

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Харламова Алиса Дмитриевна

**Pd-катализируемое аминирование в синтезе производных
2,3-дифенилхиноксалина и флуоресцентных сенсоров на их основе**

1.4.3. Органическая химия

1.4.8. Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

Аверин Алексей Дмитриевич
доктор химических наук

Абель Антон Сергеевич
кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

Федорова Ольга Анатольевна
доктор химических наук, профессор
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук», лаборатория № 107 фотоактивных супрамолекулярных систем, заведующий лабораторией

Бирин Кирилл Петрович
доктор химических наук
ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук», лаборатория новых физико-химических проблем, ведущий научный сотрудник

Волкова Юлия Алексеевна
кандидат химических наук
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», лаборатория химии стероидных соединений (№22), старший научный сотрудник

Защита состоится «20» ноября 2024 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3134>

Автореферат разослан «___» октября 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

О.А. Малошицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Разработка молекулярных сенсоров и проб для качественного и количественного определения катионов различных металлов, анионов и малых молекул в различных объектах является актуальной задачей. Молекулярные сенсоры находят применение в мониторинге окружающей среды, в медицинской диагностике, используются при исследовании биологических процессов *in vivo*, а также контроле содержания примесей и загрязнителей в природных и промышленных объектах. Оптические (люминесцентные и колориметрические) сенсоры представляют значительный интерес в этой области, так как, с одной стороны, обладают высокой чувствительностью и селективностью, а с другой – позволяют проводить анализ с использованием недорогого портативного оборудования, а в некоторых случаях и невооруженным глазом. Кроме высокой чувствительности, преимуществом люминесцентных детекторов является возможность определения содержания аналита непосредственно в живых объектах (клетках, тканях и т.д.). Важным направлением развития данной области является создание твердофазных регенерируемых сенсоров, которые могут быть использованы для определения содержания ионов в проточных системах, а также при создании тест-полосок, применение которых значительно упрощает и удешевляет процедуру анализа.

Степень исследованности темы. Оптические сенсоры обычно состоят из рецепторной группы, осуществляющей селективное связывание аналита, и сигнальной группы (хромофора или флуорофора), которая обеспечивает характерный и хорошо регистрируемый оптический отклик на это связывание. Хиноксалин и его производные нередко обладают ярко выраженной люминесценцией, что делает данный структурный блок перспективным в качестве сигнального компонента хемосенсоров и молекулярных проб. Важной особенностью арилзамещённых производных хиноксалина является способность сохранять эмиссионные свойства в твердом состоянии, что нехарактерно для большинства флуорофоров. Это делает диарилхиноксалины перспективной платформой для создания тест-полосок. В литературе описано значительное число сенсоров на основе производных хиноксалина для детектирования катионов и анионов в различных средах, однако среди них лишь единичные детекторы могут быть использованы в водной среде, а также практически отсутствуют сведения о твердофазных сенсорах. Ранее в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ показано, что Pd-катализируемое аминирование является эффективным подходом к синтезу колориметрических и флуоресцентных сенсоров, позволяющим напрямую связать (гетеро)ароматическую сигнальную группу и ионофор на основе полиамина или полиоксадиамина. Данный подход дает возможность создавать разнообразные сенсоры и молекулярные пробы на катионы металлов и малые молекулы благодаря широкому ассортименту доступных арилгалогенидов и полиаминов, что обеспечивает возможность варьирования как селективности по отношению к тому или иному аналиту, так и типа отклика.

Цель исследования: синтез аминоксалинов 2,3-дифенилхиноксалина, содержащих ионофорные заместители, с использованием Pd-катализируемого аминирования и исследование

возможности создания растворимых и твердофазных флуоресцентных хемосенсоров на их основе.

Задачи исследования:

1) получение с использованием Pd-катализируемого аминирования новых аминокпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, включающих в свою структуру линейные и макроциклические рецепторные группы в различных положениях хиноксалинового гетероцикла и фенильных заместителей;

2) изучение влияния положения и строения рецепторной группы на оптические и сенсорные свойства лигандов – (ди)аминокпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина;

3) синтез макроциклических флуоресцентных лигандов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина в условиях палладиевого катализа и исследование их сенсорных свойств;

4) получение водорастворимых флуоресцентных лигандов – аминокпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина – и изучение их протонирования и комплексообразования с катионами металлов;

5) синтез амфифильных молекул на основе 2,3-дифенилхиноксалина для создания тонких пленок;

6) изучение возможности создания на основе полученных аминокпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина твердофазных сенсоров с использованием различных методов.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются соответствующие неописанные ранее линейные и макроциклические (ди)аминокпроизводные 2,3-дифенилхиноксалина, а также аналиты (соли металлов). Предметом исследования являются закономерности протекания Pd-катализируемого аминирования бромзамещенных производных 2,3-дифенилхиноксалина аминами различной природы, и влияние строения рецепторного фрагмента и его положения в 2,3-дифенилхиноксалине на оптические и сенсорные свойства лиганда.

Научная новизна. В работе впервые получен широкий набор люминесцентных лигандов на основе аминокпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, различающихся структурой ионофора и его положением в гетероцикле или фенильных заместителях. Найдены условия синтеза ранее неизвестных макроциклических лигандов, содержащих в своем составе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалин и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалин, с использованием Pd-катализируемого аминирования. На примере полученных соединений впервые систематически изучено влияние положения рецепторного аминокзаместителя в 2,3-дифенилхиноксалине на его оптические свойства, продемонстрировано влияние расположения ионофорного фрагмента на сенсорные свойства лиганда по отношению к катионам металлов. Комплексное исследование оптических свойств растворов полученных соединений в ацетонитриле в присутствии солей 17 металлов позволило выявить молекулярную пробу на катионы меди(II). В результате исследования макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина обнаружен редкий пример люминесцентных молекул, содержащих в своей структуре гибкий линкер и

проявляющих при этом агрегативно-индуцированную эмиссию. Образующиеся агрегаты пригодны для создания рН-чувствительных тест-полосок. Синтезированы неописанные ранее водорастворимые лиганды на основе 6-амино- и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина, которые могут быть использованы в качестве люминесцентных хемосенсоров для детектирования катионов меди(II) в водной среде, а также полуколичественного определения рН водных растворов. На примере серии макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина выявлено влияние длины и строения макроциклического линкера на способность молекул этих соединений образовывать мономолекулярные плёнки на границе раздела фаз, а также на строение и устойчивость этих плёнок. Продемонстрирована возможность создания на основе ряда синтезированных аминопроизводных люминесцентных пленок с использованием технологий Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера. Данные плёнки могут быть использованы для детектирования катионов меди(II) в водной среде, а также качественного определения рН водных растворов.

Практическая и теоретическая значимость. Отработано применение Pd-катализируемого аминирования для синтеза аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, содержащих ионофорные фрагменты в различных положениях хиноксалинового гетероцикла или фенильных заместителей. Выявлено влияние положения рецепторной группы в 2,3-дифенилхиноксалине на оптические свойства лиганда, изучен сольватохромизм с использованием представительной серии растворителей, исследованы сенсорные свойства синтезированных соединений по отношению к катионам металлов. Найдены условия эффективного синтеза флуоресцентных лигандов с эндоциклическим фрагментом 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина с использованием Pd-катализируемого аминирования. Проведена иммобилизация на бумагу люминесцентных агрегатов, образованных полиоксадиазамacroциклом на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина, получены люминесцентные рН-чувствительные тест-полоски, пригодные для качественного определения рН водных растворов. Предложен и отработан подход к синтезу водорастворимых и амфифильных флуоресцентных лигандов – аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина. При этом один из синтезированных лигандов может быть использован для качественного и количественного селективного детектирования катионов меди(II) в водном растворе, а ряд других пригоден для качественного определения рН. Ряд синтезированных соединений успешно применен для получения устойчивых и хорошо переносимых пленок с применением методов Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера, позволяющих создавать тест-полоски с использованием микроколичеств веществ. Полученные плёнки и тест-полоски на их основе могут быть использованы для качественного определения рН водных растворов, детектирования меди(II) в водных средах, а также обнаружения паров кислот, аммиака и аминов в воздухе, в том числе при анализе реальных объектов.

Методология исследования. Ключевой стадией в синтезе всех исследуемых в работе соединений является реакция Pd-катализируемого аминирования, в результате получены серии лигандов, различающихся строением и положением ионофорного заместителя. Строение

полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Оптические свойства полученных соединений, а также их взаимодействие с катионами металлов и протолитические свойства изучались при помощи спектроскопии УФ и спектрофлуориметрии, а также спектроскопии ЯМР. Данные о структуре твердофазных сенсоров получены с помощью РСА и флуоресцентной и атомно-силовой микроскопии.

Положения, выносимые на защиту

○ Синтез аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, содержащих рецепторные группы на основе азакраун-эфиров, полиоксадиаминов и полиаминов в положениях 5 или 6 хиноксалинового гетероцикла, а также положениях 3 или 4 фенильных заместителей, может быть осуществлен в присутствии каталитических систем Pd(dba)₂/BINAP, Pd(dba)₂/DavePhos или Pd(dba)₂/JosiPhos.

○ Макроциклы на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина могут быть получены в одну стадию с использованием Pd-катализируемого аминирования в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/JosiPhos с выходами до 92%.

○ Полиоксадиазамacroциклы на основе 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина образуются с хорошими выходами в условиях Pd-катализируемого аминирования в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP, в то время как полиазамacroциклы могут быть получены только в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/JosiPhos.

○ Положение аминоксодержащей рецепторной группы в 2,3-дифенилхиноксалине принципиально влияет на оптические свойства лиганда в различных растворителях, а также на его сенсорные свойства по отношению катионам металлов (тип отклика, эффективность и селективность связывания).

○ Макроциклы на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина способны к агрегативно-индуцированной эмиссии в неполярных средах, на основе образующихся агрегатов могут быть созданы твердофазные сенсоры для качественного определения pH водных растворов, а макроцикл на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина может быть использован в качестве «OFF-ON» люминесцентной молекулярной пробы на катионы Cu(II) в ацетонитриле.

○ Макроциклы на основе 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина могут быть использованы в качестве флуоресцентных и колориметрических pH-сенсоров в водной среде, pH перехода сенсора зависит от строения макроцикла.

○ Водорастворимый лиганд на основе 6-амино-2,3-дифенилхиноксалина с рецепторной группой на основе этан-1,2-диамина позволяет селективно детектировать катионы меди(II) в водной среде.

○ Аминопроизводные 2,3-дифенилхиноксалина пригодны для создания флуоресцентных тонких пленок и тест-полосок, которые в зависимости от структуры могут быть использованы для обнаружения катионов меди(II) в водной среде, паров аминов и кислот, а также для качественного определения pH водных растворов.

Степень достоверности результатов. Все результаты, полученные в работе, достоверны. Это однозначно подтверждается всей совокупностью физико-химических методов,

использованных для характеристики синтезированных соединений (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, спектрофотометрия и спектрофлуориметрия), а также тем, что описанные методики хорошо воспроизводятся, а полученные данные и выводы взаимно согласованы и не противоречат друг другу.

Публикации. По материалам исследования опубликовано 3 печатные работы: 3 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ по специальностям 1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.8 – «химия элементоорганических соединений».

