

На правах рукописи

Зырянов Григорий Васильевич

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА  
(ГЕТЕРО)АРОМАТИЧЕСКИХ ХЕМОСЕНСОРОВ  
ДЛЯ НИТРО-, НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ, А ТАКЖЕ  
ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

2012

Екатеринбург

Работа выполнена на кафедре органической химии  
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный консультант –

доктор химических наук, академик РАН  
**Чупахин Олег Николаевич**

Официальные оппоненты –

**Антипин Игорь Сергеевич**, доктор химических наук, член-корреспондент РАН,  
ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Химический  
Институт им. А.М. Бутлерова г. Казань, зав. кафедрой органической химии

**Бутин Александр Валерианович**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ  
ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» г.  
Пермь, профессор кафедры природных и биологически активных соединений

**Орлов Владимир Юрьевич**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО  
«Ярославский государственный университет им П.Г. Демидова» г. Ярославль, руко-  
водитель научно-исследовательской лаборатории по синтезу ароматических полупро-  
дуктов и мономеров многоцелевого назначения

Ведущая организация:

ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН», г. Иваново

Защита состоится 24 декабря 2012 года в 12<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного  
совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбу-  
рг, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский феде-  
ральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Автореферат разослан                    ноября 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.285.08,  
кандидат химических наук

Поспелова Т.А.

### **Актуальность проблемы.**

Современная органическая химия, супрамолекулярная химия и химия материалов бурно развиваются по двум основным направлениям. Исследования супрамолекулярной химии направлены на конструирование высокоэффективных синтетических рецепторов и молекулярных устройств, обладающих разнообразными функциональными свойствами, используя для этого методы и приемы синтетической органической химии. Получение такого рода объектов связано с необходимостью *целевого химического дизайна* основных рабочих элементов оптических, (электро)химических и нано(электро)механических сенсорных устройств, создания новых типов молекулярных переключателей и прочих устройств для эффективного *молекулярного распознавания* (био)органических субстратов и неорганических веществ. Особое внимание уделяется молекулярным устройствам, изменяющим свои геометрические (пространственные) параметры и/или фундаментальные свойства (цвет, люминесценция, электропроводность и т.д.) под воздействием внешних факторов (например, температура или *pH* среды), а также в присутствии соединений определенного типа (аналитов). При этом *«проблема выбора оптимальной структуры сенсора или рецептора и способа создания микро- и макромолекулярных устройств в первую очередь связана с отсутствием четкого понимания закономерностей, связывающих структуру синтетического рецептора (комплексобразователя, переносчика, катализатора) и аналита (заряженных частиц или нейтральных молекул) с фундаментальными характеристиками зависимости «структура-свойство», включая селективность химических взаимодействий, устойчивость исходных соединений и образующихся комплексов»*<sup>\*</sup>. Чрезвычайно эффективными молекулярными рецепторами являются производные каликс[4]аренов, обладающие высокой селективностью по отношению к катионам и нейтральным молекулам. Весьма перспективны некоторые гетероциклические соединения, такие как (бенз)пирролы (например, каликс[4]пирролы), циклические азины (диазины и триазины), которые образуют устойчивые водородно-связанные или  $\pi$ -комплексы с анионами, а также поли(гетеро)ароматические системы, распознающие нейтральные молекулы. В этой связи синтез новых синтетических и искусственных рецепторов, изучение их нековалентных взаимодействий (посредством водородных связей, координационных связей, гидрофобных и Ван-дер-Ваальсовых сил,  $\pi$ -взаимодействий и т. д.) с аналитами (катионы, анионы и малые нейтральные молекулы), а также исследование свойств полученных комплексов в зависимости от состава, строения, природы и расположения рецепторных фрагментов является особенно актуальным.

Исследования химии материалов направлены на получение эффективных функциональных материалов в основе которых лежат искусственные или синтетические молекулы, полученные химическим путем и содержащие один или нескольких ковалентно/нековалентно-связанных или автономных одинаковых или различных рецепторных центров. Материалы, полученные подобным образом, способны эффективно выполнять несколько функций одновременно (по типу «искусственного языка», «искусственного носа» и т. д.) или осуществлять запрограммированные функции в результате внешнего химического

---

<sup>\*</sup> Мамардашвили Г. М. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук, Иваново, 2009, с. 3.

или механического воздействия (так называемые «умные материалы» (*stimuli responsive materials*)). При этом они могут значительно более эффективно распознавать аналиты даже в смеси с другими молекулами, вследствие положительных аллостерических и кооперативных эффектов, усиливающие комплексобразующие свойства материалов и повышающие их ионную селективность в различных средах. Следует также принять во внимание то, что при функционировании в водных растворах (биотических средах) такие рецепторы и материалы могут моделировать процессы живых организмов.

Настоящая работа выполнена в рамках гранта Американского фонда гражданских исследований и развития для независимых государств бывшего Советского союза НОЦ - *Перспективные материалы* REC-005, грантов РФФИ Ведущие научные школы 00-15-97390 (2000), РФФИ 99-03-32923-а (1999), РФФИ 00-03-32776 (2000), РФФИ 01-03-96443-p2001урал (2001), гранта Petroleum Research Fund (AC-type Grant, administered by the American Chemical Society) (2002-2003), гранта American Cancer Society, Institutional Research Grant to the University of North Texas Health Science center at Fort Worth (2003), гранта BGSU (Technology Innovations Enhancement Grant) (2009-2010), гранта NSF (SENSOR № 0330267) (2009-2010), гранта NSF (EXP-LA № 0731153), госконтракта Минобрнауки РФ (ГК № 14.740.11.1020), госконтракта Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (ГК № 9154p/15042).

**Цель работы.** Целью настоящей работы является дизайн (включая расчетные методы) и последующий целевой синтез высокоэффективных молекулярных рецепторов на основе каликс[4]аренов, бенз(пирролов), циклических азинов и иптиценов, которые способны *инкапсулировать* и/или через создание супрамолекулярных (нековалентносвязанных) архитектур распознавать аналиты органической или неорганической природы (окислы азота, нитро(нитрозо)соединения и анионы) для последующего внедрения данных рецепторов для изготовления устройств для анализа и очистки промышленных выбросов, анализа и контроля пищевой и лекарственной продукции и питьевой воды, нанотехнологий (производство компонентов для микро- и нанoeлектронных устройств, изготовление микро- и наноразмерных сенсоров и сенсорных материалов), обеспечения безопасности страны (изготовление новых высокоэффективных сенсорных устройств для дистанционного обнаружения химических и бактериологических отравляющих веществ (взрывчатых веществ) в условиях театра военных действий и гражданской жизни в местах повышенной террористической опасности), медицинской промышленности (устройства для целевой доставки и дозированного выделения лекарственных средств *in vivo* и *in vitro*) и других направлений. Реализация поставленных целей возможна при решении следующих проблемных задач:

- Использование теоретических методов для поиска высокоселективных химических рецепторов,
- Разработка эффективных синтетических методов и приемов для целевого синтеза высокоселективных органических рецепторов для заданных катионов, анионов и нейтральных молекул,
- Выявление структурных особенностей продуктов реакций, подробное изучение механистических аспектов реакций,

- Изучение супрамолекулярных (нековалентных) взаимодействий между синтезированными рецепторами и аналитами в органических и биологических (водных) растворах,
- Создание более полной картины представлений об устойчивости и реакционной способности образованных комплексов,
- Разработка методов и приемов повышения эффективности комплексообразования и молекулярного узнавания используемых рецепторов по отношению к целевым объектам,
- Изготовление новых функциональных материалов на основе синтезированных рецепторов.

**Научная новизна.** Впервые выделены в твердом состоянии и охарактеризованы с использованием физико-химических методов стабильные твердые комплексы с переносом заряда при взаимодействии ароматических субстратов (каликс[4]аренов) с реальными объектами, газообразными окислами азота (IV) ( $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ ). Систематически изучена устойчивость данных комплексов.

Впервые в синтетической органической химии введено понятие «инкапсулированный нитрозирующий реагент». Осуществлено региоселективное нитрозирование органических субстратов с использованием «инкапсулированных нитрозирующих реагентов».

На платформе оптически-активного каликс[4]арена получен хиральный «инкапсулированный нитрозирующий реагент».

Продemonстрировано явление количественного переноса молекулы гостя ( $\text{NO}^+$ ) между двумя каликс[4]аренами.

Были синтезированы неизвестные ранее синтетические нанотрубки на основе каликс[4]аренов для хранения и транспорта нитрозониевого катиона с образованием нитрозониевых комплексов различной стехиометрии. Показана принципиальная возможность использования синтетических нанотрубок на основе каликс[4]аренов в качестве реагентов для дозированного выделения  $\text{NO}/\text{NO}^+$ .

На платформе производных 1,3,5-три(аминометил)-2,4,6-триэтилбензола, синтезирован новый тип радиометрических (изменяющих интенсивность физического сигнала при изменении концентрации аниона в растворе) флуоресцентных сенсоров для определения органических фосфатов, методом РСА установлена структура и конформация свободного рецептора, а также структура и конформация комплекса с фосфат-анионом. На базе данных сенсоров были изготовлены сенсорные материалы для определения фосфатов в водных растворах, показана их принципиальная применимость для качественного анализа других биологических фосфатов в сыворотке крови.

Установлен двойственный характер сенсоров на основе неизвестных ранее напроксензамещенных 6-индолил-1,2,4-триазин-5(4Н)-онов, выступающих как РЕТ-сенсоры для фторид-аниона и как высокоселективные радиометрические флуоресцентные сенсоры для хлорид-аниона.

Получены новые данные, проливающие свет на механизм аминирования по методу Бухвальда-Хартвига. При использовании стерически затрудненных арил галогенидов продемонстрировано превалирование аринового механизма над традиционно постулируемым для этих реакций механизмом кросс-сочетания, катализируемым производными палладия. Структура промежуточного дегидробензольного интермедиата была зафиксирована посред-

ством последующей его химической трансформации, строение продукта трансформации доказано методом РСА.

Продемонстрирована высокая эффективность методов основанных на генерировании *in situ* ариновых интермедиатов для целевого одностадийного синтеза производных высших иптиценов (пентиптицена).

Выявлено явление синергизма химического сенсора и полимерных (неорганических или органических) матриц, усиливающее эффективность полученного сенсорного материала.

Показана возможность повышения чувствительности полимерных сенсорных материалов при использовании методов наноструктурирования (электроформование).

**Практическая значимость.** В ходе исследования разработаны целевые эффективные методы синтеза химических сенсоров для определения катионов, анионов и нейтральных молекул: каликс[4]аренов, 1,2,4-триазинов, хиноксалинов, каликс[4]пирролов, иптиценов. Показана принципиальная возможность изготовления дешевых и высокоэффективных сенсорных материалов использующих нековалентные взаимодействия для обнаружения и связывания (например, через *инкапсулирование*) целевых аналитов.

Функциональные материалы на платформе *инкапсулированных* нитрозониевых комплексов каликс[4]аренов успешно применены в качестве реагентов для регио- и стереоселективного нитрозирования органических субстратов.

Продемонстрировано кинетическое разделение рацемической смеси N-метиламида (RS)-3-метил-валериановой кислоты с использованием хирального *инкапсулированного* нитрозирующего агента на основе оптически активного каликс[4]арена.

Предложен эффективный метод синтеза синтетических нанотрубок на основе каликс[4]аренов и показана возможность использования полученных нанотрубок для обнаружения, хранения (через *инкапсулирование*), транспорта и дозированного выделения  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4/\text{NO}/\text{NO}^+$ .

Для синтеза замещенных 9,10-дигидро-9,10[2,1]-бензоантраценов (триптиценов) и других высших иптиценов (пентиптиценов, «нониптиценов» и т.д.) разработан удобный препаративный метод, основанный на использовании генерированных *in situ* аринов.

Найден эффективный синтетический прием получения флуоресцентных сенсоров для определения органических анионов на основе производных 2,3-ди(пирролил-2)-хиноксалина и 3-арил-1-ацил-6-Nu-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-онов.

Разработана процедура изготовления дешевых и высокоэффективных водорастворимых сенсорных материалов для визуального обнаружения анионов в том числе и для определения биологических фосфат-анионов в растворе с другими конкурирующими анионами в растворе сыворотки крови. Полученные высокоселективные сенсоры и могут быть использованы для экспресс-диагностики заболеваний.

Разработан эффективный препаративный метод синтеза новых мономолекулярных флуоресцентных сенсоров для ТНТ и его производных. Продемонстрирована высокая эффективность данных соединений для обнаружения ТНТ в воздухе в фемтомолярных концентрациях. С использованием полученных соединений были изготовлены высокоэффективные полимерные материалы для обнаружения нитроароматических соединений в воздухе. Показана прямая зависимость степени дисперсности материалов и их чувствительности.

Предложено использование методов электроспиннинга (электроформования) для усиления чувствительности полимерных сенсорных материалов. Метод является основой новых технологий для создания суперинженерных пластиков и «умных материалов».

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты диссертации доложены на 6 Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, Россия, 1996), международной конференции по органической химии, посвященной 100-летию И.Я. Постовского (Екатеринбург, Россия, 1998), 17 международном конгрессе по гетероциклической химии (Вена, Австрия, 1999), XIV Уральской конференции по спектроскопии, (Заречный, Россия, 1999), I,III,V и XIV Молодежных научных школах по органической химии, (Екатеринбург, Россия, 1998, 1999, 2002, 2011), 1 Всероссийской конференции по химии гетероциклов, посвященной памяти А.Н.Коста, (Суздаль, Россия, 2000), Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии», (Новосибирск, Россия, 2001), 225 Национальной Конференции Американского Химического Общества (ACS) (Новый Орлеан, США, 2003), Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» ASOC— (Судак, Украина, 2006), 2 Международной Конференции по Натуральным Продуктам и Физиологически Активным Веществам (ICNPAS-2004) (Новосибирск, 2004), 3м ЕвроАзиатской Гетероциклической Конференции “Гетероциклы в Органической и Комбинаторной Химии” (Новосибирск, 2004), 227 Национальной Конференции Американского Химического Общества (Анахем, США, 2004), 233 Национальной Конференции Американского Химического Общества (Чикаго, США, 2007), 9 Международном Симпозиуме по Функциональным Пи-Электронным Системам (Атланта, США, 2010), 2 Международном Конгрессе по Органической химии (Казань, Россия, 2011). Автором сделано два пленарных доклада в качестве приглашенного лектора (“Sensing and fixation of NO and NO<sub>2</sub>” University of Texas at Arlington, Arlington, TX, USA, March 27, **2003** и “Optical Sensor Matherials: Design, Synthesis and Applications – from Gases to Explosives” University of Missouri-Columbia, Columbia, MO, USA, May 13, **2008**).

По материалам работы опубликовано 37 статей в ведущих научных журналах и изданиях, 1 монография и более 50 тезисов докладов.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, главы обсуждения собственных исследований автора, экспериментальной части, выводов и списка литературы, содержащего 260 наименований. Объем работы 250 с.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Моделирование и синтез рецепторов на основе каликс[4]аренов<sup>†</sup>

#### 1.1 Моделирование и синтез рецепторов на основе каликс[4]аренов для обнаружения, хранения и утилизации окислов азота

Оксиды азота N<sub>x</sub>O<sub>y</sub> (основным компонентом которых, безусловно, являются NO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) с одной стороны являются основными загрязнителями, отвечающими за образование кислотных дождей, также участвующими в процессах разрушении озонового слоя и в

---

<sup>†</sup> Данная глава работы посвящена памяти проф. Д.М. Рудкевича (1963-2007) (UT Arlington, Arlington, Texas, USA). Основная часть главы изложена в публикациях [8, 20-30, 37-38] списка работ автора.

процессе глобального потепления. С другой стороны, известно множество химических и биологических трансформаций и процессов, протекающих при непосредственном участии окислов азота и их синтетических и биологических эквивалентов. В связи с вышесказанным, поиск методов и материалов для обнаружения, хранения и, по возможности, последующей утилизации окислов азота является важной междисциплинарной задачей.

В данной главе работы основной акцент нами был сделан на целевой дизайн синтетических рецепторов на основе каликс[4]аренов, а также поиск методов и средств по обнаружению и утилизации высших оксидов азота, участвующих в большом числе ковалентных и нековалентных взаимодействий. Так, из литературы известна реакция диспропорционирования  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  в присутствии ароматических соединений, приводящая к образованию нитрозониевых комплексов (переноса заряда), причем стабильность комплексов зависит от степени  $\pi$ -избыточности используемого арена. В дополнение, каликс[4]арены, которые являются удобными субстратами в супрамолекулярной химии катионов, также демонстрируют единичные примеры образования стабильных нитрозониевых комплексов с газообразным NO при активации каликсарена действием окислителя или электрохимически (Рис.1).

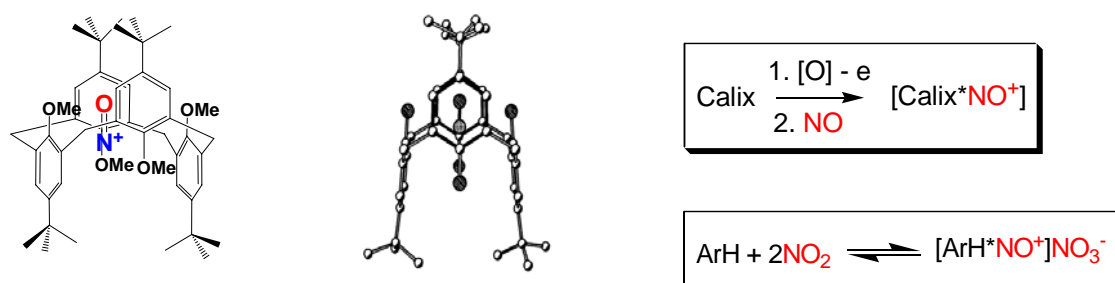
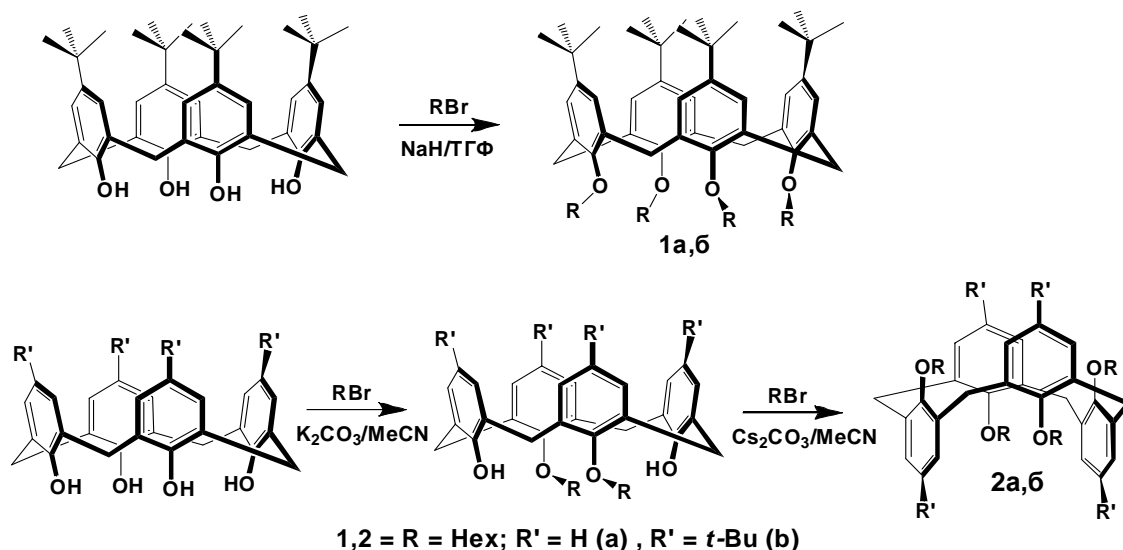


Рис. 1. Структура нитрозониевых комплексов каликс[4]аренов и ароматических соединений

В этой связи в работе была изучена возможность использования каликс[4]аренов в качестве исходных субстратов в превращениях с реальными объектами, такими как  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ .

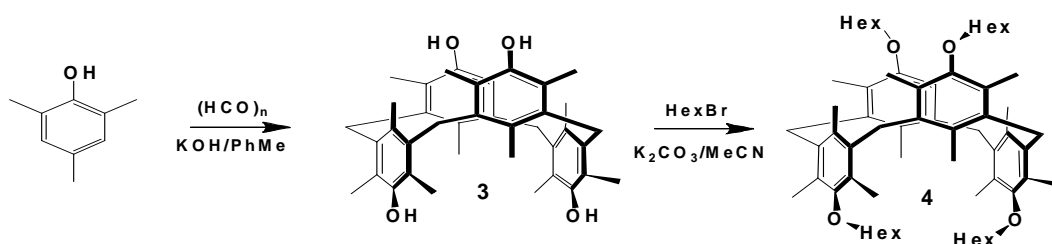


Исчерпывающим алкилированием синтезированного по известным процедурам 25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арена бромгексаном в растворе ТГФ в присутствии гидроксида натрия с выходом 75% был получен каликс[4]арен **1a,b**, находящийся в конформации конус. При ступенчатом алкилировании 25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арена действием



бромогексана при кипячении в растворе ацетонитрила, соответственно, в присутствии карбоната калия на первом этапе и, обуславливающим темплатный эффект карбоната цезия, на втором этапе, с выходами 50-60% происходит образование 25,26,27,28-тетраалкоксикаликс[4]арена **2а,б** в конформации *1,3-альтернат*.

Дополнительно по известным процедурам был получен более электрон насыщенный каликс[4]арен Паппалардо **3**, уже предорганизованный в конформацию *1,3-альтернат*. Действием бромогексана в присутствии карбоната калия при кипячении в растворе ацетонитрила каликсарен **3** с выходом 50% приводил к тетрагексилоксикаликсарену **4**.



Было показано, что при комнатной температуре при кратковременном контакте с газообразным  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  в растворах безводных  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHCl}_3$  каликсарены **1-2** количественно образуют интенсивно окрашенные нитрозониевые комплексы **5,6** - комплексы с переносом заряда. Образование комплексов обратимо – добавление стехиометрических количеств воды приводит к разрушению комплекса и образованию исходных каликсаренов **1-2**.

Газообразный  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  является хорошим нитрующим агентом, поэтому при его пролонгированном действии происходит образование 4-нитрокаликс[4]аренов.

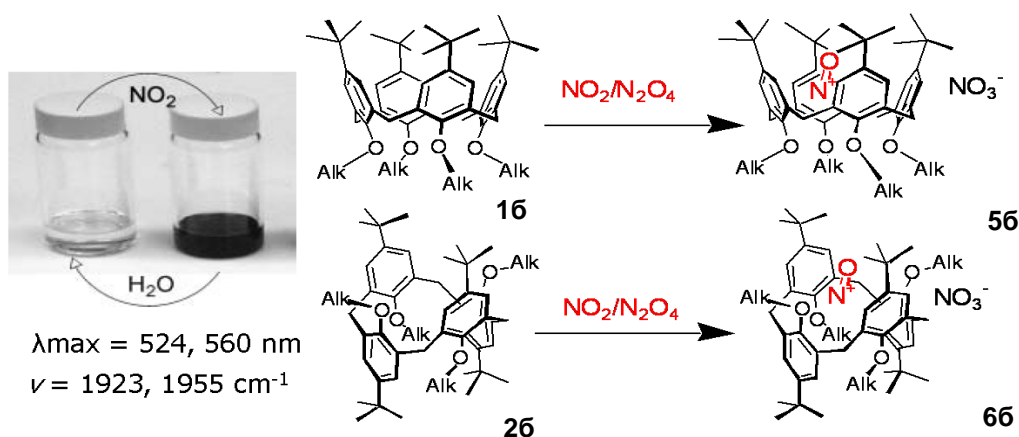
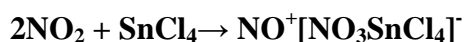


Рис. 2. Образование окрашенных нитрозониевых комплексов каликс[4]аренами **1-2** в присутствии  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  [29]

Присутствие кислот Льюиса ( $\text{SnCl}_4$ ), предварительно введенных в раствор каликсарена в безводных  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHCl}_3$ , стабилизирует образующиеся нитрозониевые комплексы, которые были выделены в твердом виде с выходом до 95%.

Кислота Льюиса в данном случае может выступать в качестве акцептора электронной пары аниона нитрата, стабилизируя образующуюся *in situ* нитрат-нитрозониевую соль.



Аналогичным образом происходит взаимодействием каликсаренов с препаративными нитрозониевыми комплексами, например  $\text{NO}^+\text{SbF}_6^-$ .

В обоих случаях полученные нитрозониевые комплексы идентичны. Они были выделены в твердом виде и охарактеризованы с использованием спектральных методов анализа.

Так в УФ спектре наблюдаются полосы поглощения с  $\lambda_{\text{max}} = 524$  (**6a**) и 560 (**5b**) нм. В ИК спектре присутствуют пики резонанса группы N=O в областях  $\nu = 1923$  и  $1955 \text{ см}^{-1}$ .

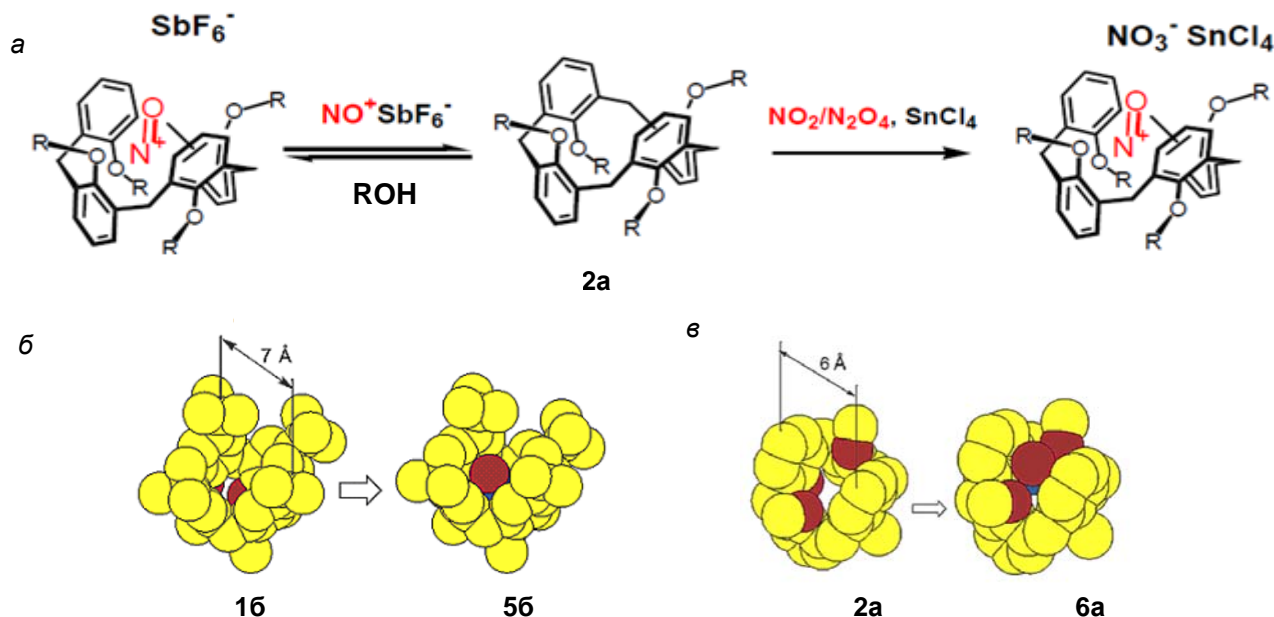


Рис. 3. Образование нитрозониевых комплексов каликс[4]ареном **2a** в присутствии  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4/\text{SnCl}_4$  и  $\text{NO}^+ \text{SbF}_6^-$  (а). Математическое моделирование **1** (б), **2** (в) и их нитрозониевых комплексов **5** (б), **6** (в) с использованием алгоритма MacroModel 7.1 (Amber\* Force Field) [26, 28]

Стехиометрия комплексов (1:1), а также положение частицы  $\text{NO}^+$  было основано на результатах данных ЯМР  $^1\text{H}$ , данных математического моделирования с использованием алгоритма MacroModel 7.1 (Amber\* Force Field) (Рис.3) и контрольными экспериментами. Так в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре каликсарена **26** (Рис. 4) при комплексообразовании наблюдается симметричное смещение в слабое поле сигналов резонанса  $\text{OCH}_2$  групп и ароматических протонов (красные стрелки), по-видимому, вследствие близкого контакта с электроноакцепторным фрагментом  $\text{NO}^+$ . Сигналы протонов метиленовых фрагментов, наоборот, смещаются в сильное поле (синие стрелки) по-видимому, вследствие частичной деформации при комплексообразовании с  $\text{NO}^+$  внутри молекулы каликс[4]арена.

