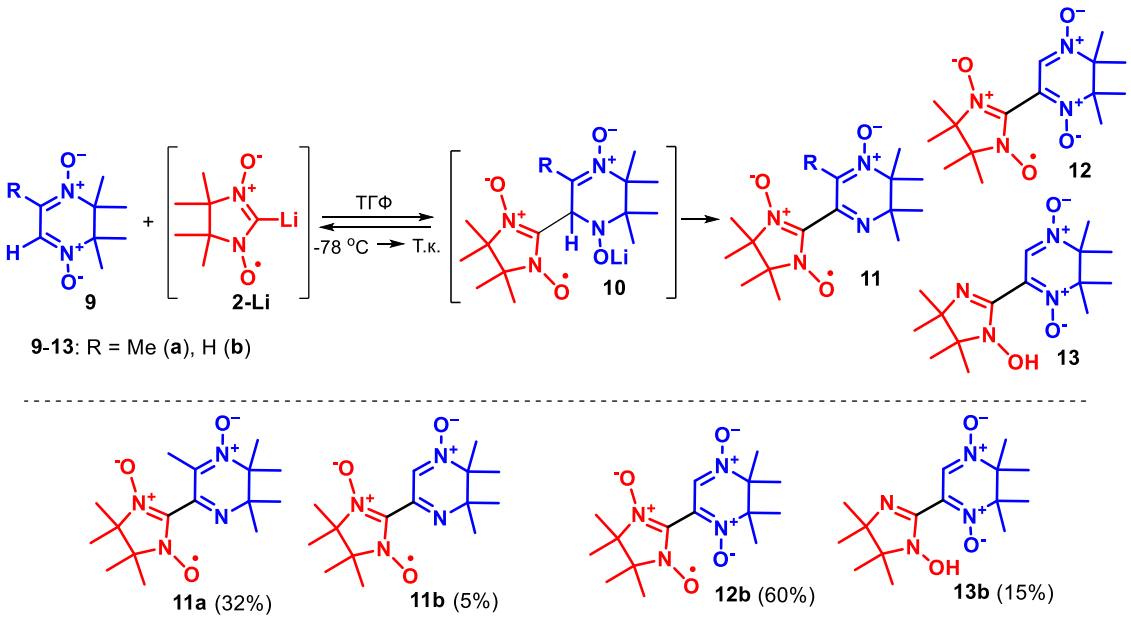


Схема 4 –Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания циклических динитронов с литийпроизводным 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила

Строение всех полученных соединений подтверждено данными рентгеноструктурного анализа, магнетохимических измерений и спектральных методов. Спектр ЭПР нитроксила **11a** имеет характерный для 2-имидазолиновых радикалов вид доминирующего квинтета от двух эквивалентных ядер азота с дополнительной разрешенной подструктурой от одного из ядер азота дигидропиразинового цикла и уширением от 12 эквивалентных протонов метильных групп (рисунок 7). По данным РСА нитроксилы **11a**, **11b** и **12b** имеют тривиальное молекулярное строение, отмечается отсутствие более прочных, чем Ван-дер-ваальсовы, межмолекулярных контактов (рисунок 8).

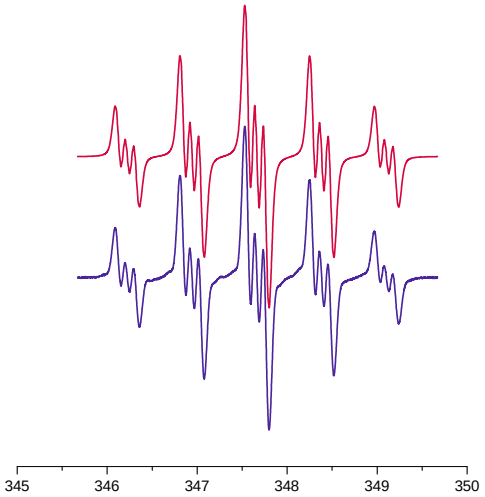


Рисунок 7 – Спектр ЭПР в виде первых производных (красный цвет) и результаты их моделирования (синий цвет) для **11a** (A_{2N} = 0.720 мТл, $A_{Nнитрон}$ = 0.096 мТл, A_{12H} = 0.018 мТл; $g_{изо}$ = 2.0065 мТл)

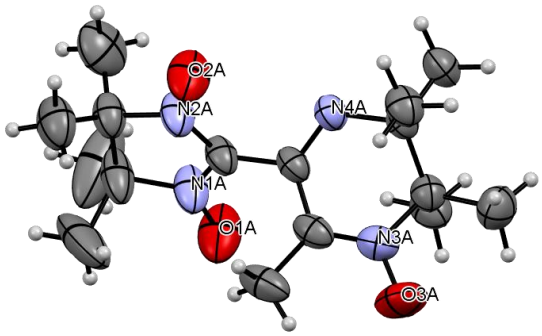


Рисунок 8 –Молекулярная структура нитронилнитроксил-содержащих производных дигидропиразин-N-оксида **11a** (CCDC 2201783)

По данным РСА значения длин всех связей N–O (таблица 1) лежат в интервале 1.263(4)-1.281(3) Å. Среди межцикловых связей C_{Im}-C_{Pyr} между азагетероциклическими фрагментами наиболее короткое расстояние в нитроксиле **12b** с N_{Pyr}-O группой, расположенной в *орто*-позиции к нитронилнитроксильному фрагменту — 1.454(2) Å. Значения углов между плоскостями фрагментов CN_2 имидазолинового и связанного с ним $(CCN)_{Pyr}$ пиразинового циклов во всех структурах различны и находятся в интервале 26.9-62.3°. Имидазолиновые циклы имеют обычную для них *гош*-конформацию, пиразиновые – форму конверта, в котором более всего отклоняются от плоскости $(CCN)_{Pyr}$ атом углерода, находящийся в *транс*-позиции к имидазолиновому циклу (0.58-0.82 Å), и соседний с ним атом азота NO группы (0.24-0.32 Å).

Таблица 1 – Избранные значения длин связей и углов в молекулах исследованных соединений

Соединение	**11a**	**11b**	**13b**	**12b**
N_{Im}-O	1.277(3) 1.267(3) 1.263(4) 1.269(4)	1.271(1) 1.275(1)	1.412(3)	1.268(3) 1.281(3)
N_{Pyr}-O	1.292(4) 1.255(9) 1.290(9)	1.274(1) 1.283(1)	1.249(4) 1.283(3)	1.278(3)
C_{Im}-C_{Pyr}	1.483(5) 1.58(3) 1.37(3)	1.454(2)	1.479(4)	1.480(4)
$\angle CN_2$-$(CCN)_{Pyr}$	62.3	57.0	26.9	42.7
$(CCN)_{Pyr}$-*p*-C	0.77 (0.29)	0.58 (0.24)	0.82 (0.32)	0.78 (0.29)

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что 1,2,4-триазины, а также активированные формы ароматических и неароматических азагетероциклов (N-оксиды азинов и циклических альдонитронов) способны вступать в

S_N^H реакции с литиевым производным 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила с получением спин-меченых азагетероциклов ароматической и неароматической природы разнообразной архитектуры.

Стоит также отметить, что взаимодействие пиридазин-N-оксида **6h** с литийнитронилнитроксилом **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** (схема 5).

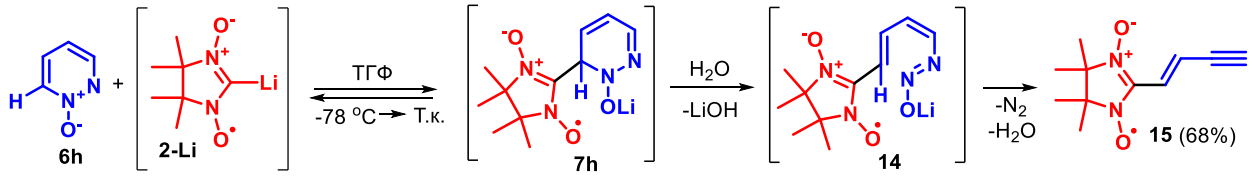


Схема 5 – Синтез енин-замещенного нитронилнитроксильного радикала **15**

Строение парамагнитного енина **15** подтверждено РСА (рисунок 9). В твердой фазе **15** длины обеих связей N–O практически одинаковы: N(2)–O(2) 1.278(1) и N(1)–O(1) 1.277(1) Å, между молекулами реализуются короткие межмолекулярные контакты, расстояние O(2)···O(2') 3.168 Å. Данные ЭПР-спектроскопии также подтверждают структуру енина (рисунок 10). Анализ сверхтонких взаимодействий показывает, что оба ядра не полностью эквивалентны вследствие относительно жесткой протяженной π-системы, охватывающей имидазолиновый фрагмент и ациклический заместитель. Кроме того, спектры ЭПР демонстрируют достаточно выраженный эффект чередования уширенных линий, который, вероятнее всего, обусловлен подвижностью винилацетиленового заместителя относительно имидазолинового кольца.

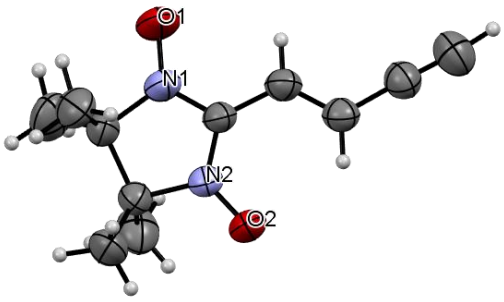


Рисунок 9 – Молекулярная структура (*E*)-2-(бут-1-ен-3-инил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила **15** (CCDC 781683)

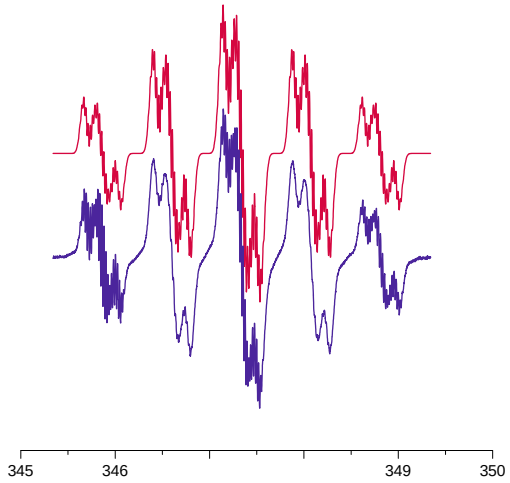


Рисунок 10 – Спектр ЭПР в виде первых производных (красный цвет) и результаты их моделирования (синий цвет) для **15** (A_{N1} = 0.749 мТл, A_{N2} = 0.726 мТл, A_{12H} = 0.021 мТл, A_{H1} = 0.146 мТл, A_{H2} = 0.120 мТл, A_{H3} = 0.067 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065)

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 (схема 6) [П6]. 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 циклопропаного производного **19**. Региоспецифично протекала реакция **15** с N-окисью нитрила **20**, генерируемого *in situ* из этилхлороксимидоацетата 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**.

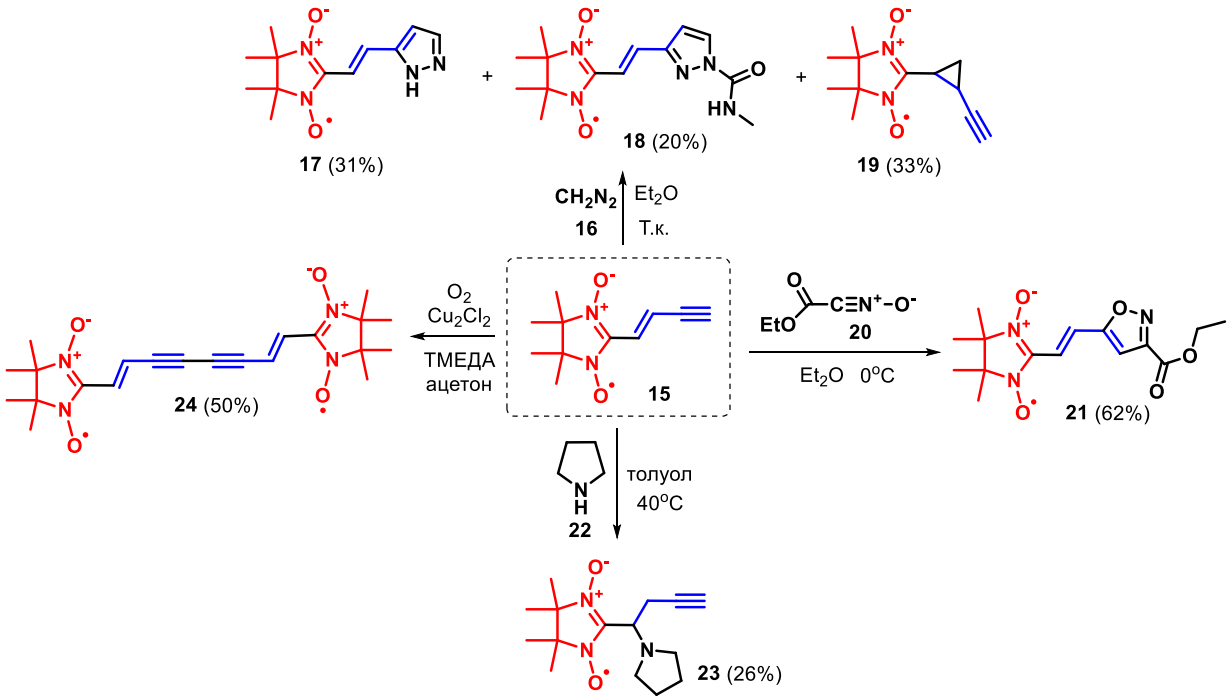


Схема 6 – Функционализация енин-замещенного нитронилнитроксильного радикала **15**

Для подтверждения строения нитронилнитроксилов **17**, **18** и **19** был использован метод РСА (рисунок 11). Для спин-меченых пиразолов **17** и **18** удалось вырастить подходящие для анализа монокристаллы, для **19** был синтезирован металлокомплекс с $Cu(hfac)_2$. В результате проведенного исследования было установлено положение фрагмента NH в пиразольном цикле для **17** и **18**, что, в свою очередь, позволило выявить регионаправленность реакции присоединения CH_2N_2 к тройной связи енина **15**. По данным РСА в твердой фазе структура **17** образована упаковкой димеров, связанных между собой за счет водородных N–H···O связей между NH-группой пиразольного цикла и кислородом NO-группы, при этом расстояние O···O составляет 3.778 Å. Также было установлено, что молекулы **18** образуют межмолекулярные цепочки за счет водородных связей N–H···O между амидными группами соседних молекул.

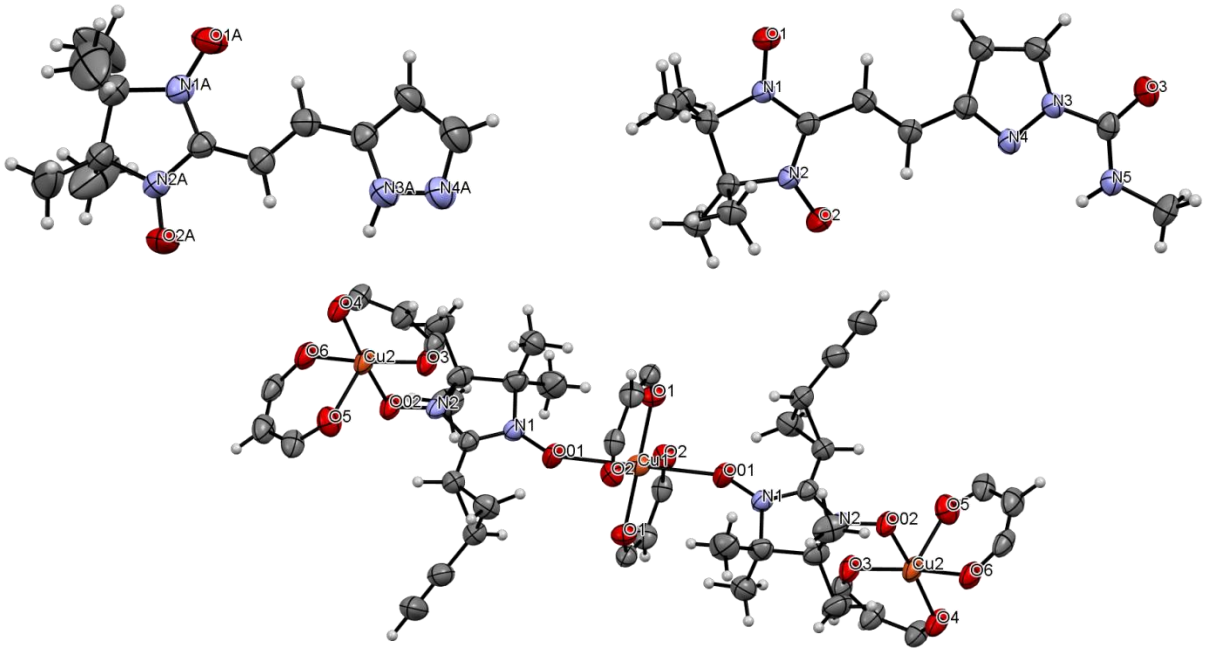


Рисунок 11 – Молекулярная структура нитроксильных радикалов **17** (*вверху слева*, CCDC 781684), **18** (*вверху справа*, CCDC 781685) и **19** в виде металлокомплекса [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**19**)$_2$] (*снизу*, CCDC 802867) (для удобства восприятия группы CF_3 и атомы водорода не показаны)

Для полученных спин-меченых соединений были проведены магнетохимические исследования. Было показано, что экспериментальное значение μ_{eff} (1.73±0.01 μ_B) для **18** при 75 K являются типичными для монорадикалов. При понижении температуры ниже 25 K наблюдается уменьшение величины μ_{eff}, что соответствует слабым обменным взаимодействиям антиферромагнитного характера между парамагнитными центрами.

Строение нитроксильного бирадикала **24** было подтверждено данными ЭПР-спектроскопии (рисунок 12). В спектре наблюдается картина, обусловленная взаимодействием двух неспаренных электронов с четырьмя эквивалентными ядрами азота двух имидазолиновых фрагментов. В дегазированном растворе толуола бирадикал достаточно стабилен в интервале температур от 183 до 353 K, признаков монорадикальных спектров не было зафиксировано. По данным РСА для бирадикала **24** значение длин двойных и тройных связей в центральном фрагменте близки к стандартным величинам, длины связей N–O фрагментов лежат в типичным для нитроксилов интервале 1.26–1.30 Å, угол между плоскостями фрагментов NCN имидазолиновых циклов равен 48.3° (рисунок 13).

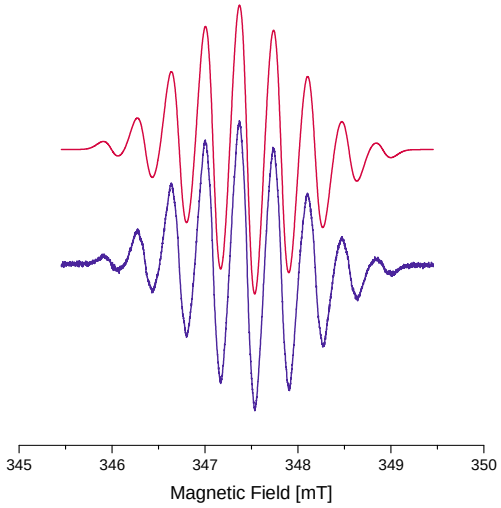


Рисунок 12 – Спектр ЭПР в виде первых производных *(вверху)* и результаты их моделирования *(снизу)* для бирадикала **24** (A_{4N}=0,365 мТл, ΔH_{pp}=0,091 мТл и g_{iso}=2,0064)

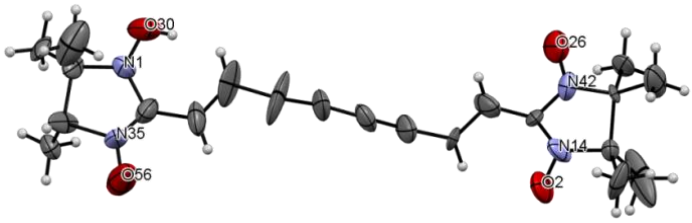


Рисунок 13 – Молекулярная структура бирадикала **24** (CCDC 2201712)

На бирадикальный характер **24** указывает величина эффективного магнитного момента (μ_{eff}), которая в температурном диапазоне 75–300 K практически постоянна и равна 2.45 μ_B. Поскольку межмолекулярные расстояния между атомами O нитроксильных групп весьма велики (более 4.46 Å), то температурная зависимость μ_{eff} для **24** обусловлена, вероятнее всего, внутримолекулярным антиферромагнитным обменом между неспаренными электронами.

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/нитроксил, 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 (схема 7) [П8]. Выбор гексафторацетилацетоната меди (II) ($Cu(hfac)_2$) 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.

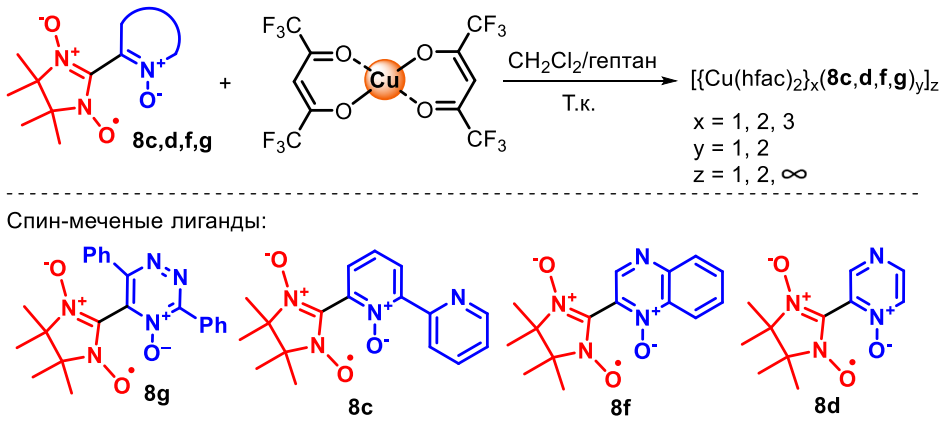


Схема 7 – Синтез гетероспиновых металлокомплексов, образованных азинилнитроксильными лигандами на основе моно-, ди- и триазинов

Отличительной особенностью строения лиганда на основе триазина **8g** является одновременное присутствие объемных заместителей при всех атомах углерода триазинового цикла. Это обстоятельство определяет молекулярную структуру выделенного гетероспинового моноядерного координационного соединения [Cu(hfac)$_2$**8g**], характеризующегося квадратно-пирамидальной координацией атома Cu в молекуле комплекса, в которой металл смещен внутрь пирамиды (на 0.25 Å). Основание пирамиды образуют атомы кислородов анионов гексафторацетилацетоната (Cu–O_{hfac} 1,929(2)–1,944(2) Å), а атом азота триазинового цикла лежит в вершине (Cu–N 2,292(2) Å). Кратчайшее расстояние между парамагнитными центрами соседних молекул равно 3.049 Å (рисунок 14 *(слева)*).

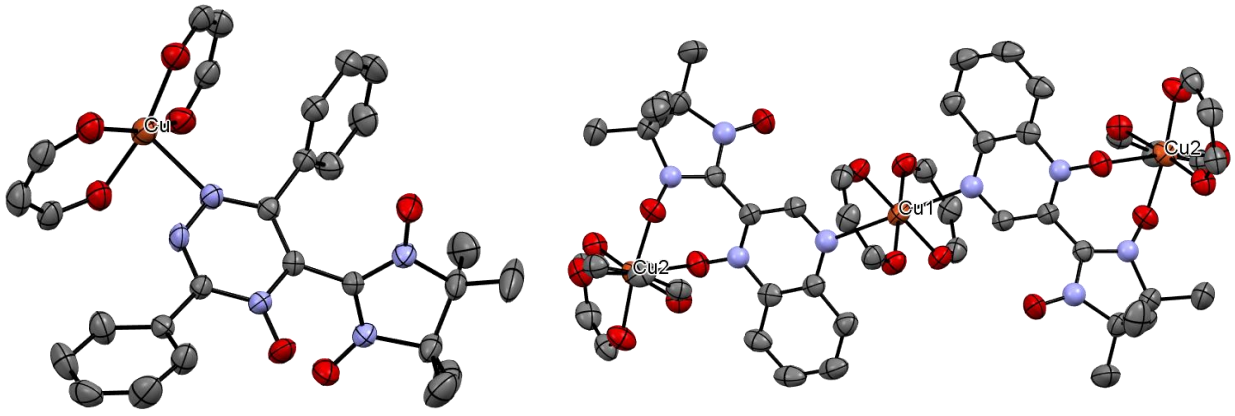


Рисунок 14 – Молекулярная структура гетероспиновых металлокомплексов [Cu(hfac)$_2$**8g**] *(слева,* CCDC 791190*)* и [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$] *(справа,* CCDC 791187*)* (для удобства восприятия группы CF_3 и атомы водорода не показаны)

Хелатообразующие центры нитронилнитроксильных лигандов на основе моно- (**8c**) и диазинов (**8f**) характеризуются относительно более сильными электрондонорными свойствами, также большей пространственной доступностью по сравнению со спин-меченым производным триазина (**8f)**. По этой причине данные лигандные системы имеют более широкие возможности построения координационных соединений разнообразной архитектуры. Так, молекула нитронилнитроксил-замещенного хиноксалина **8f** обладает более сильным донорным эффектом при взаимодействии с ионами металлов, чем производное триазина **8g**. Кроме того, хелатообразующий атом азота в **8f** характеризуется большей стерической доступностью. Эти обстоятельства были подтверждены экспериментально, в частности было показано, что взаимодействие лиганда **8f** с $Cu(hfac)_2$ приводит к образованию кристаллического трехъядерного комплекса $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$. В симметричной молекуле металлокомплекса центральный атом меди имеет квадратно-бипирамидальное окружение (рисунок 14 *(справа)*) с атомами азота в аксиальных позициях (Cu–N 2.441(3) Å) и четырьмя атомами кислорода лигандов hfac в экваториальной плоскости ($Cu–O_{hfac}$ 1,950(2) и 1,959(2) Å). Угол между плоскостями NCN имидазолинового и хиноксалинового колец (∠NCN–Het) составляет 54.9° и предопределяет неплоское строение семичленных хелатных колец.

Несмотря на то, что парамагнитные лиганды на основе хиноксалина (**8f**) и пиразина (**8d**) являются близкими структурными аналогами, было обнаружено, что данные соединения образуют различные по строению координационные соединения. В аналогичных условиях для получения трехъядерного комплекса $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$ взаимодействие производного пиразина (**8d**) с $Cu(hfac)_2$ приводит как к металлокомплексам полимерно-цепочечного $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$, так и соединению молекулярно-димерного $[Cu(hfac)_2\mathbf{8d}]_2$ строения. В металлокомплексе $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$ лиганды **8d** связывают два фрагмента $Cu(hfac)_2$ в центросимметричный димер. Каждый атом меди имеет искаженное октаэдрическое окружение, в экваториальных позициях которого находятся два атома кислорода лигандов hfac ($Cu–O_{hfac}$ 1.958(4) и 2.021(4) Å), атом кислорода парамагнитного фрагмента одного **8d** (Cu–ONO 1.945(4) Å) и атом азота второго **8d** (Cu–N 2,107(4) Å). Аксиальные позиции занимают атомы кислорода hfac ($Cu–O_{hfac}$ 2.164(4) и 2.324(4) Å). Димеры связаны фрагментами $Cu(hfac)_2$ за счет координации атомов кислорода N-оксидных групп; расстояние Cu–O в этих координационных единицах равно 2.552(4) Å. Таким образом, в комплексе $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{8d})_2]_\infty$ лиганд **8d** выполняет

тридентатно-мостиковую функцию за счет координации атомов кислорода N–O групп и атома азота гетероциклического заместителя (рисунок 15 (*слева*)).

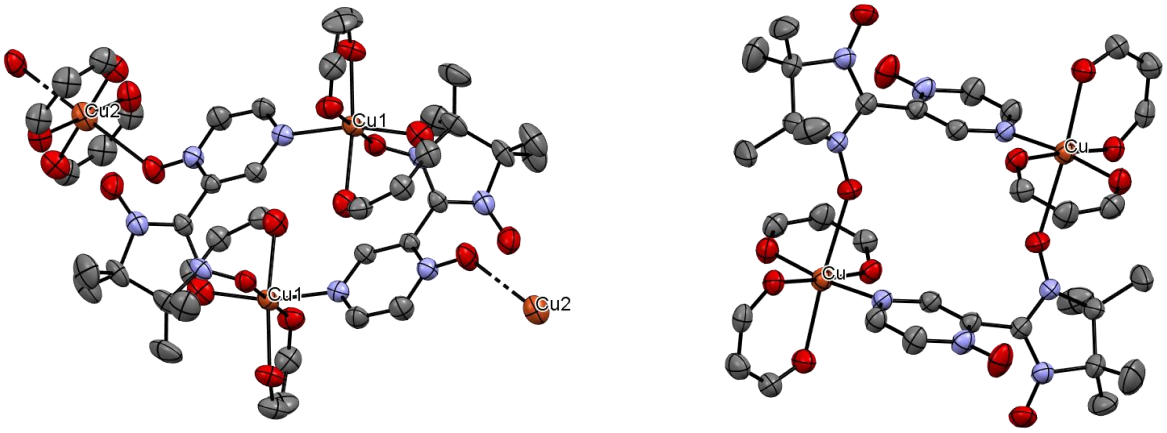


Рисунок 15 – Молекулярная структура металлокомплексов [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$ *(слева,* CCDC 791185*)* и [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$ *(справа,* CCDC 791186*)* (для удобства восприятия группы CF_3 и атомы водорода не показаны)

Комплекс димерного состава [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$ обладает циклической структурой чередующихся пиразиновых лигандов и Cu(hfac)$_2$ (рисунок 15 (*справа*)) и представляет собой центросимметричный димер, строение которого не совпадает со структурой соответствующего димерного фрагмента в [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$. В частности, аксиальные позиции вокруг атома меди занимают атом кислорода лиганда hfac (Cu–Ohfac 2.2293(14) Å) и атом кислорода нитроксильной группы (Cu–ONO 2.5043(14) Å), а в экваториальной плоскости располагаются атомы кислорода hfac (Cu–O$_{hfac}$ 1.9288(13)–1.9812(15) Å) и азот азинильного фрагмента (Cu–N 2.0552(17) Å). В димерах [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$ мономерные звенья связаны слабыми связями Cu–ONO, кратчайшее расстояние между соседними молекулами в кластере составляет 2.218 Å.

При исследовании координационных свойств магнитноактивного бипиридинового лиганда **8c** были получены металлокомплексы молекулярного строения двух типов в зависимости от стехиометрического состава: [Cu(hfac)$_2$**8c**] и [{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**]. Так, в моноядерном [Cu(hfac)$_2$**8c**] лиганд выполняет циклическую бидентатную функцию и координируется с атомами азота пиридинового кольца и кислорода N-оксидной группы, образуя шестичленный хелатный цикл (рисунок 16, *(слева)*). Эти атомы и два атома кислорода лигандов hfac образуют экваториальную плоскость в тетрагонально-искаженном октаэдре вокруг атома меди (Cu–O 1.943(3)–1.997(3) Å, Cu–N 1.978(3) Å), имеющего два атома кислорода hfac в вершинах (Cu–O 2.280(3)–2.306(3) Å). Расстояния N–O в нитроксильном фрагменте составляют 1.274(4) и 1.269(4) Å, то есть значительно меньше, чем в N-оксидной группе (1.337(3) Å).

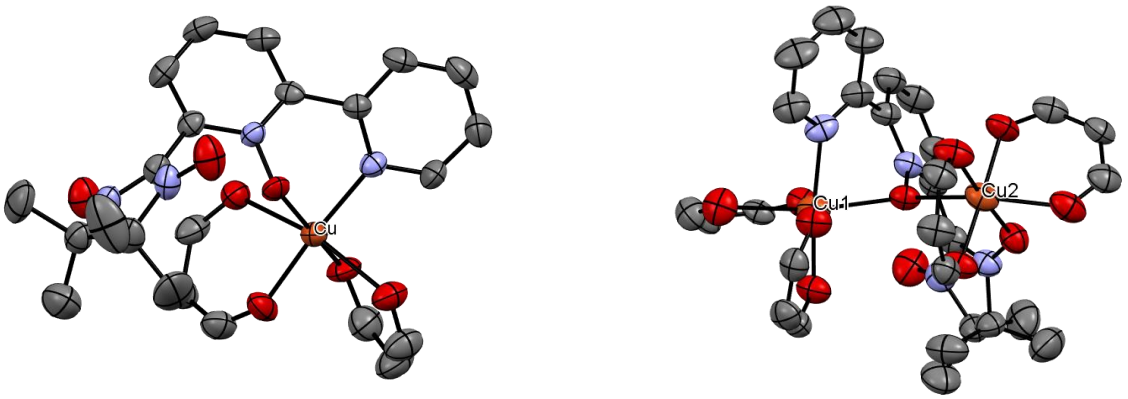


Рисунок 16 – Молекулярная структура металлокомплексов [Cu(hfac)$_2$**8c**] *(слева,* CCDC 791189*)* и [{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**] *(справа,* CCDC 791188*)* (для удобства восприятия группы CF_3 и атомы водорода не показаны)

В молекуле биядерного металлокомплекса [{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**] реализуется тетрадентатная функция лиганда **8c** (рисунок 16 *(справа)*), окружение атома Cu(1) идентично случаю [Cu(hfac)$_2$**8c**]. В этой молекуле, так же как и в [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$], образуется семичленный хелатный цикл за счет одновременной координации нитроксильных и N-оксидных групп атомом Cu(2). Для атомов, лежащих в экваториальной плоскости октаэдров меди, расстояния Cu–O_{hfac} 1.922(2)–2.012(2), Cu(1)–N 2.025(3), Cu(2)–ONO 2,064(2) Å; аксиальные расстояния Cu–O_{hfac} 2,220(3) и 2,284(3) Å и Cu–O до атома кислорода N-оксидной группы 2.248(2) и 2.291(2) Å. Экваториальные плоскости октаэдров меди повернуты относительно друг друга на угол 31.1°.

Для синтезированных гетероспиновых координационных соединений были проведены магнетохимические исследования. Было обнаружено, что в случае [Cu(hfac)$_2$**8g**] величина эффективного магнитного момента ($\mu_{эфф}$) имеет значение 2.62 μ_B и практически не изменяется в температурном диапазоне 60-300 K. Дальнейшее понижение температуры приводит к уменьшению величины μ_{eff} вплоть до значения 1.95 μ_B при 5 K (рисунок 17 *(слева)*). Поскольку в металлокомплексе ион Cu^{2+} располагается достаточно далеко от нитроксильной группы, слабые антиферромагнитные свойства [Cu(hfac)$_2$**8g**] могут быть обусловлены взаимодействием неспаренных электронов нитроксильных групп соседних молекул.

В температурных зависимостях μ_{eff} для металлокомплексов [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$], [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$ и [(Cu(hfac)$_2$)$_2$**8c**] были выявлены близкие магнетохимические закономерности (рисунок 17 *(посередине)*). Так, в диапазоне комнатных температур наблюдаются остаточные явления антиферромагнитных обменных взаимодействий в гетероспиновых кластерах ONCNO–Cu^{2+}. Сильный антиферромагнитный обмен возникает в результате прямого перекрытия близко расположенных магнитных орбиталей иона Cu^{2+}

и нитроксильной группы (Cu–O_{NO} 1.95–2.06 Å). При низких температурах μ_{eff}(T) представляет собой плато с μ_{eff} ~1.8–1.9 μ_B, обусловленное вкладом спина иона Cu^{2+}.

Характерной особенностью металлокомплекса [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$ является дуальность его магнитных свойств в разных температурных диапазонах (рисунок 17 *(справа)*). Так, при понижении температуры от 300 К до 10 К проявляются ферромагнитные обменные взаимодействия, при этом значения μ_{eff} возрастают от 2.62 μ_B до 2.95 μ_B. При дальнейшем понижении температуры ниже 12 К происходит уменьшение величины $\mu_{эфф}$, 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 Cu^{2+}, что благоприятствует антиферромагнитному обмену.

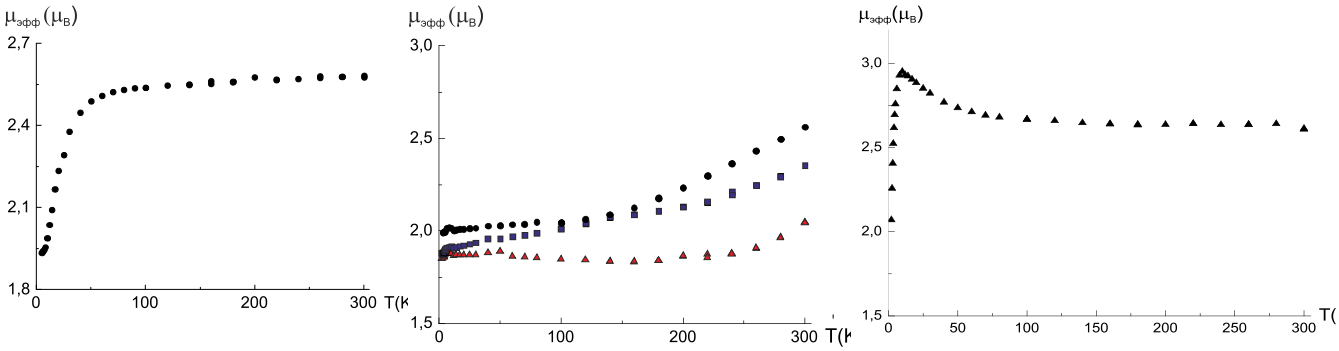


Рисунок 17 – Температурные зависимости $\mu_{эфф}$ для металлокомплексов [Cu(hfac)$_2$**8g**] *(слева)*, [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$] (▲), [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$ (■) и [(Cu(hfac)$_2$)$_2$**8c**] (●) *(посередине)* и [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$ *(справа)*

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что стратегия не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний азагетероциклических субстратов (как ароматических азагетероциклов (азины и азин-N-оксиды), так и соединений неароматического характера, циклических динитронов на основе 2,3-дигидропиразин-1,4-диоксида, с литийпроизводным свободного нитроксильного радикала на основе 1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила), в частности S_N^H реакции и сопутствующие структурные трансформации, является удобным и эффективным синтетическим инструментом для конструирования ранее недоступных органических магнетиков. Продемонстрировано, что парамагнитные азагетероциклические лиганды способны обеспечивать процесс сборки гетероспиновых координационных кластерных структур большей размерности, выполняя при этом функцию эффективных каналов для передачи обменных взаимодействий ферро- и

антиферромагнитного характера между неспаренными электронами парамагнитных центров.

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 [П3]. Так, 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 $C(sp^2)$–H связи ароматического кольца) ободу. Что касается превращений с участием мостиковых CH_2-групп, приводящих к функционализации $C(sp^3)$–H связи, то сведения об этих реакциях представлены единичными примерами, которые появились в последнее время в связи с обнаружением способности у мостиковых CH_2-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 азагетероциклических производных каликсаренов, содержащих фрагменты азагетероциклов по *мезо*-положению, при использовании 2-литий-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]аренов **25a,b-Li** в качестве нуклеофильных реагентов (схема 8) [П9]. 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** получены путем депротонировании метиленовой группы каликсарена **25a,b-H** под действием *н*-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 ободе 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%.

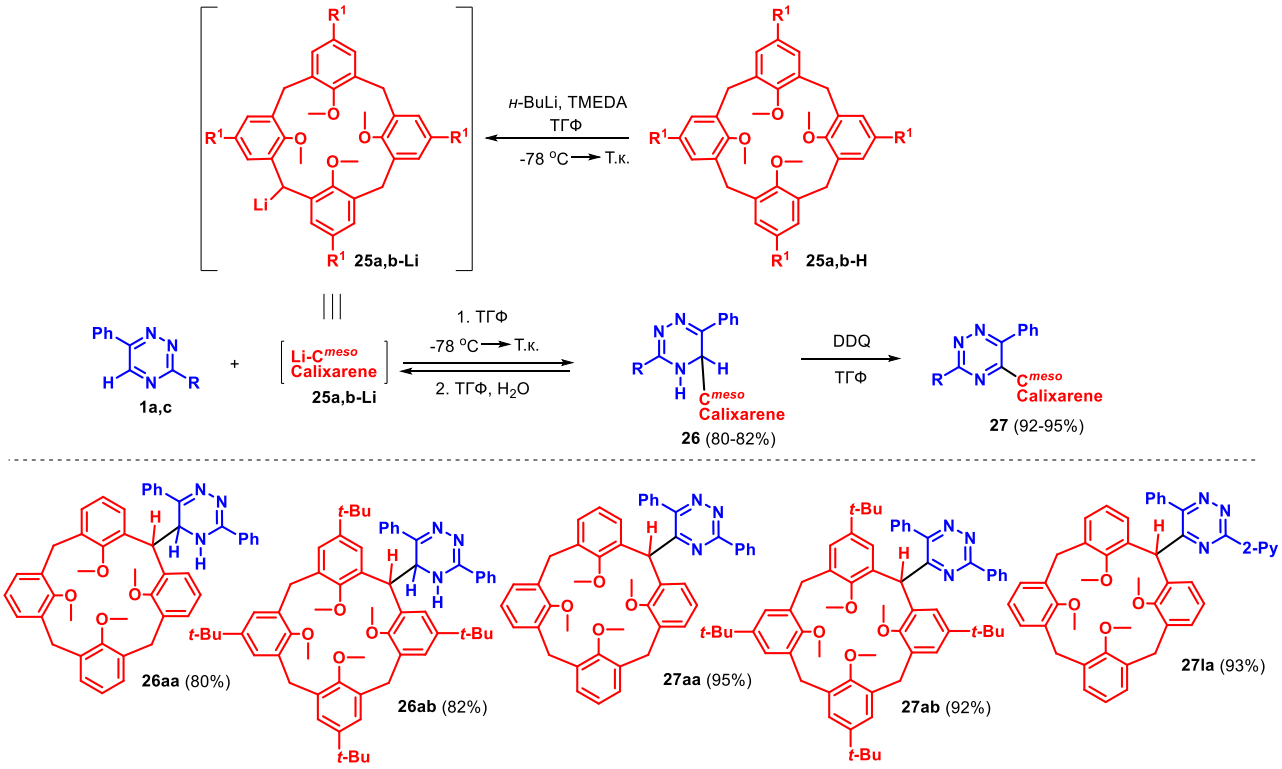


Схема 8 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания 1,2,4-триазинов **1a,c** с литийпроизводным тетраметоксикаликсаренов **25a,b-Li**

Гетероциклические производные каликсаренов **26aa,ab** и **27aa,ab,la** были охарактеризованы данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК, ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C, включая гомоядерные ^{1}H-^{1}H (COSY) и гетероядерные ^{1}H-^{13}C (HSQC и HMBC) корреляционные эксперименты. В ИК-спектрах каликсаренов **26** наблюдаются характеристичные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям NH группы, регистрируютс при ν 3376-3394 см$^{-1}$, аналогичные сигналы отсутствуют в ИК спектров ароматических аналогов **27**. Также в масс-спектрах зарегистрированы пики молекулярных ионов $[M]^+$. Стоит отметить, что метоксикаликс[4]арены обладают высокой конформационной подвижностью во многих органических растворителях, что накладывает некоторые ограничения на их изучение методами ЯМР-спектроскопии. Для решения этой проблемы был использован прием фиксации конформеров посредством координации метоксикаликсаренов ионами Na^+. Подход позволяет интерпретировать ряд

резонансных сигналов в спектрах ЯМР. Типичные спектры ЯМР σ^H-аддукта **26aa** и соответствующего $S_N{}^H$-продукта **27aa** представлены на рисунке 18.

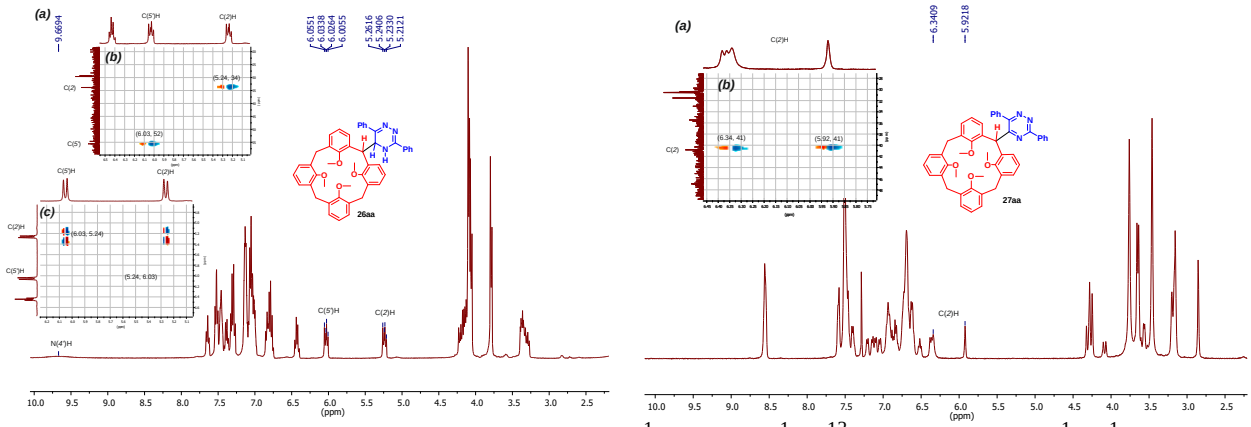


Рисунок 18 – Спектры ЯМР соединений **26aa** ^{1}H (*a*), 2D ^{1}H–^{13}C HSQC (*b*), 2D ^{1}H–^{1}H COSY (*c*) *(слева)* и **27aa** ^{1}H (*a*), и 2D ^{1}H–^{13}C HSQC (*b*) с добавлением NaI в смеси CD_3CN и $CDCl_3$ при 295 K

Также были проведены исследования реакционной способности субстратов на основе полициклических азароматических углеводородов, в частности производных 1,3,7-триазапирена, в процессах взаимодействия с литийпроизводными каликсаренов в качестве нуклеофилов. Повышенный интерес к такого рода соединениям обусловлен широкими возможностями использования производных полициклических азароматических углеводородов в сенсорике и молекулярной электронике, в частности в качестве рабочих элементов материалов органической фотовольтаики (OPVs), органических светодиодов (OLEDs) и органических полевых транзисторов (OFETs).

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*-литиирования 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 циклогексилиодида в ДМФА (схема 9) [П10]. 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%.

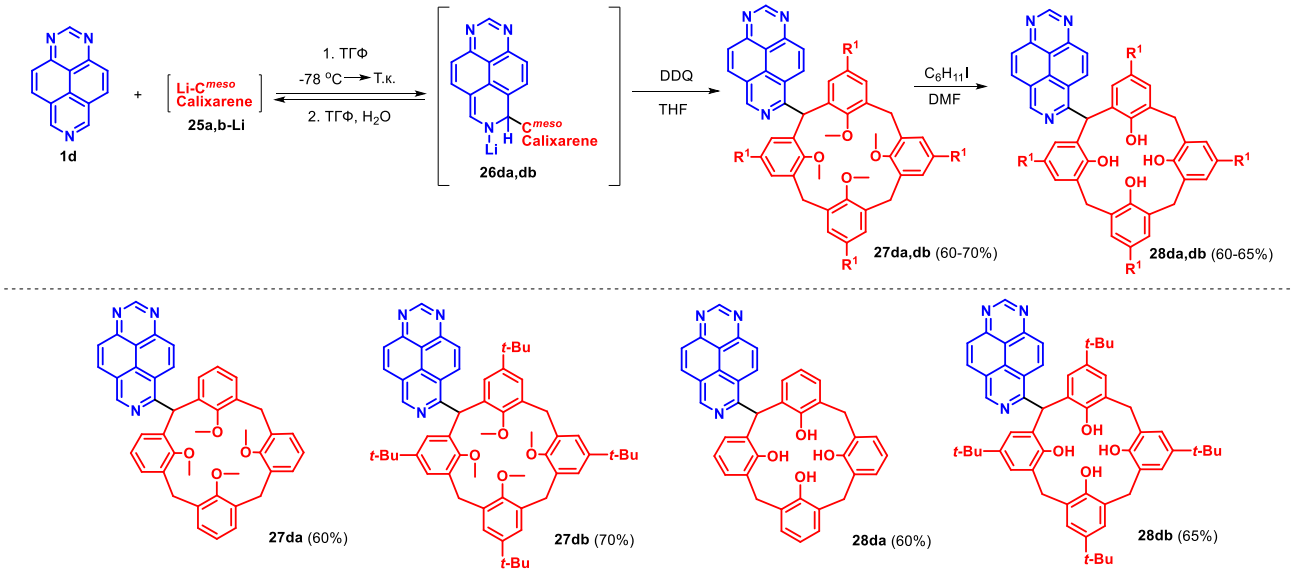


Схема 9 – Синтез производных 1,3,7-триазапирена **27**, модифицированные фрагментом тетраметоксикаликс[4]арена, и соответствующих тетрагидроксикаликс[4]аренов **28**

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 (спектры поглощения и эмиссии) полученных гетероциклических каликсаренов **27** и **28** (таблица 2). Так, было показано, что метокси- (**27**) и гидроксикаликсарены (**28**) имеют схожую картину спектров поглощения, в которых присутствуют два уширенных максимума в области 275 нм и 350 нм при записи в ТГФ (рисунок 19 *(слева)*).

Таблица 2 – Фотофизические свойства гетероарилированных каликсаренов **27** и **28**

№ п/п	Соединение	Максимумы поглощения λ_{abs}, нм[a]	Максимумы эмиссии λ_{em}, нм[b]
1	**27da**	270, 340, 350	391, 467, 498, 550 (уш.)
2	**27db**	270, 340, 350	392, 575 (уш.)
3	**28da**	275, 345 (уш.)	390, 451, 476
4	**28db**	277, 281, 284, 340 (уш.)	378, 452, 475

[a] Максимум поглощения в ТГФ; [b] Максимум испускания в ТГФ.

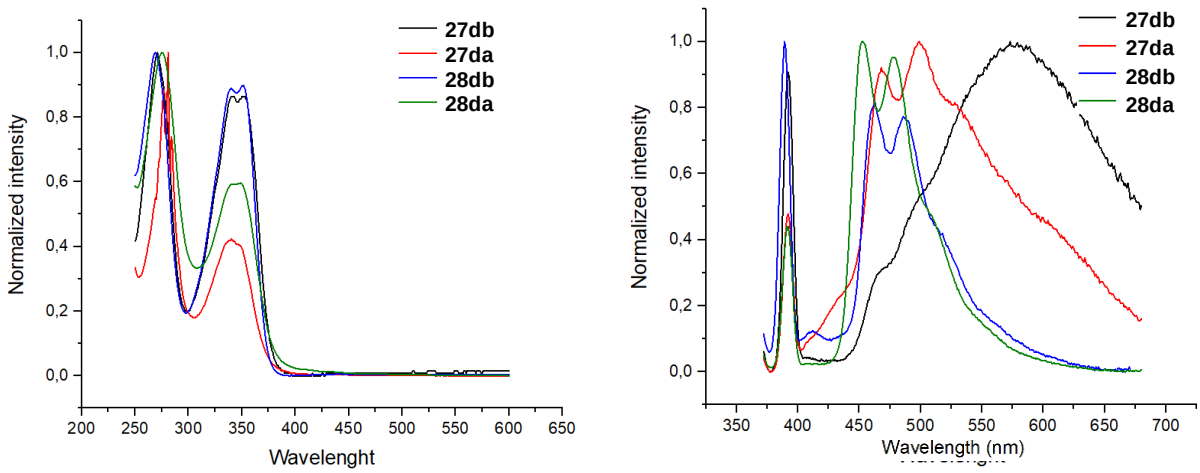


Рисунок 19 – Нормализованные спектры поглощения *(слева)* и эмиссии *(справа)* каликсаренов **27** и **28**. Спектры испускания измерены на длине волны возбуждения, соответствующей длинноволновому максимуму в спектрах поглощения

В спектрах люминесценции у триазапиренов **27**, функционализированных фрагментом тетраметокси-замещенных каликсаренов, наблюдается интенсивный эффект внутримолекулярного переноса заряда (ICT) от донорного каликсаренового фрагмента к электронакцепторному 1,3,7-триазапиреновому заместителю с максимумом эмиссии 575 нм и 550 нм для **27da** и **27db**, соответственно (рисунок 19 *(справа)*). Стоит отметить, что у соединения **27db** перенос заряда выражен сильнее благодаря положительному индуктивному электронному эффекту *трет*-бутильного заместителя в *пара*-положениях бензольных колец. В свою очередь, в случае тетрагидрокси-замещенных каликсаренов **28** в спектре эмиссии наблюдается сложная структура пиков в области от 450-550 нм, которые, вероятнее всего, обусловлены вкладом 1,3,7-триазапиренового заместителя.

Для оценки ионофорной способности и селективности для полученных флуорофоров были записаны спектры эмиссии в присутсвии избытка (10 экв.) ионов различных металлов (Al^{3+}, Ba^{2+}, Be^{2+}, Ca^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Fe^{3+}, K^{+}, Mg^{2+}, Ni^{2+}, Sr^{2+}, Zn^{2+}, Na^{+}, Bi^{3+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Pb^{2+}, Sn^{2+}). Эксперименты показали, что каликсарены **27**, содержащие защищенную гидроксильную группу, не продемонстрировали хоршие результаты в отношении селективности к ионам различных металлов. В то время, как в случае тетрагидроксисикаликсаренов **28** наблюдается избирательность к ионам Al^{3+}, Fe^{3+}, которая выражается в дополнительном пике эмиссии на 570 нм для **28da** и 560 нм для **28db**, соответсвенно (рисунок 20). Стоит отметить, что при хелатировании ионов железа не только появляется дополнительный пик, но и происходит в целом уменьшение интенсивности общей эмисии. Скорее вссего, это связано с окислением гидроксильной

структуры каликсаренов до хиноидоподобной структры под действием Fe^{3+} в качестве окислителя.

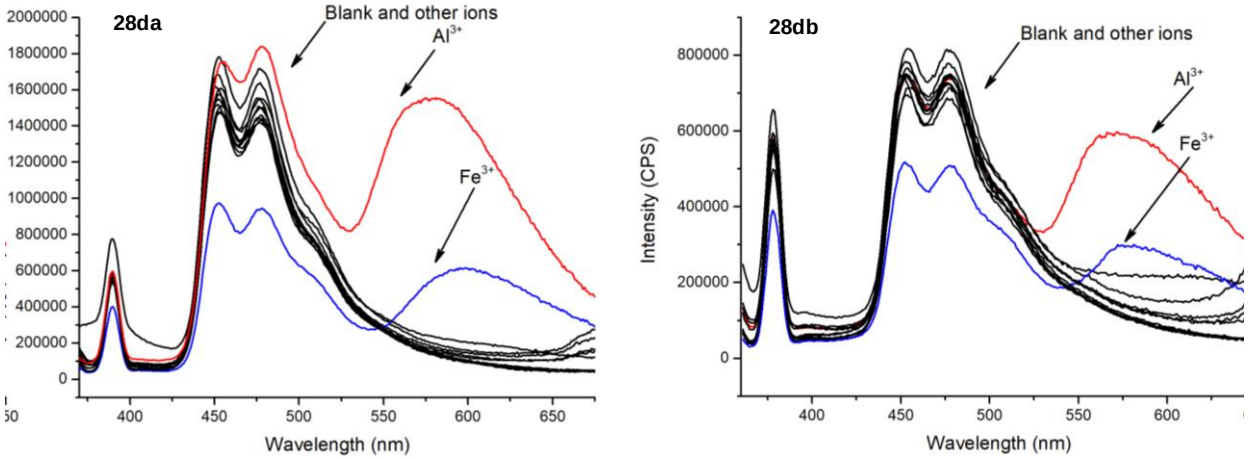


Рисунок 20 – Спектры испускания для соединений **28da** и **28db** в присутствии ионов различных металлов (10 экв.)

Для количественной оценки изменения интенсивности эмиссии для синтезированных соединений в присутствии катионов различных металлов были рассчитаны факторы усиления флуоресценции (FEF = I/I_o), полученные результаты показаны на рисунке 21 *(слева)*. Так, для соединения **28db** интенсивность эмиссии (λ_{em} = 560 нм) при наличии в системе ионов Al^{3+} была в 4 раза выше, а в случае присутствия ионов Fe^{3+} – выше в 1.5 раза по сравнению с холостым экспериментом. Стоит отметить, что интенсивность флуоресценции (λ_{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 том, что *трет*-бутильный радикал в *пара*-положении фенольного кольца ухудшает сенсорные свойства данных молекул.

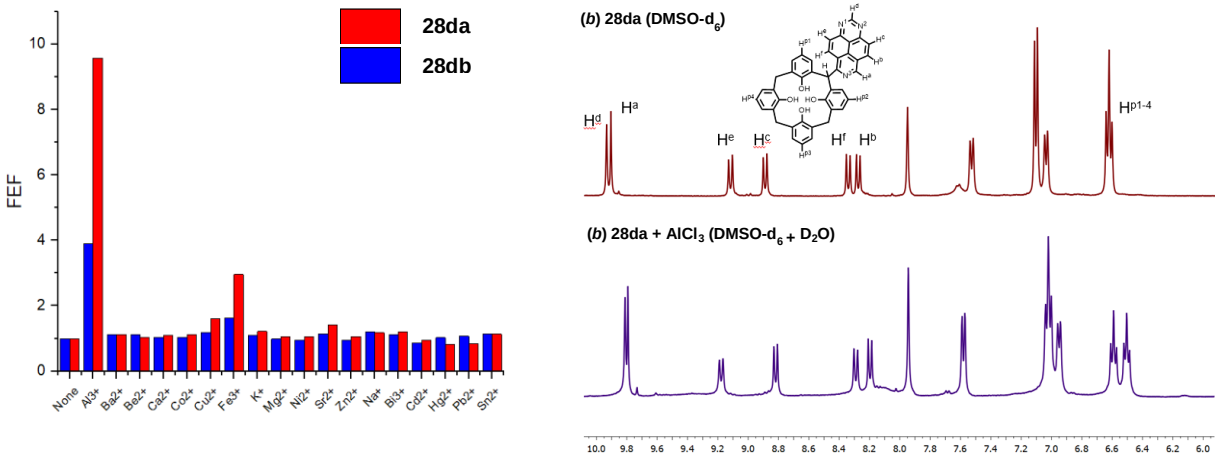


Рисунок 21 – Факторы усиления флуоресценции (FEF = I / I_o) для соединений **28da** и **28db** при добавлении различных катионов металлов (*слева*: **28da**: $C_{28da} = 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$ в ТГФ, 10 экв. иона металла в H_2O, λ_{ex} = 341 нм, λ_{em} = 560 нм; **28db**: $C_{28da} = 10^{-5}$ · моль·л$^{-1}$ в ТГФ, 10 экв. иона металла в H_2O, λ_{ex} = 350 нм, λ_{em} = 570 нм) и спектры ЯМР ^{1}H соединения **28da** в ДМСО-d_6 при 298 К (*справа*: в свободном состоянии (*a*); при добавлении $AlCl_3$ (10 экв.) в D_2O (*b*)).

Для получения сведений о механизме взаимодействия *мезо*-гетероарилированных каликсаренов с катионами металлов Al^{3+} и Fe^{3+} были проведен ряд ^1H ЯМР экспериментов (рисунок 21 *(справа)*). Так, было показано, что при добавлении к раствору **28da** 10 экв. ионов металла происходит динамическое изменение в химических сдвигах, а также мультиплетности сигналов протонов как фенильных заместителей каликсаренового фрагмента, непосредственно связанных с узловым sp^3-гибридизованным атомом углерода, по которому была проведена функционализация, так и протонов триазапиренового фрагмента. В частности, происходит смещение сигналов триазапиренового фрагмента и расщепление сигналов протонов в *пара*-положении H^{p1-4} фенильного кольца на два со смещением в область сильного поля. Изменение спектральной картины позволяет сделать заключение, что в синтезированных бифункциональных макрогетероциклических лигандных системах процесс хелатирования с ионами металлов осуществляется как за счет ОН-групп гидроксифенильного фрагмента, так и при участии азота 1,3,7-триазапирена.

Селективность каликсаренил-содержащих азагетероциклических систем к иону Al^{3+} была подтверждена конкурентным экспериментом с другими ионами (рисунок 22 *(слева)*). Было установлено, что интенсивность эмиссии при соответствующей длине волны в большинстве случаев сохраняется при наличии других ионов в системе. Однако при наличии в системе ионов Cu^{2+} интенсивность уменьшается практически в два раза по сравнению с присутствием только ионов Al^{3+}. Вероятнее всего, это связано с образованием координационного соединения макрогетероциклического лиганда с ионом Cu^{2+}. Также была исследована селективность полученных соединений к иону Fe^{3+}, которая была подтверждена конкурентным экспериментом с другими ионами (рисунок 22 *(справа)*). Интенсивность эмиссии при соответствующих длинах волн для соединений **28da** и **28db** сохраняется при наличии в системе других конкурирующих ионов. Стоит отметить, что в данном случае при наличии в системе ионов Cu^{2+} интенсивность эмиссии уменьшается несущественно по сравнению с предыдущими экспериментами с ионом Al^{3+}. Вероятнее всего, это связано с тем, что комплекс макрогетероциклического лиганда с Fe^{3+} более устойчивый, и образование нефлуоресцентного медного комплекса в этом случае не происходит.

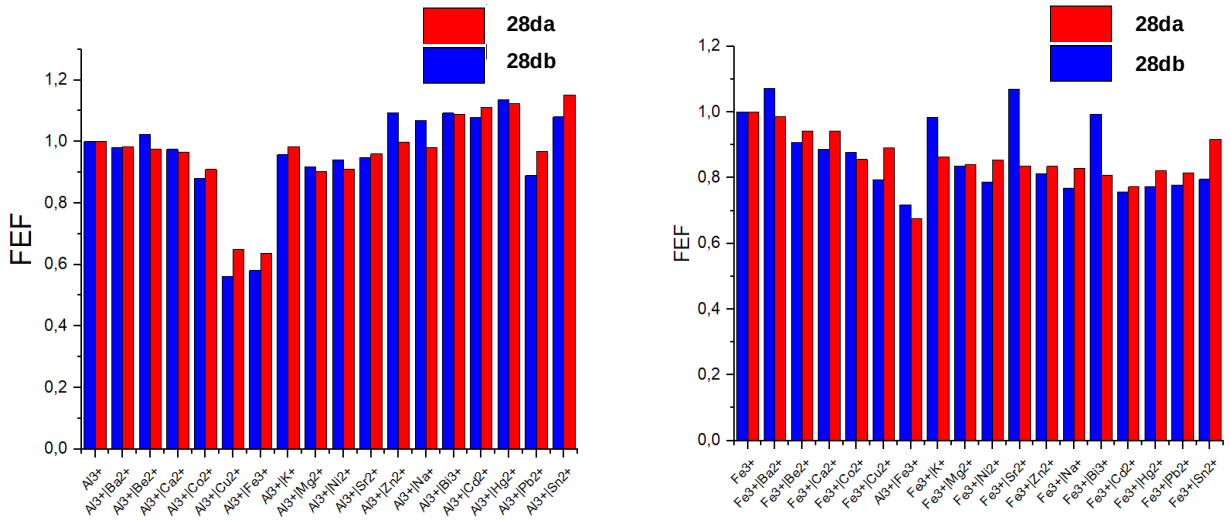


Рисунок 22 – Факторы усиления флуоресценции (FEF = I/I_o) **28da** и **28db** при добавлении различных катионов металлов с конкуренцией Al^{3+} *(слева)* и Fe^{3+} *(справа)*. I_o = интенсивность флуоресценции **28da** или **28db** с Al^{3+} *(слева)*/Fe^{3+} *(справа)*, I = интенсивность флуоресценции **28da** или **28db** с Al^{3+} *(слева)*/Fe^{3+} *(справа)* и ионом другого металла, соответственно. Условия эксперимента: **28da**: $C_{28da} = 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$ в ТГФ, 10 экв. Al^{3+} *(слева)*/Fe^{3+} *(справа)* и иона другого металла в H_2O, λ_{ex} = 350 нм, λ_{em} = 570 нм; **28db**: $C_{28db} = 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$ в ТГФ, 10 экв. Al^{3+} *(слева)*/Fe^{3+} *(справа)* и иона другого металла в H_2O, λ_{ex} = 341 нм, λ_{em} = 560 нм.

Для определения стехиометрии **28da**:Al^{3+} и **28da**:Fe^{3+} был использован метод Джоба (Job's method), в результате исследования было показано образование комплекса «хозяин – гость» в стехиометрии 1:1. Комплексообразование **28da** с катионами Al^{3+} и Fe^{3+} было исследовано в растворе ТГФ с добавлением различных количеств катионов металлов, растворенных в воде при использовании модели, описываемой модифицированным уравнением Бенези–Хильдебранда (Benesi–Hildebrand). В результате были определены константы связывания $K(Al^{3+}) = 2.27 \cdot 10^3$ M^{-1}; $K(Fe^{3+}) = 1.63 \cdot 10^5$ M^{-1}, значение которых соответствуют литературным данным для близких по структуре флуорофоров.

Для расширения границ применимости предложенного подхода на другие азагетероциклические субстраты было исследовано взаимодействие литийпроизводного тетраметоксикаликс[4]арена **25a-Li** с неактивированными азагетероциклами на основе моно- (пиридин, хинолин, изохинолин, 2,2'-бипиридин) и диазинов (пиразин, хиноксалин, пиридазин) [П11]. 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 (схема 10). 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 %.

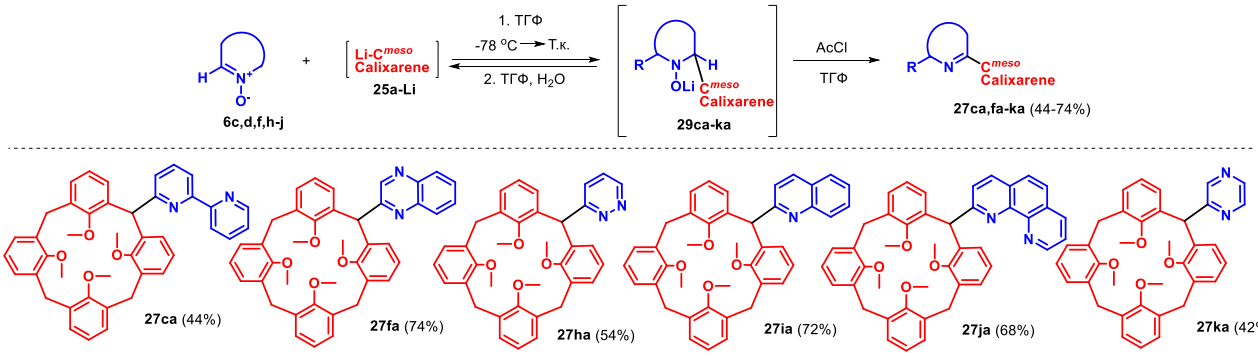


Схема 10 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азин-N-оксидов **6** с литийпроизводным тетраметоксикаликсаренов **25a-Li**

Синтезированные метокси- (**27**) или гидроксикаликсарены (**28**), не содержащие объемных заместителей у атома кислорода, характеризуются высокой конформационной подвижностью во многих органических растворителях и динамическим равновесием между конформерами в растворах. В случае производных хинолина **27ia**, пиридазина **27ha**, пиразина **27da** и 1,10-фенантролина **27ja** в спектрах ЯМР ^{1}H присутствует несколько наборов уширенных сигналов, что позволяет сделать вывод о нахождении данных макроциклов в нескольких конформационных состояниях. В соответствии с данными ЯМР ^{1}H спектроскопии для **28da** после добавления NaI были обнаружены специфические изменения в отношении сигналов арильных и метиленовых мостиковых протонов, характерные для *мезо*-модифицированных каликсаренов в конформации частичный конус (paco).

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 антраниловой кислоты **32** и изоамилнитрита (схема 11) [П12].

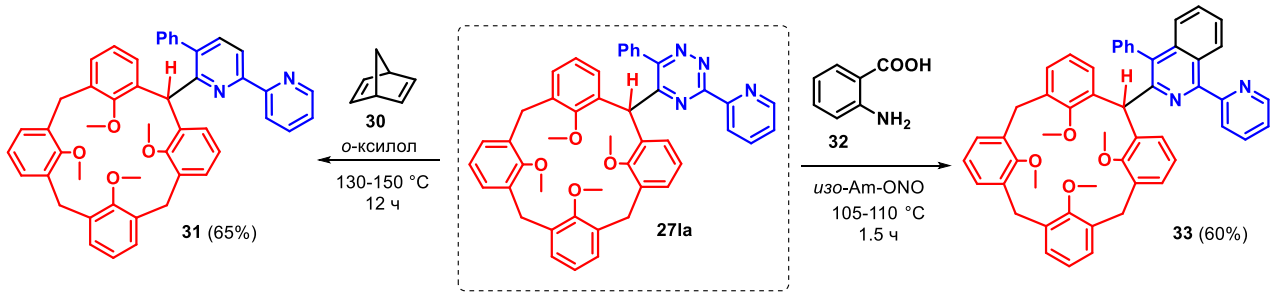


Схема 11 – Синтез производных 2,2'-бипиридина **31** и 2-пиридилизохинолина **33**, содержащих фрагмент каликс[4]арена

В результате исследования фотофизических характеристик каликсарена **31** было обнаружено, что введение бипиридильного функционального блока в *мезо*-положение каликс[4]арена приводит к существенному изменению свойств продукта [П38]. 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 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 (рисунок 19), 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 [П39]. 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+}.

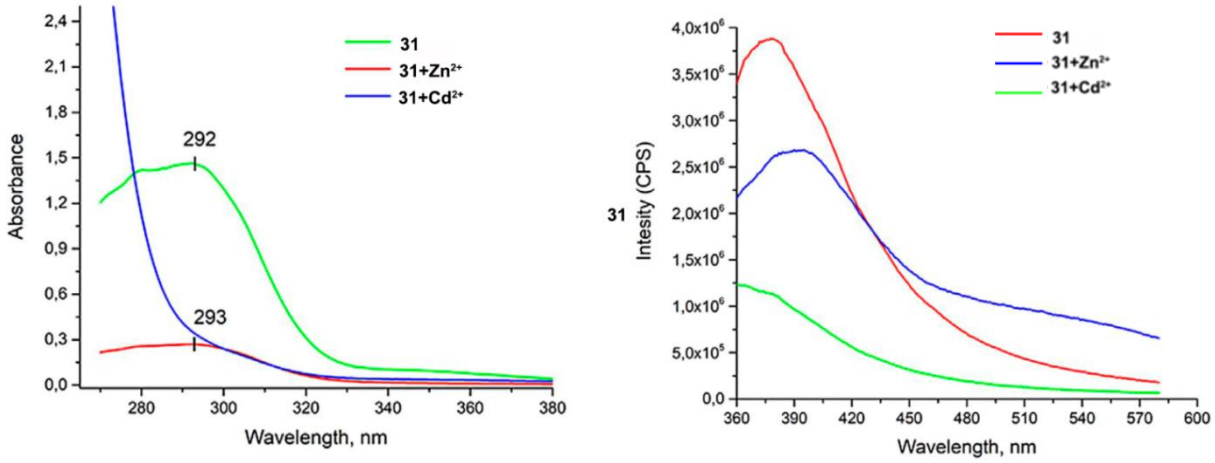


Рисунок 19 – Спектры поглощения *(слева)* и эмиссии *(справа)* для 2,2'-бипиридина, модифицированного фрагментом каликсарена **31**, в индивидуальном виде и в присутствии катионов Cd^{2+} или Zn^{2+}

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]·[L]), где K_a – константа ассоциации, $(моль/л)^{-1}$, [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 $(5\text{-}9)\cdot10^{-6}$ моль/л. Результаты экспериментов показали, что в ходе флуоресцентного титрования происходит изменение спектра фотолюминесценции заявляемого вещества в присутствии катионов металлов, при этом $K_a > 10^7$ $(моль/л)^{-1}$, 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** ($K_a < 10^2$ $(моль/л)^{-1}$). Полученные данные свидетельствует 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.

Таким образом, синтетическая стратегия не катализируемой переходными металлами прямой C–H функционализации азинов и азин-N-оксидов при использовании литиированных по *мезо*-положению тетраметоксикаликсаренов и сопутствующих

химических превращений была успешно применена для получения ряда ранее неизвестных азагетероциклических систем, модифицированных каликс[4]ареновым фрагментом. Ключевой стадией в этом процессе является реакция нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в π-дефицитных азагетероциклических субстратах. Реализованная последовательность синтетических превращений позволяет получать новые бифункциональные флуорофорные системы на основе *мезо*-гетероарилированных каликс[4]аренов с хорошими выходами в мягких условиях. Проведенные исследования фотофизических свойств синтезированных макроциклических ансамблей и изменения этих характеристик в присутствии ионов металлов показали возможности применения каликсаренил-модифицированных азагетероциклов в качестве ключевых интермедиатов, а также целевых продуктов в дизайне перспективных флуоресцентных хемосенсоров и экстрагентов на катионы ряда d-металлов.

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 разработке фотоактивных материалов с заданными свойствами является тиенильный функциональный блок. В частности, производные тиофена используются в различных областях молекулярной электроники, таких как органические светоизлучающие диоды (OLED), органические фотоэлектрические элементы (OPV) и органические полевые транзисторы (OFET). Также известно, что межмолекулярное S–S взаимодействие способствует усилению эффекта межмолекулярного переноса заряда в твердом состоянии. 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. Свойства этого ряда соединений можно легко моделировать, изменяя строение главного заместителя хемосенсора, а также природу и положение функциональных групп. Следует отметить, что разработка и применение химических сенсоров на основе малых молекул представляется актуальной для обнаружения нитроароматических соединений как для оценки рисков

здоровья или окружающей среды, так и при мониторинге и изучении состояния почв и грунтовых вод.

Для синтеза моно- и бис-тиенил-замещенных 1,3,7-триазапиренов была использована стратегия окислительного нуклеофильного замещения водорода (S_N^HAO) 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 *н*-BuLi, которая реализуется как окислительное нуклеофильное замещение водорода (S_N^HAO) (схема 12) [П13]. В соответствии с предложенным механизмом 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 соответствующий 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 бромирование тиофенового фрагмента 6,8-ди(тиенилил-2)-1,3,7-триазапирена **37d** с использованием NBS (схема 13). В результате был получен 6,8-бис(5-бромтиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирен **38d** с выходом 71%.

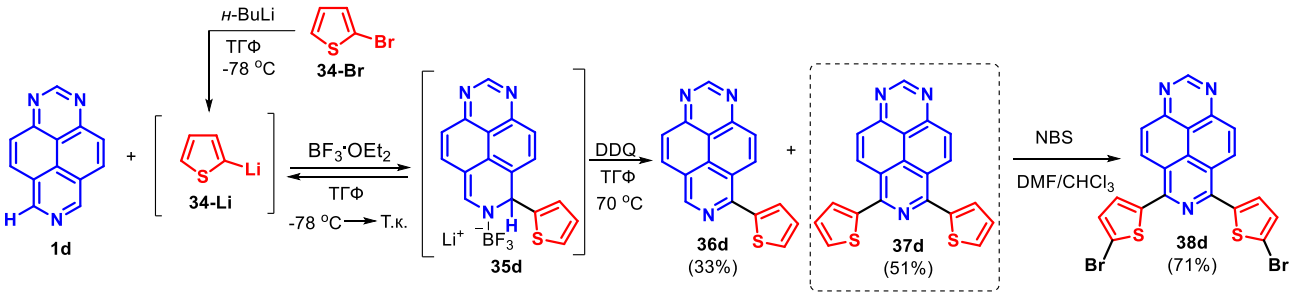


Схема 12 – BF_3-катализируемое окислительное C-H/C-Li сочетание 1,3,7-триазапирена **1d** с 2-тиениллитием **34-Li**

Для определения оптимальных условия реакции (таблица 3) было рассмотрено взаимодействие 2-тиениллития **34-Li** с 1,3,7-триазапиреном **1d** в отсутствие кислоты Льюиса. Было установлено, что в данных условиях продукт C-C сочетания не образуется, из реакционной массы были выделены исходные соединения. Для повышения степени электрофильности триазапиренового субстрата были протестированы несколько активирующих агентов, такие как $BF_3{\cdot}OEt_2$, TMSOTf, TFAA, TMSCl и др. В результате было показано, что использование $BF_3{\cdot}OEt_2$ при комнатной температуре приводит к целевым продуктам C–C сочетания с выходами 5-10%. Дальнейшая оптимизация

температурного режима и времени реакции позволили достичь выхода целевых продуктов 33% для **36d** и 51% для **37d**, соответственно.

Таблица 3 – Оптимизация условий реакции С-С сочетания 1,3,7-триазапирена с 2-тиениллитием

№ п/п[a]	2-Бром-тиофен **34-Br**, экв.	Активирующий реагент	Окислитель, экв.	Время, ч.	Температура	Выход **36d**/**37d**, %
1	1.0	-	DDQ (2 экв.)	4	Кипячение	0[c]
2	1.0	$BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.1 экв.)	DDQ (2 экв.)	4	Кипячение	0[c]
3	1.5	$BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.1 экв.)	DDQ (2 экв.)	4	Т.к.	10/5[b]
4	**3.0**	**$BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.1** экв.**)**	**DDQ (4** экв.**)**	**4**	**Кипячение**	**33/51[b]**
5	3.0	$BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.1 экв.)	*n*-хлоранил (4 экв.)	4	Кипячение	22/35[b]
6	3.0	$BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.1 экв.)	PIDA (4 экв.)	4	Кипячение	26/41[b]
7	3.0	TMSOTf (1.1 экв.)	DDQ (2 экв.)	4	Кипячение	0[c]
8	3.0	TFAA (1.1 экв.)	DDQ (4 экв.)	4	Кипячение	0[c]
9	3.0	TMSCl (1.1 экв.)	DDQ (4 экв.)	4	Кипячение	0[c]
10	3.0	Этилхлорформиат	DDQ (4 экв.)	4	Кипячение	0[c]
11	3.0	Метансульфоновый ангидрид (1.1 экв.)	DDQ (4 экв.)	4	Кипячение	0[c]
12	3.0	$B(OMe)_3$ (1.1 экв.)	DDQ (4 экв.)	4	Кипячение	0[c]

[a] Все реакции проводили с использованием 50 мг (0.24 ммоль) 1,3,7-триазапирена. [b] Выход продукта реакции после выделения и очистки. [c] Были выделены только исходные соединения

Для оценки фотофизических характеристик полученных флуорофоров, было проведено исследование спектров поглощения и излучения, определены абсолютные квантовые выходы в различных растворителях (таблица 4). 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 обоих соединений наблюдается один уширенный пик в области 450-500 нм, что, вероятно, связано с внутримолекулярным переносом заряда (ICT) (рисунок 20). Кроме того, обнаружено явление положительного сольватохромизма, в частности λ_{em} ~ 450 нм для **36d** и 460 нм для **37d** в толуоле ($\Delta f = 0.013$); λ_{em} ~ 497 нм для **36d** и **37d** в MeOH ($\Delta f = 0.309$). Полученные результаты показывают, что полярный растворитель способен стабилизировать возбужденное состояние молекулы, приводя к излучению в длинноволновой области. Чтобы подтвердить этот эффект, были произведены вычисления константы Липперта-Матага, которая характеризует связь между Стоксовым сдвигом и полярностью растворителя. В обоих случаях была обнаружена линейная зависимость ($R^2 > 0.9$, $\chi^2 > 0.95$). Для определения эффективности люминесценции также были измерены абсолютные квантовые выходы (Ф). В результате было обнаружено, что квантовые выходы зависят от полярности растворителя. В частности, в толуоле Ф не

превышает 31%, тогда как в DMSO получены значения 62.5% для **36d** и 58.6% для **37d**. Стоит отметить, что максимальные квантовые выходы были определены в MeOH и составили 99% для **36d** и 66% для **37d**, соответственно. Следует отметить, что пики поглощения и испускания для дибромпроизводного **38d** обнаружены в той же области, что и для соединений **36d** и **37d**, но при этом явление сольватохромизма при использовании модели Липперта-Матага не было обнаружено. Также в этом случае выявлено значительное снижение квантового выхода (в 5-10 раз), обусловленное наличием электроотрицательных атомов брома в молекуле. Таким образом, было установлено, что бромирование тиофенового каркаса ухудшает фотофизические свойства замещенных 1,3,7-триазапиренов, но одновременно открывает новые синтетические возможности для создания функционализированных полициклических азаареновых ансамблей различной архитектуры.

Таблица 4 – Общие фотофизические характеристики тиенил-замещенных триазапиренов **36d-38d** в различных растворителях

№ п/п[a]	Триаза-пирен	Толуол			Дихлорметан			Ацетонитрил		
		λ_{abs}, нм[a]	λ_{em}, нм[a]	Ф, %[b]	λ_{abs}, нм[a]	λ_{em}, нм[a]	Ф, %[b]	λ_{abs}, нм[a]	λ_{em}, нм[a]	Ф, %[b]
1	**36d**	388, 290	450 (уш)	29.0	388, 288	466 (уш)	64.2	380, 287	471 (уш)	71.7
2	**37d**	413, 342, 303	461 (уш)	30.8	413, 442, 300	474 (уш)	49.7	404, 339, 299	478 (уш)	38.3
3	**38d**	360, 430	475 (уш)	6.0	430	475 (уш)	6.2	415	485	3.4
№ п/п[a]	Триазапирен	ТГФ			ДМСО			MeOH		
		λ_{abs}, нм[a]	λ_{em}, нм[a]	Ф, %[b]	λ_{abs}, нм[a]	λ_{em}, нм[a]	Ф, %[b]	λ_{abs}, нм[a]	λ_{em}, нм[a]	Ф, %[b]
4	**36d**	388, 391	467 (уш)	52.5	391, 292	485 (уш)	62.5	385, 288	497 (уш)	99.1
5	**37d**	434, 413, 299	472 (уш)	35.3	421, 348, 303	486 (уш)	58.6	421, 349, 298	498 (уш)	66.3
6	**38d**	355, 425	475 (уш)	5.3	415	490 (уш)	13.4	415	500 (уш)	21.5

[a] Пробоподготовка: $C = 1 \cdot 10^{-5}$ М при комнатной температуре. [b] Абсолютный квантовый выход измерен согласно литературной методике.

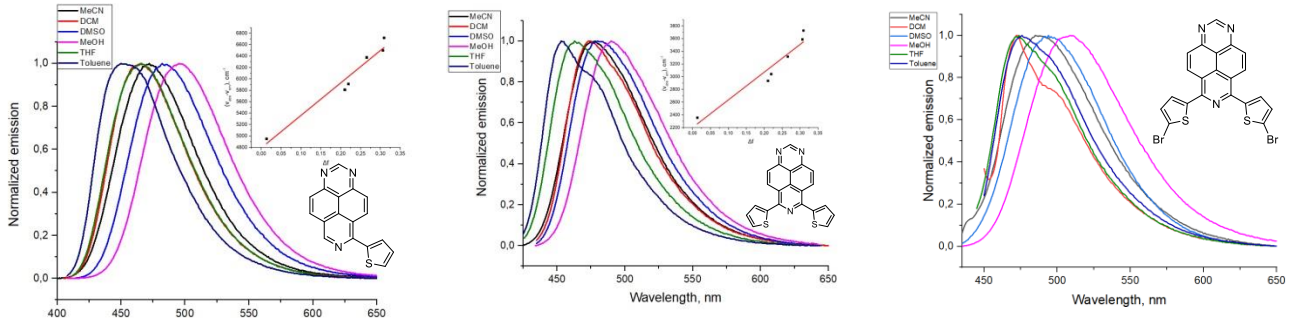


Рисунок 20 – Нормированные спектры эмиссии **36d** *(сверху)*: λ_{ex} = 380 нм (MeCN), λ_{ex} = 385 нм (дихлорметан), λ_{ex} = 391 нм (ДМСО), λ_{ex} = 388 нм (MeOH), λ_{ex} = 391 нм (ТГФ), λ_{ex} = 388 нм (толуол); **37d** *(по середине)*: λ_{ex} = 405 нм (MeCN), λ_{ex} = 415 нм (дихлорметан), λ_{ex} = 415 нм (ДМСО), λ_{ex} = 414 нм (MeOH), λ_{ex} = 406 нм (ТГФ), λ_{ex} = 405 нм (толуол) и **38d** *(снизу)*: λ_{ex} = 415 нм (MeCN), λ_{ex} = 430 nm (дихлорметан), λ_{ex} = 415 нм (ДМСО), λ_{ex} = 415 нм (MeOH), λ_{ex} = 425 нм (ТГФ), λ_{ex} = 430 нм (толуол). Подготовка образца: C = $1 \cdot 10^{-5}$ M при комнатной температуре. График Липперта-Матага (в правом верхнем углу)

Чтобы получить представление о взаимосвязи «структура-фотофизические свойства» для ряда 1,3,7-триазапиренов были проведены квантово-механические расчеты в соответствии с теорией функционала плотности (DFT) с использованием базиса B3LYP/6-31G (d, p) для определения оптимизированных молекулярных структур, уровней энергии ВЗМО, НСМО и дипольных моментов. Было обнаружено, что электронные облака ВЗМО / НСМО-1 флуорофора **37d** имеют существенный сдвиг в направлении к 2-тиенильному фрагменту, что указывает на высокую вероятность процессов внутримолекулярного переноса заряда (ICT), подтвержденную DFT расчетами дипольных моментов / молекулярного электронного потенциала (μ = 3.2 Д для **37d**, μ = 2.4 Д для **36d**) и энергетических щелей (ΔE = 3.14 эВ для **37d** и ΔE = 3.36 эВ для **36d**).

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 $1 \cdot 10^{-5}$–$5 \cdot 10^{-6}$ M и аналитов с концентрациями $2 \cdot 10^{-3}$–$2 \cdot 10^{-4}$ M, 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 (рисунок 21). 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} = $1.41 \cdot 10^4$ 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 ($1 \cdot 10^3 – 2 \cdot 10^3$ M^{-1}) с LOD около 2 м.д. и радиусом Перрина около 8 нм.

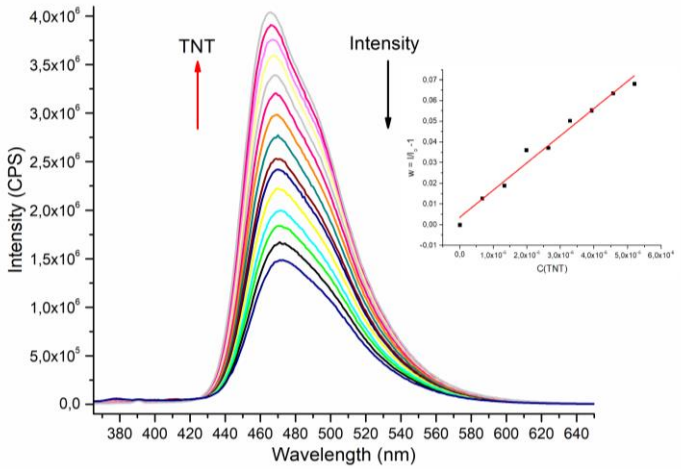


Рисунок 21 – Результаты эксперимента по тушению флуоресценции в ацетонитриле (λ_{ex} = 413 нм) излучения сенсора **37d** (C = $5 \cdot 10^{-6}$ M) с раствором TNT (C = $2 \cdot 10^{-4}$ M) и график Штерна-Фольмера (в правом верхнем углу)

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) (таблица 5). 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).

Таблица 5 – Константы тушения Штерна-Фольмера, радиусы сфер тушения на основе модели Перрина и предел обнаружения для сенсоров **36d** и **37d**

№ п/п	Нитроаналиты	K_{sv} ($1 \cdot 10^4$) M^{-1}		Rs, нм		Предел обнаружения, млрд. д.	
		36d	**37d**	**36d**	**37d**	**36d**	**37d**
1	TNT	0.16	1.41	8	17	2393	187
2	DNT	0.10	1.11	7	16	1253	144
3	TNP	0.32	1.28	11	18	1359	157
4	DNOC	0.35	0.75	10	14	2397	125

Стоит отметить, что флуоресценция пирена подавляется нитроароматическими соединениями посредством механизма фотоиндуцированного переноса электронов (PET). Для подтверждения PET от азапирена к нитроарену были рассчитаны энергии НСМО для **36d, 37d** и NAC. Было обнаружено, что уровни энергии НСМО сенсоров значительно выше, чем у аналитов, так что PET от сенсоров до нитроарена может иметь место. В этой связи на основании экспериментальных и расчетных данных можно предположить статический механизм тушения в сфере действия с высокой вероятностью образования нефлуоресцентных комплексов в результате PET.

Таким образом, для получения целевых полициклических азаароматических соединений, была разработана и применена синтетическая стратегия BF_3-катализируемого окислительного нуклеофильного замещения водорода (S_N^HAO) в 1,3,7-триазапирене под действием 2-тиениллития. В результате синтезированы новые моно- и бис-тиенил-модифицированные азагетероциклические ансамбли, характеризующиеся повышенными квантовыми выходами флуоресценции (до 99%), положительным сольватохромизмом и эмиссией в области 500 нм, соответствующей излучению в зеленом диапазоне. Благодаря улучшенным фотофизическим характеристикам монозамещенный тиенилтриазапирен представляет интерес для создания фотоактивных материалов, таких как рабочие элементы солнечных элементов. Также были исследованы сенсорные свойства полученных флуорофоров для обнаружения нитроароматических соединений. В результате было показано, что дизамещенный триазапирен в 10 раз более эффективен в качестве флуорометрического сенсора для обнаружения нитроароматических соединений, таких как TNT, DNT, TNP, DNOC, предел обнаружения (LOD) для 6,8-бис(тиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирена составляет 125 млрд. д. (для DNOC) в экспериментах по статическому тушению флуоресценции, в то время как LOD для монозамещенного аналога находится на уровне 1359 млрд. д. (для TNP).

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

Молекулярные системы, содержащие бигетероциклический скаффолд, 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 конструкционных блоков в современных

светоизлучающих и жидкокристаллических материалах, солнечных батареях, красителях и пигментах.

Для синтеза функционально замещенных азагетероциклов был разработан простой и удобный подход, основанный на S_N^H-реакциях литийпроизводного альдонитрона с азинами **1** (схема 13) [П14]. 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 электроноакцепторным эффектом $N^+–O^-$ группы, так и возможностью образования термодинамически выгодной внутримолекулярной координационной связи O···Li. В процессе исследования предложенного S_N^H-подхода было обнаружено, что литийпроизводное **39a-Li** гладко реагирует с π-дефицитными азагетероциклическими субстратами **1**. Это превращение также следует рассматривать как двухстадийный S_N^H-процесс, приводящий к ранее неизвестным 2*H*-имидазолил-содержащим производным азинов. На первой стадии 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.

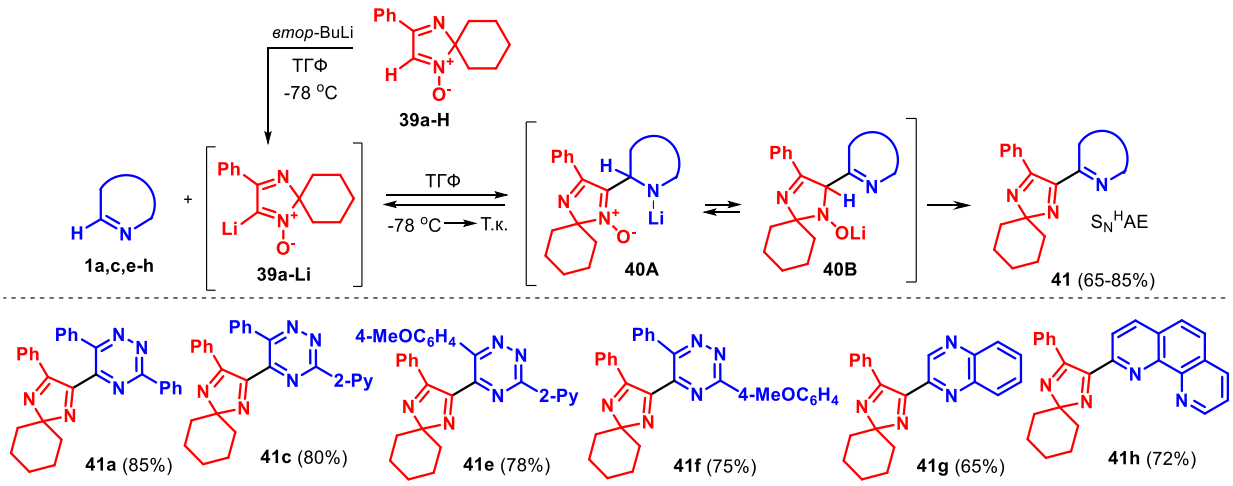


Схема 13 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов **1** с литийпроизводным 2*H*-имидазол-1-оксида **39a-Li**

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 (схема 14) [П15]. 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^HAO 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**.

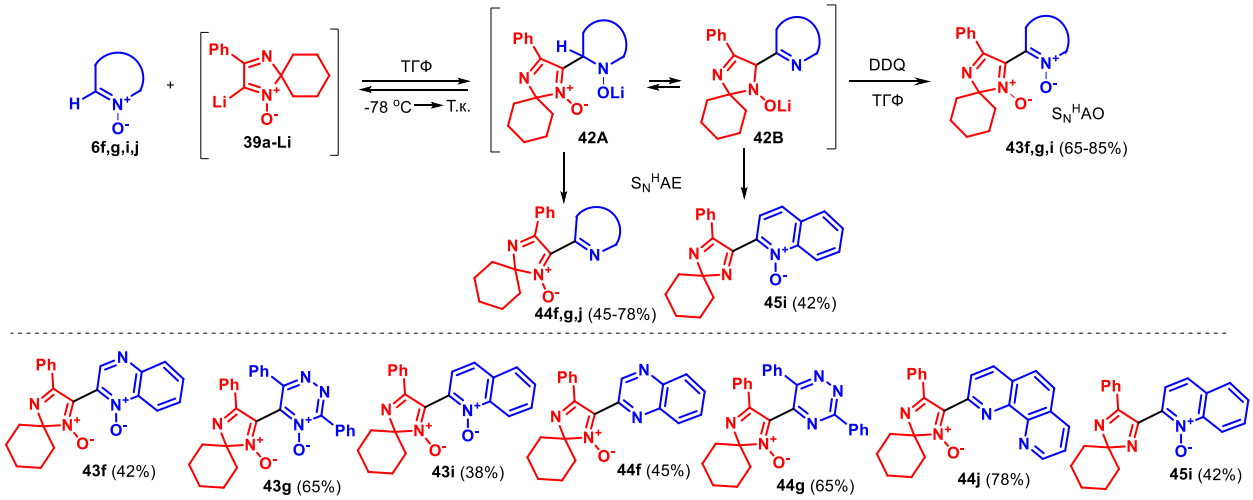


Схема 14 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азин-N-оксидов **6** с литийпроизводным 2*H*-имидазол-1-оксида **39a-Li**

Полученные гетероциклические соединения были охарактеризованы данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК-, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Для подтверждения расположения N-оксидного фрагмента в структуре продукта был использован метод рентгеноструктурного анализа (рисунок 22).

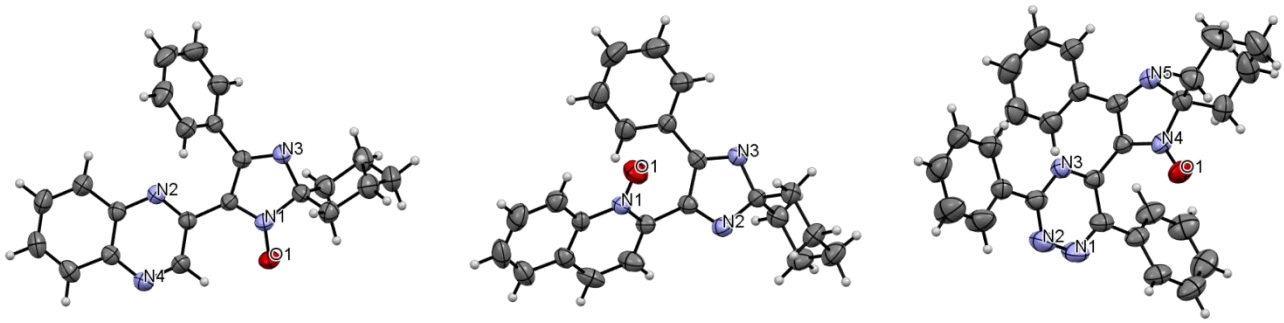


Рисунок 22 – Молекулярная структура 2*H*-имидазолил-функционализированных азинов **44f** *(слева,* CCDC 1037955*)*, **45i** *(посередине,* CCDC 1037956*)* и **44g** *(справа,* CCDC 865991*)*

Также были проведены исследования полученных молекулярных систем в качестве перспективных лигандов для комплексообразования с металлами. Показано, что взаимодействие N,N,O-тридентатного лиганда **44j** с $Cu(hfac)_2$ приводит к образованию комплекса $[Cu(hfac)_2$**44j**MeOH], в котором центросимметричный ион Cu^{2+} связан как с фенантролиновым, так и имидазолиновым фрагментами. В комплексе $[Cu(hfac)_2$**44j**MeOH] ион Cu^{2+}, находясь в шестикоординированном состоянии, имеет искаженную октаэдрическую структуру, образованную двумя пяти- и одним шестичленным металлическими кольцами (рисунок 23). Для изучения строения координационного соединения $[Cu(hfac)_2$**44j**MeOH] использовали рентгеноструктурный анализ. По данным РСА длины связи между Cu(1) и атомами азота фенантролина N(1) и N(2) примерно равны 1.982 Å и 1.989 Å, а длина связи между Cu(1) и имидазолином O(1) составляет 1.937 Å.

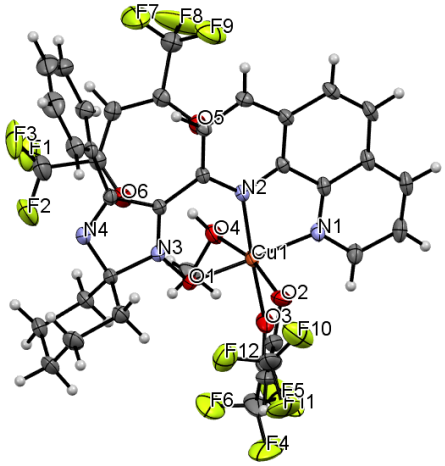


Рисунок 23 – Молекулярная структура металлокомплекса $[Cu(hfac)_2$**44j**MeOH**]** (CCDC 1037954)

Таким образом, было показано, что прямые, не катализируемые переходными металлами реакции CH-функционализации 1,2,4-триазина, 1,10-фенантролина, хиноксалина, хинолина и их N-оксидов под действием литийпроизводного циклического альдонитрона представляет собой ценный синтетический инструмент для получения ряда би- и тридентатных лигандных систем. Была продемонстрирована возможность синтеза

полиядерных координационных соединений синтезированных лигандов с переходными металлами, в частности с Cu^{2+}.

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

Гетероциклические соединения, содержащие полифторароматические фрагменты, представляют собой вещества с высоким потенциалом практического применения [П4]. Повышенный интерес к этим производным обусловлен тем, что включение атомов фтора или фторсодержащих групп в органические структуры увеличивает их стабильность к окислительным и другим нежелательным деградационным 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, в свою очередь, имеет ключевое значение в дизайне перспективных фотоактивных материалов. Кроме того, включение фторорганических фрагментов в структуру органических молекул может быть использовано для настройки их свойств, обусловленных пространственными и электронными эффектами фторорганических заместителей в структуре целевого соединения. На сегодня использование фторарильных синтонов активно применяется при разработке перспективных лекарств (антибиотики, противовоспалительные, антигипертензивные, противораковые и противогрибковые препараты), эффективных средств защиты растений, современных материалов для молекулярной электроники, особенно в полевых транзисторах (FET) и органических светодиодах (OLED), фотоэлементах органических тонкопленочных транзисторов (OTFT), датчиках для радиочастотной идентификации (RF-ID) и др.

Для создания новых полифторарил-замещенных азагетероциклических соединений была разработана стратегия прямых, не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний азагетероциклических субстратов (азинов, азин-N-оксидов, и неароматических 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 *н*-BuLi [П16, П17]. Стоит отметить, что литийпроизводное **46-Li** представляет собой относительно стабильное соединение вследствие электроноакцепторного характера атомов фтора в ароматическом кольце (схема 15). Проведенные синтетические исследования показали, что на первой стадии образуются стабильные дигидросоединения **47**, представляющие собой σ^H-аддукты, с выходами 55-87%.

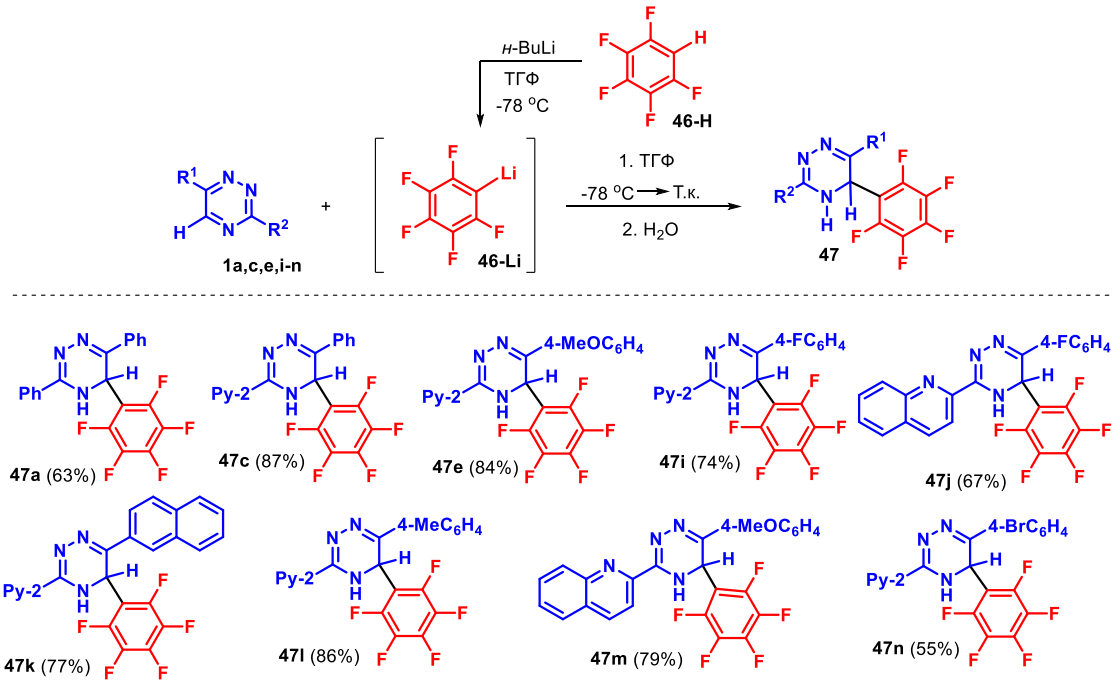


Схема 15 – Присоединение пентафторфениллития к 1,2,4-триазинам в синтезе полифторарилированных азагетероциклических систем

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 (схема 16). Таким образом, были продемонстрированы возможности методологии окислительного нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в конструировании полифторарилированных азагетероциклических систем, которые в свою очередь заслуживают как самостоятельного внимания для создания перспективных материалов на их основе, так и в качестве объектов для дальнейшей функционализации.

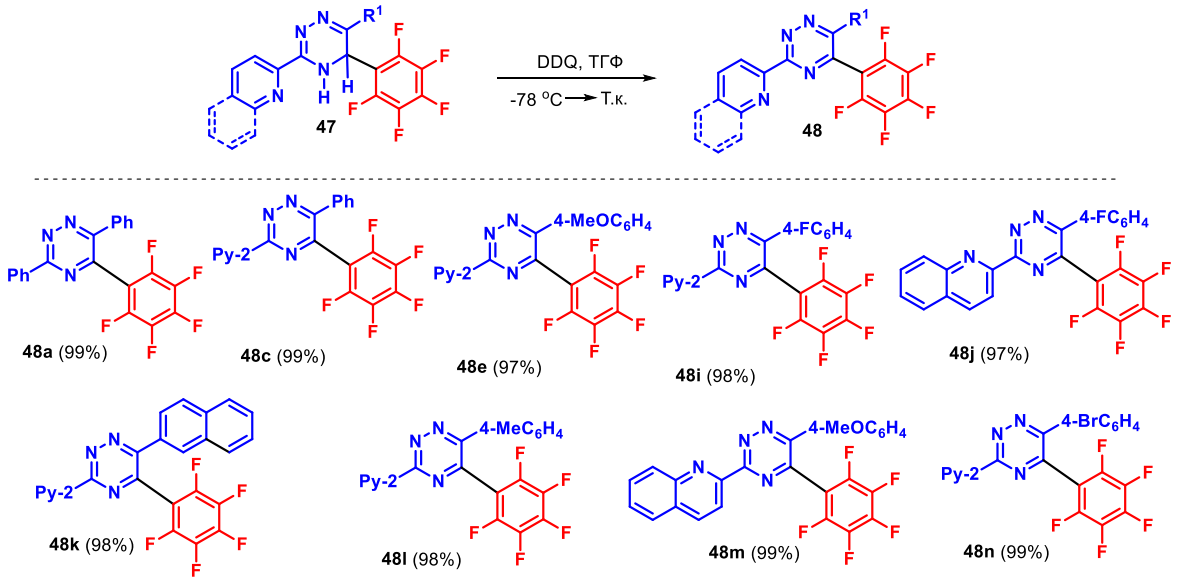


Схема 16 – Окисление пентафторфенил-замещенных дигидро-1,2,4-триазинов в синтезе полифторарилированных азагетероциклических систем

Следующим шагом на пути к целевым полифторарилированным 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 (схема 17). В результате был получен ряд 2,2'-бипиридиновых лигандов **49** с выходами 75-85%. При использовании 1-морфолиноциклопентена **50** в качестве диенофила циклопента[c]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.

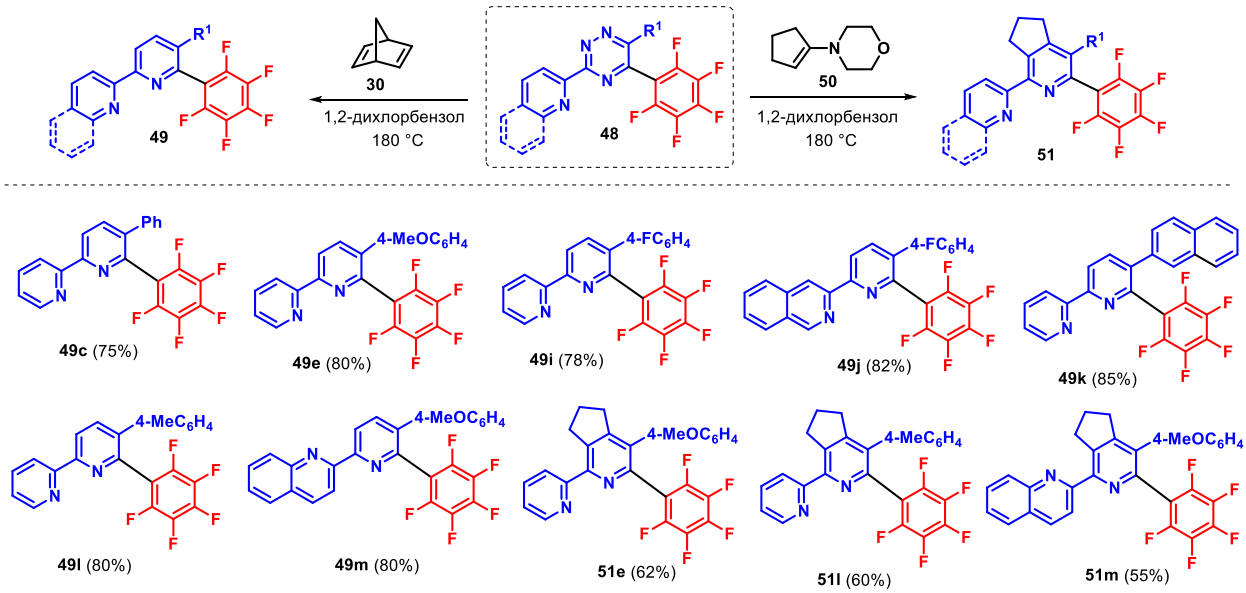


Схема 17 – Синтез полифторарилированных 2,2'-бипиридинов **49** и их структурных аналогов **51**

В случае C-H 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 пентафторарилирования в зависимости от условий, используемых на стадии ароматизации (схема 18) [П18]. 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 AcCl, Ac_2O и TFFA. Наибольший выход триазина (65%) был достигнут, когда реакционную смесь обрабатывали AcCl 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.

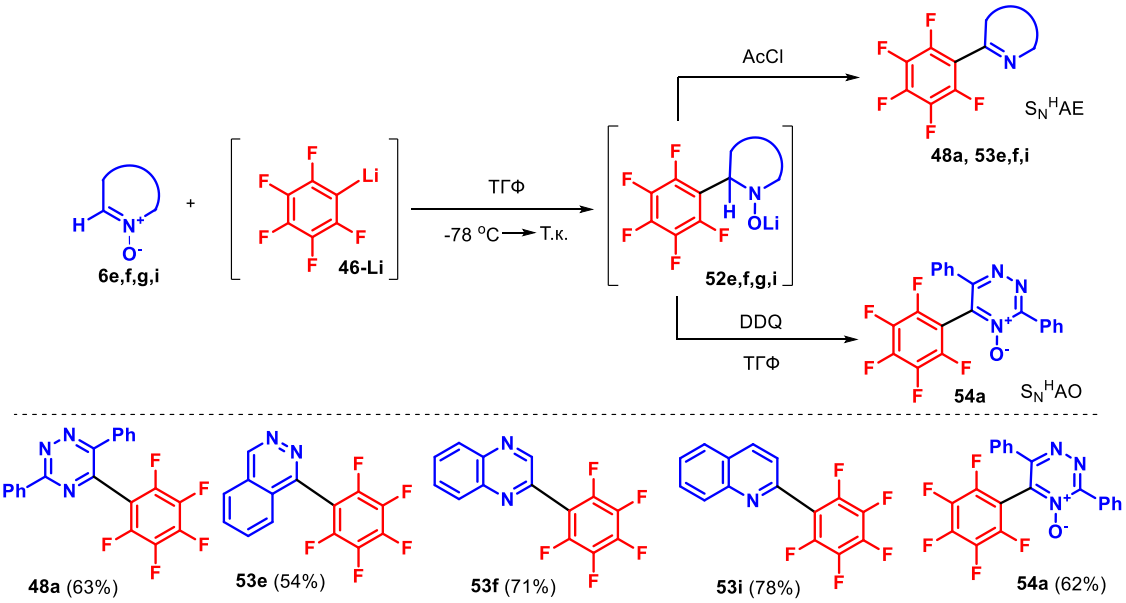


Схема 18 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азин-N-оксидов **6** с пентафторфениллитием **46-Li**

Для подтверждения структуры пентафторарилированных гетероциклов был использован метод рентгеноструктурного анализа (для **49i, 51m** и **53e** молекулярные структуры представлены на рисунке 24), ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F ЯМР спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии.

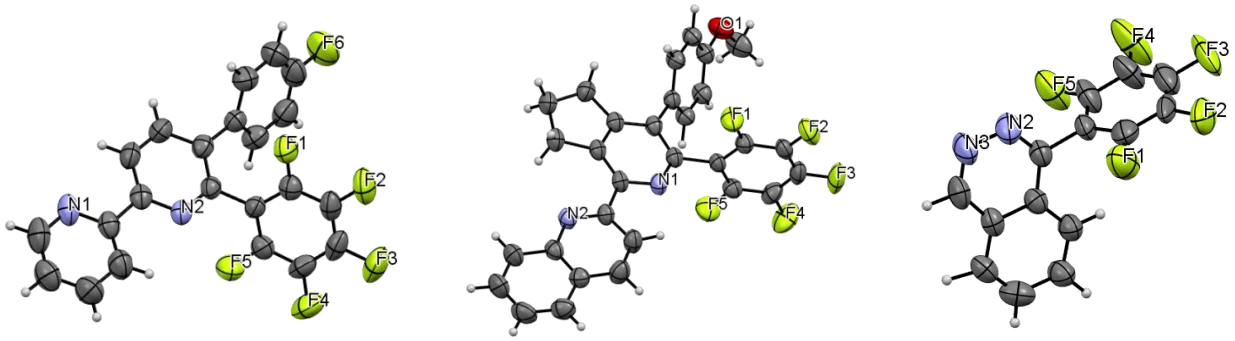


Рисунок 24 – Молекулярная структура пентафторфенил-замещенных азинов **49i** *(слева,* CCDC 1898974*)*, **51m** *(посередине,* CCDC 1944902*)* и **53e** *(справа,* CCDC 1582106*)*

При изучении фотофизических свойств синтезированных 2,2’-бипиридинов **49** и **51** 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 (таблица 6). 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 0.1%. В случае бипиридинов **49l,e 51e** с электрондонорными заместителями наблюдалась более высокая флуоресценция. 2,2’-Бипиридины **49e,m**, 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 подчеркнуть, что включение

фрагмента нафталин-2-ила в бипиридин **49k** приводит к квантовому выходу флуоресценции 49.9%, при этом наличие 4-метоксифенильного скаффолда (соединение **49m**) позволяет достичь лучших фотофизических характеристик.

Таблица 6 – Фотофизические характеристики пентафторфенил-модифицированных 2,2'-бипиридинов **49** и **51** (измеренные в растворе MeCN)

№ п/п	Соединения **49** и **51**	λ_{abs}, нм	λ_{em}, нм	Ф, %
1	**49c**	292	303, 310, 318, 359, 377, 396	1.0
2	**49i**	233, 292	302, 310, 316, 361, 379, 399	2.0
3	**49e**	299	397	24.4
4	**49j**	224, 244, 258, 312	324, 333, 342	< 0.1
5	**49k**	284, 300	391	49.9
6	**49l**	293	304, 312, 319, 363, 382, 402	2.8
7	**49m**	314, 340	423	72.9
8	**51e**	290	312, 319, 366, 384, 404	< 0.1
9	**51l**	292	378, 391	17.3
10	**51m**	311, 337	323, 333, 341, 437	1.7

Стоит отметить, что бипиридин **51e**, являясь примером «пуш-пульной» флуорофорной системы, заслуживает внимания как модельное соединение для углубленного исследования фотолюминесцентных свойств. Так, для этой структуры были изучены фотофизические характеристики в различных растворителях (рисунок 25). 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. Таким образом, в результате проведенного исследования было продемонстрировано, что синтезированные полифторарил-содержащие лиганды **49** и **51** имеют перспективу практического использования в дизайне фотоактивных материалов для молекулярной электроники.