Апробация работы. Основные результаты работы представлены на 11 российских и международных научных конференциях: Международный конгресс «Фаворский–2017» (Иркутск, 2017); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии «ROCC-V» (Владикавказ, 2018); Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения» (WSOC-2019, Красновидово, 2019); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения» (WSOC-2020, Красновидово, 2020); XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2020» (Москва, 2020); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021); Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения» (WSOC-2021, Сочи, 2021); X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023); VIII Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела 2023» (Туапсе, 2023); XXXI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2024» (Москва, 2024). Тезисы докладов опубликованы в сборниках и доступны на интернет-сайтах соответствующих конференций.

Личный вклад автора. Диссертантом осуществлен сбор и анализ данных по теме исследования, а также выполнен основной объем экспериментальной работы по синтезу исследованных в работе соединений. Автор также проводил изучение физико-химических, оптических и сенсорных свойств полученных соединений в растворах. Получение и исследование пленок на основе полученных соединений выполнено с.н.с. Ермаковой Е.В. (ИФХЭ РАН) в рамках совместного проекта по разработке хемосенсоров на основе 2,3-дифенилхиноксалина. Исследование агрегативно-индуцированной эмиссии и сенсорных свойств агрегатов выполнялись диссертантом совместно с А.Г. Лемён (ENS de Lyon). Квантово-химические расчеты выполнены доц. А.В. Чепраковым (МГУ). РСА проведен В.Е. Гончаренко (МГУ). Автор принимал непосредственное участие в планировании экспериментов, обсуждении и интерпретации всех полученных результатов, подготовке материалов для публикации в научных журналах и представления на конференциях, включая написание, редактирование текстов рукописей и тезисов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из 7 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка

литературы и приложений. Работа изложена на 227 страницах машинописного текста, содержит 62 схемы, 59 рисунков и 13 таблиц. Список литературы включает 250 наименований.

Благодарности. Работа частично выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 17-53-16012) и РФФИ (№ 23-73-01159), а также Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение 075-15-2024-547 от 24 апреля 2024). Автор выражает благодарность А.Г. Лемён (ENS de Lyon) за консультации и обсуждение результатов по исследованию хемосенсоров, исследование АИЭ, а также за предоставленный диэтил-(2-бромацетамил)метилфосфонат. Отдельную благодарность автор выражает дипломнику И.А. Курашову (МГУ) за плодотворное сотрудничество, в результате которого синтезирован ряд 6,7-диаминопроизводных хиноксалина. Автор искренне благодарит к.х.н. Е.В. Ермакову (ИФХЭ РАН) за получение и всестороннее исследование плёнок и сенсорных материалов на основе предоставленных соединений. Автор признателен к.х.н. А.В. Чепракову (МГУ) за плодотворные научные дискуссии и выражает ему и К.С. Зазерину благодарность за проведенные DFT-расчёты. Автор благодарит В.Е. Гончаренко (МГУ) за проведение РСА. Автор особенно признателен академику РАН И.П. Белецкой, а также коллективу лаборатории ЭОС за неоценимый труд по созданию благоприятной дружеской атмосферы, способствующей научному и личностному росту. Автор выражает глубокую благодарность научным руководителям к.х.н. А.С. Абелю и д.х.н. А.Д. Аверину за чуткое руководство, помощь и поддержку на всех этапах научной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Хиноксалин благодаря своим фотофизическим свойствам является перспективной сигнальной группой для создания флуоресцентных и колориметрических хемосенсоров, детекторов и молекулярных проб на его основе. Полиамины, в свою очередь, обладают способностью эффективно координировать катионы различных металлов в зависимости от своей структуры (числа донорных атомов, длины цепи и её разветвлённости), что может быть применено для варьирования селективности сенсоров.

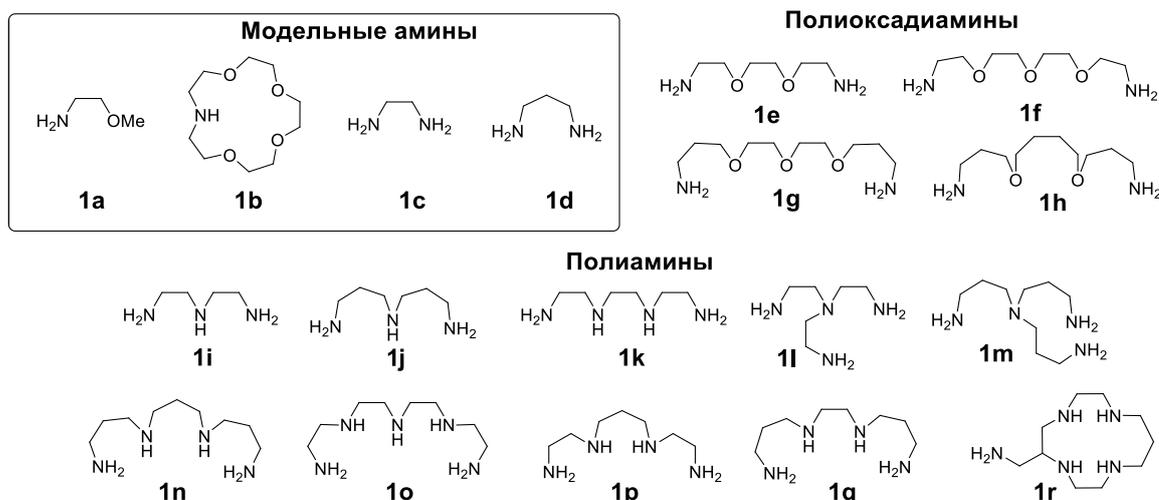


Рис. 1. Амины, исследованные в данной работе.

Амины 1a-r (рис. 1) и различные бромзамещённые хиноксалины использованы в данной работе для синтеза широкого ряда потенциальных хемосенсоров и молекулярных проб.

1. Синтез бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина

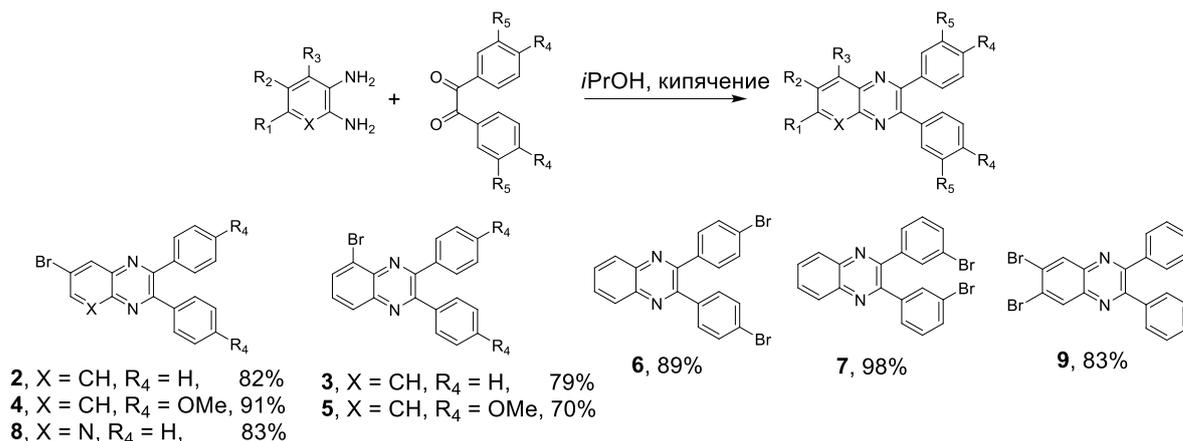


Схема 1. Синтез исходных бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина.

В качестве исходных реагентов для реакций Pd-катализируемого аминирования использовали соответствующие бромпроизводные 2,3-дифенилхиноксалина, которые синтезировали классическим методом конденсации *орто*-фенилендиаминов с диарилэтандионом (Схема 1). Выходы соединений составляют от 70% до 98%. В качестве исходных соединений получены хиноксалины **2-5** и **9**, содержащие бром в гетероциклическом ядре, и **6-7** с атомами брома в положениях 3 и 4 фенильных колец.

2. Аминирование замещённых 2,3-дифенилхиноксалинов модельными аминами

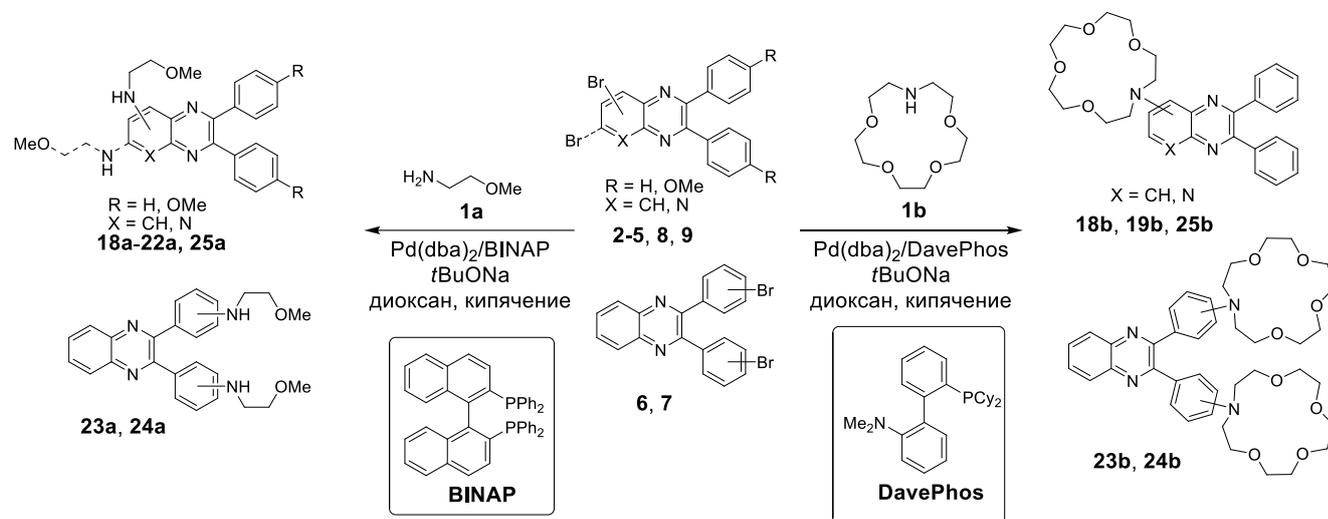
На первом этапе данной работы методом Pd-катализируемого аминирования получен широкий ряд модельных аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, отличающийся значительным структурным разнообразием. В дальнейшем это позволило в полной мере систематически исследовать зависимость спектральных и координационных свойств от положения и природы (ди)алкиламиногруппы в 2,3-дифенилхиноксалине в различных условиях. Для синтеза модельных соединений использованы алифатические амины, представляющие собой простейшие хелатирующие группы: первичный 2-метоксиэтиламин **1a** и вторичный 1-аза-15-краун-5 эфир **1b** (Табл. 1).

Для введения метоксиэтиламиногруппы использована классическая каталитическая система Pd(dba)₂/BINAP (от 4/4.5 мольн.% до 8/9 мольн.%) и *трет*-бутилат натрия. Реакции проводили при кипячении в 1,4-диоксане (C = 0.1 M) в атмосфере аргона в присутствии 1 – 4 экв. амина **1a** в течение 8 часов. 6-Аминохиноксалины **18a** и **21a** получены с выходами 89% и 83%, соответственно, в то время как 5-аминохиноксалины **19a** и **20a** образуются с выходами 73% и 68%, соответственно. Разница в выходах 5- и 6-аминохиноксалинов, по-видимому, обусловлена стерическими затруднениями из-за близости фенильного кольца к положению 5 хиноксалиновой системы. В результате введения метоксиэтиламина **1a** в положения 6 и 7 хиноксалина получено соединение **22a** с выходом 59%. Продукты модификации положений 3 и 4 фенильных колец **23a** и **24a** выделены с выходами 93% и 74%, соответственно.