Для модельного эксперимента был использован каликсарен Паппалардо **4**, находящийся в конформации *1,3-альтернат*.

Было показано, что в аналогичных экспериментах с газообразным  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  отличие от каликсаренов **1,2** (см. рис. 2,4) более  $\pi$ -избыточный при прочих равных условиях каликсарен **4** нитрозониевых комплексов не образует (изменения окраски не наблюдается) (см. рис.

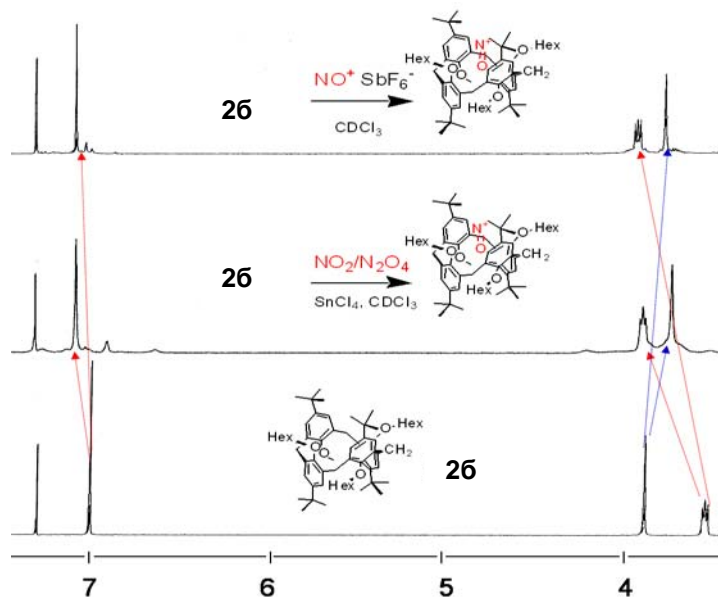


Рис. 4. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  нитрозониевых комплексов и свободного каликсарена **26** в  $\text{CDCl}_3$  [26]

5). При пролонгированном воздействии  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  наблюдалось только образование продуктов нитрования.



Рис. 5. Взаимодействие каликс[4]арена 4 с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  и  $\text{NO}^+\text{SbF}_6^-$  на основании математического моделирования с использованием алгоритма MacroModel 7.1 (Amber\* Force Field) [26]

К аналогичному результату приводит взаимодействие каликсаренов **1,2,4** с  $\text{NO}^+\text{SbF}_6^-$  – в отличие от **1,2** каликсаренов **4** внутримолекулярных нитрозониевых комплексов не образует. Наиболее логичным выглядит предположение о том, что стерические затруднения блокируют доступ нитрозониевого катиона внутрь каликсареновой полости.

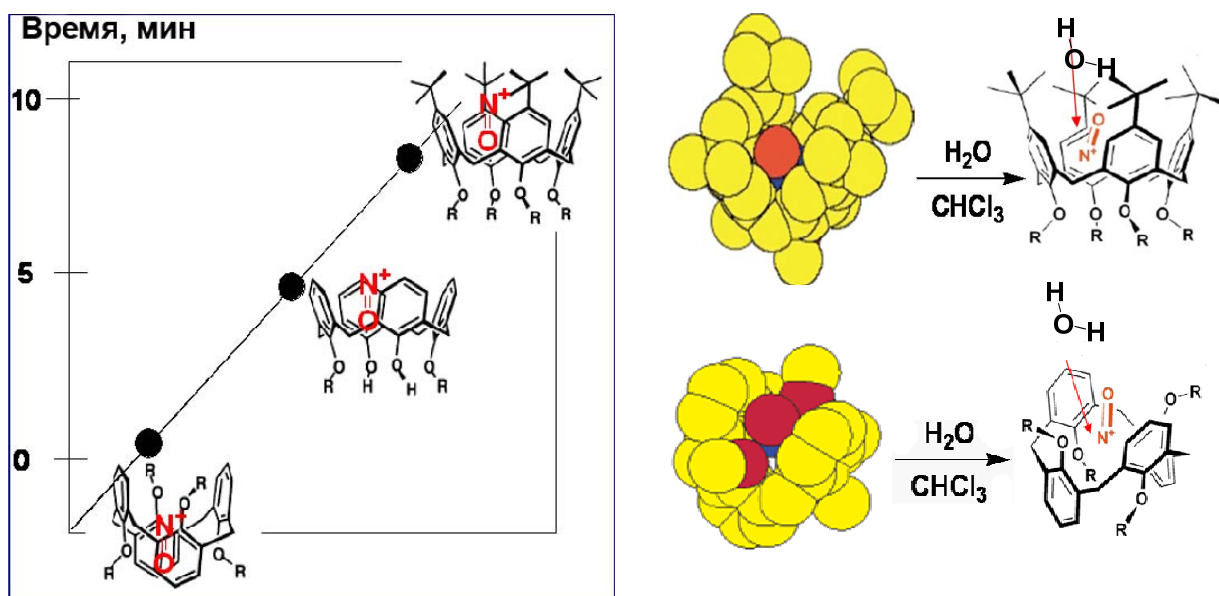


Рис. 6. Диссоциация нитрозониевых комплексов каликс[4]аренов 1-2 при взаимодействии с водой [26]

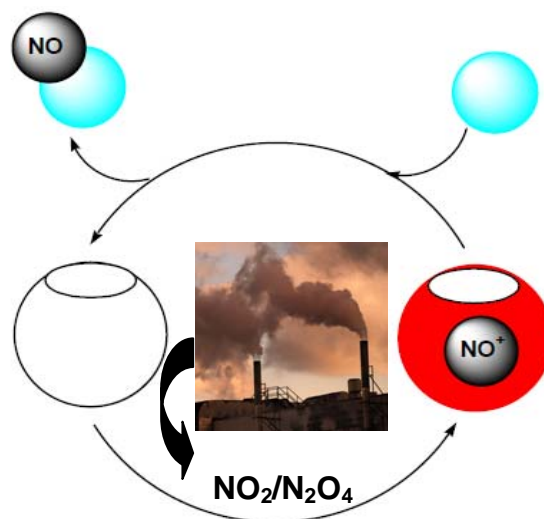
Еще одним доказательством расположения нитрозониевого катиона внутри каликсареновой полости является диссоциация комплексов **5,6** в растворах под действием воды или первичных спиртов (метанол, этанол, пропанол) и тиолов (этилмеркаптан). В результате количественной диссоциации комплексов исходные каликсарены были выделены в неизменном виде с выходом 100%. Супрамолекулярный эффект влияет на стерическую доступность катиона нитрозония внутри каликсареновой полости и влияет на время обесцвечивания. Так, при переходе от нитрозониевого комплекса наиболее стерически доступного каликсарена **2a** к нитрозониевому комплексу каликсарена **1** (Рис. 6) время полной диссоциации в растворе дихлорметана под действием воды изменялось от 5 секунд до 550-600 секунд.

## 1.2 Получение инкапсулированных нитрозирующих реагентов на основе каликс[4]аренов и их использование для нитрозирования органических молекул

Полученные данные позволяют разработать концепцию «инкапсулированных нитрозирующих реагентов» – высокореакционных реагентов, таких как  $\text{NO}^+$ , обратимо *инкапсулированных* внутри молекулы «хозяина» и способных к дозированному и селективному выделению катиона  $\text{NO}^+$  при определенных условиях.

Так, наблюдаемые супрамолекулярные эффекты полученных нитрозониевых комплексов каликсаренов **1-2** при их достаточно высокой устойчивости ( $K_a > 10^6$  моль<sup>-1</sup>) явились предпосылками для их использования в качестве препаративных химических реагентов для регио- или стереоселективного нитрозирования в синтетической органической химии. Кроме того, данные реагенты могут служить для селективного и дозированного выделения оксидов азота  $\text{NO}/\text{NO}^+$ . Таким образом, они являются «инкапсулированными нитрозирующими реагентами».

Это может быть важным, так как известно, что в организме  $\text{NO}/\text{NO}^+$  отвечает за передачу сигналов нейронами, иммунные реакции, репродуктивные функции. В живых организмах и многих лекарственных препаратах он представлен в виде (био)органических нитрозониевых комплексов, которые представляют собой своего рода «депо» для последующего дозированного выделения  $\text{NO}/\text{NO}^+$ . Таким образом, процессы формирования нитрозониевых комплексов каликс[4]аренами и их дальнейшие химические превращения в той или иной степени моделируют процессы происходящие *in vivo*.



Диссоциация комплексов **5-6** в растворах безводного хлороформа или хлористого метилена при взаимодействии с первичными спиртами (метанол, этанол, пропанол) и тиолами (этилмеркаптан) происходит количественно. В результате были выделены исходные каликсарены **1-2** в неизменном виде, и соответствующие S- и O-нитрозоалканы. Третичные спирты (*трет*-бутанол, *трет*-амиловый спирт) даже при пролонгированном взаимодействии с комплексами **5-6** продуктов O-нитрозирования не образуют.

Возможность применения *инкапсулированных* нитрозирующих реагентов для региоселективного нитрозирования была продемонстрирована на примере N-нитрозирования алифатических вторичных амидов действием нитрозониевого комплекса **66**. Данный тип нитрозирования был выбран, исходя из широкого применения реакций N-нитрозирования и его продуктов во многих синтетических процедурах и превращениях, а также немаловажной роли N-нитрозирования (пептидов и белков) в мутагенных и канцерогенных процессах в живых организмах. Было обнаружено, что в безводном хлороформе или хлористом метилене при комнатной температуре действие вторичных амидов на [каликсарен- $\text{NO}^+$ ] **66** приводит к об-

разованию свободного каликсарена **26** с выходом 100% и, с выходами 50-95%, соответствующих N-нитрозоамидов **7a-d**. Взаимодействие имеет место исключительно в случаях R' = Me (см. рис. 7,a).

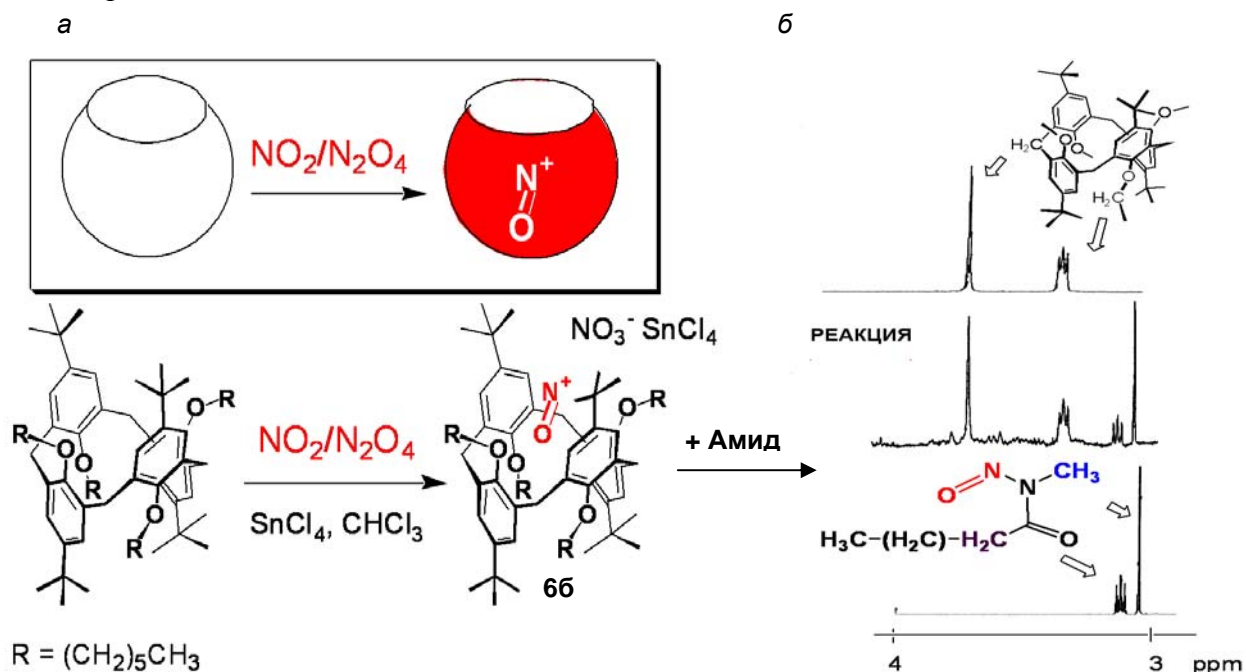


Рис. 7. Образование нитрозониевого комплекса каликс[4]арена **26** (а). Взаимодействие **66** с вторичными амидами в шкале ЯМР  $^1\text{H}$ . Образование N-нитрозоамида при действии нитрозониевого комплекса **66** (б, вверху) и после нитрозирования действием  $\text{NO}_2$  (б, внизу) [26]

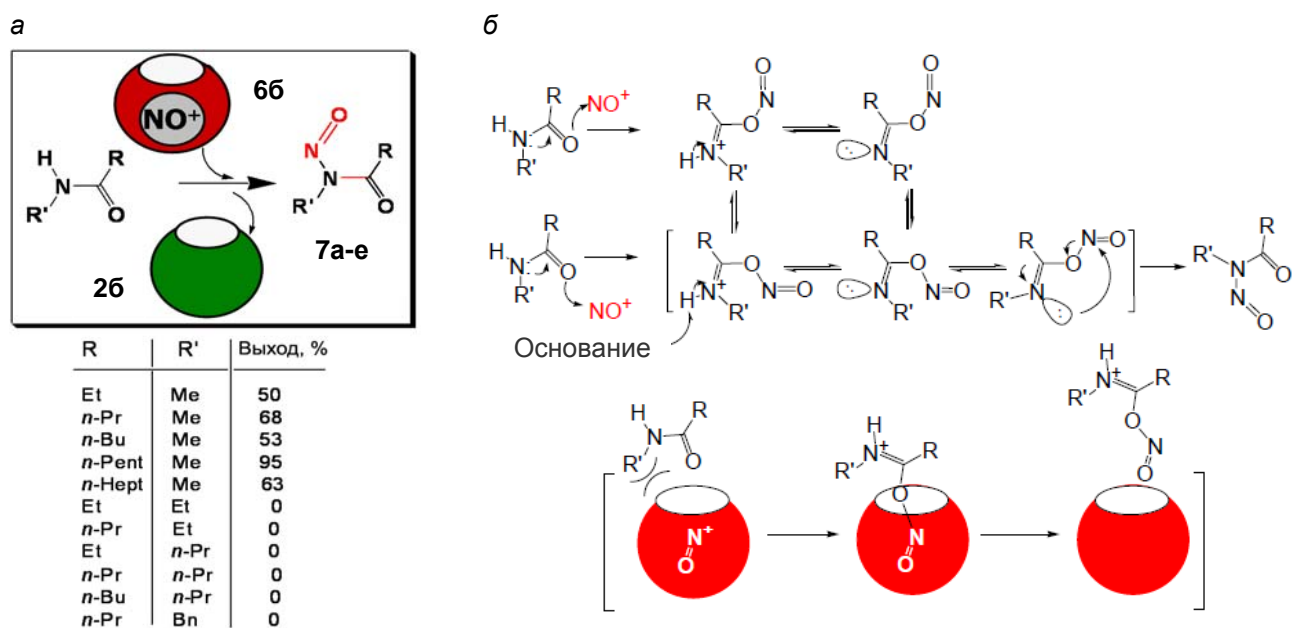


Рис. 8. Выходы (а) и предполагаемый механизм образования N-нитрозоамидов при взаимодействии вторичных амидов с нитрозониевыми комплексами каликс[4]аренов (б) [26-27]

Превращение наблюдается визуально (обесцвечивание раствора), и в шкале ЯМР  $^1\text{H}$  в безводном  $\text{CDCl}_3$  (см. рис. 7,a) на основании образования характеристических пиков резонанса  $\text{CH}_2$ -групп N-нитрозоамидов в виде триплета в области 3.10-3.20 м.д. и синглета в области 3.00-3.10 м.д., а также появления характеристических пиков резонанса алифатических фрагментов свободного каликс[4]арена **26**.



Причем, немаловажным является то, что в случаях  $R' \neq Me$  нитрозирования не происходит и обесцвечивания раствора не наблюдается. Контрольные эксперименты по нитрозированию вторичных амидов с использованием альтернативных методов, например действием  $NO_2/N_2O_4$  или  $NO^+SbF_6^-$  в безводном  $CDCl_3$  (Рис. 7,б), продемонстрировали возможность получения N-нитрозоамидов с  $R' = Me, Et, Pr, Bn$  с выходами 50-98%.

Постулированный механизма реакции нитрозирования вторичных амидов (рис. 8,б) предполагает первичную электрофильную атаку катиона  $NO^+$  по нуклеофильному атому кислорода карбонильной группы с последующей перегруппировкой.

Очевидно, что при взаимодействии с комплексом **6б** лимитирующей стадией процесса является образование O-нитрозониевого интермедиата. В силу чрезвычайной устойчивости комплекса **6б** ( $K_a > 10^6$  моль<sup>-1</sup>) образование данного интермедиата происходит внутри полости каликс[4]арена. В этом случае размер и форма заместителей  $R, R'$  в амиде играют критическую роль, так как молекула амида, в большинстве случаев находящегося в наиболее предпочтительной термодинамически *транс*-конфигурации, приближается к комплексу **6б** карбонильной группой и в этом случае стерические препятствия, вследствие присутствующих в каликсарене *трет*-бутильных и алкоксигрупп затрудняют электрофильную атаку по группе  $-C=O$  с увеличением размера  $R'$ .

Таким образом, супрамолекулярные эффекты придают «инкапсулированному нитрозирующему реагенту» **6б** способность селективно нитрозировать органические субстраты в зависимости от их размера, что несвойственно большинству используемых в синтетической органической химии нитрозирующих реагентов ( $HNO_2$ ,  $NOCl$ ,  $NO^+SbF_6^-$ ,  $NO_2/N_2O_4$  и т.д.).

Следует также отметить, что при использовании нитрозониевого комплекса **5б**, находящегося в конформации *конус* супрамолекулярные эффекты затрудняют протекание реакции нитрозирования с вторичными амидами. Исключительно в случаях  $R' = Me$  при взаимодействии с **5б** были получены лишь следовые количества соответствующих N-нитрозоамидов.

#### *N*-Нитрозирование *цис*-амидов: капролактама и 1,2,4-триазин-5(4H)-онов

Полученные результаты могут быть использованы и для селективного N-нитрозирования комплексами **6а,б** других пептидомиметиков: циклических амидов и 1,2,4-триазинов. Для данного превращения были синтезированы соответствующие 1-ацил-3-R-6-Nu-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-оны **9а-д**, полученные прямым введением фрагментов соответствующих нуклеофилов с положение  $C^6$  6-арил-1,2,4-триазин-5(4H)-она **8а**, активированного посредством N-ацилирования или N-формилирования *in situ*, а также классический циклический *цис*-амид капролактама **9е**. При взаимодействии с нитрозониевыми комплексами **6а** в безводном ацетонитриле или хлористом метиле соединения **9** с выходами 60-96% приводят к образованию соответствующих N-нитрозопроизводных **10а-г**. Причем на возможность протекания N-нитрозирования в *ас*-триазинонах напрямую влияет размер нуклеофильных остатков в положении  $C^6$  триазинового цикла.

Так, наличие объемных заместителей (индолы), например в случае использования 1-ацетил-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-она **9а** или 1-формил-3-(*n*-толил)-6-(N-метилиндолил-2)-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-она **9д**, уменьшает стерическую доступ-

ность атома кислорода карбонильной группы (в соответствии с предполагаемым механизмом – место первичной электрофильной атаки катиона  $\text{NO}^+$ ), и образования соответствующих продуктов  $\text{N}^4$ -нитрозирования не происходит.

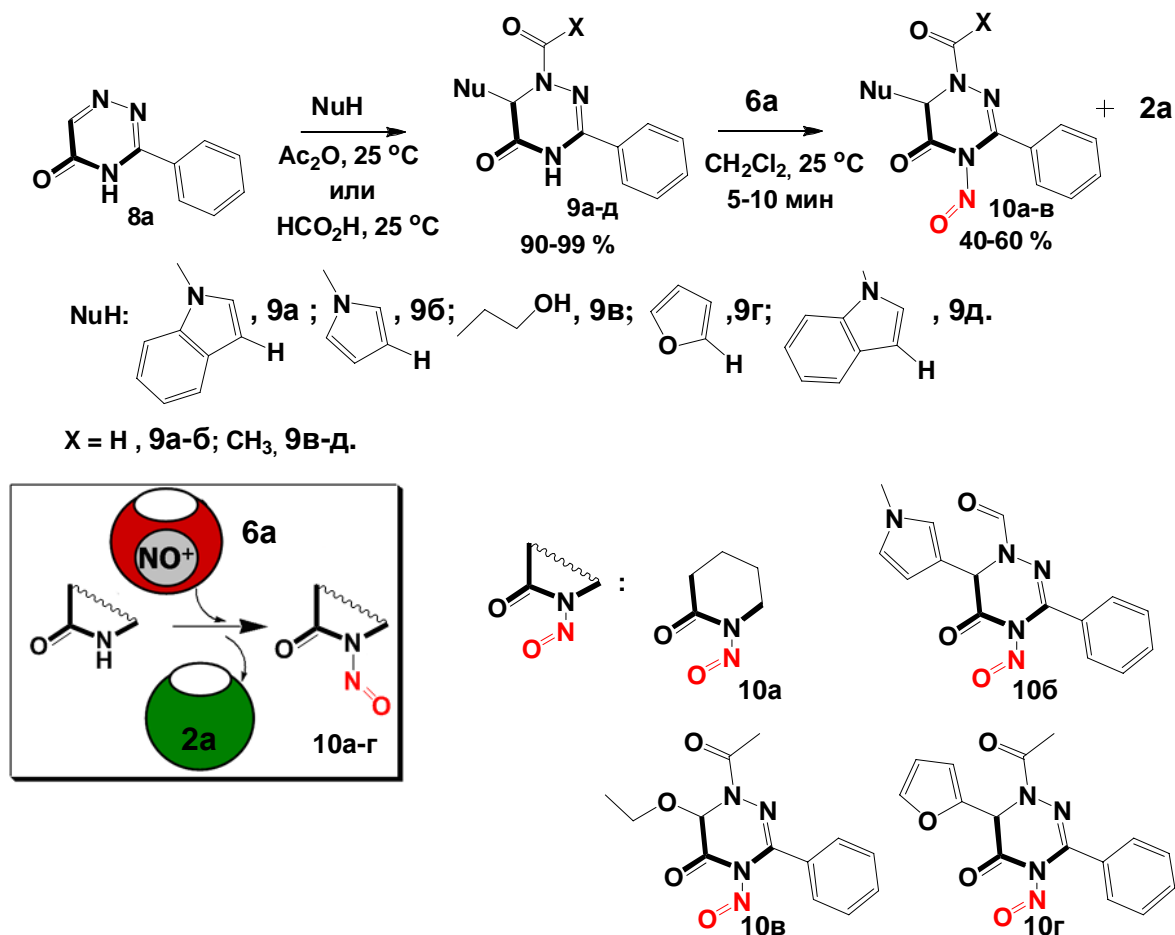


Рис. 9. N-нитрозирование циклических амидов действием каликсарена 6a

Следует отметить, что при использовании альтернативных методов нитрозирования, например действием  $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4/\text{SnCl}_4$  или  $\text{NO}^+\text{SbF}_6^-$  в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  только в случае капролактама происходит образование **10a** с выходом до 96%, в остальных случаях наряду с N-нитрозопроизводными наблюдается образование побочных продуктов: продуктов C-нитрозирования и C-нитрования (гетеро)ароматических заместителей, а также продуктов деградации триазинового цикла.

Таким образом показано, что нитрозониевый комплекс **6a** способен мягко и селективно N-нитрозировать некоторые *цис*-амиды, и тем самым его применение выгодно отличается от использования традиционных нитрозирующих реагентов.

### Хиральные каликс[4]арены и хиральное N-нитрозирование

В развитие полученных результатов по региоселективному N-нитрозированию, в работе впервые была продемонстрирована возможность получения *хиральных нитрозирующих реагентов* и возможность их использования для *кинетического разделения рацемических смесей вторичных амидов*. Так, двустадийное алкилирование 25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арена действием соответственно бромгексана в присутствии карбоната калия и (*S*)-1-бromo-2-метил-бутана в присутствии карбоната цезия или двустадийное

алкилирование действием (*S*)-1-бromo-2-метил-бутана в присутствии карбоната калия и карбоната цезия соответственно приводит с выходами 50-60% к образованию «частично хирального», т. е. имеющего два оптически активных заместителя с одной стороны, каликс[4]арена **11a** или «полностью хирального» 25,26,27,28-тетра-(*S*)-(2-метил)-бутилоксиаликс[4]арена **11б**. Аналогично образованию комплексов **5-6**, действием  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4/\text{SnCl}_4$  или  $\text{NO}^+\text{SbF}_6^-$  в безводном  $\text{CHCl}_3$  количественно были получены *хиральные инкапсулированные нитрозониевые реагенты 12a,б*.