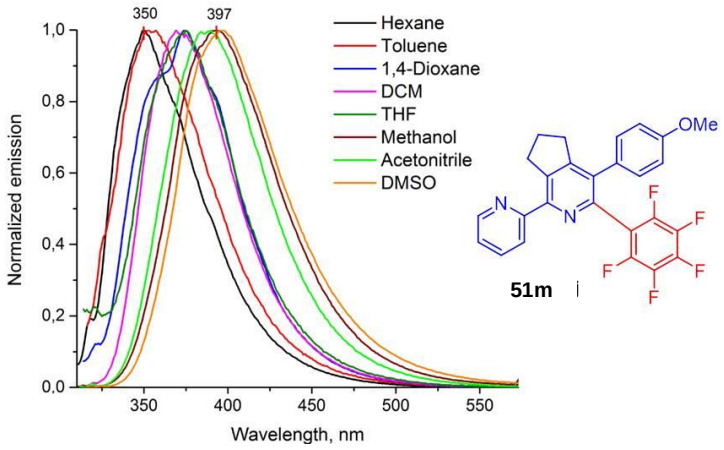


Рисунок 25 – Нормализованные спектры люминесценции для соединения **51e** в различных растворителях

Среди множества органических молекул, которые содержат в своём составе фторорганический фрагмент, особое внимание заслуживают би(гетеро)ароматические 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. Одновременно с этим одним из важнейших биогенным элементов является пиридо[1,2-*a*]индольный скаффолд, который широко распространен в дизайне ценных биологически активных соединениях и перспективных полупроводниковых материалов. Функциональные производные пиридо[1,2-*a*]индола показывают сильную флуоресценцию с эмиссией в диапазоне от синего до оранжевого в зависимости от наличия и расположения заместителей, поэтому эти структуры представляют интерес для клеточной визуализации, а также как многофункциональные флуоресцентные зонды для хемосенсорики. В этой связи поиск новых синтетических подходов, позволяющих осуществлять направленное конструирование сложных мультифункциональных органических ансамблей, представляющих интерес в дизайне материалов для флуоресцентной визуализации, 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 осуществлен направленный синтез новых фотоактивных полифторированных 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов **56** (схема 19) [П19]. Исходными соединениями для синтеза ранее неизвестных соединений **56**, содержащих в положении C(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 антраниловой кислоты **54**. В результате реакции были получены продукты перегруппировки пиридилтриазиновой системы **56**, содержащие в положении C(4) остаток пентафторфенила, с выходами 51-54%. Исключение составило взаимодействие с триазином **48n**, содержащим в положении C(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%.

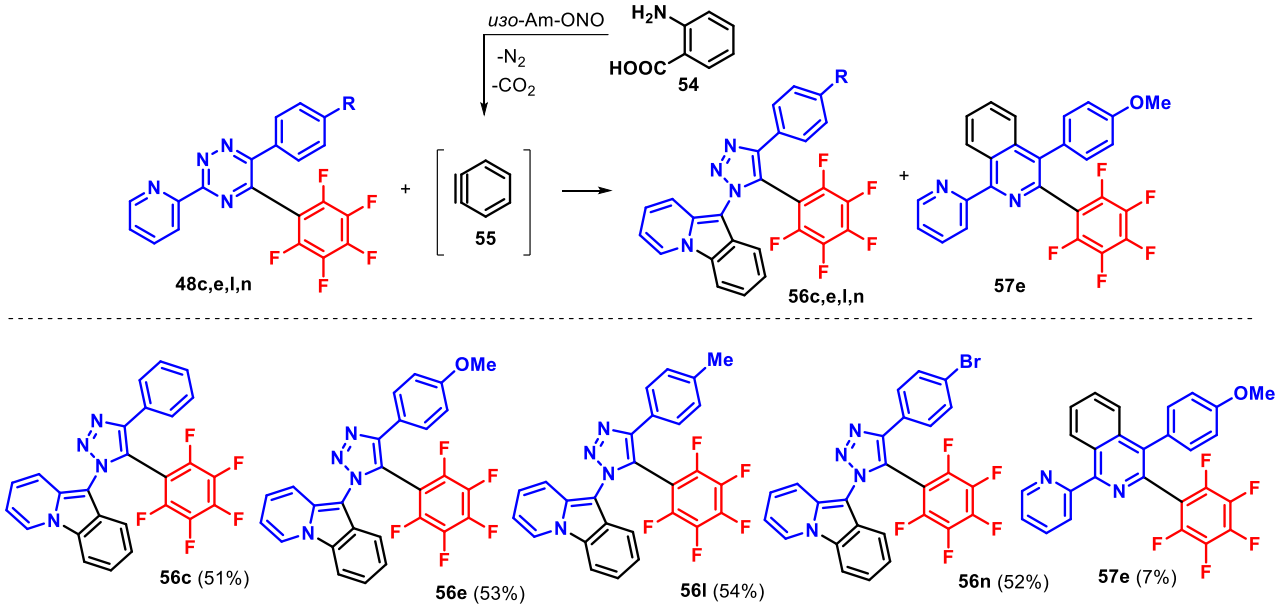


Схема 19 – Синтез полифторарилированных 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов **56**

Для оценки фотофизических свойств новых полифторарилированных бигетероарильных флуорофорных систем были проведены измерения спектров поглощения, эмиссии и времени жизни люминесценции. Спектры УФ-видимого диапазона и флуоресценции были зарегистрированы при 25 °C в ацетонитриле, результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Основные спектральные характеристики для соединений 5**6** и 5**7e** (измеренные в растворе MeCN)

№ п/п	Соединение **56** и **57**	λ_{abs}, нм	λ_{em}, нм	Стоксов сдвиг, нм/см$^{-1}$	Ф, %
1	**56c**	387, 369, 323, 310	500	113/5839	1.0
2	**56e**	407, 386, 368, 324, 310	501	98/4610	2.6
3	**56l**	387, 369, 324, 311	500	113/5839	1.1
4	**56n**	406, 386, 368, 323, 311	500	94/4630	0.8
5	**57e**	330	426, 365	96/6829	<0.1

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 (рисунок 26 *(слева)*). 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 (рисунок 26 *(справа)*). Стоит отметить, что органические соединения, флуоресцирующие зеленым светом в органических растворителях, могут быть интересны как перспективные биозонды для клеточной визуализации.

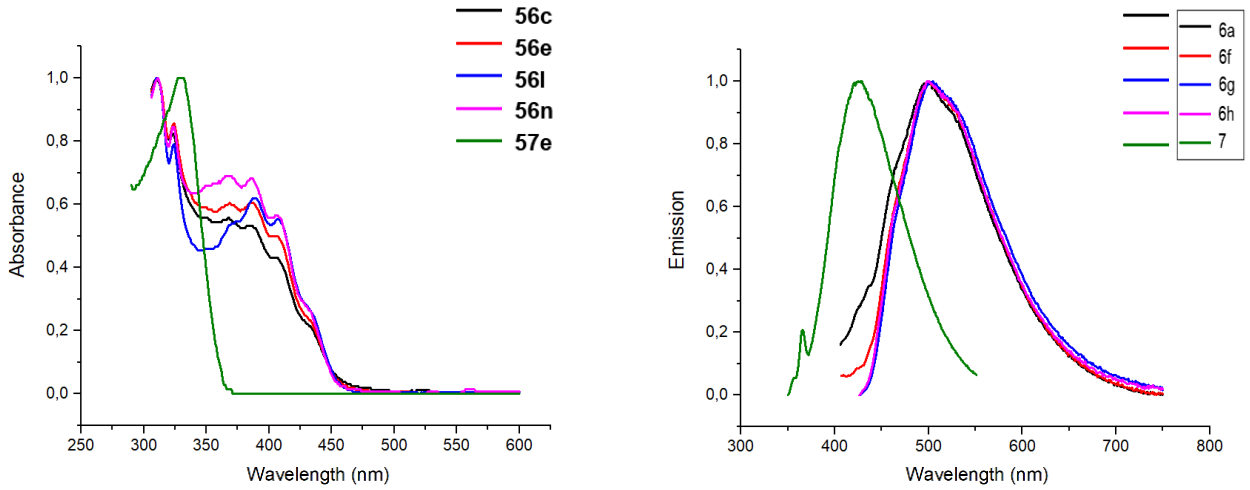


Рисунок 26 – Спектры поглощения для соединений **56** и **57e** *(слева)* и спектры эмиссии для соединений **56c** (λ_{ex} = 386 нм), **56l** (λ_{ex} = 387 нм), **56e** (λ_{ex} = 407 нм), **56n** (λ_{ex} = 406 нм), **57e** (λ_{ex} = 330 нм) *(справа)*

При расчете квантовых выходов флуоресценции была выявлена корреляция «структура-свойство» для синтезированных соединений в зависимости от природы заместителя, находящего 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 необходим условием для усиления флуоресценции.

Измерения времени жизни флуоресценции были проведены при 25°С в ацетонитриле. Параметры затухания флуоресценции для соединений **56** и **57e**: λ_{ex} = 370 нм, времена затухания (τ_1, τ_2, τ_3), соответствующие дробные вклады (α_1, α_2 и α_3), средневзвешенное время затухания (τ_{av}) и параметры качества подбора (χ^2) представлены в таблице 8. Было установлено, что зависимость «структура-свойство» для полученных веществ **56** и **57e** при измерении времени жизни флуоресценции сохраняет ту же тенденцию, как в случае с квантовыми выходами. Так, у соединений **56**, содержащих донорный фрагмент в С(4)

положении триазольного кольца, наблюдалось увеличение времени жизни по сравнению с присутствием брома в качестве заместителя **56n** с 1.1 нс до 3.13 нс в случае **56c**. Однако, несмотря на самый маленький квантовый выход флуоресценции у производного изохинолина **57** при измерении времени жизни, оно было наибольшим по сравнению с соединениями, содержащими в своём составе фрагмент 1,2,3-триазола и пиридо[1,2-*a*]индола, и составило 4.32 нс. Полученные результаты времени жизни флуоресценции коррелируют с данными для известных флуорофоров с эмиссией в зеленой зоне (DAPI (4′,6-диамидино-2-фенилиндол) τ = 2.78 нс и родамин 123 (6-амино-9-(2-метоксикарбонилфенил)ксантен-3-илиден]азиния хлорид) τ = 3.97 нс), которые используют для биовизуализации. Совокупность данных факторов позволяет рассматривать полученные соединения в качестве перспективных флуорофоров для исследования биохимических внутриклеточных процессов.

Таблица 8 – Значения времени жизни флуоресценции для **56** и **57e** в ацетонитриле

№ п/п	Соединение **56** и **57**	τ_1, нс[a]	α_1[b]	τ_2, нс[a]	α_2[b]	τ_3, нс[a]	α_3[b]	τ_{av}[c]	χ^2[d]
1	**56c**	0.56	-0.52	1.55	1.32	6.93	0.20	3.13	1.17
2	**56f**	1.92	0.92	7.47	0.08	-	-	2.38	1.15
3	**56g**	1.83	1.38	5.00	0.13	6.37	-0.51	2.86	0.92
4	**56h**	0.62	0.90	5.55	0.10	-	-	1.1	1.02
5	**57e**	3.50	0.66	5.93	0.34	-	-	4.32	0.89

[a] Время затухания. [b] Дробные вклады. [c] Средневзвешенное время затухания $\tau_{av} = \Sigma (\tau_i \times \alpha_i)$.
[d] Параметры качества подбора

Таким образом, были впервые синтезированы новые полифторированные 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индольные ансамбли при использовании комбинированной стратегии, включающей S_N^H реакции в 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинах с последующей вицинальной модификации посредством превращений 5-(перфторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов с участием ариновых интермедиатов. При исследовании фотофизических свойств полученных флуорофоров, в которых биогенные полифторарильный, триазольный и пиридоиндольный фрагменты образуют единую хромофорную систему, было обнаружено, что такие вещества флуоресцируют зеленым светом в ацетонитрильных растворах. Изучение фотофизических характеристик, таких как квантовый выход и время жизни люминесценции, позволило обнаружить корреляции «структура – фотохимические свойства» для полученных флуорофорных систем, что открывает новые возможности в дизайне перспективных органических фотоактивных соединений с заданными свойствами.

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 моноядерные металлокомплексные соединения [M(hfac)$_2$**48c**,**e**] и [M(hfac)$_2$**49c**,**e**] с ионами переходных металлов (M = Co, Cu, Mn) (схема 20) [П20].

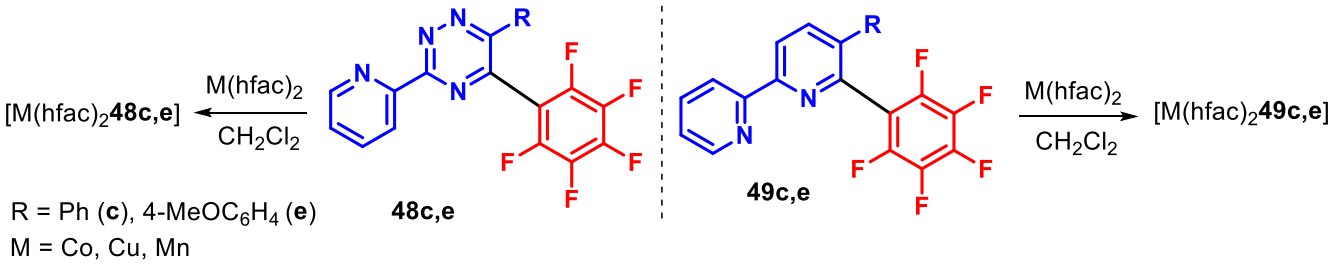
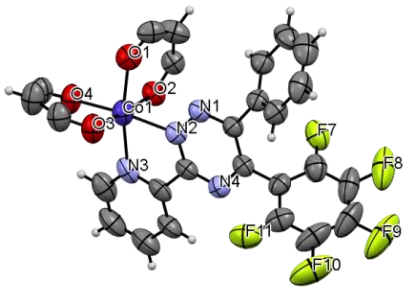
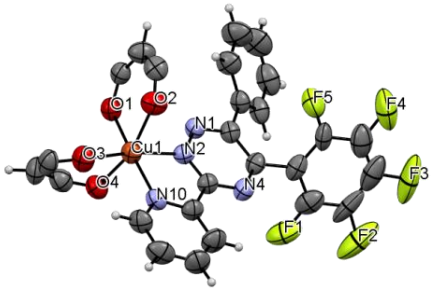


Схема 20 – Синтез металлокомплексных соединений на основе синтезированных 2-пиридил-1,2,4-триазиновых **48c,e** и 2,2'-бипиридиновых **49c,e** лигандных систем

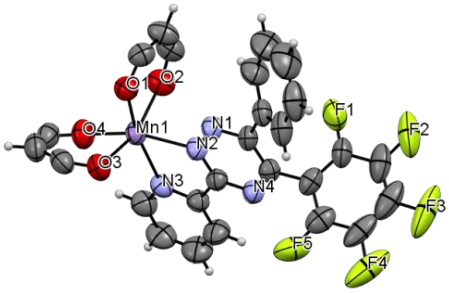
Строение координационных соединений подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 27). Стоит отметить, что синтезированные металлокомплексы полифторсодержащих лигандов с переходными металлами имеют хорошие перспективы практического использования в качестве перспективных гибридных (органо-неорганических) материалов для различных областей молекулярной электроники, в частности в качестве сигналообразующих функциональных блоков для селективного электрокаталитического обнаружения аналитов.



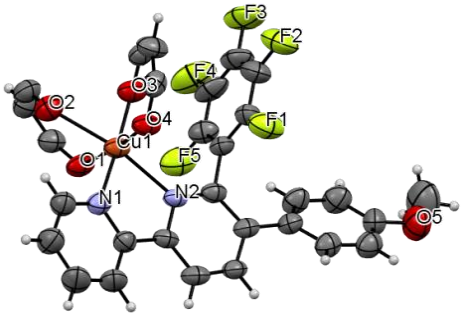
[Co(hfac)$_2$**48c**] (CCDC 2201622)



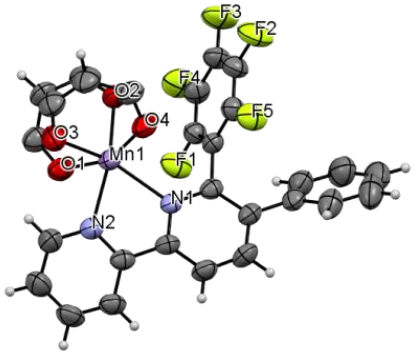
[Cu(hfac)$_2$**48c**] (CCDC 2201619)



[Mn(hfac)$_2$**48c**] (CCDC 2201623)



[Cu(hfac)$_2$**49e**] (CCDC 2201621)



[Mn(hfac)$_2$**49c**] (CCDC 2201624)

Рисунок 27 – Молекулярная структура металлокомплексных соединений [M(hfac)$_2$**48**] и [M(hfac)$_2$**49**] с ионами переходных металлов (M = Co, Cu, Mn) (для удобства восприятия группы CF_3 не показаны)

Таким образом, стратегия не катализируемых переходными металлами прямых C-H/C-Li сочетаний азинов и азин-N-оксидов с пентафторфениллитием была успешно реализована по схеме нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H) в комбинации с реакциями аза-Дильса-Альдера, а также родственными структурными трансформациями с участием ариновых интермедиатов для синтеза ряда пентафторфенил-модифицированных азагетероциклических ансамблей различной архитектуры. Пентафторарилированные 1,2,4-триазины, их дигидроаналоги, а также производные 2,2’-бипиридина и пиридо[1,2-*a*]индола были получены с хорошими выходами, проведено комплексное изучение их фотофизических свойств, продемонстрирован эффект положительного сольватохромизма, выявлены корреляции «структура – фотофизические свойства», изучены координационные свойства. Синтезированные флуорофорные системы и их металлокомплексы с переходными металлами заслуживают внимания при конструировании перспективных органических и гибридных материалов с заданными свойствами для молекулярной электроники, медицинской химии, электрокатализа и смежных областей.

2.1.1.5.2 Не катализируемые переходными металлами C–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*-имиазол-1-оксидов **39a-l** с пентафторфениллитием **47-Li**, полученным из пентафторбензола **47-H** *in situ* (схема 21) [П21]. 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^HAO). 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^HAO схеме с получением содержащих N-оксидную группу продуктов **60** с выходами 62-76%.

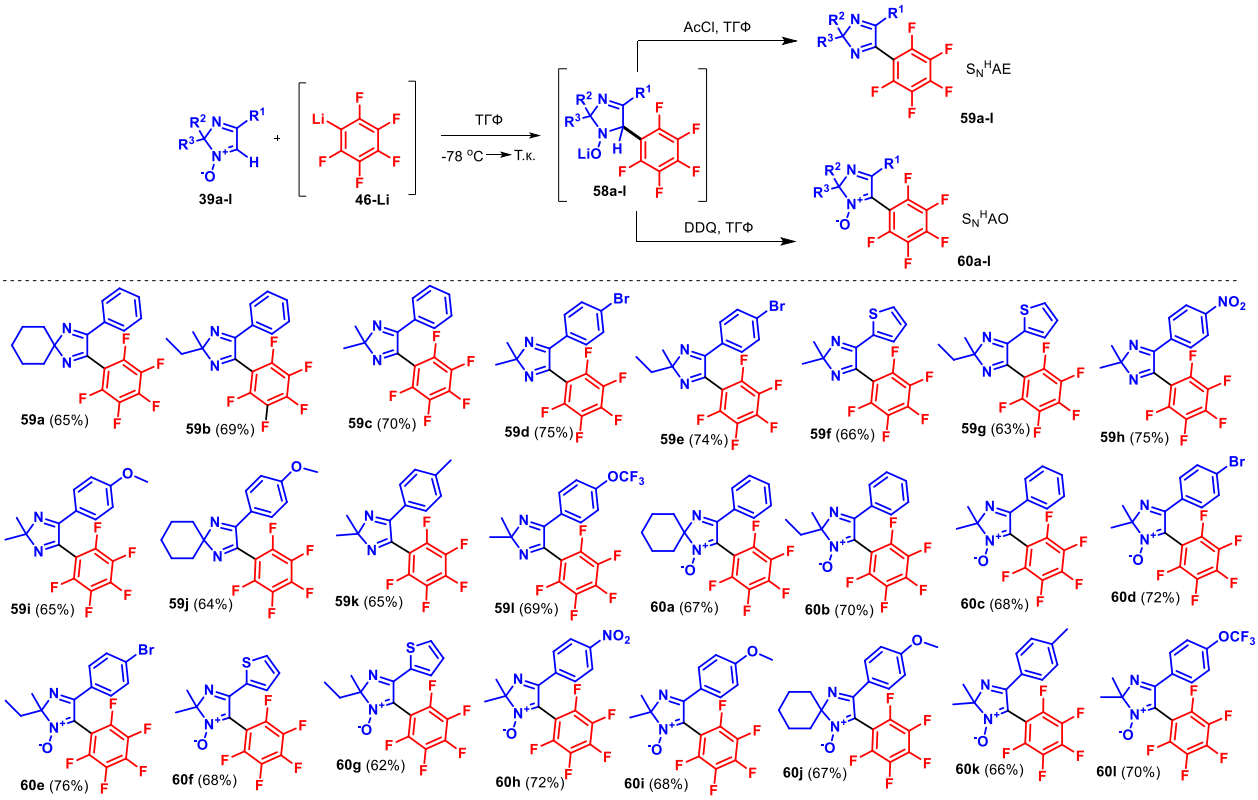


Схема 21 – Синтез 2*H*-имиазол-1-оксидов **59** и **60** с пентафторфениллитием по схеме «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE) или по схеме «Присоединение – Окисление» (S_N^HAO)

Для определения оптимальных условий получения дезоксигенированных продуктов С–С сочетания **59** было выбрано модельное взаимодействие 2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксида **39c** с пентафторфениллитием **47-Li**, полученным *in situ* из пентафторбензола **47-H** по реакции с соответствующим основанием (таблица 9). Данная реакция проходит по механизму «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE), включая взаимодействие интермедиата **58c** с дезоксигинирующим агентом с последующим отщеплением легко уходящей группы и образованием S_N^H продукта 2,2-диметил-4-(перфторфенил)-5-фенил-2*H*-имидазола **59c**. Подбор основания, дезоксигенирующего агента и их эквимолярных соотношений позволил увеличить выход целевого продукта **59c** до 70%. Стоит отметить, что в отсутствие элиминирующего агента удалось зафиксировать продукт реакции в следовых количествах. В оптимизированных условиях был получен ряд 2*H*-имидазолов **59**, содержащих электрондонорные и электронакцепторные заместители в вицинальном расположении, модифицированных пентафторфенильным фрагментом.

Таблица 9 – Оптимизация реакции C-H/C-Li сочетаний 2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксида **39c** с пентафторфениллитием **47-Li**[a]

№ п/п	Температура, °C	Основание, экв.	Элиминирующий агент	Выход **59c**, %[b]
1	-78	*втор*-BuLi (1.1)	AcCl	48
2	-78	*трет*-BuLi (1.1)	AcCl	46
3	**-78**	***н*-BuLi** (1.1)	**AcCl**	**70**
4	-78	*н*-BuLi (1.5)	AcCl	49
5	-78	*н*-BuLi (1.1)	AcCl	62[c]
6	-78	*н*-BuLi (1.1)	AcCl	66[d]
7	-78	*н*-BuLi (1.1)	AcBr	45
8	-78	*н*-BuLi (1.1)	Ac_2O	50
9	-78	*н*-BuLi (1.1)	TFAA	25
10	-78	*н*-BuLi (1.1)	TMSCl	65
11	-20	*н*-BuLi (1.1)	AcCl	20
12	-78	*н*-BuLi (1.1)	-	следы

[a] Реакция проведена с использованием 2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксида **39c** (1.00 ммоль, 0.188 г, 1.0 экв.), пентафторбензола **47-H** (1.00 ммоль, 0.1 мл, 1.0 экв.) и элиминирующего реагента (1.00 ммоль, 1.0 экв.) в сухом ТГФ. [b] Выход изолированных продуктов. [c]Элиминирующий агент был использован при 0°C. [d]AcCl (2.0 экв.) был добавлен при 0°C

Для нахождения оптимальных условий реакций C-H/C-Li сочетания по схеме «Присоединение – Окисление» (S_N^HAO) в качестве модельного гетероциклического субстрата было выбрано соединение **39c**. Была проведена оценка влияния температуры, времени выдержки и окислителя на выход целевого соединения для того, чтобы найти оптимальные условия для синтеза продуктов С–С сочетания, содержащих $N^+–O^-$ группу (таблица 10). Было обнаружено, что максимальный выход продукта **60c** может быть достигнут при использовании DDQ в качестве окислителя (1.5 экв.) и кипячении

реакционной смеси в ТГФ в течение 4 ч. Стоит отметить, что в случае использования окислителей на основе бензохинонов (*о*-хлоранил, *п*-хлоранил) или гипервалентного йода (PIDA) в различных соотношениях, а также при изменении времени выдержки реакции не наблюдалось увеличения выхода продуктов реакции. В оптимизированных условиях синтезирован ряд 2*H*-имидазол-1-оксидов **60**, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные функциональные блоки в вицинальном положении и модифицированных пентафторфенильным фрагментом.

Таблица 10 – Оптимизация условий реакции по схеме «Присоединение – Окисление» (S_N^HAO)[a]

№ п/п	Температура, °C	Окислитель, экв.	Время кипячения, ч	Выход **60c**, %[b]
1	-78	DDQ (1.5)	4	12
2	0	DDQ (1.5)	4	25
3	кипячение	DDQ (1.5)	1	48
4	**кипячение**	**DDQ (1.5)**	**4**	**68**
5	кипячение	DDQ (1.0)	4	52
6	кипячение	DDQ (1.5)	7	65
7	кипячение	DDQ (3.0)	4	66
8	кипячение	*о*-хлоранил (1.5)	4	50
9	кипячение	*п*-хлоранил (1.5)	4	49
10	кипячение	PIDA (1.5)	4	58

[a] Условия реакции: **39c** (1.00 ммоль), **47-H** (1.00 ммоль), *н*-BuLi (1.1 ммоль) и окислитель в сухом ТГФ. [b] Выход продуктов после выделения и очистки

Известно, что пентафторфенильный фрагмент является важнейшим конструкционным блоком перспективных фотоактивных соединений, на основе которых, в частности, известны сенсорные системы для определения pH в органических растворителях и живых системах и др. В этой связи синтезированные 5,6-дизамещенные перфторфениларилированные 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 (таблица 11).

Таблица 11 – Фотофизические свойства синтезированных 2*H*-имидазолов **59** (измеренные в MeOH)

№ п/п	Соединения **59**	λ_{abs}, нм	λ_{em}, нм	Ф, %
1	**59a**	263	317	<0.1
2	**59b**	266	316	<0.1
3	**59c**	259	316	<0.1
4	**59d**	272	316	<0.1
5	**59e**	272	317	<0.1
6	**59f**	261, 302	333, 420 (уш.)	<0.1
7	**59g**	304	333, 420 (уш.)	<0.1
8	**59h**	272	316	0.6
9	**59i**	305	331, 475 (уш.)	0.1
10	**59j**	305	335, 464 (уш.)	0.2
11	**59k**	277	317, 352(уш.)	<0.1
12	**59l**	256	316	1.9

Длины волн поглощения соединений **59** находятся в области среднего и дальнего ультрафиолетового диапазона 256-304 нм. Спектры эмиссии растворов выбранных соединений **59** измеряли при длине волны возбуждения, соответствующей длинноволновому максимуму в спектрах поглощения. В случае соединений с λ_{abs} менее 290 нм длина волны возбуждения составляла 290 нм. 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 λ_{em} = 352-475 нм, что, вероятнее всего, обусловлено эффектом 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 обнаружено, что наличие эффекта ICT зависит существенным образом от природы и полярности растворителей. На рисунке 28 *(слева)* представлены спектры эмиссии 2,2-диметил-4-(перфторфенил)-5-(тиенил-2)-2*H*-имидазола **59f** в различных растворителях. Было показано, что в случае использования полярных протонных растворителей для **59f** наблюдается появление дополнительного максимума эмиссии λ_{em} = 420 нм (λ_{ex} = 302 нм) в MeOH и при λ_{em} = 420 нм (λ_{ex} = 300 нм) в EtOH. В то же время при использовании как полярных апротонных

растворителей (DMF, MeCN, ТГФ, DCM, 2-MeТГФ, EtOAc, DMSO), так и неполярных (циклогексан, толуол) подобного явления не наблюдалось.

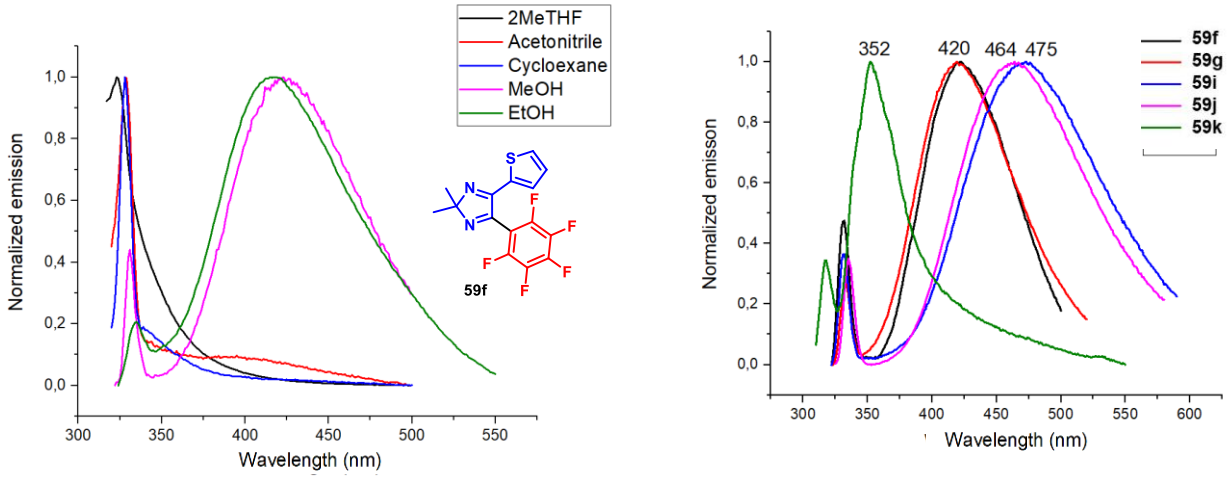


Рисунок 28 – Спектры поглощения для **59f** в различных растворителях *(слева)* и сравнение спектров эмиссии: для различных производных **59** в MeOH *(справа)*

При исследовании влияния донорных заместителей различной силы, расположенных в C(2) и C(5) положениях 2*H*-имидазольного кольца, на эффект внутримолекулярного переноса заряда было обнаружено явление батохромного сдвига (рисунок 28 *(справа)*): в случае наличия метильной группы в *n*-положении фенильного кольца **59k** приводит к максимальной волне эмиссии λ_{em} = 352 нм (λ_{ex} = 290 нм), тиенильного **59f,g** – к максимуму испускания λ_{em} = 420 нм (λ_{ex} = 302 нм), *n*-метоксифенильного – λ_{em} = 475 нм (λ_{ex} = 302 нм) для **59i** и λ_{em} = 464 нм (λ_{ex} = 305 нм) для **59j**.

Стоит отметить, что появление ICT эффекта, наблюдаемого в полярных протонных растворителях, для 4,5-дизамещенных 2*H*-имидазолов, может быть обусловлено активацией «пуш-пульной» системы при взаимодействии с молекулами полярного протонного растворителя (MeOH, EtOH). Согласно предполагаемому механизму сначала происходит взаимодействие молекулы спирта с атомом азота имидазольного кольца N(1), сопровождаемое перераспределением электронной плотности в молекуле, описываемым резонансными структурами **59f-A-C** (схема 22). Наличие стабилизированной системы сопряженных π-связей в структуре **59f-C** обеспечивает процесс переноса заряда от донорной части молекулы (2-тиенильный заместитель) к акцепторной (пентафторфенильный заместитель). В случае 5-фенилзмещенных производных, а также соединений, содержащих арильные заместители при C(5), а именно электроноакцепторные фрагменты, такие как атом брома, нитро-, трифторметоксильная группы, явление внутримолекулярного переноса заряда не наблюдалось.

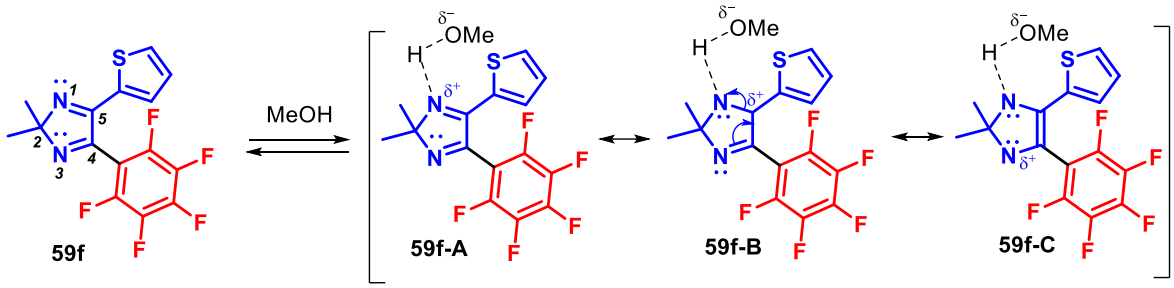


Схема 22 – Предполагаемый механизм активации сопряженной пуш-пульной π-системы 2,2-диметил-4-(перфторфенил)-5-(тиенил-2)-2*H*-имидазола **59f**

Таким образом, методология нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) была впервые применена для проведения не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидов **38**, содержащих различные электронодонорные и электроноакцепторные заместители при C(5), с пентафторфениллитием. Для синтезированных вицинально дизамещенных 2*H*-имидазолов были исследованы фотофизические свойства: записаны спектры поглощения, эмиссии, рассчитан абсолютный квантовый выход флуоресценции. Для ряда соединений обнаружен эффект внутримолекулярного переноса заряда (ICT) в полярных протонных растворителях, а также выявлены закономерности «структура-свойство» в явлении батохромного сдвига, позволяющие осуществлять настройку структуры фотоактивной молекулы, открывая перспективу применения синтезированных «пуш-пульных» систем в дизайне флуорометрических молекулярных сенсоров.

Для синтеза флуорофоров с улучшенными фотофизическими характеристиками (эмиссия в длинноволновом диапазоне, положительный сольватохромизм, повышенный квантовый выход) была применена стратегия функционализации по *пара*-положению арильного фрагмента [П22]. В частности, была использована реакция Сузуки-Мияуры между 4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазолом **59d** и бороорганическими кислотами **60a-f**, содержащими сильный электрондонорный функциональный блок (фрагменты трифениламина, карбазола, полиметоксибензола), в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ (10 мол. %) как катализатора, K_2CO_3 (5 экв.) в качестве основания и смеси 1,4-диоксан/вода в качестве растворителя (схема 23).

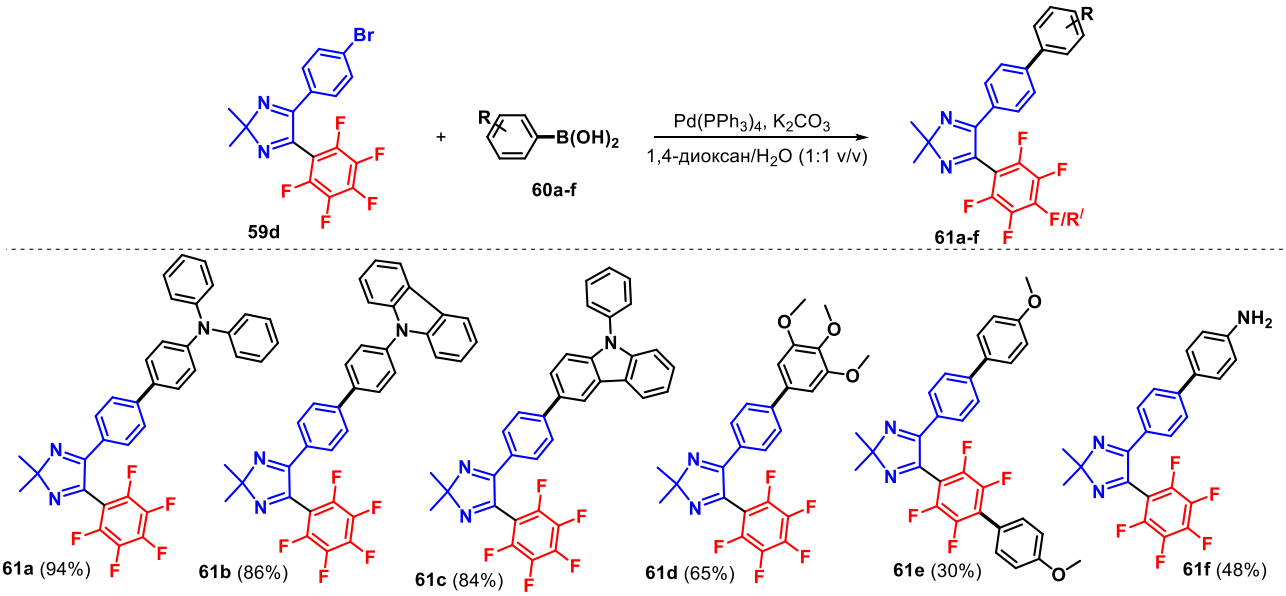


Схема 23 – Синтез 4-(перфторфенил)-5-арил-2*H*-имидазольных флуорофоров **61a-f** по реакции Сузуки-Мияуры

В результате были получены шесть новых флуорофоров **61a-f** на основе пентафторфенил-модифицированного 2*H*-имидазола **59d** с выходами 30–94%. Во всех случаях оказалось, что реакция протекает региоселективно с высокими выходами целевых продуктов, за исключением *n*-метоксифенилборной кислоты. В этом случае был выделен продукт дизамещения **61e** с выходом 30%, при этом продукт монозамещения не был обнаружен при анализе спектров ЯМР реакционной смеси.

Для синтезированных флуорофорных систем были проанализированы спектры поглощения, эмиссии, определены значения абсолютного квантового выхода в органических растворителях (толуол, MeCN, ТГФ, ДМСО) с различной диэлектрической проницаемостью и в смеси буфера Бриттона-Робинсона (BRB) BRB/DMSO (99/1 об. доли, pH 7). В зарегистрированных спектрах поглощения наблюдаются одиночные пики в диапазоне 314–386 нм, относящиеся к π→π* переходу, за исключением спектра соединения **61c**, содержащего два пика (рисунок 29 *(слева)*, таблица 12). Следует отметить, что 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.

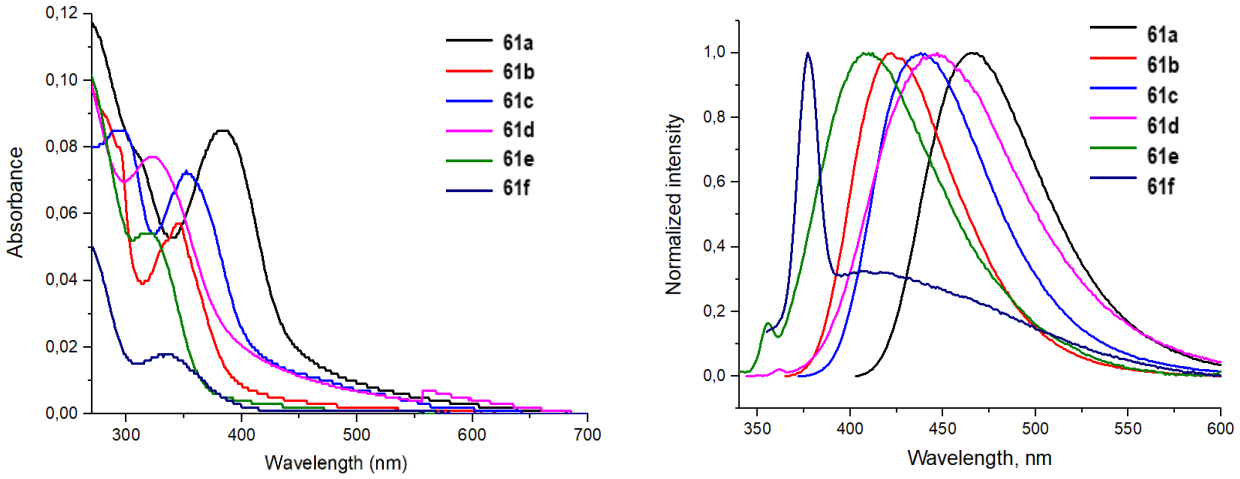


Рисунок 29 – Нормализованные спектры поглощения для 4-(перфторфенил)-5-арил-2*H*-имидазольных флуорофоров **61a-f** в смеси BRB/DMSO (99/1% об. Доли, pH 7) *(слева)* и эмиссии в смеси BRB/DMSO (99/1% об. Доли, pH 7) при λ = 383 нм для **61a**, λ_{ex} = 345 нм для **61b**, λ_{ex} = 352 нм для **61c**, λ_{ex} = 324 нм для **61d**, λ_{ex} = 317 нм для **61e**, λ_{ex} = 335 нм для **61f** *(справа)* при концентрации флуорофора C = $1 \cdot 10^{-5}$ M

Таблица 12 – Данные по абсорбции для флуорофоров **61** в различных растворителях

№ п/п	Флуорофор	λ_{abs}, нм[a]				
		BRB/ДМСО (pH 7, 99/1 об. доли)	ДМСО	MeCN	ТГФ	толуол
1	**61a**	386	367	358	366	371
2	**61b**	348	331	327	340, 329	341
3	**61c**	351	344	334	340	343
4	**61d**	314	318	309	317	318
5	**61e**	325	317	310	314	315
6	**61f**	335	340	337	350	340

[a] Концентрация флуорофора C = $1 \cdot 10^{-5}$ M, комнатная температура

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 (рисунок 29 *(справа)*, таблица 13). Следует отметить, что положение полосы излучения существенным образом зависит от уровня силы электронодонорного фрагмента и природы используемого растворителя. В частности, флуорофор **61a**, содержащий дифениламинорадикал, характеризуется λ_{em} = 446 нм в толуоле и λ_{em} = 610 нм в ДМСО. Напротив, соединение **61f**, содержащее свободную аминогруппу, имеет λ_{em} = 438 нм в толуоле и λ_{em} = 526 нм в ДМСО, соответственно. Обнаруженные результаты можно объяснить тем, что полярный растворитель (ДМСО) способен стабилизировать возбужденное состояние **61a**, в котором

больше электронов участвует в процессе ICT, по сравнению с соединением **61f**, что приводит к излучению в более длинноволновой области.

Таблица 13 – Данные по эмиссии для флуорофоров **61** в различных растворителях

№ п/п	Флуорофор	λ_{em}, нм[a]				
		BRB/ДМСО (pH 7) (99/1 об. Доли)	ДМСО	MeCN	ТГФ	толуол
1	**61a**	468 (уш.)	610 (уш.)	600 (уш.)	498 (уш.)	446 (уш.)
2	**61b**	422 (уш.)	540 (уш.)	539 (уш.)	450 (уш.)	406 (уш.)
3	**61c**	438 (уш.)	519 (уш.)	516 (уш.)	451 (уш.)	407 (уш.)
4	**61d**	445 (уш.)	552 (уш.), 351	553 (уш.), 339	472 (уш.)	427 (уш.)
5	**61e**	406 (уш.)	472 (уш.)	461 (уш.)	417 (уш.), 346	391 (уш.), 348
6	**61f**	377, 430 (уш.)	526 (уш.), 403	417 (уш.), 374	512 (уш.)	438 (уш.)

[a] Спектры эмиссии измерялись при длине волны возбуждения, соответствующей длинноволновому максимуму в спектрах поглощения. Концентрация флуорофора C = $1 \cdot 10^{-5}$ M при комнатной температуре в соответствующем растворителе

Для подтверждения наличия эффекта сольватохромизма в ряду 4-(перфторфенил)-5-арил-2*H*-имидазолов были изучены спектры поглощения и эмиссии в растворителях разной полярности на примере 4'-(2,2-диметил-5-(перфторфенил)-2*H*-имидазол-4-ил)-N,N-дифенил-[1,1'-бифенил]-4-амина **61a** (рисунок 30). В результате было обнаружено, что пик эмиссии смещается в сторону бóльших длинных волн при увеличении полярности используемых растворителей: от 400 нм в циклогексане до 610 нм в ДМСО. Следует отметить, что во всех случаях обнаружен эффект внутримолекулярного переноса заряда (ICT), за исключением циклогексана, в котором также обнаруживается как эффект ICP, так и явление локального возбуждения (LE). Стоит отметить, что экспериментальные значения, иллюстрирующие сольватохромизм и максимальный батохромный сдвиг (~ 200 нм), оказались значительно выше, чем для ранее известных производных имидазола, а именно трифенилимидазол-фенилакрилонитрила (~ 65 нм) или вспомогательного гидроксифенантро[9,10-d]имидазола (~ 40 нм). График Липперта-Матага (рисунок 31) был использован для анализа спектроскопических данных соединения **61a**, чтобы подтвердить взаимосвязь между Стоксовым сдвигом ($см^{-1}$) и поляризуемостью растворителя (Δf). Так, был обнаружен значительный батохромный сдвиг положения максимума флуоресценции.

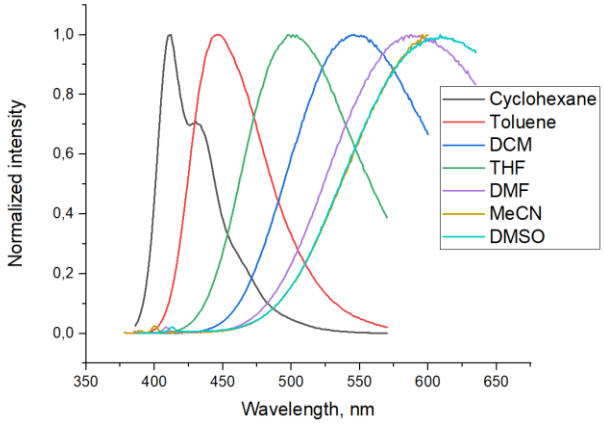


Рисунок 30 – Нормализованные спектры эмиссии для соединения **61a** в различных растворителях. Концентрация флуорофора C = $1 \cdot 10^{-5}$ M, λ_{ex} = 366 нм (циклогексан), λ_{ex} = 371 нм (толуол), λ_{ex} = 366 нм (дихлорметан), λ_{ex} = 366 нм (ТГФ), λ_{ex} = 365 нм (ДМФА), λ_{ex} = 358 нм (MeCN), λ_{ex} = 367 нм (ДМСО)

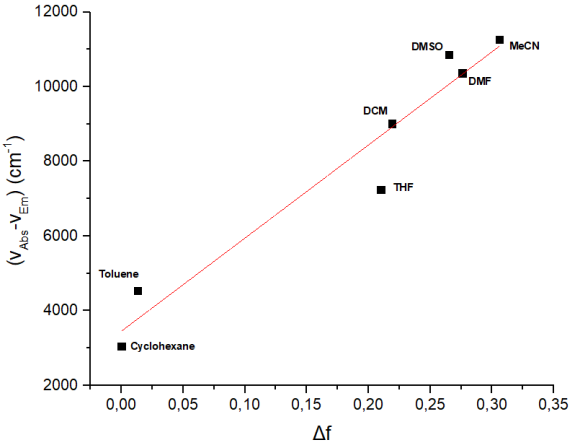


Рисунок 31 – График Липперта-Матага для соединения **61a**

Для оценки эффективности люминесценции были определены абсолютные квантовые выходы флюоресценции всех соединений в различных растворителях (таблица 14). Установлено, что квантовые выходы (Ф) зависят от природы растворителей. Для большинства соединений наблюдается тенденция увеличения Ф при уменьшении полярности растворителей. В частности, значения Ф 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. Так, в случае соединения **61c** были обнаружены следующие квантовые выходы: 12, 26, 89, 55 % в ДМСО, ацетонитриле, ТГФ и толуоле, соответственно. Сравнивая с соответствующими значениями Ф, 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 водорастворимыми флуорофорами в представленном ряду.

Таблица 14 – Абсолютные квантовые выходы флуоресценции для **61a-f**

№ п/п	Соединение	Квантовый выход Ф, %[a]				
		BRB/ДМСО (pH 7) (99/1% об. Доли)	ДМСО	MeCN	ТГФ	толуол
1	**61a**	15	0.3	6	55	95
2	**61b**	19	15	4	96	44
3	**61c**	16	12	26	89	55
4	**61d**	4	<0.1	3	51	81
5	**61e**	6	54	69	21	4
6	**61f**	<0.1	<0.1	4	21	63

[a] Концентрация флуорофора C = $1 \cdot 10^{-5}$ M при комнатной температуре в соответствующем растворителе.

Также было исследовано влияние pH среды на интенсивность люминесценции для соединений **61a-c**. Было обнаружено, что графики экспериментальных зависимостей близки к сигмоидальной форме (рисунок 32 *(слева)*) в диапазоне pH 2-10. При использовании уравнения Гендерсона-Хассельбаха были вычислены константы pK_a. В результате 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 (рисунок 32 *(справа)*), графики являются линейными. Параметры полученных линейных регрессий приведены в таблице 15, причем наилучшие аналитические характеристики продемонстрированы для соединения **61c**.

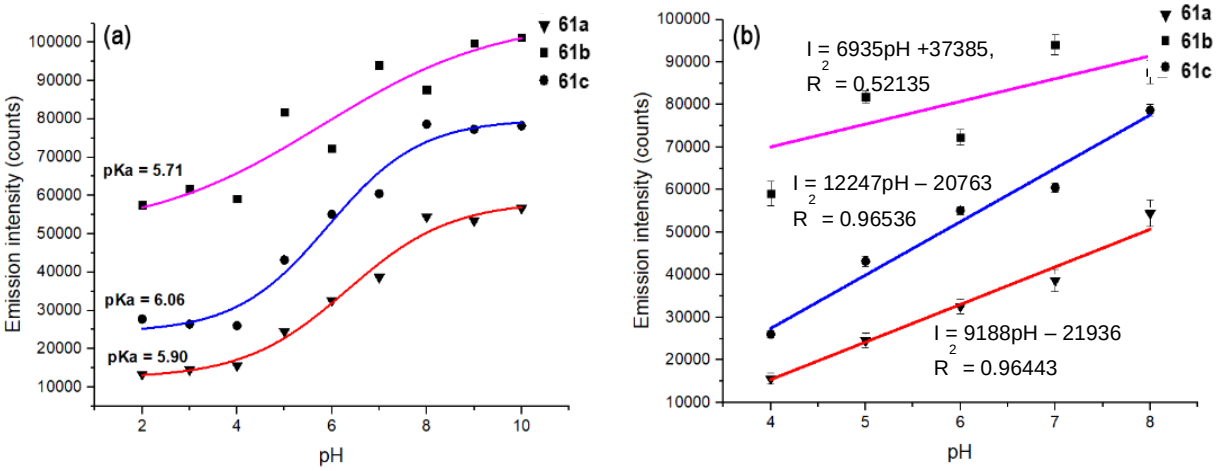


Рисунок 32 – Графики интенсивности флуоресцентного излучения в диапазоне pH 2-10 (a) и 4-8 (b) для **61a-c**. Концентрация флуорофора C = $1 \cdot 10^{-5}$ M при комнатной температуре в BRB/ДМСО (99/1 об. доли)

Таблица 15 – Параметры линейной регрессии I=(k±Δk)×pH + (b± Δb), n=5, P=0.95

№ п/п	Соединение	Параметры регрессии		Предел обнаружения LOD	R^2
		$(k±Δk)×10^3$	$(b± Δb)×10^3$		
1	**61a**	9.1±0.8	-22±5	0.35	0.9644
2	**61b**	6.9±2.9	37±18	-	0.5213
3	**61c**	12.2±1.1	-21±7	0.20	0.9653

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** (схема 24). В результате 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.

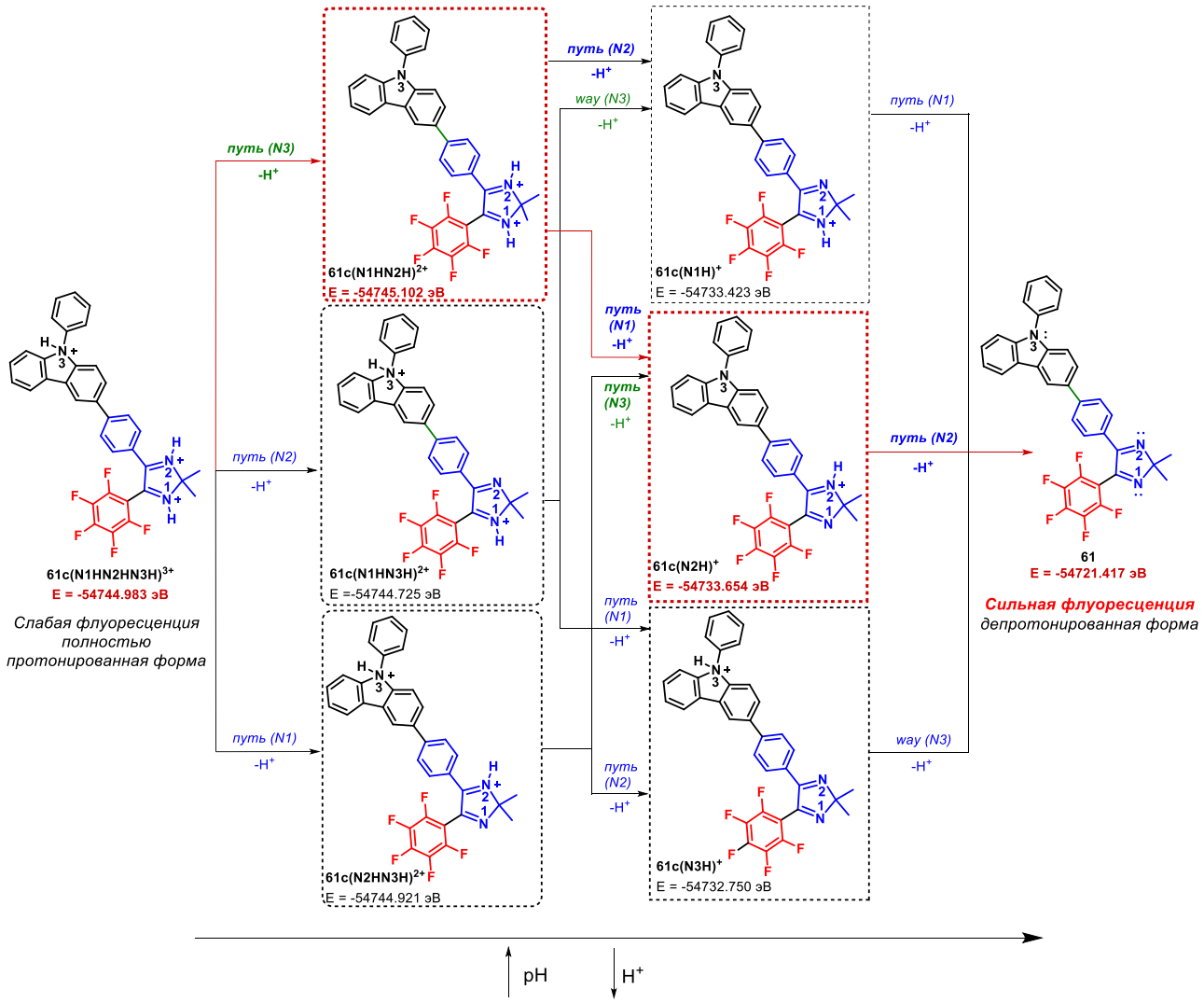


Схема 24 – Последовательность депротонирования флуорофора **61c** со значениями свободной энергии для каждой формы

Расчетные энергии ВЗМО-НСМО для молекулы **61c** и ее протонированных форм приведены в таблице 16. Согласно данным теоретических расчетов электронный переход с с ВЗМО на НСМО ($S_0 \rightarrow S_1$, вклад 85%) и с ВЗМО-1 на НСМО ($S_0 \rightarrow S_2$, вклад 100%) имеют место в депротонированных формах. Напротив, в полностью протонированной форме **61c(N1HN2HN3H)**$^{3+}$ перенос электрона с ВЗМО-1 на НСМО маловероятен, при этом происходит только переход ВЗМО на НСМО ($S_0 \rightarrow S_1$, вклад 76%). Следовательно, можно предположить, что в депротонированной форме **61c** представляется возможным фотоиндуцированный перенос электронов (PET) от ВЗМО к ВЗМО-1, из-за малой энергетической щели (ΔE = 0.168 эВ) в этом случае. В то же время в протонированной форме **61c(N1HN2HN3H)**$^{3+}$ данный эффект маловероятен из-за большой энергетической щели (ΔE = 0.7211 эВ) между уровнями ВЗМО и ВЗМО-1. Последнее может объяснить уменьшение интенсивности флуоресценции молекулы **61c** при протонировании и ее исчезновение в полностью N-протонированной форме **61c(N1HN2HN3H)**$^{3+}$.

Таблица 16 – Расчетные значения энергетических уровней для протонированной и не протонированной форм флуорофора **61c**

№ п/п	Молекулярная орбиталь	**61c**, эВ	**61c(N2H)**$^{+}$, эВ	**61c(N2HN1H)**$^{2+}$, эВ	**61c(N2HN1HN3H)**$^{3+}$, эВ
1	НСМО+1	-1.556	-1.900	-2.761	-2.885
2	НСМО	-2.246	-3.460	-4.600	-4.708
3	ВЗМО	-5.768	-5.849	-5.942	-6.748
4	ВЗМО-1	-5.935	-6.113	-6.218	-7.469
5	ВЗМО-2	-7.028	-7.208	-7.266	-7.654
6	ВЗМО – (ВЗМО-1)	0.168	0.264	0.275	0.721

Распределение электронной плотности для флуорофора **61c** и наиболее энергетически выгодных протонированных форм **61c(N2HN1H)**$^{2+}$ и **61c(N2HN1HN3H)**$^{3+}$ показано на рисунке 33. 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 имидазольного фрагмента, электрондефицитность которого обусловлена наличием сильного электроноакцепторного заместителя, а именно пентафторфенила. Подобные процессы, по-видимому, происходят и в случае других «пуш-пульных» флуорофоров имидазольного ряда.

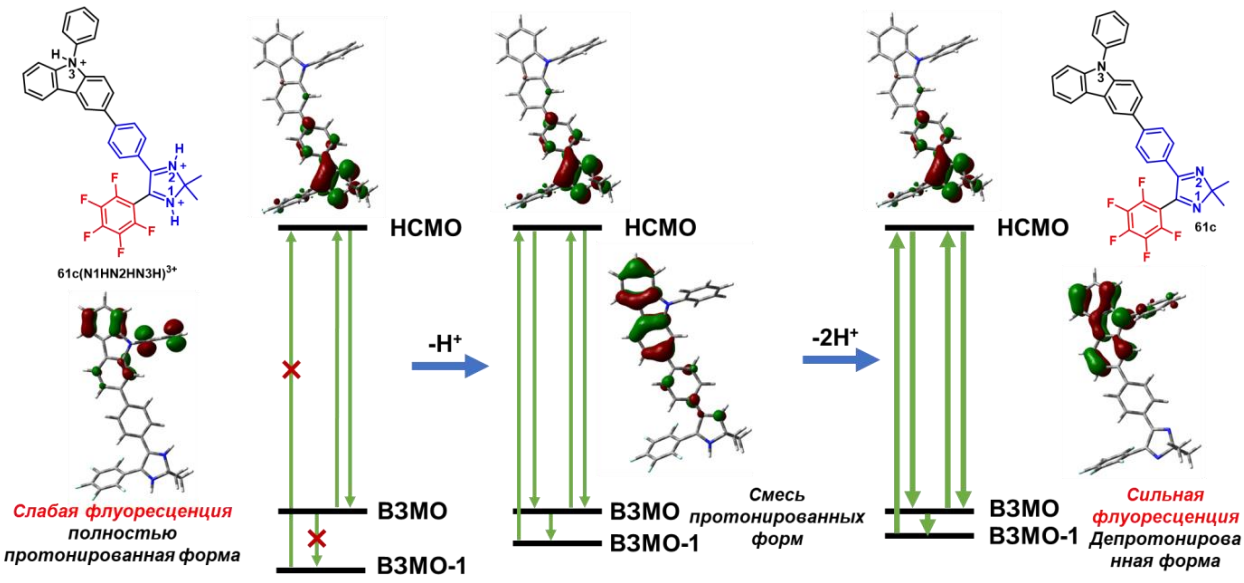


Рисунок 33 – Вероятный механизм разгорания флуоресценции и электронных переходов по молекулярным орбиталям флуорофора **61c** и его протонированных форм

Таким образом, как экспериментальные данные, так и результаты теоретических расчетов подтверждают протон-зависимый механизм внутримолекулярного переноса заряда (ICT), реализуемый в ряду синтезированных пентафторфенил-замещенных 2*H*-имидазольных флуорофоров. Линейный характер градуировочной зависимости в близком к физиологическому диапазону pH, а также характеристичный наклон и коэффициент детерминации, являются отличительными свойствами карбазол-содержащего пентафторарил-замещенного 2*H*-имидазола **61c**, рассматриваемого в качестве наиболее перспективного флуоресцентного зонда для определения pH в биологических средах.

Для оценки влияния синтезированных флуорофоров на жизнеспособность клеточных структур было проведено исследование цитотоксичности данных соединений при использовании колориметрический теста оценки метаболической активности клеток линии HEK-293 (рисунок 34). 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), как было обнаружено, не носят статистической значимости. Таким образом, молекулу **61c** можно рассматривать нетоксичной при концентрациях в пределах растворимости.

Для демонстрации перспектив практического применения разработанного pH-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

pH-зависимый флуоресцентный отклик для флуорофора **61c** (рисунки 34 и 35), так как данные процедуры позволяют определить эффективность и возможность повторного использования зонда.

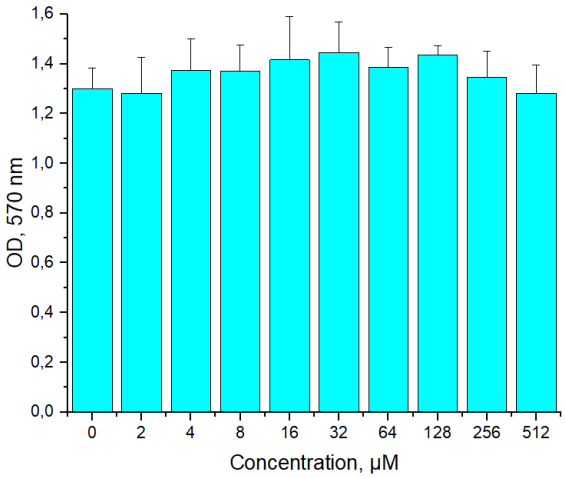


Рисунок 34 – Влияние флуорофора **61c** на жизнеспособность клеток почки эмбриона человека HEK-293, n = 6, p > 0.1

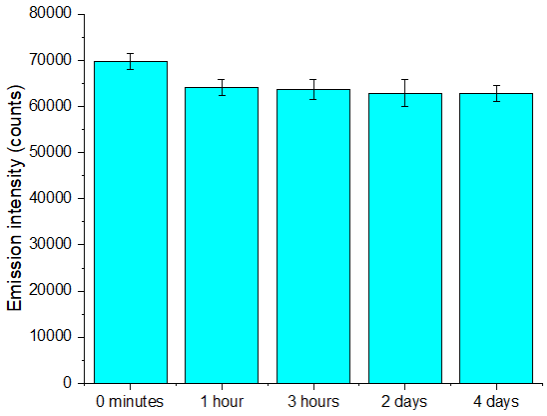


Рисунок 35 – Средние значения интенсивности флуоресценции, измеренные для соединения **61**c при хранении

Для получения данных по стабильности приготовленного раствора **61c** (C = $1 \cdot 10^{-5}$ M в смеси BRB/ДМСО 99/1 об. Доли) ежедневно в течение четырех дней проводились измерения флуоресцентной эмиссии (рисунок 35). Так, было установлено, что интенсивность флуоресценции тестируемого соединения незначительно снижается в течение первого часа, но затем остается неизменной в течение 4 суток хранения в растворе при комнатной температуре. Стоит также отметить, что в соответствии с предложенным pH-зависимым механизмом была показана возможность повторного использования молекул флуорофора в течение нескольких циклов изменения pH. Для этого значение pH буферного раствора несколько раз доводили до 7.5 и 5 и регистрировали значение интенсивности флуоресценции (рисунок 36). В результате было подтверждено, что флуоресцентные отклики являются обратимыми на протяжении 3-х циклов обратимого изменения pH буферного раствора.

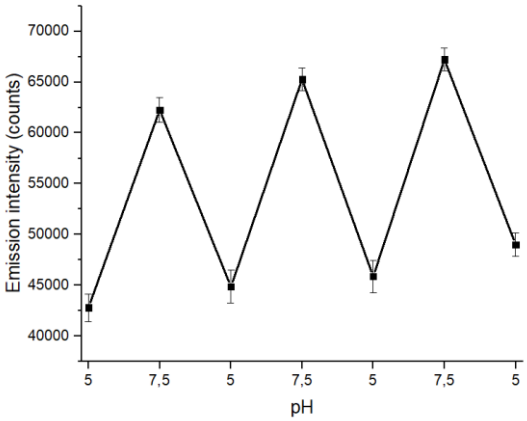


Рисунок 36 – Средние значения интенсивности флуоресцентной эмиссии, измеренные для соединения **61c** при хранении при циклических изменениях pH. Концентрация образца: C = $1 \cdot 10^{-5}$ M при комнатной температуре в BRB/ДМСО (99/1 об. доли). N = 5, P = 0.95

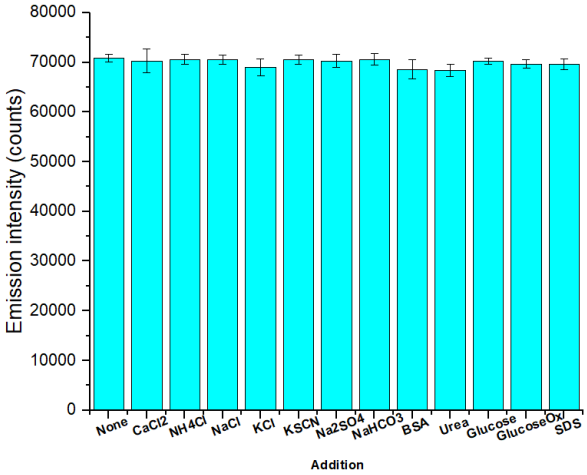


Рисунок 37 – Селективность соединения **61c** в присутствии различных компонентов. Концентрация образца: C(**61c**) = $1 \cdot 10^{-5}$ M в BRB/ДМСО (99/1 об. Доли, pH = 7), C($CaCl_2$) = 227.8 мг/л, C(NH_4Cl) = 178.0 мг/л, C(NaCl) = 125.6 мг/л, C(KCl) = 963.9 мг/л, C(KSCN) = 189.2 мг/л, C(Na_2SO_4) = 763.2 мг/л, C($NaHCO_3$) = 630.8 мг/л, C(BSA) = 1000 мг/л, C(мочевина) = 200 мг/л, C(Glu) = 5 мг/л, C(GluOx) = 20 ед., C(SDS) = 50 мМ.

Избирательность аналитического отклика определяет применимость флуорофора в качестве сенсорной молекулы для анализа реальных образцов. Следует отметить, что исследуемые соединения растворимы в водных растворах, чувствительны к колебаниям pH в физиологических пределах и характеризуются быстрым откликом, поэтому они могут рассматриваться как перспективные кандидаты для применения в анализе различных биологических жидкостей. В связи с этим актуальной задачей стало определение влияния основных катионов и анионов, которые присутствуют в биологических жидкостях, а также некоторых органических компонентов, включая белковые соединения, на интенсивность флуоресцентного ответа. Концентрации каждого из добавочных компонентов в модельных растворах выбирались приближенными к их содержанию в биологических жидкостях (рисунок 37). В процессе исследования было определено, что присутствие дополнительных компонентов не оказывает существенного влияния на отклонение в значениях флуоресцентного сигнала. Полученные результаты указывают на низкую интерференцию и, следовательно, на возможность применения разработанных пентафторфенил-связанных 2*H*-имидазольных флуорофоров для точного анализа реальных проб сложных сред, например слюны человека.

Необходимо отметить, что определение pH слюны является одной из актуальных клинических задач, так как даже незначительное повышение ее кислотности может вызвать кариозные поражения зубов, а также ряд тяжелых заболеваний полости рта и желудочно-кишечного тракта. В работе для изучения кислотности pH были взяты образцы слюны у пяти добровольцев, затем образцы были проанализированы с использованием как флуоресцентного зонда **61c**, так и стандартного потенциометрического pH-метра (таблица 17). В результате проведенного исследования было показано, что полученные разными методами результаты хорошо согласуются между собой, что свидетельствует о высокой точности определения pH в слюне. Таким образом, можно сделать вывод, что применение карбазол-функционализированного пентафторарильного 2*H*-имидазола **61c** в качестве pH-чувствительного флуоресцентного зонда обеспечивает надежное определение изменения pH в реальных средах с точностью до десятых долей, при этом разработанный прием можно рассматривать в качестве хорошей альтернативы применяемым потенциометрическим pH-сенсорам по аналитическим возможностям.

Таблица 17 – Определение pH в реальных образцах слюны

№ п/п	Метод определения pH слюны		Точность метода, %
	Флуоресцентный метод при использовании **61c**	Потенциометрический метод	
1	6.8	6.9	99
2	7.2	7.1	101
3	7.1	6.9	103
4	6.5	6.6	98
5	7.4	7.2	103

Таким образом, был синтезирован ряд новых «пуш-пульных» флуорофоров при использовании катализируемой палладием реакции сочетания Сузуки-Мияуры 4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-5-(перфторфенил)-2*H*-имидазола **59d** с электронобогащенными органическими бороновыми кислотами. Установлено, что все разработанные флуорофоры характеризуются флуоресценцией в органических растворителях разной полярности с квантовым выходом вплоть до 96%, при этом максимумы эмиссии для этих флуорофоров обнаружены в диапазоне от 470 до 610 нм в зависимости от силы электрондонорных групп. Кроме того, соединения **61a-c** проявляют сильную люминесценцию в смеси вода–ДМСО, что свидетельствует о протон-зависимом ICT эффекте. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов был предложен возможный механизм разгорания флуоресценции при депротонировании. Обнаруженная линейная зависимость интенсивность люминесценции от значений pH в физиологическом диапазоне pH позволяет рассматривать соединения **61a-c** как перспективные флуоресцентные зонды

для определения pH в биологических средах. Наилучшие аналитические характеристики, такие как наклон градуировочной кривой, коэффициент детерминации, стабильность и обратимость, продемонстрировал карбазол-содержащий пентафторарил-2*H*-имидазол **61c** как наиболее перспективный флуоресцентный зонд для точного определения pH реальных биосред, например, слюны человека.

2.1.1.6 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азагетероциклических субстратов с карбораниллитием

Дикарба-*клозо*-додекабораны (карбораны) относятся к борорганическим полиэдрическим *клозо*-кластерам, которые можно рассматривать как неклассические трехмерные ароматические соединения [П5]. 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, супрамолекулярных структур. Кроме того, борорганические производные, содержащие как гидрофильные (гетероциклические), так и липофильные (карборановые) фрагменты, играют ключевую роль при доставке БНЗТ-агентов к опухолевым клеткам и их накоплении в концентрациях, достаточных для терапии злокачественных новообразований.

Для получения перспективных азагетероциклических ансамблей, содержащих борорганический функциональный блок, не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания азагетероциклических субстратов с карбораниллитием на сегодня рассматриваются в качестве эффективной стратегии. Синтетическая доступность литийкарборанов обусловлена тем, что дикарба-*клозо*-додекабораны проявляют C-H 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 C–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 *о*-карборана **62-H** и *н*-BuLi (схема 25) [П23]. 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^HAO).

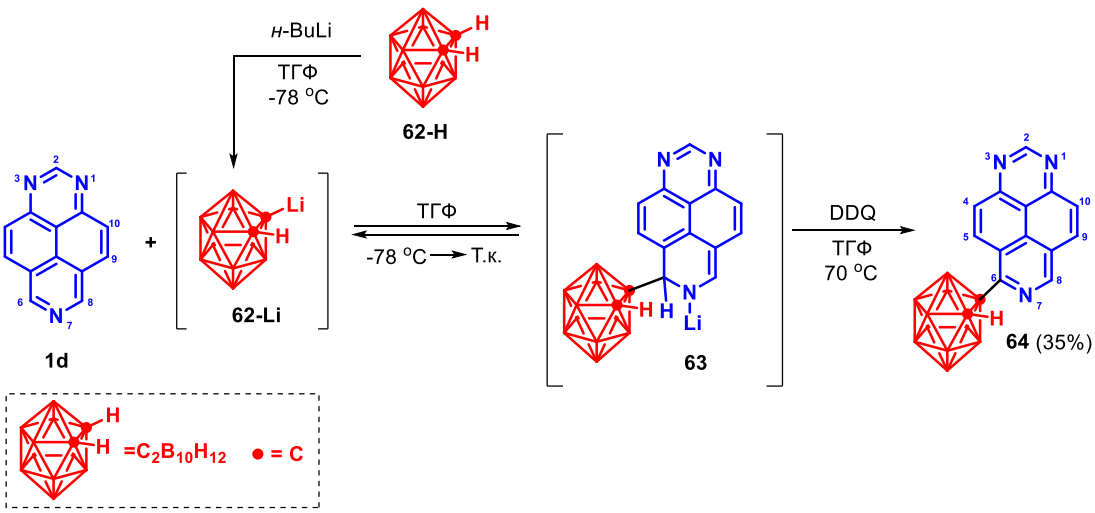


Схема 25 – Синтез карборанил-замещенного производного 1,3,7-триазапирена **64**

В рамках исследования также была проведена оптимизация условий реакции получения 1,3,7-триазапирен-6-ил-замещенного *клозо*-додекаборана **64**, определено оптимальное соотношение реагентов, окислителя, время выдержки после добавления окислителя и температура (таблица 18). Так, наилучший выход был зафиксирован при использовании DDQ в качестве окислителя при кипячении реакционной массы. Применение хлоранилов в качестве альтернативных окислителей не позволило улучшить выходы.

Таблица 18 – Оптимизация условий реакции сочетания 1,3,7-триазапирена **1d** с карбораниллитием **62-Li**

№ п/п	Соединение **1d**, экв.	Окислитель, экв.[b]	Температура, °C[c]	Время выдержки, ч[d]	Вызод **64**, %[e]
1	1.1	O_2 (воздух)	Т.к.	1	<5
2	1.1	O_2 (воздух)	Т.к.	2	<5
3	1.1	O_2 (воздух)	Т.к.	3	8
4	1.1	DDQ (1.5)	Т.к.	2	17
5	1.1	DDQ (1.5)	Т.к.	3	21
6	**1.1**	**DDQ (1.5)**	**кипячение**	**3**	**35**
7	1.1	DDQ (1.2)	кипячение	3	26
8	1.1	DDQ (2.0)	кипячение	3	35
9	0.9	**DDQ (1.5)**	кипячение	3	28
10	1.0	DDQ (1.5)	кипячение	3	24
11	1.2	DDQ (1.5)	кипячение	3	35
12	1.1	DDQ (1.5)	кипячение	4	35
13	1.1	*о*-хлоранил (1.5)	кипячение	3	<5
14	1.1	*п*-хлоранил (1.5)	кипячение	3	<5

[a] Реакцию проводили в сухом ТГФ (0.5 М) при использовании карбораниллития **62-Li**, полученного из *о*-карборана (1.0 экв.) и *н*-BuLi (1.1 экв.) при -78 °C. [b] Окислитель добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре. [c] Температура, при которой реакционная смесь перемешивалась после добавления окислителя. [d] Время выдержки после добавления окислителя. [e] Выход продуктов реакции

Необходимо отметить, что 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. Так, была рассчитана функция Фукуи для нуклеофильной атаки (f^+) для триазапирена **1d** с использованием теории функционала плотности (DFT). Этот расчет показал, что 1,3,7-триазапирен **1d** наиболее подвержен нуклеофильной атаке по положению C(6) по сравнению с C(2), что соответствует экспериментальным результатам. Поскольку функция Фукуи базируется на молекулярной электронной плотности и, например, не учитывает стерические эффекты в переходных состояниях, региоселективность реакции была дополнительно исследована путем расчета профиля свободной энергии для реализации предложенного механизма химических

превращений (рисунок 38). На рисунке сплошная зеленая линия показывает направление реакции, когда карбораниллитий **62-Li** атакует 1,3,7-триазапирен **1d** по положению C(6). Первое переходное состояние (TS 1) соответствует σ^H-аддукту **63**. TS 1 для присоединения карбораниллития по положению C(6) характеризуется $\Delta^{\ddagger}G° = 16.0$ ккал/моль, тогда как данный энергетический барьер для C(2) составляет $\Delta^{\ddagger}G° = 18.6$ ккал/моль. Сравнение энергетического барьера (TS 1) для двух путей реакции показывает, что нуклеофильная атака по положению C(6) на $\Delta\Delta^{\ddagger}G° = 2,5$ ккал/моль ниже по энергии, чем взаимодействие по положению C(2). Таким образом, наиболее кинетически предпочтительной является сочетание по положению C(6), что объясняет, почему в результате реакции получается только региоизомер **64**. Следует также отметить, что аддукт, образующийся при присоединении нуклеофила по положению C(6) **63**, более стабилен по сравнению с интермедиатом по положению C(2). Также необходимо отметить, что σ^H-аддукт образует промежуточный комплекс с окислителем DDQ за счет одновременно π–π стэкингового взаимодействия (TS 2), который далее окисляется с получением продукта **64**.

Стоит также заметить, что катион Li^+, присутствующий в реакционной смеси, может взаимодействовать с растворителем, а также с атомами азота субстрата **1d** или с атомами кислорода или азота в DDQ. Например, для TS 2 возможны взаимодействие через различные координационные сферы Li^+, которые меньше по энергии, чем TS 1. Для проверки нашей гипотезы были рассчитаны также профили свободной энергии реакции без противоиона Li^+, как показано на рисунке 38 пунктирными линиями. Эти расчеты подтверждают, что нуклеофильное присоединение **62-Li** также наиболее предпочтительно по положению C(6) с энергией TS 1 на 2.5 ккал/моль ниже, чем в случае присоединения по положению C(2).

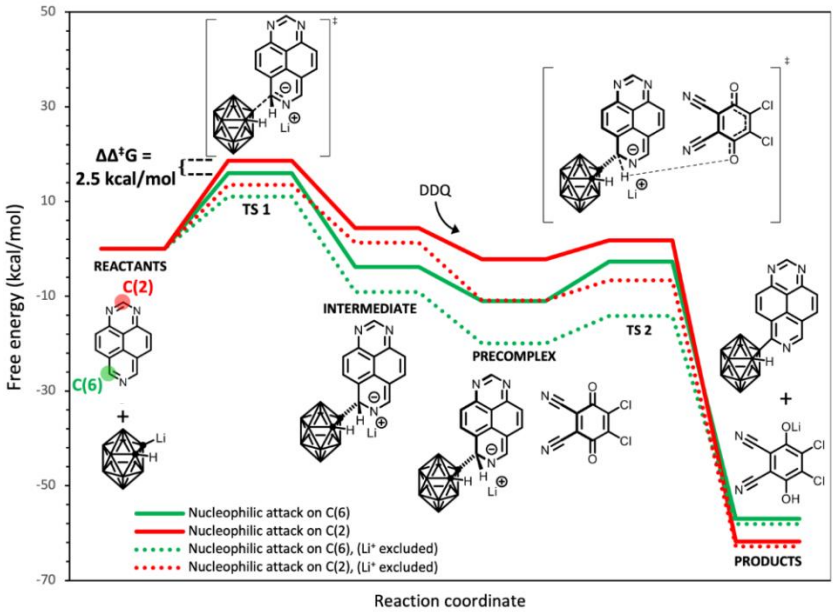


Рисунок 38 – Профиль свободной энергии для реакции карбораниллития **62-Li** с 1,3,7-триазапиреном **1d** при использовании DDQ в качестве окислителя, рассчитанный на уровне теории IEFPCM/ωB97XD/6-311+G(2d). Сплошным линиям соответствует расчет с участием противоиона Li^+. Пунктирные линии соответствуют профилям свободной энергии, рассчитанным в отсутствие противоиона Li^+. Зеленые линии обозначают атаку **62-Li** по положению C(6) триазапирена **1d**; красные линии соответствуют атаке **62-Li** по положению C(2) триазапирена **1d**

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, как известно, 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** (схема 26). В то время как карборанилитий **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-триазапиренилкаборан **68** и 8-фенил-1,3,7-триазапиренилкаборан **69**) с выходами 41% и 17%, соответственно.

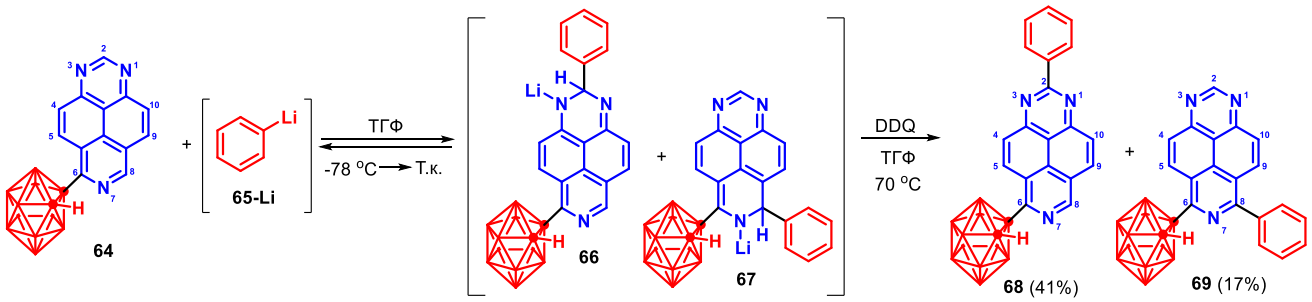


Схема 26 — Синтез региоизомеров 1-(2-фенил-1,3,7-триазапирен-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана **68** и 1-(8-фенил-1,3, 7-триазапирен-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан **69**

Для объяснения причин получения смеси региоизомеров была рассчитана функция Фукуи для нуклеофильной атаки (f^+) методом DFT. В этом случае функция Фукуи f^+ указала на предпочтение нуклеофильной атаки по положению C(8), а не C(2), что в свою очередь не согласуется с экспериментальными данными об образовании как продукта **68**, так и **69**. Это в свою очередь может свидетельствовать, о том что в данном случае стерические взаимодействия влияют на переходные состояния образования σ^H-аддуктов (TS 1). Для проверки данного предположения, были рассчитаны переходные состояния для нуклеофильной атаки по положениям C(2) и C(8) субстрата **64** на основе данных DFT (рисунок 39). Энергетический барьер для нуклеофильной атаки по положению C(2) составляет $\Delta^{\ddagger}G°$ = 15.4 ккал/моль, в то время как для атаки по положению C(8) – $\Delta^{\ddagger}G°$ = 15.8 ккал/моль. Оба барьера ниже, чем энергия TS 1 для сочетания **1d** и **62-Li** (рисунок 38). Кроме того, относительная разница $\Delta\Delta^{\ddagger}G°$ = 0.4 ккал/моль не является существенной кинетической разницей между нуклеофильным присоединением на углероде C(2) по сравнению с C(8) для реакции **63** с фениллитием **65-Li**. В результате образуются оба промежуточных соединения **66** и **67**. Это объясняет, почему при окислении DDQ получаются оба региоизомера **68** и **69**. Энергетическая разница в 0.43 ккал/моль находится в пределах погрешности расчетного метода. Для проведения более детального исследования требуется, среди прочего, включения молекул растворителя в явном виде в DFT расчеты. Противоион Li^+, как известно, влияет на энергетические профили рассматриваемых процессов (сравните сплошные и пунктирные линии на рисунке 39). В то время как атака по положению C(8) определяется функцией Фукуи как более восприимчивому к нуклеофильной атаке, координация иона Li^+ с центром N(7) в этом переходном состоянии (TS 1) стерически затруднена объемным карборановым фрагментом. В результате этого, как C(8), так и C(2) почти одинаково восприимчивы к нуклеофильной атаке PhLi. Последующее окисление аддукта (TS 2) до соответствующих продуктов происходит гладко под действием DDQ.

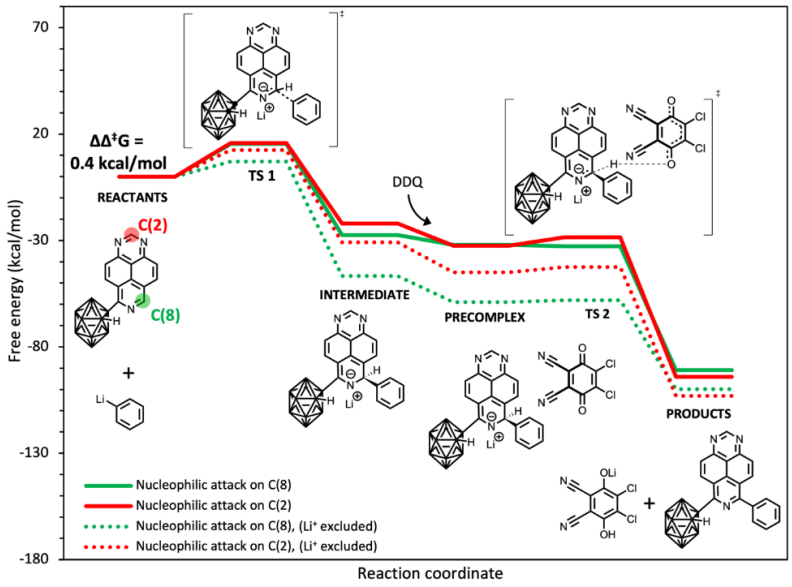


Рисунок 39 – Профиль реакции свободной энергии реакции фениллития **65-Li** с 1-(1,3,7-триазапирен-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекабораном **64** и DDQ в качестве окислителя, рассчитанный при использовании IEFPCM/ωB97XD/6-311 + G(2d) базиса. Сплошными линиями показано, что в расчет был включен противоион Li^+. Пунктирные линии соответствуют профилям свободной энергии, рассчитанным без участия Li^+ в качестве противоиона. Зеленые линии указывают на атаку фениллития по положению C(8) соединения **64**, красные линии соответствуют атаке по положению C(2) субстрата **64**

Строение синтезированных триазапиренилкарборана **64** и фенил-модифицированных производных **68** и **69** было подтверждено с помощью данных элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям атомов карборанового фрагмента: B–B (ν = 721–735 $см^{-1}$), B–H (ν = 2573–2587 $см^{-1}$) и C–H (ν = 3051–3072 $см^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H (рисунок 40) и ^{13}C азагетероциклических карборанов **64**, **68** и **69** также наблюдаются характеристичные резонансные сигналы как карборановых, так и гетероареновых фрагментов. В масс-спектрах всех карборанилтриазапиренов также регистрируются соответствующие пики молекулярных ионов $[M]^+$.

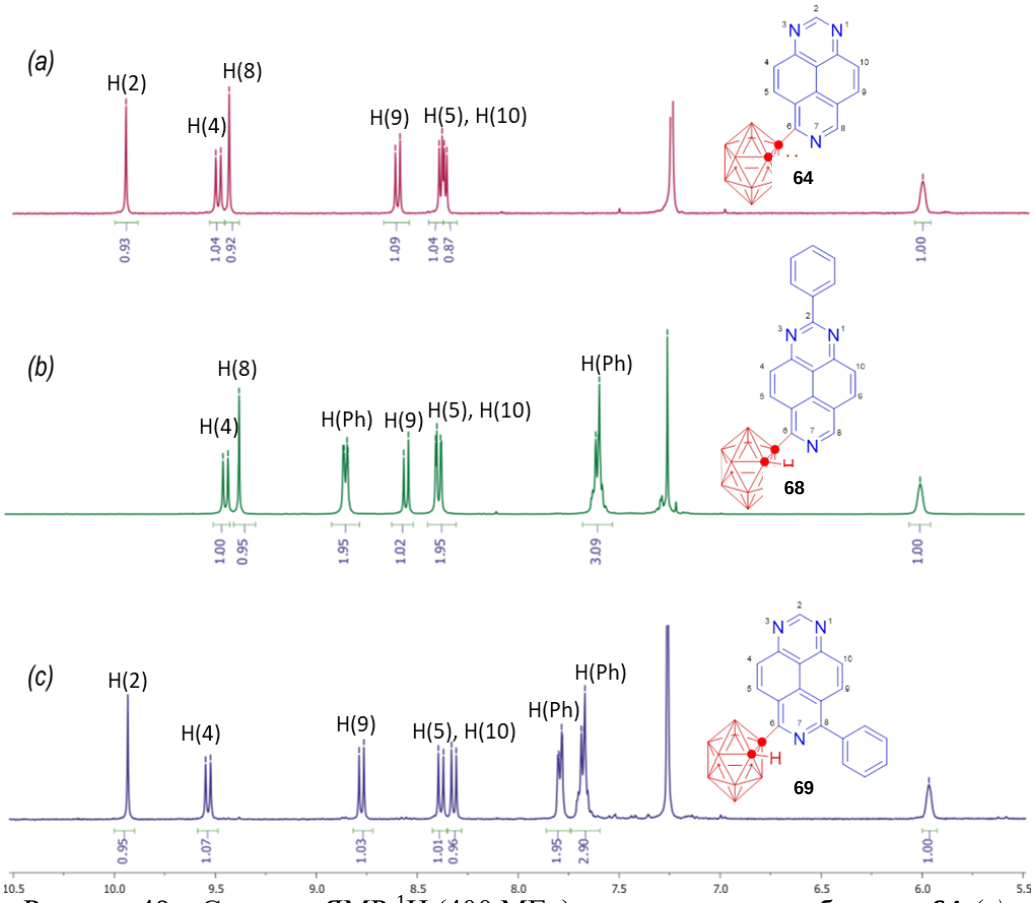


Рисунок 40 – Спектры ЯМР ^{1}H (400 МГц) триазапиренилкарборанов **64** *(a)*, **68** *(b)* и **69** *(c)* в $CDCl_3$ при 295 К

Для оценки возможностей применения карборанил-замещенных производных 1,3,7-триазапирена в качестве перспективных функциональных элементов фотоактивных материалов, были изучены фотофизические свойства гетероциклических карборанов **64**, **68** и **69**. Так, при анализе спектров поглощения наблюдается сдвиг максимума абсорбции в красную область при 356 нм в случае **69** по сравнению с **64** и **68**, а также наличие доминирующей полосы поглощения при 292 нм в спектре **68**. Для интерпретации фотофизических эффектов соединений **64**, **68** и **69** и связанных с ними электронных переходов, были выполнены расчеты по теории функционала плотности с временной зависимостью (TD-DFT). Так, было показано, что смоделированные спектры очень хорошо воспроизводят экспериментальные спектры (рисунок 41). Однако присутствуют некоторые различия, например, в экспериментальном спектре соединения **69** полоса 356 нм смещена в длинноволновую область по сравнению со спектральной картиной, наблюдаемой в смоделированных спектрах для **64** и **68**. Кроме того, в области 200-325 нм наблюдаются относительные различия с экспериментальными спектрами трех соединений, причем доминирующая полоса в спектре **68** хорошо воспроизводится при моделировании.

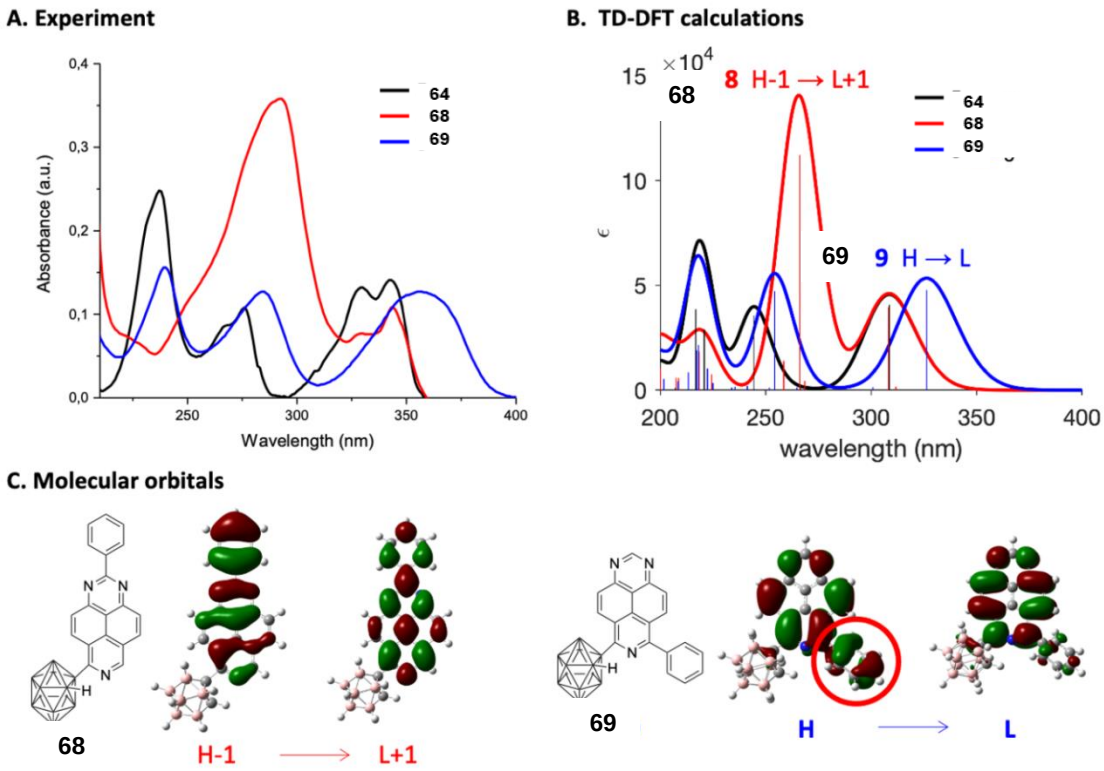


Рисунок 41 – А. Спектры поглощения в УФ/видимой области для гетероциклических карборанов **64**, **68** и **69** при концентрации $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$ в ТГФ. Спектры записаны при комнатной температуре. В. Рассчитанные с помощью TD-DFT спектры поглощения (ТГФ) для **64**, **68** и **69**. С. Представления молекулярных орбиталей, которые участвуют в появлении доминирующей полосы для **68** и низкоэнергетической полосы для **69**

Вклад электронных переходов, ассоциированных с конкретными полосами поглощения, приведен в таблице 19. Полосы с низкой энергией в спектрах появляются от переходов 64A, 68A и 69A, которые в основном связаны с электронным переходом ВЗМО→НСМО. Как показано на рисунке 41С, эти молекулярные орбитали (МО) делокализованы на 1,3,7-триазапиреновом фрагменте в то время, как фенильная группа **68** только ограниченно участвует в образовании МО, в этом случае ВЗМО **69** делокализована как на триазапиреновом, так и на фенильном фрагментах. Это различие граничных орбиталей **64**, **68** и **69** объясняет то, что полоса с самой низкой энергией в спектре **69** имеет более низкую энергию по сравнению с полосами **64** и **68**.

Различное положение фенильной группы в **68** и **69** влияет на МО, а также на пространственную ориентацию этого фрагмента. В соединении **68** фенильный заместитель находится в той же плоскости, что и триазапиреновое кольцо, в то время как фенильная группа в соединении **69** находится под углом 51° к плоскости триазапирена. Молекулярные орбитали ВЗМО-1 и НСМО+1 в случае соединения **68** делокализованы по всей плоской части молекулы (рисунок 41С). Расчеты показывают, что доминирующая полоса в области 292 нм в экспериментальном спектре **68** обусловлена переходом ВЗМО-

1→ НСМО+1 (таблица 19, запись 68В) и, следовательно, отличается от переходов МО в той же спектральной области для **64** и **69**, которые в свою очередь также характеризуются вкладом от других МО (таблица 19, записи 64В и 69В).

Таблица 19 – Экспериментальные и расчетные значения максимумов поглощения для соединений **64**, **68** и **69**, основные рассчитанные переходы и силы осцилляторов, а также результирующие вклады молекулярных орбиталей (ВЗМО и НСМО)

№ п/п	Эксперименталь-ный максимум, нм	Расчетный максимум, нм	Расчетный переход, нм	Сила осциллятора	Электронные переходы
64A	330	309	309	0.6272	ВЗМО→ НСМО (92%)
64B	276	244	244	0.5479	ВЗМО-1→ НСМО (45%), ВЗМО → НСМО +1 (47%)
64C	237	219	221	0.4446	ВЗМО-3→НСМО +1 (44%), ВЗМО-1→ НСМО +1 (35%)
64D	237	219	217	0.5928	ВЗМО-3→ НСМО +1 (27%), ВЗМО-1→ НСМО +1 (49%)
68A	341	309	308	0.6092	ВЗМО→ НСМО (90%)
68B	292	266	266	1.7260	ВЗМО-1→ НСМО +1 (81%)
68C	-	219	218	0.2854	ВЗМО-5→ НСМО (59%), ВЗМО → НСМО +2 (10%)
69A	355	326	326	0.7351	ВЗМО → НСМО (94%)
69B	284	254	254	0.7262	ВЗМО -4→ НСМО (14%), ВЗМО -2→ НСМО (35%), ВЗМО → НСМО +1 (32%)
69C	240	218	218	0.3328	ВЗМО -4→ НСМО +1 (18%), ВЗМО -2→ НСМО +1 (15%), ВЗМО -1→ НСМО (15%)

Также было проведено исследование спектров флуоресцентной эмиссии для синтезированных соединений. Как показано на рисунке 42, структуры спектров испускания для соединений **64**, **68** и **69** имеют сходное строение: несколько полос излучения с разной интенсивностью при 365 нм и в диапазоне от 450 до 550 нм, вероятно, обусловленных состоянием локального возбуждения (LE) и явлением внутримолекулярного перенос заряда (ICT), соответственно. Стоит отметить, что эмиссия, обусловленная ICT-явлением, значительно выше для фенил-замещенного производного **69** и монозамещенного триазапирена **64** по сравнению с соединением **68**, в котором вклады эмиссии LE и ICT практически равны. В то же время в спектре излучения 2-фенил-1,3,7-триазапиренилкаборана **68** наблюдается сдвиг полосы испускания в результате ICT в синюю область до 70 нм по сравнению с соединениями **64** и **69**.

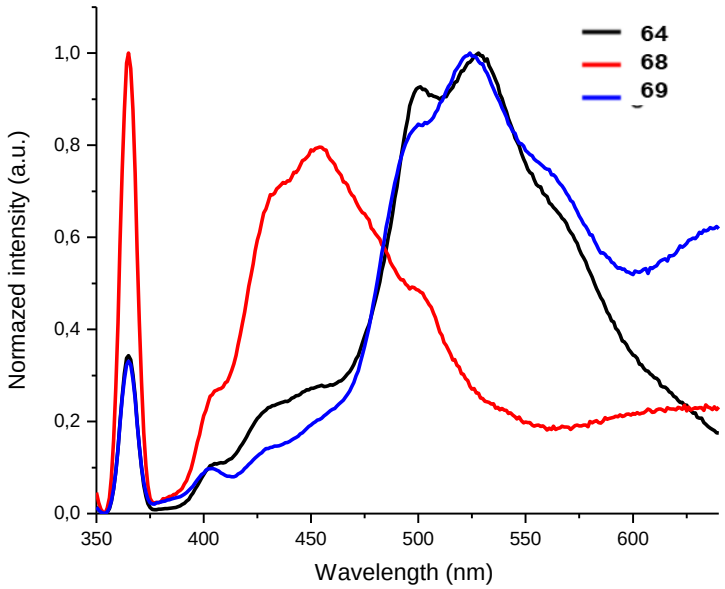


Рисунок 42 – Нормированные спектры эмиссии гетероциклических карборанов **64**, **68** и **69**. Концентрация флуорофора $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$ в ТГФ при комнатной температуре. Длина волны возбуждения 330 нм

Для исследования механизма эмиссии синтезированных карборанил-замещенных триазапиренов были записаны спектры флуоресценции в четырех различных растворителях (ТГФ, дихлорметан, MeCN и MeOH) (рисунок 43). 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. 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.

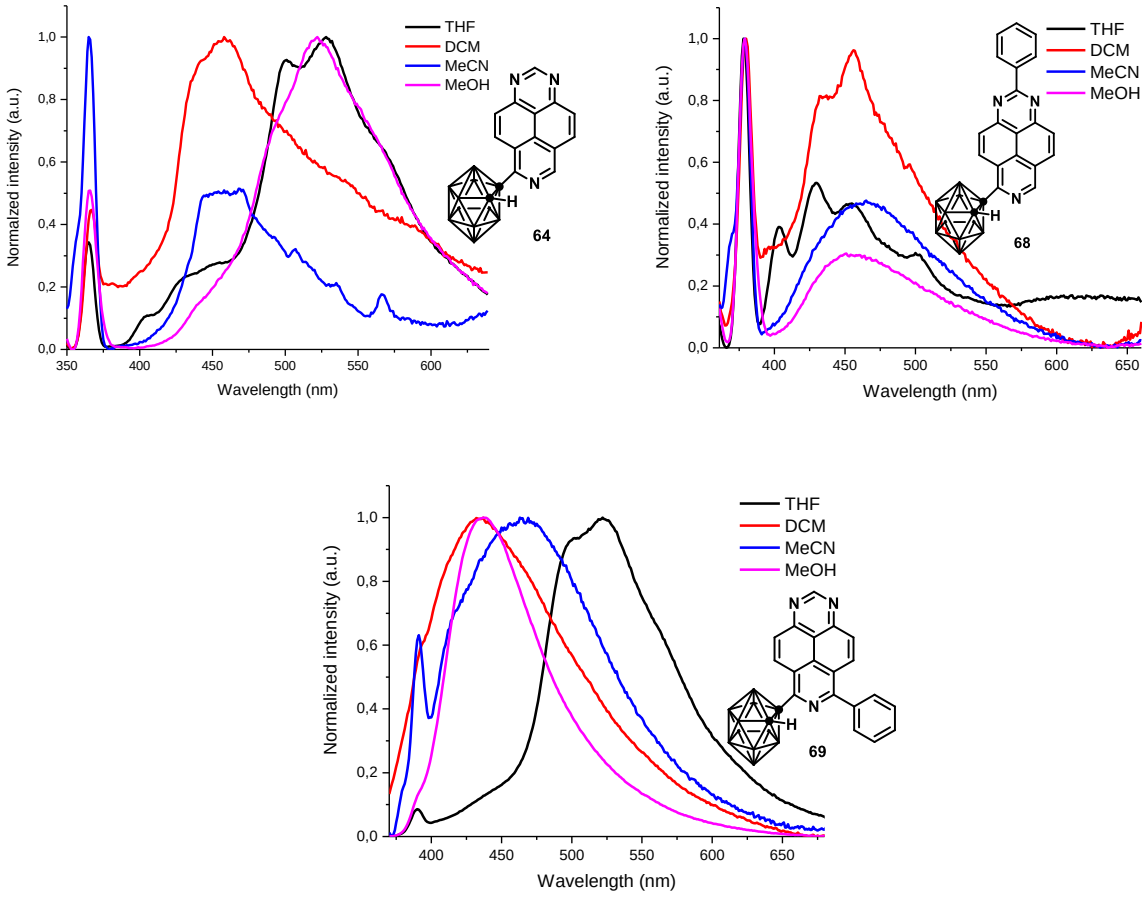


Рисунок 43 – Нормированные спектры излучения для гетероциклических карборанов **64** *(сверху слева)*, **68** *(сверху справа)* и **69** *(внизу)*. Подготовка образца: концентрация $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$ в различных растворителях при комнатной температуре; длина волны возбуждения 330, 341 и 350 нм, соответственно.

Для оценки характера ICT излучения спектры эмиссии синтезированных соединений были исследованы при температуре 77 K в 2-МеТГФ. При комнатной температуре все соединения демонстрируют эмиссию только в состоянии LE в растворе 2-МеТГФ, однако при 77 K 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, варьируя содержание воды в растворе ТГФ (рисунок 44). Увеличение доли воды приводит к повышению интенсивности флуоресценции с максимумом при содержании 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.

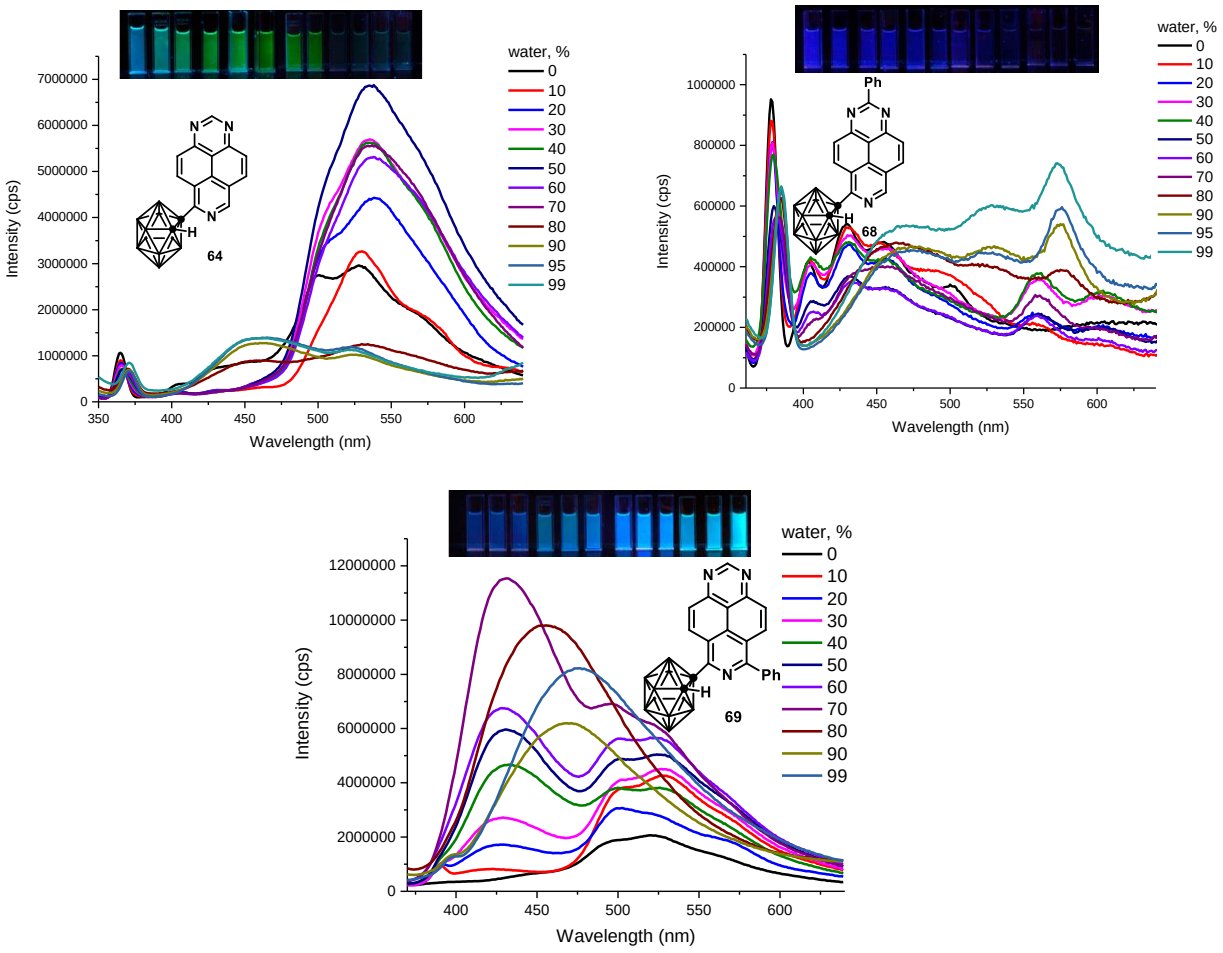


Рисунок 44 – Спектры флуоресценции для соединений **64**, λ_{ex} = 330 нм *(сверху слева)*; **68**, λ_{ex} = 341 нм *(сверху справа)*; **69**, λ_{ex} = 350 нм *(внизу)* в смесях ТГФ/вода с различными объемными долями воды, C = $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль·л$^{-1}$

Электрохимические свойства синтезированных триазапиренилкарборанов **64**, **68** и **69** были исследованы методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) в атмосфере N_2 с использованием 5 мМ раствора анализируемых соединений в безводном ацетонитриле с добавлением 0.1 М Bu_4NPF_6 в качестве фонового электролита при скорости сканирования 100 мВ/с. Все измерения проводились с использованием стандартной трехэлектродной ячейки: рабочего электрода из стеклоуглерода, электрода сравнения $Ag/AgNO_3$ и графитового противоэлектрода. Энергии ВЗМО и НСМО определялись с помощью циклической вольтамперометрии от начала пиков окисления и восстановления относительно модельной системы ферроцен/феррициний катион (Fc/Fc^+) с известным уровнем энергии ВЗМО – 4.8 эВ:

$$E_{ВЗМО}\ (эВ) = -\ [E_{ox\ onset} - E_{1/2}(Fc/Fc^+) + 4.8]$$

$$E_{НСМО}\ (эВ) = -\ [E_{red\ onset} - E_{1/2}(Fc/Fc^+) + 4.8]$$

Записанные вольтамперограммы показывают ярко выраженный необратимый анодный пик в области 1.4–1.5 В и один или два небольших катодных пика в области между -0.5 В и -0.7 В (рисунок 45). На основе данных ЦВА были определены значения энергии ВЗМО и НСМО (таблица 20). Энергии ВЗМО всех трех соединений **64**, **68** и **69** близки к -6 эВ, а энергии НСМО -4 эВ. Вычисление ВЗМО, НСМО и энергетической щели (E_g) при использовании DFT расчетов в значительной степени зависит от используемого функционала плотности и вклада Хартри-Фоковского обмена, включенного в него. Функционал ωB97XD, который использовался для определения механизма реакции, имеет относительно большой процент обмена Хартри-Фока и поэтому не рекомендуется для расчета разницы ($E_{g,calc}$). Энергетическая щель $E_{g,calc}$, рассчитанная для **64**, **68** и **69** с ωB97XD, превышает 7 эВ. Функционалы с более низким вкладом обмена Хартри-Фока, такие как B3LYP, или чистый функционал без обмена Хартри-Фока BLYP, приводят к гораздо более низким значениям энергетической щели E_g, которые ближе к экспериментальным результатам. Часто используемый функционал B3LYP дает значения $E_{g,calc}$ 4,22 эВ для **64** и **68** и 3,93 эВ для **69**. В то время как B3LYP в других исследованиях привел к хорошему согласию между экспериментом и теорией в этом случае, BLYP дает $E_{g,calc}$, наиболее близкое к эксперименту с 2.60, 2.58 и 2,36 эВ для **64**, **68** и **69**, соответственно.

Таблица 20 – Значения энергии ВЗМО-НСМО для соединений **64**, **68** и **69**

№ п/п	Соединение	$E_{Ox\ onset}$, В	$E_{Red\ onset}$, В	$E_{ВЗМО}$, эВ	$E_{НСМО}$, эВ	E_g, эВ
1	**64**	1.40	-0.57	-5.98 (-6.05)	-4.01 (-3.45)	1.97 (2.60)
2	**68**	1.55	-0.55	-6.13 (-5.96)	-4.03 (-3.39)	2.10 (2.58)
3	**69**	1.50	-0.55	-6.08 (-5.79)	-4.03 (-3.43)	2.05 (2.36)

[a] Значения в круглых скобках рассчитаны с использованием BLYP/6-311+G(2d) с IEFPCM в ацетонитриле

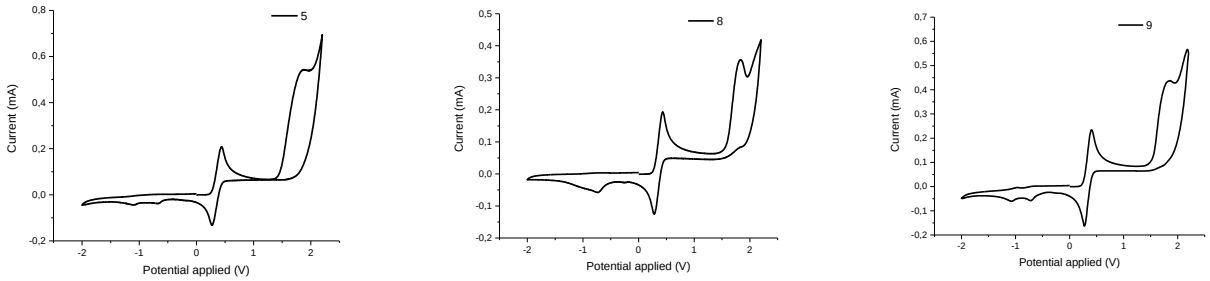


Рисунок 45 – Циклические вольтамперограммы для соединений **64** *(слева)*, **68** *(по середине)* и **69** *(справа)*

Таким образом, проведена функционализация 1,3,7-триазапирена под действием литийорганических соединений (карбораниллития и фениллития) по схеме окислительного нуклеофильного замещения водорода S_N^HAO. Квантово-химические расчеты методом DFT позволили получить ценные сведения о механизме и региоселективности данного окислительного S_N^H превращения. В результате проведенных реакций были впервые получены продукты моно- и двойной С-Н-функционализации 1,3,7-триазапиреновых субстратов – новые полиазагетероциклические углеводороды, характеризующиеся ценными флуоресцентными свойствами, в частности эмиссией, обусловленной агрегационными эффектами. Фотофизические характеристики синтезированных флуорофоров позволяют рассматривать полученные карборанил-замещенные азины в качестве перспективных функциональных элементов при создании современных элементоорганических люминесцентных материалов.

Для получения карборанил-замещенных азагетероциклических соединений на основе других азинов в качестве основного синтетического подхода была применена методология $C(sp^2)$-H 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 *о*-карборанов **71** и **72** (схема 27) [П24]. 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 пиразин-N-оксида **6d** образуется симметричное димерное соединение 5,5'-бис(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-2,2'-бипиразин **72** с выходом 38 %.

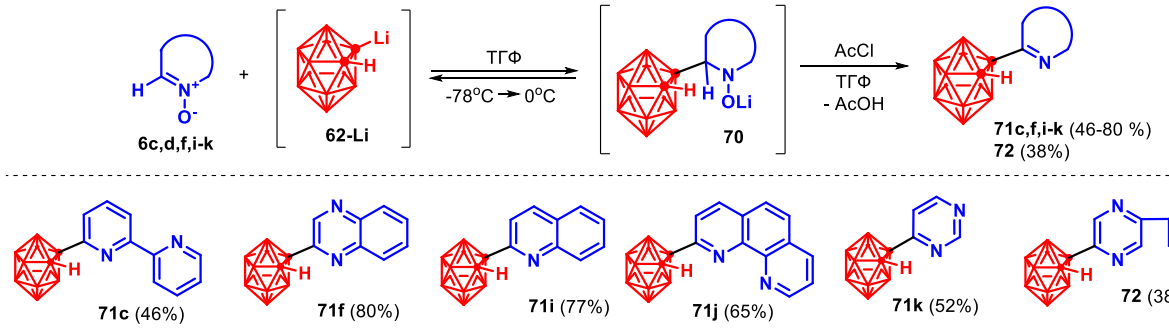


Схема 27 – Синтез карборанил-замещенных азинильных производных **71** и **72**

Для оптимизации условий синтеза и повышения выхода азинил-замещенных карборанов **71** была проведена серия экспериментов, в которых варьировалось время выдержки между добавлением азин-N-оксида **6** к карбораниллитию **62-Li** и добавления ацилирующего агента к реакционной массе (таблица 21). В качестве модельной была выбрана реакция C–C сочетания хиноксалин-N-оксида **6f** с карбораниллитием **62-Li**. В результате этих экспериментов были найдены оптимальные условия: время выдержки 15 мин и использование AcCl в качестве ацилирующего агента.