Для введения в молекулу макроциклического ионофора – 1-аза-15-краун-5 эфира **1b** использована каталитическая система Pd(dba)₂/DavePhos (8/9 мольн.%), а время реакции

увеличено до 24 часов. Выходы целевых соединений **18-19b** и **23-24b** составили от 19% до 55% (табл. 1). В случае соединений **22a** и **23b** выделены также побочные продукты, в которых одна из связей C–Br восстановилась до связи C–H в результате β-гидридного сдвига.

Таблица 1. Аминирование бром-производных 2,3-дифенилхиноксалина аминами **1a** и **1b**.



№	Субстрат	Амин (экв.)	Кат. система (мольн.%)	Продукт (выход, %)
1	2	1a (1)	Pd(dba) ₂ /BINAP (4/4.5)	18a (89)
2	3	1a (1)	Pd(dba) ₂ /BINAP (4/4.5)	19a (73)
3	4	1a (1)	Pd(dba) ₂ /BINAP (4/4.5)	21a (83)
4	5	1a (1)	Pd(dba) ₂ /BINAP (4/4.5)	20a (68)
5	6	1a (3)	Pd(dba) ₂ /BINAP (8/9)	23a (74)
6	7	1a (3)	Pd(dba) ₂ /BINAP (8/9)	24a (93)
7	8	1a (1)	Pd(dba) ₂ /BINAP (4/4.5)	25a (70)
8	9	1a (4)	Pd(dba) ₂ /BINAP (8/9)	22a (59)
9	2	1b (1)	Pd(dba) ₂ /DavePhos (8/9)	18b (30)
10	3	1b (1)	Pd(dba) ₂ /DavePhos (8/9)	19b (19)
11	6	1b (3)	Pd(dba) ₂ /DavePhos (16/18)	23b (55)
12	7	1b (3)	Pd(dba) ₂ /DavePhos (16/18)	24b (36)
13	8	1b (1)	Pd(dba) ₂ /DavePhos (8/9)	25b (26)

Введение в структуру полиаминовых фрагментов имеет ряд особенностей, обусловленных их хелатирующей способностью по отношению к палладию, которая может препятствовать каталитической реакции. В связи с этим отдельно изучена возможность модификации различных положений хиноксалина модельными диаминами **1c** и **1d**, являющимися простейшими представителями полиаминового ряда (схема 2). Аминирование проводили в условиях, аналогичных реакции с метоксиэтиламином **1a**. В реакцию вводили 10 экв. диамина **1c** или **1d** для подавления образования продуктов *N,N'*-диарилирования. В результате 5- и 6-аминозамещенные хиноксалины **18c,d** и **19c,d** получены с хорошими и высокими выходами. Аминирование 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** этилендиамином **1c** дает возможность получить продукт **22c** с выходом не более 6%, несмотря на использование различных каталитических систем. В случае пропандиамина **1d** удастся получить соединение **22d** с выходом 45% при использовании DPPF в качестве лиганда.

2 и 5-бромхиноксалина **3** синтезирован широкий ряд лигандов. Реакция селективно протекает только с участием первичных аминогрупп и не затрагивает вторичные.

Арилирование полиаминов 6-бром-2,3-дифенилхиноксалином **2** (схема 3) проводили в присутствии 3 экв. полиамина (1 экв. для амина **1r**), чтобы снизить вероятность арилирования второй NH₂ группы полиамина. Несмотря на сложность проведения Pd-катализируемого аминирования с использованием полиаминов, благодаря высокой реакционной способности выбранных субстратов, целевые соединения **18** выделены с хорошими выходами 32-88%. Для три- и тетрааминов наблюдалось образование побочных продуктов *N,N'*-диарилирования **28**, которые также выделены и охарактеризованы.

Аминирование 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** проводили в аналогичных условиях. Целевые продукты **19i-k, n, r** выделены с высокими выходами до 94% (схема 3). Образование побочных продуктов *N,N'*-диарилирования **29** наблюдается только в случае тетрааминов **1k** и **1n** с наиболее длинной цепью, что, по-видимому, связано со стерическими затруднениями, которые создает фенильное кольцо, расположенное вблизи положения 5.

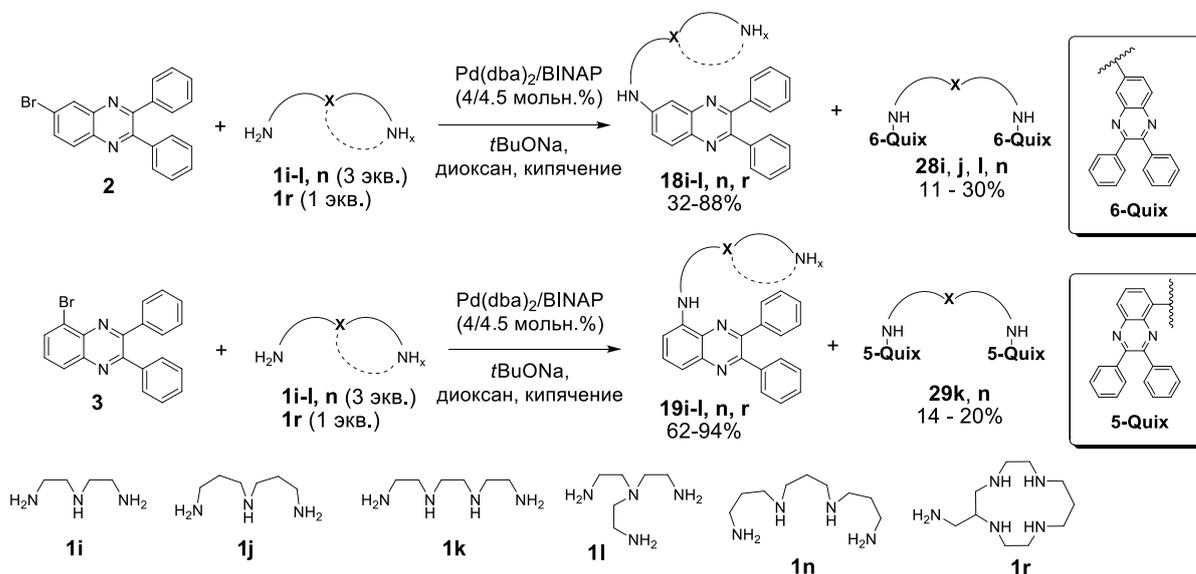


Схема 3. Аминирование 6-бром- и 5-бром- 2,3-дифенилхиноксалина полиаминами.

Таким образом, выбранный нами метод позволил получить широкий спектр люминесцентных хелаторов, позволяющий систематически изучить влияние таких параметров, как число донорных атомов в ионофоре, структура полиаминовой цепи и ее положение в хиноксалиновом фрагменте на свойства полученного лиганда и выявить среди них оптимальное сочетание для создания хемосенсоров.

4. Синтез макроциклических лигандов на основе 2,3-дифенилхиноксалина

В связи с выявленной и отмеченной выше склонностью хиноксалина **7** к макроциклизации, исследована возможность создания макроциклических флуоресцентных лигандов на его основе (схема 4). Для увеличения выхода макроциклизации в реакцию вводили 1 эквивалент полиамина, концентрацию реагентов уменьшили в 5 раз по сравнению с описанными выше синтезами (до 0.02 М). Реакцию проводили в присутствии каталитической

системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$, эффективной, как показано выше, при аминировании бромфенилпроизводных хиноксалина.

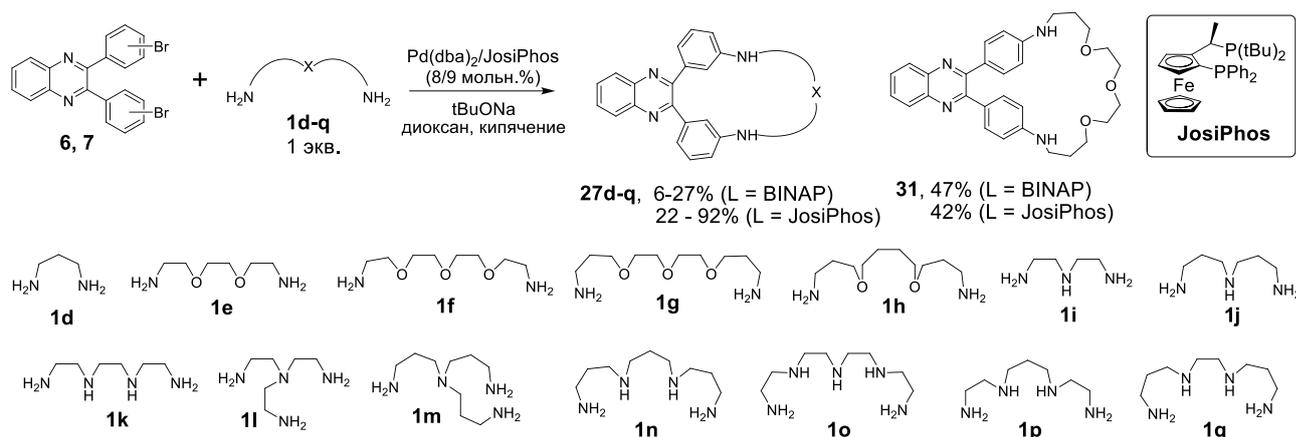


Схема 4. Синтез макроциклов на основе 2,3-бис(аминофенил)хиноксалина.

Целевые макроциклы **27e-q** выделены с выходами до 92%, что является крайне редким явлением для каталитических реакций макроциклизации (схема 4). Макроциклизация лучше протекает с короткими полиаминами (выходы макроциклов **27i, j, l, m** составили 75-92%). С увеличением длины полиамина выходы падают (до 22% в случае макроцикла **27o**). Квантово-химические расчеты (DFT) геометрии интермедиатов реакции образования макроцикла **27i** показали, что именно комплементарность структур субстрата **7** с жесткой геометрией и лиганда JosiPhos обеспечивает благоприятную ориентацию реакционных центров для макроциклизации. Также показана возможность синтеза макроциклических соединений на основе 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалина из соединения **6** (схема 4) в аналогичных условиях. Выходы макроцикла **31** сопоставимы при использовании лигандов BINAP и JosiPhos (47% и 42%). Полученные лиганды сочетают в себе с одной стороны, наличие гибкого линкера, а с другой – ограниченную конформационную подвижность, обусловленную макроциклической структурой, что в свою очередь снижает возможности для колебательной релаксации, что делает их ценными для создания твердофазных люминесцентных сенсорных систем.

1,2-Диаминофениленовый линкер является распространенной платформой для создания *N,N*-лигандов различного строения. Стоит отметить, что получение *орто*-диаминозамещенных ароматических соединений из соответствующих дигалогенаренов и без создания макроциклической структуры является нетривиальной задачей из-за ряда электронных и стерических факторов, препятствующих замещению галогена в *орто*-положении к аминогруппе. Ранее попытки получения полиазамакроциклов путем Pd-катализируемого аминирования *о*-дибромбензола и его аналогов приводили к выходам целевых продуктов не более 13-24%. Несмотря на это, на основе 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** нами с хорошими выходами синтезирован ряд макроциклических лигандов **32**, в которых аминогруппы связаны непосредственно с хиноксалиновым ядром (схема 5). Для полиоксадиаминов **1e-h** использована каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ (8/9 мольн.%), время реакции увеличено до 48 часов, загрузка амина до 1.5 экв., выходы составили от 30 до 48%.