При добавлении избытка (5-10 мол.экв.) *N*-метиламида (*R,S*)-3-метилвалериановой кислоты происходит обесцвечивание раствора и с выходом 60-80% образуются *N*-нитрозоамиды, которые были выделены в чистом виде и охарактеризованы по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

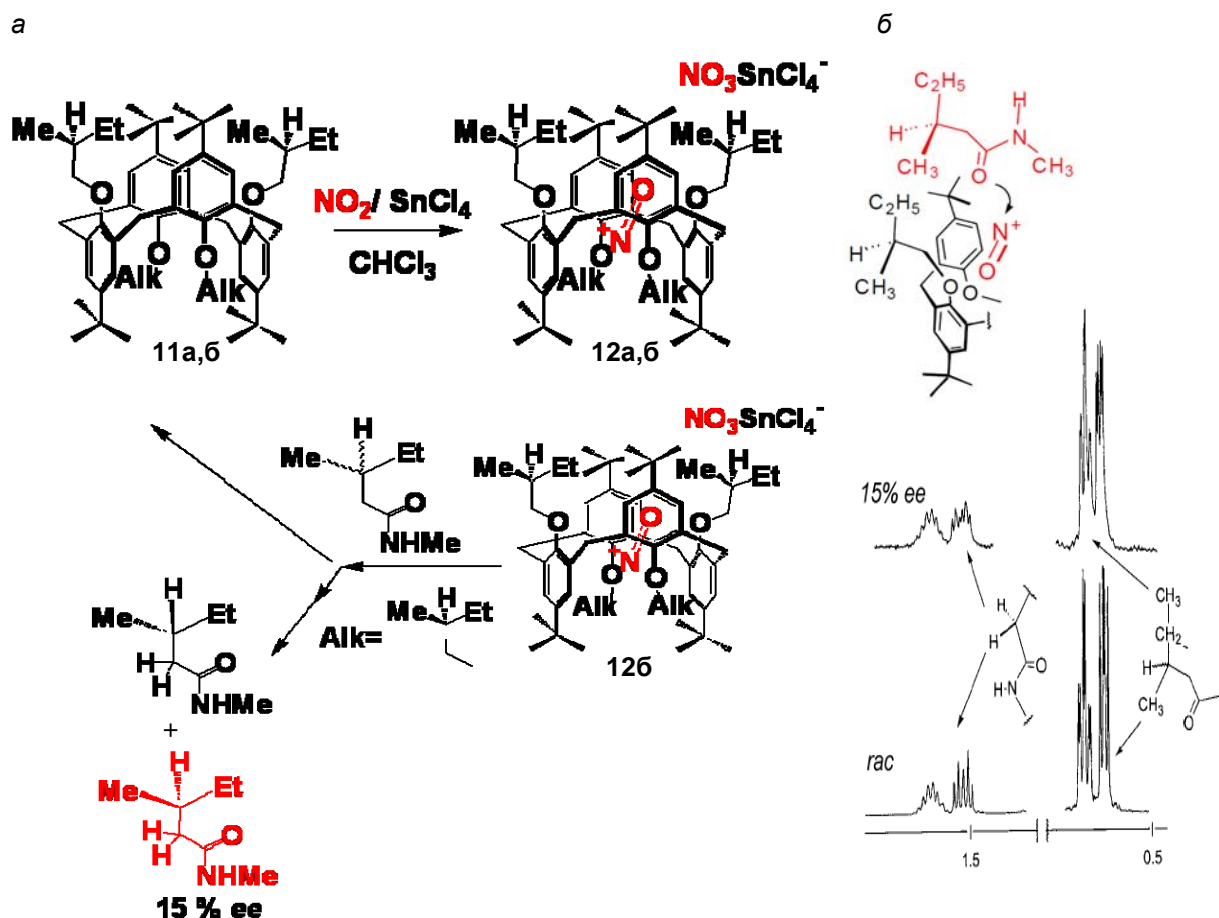


Рис. 10. Стереоселективное нитрозирование хиральных амидов (а). Фрагмент ЯМР  $^1\text{H}$  спектра *N*-метиламида 3-метилвалериановой кислоты, полученного после гидролиза рацемического (б, внизу) и обогащенного (б, вверху) *N*-нитрозоамида в присутствии реагента Пиркле [22]

Для определения энантиомерного избытка полученной смеси (*ee*) был использован сдвигающий реагент, (-)-2,2,2-трифтор-1-(9-антранил)этанол (реагент Пиркле). Отсутствие доноров водородных связей в данных *N*-нитрозоамидах не приводило к разделению (*R*)- и (*S*)-энантиомеров в шкале  $^1\text{H}$  ЯМР даже при действии большого избытка (10 мол.экв.) реагента Пиркле в растворе  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Поэтому действием трифторуксусной кислоты *N*-нитрозоамиды были снова переведены в исходные *N*-метиламиды с количественным выходом и при добавлении сдвигающего реагента (10 мол.экв) в растворе  $\text{C}_6\text{D}_6$  наблюдается четкое разделение сигналов энантиомеров в шкале  $^1\text{H}$  ЯМР (см. рис. 10, б).



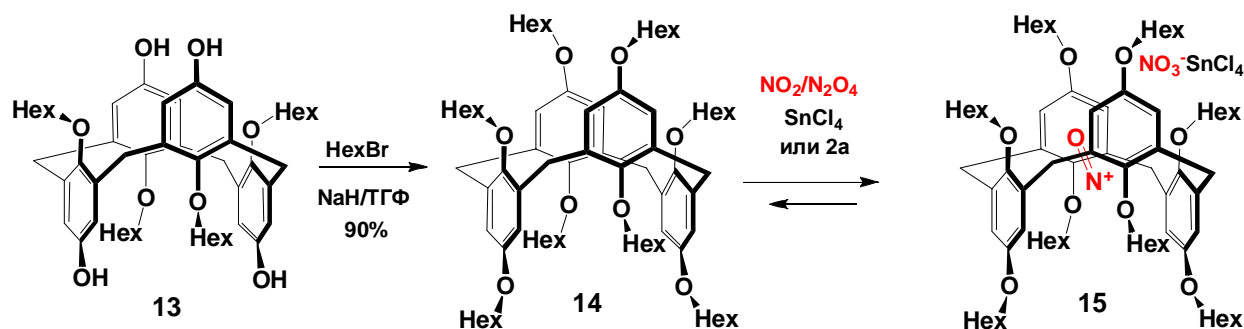
Анализ спектров  $^1\text{H}$  ЯМР N-метиламидов полученных после взаимодействия с несимметричным каликсареном **12a** (см. рис. 10, б) выявил наличие равного соотношения *R*-,*S*-энантиомеров в полученном амиде. После взаимодействия с полностью хиральным нитрозониевым комплексом **126** уже после первого цикла превращений, согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР, была получена смесь с превалированием *S*-энантиомера (15% *ee*) (см. рис. 10, б).

По аналогии с нитрозированием с использованием комплексов **6a-b** молекула амида приближается к калис[4]арену карбонильным атомом кислорода, фрагмент  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHEtMe}$  в этом случае находится в непосредственной близости к хиральному фрагменту  $\text{OCH}_2\text{C}^*\text{HEtMe}$  верхнего обода каликсарена (см. рис. 10, б). Кинетическое разделение изомеров осуществляется за счет Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий. В случае использования комплекса **12a** отсутствие стереоселективности можно объяснить тем, что хиральный амид нитрозируется через наименее стерически затрудненный обод каликсарена с заместителями  $\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ .

Данное наблюдение, по-видимому, имеет общий характер и практической значимостью использованного метода является возможность использования оптически активных нитрозирующих реагентов на основе каликс[4]аренов для кинетического разделения рацемических смесей аминокислот, амидов и аминоспиртов.

### Межмолекулярный перенос нитрозониевого катиона

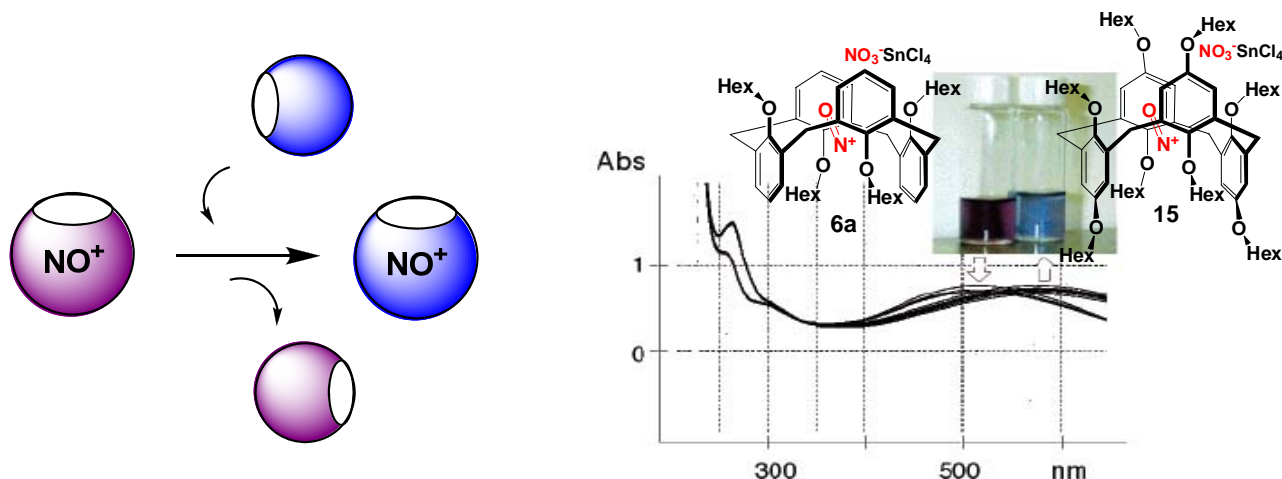
В работе впервые было продемонстрировано явление межмолекулярного переноса нитрозониевого катиона. С этой целью из каликсарена **13** действием бромгексана в ТГФ в присутствии гидрида натрия с выходом 90% был синтезирован октоалкилоксикаликсарен **14**. Этот каликсарен является более  $\pi$ -электроноизбыточным и в связи с этим интенсивно взаимодействует с электрофильными реагентами.



Так, при контакте с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  в растворе  $\text{CH}(\text{D})\text{Cl}_3$  даже при охлаждении практически мгновенно происходит количественное образование интенсивно окрашенного нитрозониевого комплекса, который при кратковременном стоянии превращается в смесь полинитрованных продуктов. В присутствии добавок стабилизирующих кислот Льюиса ( $\text{SnCl}_4$ ) количественно образуется нитрозониевый комплекс **15**.

При смешении в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CH}(\text{D})\text{Cl}_3$  свободного каликсарена **14** с препаративным нитрозониевым комплексом **6a** в соотношении 1:1 происходит образование свободного каликсарена **2a** и нитрозониевого комплекса **15**. В данном случае нитрозониевый комплекс **6a** менее  $\pi$ -электронасыщенного каликсарена **2a** выступает в качестве нитрозирующего

щего агента для более электронизбыточного каликсарена **14**. Перенос нитрозониевого катиона происходит во времени и фиксируется в шкале  $^1\text{H}$  ЯМР- и УФ-спектроскопии (Рис. 11).



**Рис. 11. Перенос нитрозониевого катиона от каликсарена 2a к каликсарену 14 [26]**

Визуально, это выражается в переходе фиолетовой окраски (нитрозониевый комплекс **6a** каликсарена **2a**) в голубую (цвет нитрозониевого комплекса **15** каликсарена **14**).

Таким образом, впервые в супрамолекулярной химии было продемонстрировано явление количественного (без потери нитрозирующей функции) переноса молекулы инкапсулированного гостя ( $\text{NO}^+$ ).

### 1.3 НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАЛИКСАРЕНОВ: Получение синтетических нанотрубок и каликсаренов, иммобилизованных на силикагеле

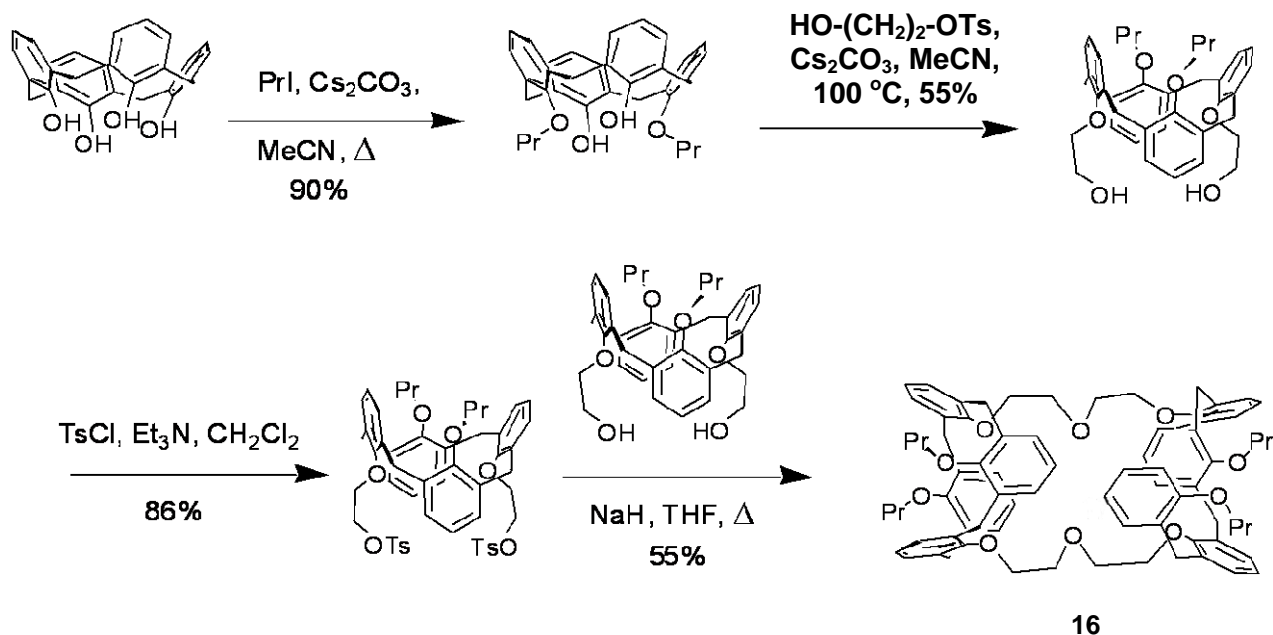
В последние десятилетия получение синтетических углеродных нанотрубок представляют значительный интерес как для синтетической органической химии, так и для современной химии материалов и супрамолекулярной химии. Главными достоинствами синтетических нанотрубок являются возможности их целевого конструирования и, таким образом, возможности последующего направленного адаптирования под поставленную задачу.

В работе был разработан комплексный подход к получению новых функциональных материалов на основе каликсаренов: синтетических нанотрубок и каликсаренов иммобилизованных на силикагеле, а также нитрозониевых комплексов на их основе.

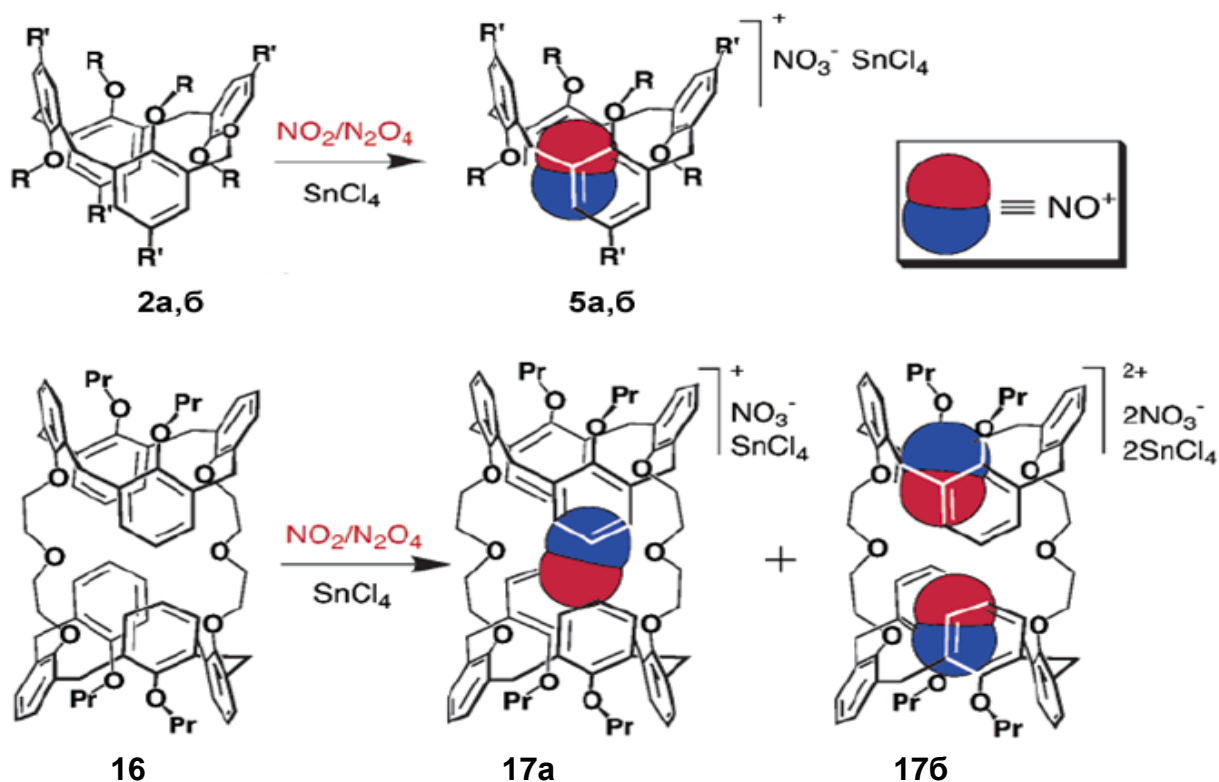
Для получения жесткого каркаса синтетической нанотрубки, состоящей из каликсаренов, был разработан метод, основанный на использовании производных этиленгликоля для связывания каликсареновых звеньев.

Так, при алкилировании 25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арена *n*-пропилбромидом присутствии карбоната калия на первом этапе происходит образование 25,27-бис(пропилокси)-26,28-дигидрокси-каликс[4]арена.

На втором этапе, действием монотозилата этиленгликоля в присутствии карбоната цезия, обуславливающего темплатный эффект, с выходом 55% был получен 25,27-бис(2-гидроксиэтилокси)-26,28-бис(пропилокси)-каликс[4]арен в конформации *1,3-альтернат*. Последующее тозилрование приводит к 25,27-бис(2-*p*-тозилоксиэтилокси) производному.

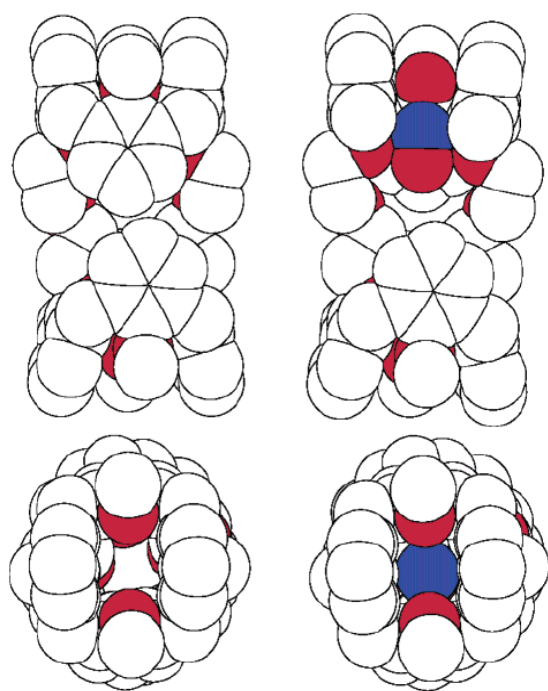


В условиях большого разбавления в растворе ТГФ в присутствии гидроксида натрия взаимодействием последних двух продуктов с выходом 55% была получена первая синтетическая нанотрубка на основе каликсарена – бис(1-пропилокси-бис-(2-оксиэтилокси)-каликс[4]арен **16**.



С целью выяснения возможностей применения полученных соединений в качестве потенциальных материалов для утилизации и хранения оксидов азота нами было исследовано взаимодействие **16** с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ . Наличие двух типов рецепторных группировок в молекуле **16** (фрагмента краун-эфира и каликс[4]арена) приводит к тому, что в отличие от каликсаренов **1,2,4** для **12** характерно образование мононитрозониевого комплекса **17a** и динитрозониевого комплекса **17b**.

а



б

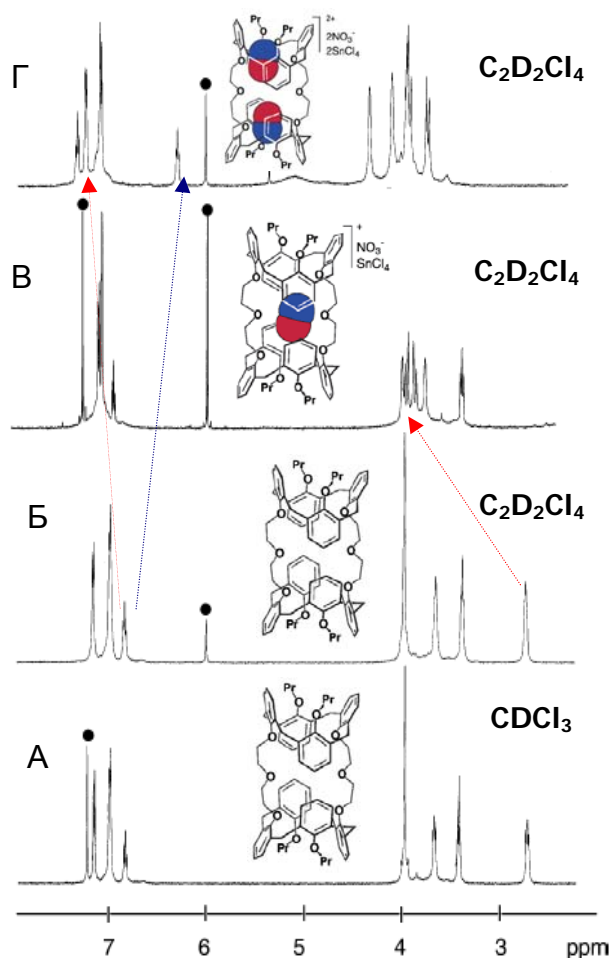


Рис. 12. Математическое моделирование (MacroModel 7.1 Amber\* Force Field) каликс[4]арена 16 и мононитрозониевого комплекса 17а (а), спектры ЯМР  $^1\text{H}$  свободного каликсарена 16 (А,Б), а также мононитрозониевого комплекса 17а (В) и динитрозониевого комплекса 176 (Г) (б) [24]

Для мононитрозониевого комплекса **17а** характерно расположение частицы  $\text{NO}^+$  внутри фрагмента краун-эфира, обладающего более сильными комплексообразующими свойствами.

Расположение нитрозониевого катиона подтверждается данными спектроскопии УФ, ЯМР  $^1\text{H}$  и данными квантово-химических расчетов (Рис. 12). Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **17а** (Рис. 12В) наблюдается смещение в слабopольную область сигналов резонанса метиленовых протонов краун-эфира (красные стрелки).

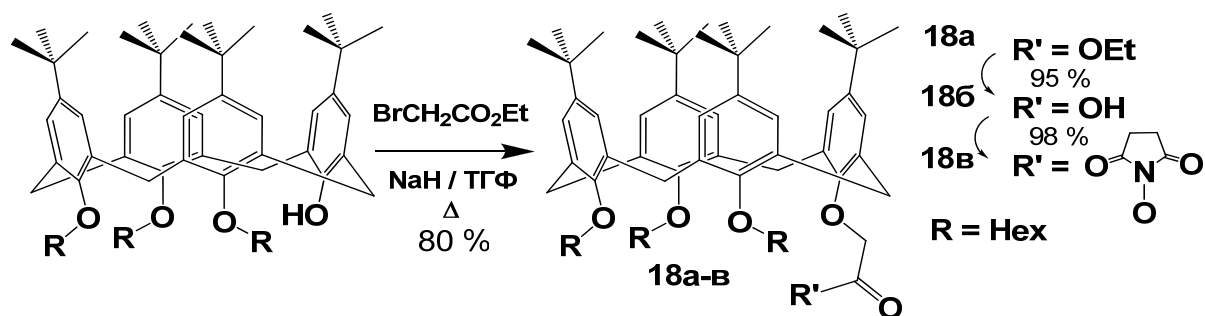
В отличие от **17а**, для симметричного динитрозониевого комплекса **176** характерно расположение нитрозониевых катионов внутри полости каждого из каликсареновых фрагментов (за счет электростатического отталкивания  $\text{NO}^+$ ), о чем свидетельствует слабopольное смещение сигналов резонанса протонов фрагмента краун-эфира и несимметричное смещение сигналов протонов каликсарена в слабое и сильное поле (Рис. 12Г).

Комплексы **17а** и **176** способны к взаимопревращениям. Так, в мононитрозониевом комплексе **17а** под действием избытка  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  происходит дальнейший транспорт частицы нитрозония внутри каликсареновой полости (за электростатического отталкивания катионов  $\text{NO}^+$ ), образованию динитрозониевого комплекса **176**. Действие 1 эквивалента воды или алифатических спиртов приводит к образованию мононитрозониевого комплекса **17а** и т.д.

В модельных экспериментах с вторичными амидами было установлено, что комплексы **17a-б** также могут дозированно выделять нитрозониевый катион, в результате происходит образование одного или двух эквивалентов N-нитрозамида, в зависимости от стехиометрии реакции и типа нитрозониевого комплекса. Таким образом, предложенные нами синтетические нанотрубки на основе каликсаренов могут выступать в качестве материалов для хранения и селективного и *дозированного* выделения нитрозониевых катионов.

Все перечисленные выше превращения нитрозониевых комплексов имеют место в растворах. С целью расширения применимости каликсаренов для утилизации и хранения окислов азота первые были иммобилизованы на поверхность amino-функционализированного силикагеля.

Для этого, предварительно синтезированный 25,26,27-трис(гексилсилокси)-28-гидрокси-каликс[4]арен был алкилирован этилбромацетатом в присутствии гидрида натрия в ТГФ при нагревании, что приводит к тетраалкилокси каликсарену **18a** с выходом 80%. Гидролизом сложноэфирного фрагмента и последующей эстерификацией карбоновой кислоты действием N-гидроксисукцинимидом с выходом 98% был получен активный эстер **18в**.



При взаимодействии **18в** с силикагелем, функционализированным аминогруппами, количественно образуется каликсарен **19**.

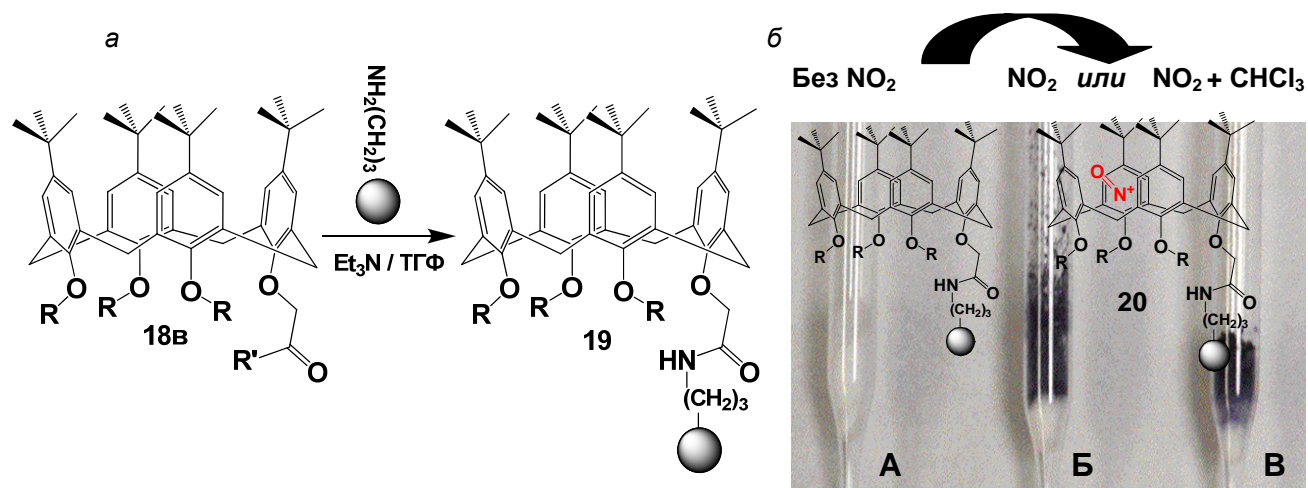


Рис. 13. Получение каликс[4]арен функционализированного силикагеля **19** (а), взаимодействие **19** с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  в сухом виде (Б) и в присутствии хлороформа (В) (б) [20-21]

Подобным образом, взаимодействие 25-(3-гидроксипропилокси)-26,27,28-трис(пропилокси)-каликс[4]арена **21** с хлор-функционализированным силикагелем (полученным после обработки силикагеля тионил хлоридом) количественно приводит к образованию каликсарена **21**.