Таблица 21 – Оптимизация выхода карборанил-замещенного карборана **71f**[a]

№ п/п	Время выдержки, мин[b]	Ацилирующий агент	Выход **71f**, %
1	5	Ac_2O	20
2	5	AcCl	38
3	5	TFAA	30
4	10	Ac_2O	62
5	10	AcCl	68
6	10	TFAA	55
7	15	Ac_2O	62
8	**15**	**AcCl**	**80**
9	15	TFAA	78
10	30	Ac_2O	68
11	30	AcCl	80
12	30	TFAA	77

[a] Реакции проводили в сухом ТГФ с использованием **6f** (1.1 экв.), карбораниллития **62-Li**, полученного из *о*-карборана **62-H** (1.0 экв.) и *н*-BuLi (1.1 экв.), при -78 °C. [b] Время между добавлением **6f** и карбораниллития **62-Li** и добавлением ацилирующего агента

Карборанил-замещенные азины **71** охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В ИК-спектрах представлены характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям атомов карборановых фрагментов B-B (ν 716-721 см$^{-1}$), B-H (ν 2558-2598 см$^{-1}$) и C-H (ν

3004-3079 см$^{-1}$). Спектры ЯМР ^{1}H представлены резонансными сигналами протонов как полиэдрических, так и гетероциклических фрагментов. В спектрах ЯМР ^{1}H сигналы B-H наблюдаются как уширенный мультиплет 10H при δ 3.24-1.57 м.д., сигнал C-H представлен как 1H синглет при δ 5.80-4.20 м.д. Мультиплетные сигналы гетероароматического фрагмента располагаются в области δ 9.31-7.30 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C карборановые ядра углерода представлены сигналами ядер углерода C-H и C-азин при δ 60.39-56.33 м.д. и δ 75.92-72.58 м.д., соответственно. Сигналы азинильных ядер углерода расположены при δ 159.42-100.14 м.д.

Для подтверждения строения 2,2'-бипиразина **72** был использован метод рентгеноструктурного анализа. По данным РСА (рисунок 46), гетероциклические кольца азинилкарборана **72** компланарны, отклонения атомов от срединной плоскости не превышают 0.01 Å. Длины связей для соединения **72** (C(2)-C(2) 1.479 Å, C(5)-C(7) = 1.501 Å, C(7)-C(8) 1.633 Å) характерны для монозамещенных 1,2-*клозо*-карборанов.

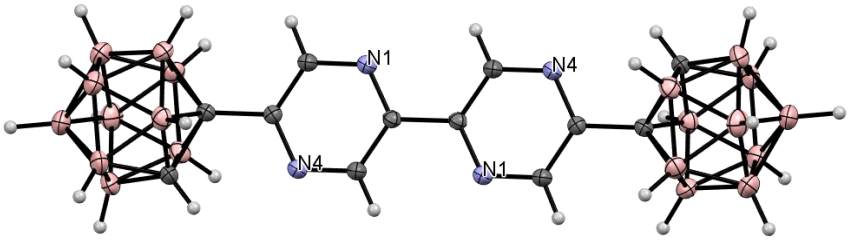


Рисунок 46 – Молекулярная структура карборанил-замещенного 2,2'-бипиразина **72** (CCDC 1417667)

Следует отметить, что синтезированные карборанил-функционализированные азины можно рассматривать как амфифильные соединения, содержащие два функциональных блока. Бороорганический фрагмент является источником изотопов ^{10}B и отвечает за липофильные свойства этих веществ. Наличие азагетероциклического фрагмента, особенно в таких полярных формах, как четвертичные соли азиния или азин-N-оксиды, повышает гидрофильность кластера. Кроме того, известно, что многие азагетероциклические 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 азароматических 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** (схема 28) [П24]. Было обнаружено, что эта реакция сопровождается раскрытием диазинового цикла с образованием бутенинил-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.

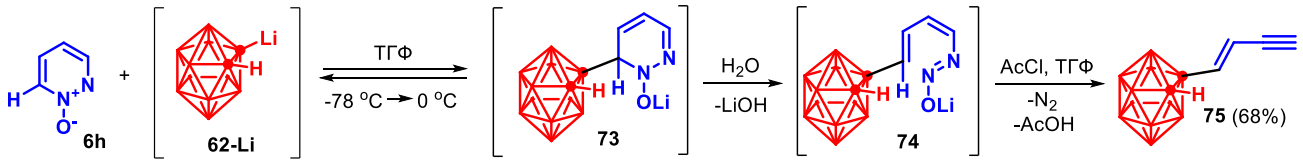


Схема 28 – Синтез бутенинил-замещенного карборана **75**

Структура синтезированного винилацетиленового карборана **75** подтверждена спектральными методами и данными элементного анализа. Так, в спектре ЯМР ^{1}H были зарегистрированы сигналы протонов карборанового фрагмента B-H (уширенный мультиплет 10H при δ 2.98-1.38 м.д.) и C-H (1H синглет при δ 3.55 м.д.), а также сигналы енинового заместителя в виде двух дублетов (δ 3.04 м.д.) и дублет дублетов (δ 5.89 м.д., J = 15.7 Гц, J = 2.1 Гц). В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы полиэдрических ядер углерода при δ 60.3, 79.0 м.д. и бутенинильного фрагмента при δ 82.8, 100.0, 117.4, 136.7 м.д. В ИК-спектре наблюдаются характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям атомов карборановых B-B (ν 722 см$^{-1}$), B-H (ν 2563 см$^{-1}$), C-H (ν 3058 см$^{-1}$) и ацетиленовых C-H (ν 3293 см$^{-1}$) и C≡C (ν 2111 см$^{-1}$) фрагментов.

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 (*E*)-изомеров и **77f-h** в виде (*E*)-

изомеров с выходами 72-90% с выходами 72-90% (схема 29) [П25]. Высокие значения выхода продуктов реакции были достигнуты в результате оптимизации условий реакции (таблица 22). 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.

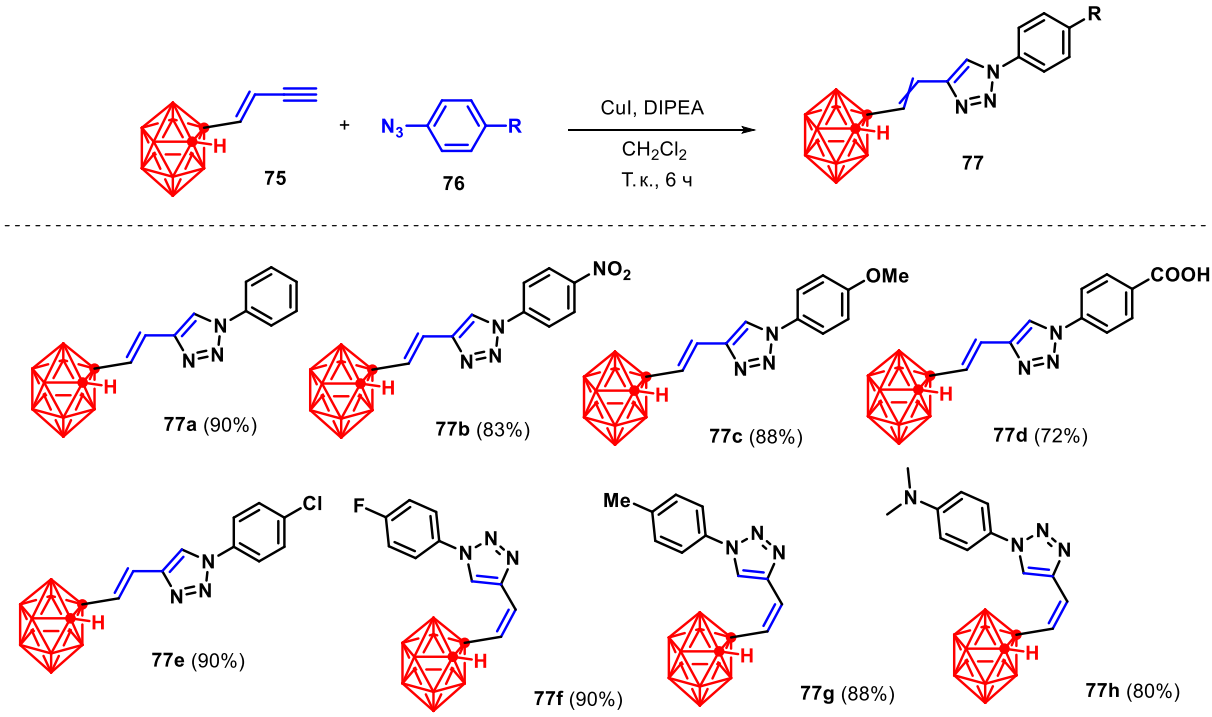


Схема 29 – Синтез 3-(2-(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)винил)-карборанов **77**

Таблица 22 – Оптимизация условий синтеза 3-(2-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)винил)-карборана **77a**[a]

№ п/п	катализатор	основание	растворитель	выход **77a**, %[b]
1	CuBr	TEA	H_2O	0
2	CuBr	TEA	MeOH	10
3	CuBr	TEA	*трет*-BuOH	15
4	CuBr	TEA	*изо*-PrOH	20
5	CuBr	TEA	CH_2Cl_2	40
6	CuI	TEA	CH_2Cl_2	60
7	CuI	DIPEA	CH_2Cl_2	**90**
8	CuI	DIPEA	CH_2Cl_2	75[c]
9	CuI	DIPEA	ацетон	60
10	CuI	DIPEA	ТГФ	55
11	CuI	DIPEA	ДМФА	60

[a] Условия реакции: **75** (1 ммоль), **76** (1 ммоль), катализатор (0.1 ммоль), основание (2 ммоль), растворитель (3 мл), комнатная температура, 6 ч. [b] Изолированный выход. [c] Реакцию проводили в течение 4 ч

Строение синтезированных триазолил-модифицированных винилкарборанов **77a-h** подтверждено данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B спектроскопии и масс-спектрометрии высокого

разрешения. В спектрах ЯМР ^{1}H представлены сигналы протонов карборанового фрагмента, включая B–H (уширенный мультиплет 10 H при δ 1.32–2.75 м.д.) и C–H (синглет 1 H при δ 3.67–5.52 м.д.), а также сигналы винилового спейсера в виде двух дублетов (δ 6.62-7.02 м.д.), сигнал C-H протона триазола (синглет 1 H при δ 7.81-9.05 м.д.) и арилзамещенного фрагментов. Также следует отметить, что соединения **77a–e** представлены в виде *(E)*-изомеров (J = 15.6–16 Гц), а **77f–h** – в (*Z*)-конфигурации. Для подтверждения строения бор-обогащенных соединений **77** также был использован метод рентгеноструктурного анализа. Молекулярная структура **77a** представлена на рисунке 47.

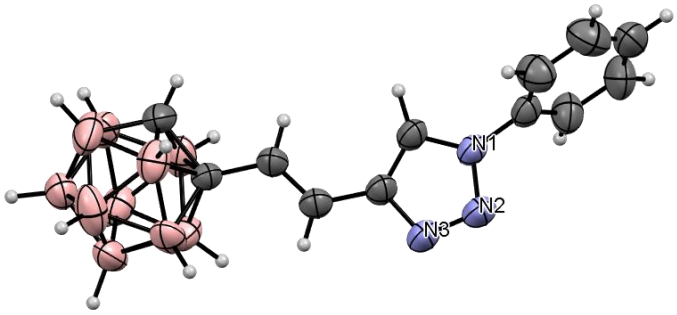


Рисунок 47 – Молекулярная структура 1,2,3-триазол-4-илвинилкарборана **77a** (CCDC 2001175)

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. Для оценки перспектив практического использования были изучены спектры поглощения в УФ-видимой области новых молекул 1,2,3-триазол-винил-карборанового флуорофора **77a-h** в метаноле при комнатной температуре. Все полученные соединения имеют пик поглощения в области 250-265 нм, а также дополнительный пик в области 300 нм для соединений **77b** и **77h** (рисунок 48). Эти особенности, наблюдаемые в спектрах поглощения, вероятнее всего, обусловлены реализацией *n*–π* или π–π* переходов.

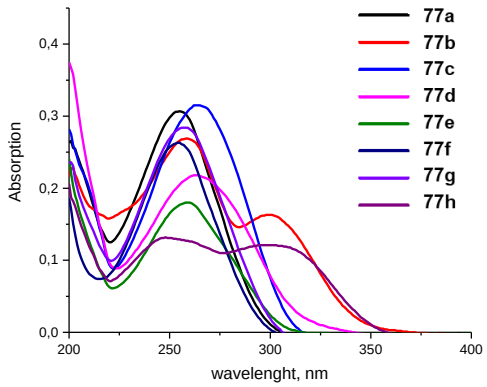


Рисунок 48 – Спектры поглощения УФ/видимой области для 3-(2-(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)винил)карборанов **77a-h**. Пробоподготовка: $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л в MeOH при комнатной температуре

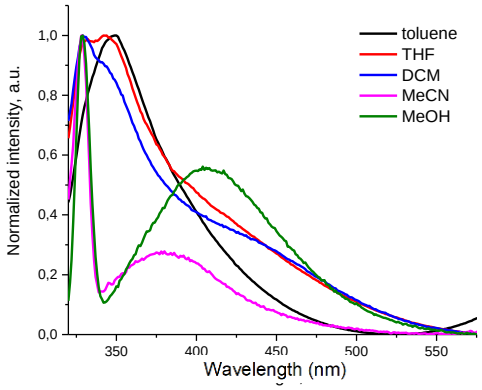


Рисунок 49 – Нормализованные спектры эмиссии для соединения **77h**. Пробоподготовка: $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л в MeOH при комнатной температуре. Длина волны возбуждения 300 нм

Для оценки фотолюминесцентных свойств триазолил-модифицированных винилкарборанов **77a-h** были исследованы их спектры флуоресценции. В качестве модельного объекта был выбран гетероциклический карборан **77h**, содержащий в *napa*-положении фенильного фрагмента наиболее сильную электронодонорную группу. Для этого соединения были измерены спектры эмиссии в различных растворителях (рисунок 49). 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.

Для получения сведений о механизме флуоресценции и изучения влияния заместителей на структуру пиков были записаны спектры эмиссии соединений **77a-h** в метаноле при комнатной температуре при возбуждении длинами волн 290 и 300 нм (рисунок 50). Так, наибольшая интенсивность полосы, относящаяся к внутримолекулярному переносу заряда (ICT), наблюдается для соединений **77c** и **77h**, содержащих сильные электронодонорные группы в арильном фрагменте, соответственно.

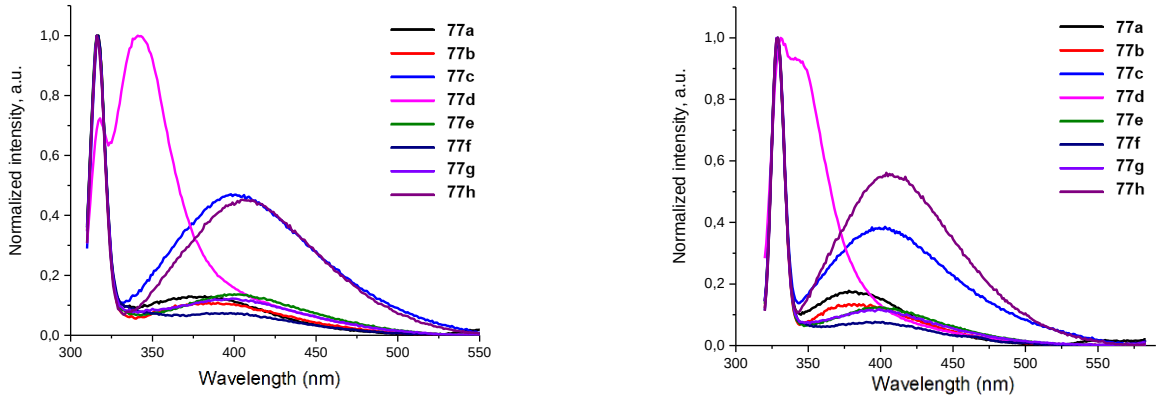


Рисунок 50 – Нормированные спектры эмиссии для **77a-h**. Подготовка образца: $1.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л в MeOH при комнатной температуре. Длины волн возбуждения 290 нм *(слева)* и 300 нм *(справа)*

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 (рисунок 51). В результате было установлено, что повышение доли воды увеличивает интенсивность флуоресценции, достигая максимальных значений при содержании воды 90%. Кроме того, красное смещение полосы излучения, обусловленной явлением ICT, также было обнаружено в спектрах флуоресцентной эмиссии.

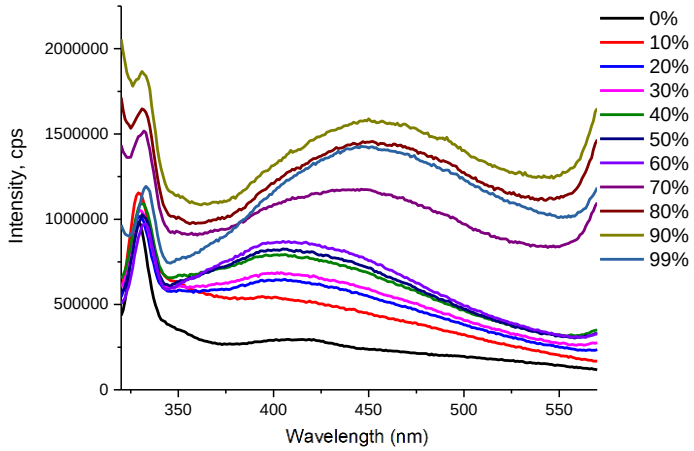


Рисунок 51 – Спектры флуоресценции **77c** в смесях MeOH/вода с различной объемной долей воды, концентрация флуорофора C = $3.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, комнатная температура. Длина волны возбуждения 300 нм

Таким образом, разработан оригинальный синтетический подход, основанный на Cu(I)-катализируемом 1,3-диполярном циклоприсоединении арилазидов к винилацетилен-*орто*-карборанам, который был успешно применен для синтеза новых бор-обогащенных азагетероциклических флуорофоров. Был получен ряд фотоактивных 1,2,3-триазолил-модифицированных винилкарборановых ансамблей различной архитектуры с выходами до 90 %, проведены исследования их фотофизических характеристик. Обнаруженные эффекты внутримолекулярного переноса заряда (ICT) и усиления эмиссии, вызванной агрегацией (AIEE), позволяют рассматривать бор-содержащие гетероциклические системы в качестве перспективных функциональных элементов фотоактивных материалов для молекулярной электроники.

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) [П26]. 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% (схема 30). 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**. При использовании

трифторуксусного ангидрида **78g** был получен 1-(2-формилбензил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан **81** с выходом 65 %.

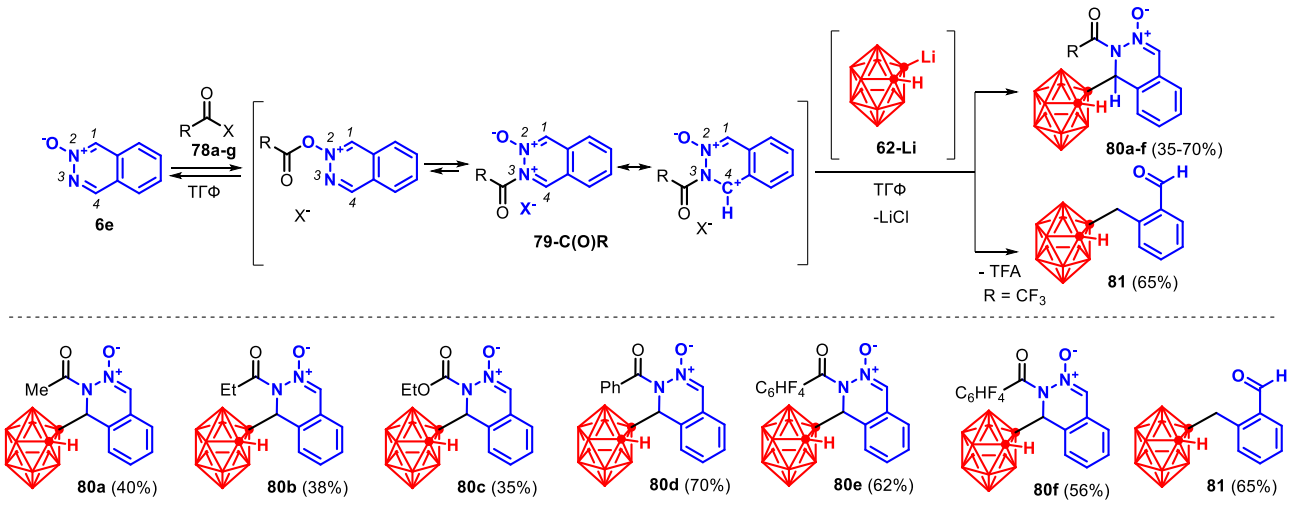


Схема 30 – Вероятный механизм образования карборанил-модифицированных соединений **80a-f** и **81**

Новые гетероциклические карбораны **80a-f** были охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{11}B спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **80a-f** присутствуют характеристичные резонансные сигналы полиэдрического, гетероциклического и ацильного фрагментов. Сигналы B-H наблюдаются в виде уширенных 10H мультиплетов в области δ 3.02-1.39 м.д., сигнал C-H незамещенного карборанового фрагмента представлен в виде однопротонного синглета в области δ 4.31-3.69 м.д. Сигнал C(sp^3)-H протона фталазина резонирует в виде синглета при δ 6.52-6.11 м.д., остальные сигналы фталазинового фрагмента наблюдаются в виде мультиплетов при δ 8.21-7.06 м.д. и 1H синглета при δ 8.46-7.35 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы ядер углерода C-H и C-азинилкарборана наблюдаются при δ 60.08-59.51 м.д. и δ 75.60-75.00 м.д., соответственно. Сигналы C(sp^3)-H ядер углерода фталазина располагаются в области δ 59.76-56.95 м.д. Также для корректной интерпретации резонансных сигналов дигидрофталазинилкарборанов были зарегистрированы их двумерные спектры (HSQC и HMBC), отражающие взаимодействия ядер ^{1}H и ^{13}C. В спектрах ЯМР альдегида **81** присутствуют все характеристичные резонансные сигналы.

В ИК-спектрах соединений **80a-f** присутствуют характеристические полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям B-B атомов карборанового фрагмента (ν 716-756 см$^{-1}$), B-H (ν 2567-2604 см$^{-1}$) и C-H (ν 3036-3074 см$^{-1}$). Также имеются характерные полосы, относящиеся к валентным колебаниям карбонильной группы C=O (ν 1667-1710 см$^{-1}$). В ИК-спектре **81** присутствуют характерные полосы

поглощения, соответствующие B-B (ν 721 $см^{-1}$), B-H (ν 2602 $см^{-1}$) и C-H (ν 3044 $см^{-1}$) фрагментам. Кроме того, имеются характеристичные сигналы карбонильной группы C=O (ν 1687 $см^{-1}$). Пики молекулярных ионов $[M]^+$ также регистрируются в масс-спектрах. Строение карборанил-замещенного дигидрофталазина **80a** также подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рисунок 51).

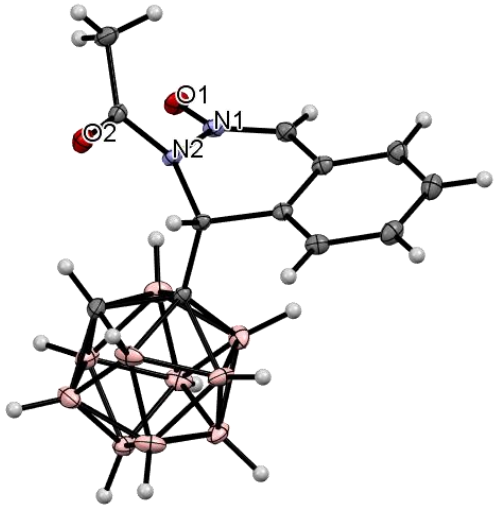


Рисунок 51 – Молекулярная структура карборанил-замещенного дигидрофталазина **80a** (CCDC 1498855)

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.

Таким образом, в результате проведенных исследований было обнаружено, что прямые C-C сочетаний фталазин-N-оксида с карбораниллитием являются эффективным подходом в синтезе новых бор-обогащенных молекулярных систем (1-(2-оксидо-3-ацил-3,4-дигидрофталазинил-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов и 1-(2-формилбензил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов), строение продуктов сочетания N-оксида фталазина с карбораниллитием определяется природой применяемых ацилирующих агентов для активации электрофильного субстрата.

Для изучения комплексообразующей способности карборанил-замещенных азинов синтезирован ряд координационных соединений. Установлено, что взаимодействие карборанил-модифицированного фенантролина **71j** с $Cu(hfac)_2$ приводит к образованию

металлокомплексов двух типов: моноядерного [Cu(hfac)$_2$**71j**] (рисунок 52 *(слева)*) и центросимметричного биядерного [Cu(hfac)$_2$**71j**TFA]$_2$ (рисунок 52 *(справа)*) кластеров. Строение медных комплексов подтверждено рентгеноструктурным анализом. По данным РСА в [Cu(hfac)$_2$**71j**] и [Cu(hfac)$_2$**71j**TFA]$_2$ медь находится в шестикоординированном состоянии, координационный узел имеет искаженную октаэдрическую структуру. Координационный центр металлокомплекса [Cu(hfac)$_2$**71j**] образован тремя металлоциклами с участием двух противоионов hfac и одного фенантролинового лиганда, при этом валентный угол ∠N(1)Cu(1)N(2) равен 71.85°, а длины связей между атомами меди и азота Cu(1)–N(1) 1.996 Å и Cu(1)–N(2) 2.643 Å. Каждый из координационных узлов симметричного димерного комплекса [Cu(hfac)$_2$**71j**TFA]$_2$ включен в восьмичленный металлоцикл с участием двух фрагментов TFA в качестве линкеров. Валентные углы и длины между атомами меди и азота в фенантролиновом фрагменте составляют ∠N(1)Cu(1)N(2) 72.19° и Cu(1)–N(1) 1.986 Å, Cu(1)–N(1) 2.656 Å, соответственно.

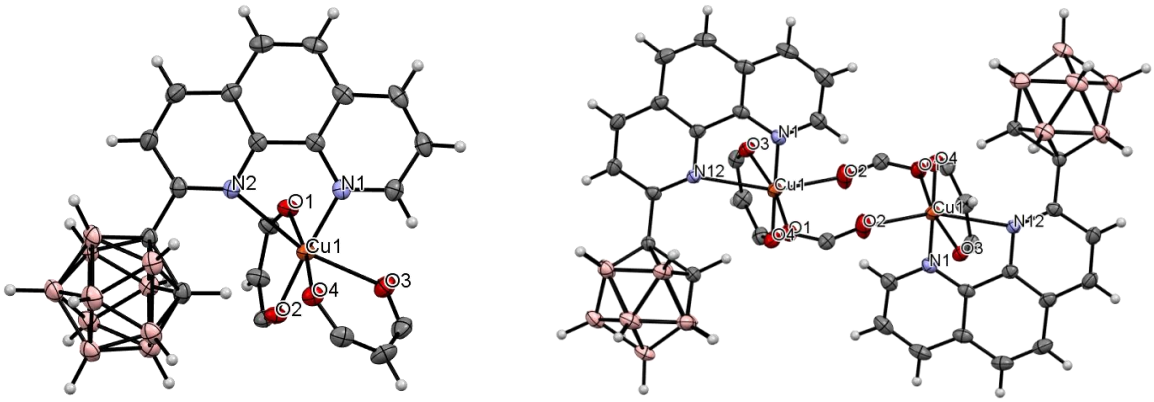


Рисунок 52 – Молекулярная структура металлокомплексов [Cu(hfac)$_2$**71j**] *(слева,* CCDC 1417668*)* [Cu(hfac)$_2$**71j**TFA]$_2$ *(справа,* CCDC 1417669*)* (для удобства восприятия группы CF_3 не показаны)

Таким образом, полученный ряд новых гетероциклических производных карборанов представляют собой перспективные лигандные системы для конструирования органо-неорганических кластерных металлокомплексных структур повышенной размерности, представляющих интерес для координационной, супрамолекулярной и фотохимии.

2.1.1.6.2 Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания неароматических азагетероциклических 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 2*H*-имидазол-1-оксидов с карборанниллитием.

Реакции кросс-сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39b-e** с **62-Li** приводят к карборанил-замещенным имидазолам **83b-e** и **84b-e**, их структура определяется реализуемым механизмом S_N^H превращений: «Присоединение – Отщепление» (S_N^HAE) или «Присоединение – Окисление» (S_N^HAO), соответственно (схема 31) [П27]. В соответствии с современными представлениями об S_N^H превращениях, первая стадия обеих трансформаций, S_N^HAE и S_N^HAO, включает обратимое образование нестабильных анионных σ^H-аддуктов **82** в результате нуклеофильной атаки карбониллития **62-Li** на $CH=N^+–O^-$ связь 2*H*-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**.

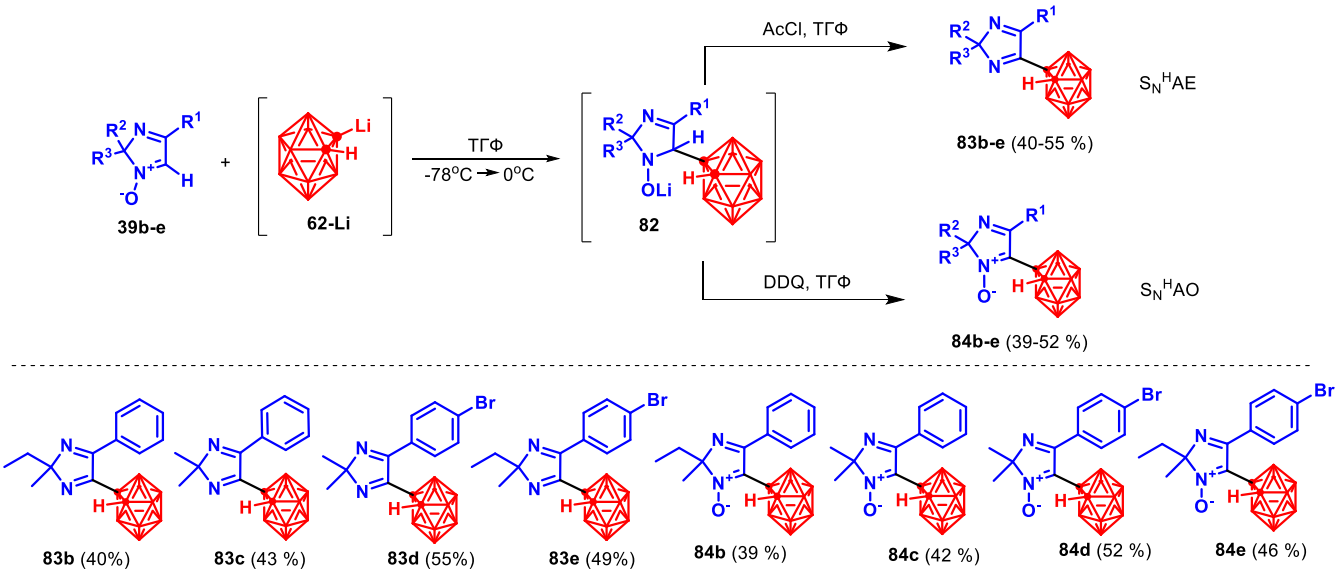


Схема 31 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–Li сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39** с карборанниллитием **62-Li**

Для определения оптимальных условий реакции по схеме S_N^HAE, обеспечивающих максимальные выходы целевых продуктов **83**, было проведено исследование влияния различных факторов: тип ацилирующих агентов, время выдержки реакционной массы после добавления к смеси 2*H*-имидазол-N-оксида **39** карборанниллития **62-Li** и взаимодействием с ацилирующим агентом, а также температурный режим, при котором добавляется ацилирующий реагент. В качестве модельной была выбрана реакция кросс-сочетания **39c** с карборанниллитием **62-Li**. В результате было обнаружено, что наилучший выход соединения **83c** достигается при использовании AcCl при комнатной температуре при перемешивании полученной реакционной смеси в течение 15 мин (таблица 23). Таким

образом, был синтезирован ряд новых гетероциклических карборанов **83b-e** с выходами 40–55 %.

Таблица 23 – Оптимизация условий реакции C-H/C-Li кросс-сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39c** с карбораниллитием **62-Li** по схеме «Присоединение – Отщепление»[a]

№ п/п	Температура, °C[b]	Время выдержки, мин[c]	Ацилирующий агент	Выход **83c**, %
1	-78	15	Ac_2O	9
2	-78	30	Ac_2O	9
3	0	15	Ac_2O	17
4	0	30	Ac_2O	17
5	Т.к	15	Ac_2O	28
6	Т.к.	30	Ac_2O	27
7	-78	15	AcCl	12
8	-78	30	AcCl	12
9	0	15	AcCl	23
10	0	30	AcCl	23
11	**Т.к.**	**15**	**AcCl**	**43**
12	Т.к.	30	AcCl	40
13	-78	15	TFAA	7
14	-78	30	TFAA	7
15	0	15	TFAA	14
16	0	30	TFAA	14
17	т.к.	15	TFAA	18
18	т.к.	30	TFAA	18

[a] Реакция проводилась в сухом ТГФ, с использованием 2*H*-имидазол-N-оксида **39c** (1.1 экв), карбораниллития **62-Li**, полученного при воздействии *н*-BuLi (1.1 экв) на *о*-карборан при -78 °C. [б] Температура, при которой добавляется ацилирующий агент. [c] Между добавлением 2*H*-имидазол-N-оксида **62-Li** к раствору карбораниллития **62-Li** и обработкой реакционной массы ацилирующим агентом.

Реализация схемы S_N^HAO 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 (таблица 24).

Таблица 24 — Оптимизация условий реакции C-H/C-Li кросс-сочетания 2*H*-имидазол-1-оксида 39c с карбораниллитием **62-Li** по схеме «Присоединение – Окисление»[a]

№ п/п	Окислитель	Температура, °C[b]	Время выдержки, мин[c]	Выход **84c**, %
1	-	Т.к.	30	следы
2	-	Т.к.	60	следы
3	-	40	30	5
4	-	40	60	7
5	-	кипячение	30	9
6	-	кипячение	60	12
7	DDQ	Т.к.	30	7
8	DDQ	Т.к.	60	7
9	DDQ	40	30	9
10	DDQ	40	60	11
11	DDQ	кипячение	30	35[d]
12	**DDQ**	**кипячение**	**60**	**42**[d]
13	DDQ	кипячение	120	42[d]
14	*п*-хлоранил	Т.к.	60	5
15	*п*-хлоранил	40	60	7
16	*п*-хлоранил	кипячение	30	17
17	*п*-хлоранил	кипячение	60	31
18	*п*-хлоранил	кипячение	120	30

[a]Реакция проводилась в сухом ТГФ, с использованием 2*H*-имидазол-1-оксида **39c** (1.1 экв), карбораниллития **62-Li**, полученного при воздействии *н*-BuLi (1.1 экв) на *о*-карборан при -78 °C; 2*H*-имидазол-1-оксид **39c** добавлялся к реакционной массе при при -78°C. [b] Температура, при которой происходила выдержка реакционной массы после добавления окислителя. [c] Между добавлением окислителя и вскрытием реакционной массы. [d] Зафиксировано образование имидазолилкарборанов **83c** в качестве побочного продукта реакции

Синтезированные карборанил-замещенные имидазолы **83b-e** и их N-оксидные аналоги **84b-e** охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^{1}H наблюдаются характеристичные резонансные сигналы как карборанового, так и имидазольного фрагментов. В масс-спектрах карборанилимидазолов присутствуют соответствующие пики молекулярных ионов $[M]^{+}$, причем их значения для соединений N-оксидного ряда **84** отличны от зарегистрированных для дезоксигенированных аналогов **83** на 16 а.е.м. Структура имидазолилкарборанов **84** также была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 53).

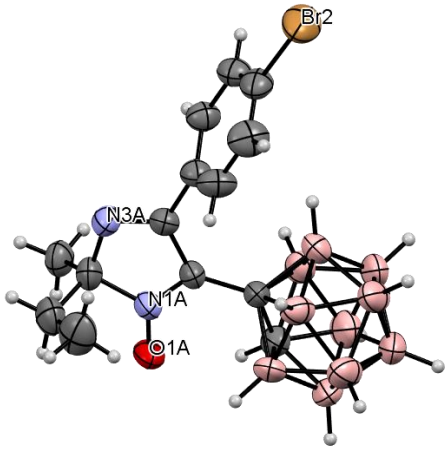


Рисунок 53 – Молекулярная структура карборанил-замещенного 2*H*-имидазол-1-оксида **84e** (CCDC 1855797)

Таким образом, методология прямой C(sp^2)–H функционализации впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азагетероциклических систем, содержащих 2*H*-имидазольный фрагмент. В частности, был разработан подход на основе реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в 2*H*-имидазол-1-оксидах под действием карбораниллития, который позволяет получать ранее недоступные бор-обогащенные азагетероциклические соединения (карборанилированные 2*H*-имидазолы и их аналоги, содержащие N-оксидный фрагмент) в мягких условиях и хорошими выходами.

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 карборанкарбоксальдегида **86** [П28]. 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 % (схема 32).

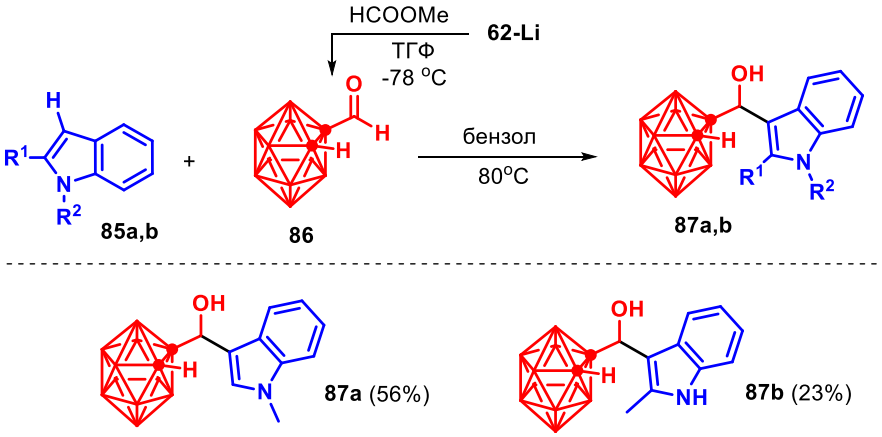


Схема 32 – Нуклеофильное присоединение индолов **85** к карборанкарбоксальдегиду **86**

Новые карборанилированные 3-индолилметанолы **87a,b** охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{11}B спектроскопии, а также масс-спектрометрии. 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.

Необходимо отметить, что 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 [П29]. 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 сухом этаноле с трехкратным избытком фторида цезия приводило к селективному деборированию и образованию цезиевых солей соответствующих азагетероциклических 7,8-*нидо*-карборанов **88c,f,l** с выходами 82-91% (схема 33).

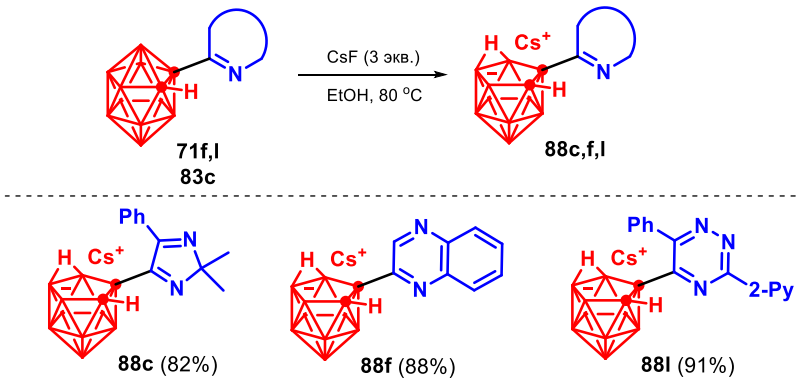


Схема 33 – Синтез водорастворимых производных *нидо*-карборана **88**

Структура полученных соединений **88** была подтверждена методами ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Характерной особенностью ^{1}H ЯМР спектров *нидо*-карборанов является наличие уширенного сигнала «мостикового» протона B-H-B карборанового фрагмента в области δ -3.5 м.д. и смещение протона незамещенного углерода карборана в область сильного поля. В ^{11}B ЯМР спектрах *нидо*-производных карборана **88c,f,l** наблюдается сдвиг сигналов в область сильного поля до δ -35 м.д. по сравнению с их *клозо*-аналогами. В ^{13}C ЯМР спектрах наблюдаются все ожидаемые резонансные сигналы ядер углеродов. В ИК спектрах представлена интенсивная характеристическая полоса поглощения связи B-H на ν 2514-2580 см$^{-1}$. В масс-спектрах цезиевых солей *нидо*-карборанов **88c,f,l** регистрировали пики молекулярного иона, соответствующие анионному фрагменту деборированных азагетероциклических карборанов.

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-*2H*-тетразолиz (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 рисунке 54 *(слева)* представлены графики изменения жизнеспособности клеток легкого эмбриона человека в присутствии исследуемых азагетероциклических *нидо*-карборанов. Было установлено, что соединения **88c,f,l** практически не проявляют цитотоксический эффект в диапазоне концентраций до 300 μM. Также можно отметить, что наименьшей цитотоксичностью относительно нормальных клеток обладает вещество **88l**, 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 рисунке 54 *(справа)*, уже при концентрации около 300 μM влияние всех трех веществ сопровождалось гибелью большей части культивируемых клеток.

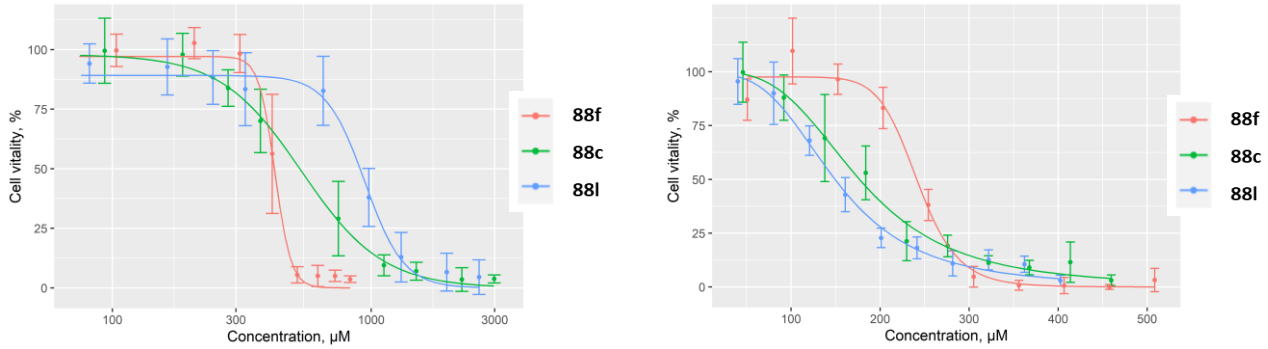


Рисунок 54 – Оценка цитотоксичности азагетероциклических *нидо*-карборанов на фибробластах легкого эмбриона человека *(слева)* и на клетках глиобластомы человека A-172 *(справа)* **88f**, **88c** и **88l**

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 (таблица 25). Представляется важным результат, что наименее токсичное для нормальных клеток вещество **88l**, продемонстрировало, наоборот, наиболее выраженный цитотоксический эффект в отношении клеток глиобластомы.

Таблица 25 – Значения IC_{50} для клеток легкого эмбриона человека (LECH) и клеток глиобластомы (A-172).

№ п/п	Азагетероциклический *нидо*-карборан **88**	**IC_{50}, μM**	
		LECH	**A-172**
1	**88c**	537.5	176.8
2	**88f**	424.3	242.3
3	**88l**	943.5	150.2

Таким образом, в рамках данного исследования был проведен синтез и оценка цитотоксических свойств для новых водорастворимых азагетероциклических *нидо*-карборанов, включающих в свою структуру фрагменты хиноксалина, 1,2,4-триазина и 2*H*-имидазола. Также были синтезированы новые водорастворимые азагетероциклические

производные *нидо*-карборанов с высокими выходами (82-91%). Полученные соединения были полностью охарактеризованы данными ЯМР-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. По данным кривых доза-эффект, основанным на результатах МТТ-теста, определен индекс цитотоксичности (IC_{50}) на клеточных линиях глиобластомы человека А-172 (IC_{50} 150-243 μM) и клетках легкого эмбриона человека (IC_{50} 424-944 μM). Проведенные предварительные *in vitro* анализы позволяют рассматривать синтезированные цезиевые соли азагетероциклических карборанов как перспективные соединения для их дальнейшего исследования в качестве агентов для БНЗТ.

2.1.1.7 Не катализируемые переходными металлами C–H/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–H/C–MgX сочетаний 1-метил-6-хлоропиразин-2(1*H*)-она с магнийорганическими соединениями [П30]. 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 взаимодействия с электрофилами (Схема 34).

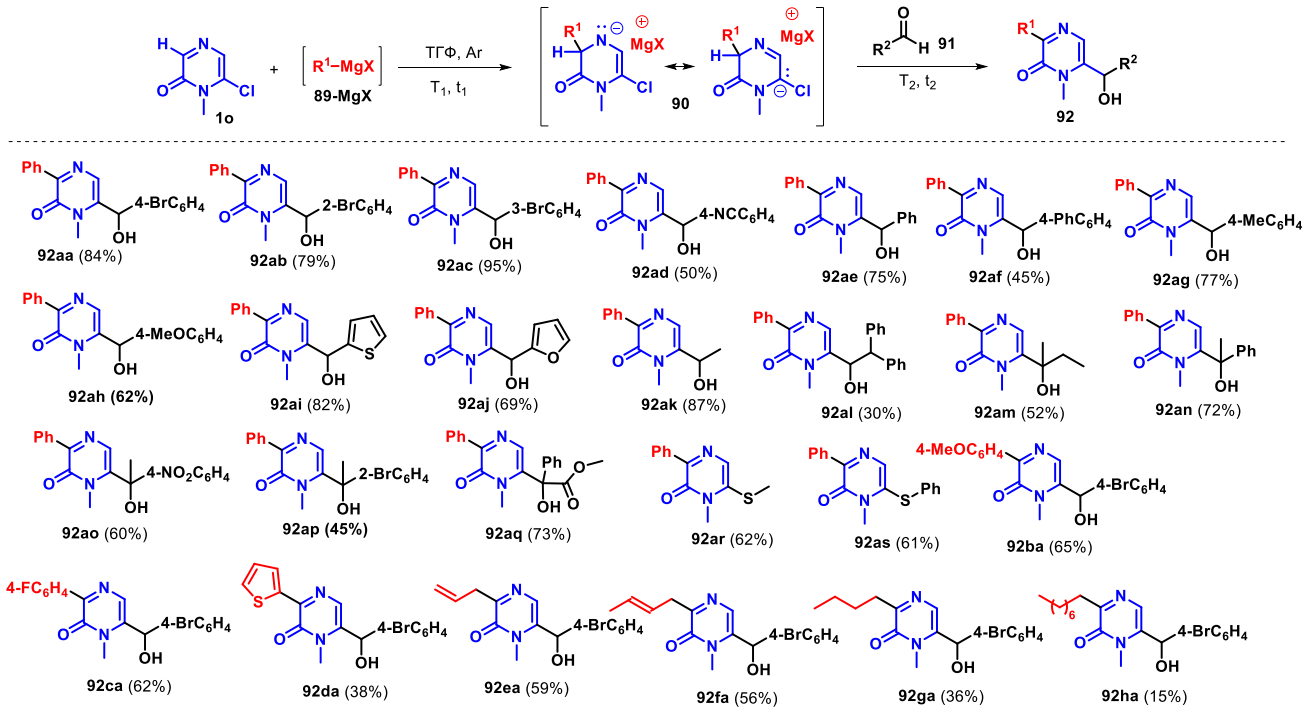


Схема 34 – Реакции *теле*-нуклеофильного замещения водорода в 1-метил-6-хлорпиразин-2(1*H*)-оне для получения новых 3,6-дизамещенных-1-метилпиразин-2(1*H*)онов. [a] Условия реакции: 6-хлор-1-метилпиразин-2(1*H*)-он **1o** (1.0 ммоль), PhMgBr **89a-MgX** (1.1 ммоль), ТГФ (2 мл), в атмосфере аргона в течение 5 минут при 0°C, затем был добавлен соответствующий электрофил **91** (1.3 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч

Согласно предполагаемому механизму реакции на первом этапе магнийорганическое соединение **89-MgX** взаимодействует с пиразиноновым субстратом **1o** 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 оптимизации условий данной структурной трансформации была выбрана модельная реакция с участием фенилмагнийбромида (PhMgBr) **89a-MgX** в качестве нуклеофильного реагента и 4-бромбензальдегида **91a** как электрофильного участника реакции. На стартовой позиции оптимизации целевое соединение **92aa** было получено с выходом 70% в результате взаимодействия исходного субстрата **1o** (1.0 экв.) с нуклеофилом **89-MgX** (1.1. экв.) при -78°C и дальнейшей реакцией с электрофилом (1.3 экв.) при 0°C (таблица 26). Более тщательный подбор температуры и времени выдержки между добавлением каждого компонента позволил добиться повышения выхода целевого продукта **92aa** до 84%.

Таблица 26 – Оптимизация условий C–H/C–MgX сочетаний 1-метил-6-хлоропиразин-2(1*H*)-она **1o** с фенилмагнийбромидом **89a** и 4-бромбензальдегидом **91a**

№ п/п[a]	**89a-MgX**, экв.	**91a,** экв.	T_1, °C	t_1, мин.	T_2, °C	t_2, ч.	Выход **92aa**, %[b]
1	1.1	1.3	-78	15	-78	0.25	0[b]
2[c]	1.1	1.3	-78	15	Т.к.	2	70[d]
3[c]	1.1	1.3	-20	15	Т.к.	2	81[d]
4	1.1	1.3	0	15	Т.к.	2	75[b]
5	1.1	1.3	0	10	Т.к.	2	73[b]
6	**1.1**	**1.3**	**0**	**5**	**Т.к.**	**2**	**81[b](84)[d]**
7	1.0	1.3	0	5	Т.к.	2	75[b]
8	1.3	1.3	0	5	Т.к.	2	60[b]
9	1.1	1.1	0	5	Т.к.	2	70[b]
10[e]	1.1	1.3	0	5	Т.к.	2	6[b]
11	1.1	1.3	0	5	0	2	72[b]
12	1.1	1.3	rt	5	Т.к.	2	54[b]

[a] Условия проведения реакции: 6-хлор-1-метилпиразин-2(1*H*)-он **1o** (1.0 ммоль), PhMgBr **89a-MgX** (1.1 ммоль), ТГФ (2 мл), в атмосфере аргона при T_1, t_1 и 4-бромбензальдегид **91a** (1.3 ммоль) при T_2, t_2. [b] Выход целевого продукта был определен методом ^{1}H ЯМР спектроскопии при использовании 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта. [c] **91a** был добавлен при 0 °C до того, как реакционная масса дополнительно перемешивалась в течение 2 ч. [d] Выход после колоночной хроматографии. [e] Был использован 2-МеТГФ (2 мл) в качестве растворителя

Для определения границ применимости данной синтетической стратегии было изучено влияние структуры электрофильных реагентов **91** при использовании фенилмагнийбромида **89a-MgX** в качестве нуклеофила. Кроме использования фенилмагнийбромида **89a-MgX** в данной реакции, также были изучены другие

(гетеро)ароматические и алифатические реактивы Гриньяра в качестве нуклеофильных участников превращений. Данные о структуре и выходах продуктов двойной функционализации представлены на схеме 34.

Таким образом, в ходе работы был разработан однореакторный региоселективный метод двойной функционализации 1-алкилпиразин-2(1*H*)-онов, основанный на трехкомпонентной реакции 1-метил-6-хлор-пиразин-2(1*H*)-она с разнообразными магнийорганическими реагентами с последующим взаимодействием образующихся интермедиатов с электрофилами. Предложенная синтетическая стратегия позволяет получать 3,6-дизамещенные 1-метилпиразин-2(1*H*)оны в мягких условиях и с хорошими выходами. Описанные превращения представляют собой первые примеры *теле*-нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), приводящие к получению новых функциональных производных пиразинонов, которые, в свою очередь, заслуживающих повышенного внимания в дизайне перспективных препаратов противоинфекционного и противоопухолевого действия.

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

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

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

Для синтеза новых функционально замещенных производных 2*H*-имидазолов, функционализированных фрагментами π-избыточных азагетероциклических соединений, были разработаны методы C(sp^2)–H функционализации в неароматических азагетероциклических субстратах (2*H*-имидазол-1-оксидах) при использовании индолов, пирролов и их функциональных производных [П31]. 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–H сочетаний **95** с выходами 82-92% в мягких условиях (схема 35). 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.

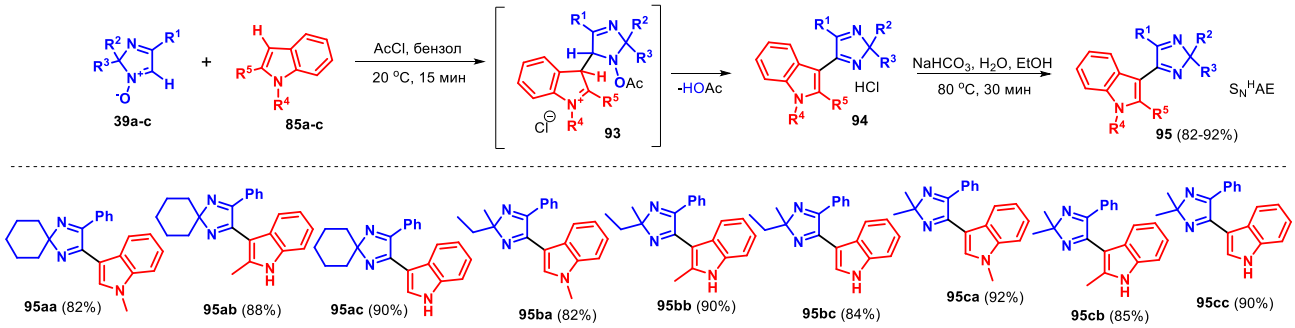


Схема 35 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a-c** с индолами **85a-c**

Были продемонстрированы возможности реакций нуклеофильного замещения водорода по схеме «Присоединение – Отщепление» ($S_N{}^H$AE) в циклических альдонитронах **39a-c** при использовании пиррольных производных разнообразного строения **96a-d** в качестве С-нуклеофильных реагентов в аналогичных условиях (схема 36) [П32]. При этом продукты С–С сочетаний были выделены в виде устойчивых гидрохлоридов **98**, которые количественно переводятся в соответствующие свободные формы **99** при взаимодействии с водно-этанольным раствором $NaHCO_3$.

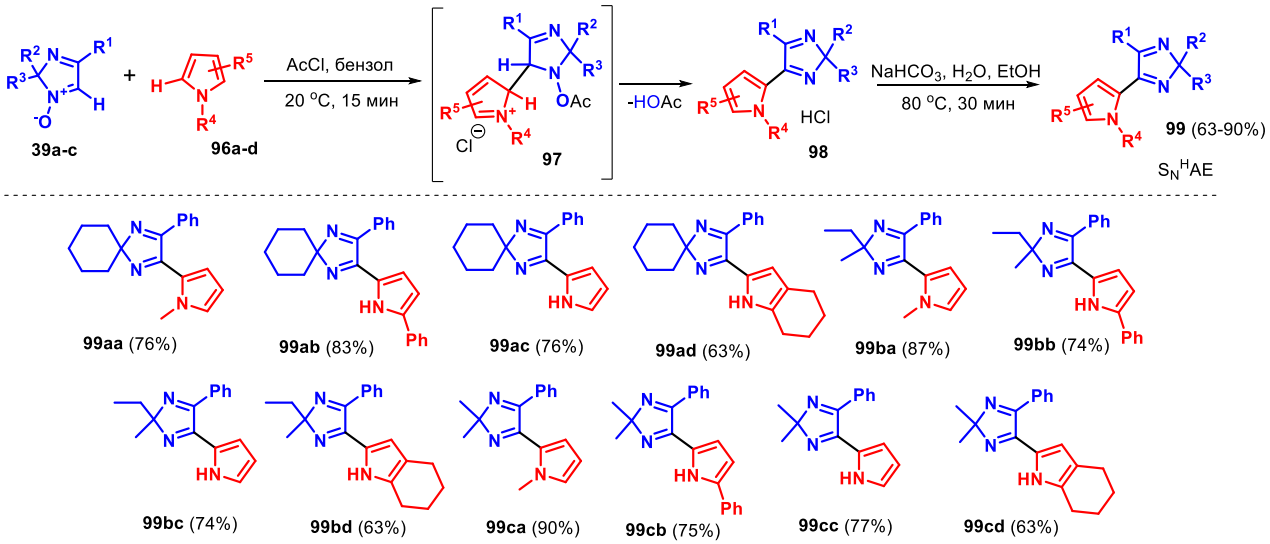


Схема 36 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов с пирролами. [a] Все реакции проводили в 15 мл сухого бензола при следующем соотношении реагентов: 2*H*-имидазола 1 оксид **39** (1.0 ммоль), пиррол **96** (1.0 ммоль) и AcCl (1.0 ммоль). [b] Продукты, полученные в виде гидрохлоридов **98**, осаждали в течение 15 мин. [c] Для осаждения **98** добавляли гептан (5 мл), гидрохлориды **98**отфильтровывали и сушили с последующей обработкой $NaHCO_3$ (водный раствор) с получением гетероциклических оснований **99**. [d] При использовании избыточного количества нитрона **39** двойная функционализация пирролов **96** не происходила

Полученные соединения охарактеризованы методами элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{1}H и ^{13}C, в том числе на основе данных двумерной спектроскопии ^{1}H-^{13}C HSQC и ^{1}H-^{13}C HMBC, а также масс-спектрометрии. Установлено, что спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C полностью соответствуют предложенным структурам. Для корректной корреляции сигналов протонного резонанса с предполагаемой структурой в ряде случаев были использованы двумерные спектры, отражающие корреляции между ядрами ^{1}H и ^{13}C как через прямые (HSQC), так и через дальние (HMBC) спин-спиновые взаимодействия. В масс-спектрах также зарегистрированы пики молекулярных ионов $[M]^+$. Для подтверждения строения синтезированных S_N^H(AE)-продуктов были проведены рентгеноструктурные исследования монокристаллов соединения **99cb** (рисунок 55).

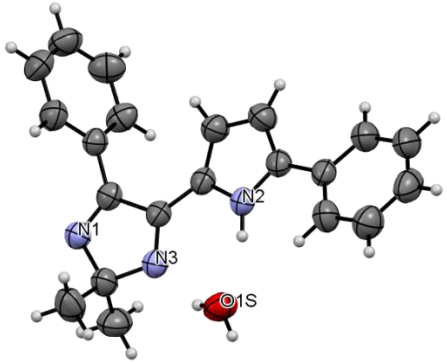


Рисунок 55 – Молекулярная структура пирролил-замещенного производного 2*H*-имидазола **99cb** (CCDC 1567078)

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза новых производных 2*H*-имидазолов, функционализированных фрагментами индолов и пирролов, разнообразного строения. Предложенный метод основан на реакции элиминационного нуклеофильного замещения водорода (S_N^HAE) и позволяет проводить направленную С–Н функционализацию неароматических субстратов (циклических альдонитронов) под действием π-избыточных азагетероциклов. Подход не требует ни вспомогательной группы в исходных субстратах, ни катализа переходными металлами, что позволяет получать новые азотсодержащие гетероциклические ансамбли с хорошими выходами в мягких условиях. Синтезированные производные, содержащие биогенные фрагменты, заслуживают внимания как ценные конструкционные блоки в дизайне перспективных кандидатов в лекарственные средства.

2.1.2.2 Не катализируемые переходными металлами С–Н/С–Н сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов с фенолами

Новые азагетероциклические соединения, содержащие фенольные функциональные блоки, были синтезированы при использовании прямых не катализируемых переходными металлами С–Н/С–Н сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов **39** с фенолами **100** разнообразного строения (схема 37) [П33]. В этом случае реализуются реакции нуклеофильного замещения водорода в неароматических циклических альдонитронах **39** по схеме «Присоединение – Элиминирование» (S_N^HAE) через стадию образования σ^H-аддуктов **101** с образованием 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%.

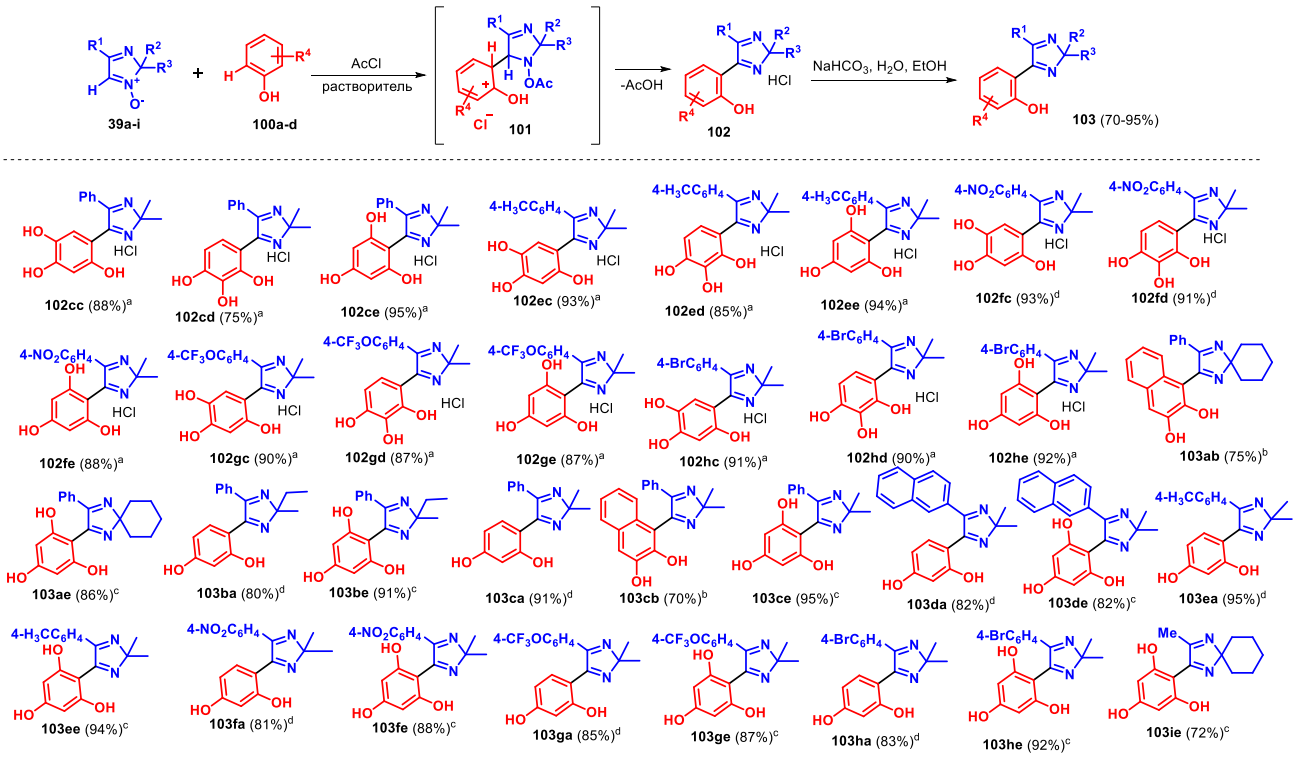


Схема 37 – Не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39** с фенолами **100**. [a] Все реакции проводили с использованием 1 ммоль каждого субстрата, в температурном режиме от 0 °C до комнатной температуры в течение 30 мин. Использовался [a] гексахлорацетон : ацетон (7/1), [b] хлорбензол : ацетон (2/1), [c] ацетон, [d] толуол : ацетон (2/1) в качестве растворителя

Была проведена оптимизация условий реакций, выявлены общие закономерности и границы применимости подходов. Для определения оптимальных условий химических превращений в качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие между 2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксидом **39c** и резорцином **100a**. Была проведена оценка влияния растворителя, активирующего агента, температуры и времени реакции на выход целевого продукта (таблица 27). В результате исследования влияния природы растворителя было обнаружено, что использование смеси толуол/ацетон является наиболее оптимальным вариантом реализации синтеза. Изучение температурного режима реакции показало, что даже незначительное нагревание реакционной смеси от 0 °C до температуры окружающей среды приводит к повышению выхода продуктов до 89%. Также следует отметить, что проведение реакции при комнатной температуре понижает выход продукта до 60%, что может быть обусловлено возможностью конкурирующего процесса ацилирования фенолов. Оптимальным временем завершения реакции является 0.5 ч. Другие активирующие агенты также были испытаны в качестве альтернативы AcCl. Из протестированного ряда только BzCl продемонстрировал возможность получения желаемых продуктов сочетания с выходом 80%. Следует отметить, что попытки использовать незамещенный фенол, нафтол-1 или нафтол-2, а также фенолы, содержащие

электрондонорную группу, которые могут облегчать S_N^H процесс, в указанной реакции оказались безрезультатными. Кроме того, была проведена оценка использования различных кислот Льюиса ($TiCl_4$, $AlCl_3$, BF_3), во всех случаях продукты сочетания не были обнаружены, из реакционной массы были выделены исходные участники сочетания. Таким образом, представленный метод имеет ограничение по полифенольным субстратам, в качестве нуклеофилов в реакцию вступают фенолы, содержащие минимум две гидроксильные группы в ароматическом кольце.

Таблица 27 – Сводная информация по оптимизации условий C–H/C–H сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксида **39c** с фенолом **100a**

№ п/п	Растворитель	Активирующий агент, экв.	Температура, °C	Время выдержки, ч	Выход, %
1	EtOH	AcCl (1.0)	0°C	4	23[b]
2	Бензол:дихлорметан (7/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	62[b]
3	Толуол: дихлорметан (7/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	65[b]
4	Толуол:ТГФ (7/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	74[b]
5	Толуол:ацетон (7/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	76[b]
6	Хлорбензол:ацетон (7/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	78[b]
7	Гексахлорацетон:ацетон (7/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	75[b]
8	Ацетон	AcCl (1.0)	0°C	4	70[b]
9	Толуол:ацетон (2/1)	AcCl (1.0)	0°C	4	83[b]
10	Толуол:ацетон (2/1)	AcCl (1.0)	0°C до Т.к.	4	89[b]
11	Толуол:ацетон (2/1)	AcCl (1.0)	Т.к.	0.5	60[b]
12	**Толуол:ацетон (2/1)**	**AcCl (1.0)**	**0°C до Т.к.**	**0.5**	**91[b]**
12	Толуол:ацетон (2/1)	BzCl (1.0)	0°C до Т.к.	0.5	80[b]
13	Толуол:ацетон (2/1)	- (1.0)	0°C до Т.к.	0.5	0[c]

[a] Реакции были проведены с использованием 1 ммоль каждого субстрата. [b] Изолированный выход. [c] Были выделены только исходные соединения

Для демонстрации универсальности и практических возможностей разработанной синтетической стратегии также было реализовано сочетание 2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксида **39c** с флороглюцином **100e** в граммовых масштабах. В результате был выделен продукт реакции **103ce** с выходом 94%. Также была продемонстрирована возможность рекуперации и повторного использования непрореагировавших исходных соединений (80% и 95%). Для оценки вклада фрагмента 2*H*-имидазола в общие свойства бифункциональных соединений были синтезированы соответствующие восстановленные формы 2*H*-имидазол-1-оксидов с выходами 72-85% при использовании гидразингидрата в присутствии никеля Ренея.

Таким образом, был разработан удобный синтетический подход, основанный на реакциях нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), для получения новых

азагетероциклических производных фенолов посредством C–H/C–H-сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов с би- и тригидрокси-содержащими ароматическими субстратами. В результате была впервые синтезирована серия из новых бифункциональных производных различной структуры с выходами 72-95% в мягких условиях. Полученные органические соединения, содержащие как фенольные, так и имидазольные функциональные блоки, представляют особый интерес для медицинской химии и материаловедения.

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. В этой связи 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 **102**, модифицированные остатками полифенолов (гидроксихинона **100c**, пирогаллола **100d**, флороглюцина **100e**), то есть соединения, в которых биогенный азагетероциклический фрагмент может обеспечивать взаимодействие с биологическими мишенями, а полифенольный – антиоксидантную активность, реализующуюся через различные механизмы (рисунок 56).

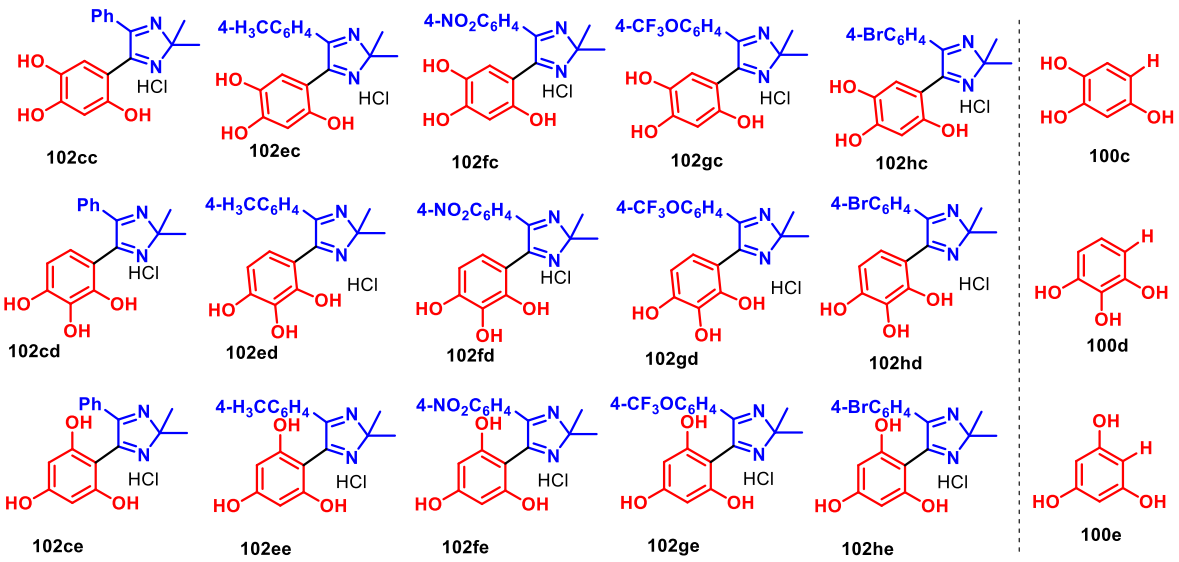


Рисунок 56 – Структуры исследуемых соединений на основе фенол-замещенных 2*H*-имидазолов

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 свойства методом циклической вольтамперометрии (рисунок 57) [П34]. 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 таблице 28.

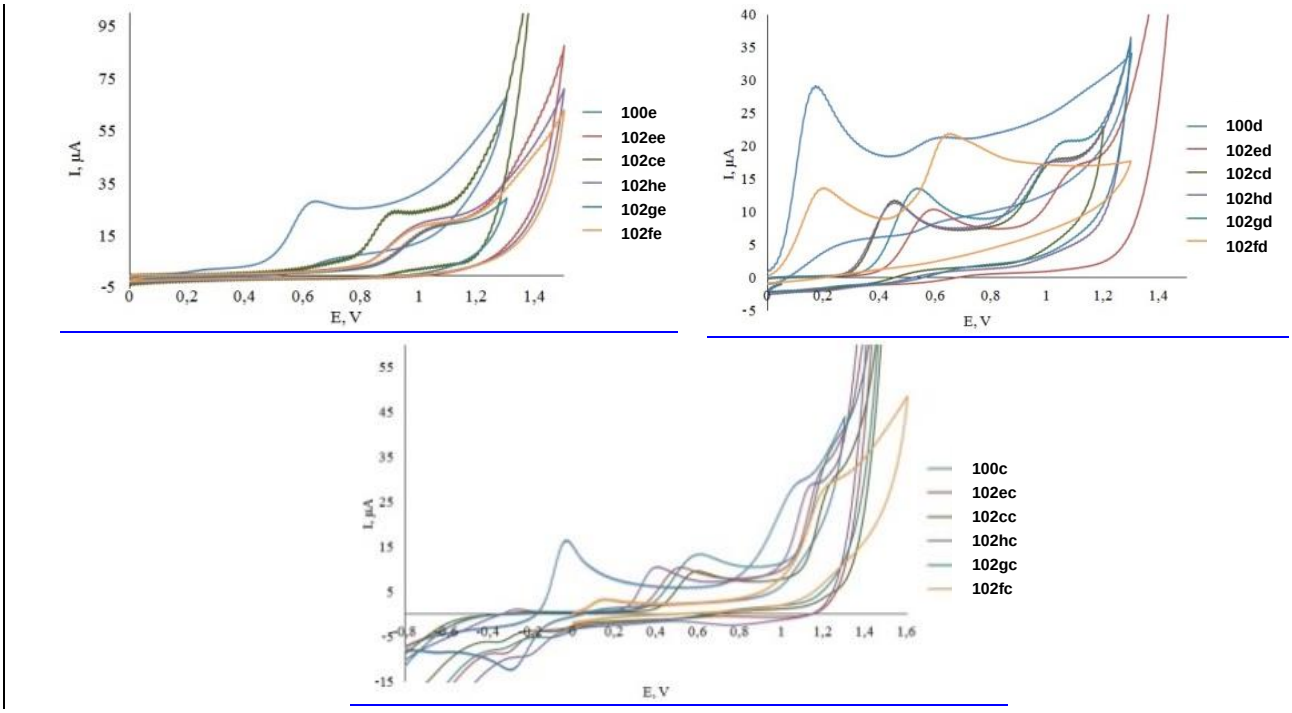


Рисунок 57 – ЦВА производных 2*H*-имидазола, функционализированных полифенольными фрагментами, зарегистрированные на стеклоуглеродном электроде при С = 1 ммоль/дм^3, фон: 0.1 моль/дм^3 KCl, скорость сканирования 0.1 В/с

Данные циклических вольтамперограмм (рисунок 57) свидетельствуют о том, что сопряжение имидазольного и полифенольного фрагментов для всех синтезированных функционализированных полифенолов смещает анодный пик (первый анодный пик для имидазольных производных пирогаллола и гидроксихинона) в положительную область (таблица 28). В то же время для пирогаллола и оксигидрохинона характерно наличие двух анодных пиков, при этом положение первого пика окисления находится в диапазоне от 0.14-0.57 В, это может свидетельствовать об облегченном процессе переноса электрона и характерно для антиоксидантных соединений, реализующих механизм передачи электрона, при этом сопряжение фрагментов имидазола и пирогаллола не вызывает смещения в положительную область, а в ряде случаев, смещает потенциал первого пика окисления в область отрицательных значений. Для подобных соединений характерно также вероятность проявления антиоксидантных свойств по механизму передачи атома водорода, который в водной среде можно рассматривать как последовательный перенос электрона и протона. Для флороглюцина и его производных характерно наличие пика окисления в положительной области потенциалов 0.98-1.02 В, что свидетельствует о затрудненном процессе переноса электрона. Таким образом, в случае производных флороглюцина не характерен чистый перенос электрона, однако молекулы такого типа способны проявлять активность по механизмам хелатирования и переноса атома водорода.

Таблица 28 – 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 (ET), перенос атома водорода (HAT),

хелатирование ионов металлов переменной валентности [207]. Были использованы общепринятые оптические методы (определение общего содержания полифенолов и определение ПРА, среди которых метод с использованием реактива Фолина-Чокальтеу является стандартизованным для исследования полифенольных соединений), а также потенциометрические методы (таблица 29). 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. Введение нитрогруппы в имидазолольный 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 гидроксихинона **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.

Таблица 29 – Антиоксидантные свойства незамещенных фенолов **100** и 2*H*-имидазолов **102**, функционализированных фрагментами полифенолов, (10^4 моль-экв/дм^3, 25°C, n = 5, P = 0.95)

№ п/п	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, %	ПРА, 10^4 моль-экв/дм^3	RSD, %
1	**100e**	2.84±0.23	8.1	2.26±0.04	2.2	-	-	1.22±0.02	1.4
2	**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
3	**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
4	**102ee**	1.95±0.04	1.9	4.01±0.08	1.9	-	-	0.78±0.01	1.4
5	**102ce**	2.74±0.08	3.1	4.02±0.16	3.8	-	-	0.71±0.03	3.3
6	**102he**	1.89±0.02	0.9	*		-	-	-	-
7	**102ge**	1.87±0.04	2.1	*		-	-	0.69±0.01	2.4
8	**102fe**	**1.88±0.08**	**4.1**	**5.16±0.17**	**2.9**	**-**	**-**	**0.70±0.02**	**2.1**
9	**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
10	**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
11	**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
12	**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
13	**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
14	**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
15	**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
16	**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
17	**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
18	**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

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 азагетероциклов 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.

Таким образом, было проведено комплексное исследование антиоксидантной/антирадикальной активности синтезированных 2*H*-имидазолов,

функционализированных полифенольным фрагментом, основанное на изучении механизмов переноса электрона (ET), атома водорода (HAT) и хелатирования ионов металлов переменной валентности. Было показано, что в случае производных флороглюцина эффект конъюгации приводит к значительному увеличению антирадикальной емкости (APE) для ряда соединений по сравнению с незамещенными фенолами. В частности, было установлено, что сопряжение функциональных блоков флороглюцина и 2*H*-имидазола с нитрофенильным фрагментом приводит к значительному увеличению APE с 2.26 до 5.16 (10^4 моль-экв/л). Это означает, что рассматриваемое семейство соединений способно проявлять активность, реализуемую методом переноса атома водорода, превосходящую активность известных природных полифенольных соединений, а одна молекула флороглюцинового производного 2*H*-имидазола с нитрофенильным фрагментом **102fe** способна дезактивировать пять радикальных окислительных цепей. Выявленные закономерности представляют интерес для создания бифункциональных соединений, реализующих свою специфическую активность через различные механизмы биологического действия. Результаты исследования позволяют рассматривать синтезированные бифункциональные производные в качестве эффективных ингибиторов деструктивных процессов, связанных с окислительным стрессом (нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний).

2.2 Катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических 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–H 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 (схема 38).

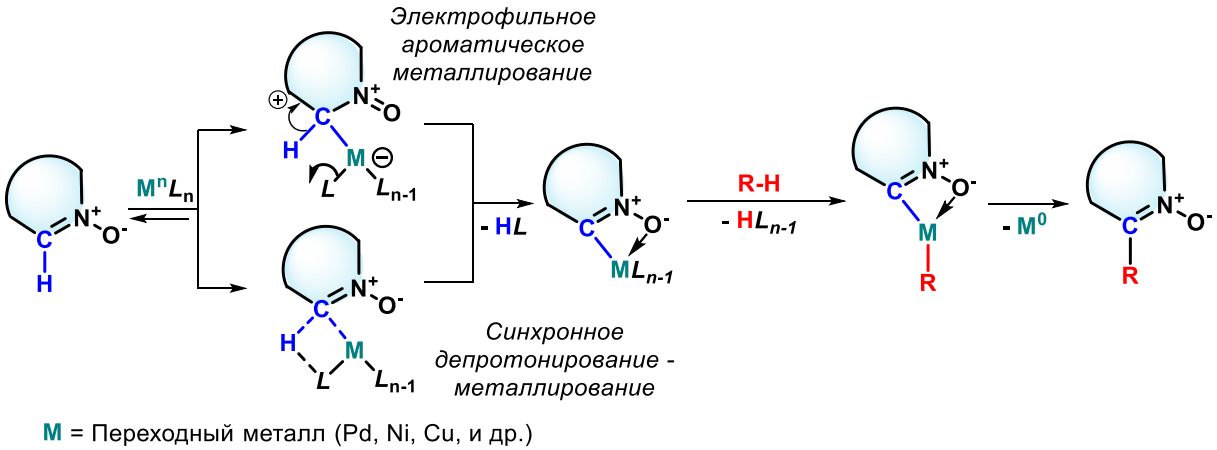


Схема 38 – Общая схема металл-катализируемых реакций кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем (на примере функционализации азагетероциклических N-оксидов)

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 интермедита 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–H сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями

Реакции C–H/C–H сочетаний, проходящие по схеме катализируемых переходными металлами кросс-дегидрогенативных трансформаций, были применены для синтеза новых азагетероциклических систем на основе 2*H*-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** (схема 39) [П31]. 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%.

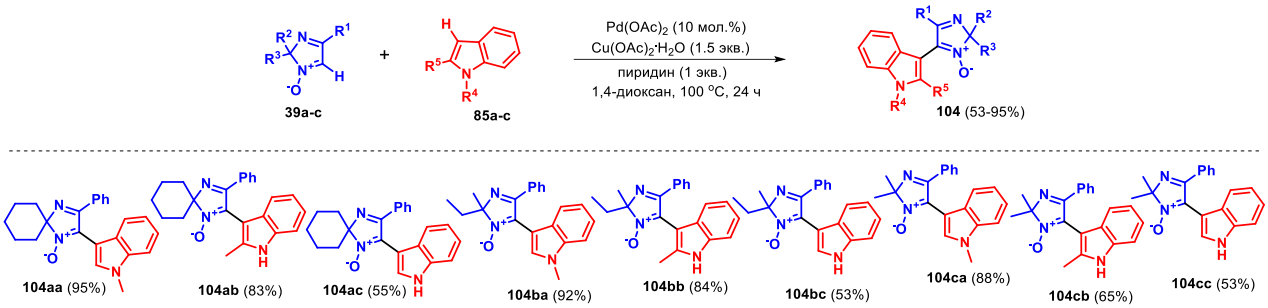


Схема 39 – Палладий-катализируемые окислительные сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a**-c индолами **85a**

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** (таблица 30). 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 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (1.5 экв.).

Таблица 30 – Оптимизация условий палладий(II)-катализируемого окислительного сочетания 2*H*-имидазол-1-оксида **39a** с N-метилиндолом **85a**

1. Выход **104aa** в зависимости от времени проведения реакции			2. Выход продукта **104aa** в зависимости от соотношения реагентов			
№ п/п	Время выдержки реакционной массы, ч.	Выход, %	№ п/п	нитрон **39a**, экв.	индол **85a**, экв.	Выход, %
1.1	6	63	2.1	1	4	78
1.2	12	76	2.2	1	2	80
1.3	**24**	**95**	2.3	1	1	85
1.4	36	82	**2.4**	**2**	**1**	**95**
1.5	48	77	2.5	4	1	92
3. Выход продукта **104aa** в зависимости от количества $Pd(OAc)_2$			4. Выход продукта **104aa** в зависимости от количества $Cu(OAc)_2$			
№ п/п	$Pd(OAc)_2$, мол. %	Выход, %	№ п/п	$Cu(OAc)_2$, экв.		Выход, %
3.1	2	45	4.1	0.5		35
3.2	5	75	4.2	1		70
3.3	**10**	**95**	**4.3**	**1.5**		**95**
3.4	15	95	4.4	2		95
3.5	20	92	4.5	2.5		82

Для получения новых C(5)-модифицированных пиррольным фрагментом производных 2*H*-имидазолов были проведены Pd(II)-катализируемые C–H/C–H сочетания циклических нитронов **39a-c** с разнообразными π-избыточными гетероциклами, а именно с пирролами **96a-e** (схема 40) и тиофенами **106a,b** (схема 41), содержащими как электрондонорные, так и акцепторные заместители [П35]. Использованные реакции окислительного C–C сочетания позволили синтезировать ряд ранее неизвестных бигетероциклических ансамблей, содержащих N-оксидную группу в структуре имидазольного фрагмента, с выходами 40-78 %.

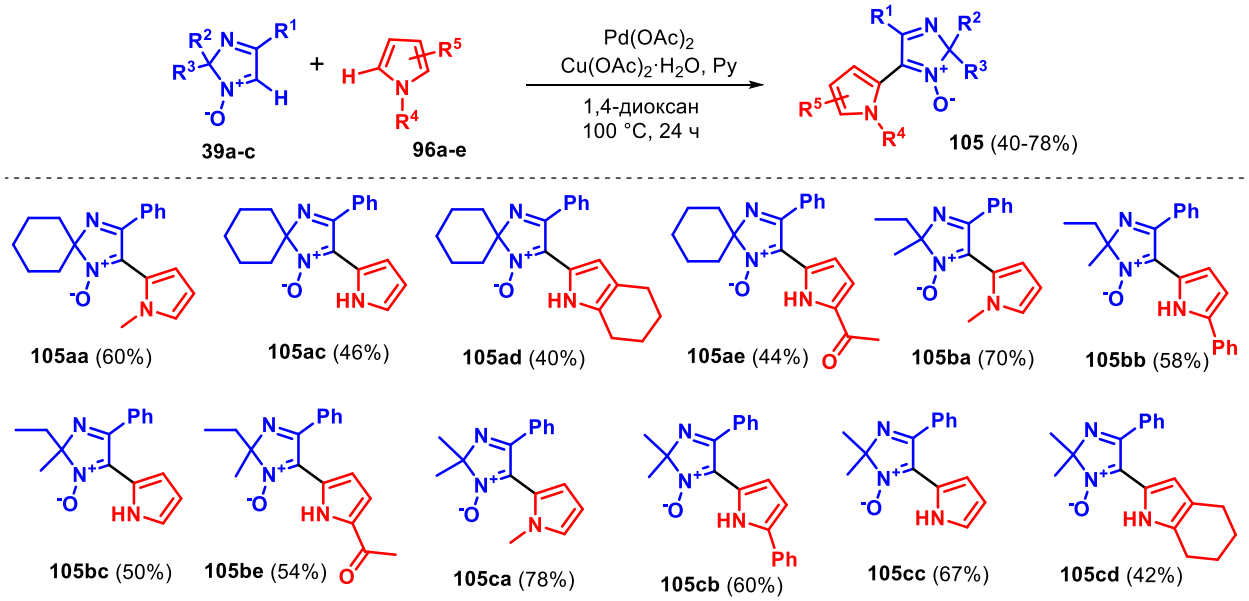


Схема 40 — Палладий-катализируемые окислительные сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a-c** с пирролами **96a-e**

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 (таблица 31). 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).

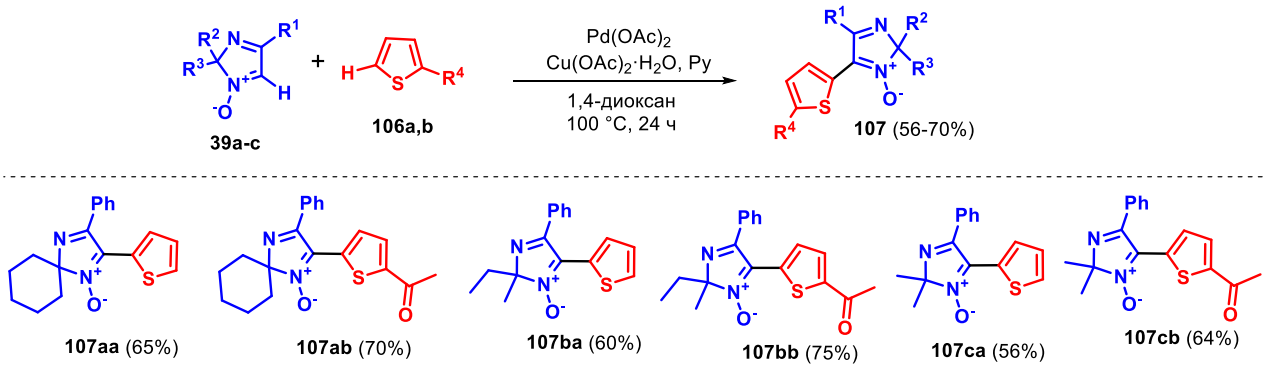


Схема 41 – Палладий(II)-катализируемые окислительные сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a-c** с тиофенами **106a,b**

Таблица 31 – Оптимизация условий палладий(II)-катализируемых окислительных кросс-сочетаний N-оксидов **39** с тиофенами **106**

№ п/п	2*H*-имидазол-1-оксид **39b**, ммоль	Тиофен **106b**, ммоль	$Pd(OAc)_2$, ммоль	$Cu(OAc)_2$, ммоль	Время выдержки, ч.	Выход **107bb**, %
1	1.0	1.0	0.02	1.0	2	36
2	1.0	1.0	0.02	1.0	4	42
3	1.0	1.0	0.02	1.0	8	45
4	1.0	1.0	0.06	1.0	12	52
5	1.0	1.0	0.1	1.0	24	58
6	1.0	1.5	0.02	1.0	2	36
7	1.0	2.0	0.06	1.0	12	54
8	1.0	2.5	0.1	1.0	24	57
9	**1.0**	**2.0**	**0.1**	**1.5**	**24**	**75**
10	1.0	2.0	0.1	2.5	32	73
11	1.0	0.5	0.1	1.5	24	72
12	1.0	0.3	0.1	1.5	24	70

В соответствии с современными представлениями о катализируемых переходными металлами кросс-дегидрогенативных окислительных C–H/C–H 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 (схема 42), 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).

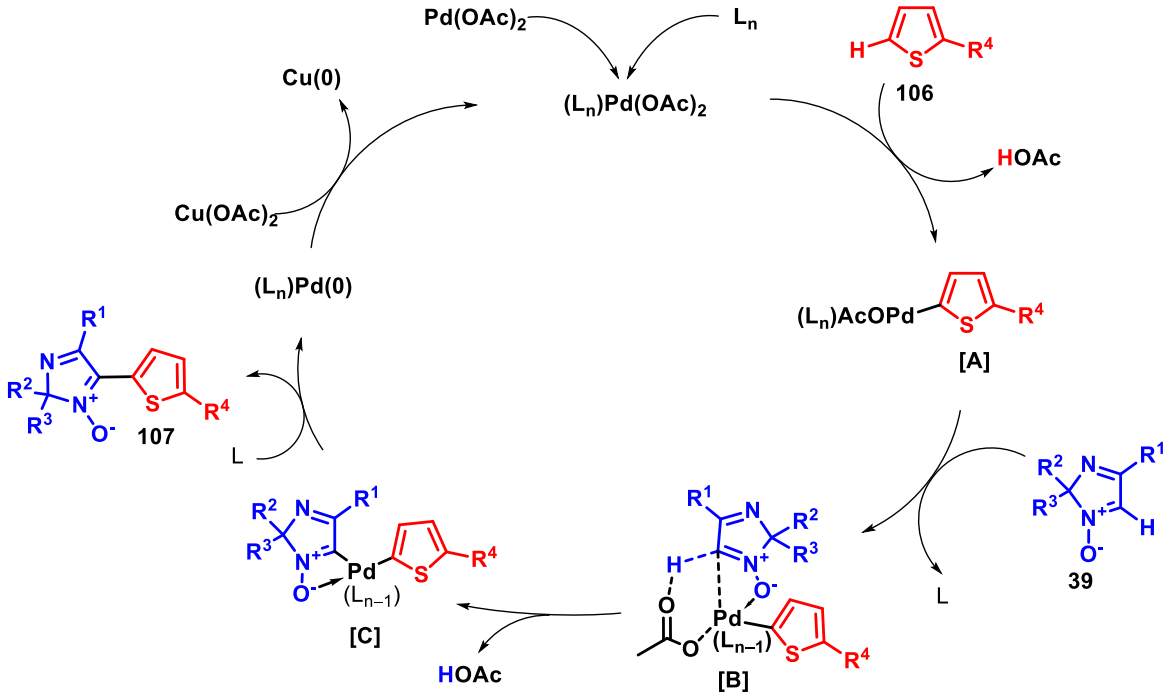


Схема 42 – Предполагаемый каталитический цикл кросс-дегидрогенативных C–H/C–H сочетаний 2*H*-имидазол-1-оксидов **39** с π-избыточными гетероциклами (на примере тиофенов **106**)

Таким образом, разработан оригинальный атом-экономичный синтетический подход, основанный на стратегии палладий-катализируемых кросс-дегидрогенативных сочетаний, который был применен для синтеза ранее неизвестных бигетероциклических N-оксид-содержащих органических молекул. Разработанная методология зарекомендовала себя как эффективный синтетический инструмент, позволяющий провести с выходами до 95 % $C(sp^2)$–H/$C(sp^2)$–H кросс-сочетания неароматических гетероциклических N-оксидов с π-избыточными азагетероциклами: индолами, пирролами и тиофенами. Синтезированные 5-гетероарилированные N-оксид-содержащие соединения представляют интерес как перспективные структурные и функциональные элементы в дизайне физиологически активных соединений и функциональных материалов.

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 азагетероциклических 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. $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, 1.5 экв. основания/стабилизирующего лиганда (пиридин или NEt_3); кипячение в 1,4-диоксане в течение 24 ч (схема 43) [П36]. 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 NEt_3.

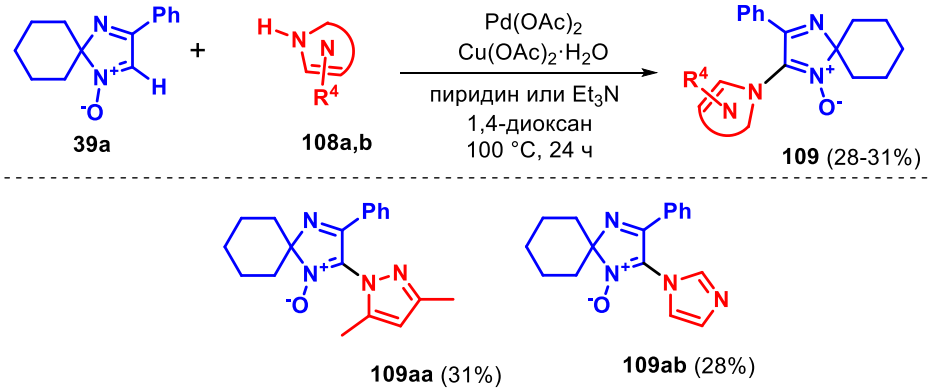


Схема 43 – Палладий-катализируемые кросс-дегидрогенативные C–N сочетания альдонитронов **39a** с 1*H*-имидазолами **108a,b**

Структура продуктов окислительных C–H/N–H сочетаний была подтверждена при использовании физических методов анализа, в частности, ИК- и ЯМР (^1H и ^{13}C) спектроскопии, включая двумерные корреляционные спектры ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА (рисунок 58).

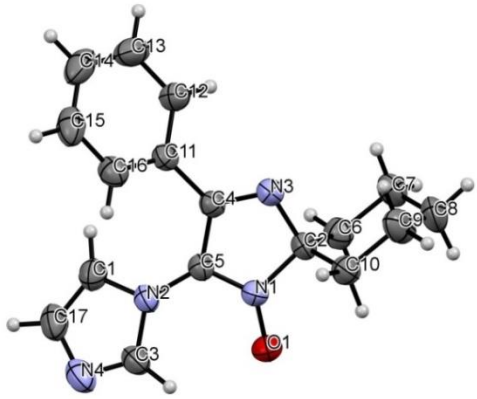


Рисунок 58 – Молекулярная структура имидазолил-замещенного альдонитрона **109ab** (CCDC 1908421)

Для исследования особенностей данных превращений был проведен контрольный эксперимент: вместо 1*H*-имидазола **107b** в реакции был использован его N-Boc-защищенный аналог **110** (схема 44). В данных условиях реакция прошла успешно, а выделенный и охарактеризованный продукт оказался структурно идентичен ранее полученному соединению **109ab**.

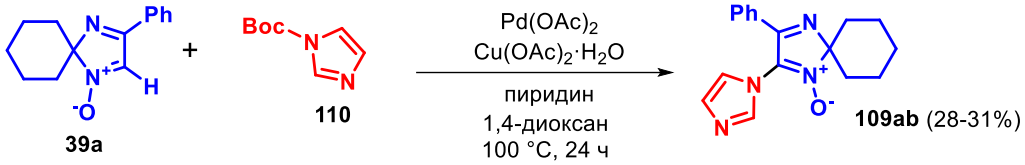


Схема 44 – Палладий-катализируемое кросс-дегидрогенативные C–N сочетание альдонитрона **39a** с 1-Boc-1*H*-имидазолом **110**

Полученный результат позволил предположить, что активная форма катализатора, ацетата палладия, сопряженного со стабилизирующими лигандами, роль которых выполняют молекулы пиридина (или триэтиламина в случае реакции с 3,5-диметилпиразолом), способна координировать с азотом пиридинового типа в молекуле диазола (схема 45), после чего может происходить перераспределение электронной плотности в π-системе азола и отщепление лабильного заместителя у N(1)-атома. При наличии более стабильного заместителя у этого атома азота, например, метильной группы, аналогичное превращение не приводит к продукту сочетания. Последующие стадии предполагаемого механизма реакции аналогичны представленным для Pd-катализируемого C–H/C–H сочетания с пирролами и тиофенами: так, интермедиат [**A**] координирует с кислородным центром нитрона **1**, генерируя интермедиат [**B**], после чего в процессе согласованного металлирования–депротонирования (CMD) происходит образование промежуточного соединения [**C**]. В результате его дальнейшего восстановительного элиминирования образуется целевой продукт **108b**, а также высвобождается Pd(0), который впоследствии может быть окислен ацетатом меди до

Pd(II), который затем возвращается в каталитический цикл.

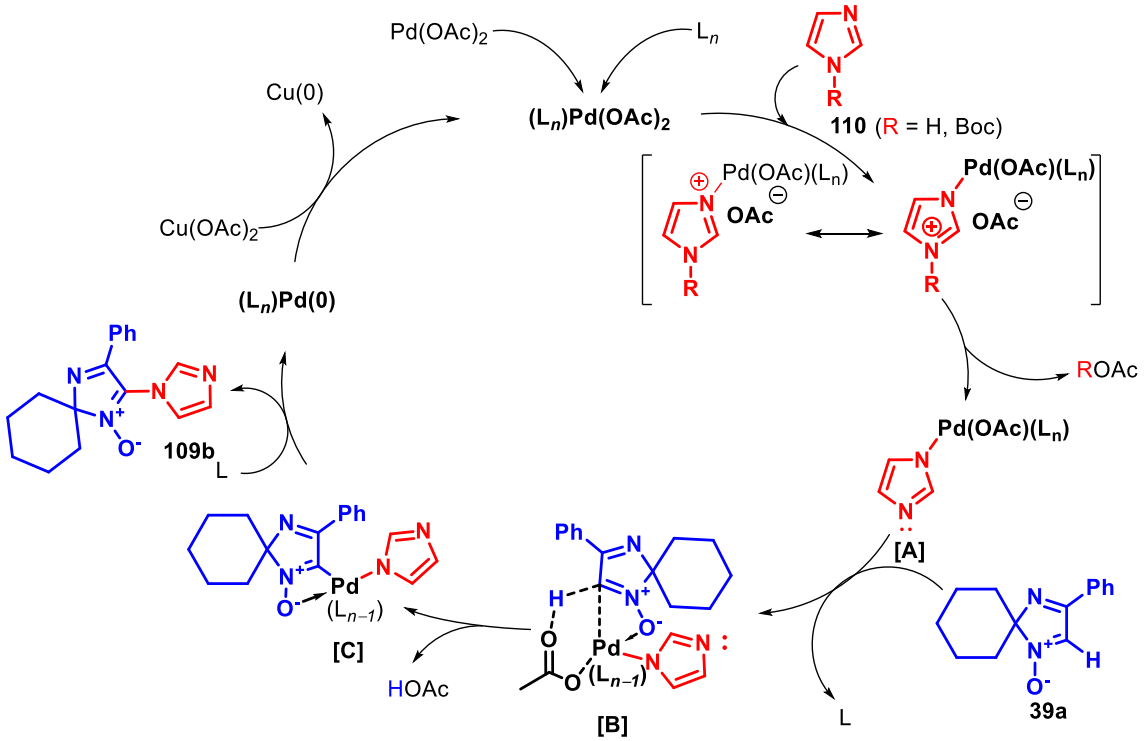


Схема 45 – Предполагаемый каталитический цикл CDC-реакции на примере сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **39a** с 1*H*-имидазолами **109**

Таким образом, был впервые реализован атом-эффективный подход к C(sp^2)–H функционализации циклических альдонитронов азольными фрагментами с образованием новой C–N связи и сохранением N-оксидной группы нитрона. Полученные производные представляют интерес для скрининга на эндотелий-ассоциированную, кардиопротекторную активности, а также для разработки функциональных органических материалов.

2.3 Радикал-индуцируемые реакции C–H/C–N кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических 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 азагетероциклических систем неароматической природы путем построения новых C-N связей (схема 46). Согласно общепринятым представлениям, данный тип кросс-дегидрогенативных сочетаний предполагает активацию связи C-H под действием

радикальной частицы X$^{\bullet}$, 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.

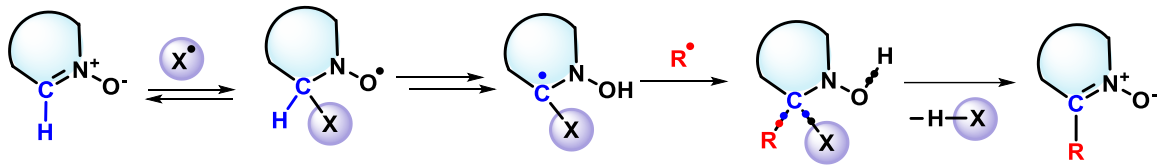


Схема 46 – Общая схема радикал-индуцированных реакций кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем (в упрощенном виде на примере функционализации азагетероциклических N-оксидов)

В ходе проведенного исследования были изучены возможности реакции Selectfluor®-индуцированного C(sp^2)–H азолирования циклических нитронов в условиях облучения видимым светом [П37]. Так, были проведены сочетания циклических альдонитронов **39** с разнообразными NH-азолами/азолоазинами **108**. В результате были получены бифункциональные продукты **109**, содержащие новую C–N связь, с выходами до 94 % (схема 47).

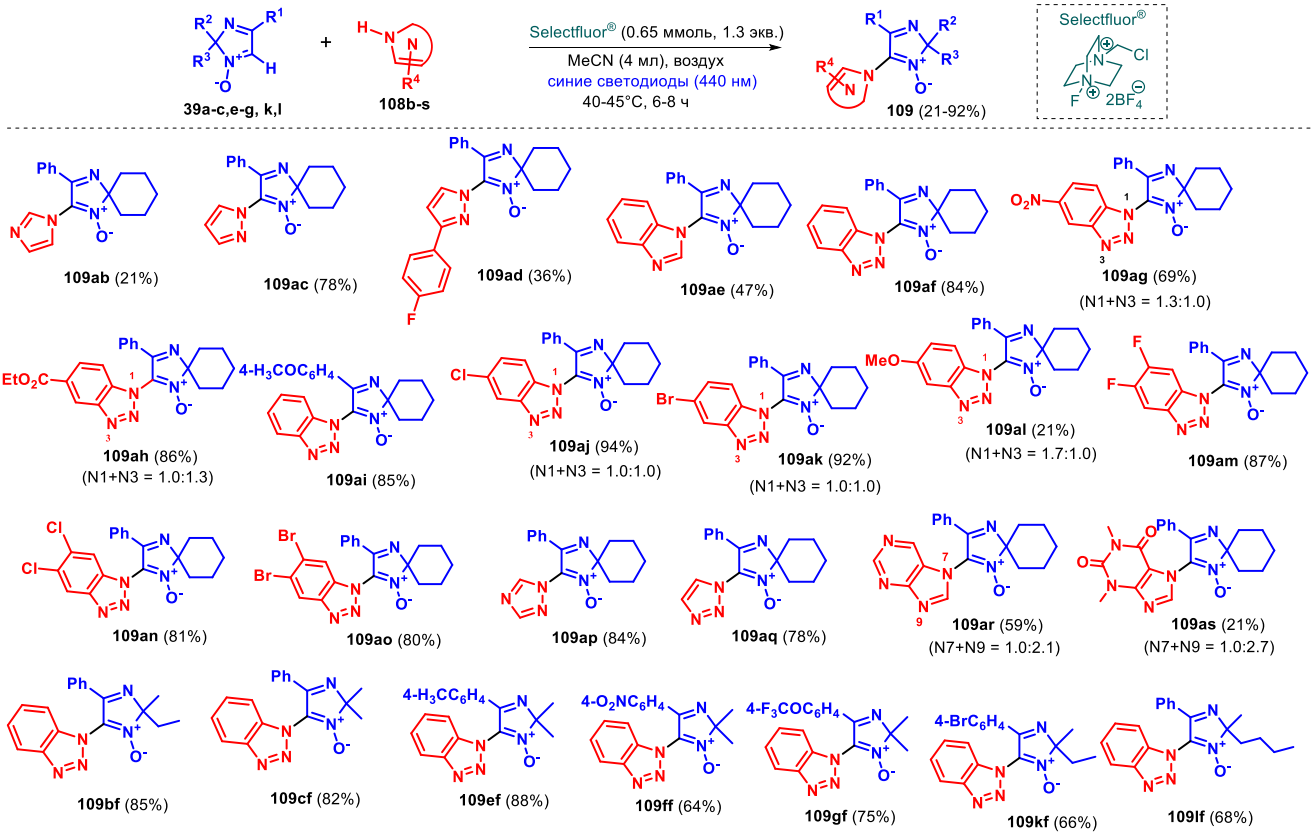


Схема 47 – Радикал-индуцируемые кросс-дегидрогенативные C–N сочетания альдонитронов **39** с азолами **108** (пометка N1+N2 означает, что была получена неразделимая смесь двух региоизомеров)

Были проведены эксперименты с участием 2*H*-имидазол-1-оксида **39a** и 1*H*-бензотриазола **108f** в стандартных условиях, аналогичных для соответствующих сочетаний азинов (таблица 32). В результате был выделен целевой продукт сочетания **109af** с выходом 30 %. При варьировании параметров было установлено, что выходы продуктов реакции имеют тенденцию к существенному увеличению по мере повышения температуры реакционной массы. Замена растворителя и изменение молярного соотношения субстратов также оказали влияние на итоговый результат. Так, при использовании ацетонитрила в качестве растворителя наиболее оптимальное молярное соотношение **39a** к **107f** составило 1.5:1.0. В то же время при замене ацетонитрила на нитрометан реакция протекала с бóльшим выходом уже при избытке **108f** (Таблица 32, строка 8). Несмотря на то, что нитрометан показал эффективность в конкретной реакции между соединениями **39a** и **108f**, этот растворитель не стал приоритетным для применения по критерию безопасности, а также из-за меньшей эффективности в случае других азольных субстратов при сравнении с аналогичными реакциями в ацетонитриле. В свою очередь, применение ацетонитрила не позволило добиться достаточно высоких выходов реакций между **39a** и азолами, отличными от бензотриазола.

Таблица 32 – Первичный скрининг оптимальных условий реакции сочетания альдонитрона **39a** с бензотриазолом **108f**[a]

№ п/п	Соотношение **39a**/**108f**, экв.	Selectfluor®, экв.	Растворитель	*t*, °C	Время перемешивания, ч.	Выход **109af**, %[b]
1	1.0 : 1.5	1.3	MeCN	Т.к.	6	45 (30[c])
2	1.0 : 1.5	2.0	MeCN	rt	6	43
3	1.0 : 1.5	1.3	MeCN	70	6	60
4	1.0 : 1.0	1.3	MeCN	70	6	57
5	1.5 : 1.0	1.3	MeCN	70	6	91
6	1.5 : 1.0	1.3	MeCN	45	8	33
7[d]	1.0 : 1.5	1.3	MeCN	Т.к.	6	47
8	**1.0 : 1.5**	**1.3**	**$MeNO_2$**	**70**	**5**	**94**
9	1.5 : 1.0	1.3	$MeNO_2$	Т.к.	4	26
10	1.1 : 1.0	1.1	$MeNO_2$	70	4	85
11	1.5 : 1.0	1.3	MeCN / H_2O (2:1)	70	6	67

[a] Все реакции выполнены в следующем масштабе реагентов: 0.5 ммоль в 4 мл растворителя. [b] Если не указано иное, выходы **109af** определены при помощи ^{1}H ЯМР спектроскопии с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта. [c] Выход выделенного продукта (после колоночной хроматографии). [d] Опыт проведен в темноте.

Для определения оптимальной комбинации параметров исследуемой реакции были изучены вопросы, связанные с механизмом реализации процесса. В первую очередь были проведены стандартные контрольные эксперименты в присутствии радикальных ловушек:

BHT (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола) и TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил). В обоих проведенных контрольных экспериментах (схема 48) было зафиксировано практически полное ингибирование хода реакции между нитроном **39b** и бензотриазолом **108f**. Был проведен качественный анализ реакционных смесей в обоих случаях методом жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии высокого разрешения (LC-HRMS) с ионизацией электроспреем (ESI). В случае реакции с BHT в масс-спектре был обнаружен интенсивный пик, четко указывающий на наличие аддукта BHT с бензотриазолом (**109**), впоследствии это соединение было получено с выходом 80%. Хромасс-анализ позволил предположить, что образование аддукта нитрон–TEMPO (**110**) также происходит в ходе соответствующего контрольного опыта, что, в свою очередь, доказывает радикальный характер исследуемого химического превращения, причем инициация радикальных частиц может происходить в результате непосредственного электронного переноса (далее – ET) между молекулами Selectfluor® и одного из субстратов.

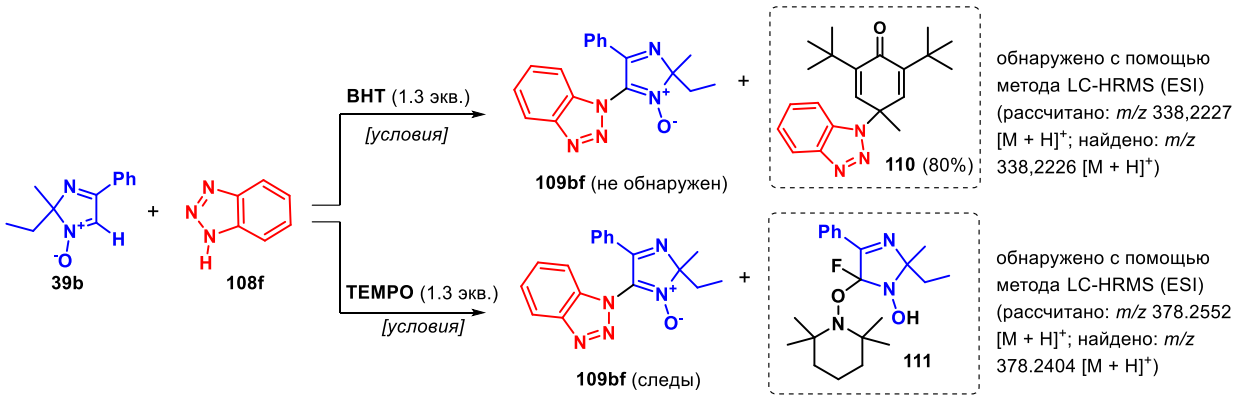


Схема 48 – Контрольные эксперименты в присутствии радикальных ловушек BHT (*сверху*: **39b** (0.5 ммоль), **108f** (0.75 ммоль, 1.5 экв.), Selectfluor® (0.65 ммоль, 1.3 экв.), BHT (0.65 ммоль, 1.3 экв.), MeCN (4 мл), воздух, комнатная температура, стандартное освещение, 5 ч) и TEMPO (*снизу*: **39b** (0.5 ммоль), **108f** (0.75 ммоль, 1.5 экв.), Selectfluor® (0.65 ммоль, 1.3 экв.), TEMPO (0.65 ммоль, 1.3 экв.), MeCN (4 мл), воздух; комнатная температура, стандартное освещение, 5 ч)

Для повышения эффективности исследуемых сочетаний была проведена работа по облегчению процесса электронного переноса (ET процесса). В качестве дополнительной движущей силы для проведения реакций было задействовано видимое излучение в синем диапазоне длин волн, так как его применение может способствовать гомолитической активации молекулы Selectfluor® и повышению выходов радикал-индуцированных взаимодействий с участием данного N–F реагента в сравнении с соответствующими реакциями, проведенными при обычном освещении (таблица 33). Так, было обнаружено, что использование синих светодиодов (λ = 440±5 нм) позволиляет добиться при

стандартной рабочей температуре фотохимического реактора (40–45°C) даже бóльших выходов продукта **109**, чем при нагреве до 70°C в отсутствие синего света (таблица 32). При сравнении результатов двух опытов, одинаковых по всем параметрам, кроме освещения, было зафиксировано трехкратное увеличение выхода в эксперименте с использованием синего света относительно аналогичного опыта, проведенного в условиях обыкновенного освещения. На основании полученных результатов были установлены оптимальные условия реакции, наиболее подходящие для последующего изучения влияния структуры субстратов на выход продукта.

Таблица 33 – Повторный скрининг оптимальных условий реакции сочетания альдонитрона **39a** с бензотриазолом **108f** (с использованием синего света)[a]

№ п/п	Соотношение **39b** / **108f**, экв.	Selectfluor®, экв.	Растворитель	Выход **109bf**, %[b]
1	1.0 : 1.0	1.3	MeCN	64
2	**1.5 : 1.0**	**1.3**	**MeCN**	**96 (84[c])**
3	1.0 : 1.5	1.3	MeCN	69
4	1.5 : 1.0	1.3	MeCN / H_2O (2 : 1)	26
5	1.5 : 1.0	NFSI (1.3 экв.)[d]	MeCN	следы
6	1.0 : 1.0	2.0	MeCN	68
7	1.5 : 1.0	1.3	ацетон	16
8	1.5 : 1.0	–	MeCN	0

[a] В качестве источника синего света использован фотохимический реактор Aldrich® Micro Photochemical Reactor (λ = 440±5 нм). Все реакции выполнены в масштабе 0.5 ммоль в 4 мл растворителя при рабочей температуре реактора (40–45°C). Во всех случаях время перемешивания составило 6 ч. [b] Если не указано иное, выходы **109bf** определены при помощи ^{1}H ЯМР спектроскопии с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта. [c] Выход выделенного продукта (после колоночной хроматографии). [d] Был использован N-фторбензолсульфонимид (NFSI) (1.3 экв.) вместо Selectfluor®

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 (схема 47). 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** (схема 47). 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. В частности, триазолильные и пиразолильные N-центрированные радикалы, в отличие от имидазолильных, могут быть существенно стабилизированы под влиянием не поделённых электронных пар смежных атомов азота.

Структура и чистота полученных соединений **109** подтверждены методами ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F (в случае F-содержащих производных) ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Структура соединения **109af** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 59).

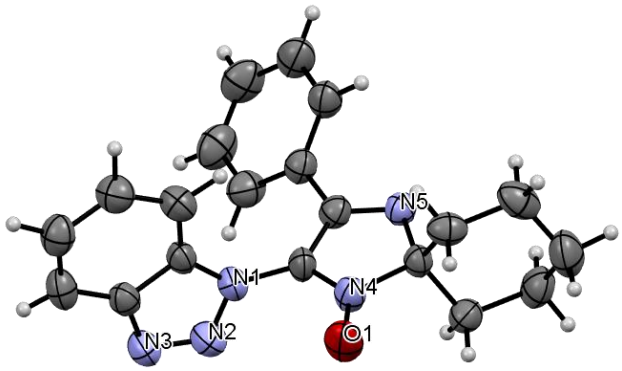


Рисунок 59 – Молекулярная структура бензотриазолил-замещенного нитрона **109af** (CCDC 2008292)

Стоит отметить, что также была проверена возможность применения гетероароматических N-оксидов в качестве исходных участников реакции. В частности, опыт с участием хинолин-N-оксида **6i** показал, что, в отличие от неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидов **39**, азин-N-оксиды не могут считаться подходящими субстратами для исследуемых сочетаний. Это подтверждает ключевую роль радикал-улавливающей способности нитронов.