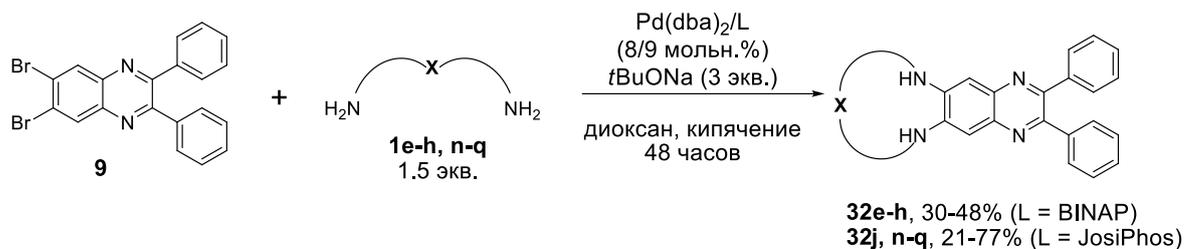


Схема 5. Синтез макроциклов на основе 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина

При введении в данную реакцию полиаминов выход целевых продуктов **32j,n,o,p,q** сильно зависит как от каталитической системы, так и от строения полиамина. Наилучшие выходы (до 77%) были получены в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/JosiPhos.

5. Синтез водорастворимых хиноксалин-содержащих лигандов

Одной из наиболее актуальных задач является создание хемосенсоров, способных работать в водной среде. Это накладывает дополнительные требования к растворимости сенсора в воде, которая у малополярных органических молекул нередко недостаточна. Другим важным параметром является способность сенсора к протонированию в заданном диапазоне pH, так как этот процесс конкурирует с координацией катионов металлов и может влиять на селективность сенсора и возможность его применения. Для повышения растворимости в воде полиаминовые лиганды **18c**, **18i**, **18j**, **19c** и **19i** модифицировали ацетамидными фрагментами путем алкилирования производными бромуксусной кислоты **34** и **35** (схема 6).

Реакцию проводили при комнатной температуре в дихлорметане в течение 48 часов в присутствии DIPEA в качестве основания, алкилирующий агент брали в 10% избытке (1.1 экв. на одну аминогруппу). Алкилирование проходило по первичным и вторичным алифатическим аминогруппам.

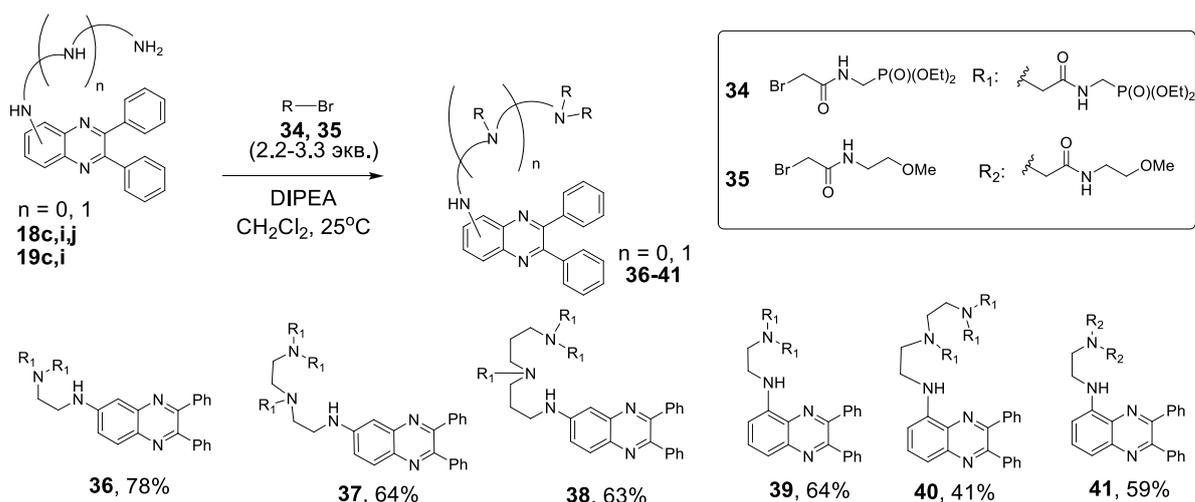


Схема 6. Синтез водорастворимых хелаторов.

В результате с выходами 41-78% синтезированы пять лигандов, модифицированных заместителями с фосфонатными группами (**36-40**), и один лиганд, модифицированный метоксиэтиламидными группами **41**. При алкилировании 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина **24c** соединением **34** целевой продукт тетраалкилирования **42** выделен с выходом 54%. Алкилирование соединения **23c** в аналогичных условиях привело к образованию продукта

гексаалкилирования **44** с выходом 28%. Уменьшение загрузки алкилирующего агента и времени реакции позволило выделить целевой продукт **43** с выходом 34%.

6. Синтез молекул для создания сенсорных плёнок

Одним из путей получения сенсорных материалов является иммобилизация молекул-сенсоров на поверхности твердых носителей. В случае амфифильных молекул удобным методом создания устойчивых пленок являются технологии Ленгмюра-Блоджетт (ЛБ) и Ленгмюра-Шеффера (ЛШ), основанные на перенесении мономолекулярного организованного слоя вещества с поверхности водного раствора на подложку.

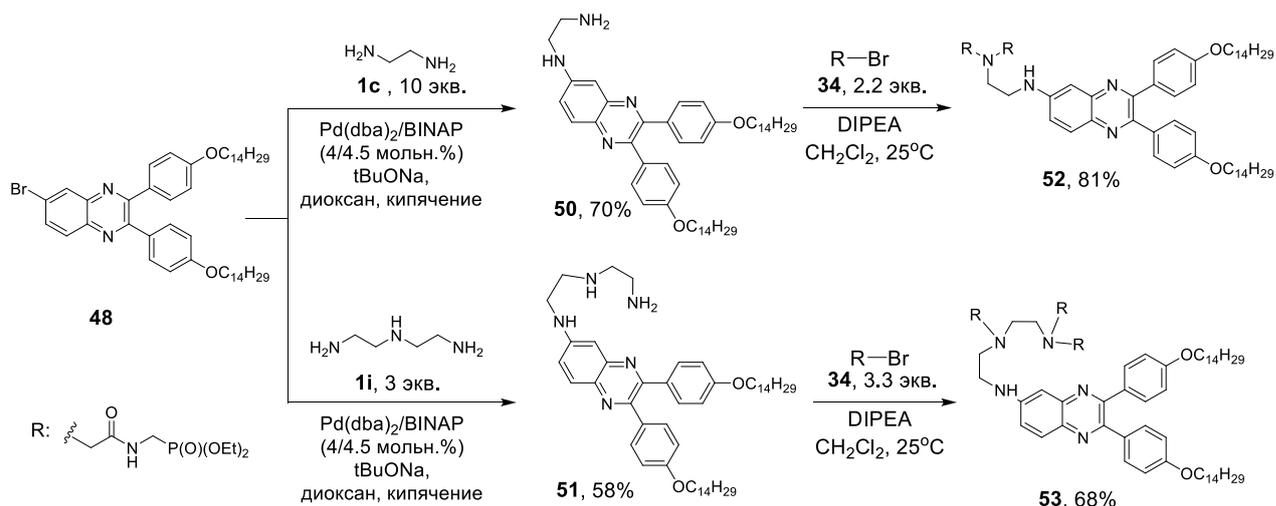


Схема 7. Синтез амфифильных производных 6-амино-2,3-дифенилхиноксалина.

Для получения пленок с использованием найденных в работе условий синтезирована серия амфифильных аминопроизводных хиноксалина, содержащих липофильные тетрадецилокси-заместители ($\text{OC}_{14}\text{H}_{29}$) в положениях 4 фенильных колец, в качестве гидрофильной части в этих молекулах выступает полиаминовый заместитель (ионофор). Соединения **50** и **51** получены с выходами 70% и 58%, соответственно, путем каталитического аминирования производного 6-бромхиноксалина **48** этилендиамином **1c** и триамином **1i** в оптимизированных ранее условиях (схема 7). Дальнейшее введение фосфонат-содержащих заместителей по отработанной методике привело к образованию целевых продуктов **52** и **53** с выходами 81% и 68%, соответственно.

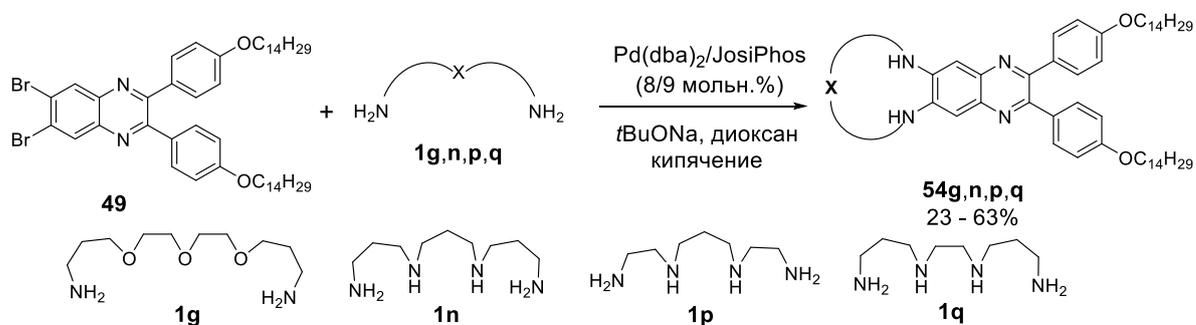


Схема 8. Синтез амфифильных макроциклических производных 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина.

Из 6,7-дибромхиноксалина **49** с помощью Pd-катализируемого аминирования в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$ синтезирован ряд амфифильных

аналогов макроциклов **32** (схема 8). Соединения **54g,n,q** получены с выходами 45-63%, выход соединения **54p** составил 23%. Использование каталитической системы Pd(dba)₂/DPPF не привело к увеличению выхода.

7. Спектральные свойства модельных аминоксинокалинов

В диссертационной работе на примере соединений **18a-25a**, **18b**, **19b**, **23b**, **24b** и **25b** подробно исследована зависимость спектральных и координационных свойств, которые являются важными параметрами потенциального люминесцентного сенсора (коэффициенты поглощения, длина волны максимума и квантовый выход фотолюминесценции) от положения и природы рецепторного фрагмента, а также проанализирована способность к люминесценции полученных соединений в твердой фазе. Изучено влияние полярности растворителя на указанные свойства (сольватохромизм) с целью выявления возможностей и ограничений применения исследуемых сенсоров в различных средах. Наиболее характерные тенденции отображены на рис. 2 и в табл. 2. Большинство исследованных соединений обладают полосой поглощения в области 390-420 нм, что позволяет возбуждать люминесценцию под действием видимого света или мягкого УФ-облучения. Исключение составляют производные **24** (максимумы поглощения 327-330 нм). Производные 6-амино- и 6,7-диаминохиноксалина **18** и **22** обладают максимумами эмиссии в синей области спектра (400-490 нм), бис(4-аминофенил)производные **23** – в зеленой (480-550 нм), а 5-аминопроизводные **19** и бис(3-аминофенил)производные **24** – в оранжевой (550-630 нм). Наибольшей яркостью и квантовыми выходами люминесценции обладают 6- и 6,7-аминопроизводные и бис(4-аминофенил)производные, однако только первые сохраняют достаточную яркость в полярных и протонных растворителях.