В независимости от природы силикагеля или каликсарена полученные материалы взаимодействуют с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  как в сухом виде, так и в присутствии  $\text{CHCl}_3$  (см. рис. 13, 14), количественно образуя нитрозониевые комплексы, соответственно **20**, **23**.

Причем синергизм силикагеля и каликсарена обеспечивает повышение эффективности использования полученных материалов для хранения  $\text{NO}^+$  и нитрозирования.

Так, комплексы **20,23** достаточно стабильны и могут храниться без потери нитрозирующих свойств в течение нескольких дней в условиях окружающей среды. В отличие от комплексов **5-66**, хроматографирование вторичных амидов через **20** и **23**, в независимости от конформации каликсарена, количественно приводит к образованию соответствующих N-нитрозоамидов.

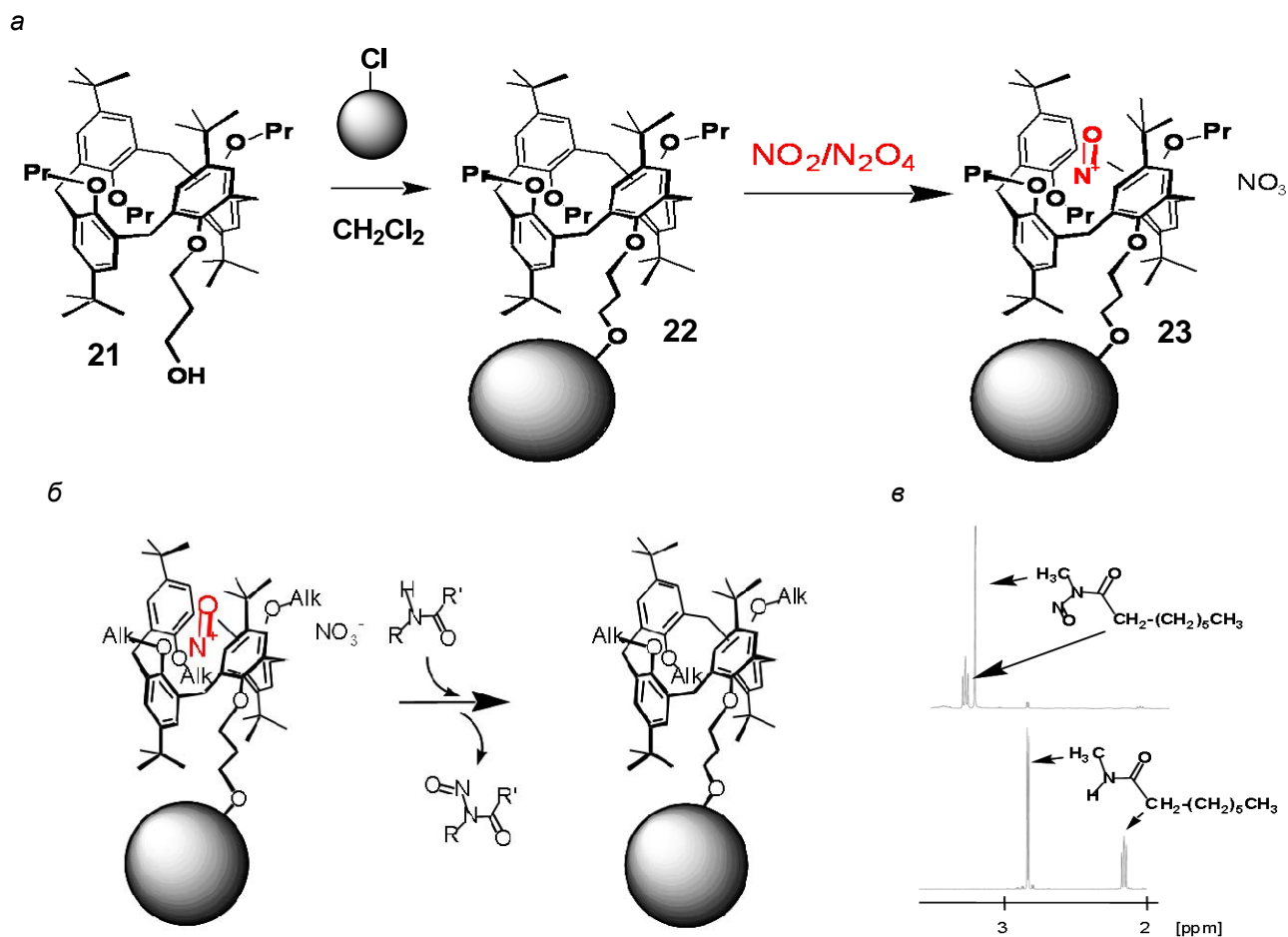


Рис. 14. Получение каликс[4]арен функционализированного силикагеля **22** и его нитрозониевого комплекса **23** (а). Схема получения (б) и ЯМР  $^1\text{H}$  спектр N-NO-N-метилвалерамида (в) [20-21]

#### 1.4 НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НИТРОЗИРОВАНИЯ КАЛИКСАРЕНОВ: Использование каликс[4]аренов для обнаружения амидов и эфиров азотистой кислоты

В работе была продемонстрирована возможность нитрозирования каликсаренов с использованием других синтетических эквивалентов  $\text{NO}^+/\text{NO}_2$ . Так, общеизвестным является применение эфиров азотистой кислоты (алкилнитритов) в условиях основного или кислотного катализа для нитрозирования органических соединений. Кроме того, алкилнитриты широко применяются в медицине в качестве доноров  $\text{NO}/\text{NO}^+$ .

Было показано, что в присутствии избытка кислот Льюиса ( $> 4$  экв  $\text{SnCl}_4$ ) в растворе дихлорметана каликсарены **1a,б** под действием алкилнитритов или N-нитрозоаминов количественно образуют нитрозониевые комплексы **24a,б** аналогичные по строению комплексам **5a,б**, отличающиеся только строением противоиона. Причем, следует отметить, что образование нитрозониевых комплексов наблюдается только в присутствии  $\text{SnCl}_4$ . Наиболее вероятным является взаимодействие кислоты Льюиса с фрагментом  $\text{C-X-N=O}$ , ускоряющее ионизацию нитрозосоединения, выделение нитрозониевого катиона и последующую стабилизацию противоиона нитрозониевых комплексов **24a,б**. Образование нитрозониевых комплексов фиксируется и при действии на каликсарен **1a** избытка N-нитрозоамидов **7**.

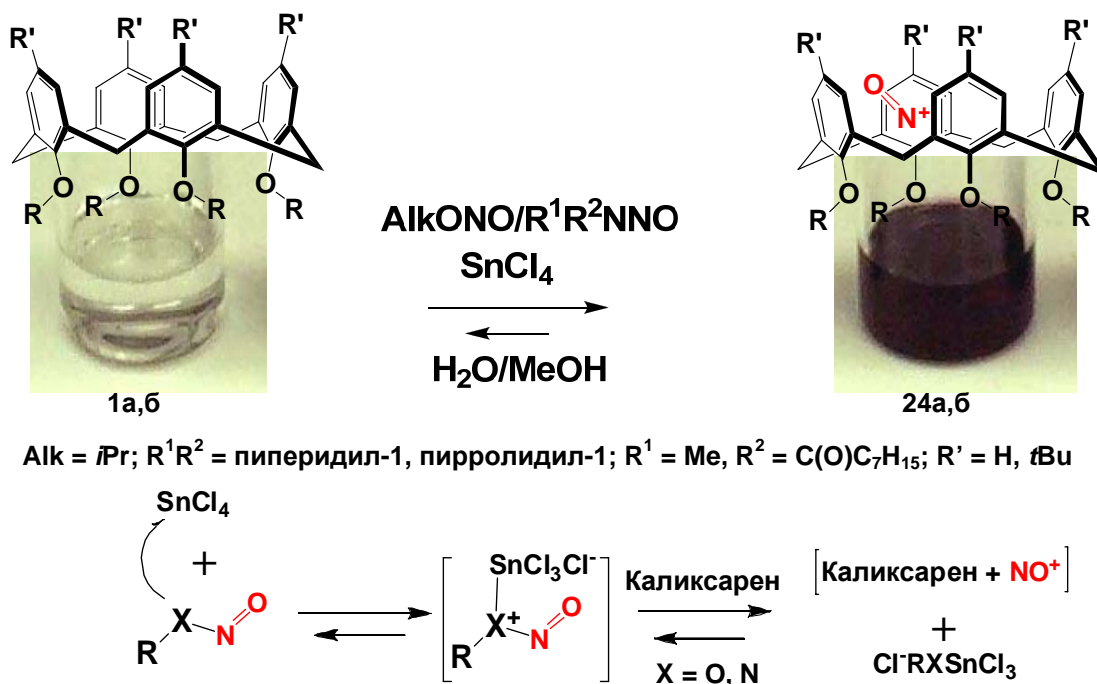


Рис. 15. Получение нитрозониевого комплекса каликс[4]аренов **1a,б** с участием  $\text{SnCl}_4$  и N-нитрозоаминов(амидов) или алкилнитритов.

Благодаря высоким значениям констант образования комплексов [каликс- $\text{NO}^+$ ] ( $K_a > 10^6$ ) использованный метод нитрозирования каликсаренов может быть использован как метод для непрямого обнаружения N-нитрозоаминов(амидов) и алкилнитритов в неполярных средах. Кроме того, полученные результаты являются предпосылками для разработки методов визуального обнаружения нитросодержащих бризантных взрывчатых веществ (например, гексоген, нитроглицерин, октоген и др.) с использования каликс[4]аренов.

Однако, при действии алифатических N-нитросоединений, а также ароматических C-нитро- или C-нитрозосоединений (2,4,6-тринитрофенол (пикриновая кислота), 2,4-динитротолуол, 2,4-динитрозорезорцин) на каликсарены **1a,б** в аналогичных условиях образования окрашенных  $\pi$ -комплексов не наблюдалось.

Таким образом, было продемонстрировано, что каликсарены являются эффективными объектами для обнаружения, утилизации и хранения  $\text{NO}^+/\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ . Впервые были получены устойчивые нитрозониевые комплексы в реакциях каликсаренов с газообразным  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ , а также его синтетическими эквивалентами (нитрозониевыми солями, алкилнитритами, N-нитрозоаминами(амидами)). Показана принципиальная возможность применения

полученных нитрозониевых комплексов каликсаренов в качестве препаративных реагентов для стерео- и региоселективного нитрозирования. Получение синтетических нанотрубок на основе каликс[4]арена открывает широкие возможности для использования этих объектов *для хранения и дозированного выделения катиона нитрозония*. Применимость каликсаренов и их нитрозониевых комплексов была значительно расширена посредством их иммобилизации на силикагель. Полученные гибридные материалы проявляют превосходные механические свойства, умеренную стабильность в условиях окружающей среды и высокую эффективность для реакций нитрозирования.

## **2. Флуоресцентные сенсоры для определения нейтральных молекул<sup>‡</sup>**

### **2.1 Флуоресцентные материалы для визуального обнаружения нитроароматических соединений в растворах и в воздухе**

В настоящее время приоритетной задачей в области криминалистической и аналитической химии является разработка чувствительных и быстрых методов детектирования и количественного определения взрывчатых веществ (ВВ). Успешное решение такой задачи будет способствовать предотвращению возможных террористических атак на гражданские объекты, обнаружению загрязнения на месте прекративших свою работу военных объектов и т. п. Традиционными методами обнаружения нитросодержащих ВВ являются физические (как правило разрушающие) методы, основанные на использовании различного рода ионизирующих излучений (ИК, терагерц, рентгеновского, лазера и т. д.) и химические методы, основанные на использовании ковалентных и нековалентных (что более предпочтительно) взаимодействий между органическими (или органо-неорганическими) молекулами-индикаторами (сенсорами) и нитросоединениями. Наиболее перспективными из химических приемов обнаружения нитросодержащих ВВ являются методы, основанные на использовании тушения фотolumинесценции сопряженных полимерных сенсоров при фотовозбуждении в присутствии ВВ.

В последнее десятилетие флуоресцентные сенсоры, основанные на использовании «малых молекул» (мономеров, коротких дендримеров и олигомеров) представляют серьезную конкуренцию традиционным полимерным сенсорам. Основными достоинствами таких соединений являются: возможность направленного синтетического дизайна, основанного на теоретических расчетах и математическом моделировании с целью адаптирования сенсора под конкретный тип обнаруживаемого вещества, относительная синтетическая доступность (малое количество синтетических стадий), возможность реализации различных типов тушения флуоресценции, а отсюда и возможность обнаружения практически всех типов известных нитросодержащих взрывчатых веществ. Отсутствие длинной полимерной цепи является главным принципиальным отличием «малых молекул» от сопряженных полимеров. Сопряженные полимеры при контакте с нитроароматическими соединениями в основном демонстрируют тушение флуоресценции статического характера, т. к. имеет место образование множества нефотolumинесцентных молекулярных комплексов, вследствие множественности межмолекулярных взаимодействий между мономерными фрагментами полимера и моле-

---

<sup>‡</sup> Данная глава работы более подробно изложена в публикациях [1-6, 11, 16, 18-19, 37-39] списка работ автора



кулами анализируемого вещества посредством  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий. При фотовозбуждении при быстрой миграции экситона вдоль полимерной цепи (или, реже, через пространство) к месту контакта с аналитом реализуется тушение флуоресценции. Причем с ростом полимерной цепи эффективность обнаружения (нитроароматических соединений) возрастает, т. к. полимер в целом все еще ведет себя как одна молекула, но при этом в нем сгенерировано множество рецепторных фрагментов. В случае «малых молекул», наоборот, одна молекула аналита взаимодействует с рецепторным фрагментом одной целой молекулы сенсора, поэтому эффективность обнаружения практически напрямую зависит от концентраций сенсора и аналита (нитросоединения). В связи с вышесказанным одним из возможных путей увеличения эффективности обнаружения нитросодержащих ВВ «малыми молекулами» является использование мономолекулярных сенсоров, растворенных в органических или неорганических полимерных матрицах, используемых для усиления комплексообразования с анализируемым веществом (нитроароматическим соединением) или для создания возможности межмолекулярной миграции экситона от сенсора к аналиту (через пространство).

В настоящей работе нами были разработаны эффективные химические сенсоры и сенсорные материалы для прямого обнаружения 2,4,6-тринитротолуола и родственных нитроароматических соединений в воздухе. Сенсорные материалы впервые были получены посредством растворения флуоресцентных хемосенсоров на основе производных 1,4-дизамещенных пентиптицена и 1,2,4-триазина в растворах полимерных матриц на основе полиуретана.

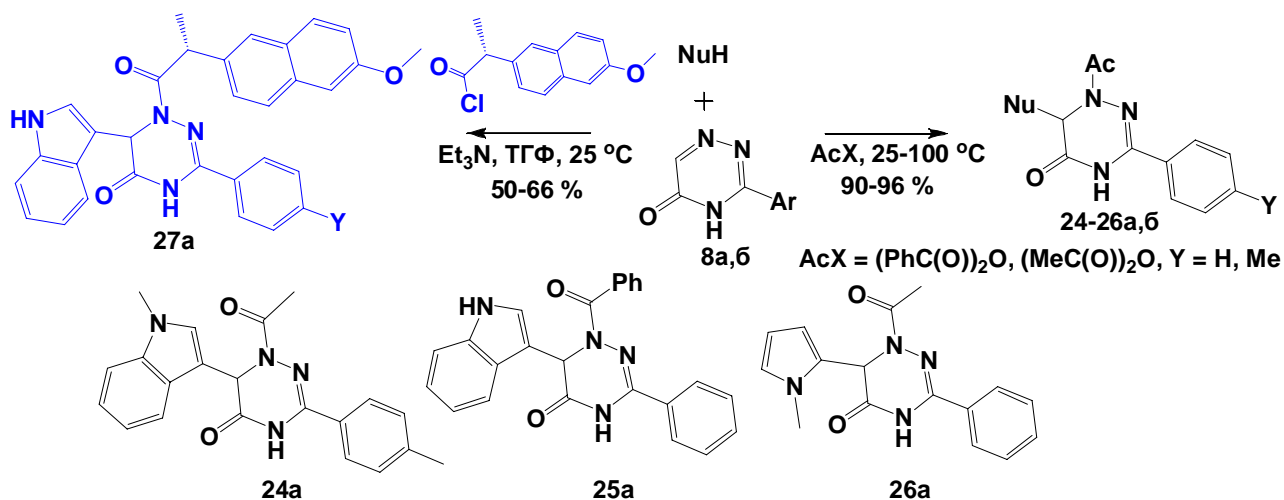
Молекула 2,4,6-тринитротолуола нейтральна, но за счет наличия трех нитрогрупп в бензойном кольце ТНТ проявляет сильные электрон-акцепторные свойства и имеет тенденцию к образованию донорно-акцепторных комплексов через  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействие с электроноизбыточными соединениями, такими как гетероароматические  $\pi$ -избыточные соединения (индолы, тиофен), полициклические (гетеро)ароматические соединения (полифенолы, хинолины, антрацен, пирен), ариламины. Кроме того, нитрогруппа способна выступать как основание Льюиса по отношению к донорам водородных связей (амидами, мочевидами и т. д.). Эти предположения были положены в основу нашего синтетического дизайна оптических хемосенсоров для ТНТ и его производных.

Ранее было показано, что каликсарены **1-2а,б** не образуют *окрашенных*  $\pi$ -комплексов с нитроароматическими соединениями. Отсутствие флуорофорных групп в каликсареновом каркасе является причиной слабой флуоресценции каликсаренов ( $\Phi_f < 0.01$ ) и невозможности их использования для флуоресцентного обнаружения ТНТ и его производных.

Что касается других «малых молекул», то из литературы известны примеры использования циклических (три)азинов в качестве эффективных флуоресцентных хемосенсоров для нитросоединений. С целью расширения рядов таких хемосенсоров на следующем этапе работы с применением прямого активированного С-С сочетания нами были синтезированы 1,6-дигидро-3-арил-6-Nu-1,2,4-триазины **24-26а,б**, несущие в своем составе  $\pi$ -избыточные и флуоресцентные фрагменты.

Факторами, обеспечивающими эффективное комплексообразование между **24-26** и нитроароматическими соединениями являются способность NH-групп амидного фрагмента азинона (а также бенз(пиррола)) к образованию водородных связей с основаниями Льюиса (группы  $\text{NO}_2$ ), а также  $\pi$ -избыточность (гетеро)ароматических заместителей.

В шкале ЯМР  $^1\text{H}$  в растворе ДМСО- $d_6$  в присутствии 1-3 эквивалентов пикриновой кислоты, 2,4-динитротолуола и нитробензола изменения спектральной картины сенсоров **24-26**, вызванные комплексообразованием, не наблюдались.



УФ-титрование сенсоров ( $10^{-5}$  М) растворами пикриновой кислоты (0.01 М) продемонстрировало уменьшение интенсивности поглощения ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 270\text{-}290$  нм) сенсоров **24-26** при увеличении концентрации нитросоединения, а также образование нового пика донорно-акцепторного комплекса в области ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 290\text{-}300$  нм). Флуоресцентное титрование сенсоров **24-26** ( $10^{-5}$  М) растворами пикриновой кислоты (0.01 М), 2,4-динитротолуола (0.01 М), нитробензола (0.5 М) выявило значения констант тушения флуоресценции (они же константы комплексообразования) в линейном приближении по Штерну-Фольмеру (*Stern-Volmer*) равные [ $K_a^{\text{sv}} = (0.5\text{-}3.0) \cdot 10^2 \text{ М}^{-1}$ ], что существенно ниже значений опубликованных для известных сенсоров, применяемых для дистанционного обнаружения нитроароматических соединений. Это может быть объяснено слабой флуоресценцией ( $\Phi_{\text{fl}} < 1\%$ ) соединений **24-26** из-за тушения флуоресценции за счет наличия в молекулах фрагментов триазины, находящегося в сопряжении с (гетеро)ароматическими фрагментами.

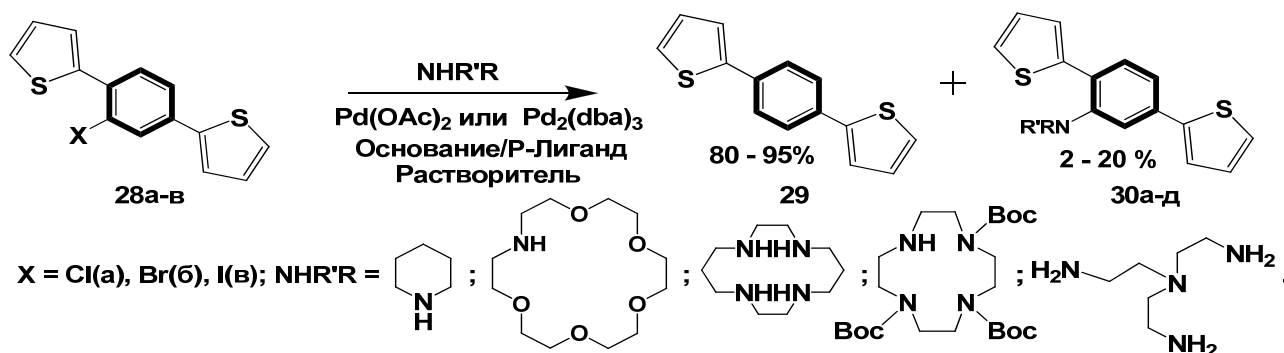
С целью повышения квантового выхода на периферию сенсоров был введен фрагмент нафталина посредством взаимодействия **8a,b** с индолами и хлорангидридом напроксена в ТГФ с добавлением триэтиламина при комнатной температуре. Геометрия сенсора **27a,b** обеспечивает присутствие высокофлуоресцентного нафталинового фрагмента, отделенного от триазинового фрагмента молекулы метиленовым мостиком, обеспечивающим наличие условий для реализации процесса безизлучательного резонансного переноса энергии поглощенного света (FRET, Förster Resonance Energy Transfer).

Флуоресцентное титрование растворов сенсоров **27a,b** в ТГФ растворами пикриновой кислоты (0.01 М), 2,4-ДНТ (0.01 М) и нитробензола (0.5 М) обнаруживает тушение флуоресценции ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{em}} = 315$  нм) значения констант Штерна-Фольмера на два порядка выше [ $K_a^{\text{sv}} = (2\text{-}4.5) \cdot 10^4 \text{ М}^{-1}$ ] аналогичных значений, полученных для **24-26** и на порядок выше значений, полученных при титровании свободного напроксена [ $K_a^{\text{sv}} = (3\text{-}5) \cdot 10^3 \text{ М}^{-1}$ ].

Высокая селективность **27** к нитроароматическим соединениям возможно обусловлена участием в комплексообразовании нескольких типов нековалентных взаимодействий, увеличивающих устойчивость комплекса «хемосенсор-нитросоединение».

Для получения сенсорных материалов соединения **27a,б** были растворены в 10% растворе полиуретана в ТГФ и полученные полимеры были нанесены на поверхность стеклянных слайдов с использованием метода «спин-кастинга». В присутствии паров 2,4-ДНТ и нитробензола в течении 600-660 секунд визуально наблюдалось тушение флуоресценции сенсорных материалов на 30-50%.

Нитроароматические соединения способны к образованию устойчивых  $\sigma$ -аддуктов – комплексов Мейзенгеймера - при взаимодействии с жесткими нуклеофилами (О-, N-нуклеофилами), что в свою очередь может создавать благоприятные условия лучшей электронной коммуникации при образования нефлуоресцентного  $\pi$ - или  $\sigma$ -комплекса «хемосенсор-нитросоединение». Для сравнения комплексообразующих свойств различных классов соединений по отношению к нитроароматическим соединениям на следующем этапе были синтезированы хемосенсоры, включающие фрагменты флуоресцентных аренов и аминов – ариламины **30**. Наиболее распространенным методом синтеза ариламинов является кросс-сочетание по Бухвальду-Хартвигу, катализируемое органо-палладиевыми соединениями. Здесь нами было обнаружено, что в стандартных условиях кросс-сочетания, в независимости от типа реагентов и используемого палладиевого катализатора, реакция приводит исключительно к образованию продукта дегалогенирования **29** и только следовым количествам продукта аминирования **30**.



Исходя из постулируемого механизма данной реакции (см. рис. 16,б), можно предположить, что стерические препятствия при формировании палладиевого интермедиата замедляют последующее присоединение амина и тем самым благоприятствуют бета-переносу атома водорода ( $\beta$ -H-shift), что приводит к дегалогенированным продуктам **30**.

При использовании более сильных оснований (амид натрия, *трет*-бутилат калия), не характерных при аминировании по Бухвальду-Хартвигу, дегалогеноаминирование все же происходит, причем даже в отсутствие палладиевого катализатора выход соответствующих аминопроизводных приближается к количественному. В наиболее типичном случае, нагревание соединений **28a-в** и соответствующих аминов в присутствии избытка амида натрия или *трет*-бутилата калия в сухом толуоле при 140 °С с выходом 60-95 % приводит к образованию 1-амино-2,5-ди(2-тиенил)-бензолов **30a-д**.

Отступив от постулированного ранее механизма аминирования по Бухвальду-Хартвигу, мы предположили качественно иной механизм протекания реакции - ариновый. Для подтверждения существования дегидробензольного интермедиата, лежащего на координате реакции при протекании ее по ариновому механизму, описанное ранее взаимодействие было проведено в присутствии антрацена - ловушки для ариновых интермедиатов. Так, на-

гревание соединений **30а-в** с амидом натрия или *трет*-бутилатом калия (5 экв.) в присутствии антрацена (5 экв.) в абсолютном толуоле при 140 °С с выходом 60-70% приводит к продукту реакции Дильса-Альдера, 9,10-дигидро-9,10[2,1]-бензоантрацену (триптицену) **31**, строение которого было однозначно доказано методом РСА (Рис. 16, в).

Таким образом, было установлено, что при участии стерически затрудненных арилгалогенидов в реакциях кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвигу препятствия возле реакционного центра осложняют протекание данных реакций по постулированному механизму.