Кроме того, еще одна задача, поставленная в рамках проводимого исследования, заключилась в проверке эффективности реакции при ее масштабировании до граммовых количеств. В качестве модельного взаимодействия была выбрано сочетание между нитроном **39a** и бензотриазолом **108f**. Реакция была проведена в масштабе 10 ммоль (по компоненту в недостатке **108f**). Как выяснилось, 20-кратное увеличение загрузки реагентов практически не повлияло на ее исход: продукт сочетания **109af** был получен с выходом 82 %, что является сравнимым с результатом, полученным ранее для стандартных загрузок (84 %).

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** (рисунок 60). Последующее моделирование спектра в соответствии с предложенными структурами подтвердило эту гипотезу. Появление **113**, по-видимому, связано с аэробным окислением производных **112**, что объясняет происхождение образования изолированного лактама **114**. В частности, такое превращение может быть инициировано катион-радикалом Selectfluor®.

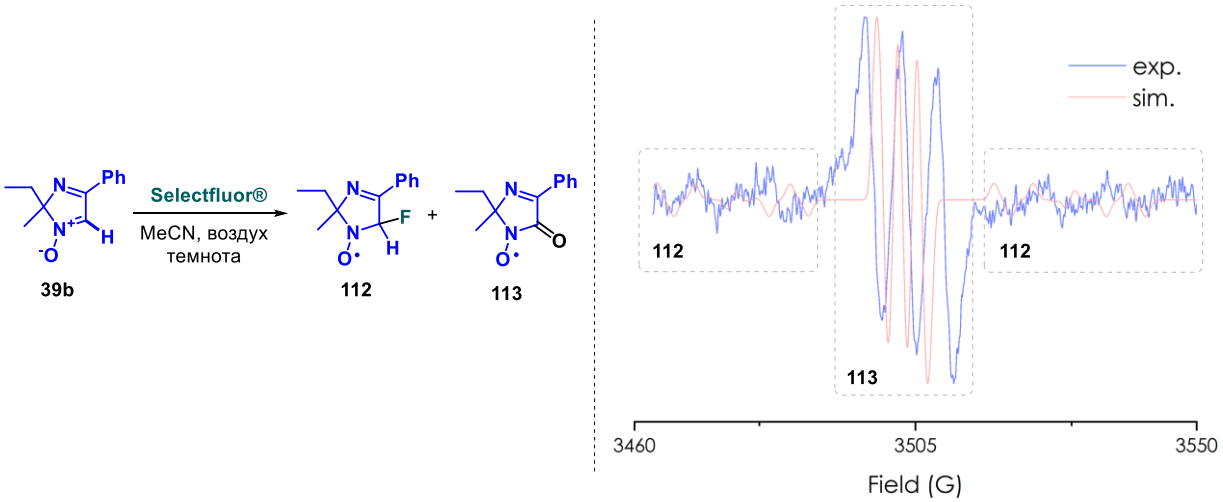


Рисунок 60 – Предполагаемые радикалы, образующиеся в результате реакции между **39b** и Selectfluor® *(слева)* и экспериментальный спектр ЭПР, полученный для смеси **39b** – Selectfluor® (синяя линия), и смоделированный спектр ЭПР для комбинации радикалов **112** и **113** (красная линия; константы сверхтонкого взаимодействия рассчитаны на уровне B3LYP/IGLO-III DFT) *(справа)*

Основываясь на вышеупомянутых выводах, мы предположили, что механизм Форрестера-Хепберна также может объяснить генерацию **113**. На самом деле, альтернативный обратный путь превращения спиновой ловушки (т.е. прямое окисление нитронов **39** под действием Selectfluor®, влекущее за собой присоединение нуклеофильного фтора из анион-радикала N–F реагента к катион-радикалу нитрона) маловероятен, поскольку окислительный потенциал Selectfluor® ($E_{1/2}$ = 0.33 В по сравнению со стандартны каломельным электродом (СКЭ)) недостаточно высок, чтобы оторвать электрон от нитронов **39** (например, $E_{1/2}$ = 1.87 В по сравнению с СКЭ для **39b**). Вместе с тем, наиболее вероятный путь превращения спиновой ловушки требует предварительного гомолиза связи N–F Selectfluor® с высвобождением радикала фтора, который затем захватывается

молекулой нитрона. Этот путь в первую очередь маловероятен для реакций, проводимых в темноте, поскольку для диссоциации связи требуется источник передачи энергии (например, свет). Между тем, при включенном синем свете этот путь по-прежнему требует соответствующего фотосенсибилизатора, поскольку было показано, что сам Selectfluor® практически не поглощает излучение с длиной волны 440 нм, поэтому связь N–F не может быть расщеплена напрямую.

Также было проведено исследование того, как на скорость генерации радикалов повлияет присутствие синего света. С этой целью два одинаковых по концентрациям раствора **39b**–Selectfluor® были проанализированы 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** (рисунок 61). 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 (рисунок 62). 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.

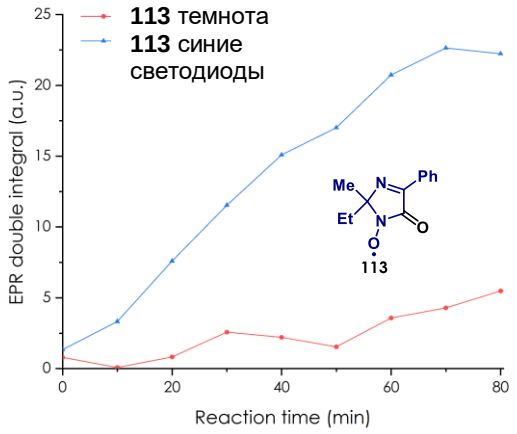


Рисунок 61 – Влияние облучения синим светом на кинетику образования **113**

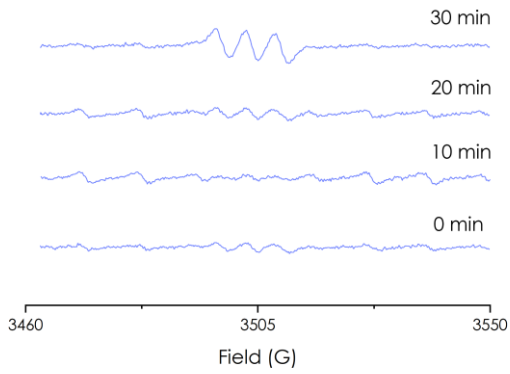


Рисунок 62 – Динамика сигнала ЭПР для необлученного образца **39b** – Selectfluor® в течение первых 30 мин реакции

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**) (схема 49). Так, было показано, что нитрон **39b** первыми взаимодействуют 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 HAT) с образованием N-центрированных радикала **B** и гидроксиламина **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 высвобождать протон (отщепляясь в виде HBF_4) с образованием промежуточных продуктов **G**. Последний может сочетаться с азолильным 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**.

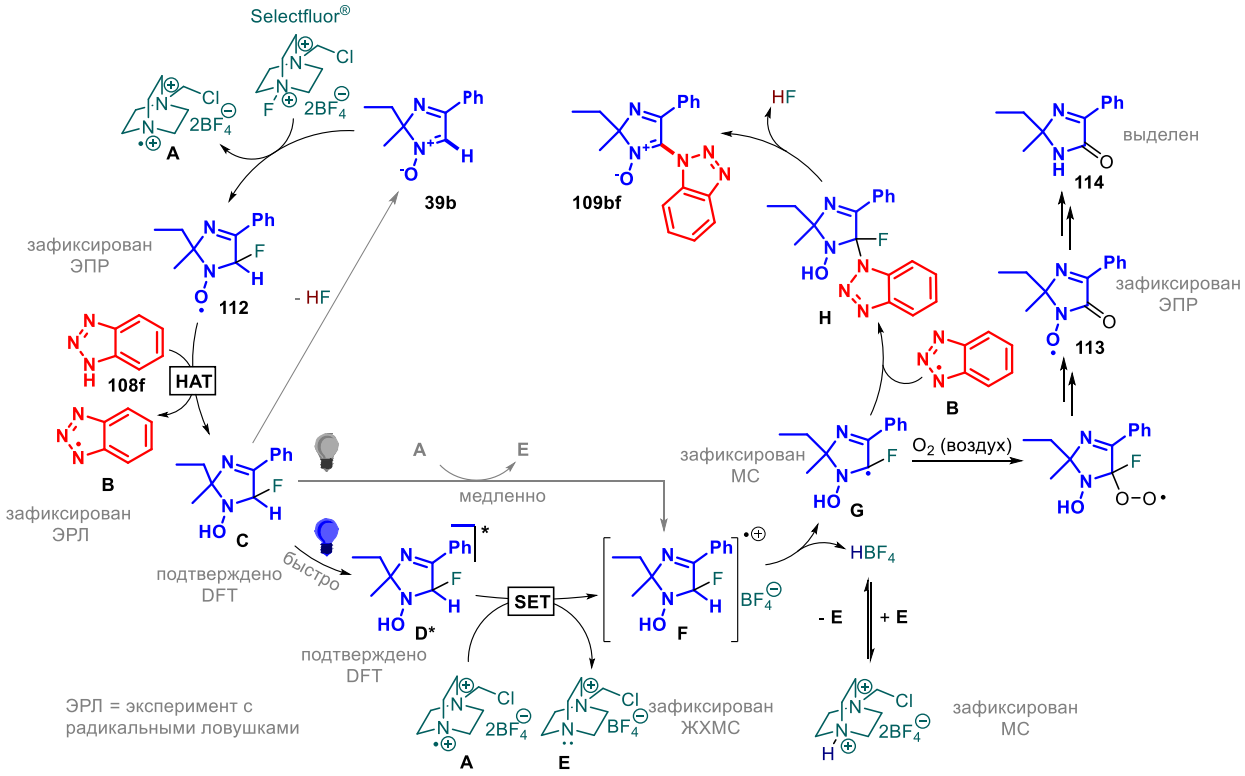


Схема 49 – Предполагаемый механизм радикал-индуцированных реакций кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем

Таким образом, в ходе проведенного исследования впервые была показана эффективность реагента Selectfluor® в реакциях кросс-дегидрогенативного C(sp^2)–N сочетания циклических альдонитронов с NH-азолами. Исследование механизма показало, что процесс носит радикальный характер, имеет большую эффективность при облучении реакционной смеси синим светом. Разработанный методологический подход является первым примером прямой радикальной C(sp^2)–H функционализации нитронов для получения ряда новых производных 2*H*-имидазол-1-оксидов, содержащих азолильные заместители. Синтезированные соединения, являясь структурным аналогам препарата ланабесестат, представляют особый интерес для медицинской химии с точки зрения их потенциальных фармакологических свойств.

Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Материалы и методы

Спектры ^{1}H ЯМР (400 МГц, 600 МГц), ^{13}C ЯМР (101 МГц, 151 МГц), ^{11}B (128 МГц), ^{19}F ЯМР (376 МГц) записаны на спектрометрах Bruker AVANCE II 400 и Bruker AVANCE NEO 600 с использованием Me_4Si в качестве внутреннего стандарта, а также ДМСО-d_6, $DCCl_3$, CF_3COOD в качестве дейтерированного растворителя. ^{13}C ЯМР спектры были зарегистрированы в режимах BB (broadband) или APT (attached proton test) с развязкой от протонах. Оценка спектральных характеристик была произведена с использованием программы MestReNova. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) относительно пиков остаточного недейтерированного растворителя. Сокращения и обозначения, использованные для описания ЯМР спектров: с – синглет, д – дублет, т – триплет, дд – дублет дублетов, м – мультиплет; *J*, Гц – константа спин-спинового взаимодействия; J^F, Гц – константа спин-спинового взаимодействия с атомами фтора.

Спектры стационарного ЭПР X-диапазона записаны в разбавленном толуольном растворе (концентрация ~10^{-5} М) при комнатной температуре на спектрометре Bruker EMX и моделировались в пакете Winsim (версия 0.96), изотропные значения g-фактора были определены при использовании твердого 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ) в качестве стандарта. Точность в определении констант сверхтонкого взаимодействия (КСВ) и значений g фактора составляют 0.005 мТл и 0.0001, соответственно. Магнетохимические эксперименты проведены на SQUID магнетометре MPMS-5S Quantum Design в температурном диапазоне 2-300 К.

Спектры поглощения ультрафиолетового и видимого излучения зарегистрированы на спектрофотометрах PerkinElmer Lambda 45 и Shimadzu UV-1800 с использованием прозрачных кварцевых кювет с толщиной стенки l = 10 мм. Спектры возбуждения и эмиссии зарегистрированы на спектрофлуориметре Horiba FluoroMax-4. Абсолютный квантовый выход был определен при использовании интегрирующей сферы [208]. Время жизни люминесценции определено при помощи приставки FluoroHub A+ Time-correlated single photon counting (TCSPC) для спектрофлуориметра Horiba FluoroMax-4.

Эксперименты с использованием видимого излучения в синем диапазоне длин волн были выполнены при помощи фотореактора Aldrich® Micro Photochemical Reactor, снабженного кольцом с синими светодиодами (λ = 440 ± 5 нм). Для этих опытов также использовались виалы Supelco® из прозрачного стекла объемом 4 мл и магнитные якоря Spinbar®.

ИК-спектры (4000–400 $см^{-1}$) зарегистрированы с помощью Фурье-спектрометра PerkinElmer Spectrum One B FT-ИК, снабженного приставкой диффузного отражения (DRA).

Масс-спектры с ионизацией электронным ударом (70 эВ) записаны на масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra. LC-HRMS (ESI) эксперименты проведены на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре Agilent 6500 Series Q-TOF LC/MS с использованием хроматографической системы Agilent 1290 Infinity II, снабженной ультрафиолетовым диодно-матричным детектором, а также хроматографической колонкой с обращенной фазой «ZORBAX Eclipse Plus C-18 RRHD (2.1 мм × 50 мм × 1.8 мкм).

Элементный анализ был осуществлен на CHNS/O-анализаторе PerkinElmer PE 2400 Series II.

Вольтамперометрические измерения проводились с использованием потенциостата/гальваностата AUTOLAB Type III (Metrohm Autolab, Утрехт, Голландия). В качестве рабочего электрода использовали стеклоуглеродный электрод (Metrohm Autolab, Утрехт, Голландия), в качестве электрода сравнения использовали электрод из хлорида серебра (Metrohm Autolab, Утрехт, Голландия), а стеклоуглеродный стержень (Metrohm Autolab, Утрехт, Голландия) использовался в качестве вспомогательного электрода. Потенциометрические измерения проводили с помощью pH-метра «Эксперт-pH» (ООО «Эконикс-Эксперт», Москва, Россия) с функцией измерения ЭДС и интерфейсом RS-232. Измерения проводили с помощью редокс-платинового электрода ЭПВ-1 и хлорсеребряного электрода ЭВЛ-1М (Ag/AgCl/3 М KCl) (Гомельский ЗИП, Гомель, Беларусь). Термостатические измерения (37°C) проводили с помощью циркуляционного термостата LOIP LT-205a (ОАО «ЛОИП», Санкт-Петербург, Россия). Спектрофотометрические измерения проводили с использованием спектрофотометра Evolution 201 UV-Visible (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Оптическую плотность раствора измеряли методом Фолина при длине волны 765 нм в стеклянных кюветах l = 10 мм.

Рентгеноструктурный анализ соединений проведен по стандартной процедуре на дифрактометре Xcalibur 3 (MoK\α облучение, графитовый монохроматор, 295(2) K, φ- и ω-сканирование с шагом 1°), время измерения фрейма – 50 с) [209]. Структура была расшифрована прямым методом и уточнена с применением полной матрицы наименьших квадратов по сравнению с F2hkl с параметрами анизотропного смещения для всех неводородных атомов с использованием пакета программ SHELX97 [210]. Массивы отражений от монокристаллов нитроксильных радикалов и их гетероспиновых

металлокомплексов получены на дифрактометре «SMART APEX II CCD (Bruker AXS)» (Mo Kα, λ = 0.71073 Å, поглощение учитывалось по программе Bruker SADABS, версия 2.10). Структуры решены прямыми методами, уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически, их уточнение проводилось изотропно в приближении жесткой группы. Все расчеты по решению и уточнению структур проводились по комплексу программ Bruker Shelxtl (версия 6.14). С данными CIF-файлов рентгеноструктурных исследований можно ознакомиться на сайте Кембриджского Центра Кристаллографических Данных (CCDC) по адресу https://www.ccdc.cam.ac.uk/.

Магнетохимические эксперименты проводились на СКВИД-магнитометре Т.ПЛ.MS-5S («Quantum Design») при температурах от 2 К до 300 К в однородном внешнем магнитном поле напряженностью до 49.5 кЭ. Молярная магнитная восприимчивость χ рассчитана по аддитивной схеме Паскаля с учетом диамагнитных поправок.

Мониторинг хода реакций проводился с использованием метода тонкослойной хроматографии (0.25 мм пластинки с силикагелевым покрытием, Merck 60F 254) с визуализацией УФ-излучением (λ = 254 нм). Колоночная хроматография осуществлялась на силикагеле 60, 0.035–0.070 мм.

Оптимизацию молекулярной геометрии проводили в газовой фазе с использованием функционала B3LYP DFT с базисом 6-311 + G (d, p) [211-218]. Расчеты проводились в программе Gaussian09 [219], визуализация молекулярных орбиталей выполнена в программе GaussView 6.0 [220].

Значения R_f измерены на пластинах с закрепленным слоем Poligram Alox N/UV-254 или Alugram Sil G/UV-254 (Macheray–Nagel). Для колоночной хроматографии был использован силикагель фирмы «Merck» (60, 0.035-0.070 мм, (220-440 mesh)) и окись алюминия фирмы «Sigma-Aldrich» (активированный, нейтральный, Brockmann I, STD grade, approx. 150 mesh, 58 Å). Флэш-хроматографию для очистки функционализированных 1-метилпиразинонов проводили на автоматизированной хроматографической системе (Biotage®/Combiflash®) с онлайн-детектированием УФ-излучения с использованием флэш-картриджей с силикагелем (12 или 40 г, Grace®) и указанной системы растворителей.

3,6-Дифенил-1,2,4-триазин, 3-(4-этилфенил)-1,2,4-триазин [221], 6-(4-метоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин, 6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин, 2-(6-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин, 6-(4-фторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин,

6-(нафталин-2-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин, 3-(пиридин-2-ил)-6-(*n*-толил)-1,2,4-триазин, 2-(6-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин [222], 6-(4-бромфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин [223], 1,3,7-триазапирен [224], 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид [225], 4,4,5,5-Тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил [226], хинолин-1-оксид, хиноксалин-1-оксид, пиразин-1-оксид, пиридазин-1-оксид, пиримидин-1-оксид [227], фтатлазин-2-оксид [228], 2,2'-бипиридин-1-оксид [229], 1,10-фенантролин-1-оксид [230], 2,2,3,3,5-пентаметил-2,3-дигидропиразин-1,4-диоксид, 2,2,3,3-тетраметил-2,3-дигидропиразин-1,4-диоксид [231], 25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен [232], 2,2-диметил-4-фенил-*2H*-имидазол-1-оксид, 3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен 1-оксид, 2-этил-2-метил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид, 4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-2H-имидазол 1-оксид, 4-(4-бромфенил)-2-этил-2-метил-2*H*-имидазол 1-оксид, 2,2-диметил-4-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол 1-оксид [233] синтезированы по описанным в литературе методам.

Все остальные использованные реагенты и растворители были приобретены у коммерческих организаций (Sigma-Aldrich®, ABCR® и др.) и использованы без дальнейшей очистки, если не дано уточнение по методу синтеза.

Тетрагидрофуран (ТГФ) для реакций, проведенных в абсолютных условиях, был получен непосредственно перед использованием путём многократной дистилляции в атмосфере аргона в присутствии натрия и гидрида натрия.

Данные РСА, включающие координаты атомов, геометрические параметры и структурные факторы, депонированы в Кембриджском банке структурных данных:
CCDC 781680 (**4a**), CCDC 781682 (**5a**), CCDC 715928 (**8a**), CCDC 715935 (**8f**), CCDC 2201783 (**11a**), CCDC 781683 (**15**), CCDC 781684 (**17**), CCDC 781685 (**18**), CCDC 802867 ([{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**19**)$_2$]), CCDC 2201712 (24), CCDC 791190 ([Cu(hfac)$_2$**8g**]), CCDC 791187 ([{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$]), CCDC 791185 ([{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$), CCDC 791186 ([Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$), CCDC 791189 ([Cu(hfac)$_2$**8c**]), CCDC 791188 ([{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**]), CCDC 1037955 (**44f**), CCDC 1037956 (**45i**), CCDC 865991 (**43g**), CCDC 1037954 ([Cu(hfac)$_2$**44j**MeOH**]**), CCDC 1898974 (**49i**), CCDC 1944902 (**50m**), CCDC 1582106 (**52e**), CCDC 2201622 ([Co(hfac)$_2$**48c**]), CCDC 2201619 ([Cu(hfac)$_2$**48c**]), CCDC 2201623 ([Mn(hfac)$_2$**48c**]), CCDC 2201621 ([Cu(hfac)$_2$**49e**]), CCDC 2201624 ([Mn(hfac)$_2$**49c**]), CCDC 1417667 (**72**), CCDC 2001175 (**77a**), CCDC 1498855 (**80a**), CCDC 1417668 ([Cu(hfac)$_2$**71j**]), CCDC 1417669 ([Cu(hfac)$_2$**71j**TFA]$_2$), CCDC 1855797 (**84e**), CCDC 1567078 (**99cb**), CCDC 1908421 (**108ab**), CCDC 2008292 (**108af**).

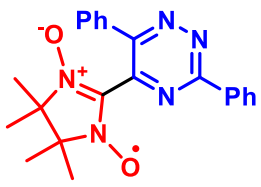
Детализированная информация, включая копии спектров, представлена в текстах экспериментальных частей и материалах, содержащих сопутствующую информацию (Supporting Information) опубликованных статей.

3.2 Методики синтеза и характеристики полученных веществ

3.2.1 Общая методика синтеза 1,2,4-триазинов 4 и 5, функционализированных фрагментами нитронил- и иминонитроксильных радикалов

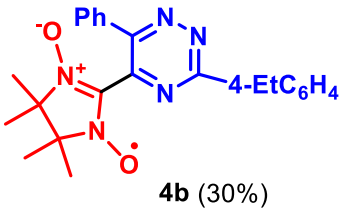
При интенсивном перемешивании к раствору 0.157 г (1.0 ммоль) нитроксила **2-H** в 4 мл ТГФ при -78 °С в атмосфере аргона добавляли 0.55 мл (1.1 ммоль) 2.0 М раствора LDA в ТГФ. Реакционную массу перемешивали 30 мин при -78 °С, затем к раствору литийпроизводного **2-Li** добавляли триазин **1a**,**b** (1.1 ммоль) в минимальном количестве ТГФ. Образующуюся темно-бурую суспензию нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч, после этого концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на SiO_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Кристаллы для РСА получены путем медленного упаривания раствора продукта **4** или **5** в смеси CH_2Cl_2 с *н*-гептаном. Полученные кристаллы сушили в вакууме.

4,4,5,5-Тетраметил-2-(3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (4a). Красно-коричневые кристаллы. Выход 0.123 г (32%), т.пл. 180-181 °С (CH_2Cl_2 : *н*-гептан). R_f = 0.15 (Элюент бензол : EtOAc – 9 : 1). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3061, 2991, 2976, 2926, 2868, 1601, 1524, 1500, 1453, 1417, 1395, 1369, 1261, 1219, 1182, 1136, 1072, 1055, 1024, 918, 873, 775, 699, 556, 473. ЭПР-спектр: A_{2N} = 0.717 мТл, A_{12H} = 0.017 мТл, A_{Na} = 0.086 мТл, A_{Nb} = 0.022 мТл, A_{Nc} = 0.012 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$(%)): 388 $[M]^+$ (100), 288 (11), 259 (13), 257 (41), 169 (10), 129 (10), 128 (13), 127 (27), 105 (34), 103 (15), 84 (43), 69 (27). Найдено: *m/z* 388.1774 $[M]^+$. $C_{22}H_{22}N_5O_2$. Вычислено M = 388.1768. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 68.1; H, 5.9; N, 18.0. $C_{22}H_{22}N_5O_2$. Вычислено (%): C, 68.0; H, 5.7; N, 18.0.



4a (32%)

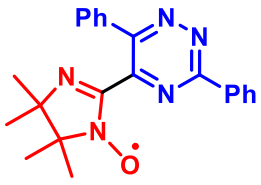
4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(4-этилфенил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (4b). Красно-коричневые кристаллы. Выход 0.124 г (30%), т.пл. 187-188 °С (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.15 (Элюент бензол : EtOAc – 9 : 1). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 2966, 2933, 1609, 1579, 1498, 1448, 1419, 1394, 1371, 1215, 1173, 1136, 1117,



4b (30%)

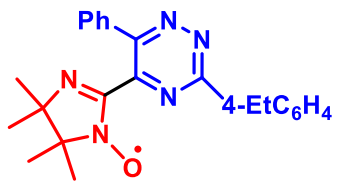
1079, 1053, 1016, 972, 874, 854, 812, 766, 748, 702, 673, 626, 541, 508, 476. ЭПР-спектр: A_{2N} = 0.716 мТл, A_{12H} = 0.018 мТл, A_{Na} = 0.086 мТл, A_{Nb} = 0.019 мТл, A_{Nc} = 0.011 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$(%)): 416 $[M+H]^+$ (3), 357 (13), 288 (13), 259 (15), 128 (12), 127 (21), 114 (15), 84 (100), 69 (28). Найдено: m/z 416.2084 $[M]^+$. $C_{24}H_{26}N_5O_2$. Вычислено M = 416.2081. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 69.2; H, 6.8; N, 16.9. $C_{24}H_{26}N_5O_2$. Вычислено (%): C, 69.2; H, 6.3; N, 16.8.

4,4,5,5-Тетраметил-2-(3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-оксил (5a). Ярко-оранжевые кристаллы. Выход 0.130 г (35%), т.пл. 163-165 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.45 (Элюент бензол : EtOAc – 9 : 1). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3061, 2991, 2976, 2926, 1500, 1453, 1395, 1369, 1261, 1159, 1072, 1024, 803, 769, 699, 556. ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.855 мТл, A_{N2} = 0.431 мТл, A_{12H} = 0.019 мТл, A_{Na} = 0.054 мТл, A_{Nb} = 0.012 мТл, A_{Nc} = 0.007 мТл, $g_{изо}$ = 2.0059. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$(%)): 373 $[M+H]^+$ (3), 357 (13), 288 (13), 259 (15), 128 (12), 127 (21), 114 (15), 84 (100), 69 (28). Найдено: m/z 373.1898 $[M]^+$. $C_{22}H_{22}N_5O$. Вычислено M = 373.1897. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 71.0; H, 5.9; N, 18.7. $C_{22}H_{22}N_5O$. Вычислено (%): C, 71.0; H, 6.0; N, 18.8.



5a (35%)

4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(4-этилфенил)-6-дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-оксил (5b). Ярко-оранжевые кристаллы. Выход 0.128 г (32%), т.пл. 144-145 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.45 (Элюент бензол : EtOAc – 9 : 1). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 2976, 2933, 1610, 1522, 1498, 1444, 1396, 1280, 1232, 1183, 1160, 1141, 1058, 1017, 865, 823, 801, 767, 700, 618, 560. ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.856 мТл, A_{N2} = 0.431 мТл, A_{12H} = 0.019 мТл, A_{Na} = 0.054 мТл, A_{Nb} = 0.012 мТл, A_{Nc} = 0.008 мТл, $g_{изо}$ = 2.0060. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$(%)): 401 $[M+H]^+$ (10), 385 (16), 384 (13), 316 (14), 288 (10), 287 (27), 286 (13), 169 (11), 131 (12), 128 (16), 127 (15), 116 (11), 114 (10), 84 (100), 69 (28), 41 (11), 28 (16). Найдено: m/z 401.2214 $[M]^+$. $C_{24}H_{27}N_5O$. Вычислено M = 401.2210. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 71.8; H, 6.5; N, 17.6. $C_{24}H_{26}N_5O$. Вычислено (%): C, 72.0; H, 6.5; N, 17.5.

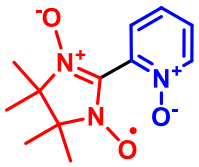


5b (35%)

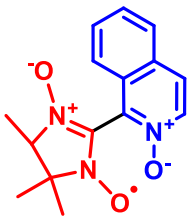
3.2.2 Общая методика синтеза азин-N-оксидов 8, функционализированных фрагментом нитронилнитроксильного радикала, и енин-замещенного нитронилнитроксильного радикала 15

При интенсивном перемешивании к раствору 0.157 г (1.0 ммоль) нитроксила **2-H** в 4 мл ТГФ при -78 °C в атмосфере аргона добавляли 1.04 мл (1.1 ммоль) 1.06 М раствора $(Me_3Si)_2NLi$ в ТГФ. Реакционную массу перемешивали 30 мин при -78 °C, затем к образовавшемуся литийпроизводному **2-Li** добавляли раствор соответствующего *N*-оксида **6a-g** в минимальном количестве ТГФ. Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч, после этого концентрировали в вакууме. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии на SiO_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Монокристаллы для РСА получены путем медленного упаривания раствора соответствующего соединения в смеси CH_2Cl_2 с *н*-гептаном. Полученные кристаллы сушили в вакууме.

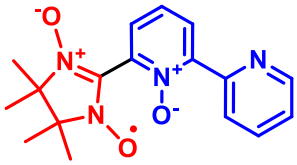
4,4,5,5-Тетраметил-2-(1-оксидопиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8a). Красные кристаллы. Выход 0.065 г (26%), т.пл. 172-174 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.18 (Элюент EtOAc). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм ($\varepsilon/M^{-1}см^{-1}$): 217 (13300), 267 (11200), 304 (8900), 369 (4000), 542 (480). ИК-спектр (DRA), $\nu/см^{-1}$: 541, 564, 719, 779, 820, 871, 1135, 1156, 1176, 1216, 1267, 1307, 1373, 1387, 1413, 1454, 1561, 1637, 2989, 3023, 3058. ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.730 мТл, A_{N2} = 0.720 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.070 мТл, $A_{Назин}$ = 0.034 мТл, A_{12H} = 0.020 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (5-300 K). Найдено (%): C, 57.5; H, 6.7; N, 17.0. $C_{12}H_{16}N_3O_3$. Вычислено (%): C, 57.6; H, 6.4; N, 16.8.


8a (26%)

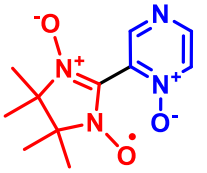
4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-оксидоизохинолин-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8b). Красно-коричневые кристаллы. Выход 0.096 г (32%), т.пл. 210 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.15 (Элюент EtOAc). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм ($\varepsilon/M^{-1}см^{-1}$): 220 (23400), 242 пл. (13100), 267 (24700), 310 (18400), 541 (370). ИК-спектр (DRA), $\nu/см^{-1}$: 436, 530, 549, 615, 647, 732, 752, 770, 828, 866, 967, 989, 1141, 1173, 1208, 1238, 1275, 1326, 1345, 1372, 1412, 1424, 1454, 1559, 1598, 1622, 2985, 3004, 3054, 3104. ЭПР-спектр: A_{N1} = A_{N2} = 0.721 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.075 мТл, A_{12H} = 0.017 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (20-300 K). Найдено (%): C, 64.1; H, 6.5; N, 14.1. $C_{16}H_{18}N_3O_3$. Вычислено (%): C, 64.0; H, 6.0; N, 14.0.


8b (32%)

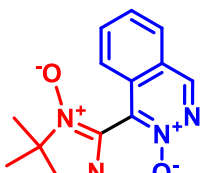
4,4,5,5-Тетраметил-2-(6-(пиридин-2-ил)-1-оксидопиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8c). Бордовые кристаллы. Выход 0.203 г (62%), т.пл. 203-204 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.14 (Элюент EtOAc). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм (ε/$M^{-1}см^{-1}$): 249 (12500), 284 (15000), 359 (4300), 378 (4500), 551 (460). ИК-спектр (DRA), ν/$см^{-1}$: 539, 566, 584, 619, 656, 775, 845, 871, 888, 991, 1043, 1144, 1171, 1231, 1259, 1369, 1416, 1454, 1575, 2985, 3027. ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.728 мТл, A_{N2} = 0.718 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.069 мТл, $A_{Назин}$ = 0.034 мТл, A_{12H} = 0.020 мТл, $g_{изо}$ = 2.0066. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 62.1; H, 5.7; N, 16.7. $C_{17}H_{19}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 62.4; H, 5.9; N, 17.1.


8c (62%)

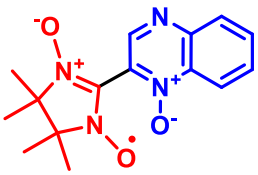
4,4,5,5-Тетраметил-2-(1-оксидопиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8d). Красно-коричневые кристаллы. Выход 0.060 г (24%), т.пл. 194-196 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). Элюент R_f = 0.12 (EtOAc : MeOH – 8 : 2). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм (ε/$M^{-1}см^{-1}$): 266 (11000), 291 (9500), 327 пл. (6300), 563 (290). ИК-спектр (DRA), ν/$см^{-1}$: 539, 564, 838, 886, 1045, 1172, 1215, 1290, 1316, 1372, 1394, 1425, 1454, 1541, 1596, 2998, 3052, 3121. ЭПР-спектр: A_{N1} = A_{N2} = 0.716 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.072 мТл, A_{12H} = 0.019 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (15-70 K). Найдено (%): C, 52.2; H, 5.9; N, 21.9. $C_{11}H_{15}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 52.6; H, 6.0; N, 22.3.


8d (24%)

4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-оксидофталазин-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8e). Коричневые кристаллы. Выход 0.132 г (44%), т.пл. 185-188 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.20 (Элюент EtOAc). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм (ε/$M^{-1}см^{-1}$): 219 (19000), 265 (24000), 308 (20600), 374 (2600), 544 (250). ИК-спектр (DRA), ν/$см^{-1}$: 439, 453, 530, 576, 629, 649, 689, 739, 757, 768, 868, 888, 953, 971, 1022, 1037, 1135, 1173, 1203, 1246, 1283, 1353, 1401, 1423, 1449, 1553, 1584, 1614, 2940, 2990, 3046, 3110. ЭПР-спектр: A_{N1} = A_{N2} = 0.719 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.074 мТл, A_{12H} = 0.017 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 60.3; H, 5.6; N, 18.5. $C_{15}H_{17}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 59.8; H, 5.3; N, 18.6.

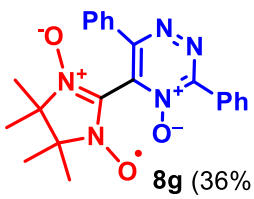

8e (44%)

4,4,5,5-Тетраметил-2-(1-оксидохиноксалин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8f). Зелено-коричневые кристаллы. Выход 0.127 г (42%), т.пл. 193-194 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.15 (Элюент н-гексан : EtOAc – 1 : 1). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм (ε/$M^{-1}см^{-1}$): 244 (29500), 280 пл. (15200), 326 (15000), 421 (2000). ИК-спектр (DRA), ν/$см^{-1}$: 446, 503, 540, 594, 629, 679, 733, 780, 864, 879, 920, 941, 1039, 1171, 1218, 1251, 1286,


8f (42%)

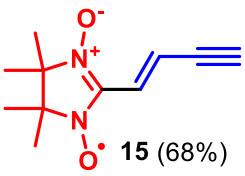
1376, 1422, 1456, 1491, 1579, 2995. ЭПР-спектр: A_{N1} = A_{N2} = 0.717 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.074 мТл, A_{12H} = 0.017 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (200-300 K). Найдено (%): C, 59.8; H, 5.3; N, 18.6. $C_{15}H_{17}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 59.8; H, 5.3; N, 18.6.

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-оксидо-3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (8g). Красно-коричневые кристаллы. Выход 0.146 г (36%), т.пл. 195-196 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.55 (Элюент EtOAc). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/нм ($\varepsilon/M^{-1}см^{-1}$): 278 (23900), 313 (26100), 360 пл. (4100), 550 (280). ИК-спектр (DRA), $\nu/см^{-1}$: 463, 493, 516, 538, 577, 601, 639, 656, 678, 701, 727, 770, 870, 932, 973, 1019, 1073, 1138, 1173, 1221, 1291, 1364, 1422, 1450, 1601, 2984, 3064. ЭПР-спектр: A_{N1} = A_{N2} = 0.721 мТл, $A_{Nазин}$ = 0.075 мТл, A_{12H} = 0.017 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (70-300 K). Найдено (%): C, 65.4; H, 5.4; N, 17.5. $C_{22}H_{22}N_5O_3$. Вычислено (%): C, 65.3; H, 5.5; N, 17.3.



8g (36%)

(*E*)-2-(Бут-1-ен-3-инил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (15). Сине-зеленые кристаллы. Выход 0.141 г (68%), т.пл. 94-98 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.65 (Элюент EtOAc). ИК-спектр (DRA), $\nu/см^{-1}$: 3259, 3067, 3042, 2993, 2925, 2853, 2613, 2094, 1824, 1593, 1479, 1449, 1425, 1386,1370, 1284, 1263, 1217, 1165, 1136, 1022, 979, 861, 679, 637, 616, 541, 483, 475, 424. ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.749 мТл, A_{N2} = 0.726 мТл, A_{12H} = 0.021 мТл, A_{H1} = 0.146 мТл, A_{H2} = 0.120 мТл, A_{H3} = 0.067 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (200-300 K). Найдено (%): C, 63.80; H, 7.55; N, 13.14. $C_{11}H_{15}N_2O_2$. Вычислено (%): C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52.

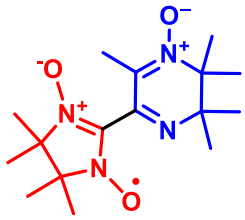


15 (68%)

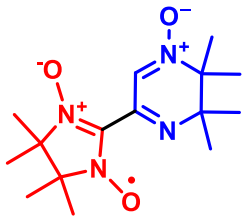
3.2.3 Общая методика синтеза 2,3-дигидропиразинов 11-13, функционализированных фрагментом 4,4,5,5-тетраметил-1*H*-имидазола

К перемешиваемому при –78 °C раствору 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила **2-H** (0.157 г, 1.0 ммоль) в ТГФ (4 мл) прибавляли 1.06 М раствор $(Me_3Si)_2Nli$ в ТГФ (1.04 мл, 1.1 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при –78 °C в течение 30 мин, после чего прибавляли раствор нитрона **9** (0.184 г, 1.0 ммоль) в ТГФ (~3 мл). Охлаждение убирали, по достижении комнатной температуры реакционную смесь перемешивали 2 ч и упаривали. Остаток хроматографировали на SiO_2, используя эфир в качестве элюента. Фракции, содержащие целевые продукты упаривали, остаток кристаллизовали из смеси CH_2Cl_2 с *н*-гептаном.

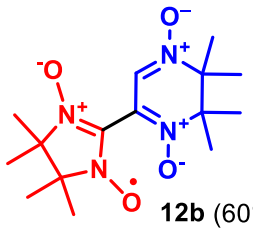
4,4,5,5-Тетраметил-2-(2,2,3,3,6-пентаметил-1-оксидо-2,3-дигидропиразин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (11a). Выход 0.10 г (30%), т.пл. 186–187 °C, кристаллы бордового цвета. R_f 0.18 (EtOAc). ИК–спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 540, 574, 611, 712, 759, 790, 849, 868, 900, 965, 1071, 1135, 1174, 1217, 1314, 1373, 1417, 1453, 1509, 1612, 2945, 2986. Спектр ЭПР: A_{2N} = 0.720 мТл, A_N = 0.096 мТл, A_{12H} = 0.018 мТл, $g_{изо}$ = 2.0065 мТл. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50–300 K). Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$): 324 $[M + H]^+$. Найдено (%): C, 59.9; H, 8.9; N, 17.2. $C_{16}H_{27}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 59.4; H, 8.4; N, 17.3.


11a (32%)

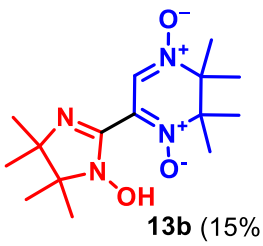
4,4,5,5-Тетраметил-2-(2,2,3,3-тетраметил-1-оксидо-2,3-дигидропиразин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (11b). Выход 0.01 г (5%), т.пл. 170–171 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан), кристаллы зеленовато-коричневого цвета, элюент R_f 0.25 (EtOAc). ИК–спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 540, 564, 628, 668, 736, 791, 816, 865, 890, 963, 1000, 1097, 1138, 1178, 1207, 1299, 1370, 1420, 1452, 1531, 1604, 2943, 2988. Найдено (%): C, 58.1; H, 8.4; N, 18.1. $C_{15}H_{25}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 58.2; H, 8.1; N, 18.1.


11b (5%)

4,4,5,5-Тетраметил-2-(2,2,3,3-тетраметил-1,4-диоксидо-2,3-дигидропиразин-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (12b). Выход 0.2 г (60%), т.пл. 195–197 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан), кристаллы темно-зеленого цвета, R_f 0.20 (EtOAc). ИК–спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 539, 720, 736, 799, 864, 888, 1022, 1095, 1135, 1175, 1207, 1260, 1318, 1369, 1417, 1450, 1529, 1602, 2853, 2923, 2958, 2984. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50–300 K). Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$): 326 $[M + H]^+$. Найдено (%):C, 55.4; H, 7.8; N, 17.2. $C_{15}H_{25}N_4O_4$. Вычислено (%): C, 55.4; H, 7.7; N, 17.2.


12b (60%)

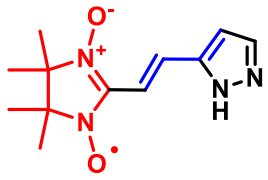
5-(1-гидрокси-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,3,3-тетраметил-2,3-дигидропиразин-1,4-диоксид (13b): Выход 0.05 г (15%), т.пл. 160–162 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан), R_f 0.15 (EtOAc–метанол, 9 : 1). ИК–спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 521, 688, 792, 806, 950, 980, 1070, 1105, 1143, 1160, 1205, 1269, 1289, 1339, 1383, 1454, 1495, 1627, 1567, 2904, 2923, 2976, 3114 (O–H). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 1.31–1.52 (м, 24H, Me); 6.47 (с, 1H, HCsp^2); 8.97 (с, 1H, OH). Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$): 311 $[M + H]^+$. Найдено (%): C, 57.6; H, 8.5; N, 17.9. $C_{15}H_{26}N_4O_3$. Вычислено (%): C, 58.0; H, 8.4; N, 18.1.


13b (15%)

3.2.4 Методика синтеза функционально замещенных нитронилнитроксильных радикалов 17-19

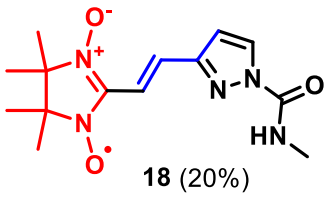
При интенсивном перемешивании к раствору 0.207 г (1.0 ммоль) енина **15** в 30 мл Et_2O прибавляли раствор CH_2N_2 **16** в Et_2O, полученного по стандартной методике из 0.227 г (2.2 ммоль) N-метил-N-нитрозомочевины. Охлаждение убирали, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на SiO_2, используя в качестве элюента смесь *н*-гексана с EtOAc. Фракции, содержащие **17**, **18** и **19**, упаривали досуха при пониженном давлении, остатки перекристаллизовывали из смеси CH_2Cl_2 с *н*-гептаном. Полученные кристаллы сушили в вакууме.

(*E*)-2-[2-(1*H*-Пиразол-5-ил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (17). Зеленые кристаллы. Выход 0.077 г (31%), т.пл. 179-181 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.15 (Элюент н-гексан : EtOAc – 2 : 8). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3211, 3106, 3032, 2988, 1627, 1562, 1451, 1399, 1374, 1321, 1256, 1211, 1166, 1136, 1105, 1050, 1027, 985, 921, 894, 873, 803, 758, 610, 542, 451, 419. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$(%)): 249 $[M]^+$ (73), 121 (10), 120 (12), 114 (9), 84 (100), 69 (70), 56 (16), 55 (15), 41 (28), 39 (7), 18 (13). ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.732 мТл, A_{N2} = 0.762 мТл, A_{12H} = 0.016 мТл, A_{Ha} = 0.137 мТл, A_{Hb} = 0.114 мТл, $g_{изо}$ = 2.0066. Найдено: m/z 249.1352 $[M]^+$. $C_{12}H_{17}N_4O_2$. Вычислено M = 249.1346. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 57.8; H, 6.6; N, 22.5. $C_{12}H_{17}N_4O_2$. Вычислено (%): C, 57.8; H, 6.9; N, 22.5.



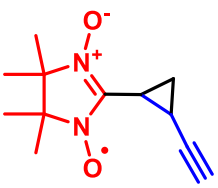
17 (31%)

(*E*)-2-(2-[1-(Метилкарбомоил)-1*H*-пиразол-3-ил]винил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (18). Зеленые кристаллы. Выход 0.061 г (20%), т.пл. 181−183 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.20 (Элюент н-гексан : EtOAc – 4 : 6). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3368, 3107, 3030, 2987, 2945, 1709, 1625, 1520, 1454, 1419, 1371, 1361, 1274, 1253, 1238, 1213, 1163, 1138, 1058, 1030, 977, 962, 873, 809, 767, 754, 660, 538, 450, 422. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 54.8; H, 7.0; N, 22.7. $C_{14}H_{20}N_5O_3$. Вычислено (%): C, 54.9; H, 6.6; N, 22.9.



18 (20%)

2-(2-Этинилциклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол 3-оксид-1-оксил (19). Масло фиолетового цвета. Выход 0.073 г (33%), , R_f 0.25 (гексан – этилацетат 6:4). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3237, 3092, 2983, 2928, 1536, 1454, 1399, 1371, 1348, 1283, 1216, 1178, 1138, 1116, 1071, 1027, 920, 867, 821, 709,



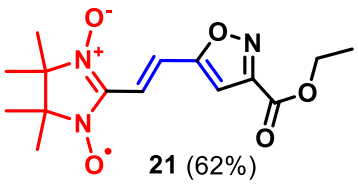
19 (33%)

680, 618, 540, 477 см$^{-1}$. Найдено: m/z: 221.1285 $[M]^+$. $C_{12}H_{17}N_2O_2$. Вычислено M = 221.1290. MS, m/z (%): 221 (M^+, 19), 114 (15), 85 (7), 84 (100), 83 (13), 69 (67), 56 (12), 55 (18), 41 (32), 39 (10). Найдено (%): C, 65.1; H, 7.7; N, 12.7. $C_{12}H_{17}N_2O_2$. Вычислено (%): C, 65.1; H, 7.7; N, 12.7.

3.2.5 Методика синтеза (*E*)-2-(2-[3-(этоксикарбонил)изоксазол-5-ил]винил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила (21)

При интенсивном перемешивании к раствору 0.207 г (1.0 ммоль) енина **15** и 0.227 г (1.5 ммоль) этилового эфира 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **20** в 35 мл Et_2O при 0 °C в атмосфере аргона по каплям в течение 1 ч добавляли 0.208 мл (1.5 ммоль) Net_3 в 30 мл Et_2O. Охлаждение убирали, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на SiO_2, используя в качестве элюента смесь *н*-гексана с EtOAc. Фракцию зеленого цвета упаривали досуха при пониженном давлении, полученный остаток перекристаллизовали из смеси CH_2Cl_2 с *н*-гептаном. Полученные кристаллы сушили в вакууме.

Зеленые кристаллы. Выход 0.200 г (62%), т.пл. 107-108 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.15 (Элюент н-гексан : EtOAc – 9 : 1). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3142, 3103, 2986, 2941, 1746, 1727, 1571, 1452, 1416, 1375, 1275, 1212, 1140, 1109, 1023, 980, 969, 834, 779, 542. ЭПР-спектр: A_{N1} = 0.735 мТл, A_{N2} = 0.725 мТл, A_{12H} = 0.019 мТл, A_{Ha} = 0.122 мТл, A_{Hb} = 0.139 мТл, A_{Hc} = 0.026 мТл, A_{Na} = 0.036 мТл, $g_{изо}$ = 2.0066. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$(%)): 322 $[M]^+$ (31), 161 (7), 149 (10), 135 (8), 114 (9), 85 (8), 84 (100), 83 (8), 69 (45), 57 (10), 56 (12), 43 (8), 29 (11), 28 (30), 18 (19). Найдено: m/z 322.1401 $[M]^+$. $C_{15}H_{20}N_3O_5$. Вычислено M = 322.1397. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 55.7; H, 6.1; N, 12.8. $C_{15}H_{20}N_3O_5$. Вычислено (%): C, 55.9; H, 6.3; N, 13.0.



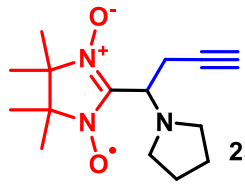
21 (62%)

3.2.6 Методика синтеза 4,4,5,5-тетраметил-2-[1-(пирролидин-1-ил)бутин-3-ил]-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила (23)

При интенсивном перемешивании к раствору 0.207 г (1.0 ммоль) енина **15** в 20 мл толуола прибавляли 0.150 мл (1.8 ммоль) пирролидина в 20 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на SiO_2, используя Et_2O в качестве элюента.

Фракцию малинового цвета упаривали досуха при пониженном давлении, остаток перекристаллизовали из *н*-гептана. Полученные кристаллы сушили в вакууме.

Малиновые кристаллы. Выход 0.072 г (26%), т.пл. 97-98 °C (н-гептан). R_f = 0.20 (Элюент Et_2O). ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3242, 2966, 2875, 2805, 2102, 1450, 1410, 1372, 1326, 1252, 1208, 1165, 1138, 933, 831, 725, 618, 541, 531, 461.



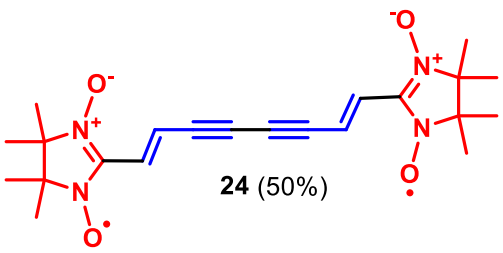
23 (26%)

ЭПР-спектр: A_{2N} = 0.744 мТл, A_{12H} = 0.022 мТл, A_{Ha} = 0.115 мТл, A_{Na} = 0.146 мТл, A_{Hb} = 0.037 мТл, A_{Hc} = 0.026 мТл, $g_{изо}$ = 2.0066. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$(%)): 278 $[M]^+$ (1), 261 (2), 260 (2), 246 (3), 244 (4), 205 (2), 147 (2), 109 (7), 108 (100), 107 (4), 106 (6), 84 (3), 82 (2), 70 (2), 66 (4), 55 (4), 41 (4), 39 (2). Найдено: m/z 278.1867 $[M]^+$. $C_{15}H_{24}N_3O_2$. Вычислено M = 278.1863. $\mu_{эфф}$ ~ 1.73 μ_B (50-300 K). Найдено (%): C, 64.7; H, 8.7; N, 15.1. $C_{15}H_{24}N_3O_2$. Вычислено (%): C, 64.7; H, 8.7; N, 15.1.

3.2.7 Методика синтеза 2,2'-[(1*E*,7*E*)-окта-1,7-диен-3,5-диин-1,8-диил]-бис(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила) (24)

Через смесь 0.030 г (0.15 ммоль) енина **15**, 0.002 г (0.02 ммоль) CuCl и 0.002 г (0.02 ммоль) ТМЕДА в 3 мл ацетона при комнатной температуре пропускали кислород до исчезновения **15** (контроль по ТСХ), затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на SiO_2, используя EtOAc в качестве элюента. Фракцию желто-зеленого цвета упаривали досуха при пониженном давлении, остаток перекристаллизовали из смеси EtOAc с *н*-гептаном. Полученные кристаллы сушили в вакууме.

Желто-зеленые кристаллы. Выход 0.030 г (50%), т.пл. 134-135 °C (CH_2Cl_2 : н-гептан). R_f = 0.68 (Элюент EtOAc). УФ-спектр ($CHCl_3$), λ_{max}/нм (ε/М$^{-1}$см$^{-1}$): 269 (15000), 292 (14000), 330 пл. (23000), 346 (30000), 374 (37000), 403 (38000).



24 (50%)

ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 3053, 2982, 2938, 2597, 2353, 2310, 2180, 1808, 1581, 1451, 1432, 1415, 1387, 1372, 1308, 1264, 1243, 1212, 1165, 1137, 968, 860, 743, 616, 541, 477, 447, 421. ЭПР-спектр: A_{4N} = 0.365 мТл, $\Delta H_{пп}$=0.091 мТл, $g_{изо}$ = 2.0064. $\mu_{эфф}$ ~ 2.45 μ_B (100-300 K). Найдено (%): C, 63.6; H, 7.0; N, 13.3. $C_{18}H_{24}N_4O_4$. Вычислено (%): C, 64.1; H, 6.8; N, 13.6.

3.2.8 Общая методика синтеза медных металлокомплексов нитронилнитроксил-замещенных лигандов [{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**], [Cu(hfac)$_2$**8c**], [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$, [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$, [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$], [Cu(hfac)$_2$**8g**] и [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**19**)$_2$]

[{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$. Навески 0.086 г (0.18 ммоль) Cu(hfac)$_2$ и 0.030 г (0.12 ммоль) **8d** растворяли в смеси 10 мл гептана и 2 мл CH_2Cl_2. Полученный темно-коричневый раствор фильтровали и оставляли медленно испаряться в холодильнике при +5 ^oC. Через сутки выпадали хорошо образованные темные кристаллы красно-коричневого цвета, имеющие форму параллелепипеда, которые отфильтровывали, промывали холодным *н*-гексаном и сушили на воздухе. Выход 0.080 г (69%). Найдено (%): C, 32.4; H, 2.0; N, 5.7. $C_{52}H_{36}Cu_3F_{36}N_8O_{18}$. Вычислено (%): C, 32.3; H, 1.9; N, 5.8.

При исходном соотношении Cu(hfac)$_2$: **8d**, равном 2 : 1 (например, 0.060 г, 0.13 ммоль Cu(hfac)$_2$ и 0.016 г, 0.064 ммоль **8d**), образовывался комплекс [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8d**)$_2$]$_\infty$ с выходом 91%.

[{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**], [Cu(hfac)$_2$**8c**], [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$, [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$], [Cu(hfac)$_2$**8g**] синтезировали по аналогичной методике.

Аналитический образец [{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**] получали путем повторной перекристаллизации кристаллов, выпадающих при исходном соотношении Cu(hfac)$_2$: **8c**, равном 2 : 1 (например, 0.088 г, 0.18 ммоль Cu(hfac)$_2$ и 0.030 г, 0.09 ммоль **8c**, выход 0.038 г (59%)). Темно-коричневые кристаллы в виде параллелепипедов. Найдено (%): C, 35.0; H, 1.8; N, 4.9. $C_{37}H_{23}Cu_2F_{24}N_4O_{11}$. Вычислено (%): C, 34.7; H, 1.8; N, 4.4.

Комплекс [{Cu(hfac)$_2$}$_2$**8c**] также образовывался при исходном соотношении Cu(hfac)$_2$: **8c**, равном 1 : 1.

Из маточного раствора в твердую фазу выделялся в виде единичных кристаллов комплекс [Cu(hfac)$_2$**8c**]. Блестящие пластинчатые кристаллы коричневато-зеленого цвета. Найдено (%): C, 40.3; H, 2.7; N, 7.1. $C_{27}H_{21}CuF_{12}N_4O_7$. Вычислено (%): C, 40.3; H, 2.6; N, 7.0.

Комплекс [Cu(hfac)$_2$**8d**]$_2$ образовывался при исходном соотношении Cu(hfac)$_2$: **8d**, равном 1 : 1 (например, 0.095 г, 0.20 ммоль Cu(hfac)$_2$ и 0.050 г, 0.20 ммоль **8d**). Темные кристаллы зеленовато-коричневого цвета в виде пластинок. Выход 0.120 г (83%). Найдено (%): C, 34.8; H, 2.4; N, 7.4. $C_{21}H_{17}CuF_{12}N_4O_7$. Вычислено (%): C, 34.6; H, 2.4; N, 7.7.

Комплекс [{Cu(hfac)$_2$}$_3$(**8f**)$_2$] образовывался при соотношении Cu(hfac)$_2$: **8f**, равном 1 : 1 (например, 0.040 г, 0.084 ммоль Cu(hfac)$_2$ и 0.025 г, 0.083 ммоль **8f**, выход 0.054 г

(59%) в расчете на **8f**) или 3 : 2 (например, 0.083 г, 0.17 ммоль $Cu(hfac)_2$ и 0.035 г, 0.12 ммоль **8f**, выход 0.111 г (84%)). Блестящие красновато-коричневые кристаллы в виде крупных параллелепипедов, на воздухе теряют хлористый метилен и становятся мутными. Элементный анализ и магнетохимические эксперименты выполняли для высушенного в вакууме образца, т.е. для $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{8f})_2]$. Найдено (%): C, 35.7; H, 2.0; N, 5.8. $C_{60}H_{40}Cu_3F_{36}N_8O_{18}$. Вычислено (%): C, 35.4; H, 2.0; N, 5.5.

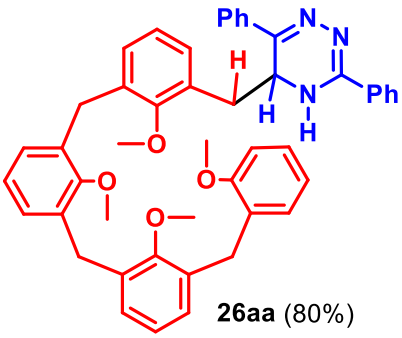
Комплекс $[Cu(hfac)_2\mathbf{8g}]$ образовывался при соотношении $Cu(hfac)_2$: **8g**, равном 1 : 1 (например, 44 мг, 0.092 ммоль $Cu(hfac)_2$ и 38 мг, 0.094 ммоль **8g**). Темные кристаллы зеленовато-коричневого цвета в виде мелких параллелепипедов. Выход 64 мг (79%). Найдено (%): C, 43.3; H, 3.0; N, 7.8. $C_{32}H_{25}CuF_{12}N_5O_7$. Вычислено (%): C, 43.5; H, 2.9; N, 7.9 %.

Комплекс $[\{Cu(hfac)_2\}_3(\mathbf{19})_2]$ образовывалсся при соотношении $Cu(hfac)_2$: **19**, равном 1 : 1 (например, 32 мг, 0.067 ммоль $Cu(hfac)_2$ и 22 мг, 0.1 ммоль **19**). Темные кристаллы красно-коричневого цвета. Выход 29 мг (80%). Найдено (%): C, 41.3; H, 3.2; N, 5.4. $C_{56}H_{55}Cu_2F_{24}N_6O_{143}$. Вычислено (%): C, 41.5; H, 3.4; N, 5.2 %.

3.2.9 Общая методика синтеза дигидро-1,2,4-триазинов 26aa и 26ab, функционализированных фрагментом тетраметоксикаликс[4]арена

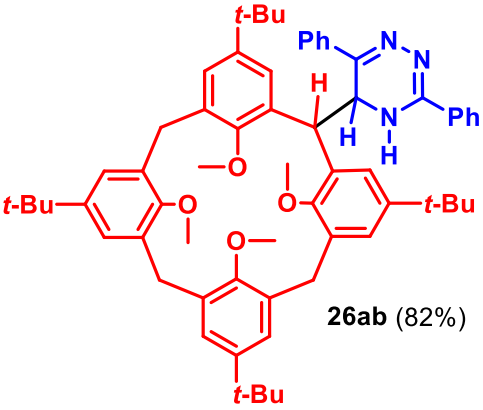
К охлажденному до –78 °C раствору TMEDA (0.43 мл, 2.9 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона добавляли 1,6 М раствор *н*-BuLi в гексане (1,44 мл, 2.3 ммоль). Через 40 мин добавляли раствор соответствующего 25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арена **25a,b-H** (1 ммоль) в безводном ТГФ. Полученной смеси вишнево-красного цвета, содержащей 2-литио-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен **25a,b-Li**, давали нагреться до температуры окружающей среды, а затем перемешивали еще 2 часа. Затем смесь охлаждали до –78 °C и добавляли раствор 3,6-дифенил-1,2,4-триазина **1a,c** (464 мг, 2,0 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл). Полученному желтому раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем добавляли воду (0.04 мл, 2,0 ммоль) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на колонке на SiO_2, используя смесь EtOAc–$CHCl_3$ (4:6) в качестве элюента, полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении.

2-(3,6-Дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (26aa). Выход 570 мг (80%), т.пл. 188-190 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 9.67 (1H, с, N(4')H), 7.62-7.66 (1H, м, Ar), 7.50-7.54 (1H, м, Ar), 7.46-7.48 (1H, м, Ar), 7.36-7.40 (1H, м, Ar), 7.27-7.33 (1H, м, Ar), 7.10-7.14 (4H, м, Ar), 7.00-7.09 (5H, м, Ar), 6.75-6.86 (3H, м, Ar), 6.40-6.46 (1H, м, Ar), 6.01-6.06 (1H, м, Ar), 6.03 (1H, дд J=11.46 Гц, J=11.36 Гц, C(5')H), 5.24 (1H, дд J=11.46 Гц, J=11.36 Гц, C(2)H), 4.05-4.23 (12H, м, 3H ArC$\underline{H}_2$Ar + 6H OMe), 3.78-3.82 (3H, м, OMe), 3.27-3.39 (3H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar). ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$ + NaI): δ 153.8, 152.9, 152.2, 147.2, 136.2, 135.7, 135.2,135.0, 134.9, 134.8, 131.8, 131.2, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 127.9, 126.9, 126.3, 126.0, 125.2, 65.2, 65.0, 64.9, 64.8, 64.3, 52.0 (C(5')), 34.0 (C(2)H), 29.6, 29.4. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 693, 760, 811, 838, 916, 974, 1020, 1157, 1204, 1221, 1247, 1276, 1294, 1338, 1427, 1464, 1506, 2820, 2866, 2916, 2933, 2977, 3027, 3061, 3133, 3376. MS (EI): m/z 713 [M]$^+$. Рассчитанный элементный состав для $C_{47}H_{43}N_3O_4$: C 79.08, H 6.07, N 5.89. Получено: C 78.91, H 6.04, N 5.83.



26aa (80%)

2-(3,6-Дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28- тетраметоксикаликс[4]арен (26ab). Выход 768 мг (82%), т.пл. 172-174 °C. ^{1}H ЯМР($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 9.68 (1H, с, N(4')H), 7.59-7.62 (1H, м, Ar), 7.46-7.52 (4H, м, Ar), 7.37-7.39 (1H, м, Ar), 7.29-7.31 (2H, м, Ar), 7.12-7.17 (5H, м, Ar), 7.07-7.09 (1H, м, Ar), 7.02-7.04 (1H, м, Ar), 6.92-6.94 (1H, м, Ar), 6.07 (1H, д J=11.50 Гц, C(5')H), 5.23 (1H, д J=11.50 Гц, C(2)H), 4.08-4.16 (3H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 4.03-4.06 (9H, м, OMe), 3.73 (3H, с, OMe), 3.25-3.33 (3H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 1.25 (9H, с, t-Bu), 1.12 (9H, с, t-Bu), 1.09 (9H, с, t-Bu), 0.91 (9H, с, t-Bu). ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 153.6, 151.7, 151.0, 150.8, 150.7, 148.8, 148.7, 148.5, 147.9, 147.4, 136.5, 134.6, 134.5, 134.4, 134.2, 131.8, 131.1, 128.7, 128.6, 126.8, 126.1, 126.0, 125.9, 125.8, 123.7, 123.2, 65.03, 64.9, 64.7, 64.4, 55,9 (C(5')), 35.7 (C(2)H), 34.5, 34.2, 34.1, 33.8, 31.8, 31.2, 31.1, 31.0, 30.8, 30.2, 29.9, 29.8. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 691, 771, 800, 874, 1020, 1121, 1178, 1203, 1261, 1319, 1362, 1393, 1419, 1436, 1456, 1482, 1506, 1578, 1602, 1626, 2819, 2869, 2932, 2960, 3394. MS (EI): m/z 937 [M]$^+$. Рассчитанный элементный состав для $C_{63}H_{75}N_3O_4$: C 80.64, H 8.06, N 4.48. Получено: C 80.31, H 8.24, N 4.23.

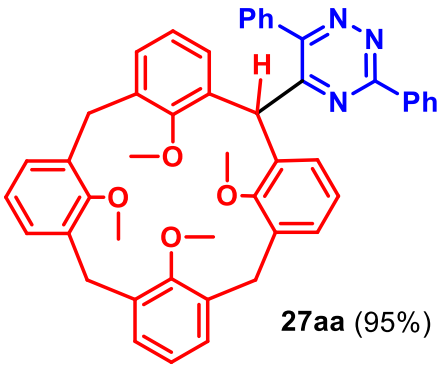


26ab (82%)

3.2.10 Общая методика синтеза 1,2,4-триазинов 27aa и 27ab, функционализированных фрагментом тетраметоксикаликс[4]арена

К раствору каликсаренов **26** (1 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при интенсивном перемешивании добавляли DDQ (0.272 мг, 1.2 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через нейтральный оксид алюминия, несколько раз промывали EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь EtOAc–гексан (2:8) в качестве элюента, полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении.

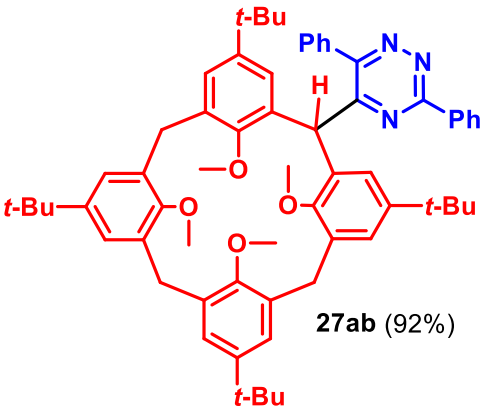
2-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27aa).



27aa (95%)

Выход 576 мг (95%), т.пл. 216-218 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 8.56 (2H, м, Ar), 7.40-7.58 (8H, м, Ar), 7.03-7.22 (2H, м, Ar), 6.83-6.94 (3H, м, Ar), 6.61-6.73 (6H, м, Ar), 6.34-6.54 (1H, м, Ar), 5.92 (1H, с, C(2)H), 4.25-4.32, 4.12-4.17 (2H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 3.72-3.77 (4H, м, 1 H ArC$\underline{H}_2$Ar + 3H OMe), 3.65 (3H, с, OMe), 3.57 (1H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 3.42-3.48 (4H, м, 1H ArC$\underline{H}_2$Ar + 3H OMe), 3.16 (3H, м, 3H OMe), 2.85 (1H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar). ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 161.3, 159.4, 159.4, 158.5, 158.3, 157.9, 157.2, 157.1, 145.1, 143.8, 143.5, 137.9, 137.2, 135.3, 135.1, 134.9, 134.8, 131.6, 129.7, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 125.9, 122.5, 121.7, 61.6, 60.7, 59.4, 59.0, 41.0 (C(2)H), 31.5, 30.6, 30.4. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 646, 690, 707, 737, 794, 831, 917, 961, 1018, 1089, 1205, 1246, 1291, 1322, 1339, 1391, 1437, 2817, 2866, 2931, 2977, 3013, 3060. MS (EI): m/z 711 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для $C_{47}H_{41}N_3O_4$: C 79.30, H 5.81, N 5.90. Получено: C 79.51, H 6.02, N 5.73.

2-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27ab). Выход 860 мг (92%), т.пл. 279-281 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 8.65-8.74 (2H, м, Ar), 8.09-8.22 (2H, м, Ar), 7.51-7.79 (8H, м, Ar), 7.18-7.24 (6H, м, Ar), 5.84, (1H, с, C(2)H), 4.17-4.30 (9H, м, 3H ArC$\underline{H}_2$Ar + 3H OMe), 3.83 (6H, с, OMe), 3.44-3.53 (м, 3H, ArC$\underline{H}_2$Ar), 1.20-1.28 (36H, м, t-Bu). ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 161.0, 160.9, 158.8, 158.6, 158.3, 155.1, 150.8, 150.7, 148.9, 148.6, 144.7, 135.4, 135.1, 135.0, 134.6,



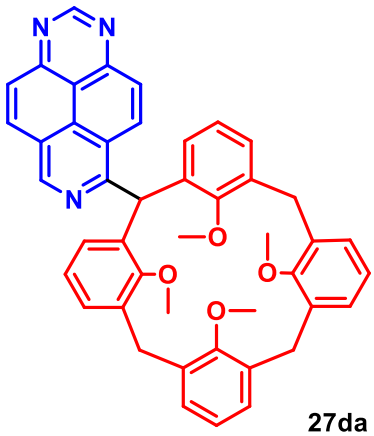
27ab (92%)

134.3, 133.9, 132.0, 131.6, 130.7, 129.9, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.2, 126.2, 125.9, 125.8, 124.6, 65.2, 65.1, 41.2 (C(2)H), 36.3, 34.6, 34.6, 34.3, 33.8, 31.9, 31.5, 31.4, 31.2, 31.1, 30.4, 30.0, 29.0. MS (EI): m/z 935 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для $C_{63}H_{73}N_3O_4$: C 80.82, H 7.86, N 4.49. Получено: C 80.44, H 8.02, N 4.21.

3.2.11 Общая методика синтеза азинов 27da и 27db, функционализированных фрагментом тетраметоксикаликс[4]арена

В сухую колбу шленка в атмосфере аргона добавляется TMEDA (2.25 мл, 0.00454 моль, 5,8 экв.) в 5 мл ТГФ и *н*-BuLi (2.4 мл, 2.5 М раствор в гексане, 4,6 экв.) и перемешивается 15 минут при -20°C. Затем 25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен **25a-H** (0.376 г, 0. 783 ммоль, 1 экв.) или 5,11,17,23-тетра-третбутил-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен **25b-H** (0.551 г, 0.783 ммоль, 1 экв.) растворяют в 15 мл ТГФ и добавляют в реакционную массу при -78°C и перемешивают в течение 10 минут. В дальнейшем, реакционную массу достают из бани и нагревают до комнатной температуры в течение 1 часа. 1,3,7-триазапирен **1d** (0.162 г, 0.783 ммоль, 1 экв.) растворяют в 35 мл ТГФ и добавляют к реакционной массе при -78°C и перемешивают в течение 10 минут. Затем реакционную массу доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Добавляют DDQ (0.277 г, 0.001566 моль, 2 экв.) и кипятят в атмосфере аргона в течение 4 часов. После проведения реакции ТГФ отгоняют на ротационном испарителе, добавляют 30 мл $CHCl_3$ и наносят на флеш-хроматографическую колонку (сорбент: Al_2O_3 нейтральный, элюент: $CHCl_3$). Хлороформ упаривают при пониженном давлении и азагетероциклический мезо-замещенный каликс[4]арен выделяют на хроматографической колонке (сорбент: SiO_2, элюент: гексан / этилацетат 8:2). Собранную фракцию упаривают при пониженном давлении.

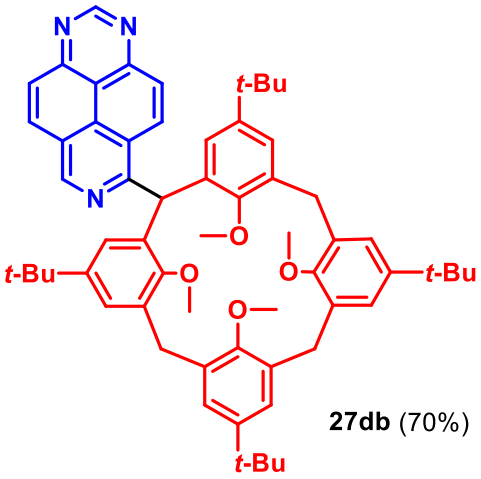
2-(1,3,7-Триазапирен-6-ил)-5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27da). Светло-желтое твердое вещество. Выход: 497 мг (70 %), температура плавления = 175-177 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$ + NaI): δ 9.80 (с, 1H); 9.46-9.40 (д, 1H J=9.41); 8.65 (с, 2H); 8.60-8.56 (м, 1H); 8.52-8.44 (м, 1H); 8.23-8.17 (м, 1H); 7.75 (с, 1H); 7.20-7.11 (м, 6H); 4.32-4.29 (м, 6H);4.29-4.27 (м, 2H); 4.20 (с, 6H); 3.47-3.39 (м, 3H);1.18 (с, 36H) м.д.^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$ + NaI): δ 157.8; 157.5; 154.8; 154.0; 150.8; 150.6;



27da (60%)

148.9; 148.8; 147.1; 136.0; 134.6; 134.5; 134.2; 133.9; 131.6; 129.2; 128.2; 126.6; 126.5; 126.2; 126.1; 122.7; 121.9; 116.4; 115.5; 66.0; 64.8; 34.5; 34.2; 31.1; 31.0; 30.3; 29.9 м.д. ИК (DRA) ν: 2954, 2866, 1628, 1555, 1478, 1388, 1359, 1244, 1201, 1117, 1019, 919, 870, 798, 727, 645, 578, 557 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 908 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для: $C_{61}H_{69}N_3O_4$: C, 80.67; H, 7.66; N, 4.63; O, 7.05. Получено: C, 80.81; H, 7.88; N, 4.56.

2-(1,3,7-Триазапирен-6-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикликс[4]арен (27db). Светло-желтое твердое вещество. Выход: 347 мг (65 %), температура плавления = 173-175 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 9.88 (с, 1H); 9.67 (с, 1H); 9.10-8.81 (м, 1H); 8.63-8.58 (м, 1H); 8.33-8.17 (м, 2H); 7.46 (с, 1H); 7.35-7.25 (м, 1H); 7.13-6.97 (м, 2H); 6.89-6.55 (м, 9H); 6.50-6.10 (м, 1H); 4.54-4.31 (м, 2H); 4.05-3.58 (м, 12H); 3.51 (с, 1H); 3.33-3.22 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 158.0; 157.9; 157.3; 155.1; 154.2; 147.5; 136.6; 135.3; 135.0; 134.6; 128.7; 128.3; 128.2; 127.9; 122.5; 122.2; 122.2; 115.7; 77.4; 77.1; 76.7; 61.8; 61.6; 61.0; 60.4; 41.6; 30.8; 30.6 м.д. ИК (DRA) ν: 2935, 2845, 1760, 1683, 1597, 1497, 1424, 1349, 1204, 1085, 969, 851, 722, 612, 548 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 683 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для: $C_{45}H_{37}N_3O_4$: C, 79.04; H, 5.45; N, 6.15; O, 9.36. Получено: C, 79.15; H, 5.71; N, 5.92.

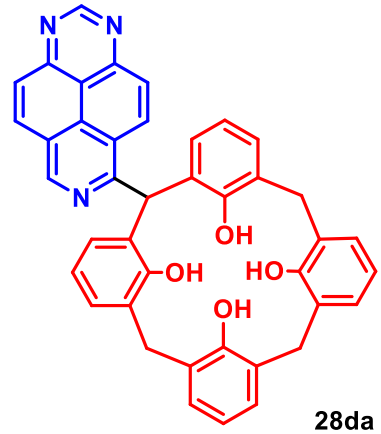


27db (70%)

3.2.12 Общая методика синтеза азинов 28da и 28db, функционализированных фрагментом тетрагидроксикаликс[4]арена

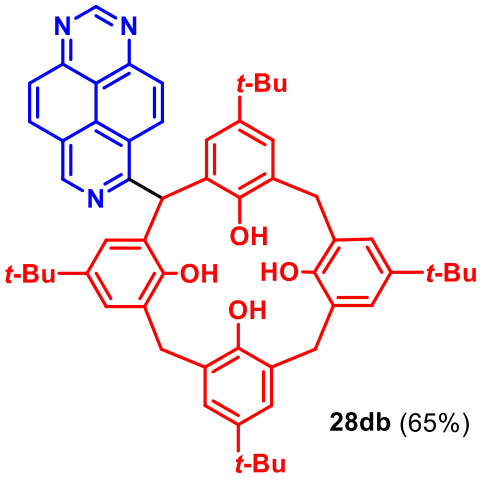
Соединение **27da** (0.362 г, 0.4 ммоль, 1 экв.) или соединение **27db** (0.273 г, 0.4 ммоль, 1 экв.) растворяют в 25 мл DMF при нагревании до 70°C. Затем добавляют циглогексилйодид (2.55 мл, 0.0178 моль, 45 экв.) и кипятят с обратным холодильником в течении 5 часов. Полученную реакционную массу выливают в 200 мл воды и экстрагируют хлороформом (4·70 мл). Органическую фракцию собирают и промывают насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (2 раза по 100 мл) и концентрируют в вакууме. Продукт выделяют на хроматографической колонке (сорбент: SiO_2, элюент: бензол / метанол 100:1). Собранную фракцию упаривают при пониженном давлении.

2-(1,3,7-триазапирен-6-ил)-5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетрагидроксо-каликс[4]арен (28da). Светло-желтое твердое вещество. Выход: 221 мг (65 %), температура плавления = 170-173 °C. R_f 0.4 (бензол/метанол, 100:1). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 11.69 (с, 4H); 9.81 (с, 1H); 9.57 (с,1H) 8.93-8.88 (м, 1H); 8.61-8.55 (м, 1H); 8.23-8.16 (м, 2H); 7.38-7.23 (м, 2H); 7.04-7.00 (м, 4H); 6.40 (с, 1H); 4.26-4.08 (м, 3H); 3.46-3.31 (м, 3H); 1.22-1.17 (м, 36H) м.д.^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 158.3; 154.1; 147.7; 143.7; 134.3; 132.3; 129.6; 129.0; 128.6; 128.2; 127.6; 127.3; 125.9; 125.8; 122.1; 115.4; 77.3; 77.0; 76.7; 34.0; 33.1; 31.5 м.д. ИК (DRA) ν: 3888, 3749, 3643, 3542, 3426, 3281, 2951, 1735, 1629, 1594, 1480, 1390, 1359, 1295, 1198, 987, 872, 815, 704, 589, 527 см$^{-1}$.MS (EI): m/z 851 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для: $C_{57}H_{61}N_3O_4$: C, 80.34; H, 7.22; N, 4.93; O, 7.51. Получено: C, 80.32; H, 7.58; N, 4.75.



28da (60%)

2-(1,3,7-триазапирен-6-ил)-25,26,27,28-тетрагидроксо-каликс[4]арен (28db). Светло-желтое твердое вещество. Выход: 150 мг (60 %), температура плавления = 169-172 °C. R_f 0.4 (хлороформ). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 11.56 (с, 4H); 9.88 (с, 1H); 9.62 (с, 1H); 8.93-8.86 (м, 1H); 8.64.8.56 (м, 1H); 8.29-8.20 (м, 2H); 7.44 (с, 2H); 7.12-7.04 (м, 6H); 6.81-6.71 (м, 4H); 6.55 (с, 1H); 4.34-4.02 (м, 3H); 3.75-3.38 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 158.4; 155.4; 154.2; 149.7; 134.3; 132.2; 130.3; 130.1; 129.2;129.0; 128.9; 128.8; 128.7; 128.5; 127.4; 123.4; 122.2; 121.9; 121.7; 115.4; 32.3; 32.0 м.д. ИК (DRA) ν: 3841, 3747, 3655, 3566, 3436, 3192, 3039, 2945, 1667, 1628, 1591, 1501, 1448, 1385, 1251, 1083, 891, 788, 750, 560, 515 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 627 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для: $C_{41}H_{29}N_3O_4$: C, 78.45; H, 4.66; N, 6.69; O, 10.20. Получено: C, 78.37; H, 4.74; N, 6.43.



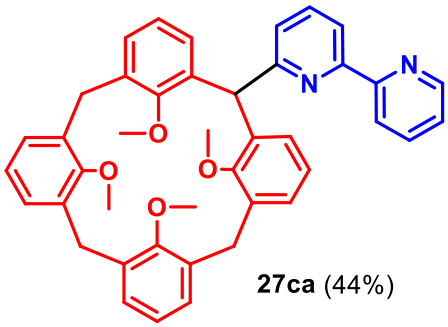
28db (65%)

3.2.13 Общая методика синтеза азинов 27, функционализированных фрагментом тетрагидроксикаликс[4]арена

К интенсивно перемешивающему раствору TMEDA (0.43 мл, 2.9 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл), охлажденном до –78 °C, добавили 1.6 М раствор *n*-BuLi в гексане (1.44 мл, 2.3 ммоль). После 40 мин перемешивания добавили раствор 25,26,27,28-

тетраметоксикаликс[4]арена (480.5 мг, 1 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл), реакционную массу нагрели до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Раствор образовавшегося 2-литий-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арена **1** охладили до –78 °С и добавили раствор соответствующего N-оксида азина **2a-f** (2.0 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем к образовавшемуся раствору добавили AcCl (0.14 мл, 2.0 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на SiO_2, элюат упарили досуха в вакууме.

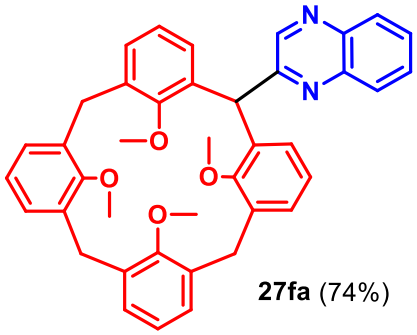
2-(2,2'-Бипиридин-6-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27ca). Выход



27ca (44%)

0.279 г (44 %), т.пл. 218-220 °С. Элюент гексан : EtOAc (8:2) (R_f 0.2). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 3.21-3.98 (м, 6 H, 3 H ArC$\underline{H}_2$Ar + 3 H OMe); 4.08-4.31 (м, 10 H, 1 H ArC$\underline{H}_2$Ar + 9 H OMe); 4.32-4.47 (м, 2 H, ArC$\underline{H}_2$Ar); 6.33 (с, 1 H, C(sp^3)-H); 6.67-7.27 (м, 13 H, (Het)Ar); 7.28-7.34 (м, 1 H, (Het)Ar); 7.77-7.87 (м, 1 H, HetAr); 8.23-8.31 (м, 1 H, HetAr); 8.32-8.41 (м, 1 H, HetAr); 8.53-8.65 (м, 2 H, HetAr). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 29.9 (CH_2); 30.8 (CH_2); 31.7 (CH_2); 43.3 (C(sp^3)); 61.6 (OMe); 61.7 (OMe); 62.0 (OMe); 62.1 (OMe); 121.5; 122.5; 122.7; 123.7; 125.0; 133.8; 135.1; 135.5; 136.4; 137.0; 149.3; 149.4; 153.5; 156.2; 156.5; 158.1; 164.7. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$:729; 743; 761; 795; 1012; 1087; 1163; 1204; 1248; 1397; 1426; 1461; 1552; 1567; 1583; 1599; 2820; 2871; 2925; 3018; 3061. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{отн}$(%)): 634 $[M]^+$ (100). Найдено (%): C, 79.12; H, 6.34; N, 4.16. $C_{42}H_{38}N_2O_4$. Вычислено (%): C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41.

2-(Хиноксалин-2-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27fa). Выход 0.450 г

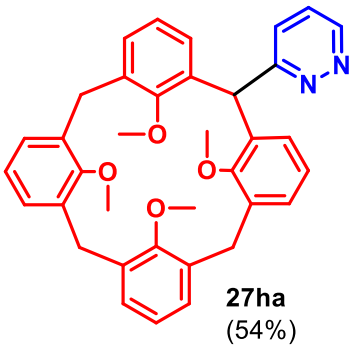


27fa (74%)

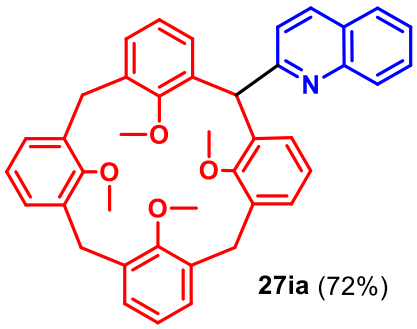
(74 %), т.пл. 210-212 °С. Элюент гексан : EtOAc (8:2) (R_f 0.3). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 3.43-3.60 (м, 3 H, ArC$\underline{H}_2$Ar); 3.72-4.02 (м, 2 H, ArC$\underline{H}_2$Ar); 4.19-4.43 (м, 13 H, 1 H ArC$\underline{H}_2$Ar + 12 H OMe); 6.61 (с, 1 H, C(sp^3)-H); 6.84-7.02 (м, 4 H, (Het)Ar); 7.08-7.30 (м, 6 H, (Het)Ar); 7.41-7.61 (м, 2 H, (Het)Ar); 7.71-7.87 (м, 2 H, (Het)Ar); 8.00-8.15 (м, 2 H, (Het)Ar); 8.91 (с, 1 H, HetAr). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 29.5 (CH_2); 29.7 (CH_2); 30.4 (CH_2); 41.2 (C(sp^3)); 64.4 (OMe); 64.8 (OMe); 65.1 (OMe); 65.4 (OMe); 125.6; 126.0; 126.1; 126.3; 129.1; 129.3; 129.4; 129.6; 129.7; 130.2; 134.6; 135.0; 135.1; 135.2; 136.3; 141.1; 141.7; 145.4; 145.5; 145.6; 153.0; 153.3; 153.5; 153.6; 156.3; 156.4; 156.5. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$:729; 764; 799; 833; 924; 953; 1009; 1088; 1110; 1126; 1171; 1206;

1249; 1287; 1349; 1426; 1464; 1488; 1560; 1588; 2818; 2868; 2929; 2985; 3016; 3069. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$(%)): 608 $[M]^+$ (100). Найдено (%): C, 79.24; H, 6.20; N, 4.49. $C_{40}H_{36}N_2O_4$ Вычислено (%): C, 78.92; H, 5.96; N, 4.60.

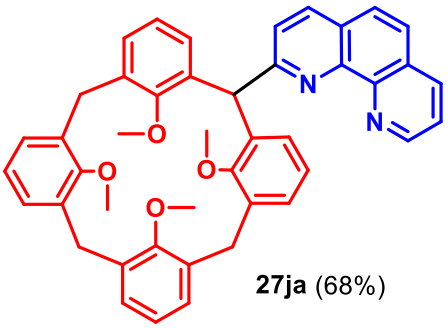
2-(Пиридазин-3-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27ha). Выход 0.355 г (54 %), т.пл. 186-188 °C. Элюент гексан : EtOAc (4:6) (R_f 0.2). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 3.10-3.52 (м, 5 H, 2 H ArC<u>H</u>$_2$Ar + 3 H OMe); 3.54-4.01 (м, 11 H, 2 H ArC<u>H</u>$_2$Ar + 9 H OMe); 4.23-4.46 (м, 2 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 5.76 (с, 1 H, C(sp^3)-H); 6.20-6.45 (м, 2 H, (Het)Ar); 6.48-7.32 (м, 10 H, (Het)Ar); 7.36-7.42 (м, 1 H, HetAr); 9.05-9.12 (м, 1 H, HetAr); 9.13-9.29 (м, 1 H, (Het)Ar). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 30.3-30.8 (CH_2); 40.4-40.7 (C(sp^3)); 60.4 (OMe); 61.3 (OMe); 61.8-62.2 (OMe); 121.7; 122.5; 122.8; 126.8; 128.1; 128.3; 129.2; 130.2; 132.2; 133.3; 133.9; 134.5; 134.7; 135.3; 135.7; 137.1; 143.1; 151.1; 153.8; 157.9; 171.1. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 744; 766; 806; 838; 930; 1001; 1089; 1111; 1118; 1174; 1206; 1255; 1289; 1352; 1421; 1463; 1477; 1561; 1590; 2820; 2866; 2944; 2988; 3020; 3071. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$(%)): 608 $[M]^+$ (86). Найдено (%): C, 79.98; H, 5.77; N, 4.29. $C_{44}H_{38}N_2O_4$. Вычислено (%): C, 80.22; H, 5.81; N, 4.25.



2-(Хинолин-2-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27ia). Выход 0.437 г (72 %), т.пл. 270-272 °C. Элюент гексан : EtOAc (9:1) (R_f 0.3). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 3.15-3.32 (м, 4 H, 1 H ArC<u>H</u>$_2$Ar + 3 H OMe); 3.36-3.45 (м, 2 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 3.65-3.97 (м, 9 H, OMe); 4.16-4.19 (м, 1 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 4.39-4.44 (м, 2 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 6.19-6.35 (м, 5 H, (Het)Ar); 6.39 (с, 1 H, C(sp^3)-H); 6.52-6.72 (м, 3 H, (Het)Ar); 6.90-7.13 (м, 3 H, (Het)Ar); 7.27-7.54 (м, 3 H, (Het)Ar); 7.61-7.75 (м, 1 H, (Het)Ar); 8.07-8.27 (м, 2 H, (Het)Ar); 8.77-8.88 (м, 1 H, (Het)Ar). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 27.4 (CH_2); 28.9-29.3 (CH_2); 30.3 (CH_2); 38.1, 38.6 (C(sp^3)); 57.8 (OMe); 58.3 (OMe); 59.5 (OMe); 59.6 (OMe); 121.3; 121.4; 121.5; 121.6; 123.7; 123.9; 125.4; 125.5; 126.8; 127.2; 127.9; 128.1; 129.2; 129.3; 131.1; 131.5; 132.2; 132.7; 132.9; 135.9; 138.0; 147.4; 147.6; 147.7; 147.9; 149.2; 156.1; 156.5; 156.7; 157.3. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$:732; 766; 791; 827; 1010; 1086; 1167; 1204; 1248; 1283; 1389; 1423; 1462; 1505; 1569; 1592; 2820; 2856; 2931; 3016; 3064. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$(%)): 607 $[M]^+$ (100). Найдено (%): C, 80.88; H, 5.94; N, 1.99. $C_{41}H_{37}NO_4$. Вычислено (%): C, 81.03; H, 6.14; N, 2.30.



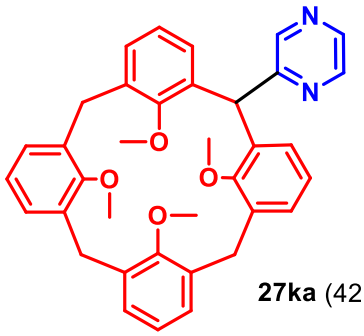
2-(1,10-Фенантролин-2-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27ja). Выход



27ja (68%)

0.447 г (68 %), т.пл. 188-190 °C. Элюент гексан : EtOAc (6:4) (R_f 0.3). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 3.09-3.38 (м, 3 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 3.39-3.55 (м, 1 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 3.56-3.27 (м, 12 H, OMe); 4.33-4.55 (м, 2 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 6.34 (с, 1 H, C(sp^3)-H); 6.36-6.84 (м, 9 H, (Het)Ar); 6.88-7.15 (м, 2 H, (Het)Ar); 7.22-7.38 (м, 1 H, HetAr); 7.55-7.67 (м, 1 H, HetAr); 7.68-7.92 (м, 3 H, (Het)Ar); 8.11-8.19 (м, 1 H, (Het)Ar); 8.19-8.32 (м, 1 H, (Het)Ar); 9.10-9.25 (м, 1 H, (Het)Ar). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 30.4-31.0 (CH_2); 31.7 (CH_2); 47.3-47.6 (C(sp^3)); 61.0 (OMe); 61.5-61.9 (OMe); 62.0-62.4 (OMe); 122.4; 122.9; 123.9; 126.1; 126.7; 127.2; 127.8; 128.2; 129.1; 130.4; 132.4; 133.9; 135.5; 136.1; 136.3; 137.8; 146.3; 150.2; 158.2; 163.2. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$:723; 764; 811; 833; 859; 1006; 1085; 1167; 1204; 1246; 1297; 1392; 1420; 1462; 1490; 1505; 1554; 1587; 1619; 2819; 2866; 2928; 2981; 3016; 3059. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$(%)): 658 $[M]^+$ (55). Найдено (%): C, 79.92; H, 6.16; N, 4.13. $C_{44}H_{38}N_2O_4$. Вычислено (%): C, 80.22; H, 5.81; N, 4.25.

2-(Пиразин-3-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27ka). Выход 0.234 г



27ka (42%)

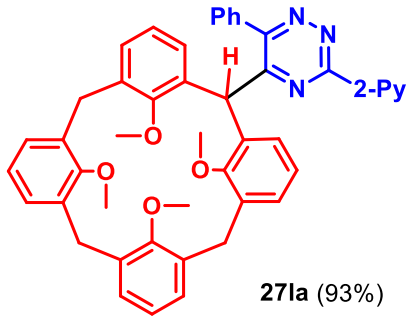
(42 %), т.пл. 180-182 °C. Элюент гексан : EtOAc (8:2) (R_f 0.2). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 2.90-3.89 (м, 16 H, 4 H ArC<u>H</u>$_2$Ar + 12 H OMe); 4.15-4.53 (м, 2 H, ArC<u>H</u>$_2$Ar); 5.87 (с, 1 H, C(sp^3)-H); 6.29-7.04 (м, 12 H, (Het)Ar); 8.39 (м, 1 H, HetAr); 8.45-8.74 (м, 2 H, HetAr). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN 8:2, δ, м.д.): 30.2-31.0 (CH_2); 43.3-43.8 (C(sp^3)); 61.0-62.1 (OMe); 122.4; 122.5; 122.6; 127.2; 128.1; 128.7; 129.1; 133.7; 134.9; 135.3; 135.7; 142.2; 144.2; 145.6; 157.4; 157.8; 157.9; 160.0. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 767; 779; 831; 1012; 1081; 1155; 1202; 1252; 1285; 1391; 1425; 1462; 1504; 1577; 1593; 2820; 2866; 2932; 3017; 3066. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$(%)): 558 $[M]^+$ (100). Найдено (%): C, 77.12; H, 5.92; N, 4.97. $C_{36}H_{34}N_2O_4$. Вычислено (%): C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01.

3.2.14 Методика синтеза 2,2'-бипиридина 31 и 2-пиридилизохинолина 33, содержащего фрагмент тетраметоксикаликс[4]арена

К интенсивно перемешиваемому раствору TMEDA (0.43 мл, 2.9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (4 мл), охлажденному от -80°C до -50°C, добавляют 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане (1.44 мл, 2.3 ммоль) в атмосфере аргона. Через 40 мин добавляют раствор 25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арена **25a-H** (1 ммоль) в безводном

тетрагидрофуране. Полученную вишнево-красную смесь, содержащую 2-литий-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен **25a-Li**, нагревают до температуры окружающей среды и затем перемешивают в течение 2 ч. Далее смесь охлаждают до температуры от -80°C до -50°C и добавляют раствор 3-(2-пиридин)-1,2,4-триазин **1c** (464 мг, 2,0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране в количестве 6 мл. Полученный желтый раствор оставляют нагреваться до температуры окружающей среды, а затем добавляют воду (0,04 мл, 2.0 ммоль), после чего отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем со смесью, состоящей из этилацетата и хлороформа, в соотношении 4:6 в качестве элюента. К полученному дигидросоединению, интенсивно перемешиваемому в растворе сухого тетрагидрофурана в количестве 4 мл, добавляют DDQ (0.272 мг, 1.2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 15 мин, а затем фильтруют через окись алюминия, несколько раз промывая этилацетатом, после чего отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем со смесью, состоящей из этилацетата и гексана в соотношении 2:8, в качестве элюента, в результате образуется 2-(6-фенил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен **27la**.

2-(6-Фенил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (27la). Выход 662 мг (93%), т.пл. 212-214 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 8.59 (1H, м, Ar), 8.22 (1H, м, Ar), 7.82-7.88 (3H, м, Ar), 7.38-7.55 (6H, м, Ar), 7.12-7.22 (4H, м, Ar), 7.02-7.08 (4H, м, Ar), 5.96 (1H, с, C(2)H), 4.16-4.28 (2H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 4.08-4.12 (2H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 3.65-3.74 (4H, м, 1 H ArC$\underline{H}_2$Ar + 3H OMe), 3.70 (3H, с, OMe), 3.53 (1H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar), 3.38-3.45 (4H, м, 1H ArC$\underline{H}_2$Ar + 3H OMe), 3.12 (3H, м, 3H OMe), 2.92 (1H, м, ArC$\underline{H}_2$Ar). ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$–CD_3CN (8:2), 298 K): δ 162.1, 156.4, 154.5, 153.2, 152.2, 152.0, 149.2, 145.1, 143.4, 143.3, 137.4, 137.0, 135.5, 135.2, 135.5, 134.6, 131.2, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.6, 127.0, 126.2, 122.5, 121.6, 61.8, 60.3, 59.4, 59.0, 41.2 (C(2)H), 32.5, 31.6, 30.2. ИК-спектр (DRA), ν/см$^{-1}$: 640, 692, 717, 743, 756, 792, 833, 920, 966, 1020, 1092, 1206, 1242, 1294, 1333, 1333, 1392, 1434, 2833, 2868, 2932, 2970, 3014, 3054. MS (EI): m/z 712 $[M]^+$. Рассчитанный элементный состав для $C_{48}H_{40}N_4O_4$: C 77.51, H 5.66, N 7.86. Получено: C 77.88, H 5.92, N 7.71.

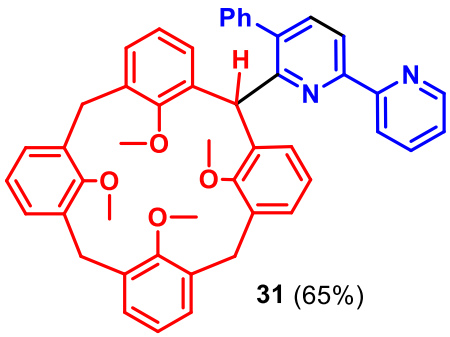


27la (93%)

3.2.15 Методика синтеза 2,2'-бипиридина 31, содержащего фрагмент тетраметоксикаликс[4]арена

В круглодонной колбе на 50 мл к раствору полученного 2-(6-фенил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арена **27la** (0,15 ммоль) в 10 мл ксилола добавляют 0.15 мл 2,5-норборнадиена **30** и кипят при температуре 130-150°С в течение 12 часов в атмосфере аргона с изоляцией от света. Затем добавляют 0.1 мл 2,5-норборнадиена и кипятят 6 часов при температуре 130-150°С в атмосфере аргона с изоляцией от света. Ксилол отгоняют при пониженном давлении и после колоночной хроматографии (элюент — этилацетат) выделяют продукт **31**.

2-(5-Фенил-2,2'-бипиридин-6-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (31).



31 (65%)

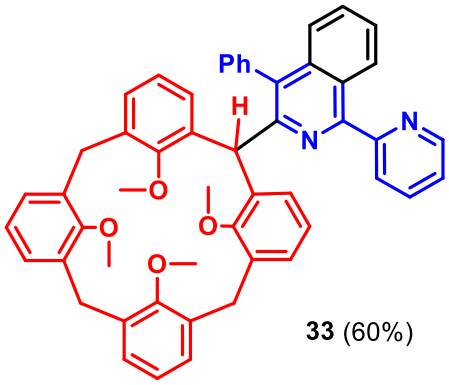
Светло-желтый порошок. Тпл>250°С. Выход 65%. R_f 0.55. ЯМР ^{1}H спектр в $CDCl_3$: δ 8.64 (1H, д, J=4.9 Гц, H-6 (2-Py)), 8.43-8.51 (1H, дд, J=8.2 Гц, J=15.1 Гц, H-3 (Py)), 8.33-8.37 (1H, дд, J=2.7 Гц, J=8.2 Гц, H-4 (Py)), 7.67-7.76 (2H, м, H-3 (2-Py)), H-4 (2-Py)), 7.35-7.43 (2H, м, H-5 (2-Py), Ph), 7.27-7.33 (2H, м, Ph) 7.11-7.27 (5H, м, Ph), 6.90-6.97 (2H, м, Ph), 6.80-6.86 (2H, м, Ph), 6.67-6.77 (6H, м, Ph), 6.28, 5.70 (1H, с, C(2)H), 4.25-4.32, 4.12-4.17 (2H, м, ArCH2Ar), 3.72-3.77 (4H, м, 1H ArCH2Ar + 3H Оме), 3.65 (3H, с, Оме), 3.57 (1H, м, $ArCH_2Ar$), 3.42-3.48 (4H, м, 1H $ArCH_2Ar$ + 3H Оме), 3.16 (3H, м, 3H Оме), 2.85 (1H, м, $ArCH_2Ar$). Найдено (%): C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94. Вычислено для $C_{48}H_{42}N_2O_4$: C, 81.10; H, 5,96; N, 3.94.

3.2.16 Методика синтеза 2-пиридилизохинолина 33, содержащего фрагмент тетраметоксикаликс[4]арена

В трехгорлой колбе на 100 мл, снабженной обратным холодильником, растворяют 2-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен **27la** в количестве 0.2 ммоль и 0,1 мл *изо*-амилнитрита (0.7 ммоль) в 40 мл сухого толуола. В условии атмосферы аргона и при температуре 105-110°С добавляют по каплям раствор антраниловой кислоты **32** в количестве 0.7 ммоль в 20 мл 1,4-диоксана при интенсивном перемешивании реакционной массы в течение 30 минут, после чего выдерживают реакционную массу в таких условиях в течение 60 минут. Далее промывают реакционную массу 30%-ным раствором щелочи (4 раза по 50 мл); органическую фазу высушивают безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель при пониженном давлении.

Готовый продукт выделяют после колоночной хроматографии (дихлорметан : этилацетат в соотношении 4:1.

2-(1-(Пиридин-2-ил)-4-фенил-изохинолин-3-ил)-25,26,27,28-тетраметоксикаликс[4]арен (33). Светло-желтый порошок. Т.пл > 250°C. Выход 60%. R_f 0.85. ЯМР ^{1}H спектр в $CDCl_3$, δ, м.д.: 8.89 (1H, д, J=4.9 Гц, H-6 (2-Py)), 8.41-8.48 (1H, дд, J=8.2 Гц, J=15.1 Гц, H-3 (2-Py)), 8.79-8.88 (1H, дд, J=2.7 Гц, J=8.2 Гц, H-4 (2-Py)), 7.59-7.66 (2H, м, H-5 (2-Py), Ph), 7.46-7.55 (4H, м, Ph), 7.39-7.46 (3H, м, Ph), 7.08-7.18 (2H, м, Ph), 6.89-7.04 (2H, м, Ph), 6.83-6.88 (2H, м, Ph), 6.65-6.76 (5H, м, Ph), 6.57-6.64 (2H, м, Ph), 6.35, 5.96 (1H, с, C(2)H), 4.25-4.32, 4.12-4.17 (2H, м, $ArCH_2Ar$), 3.72-3.77 (4H, м, 1H $ArCH_2Ar$ + 3H Оме), 3.65 (3H, с, Оме), 3.57 (1H, м, $ArCH_2Ar$), 3.42-3.48 (4H, м, 1H $ArCH_2Ar$ + 3H Оме), 3.16 (3H, м, 3H Оме), 2.85 (1H, м, $ArCH_2Ar$). Найдено (%): C, 82.08; H, 5.83; N, 3.68. Вычислено для $C_{52}H_{44}N_2O_4$ (%): C, 82.08; H, 5.83; N, 3.68.

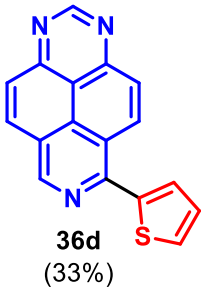


33 (60%)

3.2.17 Общая методика синтеза 2-тиенил-замещенных 1,3,7-триазапиренов 36d и 37d

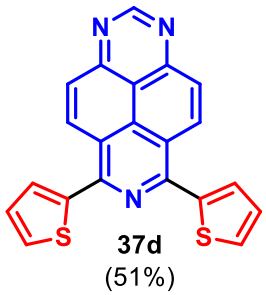
В колбу Шленка (50 мл) добавляли 2-бромтиофен **34-Br** в сухом ТГФ (0.73 ммоль, 0.07 мл, 3 экв). Затем по каплям добавляли *н*-BuLi (1.6 М в гексане, 0.7 мл, 4.5 экв.) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. При этом 1,3,7-триазапирен **1d** (50 мг, 0.24 ммоль, 1 экв) растворяли в сухом ТГФ (10 мл), обрабатывали $BF_3{\cdot}(OEt)_2$ (0.27 ммоль, 320 мкл, 1.1 экв.) при 0°C, и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 20 минут. После этого полученный комплекс переносили в колбу Шленка с 2-тиениллитием **34-Li** при -78°C. После 40-минутного перемешивания добавляли DDQ (217 мг, 0.96 ммоль, 4 экв.) в сухом ТГФ (5 мл) с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 4 часов. Полученную реакционную массу фильтровали через короткую колонку с Al_2O_3 (нейтральный), элюент – $CHCl_3$ (100 мл). Продукты **36** выделяли с помощью хроматографической колонки на SiO_2 с использованием ДХМ/MeOH (100/1) в качестве элюента.

6-(Тиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирен (36d). Желтый порошок. Выход 23 мг (33 %), т.пл. > 240 °C. R_f 0.40 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DCCl_3$): δ 9.87 (с, 1H), 9.62 (с, 1H), 9.15 (д, J = 12 Гц, 1H), 8.61 (д, J = 12 Гц, 1H), 8.33-8.25 (м, 2H), 7.83-7.87 (м, 1H), 7.72-7.69 (м, 1H), 7.35-7.31 (м, 1H) м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, $DCCl_3$): δ 158.1, 155.2, 154.4, 150.7, 147.9, 142.6, 134.6, 134.0, 130.7, 130.4, 128.8, 128.6, 128.2, 127.2, 127.8, 120.3, 115.8 м.д. ИК (DRA): ν 3054, 2920, 2851, 1905, 1730, 1621, 1590, 1522, 1494, 1422, 1387, 1347, 1312, 1267, 1204, 1020, 848, 816, 762, 740, 713, 660, 577, 547, 520 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 287 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_9N_3S$: C, 71.06; H, 3.16; N, 14.62; S, 11.16. Найдено: C, 71.18; H, 3.28; N, 14.84.



36d
(33%)

6,8-Бис(тиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирен (37d). Желтый порошок. Выход 45 мг (51%), т.пл. > 240 °C. R_f 0.45 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DCCl_3$): δ 9.82 (с, 1H), 9.15 (д, *J* = 12 Гц, 2H), 8.29 (д, *J* = 12 Гц, 2H), 7.87-7.84 (м, 2H), 7.72-7.69 (м, 2H), 7.35-7.31 (м, 2H) м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, $DCCl_3$): δ 157.0, 156.6, 153.6, 148.5, 141.8, 132.9, 129.7, 129.6, 127.4, 126.7, 117.6, 115.4 м.д. ИК (DRA): ν 3075, 2956, 2920, 2850, 1940, 1724, 1613, 1570, 1519, 1469, 1423, 1389, 1359, 1314, 1260, 1234, 1209, 1098, 1014, 844, 816, 796, 743, 714, 664, 573 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 369 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{11}N_3S$: C, 68.27; H, 3.00; N, 11.37; S, 17.36. Найдено: C, 68.41; H, 3.12; N, 11.49.

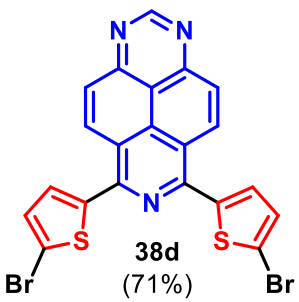


37d
(51%)

3.2.26 Методика синтеза 6,8-бис(5-бромтиенил-2)-1,3,7-триазапирена 38d.

6,8-Бис(тиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирен **37d** (100 мг, 0.27 ммоль, 1 экв.) и NBS (105 мг, 0.59 ммоль, 2.2 экв.) растворяли в смеси ДМФА/$CHCl_3$ (3/1 об. Доли, 15 мл и 5 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 5 часов при 50°C в темноте. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, и полученный осадок фильтровали, промывали дистиллированной водой (2×5 мл) и высушивали при пониженном давлении.

6,8-Бис(5-бромтиофен-2-ил)-1,3,7-триазапирен (38d). Желтый порошок. Выход 100 мг (71 %), т.пл. > 240 °C. R_f 0.15 (гексан/ EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $DCCl_3$): δ 9.83 (с, 1H), 9.02 (д, J = 9.4 Гц, 2H), 8.26 (д, J = 9.4 Гц, 2H), 7.58 (д, J = 4.0 Гц, 2H), 7.27 (д, J = 4.0 Гц, 2H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $DCCl_3$): δ 158.2, 154.7, 147.9, 144.6, 133.0, 131.6, 130.7, 129.0, 128.4, 119.0, 118.4, 116.4 м.д. MS (EI): m/z 524, 526, 528 $[M]^+$.



38d
(71%)

Рассчитано для $C_{21}H_9N_3SBr_2$: C, 47.84; H, 1.72; N, 7.97; S, 12.16; Br, 30.31. Найдено: C, 48.12; H, 1.87; N, 8.11.

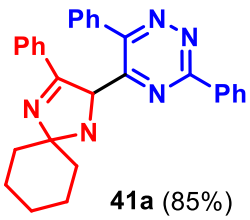
3.2.18 Общая методика синтеза азинов 41a,c,e-g и 43g, модифицированных фрагментом 2*H*-имидазол-1-оксида

При интенсивном перемешивании к раствору 0.228 г (1.0 ммоль) 2-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен-4-оксида **39a-H** в 6 мл ТГФ при -70 °C в атмосфере аргона добавляют 0.92 мл (1.2 ммоль) 1.3 M раствора *втор*-BuLi. Реакционную массу перемешивают 10 мин при -70 °C. К образовавшемуся раствору литийпроизводного **39a-Li** добавляют раствор соответствующего триазина **1a,c,e-g** в минимальном количестве ТГФ. Реакционную массу, представляющую собой раствор **40** или **42**, нагревают до комнатной температуры и перемешивают еще 2 ч.

3.2.19 Методика синтеза азагетероциклических соединений 41a,c,e-g

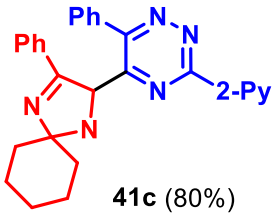
К полученному ранее раствору **40** или **42**, охлажденному до 0 °C, добавляли 0.02 мл (1.0 ммоль) воды, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после этого концентрировали в вакууме. Продукты выделяли при помощи колоночной хроматографии на SiO_2. Растворитель упаривали при пониженном давлении.

2-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен (41a). Желтый порошок. Выход 0.377 г (85%), т. Пл. 175 °C. R_f 0.2 (гексан–этилацетат, 9 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν, $см^{-1}$: 558, 649, 677, 950, 985, 1320, 1371, 1445, 1486, 1499, 1607 (C=N), 2846, 2923, 3058. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4), δ, м.д. (J, Гц): 1.59-1.85 (10H, уш. М, $(CH_2)_5$); 7.27 (6H, м, Ph); 7.41 (4H, м, Ph); 7.55 (3H, м, Ph); 8.41 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 23.2 (CH_2); 24.6 (CH_2); 32.9 (CH_2); 106.0; 127.6 (CH); 127.6 (CH); 127.9 (CH); 128.1 (CH); 128.7 (CH); 128.8 (CH); 129.4; 129.9; 130.8; 131.6 (CH); 133.3; 133.6; 150.5; 155.7; 160.1; 160.4; 161.9. Найдено: m/z (ESI), 444.2147 $[M+H]^+$. $C_{29}H_{26}N_5$. Вычислено: m/z 444.2183. Найдено, %: C 78.67; H 5.68; N 15.96. $C_{29}H_{25}N_5$. Вычислено, %: C 78.53; H 5.68; N 15.79.



41a (85%)

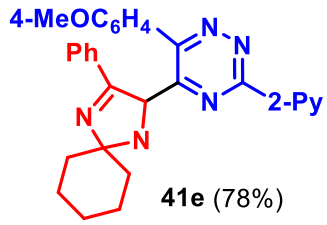
2-[6-Фенил-3-(пиридил-2)-1,2,4-триазин-5-ил]-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен (41c). Желтый порошок. Выход 0.377 г (80%), т. Пл. 155 °C. R_f 0.2 (гексан–этилацетат, 6 : 4). ИК спектр (тонкий слой), ν, $см^{-1}$: 565, 676, 696, 762, 949, 985, 1074, 1386, 1487, 1624 (C=N), 2851, 2926, 3057. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4), δ, м.д. (J, Гц): 1.63-1.85 (10H, уш. М,



41c (80%)

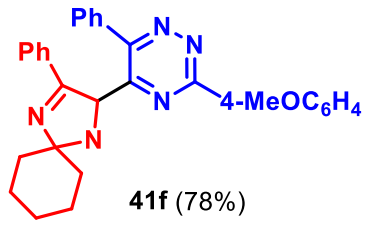
$(CH_2)_5$); 7.23-7.43 (10H, уш. М, Ph); 7.59 (1H, м, Ру); 8.00 (1H, м, Ру); 8.46 (1H, м, Ру); 8.84 (1H, м, Ру). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 23.4 (CH_2); 24.8 (CH_2); 33.0 (CH_2); 106.3; 124.0 (CH); 125.9 (CH); 127.7 (CH); 128.2 (CH); 128.5 (CH); 129.1 (CH); 129.9 (CH); 130.3 (CH); 130.6; 133.2; 137.3 (CH); 150.1 (CH); 151.2; 151.8; 156.4; 160.5; 160.5; 161.9. Найдено: m/z (ESI), 445.2180 $[M+H]^+$. $C_{28}H_{25}N_6$. Вычислено: m/z 445.2135. Найдено, %: C 75.25; H 5.53; N 18.68. $C_{29}H_{24}N_6$. Вычислено, %: C 75.65; H 5.44; N 18.91.

2-[6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридил-2)-1,2,4-триазин-5-ил]-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен (41e). Желтый порошок. Выход 0.370 г (78%), т. Пл. 160 °C. R_f 0.15 (гексан–этилацетат, 4 : 6). ИК спектр (тонкий слой), ν, $см^{-1}$: 693, 784, 948, 985, 1076, 1252, 1365, 1415, 1462, 1605 (C=N), 2853, 2927, 3055. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4), δ, м.д. (J, Гц): 1.72-1.78 (6H, уш. М, $(CH_2)_5$); 1.84-1.90 (4H, уш. М, $(CH_2)_5$); 3.83 (3H, с, 4-$\underline{H}_3COC_6H_4$); 6.86 (2H, д, ^3J = 8.76, 4-$H_3COC_6\underline{H}_4$); 7.28 (4H, м, Ph); 7.34 (2H, д, ^3J = 8.76, 4-$H_3COC_6\underline{H}_4$); 7.41 (1H, м, Ph); 7.61 (1H, м, Ру); 8.02 (1H, м, Ру); 8.48 (1H, м, Ру); 8.85 (1H, м, Ру). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 23.3 (CH_2); 24.7 (CH_2); 32.9 (CH_2); 55.1 (CH_3); 106.1; 113.8 (CH); 123.6 (CH); 125.2; 125.4 (CH); 127.4 (CH); 128.1 (CH); 130.0 (CH); 130.5 (CH); 130.6; 136.9 (CH); 149.8 (CH); 150.6; 151.8; 155.6; 159.9; 160.5; 160.7; 161.7. Найдено: m/z (ESI), 475.2261 $[M+H]^+$. $C_{29}H_{27}N_6O$. Вычислено: m/z 445.2241. Найдено, %: C 73.51; H 5.65; N 17.55. $C_{29}H_{26}N_6O$. Вычислено, %: C 73.60; H 5.52; N 17.71.