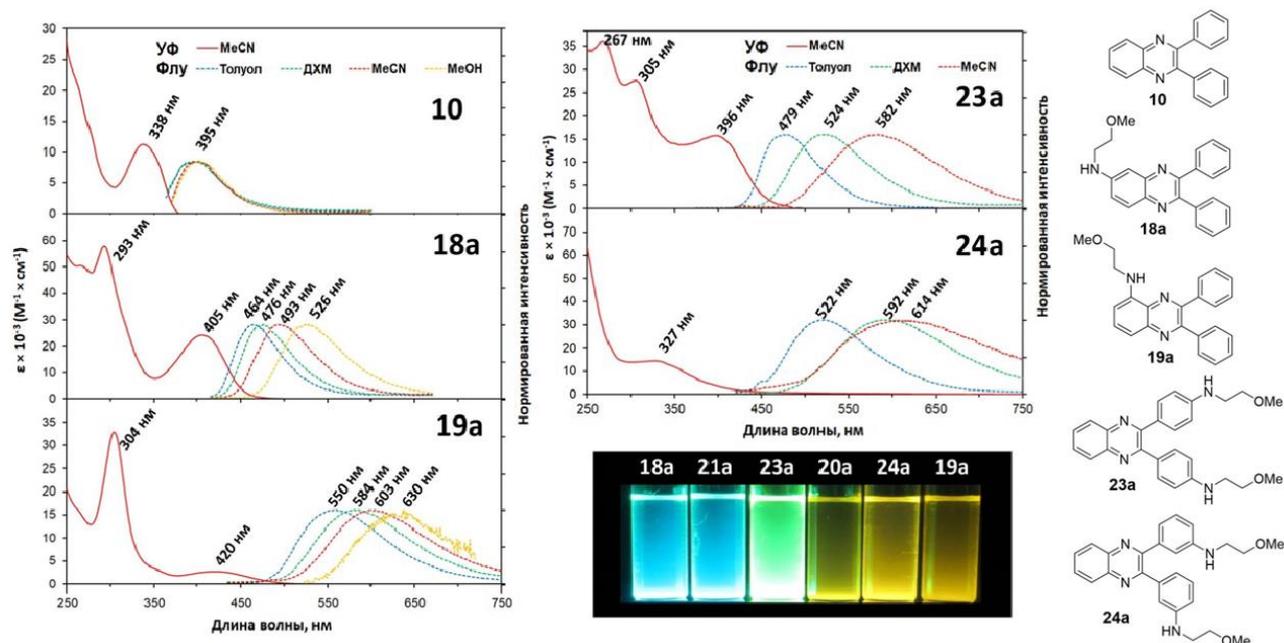
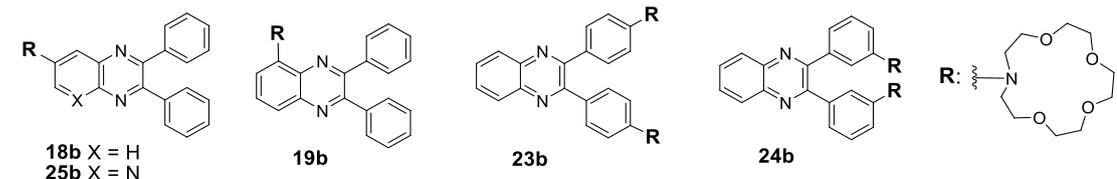


Рис. 2. Нормированные спектры поглощения (в ацетонитриле) и люминесценции соединений **10** ($\lambda_{ex} = 330$ нм), **18a** ($\lambda_{ex} = 405$ нм), **19a** ($\lambda_{ex} = 420$ нм), **23a** ($\lambda_{ex} = 395$ нм) и **24a** ($\lambda_{ex} = 395$ нм) в толуоле, дихлорметане, ацетонитриле и метаноле; вставка: фотография растворов соединений **18a**, **19a**, **20a**, **21a**, **23a** и **24a** в дихлорметане при УФ-облучении (365 нм).

Таблица 2. Спектральные свойства соединений **18b**, **19b**, **23b-25b** и **26**.


Вещество	Растворитель	λ_{abs} (нм) ($\epsilon \times 10^{-3}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$))	λ_{em} (нм)	Φ_{em}	Яркость ^в
18b	Толуол	302 (26.4), 422 (10.6)	479	0.30 ^а	3180
	CH ₂ Cl ₂	250 (19.9), 301 (24.9), 426 (9.5)	495	0.64 ^а	6080
	MeCN	244 (23.6), 298 (26.3), 424 (10.1)	510	0.56 ^а	5660
	MeOH	246 (23.1), 301 (28.9), 434 (10.9)	540	0.45 ^а	4900
19b	Толуол	312 (22.3)	560	0.014 ^б	312
	CH ₂ Cl ₂	309 (18.2)	578	0.017 ^б	310
	MeCN	206 (42.6), 307 (22.9)	592	0.009 ^б	210
	MeOH	309 (18.7)	594	0.004 ^б	75
23b	Толуол	313 (16.3), 406 (8.9)	502	0.19 ^а	1690
	CH ₂ Cl ₂	403 (9.9)	550	0.23 ^б	2280
	MeCN	252 (23.2), 286 (19.4), 398 (9.1)	584	0.051 ^б	465
	MeOH	282 (22.9), 410 (9.2)	634	0.004 ^б	37
24b	Толуол	335 (10.0)	549	0.085 ^б	850
	CH ₂ Cl ₂	331 (9.4)	604	0.039 ^б	370
	MeCN	214 (34.5), 245 (45.2), 330 (10.8)	634	0.007 ^б	76
	MeOH	336 (11.0)	-	-	-
25b	Толуол	302 (20.2), 416 (11.4)	477	0.096 ^а	1095
	CH ₂ Cl ₂	303 (19.6), 433 (11.3)	487	0.20 ^а	2260
	MeCN	300 (17.9), 422 (9.7)	508	0.23 ^а	2230
	MeOH	303 (17.2), 432 (8.9)	488	0.056 ^а	500

^а Квантовый выход измерен с использованием сульфата хирина в 0.05M H₂SO₄ ($\Phi_{\text{F}} = 53\%$) в качестве стандарта. ^б Квантовый выход измерен с использованием Родамина Ж в этаноле ($\Phi_{\text{F}} = 95\%$) в качестве стандарта. ^в $\epsilon_{\text{ex}} \times \Phi_{\text{em}}$

Серия хиноксалинов **18b**, **19b**, **23b** и **24b** использована для исследования влияния положения ионофора в 2,3-дифенилхиноксалине на координационные и сенсорные свойства по отношению к катионам металлов в ацетонитриле. Данные соединения не дают селективного отклика в присутствии какого-либо конкретного катиона (рис. 3), однако положение рецепторного фрагмента оказывает значительное влияние на характер отклика. Для соединения **18b** (6-аминохиноксалин) отклик на связывание катионов выражается в тушении эмиссии в различной степени для всех катионов металлов (Рис. 3а). В случае лиганда **19b**, содержащего рецепторный фрагмент в положении 5, отклик на связывание некоторых щелочных и щелочноземельных металлов выражается в увеличении интенсивности эмиссии с сохранением максимума флуоресценции. В ряде случаев (Cu²⁺, Cd²⁺, Zn²⁺, Cr³⁺, Al³⁺) происходит гипсохромный сдвиг максимума флуоресценции. Полное тушение флуоресценции происходит при добавлении перхлоратов Pb²⁺ и Hg²⁺. По-видимому, данное отличие аналитического сигнала, демонстрируемое лигандом **19b**, обусловлено возможностью атома азота гетероциклической системы участвовать в связывании определенных катионов металлов.

В случае соединения **23b** в присутствии катионов металлов также наблюдается тушение флуоресценции в той или иной степени с сохранением её максимума. Соединение **24b** обладает очень низкими квантовыми выходами и яркостью, а добавление большинства металлов

приводит к частичному или полному тушению флуоресценции, сопровождающемуся гипсохромным сдвигом для Ba^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Al^{3+} .

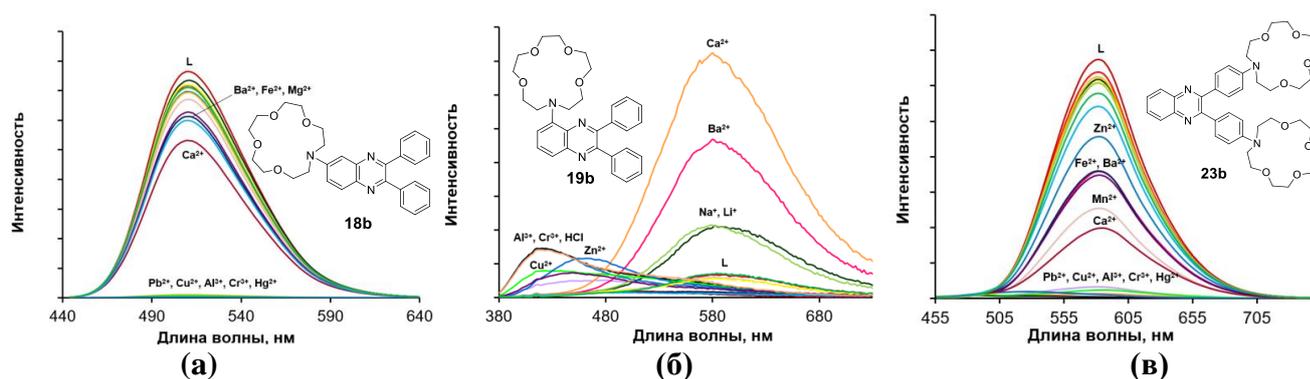


Рис. 3. (а) Спектры флуоресценции раствора лиганда **18b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 350$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М); (б) Спектры флуоресценции раствора лиганда **19b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 425$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М); (в) Спектры флуоресценции раствора лиганда **23b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 405$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М).

Влияние положения рецепторного фрагмента на состав и устойчивость образующихся комплексов исследовали на примере оксигенофильных катионов свинца(II) и бария (табл. 3) с помощью спектрофотометрии, спектрофлуориметрии и спектроскопии ЯМР ^1H . Лиганд на основе 6-амино-2,3-дифенилхиноксалина **18b** образует со свинцом (II) комплекс состава $[\text{Pb}(\mathbf{18b})]^{2+}$, а лиганд **19b** на основе 5-амино-2,3-дифенилхиноксалина последовательно образует комплексы состава $[\text{Pb}(\mathbf{19b})_2]^{2+}$ и $[\text{Pb}(\mathbf{19b})]^{2+}$. Образование промежуточного комплекса, по-видимому, связано со стерическими затруднениями, создаваемыми фенильным кольцом в положении 3, однако, комплекс $[\text{Pb}(\mathbf{19b})]^{2+}$ имеет бóльшую константу устойчивости по сравнению с $[\text{Pb}(\mathbf{18b})]^{2+}$, что, вероятно, обусловлено участием атома азота хиноксалиновой системы в координации катиона.

Исследование комплексообразования лигандов **23b** и **24b** с катионами Ba^{2+} показало, что оба лиганда образуют комплексы состава $[\text{Ba}(\mathbf{L})]^{2+}$, однако лиганд **24b**, модифицированный по положениям 3 фенильных колец, образует с барием значительно более стабильный комплекс. Лиганд **23b** на основе 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалина дополнительно образует комплекс состава $[\text{Ba}_2(\mathbf{23b})]^{2+}$.