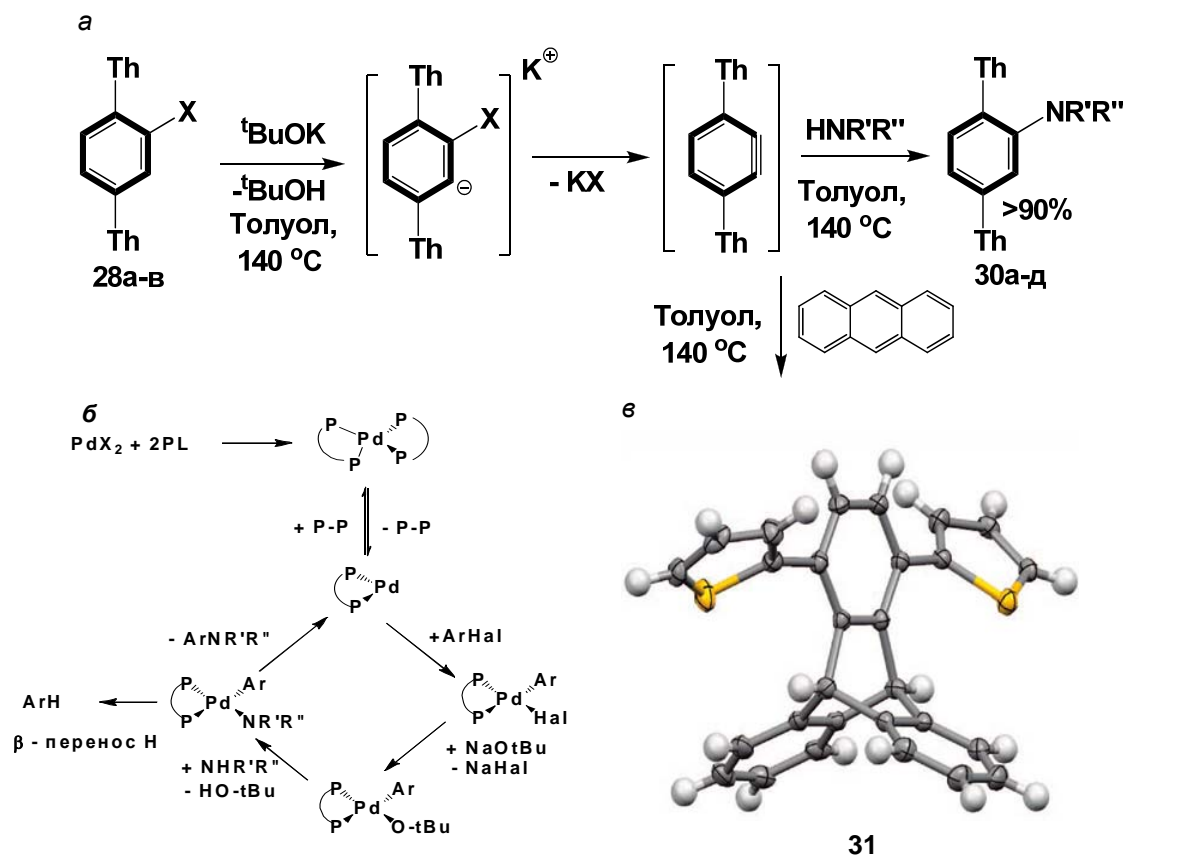
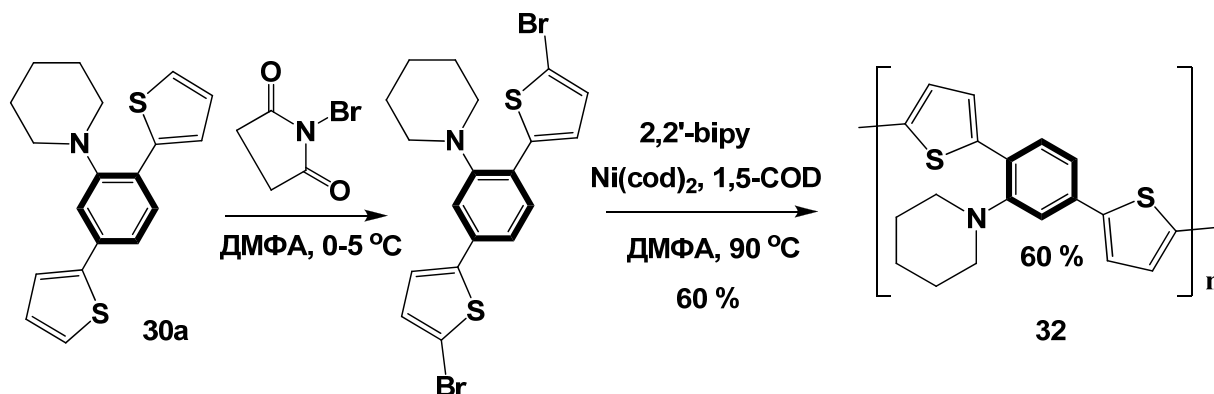


Рис. 16. Схема постулированного механизма кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвигу (б). Кристаллическая структура 9,10-дигидро 9,10[2,1]-бензоантрацена (триптицена) **31** (в) [10]



Это наблюдение имеет общий характер и должно учитываться при применении реакций кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвигу, а также может использоваться для объяснения случаев образования нетипичных изомерных продуктов аминирования или продуктов восстановления ароматических субстратов в описанных выше реакциях.

Флуоресцентные ариламины **30** являются важными мономерами для синтеза гибридных фенилен-тиофеновых полимеров. Так, бромирование пиримидинзамещенного соединения **30a** действием N-бромосукцинимиды в ДМФА при 0–5 °С и последующая поликонденсация по методу Ямомото приводит с выходом 60% к образованию политиофенфенилена **32**. Полимер **32** является еще одним перспективным сенсорным материалом для визуального обнаружения нитроароматических соединений. Так, титрование **32** в 1,1,2,2-тетрахлорэтано растворами пикриновой кислоты (0.01 М), 2,4-ДНТ (0.01 М) и нитробензола (0.5 М) обнаруживает тушение флуоресценции при значении констант тушения  $K_a^{sv} = (0.6-2.0) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ .

При нанесении на поверхность стеклянных слайдов при облучении УФ-светом полимер **32** проявляет флуоресценцию в твердом состоянии. Однако, при контакте с парами нитроароматических соединений (2,4-ДНТ, нитробензол) **32** обнаруживает лишь незначительное тушение флуоресценции, по-видимому, вследствие низкой пористости структуры (из-за возможности  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия между фенилтиофеновыми звеньями полимера), ограничивающей транспорт молекул нитроароматических соединений внутрь полимера. Однако, при непосредственном контакте с предметами и поверхностями, предварительно обработанными растворами нитроароматических соединений (2,4-динитротолуолом), в течение нескольких минут после облучения УФ-светом наблюдается тушение флуоресценции на поверхности полимера **32** в месте контакта (Рис. 17).



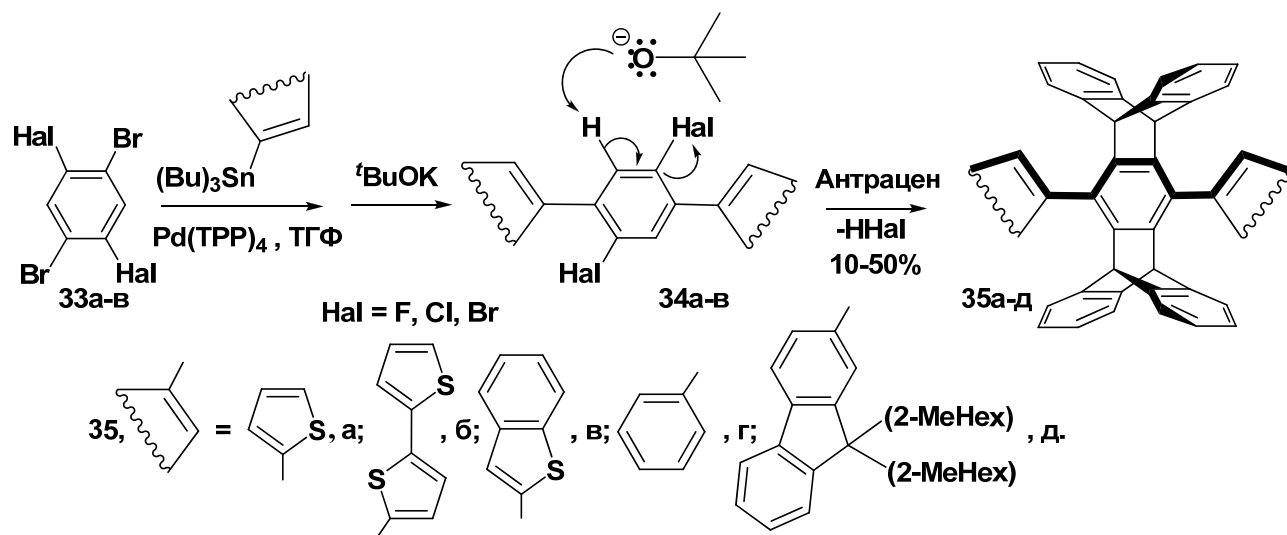
Рис. 17. Отпечаток ноги, загрязненный следами 2,4-динитротолуола (а) и пальца, загрязненного следами пикриновой кислоты (б) на поверхности пленки сенсора **32** при УФ-свете (365 нм).

Принцип контактного обнаружения следовых количеств взрывчатых веществ на поверхностях (руки, обувь, одежда и т. д.) с использованием подобного рода контактных сенсорных полимерных материалов в настоящее время широко задействован в устройствах типа «Х-РАК» используемых войсками стран НАТО при ведении боевых действий в Ираке и Афганистане.

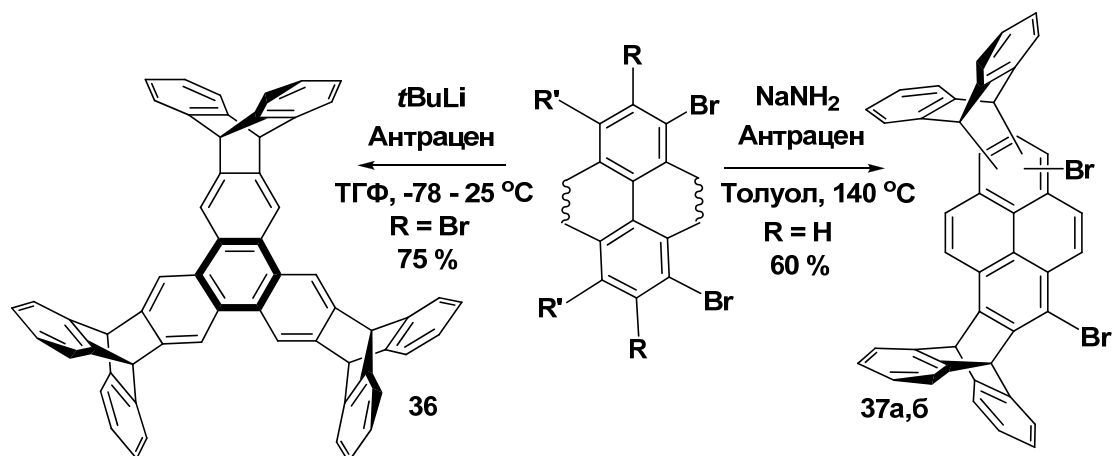
Литературные данные свидетельствуют о значительном повышении эффективности химических сенсоров для ТНТ при введении в их состав фрагментов иптиценов. Например, наиболее эффективными сенсорами для нитроароматических соединений являются производные полиэтинилпентиптиценов. Принято считать, что влияние иптиценов заключается в лишь повышении так называемого «свободного объема» сенсора. При этом не изученной остается способность самих иптиценов образовывать донорно-акцепторные комплексы за счет *инкапсулирования* нитро-ароматических соединений полостью иптицена. Поэтому для оценки комплексообразующих свойств неполимерных материалов, включающих (гет)арил замещенные пентиптицены в работе были синтезированы соединения **35a-д**.

Традиционные способы синтеза иптиценов достаточно трудоемки (вследствие своей многостадийности) и ограничены лишь примерами введения алкильных или алкинильных заместителей на периферию молекулы.

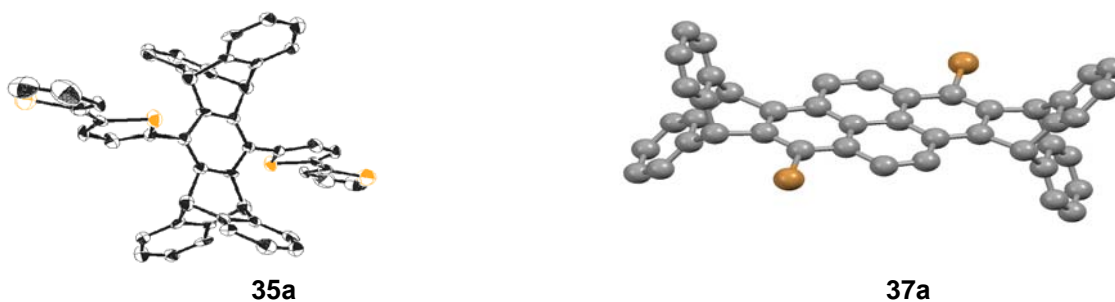
Нами был разработан оригинальный одностадийный метод синтеза гет(арил)-замещенных пентиптиценов, основанный на реакции Дильса-Альдера генерированных *in situ* аринов с антраценом. Так, взаимодействие 1,4-диарил-2,5-дигалогенбензолов **34** с *трет*-бутилатом калия в присутствии избытка антрацена в абсолютном толуоле при 140 °С с выходом 10-70 % приводит к циклоаддуктам **35а-д**. Причем, в реакции могут использоваться любые галогены от I до F. Наиболее оптимальные выходы наблюдались при Hal = Cl.



Метод имеет общее применение и может быть использован для синтеза других полиядерных ароматических систем – потенциальных флуоресцентных сенсоров для нитроароматических соединений. Так, был разработан эффективный метод синтеза 2,3,6,7,10,11-трис-(9Н,10Н-антрацен-9,10-диил)трифенилена («нониптицена») **36** с выходом до 75 % через ступенчатое *in situ* генерирование ариновых интермедиатов при взаимодействии 2,3,6,7,12,13-гексабромтрифенилена с *t*-BuLi в присутствии антрацена в ТГФ при температуре -78 °С. В описанных ранее процедурах синтеза соединения **36** сообщается выход не более 1 %.



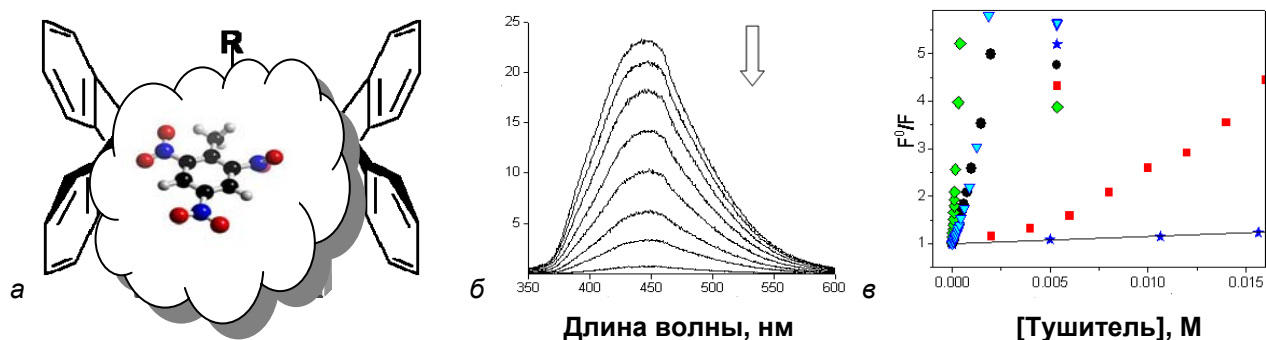
Взаимодействие 1,3,6,8-тетрабромпирена с амидом натрия и антраценом в более жестких условиях с выходом 60% приводит к образованию дибромиптиценов **37а,б** в виде смеси протранственных изомеров. Строение иптиценов **35** и **37** было однозначно доказано методом РСА (Рис. 18).



**Рис. 18. Кристаллическая структура пентиптиценов 35б, 37а**

Полученные соединения представляют собой 3D-структуры с полостью, способной, как предполагалось, вмещать молекулу 2,4,6-тринитротолуола (Рис. 19). При донорно-акцепторном взаимодействии соединения **35** и ТНТ (либо другого нитроароматического соединения) будет иметь место образование  $\pi$ -комплекса включения. При этом при фотовозбуждении полный или частичный перенос электрона с НСМО сенсора (донора) на НСМО нитросоединения (акцептора) приводит к тушению фотолюминесценции (так называемое статическое тушение). Этот принцип лежит в основе фотолюминесцентных методов прямого обнаружения ТНТ и его производных.

Как и ожидалось, в растворах сенсоров **35а-д** в ТГФ или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии нитроароматических соединений при фотовозбуждении наблюдалось интенсивное тушение флуоресценции. Флуориметрическое титрование растворов ( $10^{-6}$  М) сенсоров **35а-г** в ТГФ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и даже в толуоле, являющемся конкурирующим растворителем для нитроароматических соединений, растворами ТНТ (0.01 М), 2,4-ДНТ (0.05 М), НБ (0.5 М), обнаруживает значения констант тушения  $K_a^{sv} = (1.0\text{-}5.0) \cdot 10^3 \text{ моль}^{-1}$ .



**Рис 19. Предполагаемый путь обнаружения ТНТ иптиценом (а). Пример флуоресцентного титрования раствора сенсора 35б раствором ТНТ (б). Зависимость интенсивности тушения ( $F^0/F$ ) флуоресценции сенсора 35б от концентрации тушителя: ТНТ (треугольник), диметилдинитробутана (звезда), 2,4-ДНТ (круг), нитробензола (квадрат),  $\alpha$ -нитронафталина (ромб) (в) [10]**

Для сравнения комплексообразующих свойств нами был синтезирован полимер **38**, разработанный ранее группой профессора Т. Свайгера (Массачусетский Институт Технологии, США) в качестве основного сенсорного компонента для устройств по дистанционному обнаружению нитроароматических соединений. Для этого, пентиптицен дихинон взаимодействовал триметилсилацетиленом лития и полученный 1,4-диэтинилпентиптицен посредством кросс-сочетания по методу Соногаширы с 1,4-бис(додецилокси)-2,5-дииодобензолом давал полимер **38**. Значения констант тушения полимера **38**, полученные в растворах ди-

хлорметана при действии ТНТ (0.01 М), 2,4-ДНТ (0.05 М), НБ (0.5 М) показали их сопоставимость с аналогичными значениями, полученными для «неполимерных» сенсоров **35а-г** (Табл. 2).

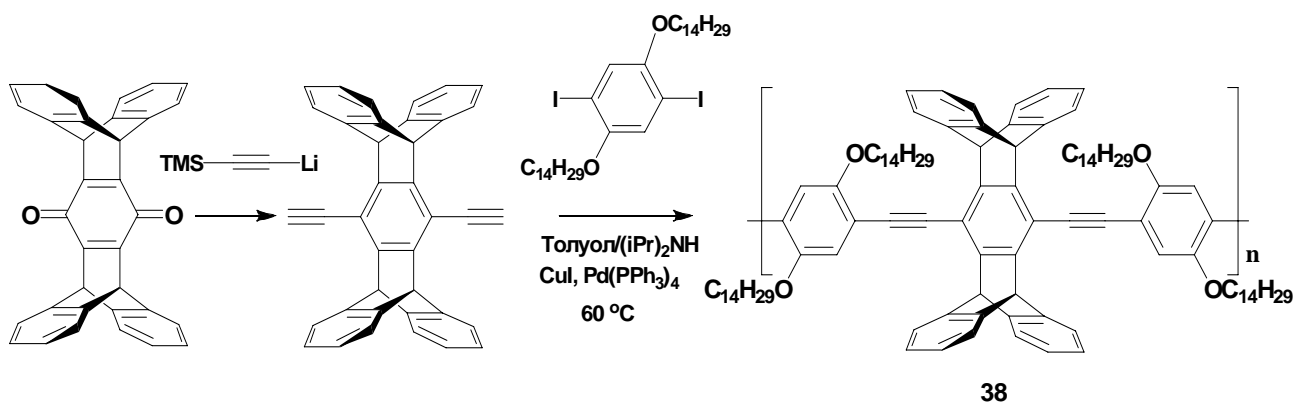


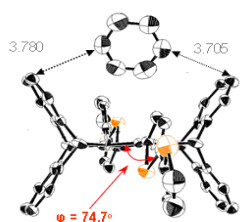
Табл. 1. Константы тушения сенсоров **32**, **35а-г** и **38** по данным флуоресцентного титрования в растворах  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

	$K_{sv}^a \text{ M}^{-1} \mathbf{35a}$	$K_{sv}^a \text{ M}^{-1} \mathbf{35б}$	$K_{sv}^a \text{ M}^{-1} \mathbf{35в}$	$K_{sv}^a \text{ M}^{-1} \mathbf{35г}$	$K_{sv}^a \text{ M}^{-1} \mathbf{32}$	$K_{sv}^a \text{ M}^{-1} \mathbf{38}$
НБ	$2.16 \times 10^3$	$0.91 \times 10^3$	$0.23 \times 10^3$	$4.01 \times 10^3$	$0.60 \times 10^3$ *	$0.30 \times 10^3$
ДМДНБ	80.55	17.62	166.57	233.88	-	14.81
ДНТ	$4.50 \times 10^3$	$1.29 \times 10^3$	$3.03 \times 10^3$	$3.57 \times 10^3$	$0.83 \times 10^3$ *	$1.03 \times 10^3$
ТНТ	$3.33 \times 10^3$	$1.00 \times 10^3$	$1.75 \times 10^3$	$2.76 \times 10^3$	-	$1.47 \times 10^3$

\*-значения констант тушения получены в растворах 1,1,2,2-тетрахлорэтана

Несмотря на вероятность образования кристаллических соединений включения в присутствии избытка 2,4-ДНТ или ТНТ, при кристаллизации сенсора **35б** из бензола в присутствии ДНТ или ТНТ нами наблюдалось образование только кристаллосольвата с включением молекулы бензола (Рис. 20,а), по-видимому, из-за конкурирующего действия последнего. Тем не менее, в присутствии большого избытка нитробензола нами наблюдалось образование кристаллического комплекса «**35б**\*нитробензол» = 1:1 (Рис 20,б). Причем, как и предполагалось, в обоих случаях имеет место перпендикулярная (*face-to-edge*) ориентация (нитро)ароматического гостя внутри молекулы сенсора.

а



б

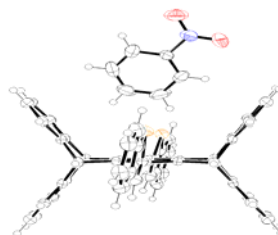
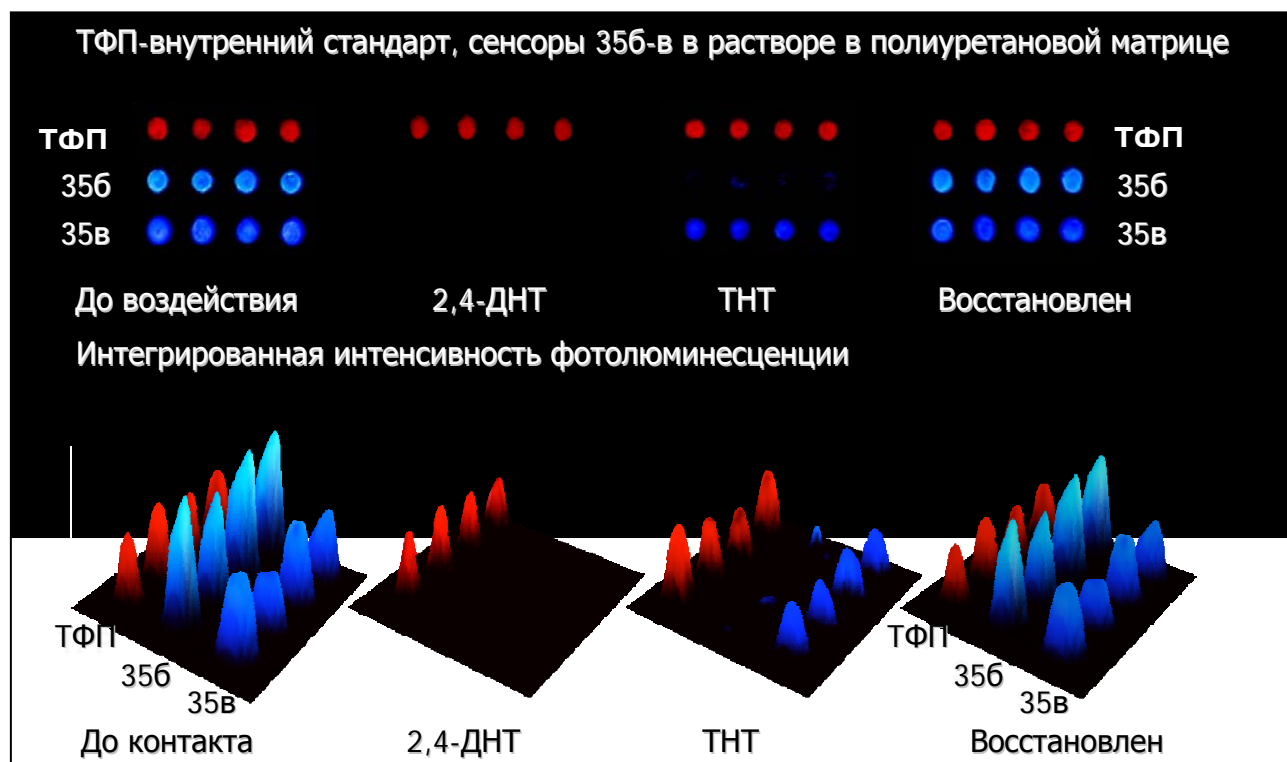


Рис. 20. Кристаллическая структура кристаллосольватов пентиптицена **35б** с бензолом (а) и нитробензолом (б)

Такая высокая селективность неполимерных пентиптиценов к нитроароматическим соединениям делает их весьма перспективными кандидатами для изготовления сенсорных материалов. Поэтому с использованием **35а-г** нами были изготовлены материалы для ТНТ и его производных в воздухе – простейшие прототипы так называемых «ищек для взрывчатых веществ».