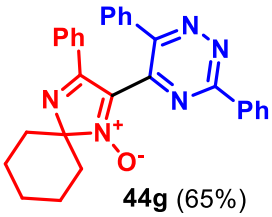
41e (78%)

2-[3-(4-Метоксифенил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил]-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен (41f). Желтый порошок. Выход 0.355 г (75%), т. Пл. 185 °C. R_f 0.15 (гексан–этилацетат, 8 : 2). ИК спектр (тонкий слой), ν, $см^{-1}$: 695, 731, 845, 984, 1028, 1172, 1253, 1277, 1395, 1461, 1489, 1605 (C=N), 2851, 2914, 2925, 2937, 3001, 3056. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4), δ, м.д. (J, Гц): 1.63-1.88 (10H, уш. М, $(CH_2)_5$); 3.91 (3H, с, 4-$\underline{H}_3COC_6H_4$); 7.06 (2H, д, ^3J = 8.76, 4-$H_3COC_6\underline{H}_4$); 7.28-7.43 (10H, м, Ph); 8.38 (2H, д, ^3J = 8.76, 4-$H_3COC_6\underline{H}_4$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 23.1 (CH_2); 24.6 (CH_2); 32.9 (CH_2); 55.1 (CH_3); 105.9; 114.3 (CH); 125.9; 127.5 (CH); 127.8 (CH); 128.1 (CH); 128.7 (CH); 129.2 (CH); 129.4 (CH); 129.9; 133.4; 150.3; 154.9; 160.1; 160.1; 161.9; 162.3. Найдено: m/z (ESI), 474.2292 $[M+H]^+$. $C_{30}H_{28}N_5O$. Вычислено: m/z 474.2288. Найдено, %: C 76.44; H 5.66; N 14.66. $C_{30}H_{27}N_5O$. Вычислено, %: C 76.09; H 5.75; N 14.79.



41f (78%)

2-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен-1-оксид (44g). Желтый порошок. Выход 0.299 г (65%), т. Пл. 170 °C. R_f 0.2 (гексан–этилацетат, 8 : 2). ИК спектр (тонкий слой), ν, $см^{-1}$: 652, 690, 737, 1002, 1025, 1342, 1385, 1415, 1446, 1506, 1557, 1606 (C=N), 2853, 2929, 2940, 3060. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4), δ, м.д. (J, Гц.): 1.42 (3H, уш. М, $(C\underline{H}_2)_5$); 1.86 (7H, уш. М, $(CH_2)_5$); 7.38 (4H, м, Ph); 7.47 (4H, м, Ph); 7.55 (3H, м, Ph); 7.61 (2H, м, Ph); 8.30 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 22.4 (CH_2); 24.0 (CH_2); 34.0 (CH_2); 103.7; 127.0 (CH); 127.5 (CH); 127.7 (CH); 128.3 (CH); 128.8 (CH); 129.9 (CH); 130.7 (CH); 131.2; 131.7 (CH); 132.8; 133.6; 133.9; 144.9; 156.0; 160.6; 163.6. Найдено: m/z (ESI), 460.2086 $[M+H]^+$. $C_{29}H_{26}N_5O$. Вычислено: m/z 460.2132. Найдено, %: C 75.64; H 5.67; N 15.09. $C_{29}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: C 75.80; H 5.48; N 15.24.

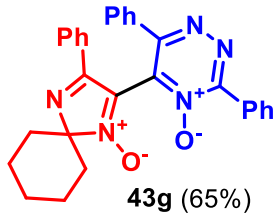


44g (65%)

3.2.20 Методика синтеза 1,2,4-триазина, функционализированного фрагментом 2*H*-имидазол-1-оксида (43g)

К полученному ранее раствору **42**, охлажденному до 0 °C, добавляют раствор 0.273 г (1.2 ммоль) DDQ в 5 мл ТГФ, и смесь перемешивают 15 мин. Затем реакционную массу фильтруют через слой оксида алюминия и подвергают колоночной хроматографии на SiO_2. Растворитель упаривают при пониженном давлении.

2-(4-Оксидо-3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1,3-диен-1-оксид (43g). Светло-желтый порошок. Выход 0.308 г (65%), т. Пл. 175 °C. R_f 0.15 (гексан–этилацетат, 8 : 2). ИК спектр (тонкий слой), ν, $см^{-1}$: 618, 672, 688, 994, 1021, 1261, 1338, 1416, 1483, 1563 (C=N), 2855, 2925, 3052. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4), δ, м.д. (J, Гц): 1.18 (1H, м, $(CH_2)_5$); 1.41 (1H, м, $(CH_2)_5$); 1.53 (1H, м, $(CH_2)_5$); 1.78-1.88 (6H, м, $(CH_2)_5$); 2.00 (1H, м, $(CH_2)_5$); 7.33-7.39 (6H, м, Ph); 7.47 (2H, м, Ph); 7.55-7.63 (5H, м, Ph); 8.26 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 22.6 (CH_2); 22.7 (CH_2); 24.2 (CH_2); 33.9 (CH_2); 34.8 (CH_2); 103.9; 126.5 (CH); 127.6 (CH); 127.8; 128.2 (CH); 128.4; 128.6 (CH); 129.0 (CH); 129.8 (CH); 130.8 (CH); 131.3; 131.6 (CH); 131.8 (CH); 132.7; 134.1; 156.5; 157.8; 163.1. Найдено: m/z (ESI), 476.2143 $[M+H]^+$. $C_{29}H_{26}N_5O_2$. Вычислено: m/z 476.2081. Найдено, %: C 73.32; H 5.34; N 14.66. $C_{29}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: C 73.25; H 5.30; N 14.73.

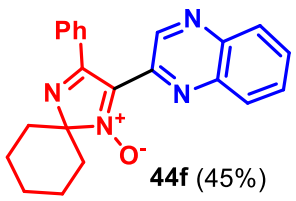


43g (65%)

3.2.21 Общая методика синтеза азагетероциклических соединений 41g,h, 44f,j и 45i

При интенсивном перемешивании к раствору 0.228 г (1.0 ммоль) 2-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]декан-1,3-диен-4-оксида **39a-H** в 6 мл сухого ТГФ при –70 °С в атмосфере аргона добавляют 0.920 мл (1.2 ммоль) 1.3 М раствора *втор*-BuLi. Реакционную массу перемешивают 10 мин при –78 °С. К образовавшемуся раствору литийпроизводного **39a-Li** добавляют раствор соответствующего азина **1** или N-оксида азина **6** (1.2 ммоль) в минимальном количестве ТГФ. Реакционную массу нагревают до комнатной температуры и перемешивают дополнительно 2 ч, затем охлаждают до 0 °С, добавляют 0.02 мл (1.0 ммоль) воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, после этого концентрируют в вакууме. Продукты выделяют при помощи колоночной хроматографии на SiO_2.

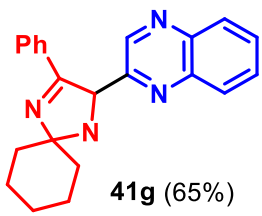
3-Фенил-2-(хиноксалин-2-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (44f).



44f (45%)

Выход 160 мг (45 %), т.пл. 144-146 °С. R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.42-1.56 (м 1H, CH_2); 1.57-1.67 (м, 2H, CH_2); 1.87-2.04 (м, 5H, CH_2); 2.10-2.24 (м, 2H, CH_2); 7.34-7.38 (м, 2H, (Het)ArH); 7.45-7.49 (м, 1H, (Het)ArH); 7.60-7.63 (м, 2H, (Het)ArH); 7.76-7.78 (м, 2H, (Het)ArH); 7.84-7.88 (м, 1H, (Het)ArH); 8.10-8.13 (м, 1H, (Het)ArH); 9.55 (с, 1H, HetH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 22.7 (CH_2); 24.2 (CH_2); 34.7 (CH_2); 102.9 (C); 127.7 (CH); 128.5 (CH); 128.8 (CH); 128.9 (CH); 130.2 (CH); 130.6 (CH); 131.1 (CH); 132.7 (C); 133.6 (C); 140.8 (C); 141.0 (C); 147.5 (C); 145.4 (CH); 165.1 (C) м.д. ИК (DRA): 644, 696, 722, 1005, 1034, 1039, 1340, 1377, 1386, 1415, 1488, 1502, 1566, 1608, 2866, 2892, 2929, 2946, 3020 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 356 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{22}H_{20}N_4O$: C, 74.14; H, 5.66; N, 15.72. Найдено: C, 77.83; H, 6.02; N, 15.78.

2-(3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)хиноксалин (41g). Выход 221 мг

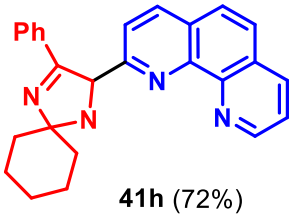


41g (65%)

(65 %), т.пл. 123-125 °С. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.69-1.82 (м, 2H, CH_2); 1.76-1.83 (м, 4H, CH_2); 1.88-1.96 (м, 4H, CH_2); 7.36-7.40 (м, 2H, (Het)ArH); 7.45-7.49 (м, 1H, (Het)ArH); 7.65-7.67 (м, 2H, (Het)ArH); 7.86-7.95 (м, 3H, (Het)ArH); 8.16-8.18 (м, 1H, (Het)ArH); 9.37 (с, 1H, HetH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 23.6 (CH_2); 25.1 (CH_2); 34.0 (CH_2); 104.6 (C); 127.7 (CH); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.3 (CH); 129.9 (CH); 130.9 (CH); 131.3 (CH); 132.6 (C); 140.0 (C); 141.6 (C); 145.4 (CH); 147.2 (C); 161.1 (C); 163.3 (C) м.д. ИК (DRA): ν 655, 699, 708, 1012, 1031, 1044, 1300, 1340, 1379, 1381, 1405, 1489, 1502, 1569,

1612, 2854, 2888, 2932, 2937, 3034 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 341 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{22}H_{20}N_4$: C, 77.62; H, 5.92; N, 16.46. Найдено: C, 77.88; H, 6.01; N, 16.66.

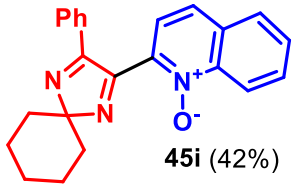
2-(3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)-1,10-фенантролин (41h).



41h (72%)

Выход 293 мг (72 %), т.пл. 128-130 °C. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.69-1.88 (м, 6H, CH_2); 1.91-2.06 (м, 4H, CH_2); 7.27-7.35 (м, 3H, (Het)ArH); 7.71-7.74 (м, 1H, (Het)ArH); 7.71-7.99 (с, 1H, (Het)ArH); 8.10-8.13 (м, 2H, (Het)ArH); 8.23-8.25 (м, 2H, (Het)ArH); 8.42-8.44 (м, 1H, (Het)ArH); 8.52-8.54 (м, 1H, (Het)ArH); 9.08-9.10 (м, 1H, (Het)ArH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 23.8 (CH_2); 25.2 (CH_2); 34.1 (CH_2); 103.6 (C); 123.5 (CH); 123.6 (CH); 126.4 (CH); 127.8 (CH); 127.9 (CH); 128.4 (C); 128.8 (C); 129.8 (CH); 129.9 (CH); 132.5 (C); 136.3 (CH); 137.2 (CH); 144.6 (C); 145.4 (C); 150.2 (CH); 152.3 (C); 163.6 (C); 163.8 (C) м.д. ИК (DRA): ν 651, 693, 751, 832, 856, 987, 1114, 1136, 1277, 1487, 1502, 1535, 1552, 2851, 2908, 2930, 2997, 3063 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 390 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{26}H_{22}N_4$: C, 79.97; H, 5.68; N, 14.35. Найдено: C, 80.22; H, 5.82; N, 14.78.

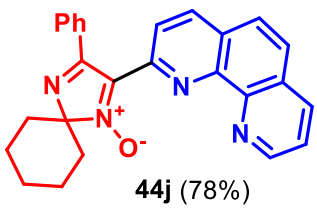
2-(3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)хинолин-1-оксид (45i). Выход



45i (42%)

149 мг (42 %), т.пл. 142-144 °C. R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.63-1.84 (м, 6H, CH_2); 1.85-2.01 (м, 4H, CH_2); 7.20-7.23 (м, 2H, (Het)ArH); 7.32-7.35 (м, 1H, (Het)ArH); 7.47-7.49 (м, 2H, (Het)ArH); 7.63-7.66 (м, 1H, (Het)ArH); 7.74-7.81 (м, 2H, (Het)ArH); 8.02-8.05 (м, 1H, (Het)ArH); 8.11-8.13 (м, 1H, (Het)ArH); 8.38-8.40 (м, 1H, (Het)ArH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 23.5 (CH_2); 25.0 (CH_2); 33.8 (CH_2); 104.7 (C); 118.4 (CH); 122.2 (CH); 125.0 (CH); 126.4 (CH); 128.2 (CH); 128.4 (CH); 128.7 (CH); 129.2 (CH); 130.1 (CH); 130.2 (C); 130.7 (C); 139.7 (C); 140.6 (C); 159.1 (C); 162.6 (C) м.д. ИК (DRA): ν 642, 688, 708, 1001, 1042, 1344, 1367, 1391, 1408, 1471, 1516, 1532, 1554, 1602, 2872, 2899, 2941, 2959, 3011 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 355 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{21}N_3O$: C, 77.72; H, 5.96; N, 11.82. Найдено: C, 77.99; H, 6.14; N, 11.74.

2-(1,10-фенантролин-2-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (44j). Выход 316 мг (78 %), т.пл. 186-188 °C. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 2:8). ^{1}H ЯМР (DMSO-



44j (78%)

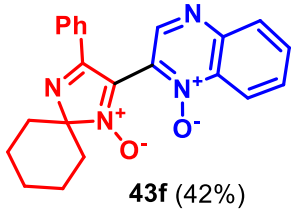
d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.37-1.53 (м, 1H, CH_2); 1.60-1.69 (м, 2H, CH_2); 1.83-1.98 (м, 5H, CH_2); 2.09-2.21 (м, 2H, CH_2); 2.09-2.21 (м, 2H, CH_2); 7.29-7.36 (м, 2H, (Het)ArH); 7.37-7.44 (м, 1H, (Het)ArH); 7.74-7.81 (м, 1H, (Het)ArH); 7.90-7.97 (м, 2H, (Het)ArH); 8.03-8.07 (м, 2H, (Het)ArH); 8.21-8.27 (м, 1H, (Het)ArH); 8.47-8.53 (м, 1H, (Het)ArH); 8.63-8.67 (м, 1H,

(Het)ArH); 9.04-9.07 (м, 1H, (Het)ArH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 23.8 (CH_2); 25.2 (CH_2); 34.8 (CH_2); 102.1 (C); 123.6 (CH); 124.5 (CH); 126.3 (CH); 128.0 (CH); 128.3 (C); 128.7 (C); 129.1 (CH); 130.5 (CH); 131.1 (CH); 132.6 (C); 136.1 (C); 136.3 (CH); 136.9 (CH); 145.2 (C); 145.3 (C); 146.7 (C); 150.2 (CH); 165.5 (C) м.д. ИК (DRA): ν 770, 821, 850, 1284, 1314, 1444, 1499,1557, 1583, 1605, 1614, 2851, 2916, 2927, 2948, 3057 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 406 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{26}H_{22}N_4$: C, 76.83; H, 5.46; N, 13.78. Найдено: C, 80.22; H, 5.82; N, 14.78.

3.2.22 Общая методика синтеза азинов, функционализированных фрагментом 2*H*-имидазол-1-оксида 43f и 43i

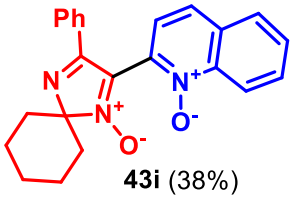
При интенсивном перемешивании к раствору 0.228 г (1.0 ммоль) 2-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]декан-1,3-диен-4-оксида **39a-H** в 6 мл сухого ТГФ при –70 °C в атмосфере аргона добавляют 0.920 мл (1.2 ммоль) 1.3 М раствора *втор*-BuLi. Реакционную массу перемешивают 10 мин при –70 °C. К образовавшемуся раствору литийпроизводного **39a-Li** добавляют раствор соответствующего N-оксида азина **6** (1.2 ммоль) в минимальном количестве ТГФ. Реакционную массу нагревают до комнатной температуры и перемешивают дополнительно 2 ч, затем охлаждают до 0 °C, добавляют раствор 0.273 г (1.2 ммоль) DDQ в 5 мл ТГФ, смесь перемешивают 15 мин. Затем реакционную массу фильтруют через слой Al_2O_3, упаривают, продукты **43f и 43i** выделяют при помощи колоночной хроматографии на SiO_2.

2-(1-Оксидо-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)хиноксалин-1-оксид (43f). Выход 149 мг (42 %), т.пл. 186-188 °C. R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.57-1.68 (м, 2H, CH_2); 1.84-2.01 (м, 6H, CH_2); 2.02-2.18 (м, 2H, CH_2); 7.31-7.35 (м, 2H, (Het)ArH); 7.42-7.46 (м, 1H, (Het)ArH); 7.55-7.58 (м, 2H, (Het)ArH); 7.80-7.84 (м, 1H, (Het)ArH); 7.91-7.98 (м, 1H, (Het)ArH); 8.17-8.22 (м, 1H, (Het)ArH); 8.31-8.35 (м, 1H, (Het)ArH); 8.95 (с, 1H, HetH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 22.1 (CH_2); 24.2 (CH_2); 34.6 (CH_2); 102.4 (C); 127.2 (CH); 128.2 (CH); 128.4 (CH); 128.9 (CH); 129.2 (CH); 130.4 (CH); 130.9 (CH); 131.1 (CH); 132.4 (C); 133.9 (C); 141.2 (C); 141.8 (CH); 142.9 (C); 146.0 (CH); 164.8 (C) м.д. ИК (DRA): ν 624, 688, 697, 993, 1005, 1022, 1261, 1319, 1342, 1426, 1497, 1589, 2860, 2920, 3044 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 373 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{22}H_{20}N_4O_2$: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.04. Найдено: C, 71.23; H, 5.77; N, 15.28.



43f (42%)

2-(1-Оксидо-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)хинолин-1-оксид (43i). Выход 141 мг (38 %), т.пл. 150-152 °C. R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6/CCl_4, 1:1): δ 1.02-1.11 (м, 2H, CH_2); 1.24-1.42 (м, 6H, CH_2); 1.48-1.62 (м, 2H, CH_2); 6.78-6.83 (м, 2H, (Het)ArH); 6.88-6.92 (м, 1H, (Het)ArH); 6.99-7.01 (м, 2H, (Het)ArH); 7.20-7.23 (м, 1H, (Het)ArH); 7.25-7.33 (м, 2H, (Het)ArH); 7.54-7.56 (м, 1H, (Het)ArH); 7.62-7.65 (м, 1H, (Het)ArH); 7.87-8.00 (м, 1H, (Het)ArH) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 22.8 (CH_2); 24.4 (CH_2); 34.7 (CH_2); 102.9 (C); 118.8 (CH); 123.6 (CH); 124.6 (CH); 126.3 (CH); 128.6 (CH); 128.7 (CH); 128.8 (CH); 129.7 (CH); 130.3 (C); 130.8 (C); 130.9 (C); 132.6 (C); 140.9 (C); 164.4 (C) м.д. ИК (DRA): ν 633, 685, 702, 998, 1036, 13442, 1345, 1388, 1404, 1473, 1512, 1530, 1550, 1602, 2874, 2909, 2944, 2959, 3013 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 371 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{21}N_3O$: C, 74.37; H, 5.70; N, 11.31. Найдено: C, 74.65; H, 5.88; N, 11.49.



43i (38%)

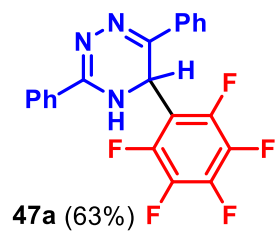
3.2.23 Методика синтеза металлокомплекса [Cu(hfac)$_2$44jMeOH]

К 40 мг (0.1 ммоль) соединения **44j**, растворенного в 0.8 мл CH_2Cl_2, добавили 48 мг (0.1 ммоль) Cu(hfac)$_2$, растворенного в 0.2 мл MeOH. Затем к смеси добавили 1 мл гептана и оставили медленно упариваться при +5 °C. Образовавшиеся через 48 ч монокристаллы были исследованы методом РСА.

3.2.24 Общая методика синтеза пентафторфенил-модифицированных 4,5-дигидро-1,2,4-триазинов 47

Реакцию осуществляли в колбе Шленка в атмосфере аргона. Пентафторбензол **46-H** (1.00 ммоль, 0.1 мл, 1 экв) растворяли в сухом ТГФ (3 мл) при -78°C, затем добавляли *н*-BuLi (1.6 М раствор в гексане 1.1 ммоль, 0.688 мл, 1.1. экв). Полученный раствор **46-Li** перемешивали при -78°C в течение 40 минут, затем добавляли 1,2,4-триазин **1a,c,e,i-n** (1 ммоль, 1 экв) в ТГФ (15 мл), и реакционную массу нагревали до 0°C и перемешивали 1 ч. Дигидротриазины **47** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: гексан/этилацетат 6/4), элюат упаривали при пониженном давлении.

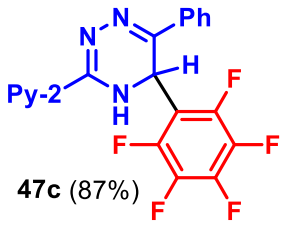
3,6-Дифенил-5-(пентафторфенил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47a). Выход: 252 мг (63%), светло-желтый порошок, т.пл. 238-240 °C. R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.48 (с, 1H), 7.88-7.83 (м, 2H), 7.68-7.63 (м, 2H), 7.52-7.43 (м, 3H), 7.42-7.35 (м, 3H), 6.41 (с, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 150.4, 146.0-145.6 (м), 143.6-



47a (63%)

143.1 (м), 141.5-141.2 (м), 138.5-138.1 (м), 137.2, 136.0-135.5 (м), 134.4, 132.1, 130.7, 129.3, 128.5, 128.2, 126.3, 125.1, 116.0-115.6 (м), 46.4 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -144.2-(-)144.1 (м), -154.6-(-)154.5 (м), -161.9-(-)161.8 (м) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3066, 2923, 1654, 1577, 1504, 1416, 1324, 1262, 1173, 1118,1007, 962, 804, 703, 619, 585, 524 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 401 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{12}F_5N_3$: C, 62.85; H, 3.01; F, 23.67; N, 10.47. Найдено (%): C, 62.46; H, 3.38; N, 10.07.

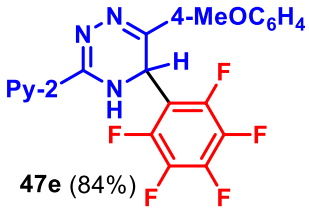
5-(Пентафторфенил)-6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47c).



47c (87%)

Выход: 350 мг (87%), бесцветный порошок, т.пл. 158-160 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.54 (с, 1H), 8.67-8.64 (м, 1H), 8.05-8.00 (м, 1H), 7.94-7.88 (м, 1H), 7.68-7.63 (м, 2H), 7.58-7.53 (м, 1H), 7.41-7.32 (м, 3H), 6.46 (с, 1H); м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 149.0, 148.9, 148.3, 144.6 (дм, J = 250.9), 140.2 (дм, J = 252.6), 137.2, 137.1 (дм, J = 251.1), 134.3, 129.3, 128.4, 125.8, 125.2, 121.0, 115.7 (т, J = 16.5 Гц), 99.3, 46.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -143.9 (дд, J = 24.1, 7.4 Гц, 2F), -154.3 (т, J = 22.3 Гц, 1F), -161.7-(-)161.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 402 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_{11}F_5N_4$: C, 59.71; H, 2.76; F, 23.61; N, 13.93. Найдено (%): C, 59.81; H, 2.61; N, 13.95.

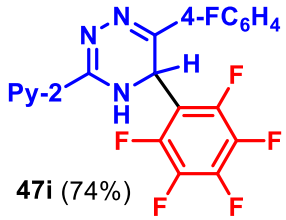
6-(4-Метоксифенил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47e). Выход: 364 мг (84%), бесцветный порошок, т.пл. 178-180 °C. R_f 0.7



47e (84%)

(гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.41 (с, 1H), 8.65 (д, J = 4.22, 1H), 8.05-8.02 (м, 1H), 7.94-7.89 (м, 1H), 7.63-7.59 (м, 2H), 7.58-7.54 (м, 1H), 6.96-6.94 (м, 2H), 6.43 (с, 1H), 3.75 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 160.3, 149.1, 148.8, 148.4, 144.7 (дм, J = 250.5 Гц), 140.2 (дм, J = 253.0 Гц), 137.4, 137.2 (дм, J = 252.2 Гц), 126.8, 126.7, 125.9, 121.1, 115.94 (т, J =16.8 Гц), 114.1, 79.1, 55.2, 46.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -143.7-(-)144.0 (м, 2F), -154.4 (т, J = 22.3 Гц, 1F), -161.7-(-)161.9 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 432 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{13}F_5N_4O$: C, 58.34; H, 3.03; F,21.97; N, 12.96; O, 3.70. Найдено (%): C, 58.20; H, 2.99; N, 12.76.

6-(5-(Пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-4-фторфенил))-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47i). Выход: 310 мг (74%), бесцветный порошок, т.пл. 138-140 °C. R_f 0.7

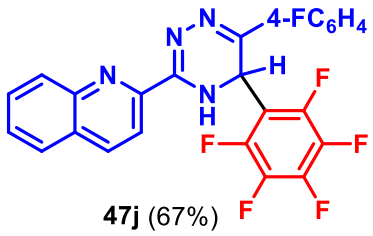


47i (74%)

(гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.54 (с, 1H), 8.67-8.66 (м, 1H), 8.04-8.02 (м, 1H), 7.94-7.89 (м, 1H), 7.72-7.67 (м, 2H), 7.58-7.54 (м, 1H), 7.25-7.20 (м, 2H), 6.46 (с, 1H), м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-

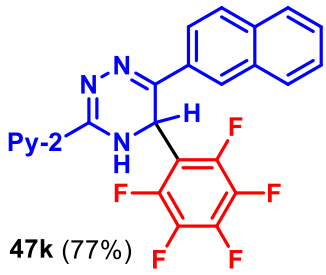
d_6): δ 162.70 (д, J = 247.5 Гц), 149.0, 148.8, 148.4, 144.7 (дм, J = 250.3 Гц), 140.3 (дм, J = 253.3 Гц), 137.4, 137.2 (дм, J = 250.3 Гц), 130.92 (д, J = 3.3 Гц), 127.64 (д, J = 8.6 Гц), 126.0, 121.1, 115.63 (д, J = 21.7 Гц), 115.4-115.5 (м), 99.5, 46.4 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -111.4 (с, 1F), -143.9 (дд, J = 25.1, 7.6 Гц, 2F), -154.2 (д, J = 22.3 Гц, 1F), -161.6-(-)161.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 420 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_{10}F_6N_4$: C, 57.15; H, 2.40; F, 27.12; N, 13.33. Найдено (%): C, 56.75; H, 2.50; N, 13.18.

2-(5-(Пентафторфенил-6-(4-фторфенил))-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин (47j). Выход: 315 мг (67%), светло-желтый порошок, т.пл. 158-160 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.71 (с, 1H), 8.49-8.45 (м, 1H), 8.72-8.13 (м, 2H), 8.06-8.04 (м, 1H), 7.89-7.84 (м, 1H), 7.76-7.68 (м, 3H), 7.27-7.23 (м, 2H), 6.53 (с, 1H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.75 (д, J =247.4 Гц), 149.0, 146.0, 146.1, 144.8 (дм, J = 250.4 Гц), 140.3 (дм, J = 250.1 Гц), 137.3, 137.2 (дм, J = 250.4 Гц), 136.5, 130.91 (д, J = 3.0 Гц), 130.3, 129.1, 128.5, 128.0, 127.9, 127.7 (д, J = 8.5 Гц), 118.0, 115.68 (д, J =21.8 Гц), 115.3-115.4 (м), 99.5, 46.7 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -111.3 (с, 1F), -143.9 (дд, J = 24.3, 7.7 Гц, 2F), -154.1 (т, J = 22.3 Гц, 1F), -161.6-(-)161.7 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 470 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{24}H_{12}F_6N_4$: C, 61.28; H, 2.57; F, 24.23; N, 11.91. Найдено (%): C, 61.04; H, 2.50; N, 11.69.



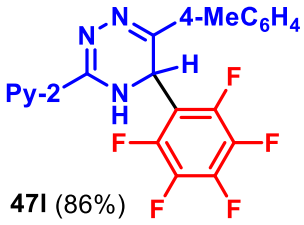
47j (67%)

6-(Нафталин-2-ил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47k). Выход: 350 мг (77%), светло-желтый порошок, т.пл. 188-190 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.49 (с, 1H), 8.69-8.66 (м, 1H), 8.07-8.04 (м, 2H), 7.95-7.86 (м, 5H), 7.58-7.49 (м, 3H), 6.62 (с, 1H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 149.0, 148.8, 148.2, 144.6 (дм, J = 250.3 Гц), 140.1 (дм, J = 250.3 Гц), 137.2, 137.0 (дм, J = 250.3 Гц), 133.0, 132.3, 131.8, 128.2, 127.3, 126.8, 126.4, 125.8, 124.5, 122.7, 121.0, 115.4-115.9 (м), 46.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -143.7-(-)143.9 (м, 2F), -154.4 (т, J =22.0 Гц, 1F), -161.8-(-)161.9 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 452 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{24}H_{13}F_5N_4$: C, 63.72; H, 2.90; F, 20.00; N, 12.38. Найдено (%): C, 63.98; H, 2.98; N, 11.84; F, 20.02.

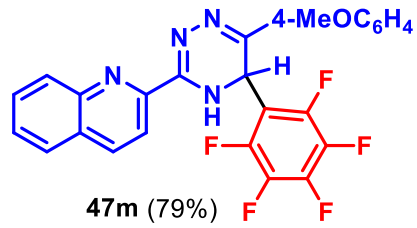


47k (77%)

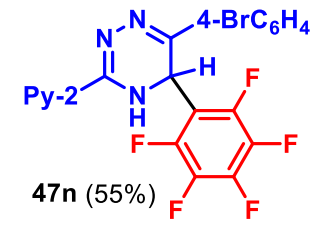
5-(Пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-6-(п-толил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47l). Выход: 360 мг (86%), светло-желтый порошок, т.пл. 88-90 °C. R_f 0.65 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.32 (с, 1H), 8.68-8.64 (м, 1H), 8.04-8.00 (м, 1H), 7.93-7.89 (м, 1H), 7.57-7.53 (м, 3H), 7.22-7.17 (м, 2H), 6.41 (с, 1H), 2.29 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 149.0, 148.9, 148.1, 140.1 (дм, J = 251.2 Гц), 139.0, 137.2, 137.0 (дм, J = 251.2 Гц), 131.5, 128.9, 125.7, 125.1, 121.0, 120.7, 115.6-116.0 (м), 46.1-47.0 (м), 20.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -143.7-(-)143.9 (м, 2F), -154.5 (т, J = 21.9 Гц, 1F), -161.9-(-)162.0 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 416 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{13}F_5N_4$: C, 60.58; H, 3.15; F, 22.82; N, 13.46. Найдено (%): C, 60.57; H, 3.35; N, 13.65; F, 22.94.



2-(6-(4-Метоксифенил)-5-(пентафторфенил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин (47m). Выход: 380 мг (79%), светло-желтый порошок, т.пл. 188-190 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.59 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 8.17-8.11 (м, 2H), 8.07-8.04 (м, 1H), 7.89-7.85 (м, 1H), 7.72-7.68 (м, 1H), 7.65-7.62 (м, 2H), 6.98-6.96 (м, 2H), 6.49 (с, 1H), 3.76 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 160.2, 149.1, 148.9, 146.0, 144.7 (дм, J = 249.1 Гц), 140.1 (дм, J = 249.5 Гц), 137.14 (дм, J = 249.3 Гц), 137.1, 136.9, 130.1, 129.1, 128.4, 127.8, 127.7, 126.7, 126.6, 117.9, 115.6-116.1 (м), 113.9, 55.1, 46.7 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -142.7-(-)142.9 (м, 2F), -155.0 (т, J = 21.3 Гц, 1F), -161.7-(-)161.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 482 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{25}H_{15}F_5N_4O$: C, 62.24; H, 3.13; F, 19.69; N, 11.61; O, 3.32. Найдено (%): C, 62.08; H, 3.31; N, 11.72.

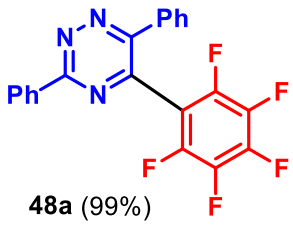


6-(4-Бромфенил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (47n). Бесцветный порошок. Выход: 264 мг (55 %), т.пл. 210-212 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 11.64 (с, 1H), 8.68-8.65 (м, 1H), 8.03-8.00 (м, 1H), 7.95-7.90 (м, 1H), 7.61-7.65 (м, 5H), 6.47 (с, 1H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 149.6, 149.3, 148.9, 145.2 (дм, J = 250.85 Гц), 143.9 (дм, J = 252.65 Гц), 138.0, 137.7 (дм, J = 252.85 Гц), 136.8, 134.1, 132.1, 127.8, 126.6, 123.4, 121.7, 116.2-115.8 (м), 46.7 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -144.0-(-)144.1 (м, 2F), -153.9-(-)154.1 (м, 1F), -161.2-(-)162.3 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 480 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_{10}BrF_5N_4$: C, 49.92; H, 2.09; Br, 16.60; F, 19.74; N, 11.64. Найдено (%): C, 49.77; H, 1.94; N, 11.28.



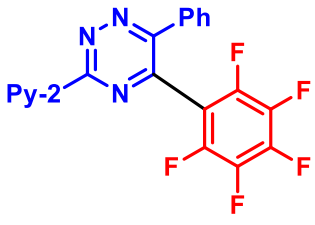
3.2.25 Общая методика синтеза пентафторфенил-функционализированных 1,2,4-триазинов 48

4,5-Дигидроаддукты 1,2,4-триазинов **47** (1 ммоль, 1 экв) растворяли в EtOAc (10 мл), добавляли окислитель (1.3 ммоль, 1.3 экв) и кипятили до полного протекания реакции (0.5-1 час). Ход реакции контролировали при помощи ТСХ на пластинках с сорбентом Al_2O_3 в системе гексан/этилацетат 8/2. После протекания реакции реакционную массу подвергали флеш-хроматографии (сорбент: Al_2O_3, элюент: EtOAc 100 мл) с последующей отгонкой EtOAc в вакууме.



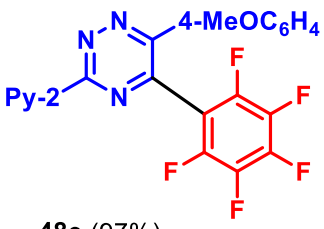
48a (99%)

5-(Пентафторфенил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазин (48a). Выход: 395 мг (99%), желтый порошок, т.пл. 188-190 °C. R_f 0.1 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.51-8.47 (м, 2H), 7.70-7.61 (м, 5H), 7.57-7.44 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 160.8, 156.5, 145.2, 145.0-144.8 (м), 142.6-142.2 (м), 140.8-140.3 (м), 138.6-138.2 (м), 136.1-135.7 (м), 133.4, 133.2, 131.9, 130.1, 128.9, 128.6, 128.0, 127.7, 111.0-110.5 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -140.5-(-)140.6 (м), -150.0-(-)150.1 (м), -160.4-(-)160.6 (м) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2924, 1650, 1518, 1492, 1389, 1111, 1023, 836, 763, 691, 667, 555 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 399 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{10}F_5N_3$: C, 63.16; H, 2.52; N, 10.52. Найдено (%): C, 62.86; H, 2.91; N, 10.31.



48c (99%)

5-(Пентафторфенил)-6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (48c). Выход: 396 мг (99%), ярко-желтый порошок, т.пл. 218-220 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.89-8.85 (м, 1H), 8.57-8.53 (м, 1H), 8.14-8.07 (м, 1H) 7.70-7.64 (м, 3H), 7.58-7.46 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 160.6, 157.3, 151.4, 150.0, 145.5, 143.6 (дм, J = 247.4 Гц), 141.9 (дм, J = 253.5 Гц), 137.3 (дм, J = 253.2 Гц), 137.2, 133.1, 130.3, 128.6, 128.2, 125.8, 123.9, 110.5-110.9 (м), 99.2 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -141.6-(-)139.66 (м, 2F), -150.1 (т, J = 22.5 Гц, 1F) -160.4-(-)160.5 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 400 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_9F_5N_4$: C, 60.01; H, 2.27; F, 23.73; N, 14.00. Найдено (%): C, 60.20; H, 2.18; N, 13.91.

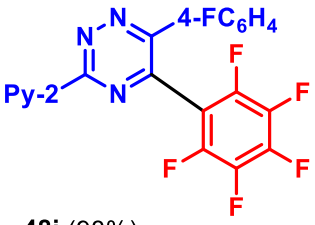


48e (97%)

6-(4-Метоксифенил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (48e). Выход: 417 мг (97%), ярко-желтый порошок, т.пл. 233-235 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.86 (м, 1H), 8.54-8.52 (м, 1H), 8.12-8.08 (м, 1H), 7.68-7.63 (м, 3H), 7.06-7.02 (м, 2H), 3.83 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 161.2, 156.9, 151.7,

150.2, 145.2, 143.9 (дм, J = 252.3 Гц), 142.1 (дм, J = 252.3 Гц), 137.5 (дм, J = 252.3 Гц), 137.4, 130.4, 130.1, 128.2, 125.3, 123.9, 114.5, 111.0-111.4 (м), 55.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.5-(-)140.6 (м, 2F), -150.6 (т, J =22.1 Гц, 1F), -160.4-(-)160.6 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 430 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{11}F_5N_4O$: C, 58.61; H, 2.58; F, 22.07; N, 13.02; O, 3.72. Найдено (%): C, 58.81; H, 2.67; N, 12.87.

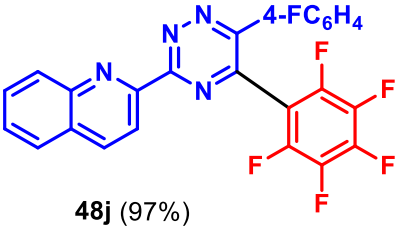
6-(4-Фторфенил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (48i). Выход:



48i (98%)

410 мг (98%), ярко-желтый порошок, т.пл. 223-225 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.88-8.86 (м, 1H) 8.55 (д, J = 7.96 Гц, 1H), 8.14-8.08 (м, 1H), 7.77-7.73 (м, 2H), 7.70-7.65 (м, 1H), 7.36-7.30 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 163.29 (д, J = 249.4 Гц), 160.7, 156.4, 151.4, 150.1, 145.6, 143.7 (дм, J = 253.7 Гц), 142.1 (дм, J = 252.5 Гц), 137.5, 137.4 (дм, J = 252.1 Гц), 130.92 (д, J = 8.8 Гц), 129.68 (д, J = 3.2 Гц), 129.6, 125.9, 123.9, 115.90 (д, J =22.0 Гц), 110.4-110.8 (м), 99.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -109.9 (м, 1F), -140.4 (д, J = 21.8 Гц, 1F), -150.0 (т, J = 22.6 Гц, 1F), -160.3-(-)160.5 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 418 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_8F_6N_4$: C, 57.43; H, 1.93; F, 27.25; N, 13.39. Найдено (%): C, 57.50; H, 2.04; N, 13.11.

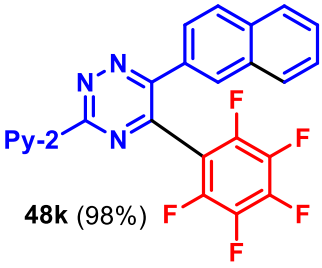
2-(6-(4-Фторфенил)-5-(пентафторфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин (48j).



48j (97%)

Выход: 453 мг (97%), светло-желтый порошок, т.пл. 218-220 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 6:4).^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.70-8.62 (м, 2H), 8.23 (д, 1H, J = 8.44), 8.13 (д, 1H, J = 8.8), 7.91-7.86 (м, 1H), 7.80-7.72 (м, 3H), 7.37-7.31 (м, 2H), м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 163.47 (д, J = 249.0 Гц), 160.8, 156.8, 151.7, 147.7, 146.0, 143.9 (дм, J = 254.1 Гц), 142.2 (дм, J = 251.4 Гц), 137.7, 137.6 (дм, J = 253.3 Гц), 131.22 (д, J = 8.8 Гц), 130.5, 129.8, 128.4, 128.3, 128.0, 120.8, 116.16 (д, J = 22.0 Гц), 110.4-110.9 (м), 99.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -109.8 (с, 1F), -140.2-(-)140.5 (м, 2F), -150.0 (м, 1F), -160.2-(-)160.4 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 468 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{24}H_{10}F_6N_4$: C, 61.55; H, 2.15; F, 24.34; N, 11.96. Найдено (%): C, 61.62; H,2.41; N, 11.91.

6-(Нафталин-2-ил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (48k).

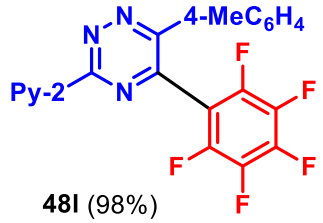


48k (98%)

Выход: 441 мг (98%), ярко-желтый порошок, т.пл. 243-245 °C. R_f 0.45 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.87-8.85 (м, 1H), 8.62 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 8.25 (с, 1H), 8.08-8.04 (м, 1 H), 8.00-7.92 (м, 3H), 7.72-7.70 (м, 1H), 7.63-7.54 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР

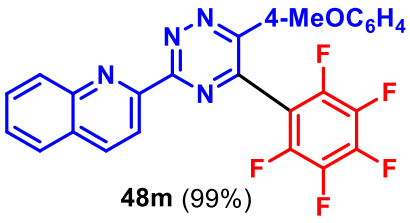
(ДМСО-d_6): δ 160.6, 157.2, 151.5, 150.1, 145.7, 143.8 (дм, J = 252.2 Гц), 141.9 (дм, J = 252.2 Гц), 137.4, 137.3 (дм, J = 252.5 Гц), 133.2, 132.3, 130.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 127.4, 126.7, 125.9, 124.8, 124.0, 110.7-110.9 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -140.1-(-)140.2 (м, 2F), -150.2 (т, J =22.1 Гц, 1F), -160.1-(-)160.3 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 450 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{24}H_{11}F_5N_4$: C, 64.01; H, 2.46; F, 21.09; N, 12.44. Найдено (%): C, 63.87; H, 2.55; N, 12.10; F, 19.95.

5-(Пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-6-(*n*-толил)-1,2,4-триазин (48l). Выход: 406 мг (98%), ярко-желтый порошок, т.пл. 238-240 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.89-8.83 (м, 1H), 8.55-8.51 (м, 1H), 8.13-8.07 (м, 1H), 7.68-7.63 (м, 1H), 7.59-7.55 (м, 2H), 7.33-7.29 (м, 2H), 3.21 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 160.5, 157.2,151.5, 150.1, 150.0, 145.1, 143.7 (дм, J = 252.6 Гц), 141.1 (дм, J = 252.5 Гц), 140.3, 137.4, 137.3 (дм, J = 251.6 Гц), 137.1, 130.3, 129.3 128.2, 125.8, 123.6-124.2 (м), 110.7-111.1 (м), 20.7 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -140.4-(-)140.5 (м, 2F), -150.4 (т, J = 22.0 Гц, 1F), -162.4-(-)160.6 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 414 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{11}F_5N_4$: C, 60.88; H, 2.68; F, 22.93; N, 13.52. Найдено (%): C, 60.78; H, 3.01; N, 13.33.



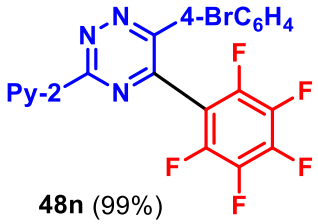
48l (98%)

2-(6-(4-Метоксифенио)-5-(пентафторфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин (48m). Выход: 475 мг (99%), ярко-желтый порошок, т.пл. 218-220 °C. R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.69-8.62 (м, 2H), 8.24-8.22 (м, 1H), 8.15-8.12 (м, 1H), 7.91-7.87 (м, 1H), 7.77-7.73 (м, 1H), 7.69-7.66 (м, 2H), 7.08-7.04 (м, 2H), 3.83 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 161.2, 160.0, 157.1, 151.8, 147.6, 145.4, 143.9 (дм, J = 250.8 Гц), 142.2 (дм, J = 250.4 Гц), 137.6, 137.5 (дм, J = 250.4 Гц), 130.5, 130.3, 129.7, 128.3, 128.2, 128.1, 125.3, 120.7, 114.5, 110.9-111.3 (м), 55.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d6): δ -140.5-(-)140.6 (м, 2F), -150.3 (т, J = 22.4 Гц), -160.2-(-)160.4 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 480 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{25}H_{13}F_5N_4O$: C, 62.51; H, 2.73; F, 19.77; N, 11.66; O, 3.33. Найдено (%): C, 62.51; H, 2.85; N, 11.60.



48m (99%)

6-(4-Бромфенил)-5-(пентафторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (48n). Желтый порошок. Выход: 263 мг (99 %), т.пл. 228-230 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6): δ 8.87 (д, 1H, J = 4.60 Гц), 8.55 (д, 1H, J = 7.9 Гц), 8.11 (т, 1H, J = 7.7 Гц), 7.71-7.62 (м, 5H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 160.9, 156.7, 151.5, 150.4, 145.9, 143.9 (дм, J = 254.96 Гц), 141.6-141.4 (м), 137.6 (дм, J = 252.4 Гц), 137.7, 132.6, 132.1, 130.6, 126.3, 124.5, 124.3, 110.7-110.3 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -140.4-(-)140.3 (м, 2F), -149.8



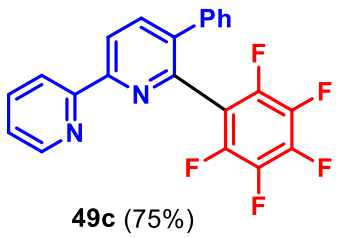
48n (99%)

(т, J = 22.4 Гц), -160.3-(-)160.2 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 478 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_8BrF_5N_4$: C, 50.13; H, 1.68; Br, 16.67; F, 19.82; N, 11.69. Найдено (%): C, 49.83; H, 1.98; N, 11.29.

3.2.26 Общая методика синтеза пентафторфенил-модифицированных 2,2-бипиридинов 49

Полученные по вышеописанной методике пентафтор-модицифированные 1,2,4-триазины **48** (0.5 ммоль, 1 экв) растворяли в 1,2-дихлорбензоле (25 мл), предварительно дегазованным путем пропускания аргона в течение 5 минут. К полученному раствору добавляли 2,5-норборнадиен **30** (204 мкл, 2 ммоль, 4 экв), и реакционную массу кипятили в течение 10 часов. Продукт реакции **49** выделяли при помощи флеш-хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: $CHCl_3$ 200 мл), полученный элюат упаривали при пониженном давлении.

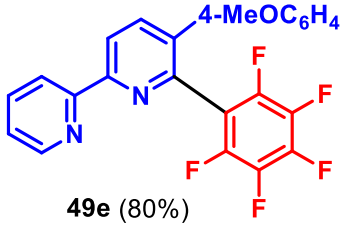
6-(Пентафторфениил)-5-фенил-2,2′-бипиридин (49c). Выход: 150 мг (75%),



49c (75%)

бесцветный порошок, т.пл. 194-196 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.71 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (д, J = 8.0 Гц, 1H,), 8.41 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.94 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.81 (дд, J = 7.8, 7.8 Гц, 1H), 7.37-7.29 (м, 4H), 7.24-7.21 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 155.5, 155.3, 149.3, 144.5 (дм, J = 252.0 Гц), 141.3 (дм, J = 254.8 Гц), 139.2, 138.9, 137.9, 137.5 (дм, J = 253.6 Гц), 137.0, 128.5, 128.4, 128.2, 124.1, 121.5, 115.8 (тд, J = 18.8, 4.2 Гц) м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.7 (тд, J = 23.0, 7.9 Гц, 2F), -154.4 (т, J = 21.5 Гц, 1F), -162.1-(-)162.3 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 399.09$[M+H]^+$, вычислено 399.09. Вычислено (%) для: $C_{22}H_{11}F_5N_2$: C, 66.34; H, 2.78; N, 7.03. Найдено (%): C, 66.15; H, 2.92; N, 6.87.

5-(4-Метоксифенил)-6-(пентафторфенил)-2,2′-бипиридин (49e). Выход: 170 мг

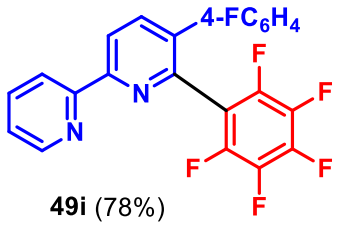


49e (80%)

(80%), бесцветный порошок, т.пл. 188-190 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.84-8.75 (м, 2H), 8.53 (д, J =7.8 Гц, 1H), 8.05-7.95 (м, 2H), 7.53-7.46 (м, 1H), 7.15-7.12 (м, 2H), 6.88-6.84 (м, 2H), 3.82 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 159.6 155.3, 155.1, 149.3, 144.2, 144.5 (дм, J = 248.4 Гц), 141.2 (дм, J = 254.5 Гц), 139.0, 138.9, 137.0, 137.0 (дм, J = 253.3 Гц), 130.2, 129.6, 124.0, 121.4 (2C), 115.9 (тд, J = 19.3, 3.5 Гц), 114.0, 55.2 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.7-(-)140.8 (тд, J = 23.0, 8.2 Гц, 2F), -154.1 (т, J = 21.2 Гц, 1F), -161.8-(-)161.9 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 429.10

$[M+H]^+$, вычислено 429.10. Вычислено (%) для: $C_{23}H_{13}F_5N_2O$: C, 64.49; H, 3.06; N, 6.54. Найдено (%): C, 64.59; H, 2.91; N, 6.43.

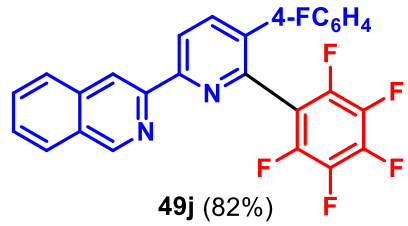
5-(4-Фторфенил)-6-(пентафторфенил)-2,2′-бипиридин (49i). Выход: 160 мг (78%), бесцветный порошок, т.пл. 198-200 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$).



49i (78%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.82-8.70 (м, 2H), 8.49 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.99-7.89 (м, 2H), 7.46-7.43 (м, 1H), 7.22-7.16 (м, 2H), 7.07-7.01 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 161.6 (д, J = 247.2 Гц), 155.6, 155.1, 149.3, 144.4 (дм, J = 249.6 Гц), 144.2, 140.0 (дм, J = 255.5 Гц), 138.9, 138.2, 137.0, 137.3 (дм, J = 253.5 Гц), 133.9 (д, J = 3.0 Гц), 130.15 (д, J = 8.8 Гц), 124.2, 121.5, 115.8-115.2 (м, 2C) м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -112.9 (с, 1F), -140.7-(-)140.8 (м, 2F), -153.6 (т, J = 20.7 Гц, 1F), -161.6-(-)161.7 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 417.08 $[M+H]^+$, вычислено 417.08. Вычислено (%) для: $C_{22}H_{10}F_6N_2$: C, 63.47; H, 2.42; N, 6.73. Найдено (%): C, 63.29; H, 2.30; N, 6.98.

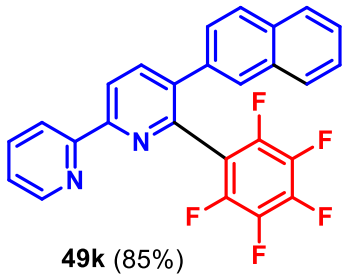
2-(5-(4-Фторфенил)-6-(пентафторфенил)пиридин-2-ил)хинолин (49j). Выход: 190 мг (82%), бесцветный порошок, т.пл. 205-207 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$).



49j (82%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 9.05-8.97 (м, 1H), 8.60 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 8.50-8.41 (м, 1H), 8.38-8.38 (м, 1H), 8.00 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.92-7.90 (м, 1H), 7.84-7.80 (м, 1H), 7.65-7.61 (м, 1H), 7.24-7.19 (м, 2H), 7.08-7.02 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 162.2 (д, J = 249.5 Гц), 154.8, 154.1, 147.0, 143.2, 143.5 (дм, J = 248.9 Гц), 140.4 (дм, J = 255.9 Гц), 137.8, 137.4, 136.5 (м, J = 250.4 Гц), 135.9, 132.9 (д, J = 3.0 Гц), 129.15 (д, J = 8.1 Гц), 128.9, 128.7, 127.4, 126.7, 126.0, 121.2, 118.1, 115.0-114.2 (м, 2C) м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -112.9 (с, 1F), -140.6-(-)140.7 (м, 2F), -153.7 (т, J = 20.9 Гц, 1F), -161.6-(-)161.7 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 467.10 [M+H]+, вычислиено 467.10. Вычислено (%) для: $C_{26}H_{12}F_6N_2$: C, 66.96; H, 2.59; N, 6.01. Найдено (%): C, 66.77; H, 2.39; N, 5.88.

5-(Нафталин-2-ил)-6-(пентафторфенил)-2,2′-бипиридин (49k). Выход: 190 мг (85%), бесцветный порошок, т.пл. 192-194 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$).

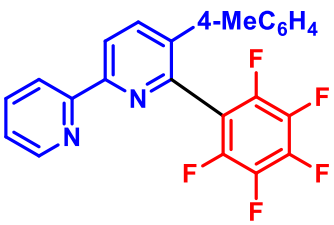


49k (85%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.76-8.72 (м, 1H), 8.65 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 8.47 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 8.05 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88-7.74 (м, 5H), 7.54-7.49 (м, 2H), 7.38-7.29 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 154.5, 154.2, 148.3, 143.5 (дм, J = 249.4 Гц), 143.3, 140.2 (дм, J = 256.0 Гц), 138.2, 138.1, 136.4 (дм, J = 252.9 Гц), 135.9, 134.3, 132.1, 131.7, 127.2, 127.1, 126.8, 126.7, 125.6 (2C), 124.9, 123.1, 120.5, 120.4, 114.7 (тд, J = 19.0, 3.7 Гц) м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.6-(-)140.7 (тд, J = 21.8, 6.8 Гц, 2F), -154.2 (т, J = 20.3 Гц, 1F,), -

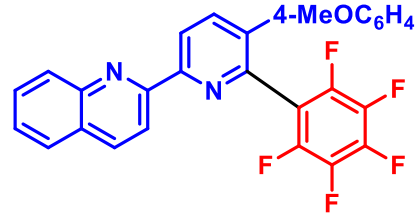
161.8-(-)162.0 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 449.11 $[M+H]^+$, вычислено 449.11. Вычислено (%) для: $C_{26}H_{13}F_5N_2$: C, 69.64; H, 2.92; N, 6.25. Найдено (%): C, 69.50; H, 2.78; N, 6.12.

6-(Пентафторфенил)-5-*n*-толил-2,2′-бипиридин (49l). Выход: 165 мг (80%), бесцетный порошок, т.пл. 179-181 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.70-8.66 (м, 1H), 8.61 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 8.35 (д, J =7.8 Гц, 1H), 8.00 (д, J =8.0 Гц, 1H), 7.87 (дд, J = 7.8, 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.42-7.39 (м, 1H), 7.17-7.07 (м, 4H), 2.36 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 153.5, 152.9, 147.2, 143.4, 143.3 (дм, J =247.2 Гц), 140.2 (дм, J = 253.5 Гц), 138.7, 138.1, 137.2, 137.2, 136.4 (дм, J = 252.4 Гц), 133.7, 128.3, 127.2, 123.3, 121.0, 120.9, 114.7 (тд, J = 19.0, 3.6 Гц), 20.2 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.85-(-)140.71 (тд, J = 22.6, 7.9 Гц, 2F), -154.37 (т, J =20.7 Гц, 1F), -162.20-(-)161.99 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 413.11 $[M+H]^+$, вычислено 413.11. Вычислено (%) для: $C_{23}H_{13}F_5N_2$: C, 66.99; H, 3.18; N, 6.79. Найдено (%): C, 66.85; H, 2.99; N,6.43.



49l (80%)

2-(5-(4-Метоксифенил)-6-(пентафторфенил)пиридин-2-ил)хинолин (49m). Выход: 190 мг (80%), бесцветный порошок, т.пл. 202-204 °C. R_f 0.3 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.84-8.80 (м, 1H), 8.58 (д, J =8.0 Гц, 1H), 8.27-8.24 (м, 1H), 8.23-8.20 (м, 1H), 7.95 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86-7.82 (м, 1H), 7.77-7.72 (м, 1H), 7.58-7.53 (м, 1H), 7.20-7.15 (м, 2H), 6.89-6.85 (м, 2H), 3.81 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 158.6, 154.2 (2C), 146.9, 143.5 (дм, J = 248.2 Гц), 143.1, 140.1 (дм, J =254.2 Гц), 138.1, 137.8, 136.4 (м, J =254.2 Гц) 135.7, 129.1, 128.8, 128.5, 127.3, 126.2, 125.8, 121.1, 118.0, 114.9 (тд, J = 18.2, 3.7 Гц), 113.0, 54.1 м.д.^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.7 (тд, J = 21.8, 8.3 Гц, 2F), -154.5 (т, J =21.4 Гц, 1F), -161.9-(-)162.2 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 479.12 $[M+H]^+$, вычислено 479.12. Вычислено (%) для: $C_{27}H_{15}F_5N_2O$: C, 67.78; H, 3.16; N, 5.86. Найдено (%): C, 67.91; H, 3.02; N, 5.69.



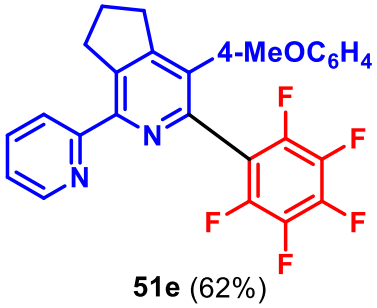
49m (80%)

3.2.27 Общая методика синтеза пентафторфенил-модифицированных 2,2-бипиридинов (51)

Полученные по вышеописанной методике пентафторфенил-модифицированные 1,2,4-триазины (0.5 ммоль, 1 экв) растворяли в 1,2-дихлорбензоле (25 мл), предварительно дегазованном путем пропускания аргона в течение 5 минут. К полученному раствору добавляли 1-морфолинциклопентен (240 мкл, 1.5 ммоль, 3 экв), и реакционную массу

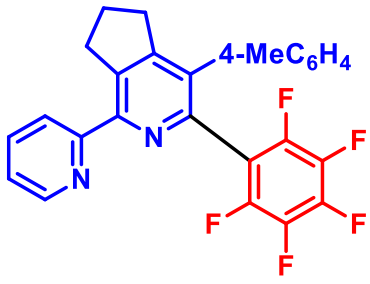
кипятили в течение 10 часов. Целевой продукт реакции выделяли при помощи флеш-хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: $CHCl_3$ 200 мл), и полученный элюат упаривали на роторном испарителе.

4-(4-Метоксифенил)-3-(пентафторфенил)-1-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[c]пиридин (51e). Выход: 291 мг (62%), бесцветный порошок, т.пл. 170-172 °C. R_f 0.25 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.72 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 8.18 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.81 (дд, J = 7.8, 7.8 Гц, 1H), 7.33-7.28 (м, 1H), 7.10-7.06 (м, 2H), 6.86-6.82 (м, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.55-3.52 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 2.88-2.84 (т, 2H, J =7.6 Гц), 2.17-2.09 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 158.9, 156.5, 156.0, 149.9, 148.5, 143.8 (дм, J = 246.2 Гц), 140.3 (дм, J = 254.8 Гц), 139.9, 137.1, 135.0, 134.3 (дм, J = 250.2 Гц), 129.7, 127.9, 123.4, 122.7, 115.8 (тд, J = 19.3, 3.7 Гц), 113.9, 55.1, 33.4, 32.1, 24.5 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.5-(-)140.6 (тд, J = 23.5, 8.0 Гц, 2F), -155.2-(-)155.6 (т, J = 20.7 Гц, 1F), -162.6-(-)162.7 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 469.13 $[M+H]^+$, вычислено 469.13. Вычислено (%) для: $C_{26}H_{17}F_5N_2O$: C, 66.67; H, 3.66; N, 5.98. Найдено (%): C, 66.50; H, 3.48; N, 6.12.



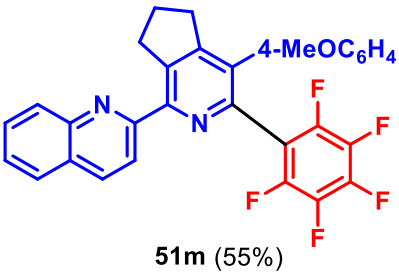
51e (62%)

3-(Пентафторфенил)-1-(пиридин-2-ил)-4-*n*-толил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[c]пиридин (51l). Выход: 135 мг (60%), бесцветный порошок, т.пл. 167-169 °C. R_f 0.25 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.70 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 8.19 (д, J =7.8 Гц, 1H), 7.78 (ддд, J = 7.8, 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.30-7.25 (м, 1H), 7.13-7.09 (м, 2H), 7.06-7.03 (м, 2H), 3.53 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 2.85 (т, J =7.6 Гц, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.16-2.09 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 157.2, 156.1, 150.5, 148.1, 144.4 (дм, J = 247.3 Гц), 142.5, 141.0 (дм, J = 252.7 Гц), 140.3, 137.7, 137.3 (дм, J = 250.9 Гц), 137.2, 135.9, 133.5, 129.0, 128.8, 128.4, 123.6, 123.1, 116.1 (тд, J = 19.3, 4.0 Гц), 33.5, 32.6, 25.1, 21.2 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.4-(-)140.5 (тд, J = 23.0, 8.3 Гц, 2F), -155.2 (т, J = 21.4 Гц, 1F), -162.6-(-)162.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 453.14 $[M+H]^+$, вычислено 453.14. Вычислено (%) для: $C_{26}H_{17}F_5N_2$: C, 69.02; H, 3.79; N, 6.19. Найдено (%): C, 68.84; H, 3.59; N, 6.01.



51l (60%)

2-(4-(4-Метоксифенил)-3-(пентафторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[c]пиридин-1-ил)хинолин (51m). Выход 285 мг (55%), бесцветный порошок, т.пл. 174-176 °C. R_f 0.25 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.40-8.37 (м, 1H), 8.26-8.23 (м, 1H), 8.19-8.16 (м, 1H), 7.87-7.83 (м, 1H), 7.77-7.71 (м, 1H), 7.59-7.53 (м, 1H), 7.13-7.09 (м, 2H), 6.88-6.84 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.77-3.71 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 2.93-2.87 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 2.21-2.14 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 158.9, 156.5, 156.0, 149.9, 148.5, 144.5 (дм, J = 248.6 Гц), 141.5, 139.9, 141.0 (дм, J = 254.3 Гц), 137.3 (дм, J = 253.2 Гц), 137.1, 135.0, 129.7, 127.8, 123.4, 122.7, 116.1 (тд, J = 19.5, 3.8 Гц), 113.8, 55.2, 34.0, 32.7, 25.1 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.4-(-)140.6 (тд, J = 23.4, 8.3 Гц, 2F), -155.2 (т, J = 20.7 Гц, 1F), -162.5-(-)162.7 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI), m/z: найдено 519.15 $[M+H]^+$, вычислено 519.15. Вычислено (%) для: $C_{30}H_{19}F_5N_2O$: C, 69.50; H, 3.69; N, 5.40. Найдено (%): C, 69.34; H, 3.79; N, 5.71.

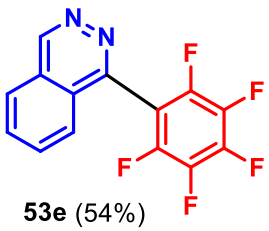


51m (55%)

3.2.28 Общая методика синтеза соединений пентафторфенил-модифицированных азинов 48a, 53 и 54

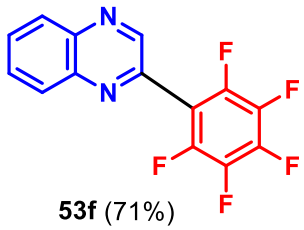
Реакцию осуществляли в колбе Шленка в атмосфере аргона. Пентафторбензол **46-H** (1.00 ммоль, 0.1 мл, 1 экв) растворяли в ТГФ (3 мл) при -78°C, затем добавляли *н*-BuLi (1.6 М раствор в гексане 1.1 ммоль, 0.688 мл, 1.1. экв) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 40 минут. Азин-N-оксид **6e,f,g,i** (1.1 ммоль, 1.1 экв) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли в реакционную массу. Далее полученный раствор нагревали до 0°C, добавляли дезоксигенирующий агент (1.3 ммоль, 1.3 экв) и перемешивали 1 час. Продукт реакции **48a, 53** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: гексан/этилацетат 8/2), полученный элюат упаривали в вакууме.

1-(Пентафторфенил)фталазин (52e). Выход: 160 мг (54%), бесцветный порошок, т.пл. 143-145 °C. R_f 0.1 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 9.79 (с, 1H), 8.33-8.29 (м, 1H), 8.12-7.99 (м, 2H), 7.87-7.82 (м, 1H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 152.3, 148.6, 143.3-142.5 (м), 140.5-140.2 (м), 138.9-138.4 (м), 136.4-135.9 (м), 134.2, 133.8, 127.2, 126.0, 125.3, 124.5, 110.1-110.7 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** -140.4-(-)140.5 (м), -152.7-(-)152.8 (м), -161.1-(-)161.2 (м) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2937, 1655, 1577, 1562, 1526, 1496, 1354, 1396, 1281, 1196, 1151, 982, 809, 754, 562 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 296 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{14}H_5F_5N_2$: C, 56.77; H, 1.70; N, 9.46. Найдено (%): C, 56.63; H, 1.85; N, 9.41



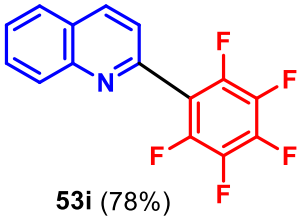
53e (54%)

2-(Пентафторфенил)хиноксалин (52f). Выход: 210 мг (71%), бесцветный порошок, т.пл. 148-150 °C. R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 9.21 (с, 1H), 8.24-8.18 (м, 2H), 8.02-7.98 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 145.8, 145.7-145.5 (м), 143.3-143.0 (м), 142.3, 141.3, 141.1, 140.2-139.9 (м), 138.8-138.4 (м), 136.3-135.8 (м), 131.5, 131.1, 129.1, 128.9, 112.5-112.0 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** -143.1-(-)143.2 (м), -152.2-(-)152.3 (м), -161.5-(-)161.7 (м) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3400, 2368, 2256, 1650, 1571, 1484, 1428, 1322, 1195, 1125, 1024, 996, 796, 732 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 296 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{14}H_5F_5N_2$: C, 56.77; H, 1.70; N, 9.46. Найдено (%): C, 56.82; H, 1.93; N, 9.56.



53f (71%)

2-(Пентафторфенил)хинолин (52i). Выход: 230 мг (78%), бесцветный порошок, т.пл. 218-220 °C. R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 8.59 (д, 1H, J = 8.44 Гц), 8.12-8.07 (м, 2H), 7.89-7.93 (м, 1H), 7.80-7.69 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 147.3, 146.4, 145.4-145.1 (м), 142.9-142.2 (м), 139.4-139.1 (м), 138.6-138.1 (м), 137.1, 136.1-135.6 (м), 130.2, 128.8, 127.8, 127.0, 122.7, 115.4-114.9 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ -143.6-(-)143.7 (м), -154.1-(-)154.2 (м), -162.1-(-)162.3 (м) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3400, 2924, 2339, 1969, 1650, 1495, 1465, 1322, 1195, 1024, 986, 923, 732 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 295 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{15}H_6F_5N$: C, 61.03; H, 2.05; N, 4.74. Найдено (%): C, 60.78; H, 1.93; N, 4.95.

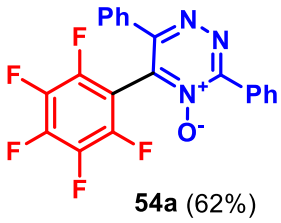


53i (78%)

3.2.29 Методика синтеза пентафторфенил-замещенного 1,2,4-триазин-4-оксида 54a

Реакция осуществляли в колбе Шленка в атмосфере аргона. Пентафторбензол **46-H** (1.00 ммоль, 0.1 мл, 1 экв) растворяли в ТГФ (3 мл) при -78°C, затем добавляли *н*-BuLi (1.6 М раствор в гексане 1.1 ммоль, 0.688 мл, 1.1. экв) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 40 минут. 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид **6g** (1.1. ммоль, 1.1 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли в реакционную массу. Далее полученный раствор нагревали до 0°C, добавляли окислитель (1.3 ммоль, 1.3 экв.) в ТГФ (5 мл) и перемешивали 1 час. После этого реакционную массу подвергали флеш-хроматографии (сорбент: Al_2O_3, элюент: EtOAc 100 мл) с последующей отгонкой EtOAc. Продукт реакции **54a** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: гексан/этилацетат 8/2) и полученный элюат упаривали в вакууме.

5-(Пентафторфенил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид (54a). Выход: 257 мг (62%), желтый порошок, т.пл. 148-150 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 8.26-8.20 (м, 2H), 7.66-7.57 (м, 3H), 7.56-7.51 (м, 3H), 7.49-7.44 (м, 2H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** 157.5, 156.2, 145.0-145.3 (м), 148.6-142.6 (м), 141.2-141.0 (м), 138.7-138.2 (м), 136.2-135.8 (м), 133.2, 132.5, 131.5, 130.4, 129.6, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 103.4-103.9 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): **δ** -134.4-(-)134.5 (м), -148.4-(-)148.5 (м), -160.6-(-)160.7 (м) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3060, 1739, 1596, 1499, 1441, 1361, 1312, 1158, 1079, 1017, 945, 847, 740, 635, 590 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 415 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{10}F_5N_3$: C, 60.73; H, 2.43; N, 10.12; O, 3.85. Найдено (%): C, 60.41; H, 2.71; N, 10.38.

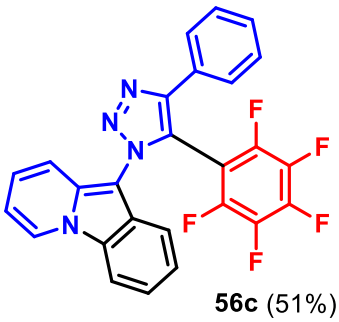


54a (62%)

3.2.30 Общая методика синтеза полифторарилированных 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов 56 и пиридилизохинолина 57e

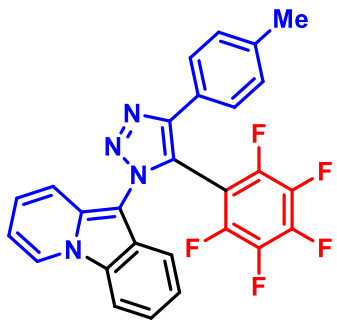
Пентафторфенил-модифицированные 1,2,4-триазины **48** (1 ммоль) растворяли в толуоле (60 мл) и добавляли *изо*-амилнитрит (0.36 мл, 3.0 ммоль). К реакционной массе прикапывали раствор антраниловой кислоты **54** (411 мг, 3.0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в течение 30 минут. Полученный раствор кипятили в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, промывали раствором гидроксида натрия (3M, 3 раза по 50 мл). Продукт реакции **56** или **57e** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: CH_2Cl_2/EtOAc 9/1 мл), полученный элюат концентрировали при пониженном давлении.

10-(5-(Пентафторфенил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индол (56c). Выход: 244 мг (51%), светло-желтый порошок, т.пл. 180-182, °C R_f 0.7 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.41-8.38 (м, 1H), 7.93-7.89 (м, 1H), 7.69-7.65 (м, 2H), 7.46-7.37 (м, 5H), 7.37-7.33 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.13-7.08 (м, 1H), 6.71-6.66 (м, 1H) м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): δ -136.1-(-)136.3 (м, 2F), -140.1-(-)140.2 (м, 1F), -159.5-(-)159.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI) m/z 477.11 $[M+H]^+$, вычислено: $C_{26}H_{14}F_5N_4$: 477.11. Вычислено (%) для: %: C 65.42; H 2.62; N 11.53. $C_{26}H_{13}F_5N_4$. Найдено (%): C 65.55; H 2.75; N 11.76.



56c (51%)

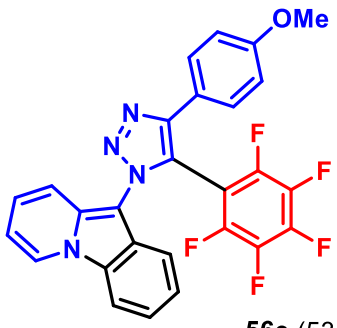
10-(5-(Пентафторфенил)-4-(*n*-толил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индол (56l). Выход: 264 мг (54%), светло-желтый порошок, т.пл. 177-179 ºС, R_f 0.7 ($CHCl_3$).



56l (54%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.40-8.37 (м, 1H), 7.92-7.89 (м, 1H), 7.57-7.54 (м, 2H), 7.44-7.42 (м, 1H), 7.40-7.36 (м, 1H), 7.35-7.32 (м, 1H), 7.32-7.29 (м, 1H), 7.24-7.21 (м, 2H), 7.12-7.08 (м, 1H), 6.70-6.66 (м, 1H), 2.39 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 147.2, 144.8 (дм, J = 255.9 Гц), 142.3 (дм, J = 258.6 Гц), 138.8, 137.6 (дм, J = 253.2 Гц), 133.0, 130.9, 129.7, 128.9, 127.8, 127.1, 126.4, 125.4, 124.8, 124.3, 121.1, 116.6, 115.5, 110.6, 109.6, 103.7-104.1 (м), 99.9, 21.4 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -136.16-(-)136.29 (м, 2F), -149.22-(-)149.31 (м, 1F), -159.60-(-)159.78 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI) m/z 491.13 $[M+H]^+$, вычислено $C_{27}H_{16}F_5N_4$. 491.13. Вычислено (%) для: C 66.01; H 3.21; N 11.26. $C_{27}H_{15}F_5N_4$. Найдено (%): C 66.12; H 3.08; N 11.42.

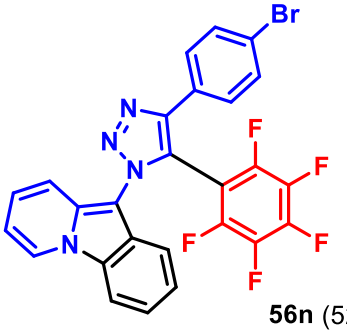
10-(4-(4-Метоксифенил)-5-(пентафторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индол (56e). Выход: 268 мг (53%), светло-желтый порошок, т.пл. 184-186 ºС R_f 0.7 ($CHCl_3$).



56e (53%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.40-8.37 (м, 1H), 7.92-7.89 (м, 1H), 7.61-7.57 (м, 2H), 7.44-7.42 (м, 1H), 7.40-7.37 (м, 2H), 7.35-7.32 (м, 1H), 7.32-7.29 (м, 1H), 7.11-7.08 (м, 1H), 6.97-6.94 (м, 2H), 6.70-6.66 (м, 1H), 3.85 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 160.1, 147.0, 144.8 (дм, J = 255.0 Гц), 142.3 (дм, J = 262.2 Гц), 137.7 (дм, J = 255.0 Гц), 133.0, 127.9, 127.8, 125.4, 124.9, 124.8, 124.3, 122.5, 121.3, 121.1, 116.5, 115.5, 114.5, 110.6, 109.6, 103.7-104.1 (м, 1H), 100.0, 55.3 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -136.1-(-)136.3 (м, 2F), -149.2-(-)149.3 (м, 1F), -159.6-(-)159.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI) m/z 507.12 $[M+H]^+$, вычислено $C_{27}H_{16}F_5N_4O$: 507.12. Вычислено (%) для: C 64.14; H 2.87; N 11.19. $C_{27}H_{15}F_5N_4O$. Найдено (%): C 64.03; H 2.99; N 11.06.

10-(4-(4-Бромфенил)-5-(пентафторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индол (56n). Выход: 290 мг (52%), светло-желтый порошок, т.пл. 209-211 ºС, R_f 0.7 ($CHCl_3$).

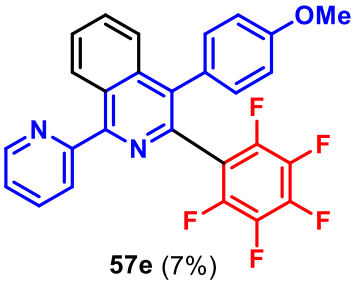


56n (52%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.41-8.38 (м, 1H), 7.93-7.90 (м, 1H), 7.58-7.52 (м, 4H), 7.42-7.37 (м, 2H), 7.36-7.32 (м, 1H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.13-7.09 (м, 1H), 6.71-6.68 (м, 1H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 146.1, 144.7 (дм, J = 254.8 Гц), 142.5 (дм, J = 254.8 Гц), 137.7 (дм, J = 258.5 Гц), 133.0, 132.3, 129.5,

129.0, 128.1, 127.8, 125.6, 124.9, 124.8, 124.3, 123.1, 121.2, 116.4, 115.4, 110.7, 109.7, 103.3-103.6 (м), 99.7 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -136.1-(-)136.3 (м, 2F), -148.5-(-)148.6 (м, 1F), -159.1-(-)159.2 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI) m/z 555.02 $[M+H]^+$, вычислено $C_{26}H_{13}BrF_5N_4$: 555.02; Вычислено (%) для: C 56.11; H 2.05; N 9.87. $C_{26}H_{12}BrF_5N_4$. Найдено (%): C 56.24; H 2.18; N 10.09.

4-(4-Метоксифенил)-3-(пентафторфенил)-1-(пиридин-2-ил)изохинолин (57e).



57e (7%)

Выход: 35 мг (7%), светло-желтый порошок, т.пл. 169-171 ºC, R_f 0.5 ($CHCl_3$). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.84-8.81 (м, 1H), 8.72-7.69 (м, 1H), 8.03-8.00 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.92 (ддд, J = 7.6, 7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.73-7.70 (м, 1H), 7.69-7.66 (м, 2H), 7.45-7.42 (м, 1H), 7.23-7.19 (м, 2H), 6.94-6.91 (м, 2H), 3.86 (с, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$) δ 167.8, 159.5, 148.7, 144.4 (дм, J = 246.2 Гц), 141.0 (дм, J = 253.5 Гц), 137.4, 137.3 (дм, J = 249.8 Гц), 137.2, 135.4, 131.0, 130.9, 130.7, 128.8, 128.4, 128.0, 127.7, 126.5, 126.1, 125.6, 123.5, 116.3-115.9 (м), 113.9, 55.3 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -139.7-(-)139.9 (м, 2F), -155.0-(-)155.2 (м, 1F), -162.6-(-)162.8 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (ESI) m/z 479.12 $[M+H]^+$, вычислено $C_{27}H_{16}F_5N_2O$: 479.12. Вычислено (%) для: C 67.66; H 3.02; N 5.99. $C_{27}H_{15}F_5N_2O$. Найдено (%): C 67.78; H 3.16; N 5.86.

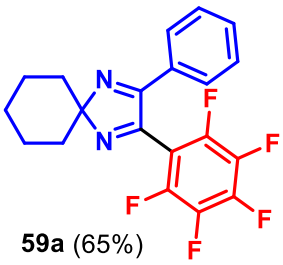
3.2.31 Общая методика синтеза металлокомплексных соединений [M(hfac)$_2$48] и [M(hfac)$_2$49] с гексафторацетилацетонатными солями переходных металлов (M = Co, Cu, Mn)

3-Пиридил-1,2,4-триазиновый **48c** или 2,2'-бипиридиновый **49** лиганд (0.05 ммоль, 1 экв) и гексафторацетилацетонатную соль соответствующего металла (0.05 ммоль, 1 экв) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого к реакционной массе добавляли гептан (5 мл), и полученный раствор выдерживали 1 сутки при температуре 5°C. Образующиеся кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Подходящие для исследования методом рентгеноструктурного анализа монокристаллы были получены посредством медленного упаривания из смеси диэтиловый эфир/гептан (1:1). В результате были получены монокристаллы металлокомплексов [Co(hfac)$_2$**48c**] (CCDC 2201622), [Cu(hfac)$_2$**48c**] (CCDC 2201619), [Mn(hfac)$_2$**48c**] (CCDC 2201623), [Cu(hfac)$_2$**49e**] (CCDC 2201621) и [Mn(hfac)$_2$**49c**] (CCDC 2201624), структура которых была подтверждена методом РСА.

3.2.32 Общая методика синтеза пентафторфенил-модифицированных 2*H*-имидазолов 59

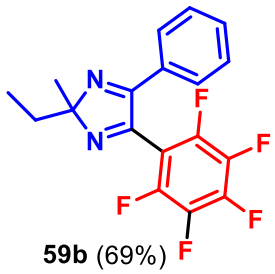
Реакция проводили в колбе Шленка в атмосфере аргона. Пентафторбензол **56-H** (1.00 ммоль, 0.1 мл, 1 экв) растворяли в ТГФ (3 мл) при -78°C, затем добавляли *н*-BuLi (1.6 М раствор в гексане 1.1 ммоль, 0.688 мл, 1.1. экв) и полученный раствор **46-Li** перемешивали при -78°C в течение 40 минут. 2*H*-имидазол-1-оксид **39** (1 ммоль, 1.0 экв) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли в реакционную массу и перемешивали в течение 40 минут. Далее AcCl (1.0 ммоль, 0.0714 мл, 1.0 экв) добавляли при -78°C. Полученный раствор нагревали до 0°C, добавляли дезоксигенирующий агент (1.3 ммоль, 1.3 экв) и перемешивали 1 час. Продукт реакции **59** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: гексан/этилацетат 8/2), полученный элюат упаривали в вакууме.

2-(Пентафторфенил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен (59a). Выход: 245 мг (65 %), бесцветный порошок, т.пл. 53-55 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.60-7.56 (м, 2H), 7.54-7.50 (м, 1H), 7.44-7.38 (м, 2H), 1.92-1.64 (м, 10H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.1, 152.2, 143.8 (дм, J = 254.4 Гц), 141.7 (дм, J = 254.4 Гц), 137.4 (дм, J = 254.4 Гц), 130.9, 130.8, 128.8, 127.4, 108.8 (т, J = 18.52 Гц), 106.2, 34.0, 24.9, 23.6 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.7-(-)140.8 (м, 2F), 151.5-(-)151.6 (м, 1F), -160.9-(-)161.1 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3063, 3029, 2859, 1799, 1709, 1656, 1519, 1497, 1372, 1300, 1202, 1104, 1073, 949, 903, 801, 719, 670, 569, 517 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 378 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_{15}F_5N_2$: C, 63.49; H, 4.00; F, 25.11; N, 7.40. Найдено (%): C, 63.65; H, 4.31; N, 6.99; F, 24.89.



59a (65%)

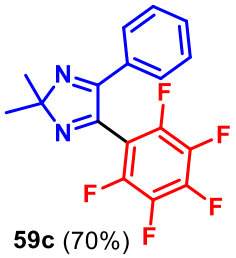
2-Метил-2-этил-4-(пентафторфенил)-5-фенил-2*H*-имидазол (59b). Выход: 242 мг (69 %), бесцветный порошок, т.пл. 26-28 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.59-7.55 (м, 2H), 7.54-7.50 (м, 1H), 7.44-7.40 (м, 2H), 2.16-2.08 (м, 2H), 1.57 (с, 3H), 0.65 (т, J = 7.35 Гц, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.8, 152.8, 143.8 (дм, J = 251.1 Гц), 141.8 (дм, J = 251.1 Гц), 137.4 (дм, J = 251.1 Гц), 130.9; 130.5; 128.9; 127.4; 108.7 (т, J = 18.74), 106.2, 29.9, 22.5, 7.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.6-(-)140.7 (м, 2F), -151.4-(-)151.8 (м, 2F), -160.9-(-)161.0 (м, 1F), м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3032, 2933, 2886, 1655, 1601, 1519, 1448, 1380, 1321, 1211, 1135, 1042, 912, 802, 743, 693, 612, 549 см$^{-1}$.



59b (69%)

Масс-спектр (EI): m/z 352 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{13}F_5N_2$: C, 61.37; H, 3.72; F, 26.96; N, 7.95. Найдено (%): C, 61.26; H, 3.78; N, 7.60; F, 26.84.

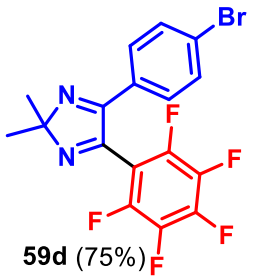
2,2-Диметил-4-(пентафторфенил)-5-фенил-2*H*-имидазол (59c). Выход: 236.6 мг (70



59c (70%)

%), светло-желтое масло, т.пл. 25-27 °C. R_f 0.5 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.59-7.56 (м, 2H), 7.54-7.50 (м, 1H), 7.44-7.40 (м, 2H), 1.57 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.1, 152.3; 143.9 (дм, J = 252.5 Гц), 141.8 (дм, J = 252.5 Гц), 137.5 (дм, J = 252.5 Гц), 130.9, 130.6, 128.8, 127.4, 108.6 (т, J = 18.73 Гц), 103.8, 23.6, 23.4-23.6 (м) м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.7-(-)140.6 (м, 2F), -151.5-(-)151.4 (м, 2F), -161.1-(-)160.9 (м, 1F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2986, 2937, 1767, 1655, 1554, 1500, 1357, 1298, 1201, 1071, 988, 801, 715, 651, 552 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 338 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{17}H_{11}F_5N_2$: C, 60.36; H, 3.28; F, 28.08; N, 8.28. Найдено (%): C, 60.36; H, 3.45; N, 7.94.

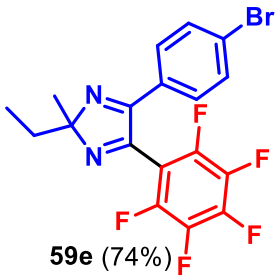
4-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол (59d). Выход:



59d (75%)

312 мг (75 %), бесцветный порошок, т.пл. 90-92 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.50-7.64 (м, 4H), 1.57 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 161.4, 152.0, 143.9 (дм, J = 253.4) Гц, 141.8 (дм, J = 253.4 Гц), 137.5 (дм, J = 253.4 Гц), 131.9, 129.8, 129.6, 124.6, 108.3 (т, J = 18.71), 104.0, 23.4 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.4-(-)140.5 (м, 2F), -151.2-(-)151.4 (м, 1F), -160.8-(-)160.9 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3080, 2993, 2941, 1798, 1658, 1591, 1498, 1396, 1327, 1289, 1203, 1166, 1001, 896, 838, 808, 732, 673, 586, 549, 510 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 417 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{17}H_{10}BrF_5N_2$: C, 48.94; H, 2.42; Br, 19.15; F, 22.77; N, 6.72. Найдено (%): C, 49.23; H, 2.43; N, 6.66.

4-(4-Бромфенил)-2-этил-2-метил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол (59e). Выход:

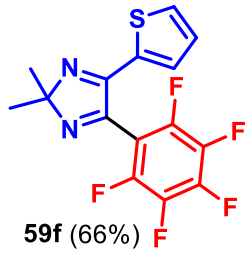


59e (74%)

318 мг (74 %), бесцветный порошок, т.пл. 80-82 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.51-7.64 (м, 4H), 2.07-2.16 (м, 2H); 1.56 (с, 3H), 0.64 (т, 3H, J = 7.38 Гц) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 106.4; 162.0, 152.4, 143.8 (дм, J = 251.7 Гц), 141.8 (дм, J = 251.7 Гц), 137.5 (дм, J = 251.7 Гц), 131.9, 129.7, 129.5, 124.7, 108.3 (т, J = 18.49 Гц), 29.8, 22.1, 7.6 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.4-(-)140.5 (м, 2F), -151.3-(-)151.4 (м, 1F), -160.7-(-)160.8 (м, 2F), м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3058, 2977, 2881, 2855, 1657, 1592, 1499, 1378, 1309, 1210, 1193, 1044, 985, 913, 835, 726, 713, 651, 546, 519 см$^{-1}$. Масс-

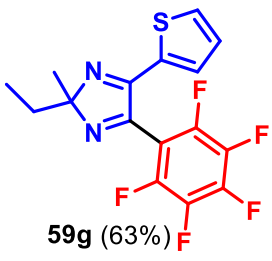
спектр (EI): m/z 430 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{12}BrF_5N_2$: C, 50.14; H, 2.81; Br, 18.53; F, 22.03; N, 6.50. Найдено (%): C, 50.05; H, 2.87; N, 6.41; F, 22.10; Br, 18.35

2,2-Диметил-4-(пентафторфенил)-5-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол (59f). Выход: 227 мг (66 %), светло-желтый порошок, т.пл. 83-85 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.83 (д, J = 2.22 Гц, 1H), 7.20-7.18 (м, 1H), 7.10-7.07 (м, 1H), 1.55 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 156.0, 151.0, 143.9 (дм, J = 251.9 Гц), 142.1 (дм, J = 251.9 Гц), 137.5 (дм, J = 251.9 Гц), 133.2, 131.6, 129.9, 128.6, 108.2 (т, J = 19.09 Гц), 103.8, 23.7 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -141.1-(-)141.2 (м, 2F), -150.9-(-)151.0 (м, 1F), -160.5-(-)160.6 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3108, 2938, 1767, 1655, 1612, 1519, 1460, 1425, 1357, 1262, 1198, 1162, 1064, 986, 895, 798, 712, 687, 584, 526 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 344 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{15}H_9F_5N_2OS$: C, 52.33; H, 2.63; F, 27.59; N, 8.14; S, 9.31. Найдено (%): C, 52.09; H, 2.67; N, 7.94; S, 8.74.



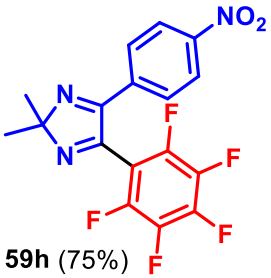
59f (66%)

2-Этил-2-метил-4-(пентафторфенил)-5-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол (59g). Выход: 225 мг (63 %), светло-желтый порошок, т.пл. 77-79 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.21-7.18 (м, 1H), 7.10-7.07 (м, 1H), 7.84-7.80 (м, 1H), 2.17-2.07 (м, 2H), 1.54 (с, 3H), 0.63 (т, J = 7.24 Гц, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 156.5, 151.5, 143.9 (дм, J = 252.3 Гц), 142.1 (дм, J = 252.3 Гц), 137.6 (дм, J = 252.3 Гц), 133.1, 131.6, 129.7, 128.6, 108.3 (т, J = 18.47 Гц), 106.2, 30.0, 22.5, 7.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -141.0-(-)141.1 (м, 2F), -151.0-(-)151.1 (м, 1F), -160.4-(-)160.6 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3102, 2978, 2853, 1738, 1656, 1568, 1495, 1378 1326, 1262, 1192, 1069, 981, 843, 797, 712, 610, 578, 529 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 358 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{16}H_{11}F_5N_2S$: C, 53.63; H, 3.09; F, 26.51; N, 7.82; S, 8.95. Найдено (%): C, 53.75; H, 3.16; N, 7.82; F, 26.21; S, 8.95.



59g (63%)

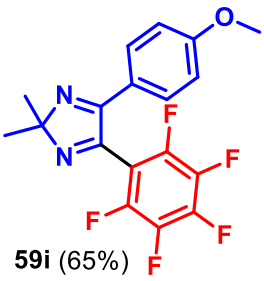
2,2-Диметил-4-(4-нитрофенил)-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол (59h). Выход: 288 мг (75 %), светло-желтый порошок, т.пл. 140-142 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.25-8.23 (м, 2H), 7.87-7.85 (м, 2H), 1.60 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 161.0, 151.8, 148.7, 143.9 (дм, J = 250.9 Гц), 142.0 (дм, J = 252.4 Гц), 137.5 (дм, J = 251.0 Гц), 129.1, 123.9, 107.6-108.3 (м), 104.6, 23.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -140.2-(-)140.3 (м, 2F), -151.1 (т, J = 22.2 Гц, 1F), -160.7-(-)160.9 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 1703, 1619, 1521, 1460, 1350, 1303, 1220, 1202, 1164, 1005, 896,



59h (75%)

847, 756, 691, 587 см$^{-1}$. Масс-спектр (ESI): вычислено 384.0693, найдено 384.0765 $[M+H]^+$. Вычислено (%) для: $C_{17}H_{10}F_5N_3O_2$: C, 53.27; H, 2.63; F, 24.78; N, 10.96; O, 8.35. Найдено (%): C, 53.20; H, 2.51; N, 10.62.; F, 24.47.

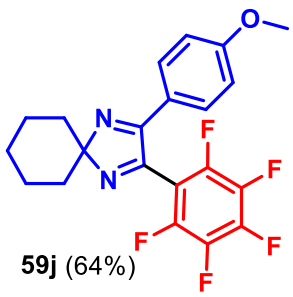
2,2-Диметил-4-(4-метоксифенил)-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол (59i). Выход:



59i (65%)

239 мг (65 %), бесцветный порошок, т.пл. 25-27 °C. R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ; 7.49-7.45 (м, 2H), 6.89-6.85 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 1.66 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 162.4, 161.9, 153.3, 144.6 (дм, J = 253.2 Гц), 142.3 (дм, J = 253.4 Гц), 137.9 (дм, J = 253.7 Гц), 129.3, 123.7, 114.4, 109.8-110.2 (м), 104.1, 55.5, 24.0 м.д. ^{19}F ЯМР ($DCCl_3$): -139.2-(-)139.3 (м, 2F), -150.7-(-)150.8 (м, 1F), -160.2-(-)160.3 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2991, 2939, 1730, 1657, 1606, 1522, 1419, 1307, 1222, 1176, 1077, 979, 862, 837, 738, 600, 551 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 368 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{13}F_5N_2O$: C, 58.70; H, 3.56; F, 25.79; N, 7.61; O, 4.34. Найдено (%): C, 58.27; H, 4.07; N, 7.26.

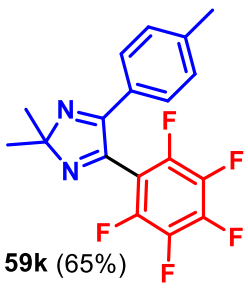
2-(4-Метоксифенил)-3-(пентафторфенил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен (59j).



59j (64%)

Выход: 261 мг (64 %), бесцветный порошок, т.пл. 80-82 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 7.47 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.87 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 1.99-1.87 (м, 6H), 1.78-1.68 (м, 4H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 162.2, 161.8, 153.1, 145.6-146.0 (м), 143.1-143.7 (м); 140.7-141.1 (м), 137.9 (дм, J = 255.1 Гц), 129.3, 124.0, 114.4, 110. 3 (тд, J = 18.3, 3.9 Гц). 106.7. 55.5. 34.7. 25.7. 24.2 м.д. ^{19}F ЯМР (DCCl3): -139.3-(-)139.4 (м, 2F), -151.2 (т, J = 20.8 Гц, 1F), -160.3-(-)160.5 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2952, 2859, 1655, 1604, 1574, 1461, 1418, 1326, 1294, 1250, 1174, 1029, 985, 838, 738, 601, 557 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 408 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{17}F_5N_2O$: C, 61.77; H, 4.20; F, 23.26; N, 6.86; O, 3.92. Найдено (%): C, 61.45; H, 4.27; N, 6.83.

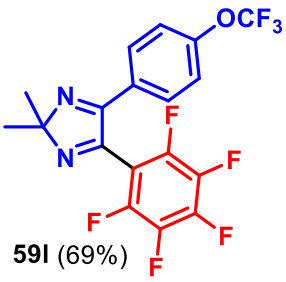
2,2-Диметил-4-(пентафторфенил)-5-(*n*-толил)-2*H*-имидазол (59k). Выход: 229 мг



59k (65%)

(65%), бесцветный порошок, т.пл. 133-135 °C. R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 7.39 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.16 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H), 2.36 (с, 3H), 1.66 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 163.0, 153.4, 144.6 (дм, *J* = 252.7 Гц), 142.2 (дм, *J* = 252.7 Гц), 141.5, 137.9 (дм, *J* = 254.4 Гц), 129.6, 128.4, 127.5, 109.82 (тд, *J* = 18.2, 4.0 Гц), 104.3, 23.9, 21.5 м.д. ^{19}F ЯМР ($DCCl_3$): -139.2-(-)139.3 (м, 2F), -150.7-(-)150.9 (м, 1F), -160.3-(-)160.4 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): *m/z* 352 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{13}F_5N_2$: C, 61.37; H, 3.72; F, 26.96; N, 7.95. Найдено (%): C, 61.35; H, 4.01; N, 7.88.

2,2-Диметил-4-(пентафторфенил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол (59l). Выход: 291 мг (69 %), бесцветный порошок, т.пл. 83-85 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.75-7.72 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 2H), 1.57 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 161.0, 152.0, 150.0, 143.9 (дм, J = 250.7 Гц), 141.9 (дм, J = 250.7 Гц), 137.5 (дм, J = 250.7 Гц), 119.0 (кв, J = 257.1 Гц), 129.9, 129.7, 121.1, 108.5-108.1 (м), 104.1, 23.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): 56.78 (с, 3F), -140.4-(-)140.8 (м, 2F), -151.2-(-)151.4 (м, 1F), -160.7-(-)161.0 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2998, 1730, 1606, 1497, 1437, 1325, 1157, 1005, 925, 857, 700, 6653, 566, 515 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 422 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{10}F_8N_2O$: C, 51.20; H, 2.39; F, 35.99; N, 6.63; O, 6.63 Найдено (%): C, 51.40; H, 2.35; N, 6.62.

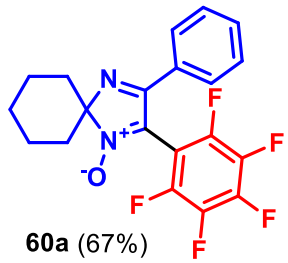


59l (69%)

3.2.33 Общая методика синтеза пентафторфенил-модифицированных 2*H*-имидазол-1-оксидов 60

Реакцию осуществляли в колбе Шленка в атмосфере аргона. Пентафторбензол **46-H** (1.00 ммоль, 0.1 мл, 1 экв) растворяли в ТГФ (3 мл) при -78°C, затем добавляли *н*-BuLi (1.6 М раствор в гексане 1.1 ммоль, 0.688 мл, 1.1. экв) и полученный раствор **46-Li** перемешивали при -78°C в течение 40 минут. По истечении прошедшего времени 2*H*-имидазол-1-оксид **39** (1 ммоль, 1.0 экв) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли в реакционную массу и перемешивали в течение 40 минут. DDQ (1.5 ммоль, 340 мг, 1.5 экв) растворяли в ТГФ (4 мл) и затем добавляли в реакционную массу. После этого, полученный раствор кипятили в течение 4 часов. Реакционную массу подвергали флеш-хроматографии (сорбент: Al_2O_3, элюент: EtOAc 150 мл) с последующей отгонкой EtOAc в вакууме. Продукт реакции **60** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: гексан/этилацетат 8/2), полученный элюат упаривали при пониженном давлении.

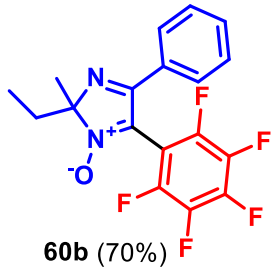
2-(Пентафторфенил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен 1-оксид (60a). Выход: 263 мг (67 %), бесцветный порошок, т.пл. 138-140 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.67-7.62 (м, 2H), 7.59-7.54 (м, 1H), 7.49-7.43 (м, 2H), 2.12-2.02 (м, 2H), 1.94-1.81 (м, 5H), 1.56-1.38 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 163.4, 143.7 (дм, J = 252.6 Гц), 142.3 (дм, J = 250.4 Гц), 137.6 (дм, J = 251.2 Гц), 131.5, 131.2, 128.9, 127.0, 124.6, 103.9, 102.6 (т, J = 18.71), 35.1, 24.2, 22.8 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-



60a (67%)

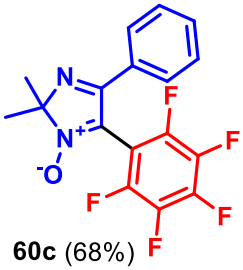
d_6): -135.6-(-)135.7 (м, 2F), -149.7-(-)149.8 (м, 1F), -160.8-(-)161.0 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2937, 2862, 1654, 1588, 1502, 1381, 1298, 1260, 1097, 1007, 955, 845, 768, 692, 658, 634, 610 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 394 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{20}H_{15}F_5N_2O$: C, 60.92; H, 3.83; F, 24.09; N, 7.10; O, 4.06. Найдено (%): C, 60.79; H, 3.92; N, 6.87; F, 23.69.

2-Метил-2-этил-5-(пентафторфенил)-4-фенил-2*H*-имидазол 1-оксид (60b). Выход:


60b (70%)

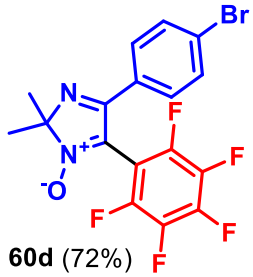
257 мг (70 %), бесцветный порошок, т.пл. 25-27 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.66-7.64 (м, 2H), 7.58-7.55 (м, 1H), 7.47-7.42 (м, 2H), 2.26-2.17 (м, 1H), 2.04-1.94 (м, 1H), 1.63 (с, 3H), 0.59 (т, J = 7.35 Гц, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 164.2, 143.8 (дм, J = 250.9 Гц), 142.4 (дм, J = 253.1 Гц), 137.6 (дм, J = 250.9 Гц), 131.6, 130.9, 128.9, 126.9, 125.8, 104.0, 102.5 (т, J = 18.75 Гц), 30.2, 23.7 6.2 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -135.7-(-)135.9 (м, 2F), -149.6-(-)149.7 (м, 1F), -160.7-(-)160.9 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3065, 2932, 2856, 1654, 1561, 1452, 1365, 1283, 1179, 1075, 990, 792, 693 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 368 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{13}F_5N_2O$: C, 58.70; H, 3.56; F, 25.79; N, 7.61; O, 4.34. Найдено (%): C, 58.57; H, 3.58; N, 7.15; F, 25.43.

2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-4-фенил-2*H*-имидазол 1-оксид (60c). Выход: 240


60c (68%)

мг (68 %), бесцветный порошок, т.пл. 103-105 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.66-7.62 (м, 2H), 7.59-7.55 (м, 1H), 7.47-7.44 (м, 2H), 1.62 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 163.2, 143.8 (дм, J = 253.4 Гц), 142.3 (дм, J = 253.4 Гц), 137.6 (дм, J = 252.3 Гц), 131.5, 131.0, 128.9, 127.0, 124.5, 102.6 (т, J = 18.73 Гц), 101.6, 24.4 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -135.7-(-)135.8 (м, 2F), 149.7-(-)149.8 (м, 1F), 161.8-(-)160.0 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2927, 1656, 1591, 1445, 1337, 1283, 1180, 1078, 988, 794, 694, 648, 586 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 354 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{17}H_{11}F_5N_2O$: C, 57.63; H, 3.13; F, 26.81; N, 7.91, O, 4.52. Найдено (%): C, 57.96; H, 3.24; N, 7.80.

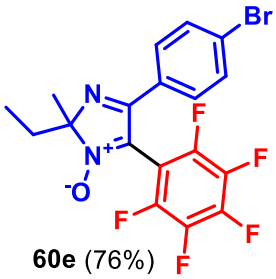
4-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60d).


60d (72%)

Выход: 311 мг (72 %), бесцветный порошок, т.пл. 144-146 °C. R_f 0.65 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.67-7.57 (м, 4H), 1.62 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.5, 143.8 (дм, J = 250.9 Гц), 142.4 (дм, J = 250.9 Гц), 137.6 (дм, J = 250.9 Гц), 132.0, 130.2, 129.1, 102.3 (т, J = 18.60 Гц), 101.7, 24.3 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -135.3-(-)135.4 (м, 2F), -149.6-(-)149.8 (м, 1F), -160.7-(-)160.8 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2931, 2855, 1732, 1656, 1554, 1449, 1366, 1286, 1177, 1149, 1070, 921, 770, 699, 646, 622, 525 $см^{-1}$.

Масс-спектр (EI): m/z 433 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{17}H_{10}BrF_5N_2O$: C, 47.14; H, 2.33; Br, 18.45; F, 21.93; N, 6.47; O, 3.69. Найдено (%): C, 47.38; H, 2.24; N, 6.36; F, 21.57; 18.44.

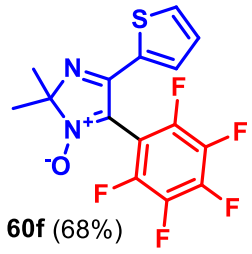
4-(4-Бромфенил)-2-метил-2-этил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60e).



60e (76%)

Выход: 339 мг (76 %), бесцветный порошок, т.пл. 96-98 °C. R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.68-7.58 (м, 4H), 2.27-2.17 (м, 1H), 2.03-1.93 (м, 1H), 1.63 (с, 3H), 0.58 (т, J = 7.24 Гц, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 163.4, 143.8 (дм, J = 250.8 Гц), 142.4 (дм, J = 250.8 Гц), 137.6 (дм, J = 250.8 Гц), 132.0, 130.0, 139.0, 125.6, 125.3, 104.3, 102.2 (т, J = 18.63 Гц), 30.25, 23.6, 6.2 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -135.5-(-)135.6 (м, 2F), -149.6-(-)149.7 (м, 1F), -160.6-(-)160.7 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2992, 2885, 1656, 1588, 1505, 1398, 1331, 1221, 1096, 1070, 983, 930, 835, 795, 728, 698, 657, 620 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 447 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{12}BrF_5N_2O$: C, 48.34; H, 2.70; Br, 17.87; F, 21.24; N, 6.26; O, 3.58. Найдено (%): C, 49.24; H, 2.84; N, 6.36; F, 21.14; Br, 17.78.

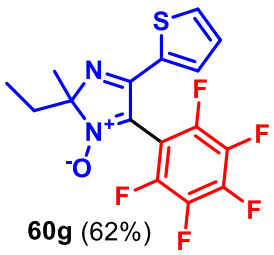
2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-4-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60f).



60f (68%)

Выход: 244 мг (68 %), бесцветный порошок, т.пл. 86-88 °C. R_f 0.45 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.89 (д, 1H, J = 2.26), 7.29-7.27 (м, 1H), 7.14-7.11 (м, 1H), 1.60 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 157.3, 144.0 (дм, J = 251.3 Гц), 142.7 (дм, J = 256.4 Гц), 137.7 (дм, J = 253.1 Гц), 134.1, 131.6, 130.3, 128.7, 123.4, 101.9 (т, J = 18.93 Гц), 101.3, 24.5 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -136.4-(-)136.5 (м, 2F), -149.0-(-)149.2 (м, 1F), -160.4-(-)160.6 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3078, 2938, 1655, 1573, 1451, 1386, 1335, 1244, 1180, 1148, 1056, 986, 915, 852, 770, 721, 666, 631, 567 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 360 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{15}H_9F_5N_2OS$: C, 50.00; H, 2.52; F, 26.36; N, 7.78; O, 4.44; S, 8.90. Найдено (%): C, 50.15; H, 2.36; N, 7.58; F, 26.17; S, 8.99.

2-Метил-2-этил-5-(пентафторфенил)-4-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60g).

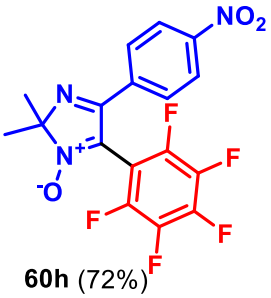


60g (62%)

Выход: 231 мг (62 %), бесцветный порошок, т.пл. 80-82 °C. R_f 0.4 (гексан/EtOAc, 8:2) ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.89 (д, J = 2.47 Гц, 1H), 7.29-7.27 (м, 1H), 7.14-7.11 (м, 1H), 2.24-2.14 (м, 1H), 2.02-1.92 (м, 1H), 1.61 (с, 3H), 0.57 (т, 3H, J = 7.38) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 158.1, 144.6 (дм, J = 251.2 Гц), 142.7 (дм, J = 253.4 Гц), 137.8 (дм, J = 250.3 Гц), 133.9, 131.4-131.7 (м), 130.1-130.4 (м), 128.6-128.9 (м), 124.7, 103.8, 101.8 (т, J = 18.50 Гц), 30.2, 23.9, 6.2 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -136.3-(-)136.7 (м, 2F), -149.0-(-)149.1 (м, 1F), -160.3-(-)160.5 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 3090, 2965, 2880, 2853, 1729, 1654,

1542, 1497, 1444, 1380, 1363, 1283, 1175, 1052, 963, 855, 788, 721, 622, 564 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 374 [M]$^{+}$. Вычислено (%) для: $C_{16}H_{11}F_5N_2OS$: C, 51.34; H, 2.96; F, 25.38; N, 7.48; O, 4.27, S, 8.56. Найдено (%): C, 51.49; H, 3.06; N, 6.72; F, 25.40; S, 8.22.

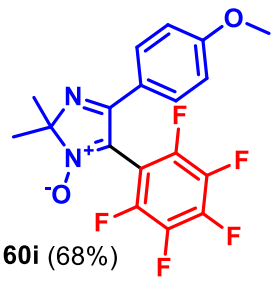
2,2-Диметил-4-(4-нитрофенил)-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60h).



60h (72%)

Выход: 287 мг (72 %), бесцветный порошок, т.пл. 180-182 °C. R_f 0.40 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 8.27 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.5 Гц, 2H); 1.65 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.2, 149.0, 143.8 (дм, J = 250.1 Гц), 142.5 (дм, J = 250.1 Гц), 137.6 (дм, J = 251.6 Гц), 136.7, 128.6, 124.5; 124.0, 102.2 101.7-102.1 (м), 24.2 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -135.0-(-)135.1 (м, 2F), -149.5-(-)149.6 (м, 1F), -160.6-(-)160.8 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 1656, 1608, 1566, 1503, 1409, 1329, 1297, 1239, 1181, 1093, 1031, 924, 860, 772, 714, 686, 646 см$^{-1}$. Масс-спектр (ESI): вычислено 400.0642, найдено 400.0715 [M+H]$^{+}$. Вычислено (%) для: $C_{17}H_{10}F_5N_3O_3$: C, 51.14; H, 2.52; F, 23.79; N, 10.52; O, 12.02. Найдено (%): C, 51.25; H, 2.54; N, 10.22.; F, 23.52.

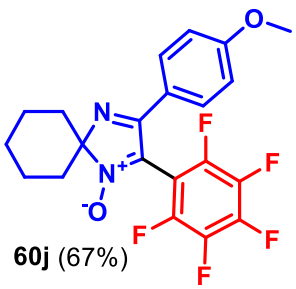
4-(4-Метоксифенил)-2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60i).



60i (68%)

Выход: 261 мг (68 %), бесцветный порошок, т.пл. 116-118 °C. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7.61 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 6.98 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 1.61 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (ДМСО-d_6): δ 162.2, 161.8, 143.8 (дм, J = 250.8 Гц), 142.4 (дм, J = 250.8 Гц), 137.6 (дм, J = 250.8 Гц), 128.8, 124.5, 123.5, 114.3, 102.7-103.9 (м), 101.2, 55.3, 24.6 м.д. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): -136.02-(-)136.08 (м, 2F), -149.8-(-)149.9 (м, 1F), -160.8-(-)160.9 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2987, 2844, 1606, 1560, 1499, 1420, 1366, 1314, 1285, 1170, 1118, 1030, 923, 808, 738, 692, 647, 576 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 384 [M]$^{+}$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{13}F_5N_2O_2$: C, 56.26; H, 3.41; F, 24.72; N, 7.29; O, 8.33. Найдено (%): C, 56.63; H, 3.46; N, 7.02; F, 24.44.

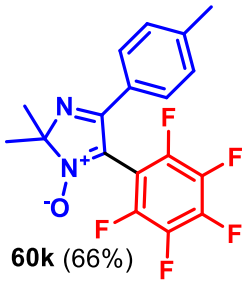
3-(4-Метоксифенил)-2-(пентафторфенил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен 1-оксид (60j). Выход: 284 мг (67 %), бесцветный порошок, т.пл. 156-158 °C. R_f 0.21 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 7.54 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.24-2.16 (м, 2H), 2.04-1.91 (м, 5H), 1.62-1.42 (м, 3H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 163.2, 162.1, 144.6 (дм, J = 253.8 Гц), 142.4 (дм, J = 252.7 Гц), 138.0 (дм, J = 253.5 Гц), 128.8, 125.6, 124.6, 114.4, 104.7, 103.80 (тд, J = 18.3, 4.0 Гц), 55.5, 35.8, 24.9, 23.3 м.д.^{19}F ЯМР ($DCCl_3$): -134.8-(-)134.9 (м, 2F), -149.5-(-



60j (67%)

)149.6 (м, 1F), -160.0-(-)160.2 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2961, 2863, 1656, 1556, 1495, 1376, 1254, 1167, 1065, 1003, 956, 858, 808, 767, 612, 581 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 424 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{21}H_{17}F_5N_2O_2$: C, 59.44; H, 4.04; F, 22.38; N, 6.60; O, 7.54. Найдено (%): C, 59.34; H, 4.17; N, 6.72.

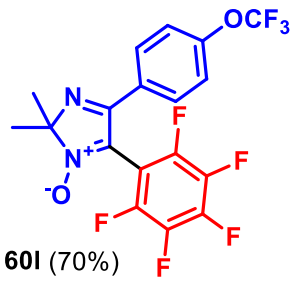
2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-4-(*n*-толил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60k). Выход:



60k (66%)

242 мг (66 %), бесцветный порошок, т.пл. 153-155 °C. R_f 0.22 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 7.44 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.20 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.71 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 146.2, 145.1 (дм, J = 254.6 Гц), 142.5 (дм, J = 255.4 Гц), 142.2, 138.1 (дм, J = 254.6 Гц), 129.8, 128.9, 127.0, 125.6, 103.54 (тд, J = 18.3, 4.0 Гц), 102.1, 25.0, 21.6 м.д. ^{19}F ЯМР ($DCCl_3$): -134.7-(-)134.9 (м, 2F), -149.1-(-)149.3 (м, 1F), -159.9-(-)160.0 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2989, 2938, 1656, 1586, 1497, 1413, 1336, 1179, 1045, 986, 848, 788, 663, 577 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 368 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{13}F_5N_2O$: C, 58.70; H, 3.56; F, 25.79; N, 7.61; O, 4.34. Найдено (%): C, 58.75; H, 3.42; N, 7.80.