Таблица 3. Константы устойчивости комплексов лигандов в ацетонитриле.

Лиганд	Комплекс	$\lg\beta$, метод исследования	
		УФ спектроскопия	Флуоресценция
18b	$[\text{Pb}(\mathbf{18b})]^{2+}$	5.8 ± 0.1	5.92 ± 0.04
	$[\text{Pb}(\mathbf{19b})]^{2+}$	7.6 ± 0.1	7.67 ± 0.06
19b	$[\text{Pb}(\mathbf{19b})_2]^{2+}$	14.01 ± 0.07	{14} ^a
	$[\text{Ba}(\mathbf{19b})]^{2+}$	6.42 ± 0.05	6.35 ± 0.05
	$[\text{Ba}(\mathbf{19b})_2]^{2+}$	12.02 ± 0.07	{12} ^a
23b	$[\text{Ba}(\mathbf{23b})]^{2+}$	3.87 ± 0.05	4.08 ± 0.04
	$[\text{Ba}_2(\mathbf{23b})]^{2+}$	11.0 ± 0.7	11.7 ± 0.6
24b	$[\text{Ba}(\mathbf{24b})]^{2+}$	5.96 ± 0.04	6.00 ± 0.02

^a Образование комплексов зафиксировано методом ЯМР ^1H и/или УФ-спектроскопии, но небольшие различия в спектрах флуоресценции не позволяют рассчитать константы устойчивости

Данные различия объясняются тем, что ионофоры в положениях 3 могут сближаться и одновременно связывать один катион металла более эффективно, чем удалённые друг от друга ионофоры в положениях 4. Данное предположение согласуется с DFT-расчётами структур, проведенными для комплексов состава Ва(L).

Изучено взаимодействие макроциклов с катионами различных металлов в ацетонитриле (рис. 4). Макроциклы ряда **32** и макроцикл на основе 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалина **31** не проявляют селективности по отношению к какому-либо катиону металла. В спектре наблюдается тушение флуоресценции, в редких случаях сопровождающееся смещением её максимума (Cu^{2+} и Al^{3+} для **32g**).

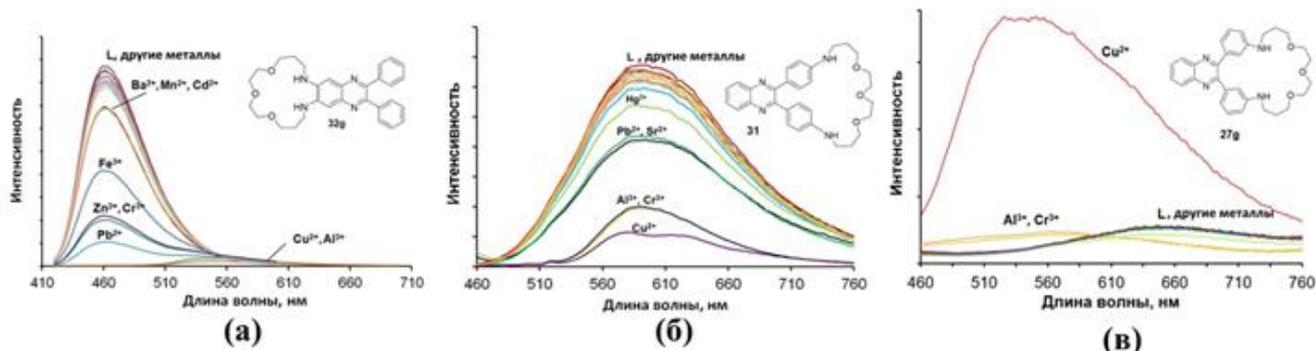


Рис 4. Спектры флуоресценции раствора лигандов (а) **32g** ($\lambda_{\text{ex}} = 409$ нм, $C = 4.2 \times 10^{-6}$ М), (б) **31** ($\lambda_{\text{ex}} = 405$ нм, $C = 6.7 \times 10^{-6}$ М) и (в) **27g** ($\lambda_{\text{ex}} = 405$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М) в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов.

Спектр флуоресценции лиганда **27g** на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина не меняется в присутствии большинства катионов металлов, однако добавление Cr^{3+} и Al^{3+} приводит к значительному гипсохромному сдвигу и увеличению интенсивности флуоресценции. Добавление перхлората меди(II) приводит к меньшему гипсохромному сдвигу, однако к значительно более сильному увеличению интенсивности флуоресценции, заметному невооруженным глазом (рис. 3в, 4).

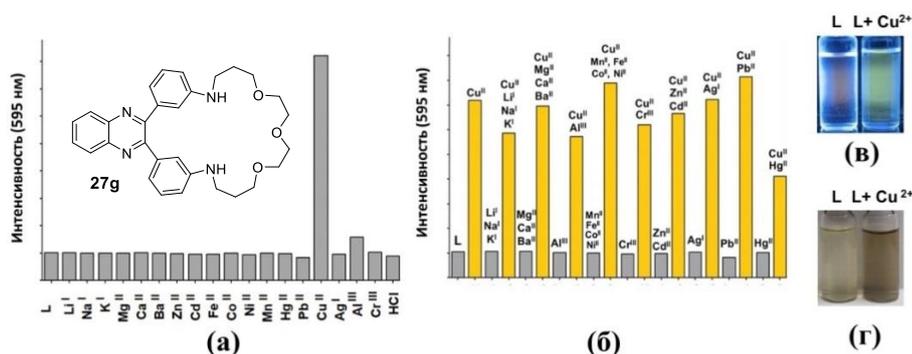


Рис. 5. (а) Интенсивность флуоресценции раствора лиганда **27g** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 395$ нм, $C = 10^{-5}$ М); (б) Интенсивность флуоресценции раствора лиганда **27g** в ацетонитриле в присутствии 2 экв. перхлората меди(II) и мешающих перхлоратов металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 395$ нм, $C = 10^{-4}$ М); раствор лиганда **27g** в ацетонитриле до и после добавления 2 экв. перхлората меди(II) при УФ-освещении (365 нм) (в) и при дневном свете (г).

Показано, что присутствие других катионов металлов, в том числе алюминия и хрома, не препятствует обнаружению катионов меди в растворе с помощью макроцикла **27g** (рис. 5), что позволяет использовать его в качестве молекулярной пробы. Путем спектрофотометрического

титрования макроцикла **27g** перхлоратом меди(II) установлено, что образуются комплексы состава $[(27g)Cu]^{2+}$ ($\lg\beta = 6.42(8)$) и $[(27g)Cu_2]^{4+}$ ($\lg\beta = 11.1(1)$). Состав комплексов дополнительно подтвержден масс-спектрометрией.

8. Сенсорные свойства водорастворимых лигандов

Исследование координационных свойств лигандов **36-41** (см. схему 6) проводили в водной среде. Протонирование лигандов, возможное в водной среде, принципиально влияет на их способность связывать катионы металлов. Для исследуемых лигандов предварительно определены константы протонирования с использованием спектрофотометрии и спектрофлуориметрии, результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4. Константы протонирования хелаторов **36-41**.

Хелатор	pKa	Метод исследования	
		УФ спектроскопия	Флуоресценция
36	pKa ₁	1.53 ± 0.03	2.30 ± 0.09
	pKa ₂	2.77 ± 0.04	2.91 ± 0.07
37	pKa ₁	1.96 ± 0.03	2.58 ± 0.03
	pKa ₂	5.10 ± 0.03	5.19 ± 0.04
38	pKa ₁	2.39 ± 0.03	2.74 ± 0.05
	pKa ₂	6.22 ± 0.08	6.26 ± 0.07
39	pKa ₁	1.28 ± 0.05	2.29 ± 0.09
	pKa ₂	2.55 ± 0.05	3.1 ± 0.1
40	pKa ₁	1.04 ± 0.05	1.95 ± 0.09
	pKa ₂	5.2 ± 0.1	4.1 ± 0.1
41	pKa ₁	1.41 ± 0.08	1.8 ± 0.1
	pKa ₂	3.3 ± 0.1	3.17 ± 0.09
32g	pKa ₁	0.6 ± 0.1	1.20 ± 0.05
	pKa ₂	4.10 ± 0.05	3.96 ± 0.05
32q	pKa ₁	2.36 ± 0.05	2.46 ± 0.05
	pKa ₂	3.69 ± 0.05	4.01 ± 0.05

При протонировании производных 6-аминохиноксалина наблюдаются значительные изменения в спектрах поглощения и люминесценции, заметные невооруженным глазом, что позволяет их также использовать в качестве pH-сенсоров. Значения констант протонирования позволяют использовать данные сенсоры в диапазоне pH, типичном для биологических объектов (pH 7.4). Лиганд **36** в присутствии катионов меди(II) в растворе дает селективный отклик как в спектре поглощения, так и в спектре люминесценции (рис. 6), присутствие других металлов не препятствует обнаружению катионов меди. Таким образом, лиганд **36** является селективным сенсором на катионы меди(II). Установлено образование комплекса состава $[Cu(36)]^{2+}$, $\lg\beta = 6.46(5)$ и $6.33(6)$ (по данным УФ и флуоресценции, соответственно). Предел обнаружения меди(II) (3σ-метод) составил 0.1 мкМ. Лиганд **37** не демонстрирует селективности, однако при добавлении перхлората кадмия дает специфический отклик в спектре УФ, что позволяет рассматривать его как молекулярную пробу.

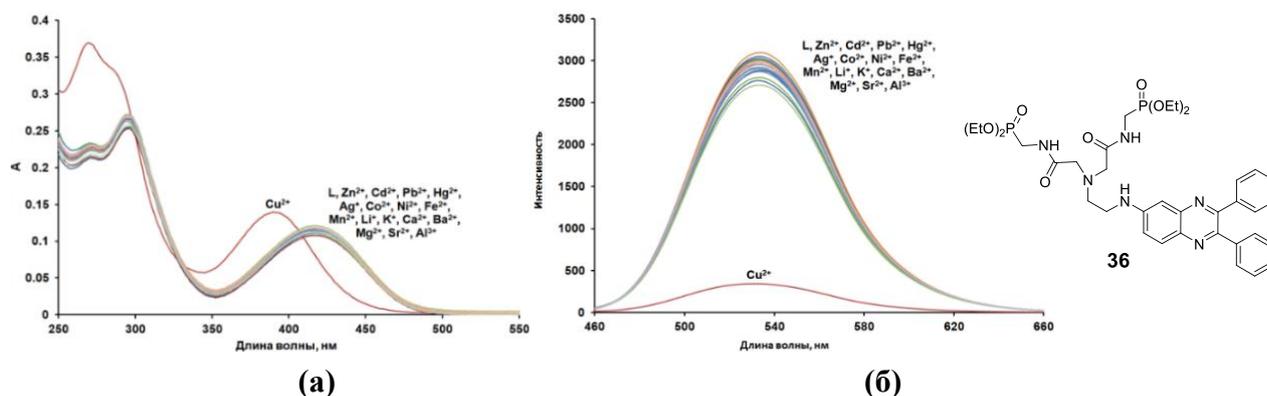


Рис. 6. (а) Спектры поглощения водного раствора лиганда **36** при pH = 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($C = 1.05 \times 10^{-5}$ М); **(б)** Спектры флуоресценции водного раствора лиганда **36** при pH = 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 436$ нм, $C = 1.05 \times 10^{-5}$ М).