**Рис. 21. Взаимодействие сенсоров 356-в с ТНТ и 2,4-ДНТ полиуретановых матрицах [10]**

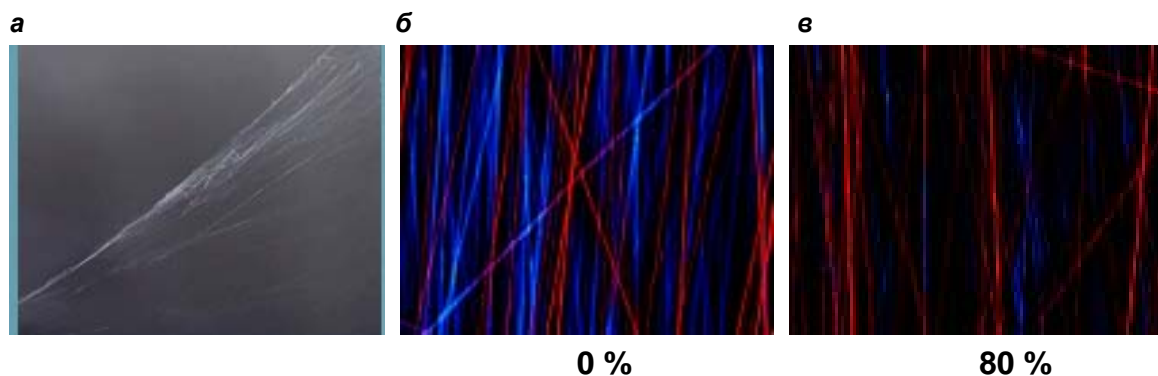
Для этого иптитены **356-в** были помещены внутрь полимерных матриц (полистирола или полиуретана) и полученные растворы были помещены в лунки на поверхность стеклянных чипов. Выбранный нами синтетический дизайн сенсорного материала предполагал синергизм полимерной матрицы (по-видимому, обеспечивающей трехмерную миграцию экситона через пространство полимера при фотовозбуждении сенсора, а также эффективный транспорт нитроароматического соединения к сенсору для эффективного тушения фотолюминесценции) и флуоресцентного сенсора (сигнализирующего о присутствии нитроароматических соединений через тушение флуоресценции при фотовозбуждении).

В результате было показано, что в присутствии ТНТ или 2,4-ДНТ в течение 300-600 секунд происходит тушение флуоресценции материала на 40-60 % по сравнению с внутренним стандартом (тетрафенилпорфирином (TPP)). Это наблюдается визуально, а также может быть оценено посредством интегрирования интенсивности флуоресценции до и после контакта с нитроароматическими соединениями (рис. 21). Взаимодействие обратимо: используемые сенсоры полностью восстанавливают флуоресценцию после обработки воздухом или раствором метанола.

Для эффективной работы сенсорного устройства необходимо обеспечить достаточно короткое время срабатывания при контакте с парами потенциального взрывчатого вещества (2-60 секунд). Полученные результаты взаимодействия на стеклянных чипах показали, что увеличение времени контакта приводит к более интенсивному тушению флуоресценции. Мы предположили, что увеличение степени дисперсности материалов будет прямым образом влиять на их быстродействие.

Для увеличения быстродействия материалов нами были изготовлены сверхтонкие волокна на основе использованных полимеров. Использование процесса так называемого элек-

троспиннинга (электроформования) позволило нам получить полимерные волокна с наименьшей толщиной не более 100 нм (рис. 22).



**Рис. 22. Взаимодействие полученных нановолокон (а) хемосенсоров с парами TNT: 0 сек (б) и 90-100 сек (в)**

Увеличение поверхности материала за счет увеличения его дисперсности значительным образом увеличивает массообмен между сенсором и аналитом (TNT) при аналогичном времени контакта. Поэтому уже в течение первых 90-100 секунд наблюдается тушение флуоресценции более чем на 80% (рис. 22).

Таким образом, в этом разделе установлено, что образование нетипичных изомерных продуктов в реакциях кросс-сочетания по методу Бухвальда-Хартвига, особенно в присутствии сильных оснований может происходить из-за протекания реакции по альтернативному ариновому механизму, вклад которого в образование продуктов реакции определяется степенью стерической затрудненности арилгалогенидов. Было показано, что 1,4-(гет)арилзамещенные пентиптицены, а также другие неполимерные «малые молекулы» (1,2,4-триазины) могут составлять успешную конкуренцию традиционным полимерным сенсорным материалам при обнаружении TNT и его производных в органических растворах и в воздухе. На основе полученных молекул были разработаны высокочувствительные сенсорные материалы для TNT и смесей на его основе.

## **2.2 Флуоресцентные материалы для визуального обнаружения нитроароматических соединений в воздухе. От синтетического дизайна к применению на реальных объектах**

Обеспечение безопасности грузов и почтовых отправок является очень важной задачей. Основная проблема состоит в том, как быстро и безопасно обеспечить проверку большого количества потенциальных террористически-опасных объектов на складах, терминалах аэропортов, вокзалов и т.д. Помочь в этом могут разработанные на предыдущем этапе флуоресцентные материалы.

Для изготовления такого рода материала сенсоры **35** в растворе полиуретановой матрицы ( $10^{-6}$  М) были диспергированы на поверхность промышленно выпускаемого упаковочного пластика и полученный упаковочный материал был нанесен на уменьшенную модель бумажного контейнера, содержащего вещество-имитатор TNT, расположенной в составе других контейнеров на модели грузового поддона. Через 3 часа условно террористически-опасный грузовой контейнер и контейнер сравнения были осмотрены (Рис. 23). В свете УФ-лампы очевидно обнаруживается наличие «TNT» в составе груза контейнеров на условно

террористически-опасный грузовой поддоне, что проявляется в интенсивном тушении флуоресценции на упаковочном пластике в непосредственной близости от источника ТНТ (или другого взрывчатого вещества).

а



б



**Рис. 23. Визуальное обнаружение контейнера с «ТНТ» при помощи обычного упаковочного материала с нанесением сенсора 35: контейнеры при дневном свете (а), в присутствии паров ТНТ при УФ-свете проступает четкий отпечаток «заряженного» контейнера (б)**

Таким образом, подтверждена применимость полученных материалов для экспресс-диагностики тротилсодержащих ВВ на потенциально террористически-опасных объектах.

### **3. Флуоресцентные материалы для визуального обнаружения физиологически-активных анионов в водных растворах<sup>§</sup>**

Анионы широко распространены в природе, используются в пищевых добавках, в качестве поверхностно активных веществ, в синтетических моющих средствах, лекарственных препаратах, удобрениях, а также играют важную роль в биологических/физиологических процессах, происходящих внутри живых организмов. Необходимость поиска новых методов и материалов для количественного и качественного определения анионов и их селективной экстракции (*инкапсулирования*), основанной на методах селективного разделения и выделения (по возможности), представляет собой перспективную ветвь современных исследований.

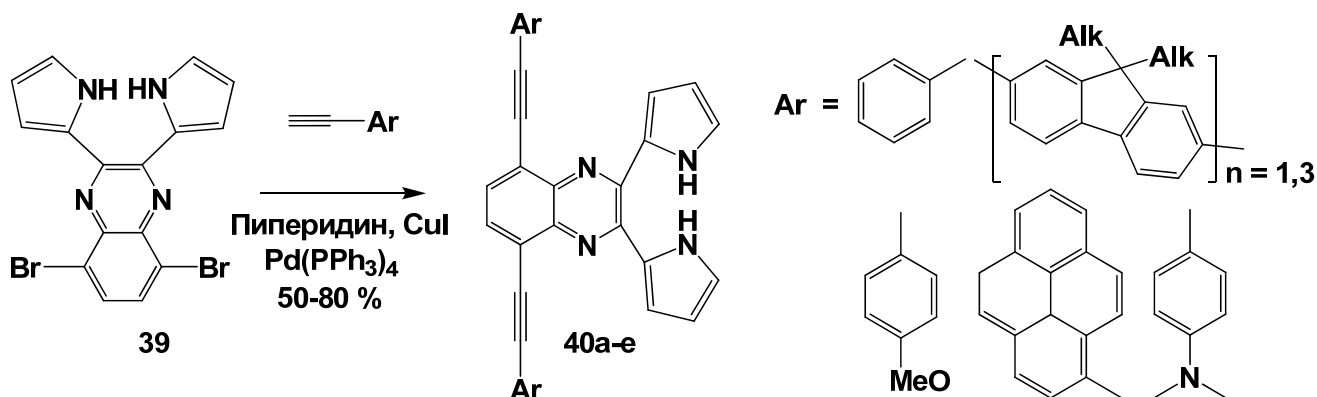
Настоящий раздел посвящен разработке эффективных методов определения биологически активных анионов в водных растворах.

Распространенными элементами синтетических органических рецепторов для анионов являются (бенз)пиррольные фрагменты. Например, 2,3-дипирролилхиноксалин (DPQ) является высокоэффективным хемосенсором для оптического обнаружения аниона F<sup>-</sup>. Вследствие комплексообразования плоского (DPQ) с фторид-анионом (за счет водородных связей между NH пиррола и F<sup>-</sup>) происходит выведение пиррольных заместителей из плоскости сопряжения и изменения электронных свойств молекулы в целом. Результатом этого является изменение окраски раствора 2,3-дипирролилхиноксалина и тушение его флуоресценции, проявляющееся исключительно в присутствии фторид-аниона.

Недостатком сенсора является его низкий квантовый выход ( $\Phi = 13 \%$ ) и, отсюда, низкая эффективность в разбавленных растворах. В работе нами была значительно расширена применимость 2,3-дипирролилхиноксалина для обнаружения анионов через его функционализацию дополнительными флуорофорами. Для этого на периферию дипирролилхиноксалина были введены два атома брома и полученный дибромохиноксалин **39** был подвергнут кросс-

<sup>§</sup> Данная глава работы более подробно изложена в публикациях [5-9, 12-20, 31-38] списка работ автора

сочетанию по методу Соногаширы действием арилацетиленов в растворе пиперидина. Образованию гетероароматических ацетиленов **40a-e** происходит с выходами 60-90%. Введение ароматических заместителей позволяет значительно повысить квантовый выход полученных сенсоров [до  $\Phi = 27-33\%$  (**40a-e**)], а также значительно изменить спектр флуоресценции (с  $\lambda_{\text{max}}^{\text{em}} = 495$  нм (DPQ) до  $\lambda_{\text{max}}^{\text{em}} = 525-620$  нм).



При титровании тетрабутиламмониевыми (ТБА) солями органических анионов ( $10^{-4}$  М) в растворах ДМСО сенсоры **40a-e** ( $10^{-6}$  М) показали селективность не только по отношению к фторид-аниону, но и к биотическому аниону пирофосфата. В обоих случаях происходит тушение флуоресценции (Рис. 24) с константами комплексообразования  $K_a = (1.0-5.0) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ .

Определение анионов в биологических условиях (водных растворах) с использованием синтетических органических рецепторов как правило затруднено вследствие ограниченной растворимости последних в воде, а также из-за сольватации анионов в водных растворах.

В ходе работы нами были разработаны оригинальные приемы для разработки сенсорных материалов, ориентированных на *определения анионов в биологических (на основе воды) жидкостях*.

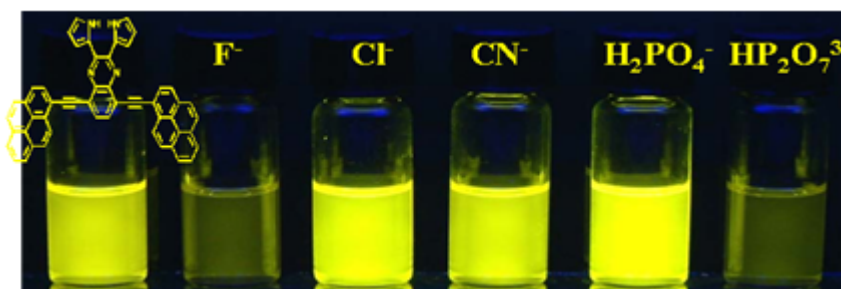
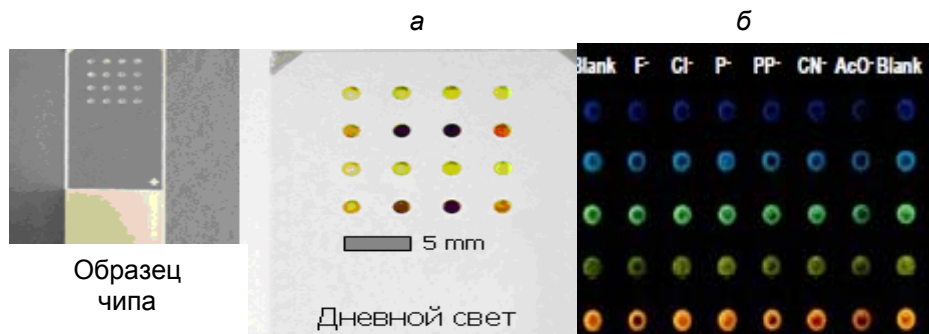


Рис. 24. Изменение флуоресценции пирен-замещенного 2,3-дипирролилхиноксалина **40d** при комплексообразовании анионами в растворе [17]

Для этого синтезированные сенсоры **40a-e** были растворены в полиуретановых матрицах и помещены на поверхность стеклянных чипов (Рис. 25). При контакте с водными растворами гидрофильность полиуретана является движущей силой для транспорта гидратированных органических анионов внутрь полиуретановых матриц. По мере транспорта анионов вглубь полимерной матрицы происходит постепенное связывание сольватных молекул воды с поверхности аниона, и тем самым обеспечивается доставка уже свободного аниона на периферию сенсора. Кроме того, образование водородных связей между мономерными звеньями

полимера и анионом выступает дополнительным фактом, благоприятствующим более прочному комплексообразованию.



**Рис. 25. Изменение флуоресценции сенсоров 40б-е внутри полиуретановой матрицы на поверхности стеклянного чипа при дневном свете в присутствии анионов (а) и УФ-облучении в отсутствие и в присутствии анионов (б) [17]**

Следует отметить, что в отсутствие полимерной матрицы сенсор нерастворим в воде, а в отсутствие сенсора полимерная матрица не проявляет сигнальных свойств по отношению к анионам. Таким образом, синергизм полиуретановой матрицы и химического сенсора расширяет рамки применимости полученного гибридного сенсорного материала и повышает его эффективность в целом.

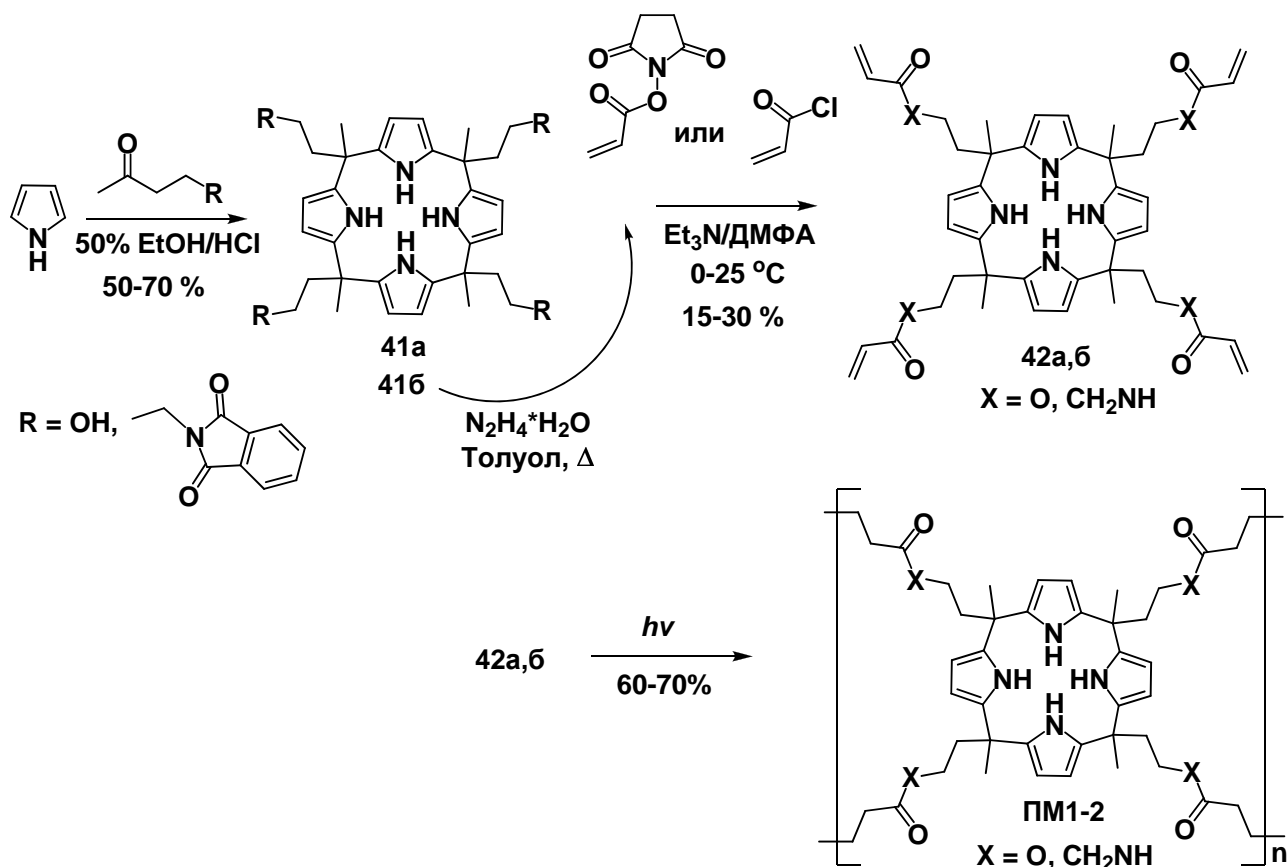
Увеличение количества участвующих в комплексообразовании с анионом водородных связей усиливает комплексообразование. Например, в каликс[4]пирролах в комплексообразовании участвуют уже две пары водородных связей, что обеспечивает эффективное узнавание анионов и нейтральных молекул. Это обуславливает широкую применимость гибридных ион-селективных мембран на основе каликспирролов. В работе был разработан оригинальный способ синтеза ион селективных полимерных мембран, состоящих из каликс[4]пирролов, как перспективных материалов для определения и селективной экстракции анионов.

Традиционным методом синтеза каликс[4]пирролов является конденсация пиррола и соответствующих кетонов в абсолютных условиях в присутствии суперкислот. Нами был предложен метод синтеза каликс[4]пирролов путем конденсации пиррола и кетонов в водно-этанольном растворе в присутствии соляной кислоты. В результате с выходами 50-70% были получены каликс[4]пирролы **41а,б**. Действие хлорангидрида или активного эфира акриловой кислоты в присутствии оснований с выходами 15-30% приводит к тетраакрилатам **42а,б**, последующая полимеризация которых под действием УФ-света количественно приводит к образованию полимеров **ПМ1-2**.

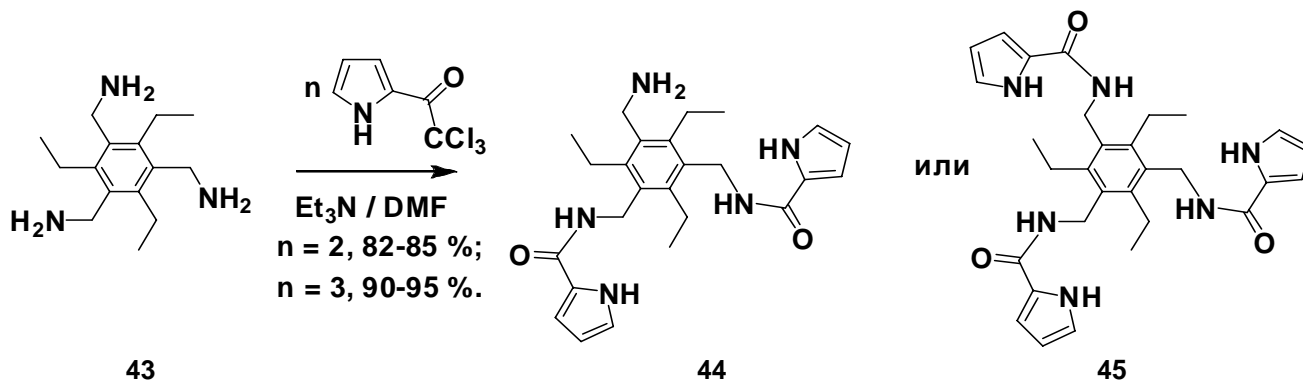
Полученные мембраны оказались достаточно эффективными для обнаружения фторид-аниона в растворах ДМСО. Значение констант устойчивости комплексов «**ПМ-1,2**\*F<sup>-</sup>» достигали ( $K_a \approx 10^3$  моль<sup>-1</sup>).

Во всех описанных ранее случаях комплексообразование с анионами осуществляется на поверхности сенсора и при этом наблюдается тушение флуоресценции сенсора. Между тем в предыдущих главах мы показали, что наиболее эффективное комплексообразование с аналитом достигается за счет полного или частичного *инкапсулирования* аналита полостью рецептора. Подобно тому, как это происходит в живых системах, более эффективное комплексообразование с анионами будет достигаться при использовании синтетических рецепторов с геометрически комплементарными липофильными полостями, способными *инкапсулировать*

анион за счет водородных (или других нековалентных) связей. Более перспективным по сравнению с сенсорами, тушащими флуоресценцию в присутствии анионов, являются флуоресцентные хемосенсоры, усиливающие интенсивность флуоресценции в присутствии аниона, пропорционально концентрации последнего в растворе (так называемые ратиометрические сенсоры), так как в случае первых возможна количественная оценка содержания целевого аниона в анализируемой пробе. В работе был разработан эффективный метод получения треножниковых (*tripod*) ратиометрических хемосенсоров, способных распознавать органические анионы посредством *инкапсулирования*.



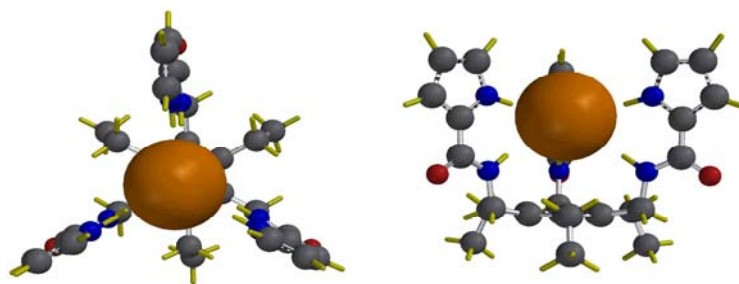
1,3,5-Триэтил-2,4,6-триаминометилбензол **43** является идеальной платформой для конструирования такого анионного сенсора. Структурные особенности, а именно взаиморасположение этильных и аминотетильных групп обеспечивает оптимальную геометрию молекулы с ориентацией аминотетильных групп (прекурсоров для функциональных рук) над плоскостью молекулы.





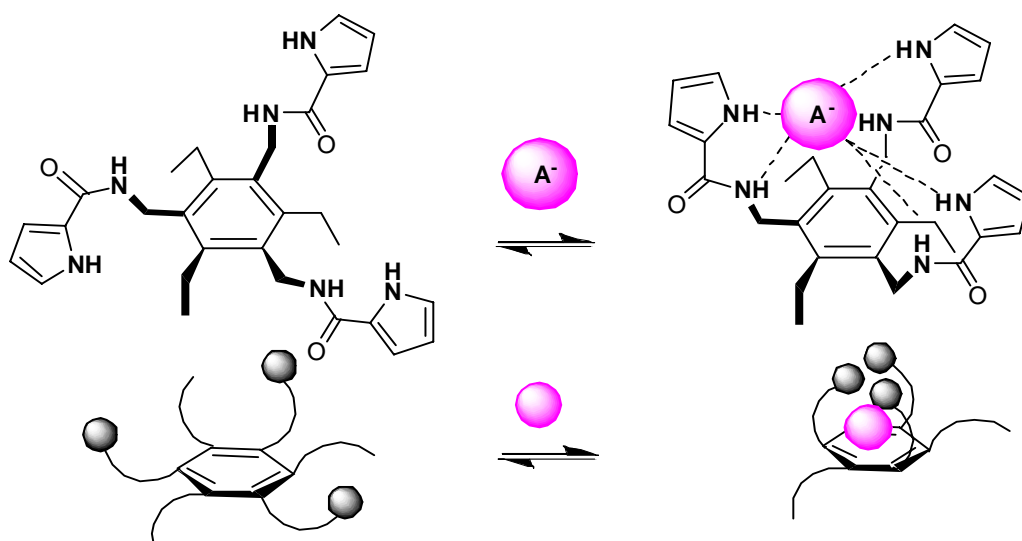
В работе нами был осуществлен эффективный селективный синтез трис-амидопиррольного сенсора **45** и бис-амидопиррольного прекурсора **44**. Так, галоформная реакция между триаминометилбензолом и 2-трихлорацетилпирролом в растворе ДМФА с добавлением триэтиламина с выходами до 95% приводит к бис- или трисамидопиррольным продуктам **44-45**, в зависимости от стехиометрического соотношения реагентов.

Квантово-химические расчеты с привлечением алгоритма DFT B3LYP/1-31G\* демонстрируют оптимальную конформацию **45** при которой все три функциональных руки и шесть пар водородных связей сенсора участвуют в комплексообразовании, как в частности предполагалось для треугольных ( $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ), сферических ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ) (рис. 26) или тетраэдрических ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ ) анионов.



**Рис. 26.** Квантово-химические расчеты предполагаемого комплекса сенсора **45** с бромид-анионом (алгоритм DFT B3LYP/1-31G\*) (расчеты проведены Др. М. Паласиосом (BGSU))

Причем в отсутствие аниона сенсор полностью открыт и обеспечивает свободный доступ аниона внутрь полости сенсора. Движущей силой для транспорта аниона из водного раствора является липофильность(гидрофобность) внутренней поверхности сенсора. При контакте с анионом сенсор «схлопывается», конформационно адаптируясь под анализируемый анион, и данные изменения приводят к смене физического сигнала (флуоресценции в нашем случае). При этом три функциональных «руки» обеспечивают три пары водородных связей для эффективного связывания (*инкапсулирования*) аниона, а также нивелируют сольватирующий эффект растворителя (как правило воды) по отношению к аниону (Рис. 27).



**Рис. 27.** Принцип действия сенсора **45** для распознавания анионов

ЯМР-титрование сенсора **45** ( $10^{-2}$  М) растворами ТБА солей анионов в ДМСО- $d_6$  (Рис. 29б) выявляет слабopольное смещение химических сдвигов протонов фрагментов NH фрагментов пиpола и амида, свидетельствующее о комплексообразовании ( $K_a = 10^2$ - $10^3$  М $^{-1}$ ).