2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-4-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол 1-оксид (60l). Выход: 306 мг (70 %), бесцветный порошок, т.пл. 37-40 °C. R_f 0.69



60l (70%)

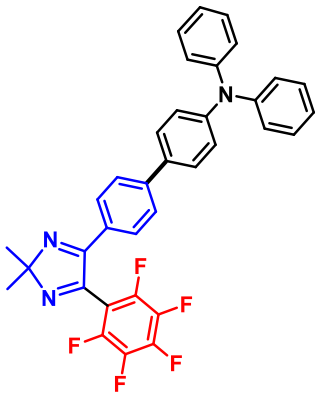
(гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР ($DCCl_3$): δ 7.81-7.78 (м, 2H), 7.44-7.41 (м, 2H), 1.62 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($DCCl_3$): δ 162.1, 150.4, 143.7 (дм, J = 252.5 Гц), 142.48 (дм, J = 251.5 Гц), 137.6 (дм, J = 255.8 Гц), 130.1, 129.5, 124.5, 121.1, 119.0 (кв, J = 257.1 Гц), 102.5-102.2 (м), 101.8, 24.4 м.д. ^{19}F ЯМР ($DCCl_3$): -56.7 (с, 3F), -135.5-(-)135.6 (м, 2F), -149.7-(-)149.8 (м, 1F), -160.8-(-)160.9 (м, 2F) м.д. ИК-спектр (DRA): ν 2997, 1607, 1566, 1490, 1421, 1359, 1267, 1147, 1060, 972, 917, 800, 686, 628, 569, 514 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 438 $[M]^+$. Вычислено (%) для: $C_{18}H_{10}F_8N_2O_2$: C, 49.33; H, 2.30; F, 34.68; N, 6.39; O, 7.30. Найдено (%): C, 49.46; H, 2.28; N, 6.51.

3.2.34 Общая методика синтеза пентафторфенил-замещенных 2*H*-имидазолов (61)

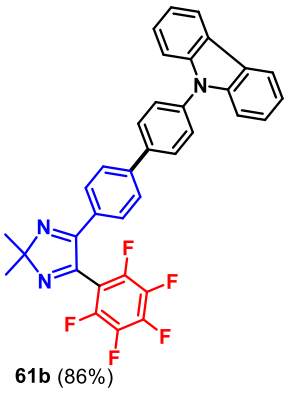
4-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол **59d** (100 мг, 0.24 ммоль, 1 экв), тетракис(трифенилфосфин)палладий (30 мг, 0.024 ммоль, 0,1 экв), и арилбороновую кислоту **60** (0.24 моль, 1 экв) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Затем добавляли карбонат калия (170 мг, 1.2 ммоль, 5 экв), растворенный в воде (5 мл), и перемешивали при 103–105 °C в течение 4 часов. После этого реакционную массу

охлаждали и экстрагировали $CHCl_3$ (4 раза по 40 мл) с последующей отгонкой $CHCl_3$. Продукт реакции **61** выделяли при помощи колоночной хроматографии (сорбент: SiO_2, элюент: гексан/этилацетат 7/3), элюат упаривали при пониженном давлении.

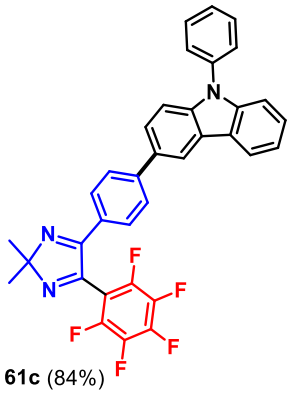
4'-(2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол-4-ил)-N,N-дифенил-[1,1'-бифенил]-4-амин (61a). Выход: 131 мг (94 %), светло-желтый порошок, т.пл. 162 °C. R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 9:1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7.52-7.46 (м, 4H), 7.42–7.37 (м, 2H), 7.21-7.15 (м, 4H), 7.07-7.02 (м, 6H), 6.99-6.93 (т, 2H), 1.61 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 162.8, 155.3, 148.2, 147.7, 143.3, 144.7 (дм, J = 252.0 Гц), 142.2 (дм, J = 252.0 Гц), 137.8 (дм, J = 252.0 Гц), 133.5, 129.6, 129.5, 128.1, 127.9, 126.9, 124.9, 123.7, 123.4, 109.9-109.3 (м), 104.5, 24.0 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -139.14-(-)139.25 (м, 2F), -150.74-(-)150.86 (м, 1F), -160.21-(-)160.36 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 581 $[M]^+$. ИК-спектр (DRA): ν 3034, 3001, 2962, 2930, 1590, 1488, 1326, 1275, 1196, 1077, 1025, 986, 892, 863, 819, 747, 692, 616, 583, 567, 541 см$^{-1}$. Вычислено (%) для: $C_{35}H_{24}N_3F_5$: C, 72.28, H, 4.16, N, 7.23, F, 16.33. Найдено (%): C, 72.49, H, 4.27, N, 7.41.


61a (94%)

9-(4'-(2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол-4-ил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-9*H*-карбазол (61b). Выход: 120 мг (86 %), желтый порошок, т.пл. 170 °C. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 9:1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.18–8.16 (м, 2H), 7.85–7.83 (м, 2H), 7.74-7.72 (м, 2H), 7.69-7.66 (м, 4H), 7.49-7.41 (м, 4H), 7.33–7.30 (м, 2H), 1.74 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 162.7, 153.2, 144.7 (дм, J = 252.4 Гц), 142.9, 142.5 (дм, J = 252.4 Гц), 140.9, 138.9, 137.9 (дм, J = 252.4 Гц), 137.8, 130.5, 128.7, 128.3, 127.62, 127.58, 126.2, 120.5, 120.3, 109.9, 109.8–109.6 (м), 104.6, 23.9 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -138.98-(-)139.06 (м, 2F), -150.32 (т, J = 20.8, 1F), -159.89-(-)160.02 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 579 $[M]^+$. ИК-спектр (DRA): ν 2921, 2852, 1887, 1656, 1600, 1517, 1496, 1448, 1361, 1314, 1223, 1197, 1116, 1075, 1027, 981, 891, 862, 820, 741, 719, 621, 583, 563, 524 см$^{-1}$. Вычислено (%) для: $C_{35}H_{22}N_3F_5$: C, 72.53, H, 3.83, N, 7.25, F, 16.39. Найдено (%): C, 72.74, H, 3.97, N, 7.46.

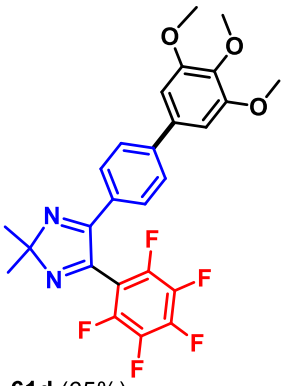

61b (86%)

3-(4-(2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол-4-ил)фенил)-9-фенил-9*H*-карбазол (61c). Выход: 117 мг (84 %), желтый порошок, т.пл. 171 °C. R_f 0,25 (гексан/EtOAc, 9:1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.28 (с, 1H), 8.10 (д, 1H, J = 8 Гц), 7.66-7.64 (м, 2H), 7.57-7.47 (м, 8H), 7.42-7.32 (м, 4H), 1.63 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 162.8, 155.3, 144.71, 144.69 (дм, J = 255.7 Гц), 142.4 (дм, J = 255.7 Гц), 141.6, 140.9, 137.9 (дм, J = 255.7 Гц), 132.0, 130.1, 129.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 126.5, 125.4, 124.1, 123.5, 120.5, 120.4, 119.0, 110.3, 110.2, 109.9–109.6 (м), 104.5, 24.0 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -139.02-(-)139.10 (м, 2F), -150.58 (т, J = 20.7, 1F), -159.99-(-)160.14 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 579 $[M]^+$. ИК-спектр (DRA): ν 3059, 2968, 2925, 2853, 1926, 1728, 1652, 1596, 1545, 1497, 1452, 1408, 1361, 1327, 1300, 1263, 1235, 1194, 1070, 1025, 988, 898, 852, 826, 798, 745, 729, 693, 639, 617, 584, 565, 533 см$^{-1}$. Вычислено (%) для: $C_{35}H_{22}N_3F_5$: C, 72.53, H, 3.83, N, 7.25, F, 16.39. Найдено (%): C, 72.43, H, 4.11, N, 7.31.



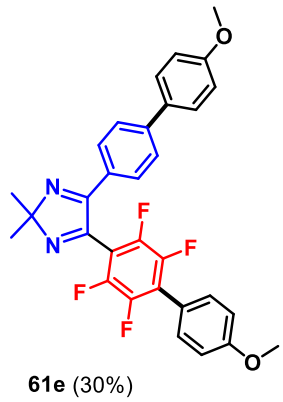
61c (84%)

2,2-Диметил-4-(пентафторфенил)-5-(3',4',5'-триметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2*H*-имидазол (61d). Выход: 79 мг (65 %), бесцветный порошок, т.пл. 153 °C. R_f 0,25 (гексан/EtOAc, 9:1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7.59-7.56 (м, 4H), 6.79 (с, 2H), 3.92 (с, 6H), 3.89 (с, 3H), 1.70 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 162.8, 153.9, 123.6, 123.2, 144.7 (дм, J = 251.5 Гц), 144.0, 142.4 (дм, J = 251.5 Гц), 138.8, 137.9 (дм, J = 251.5 Гц), 135.8, 130.1, 128.1, 127.5, 110.1-109.8 (м), 105.1, 105.0, 104.6, 61.1, 56.6, 56.5, 23.9 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -139.16-(-)139.27 (м, 2F), -150.71-(-)150.82 (м, 1F), -160.19-(-)160.34 (м, 2F) м.д. Масс-спектр (EI): m/z 504 $[M]^+$. ИК-спектр (DRA): ν 2984, 2936, 2838, 2300, 1656, 1586, 1518, 1494, 1454, 1397, 1344, 1296, 1242, 1199, 1171, 1124, 1073, 987, 896, 823, 808, 774, 729, 664, 646, 585, 557, 529 см$^{-1}$. Вычислено (%) для: $C_{26}H_{21}N_2F_5O_3$: C, 61.91, H, 4.20, N, 5.55, F, 18.83, O, 9.51. Найдено (%): C, 62.14, H, 4.31, N, 5.68.



61d (65%)

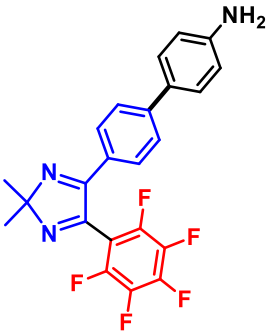
4-(4'-Метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2,2-диметил-5-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*2H*-имидазол (61e). Выход: 38 мг (30 %), светло-желтый порошок, т.пл. 143 °C. R_f 0,3 (гексан/EtOAc, 9:1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7.65-7.53 (м, 6H), 7.02-6.94 (м, 4H), 6.91-6.84 (м, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 1.71 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 161.8, 158.7, 155.2, 152.7, 150.0, 143.7 (дм, J = 251.7 Гц), 142.3, 140.7 (дм, J = 251.7 Гц), 135.1 (м), 131.3, 128.4, 127.2, 127.0, 125.9, 116.1, 113.8, 113.3, 109.1-108.6 (м), 103.1, 54.7, 54.3, 22.9 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -140.02-(-)140.12 (м, 2F), -153.03-(-)153.13 (м, 2F).



61e (30%)

Масс-спектр (EI): m/z 532 $[M]^+$. ИК-спектр (DRA): ν 2961, 2933, 2853, 1728, 1653, 1604, 1488, 1316, 1288, 1250, 1190, 1075, 1028, 1003, 978, 893, 860, 817, 766, 715, 634, 597, 582, 537 см$^{-1}$. Вычислено (%) для: $C_{31}H_{24}N_2F_4O_2$: C, 69.92, H, 4.54, N, 5.26, F, 14.27, O, 6.01. Найдено (%): C, 70.09, H, 4.63, N, 5.47.

4'-(2,2-Диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-4-амин (61f). Выход: 49 мг (48 %), желтый порошок, т.пл. 125 °C. R_f 0,35 (гексан/EtOAc, 9:1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7.56-7.52 (м, 4H), 7.43 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 6.76 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 3.80-3.30 (уш, 2H), 1.69 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР ($CDCl_3$): δ 162.7, 153.2, 146.4, 144.5 (дм, J = 250.0 Гц), 143.2, 141.3–140.8 (м), 137.8 (дм, J = 250.0 Гц), 130.0, 128.8, 128.0, 127.9, 126.5, 115.5, 110.1-109.6 (м), 104.2, 23.9 м.д. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ -139.08-(-)139.16 (м, 2F), -150.67 (т, J = 20.8 Гц, 1F), -160.08-(-)160.23 (м, 2F) м.д. MS (EI): m/z 429 $[M]^+$. ИК (DRA): ν 3410, 3228, 2988, 2924, 2851, 1730, 1598, 1517, 1493, 1437, 1315, 1285, 1221, 1190, 1078, 983, 896, 865, 821, 810, 718, 658, 584, 560, 520 см$^{-1}$. Вычислено (%) для: $C_{23}H_{16}N_3F_5$: C, 64.34, H, 3.76, N, 9.79, F, 22.12. Найдено (%): C, 64.58, H, 3.88, N, 9.66.



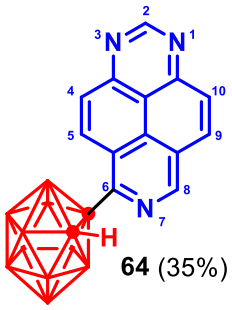
61f (48%)

3.2.35 Методика синтеза моно-карборанил-замещенного производного 1,3,7-триазапирена 64

К раствору 1,2-дикарба-*клозо*-карборана **62-H** (1,39 ммоль, 200 мг) при интенсивном перемешивании в сухом ТГФ при -78°C в атмосфере аргона добавляли 2,5 М раствор *н*-BuLi в гексане (1,53 ммоль, 0,611 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 1 час. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор 1,3,7-триазапирена **1d** (1,53 ммоль, 313 мг) в безводном ТГФ. Раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 15 минут. Затем смесь

снова охлаждали до -78 ° С, добавляли раствор DDQ (1,53 ммоль, 346 мг) в безводном ТГФ, и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов в атмосфере аргона. Полученную смесь подвергали хроматографии на колонке с оксидом алюминия с хлороформом в качестве элюента, полученный элюат концентрировали досуха в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с хлороформом в качестве элюента, полученный элюат упаривали досуха при пониженном давлении.

1-(1,3,7-триазапирен-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекарборан (64). Выход 168,7 мг (35 %), т.пл. >240°C, R_f 0.4 (хлороформ). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.96 (с, 1H, HetAr), 9.51 (д, J=8 Гц, 1H, HetAr), 9,44 (с, 1H, HetAr), 8,605 (д, J=8 Гц, 1H, HetAr), 8,41-8,37 (м, 2H, HetAr), 6,01 (с, 1H, C(B)-H), 3,54-1,57 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 158.66 (CH), 155.08 (C), 154.05 (C), 145.85 (CH), 133.78 (CH), 133.11 (CH), 130.35 (CH), 129.85 (CH), 127.80 (C), 124.85 (C), 121.51 (C), 115.47 (C), 76.20 (C(B)), 61.57 (C(B)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ-1.75 (д, J=130.08 Гц, 1B), -3.39 (с, 1B), -7.65 (д, J=155.77 Гц, 2B), -9.06-(-12.06) (м, 4B), -13.37 (д, J=172.49 Гц, 2B). ИК (DRA): 3052, 2573, 1681, 1624, 1585, 1553, 1500, 1381, 1265, 1202, 1141, 1014, 914, 853, 798, 744, 721, 643 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 347 $[M]^+$. Вычислено для $C_{15}H_{17}N_3B_{10}$: C, 51.86; H, 4.93; B, 31.11; N, 12.10. Найдено: C, 51.82; H, 4.87; B, 31.03; N, 12.28.

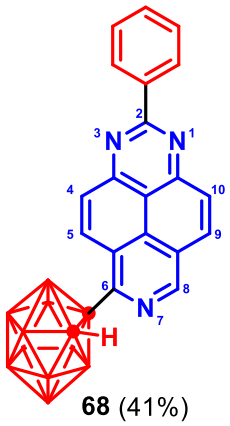


64 (35%)

3.2.36 Общая методика синтеза моно-карборанил-замещенного производного 1,3,7-триазапирена 68 и 69

К карборансодержащему производному 1,3,7-триазапирена **64** (0.28 ммоль, 100 мг) в сухом ТГФ при -78°C в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли 2.5 М раствор фениллития **65-Li** в гексане (0,86 ммоль, 0,0877 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 1 час. Раствору давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 15 минут. Затем смесь снова охлаждали до -78°C, добавляли раствор DDQ (0.57 ммоль, 130 мг) в безводном ТГФ, и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов в атмосфере аргона. Полученную смесь подвергали хроматографии на колонке с оксидом алюминия с хлороформом в качестве элюента, полученный элюат упаривали досуха в вакууме и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с хлороформом в качестве элюента. Полученные два элюата 8,9 упаривали досуха при пониженном давлении.

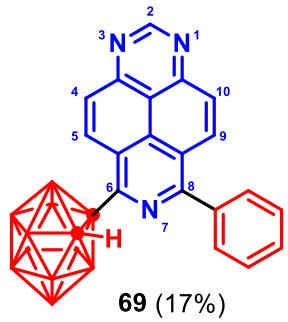
(1-(2-Фенил-1,3,7-триазапирен-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекарборан (68). Выход



68 (41%)

22,3 мг (41%), т.пл. >240°C, R_f 0.1 (хлороформ). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.44 (д, J=12 Гц, 1H, HetAr), 9,37 (с, 1H, HetAr), 8,86-8,84 (м, 2H, HetAr), 8,55 (д, J=8 Гц, 2H, HetAr), 8,41-8,38 (м, 2H, HetAr), 7,61-7,59 (м, 3H, HetAr), 6,02 (с, 1H, C(B)-H), 3,75-2,08 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ□164.68 (C), 155.75 (C), 154.68 (C), 145.65 (CH), 145.53 (C), 138.33 (C), 133.56 (CH), 132.80 (CH), 131.47 (CH), 130.66 (CH), 130.19 (CH), 129.40 (CH), 128.99 (CH), 127.71 (CH), 127.44 (CH), 124.73 (C), 121.34 (C), 113.91 (C), 76.24 (C(B)), 61.48 (C(B)-H), 31.74 (C). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 0.13-(-4.60) (м, 2B), -7.74 (д, J=157.27 Гц, 2B), -8.93-(-12.21) (м, 4B), -13.33 (д, J=154.66 Гц, 2B). ИК (DRA): 3072, 2573, 1628, 1587, 1465, 1396, 1309, 1240, 1013, 916, 832, 800, 724, 690, 615 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 423 $[M]^+$. Вычислено для $C_{21}H_{21}N_3B_{10}$: C, 59.56; H, 5.00; B, 25.52; N, 9.92. Найдено: C, 59.81; H, 5.22; B, 25.19; N, 9.78.

1-(8-Фенил-1,3,7-триазапирен-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекарборан (69). Выход



69 (17%)

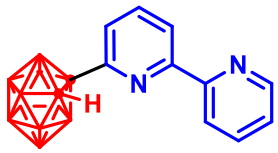
59,7 мг (17%), т.пл. >240°C, R_f 0.4 (хлороформ). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.93 (с, 1H, HetAr), 9,53 (д, J=8 Гц, 1H, HetAr), 8,77 (д, J=8 Гц, 1H, HetAr), 8,37 (д, J=12 Гц, 1H, HetAr), 8,31 (д, J=8 Гц, 1H, HetAr), 7,80-7,78 (м, 2H, HetAr), 7,70-7,66 (м, 3H, HetAr), 5,96 (с, 1H, C(B)-H), 3,12-1,10 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 158.58 (CH), 155.46 (C), 154.66 (C), 154.34 (C), 144.87 (C), 137.74 (C), 134.24 (CH), 133.19 (CH), 131.08 (CH), 129.95 (CH), 129.79 (CH), 129.35 (CH), 129.13 (CH), 122.34 (C), 120.56 (C), 115.92 (C), 76.11 (C(B)), 61.46 (C(B)-H), 29.83 (C), 1.15 (CH). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 0.41-(-6.01) (м, 2B), -7.82 (д, J=149.36 Гц, 2B), -9.11-(-12.26) (м, 4B), -13.57 (д, J=162.84 Гц, 2B). ИК (DRA): 3051, 2954, 2918, 2850, 2587, 1730, 1622, 1462, 1377, 1264, 1180, 1014, 798, 735, 698, 606 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 423 $[M]^+$. Вычислено для $C_{21}H_{21}N_3B_{10}$: C, 59.56; H, 5.00; B, 25.52; N, 9.92. Найдено: C, 59.81; H, 5.23; B, 25.14; N, 9.82.

3.2.37 Общая методика синтеза карборанил-замещенных азинильных производных 71, 72 и бутенинил-замещенного карборана 75

При интенсивном перемешивании к раствору 1,2-*клозо*-карборана **62-H** (1.39 ммоль, 200 мг) в сухом ТГФ при -78 °C в атмосфере аргона добавляли 0.955 мл (1.53 ммоль) 1.6 М раствора *н*-BuLi в *н*-гексане. Реакционную массу перемешивали в течение 30 минут при -

78 °C, затем нагрели до 0 °C и перемешивали еще 1 час. После этого реакционную массу охладили до -78 °C и добавляли раствор соответствующего азин-1-оксида **6c,d,f,i-k** (1.53 ммоль) в сухом ТГФ. Полученный раствор довели до комнатной температуры и перемешивали при ней 15 минут, после чего снова охладили до -78 °C и добавили 0.1 мл AcCl (1.53 ммоль). Образующуюся реакционную массу доводили до комнатной температуры и перемешивали 2 часа, после чего делили на хроматографической колонке на силикагеле, используя смесь этилацетат-гексан в качестве элюента. Полученный элюат концентрировали в вакууме.

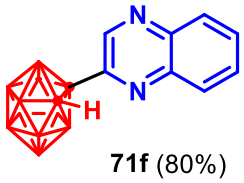
1-(2,2'-Бипиридин-6-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (71c). Выход 173 мг (46



71c (46%)

%), т.пл. 170-172 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.74-8.59 (м, 2H, HetAr), 8.54-8.29 (м, 2H, HetAr), 7.91-7.73 (м, 1H, HetAr), 7.44-7.38 (м, 1H, HetAr), 7.37-7.30 (м, 1H, HetAr), 4.20 (с, 1H, C(B)-H), 3.07-1.65 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 157.12 (C), 154.60 (C), 149.82 (CH), 149.24 (CH), 143.12 (C), 137.15 (CH), 124.51 (CH), 121.94 (CH), 121.41 (CH), 118.06 (CH), 74.09 (C(B)), 58.79 (C(B)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ□6.40-(-5.44) (м, 3B), -6.21-(-22.45) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): ν 3079, 3050, 3004, 2923, 2595, 2582, 2572, 1778, 1625, 1596, 1550, 1458, 1392, 1076, 1023, 992, 782, 737, 721 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 298 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{12}H_{18}N_2B_{10}$: C, 48.32; H, 6.04; N, 9.40; B, 36.24. Найдено (%): C, 48.12; H, 5.85; N, 9.21; B, 35.96.

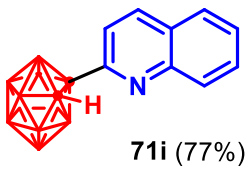
1-(Хиноксалин-2-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (71f). Выход 218 мг (80 %),



71f (80%)

т.пл. 124-126 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 8:2).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.96 (с, 1H, HetAr), 8.10-8.02 (м, 1H, HetAr), 7.96-7.87 (м, 1H, HetAr), 7.81-7.70 (м, 2H, HetAr), 5.02 (с, 1H, C(B)-H), 3.06-1.65 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 145.65(C), 142.63 (C), 142.09 (CH), 140.26(C), 131.48 (CH), 131.33 (CH), 129.42 (CH), 129.19 (CH), 73.17 (C(B)), 57.00 (C(B)-H)). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 0.02-(-5.07) (м, 2B), -5.59-(-22.79) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): ν 3066, 2588, 1611, 1550, 1490, 1416, 1366, 1298, 1209, 1161, 1130, 1069, 1013, 959, 912, 820, 757, 719 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 272 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{10}H_{16}N_2B_{10}$: C, 44.12; H, 5.88; N, 10.29; B, 39.71. Найдено (%): C, 44.30; H, 6.10; N, 10.11; B, 39.39.

1-(Хинолин-2-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додеквборан (71i). Выход 209 мг (77 %), т.пл.

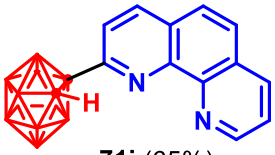


71i (77%)

146-148 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.78 (д, J = 4.88 Гц, 1H, HetAr), 8.62-8.52 (м, 1H, HetAr), 8.24-7.99 (м, 1H, HetAr), 7.79-7.64 (м, 1H, HetAr), 7.63-7.54 (м, 1H, HetAr), 7.48 (д, J

= 4.88 Гц, 1H, HetAr), 4.57 (с, 1H, C(B)-H), 3.24-1.72 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 149.74 (C), 149.09 (CH), 137.94 (C),131.45(CH), 129.75 (CH), 127.84 (CH), 124.64 (C), 124.19 (CH), 120.94 (CH), 74.77 (C(B)), 60.39(C(B)-H)). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 6.10-(-5.68) (м, 3B), -6.21-(-20.67) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): ν 3024, 2593, 2558, 1757, 1508, 1422, 1388, 1340, 1301, 1225, 1168, 1135, 1079, 1011, 848, 764, 719 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 271 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{11}H_{17}N_1B_{10}$: C, 48.71; H, 6.27; N, 5.17; B, 39.85. Найдено (%): C, 48.82; H, 6.49; N, 5.06 B, 40.00.

1-(1,10-Фенантролин-2-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (71j). Выход 209 мг (65 %), т.пл. 244-246 °C, R_f 0.4 (этилацетат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.22-9.05 (м, 1H, HetAr), 8.31-8.18 (м, 2H, HetAr), 7.90-7.76 (м, 3H, HetAr), 7.72-7.62 (м, 1H, HetAr), 5.79 (с, 1H, C(B)-H), 3.08-1.86 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 150.73 (C), 150.53 (CH), 145.60 (C), 144.76 (C), 137.62 (CH), 136.36 (CH), 129.44(C), 128.64 (C), 127.92 (CH), 125.93 (CH), 123.54 (CH), 120.65 (CH), 75.92 (C(B)), 57.49 (C(B)-H).^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 7.39-(-5.65) (м, 3B), -6.21-(-23.08) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): ν 3004, 2562, 1659, 1619, 1587, 1557, 1492, 1448, 1394, 1296, 1170, 1138, 1071, 1025, 850, 733, 716, 698, см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 322 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{14}H_{18}N_2B_{10}$: C, 52.17; H, 5.59; N, 8.70; B, 33.54. Найдено (%): C, 51.84; H, 5.88; N, 8.06; B, 33.88.

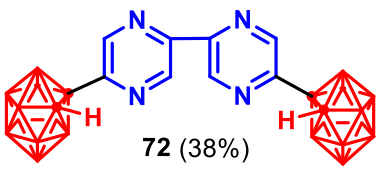


71j (65%)

1-(Пиримидин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (71k). Выход 197 мг (52 %), т.пл. 150-152 °C, R_f 0.1 (гексан/этилацетат, 9:1).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.21-8.96 (м, 1H, HetAr), 8.83-8.58 (м,1H, HetAr), 7.64-7.46 (м, 1H, HetAr), 4.91 (с, 1H, C(B)-H), 3.03-1.67 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 159.42 (C), 158.39 (CH), 118.83 (CH), 100.14 (CH), 73.24 (C(B)), 56.34 (C(B)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 5.04-(-6.48) (м, 3B), -6.70-(-20.38) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): ν 3070, 2953, 2924, 2853, 2653, 2638, 2596, 2586, 2565, 1573, 1548, 1458, 1384, 1289, 1156, 1079, 1011, 848, 721, 697 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 222 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_6H_{14}N_2B_{10}$: C, 32.43; H, 6.30; N, 12.61; B, 48.64. Найдено (%): C, 32.30; H, 6.26; N, 12.55; B, 48.89.

71k (52%)

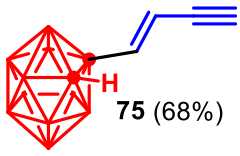
5,5'-Бис(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-2,2'-бипиразин (72). Выход 168 мг (38 %), т.пл. >250 °C, R_f 0.4 (гексан/этилацетат, 9:1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.31 (д, J = 1.36 Гц, 2H, HetAr), 8.79 (д, J = 1.36 Гц, 2H, HetAr), 4.82 (с, 2H, C(B)-H), 3.01-1.63 (м, 20H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 148.76 (C), 147.83 (C), 141.68 (CH), 141.60 (CH), 72.43



72 (38%)

(C(B)), 56.94 (C(B)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 8.83-(-4.98) (м, 3B), -5.74-(-23.25) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): ν 3068, 2598, 2578, 2553, 1464, 1304, 1186, 1129, 1082, 1067, 1023, 1005, 967, 933, 914, 887, 827, 721, 711 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 442 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{12}H_{26}N_4B_{20}$: C, 32.58; H, 5.88; N, 12.67; B, 48.87. Найдено (%): C, 32.16; H, 6.12; N, 12.39; B, 49.23. Монокристалл **72** для РСА был получен путем медленного упаривания раствора в смеси CH_2Cl_2 / гептан (1:1).

(*E*)-1-(Бут-1-ен-3-инил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (75). Выход 151 мг (78 %),



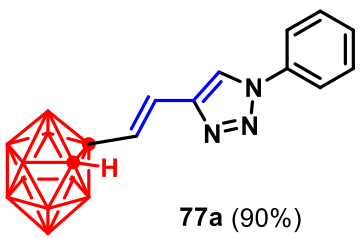
75 (68%)

т.пл. 110-112 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 9:1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6.16 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 5.89 (дд, 1H, J = 2.1 Гц, J=15.7 Гц), 3.55 (с, 1H,C(B)-H), 3.04 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 2.98-1.38 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 136.70 (CH), 117.37 (CH), 99.99 (CH), 82.79(C), 79.02 (C(B)), 60.25(C(B)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$): δ 4.53-(-6.29) (м, 3B), -6.55-(-22.41) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): ν 3293, 3058, 2924, 2563, 2111, 1305, 1262, 1123, 1070, 939, 788, 722, 700, 658, 630 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 194 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_6H_{14}B_{10}$: C, 37.11; H, 7.22; B, 55.67. Найдено (%): C, 37.18; H, 7.24; B, 55.48.

3.2.38 Общая методика синтеза (*E*,*Z*)-1-(2-(4-арил-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов 77

К навеске бор-обогащенного енина **75** (1 ммоль, 1 экв.) в двугорлой круглодонной колбе в хлористом метилене (3 мл) добавляли DIPEA (2 ммоль, 2 экв.), азида **76a-h** (1 ммоль, 1 экв.) и CuI (10 мол. %, 0,1 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-8 часов. После завершения реакции, контролируемой с помощью ТСХ, в реакционную смесь добавляли воду, и продукт реакции **77** экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и перегоняли при пониженном давлении (800 мбар) с получением сырого продукта. Неочищенный продукт далее кристаллизовали из этанола с получением целевых продуктов **77a-h**.

(*E*)-1-(2-(4-Фенил-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77a).

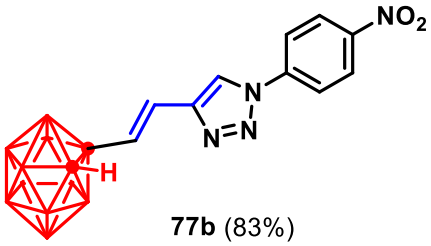


77a (90%)

Бесцветный порошок. Выход 283 мг (90%). Т.пл. 158–160 °C. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 1.83-2.82 (м, 10H, B-H), 3.74 (с, 1H, C(B)-H), 6.75 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 6.91 (д, J = 15.66 Гц, 1H), 7.44–7.51 (м, 1H), 7.53-7.57 (м, 2H), 7.68-7.73 (м, 2H), 7.95 (с, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 60.82, 73.63, 120.30,

120.63, 125.18, 125.43, 129.32, 130.05, 136.71, 143.65. ^{11}B ЯМР (193 МГц, $CDCl_3$): δ -1.81 (д, J = 151.70 Гц, 1B), -4.59 (д, J = 154.03 Гц, 1B), -8.99 (д, J = 152.31 Гц, 2B), -10.90 (д, J = 153,72 Гц, 4B), -12.73 (д, J = 188.56 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{12}H_{19}B_{10}N_3$ 314.2660; Найдено: 314.2664.

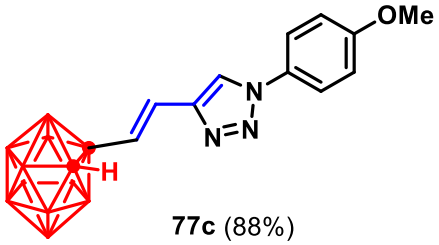
(*E*)-1-(2-(4-(4-Нитрофенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77b). Бесцветный порошок. Выход 299 мг (83%). Т.пл. 215–217 °C. ^{1}H ЯМР



77b (83%)

(600 МГц, $CDCl_3$): δ 1.77–2.92 (м, 10H, B-H), 3.75 (с, 1H, C(B)-H), 6.805 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 6.91 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 7.96 (д, J = 9.12 Гц, 2H), 8.06 (с, 1H), 8.44 (д, J = 9.00 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 60.72, 73.30, 119.92, 120.61, 124.71, 125.81, 126.37, 140.81, 144.44, 147.59. ^{11}B ЯМР (193 МГц, $CDCl_3$): δ -1.80 (д, J = 151.16 Гц, 1B), -4.42 (д, J = 147.37 Гц, 1B), -8.91 (д, J = 152.66 Гц, 2B), -10.93 (д, J = 151.31 Гц, 4B), -12.66 (д, J = 177.02 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{12}H_{18}B_{10}N_4O_2$ 359.2511; Найдено: 359.2512.

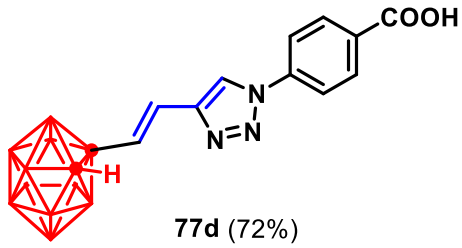
(*E*)-1-(2-(4-(4-Метоксифенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77c). Коричневый порошок. Выход 304 мг (88%). Т.пл. 162–164 °C. ^{1}H ЯМР



77c (88%)

(600 МГц, $CDCl_3$): δ 1.81–2.81 (м, 10H, B-H), 3.74 (с, 1H, C(B)-H), 3.87 (с, 3H), 6.72 (д, J = 15.66 Гц, 1H), 6.90 (д, J = 15.72 Гц, 1H), 7.03 (д, J = 8.82 Гц, 2H), 7.59 (д, J = 8.94 Гц, 2H), 7.87 (д, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 55.81, 60.84, 73.69, 115.08, 120.47, 122.34, 125.00, 125.56, 130.11, 143.49, 160.31. ^{11}B ЯМР (193 МГц, $CDCl_3$): δ -1.82 (д, J = 148.97 Гц, 1B), -4.68 (д, J = 150.15 Гц, 1B), -9.01 (д, J = 152.43 Гц, 2B), -10.92 (д, J = 148.03 Гц, 4B), -12.69 (д, J = 175.01 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{21}B_{10}N_3O$ 344.2766; Найдено: 344.2770.

(*E*)-1-(2-(4-(4-Карбоксифенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77d). Оранжевый порошок. Выход 258 мг (72%). Т.пл. 238–240 °C. ^{1}H ЯМР

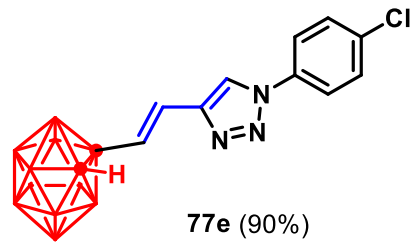


77d (72%)

(600 МГц, DMSO-d_6): δ 1.75–2.73 (м, 10H, B-H), 5.53 (с, 1H, C(B)-H), 6.82 (д, J = 15.78 Гц, 1H), 7.02 (д, J = 15.84 Гц, 1H), 8.01 (д, J = 8.04 Гц, 2H), 8.14 (д, J = 8.10 Гц, 2H), 9.08 (с, 1H), 13.27 (уш.с, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ 61.75, 74.27, 119.81, 122.05, 124.40,

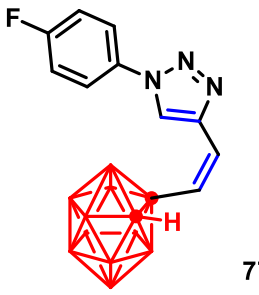
124.99, 130.81, 131.09, 139.17, 143.42, 166.29. ^{11}B ЯМР (193 МГц, DMSO-d_6): δ -3.03 (д, J = 148.78 Гц, 1B), -5.14 (уш.с, 1B), -9.37 (д, J = 152.91 Гц, 2B), -10.30-(-18.07) (м, 6B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{19}B_{10}N_3O_2$ 358.2559; Найдено: 358.2559.

(*E*)-1-(2-(4-(4-Хлорфенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77e). Светло-коричневый порошок. Выход 314 мг (90%). Т.пл. 178–180 °C. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $DCCl_3$): δ 1.78–2.79 (м, 10H, B-H), 3.75 (с, 1H, C(B)-H), 6.75 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 6.90 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 7.52 (д, J = 8.82 Гц, 2H), 7.66 (д, J = 8.82 Гц, 2H), 7.93 (с, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ 66.99, 79.54, 127.04, 127.22, 127.39, 129.48, 130.31, 135.13, 138.46, 140.34, 148.53. ^{11}B ЯМР (193 МГц, $DCCl_3$): δ -1.83 (д, J = 150.88 Гц, 1B), -4.51 (д, J = 131.05 Гц, 1B), -8.98 (д, J = 152.68 Гц, 2B), -10.94 (д, J = 149.67 Гц, 4B), -12.72 (д, J = 194.89 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{12}H_{18}B_{10}ClN_3$ 348.2271; Найдено: 348.2275.



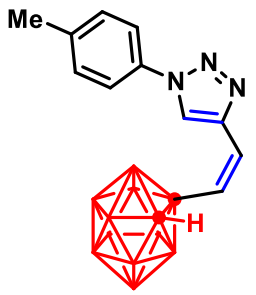
77e (90%)

(*Z*)-1-(2-(4-(4-Фторфенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77f). Желтый порошок. Выход 299 мг (90%). Т.пл. 156–158 °C. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 1.76–2.78 (м, 10H, B-H), 3.74 (с, 1H, C(B)-H), 6.75 (д, J = 15.66 Гц, 1H), 6.90 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 7.21-7.25 (м, 2H), 7.65–7.71 (м, 2H), 7.91 (с, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 60.76, 73.53, 117.07 (д, $^2J_{CF}$ = 15.00 Гц), 120.43, 122.67 (д, $^3J_{CF}$ = 5.00 Гц), 125.25, 125.39, 132.98, 143.76, 162.77 (д, $^1J_{CF}$ = 166.00 Гц). ^{11}B ЯМР (193 МГц, $CDCl_3$): δ -1.81 (д, J = 148.74 Гц, 1B), -4.55 (d, J = 150.58 Гц, 1B), -8.97 (d, J = 152.41 Гц, 2B), -10.90 (d, J = 151.99 Гц, 4B), -12.71 (d, J = 192.48 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{12}H_{18}B_{10}FN_3$ 332.2566; Найдено: 332.2568.



77f (90%)

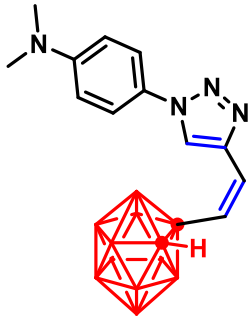
(*Z*)-1-(2-(4-(4-Метилфенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77g). Бесцветный порошок. Выход 289 мг (88%). Т.пл. 182–184 °C. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 1.84–2.89 (м, 10H, B-H), 2.43 (с, 3H), 3.74 (с, 1H, C(B)-H), 6.73 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 6.90 (д, J = 15.60 Гц, 1H), 7.33 (д, J = 8.04 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 8.40 Гц, 2H), 7.91 (с, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 21.3, 60.80, 73.66, 120.28, 120.58, 125.02, 125.54, 130.54, 134.45, 139.55, 143.52. ^{11}B ЯМР (193 МГц, $CDCl_3$): δ -1.82 (д, J = 149.94 Гц, 1B), -4.62 (д, J = 131.93 Гц, 1B), -9.01 (д, J = 152.43 Гц, 2B), -10.92 (д, J = 152.70



77g (88%)

Гц, 4B), -12.75 (д, J = 191.26 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{21}B_{10}N_3$ 328.2817; Найдено: 328.2823.

(*Z*)-1-(2-(4-(4-Диметиламинофенил)-1,2,3-триазол-4-ил)винил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (77h). Желтый порошок. Выход 286 мг (80%). Т.пл. 148–150 °C. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 1.85–2.79 (м, 10H, B-H), 3.02 (с, 6H), 3.73 (с, 1H, C(B)-H), 6.69 (д, J = 15.66 Гц, 1H), 6.76 (д, J = 9.06 Гц, 2H), 6.89 (д, J = 15.66 Гц, 1H), 7.50 (д, J = 9.00 Гц, 2H), 7.82 (с, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 40.56, 60.86, 73.83, 112.39, 120.31, 122.03, 124.47, 125.87, 126.22, 143.19, 150.91. ^{11}B ЯМР (193 МГц, $CDCl_3$): δ -1.84 (д, J = 151.64 Гц, 1B), -4.67 (д, J = 121.72 Гц, 1B), -9.04 (д, J = 152.31 Гц, 2B), -10.90 (д, J = 151.46 Гц, 4B), -12.74 (д, J = 197.36 Гц, 2B). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{24}B_{10}N_4$ 357.3082; Найдено: 357.3091.

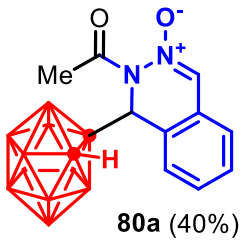


77h (80%)

3.2.39 Общая методика синтеза карборанил-модифицированных соединений 80a-f и 81

При интенсивном перемешивании к раствору 1,2-*клозо*-карборана **62-H** (1.39 ммоль, 200 мг) в сухом ТГФ при -78 °C в атмосфере аргона добавляли 0.955 мл (1.53 ммоль) 1.6 M раствора *н*-BuLi в *н*-гексане. Реакционную массу перемешивали в течение 30 минут при -78 °C, затем нагрели до 0 °C и перемешивали еще 1 час. После этого реакционную массу охладили до -78 °C и добавляли раствор фталазин-N-оксида **6e** (1.53 ммоль) и соответствующего ацилирующего реагента (1.53 ммоль), в частности TFFA, в сухом ТГФ. Образующуюся реакционную массу доводили до комнатной температуры и перемешивали 2 часа, после чего делили на хроматографической колонке на силикагеле, используя смесь этилацетат-гексан в качестве элюента. Полученный элюат упаривали досуха при пониженном давлении.

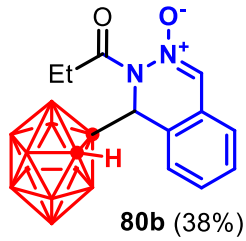
1-(3-Ацетил-2-оксидо-3,4-дигидрофталазин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (80a). Выход 184 мг (40 %), т.пл. 140-142 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 1:1).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.56 (с, 1H, HetAr), 7.52-7.41 (м, 2H, HetAr), 7.39-7.34 (м, 1H, HetAr), 7.33-7.28 (м, 1H, HetAr), 6.51 (с, 1H, (sp^3) — HetAr), 4.07 (с, 1H, C(B)-H), 2.87-1.48 (м, 10H, B-H), 2.44 (с, 3H, C$\underline{H}_3$CO). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 170.03 (C), 130.37 (CH), 130.32 (CH), 128.64 (CH), 127.25 (C), 125.80 (C), 125.20 (CH), 124.61 (CH), 75.18 (C(B)), 59.52 (C(B)-H), 56.95 (C(sp^3)-H), 22.77 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.91-(-



80a (40%)

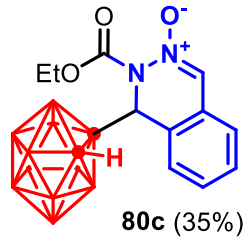
5.69) (м, 2B), -6.38-(-18.48) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3046, 2958, 2587, 1702, 1590, 1558, 1454, 1363, 1292, 1228, 1171, 1113, 1021, 841, 754, 678, 589 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 332 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{12}H_{20}N_2O_2B_{10}$: C, 43.37; H, 6.03; N, 8.43; O, 9.64; B, 32.53. Найдено (%): C, 43.12; H, 6.26; N, 8.29 B, 32.14.

1-(3-Пропионил-2-оксидо-3,4-дигидрофталазин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (80b). Выход 182 мг (38 %), т.пл. >240 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 7:3).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.56 (с, 1H, HetAr), 7.51-7.43 (м, 2H, HetAr), 7.39-7.35 (м, 1H, HetAr), 7.32-7.28 (м, 1H, HetAr), 6.52 (с, 1H, (sp^3) — HetAr), 4.08 (с, 1H, C(B)-H), 3.20-3.05 (м, 1H, $CH_3C\underline{H_2}CO$), 2.87-1.43 (м, 10H, B-H), 2.58-2.44 (м, 1H, $CH_3C\underline{H_2}CO$), 1.12 (т, J=7.36 Гц, 3H, $C\underline{H_3}CH_2CO$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 173.96 (C), 130.33 (CH), 130.29 (CH), 127.39 (C), 125.86 (C), 125.16 (CH), 124.80 (CH), 75.28 (C(B)), 59.51 (C(B)-H), 57.11 (C(sp^3)-H), 28.12 (CH_2), 8.88 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 6.46-(-6.01) (м, 3B), -6.68-(-20.35) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): 3036, 2954, 2619, 2581, 1710, 1593, 1560, 1455, 1359, 1276, 1240, 1203, 1155, 1109, 1054, 849, 755, 693 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 346 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{13}H_{22}N_2O_2B_{10}$: C, 45.09; H, 6.36; N, 8.09; O, 9.25; B, 31.21. Найдено (%): C, 45.54; H, 6.70; N, 7.71 B, 30.91.



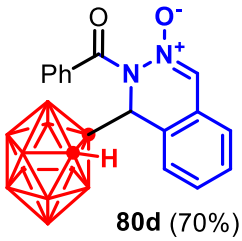
80b (38%)

1-(3-Этоксикарбонил-2-оксидо-3,4-дигидрофталазин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (80c). Выход 175 мг (35 %), т.пл. 144-146 °C, R_f 0.1 (гексан/этилацетат, 8:2).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.46 (с, 1H, HetAr), 8.21-8.06 (м, 1H, HetAr), 7.68-7.52 (м, 2H, HetAr), 7.36-7.28 (м, 1H, HetAr), 6.11 (с, 1H, (sp^3) — HetAr), 4.36-4.19 (м, 2H, $CH_3C\underline{H_2}OCO$), 3.69 (с, 1H, C(B)-H), 2.99-1.51 (м, 10H, B-H), 1.31 (т, J=7.12 Гц, 3H, $C\underline{H_3}CH_2OCO$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 162.25 (C), 133.84 (C), 133.32 (CH), 130.40 (CH), 128.73 (CH), 127.63 (CH), 125.48 (C), 75.00 (C(B)), 64.45 (CH_2), 59.64 (C(B)-H), 58.07 (C(sp^3)-H), 14.45 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.59-(-5.89) (м, 2B), -6.49-(-23.57) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3045, 2979, 2860, 2567, 1667, 1460, 1441, 1420, 1371, 1306, 1234, 1153, 1089, 1010, 959, 725 $см^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 362 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{13}H_{22}N_2O_3B_{10}$: C, 43.09; H, 6.08; N, 7.74; O, 13.26; B, 29.83. Найдено (%): C, 43.46; H, 6.39; N, 7.81 B, 29.55.



80c (35%)

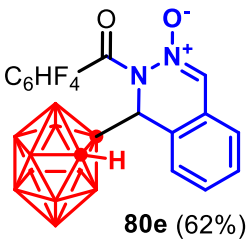
1-(3-Бензоил-2-оксидо-3,4-дигидрофталазин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (80d). Выход 383 мг (70 %), т.пл. 208-210 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 7:3).



80d (70%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.58-7.32 (м, 10H, Ar+HetAr), 6.27 (с, 1H, (sp^3) — HetAr), 4.31 (с, 1H, C(B)-H), 3.02-1.56 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 167.97 (C), 133.03 (C), 132.57 (CH), 130.43 (CH), 130.11 (CH), 128.61 (CH), 128.49 (CH), 127.09 (CH), 126.93 (C), 126.10 (C), 125.09 (CH), 122.73 (CH), 75.60 (C(B)), 59.89 (C(B)-H), 59.76 (C(sp^3)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 21.08-(-5.86) (м, 4B), -6.41-(-25.55) (м, 6B). ИК-спектр (DRA): 3073, 2958, 2635, 2575, 1668, 1592, 1557, 1491, 1455, 1374, 1333, 1235, 1180, 1165, 1125, 1086, 1016, 908, 836, 788, 729, 703 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 394 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{17}H_{22}N_2O_2B_{10}$: C, 51.78; H, 5.58; N, 7.11; O, 8.12; B, 27.41. Найдено (%): C, 52.05; H, 5.75; N, 7.03 B, 27.08.

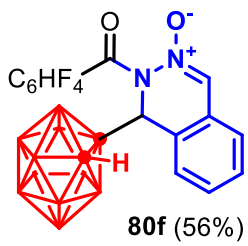
1-(3-(2,3,4,5-Тетрафторбензоил)-2-оксидо-3,4-дигидрофталазин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (80e). Выход 289 мг (62%), т.пл. 200-202 °C, R_f 0.1 (гексан/этилацетат, 8:2).



80e (62%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.49-7.38 (м, 2H, HetAr), 7.37-7.32 (м, 2H, HetAr), 7.30-7.24 (м, 1H, HetAr), 7.16-7.06 (м, 1H, $C_6\underline{H}F_4CO$), 6.25 (с, 1H, (sp^3) — HetAr), 4.05 (с, 1H, C(B)-H), 2.82-1.39 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 161.61 (C), 148.50 (CF), 146.13 (CF), 144.29 (CF), 141.70 (CF), 139.14 (C), 130.71 (CH), 130.45 (CH), 128.35 (CH), 126.40 (C), 125.75 (C), 125.43 (CH), 122.91 (CH), 111.50 (CH), 75.28 (C(B)), 60.08 (C(B)-H)), 59.53 (C(sp^3)-H). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 5.23-(-5.20) (м, 2B), -5.78-(-21.73) (м, 8B). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$, δ): -136.83-(-137.14) (м, 1F), -139.54-(-139.90) (м, 1F), -148.74-(-149.07) (м, 1F), -153.58-(-153.96) (м, 1F). ИК-спектр (DRA): 3074, 3032, 2949, 2580, 2559, 1683, 1595, 1566, 1525, 1486, 1375, 1309, 1229, 1198, 1167, 1116, 1095, 1044, 969, 907, 805, 756, 706 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 466 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{17}H_{18}N_2O_2F_4B_{10}$: C, 43.78; H, 3.86; N, 6.01; O, 6.87; F, 16.31; B, 23.17. Найдено (%): C, 43.83; H, 3.85; N, 5.83 B, 22.96.

1-(3-Изобутирил-2-оксидо-3,4-дигидрофталазин-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (80f). Выход 280 мг (56 %), т.пл. 168-170 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 7:3).

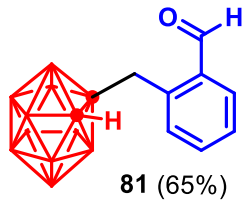


80f (56%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.56 (с, 1H, HetAr), 7.52-7.43 (м, 2H, HetAr), 7.40-7.35 (м, 1H, HetAr), 7.33-7.29 (м, 1H, HetAr), 6.45 (с, 1H, (sp^3)-HetAr), 4.10 (с, 1H, C(B)-H), 3.59-3.44 (м, 1H, $(CH_3)_2C\underline{H}CO$), 2.88-1.47 (м, 10H, B-H), 1.28 (д, J=6.92 Гц, 3H, $(C\underline{H_3})_2CHCO$), 0.94 (д, J=6.92

Гц, 3H, ($C\underline{H}_3$)$_2$CHCO). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 177.61 (C), 130.32 (CH), 130.27 (CH), 128.65 (CH), 127.53 (C), 125.95 (C), 125.06 (CH), 124.82 (CH), 75.40 (C(B)), 59.63 (C(B)-H), 57.40 (C(sp^3)-H), 33.12 (CH), 19.71 (CH), 19.44 (CH). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.55-(-5.51) (м, 2B), -5.68-(-26.09) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3073, 2977, 2938, 2634, 2604, 2566, 1685, 1623, 1588, 1559, 1453, 1380, 1280, 1241, 1205, 1165, 1107, 809, 750, 716, 679 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 360 [M]$^+$. Вычислено (%) для $C_{14}H_{24}N_2O_2B_{10}$: C, 46.67; H, 6.67; N, 7.78; O, 8.88; B, 30.00. Найдено (%): C, 47.06; H, 6.93; N, 7.78; B, 29.66.

1-(2-Формилбензил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (81). Выход 236 мг (65 %), т.пл. 116-118 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 9:1).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 10.00 (с, 1H, C$\underline{H}$O), 7.83-7.77 (м, 1H, Ar), 7.66-7.54 (м, 2H, Ar), 7.31-7.26 (м, 1H, Ar), 4.16 (с, 1H, C(B)-H), 4.01 (с, 2H, C$\underline{H}_2$), 2.89-1.58 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 194.47 (CH), 136.40 (CH), 136.25 (C), 134.11 (CH), 133.74 (CH), 129.13 (CH), 74.94 (C(B)), 61.97 (C(B)-H)), 39.18 (CH_2). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.72-(-6.87) (м, 2B), -7.21-(-25.84) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3044, 2930, 2860, 2764, 2602, 2564, 1687, 1598, 1575, 1428, 1295, 1193, 1017, 864, 751, 721, 655 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 262 [M]$^+$. Вычислено (%) для $C_{10}H_{18}OB_{10}$: C, 45.86; H, 6.87; O, 6.11; B, 41.22. Найдено (%): C, 46.21; H, 6.49; B, 40.89.



81 (65%)

3.2.40 Методика синтеза металлокомплексов [Cu(hfac)$_2$71j] и [Cu(hfac)$_2$71jTFA]$_2$

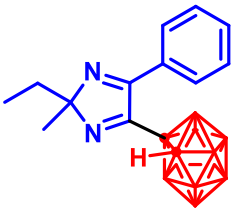
К раствору соединения **71j** (0.15 ммоль, 48 мг) в CH_2Cl_2 (0.8 мл) добавляется Cu(hfac)$_2$ (0.15 ммоль, 72 мг), растворенный в MeOH (0.2 мл). К образованной смеси добавляется гептан (2 мл). Полученные монокристаллы [Cu(hfac)$_2$**71j**] и [Cu(hfac)$_2$**71j**TFA]$_2$ были изучены с помощью РСА.

3.2.41 Общая методика синтеза карборанил-модифицированных 2*H*-имидазолов 83

При интенсивном перемешивании к раствору 1,2-*клозо*-карборана **62-H** (1.39 ммоль, 200 мг) в сухом ТГФ при -78 °C в атмосфере аргона добавляли 0.955 мл (1.53 ммоль) 1.6 М раствора *н*-BuLi в *н*-гексане. Реакционную массу перемешивали в течение 30 минут при -78 °C, затем нагрели до 0 °C и перемешивали еще 1 час. После этого реакционную массу охладили до -78 °C и добавляли раствор соответствующего 2*H*-имидазол-1-оксида **39b-e** (1.53 ммоль) в сухом ТГФ. Полученную смесь довели до комнатной температуры и перемешивали при ней 15 минут, после чего добавили 0.1 мл AcCl (1.53 ммоль).

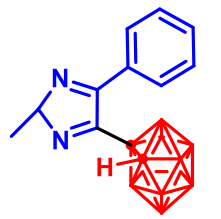
Образующуюся реакционную массу перемешивали 2 часа, после чего проводили очистку на хроматографической колонке на силикагеле, используя смесь этилацетат-гексан в качестве элюента. Полученный элюат упаривали досуха при пониженном давлении.

1-(2-Этил-2-метил-5-фенил-*2H*-имидазол-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (83b). Выход 182 мг (40 %), т.пл. 106-108 °C, R_f 0.5 (гексан/этилацетат, 8:2).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.53-7.40 (м, 3H, Ph), 7.38-7.33 (м, 2H, Ph), 4.58 (с, 1H, C(B)-H), 2.81-1.69 (м, 10H, B-H), 2.17-1.99 (м, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 1.49 (с, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 0.66 (т, J=7.36 Гц, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 163.75 (C), 159.34 (C), 132.83 (C), 130.13 (CH), 128.44 (CH), 128.35 (CH), 103.07 (C), 69.36 (C(B)), 61.47 (C(B)-H), 30. 48 (CH_2), 22.24 (CH_3), 7.99 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 3.19-(-5.53) (м, 2B), -5.98-(-28.78) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3217, 3026, 2975, 2925, 2635, 2576, 1552, 1445, 1262, 1176, 1014, 908, 801, 757, 721, 695, 613 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 328 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{14}H_{24}N_2B_{10}$: C, 51.19; H, 7.36; B, 32.91; N, 8.53. Найдено (%): C, 50.85; H, 7.37; N, 8.11.



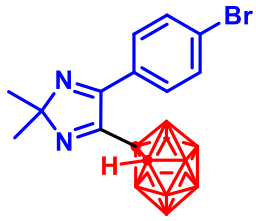
83b (40%)

1-(2,2-Диметил-5-фенил-*2H*-имидазол-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (83c). Выход 180 мг (44 %), т.пл. 126-128 °C, R_f 0.6 (гексан/этилацетат, 8:2).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.53-7.40 (м, 3H, Ph), 7.39-7.33 (м, 2H, Ph), 4.58 (с, 1H, C(B)-H), 2.89-1.63 (м, 10H, B-H), 1.50 (с, 6H, $C\underline{H}_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 163.01 (C), 158.83 (C), 132.65 (C), 130.14 (CH), 128.41 (CH), 128.30 (CH), 100.77 (C), 69.32 (C(B)), 61.55 (C(B)-H), 23.38 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 5.54-(-5.57) (м, 2B), -6.74-(-25.17) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3291, 3067, 2981, 2932, 2896, 2561, 1489, 1369, 1212, 1134, 1018, 906, 720, 696, 586 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 314 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{13}H_{22}N_2B_{10}$: C, 49.66; H, 7.05; B, 34.38; N, 8.91. Найдено (%): C, 49.82; H, 6.86; N, 8.49.



83c (43 %)

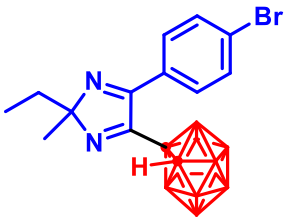
1-(5-(4-Бромофенил)-2,2-диметил-*2H*-имидазол-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (83d). Выход 300 мг (55 %), т.пл. 102-104 °C, R_f 0.3 (гексан/этилацетат, 9:1).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.62-7.56 (м, 2H, Ph), 7.29-7.23 (м, 2H, Ph), 4.63 (с, 1H, C(B)-H), 2.91-1.63 (м, 10H, B-H), 1.49 (с, 6H, $C\underline{H}_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 162.14 (C), 158.59 (C), 131.67 (CH), 131.64 (C), 130.05 (CH), 124.67 (C), 101.01 (C), 69.12 (C(B)), 61.75 (C(B)-H), 23.33 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.67-(-5.33) (м, 2B), -6.03-(-28.14) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3211, 3070, 2988, 2934, 2850, 2576, 1726, 1591, 1481, 1392, 1263, 1176, 1070, 1012, 911, 823, 717, 636 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 393



83d (55%)

$[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{13}H_{21}N_2BrB_{10}$: C, 39.70; H, 5.38; B, 27.49; Br, 20.31; N, 7.12. Найдено (%): C, 39.47; H, 5.17; N, 6.79; Br, 19.98.

1-(5-(4-Бромофенил)-2-этил-2-метил-*2H*-имидазол-4-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (83e). Выход 277 мг (49 %), т.пл. 84-86 °C, R_f 0.3 (гексан/этилацетат, 9:1).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.63-7.55 (м, 2H, Ph), 7.29-7.22 (м, 2H, Ph), 4.63 (с, 1H, C(B)-H), 2.91-1.61 (м, 10H, B-H), 2.13-1.99 (м, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$), 1.48 (с, 3H, $C\underline{H_3}$), 0.65 (т, J=7.36 Гц, 3H, $CH_2C\underline{H_3}$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 162.83 (C), 159.08 (C), 131.79 (C), 131.69 (CH), 130.08 (CH), 124.63 (C), 103.31 (C), 69.15 (C(B)), 61.67 (C(B)-H), 30.48 (CH_2), 22.16 (CH_3), 8.05 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 3.27-(-26.46) (м, 10B). ИК-спектр (DRA): 3217, 3069, 2971, 2926, 2853, 2605, 2577, 1621, 1593, 1483, 1466, 1392, 1286, 1172, 1070, 1012, 966, 827, 715 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 407 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{14}H_{23}N_2BrB_{10}$: C, 41.28; H, 5.69; B, 26.54; Br, 19.62; N, 6.88. Найдено (%): C, 41.12; H, 5.26; N, 6.49.

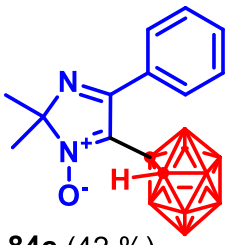


83e (49%)

3.2.42 Общая методика синтеза карборанил-модифицированных 2*H*-имидазол-1-оксидов 84

При интенсивном перемешивании к раствору 1,2-*клозо*-карборана **62-H** (1.39 ммоль, 200 мг) в сухом ТГФ при -78 °C в атмосфере аргона добавляли 0.955 мл (1.53 ммоль) 1.6 М раствора *н*-BuLi в *н*-гексане. Реакционную массу перемешивали в течение 30 минут при -78 °C, затем нагрели до 0 °C и перемешивали еще 1 час. После этого реакционную массу охладили до -78 °C и добавляли раствор соответствующего 2*H*-имидазол-1-оксида **39b-e** (1.53 ммоль) в сухом ТГФ. Полученный раствор довели до комнатной температуры и перемешивали при ней 15 минут, после чего добавили раствор DDQ в ТГФ (1.53 ммоль). Образующуюся реакционную массу кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 1 часа, после чего фильтровали через слой оксида алюминия, используя этилацетат в качестве элюента. Полученный элюат упаривали досуха при пониженном давлении, далее осадок делили на хроматографической колонке на силикагеле, используя смесь этилацетат-гексан в качестве элюента. Нужную фракцию упаривали досуха при пониженном давлении.

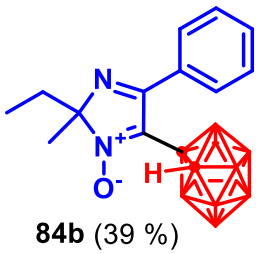
1-(2,2-Диметил-1-оксидо-4-фенил-*2H*-имидазол-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (84c). Выход 192 мг (42 %), т.пл. 112-114 °C, R_f 0.4 (гексан/этилацетат, 1:1).



84c (42 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.56-7.44 (м, 3H, Ph), 7.42-7.36 (м, 2H, Ph), 6.03 (с, 1H, C(B)-H), 3.08-1.65 (м, 10H, B-H), 1.59 (с, 6H, C<u>H</u>$_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 166.41 (C), 133.08 (C), 130.54 (CH), 129.18 (C), 128.53 (CH), 128.35 (C), 101.38 (C), 65.66 (C(B)), 57.64 (C(B)-H), 24.71 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 20.83-(-5.15) (м, 3B), -6.76-(-29.08) (м, 7B). ИК-спектр (DRA): 3061, 2997, 2985, 2935, 2653, 2576, 1612, 1505, 1366, 1247, 1059, 958, 755, 721, 692, 656 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 330 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{13}H_{22}N_2OB_{10}$: C, 47.25; H, 6.71; B, 32.72; N, 8.48; O, 4.84. Найдено (%): C, 47.42; H, 6.76; N, 8.00.

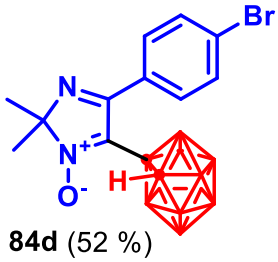
1-(2-Этил-2-метил-1-оксидо-4-фенил-*2H*-имидазол-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (84b). Выход 186 мг (39 %), т.пл. 138-140 °C, R_f 0.4 (гексан/этилацетат, 8:2).



84b (39 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.56-7.44 (м, 3H, Ph), 7.42-7.35 (м, 2H, Ph), 6.06 (с, 1H, C(B)-H), 2.92-1.64 (м, 10H, B-H), 2.23-2.10 (м, 1H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 2.08-1.98 (м, 1H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 1.59 (с 3H, C<u>H</u>$_3$), 0.62 (т, J=7.32 Гц, 3H, CH$_2$C<u>H</u>$_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 167.38 (C), 133.23 (C), 130.59 (C), 130.52 (CH), 128.54 (CH), 128.39 (CH), 103.64 (C), 65.56 (C(B)), 57.63 (C(B)-H), 31.09(CH_2), 24.10 (CH_3), 6.71(CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 15.54-(-6.22) (м, 2B), -7.20-(-32.40) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3208, 3048, 2994, 2922, 2595, 2571, 1576, 1487, 1388, 1317, 1062, 961, 751, 720, 691 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 344 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{14}H_{24}N_2OB_{10}$: C, 48.82; H, 7.02; B, 31.39; N, 8.13; O, 4.64. Найдено (%): C, 48.54; H, 7.12; N, 7.83.

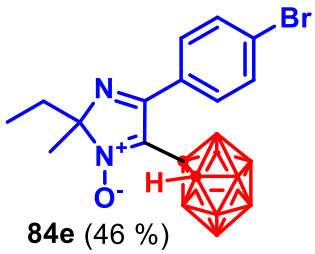
1-(4-(4-Бромофенил)-2,2-диметил-1-оксидо-*2H*-имидазол-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (84d). Выход 296 мг (52 %), т.пл. 136-138 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 9:1).



84d (52 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.66-7.59 (м, 2H, Ph), 7.31-7.26 (м, 2H, Ph), 6.06 (с, 1H, C(B)-H), 2.83-1.66 (м, 10H, B-H), 1.57 (с, 6H, C<u>H</u>$_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 165.56 (C), 132.05 (C), 131.82 (CH), 130.05 (CH), 129.02 (C), 125.12 (C), 101.57 (C), 65.50 (C(B)), 57.64 (C(B)-H), 24.69 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.03-(-5.44) (м, 2B), -6.36-(-31.70) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3220, 3075, 2988, 2933, 2854, 2598, 2561, 1601, 1504, 1362, 1313, 1243, 1173, 1069, 1012, 956, 832, 716, 647, 621 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 409 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{13}H_{21}N_2OBrB_{10}$: C, 38.14; H, 5.17; B, 26.41; Br, 19.52; N, 6.84; O, 3.91. Найдено (%): C, 38.00; H, 5.35; N, 6.36; Br, 19.17.

1-(4-(4-Бромофенил)-2-этил-2-метил-1-оксидо-*2H*-имидазол-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (84e). Выход 270 мг (46 %), т.пл. 154-156 °C, R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 9:1).



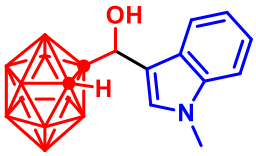
84e (46 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.67-7.58 (м, 2H, Ph), 7.31-7.26 (м, 2H, Ph), 6.09 (с, 1H, C(B)-H), 3.02-1.64 (м, 10H, B-H), 2.22-2.10 (м, 1H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.08-1.96 (м, 1H, $C\underline{H}_2CH_3$), 1.57 (с, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 0.61 (т, J=7.32 Гц, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 166.51 (C), 132.19 (C), 131.83 (CH), 130.41 (C), 130.08 (CH), 125.07 (C), 103.85 (C), 65.41 (C(B)), 57.64 (C(B)-H), 31.12(CH_2), 24.06 (CH_3), 6.74 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 3.79-(-5.48) (м, 2B), -6.28-(-26.43) (м, 8B). ИК-спектр (DRA): 3069, 2973, 2928, 2634, 2581, 1604, 1507, 1363, 1315, 1284, 1175, 1068, 1011, 961, 829, 713, 668, 534 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z 423 $[M]^+$. Вычислено (%) для $C_{14}H_{23}N_2OBrB_{10}$: C, 39.72; H, 5.48; B, 25.54; Br, 18.87; N, 6.62; O, 3.78. Найдено (%): C, 40.01; H, 5.85; N, 6.36; Br, 18.54.

3.2.43 Общая методика синтеза карборанилированных 3-индолилметанолов 87a,b

Смесь 1-формил-*орто*-карборана **86** (0.58 ммоль) и индола **85** (0.58 ммоль) растворяли в минимальном количестве сухого бензола. Реакционную смесь кипятили 3 ч (контроль методом ТСХ), затем хроматографировали на колонках с силикагелем, элюируя смесью EtOAc–гексан, полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении.

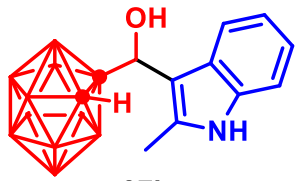
(1,2-Дикарба-*клозо*-додекарборан-1-ил)(1-метил-1*H*-индол-3-ил)метанол (87a). Выход 98 мг (56 %), т.пл. 126-128 °C, R_f 0.6 (гексан/EtOAc, 8:2).



87a (56%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.59 (д, 1H), 7.27-7.21 (м, 1H), 7.20-7.16 (м, 1H), 7.13-7.05 (м, 1H), 6.99 (с, 1H), 5.52 (с, 1H, C(sp^3)-H), 3.74 (с, 1H, C(B)-H), 3.71 (с, 3H, CH_3), 2.83-1.50 (уш.м, 10H, B-H), 2.44 (s, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ): 136.95 (C), 127.75 (CH), 122.73 (C), 120.51 (CH), 119.76 (CH), 113.21 (C), 109.97 (CH), 80.05 (C(B)), 70.75 (C(sp^3)-H), 59.98 (C(B)-H), 33.23 (CH_3). ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.73-(-7.03) (м, 2B), -7.47-(-25.07) (м, 8B). ИК (DRA): 3813, 3777, 3732, 3603, 3506, 3264, 3072, 2883, 2566, 1613, 1543, 1334, 1241, 1081, 998, 743, 708, 664, 515 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 303 [M]+. Рассчитано для $C_{12}H_{21}NOB_{10}$: C, 47.50; H, 6.98; B, 35.63; N, 4.62; O, 5.27. Найдено: C, 47.96; H, 6.54; B, 35.73; N, 4.58; O, 5.19.

(1,2-Дикарба-*клозо*-додекарборан-1-ил)(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метанол (87b).



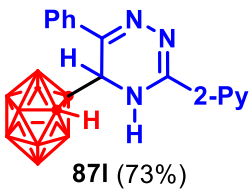
87b (23%)

Выход 41 мг (23%), т.пл. 140-142 °C, R_f 0.1 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.98 (с, 1H), 7.76 (уш.с, 1H, NH), 7.295 (д, 1H, J=6 Гц), 7 .20-7.15 (м, 1H), 7.14-7.10 (м, 1H), 5.54 (с, 1H, C(sp^3)-H), 3.92 (с, 1H, C(B)-H), 2.62-1.79 (уш.м, 10H, B-H), 2.40 (уш.с, 4H, CH_3, OH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$, δ): 135.41 (C), 133.95 (C), 125.53 (C), 122.23 (CH), 120.72 (CH), 120.15 (CH), 110.93 (CH), 109.91 (C), 80.49 (C(B)), 71.52 (C(sp^3)-H), 59.08 (C(B)-H), 12.58 (CH_3). ^{11}B ЯМР (192 МГц, $CDCl_3$, δ): -0.64-(-17.02) (м, 10B). ИК (DRA): 3950, 3781, 3760, 3638, 3519, 3446, 3346, 3037, 2855, 2570, 1691, 1458, 1330, 1140, 1088, 1039, 932, 814, 747, 663, 583, 514 $см^{-1}$. MS (ESI): m/z 303 [M]+. Рассчитано для $C_{12}H_{21}NOB_{10}$: C, 47.50; H, 6.98; B, 35.63; N, 4.62; O, 5.27. Найдено: C, 47.84; H, 6.95; B, 35.82; N, 4.08; O, 5.31.

3.2.44 Методика синтеза *клозо*-карборанил-замещенного 3-пиридил-4,5-дигидро-1,2,4-триазина 87l

К энергично перемешиваемому раствору 1,2-*клозо*-карборана **62-H** (1,39 ммоль, 200 мг) в сухом ТГФ при -78 °C в атмосфере аргона прибавляли 1,6 М раствор н-BuLi в гексане (1,53 ммоль, 0,955 мл). добавлен. Смесь выдерживали при -78 °C в течение 30 мин, затем нагревали до 0 °C и выдерживали еще 1 час. Для предотвращения возможных деструктивных процессов смесь охлаждали до –78 °C и добавляли раствор 6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазина **1l** (1.53 ммоль, 357,5 мг). Полученному раствору давали нагреться до температуры окружающей среды и выдерживали 3 часа. Полученную смесь хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc–гексан = 3:7, полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении.

1-(6-Фенил-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекарборан (87l). Выход 386 мг (73 %), т.пл. 142-144 °C, R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H



87l (73%)

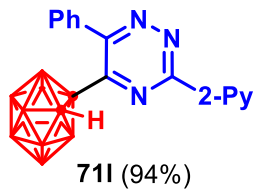
ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, δ): 11.96 (с, 1H, NH), 8.70 (д, 1H, *J* = 6 Гц), 8.26 (д, 1H, *J* = 7.80 Гц), 8.08-8.01 (м, 1H), 7.86 (д, 2H, *J* = 6.96 Гц), 7.68-7.60 (м, 1H), 7.51-7.40 (м, 3H), 5.88 (с, 1H, C(sp^3)-H)), 5.24 (с, 1H, C(B)-H), 2.44-1.27 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6, δ): 151.85, 148.72, 148.69, 139.50, 137.86, 135.55, 129.52, 128.76, 126.50, 126.04, 121.97, 79.53, 61.86, 53.45. ^{11}B ЯМР (193 МГц, DMSO-d_6, δ): -3.88 (д, *J* = 152.18 Гц, 3B), -9.77 (д, *J* = 152.31 Гц, 3B), -10.97-(-16.36) (м, 4B). ИК (DRA): 3296, 3033, 2580, 1625, 1460, 1427, 1345, 1171, 1088,

996, 970, 798, 735, 696, 663 см$^{-1}$. MS (ESI): *m/z* 378 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{16}H_{22}N_4B_{10}$: C, 50.78; H, 5.86; B, 28.56; N, 14.80. Найдено: C, 51.04; H, 5.66; N, 14.49, B, 28.81.

3.2.45 Методика синтеза *клозо*-карборанил-замещенного 3-пиридил-1,2,4-триазина 71l

К интенсивно перемешиваемому раствору 1-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана **88l** (0,53 ммоль, 200 мг) в этилацетате при комнатной температуре добавляли раствор DDQ в этилацетате (0,8 ммоль, 179 мг). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После окончания реакции, контролируемой методом ТСХ, полученную смесь подвергали колоночной хроматографии на Al_2O_3 с EtOAc в качестве элюента, полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении.

1-(6-Фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (71l). Выход 187 мг (94 %), т.пл. 228-234 °C, R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 1:1). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, δ): 8.904 (д, 1H, J = 5.4 Гц), 8.65 (д, 1H, J = 7.86 Гц), 8.15-8.10 (м, 1H), 7.72-7.67 (м, 1H), 7.63-7.54 (м, 5H), 5.82 (с, 1H, C(B)-H), 2.65-1.45 (м, 10H, B-H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$, δ): 160.25, 157.37, 151.41, 150.89, 149.17, 137.41, 134.20, 130.59, 129.88, 128.54, 126.33, 124.59, 72.91, 59.62. ^{11}B ЯМР (128 МГц, $CDCl_3$, δ): -0.71 (с, 1B), -2.43 (д, J = 148.28 Гц, 2B), -8.11 (д, J = 152.57 Гц, 2B). ИК (DRA): 3017, 2574, 1389, 1360, 1182, 1074, 989, 803, 764, 722, 695 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 376 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{16}H_{20}N_4B_{10}$: C, 51.05; H, 5.36; B, 28.71; N, 14.88. Найдено: C, 51.32; H, 5.14; N, 14.89; B, 28.65.

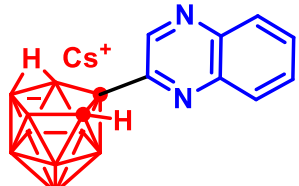


71l (94%)

3.2.46 Общая методика синтеза водорастворимых азагетероциклов, функционализированных фрагментом *нидо*-карборана 88

Раствор азагетероциклического *клозо*-карборана **71f,l** или **83c** (0.3 ммоль) и CsF (0.9 ммоль) в этаноле кипятили в течение 3 ч (контроль ТСХ). Полученную смесь хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc–метанол = 9:1. Полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении.

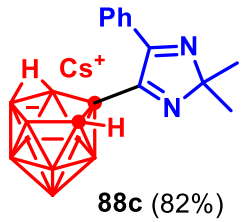
1-(Хиноксалин-2-ил)-7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборан (88f). Выход 104 мг (88 %), т.пл. >210 °C, R_f 0.2 (EtOAc / метанол, 9:1). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, δ): 8.70 (с, 1H), 7.96 (д, J = 8.04 Гц, 1H), 7.87 (д, J = 8.10 Гц, 1H), 7.74 (т, J = 6 Гц, 1H), 7.67 (т, J = 6 Гц, 1H), 3.23 (с, 1H,



88f (88%)

C(B)-H), 2.33-0.29 (м, 9H, B-H), -2.45 (уш.с, 1H, мостиковый B-H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6, δ): 157.41, 144.05, 140.13, 139.71, 130.07, 128.54, 128.31, 128.27, 61.38, 40.74. ^{11}B ЯМР (193 МГц, DMSO-d_6, δ): -7.95 (д, J = 137.72 Гц, 1B), -9.27 (д, J = 138.86 Гц, 1B), -10.95-(-14.08) (м, 1B), -14.95-17.74 (м, 2B), -20.00 (д, J = 147.35 Гц, 1B), -22.60 (д, J = 151.23 Гц, 1B), -30.81-(-33.22) (м, 1B), -34.24 (д, J = 141.04 Гц, 1B). ИК (DRA): 3596, 3334, 2551, 2481, 1612, 1547, 1304, 1199, 1143, 984, 925, 761 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z для $(C_{10}H_{16}N_2B_9)^-$ 262 $[M]^-$. Рассчитано для $C_{10}H_{16}N_2B_9Cs$: C, 30.45; H, 4.09; B, 24.66; Cs, 33.69; N, 7.10. Найдено: C, 30.75; H, 4.26; N, 7.19.

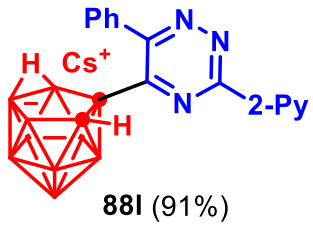
1-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборан (88c).



88c (82%)

Выход 107 мг (82 %), т.пл. >210 °C, R_f 0.1 (EtOAc /метанол, 9:1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ): 7.70-7.59 (м, 2H, Ph), 7.56-7.41 (м, 3H, Ph), 1.58 (с, 1H, C(B)-H), 1.86-0.48 (м, 9H, B-H), 1.28 (с, 6H, C$\underline{H}_3$), -3.04 (уш.с, 1H, мостиковый B-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6, δ): 166.17, 164.74, 133.69, 129.50, 128.07, 128.02, 98.99, 61.99, 43.34, 24.07, 23.82. ^{11}B ЯМР (128 МГц, DMSO-d_6, δ): -7.78 (д, J = 136.44 Гц, 1B), -10.86 (д, J = 134.52 Гц, 1B), -13.86 (д, J = 131.46 Гц, 2B), -16.80-(-23.05) (м, 3B), -32.35 (д, J = 112.84 Гц, 1B), -35.38 (д, J = 140.40 Гц, 1B). ИК (DRA): 3615, 2922, 2517, 1709, 1554, 1260, 1200, 1020, 796, 734, 697 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z для $(C_{13}H_{22}N_2B_9)^-$ 304 $[M]^-$. Рассчитано для $C_{13}H_{22}N_2B_9Cs$: C, 35.77; H, 5.08; B, 22.29; Cs, 30.45; N, 6.42. Найдено: C, 35.82; H, 5.34; N, 6.24.

1-(6-Фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборан (88l). Выход 136 мг (91 %), т.пл. 122-124 °C, R_f 0.1 (EtOAc /метанол, 9:1). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, δ): 8.82 (д, 1H, J = 6 Гц), 8.40 (д, 1H, J = 7.86 Гц), 8.10-8.02 (м, 1H), 7.76 (д, 2H, J = 6.84 Гц), 7.65-7.55 (м, 4H), 2.27-0.62 (м, 10H), -3.24 (уш.с, 1H, мостиковый B-H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6, δ): 160.60, 159.58, 157.63, 152.79, 149.96, 137.46, 136.42, 129.09, 128.63, 128.42, 125.58, 123.90, 64.41, 41.58. ^{11}B ЯМР (193 МГц, DMSO-d_6, δ): -4.44 (уш.с, 1B), -7.17-(-16.31) (м, 3B), -16.93-(-27.75) (м, 3B), -31.48 (уш.с, 1B), -34.94 (д, J = 140.04 Гц, 1B). ИК (DRA): 3583, 2962, 2514, 1705, 1504, 1376, 1258, 1018, 793, 744, 698, 678, 625 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z для $(C_{16}H_{20}N_4B_9)^-$ 366 $[M]^-$. Рассчитано для $C_{16}H_{20}N_4B_9Cs$: C, 38.55; H, 4.04; B, 19.51; Cs, 26.66; N, 11.24. Найдено: C, 38.71; H, 3.96; N, 11.43.



88l (91%)

3.2.47 Общие процедуры анализа цитотоксичности азагетероциклов, функционализированных фрагментом *нидо*-карборана 88

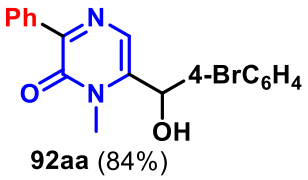
Исследования проводили на клетках глиобластомы человека A-172 (ATCC CRL 1620) [234] и эмбриональных клетках легкого человека LECH [235] (клеточные линии, полученные из Российской коллекции клеточных культур; Институт цитологии РАН, ул. Санкт-Петербург). Клетки культивировали при 37 °C, 5 % CO_2 и влажности 98 %, используя смешанную среду DMEM/F12, 1:1 (Sigma Aldrich), с содержанием бычьей фетальной сыворотки 10 % (Sigma Aldrich). Среду меняли не реже одного раза в трое суток, пересевали с использованием 0,25% раствора трипсина (Sigma Aldrich) — при достижении культурой слияния >90%. Для оценки цитотоксического эффекта клетки предварительно высевали в 96-луночные планшеты по 1×10^4 клеток на лунку. Затем в лунки вносили испытуемые соединения в диапазоне концентраций от 80 мкМ до 3×10^3 мкМ. Культуры возвращали в CO_2-инкубатор на 3 часа, затем в лунки добавляли бромид 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2*H*-тетразолия (MTT, Sigma Aldrich). Через 4 часа среду с остатками красителя осторожно удаляли из лунок планшета. Образовавшиеся кристаллы формазана растворяли смесью ДМСО/изопропанол (1:1) по 200 мкл на лунку. Планшет встряхивали в течение 10 мин. Измерения проводили на ридере для микропланшетов при 570 нм (Multiskan Go, Thermo Fisher Scientific). Статистическую обработку данных проводили в программе Rstudio (версия 1.3.1093 (C) 2009-2020 Rstudio, НБК) с использованием пакета R (версия 4.0.3). Данные представлены в виде значения среднего ± стандартное отклонение (среднее ± SD). Расчет параметра IC50 проводили по кривым доза-эффект, полученным с помощью пакета «drc» [236].

3.2.48 Общая методика синтеза функционализированных 1-метил-пиразин-2(1*H*)-онов 92

Колбу Шленка (10 мл), снабженную магнитной мешалкой, сушили пламенем в вакууме и охлаждали до комнатной температуры в токе аргона. Затем 6-хлор-1-метилпиразин-2(1*H*)-он **1o** (145 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в сухом ТГФ (2.0 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Затем к энергично перемешиваемой смеси одной порцией добавляли реактив Гриньяра (1,1 экв.). Затем смесь перемешивали в течение пяти минут при 0°C, после чего добавляли электрофил **89-MgX** (1,3 экв.) в сухом ТГФ (2.0 мл). Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и выдерживали еще 2 часа. К смеси добавляли диоксид кремния и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью

автоматизированной системы флэш-хроматографии с использованием колонки с диоксидом кремния и указанного растворителя.

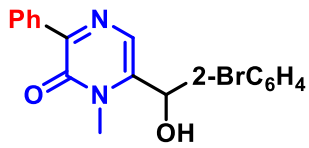
6-[(4-Бромфенил)гидроксиметил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92aa).



92aa (84%)

Выход 84% (312 мг). Желтый порошок, т.пл. 170-171 °C, R_f = 0.31 в смеси гептан/этилацетат (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.28 — 8.23 (м, 2H), 7.62 — 7.59 (м, 2H), 7.45 — 7.42 (м, 4H), 7.41 — 7.37 (м, 2H), 6.67 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 5.91 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 3.39 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 155.4 (C), 149.2 (C), 141.6 (C), 140.0 (C), 136.1 (C), 131.4 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 122.7 (CH), 120.9 (C), 69.2 (CH), 31.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{18}H_{16}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 371.0390, найдено 371.0401.

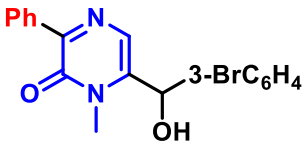
6-[(2-Бромфенил)(гидрокси)метил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ab).



92ab (79%)

Выход 79% (295 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 172-173 °C, R_f = 0.30 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.28 — 8.24 (м, 2H), 7.59 (дд, J = 8.0, 1.1 Гц, 1H), 7.45 — 7.43 (м,. 3H), 7.37 (тд, J = 7.6, 1.1 Гц, 1H), 7.28 — 7.23 (м, 2H), 7.06 (с, 1H), 6.04 (д, J = 5.8 Гц, 1H), 3.53 (с, 3H), 3.45 (д, J = 6.0 Гц, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.1 (C), 151.8 (C), 139.5 (C), 138.2 (C), 136.0 (C), 133.4 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 123.4 (C), 123.3 (CH), 70.6 (CH), 31.0 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{18}H_{16}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 371.0390, Найдено 371.0382.

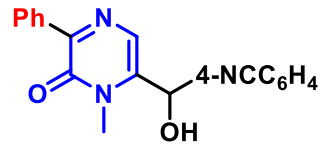
6-[(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-она (92ac).



92ac (95%)

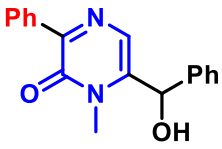
Выход 95% (351 мг). Желтый порошок, т.пл. 125-126 °C, R_f = 0.29 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.27 — 8.25 (м, 2H), 7.66 — 7.65 (м, 1H), 7.55 (дт, J = 7.5, 1.7 Гц, 1H), 7.45 — 7.42 (м, 3H), 7.41 — 7.37 (м, 3H), 6.71 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 5.94 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 3.42 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 155.4 (C), 149.3 (C), 143.3 (C), 141.4 (C), 136.1 (C), 130.7 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 125.6 (CH), 122.7 (CH), 121.9 (C), 69.1 (CH), 31.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{18}H_{16}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 371.0390, найдено 371.0397.

4-[Гидрокси(1-метил-6-оксо-5-фенил-1,6-дигидропиразин-2-ил)метил]бензонитрил (92ad). Выход 50% (208 мг). Оранжевый порошок, т.пл. 200-201 °C, R_f = 0.22 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.27 — 8.24 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.45 — 7.42 (м, 3H), 7.39 (с, 1H), 6.84 (д, J = 5.3 Гц, 1H), 6.02 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 3.39 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 155.4 (C), 149.5 (C), 146.1 (C), 141.0 (C), 136.0 (C), 132.5 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 122.9 (CH), 118.7 (C), 110.6 (C), 69.3 (CH), 31.4 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 318.1237, найдено 318.1247.



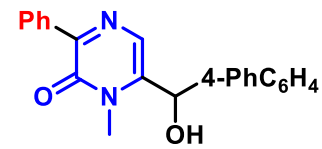
92ad (50%)

6-(Гидрокси(фенил)метил)-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ae). Выход 75% (220 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 187-188 °C, R_f = 0.42 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.28 — 8.24 (m, 2H), 7.47 (с, 1H), 7.45 — 7.39 (м, 7H), 7.37 — 7.32 (м, 1H), 6.57 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 5.92 (д, J = 4.3 Гц, 1H), 3.39 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 155.4 (C), 148.9 (C), 142.2 (C), 140.5 (C), 136.2 (C), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 122.6 (CH), 69.7 (CH), 31.2 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{18}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 293.1285, найдено 293.1290.



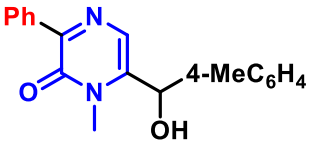
92ae (75%)

6-([1,1'-Бифенил]-4-ил(гидрокси)метил)-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92af). Выход 45% (167 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 179-180 °C, R_f = 0.43 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.32 — 8.28 (м, 2H), 7.63 — 7.56 (м, 4H), 7.47 — 7.40 (м, 8H), 7.39 — 7.34 (м, 1H), 5.80 (д, J = 4.3 Гц, 1H), 3.44 (с, 3H), 3.17 (д, J = 4.4 Гц, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.4 (C), 151.8 (C), 141.9 (C), 140.4 (C), 140.0 (C), 137.9 (C), 136.2 (C), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 123.6 (CH), 71.7 (CH), 31.8 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{24}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 369.1598, найдено 369.1608.



92af (45%)

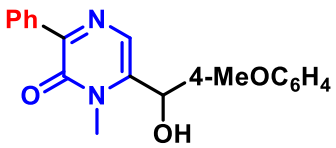
6-[Гидрокси(4-метилфенил)метил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ag). Выход 77% (235 мг). Желтый порошок, т.пл. 147-148 °C, R_f = 0.33 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.31 — 8.27 (м, 2H), 7.49 (с, 1H), 7.45 — 7.41 (м, 3H), 7.24 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.20 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 5.74 (уш.с, 1H), 3.39 (с, 3H), 2.92 (с, 1H), 2.36 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.4 (C), 151.6 (C), 140.2 (C), 139.0 (C), 136.2 (C), 135.9 (C), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 123.4 (CH),



92ag (77%)

71.8 (CH), 31.6 (CH_3), 21.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 307.1441, найдено 307.1448.

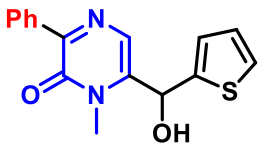
6-[Гидрокси(4-метоксифенилметил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ah).



92ah (62%)

Выход 62% (201 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 145-146 °C, R_f = 0.26 в смеси гептан/этилацетат (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.25 — 8.21 (м, 2H), 7.44 — 7.40 (м, 3H), 7.37 (с, 1H), 7.19 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 6.85 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 5.56 (с, 1H), 3.93 (уш.с, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.30 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 159.9 (C), 156.4 (C), 151.2 (C), 140.8 (C), 136.0 (C), 130.9 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH) 123.4 (CH), 114.5 (CH), 71.2 (CH), 55.5 (CH_3), 31.5 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{19}N_2O_3$ $[M+H]^+$ рассчитано 323.1390, найдено 323.1385.

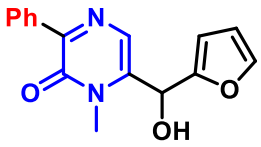
6-[Гидрокси(тиофен-2-ил)метил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ai). Выход



92ai (82%)

82% (245 мг). Желтый порошок, т.пл. 149-150 °C, R_f = 0.28 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.27 — 8.24 (м, 2H), 7.47 (с, 1H), 7.45 — 7.42 (м, 3H), 7.33 (дд, *J* = 5.1, 1.1 Гц, 1H), 6.99 — 6.97 (м, 1H), 6.91 — 6.89 (м 1H), 5.88 (уш.с, 1H), 3.87 (уш.с, 1H), 3.41 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.3 (C), 152.0 (C), 142.9 (C), 139.9 (C), 135.9 (C), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (CH), 122.9 (CH), 68.2 (CH), 31.7 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{16}H_{15}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ рассчитано 299.0849, найдено 299.0851.

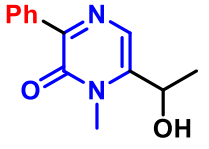
6-[(Фуран-2-ил)гидроксиметил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92aj). Выход



92aj (69%)

69% (195 мг). Желтый порошок, т.пл. 155-156 °C, R_f = 0.32 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.26 — 8.24 (м, 2H), 7.45 — 7.41 (м, 4H), 7.39 (с, 1H), 6.41 — 6.38 (м, 1H), 6.34 — 6.32 (м, 1H), 5.74 (с, 1H), 3.56 (уш.с, 1H), 3.48 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.2 (C), 152.1 (C), 151.6 (C), 143.3 (CH), 138.3 (C), 136.0 (C), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 123.2 (CH), 111.0 (CH), 108.9 (CH), 66.1 (CH), 31.4 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{16}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ рассчитано 283.1077, найдено 283.1081.

6-(1-Гидроксиэтил)-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ak). Выход 87% (200

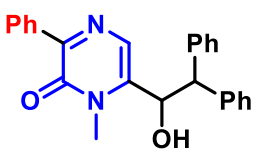


92ak (87%)

мг). Желтый порошок, т.пл. 79-80 °C, R_f = 0.19 в смеси гептан/ EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.25 — 8.21 (м, 2H), 7.46 — 7.41 (м, 3H), 7.37 (с, 1H), 4.78 — 4.76 (м, 1H), 3.59 (с, 3H), 2.96 (уш.с, 1H), 1.53 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.3 (C), 151.3 (C), 141.8

(C), 136.1 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 121.2 (CH), 65.1 (CH), 31.3 (CH_3), 21.7 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{13}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 231.1128, найдено 231.1126.

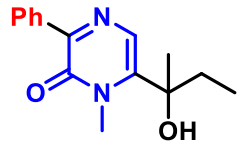
6-(1-Гидрокси-2,2-дифенилэтил)-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92al). Выход



92al (30%)

30% (115 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 104-105 °C, R_f = 0.30 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.28 — 8.22 (м, 2H), 7.43 — 7.38 (м, 7H), 7.36 (с, 1H), 7.34 — 7.30 (м, 1H), 7.23 — 7.15 (м, 5H), 5.43 (дд, *J* = 9.3, 3.7 Гц, 1H), 4.46 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 3.62 (с, 3H), 2.44 (уш.с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.2 (C), 151.2 (C), 139.9 (C), 139.2 (C), 138.9 (C), 136.2 (C), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 124.2 (CH), 72.2 (CH), 57.0 (CH), 31.6 (CH_3) м.д. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $C_2D_2Cl_4$): δ 8.22 — 8.19 (м, 2H), 7.44 — 7.33 (м, 9H), 7.26 — 7.16 (м, 5H), 5.40 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 4.43 (д, *J* = 9.4 Гц, 1H), 3.58 (с, 3H), 2.50 (уш.с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $C_2D_2Cl_4$): δ 155.8 (C), 150.7 (C), 139.5 (C), 138.9 (C), 135.8 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 123.9 (CH), 71.9 (CH), 56.8 (CH_3), 31.5 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{25}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 383.1754, найдено 383.1756.

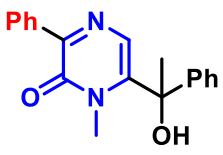
6-(2-Гидроксибутан-2-ил)-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92am). Выход 52%



92am (52%)

(135 мг). Светло-коричневое масло, R_f = 0.28 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.29 — 8.25 (м, 2H), 7.44 — 7.41 (м, 2H), 7.36 — 7.34 (д, *J* = 3.8 Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 2.83 (уш.с, 1H), 1.96 — 1.84 (м, 2H), 1.53 (с, 3H), 0.87 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 157.1 (C), 150.6 (C), 142.9 (C), 136.1 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 122.5 (CH), 73.9 (C), 34.4 (CH_3), 33.5 (CH_2), 27.5 (CH_3), 8.6 (CH_3) м.д. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $C_2D_2Cl_4$): δ 8.27 — 8.24 (м, 2H), 7.44 — 7.43 (м, 4H), 3.82 (с, 3H), 2.42 (уш.с, 1H), 1.98 — 1.84 (м, 2H), 1.61 (с, 3H), 0.88 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $C_2D_2Cl_4$): δ 156.9 (C), 150.2 (C), 142.6 (C), 135.8 (C), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 122.2 (CH), 73.5 (C), 34.3 (CH_3), 33.4 (CH_2), 27.5 (CH_3), 8.5 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{15}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 259.1441, найдено 259.1451.

6-(1-Гидрокси-1-фенилэтил)-1-метил-3-фенилпиразин-2(1H)-он (92an). Выход

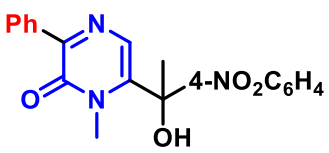


92an (72%)

72% (220 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 169-170 °C, R_f = 0.45 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.33 — 8.28 (m, 2H), 7.88 (с, 1H), 7.47 — 7.43 (m, 3H), 7.39 — 7.34 (м, 4H), 7.31 — 7.26 (м, 1H), 6.54 (с, 1H), 3.19 (с, 3H), 1.85 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 156.0 (C), 149.1 (C), 145.9 (C), 143.6 (C), 136.1 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 127.8

(CH), 127.0 (CH), 124.4 (CH), 121.7 (CH), 73.7 (C), 33.3 (CH_3), 32.8 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ рассчитано 307.1441, найдено 307.1447.

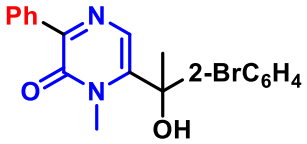
6-[1-Гидрокси-1-(4-нитрофенил)этил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ao).



92ao (60%)

Выход 60% (211 мг). Желтый порошок, т.пл. 206-207 °C, R_f = 0.32 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.31 — 8.28 (м, 2H), 8.24 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 7.92 (с, 1H), 7.67 — 7.64 (м, 2H), 7.48 — 7.44 (м, 3H), 6.91 (с, 1H), 3.17 (с, 3H), 1.87 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 155.9 (C), 153.4 (C), 149.7 (C), 146.6 (C), 142.3 (C), 136.0 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 123.9 (CH), 121.9 (CH), 73.8 (C), 33.3 (CH_3), 32.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{18}N_3O_4$ $[M+H]^+$ рассчитано 352.1292, найдено 352.1285.

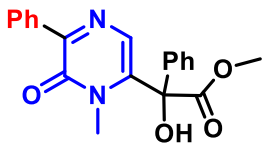
6-[1-(2-Бромфенил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ap).



92ap (45%)

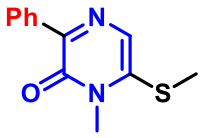
Выход 45% (175 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 171-172 °C, R_f = 0.32 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.33 (дд, *J* = 7.9, 1.6 Гц, 2H), 7.89 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.52 — 7.43 (м, 4H), 7.41-7.36 (м, 1H), 7.15 (тд, *J* = 7.8, 1.6 Гц, 1H), 3.90 (с, 1H), 3.17 (с, 3H), 1.90 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.6 (C), 150.4 (C), 143.2 (C), 142.3 (C), 135.9 (C), 134.9 (CH), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 124.6 (CH), 118.9 (C), 74.7 (C), 33.2 (CH_3), 29.7 (CH_3) м.д. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $C_2D_2Cl_4$): δ 8.31 — 8.29 (м, 2H), 7.89 (уш.д, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.51 — 7.36 (м, 5H), 7.20 — 7.16 (м, 1H), 3.75 (уш.с, 1H), 3.17 (с, 3H), 1.93 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $C_2D_2Cl_4$): δ 156.3 (C), 150.2 (C), 142.4 (C), 142.0 (C), 135.7 (C), 134.8 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 124.1 (CH), 118.7 (C), 74.8 (CH), 33.2 (CH_3), 29.6 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{18}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 385.0546, найдено 385.0540.

Метилгидрокси(1-метил-6-оксо-5-фенил-1,6-дигидропиразин-2-ил)фенилацетат (92aq). Выход 73% (254 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 156-157 °C, R_f = 0.37 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.33 — 8.28 (м, 2H), 7.56 — 7.51 (м, 2H), 7.45 — 7.40 (м, 6H), 7.07 (с, 1H), 4.41 (с, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.42 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 172.9 (C), 156.7 (C), 152.5 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 135.9 (C), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 124.3 (CH), 79.4 (C), 54.5 (CH_3), 33.4 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{20}H_{18}N_2O_4Na$ $[M+Na]^+$ рассчитано 373.1159, найдено 373.1159.



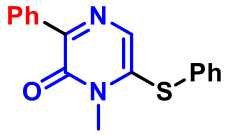
92aq (73%)

1-Метил-6-(метилсульфанил)-3-фенилпиразин-2(1*H*)-он (92ar). Выход 62% (145 мг). Желтый порошок, т.пл. 65-66 °C, R_f = 0.34 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.30 — 8.26 (м, 2H), 7.45 — 7.38 (м, 3H), 7.29 (с, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.59 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.0 (C), 147.0 (C), 141.7 (C), 136.4 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 120.3 (CH), 32.2 (CH_3), 16.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{12}H_{12}N_2OSNa$ $[M+Na]^+$ рассчитано 255.0563, найдено 255.0562.



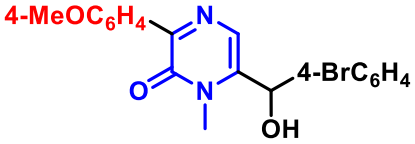
92ar (62%)

1-Метил-3-фенил-6-(фенилсульфанил)пиразин-2(1*H*)-он (92as). Выход 61% (180 мг). Желтый порошок, т.пл. 93-94 °C, R_f = 0.43 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.32 — 8.29 (м, 2H), 7.45 — 7.39 (м, 8H), 7.37 (с, 1H), 3.66 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.4 (C), 150.2 (C), 137.1 (C), 136.1 (C), 131.8 (CH), 130.6 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 33.1 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{17}H_{15}N_2OS$ $[M+H]^+$ рассчитано 295.0900, Найдено 295.0908.



92as (61%)

6-[(4-Бромфенил)(гидрокси)метил]-3-(4-метоксифенил)-1-метилпиразин-2(1*H*)-он (92ba). Выход 65% (260 мг). Желтый порошок, т.пл. 174-175 °C, R_f = 0.24 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.31 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.50 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.23 — 7.19 (м, 3H), 6.96 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 5.65 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.35 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 161.5 (C), 156.4 (C), 151.5 (C), 138.6 (C), 138.0 (C), 132.2 (CH), 130.9 (CH), 128.5 (C), 128.2 (CH), 123.9 (CH), 122.7 (C), 113.7 (CH), 71.3 (CH), 55.5 (CH_3), 31.8 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{19}H_{18}N_2O_3Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 401.0495, найдено 401.0504.



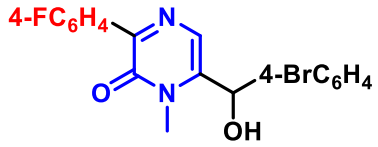
92ba (65%)

3.2.49 Методика синтеза 6-[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]-3-(4-фторфенил)-1-метилпиразин-2(1*H*)-она 92ca

Колбу Шленка (10 мл), снабженную магнитной мешалкой, сушили пламенем в вакууме и охлаждали до комнатной температуры в атмосфере аргона. В атмосфере аргона добавляли магниевую стружку (26.7 мг, 1.1 ммоль, 1.1 экв.), кристалл йода и ТГФ (2 мл, сухой). Затем одной порцией добавляли 1-бром-4-фторбензол (151 мкл, 1.1 ммоль, 1.1 экв.). Когда началось образование Гриньяра, реакционную смесь нагревали на масляной бане при 60 °C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 0 °C, после чего к энергично перемешиваемой смеси добавляли 6-хлор-1-метилпиразин-2(1*H*)-он **1o** (145 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл, сухой). . Через пять минут при 0°C одной порцией добавляли 4-

бромбензальдегид (241 мг, 1.3 ммоль, 1.3 экв.) в ТГФ (2 мл). Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и выдерживали еще 2 часа. К сырой смеси добавляли диоксид кремния и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью автоматизированной системы флэш-хроматографии с использованием колонки с силикагелем (40 г) и градиента гептан/этилацетат (от 100% гептана до 100% этилацетата за 60 минут, 25 мл/мин).

6-[(4-Бромфенил)(гидрокси)метил]-3-(4-фторфенил)-1-метилпиразин-2(1*H*)-он (92ca). Выход 62% (242 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 156-157 °C, R_f = 0.29 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.38 — 8.33 (м, 2H), 7.63 — 7.58 (м, 2H), 7.44 (с, 1H), 7.41 — 7.36 (м, 2H), 7.29 — 7.23 (м, 2H), 6.67 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H), 5.91 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 3.39 (с, 3H) м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -111.5 м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 162.8 (д, $^1J_{C\text{-}F}$ = 247.8 Гц, C), 155.4 (C), 148.0 (C), 141.7 (C), 139.9 (C), 132.5 (д, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Гц, C), 131.4 (CH), 130.8 (д, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Гц, CH), 128.9 (CH), 122.7 (C), 120.9 (C), 114.7 (д, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.4 Гц, CH), 69.2 (CH), 31.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{18}H_{15}N_2O_2FBr$ $[M+H]^+$ рассчитано 389.0295, найдено 389.0305.

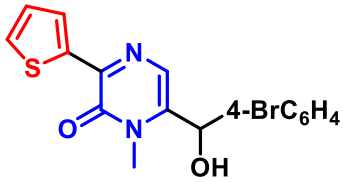


92ca (62%)

3.2.50 Методика синтеза 6-((4-бромфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-3-(тиофен-2-ил)пиразин-2(1*H*)-она (92da)

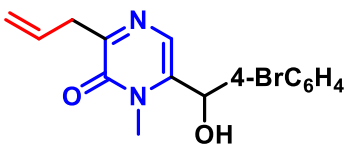
Колбу Шленка (10 мл), снабженную магнитной мешалкой, сушили пламенем в вакууме и охлаждали до комнатной температуры в токе аргона. В атмосфере аргона добавляли магниевую стружку (26,7 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.), кристалл йода и ТГФ (2 мл, сухой). Затем одной порцией добавляли 2-бромтиофен (0,126 мл, 1,1 ммоль, 1,1 экв.). Когда началось образование Гриньяра, реакционную смесь нагревали на масляной бане при 60 °C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 0 °C, после чего к энергично перемешиваемой смеси добавляли 6-хлор-1-метилпиразин-2(1*H*)-он **1o** (145 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл, сухой). . Через пять минут при 0°C одной порцией добавляли 4-бромбензальдегид (241 мг, 1,3 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (2 мл). Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и выдерживали еще 2 часа. К сырой смеси добавляли диоксид кремния и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью автоматизированной системы флэш-хроматографии с использованием колонки с силикагелем (40 г) и градиента гептан/этилацетат (от 100% гептана до 100% этилацетата за 60 минут, 25 мл/мин).

6-((4-Бромфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-3-(тиофен-2-ил)пиразин-2(1*H*)-он (92da). Выход 38% (144 мг). Оранжевый порошок, т.пл. 207-208 °C, R_f = 0.37 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.20 (дд, *J* = 3.7, 1.0 Гц, 1H), 7.71 (дд, *J* = 5.1, 1.0 Гц, 1H), 7.59 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.39 (с, 1H), 7.37 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.18 (дд, *J* = 5.0, 3.8 Гц, 1H), 6.66 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 5.90 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 3.41 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 154.0 (C), 145.1 (C), 140.6 (C), 140.0 (C), 139.5 (C), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 122.8 (CH), 120.9 (C), 69.1 (CH), 31.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{16}H_{14}N_2O_2BrS$ $[M+H]^+$ рассчитано 376.9954, Найдено 376.9958.



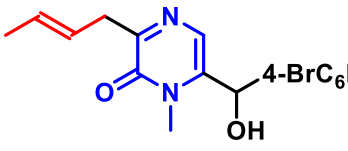
92da (38%)

6-[(4-Бромфенил)(гидрокси)метил]-1-метил-3-(проп-2-ен-1-ил)пиразин-2(1*H*)-он (92ea). Выход 59% (199 мг). Желтый порошок, т.пл. 147-148 °C, R_f = 0.21 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.58 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.32 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.16 (с, 1H), 6.57 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 6.05 — 5.99 (м, 1H), 5.81 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 5.15 — 5.09 (м, 1H), 5.08 — 5.04 (м, 1H), 3.44 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.29 (с, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 155.6 (C), 155.3 (C), 140.3 (C), 140.1 (C), 133.9 (CH), 131.4 (CH), 128.7 (CH), 121.7 (CH), 120.8 (C), 116.9 (CH_2), 69.1 (CH), 37.5 (CH_2), 30.8 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{15}H_{16}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 335.0390, найдено 335.0399.



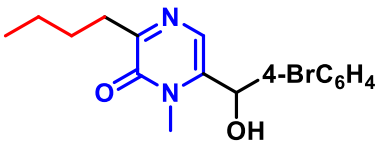
92ea (59%)

6-[(4-Бромфенил)(гидрокси)метил]-3-(бут-2-ен-1-ил)-1-метилпиразин-2(1*H*)-он (92fa). Выход 56% (196 мг). Светло-желтый порошок, т.пл. 155-156 °C, R_f = 0.26 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.54-7.51 (м, 2H), 7.36 (с, 1H), 7.25-7.22 (м, 2H), 6.08- 5.98 (м, 1H), 5.73 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 5.15 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.09 — 5.05 (м, 1H), 4.08-4.00 (м, 1H), 3.35 (с, 3H), 1.67 (уш.с, 1H), 1.33 (дд, *J* = 6.9, 1.6 Гц, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 161.4 (C), 161.4 (C), 156.3 (C), 139.7 (CH), 139.7 (CH), 138.4 (C), 138.1 (C), 132.3 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 123.1 (CH), 122.8 (C), 115.0 (CH_2), 115.0 (CH_2), 71.4 (CH), 71.4 (CH), 40.2 (CH), 40.2 (CH), 31.5 (CH_3), 17.7 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{16}H_{18}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 349.0546, найдено 349.0563.



92fa (56%)

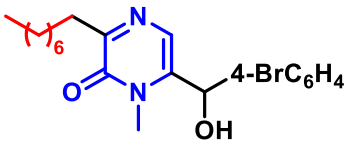
6-[(4-Бромфенил)(гидрокси)метил]-3-бутил-1-метилпиразин-2(1*H*)-он (92ga). Выход 36% (128 мг). Оранжевый порошок, т.пл. 130-132 °C, R_f = 0.41 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.52 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.24 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.17 (с, 1H),



92ga (36%)

5.72 (с, 1H), 3.82 (уш.с, 1H), 3.34 (с, 3H), 2.78 — 2.74 (м, 2H), 1.69 — 1.63 (м, 2H), 1.43 — 1.37 (м, 2H), 0.94 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 160.2 (C), 157.0 (C), 138.3 (C), 138.3 (C), 132.2 (CH), 128.2 (CH), 122.9 (CH), 122.7 (C), 71.3 (CH), 33.5 (CH_2), 31.4 (CH_3), 28.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.1 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{16}H_{20}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 351.0703, найдено 351.0707.

6-((4-Бромфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-3-октилпиразин-2(1*H*)-он (92ha).



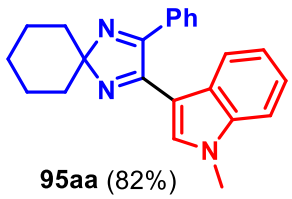
92ha (15%)

Выход 15% (62 мг). Оранжевый порошок, т.пл. 127-128 °C, R_f = 0.46 в смеси гептан/EtOAc (6:4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.55 — 7.51 (м, 2H), 7.25 — 7 .23 (м, 2H), 7.21 (с, 1H), 5.74 (с, 1H), 3.35 (с, 3H), 3.02 (уш.с, 1H), 2.81 — 2.76 (м, 2H), 1.72 — 1.65 (м, 2H), 1.38 — 1.25 (м, 10H), 0.89 — 0.85 (м, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 160.5 (C), 157.0 (C), 138.1 (C), 138.0 (C), 132.3 (CH), 128.2 (CH), 122.9 (CH), 122.9 (C), 71.5 (CH), 33.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.4 (CH), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3) м.д. HRMS (ESI) для $C_{20}H_{28}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ рассчитано 407.1329, найдено 407.1337.

3.2.51 Общая методика синтеза индолил-замещенных имидазолов 95

К перемешивающемуся раствору соответствующих нитрона **39a–c** (1 ммоль) и индола **85a–c** (1 ммоль) в бензоле (15 мл) добавляли по каплям AcCl (0.07 мл, 1 ммоль) при 5 °C. Через 5 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, образовавшийся осадок **94** отфильтровывали, промывали бензолом и сушили в вакууме в течение 24 ч. Затем к суспензии соответствующего **94** в EtOH (20 мл) добавляли 10% водный раствор $NaHCO_3$ (1.25 мл, 1.5 ммоль), смесь кипятили 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через силикагель и концентрировали в вакууме. Остаток **95** очищали перекристаллизацией из смеси гептан–бензол.

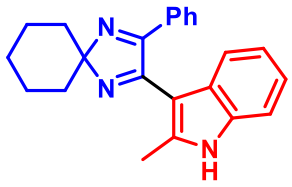
1-Метил-3-(3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)-1*H*-индол (95aa).



95aa (82%)

Выход 258 мг (82%), т.пл. 130-132 °C. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 8.27 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.61-7.56 (м, 2H), 7.55-7.45 (м, 3H), 7.37 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.23 (м, 1H), 7.15 (м, 1H), 6.88 (с, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.05-1.86 (м, 4H), 1.81-1.62 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 164.6, 157.6, 136.7, 134.5, 132.0, 129.7, 128.4, 128.4, 126.8, 122.7, 122.2, 120.9, 110.2, 107.4, 103.4, 35.0, 32.9, 25.4, 24.0. ИК (DRA): 2927, 2855, 1599, 1566, 1510, 1446, 1369, 1336, 1220, 1096, 1009, 953, 902, 738 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 342 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{23}N_3$: C, 80.90; H, 6.79; N, 12.31. Найдено: C, 81.12; H, 6.98; N, 12.21.

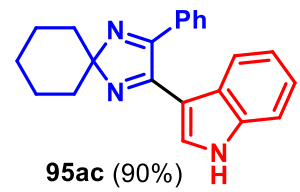
2-Метил-3-(3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)-1*H*-индол (95ab).