В диссертационной работе подробно рассмотрены спектральные свойства макроциклов ряда **32**. Отличительной особенностью данного ряда субстратов является их растворимость в водных и водно-органических средах (12 μM для **32g**, 35 μM для **32q**, что установлено спектрофотометрически по сохранению закона Бугера-Ламберта-Бэра). Кроме того, проведённые спектрофотометрические и флуориметрические pH-титрования данных макроциклов (табл. 4) показали, что полиоксадиамакроцикл **32g** и полиазамакроцикл **32q** протонируются по-разному, имеют различный pH перехода и аналитический отклик (рис. 7).

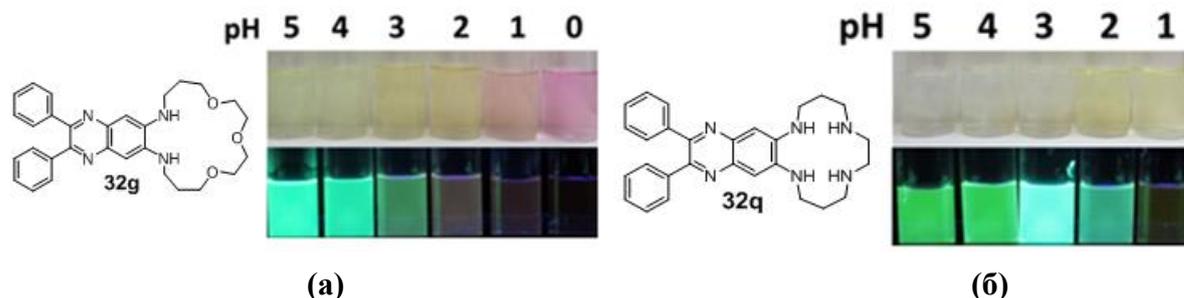


Рис. 7. Растворы лигандов **32g** (а) и **32q** (б) в воде при разных значениях pH при дневном свете и при УФ-освещении (365 нм).

Макроцикл **32g** на основе полиоксадиамина при переходе из нейтральной в кислую область последовательно дважды протонируется по атомам азота хиноксалиновой системы ($pK_a = 4.10(5)$ и $0.6(1)$). Каждая стадия протонирования сопровождается батохромным сдвигом полосы поглощения и тушением флуоресценции. Полиазамакроцикл **32q** хорошо растворим в деионизованной воде за счёт протонирования алифатической аминогруппы ($pK_{a3} \approx 9.5$). При понижении pH происходит протонирование второго алифатического атома азота макроцикла ($pK_{a2} = 3.69(5)$), что приводит к небольшому гипсохромному сдвигу полосы поглощения, флуоресценция при этом ослабевает примерно на 30% и максимум тоже смещается в более коротковолновую область. При дальнейшем понижении pH происходит протонирование атома азота хиноксалиновой системы ($pK_{a2} = 2.36(5)$), о чём свидетельствует характерный батохромный сдвиг полос поглощения и флуоресценции, а также тушение эмиссии (рис. 7). Изменения заметны невооруженным глазом, что позволяет рассматривать данные соединения как двухканальные (УФ и флуоресценция) pH сенсоры с различными точками перехода.

9. Агрегативно-индуцированная эмиссия макроциклов 27

Разработанный в работе подход позволил получить макроциклические производные 2,3-дифенилхиноксалина **27**, в которых вращение фенильных заместителей частично ограничено диаминовой цепью. Обнаружено, что макроциклы **27d**, **27f** и **27g**, несмотря на наличие гибкого линкера, способны к агрегативно-индуцированной эмиссии – повышению интенсивности люминесценции при образовании агрегатов (рис. 8), что является ценным для создания люминесцентных материалов и твердофазных сенсоров.

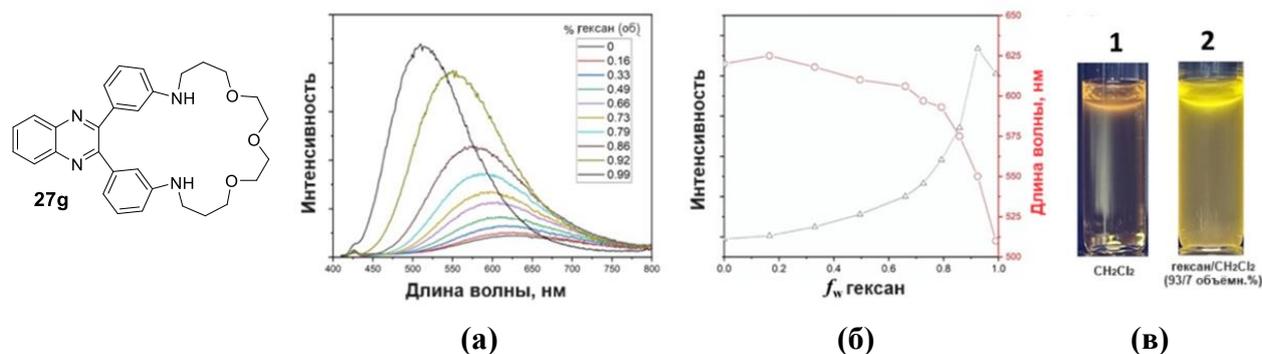


Рис. 8. (а) Спектры флуоресценции макроцикла **27g** в различных смесях гексан/дихлорметан; (б) Зависимость длины волны (красная линия) и интегральной интенсивности флуоресценции (серая линия) от объёмной доли гексана в растворителе; (в) Растворы **27g** в дихлорметане (1) и в смеси гексан/дихлорметан (93/7 по объёму) (2) при облучении $\lambda = 365$ нм.

При добавлении гексана или пентана к раствору лиганда **27g** в дихлорметане наблюдается образование агрегатов с более яркой люминесценцией (рис. 8). Для макроцикла **27f** удалось получить монокристалл, что дало возможность подтвердить его структуру методом РСА, а также установить отсутствие π -стэкинга между молекулами в твердом состоянии, что позволяет агрегатам сохранять эмиссию (рис. 9).

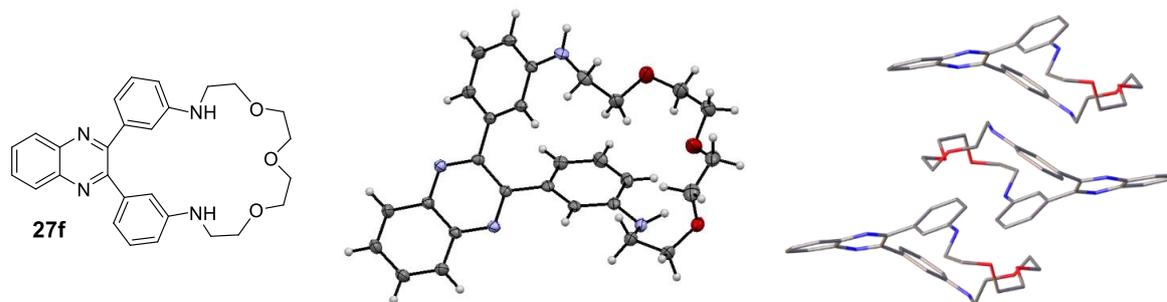


Рис. 9. Структура макроцикла **27f**, установленная методом РСА, и фрагмент молекулярной упаковки молекул **27f** в кристалле.

Проведены исследования по переносу макроцикла **27g** на целлюлозу путем вымачивания в растворе лиганда в дихлорметане (рис. 10Б) и посредством осаждения в виде агрегатов из смеси гексан-дихлорметан (рис. 10В). В последнем случае полученная тест-полоска обладает более яркой эмиссией. Воздействие на полученные тест-полоски паров HCl приводит к изменению цвета полоски при видимом и УФ-освещении, последующее воздействие на тест-полоску паров NH_3 позволяет восстановить исходные спектральные характеристики. Для предотвращения вымывания лиганда в водный раствор при протонировании полученную

полоску дополнительно покрыли проницаемой для протонов плёнкой поливинилового спирта (ПВС). В результате получена многоразовая кислоточувствительная тест-полоска.

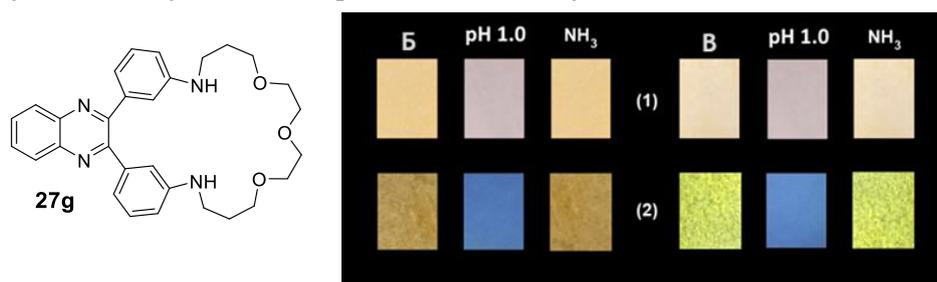


Рис. 10. Фотографии полученных тест-полосок при дневном свете (1) и в свете 365 нм УФ-лампы (2) при воздействии раствора с pH 1.0 и последующей регенерации в парах аммиака: (Б) тест-полоска, полученная переносом раствора лиганда **27g** из дихлорметана; (В) тест-полоска, полученная переносом суспензии лиганда **27g** из смеси дихлорметан/гептан (10/1 по объёму).

10. Создание сенсорных материалов с использованием технологий Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера

Эффективным методом создания сенсорных материалов с использованием малых количеств соединения являются технологии Ленгмюра-Блоджетт (ЛБ) и Ленгмюра-Шеффера (ЛШ), которые заключаются в сборке молекулярного монослоя на основе амфифильного хемосенсора на границе вода-воздух с последующим его переносом на твёрдую подложку с формированием тонкой пленки. Полученный в данной работе ряд люминесцентных лигандов благодаря своему структурному разнообразию позволил систематически исследовать влияние структуры аминохиноксалинов на способность молекул данного типа образовывать люминесцентные пленки, изучить особенности их строения и свойства. В ИФХЭ РАН проведён комплекс исследований по получению и изучению плёнок на основе макроциклов **27d-g, i, p**.

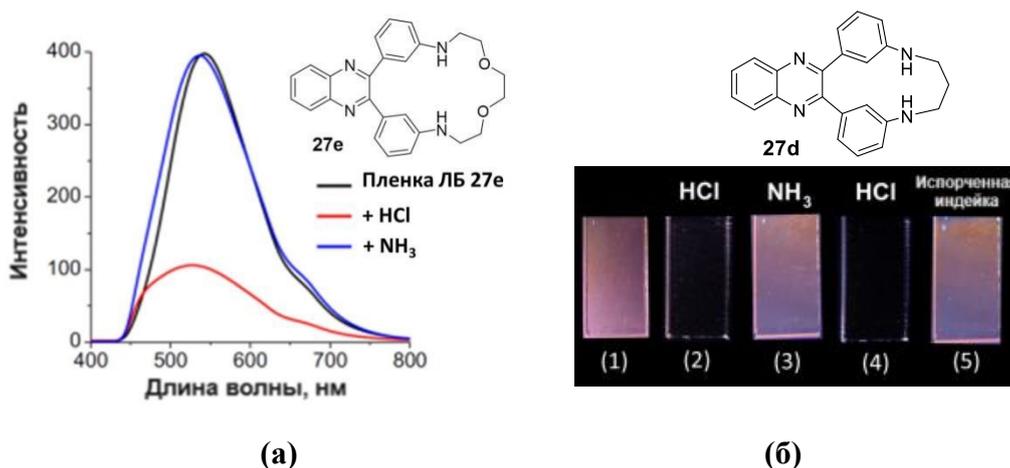


Рис. 11. (а) Спектры флуоресценции 20-ти слойной плёнки ЛБ на основе макроцикла **27e** (1 – исходная 20-ти слойная плёнка, 2 – после обработки парами HCl, 3 – регенерированная парами NH₃); **(б)** Изменение флуоресценции ($\lambda_{ex} = 356$ нм) 27-слойной плёнки ЛБ макроцикла **27d** на кварцевом стекле (1) при последовательном воздействии паров HCl (2), аммиака (3), HCl (4), а также при выдерживании в закрытом сосуде в присутствии испорченной индейки (5).