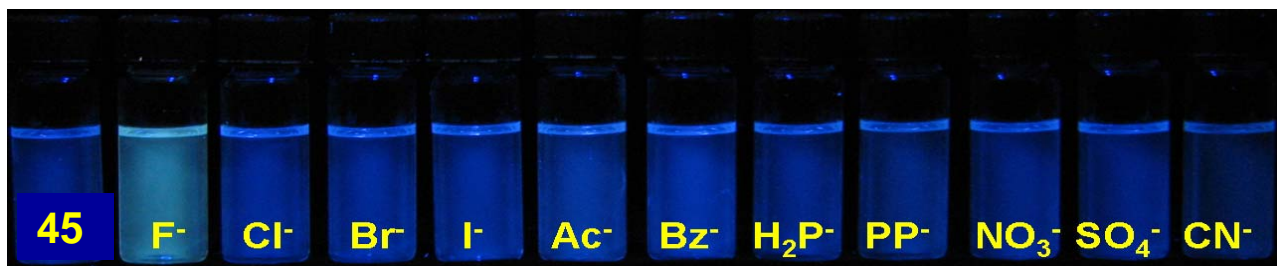


Рис. 28. Взаимодействие сенсора **45** с ТБА солями анионов в растворе ДМСО при УФ-облучении (365 нм)

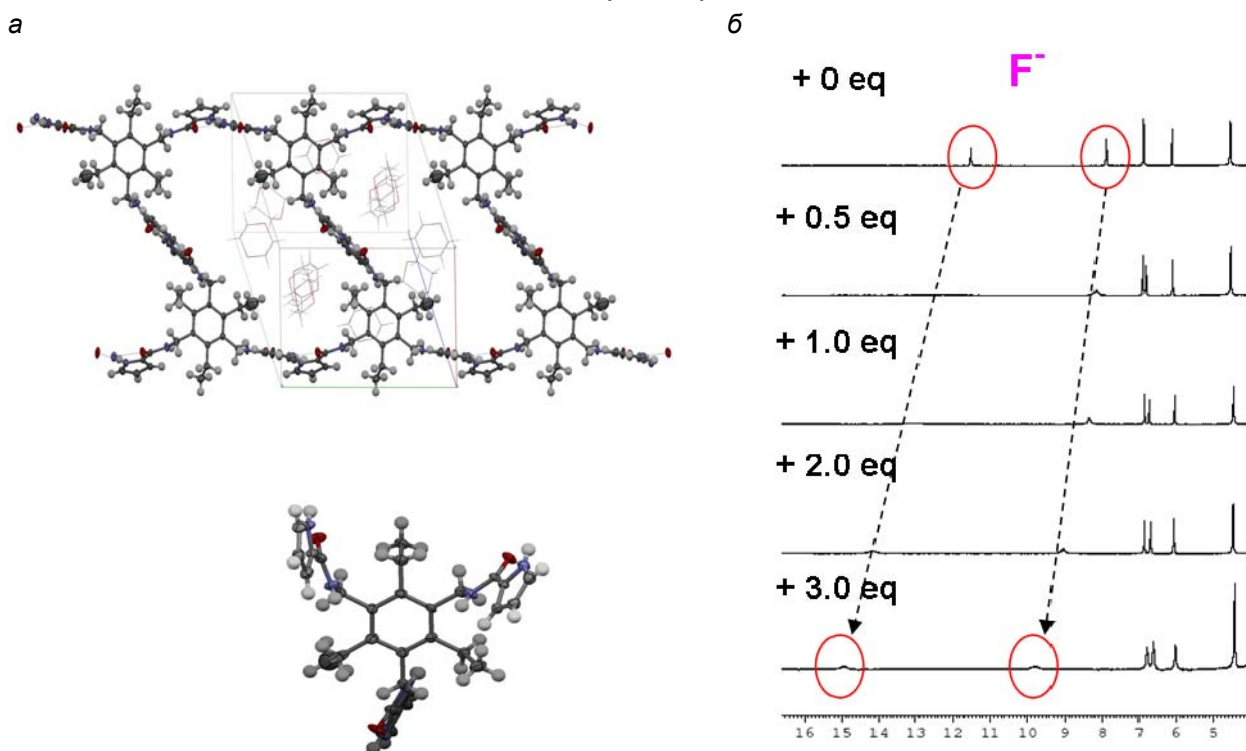


Рис. 29. Данные PCA сенсора **45** (а), пример ЯМР  $^1\text{H}$  титрования сенсора **45** раствором  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$  в растворе ДМСО- $d_6$  (б) [14]

В пользу обратимости комплексообразования свидетельствует отсутствие депротонирования NH фрагментов (Рис. 29). Стехиометрия комплексов 1:1 доказана данными экспериментов «джоб-плотс» (job-plots) в шкале УФ- и  $^1\text{H}$  ЯМР, а также данными масс-спектрометрии (MS-ES, MS-MALDI).

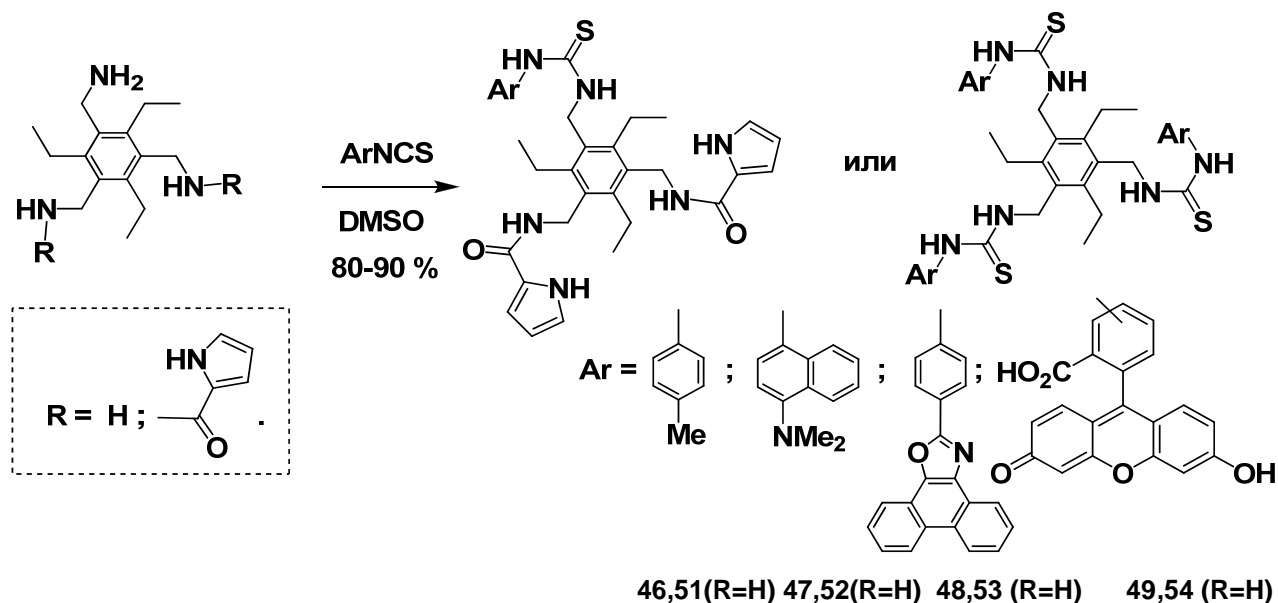
Несмотря на наличие хромофорных групп (триэтилбензол, пирроламид), в присутствии ТБА солей анионов сенсор **45** при УФ-облучении не обнаруживает значительного изменения спектра флуоресценции (Рис. 28). Лишь в случае наиболее электроотрицательного фторид-аниона, являющегося сильным основанием (акцептором протона), наблюдается батохромный сдвиг ( $\Delta\lambda \approx 60$  нм) максимума спектра испускания **45**.

Изучение взаимодействия сенсора **45** с анионами в твердой фазе согласно данным рентгеноструктурного анализа выявляет образование макромолекулярных кластеров связанных межмолекулярными водородными связями (см. рис. 29,а) образование которых происходит



даже в присутствии анионов ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ). В кластерах сенсор **45** представлен в конформации «1-вверх-2-вниз», благоприятствующей образованию сильных межмолекулярных водородных связей между функциональными амидопиррольными фрагментами.

С целью изучения влияния природы доноров водородных связей на комплексообразующую способность хемосенсора взаимодействием бис-амидопиррольного прекурсора **44** и 1,3,5-триэтил-2,4,6-триаминометилбензол **43** с ароматическими изотиоцианатами в растворе ДМСО при комнатной температуре с выходами 80-90% были получены производные тиомочевин **46-54**. Тиомочевины являются сильными донорами водородных связей, и поэтому нами ожидалось значительное повышение эффективности хемосенсоров.



В дополнение к уже имеющимся в составе молекул **44-45** хромофорам на периферию молекул полученных сенсоров через фрагменты тиомочевины были введены дополнительные флуоресцентные фрагменты: толил (**46,51**), нафтил (**47,52**), 2-фенилфенантро[9,10-d]оксазолил (**48,53**), флуоресцеинил (**49,54**). В результате было обнаружено, что в растворе ДМСО при УФ-облучении (365 нм) сенсоры демонстрируют интенсивную фотолуминесценцию в областях 375-460 нм, в зависимости от присутствующего заместителя.

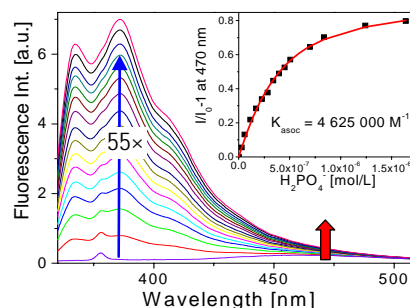


Рис. 30. Пример титрования раствора сенсора **47** в ДМСО раствором  $\text{TBA} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$

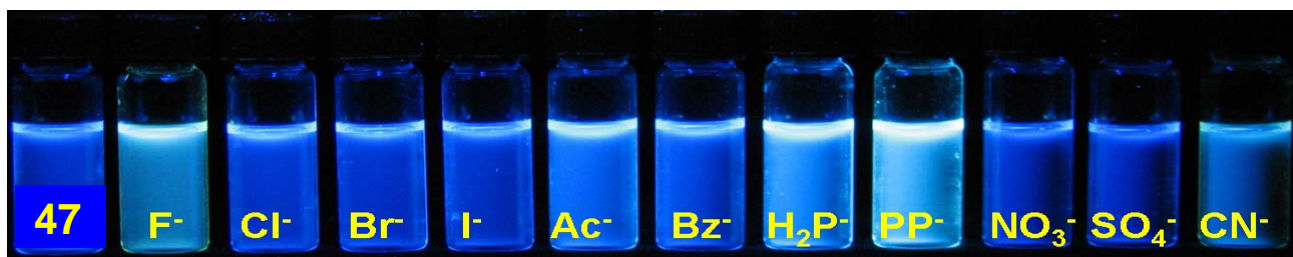


Рис. 31. Взаимодействие сенсора **47** с ТБА солями анионов в водном растворе ДМСО в условиях УФ-облучения (365 нм)

В дополнение к сферическим анионам соединения **46-54** являются геометрически комплементарными по отношению к тетраэдрическим молекулам (фосфаты). Титрование

водных растворов сенсоров **46-54** в ДМСО ТБА солями сферического фторид аниона, а также, что более предпочтительно, тетраэдрического фосфата и пиррофосфата обнаруживает гипсохромный сдвиг максимума спектра испускания ( $\Delta\lambda$  до 70 нм), а также значительное усиление (до 200 раз) интенсивности флуоресценции (Рис. 30, 31). Взаимодействие обратимо: добавление воды приводит к диссоциации комплексов. Стехиометрия комплекса (1:1), а также отсутствие депротонирования было доказано данными  $^1\text{H}$  ЯМР- и УФ-титрования, экспериментами «джоб-плотс» (job-plots), а также спектрометрией MS-MALDI-TOF, MS-ES.

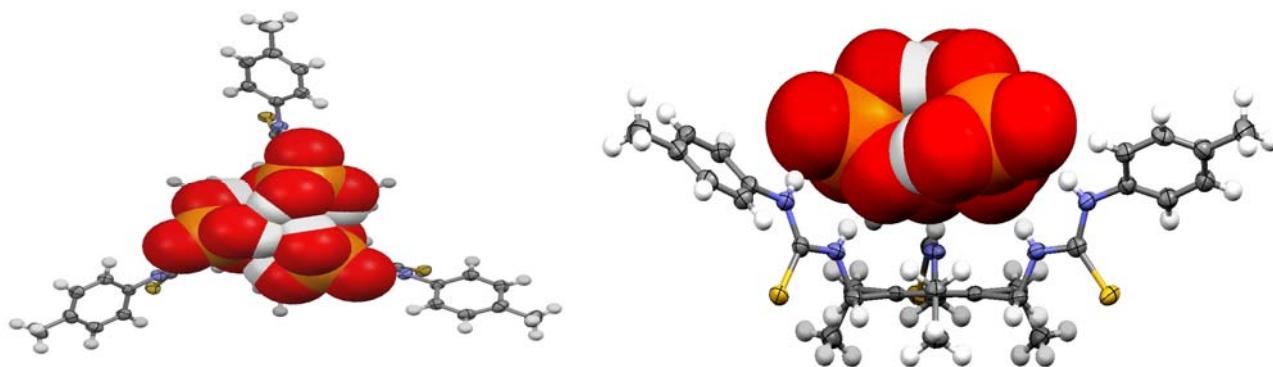
Флуоресцентное соединений **47,48,52,53** титрование водных растворов ДМСО демонстрируют значения констант комплексообразования  $K_a = (1.0-9.0) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ , что лежит в пределах значений констант, описанных в литературе для наиболее эффективных сенсоров для определения анионов.

**Табл. 2. Константы ассоциации сенсоров 47,48,52,53 согласно данным флуоресцентного титрования**

	$K_a, *10^6 \text{ M}^{-1}$			
	$\text{F}^-$	$\text{H}_3\text{CCO}_2^-$	$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^-$
<b>47</b>	<b>3.80</b>	<b>1.10</b>	<b>5.10</b>	<b>0.50</b>
<b>48</b>	<b>3.80</b>	<b>1.20</b>	<b>2.50</b>	<b>1.50</b>
<b>52</b>	<b>8.40</b>	-	<b>4.60</b>	<b>1.10</b>
<b>53</b>	<b>4.00</b>	-	<b>2.30</b>	<b>2.20</b>

Свободный сенсор существует в виде двух конформерных форм «3-вверх» и «1-вверх-2-вниз» (Рис. 29a), которые могут взаимно переходить друг в друга. Присутствие двух конформерных форм для свободного сенсора было продемонстрировано на примере сенсора **51** с использованием низкотемпературных экспериментов  $^1\text{H}$  ЯМР. Так, в растворе 20 % ацетона- $\text{d}_6$  в  $\text{CD}_3\text{CN}$   $^1\text{H}$  ЯМР свободного сенсора **51** при понижении температуры до 230К в области  $\delta = 4.55-4.82$  м.д. происходит удвоение сигналов резонанса протонов метиленовой группы амидометильного фрагмента при примерно равной интенсивности, а также удвоение сигналов резонанса протонов ароматического фрагмента в области  $\delta = 7.30-7.70$  м.д. В присутствии эквимольных количеств фосфат-аниона и сенсора **51** при 230К наблюдается только один набор сигналов соответственно одной конформерной формы для анионного комплекса.

Таким образом, комплексообразование (*инкапсулирование*) с анионом закрепляет сенсор в одной конформации «3-вверх». Этим подтверждается усиление интенсивности флуоресценции сенсоров **47,48,52,53** (до 200 раз) при комплексообразовании с анионами, так как в этом случае делокализация экситона в молекуле сенсора значительно ниже.



**Рис. 32. Кристаллическая структура молекулярного комплекса полученного взаимодействием сенсора 51 и  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{PO}_4^-$  [14]**

Окончательное доказательство строения структуры анионных комплексов как «3-вверх» было получено на основании данных рентгеноструктурного анализа комплекса сенсора **51** и ТБА-фосфата (см. рис. 32). Кристаллы комплекса были получены из водного раствора ацетона в избытка ТБА-фосфата. Наличие трех молекул фосфата в кристаллическом состоянии в комплексе является вполне ожидаемым и подтверждается литературными данными о тенденции фосфатов к образованию тримеров в твердом состоянии за счет образования межмолекулярных водородных связей.

На основании результатов рентгеноструктурного анализа можно сделать предположение о возможности использования данных сенсоров для определения и других, более крупных биологических фосфатов, таких как аденозин моно-, ди- и трифосфаты (АМФ, АДФ, АТФ). Особый интерес в этом ряду представляют высокоселективные флуоресцентные сенсоры для экспресс-мониторинга уровней АМФ, АДФ, АТФ в биологических жидкостях, например в сыворотке крови человека. Согласно последним данным из области клинического анализа превышение уровня органических фосфатов в сыворотке крови пациентов свидетельствует о наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний.

Высокая эффективность сенсоров **46-54** для обнаружения фосфатов послужили основой для разработки сенсорных материалов, состоящих из сенсоров, иммобилизованных в полиуретановых матрицах посредством их совместного растворения в растворе ТГФ. Изготовленные таким образом полимерные сенсоры были нанесены на поверхность стеклянных чипов (см. рис. 33).

Снова, *синергизм полиуретановой матрицы и сенсорных лигандов усиливает эффективность* полученного сенсорного материала. Во-первых, использование таких гибридных материалов решает проблему водорастворимости. В свободном виде сенсоры **46-54** обладают плохой растворимостью в воде. Применение гидрофильных полиуретановых матриц для растворения сенсоров обеспечивает транспорт гидратированного аниона внутрь полимера и создает *непосредственный контакт с растворенным внутри полимера сенсором*. Во-вторых, концентрация сенсоров в полимерах значительно уменьшается при улучшении свойств (отсутствует явление самотушения флуоресценции), а дисперсность полученных материалов, наоборот, значительно увеличивается.

Контрольные эксперименты по обнаружению АМФ, АТФ и других фосфатов в сыворотке крови показали высокую эффективность полученных материалов для обнаружения данных анионов даже в смеси с другими биотическими анионами ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{As}^-$  и т.д.).

Подобно экспериментам в растворах, при действии водных растворов анионов полимерные полимерные мат-

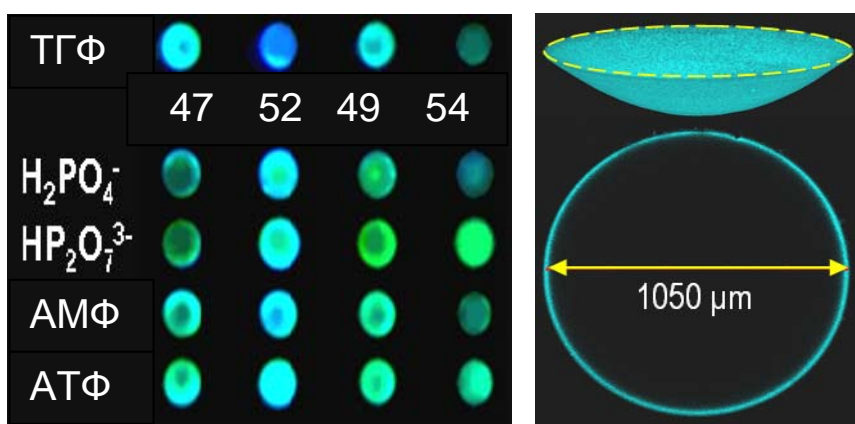


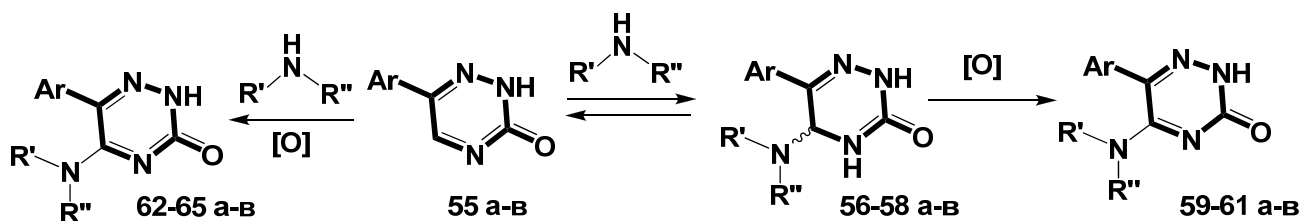
Рис. 33. Определение биологических фосфатов в сыворотке крови [14]

рицы изменяют цвет флуоресценции вследствие гипсохромного сдвига (50-70 нм) и, одновременно, происходит усиление интенсивности флуоресценции образовавшегося комплекса относительно исходного сенсора ратиометрическим образом (увеличение концентрации анионов повышает интенсивность флуоресценции).

Полученные сенсорные материалы показывают высокую избирательность к органическим фосфатам и таким образом могут быть использованы для разработки устройств для экспресс-диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

### Ратиометрические сенсоры на основе 1,2,4-триазин-5(4Н)онов для определения хлорид-аниона и РЕТ-сенсоры для определения фторид-аниона

Производные циклических триазинов представляют значительный интерес для теоретической и прикладной химии, супрамолекулярной в частности. С точки зрения теоретической химии высокая  $\pi$ -дефицитность азинового цикла обуславливает возможность прямого введения электрон-избыточных реагентов в триазиновый цикл, используя методологию  $S_N^H$ . Так нами были разработаны методы прямого неактивированного введения фрагментов *N*-центрированных нуклеофилов в 1,2,4-триазины с образованием соответствующих продуктов замещения и присоединения **56-65**.



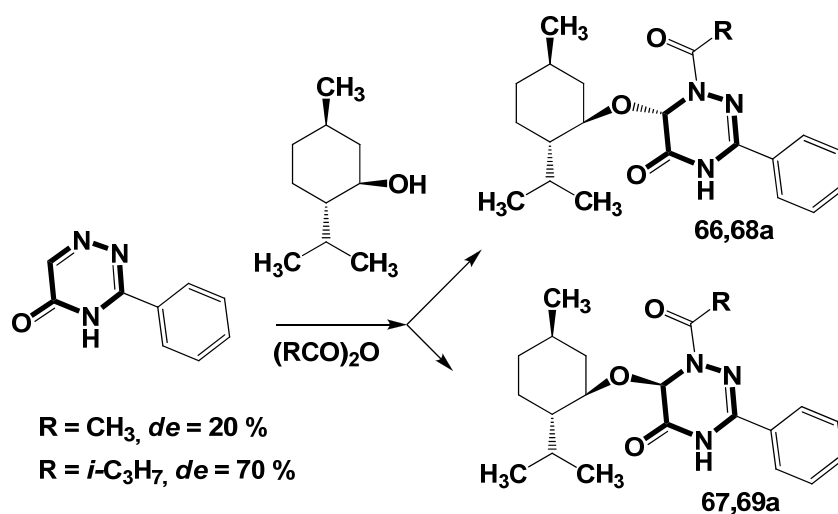
**55-65**, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), R'R''N = пирролидино (56, 59), морфолино (57, 60), пиперидино (58, 61), циклогексиламино (62), бензиламино (63), аминоэтиламино (64), аминогексиламино (65).

Продукты замещения, являясь 6-азааналогами цитозина, представляют интерес в качестве потенциальных физиологически-активных средств.

Следует отметить, что при образовании продуктов присоединения в ходе нуклеофильной атаки на прохиральный атом углерода в азиновом цикле происходит генерирование асимметрического  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода, поэтому эти соединения (промежуточные  $\sigma$ -аддукты в реакциях  $S_N^H$ ) представлены в виде смеси двух стереоизомеров. При оценке их потенциального физиологического действия нами учитывалось, что в живых организмах биохимические реакции стереоспецифичны, так как ферменты и рецепторы обладают высокой степенью ассиметричности. Вследствие этого такие стереоизомеры могут по-разному распределяться в тканях живых организмов и при этом обладать различным сродством к рецепторам или выступать в качестве стереоселективных рецепторов для физиологически-активных веществ (аналитов). При этом комплексы, образуемые этими стереоизомерами посредством взаимодействия с рецептором или аналитом обладают разными свойствами (устойчивостью). В связи с вышесказанным при нуклеофильной атаке по незамещенному циклическому атому углерода в азилах приоритетным является получение энантимерно-чистых  $\sigma^H$ -аддуктов.

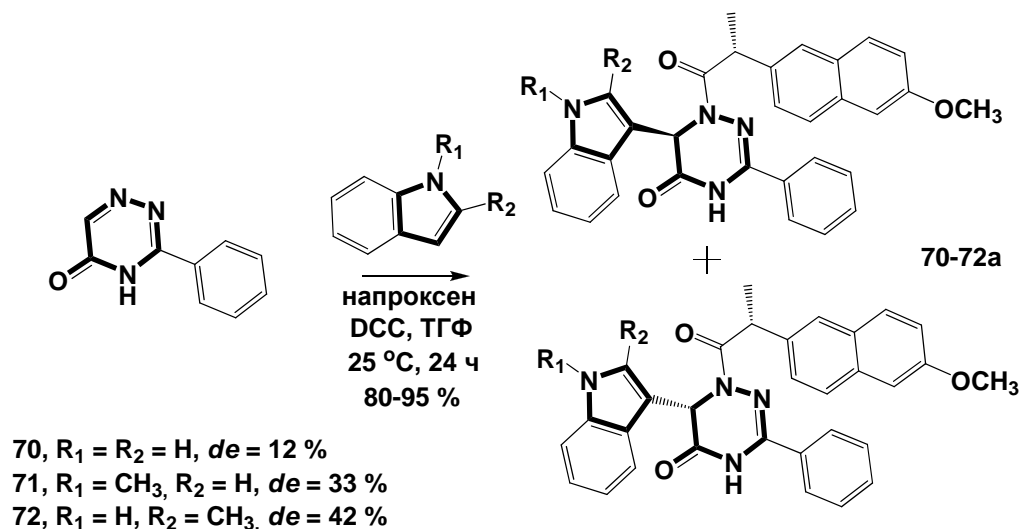
Нами было показано, что взаимодействие ацилированных форм 1,2,4-триазин-5(4Н)-

онов с *C*-, и *O*-центрированными нуклеофилами приводит к образованию стабильных  $\sigma^H$ -аддуктов может протекать с высокой степенью диастереоселективности.



Так, при действии хиральных *O*-нуклефилов (*l*-ментол) в условиях ацилирования путем увеличения размера заместителя возле реакционного центра диастереоселективное протекание реакции ведет к образованию *6S*-диастереоизомеров **66,68a** ( $R = \text{Me}$ ,  $de = 20\%$ ,  $R = i\text{Pr}$ ,  $de = 70\%$ ).

При использовании ахиральных *C*-нуклеофилов - индолов - использование энантиомерно-чистого ацилирующего агента напроксена ((*S*)-6-метокси- $\alpha$ -метил-2-нафталинуксусной кислоты) также приводит к образованию диастереомерных продуктов, причем степень диастереоселективности реакции аналогичным образом прямо пропорционально зависит от размера заместителя возле реакционного центра ( $R_1$ ,  $R_2$  в индоле).



С точки зрения прикладной химии, продукты присоединения *N*-нуклеофилов, а также *C*- и *O*-нуклеофилов являются 6-азааналогами цитозина, урацила и тимина – оснований нуклеиновых кислот и компонентов циклических полипептидов. *In vivo* эти соединения вовлечены в большое число превращений, немаловажную роль в которых играют обратимые нековалентные взаимодействия с участием супрамолекулярных связей, таких как водородные связи, гидрофобные взаимодействия, стэкинг, катион- $\pi$ -взаимодействия и др. В последнее десятилетие значительное внимание уделяется изучению нового типа супрамолекулярных связей – анион

(или, более точно неподеленная пара электронов)- $\pi$ -взаимодействий. В частности, теоретическими расчетами и рентгеноструктурными методами показано образование таких связей при взаимодействии гет(арил)-содержащих аминокислот, пептидов и протеинов с «биотическими» анионами ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  и др.). Причем, участие других типов взаимодействий (водородного связывания, электростатических и ион-дипольных) усиливает притяжение между  $\pi$ -электронным облаком (гет)ароматической системы и анионом.

В связи с вышесказанным полученные нами производные 1,2,4-триазинов **70-72**, а также продукты **73-76** представляли значительный интерес для супрамолекулярной химии в качестве потенциальных рецепторов для органических анионов. Эти триазины имеют в своей структуре несколько центров, обуславливающих эффективное связывание анионов через нековалентные взаимодействия, в частности NH-фрагменты (бенз)пирролов и циклических амидов, а также латентные фрагменты тиомочевины (в сенсоре **76**) - доноры водородных связей. В дополнение, N-ацилированный 1,2,4-триазиновый фрагмент является потенциальным донором  $\pi$ -связи.