95ab (88%)

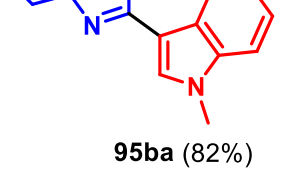
Выход 300 мг (88%), т.пл. 216-220 °C, R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.20 (с, 1H), 7.54 (м, 2H), 7.36 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.26 (м, 3H), 7.03 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 6.79 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 2.11 (с, 3H), 1.98-1.88 (м, 4H), 1.79-1.65 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 164.3, 159.3, 136.8, 135.3, 133.4, 129.8, 128.3, 128.0, 127.2, 121.0, 119.3, 119.1, 110.8, 105.8, 103.4, 35.0, 25.3, 23.9, 12.6. ИК (DRA): 3245, 3173, 3073, 2977, 2852, 1901, 1573, 1516, 1488, 1422, 1300, 1249, 1300, 1189, 1008, 849 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 342 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{23}N_3$: C, 80.90; H, 6.79; N, 12.31. Найдено: C, 81.03; H, 7.01; N, 12.21.

3-(3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)-1*H*-индол (95ac). Выход 294 мг (90%), т.пл. 240-244 °C, R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.19 (м, 1H), 8.27 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 7.60-7.55 (м, 2H), 7.54-7.44 (м, 3H), 7.37 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.12 (м, 2H), 6.90 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 2.11-1.84 (м, 4H), 1.83-1.58 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 164.9, 158.0, 136.1, 134.9, 129.6, 128.4, 128.4, 126.4, 122.7, 122.1, 120.7, 111.8, 108.2, 103.5, 35.0, 25.4, 24.0. ИК (DRA): 3149, 3066, 2987, 2858, 1562, 1510, 1447, 1175, 1105, 1008, 979, 765, см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 328 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{22}H_{21}N_3$: C, 80.70; H, 6.46; N, 12.83. Найдено: C, 80.81; H, 6.41; N, 12.80.



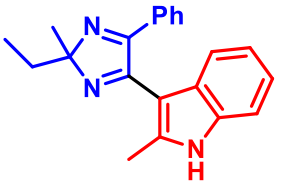
95ac (90%)

3-(2-Этил-2-метил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-1-метил-1*H*-индол (95ba). Выход 258 мг (82%), т.пл. 100-102 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 8.23 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.60-7.45 (м, 5H), 7.38 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.22 (м, 1H), 7.14 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.87 (с, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.15-1.96 (м, 2H), 1.55 (с, 3H), 0.78 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 165.2, 158.2, 136.7, 134.3, 132.1, 129.7, 128.4, 128.3, 126.9, 122.7, 122.0, 120.8, 110.2, 107.1, 103.5, 32.8, 30.8, 23.2, 8.3. ИК (DRA): 2971, 2875, 1559, 1510, 1463, 1446, 1340, 1297, 1098, 1007, 908, 736 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 316 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{21}N_3$: C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32. Найдено: C, 79.96; H, 6.86; N, 13.25.



95ba (82%)

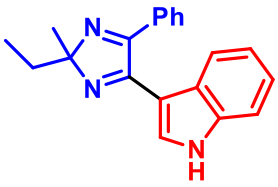
3-(2-Этил-2-метил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-2-метил-1*H*-индол (95bb). Выход 283 мг (90%), т.пл. 182-185 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.22 (с, 1H), 7.52 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.42-7.23 (м, 4H), 7.03 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (т, J = 7.5 Гц, 1H),



95bb (90%)

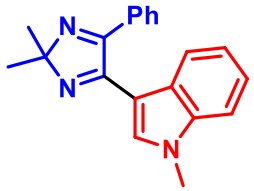
6.79 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 2.13-2.04 (м, 5H), 1.56 (с, 3H), 0.76 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 165.1, 160.0, 136.7, 135.3, 133.2, 129.9, 128.3, 127.9, 127.20, 121.0, 119.4, 119.0, 110.9, 105.5, 103.5, 30.5, 23.3, 12.6, 8.2. ИК (DRA): 3163, 3064, 2927, 1575, 1510, 1490, 1427, 1310, 1185, 1008, 975, 738 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 316 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{21}N_3$: C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32. Найдено: C, 79.96; H, 6.87; N, 13.06.

3-(2-Этил-2-метил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-индол (95bc). Выход 253 мг (84%), т.пл. 245-248 °C, R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.26 (м, 1H), 8.23 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.60-7.46 (м, 5H), 7.38 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.19-7.06 (м, 2H), 6.89 (д, J = 2.9 Гц, 1H), 2.05 (кк, J = 14.5, 7.3 Гц, 2H), 1.54 (с, 3H), 0.79 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 165.5, 158.6, 136.1, 134.7, 129.6, 128.4, 128.4, 128.3, 126.5, 122.7, 122.0, 120.7, 111.8, 108.0, 103.6, 30.9, 23.2, 8.4. ИК (DRA): 3141, 3104, 2972, 2877, 1599, 1566, 1509, 1494, 1364, 1258, 1246, 1140, 997, 878, 750 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 302 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3$: C, 79.70; H, 6.35; N, 13.94. Найдено: C, 79.83; H, 6.33; N, 13.96.



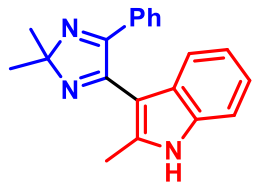
95bc (84%)

3-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-1-метил-1*H*-индол (95ca). Выход 278 мг (92%), т.пл. 98-100 °C, R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 8.24 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63-7.44 (м, 5H), 7.38 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.22 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 7.14 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.86 (с, 1H), 3.70 (с, 3H), 1.56 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 164.6, 157.7, 136.7, 134.2, 132.2, 129.8, 128.4, 128.3, 126.8, 122.8, 122.1, 120.8, 110.2, 107.1, 101.3, 32.9, 24.8. ИК (DRA): 2990, 2927, 2826, 1599, 1570, 1509, 1444, 1340, 1257, 1163, 1098, 1163, 921, 747 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 302 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3$: C, 79.70; H, 6.35; N, 13.94. Найдено: C, 79.72; H, 6.24; N, 14.04.



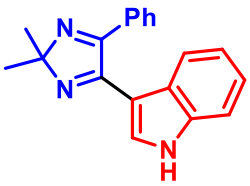
95ca (92%)

3-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-2-метил-1*H*-индол (95cb). Выход 256 мг (85%), т.пл. 174-177 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.20 (с, 1H), 7.57-7.49 (м, 2H), 7.36 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.26 (м, 3H), 7.03 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 6.78 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.58 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 164.3, 159.3, 136.9, 135.2, 133.2, 129.9, 128.3, 128.0, 127.1, 121.0, 119.3, 119.1, 110.8, 105.4, 101.2, 24.6, 12.6. ИК (DRA): 3204, 3068, 2930, 2869, 1602, 1574, 1510, 1428, 1271, 1200, 1013, 938, 748 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 302 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3$: C, 79.70; H, 6.35; N, 13.94. Найдено: C, 79.67; H, 6.52; N, 13.84.



95cb (85%)

3-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-индол (95cc). Выход 250 мг (90%), т.пл. 255-258 °C, R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 8:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.22 (м, 1H), 8.26 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.61-7.55 (м, 2H), 7.55-7.45 (м, 3H), 7.37 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.18-7.05 (м, 2H), 6.89 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 1.57 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 164.8, 158.1, 136.1, 134.6, 129.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.4, 122.7, 122.0, 120.6, 111.8, 108.0, 101.4, 24.8. ИК (DRA): 3205, 3110, 2932, 2752, 1599, 1570, 1510, 1442, 1178, 1138, 1034, 1006, 935, 785 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 288 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{19}H_{17}N_3$: C, 79.41; H, 5.96; N, 14.62. Найдено: C, 79.61; H, 6.00; N, 14.44.

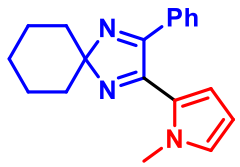


95cc (90%)

3.2.52 Общая методика синтеза индолил-замещенных имидазол-1-оксидов 99

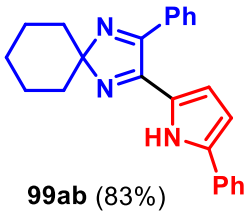
К смеси соответствующего нитрона **39a-c** (1ммоль) и пиррола **96a-d** (1ммоль) в бензоле (15 мл) добавляют по каплям ацетилхлорид (0.07 мл, 1 ммоль) при температуре 5 °C. Через 5 минут смесь нагревают до комнатной температуры и образовавшийся осадок **98** отфильтровывают, промывают бензолом и сушат на воздухе в течение 24 часов. Затем полученную соль **98** растворяют в этиловом спирте (20 мл), добавляют 10% водный раствор гидрокарбоната натрия (1.25 мл, 1.5 ммоль), смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут. После этого, смесь отфильтровывают через силикагель и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси гептана и бензола для получения продуктов **99**.

2-(1-Метил-1*H*-пиррол-2-ил)-3-фенил—1,4-диазоспиро [4.5]дека-1,3-диен (99aa). Получено: 221 мг (76 %), т.пл. 100-105 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.91-1.48 (м, 10H); 3.88 (с, 3H); 5.82 (с, 1H); 5.94 (с, 1H); 7.00 (с, 1H); 7.54-7.39 (м, 5H) м.д. ^{13}C ЯМР(DMSO-d_6): δ 23.8 (CH_2); 25.2 (CH_2); 34.7 (CH_2); 36.4 (CH_3); 103.6 (C); 107.0 (CH); 114.7 (CH); 124.5 (C); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 129.5 (CH); 134.1 (C); 155.1 (C); 164.3 (C) м.д. ИК (DRA): ν 3350, 3098, 2932, 2844, 1598, 1564, 1443, 1418, 1243, 1103, 976, 958, 736, 697, 676, 566 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 291 $[M]^+$. Вычислено $C_{19}H_{21}N_3$: C, 78.32; H, 7.26; N, 14.42. Получено: C, 78.21; H, 7.64; N, 14.15.



99aa (76%)

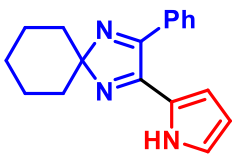
2-Фенил-3-(5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)-)-1,4-диазоспиро [4.5]дека-1,3-диен (99ab).



99ab (83%)

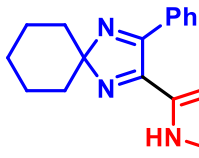
Получено: 292 мг (83 %), т.пл. 105-110 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.94-1.48 (м, 10Н); 5.92 (д, 1Н, J = 3.4); 6.48 (д, 1Н, J = 3.32); 7.22 (т, 1Н, J = 7.24); 7.35 (т, 2Н, J = 7.58); 7.61-7.46 (м, 5Н); 7.83 (д, 2Н, J = 7.64); 11.86 (с, 1Н) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 23.7 (CH_2); 25.2 (CH_2); 34.9 (CH_2); 103.3 (С); 107.4 (СН); 115.1 (СН); 125.0(СН); 125.6 (С); 126.8 (СН); 128.1 (СН); 128.3 (СН); 128.5 (СН); 129.5 (СН); 131.5 (С); 134.3 (С); 136.2 (С); 154.7 (С); 163.9 (С) м.д. ИК (DRA): ν 3449, 2927, 2847, 1601, 1572, 1535, 1487, 1443, 1269, 955, 752, 690, 646, 565 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 353 $[M]^+$. Вычислено $C_{24}H_{23}N_3$: C, 81.55; H, 6.56; N, 11.89. Получено: C, 81.79; H, 6.59; N, 11.62.

2-Фенил-3-(1*H*-пиррол-2-ил)-1,4-диазоспиро [4.5]дека-1,3-диен (99ac). Получено: 210 мг (76 %), т.пл. 122-125 °C. R_f 0.3 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.91-1.48 (м, 10Н); 5.86 (с, 1Н); 5.99 (с, 1Н); 6.92 (с, 1Н); 7.57-7.43 (м, 5Н); 11.61 (с, 1Н) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 23.7 (CH_2); 25.2 (CH_2); 34.8 (CH_2); 103.1 (С); 108.8 (СН); 113.1 (СН); 122.9 (СН); 124.1 (С); 128.0 (СН); 128.3 (СН); 129.5 (СН); 134.3 (С); 154.9 (С); 163.9 (С) м.д. ИК (DRA): ν 3169, 3123, 3085, 3028, 2941, 2922, 2849, 1604, 1580, 1523, 1418, 1097, 736, 693, 562 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 277 $[M]^+$. Вычислено $C_{18}H_{19}N_3$: C, 77.95; H, 6.90; N, 15.15. Получено: C, 77.93; H, 6.78; N, 15.29.



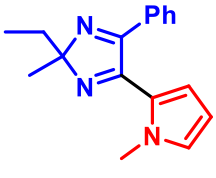
99ac (76%)

2-Фенил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-ил)-1,4-диазоспиро [4.5]дека-1,3-диен (99ad). Получено: 208 мг (63 %), т.пл. 115-120 °C. R_f 0.1 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.91-1.46 (м, 14Н); 2.27-2.19 (т, 2Н, J = 5.62); 2.56-2.50 (м, 2Н); 5.59-5.57 (м, 1Н); 7.56-7.44 (м, 5Н); 11.08 (с, 1Н). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 22.2 (CH_2); 22.5 (CH_2); 22.6 (CH_2); 23.2 (CH_2); 23.7 (CH_2); 25.2 (CH_2); 35.1 (CH_2); 102.6 (С); 112.2 (СН); 117.2 (С); 122.2 (С); 128.0 (СН); 128.2 (СН); 129.4 (СН); 132.8 (С); 134.6 (С); 154.8 (С); 164.1 (С) м.д. ИК (DRA): ν 2924, 2851, 1601, 1538, 1489, 1442, 1336, 1267, 1233, 1184, 1009, 971, 954, 698, 566 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 331 $[M]^+$. Вычислено $C_{22}H_{25}N_3$: C, 79.72; H, 7.60; N, 12.68. Получено: C, 79.84; H, 7.87; N, 12.29.



99ad (63%)

2-Этил-2-метил-5-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол (99ba).

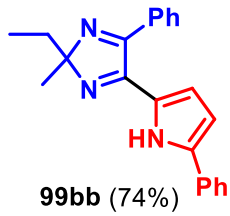


99ba (87%)

Получено: 230 мг (87 %), т.пл.97-100 °C. R_f 0.3 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0.72 (т, 3Н, J = 7.36); 1.49 (с, 3Н); 2.03-1.95 (м, 2Н); 3.87 (с, 3Н); 5.82-5.79 (м, 1Н); 5.96-5.93 (м, 1Н); 7.01 (т, 1Н, J=2.04); 7.52-

7.42 (м, 5H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 8.2(CH_3); 22.9 (CH_3); 30.6 (CH_2); 36.4 (CH_3); 103.7 (C); 107.1 (CH); 114.9 (CH); 124.3 (C); 128.0 (CH); 128.3 (CH); 128.3 (CH); 129.6 (CH); 133.9 (C); 155.7 (C); 164.9 (C) δ м.д. ИК (DRA): ν 2974, 2933, 1600, 1570, 1514, 1459, 1423, 1240, 1067, 961, 726, 696, 607, 569, 524 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 265 $[M]^+$. Вычислено $C_{17}H_{19}N_3$: C, 76.95; H, 7.22; N, 15.84. Получено: C, 76.73; H, 7.59; N, 15.68.

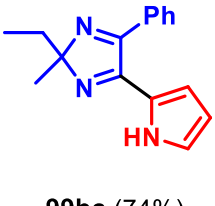
2-Этил-2-метил-4-фенил-5-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол (99bb).



99bb (74%)

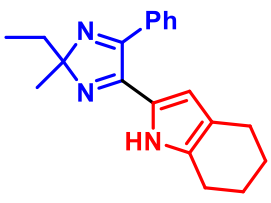
Получено: 241 мг (74 %), т.пл. 80-82 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 073 (т, 3H, J = 7.02); 1.5 (s, 3H); 2.16-1.93 (м, 2H); 5.91 (д, 1H, J = 4.00); 6.48 (д, 1H, J = 4.00); 7.22 (т, 1H, J = 8.00); 7.35 (t, 2H, J = 8.00); 7.53 (т, 5H, J = 7.55); 7.83 (д, 2H, J = 7.52); 11.94 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 8.1 (CH_3); 23.2 (CH_3); 30.8 (CH_2); 103.4 (C); 107.3 (CH); 115.1 (C); 124.9 (CH); 125.5 (C); 126.8 (CH); 128.1(CH); 128.2 (CH); 128.5 (CH); 129.6 (CH); 131.5 (C); 136.2 (C); 155.3 (C); 164.6 (C) δ м.д. ИК (DRA): ν 3383, 3295, 3063, 2965, 2923, 1725, 1600, 1572, 1538, 1488, 1456, 1288, 1273, 1052, 754, 692 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 327 $[M]^+$. Вычислено $C_{22}H_{21}N_3$: C, 80.70; H, 6.46; N, 12.83. Получено: C, 80.36; H, 6.85; N, 12.79.

2-Этил-2-метил-4-фенил-5(1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол (99bc). Получено: 185 мг (74 %), т.пл. 80-83 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0.71 (т, 3H, J = 7.14); 1.49 (с, 3H); 2.08-1.94(м, 2H); 5.85 (с, 1H); 5.94 (с, 1H); 6.92 (с, 1H); 7.58-7.45 (м, 5H); 11.71 (с, 1H); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 8.2 (CH_3); 23.1 (CH_3); 30.8 (CH_2); 103.2 (C); 108.9 (CH_2); 113.2 (CH_2); 123.0 (CH_2); 123.1 (C); 128.1 (CH_2); 128.2 (CH_2); 129.6 (CH_2); 134.2 (C); 155.6 (C); 164.5 (C). ИК (DRA): ν 3256, 3168, 3146, 3115, 2974, 2933, 1601, 1579, 1519, 1418, 1120, 1042, 931, 736, 696 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 251 $[M]^+$. Вычислено $C_{16}H_{17}N_3$: C, 76.46; H, 6.82; N, 16.72. Получено: C, 76.68; H, 6.42; N, 16.90.



99bc (74%)

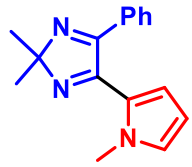
2-(2-Этил-2-метил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (99bd). Получено: 192 мг (63 %), т.пл. 127-130 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0.72 (т, 3H, J = 7.34); 1.48 (с, 3H); 1.76-1.60 (т, 4H); 2.08-1.88 (и, 2H); 2.29 (т, 2H, J = 5.78); 2.56 (т, 2H, J = 5.92); 5.56 (д, 1H, J = 2); 7.56-7.41 (д, 5H); 10.87 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 8.1 (CH_3); 22.2 (CH_2); 22.4 (CH_2); 22.6 (CH_2); 23.2 (CH_2); 23.4 (CH_3); 30.8 (CH_2); 102.7 (C); 112.3 (CH); 117.2 (C); 122.0 (C); 128.0 (CH); 128.1 (CH);



99bd (63%)

129.5 (CH); 132.9 (C); 134.4 (C); 155.4 (C); 164.7 (C) δ м.д. ИК (DRA): ν 3330, 3274, 3213, 3180, 2968, 2855, 1641, 1603, 1537, 1443, 1372, 1180, 1143, 941, 694 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 305 $[M]^+$. Вычислено $C_{20}H_{23}N_3$: C, 78.65; H, 7.59; N, 13.76. Получено: C, 78.63; H, 7.83; N, 13.54

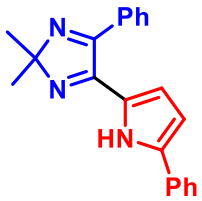
2,2-Диметил-4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-5-фенил-2*H*-имидазол (99ca). Получено:



99ca (90%)

225 мг (90 %), т.пл. 47-50 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.51 (с, 6H); 3.87 (с, 3H); 5.82-5.81 (м, 1H); 5.96-5.94 (м, 1H); 7.00 (т, 1H, J = 2.1); 7.51-7.45 (м, 5H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 24.4 (CH_3); 36.4 (CH_3); 101.4 (C); 107.1 (CH); 114.9 (CH); 124.3 (C); 127.9 (CH); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 129.6 (CH); 133.9 (C); 155.2 (C); 164.3(C)м.д. ИК (DRA): ν 2975, 2930, 1726, 1558, 1419, 1241, 1215, 1171, 1078, 1061, 958, 898, 695, 679, 574 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 251 $[M]^+$. Вычислено $C_{16}H_{17}N_3$: C, 76.46; H, 6.82; N, 16.72. Получено: C, 76.26; H, 7.23; N, 16.51.

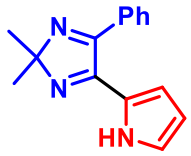
2,2-Диметил-4-фенил-5-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол (99cb). Получено:



99cb (75%)

234 мг (75 %), т.пл. 72-75 °C. R_f 0.3 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.55 (с, 6H); 5.90 (д, 1H, J = 1.14); 6.49 (т, 1H, J = 1.74); 7.22 (т, 1H, J = 7.36); с7.37-7.30 (м, 2H); 7.58-7.48 (м, 5H); 7.85 (т, 2H, J = 4.18), 11.99 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 24.6 (CH_3); 101.1 (C); 107.2 (CH); 115.0 (CH); 124.9 (CH); 125.5 (C); 126.7 (CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 128.4 (CH); 129.4 (CH); 131.5 (C); 134.1 (C); 136.2 (C); 154.8 (C); 163.8 (C) м.д. ИК (DRA): ν 2977, 2838, 2493, 1624, 1550, 1487, 1447, 1303, 1174, 1059, 913, 861, 764, 597, 566 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 313 $[M]^+$. Вычислено $C_{21}H_{19}N_3$: C, 80.48; H, 6.11; N, 13.41. Получено: C, 80.03; H, 6.30; N, 13.67.

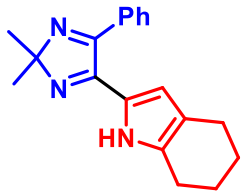
2,2-Диметил-4-фенил-5-(1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол (99cc). Получено: 182 мг



99cc (77%)

(77 %), т.пл. 115-118 °C. R_f 0.2 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.51 (с, 6H); 5.82-5.89 (м, 1H); 5.95-6.03 (м, 1H); 6.89-6.97 (м, 1H); 7.45-7.61 (м, 5H); 11.74 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 24.6 (CH_3); 100.9 (C); 108.9 (CH); 113.3 (CH); 123.1 (CH); 123.1(C); 128.1(CH); 128.2(CH); 129.6(CH); 134.1(C); 155.1(C); 163.8(C) м.д. ИК (DRA): ν 3850, 3243, 3188, 3167, 3141, 2978, 1602, 1579, 1519, 1442, 1133, 917, 735, 696, 580 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 237 $[M]^+$. Вычислено: $C_{15}H_{15}N_3$: C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71. Получено: C, 76.15; H, 6.20; N, 17.65.

2-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (99cd).



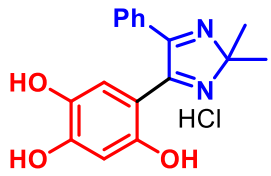
99cd (63%)

Получено: 183 мг (63 %), т.пл. 85-90 °C. R_f 0.1 (гексан/этилацетат, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ (DMSO-d_6): δ 1.69-1.39 (м, 12H); 2.32-2.15 (м, 2H); 5.57 (с, 1H); 7.62-7.43 (м, 6H); 11.19 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): δ 22.2 (CH_2); 22.4 (CH_2); 22.6 (CH_2); 23.2 (CH_2); 24.8 (CH); 100.5 (C); 112.4 (CH); 117.2 (C); 122.0 (C); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 129.5 (CH); 133.0 (C); 154.9 (C); 164.0 (C) м.д. ИК (DRA): ν 3288, 3212, 2927, 2854, 1705, 1660, 1603, 1538, 1490, 1443, 1402, 1184, 934, 694, 578 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 291 [M]+. Вычислено $C_{19}H_{21}N_3$: C, 78.32; H, 7.26; N, 14.42. Получено: C, 78.48; H, 7.21; N, 14.31.

3.2.53 Общая методика синтеза 2*H*-имидазолов 102 и 103, функционализированных фенольными фрагментами

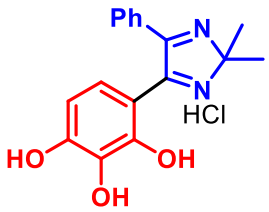
К интенсивно перемешиваемой смеси фенола 1 (1 ммоль, 1 экв.) и 2*H*-имидазол-1-оксида 2 (1 ммоль, 1 экв.) в соответствующих растворителях (толуол/ацетон (4 мл/2 мл) или хлорбензол/ацетон (4 мл/2 мл), или гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл), или ацетон (4 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (1 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры (без специального источника тепла) и продолжали перемешивание еще 30 мин. Затем образовавшийся осадок **102** отфильтровывали, промывали смесью толуол/дихлорметан (1:1, об. Доли) и сушили в вакууме с получением 2*H*-имидазолов **102** и **103**, функционализированных фенольными фрагментами.

5-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,4-триола гидрохлорид (102cc). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Желтый порошок. Выход 0.88 ммоль (260 мг, 88 %), т.пл. = 230-233 ^{o}C. R_f 0.15 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.61-7.50 (м, 5H); 6.88 (с, 1H); 6.59 (с, 1H); 1.71 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.3 (C); 160.2 (C); 156.9 (C); 155.7 (C); 138.5 (C); 132.5 (C); 130.7 (CH); 128.6 (CH); 128.5 (CH); 116.8 (CH); 103.4 (CH); 102.3 (C); 96.2 (C); 23.7 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3192, 3032, 1625, 1569, 1509, 1442, 1311, 1295, 1238, 1163, 878, 840, 698, 654, 570 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 296 [M]$^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{17}N_2O_3Cl$: C, 61.36; H, 5.15; N, 8.42; O, 14.42; Cl, 10.65. Найдено: C, 61.63; H, 5.47; N, 8.65.



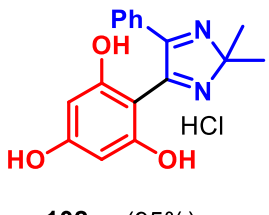
102cc (88%)

4-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,3-триола гидрохлорид (**102cd**). Светло-желтый порошок. Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Выход 0.75 ммоль (249.4 мг, 75 %), т.пл. = 220-223 °C. R_f 0.05 (гексан/EtOAc, 7:3).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.58-7.54 (м, 3H); 7.51-7.47 (м, 2H); 6.57 (д, 1H, J = 8.8 Гц); 6.36 (д, 1H, J = 8.8 Гц); 1.68 (с, 6H) м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.2 (C); 162.0 (C); 152.2 (C); 149.4 (C); 133.3 (C); 132.6 (C); 130.5 (CH); 128.5 (CH); 128.3 (CH); 122.6 (CH); 107.7 (CH); 106.1 (C); 97.6 (C); 23.7 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2945, 2834, 1597, 1560, 1478, 1426, 1282, 1168, 907, 786, 692, 629, 594 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 296 [M]$^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$: C, 61.36; H, 5.15; Cl, 10.65; N, 8.42; O, 14.42. Найдено: C, 61.50; H, 5.20; N, 8.25; Cl, 10.75.



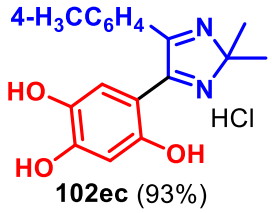
102cd (75%)

2-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триола гидрохлорид (**102ce**). Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Светло-желтый порошок. Выход 0.95 ммоль (315.9 мг, 95 %), т.пл. = 195-200 °C. *R*$_f$ 0.06 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H *ЯМР* (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.29 (уш.с, 3H), 7.60 (д, *J* = 6.9 Гц, 2H); 7.50 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H); 7.42 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H); 6.01 (с, 2H); 1.66 (s, 6H) м.д.^{13}C{^{1}H} *ЯМР* (101 МГц, DMSO-d_6): δ 164.7, 164.3, 161.5, 159.3, 132.4, 130.9, 128.4, 127.0, 97.4, 95.4, 94.8, 23.9 м.д. ИК (DRA): ν 3512, 3389, 3056, 1624, 1599, 1550, 1480, 1447, 1397, 1347, 1173, 1076, 823, 758, 694 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 296 [M]$^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$: C, 61.36; H, 5.15; Cl, 10.65; N, 8.42; O, 14.42. Найдено: C, 61.59; H, 5.34; N, 8.64.



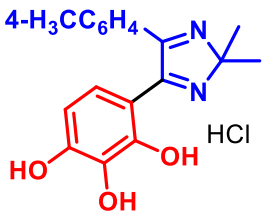
102ce (95%)

5-(2,2-Диметил-5-(*n*-толил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,4-триола гидрохлорид (**102ec**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Оранжевый порошок. Выход 0.93 ммоль (288 мг, 93 %), т.пл. = 210-213 °C. R_f 0.12 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.48 (д, 2H, J = 8.1 Гц); 7.32 (д, 2H, J = 7.9 Гц); 6.90 (с, 1H); 6.64 (с, 1H); 2.39 (с, 3H); 1.71 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.2 (C); 160.4 (C); 156.8 (C); 155.8 (C); 140.7 (C); 138.5 (C); 129.4 (C), 129.0 (CH); 128.7 (CH); 116.8 (CH); 103.5 (CH); 102.3 (C); 96.0 (C); 23.7 (CH_3); 21.1 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3139, 1612, 1566, 1506, 1310, 1295, 1237, 1163, 947, 908, 880, 839, 774, 704, 605 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 310 [M]$^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{19}N_2O_3Cl$: C, 62.34; H, 5.52; N, 8.08; O, 13.84. Найдено: C, 62.26; H, 5.82; N, 7.95.



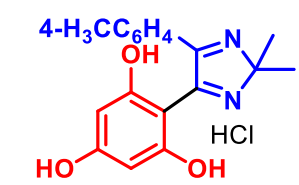
102ec (93%)

4-(2,2-Диметил-5-(*n*-толил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,3-триола гидрохлорид (**102ed**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Желтый порошок. Выход 0.85 ммоль (294 мг, 85 %), т.пл. = 200-203 °C. R_f 0.14 (гексан/EtOAc, 7:3. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.48 (д, 2H, J = 8.0 Гц); 7.30 (д, 2H, J = 7.9 Гц); 6.63 (д, 1H, J = 8.9 Гц); 6.41 (д, 1H, J = 8.8 Гц); 2.38 (с, 3H); 1.71 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.1 (C); 161.9 (C); 152.8 (C); 149.1 (C); 140.9 (C); 133.3 (C); 129.0 (C); 128.9 (CH); 128.7 (CH); 123.1 (CH); 108.0 (CH); 105.6 (C); 96.9 (C); 23.5 (CH_3); 21.0 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3426, 2983, 1605, 1564, 1500, 1318, 1284, 1243, 1166, 1098, 1041, 1020, 975, 909, 807, 655, 572 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 310 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{19}N_2O_3Cl$: C, 62.34; H, 5.52; N, 8.08; O, 13.84. Найдено: C, 62.58; H, 5.79; N, 7.88.



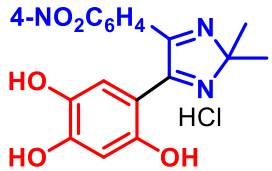
102ed (85%)

2-(2,2-Диметил-5-(*n*-толил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триола гидрохлорид (**102ee**). Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Светло-желтый порошок. Выход 0.94 ммоль (326.0 мг, 94 %), т.пл. = 210-215 °C. R_f 0.05 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.37 (уш.с, 3H), 7.52 (д, J = 7.8 Гц, 2H); 7.23 (д, J = 7.7 Гц, 2H); 6.02 (с, 2H); 2.33 (с, 3H); 1.67 (с, 6H). М.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 164.5 (C); 163.9 (C); 161.7 (C); 159.1 (C); 140.9 (C); 129.4 (C); 128.97 (CH); 127.2 (CH); 97.4 (C); 94.7 (CH); 23.9 (CH_3); 21.0 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3350, 3135, 1630, 1598, 1545, 1507, 1473, 1394, 1346, 1285, 1176, 1076, 827, 668, 606, 561 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 310 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{19}ClN_2O_3$: C, 62.34; H, 5.52; Cl, 10.22; N, 8.08; O, 13.84. Найдено: C, 62.11; H, 5.79; N, 7.78.



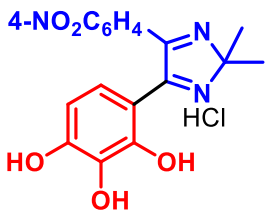
102ee (94%)

5-(2,2-Диметил-5-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,4-триола гидрохлорид (**102fc**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Оранжевый порошок. Выход 0.93 ммоль (317.1 мг, 93 %), т.пл. = 215-220 °C. R_f 0.04 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.62 (уш.с, 3H), 8.38 (д, J = 8.8 Гц, 2H); 7.87 (д, J = 8.8 Гц, 2H); 6.85 (с, 1H); 6.52 (с, 1H); 1.72 (с, 6H) м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 163.4 (C); 159.9 (C); 156.9 (C); 155.8 (C); 148.6 (C); 139.3 (C); 138.8 (C); 130.2 (CH); 123.7 (CH); 116.2 (CH); 103.6 (CH); 102.3 (C); 96.9 (C); 23.5 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3072, 1623, 1574, 1529, 1510, 1444, 1357, 1311, 1237, 1166, 1014, 910, 850, 722, 653 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 341 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}ClN_3O_5$: C, 54.05; H, 4.27; Cl, 9.38; N, 11.12; O, 21.17. Найдено: C, 53.93; H, 4.51; N, 11.17.



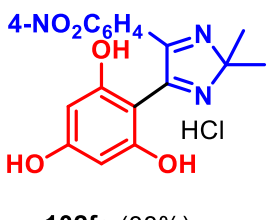
102fc (93%)

4-(2,2-Диметил-5-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,3-триола гидрохлорид (**102fd**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Светло-желтый порошок. Выход 0.91 ммоль (310.3 мг, 91 %), т.пл. = 155-160 °C. R_f 0.06 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.33 (д, J = 8.9 Гц, 2H); 7.82 (д, J = 8.7 Гц, 2H); 6.53 (д, J = 8.7 Гц, 1H); 6.34 (д, J = 8.7 Гц, 1H); 1.64 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 163.1 (C); 162.1 (C); 150.9 (C); 148.8 (C); 148.3 (C); 139.8 (C); 133.3 (CH); 129.7 (CH); 123.5 (CH); 121.6 (CH); 107.7 (C); 99.2 (C); 23.7 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3423, 2938, 1706, 1622, 1566, 1505, 1355, 1322,1280, 1098, 1041, 974, 861, 801, 768 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 341 [M]$^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}ClN_3O_5$: C, 54.05; H, 4.27; Cl, 9.38; N, 11.12; O, 21.17. Найдено: C, 54.16; H, 4.02; N, 11.25.



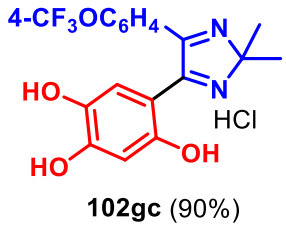
102fd (91%)

2-(2,2-Диметил-5-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триола гидрохлорид (**102fe**). Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Светло-желтый порошок. Выход 0.88 ммоль (332.5 мг, 88 %), т.пл. = 175-180 °C. R_f 0.06 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.25 (уш.с, 3H), 8.29 (д, J = 8.9 Гц, 2H); 7.81 (д, J = 8.8 Гц, 2H); 6.03 (с, 2H); 1.69 (с, 6H). М.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 164.6 (C); 163.9 (C); 160.3 (C); 159.6 (C); 148.4 (C); 139.3 (C); 128.4 (CH); 123.4 (CH); 98.3 (C); 95.5 (C); 94.9 (CH); 23.8 (CH_3). М.д. ИК (DRA): ν 3142, 2557, 1619, 1596, 1553, 1393, 1342, 1276, 1172, 1074, 853, 835, 711, 653, 551 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 341 [M]$^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}ClN_3O_5$: C, 54.05; H, 4.27; Cl, 9.38; N, 11.12; O, 21.17. Найдено: C, 54.26; H, 4.50; N, 11.10.



102fe (88%)

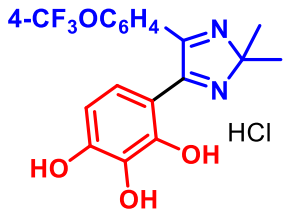
5-(2,2-Диметил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,4-триола гидрохлорид (**102gc**). Применяли общую методику с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Оранжевый порошок. Выход 0.90 ммоль (342 мг, 90 %), т.пл. = 185-188 °C. R_f 0.10 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.72 (д, 2H, *J* = 8.9 Гц); 7.51 (д, 2H, *J* = 8.3 Гц); 6.81 (с, 1H); 6.58 (с, 1H); 1.68 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.4 (C); 160.5 (C); 156.2 (C); 154.9 (C); 149.7 (q, *J* = 1.9 Гц, C); 138.5 (C); 132.0 (C); 130.8 (CH); 120.8 (CH); 120.0 (q, *J* = 257.0 Гц, CF_3); 116.4 (CH); 103.5 (CH); 103.0 (C); 96.9 (C); 23.6 (CH_3) м.д. ^{19}F ЯМР (DMSO-d_6): δ -56.63 (с, 3F) м.д. ИК (DRA): ν 3042, 1624, 1571, 1508, 1411, 1311, 1270, 1237, 1205, 1162,



102gc (90%)

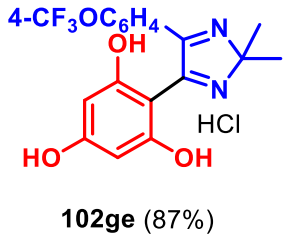
1144, 949, 908, 851, 702, 605 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 380 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{16}N_2O_4ClF_3$: C, 51.87; H, 3.87; N, 6.72; O, 15.35; Cl, 8.51; F, 13.68. Найдено: C, 51.92; H, 3.62; N, 6.50.

4-(2,2-Диметил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,3-триола гидрохлорид (102gd). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Светло-желтый порошок. Выход 0.87ммоль(361 мг, 87 %), т.пл. = 180-183 °C. R_f 0.11 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.70 (д, 2H, J = 8.8 Гц); 7.48 (д, 2H, J = 8.2 Гц); 6.55 (д, 1H, J = 8.7 Гц); 6.34 (д, 1H, J = 8.7 Гц); 1.64 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.2 (C); 162.2 (C); 151.2 (C); 149.5 (q, J = 1.9 Гц, C); 148.9 (C); 133.3 (C); 132.3 (C); 130.6 (CH); 121.7 (CH); 120.6 (CH); 120.0 (q, J = 256.71 Гц, CF_3); 107.6 (CH); 106.9 (C); 98.4 (C); 23.7 (CH_3) м.д. ^{19}F ЯМР (DMSO-d_6): δ -56.67 (с, 3F) м.д. ИК (DRA): ν 3441, 2941, 1587, 1502, 1320, 1285, 1259, 1210, 1160, 1095, 1040, 1019, 975, 820, 742, 651 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 380 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{16}N_2O_4ClF_3$: C, 51.87; H, 3.87; N, 6.72; O, 15.35; Cl, 8.51; F, 13.68. Найдено: C, 51.61; H, 3.70; N, 6.57.



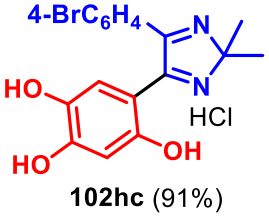
102gd (87%)

2-(2,2-Диметил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триола гидрохлорид (102ge). Применялась общая процедура с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Светло-желтый порошок. Выход 0.87 ммоль (362.6 мг, 87 %), т.пл. = 205-210 °C. R_f 0.12 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.30 (уш.с, 3H), 7.71 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H); 7.43 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H); 6.01 (с, 2H); 1.65 (с, 6H) м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 163.7 (C); 160.9 (C); 159.2 (C); 149.8 (q, *J* = 1.9 Гц, C); 131.9 (C); 129.2 (CH); 120.6 (CH); 119.9 (q, *J* = 256.7 Гц, CF_3); 98.0 (C); 95.9 (C); 94.8 (CH); 23.9 (CH_3) м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -56.62 (с, 3F) м.д. ИК (DRA): ν 3141, 2589, 1619, 1503, 1478, 1392, 1346, 1256, 1201, 1162, 1072, 830, 677, 598, 557 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 380 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_4$: C, 51.87; H, 3.87; Cl, 8.51; F, 13.68; N, 6.72; O, 15.35. Найдено: C, 51.79; H, 4.07; N, 6.62.



102ge (87%)

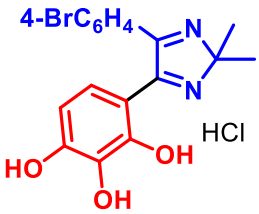
5-(5-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,4-триола гидрохлорид (102hc). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Оранжевый порошок. Выход 0.91 ммоль (341 мг, 91 %), т.пл. = 170-173 °C. R_f 0.05 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.74 (д, 2H, J = 8.4 Гц); 7.54 (д, 2H, J = 8.3 Гц); 6.88 (с, 1H); 6.61 (s, 1H); 1.71 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.6 (C); 160.1 (C); 156.7 (C); 155.7 (C); 138.6 (C); 131.8 (C);



102hc (91%)

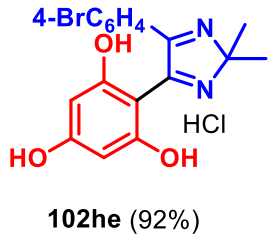
131.4 (CH); 130.7 (CH); 124.3 (C); 116.4 (CH); 103.4 (CH); 102.1 (C); 96.3 (C); 23.5 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3192, 3032, 1625, 1509, 1442, 1311, 1295, 1238, 1163, 909, 878, 840, 753, 698, 664, 606 cm^{-1}. MS (EI): m/z 374 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}N_2O_3BrCl$: C, 49.60; H, 3.92; N, 6.80; O, 11.66; Br, 19.41; Cl, 8.61. Найдено: C, 49.36; H, 3.89; N, 6.55.

4-(5-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,2,3-триола гидрохлорид (**102hd**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей гексахлорацетон/ацетон (7 мл/1 мл). Светло-желтый порошок. Выход 0.85ммоль (369 мг, 90 %), т.пл. = 210-213 °C. R_f 0.16 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.70 (д, 2H, J = 8.2 Гц); 7.52 (д, 2H, J = 8.3 Гц); 6.61 (д, 1H, J = 8.8 Гц); 6.41 (д, 1H, J = 8.8 Гц); 1.68 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.5 (C); 162.0 (C); 152.4 (C); 149.1 (C); 133.4 (C); 131.8 (C); 131.4 (CH); 130.6 (CH); 124.2 (C); 122.8 (CH); 108.0 (CH); 105.9 (C); 97.6 (C); 23.5 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3441, 2985, 1616, 1586, 1503, 1393, 1281, 1245, 1166, 1098, 1039, 909, 806, 763, 622, 596 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 374 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}N_2O_3BrCl$: C, 49.60; H, 3.92; N, 6.80; O, 11.66; Br, 19.41; Cl, 8.61. Найдено: C, 49.69; H, 3.95; N, 6.72.



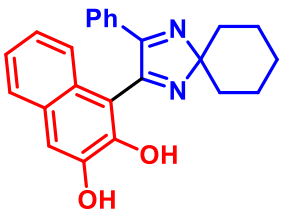
102hd (90%)

2-(5-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триола гидрохлорид (**102he**). Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Светло-желтый порошок. Выход 0.92 ммоль (378.8 мг, 92 %), т.пл. = 200-205 °C. R_f 0.08 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.42 (уш.с, 3H), 7.64 (д, J = 8.3 Гц, 2H); 7.52 (д, J = 8.3 Гц, 2H); 6.06 (с, 2H); 1.67 (с, 6H). Δ м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 164.4 (C); 164.0 (C); 160.9 (C); 159.4 (C); 131.9 (C); 131.4 (CH); 129.1 (CH); 124.3 (C); 97.7 (C); 95.4 (C); 94.9 (CH), 23.8 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3430, 3060, 1628, 1589, 1474, 1401, 1346, 1277, 1173, 1073, 1041, 834, 665, 602, 553 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 374 $[M]^+$, 376 $[M+2]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}BrClN_2O_3$: C, 49.60; H, 3.92; Br, 19.41; Cl, 8.61; N, 6.80; O, 11.66. Найдено: C, 49.84; H, 4.12; N, 6.76.



102he (92%)

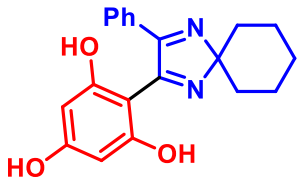
1-(3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)нафталин-2,3-диол (**103ab**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей хлорбензол/ацетон (7 мл/1 мл). Коричневый порошок. Выход 0.75 ммоль (277 мг, 75 %), т.пл. = 225-228 °C. R_f 0.09 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.69 (д, 1H, J = 8.1 Гц); 7.43 (д, 2H, J = 7.6 Гц); 7.37-7.14 (м, 7H), 2.00-1.61 (м, 10H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.2 (C); 161.5 (C); 145.8 (C); 145.1 (C); 132.4 (C); 130.1 (CH);



103ab (75%)

128.5 (C); 128.2 (CH); 127.2 (CH); 126.9 (C); 126.2 (CH); 123.7 (CH); 123.3 (CH); 122.6 (CH); 114.7 (C); 110.2 (CH); 104.0 (C); 25.2 CH_2); 23.8 (CH_2) м.д. ИК (DRA): ν 3413, 2938, 2853, 1590, 1554, 1513, 1450, 1393, 1307, 1215, 1106, 1021, 936, 872, 820, 747, 656, 636, 566, 524 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 370 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{24}H_{22}N_2O_2$: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56; O, 8.64. Найдено: C, 77.61; H, 5.78; N, 7.35.

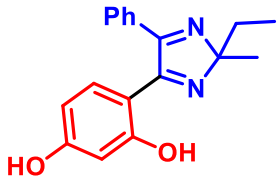
2-(3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)бензол-1,3,5-триол (103ae).



103ae (86%)

Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Оранжевый порошок. Выход 0.86 ммоль (289 мг, 86 %), т.пл. = 200-203 °C. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 7:3). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.36 (уш.с, 1H); 9.28 (уш.с, 2H); 7.60 (д, 2H, J = 6.7 Гц); 7.41-7.31 (м, 3H); 5.84 (с, 2H); 1.87-1.77 (м, 4H); 1.71-1.55 (м, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.6 (C); 160.6 (C); 159.4 (C); 157.2 (C); 133.6 (C); 129.6 (CH); 128.0 (CH); 127.2 (CH); 102.6 (C); 100.9 (C); 94.2 (CH); 34.5 (CH_2); 25.2 (CH_2); 23.8 (CH_2) м.д. ИК ν 2931, 1603, 1516, 1443, 1334, 1259, 1155, 1069, 1040, 821, 755, 692, 572, 524 $см^{-1}$. (DRA): MS (EI): m/z 336 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{20}N_2O_3$: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33; O, 14.27. Найдено: C, 71.35; H, 5.82; N, 8.50.

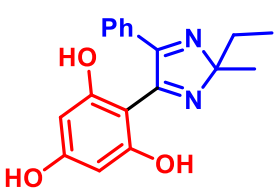
4-(2-Этил-2-метил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (103ba).



103ba (80%)

Применялась общая методика с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Серый порошок. Выход 0.8 ммоль (235.2 мг, 80 %), т.пл. = 202-205 °C. R_f 0.48 (гексан/EtOAc, 7:3).^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.82 (уш.с, 1H); 9.97 (уш.с, 1H); 7.54-7.45 (м, 5H); 6.99 (д, 1H, J = 8.56 Гц); 6.33 (д, 1H, J = 2.3Гц); 6.15 (дд, 1H, J = 8.72, 2.3Гц); 2.04-1.97 (м, 2H); 1.52 (с, 3H); 0.72 (т, J = 7.3 Гц, 3H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.7 (C); 163.2 (C); 161.1 (C); 160.7 (C); 134.3 (C); 130.2 (CH); 129.7 (CH); 128.4 (CH); 127.9 (CH); 108.5 (C); 106.7 (CH); 102.7 (CH); 102.3 (C); 30.5 (CH_2); 22.7 (CH_3); 8.2 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2969, 2031, 1590, 1519, 1445, 1338, 1248, 1185, 1125, 967, 764, 698, 591, 557, 514 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 294 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{18}N_2O_2$: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52; O, 10.87. Найдено: C, 73.55; H, 6.22; N, 9.45.

2-(2-Этил-2-метил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (103be).

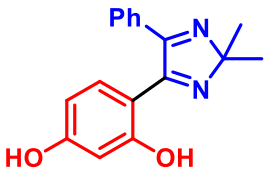


103be (91%)

Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Серый порошок. Выход 0.91 ммоль (282.1 мг, 91 %), т.пл. = 270-272 °C. R_f 0.22 (гексан/EtOAc, 7:3).^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.34 (уш.с, 1H); 9.26 (уш.с, 2H); 7.60 (д, 2H, J = 7.5 Гц); 7.41-7.31 (м, 3H); 5.84 (с, 2H); 1.99 (к, 2H, J = 7.3 Гц); 1.45 (с, 3H); 0.67 (т, 3H, J = 7.3 Гц)

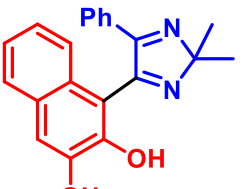
м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 165.3 (C); 161.1 (C); 159.3 (C); 157.1 (C); 133.3 (C); 129.7 (CH); 128.0 (CH); 127.3 (CH); 102.8 (C); 100.9 (C); 94.2 (CH); 30.3 (CH_2); 22.9 (CH_3); 7.9 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2980, 2932, 2862, 1633, 1602 1527, 1476, 1371, 1278, 1168, 1051, 980, 812, 745, 691, 642, 567, 510 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 310 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{18}N_2O_3$: C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03; O, 15.47. Найдено: C, 69.57; H, 5.78; N, 8.92.

4-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (103ca). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Светло-желтый порошок. Выход 0.91 ммоль (254 мг, 91 %), т.пл. = 245-248 °C. R_f 0.43 (гексан/EtOAc, 7:3).^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.78 (уш.с, 1H); 9.96 (уш.с, 1H); 7.54-7.44 (м, 5H); 6.98 (д, 1H, J = 8.6 Гц); 6.34 (д, 1H, J = 2.3 Гц); 6.15 (дд, 1H, J = 8.7, 2.4 Гц); 1.53 (с, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.1 (C); 162.7 (C); 161.0 (C); 160.7 (C); 134.3 (C); 130.3 (CH); 129.7 (CH); 128.3 (CH); 127.9 (CH); 108.6 (C); 106.7 (CH); 102.7 (CH); 99.9 (C); 23.3 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2989, 1587, 1516, 1427, 1309, 1248, 1206, 1174, 963, 881, 761, 693, 618, 555, 517 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 280 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}N_2O_2$: C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99; O, 11.41. Найдено: C, 72.64; H, 5.75; N, 9.88.



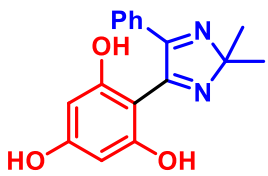
103ca (91%)

1-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)нафталин-2,3-диол (103cb). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей хлорбензол/ацетон (4 мл/2 мл). Серый порошок. Выход 0.7 ммоль (231 мг, 70 %), т.пл. = 135-138 °C. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 7:3). ^1H ЯМР ($DCCl_3$): δ 7.42-7.35 (м, 4H); 7.15-7.08 (м, 5H); 6.95-6.90 (м, 1H); 1.82 (с, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($DCCl_3$): δ 165.3; 163.7; 146.6; 144.2; 132.2; 130.5; 128.4; 128.1; 127.0; 126.6; 124.5; 124.1; 124.0; 113.6; 111.1; 101.9; 24.8 м.д. ИК (DRA): ν 2981, 2927, 1553, 1518, 1451, 1394, 1352, 1262, 1213, 1179, 1016, 740, 689, 632, 584 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 330 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{18}N_2O_2$: C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48; O, 9.69. Найдено: C, 76.31; H, 5.22; N, 8.35.



103cb (70%)

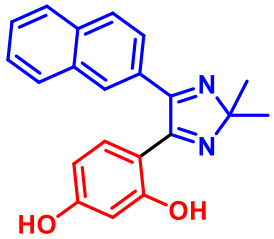
2-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (103ce). Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Серый порошок. Выход 0.95 ммоль (281.2 мг, 95%), т.пл. = 255-258 °C. R_f 0.21 (гексан/EtOAc, 7:3).^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.34 (уш.с, 1H); 9.23 (уш.с, 2H); 7.60 (д, 2H, J = 8.7 Гц); 7.41-7.31 (м, 3H); 5.84 (с, 2H); 1.47 (с, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.6 (C); 160.5 (C); 159.3 (C); 157.1 (C); 133.3 (C); 129.8 (CH); 128.0 (CH); 127.3 (CH); 100.8 (C); 100.5 (C); 94.2 (CH); 24.3 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2981, 1601, 1527, 1479, 1371, 1275, 1164,



103ce (95%)

1050, 977, 888, 809, 745, 688, 641, 579 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 296 [M]$^{+}$. Рассчитано для $C_{17}H_{16}N_2O_3$: C, 68.91; H, 5.44; N, 9.45; O, 16.20. Найдено: C, 68.82; H, 5.44; N, 9.30.

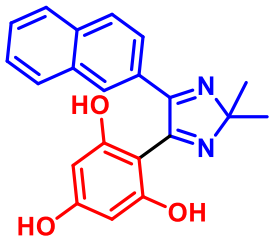
4-(2,2-Диметил-5-(нафталин-2-ил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (103da).



103da (82%)

Применялась общая методика с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Серый порошок. Выход 0.82 ммоль (270.6 мг, 82 %), т.пл. = 280-282 ^{o}C. R_f 0.49 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.70 (уш.с, 1H); 10.13 (уш.с, 1H); 8.10 (с, 1H); 8.01-7.98 (м, 2H); 7.93 (д, 1H, J = 6.9 Гц); 7.60-7.56 (м, 3H); 7.02 (д, 1H, J = 8.6 Гц); 6.40 (с, 1H); 6.17 (дд, 1H, J = 8.7, 2.3 Гц); 1.57 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.1 (C), 162.8 (C), 161.2 (C), 160.5 (C), 133.1 (C), 132.3 (C), 131.7 (C), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH); 127.7 (CH) 127.5 (CH); 127.1 (CH); 126.7 (CH); 125.3 (CH); 108.6 (C); 106.8 (CH); 102.8 (CH); 100.1 (C); 24.4 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3060, 2985, 2934, 1581, 1510, 1336, 1251, 1220, 889, 855, 813, 736, 578, 516 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 330 [M]$^{+}$. Рассчитано для $C_{21}H_{18}N_2O_2$: C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48; O, 9.69. Найдено: C, 76.46; H, 5.37; N, 8.34.

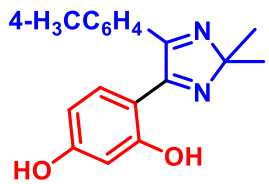
2-(2,2-Диметил-5-(нафталин-2-ил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (103de).



103de (82%)

Применялась общая процедура с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Коричневый порошок. Выход 0.82 ммоль (383.7 мг, 82 %), т.пл. = 252-255 ^{o}C. R_f 0.20 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.46 (уш.с., 1H); 9.33 (уш.с, 2H); 8.09 (с, 1H); 7.92-7.89 (м, 2H); 7.78-7.72 (м, 2H); 7.55-7.51 (м, 2H); 5.91 (с, 2H); 1.53 (с, 6H) м.д.^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.6 (C); 160.7 (C); 159.6 (C); 157.3 (C); 133.3 (C); 132.3 (C); 130.9 (C); 128.4 (CH); 127.5 (CH); 127.0 (CH); 126.5 (CH); 124.9 (CH); 100.8 (C); 100.7 (C); 94.3 (CH); 24.4 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2984, 2863, 1604, 1530, 1460, 1377, 1288, 1143, 1069, 1049, 988, 943, 900, 860, 814, 781, 743, 581 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 346 [M]$^{+}$. Рассчитано для $C_{21}H_{18}N_2O_3$: C, 72.82; H, 5.24; N, 8.09; O, 13.86. Найдено: C, 72.77; H, 5.25; N, 7.95.

4-(2,2-Диметил-5-(*n*-толил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (103ea).

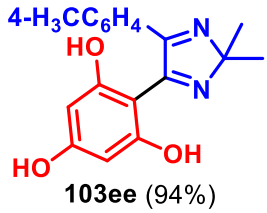


103ea (95%)

Применялась общая процедура с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Серый порошок. Выход 0.95 ммоль (279.3 мг, 95 %), т.пл. = 235-240 ^{o}C. R_f 0.47 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.74 (уш.с, 1H); 9.98 (уш.с, 1H); 7.42 (д, 2H, J = 7.76 Гц); 7.26 (д, 2H, J = 7.76 Гц); 7.03 (д, 1H, J = 8.6 Гц); 6.34 (д, 1H, J = 2.4 Гц); 6.17 (дд, 1H, J = 8.56, 2.4 Гц); 2.37 (с, 3H); 1.52 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.0; 162.8; 161.5; 160.6; 139.3; 131.3; 130.3; 128.8;

127.9; 108.7; 106.6; 102.7; 99.8; 24.4; 20.9 м.д. ИК (DRA): ν 2988, 1584, 1501, 1410, 1338, 1207, 1172, 1126, 962, 851, 815, 582 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 294 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{18}N_2O_2C$, 73.45; H, 6.16; N, 9.52; O, 10.87. Найдено: C, 73.59; H, 6.10; N, 9.44.

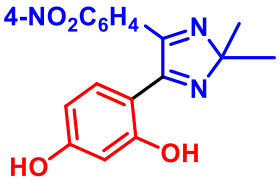
2-(2,2-Диметил-5-(*n*-толил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (103ee).



103ee (94%)

Применялась общая процедура с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Коричневый порошок. Выход 0.94 ммоль (291,4 мг, 94 %), т.пл. = 242-245 °C. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 7:3).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.33 (уш.с, 1H); 9.21 (уш.с, 2H); 7.49 (д, 2H, J = 8.0 Гц); 7.13 (д, 2H, J = 7.9 Гц); 5.84 (с, 2H); 2.29 (с, 3H); 1.46 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.4(C); 160.6 (C); 159.3 (C); 157.1 (C); 139.4 (C); 130.6 (C); 128.6 (CH); 127.3 (CH); 101.0 (C); 100.3 (C); 94.2 (CH); 24.3 (CH_3); 20.9 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2983, 2899, 1606, 1473, 1370, 1279, 1162, 1049, 976, 896, 817, 771, 640, 585 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 310 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{18}N_2O_3$: C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03; O, 15.47. Найдено: C, 69.30; H, 6.09; N, 8.42.

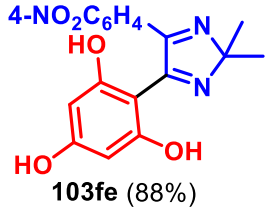
4-(2,2-Диметил-5-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (103fa).



103fa (81%)

Применялась общая методика с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Бесцветный порошок. Выход 0.81 ммоль (263.3 мг, 81 %), т.пл. = 255-258 °C. R_f 0.55 (гексан/EtOAc, 7:3).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.12 (уш.с, 1H); 9.93 (уш.с, 1H); 8.30 (д, 2H, J = 8.4 Гц); 7.79 (д, 2H, J = 8.4 Гц); 7.01 (д, 1H, J = 8.5 Гц); 6.31 (д, 1H, J = 2.4 Гц); 6.23 (дд, 1H, J = 8.5, 2.4 Гц); 1.54 (с, 6H) м.д. ^{13}C {^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.0 (C); 162.2 (C); 161.0 (C); 159.5 (C); 148.0 (C); 140.7 (C); 130.5 (CH); 129.2 (CH); 123.4 (CH); 108.9 (C); 107.0 (CH); 102.7 (CH); 100.8 (C); 24.0 (CH_3) м.д. ИК (DRA): 3165, 2993, 1596, 1515, 1440, 1349, 1248, 1177, 1123, 963, 836, 752, 693, 647, 594 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 325 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{15}N_3O_4$: C, 62.76; H, 4.65; N, 12.92; O, 19.67. Найдено: C, 62.87; H, 4.71; N, 12.97.

2-(2,2-Диметил-5-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (103fe).

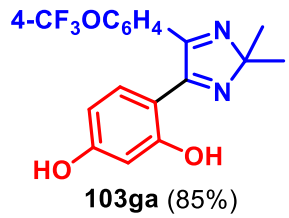


103fe (88%)

Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Оранжевый порошок. Выход 0.88 ммоль (300.1 мг, 88 %), т.пл. = 192-195 °C. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.50 (уш.с, 1H); (уш.с, 2H); 8.23 (д, 2H, J = 8.5 Гц); 7.78 (д, 2H, J = 8.4 Гц); 5.85 (с, 2H); 1.51 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.7 (C); 160.0 (C); 157.4 (C); 148.0 (C); 140.0 (C); 128.4 (CH); 123.3 (CH); 101.3 (C); 99.6 (C); 94.4 (CH); 24.1 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2980, 1601, 1516, 1459, 1339, 1249, 1153, 973, 851,

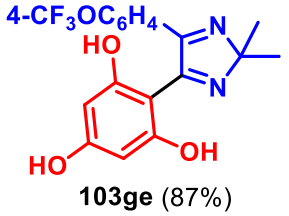
821, 717, 681, 584, 562 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 341 [M]$^{+}$. Рассчитано для $C_{17}H_{15}N_3O_5$: C, 59.82; H, 4.43; N, 12.31; O, 23.44. Найдено: C, 59.70; H, 4.52; N, 12.43.

4-(2,2-Диметил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (**103ga**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Серый порошок. Выход 0.85 ммоль (309.4 мг, 85 %), т.пл. = 200-202 °C. R_f 0.46 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.28 (уш.с, 1H); 9.93 (уш.с, 1H); 7.67 (д, 2H, J = 8.7 Гц); 7.45 (д, 2H, J = 8.3 Гц); 7.00 (д, 1H, J = 8.5 Гц); 6.33 (д, 1H, J = 2.5 Гц); 6.21 (дд, 1H, J = 8.5, 2.5z Гц); 1.52 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.0 (C); 162.5 (C); 160.9 (C); 159.8 (C); 149.3-149.2 (m, C); 133.3 (C); 130.3 (CH); 130.0 (CH); 120.7 (CH); 119.9 (q, J = 256.9 Гц, CF_3); 109.1 (C); 106.8 (CH); 102.7 (CH); 100.2 (C); 24.2 (CH_3) м.д. ^{19}F ЯМР (DMSO-d_6): δ -56.66 (s, 3F) м.д. ИК (DRA): ν 3085, 2926, 1591, 1497, 1446, 1250, 1157, 1127, 963, 808, 650, 595, 556 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 364 [M]$^{+}$. Рассчитано для $C_{18}H_{15}F_3N_2O_3$: C, 59.34; H, 4.15; F, 15.64; N, 7.69; O, 13.17. Найдено: C, 59.32; H, 4.21; N, 7.63; F, 15.71.



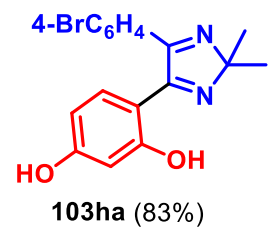
103ga (85%)

2-(2,2-Диметил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (**103ge**). Применялась общая процедура с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Оранжевый порошок. Выход 0.87 ммоль (330.6 мг, 87 %), т.пл. = 215-218 °C. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 7:3).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.40 (уш.с, 1H); 9.31 (уш.с, 2H); 7.70 (д, 2H, J = 8.5 Гц); 7.36 (д, 2H, J = 8.5 Гц); 5.85 (с, 2H); 1.47 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.5 (C); 160.1 (C); 159.6 (C); 157.2 (C); 149.3 (к, J = 1.9 Гц, C); 132.5 (C); 129.3 (CH); 120.5 (CH); 119.9 (к, J = 256.7 Гц, CF_3); 100.7 (C); 100.3 (C); 94.3 (CH); 24.2 (CH_3) м.д.^{19}F ЯМР (DMSO-d_6): δ -56.65 (с, 3F) м.д. ИК (DRA): ν 2982, 1607, 1503, 1461, 1364, 1254, 1207, 1154, 1047, 975, 855, 815, 781, 567, 512 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 380 [M]$^{+}$. Рассчитано для $C_{18}H_{15}F_3N_2O_4$: C, 56.85; H, 3.98; F, 14.99; N, 7.37; O, 16.83. Найдено: C, 56.55; H, 4.05; N, 7.01; F, 14.61.



103ge (87%)

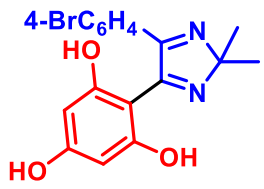
4-(5-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3-диол (**103ha**). Применялась общая методика с использованием смеси растворителей толуол/ацетон (4 мл/2 мл). Бесцветный порошок. Выход 0.83 ммоль (298 мг, 83 %), т.пл. = 235-238 °C. R_f 0.51 (гексан/EtOAc, 7:3).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11.33 (уш.с, 1H); 9.94 (уш.с, 1H); 7.66 (д, 2H, J = 8.2 Гц); 7.48 (д, 2H, J = 8.2 Гц); 7.02 (д, 1H, J = 8.5 Гц);6.33 (д, 1H, J = 2.3 Гц); 6.22 (дд, 1H, J = 8.5, 2.3 Гц); 1.51 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.3 (C);



103ha (83%)

162.5 (C); 160.9 (C); 159.9 (C); 133.4 (C); 131.3 (CH); 130.4 (CH); 129.9 (CH); 123.2 (C); 109.0 (C); 106.9 (CH); 102.7 (CH); 100.2 (C); 24.2 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3086, 2988, 1589, 1511, 1448, 1396, 1246, 1174, 1132, 895, 782, 613, 556, 518 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 358 $[M]^+$, 360 $[M+2]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{15}BrN_2O_2$: C, 56.84; H, 4.21; Br, 22.24; N, 7.80; O, 8.91. Найдено: C, 56.65; H, 4.20; N, 7.71; Br, 22.34.

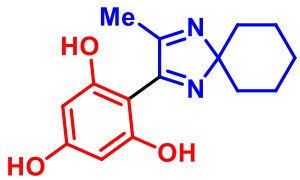
2-(5-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-2*H*-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол (103he).



103he (92%)

Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Коричневый порошок. Выход 0.92 ммоль (345 мг, 92 %), т.пл. = 230-233 °C. R_f 0.22 (гексан/EtOAc, 7:3).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.43 (уш.с, 3H); 7.62-7.44 (м, 4H); 5.86 (с, 2H); 1.47 (с, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 163.9 (C); 160.3 (C); 159.7 (C); 157.3 (C); 132.7 (C); 131.1 (CH); 129.3 (CH); 123.4 (C); 100.8 (C); 100.3 (C); 94.4 (CH); 24.2 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 3054, 2919, 1634, 1594, 1480, 1237, 1165, 1051, 975, 818, 681, 639, 587, 510 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 374 $[M]^+$, 376 $[M+2]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{15}BrN_2O_3$: C, 54.42; H, 4.03; Br, 21.30; N, 7.47; O, 12.79. Найдено: C, 54.84; H, 4.17; N, 7.25; Br, 21.64.

2-(3-Метил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-2-ил)бензол-1,3,5-триол (103ie).



103ie (72%)

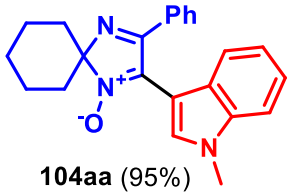
Применялась общая методика с использованием ацетона (4 мл) в качестве растворителя. Оранжевый порошок. Выход 0.72 ммоль (197.3 мг, 72 %), т.пл. = 185-188 °C. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 7:3). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10.13 (уш.с, 2H); 9.60 (уш.с, 1H); 5.89 (с, 2H); 2.22 (с, 3H); 1.80-1.71 (м, 4H); 1.63-1.53 (м, 4H); 1.50-1.45 (м, 2H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO-d_6): δ 164.9 (C); 163.3 (C); 160.3 (C); 158.3 (C); 101.8 (C); 98.7 (C); 94.3 (CH); 34.5 (CH_2); 25.1 (CH_2); 23.7 (CH_2); 16.7 (CH_3) м.д. ИК (DRA): ν 2923, 2852, 1621, 1514, 1453, 1374, 1258, 1219, 1151, 1059, 998, 949, 820, 565 $см^{-1}$. MS (EI): m/z 274 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21; O, 17.50. Найдено: C, 65.83; H, 6.78; N, 10.10.

3.2.54 Общая методика синтеза индолил-замещенных имидазол-1-оксидов 104

Смесь соответствующих нитрона **39a-c** (2 ммоль), индола **85a-c** (1 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (22.5 мг, 0.1 ммоль), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (450 мг, 1,5 ммоль), и пиридин (0,08 мл, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 110 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через нейтральный оксид алюминия и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на

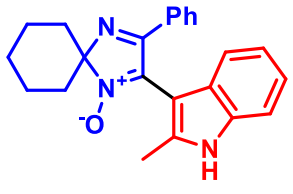
силикагеле со смесью EtOAc–гексан в качестве элюента, и полученный элюат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением индолил-замещенных имидазол-1-оксидов **104**.

2-(1-Метил-1*H*-индол-3-ил)-3-фенил-1,4-диазаспИКо[4.5]дека-1,3-диен 1-оксид (104aa). Выход 339 мг (95%), т.пл. 165-167 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 7.94 (с, 1H), 7.63 (м, 2H), 7.50-7.37 (м, 2H), 7.33 (м, 2H), 7.10 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.77 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.69 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 3.89 (с, 3H), 2.22-2.07 (м, 2H), 2.03-1.84 (м, 5H), 1.46 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 166.2, 136.3, 133.4, 132.6, 131.7, 130.5, 128.4, 128.0, 125.0, 121.8, 121.1, 119.5, 110.3, 100.7, 100.2, 35.0, 32.9, 24.5, 23.0. ИК (DRA): 2935, 2859,1573, 1511, 1497, 1371, 1297, 1178, 1113, 829, 766 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 358 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{23}N_3O$: C, 77.28; H, 6.49; N, 11.76. Найдено: C, 77.28; H, 6.60; N, 11.76.



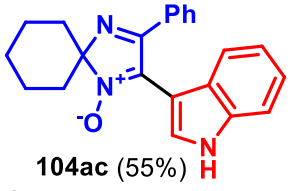
104aa (95%)

2-(2-Метил-1*H*-индол-3-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен 1-оксид (104ab). Выход 296 мг (83%), т.пл. 256-260 °C, R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.32 (с, 1H), 7.68-7.60 (м, 2H), 7.38 (м, 1H), 7.31-7.21 (м, 3H), 6.99 (м, 1H), 6.78 (м, 2H), 2.21-2.11 (м, 5H), 2.03-1.87 (м, 5H), 1.54-1.42 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 166.1, 137.7, 135.5, 133.0, 132.3, 130.6, 128.4, 127.5, 126.4, 120.8, 119.3, 119.0, 111.1, 100.7, 98.6, 35.3, 24.6, 23.0, 13.2. ИК (DRA): 3266, 3058, 2946, 2923, 2858, 1570, 1551, 1510, 1482, 1446, 1311, 1167, 778 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 358 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{23}N_3O$: C, 77.28; H, 6.49; N, 11.76. Найдено: C, 77.51; H, 6.49; N, 11.58.



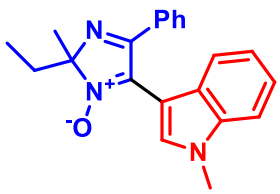
104ab (83%)

2-(1*H*-Индол-3-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен 1-оксид (104ac). Выход 189 мг (55%), т.пл. 180-182 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.59 (м, 1H), 7.78 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 7.62 (м, 2H), 7.33-7.45 (м, 4H), 7.03 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 6.84-6.71 (м, 2H), 2.21-2.07 (м, 2H), 2.01-1.86 (м, 5H), 1.47 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 166.4, 135.8, 133.4, 132.1, 130.5, 128.5, 128.4, 128.1, 124.7, 121.7, 121.2, 119.3, 111.9, 101.2, 100.7, 35.0, 24.6, 23.0. ИК (DRA): 3226, 3142, 2932, 2857, 1569, 1511, 1499, 1434,1388, 1298, 1242, 989, 778 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 344 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{22}H_{21}N_3O$: C, 76.94; H, 6.16; N, 12.24. Найдено: C, 76.89; H, 6.08; N, 12.45.



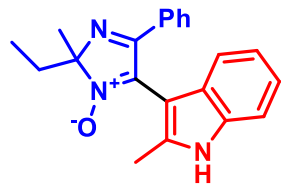
104ac (55%)

2-Этил-2-метил-5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (104ba). Выход 305 мг (92%), т.пл. 125-128 °C, R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 7.88 (с, 1H), 7.62 (м, 2H), 7.49-7.38 (м, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.11 (м, 1H), 6.80 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 2.14 (дк, J = 14.5, 7.3 Гц, 1H), 2.00 (дк, J = 14.5, 7.3 Гц, 1H), 1.61 (с, 3H), 0.65 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 167.0, 136.3, 133.0, 132.4, 130.7, 128.5, 127.9, 125.1, 121.8, 121.0, 119.6, 110.4, 100.8, 100.1, 65.0, 32.9, 30.2, 23.8, 6.7. ИК (DRA): 2991, 2965, 2923, 1725, 1568, 1511, 1463, 1427, 1284, 1220, 1132, 950, 824 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 332 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{21}N_3O$: C, 76.11; H, 6.39; N, 12.68. Найдено: C, 76.33; H, 6.56; N, 12.58.



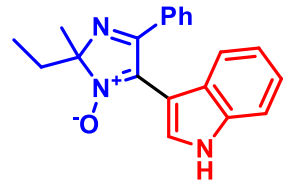
104ba (92%)

2-Этил-2-метил-5-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (104bb). Выход 278 мг (84%), т.пл. 169-172 °C, R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.37 (с, 1H), 7.62 (м, 2H), 7.38 (м, 1H), 7.32-7.23 (м, 3H), 6.97 (с, 1H), 6.82-6.71 (м, 2H), 2.16 (м, 4H), 2.02 (м, 1H), 1.62 (д, J = 8.3 Гц, 3H), 0.68 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 166.9, 137.7, 135.5, 133.5, 132.7, 130.7, 128.4, 127.4, 126.5, 120.8, 119.3, 119.0, 118.6, 111.1, 100.9, 30.0, 24.1, 13.2, 6.7. ИК (DRA): 3213, 3059, 1574, 1510, 1445, 1341, 1228, 1086, 951, 751 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 332 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{21}N_3O$: C, 76.11; H, 6.39; N, 12.68. Найдено: C, 76.33; H, 6.23; N, 12.48.



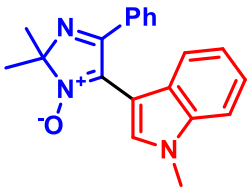
104bb (84%)

2-Этил-5-(1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-фенил-2*H*-имидазол 1-оксид (104bc). Выход 168 мг (53%), т.пл. 85-88 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.59 (m, 1H), 7.71 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 7.61 (д, 2H), 7.49-7.30 (м, 4H), 7.05 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.78 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 2.14 (дк, J = 14.3, 7.2 Гц, 1H), 2.00 (дк, J = 14.4, 7.2 Гц, 1H), 1.61 (с, 3H), 0.67 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 167.1, 135.8, 133.3, 133.1, 130.6, 128.5, 128.4, 128.0, 124.8, 121.8, 121.1, 119.4, 112.0, 101.1, 100.7, 30.2, 23.8, 6.8. ИК (DRA): 3187, 3087, 2917, 2854, 1570, 1544, 1512, 1481, 1433, 1366, 1228, 1212, 952, 783 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3O$: C, 75.69; H, 6.03; N, 13.24. Найдено: C, 75.43; H, 6.33; N, 13.24.



104bc (53%)

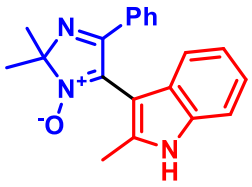
2,2-Диметил-5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол 1-оксид (104ca).



104ca (88%)

Выход 279 мг (88%), т.пл. 164-167 °C, R_f 0.3 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 7.91 (с, 1H), 7.66–7.57 (м, 2H), 7.50-7.36 (м, 2H), 7.33 (м, 2H), 7.10 (дд, J = 11.1, 4.0 Гц, 1H), 6.83-6.69 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 1.61 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 165.9, 136.3, 133.2, 132.5, 131.5, 130.6, 128.5, 128.0, 125.0, 121.8, 121.2, 119.6, 110.3, 100.3, 98.4, 32.9, 24.6. ИК (DRA): 2981, 2931, 1573, 1548, 1511, 1461, 1408, 1330, 1238, 1173, 1151, 1116, 1006, 945, 776 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3O$: C, 75.69; H, 6.03; N, 13.24. Найдено: C, 75.76; H, 6.08; N, 13.07.

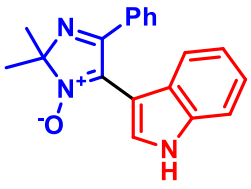
2,2-Диметил-5-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол 1-оксид (104cb).



104cb (65%)

Выход 207 мг (65%), т.пл. 190-193 °C, R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.37 (с, 1H), 7.62 (м, 2H), 7.39 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.28 (м, 3H), 6.98 (м, 1H), 6.77 (м, 2H), 2.17 (с, 3H), 1.62 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 165.8, 137.7, 135.5, 132.8, 132.1, 130.7, 128.4, 128.3, 127.5, 126.4, 120.9, 119.3, 119.0, 111.1, 98.5, 24.9, 13.3. ИК (DRA): 3214, 3191, 2996, 1577, 1557, 1512, 1447, 1382, 1336, 1232, 1173, 1013, 923 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3O$: C, 75.69; H, 6.03; N, 13.24. Найдено: C, 75.88; H, 6.28; N, 12.98.

5-(1*H*-индол-3-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол 1-оксид (104cc). Выход 161 мг (53%), т.пл. 120-122 °C, R_f 0.2 (гексан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, 1:1) м.д.: δ 11.58 (м, 1H, J = 7.4 Гц), 7.76 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 7.62 (м, 2H), 7.51-7.29 (м, 4H), 7.04 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.83 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 6.76 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 1.61 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.д.: δ 166.1, 135.8, 133.2, 132.0, 130.6, 128.5, 128.4, 128.0, 124.7, 121.8, 121.2, 119.4, 112.0, 101.3, 98.4, 24.6. ИК (DRA): 3123, 3098, 2914, 2854, 1568, 1540, 1510, 1471, 1435, 1370, 1236, 1210, 950, 780 см$^{-1}$. MS (ESI): m/z 304 $[M+H]^+$. Рассчитано для $C_{19}H_{17}N_3O$: C, 75.23; H, 5.65; N, 13.85. Найдено: C, 75.03; H, 5.65; N, 13.64.



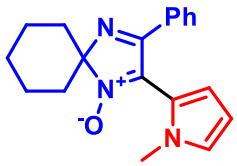
104cc (53%)

3.2.55 Общая методика синтеза 2*H*-имидазол-1-оксидов 105 и 107, модифицированных пиррольным фрагментом или тиофеновым фрагментом

Смесь соответствующего нитрона **39a-c** (1 ммоль), пиррола **96a-e** или тиофена **106a,b** (2 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (22,5 мг, 0,1 ммоль), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (300 мг, 1.5 ммоль) и пиридина (0.12 мл, 1.5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревают до 110-120 °C в течение 24 ч. Далее

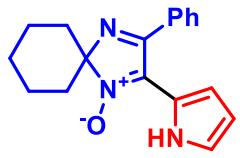
реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через нейтральный оксид алюминия при пониженном давлении, фильтрат упаривают под вакуумом. Сухой остаток пропускают через слой силикагеля методом колоночной хроматографии, в качестве элюента используется смесь этилацетат-гексан. Полученный элюат, содержащий продукт **105** или **107**, упаривают досуха при пониженном давлении.

2-(1-Метил-1*H*-пиррол-2-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (105aa). Выход: 184 мг (60 %), т.пл.. = 157-162 ^{O}C. R_f 0.3 (гептан/EtOAc, 6:4). ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.40-1.52 (м, 3H); 1.83-1.88 (м, 5H); 2.02-2.09 (м, 2H); 3.46 (с, 3H); 6.00-6.02 (м, 1H); 6.10-6.11 (м, 1H); 7.00 (т, 1H, J = 2.06); 7.41 (т, 2H, J = 7.44); 7.49-7.54 (м, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.6 (CH_2); 24.3 (CH_2); 34.5 (CH_3); 34.8 (CH_2); 101.2 (C); 107.9 (CH); 112.2 (CH); 118.3 (C); 125.0 (CH); 127.6 (CH); 128.0 (CH); 130.0 (C); 130.6 (CH); 132.1 (C); 165.3 (C) м.д. ИК (DRA): v 2941, 2927, 1544, 1503, 1487, 1443, 1377, 1350, 1329, 1278, 1167, 961, 728, 688, 675, 658, 609 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 307 $[M]^+$. Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3O$: C, 74.24; H, 6.89; N, 13.67; O, 5.20. Получено: C, 74.26; H, 7.00; N, 13.60.



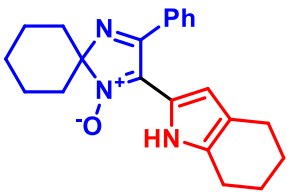
105aa (60%)

3-Фенил-2-(1*H*-пиррол-2-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (105ac). Выход: 135 мг (46 %), т.пл.. = 195-200 ^{O}C. R_f 0.4 (гептан/EtOAc, 6:4). ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.38-1.49 (м, 3H); 1.75-1.88 (м, 5H); 2.10 (т, 2H, J = 11.64); 5.81 (с, 1H); 6.09 (д, 1H, J = 2.76); 7.01 (с, 1H); 7.53-7.64 (м, 5H); 12.07 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.9 (CH_2); 24.4 (CH_2); 34.4 (CH_2); 100.2 (C); 108.9 (CH); 111.1 (CH); 118.9 (C); 121.0 (CH); 128.26 (CH); 128.28 (CH); 129.3 (C); 130.3 (CH); 133.7 (C); 165.6 (C) м.д. ИК (DRA): v 3284, 2943, 2922, 2851, 1498, 1441, 1408, 1392, 1373, 1332, 1113, 1088, 1058, 996, 729, 696 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 293 $[M]^+$. Вычислено для $C_{18}H_{19}N_3O$: C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32; O, 5.45. Получено: C, 73.54; H, 6.55; N, 14.27.



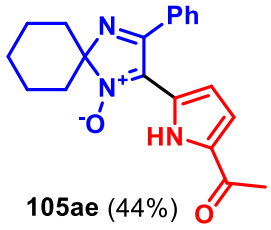
105ac (46%)

3-Фенил-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (105ad). Выход: 132 мг (40 %), т.пл.. = 167-172 ^{O}C. R_f 0.4 (гептан/EtOAc, 6:4). ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.43 (д, 2H, J = 12.64); 1.59-1.84 (м, 10H); 2.06-2.12 (м, 2H); 2.29 (д, 2H, J = 5.56); 2.58 (д, 2H, J = 5.8); 5.55 (д, 1H, J = 1.16); 7.53-7.62 (м, 5H); 11.62 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.1 (CH_2); 22.5 (CH_2); 22.6 (CH_2); 23.0 (CH_2); 24.3 (CH_2); 34.3 (CH_2); 99.5 (C); (CH); 117.2 (C); 117.8 (C); 128.0 (CH); 129.0 (C); 130.0 (CH); 130.2 (C); 133.7 (C); 165.5 (C) м.д. MS (EI): m/z 347 $[M]^+$. Вычислено для $C_{22}H_{25}N_3O$: C, 76.05; H, 7.25; N, 12.09; O, 4.60.



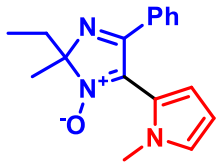
105ad (40%)

2-(5-Ацетил-1*H*-пиррол-2-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (105ae). Выход: 147 мг (44 %), т.пл. = 195-200 ^{O}C. R_f 0.1 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.42 (д, 2H, J = 12.16); 1.79 (т, 6H, J = 14.58); 2.06 (т, 2H, J = 11.16); 2.24 (с, 3H); 7.04 (с, 1H); 7.56-7.64 (м, 6H); 12.24 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.9 (CH_2); 24.5 (CH_2); 25.5 (CH_3); 34.6 (CH_2); 100.7 (C); 111.1 (C); 114.6 (CH); 125.8 (CH); 128.3 (CH); 128.4 (CH); 130.4 (CH); 130.9 (C); 131.4 (C); 133.8 (C); 166.4 (C); 187.2 (C) м.д. ИК (DRA): v 3236, 2938, 1647, 1561, 1442, 1367, 1331, 1300, 1236, 1065, 1002, 831, 786, 773, 710 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 335 $[M]^+$. Вычислено для $C_{20}H_{21}N_3O_2$: C, 71.62; H, 6.31; N, 12.53; O, 9.54. Получено: C, 70.00; H, 6.53; N, 11.59.



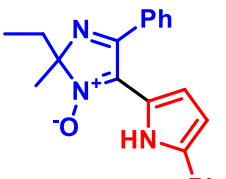
105ae (44%)

2-Этил-2-метил-5-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (105ba). Выход: 197 мг (70 %), т.пл.. = 79-84 ^{O}C. R_f 0.2 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + $CC1_4$): 0.63 (т, 3H, J = 7.32); 1.58 (с, 3H); 1.92-1.98 (м, 1H); 2.12-2.17 (м, 1H); 3.49 (с, 3H); 5.98-5.99 (м, 1H); 6.10-6.12 (м, 1H); 7.02 (т, 1H, J = 2.12); 7.40-7.43 (м, 2H); 7.49-7.53 (м, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 6.8 (CH_3); 23.8 (CH_3); 30.2 (CH_2); 35.0 (CH_3); 101.5 (C); 108.2 (CH); 112.5 (CH); 118.4 (C); 125.5 (CH); 127.8 (CH); 128.3 (CH); 131.0 (CH); 131.3 (C); 131.9 (C); 166.2 (C) м.д. ИК (DRA): v 1545, 1505, 1487, 1461, 1447, 1433, 1379, 1350, 1331, 1281, 1179, 954, 721, 693, 660 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 281 $[M]^+$. Вычислено для $C_{17}H_{19}N_3O$: C, 72.57; H, 6.81; N, 14.94; O, 5.69. Получено: C, 72.00; H, 6.86; N, 14.53.



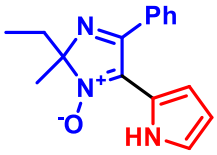
105ba (70%)

2-Этил-2-метил-4-фенил-5-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (105bb). Выход: 199 мг (58 %), т.пл. = 75-80 ^{O}C. R_f 0.3 (гептан/EtOAc, 6:4). ЯМР (DMSO-d_6 + $CC1_4$): 0.64 (т, 3H, J = 7.30); 1.61 (с, 3H); 1.98-2.03 (м, 1H); 2.14-2.19 (м, 1H); 5.99-6.00 (м, 1H); 6.68 (т, 1H, J = 3.36); 7.29 (т, 1H, J = 7.36); 7.42 (т, 2H, J = 7.72); 7.58-7.70 (м, 7H); 12.28 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 6.8 (CH_3); 23.2 (CH_3); 30.0 (CH_2); 100.8 (C); 107.8 (CH); 113.1 (CH); 120.2 (C); 124.0 (CH); 127.2 (CH); 128.2 (CH); 128.5 (CH); 129.1 (CH); 130.2 (C); (CH); 130.9 (C); 132.8 (C); 133.0 (C); 165.9 (C) м.д. MS (EI): m/z 343 $[M]^+$. Вычислено для $C_{22}H_{21}N_3O$: C, 76.94; H, 6.16; N, 12.24; O, 4.66. Получено: C, 74.66; H, 6.15; N, 11.74.



105bb (58%)

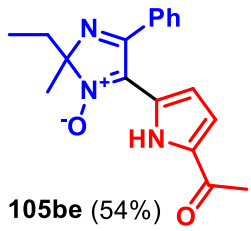
2-Этил-2-метил-4-фенил-5-(1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (105bc). Выход: 134 мг (50 %), т.пл. = 89-94 ^{O}C. R_f 0.2 (гептан/EtOAc, 6:4). ЯМР (DMSO-d_6 + $CC1_4$): 0.60 (т, 3H, J = 7.24); 1.57 (с, 3H); 1.94-1.99 (м, 1H); 2.09-2.14 (м, 1H); 5.82 (с, 1H); 6.10 (д, 1H, J = 2.64); 7.02 (с, 1H); 7.54-7.64



105bc (50%)

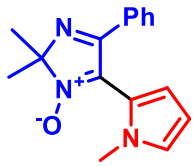
(м, 5H); 12.08 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 6.8 (CH_3); 23.2 (CH_3); 29.9 (CH_2); 100.4 (C); 109.0 (CH); 111.2 (CH); 118.6 (C); 121.1 (CH); 128.2 (CH); 128.4 (CH); 130.3 (C); 130.4 (CH); 133.4 (C); 166.4 (C) м.д. ИК (DRA): v 3293, 1557, 1446, 1409, 1391, 1362, 1325, 1196, 1114, 1070, 1043, 824, 760, 734, 701, 659, 599 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 267 $[M]^+$. Вычислено для $C_{16}H_{17}N_3O$: C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; O, 5.98. Получено: C, 71.12; H, 6.66; N, 14.67.

5-(5-Ацетил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-этил-2-метил-4-фенил-2*H*-имдазол-1-оксид (105be). Выход: 167 мг (54 %), т.пл.. = 157-162 ^{O}C. R_f 0.1 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 0.58 (т, 3H, J = 7.28); 1.55 (с, 3H); 1.91-1.96 (м, 1H); 2.08-2.13 (м, 1H); 2.25 (с, 3H); 7.05 (с, 1H); 7.56-7.64 (м, 6H); 12.27 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 6.7 (CH_3); 23.3 (CH_3); (CH_3); 30.1 (CH_2); 100.8 (C); 110.8 (C); 114.5 (CH); 125.7 (CH); 128.2 (CH); 128.5 (CH); (CH); 131.5 (C); 131.9 (C); 133.5 (C); 167.2 (C); 187.2 (C) м.д. ИК (DRA): v 3131, 2970, 1658, 1569, 1445, 1360, 1339, 1306, 1186, 1135, 1083, 952, 940, 838, 766, 701, 629 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 309 $[M]^+$. Вычислено для $C_{18}H_{19}N_3O_2$: C, 69.88; H, 6.19; N, 13.58; O, 10.34. Получено: C, 69.63; H, 6.27; N, 13.36.



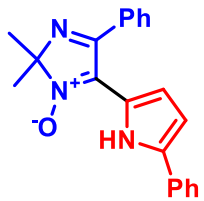
105be (54%)

2,2-Диметил-5-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (105ca). Выход: 208 мг (78 %), т.пл.. = 97-102 ^{O}C. R_f 0.1 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.59 (с, 6H); 3.49 (с, 3H); 6.01-6.02 (м, 1H); 6.10-6.12 (м, 1H); 7.00-7.01 (м, 1H); 7.39-7.43 (м, 2H); 7.48-7.55 (м, 3H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 24.4 (CH_3); 34.7 (CH_3); 99.0 (C); 108.1 (CH); 112.5 (CH); 118.4 (C); 125.3 (CH); 127.8 (CH); 128.2 (CH); 130.0 (C); 130.9 (CH); 131.9 (C); 165.1 (C) м.д. ИК (DRA): v 1544, 1502, 1444, 1429, 1386, 1345, 1329, 1245, 1227, 1182, 1155, 1094, 1059, 1028, 946, 775, 733, 695, 665, 654 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 267 $[M]^+$. Вычислено для $C_{16}H_{17}N_3O$: C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72; O, 5.98. Получено: C, 71.72; H, 6.60; N, 15.68.



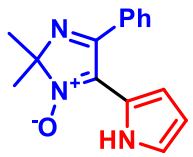
105ca (78%)

2,2-Д иметил-4-фенил-5-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (105cb). Выход: 197 мг (60 %), т.пл.. = 125-130 ^{O}C. R_f 0.2 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.62 (с, 6H); 5.98-6.00 (м, 1H); 6.68 (т, 1H, J = 3.36); 7.28 (т, 1H, J = 7.36); 7.42 (т, 2H, J = 7.72); 7.56-7.71 (м, 7H); 12.30 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 24.0 (CH_3); 98.3 (C); (CH); 112.9 (CH); 120.5 (C); 123.9 (CH); 127.1 (CH); 128.1 (CH); 128.2 (CH); 128.9 (CH); 129.0 (C); 130.5 (CH); 130.8 (C); 132.6 (C); 133.0 (C); 164.8 (C) м.д. MS (EI): m/z 329 $[M]^+$. Вычислено для $C_{21}H_{19}N_3O$: C, 76.57; H, 5.81; N, 12.76; O, 4.86.



105cb (60%)

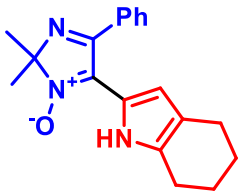
2,2-Диметил-4-фенил-5-(1*H*-пиррол-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (105cc). Выход:



105cc (67%)

170 мг (67 %), т.пл. = 99-104 ^{O}C. R_f 0.2 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCI_4): 1.57 (с, 6H); 5.81-5.83 (м, 1H); 6.09-6.11 (м, 1H); 7.01-7.03 (м, 1H); 7.53-7.65 (м, 5H); 12.07 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 24.0 (CH_3); 98.4 (C); 109.4 (CH); 111.6 (CH); 119.4 (C); 121.6 (CH); 128.76 (CH); 128.82 (CH); 129.7 (C); 130.9 (CH); 134.0 (C); 166.1 (C) м.д. ИК (DRA): v 1553, 1479, 1438, 1421, 1390, 1365, 1330, 1194, 1166, 1112, 1067, 1040, 967, 776, 731, 700, 663, 648, 595 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 253 $[M]^+$. Вычислено для $C_{15}H_{15}N_3O$: C, 71.13; H, 5.97; N, 16.59; O, 6.32. Получено: C, 71.30; H, 6.00; N, 16.54.

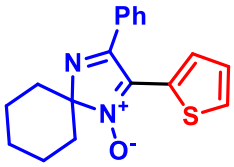
2,2-Диметил-4-фенил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (105cd). Выход: 129 мг (42 %), т.пл.. = 141-146 ^{O}C. R_f 0,2 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР



105cd (42%)

(DMSO-d_6 + CCl4): 1.56 (д, 6H, J = 6.12); 1.59-1.61 (м, 2H); 1.68-1.70 (м, 2H); 2.30 (т, 2H, J = 5.82); 2.60 (т, 2H, J = 6.00); 5.58 (д, 1H, J = 2.04); 7.54-7.63 (м, 5H); 11.60 (с, 1H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.2 (CH_2); 22.51 (CH_2); 22.54 (CH_2); 23.0 (CH_2); 24.0 (CH_3); 97.4 (C); 110.0 (CH); 117.2 (C); 117.9 (C); 128.0 (CH); 128.1 (CH); 128.9 (C); 130.2 (CH); 130.4 (C); 133.5 (C); 165.3 (C) м.д. ИК (DRA): v 2932, 1522, 1489, 1443, 1407, 1320, 1303, 1260, 1237, 1170, 1144, 1092, 1073, 1003, 975, 922, 803, 772, 696, 655 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 307 $[M]^+$. Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3O$: C, 74.24; H, 6.89; N, 13.67; O, 5.20. Получено: C, 74.10; H, 7.00; N, 13.76.

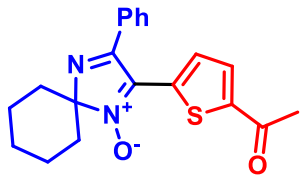
3-Фенил-2-(тиофен-2-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (107aa) Выход:



107aa (65%)

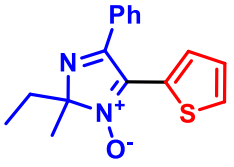
202 мг (65 %), т.пл. = 179-184 ^{O}C. R_f 0.4 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCI_4): 1.44-1.52 (м, 3H); 1.80-1.88 (м, 5H); 7.04 (д, 2H, J = 3.24); 7.56-7.67 (м, 6H) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.5 (CH_2); 24.1 (CH_2); 34.4 (CH_2); 100.7 (C); 126.1 (CH); 127.1 (CH); 127.3 (C); 127.8 (CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 130.0 (CH); 131.3 (C); 133.5 (C); 165.1 (C) м.д. ИК (DRA): v 3063, 2933, 2860, 1566, 1496, 1477, 1444, 1422, 1383, 1359, 1339, 1324, 1292, 959, 770, 735, 702, 659, 629 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 310 $[M]^+$. Вычислено для $C_{18}H_{18}N_2OS$: C, 69.65; H, 5.84; N, 9.02; O, 5.15; S, 10.33. Получено: C, 68.87; H, 5.69; N, 8.71.

2-(5-Ацетилтиофен-2-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (107ab). Выход: 246 мг (70 %), т.пл. = 163-168 ^{O}C. R_f 0.3 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.40-1.43 (м, 1H); 1.56 (д, 2H, J = 12.36); 1.72-1.89 (м, 5H); 2.03-2.10 (м, 2H); 2.52 (с, 3H); 6.96 (д, 1H, J = 4.24); 7.58-7.70 (м, 5H); 7.81 (д, 1H, J = 4.28) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 22.7 (CH_2); 24.2 (CH_2); 26.8 (CH_3); 34.4 (CH_2); 101.8 (C); 127.8 (CH); 128.3 (CH); 128.5 (CH); 130.4 (CH); 131.6 (C); 132.0 (CH); 133.3 (C); 133.9 (C); 142.1 (C); 164.7 (C); 191.3 (C) м.д. ИК (DRA): v 2933, 2921, 2860, 1650, 1560, 1446, 1383, 1363, 1309, 1273, 1196, 959, 818, 773, 707, 695, 657 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 352 $[M]^+$. Вычислено для $C_{20}H_{20}N_2O_2S$: C, 68.16; H, 5.72; N, 7.95; O, 9.08; S, 9.10. Получено: C, 68.15; H, 5.66; N, 7.56.



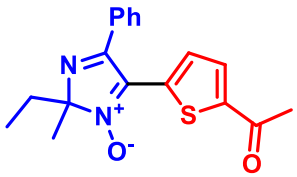
107ab (70%)

2-Этил-2-метил-4-фенил-5-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (107ba). Выход: 170 мг (60 %), т.пл. = 83-88 ^{O}C. R_f 0.3 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 0.58 (т, 3H, J = 7.28); 1.59 (с, 3H); 1.94-2.01 (м, 1H); 2.10-2.17 (м, 1H); 7.01 (д, 1H, J = 3.52); 7.09 (т, 1H, J = 4.48); 7.57-7.67 (м, 5H); 7.74 (д, 1H, J = 4.8) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 6.7 (CH_3); 23.1 (CH_3); 30.1 (CH_2); 101.0 (C); 126.6 (CH); 127.2 (C); 127.4 (CH); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 128.6 (CH); 130.5 (CH); 132.6 (C); 133.4 (C); 166.2 (C) м.д. MS (EI): m/z 284 $[M]^+$. Вычислено для $C_{16}H_{16}N_2OS$: C, 67.58; H, 5.67; N, 9.85; O, 5.63; S, 11.28. Получено: C, 67.02; H, 5.43; N, 9.64.



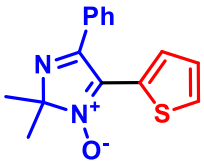
107ba (60%)

5-(5-Ацетилтиофен-2-ил)-2-этил-2-метил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (107bb). Выход: 245 мг (75 %), т.пл.. = 121-126 ^{O}C. R_f 0.1 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCI_4): 0.59 (т, 3H, J = 7.32); 1.61 (с, 3H); 1.95-2.00 (м, 1H); 2.14-2.19 (м, 1H); 2.53 (с, 3H); 6.97 (д, 1H, J = 4.24); 7.58-7.70 (м, 5H); 7.82 (д, 1H, J = 4.28) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 6.7 (CH_3); 23.0 (CH_3); 26.9 (CH_3); 30.3 (CH_2); 102.0 (C); 128.0 (CH); 128.3 (CH); 128.7 (CH); 130.7 (CH); 132.2 (CH); 132.6 (C); 133.1 (C); 133.6 (C); 142.3 (C); 165.6 (C); 191.5 (C) м.д. ИК (DRA): v 1659, 1611, 1575, 1499, 1447, 1381, 1368, 1349, 1306, 1266, 1197, 1148, 944, 812 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 326 $[M]^+$. Вычислено для $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: C, 66.23; H, 5.56; N, 8.58; O, 9.80; S, 9.82. Получено: C, 65.93; H, 5.36; N, 7.95.



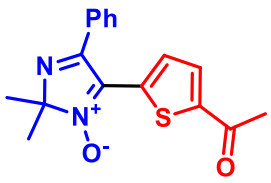
107bb (75%)

2,2-Диметил-4-фенил-5-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол-1-оксид (107ca). Выход: 151 мг (56 %), т.пл. = 107-112 ^{O}C. R_f 0,3 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCl_4): 1.59 (с, 6H); 6.99 (д, 1H, J = 3.12); 7.08 (т, 1H, J = 4.08); 7.58-7.68 (м, 5H); 7.74 (д, 1H, J = 4.64) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 24.1 (CH_3); 98.6 (C); 126.5 (CH); 127.4 (CH); 127.6 (C); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 128.5 (CH); 130.5 (CH); 131.5 (C); 133.5 (C); 165.2 (C) м.д. ИК (DRA): v 1478, 1446, 1420, 1384, 1367, 1354, 1318, 1244, 1228, 1194, 1155, 765, 742, 727, 697, 646 см$^{-1}$. MS (EI): m/z 270 $[M]^+$. Вычислено для $C_{15}H_{14}N_2OS$: C, 66.64; H, 5.22; N, 10.36; O, 5.92; S, 11.86. Получено: C, 66.62; H, 5.13; N, 9.91.



107ca (56%)

5-(5-Ацетилтиофен-2-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (107cb). Выход: 200 мг (64 %), т.пл.. = 137-142 ^{O}C. R_f 0.2 (гептан/EtOAc, 6:4). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 + CCI_4): 1.61 (с, 6H); 2.53 (с, 3H); 6.96 (д, 1H, J = 4.16); 7.57-7.70 (м, 5H); 7.81 (д, 1H, J = 4.12) м.д. ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 24.0 (CH_3); 26.8 (CH_3); 99.5 (C); 127.9 (CH); 128.2 (CH); (CH); 130.5 (CH); 131.4 (C); 132.0 (CH); 133.0 (C); 133.9 (C); 142.2 (C); 164.5 (C); 191.3 (C) м.д. MS (EI): m/z 312 $[M]^+$. Вычислено для $C_{17}H_{16}N_2O_2S$: C, 65.36; H, 5.16; N, 8.97; O, 10.24; S, 10.26. Получено: C, 64.89; H, 4.81; N, 7.82.

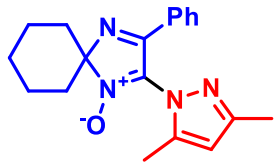


107cb (64%)

3.2.56 Общая методика синтеза азолил-замещенных 2*H*-имидазолов 109

Навески 3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксида **39a** (1 ммоль, 228 мг), 1*H*-имидазола **108** (3 ммоль, 204 мг), ацетата палладия(II) (0.1 ммоль, 22.5 мг), ацетата меди(II) моногидрата (1.5 ммоль, 300 мг) и отмеренный объем пиридина (1.5 ммоль, 0.121 мл) в случае получения **109aa** или триэтиламина (1.5 ммоль, 0.208 мл) в случае получения **109ab** растворяют в 5 мл 1,4-диоксана и кипятят на глицериновой бане с обратным холодильником в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подвергают флэш-хроматографии на оксиде алюминия при пониженном давлении (элюент – этилацетат). Полученный элюат досуха упаривают при пониженном давлении, после чего сухой остаток разделяют методом колоночной хроматографии (SiO_2 / EtOAc : гексан = 1:1) в случае синтеза **109a**, при этом выделяют вторую фракцию; контроль ведут по ТСХ относительно свидетеля – исходного нитрона **39a**. Колоночную хроматографию в случае получения **109b** проводят с использованием системы SiO_2 / EtOAc : гексан = 1:9, при этом выделяют третью фракцию.

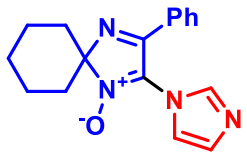
2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109aa).



109aa (31%)

Выход 92 мг (31%), бесцветный порошок, т.пл. = 175–180 °C. R_f = 0.2 (SiO_2 / EtOAc:Hex = 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.63 (д, 2H, J = 12.32, CH_2, Cy); 1.80–1.89 (м, 6H, $3CH_2$, Cy); 2.00–2.09 (м, 2H, CH_2, Cy); 7.17 (с, 1H, H-4/5 1H-Imid); 7.38 (с, 1H, H-4/5 1H-Imid); 7.43–7.50 (м, 4H, H-2,3,5,6 Ph); 7.54–7.59 (м, 1H, H-4 Ph); 7.95 (с, 1H, H-2 1H-Imid). ^{13}C ЯМР (APT, 100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 22.5 (CH_2, Cy); 24.3 (CH_2, Cy); 34.2 (CH_2, Cy); 100.1 (C spiro); 119.4 (CH, 1H-Imid); 127.3 (CH, Ph); 128.7 (CH, Ph); 129.2 (CH, 1H-Imid); 130.6 (C-5, 2H-Imid); 131.0 (C, Ph); 131.4 (CH, Ph); 137.9 (CH, 1H-Imid); 161.3 (C-4, 2H-Imid). ИК (DRA), ν, см$^{-1}$: 2937, 1597, 1546, 1444, 1415, 1322, 1271, 1208, 1057, 1014, 962, 830, 774, 722, 700, 689, 650. MS (EI, 70 эВ), m/z (ESI, %): 294 $[M]^+$. Найдено, %: C, 68.87; H, 6.26; N, 18.52. $C_{17}H_{18}N_4O$. Рассчитано, %: C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03.

2-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ab).



109ab (28%)

Выход 96 мг (28%), внешний вид – светлый порошок, т.пл. = 130–135 °C. R_f = 0.6 (SiO_2 / EtOAc:Hex = 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.55 (д, 2H, J = 12.20, CH_2, Cy); 1.84–1.90 (м, 6H, $3CH_2$, Cy); 2.02–2.06 (м, 2H, CH_2, Cy); 2.10 (с, 3H, CH_3, Pyr); 2.15 (с, 3H, CH_3, Pyr); 6.18 (с, 1H, H-4 Pyr); 7.43–7.45 (м, 4H, H-2,3,5,6 Ph); 7.51–7.55 (м, 1H, H-4 Ph). ^{13}C ЯМР (APT, 100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 10.4 (CH_3, Pyr); 13.8 (CH_3, Pyr); 23.0 (CH_2, Cy); 24.7 (CH_2, Cy); 35.2 (CH_2, Cy); 100.5 (C spiro); 107.6 (CH, Pyr); 127.7 (CH, Ph); 129.2 (CH, Ph); 130.9 (C, Ph); 132.1 (CH Ph); 133.3 (C-5, 2H-Imid); 143.8 (C-3/5, Pyr); 151.8 (C-3/5, Pyr); 162.3 (C-4, 2H-Imid). ИК (DRA), ν, см$^{-1}$: 2946, 2857, 1564, 1542, 1472, 1446, 1429, 988, 961, 814, 801, 776, 700, 688, 661, 636. MS (EI, 70 эВ), m/z (ESI, %): 322 $[M]^+$. Найдено, %: C, 70.02; H, 6.95; N, 16.74. $C_{19}H_{22}N_4O$. Рассчитано, %: C, 70.78; H, 6.88; N, 17.38.

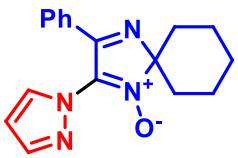
3.2.57 Общая методика синтеза азолил-замещенных 2*H*-имидазол-1-оксидов 109

Нитрон **39** (0.75 ммоль, 1.5 экв.), азол **108** (0.5 ммоль, 1.0 экв.) и Selectfluor® (230 мг, 0,65 ммоль) были последовательно растворены в 4 мл ацетонитрила (ч.д.а.) в сосуде из прозрачного стекла, снабженного магнитным якорем. Полученные растворы подвергали перемешиванию и облучению синими светодиодами в течение 6–8 часов (контроль хода реакции по ТСХ) при операционной температуре фотореактора (40–45°C) в атмосфере воздуха. По завершении перемешивания проводили обработку реакционных масс 4 мл

дистиллированной воды и экстракцию дихлорметаном (4 × 4 мл). Органический экстракт отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (сорбент – силикагель, элюент – градиентная смесь гексана и этилацетата). В отдельных случаях продукты, если необходимо, подвергали дополнительной очистке путем холодной перекристаллизации из смеси дихлорметан / гексан (1 : 1).

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ab). Известное соединение. Выход: 31 мг (21 %). Характеристики совпадают с ранее полученным веществом.

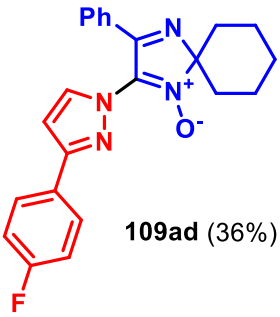
3-Фенил-2-(1*H*-пиразол-1-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ac).



109ac (78%)

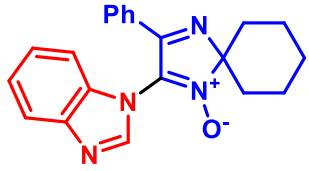
Выход: 115 мг (78 %), бесцветный порошок, т.пл. = 155–160 °C. R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.33 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.83 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 7.55–7.50 (м, 1H), 7.46–7.40 (м, 4H), 6.66–6.60 (м, 1H), 2.10–2.02 (м, 2H), 1.92–1.82 (м, 5H), 1.62–1.56 (м, 2H), 1.48–1.38 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.5, 141.9, 133.2, 132.8, 131.2, 130.9, 128.3, 127.6, 107.8, 100.1, 34.4, 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 294 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{18}N_4O$: C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03; O, 5.44. Найдено: C, 69.33; H, 6.14; N, 19.08; O, 5.45.

2-(3-(4-Фторфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ad). Выход: 70 мг (36 %), светло-желтый порошок, т.пл. = 65–70 °C. R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7.78 (дд, J = 8,3, 5,7 Гц, 2H), 7.59–7.51 (м, 3H), 7.47–7.42 (м, 2H), 7.24 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 7.13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2.13–2.04 (м, 2H), 1.93–1.82 (м, 5H), 1.66–1.59 (м, 2H), 1.48–1.38 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 163.5, 161.5, 161.1, 151.2, 134.3, 133.1, 131.1, 128.3 (д, J^F = 2,9 Гц), 128.2, 127.8 (д, J^F = 8,3 Гц), 115.70 (д, J^F = 21,6 Гц), 105.3, 100.1, 34.4, 24.3, 22.5 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ –106,2–(–121,0) (м) м.д. MS (EI): m/z 388 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{21}FN_4O$: C. 71.12; H, 5.45; N, 14.42; O, 4.12. Найдено: C, 71.20; H, 5.43; N, 14.45; O, 4.11.



109ad (36%)

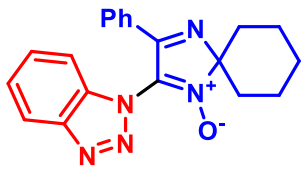
2-(1*H*-Бенз[*d*]имидазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ae). Выход: 80 мг (47 %), бежевый порошок, т.пл. = 165–170 °C. R_f = 0.2 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.41 (с, 1H), 7.81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7.50 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7.45–7.38 (м, 4H), 7.33 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7.27 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 7.21–7.17 (м, 1H), 2.13–2.05 (м,



109ae (47%)

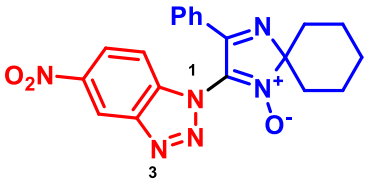
2H), 1.95–1.86 (м, 5H), 1.78–1.72 (м, 2H), 1.50–1.42 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.5, 142.7, 132.1, 131.5, 130.5, 130.2, 128.8, 127.0, 124.0, 123.3, 120.1, 111.5, 100.5, 34.5, 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 344 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{20}N_4O$: C, 73.23; H, 5.85; N, 16.27; O, 4.65. Найдено: C, 73.19; H, 5.87; N, 16.30; O, 4.64.

2-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109af). Выход: 162 мг (94 %), бесцветный порошок, т.пл. = 190–195 °C. R_f = 0.6 (гексан / этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.36–8.17 (м, 1H), 7.71–7.67 (м, 1H), 7.64–7.61 (м, 1H), 7.59–7.56 (м, 1H), 7.54–7.50 (м, 1H), 7,48–7,43 (м, 2H), 7.43–7.38 (м, 2H), 2.14–2.07 (м, 2H), 1.96–1.87 (м, 5H), 1.84–1.79 (м, 2H), 1.50–1.43 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 161.0, 144.7, 132.4, 131.7, 130.6, 130.3, 129.4, 128.8, 127.4, 125.5, 120.1, 111.8, 101.6, 34.6, 24.3, 22.6 м.д. MS (EI): m/z 345 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_5O$: C, 69.55; H, 5.54; N, 20.28; O, 4.63. Найдено: C, 69.51; H, 5.52; N, 20.32; O, 4.62.



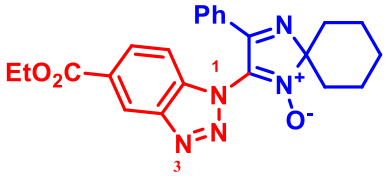
109af (84%)

2-(6-Нитро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ag) и 2-(5-нитро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ag'). Выделено в виде неразделимой смеси двух изомеров. Выход: 134 мг (69 %, соотношение изомеров 1.0:1.3), желтоватый порошок, т.пл. = 140–145 °C. R_f = 0.8 (гексан / этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.24 (д, J = 1,6 Гц, 0,42H), 8.72 (д, J = 1,6 Гц, 0.58H), 8.54 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 8.37 (дд, J = 9.1, 2.0 Гц, 0.58H), 7,88 (д, J = 9.1 Гц, 0.42H), 7.54–7.50 (м, 3H), 7.45–7.41 (м, 2H), 2.14–2.08 (м, 2H), 1.95–1.86 (м, 7H), 1.51–1.44 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.6 (д, J = 8.1 Гц), 147.3, 146.8, 145.3, 144.0, 135.1, 131.9, 131.6 (д, J = 9,7 Гц), 130.7, 130.4, 130.2, 130.1, 128.7 (д, J = 4.5 Гц), 127.6 (д, J = 3.5 Гц), 124.0, 121.5, 120.3, 117.3, 113.7, 109.9, 101.9, 34.5 (д, J = 7,7 Гц), 24.3 (д, J = 3.4 Гц), 22.5 м.д. MS (EI): m/z 390 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{18}N_6O_3$: C, 61.53; H, 4.65; N, 21.53; O, 12.29. Найдено: C, 61.51; H, 4.65; N, 21.58; O, 12.26.