Из макроциклов **27e-g** получены стабильные монослои, которые переносили на слюдяные и кремниевые подложки и исследовали с помощью атомно-силовой микроскопии (на слюде) и флуоресцентной микроскопии (на кремнии).

Показано, что структура перенесённой пленки полиоксадиазамacroциклов **27e-g** сильно зависит от длины линкера в макроцикле: макроцикл с наименьшим размером полости **27e** образует плотную плёнку с небольшими агрегатами, макроцикл среднего размера **27f** также образует плёнку с большим количеством дефектов и агрегатов, а макроцикл **27g** образует на поверхности слюды самую неструктурированную плёнку с линейными люминесцентными агрегатами размером до 48 нм. На основе макроцикла **27e** удалось создать 20-слойную плёнку. Полученный материал является рН чувствительным: при обработке плёнки парами HCl наблюдается небольшой bathochromный сдвиг основного максимума поглощения и снижение интенсивности флуоресценции, сопровождающееся гипсохромным сдвигом (рис. 11а).

Макроциклы **27d**, **27i** и **27p** на основе полиаминов лучше собираются в монослои, по-видимому, из-за частичного протонирования диалкиламиногрупп при нейтральном значении рН. Спектральные характеристики плёнок на основе полиазамacroциклов **27d**, **27i** и **27p** на поверхности воды соотносятся с характеристиками их истинных растворов, как и для полиоксадиазамacroциклов **27e-g**. С помощью атомно-силовой микроскопии (на слюде) и флуоресцентной микроскопии (на кремнии) показано, что морфология плёнок, полученных на основе полиазамacroциклов, значительно отличается от плёнок на основе полиоксадиазамacroциклов. Наибольшее количество агрегатов наблюдается в случае макроцикла **27d** с самой малой полостью, в то время как в случае короткоцепного полиоксадиазамacroцикла **27e** наблюдается наименьшее количество агрегатов. Макроцикл **27i** на основе триамина образует меньше агрегатов, при этом их размер в среднем значительно меньше. Макроцикл **27p** на основе тетрамина образует на поверхности слюды небольшие редкие сферические агрегаты. На основе всех исследуемых макроциклов получены многослойные плёнки, при этом 27-слойные плёнки соединений **27d,i,p** на поверхности кварца реагируют на изменение рН среды. На примере материала на основе **27d** показана возможность регенерации плёнки при воздействии паров аммиака или других аминов (рис. 11б). Продемонстрировано, что это может быть использовано для качественного определения паров аммиака в воздухе, а также для выявления истечения срока годности продуктов питания.

На примере соединения **54p** исследована возможность создания устойчивых монослоёв Ленгмюра и перенесение их на подложку методом Ленгмюра-Шеффера (горизонтальный перенос) для определения рН водного раствора с помощью полученного материала. С помощью данного метода на основе соединения **54p** получена 30-слойная плёнка на ПВХ подложке. Окраску полученного материала и яркую голубую флуоресценцию материала можно наблюдать невооруженным глазом (рис. 12а). С помощью данного материала можно определять рН водных сред без потери молекулярного слоя.

Так как водорастворимый лиганд **36** на основе 6-аминохиноксалина является селективным хемосенсором на катионы меди(II) в водной среде, исследована возможность получения сенсорного материала на основе его амфифильного аналога – соединения **52** (рис. 13а). Полученная однослойная плёнка, перенесенная на оксид кремния, обладает интенсивной флуоресценцией и позволяет определять наличие катионов меди(II) в растворе.

Чувствительность данного сенсорного материала оказалась на несколько порядков выше, чем чувствительность водорастворимого сенсора (предел обнаружения Cu^{2+} в растворе 10^{-7} М для **36**, 10^{-11} М для **52**). Однако, в присутствии катионов меди(II) происходит увеличение интенсивности флуоресценции пленки (рис. 12б), в то время как при добавлении катионов меди(II) к водному раствору лиганда **36** происходит тушение флуоресценции (рис. 8), что, возможно, свидетельствует о другом механизме детектирования.

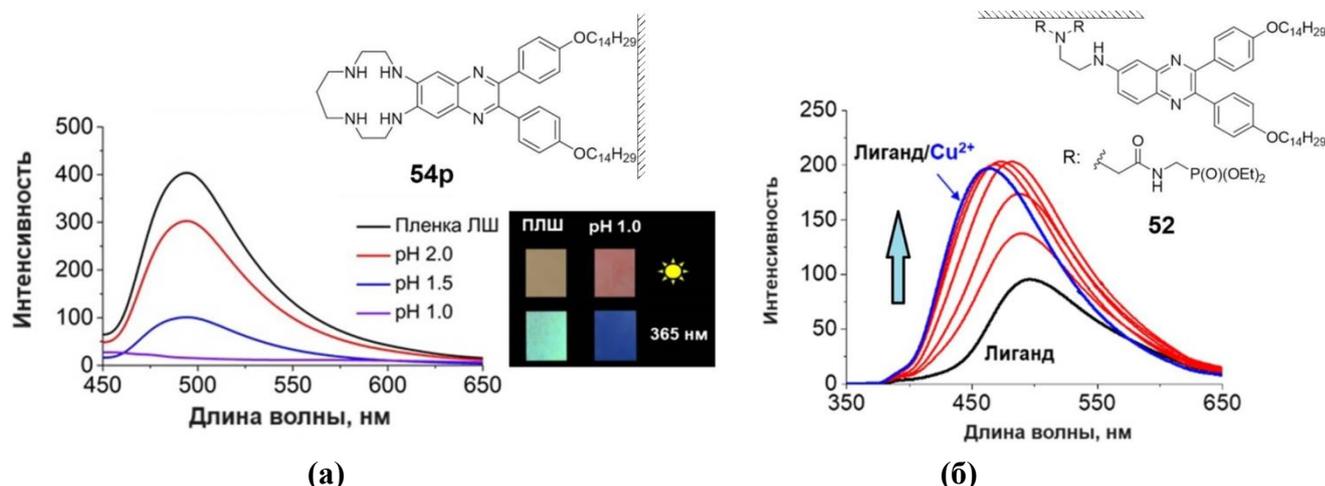


Рис. 12. (а) Спектры флуоресценции 30-слойной пленки на основе соединения **54p** после выдерживания пластинки в растворе с pH 2.0, 1.5 и 1.0; (б) спектры флуоресценции ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ нм) однослойной плёнки Ленгмюра-Блоджетт на подложке из SiO_2 при выдерживании в течение 5 минут в водном растворе Cu^{2+} ($C = 10^{-11}$ М).

ВЫВОДЫ

1. Изучение закономерностей Pd-катализируемого аминирования бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина алифатическими аминами показало, что для введения первичных аминов в положения 5 и 6 хиноксалинового ядра, а также для введения метоксиэтиламина в положения 3 и 4 фенильных колец наиболее эффективной является каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$, модификация 15-азакрауном-5 по всем положениям может быть осуществлена в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$, а введение диаминов в положения 3 фенильных колец 2,3-дифенилхиноксалина наиболее успешно осуществляется с использованием системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$.

2. Показано, что сенсорные свойства лигандов на основе аминоксалинов 2,3-дифенилхиноксалина в значительной степени зависят от положения рецепторного заместителя. Все производные кроме 5-аминохиноксалина обладают фотоэмиссией в твердом состоянии, только производные 6-амино- и 6,7-диаминохиноксалина обладают высокой яркостью эмиссии в полярных растворителях и могут быть использованы для детектирования в водной среде.

3. Для синтеза макроциклических структур на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина наиболее эффективной оказалась каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$, целевые макроциклы синтезированы с высокими выходами (до 92%), при этом полиамины вступают в реакцию макроциклизации значительно лучше, чем полиоксадиамины.

4. Исследование сенсорных свойств макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалинов показало возможность их применения в качестве «OFF-ON» люминесцентных молекулярных проб на катионы Cu(II) в ацетонитриле. Выявлено, что данные макроциклы способны к агрегативно-индуцированной эмиссии, полученные агрегаты могут быть использованы для создания люминесцентных твердофазных pH-сенсоров.

5. С использованием каталитической системы Pd(dba)₂/Josiphos синтезирован ряд макроциклических лигандов на основе 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина, наибольшие выходы (до 77%) получены при использовании тетрааминов различного строения. Продемонстрирована возможность использования полученных соединений в качестве растворимых флуоресцентных и колориметрических pH-сенсоров в водной среде.

6. Посредством введения дополнительных фосфонат-содержащих фрагментов на основе линейных полиаминовых лигандов создан ряд водорастворимых флуоресцентных хелаторов. Показано, что полученные производные 6-аминохиноксалина пригодны для детектирования катионов Cu(II) и Cd(II) в водной среде.

7. На основе линейных производных 6-амино-2,3-дифенилхиноксалина и макроциклических производных 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина синтезированы амфифильные молекулы, содержащие длинноцепные алифатические заместители, из которых с использованием технологий Ленгмюра–Блоджетт и Ленгмюра–Шеффера получены люминесцентные плёнки. Продемонстрирована возможность использования данных пленок в качестве флуоресцентных сенсоров для детектирования катионов меди(II), паров аминов и кислот, а также для качественного определения pH водных растворов.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ:

1) Kurashov I. A., **Kharlamova A. D.**, Abel A. S., Averin A. D., Beletskaya I. P. Polyoxa- and polyazamacrocycles incorporating 6,7-diaminoquinoxaline moiety: synthesis and application as tunable optical pH-indicators in aqueous solution // *Molecules* – 2023. – V. 28(2) – P. 512. I.F. = 4.2 (Web of Science). Объем 21/16 п.л. Личный вклад автора 35%.

2) **Kharlamova A. D.**, Ermakova E. V., Abel A. S., Gontcharenko V. E., Cheprakov A. V., Averin A. D., Beletskaya I. P., Andraud C., Bretonnière Y., Bessmertnykh-Lemeune A. Quinoxaline-based azamacrocycles: synthesis, AIE behavior and acidochromism // *Organic & Biomolecular Chemistry* **2024**. 22(25). – P. 5181-5192. I.F. = 2.9 (Web of Science). Объем 3/4 п.л. Личный вклад автора 55%.

3) Ermakova E. V., Zvyagina A. I., **Kharlamova A. D.**, Abel A. S., Andraud C., Bessmertnykh-Lemeune A. Preparation of Langmuir–Blodgett films from quinoxalines exhibiting aggregation-induced emission and their acidochromism // *Langmuir* – **2024**. – V. 40(29). – P. 15117-15128. I.F. = 3.7 (Web of Science). Объем 3/4 п.л. Личный вклад автора 20%.