Полученные соединения **70-76** показали высокую перспективность для обнаружения хлорид-аниона в водных растворах. Так, при ЯМР  $^1\text{H}$  титровании сенсоров **70-76** в растворах водного (5 %) ДМСО- $\text{d}_6$  растворами тетраметиламмоний хлорида ( $\text{TMACl}$ ) наблюдается образование молекулярного комплекса «триазин\* $\text{Cl}^-$ » слабopольное смещение сигналов протонов фрагментов NH индола (см. рис. 34), а также фрагмента NH тиомочевины (для **76a**) при повышении концентрации  $\text{TMACl}$ . Добавление растворов солей других анионов ( $\text{TBA}^-\text{Br}$ ,  $\text{TBA}^-\text{I}$ ) не приводит к изменениям спектра ЯМР  $^1\text{H}$  сенсоров.

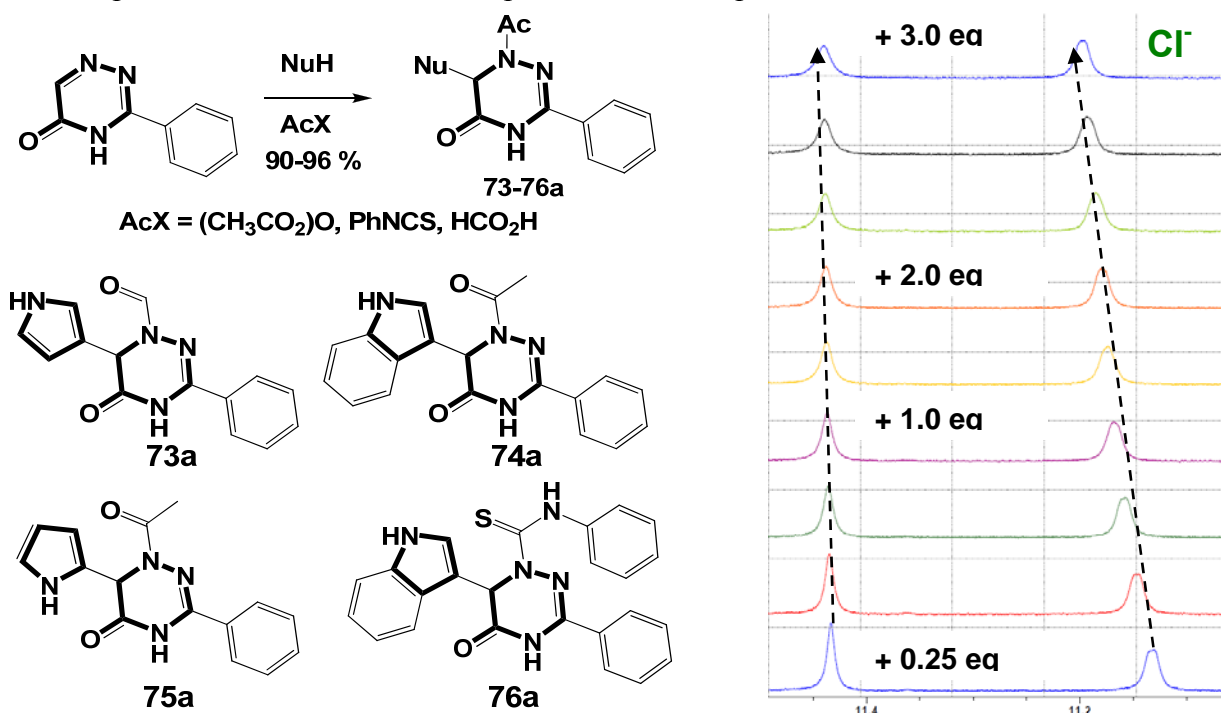


Рис. 34 Фрагмент ЯМР  $^1\text{H}$  титрования сенсора **70a** раствором  $\text{TMA}^+\text{Cl}^-$  в ДМСО- $\text{d}_6$

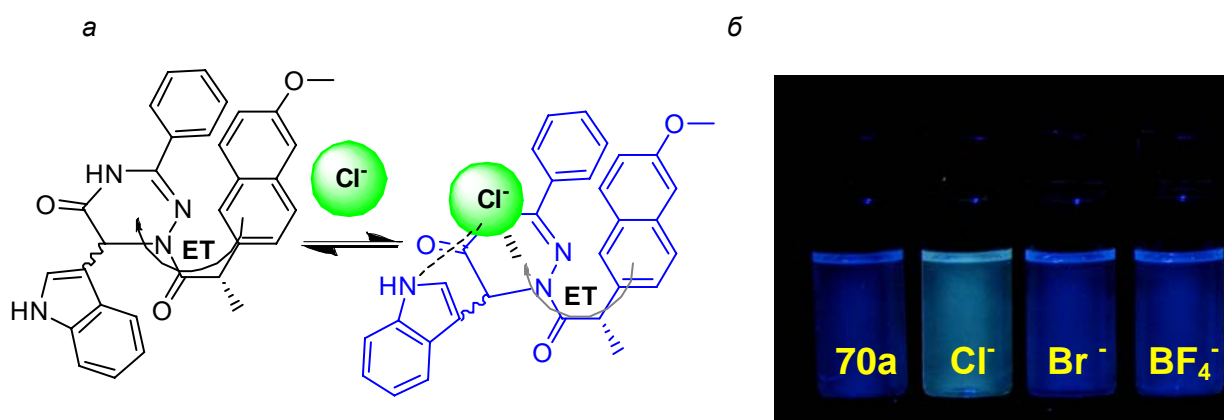
Полученный результат является чрезвычайно важным с точки зрения получения сенсоров, высокоселективно обнаруживающих хлорид анион в биологических жидкостях. Согласно литературным данным, повышенный уровень хлорид-аниона в крови пациентов является



свидетельством наличия сердечно-сосудистых или генетических заболеваний (муковисцидоз).

Из-за наличия фрагментов напроксена, в соединения **70-72** обладают флуоресценцией в области 315-317 нм ( $\Phi^{фл} = 5-6 \%$ ). Интересным свойством данных соединений является их двойственный характер при взаимодействии с анионами.

Так, в растворе ДМСО присутствии эквимольных количеств ТБА-хлорида на фоне слабополюного смещения сигналов протонов NH-фрагментов (см. рис. 34), происходит усиление интенсивности флуоресценции в 1.1-1.5 раза, что фиксируется визуально (см. рис. 35,б). По-видимому, в присутствии аниона (рис. 35,а) вследствие конформационных изменений (образованием дополнительной водородной связи с NH-фрагментом индола и триазина) повышается интенсивность FRET - процесса – процесса переноса энергии от донора (нафталина) к акцептору (триазину). Причем, усиление флуоресценции сенсоров **70-72** наблюдается исключительно в присутствии хлорида аниона, даже в присутствии других анионов.



**Рис. 35. Возможные конформационные изменения структуры сенсора 70а (а), визуально фиксируемое усиление флуоресценции сенсора 70а в присутствии хлорид-аниона (б)**

Добавление эквимольных количеств фторид-аниона (в виде ТБА-фторида), наоборот, приводит к полному тушению флуоресценции. Тушение флуоресценции происходит вследствие депротонирования гетероциклического фрагмента, что фиксируется в шкале ЯМР  $^1\text{H}$  (исчезновение сигналов резонанса протонов NH и появление сигналов резонанса протонов аниона  $\text{HF}_2^-$ ), еще более интенсифицирующего интермолекулярный перенос электрона от донора к акцептору - типичный пример так называемого PET-процесса (*PET – photoinduced electron transfer*).

На основании данных флуоресцентного титрования сенсоров **70-72** нами были рассчитаны значения констант комплексообразования для хлорид- и фторид-аниона равные соответственно  $K_a^{F^-} = (1-3.0) \times 10^5 \text{ моль}^{-1}$  и  $K_a^{Cl^-} = (2-5.0) \times 10^4 \text{ моль}^{-1}$ , что лежит в пределах значений констант, описанных в литературе для наиболее эффективных сенсоров для определения анионов.

Таким образом, нами был разработан новый тип высокоэффективных флуоресцентных сенсоров **47,48,52,53** и **70-72** для определения биотических анионов в биологических средах. Показана высокая избирательная активность сенсоров **47,49,52,54** для определения биогенных фосфатов. Также показан двойственный характер сенсоров **70-72**, способных выступать как PET-сенсоры для фторид аниона и как высокоселективные ратиометрические флуоресцентные сенсоры для хлорид-аниона.

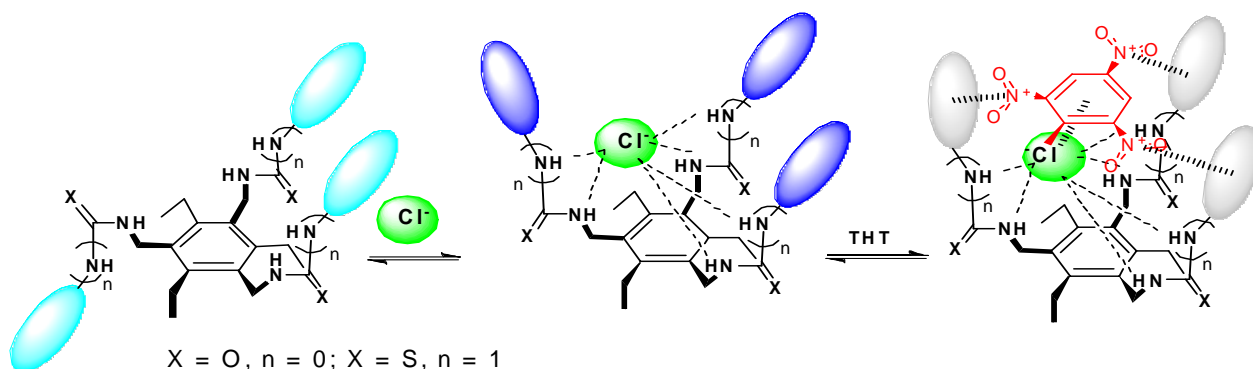


#### 4. Адаптирующиеся флуоресцентные сенсоры для обнаружения ТНТ и его производных

На основании полученных результатов взаимодействия сенсоров **46-54** с анионами в работе был разработан принципиально новый тип флуоресцентных сенсоров для нитроароматических соединений – адаптирующиеся сенсоры.

Так, описанные ранее примеры флуоресцентных сенсоров для нитроароматических соединений являются статическими, то есть сохраняющими свои геометрические размеры при действии данных аналитов. Более перспективными являются описанные ранее для анионов динамические сенсоры, адаптирующие свои геометрические параметры под конкретный аналит, так как в этом случае происходит более эффективное связывание последнего.

Для этого было исследовано взаимодействие полученных ранее сенсоров типа «треножник» **47, 52-53** с нитроароматическими соединениями в присутствии хлорид-аниона. Механизм действия сенсоров основан на том, что при взаимодействии с органическими анионами происходит усиление флуоресценции (вследствие меньшей делокализации экситона) и «запирание» сенсора в конформации «три вверх» (рис. 36). При комплексообразовании с нитроароматическими соединениями происходит тушение флуоресценции образованного донорно-акцепторного комплекса «хемосенсор-нитроароматическое соединение».



**Рис. 36. Конформационные изменения структуры сенсоров **47, 52-53** в присутствии хлорид аниона и тринитротолуола**

Движущей силой для комплексообразования с нитроароматическим соединением по-видимому является его *инкапсулирование* за счет возможности образования четырех  $\pi$ -связей: 1 «анион- $\pi$ -связь» между *инкапсулированным* анионом и нитроароматическим фрагментом и 3 «анион- $\pi$ -связи» между нитрогруппами и ароматическими фрагментами.

Так, флуоресцентное титрование 1:1 комплексов сенсоров **47, 52-53** ( $10^{-6}$  М) и ТБА-хлорида в дихлорметане и ТГФ растворами 2,4-ДНТ (0.05 М) и пикриновой кислоты (0.01 М) обнаруживает тушение флуоресценции при значении констант тушения  $K_a^{sv}$  порядка  $10^3$  М $^{-1}$ .

Следует отметить, что титрование сенсоров **52 - 53**, проведенное в отсутствие ТБА хлорида демонстрирует уменьшение значений констант тушения  $K_a^{sv}$  до порядка  $10^2$  М $^{-1}$ , по-видимому, как результат менее эффективного переноса экситона к электронакцепторным нитроароматическим соединениям при фотовозбуждении.

Таким образом, разработан новый тип адаптирующихся флуоресцентных сенсоров для нитросоединений. Показана высокая эффективность применения полученных сенсоров для обнаружения нитросоединений в органических растворах.

## Выводы:

1. Разработано новое направление в современной органической химии, основанное на использовании синтетических *инкапсулирующих* рецепторов и процессов полного или частичного *инкапсулирования* для эффективного визуального обнаружения, селективной экстракции, обратимого хранения и (по возможности) последующей химической утилизации катионов, анионов и нейтральных молекул. Продемонстрировано усиление сенсорного отклика рецепторов по отношению к анализам, вследствие *инкапсулирования*.
2. Впервые получены хиральные *инкапсулированные нитрозирующие реагенты* на основе оптически активных каликсаренов. Показана возможность кинетического разделения рацемических смесей амидов карбоновых кислот с применением хиральных инкапсулированных нитрозирующих реагентов.
3. На основе каликс[4]аренов впервые были синтезированы и охарактеризованы синтетические нанотрубки и продемонстрирована возможность *транспорта*  $\text{NO}^+$  *внутри полученных нанотрубок*, а также возможность дозированного выделения нитрозониевого катиона с образованием нитрозониевых комплексов различной стехиометрии.
4. На примере 1-галоген-2,5-ди(гет)арилбензолов в условиях аминирования по Бухвальду-Хартвигу было доказано превалирование аринового механизма над механизмом кросс-сочетания. Структура полученного в условиях кросс-сочетания аринового интермедиата была зафиксирована через последующее химическое превращение, строение продукта которого было однозначно доказано методом РСА.
5. Показана применимость методов, основанных на генерировании аринов *in situ*, для эффективного синтеза полиароматических иптиценов – потенциальных химических сенсоров для электрон-дефицитных соединений.
6. Впервые выделены в твердом состоянии и охарактеризованы с использованием физико-химических методов стабильные твердые комплексы с переносом заряда между ароматическими субстратами (каликс[4]аренами) и *реальными объектами*, газообразными окислами азота (IV) ( $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ ), систематически изучена их устойчивость.
7. Продемонстрирована возможность использования полученных нитрозониевых комплексов каликс[4]аренов – «*инкапсулированных нитрозирующих реагентов*» – в качестве региоселективных нитрозирующих реагентов. Впервые продемонстрировано явление количественного (без потери нитрозирующей функции) межмолекулярного переноса молекулы *инкапсулированного* гостя  $\text{NO}^+$  между каликс[4]аренами.
8. Были предложены оригинальные методы для разработки сенсорных материалов, ориентированных на *определения анионов в биологических (на основе воды) жидкостях*.
9. На основе шестизамещенного бензола синтезирован новый тип эффективных рациометрических флуоресцентных сенсоров для органических фосфатов. Потенциальная применимость данных сенсоров для экспресс-диагностики сердечно-сосудистых заболеваний показана на примере обнаружения биогенных фосфатов в сыворотке крови.
10. Впервые методом РСА установлены конформации полученных сенсоров в свободном состоянии и в составе анионного комплекса с фосфат-анионом.

11. Показана высокая эффективность использования мономолекулярных флуоресцентных сенсоров и полимерных матриц на их основе для визуального обнаружения нитроароматических соединений и ТНТ в растворах и в воздухе.
12. Продemonстрировано явление синергизма хемосенсора и полимерной органической (неорганической) матрицы гибридного сенсорного материала, усиливающее сенсорную эффективность последнего.
13. Впервые показано усиление сенсорных характеристик полимерных гибридных хемосенсоров для ТНТ при использовании техники наноструктурирования (на основе электроформования)

*Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:*

**Монография:**

1. Г.В. Зырянов; И.С. Ковалев; Д.С. Копчук; О.Н. Чупахин «Визуальное и электрохимическое обнаружение нитросодержащих взрывчатых веществ», Екатеринбург, Издательство УрФУ, **2011**, 84 с.

**Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК:**

2. Pavel Anzenbacher, Jr., Lorenzo Mosca, Manuel A. Palacios, Grigory V. Zyryanov, Petr Koutnik «Iptycene-Based Fluorescent Sensors for Nitroaromatics and TNT» *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12712 – 12718
3. Зырянов Г. В., Цейтлер Т. А., Егоров И. Н., Копчук Д. С., Ковалев И. С., Медведевских А. С., Русинов В. Л., Чупахин О. Н. «3-Арил-6-индолил-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны в качестве флуоресцентных хемосенсоров для нитроароматических соединений» *Бутлеровские сообщения*, **2012**, Т.30. №6, 63-66.
4. И.С. Ковалев, Д.С. Копчук, Г.В.Зырянов, П.А. Слепухин, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин «Ариновые интермедиаты в синтезе полиядерных гетероциклических систем» *ХГС*, **2012**, № 4, 576-587.
5. И.Н. Егоров, Г.В.Зырянов, П.А. Слепухин, Т.А. Цейтлер, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин «Взаимодействие 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она с природными спиртами, содержащими асимметрический атом углерода в ацилирующих условиях» *ХГС*, **2012**, № 4, 670-679.
6. Г.В. Зырянов; И.С. Ковалев; И.Н. Егоров; В.Л. Русинов; О.Н. Чупахин «Синтез 1-амино-2,5-ди(тиен-2-ил)-бензолов - потенциальных мономеров для синтеза гибридных политиофеновых анионных сенсоров» *Известия Академии Наук, Серия Химическая*, **2012**, № 2, 302-306.
7. Г.В. Зырянов; И.С. Ковалев; И.Н. Егоров; В.Л. Русинов; О.Н. Чупахин «Синтез симметричных дикарбазолдифенилов – компонентов фосфоресцентных органических светоизлучающих диодов (PHOLED) с использованием органокупратов», *ХГС*, **2011**, 5, 692-695.
8. Ilya N. Egorov, Tatyana A. Tseitler, Grigory V. Zyryanov, Vladimir L. Rusinov, Oleg N. Chupakhin «Addition of C-nucleophiles to 5-phenylpyrimidin-2(1H)-ones and 6-phenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one», *ARKIVOC*, **2011** (x) 312-323.
9. Montes, Victor A.; Zyryanov, Grigory V.; Danilov, Evgeny; Agarwal, Neeraj; Palacios, Manuel A.; Anzenbacher, Pavel, Jr. “Ultrafast Energy Transfer in Oligofluorene-Aluminum Bis(8-hydroxyquinoline)acetylacetone Coordination Polymers“. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(5), 1787-1795.
10. Wang, Zhuo; Palacios, Manuel A.; Zyryanov, Grigory; Anzenbacher, Pavel, Jr. “Harnessing a ratiometric fluorescence output from a sensor array“. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14(28), 8540-8546.
11. Zyryanov, Grigory V.; Palacios, Manuel A.; Anzenbacher, Pavel, Jr. “Simple molecule-based fluorescent sensors for vapor detection of TNT“. *Org. Lett.* **2008**, 10(17), 3681-3684.

12. Palacios, Manuel A.; Wang, Zhuo; Montes, Victor A.; Zyryanov, Grigory V.; Anzenbacher, Pavel, Jr. "Rational Design of a Minimal Size Sensor Array for Metal Ion Detection". *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(31), 10307-10314.
13. Zyryanov, Grigory V.; Kinstle, Thomas H.; Anzenbacher, Pavel, Jr "Synthesis of calix[4]pyrrole-based acrylate and acrylamide monomers: precursors for preparation of anion-selective polymer membranes". *Synlett.* **2008**, *8*, 1171-1174.
14. Grigory V. Zyryanov; Manuel A. Palacios and Pavel Anzenbacher, Jr. "Rational Design of a Fluorescence-Turn-On Sensor Array for Phosphates in Blood Serum" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7715-7716+Cover Illustration.
15. Palacios, M.A.; Wang Z.; Montes V.A., Zyryanov G.V.; Haush B.J.; Anzenbacher Jr. P. "Hydroxy-quinolines with Extended Fluorophores: Arrays for Turn-On Ratiometric Sensing of Cations" *Chem. Comm.* **2007**, *36*, 3708-3710+Cover Illustration.
16. Leandro A. Estrada; Victor A. Montes; Grigory Zyryanov and Pavel Anzenbacher Jr. Triplet energy studies of thiophene and para-phenylene based oligomers *J. Phys. Chem.B.*, **2007**, *111* (25), 6983 - 6986.
17. Manuel A. Palacios; Pohl, Radek; Zyryanov, Grigory; Anzenbacher, Pavel, Jr. "Anion sensors in polyurethane matrices: synergy between matrix and sensor materials improves selectivity of the sensing process" *PMSE Preprints.*, **2007**, *96*, 595-596.
18. Egorov, Ilya N.; Zyryanov, Grigory V.; Ulomsky, Eugeny N.; Rusinov, Vladimir L.; Chupakhin, Oleg N. "Asymmetric induction in the reactions of 3-aryl-1,2,4-triazin-5(4H)-ones with C-nucleophiles" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*(42), 7485-7487
19. I. N. Egorov; G. V. Zyryanov; V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin "Asymmetric induction in the nucleophilic addition in the series of aromatic azines" *Russian Chemical Reviews.* **2005**, *74*(12), 1073-1087.
20. N. A. Itsikson; G. V. Zyryanov; O. N. Chupakhin; A. I. Matern. "Heteroditopic receptors" *Russian Chemical Reviews.* **2005**, *74*(8), 747-755.
21. D. M. Rudkevich; Y. Kang; A. V. Leontiev; V. G. Organo; G. V. Zyryanov "Molecular containers for NO<sub>x</sub> gases" *Supramolecular Chemistry*, **2005**, *17*, 93-99.
22. Y. Kang; G. V. Zyryanov; D. M. Rudkevich "Towards supramolecular fixation of NO<sub>x</sub> gases: encapsulated reagents for nitrosation" *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1924-1932.
23. Г.В. Зырянов; В.Л. Русинов; О.Н. Чупахин; В.П. Краснов; Г.Л. Левит; М.И. Кодеес «Прямое диастереоселективное введение фрагмента 1-ментола в 1,2,4-триазин-5(4H)-он» *Известия Академии Наук. Серия* , **2004**, *53*(6), 1290-1294.
24. G. V. Zyryanov; Y. Kang; D. M. Rudkevich; Apurba K. Patra; Pradip K. Mascharak "Sensing and fixation of NO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> by calix[4]arenes" *Chemtracts*, **2004**, *17*(4), 183-188
25. G. V. Zyryanov and D. M. Rudkevich "Toward Synthetic Tubes for NO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: Design, Synthesis, and Host-Guest Chemistry" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4264 – 4270.
26. G. V. Zyryanov; D. M. Rudkevich "Encapsulated Reagents for Nitrosation " *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1253-1256.
27. G. V. Zyryanov; Y. Kang; D. M. Rudkevich "Sensing and Fixation of NO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> by Calix[4]Arenes" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2997-3007.
28. Y. Kang; G. V. Zyryanov; D. M. Rudkevich "Disproportion reaction of NO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> with Ru(II) porphyrin" *Chem. Comm.* **2003**, 2470-2471.
29. G. V. Zyryanov; Y. Kang; S. P. Stamp; D. M. Rudkevich "Supramolecular fixation of NO<sub>2</sub> with calix[4]arenes" *Chem. Comm.* **2002**, 2792-2793.
30. G. V. Zyryanov; E. M. Hampe; D. M. Rudkevich "Noncovalent chemistry of nitrous oxide: interac-

- tions with secondary *cis*-amides in solution” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3854-3857.
31. В. Л. Русинов; Г. В. Зырянов; И. Н. Егоров; Е. Н. Уломский; Г. Г. Александров; О. Н. Чупахин «SNH реакции для построения 8-арил-1,2,4-триазоло[1,5-*d*]-1,2,4-триазин-5(6H)-онов» *Журнал Органической Химии*, **2004**, *40*(1), 94-98.
32. И. В. Хабибуллина; Р.Е. Трифонов; А.В. Воловоденко; М. С. Еременкова; О. Н. Чупахин; В. Л. Русинов; Г. В. Зырянов; В. А. Островский “Кислотно-основные свойства и прототропный таутомеризм изомерных 1,2,4-триазин-3 и 5-онов» *Журнал Органической Химии*, **2004**, *40*(3), 426-430.
33. Г. В. Зырянов; В. Л. Русинов; О. Н. Чупахин «Легкое образование продуктов SNH в реакциях индолов и пирролов с 3-арил-1,2,4-триазин-5(2H)-онами в присутствии тозил хлорида» *Известия Академии Наук, Серия Химическая*, **2002**, *51*, с. 1042-1044.
34. O. N. Chupakhin; V. L. Rusinov; G. V. Zyryanov “Regioselectivity in the Reactions of Pyrroles with 3-Aryl-1,2,4-triazin-5-ones” *Mendeleev Commun.* **2001**, 77-78.
35. O. N. Chupakhin; G. V. Zyryanov; V. L. Rusinov; V. P. Krasnov; G. L. Levit; M. A. Korolyova; M. I. Kodess “Direct Diastereoselective Addition of *L*-Menthol to Activated 1,2,4-Triazin-5(4H)-one” *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 2393-2395.
36. Г. В. Зырянов; Т.Л. Пиличева; И.Н. Егоров; В. Л. Русинов; О. Н. Чупахин «Легкий синтез производных азацитозина» *Журнал Органической Химии* **2000**, *36*, 602-604.
37. V. L. Rusinov; G. V. Zyryanov; T. L. Pilitcheva; O. N. Chupakhin; H. Neunhoeffer “Direct introduction of heterocyclic residues into 1,2,4-triazin-5(2H)-ones” *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1013-1019.
38. V. L. Rusinov; G. V. Zyryanov; O. N. Chupakhin (**2004**) “Direct Introduction of Indoles into Azines” *Selected Methods for Synthesis and Modification of Heterocycles: The Chemistry of Synthetic Indole Systems, Edited by Prof. V.G. Kartsev, Vol 3.*, Moscow: IBS Press, pp. 185-219.

#### **Патент:**

39. Зырянов Г.В., Ковалев И.С., Слепухин П.А., Копчук Д.С., Чупахин О.Н. «Способ получения 1,4-дизамещенных[1.1.1.<sup>b</sup>1.1]пентиптиценов» Заявка № 2011134174/04(050584) от 12.08.2011

Автор выражает глубокую благодарность и признательность своему научному консультанту академику РАН Чупахину О.Н., а также академику РАН Чарушину В.Н., член-корреспонденту РАН Русинову В.Л., д.х.н. профессору Моржерину Ю.Ю., д.х.н. профессору Уломскому Е.Н., д.х.н. профессору Кожевникову Д.Н., к.х.н. Копчуку Д.С., к.х.н. Ковалеву И.С., к.х.н. Ельцову О.С., к.х.н. Егорову И.Н. за поддержку и помощь в выполнении работы. Special thanks to Prof. P. Anzenbacher, Jr. (BGSU), Dr. M. Palacios (BGSU), Dr. Z. Wang (BGSU), Dr. F. Li (BGSU), Dr. S. Ergun (BGSU), Prof. D. Rudkevich (UT Arlington), Dr. Y. Kang (UT Arlington), Dr. V. Organo (UT Arlington), Dr. A. Leontiev (UT Arlington) for help, support and advising.