109ag (69%)
(N1+N3 = 1.3:1.0)

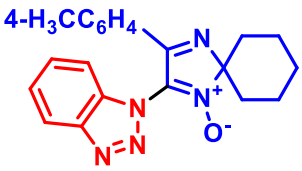
2-(6-(Этоксикарбонил)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ah) и 2-(5-(этоксикарбонил)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ah'). Выделено в виде неразделимой смеси двух изомеров. Выход: 179 мг (86 %, соотношение изомеров 1.3:1.0), кремовый порошок, т.пл. = 85–90 °C. R_f = 0.7 (гексан



109ah (86%)
(N1+N3 = 1.0:1.3)

/ этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.82 (с, 0.44H), 8,37 (д, J = 8.7 Гц, 0,56H), 8.30 (с, 0.56H), 8.22 (дд, J = 8.7, 1.2 Гц, 0.44H), 8.10 (дд, J = 8.7, 1.2 Гц, 0.56H), 7.75 (д, J = 8.7 Гц, 0.44H), 7.54–7.46 (м, 3H), 7.44–7.39 (м, 2H), 4.42–4.36 (м, 2H), 2.13–2.08 (м, 2H), 1.96–1.83 (м, 7H), 1.51–1.43 (м, 1H), 1.39–1.32 (м, 3H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 165.0 (д, J = 7.4 Гц), 160.8 (д, J = 13.7 Гц), 146.7, 144.5, 134.7, 132.1, 131.6 (д, J = 13.8 Гц), 130.8, 130.4–130.3 (м), 130.2, 129.3, 128.7 (д, J = 10.3 Гц), 127.5 (д, J = 13.4 Гц), 125.5, 122.1, 120.4, 114.6, 112.6, 101.7 (д, J = 8.6 Гц), 61.4 (д, J = 20.7 Гц), 34.5 (д, J = 9.8 Гц), 24.3, 22.5, 14.1 (д, J = 3.0 Гц) м.д. MS (EI): m/z 417 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{23}H_{23}N_5O_3$: C, 66.17; H, 5.55; N, 16.78; O, 11.50. Найдено: C, 66.12; H, 5.53; N, 16.82; O, 11.53.

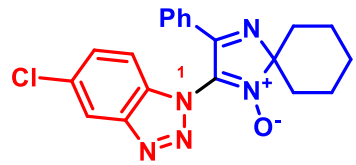
2-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ai). Реакция проведена в масштабе 0.4 ммоль. Выход: 125 мг (85 %),



109ai (85%)

бесцветный порошок, т.пл. = 158–163 °C. R_f = 0.6 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.27 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.70–7.67 (м, 1H), 7.62–7.56 (м, 2H), 8.29–8.25 (м, 1H), 6.97–6.94 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.12–2.06 (м, 2H), 1.94–1.87 (м, 5H), 1.81–1.77 (м, 2H), 1.49–1.42 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 161.9, 160.0, 144.7, 132.4, 130.4, 129.4, 129.0, 125.4, 122.6, 120.1, 114.3, 111.5, 101.2, 55.4, 34.7, 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 375 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{21}N_5O_2$: C, 67.18; H, 5.64; N, 18.65; O, 8.52. Найдено: C, 67.24; H, 5.62; N, 18.61; O, 8.53.

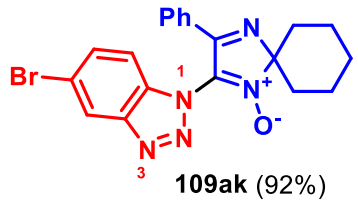
2-(6-Хлор-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109aj) и 2-(5-хлор-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109aj'). Выделено в виде неразделимой смеси



109aj (94%)
(N1+N3 = 1.0:1.0)

двух изомеров. Выход: 179 мг (94 %, соотношение изомеров 1.0:1.0), кремовый порошок, т.пл. = 157–162 °C. R_f = 0.8 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.45 (д, J = 1.0 Гц, 0.50H), 8.17 (д, J = 8.8 Гц, 0.50H), 7.87 (д, J = 1.1 Гц, 0.50H), 7.77 (дд, J = 8.8, 1.6 Гц, 0.50H), 7.67 (дд, J = 8.8, 1.6 Гц, 0.50H), 7.56–7.54 (м, 0.50H), 7.52–7.45 (м, 3H), 7.41–7.36 (м, 2H), 2.18–2.10 (м, 2H), 2.01–1.92 (м, 5H), 1.85–1.78 (м, 2H), 1.56–1.47 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.7 (д, J = 1.4 Гц), 145.4, 143.4, 134.3, 133.0, 131.6 (д, J = 2.4 Гц), 131.2, 130.4, 130.2 (д, J = 5.5 Гц), 130.0, 129.8, 128.7, 127.4, 126.2, 121.6, 119.4, 113.7, 112.0, 101.7, 34.5 (д, J = 3.7 Гц), 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 379 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{18}ClN_5O$: C, 63.24; H, 4.78; N, 18.44; O, 4.21. Найдено: C, 63.32; H, 4.76; N, 18.38; O, 4.23.

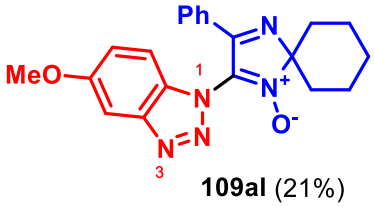
2-(6-Бром-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ak) и 2-(5-бром-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ak').Выделено в виде неразделимой смеси



109ak (92%)
(N1+N3 = 1.0:1.0)

двух изомеров. Выход: 196 мг (92 %, соотношение изомеров 1.0:1.0), бесцветный порошок, т.пл. = 142–147 °C. R_f = 0.7 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.30 (с, 0.50H), 8.24 (д, J = 8.9 Гц, 0.50H), 7.71 (с, 0.50H), 7.68–7.65 (м, 0.50H), 7.62– 7.59 (м, 0.50H), 7.56–7.54 (м, 0.50H), 7.52–7.46 (м, 3H), 7.41–7.37 (м, 2H), 2.17–2.10 (м, 2H), 2.01–1.94 (м, 5H), 1.85–1.78 (м, 2H), 1.55–1.47 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.7, 145.9, 143.7, 133.3, 132.2, 131.6 (д, J = 3.8 Гц), 131.5, 130.5 (д, J = 5.6 Гц), 130.2 (д, J = 6.8 Гц), 128.7, 127.5, 122.9, 122.6, 121.8, 117.9, 115.0, 114.0, 101.7, 34.5 (д, J = 4,7 Гц), 24.3 (д, J = 2,6 Гц), 22.5 м.д. MS (EI): m/z 423 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{18}BrN_5O$: C, 56.62; H, 4.28; N, 16.51; O, 3.77. Найдено: C, 56.70; H, 4.26; N, 16.57; O, 3.76.

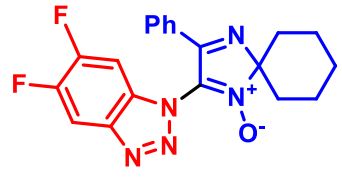
2-(6-Метокси-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109al) и 2-(5-метокси-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109al'). Выделено в виде неразделимой смеси



109al (21%)
(N1+N3 = 1.7:1.0)

двух изомеров. Выход: 39 мг (21 %, соотношение изомеров 1.0:1.7), светло-бежевый порошок, т.пл. = 200–205 °C. R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.11 (д, J = 9.1 Гц, 0.37H), 7.68 (д, J = 1.5 Гц, 0.63H), 7.54–7.50 (м, 1.63H), 7.47–7.40 (м, 4H), 7.32 (дд, J = 9.0, 2.0 Гц, 0.63H), 7.16 (дд, J = 9.1, 2.0 Гц, 0.37H), 7.02 (д, J = 1.6 Гц, 0.37H), 3.90 (с, 1.89H), 3,79 (с, 1.11H), 2.13–2.07 (м, 2H), 1.94–1.78 (м, 7H), 1.50–1.43 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.0, 160.9, 160.7, 157.6, 146.0, 139.8, 134.2, 131.6 (д, J = 3,7 Гц), 130.6, 130.4, 130.3 (д, J = 4.3 Гц), 128.8 (д, J = 6.2 Гц), 127.7, 127.3 (д, J = 9.5 Гц), 121.3, 120.8, 117.0, 112.5, 101.5 (д, J = 1.9 Гц), 99.5, 92.3, 56.0 (д, J = 15.0 Гц), 34.6, 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 375 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{21}N_5O_2$: C, 67.18; H, 5.64; N, 18.65; O, 8.52. Найдено: C, 67.19; H, 5.62; N, 18.70; O, 8.49.

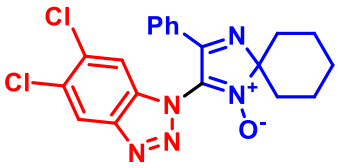
2-(5,6-Дифтор-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109am). Выход: 166 мг (87 %), бесцветный порошок, т.пл. = 187–192 °C. R_f = 0.9 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.49 (дд, J = 9.4, 7.4 Гц, 1H), 7.85



109am (87%)

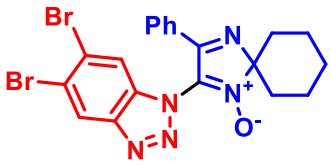
(дд, J = 9.0, 7.1 Гц, 1H), 7.56–7.51 (м, 1H), 7.49–7.40 (м, 4H), 2.13–2.05 (м, 2H), 1.95–1.83 (м, 7H), 1.51–1.42 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.6, 152.6 (д, J^F = 16.7 Гц), 150.0 (дд, J^F = 16.4, 4.5 Гц), 147.6 (д, J^F = 16.2 Гц), 140.1 (д, J^F = 10.5 Гц), 131.7, 130.2, 130.1, 128.8, 127.4, 107.4 (д, J^F = 20,9 Гц), 101.8, 100.1 (д, J^F = 24,7 Гц), 34.5, 24.3, 22.5 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ –130.96 (д, J^F = 20.8 Гц), –137.54 (д, J^F = 20.8 Гц) м.д. MS (EI): m/z 381 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{17}F_2N_5O$: C, 62.99; H, 4.49; N, 18.36; O, 4.20. Найдено: C, 63.07; H, 4.50; N, 18.32; O, 4.21.

2-(5,6-Дихлор-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109an). Выход: 167 мг (81 %), светло-бежевый порошок, т.пл. = 135–140 °C. R_f = 0,7 (гексан / этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,72 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,55–7,52 (м, 1H), 7.49–7.48 (м, 2H), 7.44–7.40 (м, 2H), 2.12–2.06 (м, 2H), 1.93–1.83 (м, 7H), 1.47–1.45 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.5, 143.8, 132.6, 131.6, 131.5, 130.3, 130.1, 128.8, 128.6, 127.5, 121.5, 114.0, 101.8, 34.5, 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 413 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O$: C, 57.98; H, 4.14; N, 16.90; O, 3.86. Найдено: C, 58.10; H, 4.13; N, 16.85; O, 3.86.



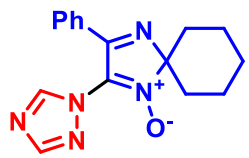
109an (81%)

2-(5,6-Дибром-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ao). Выход: 202 мг (80 %), светло-оранжевый порошок, т.пл. = 150–155 °C. R_f = 0.8 (гексан / этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.82 (с, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.54–7.41 (м, 5H), 2.12–2.05 (м, 2H), 1.94–1.83 (м, 7H), 1.50–1.42 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.6, 144.8, 132.2, 131.6, 130.4, 130.2, 128.8, 127.5, 125.2, 124.5, 120.6, 117.0, 101.8, 34.4, 24.3, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 503 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{17}Br_2N_5O$: C, 47.74; H, 3.41; N, 13.92; O, 3.18. Найдено: C, 47.70; H, 3.40; N, 13.95; O, 3.18.



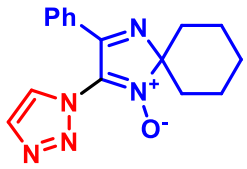
109ao (80%)

3-Фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ap). Выход: 124 мг (84 %), кремовый порошок, т.пл. = 187–192 °C. R_f = 0.3 (гексан / этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.16 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.58–7.50 (м, 3H), 7.48–7.42 (м, 2H), 2.09–2.02 (м, 2H), 1.92–1.83 (м, 5H), 1.65–1.60 (м, 2H), 1.48–1.40 (м, 1H) м.д. $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.8, 152.8, 147.0, 131.4, 131.2, 130.5, 128.5, 127.6, 101.0, 34.3, 24.2, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 295 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{16}H_{17}N_5O$: C, 65.07; H, 5.79; N, 23.74; O, 5.42. Найдено: C, 65.05; H, 5.80; N, 23.71; O, 5.42.



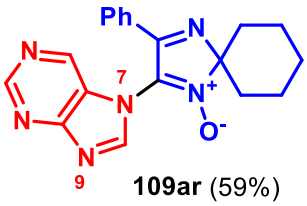
109ap (84%)

3-Фенил-2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109aq). Выход: 115 мг (78 %), бесцветный порошок, т.пл. = 127–132 °C. R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.70 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.57–7.53 (м, 1H), 7.47–7.40 (м, 4H), 2.09–2.03 (м, 2H), 1.93–1.83 (м, 5H), 1.70–1.64 (м, 2H), 1.49–1.41 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.6, 133.9, 131.5, 131.1, 130.3, 128.6, 127.6, 127.4, 101.4, 34.4, 24.2, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 295 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{16}H_{17}N_5O$: C, 65.11; H, 5.80; N, 23.71; O, 5.42. Найдено: C, 65.07; H, 5.82; N, 23.65; O, 5.42.



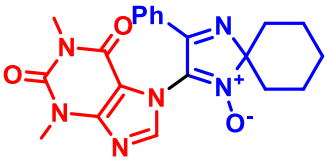
109aq (78%)

3-Фенил-2-(7*H*-пурин-7-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ar) и 3-фенил-2-(9*H*-пурин-9-ил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109ar'). Выделено в виде неразделимой смеси двух изомеров. Выход: 102 мг (59 %, соотношение изомеров 1.0:2.1), кремовый порошок, т.пл. = 185–190 °C. R_f = 0.2 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.23 (с, 0.68H), 9.02 (с, 0.32H), 8.78 (д, J = 5.8 Гц, 1.37H), 8.69 (д, J = 17.1 Гц, 0.63H), 7.53–7.32 (м, 5H), 2.16–2.07 (м, 2H), 2.00–1.92 (м, 5H), 1.79–1.68 (м, 2H), 1.55–1.45 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.3, 160.8, 153.6, 153.4, 151.2, 149.1, 145.9, 143.0, 133.0, 131.6 (д, J = 3.6 Гц), 130.3 (д, J = 8.5 Гц), 130.0, 128.9, 128.5, 127.5, 126.9, 123.3, 101.0 (д, J = 12,0 Гц), 34.7, 34.2, 24.3 (д, J = 9.4 Гц), 22.5 м.д. MS (EI): m/z 346 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{19}H_{18}N_6O$: C, 65.88; H, 5.24; N, 24.26; O, 4.62. Найдено: C, 65.97; H, 5.22; N, 24.21; O, 4.60.



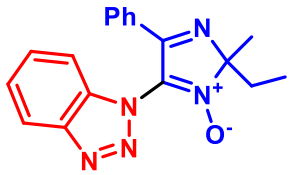
109ar (59%)
(N7+N9 = 1.0:2.1)

2-(1,3-Диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109as) и 2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-9(6*H*)-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (109as'). Выделено в виде неразделимой смеси двух изомеров. Выход: 56 мг (28 %, соотношение изомеров 1.0:2.7), светло-оранжевая твердая масса, т.пл. = 55–60 °C. R_f = 0.1 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.53 (с, 0.27H), 8.47 (с, 0.73H), 7.55–7.52 (м, 2H), 7.49–7.41 (м, 2H), 7.37–7.35 (м, 1H), 3.53–3.49 (м, 3H), 3.12 (с, 2.17H), 3.01 (с, 0.83H), 2.11–1,96 (м, 2H), 1.93–1,84 (м, 5H), 1.74–1.65 (м, 2H), 1.52–1,.39 (м, 1H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.0, 159.9, 153.4, 153.3, 151.7, 151.0, 148.8, 148.6, 143.1, 131.6, 130.7, 130.5, 130.3, 129.5, 129.0, 128.5, 127.3, 126.9, 106.9, 106.3, 100.8, 100.6, 34.9, 33.6, 33.4, 29.8, 27.6 (д, J = 5.0 Гц), 24.3, 23.4, 22.4 (д, J = 4,2 Гц) м.д. MS (EI): m/z 406 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{21}H_{22}N_6O_3$: C, 62.06; H, 5.46; N, 20.68; O, 11.81. Найдено: C, 62.10; H, 5.44; N, 20.62; O, 11.84.



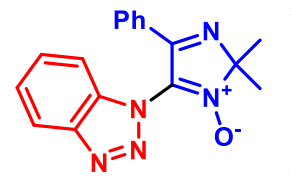
109as (21%)
(N7+N9 = 1.0:2.7)

5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2-этил-2-метил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (109bf). Выход: 135 мг (85 %), кремовый порошок, т.пл. = 115–120 °C. R_f = 0,5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.28 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.74–7.68 (м, 1H), 7.64–7.51 (м, 3H), 7.46–7.39 (м, 4H), 2.34–2.26 (м, 1H), 2.12–2.03 (м, 1H), 1.77 (с, 3H), 0.78 (т, J = 7.3 Гц, 3H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.7, 144.7, 132.3, 131.8, 131.3, 129.9, 129.5, 128.9, 127.2, 125.5, 120.1, 111.6, 101.9, 30.3, 23.1, 6.8 м.д. MS (EI): m/z 319 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{17}N_5O$: C, 67.70; H, 5.37; N, 21.93; O, 5.01. Найдено: C, 67.75; H, 5.35; N, 21.88; O, 5.02.



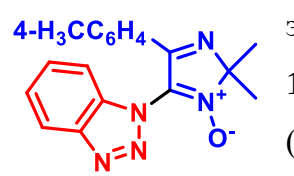
109bf (85%)

5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (109cf). Выход: 125 мг (82 %), бесцветный порошок, т.пл. = 142–147 °C. R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.20 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.67–7.63 (м, 1H), 7.57–7.53 (м, 2H), 7.52–7.48 (м, 1H), 7.48–7.44 (м, 2H), 7.40–7.35 (м, 2H), 1.78 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.8, 144.7, 132.3, 131.7, 130.4, 130.1, 129.3, 128.8, 127.3, 125.4, 120.0, 111.9, 99.4, 24.1 м.д. MS (EI): m/z 305 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_5O$: C, 66.87; H, 4.95; N, 22.94; O, 5.24. Найдено: C, 67.10; H, 4.81; N, 22.87; O, 5.22.



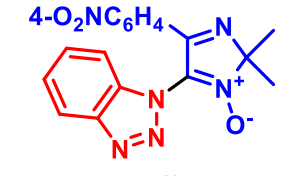
109cf (82%)

5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2,2-диметил-4-(*n*-толил)-2*H*-имидазол-1-оксид (109ef). Выход: 140 мг (88 %), кремовый порошок, т.пл. = 130–135 °C. R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.27 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.72–7.64 (м, 2H), 7.61–7.55 (м, 1H), 7.34–7.28 (м, 2H), 7.23–7.18 (м, 2H), 2.30 (с, 3H), 1.75 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 160.5, 144.7, 141.8, 132.3, 130.3, 129.3, 127.3, 127.2, 125.4, 120.0, 111.8, 99.2, 24.2, 21.0 м.д. MS (EI): m/z 319 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{17}N_5O$: C, 67.70; H, 5.37; N, 21.93; O, 5.01. Найдено: C, 67.65; H, 5.35; N, 22.01; O, 4.99.



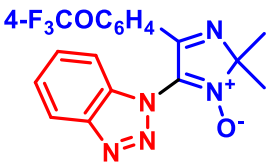
109ef (88%)

5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2,2-диметил-4-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-1-оксид (109ff). Выход: 112 мг (64 %), светло-бежевый порошок, т.пл. = 160–165 °C. R_f = 0.3 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.32–8.24 (м, 3H), 7.76–7.67 (м, 4H), 7.60–7.56 (м, 1H), 1.78 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 160.1, 149.1, 144.7, 136.0, 132.1, 130.7, 129.3, 129.2, 125.5, 123.9, 120.1, 112.8, 99.8, 23.9 м.д. MS (EI): m/z 350 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{17}H_{14}N_6O$: C, 58.28; H, 4.03; N, 23.99; O, 13.70. Найдено: C, 58.33; H, 4.02; N, 23.93; O, 13.72.



109ff (64%)

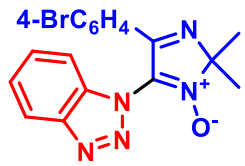
5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2,2-диметил-4-(4-(трифторметокси)фенил)-2*H*-имидазол-1-оксид (109gf). Выход: 146 мг (75 %), кремовый порошок, т.пл. = 82–87 °C.



109gf (75%)

R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.26 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.74–7.65 (м, 2H), 7.63–7.56 (м, 3H), 7.47–7.42 (м, 2H), 1.76 (с, 6H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 159.8, 150.5, 144.7, 132.2, 130.5, 129.8, 129.3, 129.2, 125.4, 121.1, 120.0, 118.6, 112.3, 99.4, 24.0 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ –56,7 м.д. MS (EI): m/z 389 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{14}F_3N_5O_2$: C, 55.53; H, 3.62; N, 17.99; O, 8.22. Найдено: C, 55.58; H, 3.62; N, 18.02; O, 8.24.

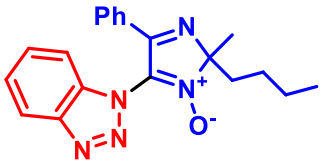
5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-4-(4-бромфенил)-2-этил-2-метил-2*H*-имидазол-1-оксид (109kf). Выход: 131 мг (66 %), бесцветный порошок, т.пл. = 142–147 °C.



109kf (66%)

R_f = 0.5 (гексан / этилацетат, 3:2). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.27 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.73–7.70 (м, 1H), 7.67–7.64 (м, 2H), 7.62–7.57 (м, 2H), 7.41–7.38 (м, 2H), 2.32–2.26 (м, 1H), 2.09–2.03 (м, 1H), 1.76 (с, 3H), 0.77 (т, J = 7.3 Гц, 3H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 161.1, 144.7, 132.3, 132.0, 131.3, 129.5, 129.4, 129.2, 125.6, 125.5, 120.2, 112.0, 102.0, 30.3, 23.0, 6.9 мд. MS (EI): m/z 397 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{18}H_{16}BrN_5O$: C, 54.28; H, 4.05; N, 17.59; O, 4.02. Найдено: C, 54.24; H, 4.04; N, 17.62; O, 4.02.

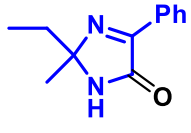
5-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2-бутил-2-метил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (109lf). Выход: 118 мг (68 %), кремовый порошок, т.пл. = 93–98 °C. R_f = 0,6 (гексан / этилацетат, 3:2).



109lf (68%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7.69–7.64 (м, 1H), 7.58–7.54 (м, 1H), 7.52–7.47 (м, 2H), 7.47–7.42 (м, 2H), 7.40–7.35 (м, 2H), 2.29–2.22 (м, 1H), 2.07–2.01 (м, 1H), 1.77 (с, 3H), 1.42–1.34 (м, 2H), 1.27–1.22 (м, 1H), 1.18–1.11 (м, 1H), 0.93 (т, J = 7.3 Гц, 3H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 161.4, 144.7, 132.3, 131.8, 131.2, 129.9, 129.5, 128.9, 127.2, 125.5, 120.1, 111.6, 101.6, 36.6, 24.2, 23.5, 21.7, 13.7 м.д. MS (EI): m/z 347 $[M]^+$. Рассчитано для $C_{20}H_{21}N_5O$: C, 69.14; H, 6.09; N, 20.16; O, 4.61. Найдено: C, 69.12; H, 6.07; N, 20.19; O, 4.62.

3-Фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-2-он (114). Выход: 107 мг (63 %), бесцветный порошок.



114 (63%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.21 (с, 1H), 8.32 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 7.57–7.46 (м, 3H), 1.82–1.71 (м, 4H), 1.69–1.60 (м, 2H), 1.56–1.43 (м, 4H) м.д. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 164.2, 160.2, 131.3, 130.9, 128.4, 127.8, 81.8, 36.6, 24.6, 22.5 м.д. MS (EI): m/z 228 $[M]^+$.

3.2.58 Общая методика экспериментов с радикальными ловушками по изучению Selectfluor®-индуцированного C(sp^2)–H азолирования циклических нитронов

Нитрон **39b** (101 мг, 0.5 ммоль), бензотриазол **108f** (89 мг, 0.75 ммоль), Selectfluor® (230 мг, 0.65 ммоль) и TEMPO (101 мг, 0.65 ммоль) или BHT (143 мг, 0.65 ммоль) были растворены в 4 мл ацетонитрила (ч.д.а.) в сосуде, снабженном магнитным якорем. Полученную реакционную массу перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре и стандартном освещении в атмосфере воздуха. После этого смеси анализировались методом жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электроспреем (элюирование смесью ацетонитрил / вода (7:3) с добавлением 0.1 % муравьиной кислоты, УФ-детекция). Аналогичная процедура применялась и для холостого опыта в отсутствие **39b** и **108f**, где TEMPO и Selectfluor® были использованы в тех же количествах, что указаны выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

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

1. Разработаны методы не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний азагетероциклических субстратов (как ароматических азагетероциклов, 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. Была показана эффективность S_N^H реакций и сопутствующих структурных трансформаций в качестве удобных синтетических инструментов для конструирования ценных органических магнетиков. Обнаружено, что синтезированные парамагнитные азагетероциклические 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 литиированных по *мезо*-положению тетраметоксикаликсаренов, также сопутствующих химических превращений для получения ряда ранее неизвестных азагетероциклических производных, модифицированных каликс[4]ареновым фрагментом. Реализованная последовательность реакций позволяет получать новые бифункциональные флуорофорные системы на основе *мезо*-гетероарилированных каликс[4]аренов с хорошими выходами в мягких условиях. Проведенные исследования фотофизических свойств синтезированных макроциклических ансамблей и изменения этих характеристик в присутствии ионов переходных металлов показали эффективность использования каликсаренил-модифицированных азагетероциклов 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^HAO) в 1,3,7-триазапирене под действием 2-

тиениллития, которая была впервые применена для получения целевых полициклических азаароматических соединений. Получены новые моно- и бис-тиенил-модифицированные азагетероциклические ансамбли, характеризующиеся высокими квантовыми выходами флуоресценции, положительным сольватохромизмом и эмиссией, соответствующей излучению в зеленом диапазоне. Синтезированные тиенил-функционализированные триазапирены представляет интерес для создания фотоактивных материалов (рабочих элементов солнечных батарей), а также эффективных 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 азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием в комбинации с реакциями аза-Дильса-Альдера. Получены новые полифторарилированные 1,2,4-триазины, их дигидроаналоги, а также производные 2,2'-бипиридина показали флуоресценцию с высоким. Для синтезированных полифторированных азагетероциклов обнаружен эффект положительного сольватохромизма, что свидетельствует о высоком потенциале данных лигандных систем для создания перспективных органических и гибридных материалов.

6. Методология нуклеофильного замещения водорода (S_N^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 при использовании катализируемой палладием реакции Сузуки-Мияуры с электронобогащенными 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 интенсивность люминесценции от значений pH в физиологическом диапазоне pH позволяет рассматривать синтезированные соединения как перспективные флуоресцентные зонды для определения pH в биологических средах.

7. Проведена S_N^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 S_N^H превращений с участием 1,3,5-триазапирена. В результате проведенных реакций были впервые получены продукты моно- и двойной С–Н функционализации 1,3,7-триазапиреновых субстратов – новые полиазагетероциклические углеводороды, характеризующиеся эмиссией, обусловленной агрегационными эффектами. Фотофизические характеристики синтезированных флуорофоров позволяют рассматривать полученные 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 $C(sp^2)$–Н функционализации впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азагетероциклических систем, содержащих 2*H*-имидазольный фрагмент. В частности, был разработан подход на основе реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в 2*H*-имидазол-1-оксидах под действием карбораниллития, который позволяют получать ранее недоступные бор-обогащенные азагетероциклические соединения в мягких условиях и хорошими выходами. Синтезированы новые водорастворимые азагетероциклические производные *нидо*-карборанов с высокими выходами, определен индекс цитотоксичности (IC_{50}) на клеточных линиях глиобластомы человека А-172 и клетках легкого эмбриона человека. Проведенные предварительные *in vitro* анализы позволяют рассматривать синтезированные цезиевые соли азагетероциклических 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 (S_N^H), позволяющие получать новые функциональные производные пиразинонов и заслуживающие внимания при разработке химиотерапевтических средств противоинфекционного действия.

10. Разработан эффективный метод синтеза новых производных 2*H*-имидазола, функционализированных фрагментами индолов, пирролов и полифенолов разнообразного строения. Разработанный метод основан на реакции элиминационного нуклеофильного замещения водорода (S_N^HAE) и позволяет проводить направленную С–Н функционализацию

неароматических субстратов – циклических альдонитронов с хорошими выходами в мягких условиях. Проведено комплексное исследование антиоксидантной/антирадикальной активности синтезированных 2*H*-имидазолов, функционализированных полифенольным фрагментом, основанное на изучении механизмов переноса электрона (ET), атома водорода (HAT) и хелатирования ионов металлов переменной валентности. Результаты исследования позволяют рассматривать синтезированные бифункциональные производные в качестве эффективных ингибиторов деструктивных процессов, связанных с окислительным стрессом (нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний).

11. Разработан оригинальный атом-экономичный синтетический подход, основанный на стратегии палладий-катализируемых кросс-дегидрогенативных сочетаний для синтеза ранее неизвестных бигетероциклических N-оксид-содержащих органических молекул. Разработанная методология зарекомендовала себя как эффективный синтетический инструмент, позволяющий провести C–H/C–H кросс-сочетания неароматических гетероциклических N-оксидов с π-избыточными азагетероциклами: индолами, пирролами и тиофенами с хорошими выходами. Синтезированные 5-гетероарилированные 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(sp^2)–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(sp^2)–H функционализации нитронов, позволяющим получить ряд новых производных 2*H*-имидазол-1-оксидов, содержащих азолильные заместители в своей структуре.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Am	–	амил
Ac	–	ацетил
ADMDP	–	1-аминодезокси-2,5-дидезокси-2,5-имино-D-маннитол
AE	–	присоединение—отщепление
AIEE	–	усиление излучения, вызванное агрегацией
AO	–	присоединение—окисление
BHT	–	2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол
Boc	–	*трет*-бутоксикарбонил
BRB	–	буфера Бриттона-Робинсона
Bs	–	*п*-бромфенилсульфонил (брозил)
BSA	–	бычий сывороточный альбумин
Bz	–	бензил
CAAC	–	циклический алкил(амино)карбен
Cbz	–	карбоксибензил
CDC	–	кросс-дегидрогенативное сочетание
CMD	–	согласованное металлирование-депротонирование
Cp	–	циклопентадиенил
Cp*	–	1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил
Cy	–	циклогексил
DAPI	–	4′,6-диамидино-2-фенилиндол
DCE	–	1,2-дихлорэтан
DCM	–	дихлорметан
DD-EPR	–	спектроскопия электронного парамагнитного резонанса с прямым детектированием
DDQ	–	2,3-дихлоро-5,6-дицианобензохинон
DFT	–	теория функционала плотности
DIAD	–	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	–	диизопропилэтиламин
Dipp	–	2,6-диизопропилфенил
dippf	–	1,1′-бис(диизопропилфосфино)ферроцен
DNT		динитротолуол
DMF (ДМФА)	–	N,N-диметилформамид

DMPO	–	N-оксид 5,5-диметил-1-пирролина
DMSO (ДМСО)	–	диметилсульфоксид
DNOC	–	динитро-*орто*-крезол
dppe	–	1,2-бис(дифенилфосфино)этан
dppm	–	1,1-бис(дифенилфосфино)метан
DPQ	–	3,3’,5,5’-тетра(*трет*-бутил)-4,4’-дифенохинон
DRA	–	приставка диффузного отражения
EI	–	ионизация электронным ударом
ESI	–	ионизация электроспреем
ET	–	перенос электрона
FEF	–	фактор усиления флуоресценции
FET	–	полевые транзисторы
Fmoc	–	9-флуоренилметоксикарбонил
Glu	–	глутаминовая
HAT	–	перенос атома водорода
hGMII	–	человеческая Гольджи-α-маннозидаза II типа
HMBC	–	гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HRMS	–	масс-спектр высокого разрешения
HSQC	–	гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
IBX	–	2-иодоксибензойная кислота
ICG	–	индоцианин зеленый
ICT	–	внутримолекулярный перенос заряда
KHMDS	–	бис(триметилсилил)амид калия
LDA	–	диизопропиламид лития
LE	–	локальное эмиссионное состояние
LECH	–	клеток легкого эмбриона человека
LOD	–	предел обнаружения
mCPBA	–	*мета*-хлорпербензойная кислота
MOMCl	–	(хлорметил)метиловый эфир
MS	–	молекулярные сита
Ms	–	метансульфонил (мезил)
MW	–	микроволновое излучение
NAC	–	Нитроароматические соединения

NBS – N-бромсукцинамид

NFSI – N-фторбензолсульфонимид

NHC – *N*-гетероциклический карбен

NIR – ближняя инфракрасная область спектра

OFETs – органический полевой транзистор

OLED – органический светодиод

OPV – органическая фотовольтаикика

OTFT – органический тонкопленочный транзистор

paco – частичный конус

PET – фотоиндуцированного переноса электронов

PG – защитная группа

Phen – 1,10-фенантролин

PIDA – (диацетоксииодо)бензол

PIFA – бис(трифторацетокси)иодбензол

Piv – пивалоил (триметилацетил)

PMP – *п*-метоксифенил

ppy – 2-фенилпиридил

Py – пиридин

R^F – перфторированный заместитель

RF-ID – радиочастотная идентификация

SDS – натриевая соль лаурилсулфокислоты

SET – одноэлектронный перенос

SET – одноэлектронный перенос

S_N^H – нуклеофильное замещение атома водорода

TBAB – бромид тетра-*н*-бутиламмония

TBHP – *трет*-бутилгидропероксид

TCSPC – Подсчет одиночных фотонов с корреляцией по времени

TD-DFT – теория функционала плотности, зависящей от времени

TEA – триэтиламин

TEMPO – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

TFA – трифторуксусная кислота

TFAA – трифторуксусный ангидрид

THF (ТГФ) – тетрагидрофуран

TMEDA	–	N,N,N’,N’-тетраметилэтилендиамин
TMSCN	–	триметилсилилцианид
TNP	–	тринитрофенол
TNT	–	тринитротолуол
Ts	–	*n*-толуолсульфонил (тозил)
λ_{abs}	–	длина волны поглощения
λ_{em}	–	длина волны эмиссии
λ_{ex}	–	длина волны возбуждения
АКМ	–	активные кислородные метаболиты
АОЕ	–	антиоксидантная ёмкости
АРЕ	–	антирадикальная ёмкость
БНЗТ	–	бор-нейтронзахватная терапия
ВЗМО (HOMO)	–	высшая заполненная молекулярная орбиталь
ДФПГ	–	2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
ИК	–	инфракрасный
ИПС	–	Изопропиловый спирт
КСВ	–	константа спин-спинового взаимодействия
КССВ	–	константа сверхтонкого взаимодействия
м.д.	–	миллионная доля
млрд. д	–	миллиардная доля
МО	–	молекулярная орбиталь
МТТ	–	колориметрическая оценка метаболической активности клеток
НСМО (LUMO)	–	низшая свободная молекулярная орбиталь
ПРА	–	противорадикальная активность
РСА	–	рентгеноструктурный анализ
СКЭ	–	стандартный каломельным электродом
Т.к.	–	комнатная температура
ТСХ	–	тонкослойная хроматография
УФ-А	–	ближняя ультрафиолетовая область
уш.	–	уширенный
ЦВА	–	циклическая вольтамперометрия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corey, E. J. The Logic of Chemical Synthesis / E.J. Corey, X.M. Cheng. – Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 1989. – 436 p.
2. Kobayashi, S. Catalytic Enantioselective Formation of C-C Bonds by Addition to Imines and Hydrazones: A Ten-Year Update / S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter // Chem. Rev. – 2011. – V. 111. – P. 2626-2704.
3. Zhang, Y. H. Carbon–Carbon σ-Bond Formation via C–H Bond Functionalization / Comprehensive Organic Synthesis II // Y. H .Zhang, G.F. Shi, J.-Q. Yu; ed. by P. Knochel, G. A. Molander. 2nd ed. – Oxford : Elsevier, 2014. – Vol. 3. – Ch. 23. – P. 1101–1209.
4. Hoffman, R. V. Organic Chemistry: An Intermediate Text. 2nd edn / R.V. Hoffman – Hoboken : John Wiley & Sons Ltd, 2004. – 476 p.
5. Li, C.-J. From C–H to C–C Bonds: Cross-Dehydrogenative Coupling / C.-J. Li – Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2015. – 316 p.
6. Trost, B. M. On Inventing Reactions for Atom Economy / B.M.Trost // Acc. Chem. Res. – 2002. – Vol. 35. – P. 695-705.
7. Wender, P. A. Function-oriented synthesis, step economy, and drug design / P.A. Wender, V.A. Verma, T.J. Paxton, T. H. Pillow // Acc. Chem. Res. – 2008. – Vol. 41. – P. 40-49.
8. Dixneuf, P. H. C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization I and II / P.H. Dixneuf, H. Doucet. – Berlin : Springer, 2016. – 260 p.
9. Li, J.J. C–H Bond Activation in Organic Synthesis. – New York : CRC Press, 2015. – 318 P.
10. Godula, K. C–H bond functionalization in complex organic synthesis / K. Godula, D. Sames // Science. – 2006. – Vol. 312. – P. 67-72.
11. Ackermann, L. Transition-metal-catalyzed direct arylation of (hetero)arenes by C–H bond cleavage / L. Ackermann, R. Vicente, A.R. Kapdi // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48. – P. 9792-9826.
12. Chen, X. Palladium(II)-catalyzed C–H activation/C–C cross-coupling reactions: versatility and practicality / X. Chen, K.M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48. – P. 5094-5115.
13. Yamaguchi, J. C–H bond functionalization: emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals / J. Yamaguchi, A.D. Yamaguchi, K. Itami // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51. – P. 8960-9009.

14. Lyons, T. W.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions / T.W. Lyons, M.S. Sanford // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110. – P. 1147-1169.
15. Odabaşoğlu, M. Some polyhydroxy azo–azomethine derivatives of salicylaldehyde: Synthesis, characterization, spectroscopic, molecular structure and antimicrobial activity studies / M. Odabaşoğlu, Ç. Albayrak, R. Özkanca, F.Z. Aykan, P. Lonecke // J. Mol. Struct.— 2007. – Vol. 840. – P. 71-89.
16. Kayakiri, H. Structure and Synthesis of Nectrisine, a New Immunomodulator Isolated from a Fungus / H. Kayakiri, K. Nakamura, S. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, T. Tada and S. Koda. – Chem. Pharm. Bull. – 1991. – Vol. 39. – P. 2807–2812.
17. Otero, A. Cyclic Imines: Chemistry and Mechanism of Action: A Review / A. Otero, M.-J. Chapela, M. Atanassova, J. M. Vieites and A. G. Cabado // Chem. Res. Toxicol.– 2011.– Vol. 24.– P. 1817–1829.
18. Thomas, C. E. Characterization of the radical trapping activity of a novel series of cyclic nitrone spin traps / C. E. Thomas, D. F. Ohlweiler, A. A. Carr, T. R. Nieduzak, D. A. Hay, G. Adams, R. Vaz and R. C. Bernotas // J. Biol. Chem. – 1996.– Vol. 271. – P. 3097–3104.
19. Rosselin, M. Nitrone Derivatives as Therapeutics: From Chemical Modification to Specific-targeting / M. Rosselin, B. Poeggeler G. Durand // Curr. Top. Med. Chem.– 2017.– Vol. 17.– P. 2006–2022.
20. Oliveira, C. NO and HNO donors, nitrones, and nitroxides: Past, present, and future // Med. Res. Rev.– 2018. – Vol. 38. – P. 1159–1187.
21. Smith, M. March's advanced organic chemistry : reactions, mechanisms, and structure, 7th edn. – Hoboken. – John Wiley & Sons Ltd. – 2013. – 2144 p.
22. Hummel, J.R. Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Addition to Carbonyls, Imines, and Related Polarized π Bonds / J.R. Hummel, J.A. Boerth, J.A. Ellman // Chem. Rev.– 2017.– Vol. 117.– P. 9163-9227.
23. Bidusenko, I.A. Transition-Metal-Free Addition of Acetylenes to Ketimines: the First Base-Catalyzed Ethynylation of the C=N Bond / I.A. Bidusenko, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – P. 4845-4849.
24. Schmidt, E.Y. Superbase-Promoted Addition of Acetylene Gas to the C=N Bond / E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, N.I. Protsuk, Y.V. Demyanov, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – P. 5875-5881.
25. Arbuzova, S.N. Catalyst- and Solvent-Free Synthesis of α-Amino Polyfluoroalkylphosphonates from Bis(fluoroalkyl) Phosphonates and Aldimines / S.N.

Arbuzova, N.K. Gusarova, T.I. Kazantseva, S.I. Verkhoturova, S.V. Zinchenko, N.A. Kolyvanov, B.A. Trofimov // Synthesis. – 2020. – Vol. 52. – P. 1531-1540.

26. Adrio, J. Recent advances in the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides / J. Adrio, J.C. Carretero // Chem. Commun. – 2014. – Vol. 50. – P. 12434-12446.
27. Nájera, C. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine imines / C. Nájera, J.M. Sansano, M. Yus // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13. – P. 8596-8636.
28. Belskaya, N.P. Hydrazones as substrates for cycloaddition reactions / N.P. Belskaya, A.I. Eliseeva, V.A. Bakulev // Russ. Chem. Rev. – 2015. – Vol. 84**. –** P. 1226-1257.
29. Belskaya, N.P. Chem. Synthesis and (3+2) cycloaddition reactions of N,N E-1 and C,N-cyclic azomethine imines / N.P.Belskaya, V.A.Bakulev, Z.Fan // Heterocycl. Compd. – 2016. – Vol. 52. – P. 627-636.
30. Echeverria, P.-G. Recent Developments in Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines through Dynamic Kinetic Resolution / P.-G.Echeverria, T.Ayad, P.Phansavath, V.Ratovelomanana-Vidal // Synthesis. – 2016. – Vol. 48. – P. 2523-2539.
31. Sheldon, R.A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design / R.A. Sheldon // Chem. Soc. Rev. – 2012. – Vol. 41. – P. 1437–1451.
32. Dicks, A.P. Green Chemistry Metrics: A Guide to Determining and Evaluating Process Greenness (SpringerBriefs in Molecular Science). 1st edn / A.P. Dicks, A. Hent – Cham : Springer, 2015. – 98 p.
33. Summerton, L. In Green and Sustainable Medicinal Chemistry: Methods, Tools and Strategies for the 21st Century Pharmaceutical Industry / L. Summerton, A. Constandinou – The Royal Society of Chemistry, 2016. – P. 41-53.
34. Clark, J. H. In Green and Sustainable Medicinal Chemistry: Methods, Tools and Strategies for the 21st Century Pharmaceutical Industry / J. H. Clark – The Royal Society of Chemistry, 2016. – P. 1-11.
35. Zhang, W. Pot, Atom, and Step Economy (PASE) Synthesis / W. Zhang, W.-B. Yi – Cham : Springer, 2019. – 58 p
36. Charushin, V. Metal Free C–H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen / ed. V. Charushin and O. Chupakhin – Cham : Springer, 2014. – 293 p.
37. Wang, C.-S. Photoredox Catalysis for Building C-C Bonds from C(sp^2)-H Bonds / C.-S. Wang, P. H. Dixneuf and J.-F. Soulé // Chem. Rev. – 2018. – Vol 118. – P. 7532–7585.

38. Sambiagio, C. A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C-H functionalisation chemistry / C. Sambiagio, D. Schönbauer, R. Blieck, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B.U.W. Maes, M. Schnürch // Chem. Soc. Rev. – 2018. – Vol. 47. – P. 6603–6743.
39. Abrams, D. J. A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C–H functionalisation chemistry / D.J. Abrams, P.A. Provencher, E.J. Sorensen // Chem. Soc. Rev. – 2018. – Vol 47. – P. 8925–8967.
40. Gandeepan, P. 3d Transition Metals for C–H Activation / P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann // Chem. Rev. – 2018. – Vol. 119. – P. 2192–2452.
41. Rej, S. Bidentate Directing Groups: An Efficient Tool in C–H Bond Functionalization Chemistry for the Expedient Construction of C–C Bonds / S. Rej, Y. Ano and N. Chatani // Chem. Rev. – 2020. – Vol. 120. – P. 1788–1887.
42. Dixneuf, P.H. C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization. Pts I, II / ed. P.H. Dixneuf, H. Doucet – Berlin : Springer, 2016.
43. Li, J.J. C–H Bond Activation in Organic Synthesis / ed. J.J. Li – New York : CRC Press, 2015. – 328 p.
44. Hickmott, P.W. In The Chemistry of Enamines. Pt 1. / P.W. Hickmott; ed. S. Patai, Z. Rappoport – New York : Wiley, 1994. 727 p.
45. Alt, G.H. In Enamines / G.H.Alt, A.G.Cook; ed. A.G.Cook – New York : Dekker, 1988. 181 p.
46. Stork, G. The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds / G.Stork, A.Brizzolara, H.Landesman, J.Szmuszkovicz, R.Terrell // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85. – P. 207-222.
47. Szmuszkovicz, J. In Advances in Organic Chemistry / J. Szmuszkovicz. – 1963. – Vol. 4. – New York : Wiley. – 113 p.
48. Brehme, R. Aza-enamine Vilsmeier-Formylierung von Aldehydhydrazonen / R. Brehme, H.E. Nikolajewski // Z. Chem. – 1968. – Vol. 8. – P. 226-227.
49. Brehme, R. Aza-Enamine, VIII. Elektrophile Substitutionsreaktionen am Azomethin-C-Atom von Aldehyddialkylhydrazonen: Vilsmeier-Formylierung und Folgereaktionen / R. Brehme // Chem. Ber. – 1990. – Vol. 123. – P. 2039-2046.
50. Brehme, R. Enamin-analogue reaktionen von aldehyd-N,N-dimethylhydrazonen / R.Brehme, H.E. Nikolajewski // Tetrahedron Lett. – 1982. – Vol. 23. – P. 1131-1134.

51. Brehme, R. Aza-enamine-III. Elektrophile substitutionsreaktionen am kohlenstoffatom der azomethingruppe in aldehyd-N,N-tetramethylen-hydrazonen / R. Brehme, H.E. Nikolajewski // Tetrahedron. – 1976. – Vol. 32. – P. 731-736.
52. Kamitori, Y. Electrophilic substitution at azomethine carbon atoms. Reaction of aromatic aldehyde hydrazones with trifluoroacetic anhydride / Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – P. 129-135.
53. Pair, E. Copper-Catalyzed Double C−H Alkylation of Aldehyde-Derived N,N-Dialkylhydrazones with Polyhalomethanes: Flexible Access to 4-Functionalized Pyrazoles / E. Pair, N. Monteiro, D. Bouyssi, O. Baudoin // Angew. Chem., Int. Ed. – 2013. – Vol. 52. – P. 5346-5349.
54. Prieto, A. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Aliphatic N-Arylhydrazones: A Concise Synthetic Entry to 2-Trifluoromethylindoles from Simple Aldehydes / A. Prieto, M. Landart, O. Baudoin, N. Monteiro, D. Bouyssi // Adv. Synth. Catal. – 2015. – Vol. 357. – P. 2939-2943.
55. Zhang, W. Phenyliodonium diacetate mediated carbotrifluoromethylation of N-acylhydrazones / W. Zhang, Y. Su, S. Chong, L. Wu, G. Cao, D. Huang, K.-H. Wang, Y. Hu // Org. Biomol. Chem. – 2016. – Vol. 14. – P. 11162-11175.
56. Prieto, A. Palladium-Catalyzed C(sp^2)−H Alkylation of Aldehyde-Derived Hydrazones with Functionalized Difluoromethyl Bromides / A. Prieto, R. Melot, D. Bouyssi, N. Monteiro // Angew. Chem., Int. Ed.. – 2016. – Vol. 55. – P. 1885-1889.
57. Prieto, A. C–H Difluoroalkylation of Aldehyde Hydrazones with Functionalized Difluoromethyl Bromides under Copper Catalysis / A. Prieto, R. Melot, D. Bouyssi, N. Monteiro // ACS Catal. – 2016. – Vol. 6. – 10931096.
58. Ke, M. Highly Selective gem-Difluoroallylation of Organoborons with Bromodifluoromethylated Alkenes Catalyzed by Palladium / M. Ke, Q. Song // J. Org. Chem.. – 2016. – Vol. 81. – P. 3654-3664.
59. Xu, P. Visible-Light Photoredox-Catalyzed C-H Difluoroalkylation of Hydrazones through an Aminyl Radical/Polar Mechanism / P. Xu, G. Wang, Y. Zhu, W. Li, Y. Cheng, S. Li, C. Zhu // Angew. Chem., Int. Ed. – 2016. – Vol. 55. – P. 2939-2943.
60. Zhu, X. Direct C(sp^2)–H amination of aryl aldehyde-derived hydrazones via visible light promoted photoredox catalysis / X. Zhu, Z. He, Q.-Y. Li, X.-J. Wang // RSC Adv. – 2017. – Vol. **7**. – P. 25171- 25174.

61. Xu, P. Exploration of C–H Transformations of Aldehyde Hydrazones: Radical Strategies and Beyond / P. Xu, W. Li, J. Xie, C. Zhu // Acc. Chem. Res. – 2018. – Vol. 51. – P. 484-495.
62. Xu, X. C(sp^2)–H functionalization of aldehyde-derived hydrazones via a radical process / X. Xu, J. Zhang, H. Xia, J. Wu. // Org. Biomol. Chem. – 2018. – Vol. 16. – P. 1227-1241.
63. Xie, J. Gold-Catalyzed Highly Selective Photoredox C(sp^2)−H Difluoroalkylation and Perfluoroalkylation of Hydrazones / J. Xie, T. Zhang, F. Chen, N. Mehrkens, F. Rominger, M. Rudolph, A.S.K. Hashmi // Angew. Chem., Int. Ed. – 2016. – Vol. 55. – P. 2934-2938.
64. Yuan, Z. Zinc(II)-Catalyzed Mannich-type Reactions of Hydrazones with Difluoroenoxysilane and Its Application in the Synthesis of Optically Active 2,2-Difluoro-3-oxo-benzohydrazide / Z. Yuan, W. Yin, S. Min // Chin J. Chem. – 2010. – Vol. 28. – P. 1709-1716.
65. Zhang, M. A Single Electron Transfer (SET) Approach to C–H Amidation of Hydrazones via Visible-Light Photoredox Catalysis / M. Zhang, Y. Duan, W. Li, P. Xu, J. Cheng, S. Yu, C. Zhu // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18. – P. 5356-5359.
66. Xu, P. Oxidative C(sp^2)–H Phosphonation of Aldehyde Hydrazones / P.Xu, Z.Wu, N.Zhou, C.Zhu // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18. – P. 1143-1145.
67. Nenajdenko, V.G. Copper-Catalyzed Transformation of Hydrazones into Halogenated Azabutadienes, Versatile Building Blocks for Organic Synthesis / V.G. Nenajdenko, A.V. Shastin, V.M. Gorbachev, S.V. Shorunov, V.M. Muzalevskiy, A.I. Lukianova, P.V. Dorovatovskii, V.N. Khrustalev // ACS Catal. – 2016. – Vol. **7**. – P. 205-209.
68. Tsyrenova, B. 2*H*-Bis-1,2,3-triazolo-isoquinoline: Design, Synthesis, and Photophysical Study / B. Tsyrenova, V. Khrustalev, V. Nenajdenko // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85. – P. 7024-7035.
69. Shastin, A.V. Synthesis of a New Family of 1,1-Diazidoethenes: One-Pot Construction of 4-Azido-1,2,3-triazoles via Nitrene Cyclization / A.V. Shastin, B.D. Tsyrenova, P.G. Sergeev, V.A. Roznyatovsky, I.V. Smolyar, V.N. Khrustalev, V.G. Nenajdenko // Org. Lett. – 2018. – Vol. 20. – P. 7803-7806.
70. Tsyrenova, B. Synthesis and Spectral Study of a New Family of 2,5-Diaryltriazoles Having Restricted Rotation of the 5-Aryl Substituent / B. Tsyrenova, V. Nenajdenko // Molecules. – 2020. – Vol. 25. –480.
71. Shastin, A.V. Dichloro-Substituted 1,2-Diazabuta-1,3-dienes as Highly Reactive Electrophiles in the Reaction with Amines and Diamines: Efficient Synthesis of α-Hydrazo Amidinium Salts / A.V. Shastin, P.G. Sergeev, A.I. Lukianova, V.M. Muzalevskiy, V.N.

Khrustalev, P.V. Dorovatovskii, V.G. Nenajdenko // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – P. 4996-5006.

72. Sergeev, P.G. Construction of 6-Aminopyridazine Derivatives by the Reaction of Malononitrile with Dichloro-Substituted Diazadienes / P.G. Sergeev, V.N. Khrustalev, V.G. Nenajdenko // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – P. 4964-4971.
73. Miura, M. Copper-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Nitrones. Selective Synthesis of 1-Aza-1-buten-3-yne and 2-Azetidinone Derivatives / M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60. – P. 4999-5004.
74. Huang, H. A Simple and Convenient Copper-Catalyzed Tandem Synthesis of Quinoline-2-carboxylates at Room Temperature / H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – P. 5476-5480.
75. Kumar, G.S. CuBr/$FeCl_3$ Catalysis: a Novel and Efficient Method for the Preparation of New Aryl (Iminomethyl)propargyl Ether Derivatives via C-H Activation of Aryl Propargyl Ethers / G.S. Kumar, C. Kurumurthy, P.S. Rao, B. Veeraswamy, P.S. Rao, B. Narsaiah // Helv. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 94. – P. 1692-1696.
76. Murarka, S. Zinc triflate catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling (CDC) of alkynes with nitrones: a new entry to isoxazoles / S. Murarka, A. Studer // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13. – P. 2746-2749.
77. Ishiyama, T. A Heck-Type Reaction Involving Carbon−Heteroatom Double Bonds. Rhodium(I)-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with N-Pyrazyl Aldimines / T. Ishiyama, J. Hartwig // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 122. – P. 12043-12044.
78. Park, Y.-J. Ruthenium-catalyzed coupling of aldimines with arylboronates: new synthetic method for aromatic ketones / Y.-J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun // Chem. Commun. – 2005. – P. 1185-1187.
79. Lewis, J.C. Rh(I)-Catalyzed Arylation of Heterocycles via C−H Bond Activation: Expanded Scope through Mechanistic Insight / J.C. Lewis, A.M. Berman, R.J. Bergman, J.A. Ellman // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 130. – P. 2493-2500.
80. Ackermann, L. C–H Bond Arylations and Benzylations on Oxazol(in)es with a Palladium Catalyst of a Secondary Phosphine Oxide / L. Ackermann, S. Barfüsser, C. Kornhaass, A.R. Kapdi // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13. – P. 3082-3085.
81. Yotphan, S. Application of Daugulis Copper-Catalyzed Direct Arylation to the Synthesis of 5-Aryl Benzotriazepines / S. Yotphan, R.J. Bergman, J.A. Ellman // Org. Lett. – 2009. – Vol. 11. – P. 1511-1514.

82. Zhao, H. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Imidazolone N-Oxides with Aryl Bromides and Its Application in the Synthesis of GSK2137305 / H.Zhao, R.Wang, P.Chen, B.T.Gregg, M.M.Hsia, W.Zhang // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14 – P. 1872-1875.
83. Demory, E. Fast Pd- and Pd/Cu-Catalyzed Direct C–H Arylation of Cyclic Nitrones. Application to the Synthesis of Enantiopure Quaternary α-Amino Esters / E. Demory, D. Farran, B. Baptiste, P.Y. Chavant, V. Blandin // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. **77**. – P. 7901-7912.
84. Murahashi, S.-I. Electrochemistry of 1,3-Diazadihydroazulanone: Electrochemical Reduction and Oxidation of 1-Tosyl-3-aryl-1,3-diazadihydroazulanone Leading to Migration and Elimination of the Tosyl Group. / S.-I. Murahashi, J. Sun, H. Kurosawa, Y. Imada // Heterocycles. – 2000. – Vol. 52. – P. 557-570.
85. Goti, A. Iterative Organometallic Addition to Chiral Hydroxylated Cyclic Nitrones: Highly Stereoselective Syntheses of α,α‘- and α,α-Substituted Hydroxypyrrolidines / A. Goti, S. Cicchi, V. Mannucci, F. Cardona, F. Guarna, P. Merino, T. Tejero // Org. Lett. – 2003. – Vol. 5. – P. 4235-4238.
86. Marradi, M. Straightforward synthesis of enantiopure 2-aminomethyl and 2-hydroxymethyl pyrrolidines with complete stereocontrol / M. Marradi, S. Cicchi, I. Delso, L. Rosi, T. Tejero, P. Merino, A. Goti // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 1287-1290.
87. Voinov, M.A. Dipole stabilized carbanions in series of cyclic aldonitrones. Part I (1). Aldonitrones metallation and dimerization in lda and n-buli solutions / M.A. Voinov, I.A. Grigor'ev, L.B. Volodarsky // Heterocycl. Commun. – 1998. – Vol. 4. – P. 261-270.
88. Voinov, M.A. Dipole-Stabilized Carbanions in Series of Cyclic Aldonitrones. Part 2: Reactions of the Metalated Aldonitrones—Derivatives of 3-Imidazoline 3-Oxide and 2*H*-Imidazole 1-Oxide with Aldehydes and Ketones / M.A.Voinov, I.A.Grigor'ev, L.B.Volodarsky // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – P. 4071-4077.
89. Voinov, M.A. A route to the synthesis of previously unknown α-heteroatom substituted nitrones / M.A. Voinov, I.A. Grigor'ev // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43. – P. 2445-2447.
90. Voinov M.A. α-Organoelement Nitrones: Synthesis, Properties, and IR and 13C NMR Spectral and X-ray Structural Characterization / M.A. Voinov, T.G. Shevelev, T.V. Rybalova, Y.V. Gatilov, N.V. Pervukhina, A.B. Burdukov, I.A. Grigor'ev // Organometallics / 2007. – Vol. 26. – P. 1607-1615.
91. Negishi, E. Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture) / E. Negishi // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 50. – P. 6738–6764.

92. Suzuki, A.Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture) / A. Suzuki // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 50. – P. 6722–6737.
93. Pridgen, L.N. New synthesis of 2-substituted 2-oxazolines: transition-metal-catalyzed cross-coupling of Grignards with 2-(methylthio)-4,4-dimethyl-2-oxazoline / L.N. Pridgen, L.B. Killmer // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46. – P. 5402–5404.
94. Dondoni, A. Palladium-Catalyzed Coupling of Oxazol-2-yl- and 2-Oxazolin-2-yltrimethylstannanes with Aromatic Halides. A New Entry to 2-Aryl and 2-Heteroaryl Oxazoles and Oxazolines / A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici and P. Pedrini // Synthesis. – 1987. – Vol. 1987. – P. 693–696.
95. Meyers, A.I. Pd-Mediated cross-coupling of aryl, alkenyl, and alkynyl stannanes with chiral 2-bromo oxazolines / A.I. Meyers, K. A. Novachek // Tetrahedron Lett. – 1996. – 37. – P. 1747–1748.
96. Schmitz, W.D. A new route to 2-substituted Δ2-thiazolines: Stille cross-couplings of 2-bromo-Δ2-thiazolines / W.D. Schmitz, D. Romo // Tetrahedron Lett. – 1996. Vol. –37. – P. 4857–4860.
97. Jacobi, P.A. Iterative Synthesis of Semicorrins, Tripyrrolines, and Higher Analogues / P.A. Jacobi, H. Liu // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121. P. –1958–1959.
98. Jacobi, P.A. Studies on Corrin Synthesis. A Solution to the Introduction of Meso Substituents / P.A. Jacobi, H. Liu // J. Org. Chem. – 1999. Vol. – 64. P. – 1778–1779.
99. Nadin, A. New Synthesis of 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2*H*)-ones and 3-Amino-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2*H*)-ones: Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Imidoyl Chlorides with Organoboronic Acids / A. Nadin, J.M. Sánchez López, A.P. Owens, D.M. Howells, A.C. Talbot, T. Harrison // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 2844–2852.
100. Li, C.-J. Cross-dehydrogenative coupling (CDC): exploring C-C bond formations beyond functional group transformations / C.-J. Li // Acc. Chem. Res. – 2008. – Vol. 42. – P. 335–344.
101. Yeung, C.S. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds / C.S. Yeung, V.M. Dong // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – P. 1215–1292.
102. Cho, S.H. Recent advances in the transition metal-catalyzed twofold oxidative C–H bond activation strategy for C–C and C–N bond formation / S.H. Cho, J.Y. Kim, J. Kwak, S. Chang // Chem. Soc. Rev. – 2011. – Vol. 40. – P. 5068–5083.

103. Oxidative C-H/C-H Coupling Reactions between Two (Hetero)arenes / Y. Yang, J. Lan, J. You // Chem. Rev. – 2017. – Vol. 117. – P. 8787–8863.
104. Huang, C.-Y. En Route to Intermolecular Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions / C.-Y. Huang, H. Kang, J. Li, C.-J. Li // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84. – P. 12705–12721.
105. Haag, B. Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases / B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 50. – P. 9794–9824.
106. Tilly, D. Directed Remote Aromatic Metalations: Mechanisms and Driving Forces / D. Tilly, J. Magolan, J. Mortier // Chem. Eur. J. – 2012. – Vol. 18. – P. 3804–3820.
107. Chupakhin, O.N. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Aromatic Systems / O.N. Chupakhin, I.Y. Postovskii // Russ. Chem. Rev. – 1976. – Vol. 45. – P. 454–468.
108. Chupakhin, O.N. Nucleophilic substitution of hydrogen in azines / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – P. 1–34.
109. Chupakhin, O.N. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas – San Diego : Academic Press, 1994, 367 p.
110. Charushin, V.N. S_N^H methodology and new approaches to condensed heterocyclic systems / V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76. – P. 1621–1631.
111. Charushin, V.N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reactions / V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Mendeleev Commun. – 2007. – Vol. 17. – P. 249–254.
112. Prokhorov, A.M. Direct introduction of acetylene moieties into azines by S_N^H methodology / A.M. Prokhorov, M. Mąkosza, O.N. Chupakhin // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50. – P. 1444–1446.
113. Chupakhin, O.N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 2665–2672.
114. Chupakhin, O.N. Nucleophilic C-H functionalization of arenes: A new logic of organic synthesis Expanding the scope of nucleophilic substitution of hydrogen in aromatics / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Pure Appl. Chem. – 2017. – Vol. 89. – P. 1195–1208.
115. Charushin, V.N. Nucleophilic C–H functionalization of arenes: a contribution to green chemistry / V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Russ. Chem. Bull. – 2019. – Vol. 68. – P. 453–471.
116. Döpp, D. Indolenine Oxides, VIII. Reaction of 5,7-di-tert-butyl-3,3-dimethyl-3*H*-indole 1-Oxide with Grignard Reagents – A New Stable Aminyl Oxide (Nitroxide) / D. Döpp, L. Greci, A.M. Nour-el-Din // Chem. Ber. – 1983. – Vol. 116. – P. 2049–2057.

117. Gössinger, E. Synthese von (±)-Adalin / E. Gössinger, B. Witkop // Monatsh. Chem. – 1980. – Vol. 111. – P. 803–811.
118. Janzen, E.G. New 2-substituted pyrroline-N-oxides: An EPR solvent study of the radical spin adducts / E.G. Janzen, Y.-K. Zhang, D.L. Haire // Magn. Reson. Chem. – 1994. – Vol. 32. – P. 711–720.
119. Murahashi, S.-I. Synthesis of Homochiral β-Sulfinyl Nitrones and Their Application for Enantioselective Synthesis of (+)-Euphococcinine / S.-I. Murahashi, J. Sun, H. Kurosawa, Y. Imada // Heterocycles. – 2000. – Vol. 52. – P. 557–561.
120. Sterckx, H. Catalytic Aerobic Oxidation of C(sp^3)−H Bonds / H. Sterckx, B. Morel, B.U.W. Maes // Angew. Chem. Int. Ed. – 2019. – Vol. 58. – P. 7946–7970.
121. Teong, S.P. Hydrogen peroxide as an oxidant in biomass-to-chemical processes of industrial interest / S.P. Teong, X. Li, Y. Zhang // Green Chem. – 2019. – Vol. 21. – P. 5753–5780.
122. Powell, A.B. Facile syntheses of thiophene-substituted 1,4-diazabutadiene (α-diimine) ligands and their conversion to phosphenium triiodide salts / A.B. Powell, J.R. Brown, K.V. Vasudevan, A.H. Cowley // Dalton Trans. – 2009. – P. 2521-2527.
123. Emsermann, J. Synthesis of Highly Substituted 2-^{13}C-Imidazolium Salts and Metal NHC Complexesfor the Investigation of Electronic Unsymmetry by NMR / J. Emsermann, A.J. Arduengo, T. Opatz // Synthesis. –2013.– Vol. 45. – P. 2251-2264.
124. Lee C.-H. Chelation-Assisted C–H and C–C Bond Activation of Allylic Alcohols by a Rh(I) Catalyst under Microwave Irradiation / C.-H. Lee, C.-H. Jun // Synlett. – 2018. – Vol. 29. – P. 736-741.
125. Lee, D.-Y. Competitive intramolecular cyclizations of epoxides to aromatic and double bond positions / D.-Y. Lee, C.W. Moon, C.-H. Jun // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67. –P. 3945-3948.
126. Yang, J. Cobalt-Catalyzed Intermolecular Hydroacylation of Olefins through Chelation-Assisted Imidoyl C–H Activation / J. Yang, Y.W. Seto, N. Yoshikai // ACS Catal. – 2015. – Vol. 5. – P. 3054-3057.
127. Beller, M. Progress in hydroformylation and carbonylation / M. Beller, B. Cornils, C.D. Frohning, C.W. Kohlpaintner // J. Mol. Catal. A: Chem. – 1995. – Vol. 104. – P. 17-85.
128. Chopade, P.R. [2+2+2] Cycloaddition Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes / P.R. Chopade, J. Louie // Adv. Synth. Catal. – 2006. – Vol. 348. – P. 2307-2327.

129. Hess, W. Cobalt-Catalysed Carbon-Carbon Bond-Formation Reactions / W. Hess, J. Treutwein, G. Hilt // Synthesis. – 2008. – P. 3537-3562.
130. Gao, K. Low-Valent Cobalt Catalysis: New Opportunities for C–H Functionalization / K. Gao, N. Yoshikai // Acc. Chem. Res. –2014. – Vol. 47. – P. 1208-1219.
131. Ackermann, L. Cobalt-Catalyzed C–H Arylations, Benzylations, and Alkylations with Organic Electrophiles and Beyond / L. Ackermann // J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 79. –P. 8948-8954.
132. Fontaine, P. One-Pot Three-Component Synthesis of α-Iminonitriles by IBX/TBAB-Mediated Oxidative Strecker Reaction / P. Fontaine, A. Chiaroni, G. Masson, J. Zhu // Org. Lett. – 2008. –Vol. 10. – P. 1509-1512.
133. De Corte, B. A convenient synthesis of C-unsubstituted and C-monoalkylated ketene imines by dehydrocyanation of imidoyl cyanides using vacuum gas-solid reactions / B.De Corte, J.-M. Denis, N.De Kimpe // J. Org. Chem. – 1987. –Vol. 52. – P. 1147-1157.
134. Roychowdhury, A. Diarylimidoylcyanides, an Attractive Class of Intermediate: Novel Synthesis of α-Anilino-β-Nitroenamines, N, N′- Disubstituted Amidines and Substituted Phenyl Glyoxate / A. Roychowdhury, V.V. Kumar, A.P. Bhaduri // Synth. Commun. – 2006. – Vol. 36. – P. 715-727.
135. Chang, C.-F. Cyano Group Removal from Cyano-Promoted Aza-Diels–Alder Adducts: Synthesis and Structure–Activity Relationship of Phenanthroindolizidines and Phenanthroquinolizidines / C.-F. Chang, C.-F. Li, C.-C. Tsai, T.-H. Chuang // Org. Lett. – 2016. –Vol. 18. – P. 638-641.
136. S.H.Kwon, H.-A.Seo, C.-H.Cheon. Total Synthesis of Luotonin A and Rutaecarpine from an Aldimine via the Designed Cyclization. Org. Lett. – 2016. – Vol. 18. –P. 5280-5283.
137. Lee, S.J. Synthesis of 2-Aryl-Substituted Indole-3-acetic Acid Derivatives via Intramolecular Imino-Stetter Reaction of Aldimines with Cyanide / S.J. Lee, H.-A. Seo, C.-H. Cheon // Adv. Synth. Catal. –2016. –Vol. 358. – P. 1566-1570.
138. Seo, H.-A. Synthesis of 2-Vinylindole-3-Acetic Acid Derivatives via Cyanide-Catalyzed Imino-Stetter Reaction / H.-A. Seo, C.-H. Cheon // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81. – P. 7917-7923.
139. Wu, J.-C. Copper-Catalyzed C-H Oxidation/Cross-Coupling of α-Amino Carbonyl Compounds / J.-C. Wu, R.-J. Song, Z.-Q. Wang, X.-C. Huang, Y.-X. Xie, J.-H. Li. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51. – P. 3453-3457.

140. Doi, T. Development of a Near Infrared Fluorescence Labeling Reagent: Synthesis of Indole-Functionalized Indocyanine Green Derivatives / T. Doi, K. Oikawa, J. Suzuki, M. Yoshida, N. Iki // Synlett. –2012. – Vol. 23. – P. 306-310.
141. Caesar, J. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function / J. Caesar, S. Shaldon, L. Chiandussi, L. Guevara, S. Sheriock // Clin. Sci. – 1961. – Vol. 21. – P. 43-57.
142. Ernst, L.A. Cyanine dye labeling reagents for sulfhydryl groups / L.A. Ernst, R.K. Gupta, R.B. Mujumdar, A.S. Waggoner // Cytometry. –1989. – Vol. 10. – P. 3-10.
143. Martin, D. An Air-Stable Oxyallyl Radical Cation / D. Martin, C.E. Moore, A.E. Rheingold, G. Bertrand // Angew. Chem., Int. Ed. – 2013. –Vol. 52. –P. 7014-7017.
144. Martin, D. A Cyclic Diaminocarbene with a Pyramidalized Nitrogen Atom: A Stable N-Heterocyclic Carbene with Enhanced Electrophilicity / D. Martin, N. Lassauque, B. Donnadieu, G. Bertrand // Angew. Chem., Int. Ed. –2012. – Vol. 51. – P. 6172-6175.
145. Lopez-Gomez, M.J. Anti-Bredt N-heterocyclic carbene: an efficient ligand for the gold(I)-catalyzed hydroamination of terminal alkynes with parent hydrazine / M.J. Lopez-Gomez, D. Martin, G. Bertrand // Chem. Commun. – 2013. – Vol. 49. – P. 4483-4485.
146. Buchanan, G.L. Bredt's rule / G.L. Buchanan // Chem. Soc. Rev. – 1974. – Vol. 3. – P. 41-63.
147. Hansmann, M.M. Crystalline Monomeric Allenyl/Propargyl Radical / M.M. Hansmann, M. Melaimi, G. Bertrand // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – Vol. 139. – P. 15620-15623.
148. Lavallo, V. Stable Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbenes as Rigid or Flexible, Bulky, Electron-Rich Ligands for Transition-Metal Catalysts: A Quaternary Carbon Atom Makes the Difference / V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand // Angew. Chem., Int. Ed. – 2005. – Vol. 44. – P. 5705-5709.
149. Turner, Z.R. Z.R. Turner // Chemically Non-Innocent Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbenes: Ligand Rearrangement, C−H and C−F Bond Activation. Chem. - Eur. J. – 2016. – Vol. 22. – P. 11461-11468.
150. Jin, L. Isolation of cationic and neutral (allenylidene)(carbene) and bis(allenylidene)gold complexes. / L. Jin, M. Melaimi, A. Kostenko, M. Karni, Y. Apeloig, C.E. Moore, A.L. Rheingold, G. Bertrand // Chem. Sci. – 2016. – Vol. 7. – P. 150-154.
151. Fernando, J.E.M. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene Catalysis that Exploits Imine Umpolung /J.E.M. Fernando, Y. Nakano, C. Zhang, D.W. Lupton // Angew. Chem., Int. Ed. – 2019. – Vol. 58. – P. 4007-4011.

152. Schmidt, E.Y. Transition-Metal-Free Superbase-Catalyzed C–H Vinylation of Aldimines with Acetylenes to 1-Azadienes / E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, N.I. Protsuk, Y. Demyanov, I.A. Ushakov, A.V. Vashchenko, B.A. Trofimov // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85. – P. 3417-3425.
153. Bidusenko, I.A. KOBut/DMSO-Mediated α-C–H Vinylation of N-Benzyl Ketimines with Acetylene Gas: Stereoselective Synthesis of (E,Z)-2-Azadienes / I.A. Bidusenko, E.Yu. Schmidt, N.I. Protsuk, I.A. Ushakov, A.V. Vashchenko, A.V. Afonin, B.A. Trofimov // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – P. 2611-2614.
154. Mysliwiec, J. Synthesis, optical and nonlinear optical properties of new pyrazoline derivatives / J. Mysliwiec, A. Szukalski, L. Sznitko, A. Miniewicz, K. Haupo, K. Zygadlo, K. Matczyszyn, J. Olesiak-Banska, M. Samoc // Dyes Pigm. – 2014. – Vol. 102. – P. 63-70.
155. Jia, S. Mannich reaction of trifluoroacetaldehyde hydrazones: a useful entry to trifluoromethyl substituted heterocycles / S. Jia, L. El Kaim // Org. Biomol. Chem. – 2018. – Vol. 16. – P. 1457-1460.
156. Zabaleta, N. Ion-pairing catalysis in the enantioselective addition of hydrazones to N-acyldihydropyrrole derivatives / N. Zabaleta, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J.L. Vicario // Chem. Commun. – 2018. – Vol. 54. – P. 8905-8908.
157. Chen, H.-X. Unexpected Brønsted Acid-Catalyzed Domino Reaction of 3-Hydroxyisoindolin-1-ones and N-tert-Butyl Hydrazones for the Synthesis of 3-(Hydrazono)isoindolin-1-ones / H.-X. Chen, Y. Li, X. He, Y. Zhang, W. He, H. Liang, Y. Zhang, X. Jiang, X. Chen, R. Cao, G.-F. Liu, L. Qiu // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – 2018. – P. 6733-6737.
158. Khan, S.A. Synthesis of novel metal complexes of 2-((phenyl (2-(4-sulfophenyl) hydrazono) methyl) diazenyl) benzoic acid formazan dyes: Characterization, antimicrobial and optical properties studies on leather / S.A. Khan, S. Shahid, S. Kanwal, K. Rizwan, T. Mahmood, K. Ayub // J. Mol. Struct. – 2019. – Vol. 1175. – P. 73-89.
159. Tezcan, H. Experimental and quantum chemical studies of the structural and spectral properties of novel diazenyl formazans / H. Tezcan, H. Şenöz, N. Tokay // J. Mol. Struct. – 2019. – Vol. 1190. – P. 171-183.
160. Hizliates, C.G. Discovery of Novel D-A and D-π-A Structured Carbazole-Based Formazan Dyes: Synthesis, Characterization, and Spectroscopic Studies / C.G. Hizliates // J. Heterocycl. Chem. – 2019. –Vol. 56. – P. 2017-2026.
161. Petunin, P.V. Verdazyl Radical Building Blocks: Synthesis, Structure, and Sonogashira Cross-Coupling Reactions / P.V. Petunin, E.A. Martynko, M.E. Trusova, M.S. Kazantsev,

T.V. Rybalova, R.R. Valiev, M.N. Uvarov, E.A. Mostovich, P.S. Postnikov // Eur. J. Org. Chem. – 2018. –Vol. 2018 – P. 4802-4811.

162. Wen, J. H_2O-controlled selective thiocyanation and alkenylation of ketene dithioacetals under electrochemical oxidation / J. Wen, L. Zhang, X. Yang, C. Niu, S. Wang, W. Wei, X. Sun, J. Yang, H. Wang // Green Chem. – 2019. – Vol. 21. – P. 3597-3601.
163. Prieto, A. Copper-Catalyzed Double C–H Alkylation of Aldehyde-Derived N,N-Dialkylhydrazones with Polyhalomethanes: Flexible Access to 4-Functionalized Pyrazoles / A. Prieto, D. Bouyssi, N. Monteiro // ACS Catal. – 2016. – Vol. 6. – P. 7197-7201.
164. Streit, A.D. Annulation of Hydrazones and Alkynes via Rhodium(III)-Catalyzed Dual C–H Activation: Synthesis of Pyrrolopyridazines and Azolopyridazines / A.D. Streit, A.J. Zoll, G.L. Hoang, J.A. Ellman // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – P. 1217-1221.
165. Hao, L. From Phenylhydrazone to 1*H*-1,2,4-Triazoles via Nitrification, Reduction and Cyclization / L. Hao, G. Wang, J. Sun, J. Xu, H.-S. Li, G.-Y. Duan, C. Xia, P. Zhang // Adv. Synth. Catal. – 2020. – Vol. 362. – P. 1657-1662.
166. Thirunavukkarasu, V.S. Synthesis of Fluorenones from Aromatic Aldoxime Ethers and Aryl Halides by Palladium-Catalyzed Dual C-H Activation and Heck Cyclization / V.S. Thirunavukkarasu, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – Vol. 47. – P. 9462-9465.
167. Thirunavukkarasu, V.S. Pd-Catalyzed Multiple C-H Functionalization to Construct Biologically Active Compounds from Aryl Aldoxime Ethers with Arenes / V.S. Thirunavukkarasu, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng // Chem. - Eur. J. – 2011. – Vol. 17. – P. 14723-14726.
168. Murahashi, S.-I. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis / S.-I. Murahashi, Y. Imada // Chem. Rev. – 2019. – Vol. 119. – P. 4684-4716.
169. Grigor'ev, I.A. In Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis, 2nd Edn / I.A. Grigor'ev; ed. H.Feuer – Hoboken, NJ – Wiley, 2008. – 129 p.
170. Cheng, T.-J.R. From natural product-inspired pyrrolidine scaffolds to the development of new human Golgi α-mannosidase II inhibitors / T.-J.R. Cheng, T.-H. Chan, E.-L. Tsou, S.-Y. Chang, W.-Y. Yun, P.-J. Yang, Y.-T. Wu, W.-C. Cheng // Chem. Asian J. – 2013. – Vol. 8. – P. 2600-2604.
171. Rose, D.R.. Structure, mechanism and inhibition of Golgi α-mannosidase II / D.R. Rose // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2012. – Vol. 22. – P. 558-562.

172. van den Elsen, J.M. Structure of Golgi alpha-mannosidase II: a target for inhibition of growth and metastasis of cancer cells / J.M. van den Elsen, D.A. Kuntz, D.R. Rose // EMBO J. – 2001. – Vol. 20. – P. 3008-3017.
173. Li, H.-Y. Synthesis of (3S,4S,5S)-trihydroxylpiperidine derivatives as enzyme stabilizers to improve therapeutic enzyme activity in Fabry patient cell lines / H.-Y. Li, J.-D. Lee, C.-W. Chen, Y.-C. Sun, W.-C. Cheng // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 144. – P. 626-634.
174. Tan, K. L. Intermediacy of an N-heterocyclic carbene complex in the catalytic C-H activation of a substituted benzimidazole / K. L. Tan, R. G. Bergman, J. A. Ellman // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124. – P. 3202–3203.
175. Wiedemann, S.H. Experimental and computational studies on the mechanism of N-heterocycle C-H activation by Rh(I) / S.H. Wiedemann, J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 128. – P. 2452–2462.
176. Do, H.-Q. A general method for copper-catalyzed arylation of arene C-H bonds / H.-Q. Do, R. M. Kashif Khan, O. Daugulis // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 130. – P. 15185–15192.
177. Do, H.-Q. Copper-catalyzed arylation and alkenylation of polyfluoroarene C-H bonds / H.-Q. Do, O. Daugulis // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 130. – P. 1128–1129.
178. Do, H.-Q. Copper-catalyzed arylation of heterocycle C-H bonds / H.-Q. Do, O. Daugulis // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129. – P. 12404–12405.
179. Muselli, M. Pd-Catalyzed direct C-H functionalization of imidazolones with aryl- and alkenyl halides / M. Muselli, C. Baudequin, C. Hoarau, L. Bischoff // Chem. Commun. – 2015. – Vol. 51. – P. 745–748.
180. Muselli, M. Pd(0)-Catalyzed Direct C-H Functionalization of 2*H*-4-Benzylidene Imidazolones: Friendly and Large-Scale Access to GFP and Kaede Protein Fluorophores / M. Muselli, C. Baudequin, C. Perrio, C. Hoarau, L. Bischoff // Chem. Eur. J. – 2016. – Vol. 22. – P. 5520–5524.
181. Novikov, R.A. Unusual C-alkylation of pyrazolines with 2-(het)arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates in the presence of $GaCl_3$ / R.A. Novikov, E.V. Shulishov, Y.V. Tomilov // Mendeleev Commun. – 2012. – Vol. – 22. – P. 87-89.
182. Tomilov, Y.V. Lewis acid catalyzed reactions of donor-acceptor cyclopropanes with 1- and 2-pyrazolines: formation of substituted 2-pyrazolines and 1,2-diazabicyclo[3.3.0]octanes / Y. V. Tomilov, R. A. Novikov, O. M. Nefedov // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 9151-9158.

183. Dai, X. Formal olefination and acylaziridination of imidazolones / X. Dai, M.W. Miller, A.W. Stamford // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12. – 2718–2721.
184. L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier and K. Fagnou. Palladium-catalyzed direct arylation of azine and azole N-oxides: reaction development, scope and applications in synthesis / L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier and K. Fagnou // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 131. – P. 3291–3306.
185. Graham, J.P. Synthesis of Glycine Transporter Inhibitor GSK2137305 / J.P. Graham, N. Langlade, J.M. Northall, A.J. Roberts and A.J. Whitehead // Org. Process Res. Dev. – 2011. – Vol. 15. – P. 44–48.
186. Ueda, S. Completely N1-selective palladium-catalyzed arylation of unsymmetric imidazoles: application to the synthesis of nilotinib / S. Ueda, M. Su, S.L. Buchwald // J. Am. Chem. Soc. –2012. – Vol. 134. – P. 700–706.
187. Koszytkowska-Stawińska, M. E. Synthesis of 1-pyrroline 1-oxides analogous to pseudouridine / Koszytkowska-Stawińska, M. E. Mironiuk-Puchalska, W. Sas // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – P. 1866–1870.
188. Charette, M. Pseudouridine in RNA: what, where, how, and why / M. Charette, M.W. Gray // IUBMB Life. – 2000. – Vol. 49. – P. 341–351.
189. Yoshikawa, T. Pseudouridine, an antimutagenic substance in beer towards N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) / T. Yoshikawa, S. Kimura, T. Hatano, K. Okamoto, H. Hayatsu, S. Arimoto-Kobayashi // Food Chem. Toxicol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1165–1170.
190. M. Monobe, S. Arimoto-Kobayashi, K. Ando, Beta-pseudouridine, a beer component, reduces radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes / M. Monobe, S. Arimoto-Kobayashi, K. Ando // Mutat. Res. – 2003. – Vol. 538. – P. 93–99.
191. B. C. Gilbert. Electron Paramagnetic Resonance / ed. B.C.Gilbert, M.J. Davies, D.M. Murphy. – Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2002. – 388 p.
192. Thiverny, M. Inexpensive, multigram-scale preparation of an enantiopure cyclic nitrone via resolution at the hydroxylamine stage / M. Thiverny, E. Demory, B. Baptiste, C. Philouze, P.Y. Chavant, V. Blandin // Tetrahedron: Asymmetry. – 2011. – Vol. 22. – P. 1266–1273.
193. Thiverny, M. Totally diastereoselective addition of aryl Grinard reagents to the nitrone-based chiral glycine equivalent MiPNO / M. Thiverny, D. Farran, C. Philouze, V. Blandin, P.Y. Chavant // Tetrahedron: Asymmetry. – 2011. – Vol. 22. – P. 1274–1281.

194. Thiverny, M. Arenediazonium tetrafluoroborates in palladium-catalyzed C–P bond-forming reactions. Synthesis of arylphosphonates, -phosphine oxides, and –phosphine . M. Thiverny, C. Philouze, P.Y. Chavant, V. Blandin .. Org. Biomol. Chem. – 2010. – Vol. 8. – P. 864–872.
195. Sun, H.-Y. Mechanistic analysis of azine N-oxide direct arylation: evidence for a critical role of acetate in the $Pd(OAc)_2$ precatalyst / H.-Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L.-C. Campeau, K. Fagnou // J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 75. – 8180–8189.
196. Garcia-Cuadrado, D. Proton-abstraction mechanism in the palladium-catalyzed intramolecular arylation: substituent effects / D. Garcia-Cuadrado, P. de Mendoza, A.A.C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129. – P. 6880–6886.
197. Ackermann, L. Carboxylate-assisted transition-metal-catalyzed C-H bond functionalizations: mechanism and scope / L. Ackermann // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – P. 1315–1345.
198. Garcia-Cuadrado, D. Proton abstraction mechanism for the palladium-catalyzed intramolecular arylation / D. Garcia-Cuadrado, A.A. C. Braga, F. Maseras, A.M. Echavarren // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 128. – P. 1066–1067.
199. Gorelsky, S.I. Analysis of the palladium-catalyzed (aromatic)C-H bond metalation-deprotonation mechanism spanning the entire spectrum of arenes / S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. – P. 658–668.
200. Carbó-López, G.M. Blandin, Imidazolidinone Nitroxides as Catalysts in the Aerobic Oxidation of Alcohols, en Route to Atroposelective Oxidative Desymmetrization / M. Carbó-López, G. Royal, C. Philouze, P.Y. Chavant, V. Blandin // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 2014. – P. 4884–4896.
201. Yan, M. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance / M. Yan, Y. Kawamata, P.S. Baran // Chem. Rev. – 2017. – Vol. 117. – P. 13230–13319.
202. Yuan, Y. Electrochemical Oxidative Cross-Coupling with Hydrogen Evolution Reactions / Y. Yuan, A. Lei // Acc. Chem. Res. – 2019. – Vol. 52. – P. 3309–3324.
203. Crisenza, G.E.M. Chemistry glows green with photoredox catalysis / G.E.M. Crisenza, P. Melchiorre // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11. – P. 803.
204. Romero, N.A. Organic Photoredox Catalysis / N.A. Romero, D.A. Nicewicz // Chem. Rev. – 2016. – Vol. 116. – P. 10075–10166.

205. Schultz, D. M. Solar synthesis: prospects in visible light photocatalysis / D. M. Schultz, T.P. Yoon // Science. – 2014. – Vol. 343. – 1239176.
206. Qin, Y. Organocatalysis in Inert C-H Bond Functionalization / Y. Qin, L. Zhu, S. Luo // Chem. Rev. – 2017. – Vol. 117. – P. 9433–9520.
207. Ivanova, A.V. An integrated approach to the investigation of antioxidant properties by potentiometry / A.V. Ivanova, E.L. Gerasimova, E.R. Gazizullina // Anal. Chim. Acta. – 2020. – Vol. 1111. – P. 83-91
208. Porres, L. Absolute Measurements of Photoluminescence Quantum Yields of Solutions Using an Integrating Sphere / L. Porres, A. Holland, L.-O. Pålsson, A.P. Monkman, C. Kemp, A. Beeby // J. Fluoresc. – 2006. – Vol. 16. – P. 267-273.
209. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Cryst.. Sect. A. – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.
210. Clarck, R.C. The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals / R.C. Clark, J.S. Reid // Acta Cryst.. Sect. A. – 1995. – Vol. 51. – P. 887-897.
211. Stephens, P.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields / P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch // J. Phys. Chem. – 1994. – Vol. 98. – P. 11623-11627.
212. Enchev, V. Excited state proton transfer in 3,6-bis(4,5-dihydroxyoxazo-2-yl)benzene-1,2-diol / V. Enchev, N. Markova, M. Stoyanova, P. Petrov, M. Rogozherov, N. Kuchukova, I. Timtcheva, V. Monev, S. Angelova, M. Spassova // Chem. Phys. Lett. – 2013. – Vol. 563. – P. 43-49.
213. Pereira, F. Machine Learning Methods to Predict Density Functional Theory B3LYP Energies of HOMO and LUMO Orbitals / F. Pereira, K. Xiao, D.A.R.S. Lation, C. Wu, Q. Zhang, J. Aires-de-Sousa // J. Chem. Inf. Model. –2017. – Vol. 57. – P. 11-21.
214. Haldar, U. A fluorimetric water-soluble polymeric pH chemosensor for extremely acidic conditions: Live-cell and bacterial imaging application / U. Haldar, S.S. Chaudhury, R. Sharma, B. Ruidas, S.G. Patra, C.D. Mukhopadhyay, H-l. Lee // Sens. Actuators B Chem. – 2020. – Vol. 320. – 128379.
215. Horac, E. Photophysical properties and immobilisation of fluorescent pH responsive aminated benzimidazo[1,2-a]quinoline-6-carbonitriles / E. Horac, D. Babic, R. Vianello, N. Perin, M. Hranjec, I.M. Steinberg // Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. – 2020. – Vol. 227. – 117588.

216. Krishnan, R. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions / R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople // J. Chem. Phys. – 1980. – Vol. 72. – P. 650-654.
217. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98. – P. 5648-5652.
218. McLean, A.D. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18 / A.D. McLean, G.S. Chandler // J Chem Phys. – 1980. – Vol. 72. – P. 5639-5648.
219. Frisch, M.J. Gaussian 09, Revision D.02 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D.J. Fox. – Wallingford CT : Gaussian, Inc., 2016.
220. Dennington R. GaussView, Version 6.1.1 / R. Dennington, T. Keith, J. Millam – KS : Semichem Inc., Shawnee Mission, 2019.
221. Kozhevnikov, V.N. From 1,2,4-triazines towards substituted pyridines and their cyclometallated Pt complexes / V.N. Kozhevnikov, M.M. Ustinova, P.A. Slepukhin, A. Santoro, D.W. Bruce, D.N. Kozhevnikov // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49. – P. 4096-4098.
222. Kozhevnikov, V. N. Facile synthesis of 6-aryl-3-pyridyl-1,2,4-triazines as a key step toward highly fluorescent 5-substituted bipyridines and their Zn(II) and Ru(II) complexes / V.N. Kozhevnikov, O.V. Shabunina, D.S. Kopchuk, M.M. Ustinova, B. König, D.N. Kozhevnikov // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 8963-8973.
223. Kozhevnikov, V.N. An efficient route to 5-(hetero)aryl-2,4′- and 2,2′-bipyridines through readily available 3-pyridyl-1,2,4-triazines / V.N. Kozhevnikov, D.N.Kozhevnikov, O.V. Shabunina, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // Tetrahedron Letters. – 2005. – Vol. 46. – P. 1791-1793.

224. Borovlev, I. For [c,d]pyridine peri-annelation: synthesis of azapyrenes from phenalenes and their dihydro derivatives / I. Borovlev, I. Aksenova, S. Pisarenko, D. Kovalev // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49. – P. 707-709.
225. Sevast'yanova, T.K. Conversion of N-(1-keto-1-aryl-2-alkyl) nitrones to 4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazines / T.K. Sevast'yanova, L.B. Volodarskii // Chem. Heterocycl. Comp. – 1973. – Vol. 9. – P. 123-125.
226. Boocock, D.G.B. Studies of free radicals. II. Chemical properties of nitronylnitroxides. A unique radical anion / D.G.B. Boocock, R. Darcy, E.F. Ullman // J. Am. Chem. Soc. – 1968. – Vol. 90. – P. 5945-5946.
227. Yamanaka, H. Pyrimidine N-Oxides: Syntheses, Structures, and Chemical Properties / H. Yamanaka, H. Sakamoto, H. Niitsuma // Heterocycles. – 1990. – Vol. 31. – P. 923-967.
228. Balicki, R. A Simple and Efficient Method for the Preparation of N-Heteroaromatic N-oxides / R. Balicki, J. Golinski // Synthetic Commun. – 2000. – Vol. 30. – P. 1529-1534.
229. Demnitz, F.W.J. A high yielding preparation of 2,2'-bipyridine-1-oxide / F.W.J. Demnitz, M.B. D'Heni // Organic Preparations and Procedures International. The New Journal for Organic Synthesis. – 1998. – Vol. 30. – P. 467-469.
230. Engbersen, J.F.J. Synthesis of 2-aminomethyl-1,10-phenanthroline. A new chelating agent and versatile synthon for other chelating compounds / J.F.J. Engbersen, A. Koudijs, M.H.A. Joosten, H. C. van der Plas // J. Heterocycl. Chem. – 1986. – Vol. 23 – P. 989-990.
231. Schmidt, J. Zur reaktivität monocyclischer a-dinitrone / J. Schmidt, G. Zinner // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). – 1980. – Vol. 313. – P. 174-179.
232. Gutsche, C.D. Calixarenes 9 : Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes / C.D. Gutsche, B. Dhawan, J.A. Levine, K.H. No, L.J. Bauer // Tetrahedron. – 1983. – Vol. 39. – P. 409-426.
233. Kirilyuk, I. A. Synthesis of 2*H*-imidazole 1-oxides and stable nitroxyl radicals based on them / I.A. Kirilyuk, I.A. Grigor'ev, L.B. Volodarskii // Russ. Chem. Bull. – 1991. – Vol. 40. – P. 1871-1879.
234. D.J. Giard, S.A. Aaronson, G.J. Todaro, P. Arnstein, J.H. Kersey, H. Dosik, W.P. Parks, In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. J. Natl. Cancer Inst. 51 (1973) 1417-1423.
235. N.P. Glinskikh, V.A. Vissarionov, A.A. Baharev, et al., Patent RU 2230500, 2004.
236. C. Ritz, F. Baty, J.C. Streibig, D. Gerhard, Dose-Response Analysis Using R. PLoS One, 2015, 10, e0146021.

ПУБЛИКАЦИИ

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях (в порядке упоминания в тексте):

Обзоры:

1. **Вараксин, М.В.** Методология прямой функционализации связи C(sp^2)–H в альдиминах и родственных соединениях: современное состояние и перспективы / А.А. Акулов, **М.В. Вараксин**, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 2021. – Том 90. – № 3. – С. 374-394. *(Scopus, Web of Science).*
2. **Varaksin, M.V.** C(sp^2)-H functionalization in non-aromatic azomethine-based heterocycles / A.A. Akulov, **M.V. Varaksin**, P. Mampuys, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, B.U.W. Maes // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 297-312. *(Scopus, Web of Science).*
3. **Varaksin, M.V.** Direct C−H Functionalization of Calix[n](het)arenes (n=4, 6): A Brief Update / A. Mukherjee, D.S. Kopchuk, I.S. Kovalev, S. Santra, **M.V. Varaksin**, G.V. Zyryanov, A. Majee, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // ChemistrySelect. – 2022. – Vol. 7. – № 12. – e202103017. *(Scopus, Web of Science).*
4. **Varaksin, M.V.** Recent advances in the functionalization of polyfluoro(aza)aromatics via C-C coupling strategies / T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, D.A. Gorlov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2021. – Vol. 19. – № 20. – P. 4429-4459. *(Scopus, Web of Science).*
5. **Varaksin, M.V.** Azaheterocyclic Derivatives of *ortho*-Carborane: Synthetic Strategies and Application Opportunities / L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Synthesis (Germany). – 2020. – Vol. 52. - № 3. – P. 337-352. *(Scopus, Web of Science).*

Статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах:

6. **Varaksin, M.V.** New approach to synthesis of nitronyl and imino nitroxides based on S_N^H methodology / 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 // Arkivoc. – 2011. – Vol. 2011. – № 8. – 76-98. *(Scopus, Web of Science).*
7. **Вараксин, М.В.** Синтез нитроксильных радикалов при помощи прямой нуклеофильной функционализации связи С-Н в азадиеновых системах / **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 // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2012. – № 7. – P. 1454-1458. *(Scopus, Web of Science).*

8. **Varaksin, M.V.** Ferro-and antiferromagnetic interactions in polymeric and molecular complexes of $Cu(hfac)_2$ with 1-oxoazin-2-yl-substituted nitronyl nitroxides / O.N. Chupakhin, E.V. Tretyakov, I.A. Utepova, **M.V. Varaksin**, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, S.L. Veber, V.I. Ovcharenko // Polyhedron. – 2011. – Vol. 30. – № 4. – 647-653. *(Scopus, Web of Science).*
9. **Varaksin, M.V.** Synthesis of new *meso*-substituted heterocyclic calix[4]arenes via S_N^H approach / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Macroheterocycles. – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 308-314. *(Scopus, Web of Science).*
10. **Varaksin, M.V.** Meso-functionalization of calix[4]arene with 1,3,7-triazapyrene in the design of novel fluorophores with the dual target detection of $Al^{3+}$and Fe^{3+}cations / T.D. Moseev, I.A. Lavrinchenko, **M.V. Varaksin**, D.Y. Pobedinskaya, O.P. Demidov, I.V. Borovlev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // RSC Advances. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 6407-6414. *(Scopus, Web of Science).*
11. **Вараксин М.В.** Методология $C(sp^2)$—H-функционализации в N-оксидах моно- и диазинов в синтезе гетероциклических *мезо*-замещенных каликсаренов / **М.В. Вараксин**, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, К.А. Хламкин, И.А. Утепова // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 5. – P. 1093-1096. *(Scopus, Web of Science).*
12. **Varaksin, M.V.** Synthesis of meso-2,2'-bipyridyl-substituted calix[4]arenes and their response to metal cations / 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 // Chimica Techno Acta. – 2020. – Vol. 7. – № 4. – P. 215-221. *(Scopus, Web of Science).*
13. **Varaksin, M.V.** A BF_3-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 / 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 // New Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 46. – № 11. – P. 5121-5128. *(Scopus, Web of Science).*
14. **Varaksin, M.V.** Direct nuclophilic C-H functionalization of azines and their N-oxides by lithium derivatives of aldonitrones / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – № 38. – P. 7077-7082. *(Scopus, Web of Science).*
15. **Вараксин, М.В.** Прямое C–C сочетание циклических альдонитронов с 1,2,4-триазинами при использовании S_N^H реакций / **М.В. Вараксин**, И.А. Утепова, О.Н. Чупахин // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 8. – P. 1301-1308. *(Scopus, Web of Science).*

16. **Varaksin, M.V.** Novel pentafluorophenyl- And alkoxyphenyl-appended 2,2'-bipyridine push-pull fluorophores: A convenient synthesis and photophysical studies / 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 // Synthesis (Germany). – 2021. – Vol. 53. – № 19. – P. 3597-3607. *(Scopus, Web of Science).*
17. **Varaksin, M.V.** Direct C-H/C-Li coupling of 1,2,4-triazines with C_6F_5Li followed by aza-Diels-Alder reaction as a pot, atom, and step economy (PASE) approach towards novel fluorinated 2,2′-bipyridine fluorophores / 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 // Journal of Fluorine Chemistry. – 2019. – Vol. 224. – P. 89-99. *(Scopus, Web of Science).*
18. **Varaksin, M.V.** Direct C-Li/C-H coupling of pentafluorophenyl lithium with azines - An atom- and step-economical strategy for the synthesis of polyfluoroaryl azaaromatics / **M.V. Varaksin**, T.D. Moseev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Journal of Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 867. – P. 278-283. *(Scopus, Web of Science).*
19. **Varaksin, M.V.** 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 / 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 // Tetrahedron. – 2020. – Vol. 76. – № 18. – 131147. *(Scopus, Web of Science).*
20. **Вараксин, М.В.** Рентгеноструктурные исследования в ряду 5-пентафторфенил-2,2'-бипиридинов и их конденсированных аналогов / Т.Д. Мосеев, **М.В. Вараксин**, Е.С. Старновская, Д.С. Копчук, Г.В. Зырянов, П.А. Слепухин, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Журнал общей химии. – 2020. – Том 90. – № 2. – P. 257-260. *(Scopus, Web of Science).*
21. **Varaksin, M.V.** 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 / T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, D.A. Gorlov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 85. – № 17. – 11124-11133. *(Scopus, Web of Science).*
22. **Varaksin, M.V.** Fluoroaromatic 2*H*-imidazole-based push-pull fluorophores: Synthesis, theoretical studies, and application opportunities as probes for sensing the pH in saliva / 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 // Dyes and Pigments. – 2022. – Vol. 202. – 110251. *(Scopus, Web of Science).*

23. **Varaksin, M.V.** 1,3,7-Triazapyrene-Based *ortho*-Carborane Fluorophores: Convenient Synthesis, Theoretical Studies, and Aggregation-Induced Emission Properties / 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. Mampuys, B.U.W. Maes, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Organometallics. – 2021. – Vol. 40. – № 16. – P. 2792-2807. *(Scopus, Web of Science).*
24. **Varaksin, M.V.** Heterocyclic and Open-Chain Carboranes via Transition-Metal-Free C-H Functionalization of Mono- and Diazine-N-oxides / L.A. Galliamova, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, P.A. Slepukhin, V.N. Charushin // Organometallics. – 2015. – Vol. 34. – № 21. – P. 5285-5290. *(Scopus, Web of Science).*
25. **Varaksin, M.V.** Cu(I)-catalyzed cycloaddition of vinylacetylene ortho-carborane and arylazides in the design of 1,2,3-triazolyl-modified vinylcarborane fluorophores / L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, E.I. Fomina, M.N. Joy, V.A. Bakulev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Organometallics. – 2020. – Vol. 39. – № 20. – 3679-3688. *(Scopus, Web of Science).*
26. **Varaksin, M.V.** Direct C-C coupling of phthalazine-N-oxide with the carboranyl anion – An original approach to C-modification of carboranes / **M.V. Varaksin**, L.A. Galliamova, O.A. Stepanova, O.A. Eltsov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Journal of Organometallic Chemistry. – 2017. – Vol. 830. – P. 93-99. *(Scopus, Web of Science).*
27. **Varaksin, M.V.** 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 / L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, P.A. Slepukhin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 14. – P. 2618-2626. *(Scopus, Web of Science).*
28. **Varaksin, M.V.** Nucleophilic addition of indoles to carborancarboxaldehyde-A convenient synthetic strategy towards novel boron-enriched 3-indolylmethanols / L.A. Smyshliaeva, **M.V. Varaksin**, E.K. Fomina, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // AIP Conference Proceedings. – 2020. – Vol. 2280. – 0028045. *(Scopus, Web of Science).*
29. **Varaksin, M.V.** Synthesis, characterization, and *in vitro* assessment of cytotoxicity for novel azaheterocyclic *nido*-carboranes – Candidates in agents for boron neutron capture therapy (BNCT) of cancer / **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 // Tetrahedron. – 2021. – Vol. 102. – 132525. *(Scopus, Web of Science).*
30. **Varaksin, M.V.** Synthesis of Functionalized Pyrazin-2(1*H*)-ones via Tele-Nucleophilic Substitution of Hydrogen Involving Grignard Reactants and Electrophiles / P. Mampuys, T.D.

Moseev, **M.V. Varaksin**, J. De Houwer, C.M.L. Vande Velde, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, B.U.W. Maes // Organic Letters. – 2019. – Vol. 21. – № 8. – 2699-2703. *(Scopus, Web of Science).*

31. **Varaksin, M.V.** Palladium(II)-catalyzed oxidative C-H/C-H coupling and eliminative S_N^H reactions in direct functionalization of imidazole oxides with indoles / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 77. – № 20. – P. 9087-9093. *(Scopus, Web of Science).*
32. **Varaksin, M.V.** Metal-free C-H functionalization of 2*H*-imidazole 1-oxides with pyrrolyl fragments in the design of novel azaheterocyclic ensembles / M. Varaksin, T. Moseev, O. Chupakhin, V. Charushin, B. Trofimov // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2017. – Vol. 15. – № 39. – P. 8280-8284. *(Scopus, Web of Science).*
33. **Varaksin, M.V.** Metal-Free C-H/C-H Coupling of 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Polyphenols toward Imidazole-Linked Polyphenolic Compounds / T.D. Moseev, E.A. Nikiforov, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 19. – P. 13702-13710. *(Scopus, Web of Science).*
34. **Varaksin, M.V.** Design and antioxidant properties of bifunctional 2*H*-imidazole-derived phenolic compounds-A new family of effective inhibitors for oxidative stress-associated destructive processes / 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 // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 21. – № 6534. *(Scopus, Web of Science).*
35. **Varaksin, M.V.** Direct Functionalization of C(sp^2)-H Bond in Nonaromatic Azaheterocycles: Palladium-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC) of 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Pyrroles and Thiophenes / A.A. Akulov, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // ACS Omega. – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 825-834. *(Scopus, Web of Science).*
36. **Вараксин, М.В.** Первый пример катализируемого палладием(II) окислительного С–Н-кросс-сочетания 1-оксида 2*H*-имидазола с азолами / А.А. Акулов, **М.В. Вараксин**, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Том 55. – № 8. – С. 783-787. *(Scopus, Web of Science).*
37. **Varaksin, M.V.** Blue-light-promoted radical C-H azolation of cyclic nitrones enabled by Selectfluor® / A.A. Akulov, **M.V. Varaksin**, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Green Chemistry. – 2021. – Vol. 23. – № 5. – P. 2049-2057. *(Scopus, Web of Science).*

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.
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.

Материалы конференции и прочие публикации

40. **Вараксин, М.В.** C(sp^2)-H функционализация в неароматических азагетероциклах для создания перспективных материалов для молекулярной электроники и медицинской химии / **М.В. Вараксин**, Л.А. Смышляева, Т.Д. Мосеев, А.А. Акулов, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений KOST2021. – 2021. - С. 93.
41. **Вараксин, М.В.** Синтез и фотофизические свойства моно- и дитиенилзамещенных 1,3,7-триазапиренов / Т.Д. Мосеев, И.А. Лавринченко, **М.В. Вараксин**, О.П. Демидов, И.В. Боровлев, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Сборник тезисов докладов V Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2021). – 2021. – PR-92.
42. **Вараксин, М.В.** Прямая нуклеофильная С–Н функционализация 2*H*-имидазол-1-оксидов фрагментами полифенолов в синтезе новых азагетероциклических производных / Е.А. Никифоров, Т.Д. Мосеев, **М.В. Вараксин**, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим Россия 2021». – 2021. – С. 241.
43. **Varaksin, M.V.** BF_3-mediated C-LI/C-H coupling of 1,3,7-triazapyrene with lithium alkynes – a convenient synthetic strategy towards novel aza-PAHs / I.A. Lavrinchenko, T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Book of abstracts of XII International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2021». – 2021. – P. 574.
44. **Вараксин, М.В.** Прямая С-Н функционализация в синтезе новых бор-обогащенных азагетероциклических лигандов / Е.И. Фомина, Л.А. Смышляева, **М.В. Вараксин**, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, О.П. Демидов, И.В. Боровлёв // Сборник тезисов докладов

Международной научной конференции "Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии". – 2020. – С. 452-453.

45. **Вараксин, М.В.** Новые полифторсодержащие лигандные системы на основе 2,2'-бипиридинов и 1,2,4-триазинов в дизайне перспективных металлоорганических комплексов марганца и меди / Т.Д. Мосеев, Е.А. Никифоров, **М.В. Вараксин**, Д.С. Копчук, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин / Сборник тезисов докладов IV Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2020). – 2020. – PR-49.
46. **Вараксин, М.В.** Реакция нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в азинах и азин-N-оксидах – эффективный подход для синтеза новых мезо-замещенных азагетероциклических производных каликс[4]аренов / Т.Д. Мосеев, И.А. Лавринченко, **М.В. Вараксин**, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». – 2020. – С. 204.
47. **Вараксин, М.В.** Эффективные подходы к синтезу новых азагетероциклических лигандных систем в дизайне перспективных материалов для электрокатализа / М.В. Вараксин, Т.Д. Мосеев, Д.С. Копчук, А.П. Криночкин, М.В. Медведева, Т.С. Свалова, А.Н. Козицина, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». – 2020. – С. 146.
48. **Varaksin, M.V.** Direct C-H functionalization in the synthesis of potential agents for boron-neutron capture therapy (BNCT) / L.A. Smyshliaeva, E.I. Fomina, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of abstracts of 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants (MedChem Russia 2019). – 2019. – P-285.
49. **Varaksin, M.V.** Palladium(II)-catalyzed and Transition Metal-free C-H/C-Li, C-H/C-H, and C-H/N-H Coupling Strategies in the Design of Novel 2*H*-Imidazole Derivatives / **M.V. Varaksin**, L. A. Smyshliaeva, T.D. Moseev, A.A. Akulov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of abstracts of the 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis. – 2019. – P-294.
50. **Varaksin, M.V.** Direct C-H functionalization in the synthesis of novel boron-enriched azaheterocyclic ligands / L.A. Smyshliaeva, E.I. Fomina, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of abstracts of XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. – 2019. – V. 2. – P. 416.

51. **Varaksin, M.V.** Methodology C(sp^2)-H functionalization in the synthesis perfluorophenyl substituted 2h-imidazoles, 1,2,3-triazoles and N-oxides / T.D. Moseev, **M.V. Varaksin**, D.A. Gorlov, E.A. Nikiforov, I.A. Lavrinchenko, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Book of abstracts of XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. – 2019. – V. 1. – P. 203.
52. **Varaksin, M.V.** Strategy of direct C(sp^2)–H functionalization in non-aromatic azaheterocycles as an efficient approach towards novel 2*H*-imidazole derivatives / **M.V. Varaksin**, A.A. Akulov, T.D. Moseev, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of abstracts of the 2nd Conference "Modern synthetic methodologies for creating drugs and functional materials" (MOSM2018). – 2018. – PR-28.
53. **Вараксин, М.В.** Методология прямой C(sp^2)-H функционализации в неароматических азагетероциклах как эффективный подход в дизайне новых производных 2*H*-имидазолов / **М.В. Вараксин**, Т.Д. Мосеев, А.А. Акулов, О.Н. Чупахин, В.Н.Чарушин // Сборник тезисов докладов V Всероссийской с международным участием конференция по органической химии. – 2018. – С. 102.
54. **Вараксин, М.В.** Методология нуклеофильного замещения водорода в неароматических азометиновых системах – синтез пентафторфенилзамещенных 2*H*-имидазолов и их n-оксидов / Д.А. Горлов, Д.А. Мосеев, **М.В. Вараксин**, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Сборник тезисов докладов научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященной 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова. – 2018. – С. 84.
55. **Varaksin, M.V.** Nucleophilic C(sp^2)-H bond functionalization in heteroaromatics as a Pot, Atom, and Step Economical (PASE) approach to the novel heterocyclic derivatives / **M.V. Varaksin**, T.D. Moseev, A.A. Akulov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of the 14th international Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14). – 2018. – PA(C)-40. – P. 50.
56. **Varaksin, M.V.** Methodology of direct C(sp^2)-H bond functionalization as an efficient synthetic approach towards the novel heterocyclic assembles / **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of RSC-NOST Symposium on Organic & Biomolecular Chemistry. – 2017. – P-11.
57. **Varaksin, M.V.** Methodology of the C(sp^2)-H Bond Functionalization in the Synthesis of Novel Imidazole Derivatives / **M.V. Varaksin**, T.D. Moseev, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of the 82nd annual meeting of the Israel Chemical Society. – 2017. – PA-24.

58. **Varaksin, M.V.** Direct C-C coupling of carboranyllithium and phtalazine-N-oxide / L.A Galliamova, O.A. Stepanova, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of 7th European Conference on Boron Chemistry. – 2016. – P. 160.
59. **Varaksin, M.V.** Direct C-C coupling of carboranyllithium and phtalazine-N-oxide / L.A Galliamova, O.A. Stepanova, **M.V. Varaksin**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of 7th European Conference on Boron Chemistry. – 2016. – P. 160.
60. **Varaksin, M.V.** C(sp^2)-H Functionalization methodology in the synthesis of novel nitrogen-containing heterocyclic assembles / **M.V. Varaksin**, T.D. Moseev, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of abstracts of XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry. – 2016. – V. 1. – P. 379.
61. **Varaksin, M.V.** C(sp^2)–H Bond functionalization strategy in the synthesis of novel heteroaryl-substituted imidazoles / **M.V. Varaksin**, S.V. Mikhaylov, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of the International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015». – 2015. – C. 360.
62. **Varaksin, M.V.** Novel Nitrogen-Containing Macrocyclic Ligands via Direct C-H Functionalization of Azine-N-oxides / **M.V. Varaksin**, T.D. Moseev, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Book of Abstracts of the 6th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands. – 2015. – C. 164.
63. **Varaksin, M.V.** C-H functionalization motif in the synthesis of azolyl- and azinyl-modified imidazoles / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin // The Proceeding Papers of the III International Conference of Promising and Upcoming Young Scientists «Chemistry in the Federal Universities». – 2015. – C. 150.
64. **Вараксин, М.В.** Потенциальные агенты для боронейтронзахватной терапии / **М.В. Вараксин**, О.Н. Чупахин, Л.А. Галлямова, В.Л. Русинов, А.С. Шершевер // Сборник тезисов докладов XIV всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2015. – С. 220-221.
65. **Varaksin, M.V.** Direct C-H bond functionalization approach to the synthesis of polydentate ligands / **M.V. Varaksin**, S.V. Mikhaylov, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Сборник тезисов докладов XXVI Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – 2014. – С. 648.
66. **Varaksin, M.V.** Synthesis of nitroxide radicals via S_N^H cross-coupling reactions / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, E.V. Tretyakov, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, D.V. Stass, V.I. Ovcharenko // Book of abstracts of the XIV International Conference on Molecular Magnetics. – 2014. – P-715.

67. **Varaksin, M.V.** Direct Nucleophilic Functionalization of Azines and their N-Oxides by Lithiumaldonitrones / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, E.V. Tretyakov, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, D.V. Stass, V.I. Ovcharenko // Book of aabstracts of the Ural Scientific Forum " Modern Challenges in Organic Chemistry". 2014. – C. 238.
68. **Varaksin, M.V.** Functionalization of the C-H bond in aromatics through metal-catalyzed and metal-free displacement of hydrogen / **M.V. Varaksin**, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Book of abstracts of the II International Symposium on C-H activation. – 2014. – SL-44.
69. **Вараксин, М.В.** Прямая функционализация связи C(sp^2)-H в циклических альдонитронах / **М.В. Вараксин**, И.А. Утепова, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, С.В. Михайлов, Б.А. Трофимов // Сборник тезисов докладов III Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – 2013. – С-37. – С. 151.
70. **Varaksin, M.V.** The C−H/C−H coupling of indoles with imidazoles: palladium(II)-catalyzed oxidative cross-coupling versus eliminative $S_N{}^H$ functionalization / **M.V. Varaksin**, I.A. Utepova, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Book of abstracts of the XIII Belgian Symposium on Organic Synthesis. – 2012. – P. 239.
71. **Вараксин, М.В.** Синтез новых нитроксильных радикалов при использовании $S_N{}^H$-реакций в азадиеновых системах / **М.В. Вараксин**, И.А. Утепова, О.Н. Чупахин, Е.В. Третьяков, Г.В. Романенко, В.И. Овчаренко // Сборник тезисов докладов XV Молодёжной конференции по органической химии. – 2012. – С. 81.