

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

Диссертационная работа
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук

Аверин А.Д.

кандидат химических наук

Абель А.С.

Москва 2024

Оглавление

1.	Введение	3
2.	Обзор литературы	10
2.1.	Применение производных хиноксалина в детектировании	10
2.1.1.	Детектирование катионов металлов.....	10
2.1.2.	Детектирование анионов.....	16
2.2.	Методы синтеза аминохиноксалинов	27
2.2.1	Некаталитические методы аминирования хиноксалинов	28
2.2.2.	Медь-катализируемое аминирование галогенхиноксалинов	35
2.2.3.	Палладий-катализируемое аминирование.....	36
2.2.4.	Никель-катализируемое аминирование	48
2.3.	Заключение по обзору литературы	51
3.	Обсуждение результатов	52
3.1.	Синтез бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина	54
3.2.	Аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов модельными аминами	57
3.3.	Аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов полиаминами	61
3.4.	Синтез макроциклических лигандов на основе 2,3-дифенилхиноксалина.....	64
3.5.	Синтез водорастворимых хиноксалин-содержащих лигандов	69
3.6.	Синтез молекул для создания сенсорных плёнок	71
3.7.	Спектральные свойства модельных аминохиноксалинов 18а-25а	74
3.8.	Спектральные и сенсорные свойства азакраун-содержащих лигандов	79
3.9.	Спектральные и сенсорные свойства макроциклических лигандов на основе хиноксалинов	92
3.10.	Сенсорные свойства водорастворимых лигандов	101
3.11.	Протонирование макроциклов 32g и 32q	108
3.12.	Агрегативно-индуцированная эмиссия макроциклов 27	111
3.13.	Создание сенсорных материалов с использованием технологий Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера	115
4.	Экспериментальная часть	126
4.1.	Материалы, методы и оборудование	126
4.2.	Синтез исходных соединений	126
4.3.	Синтез аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина методом палладий-катализируемого аминирования.....	133
4.4.	Синтез водорастворимых лигандов	164
4.5.	Синтез модифицированных молекул для создания плёнок Ленгмюра-Блоджетт	169
4.6.	Изучение комплексообразования и протонирования	174
5.	Заключение	176
6.	Список сокращений	179
7.	Список литературы	181
8.	Приложения	203

1. Введение

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 невооружённым глазом [1]. 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 катионов 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 [2-3] в различных средах, однако среди них лишь единичные детекторы могут быть использованы в водной среде, а также практически отсутствуют твердофазные сенсоры. Ранее в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ было показано, что палладий-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 [4-9]. Данный подход дает возможность для создания разнообразных сенсоров и молекулярных проб 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 аминокпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, содержащих ионофорные заместители, с использованием палладий катализируемого аминирования и исследование возможности создания растворимых и твердофазных флуоресцентных хемосенсоров на их основе.

Задачи исследования:

1) получение (*либо* синтез 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 – производных (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,

5) синтез амфифильных молекул на основе 2,3-дифенилхиноксалина для создания мономолекулярных пленок и исследование их сенсорных свойств;

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 палладий-катализируемого аминирования бромзамещённых производных 2,3-дифенилхиноксалина аминами различной природы, и влияния 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 аминокзамещённых 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 палладий-катализируемого аминирования. На примере полученных соединений впервые систематически

изучено влияние положения рецепторного аминозаместителя в 2,3-дифенилхиноксалине на его оптические свойства, продемонстрировано влияние расположения рецепторного 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 агрегационно-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 плёнок 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 палладий-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 широкого круга 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 палладий-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 pH. Ряд синтезированных соединений успешно применен для получения устойчивых и хорошо транспортируемых пленок с применением методов Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера, позволяющих создавать тест-полоски с использованием микроколичеств веществ. Полученные пленки и тест-полоски на их основе могут быть использованы для качественного определения pH водных растворов, детектирования меди(II) в водных средах, а также обнаружению 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 палладий-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. 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 рН 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 рН-сенсоров в водной среде, рН 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 рН водных растворов.

Степень достоверности результатов. Все результаты, полученные в работе, полностью 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 в том числе, независимыми исследователями, 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 были представлены на следующих 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).

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 и изучению их физико-химических, оптических и сенсорных свойств 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 совместно с А.Г. Лемён (ENS de Lyon). Квантово-химические расчёты были проведены доц. А.В. Чепраковым (МГУ). Рентгено-структурный анализ осуществлено 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.

2. Обзор литературы

Оптические сенсоры на основе производных хиноксалина.

Каталитические подходы к синтезу аминопроизводных хиноксалина.

В данной работе исследован синтез потенциальных сенсоров и молекулярных проб на основе аминозамещённых производных 2,3-дифенилхиноксалина с использованием палладий-катализируемого аминирования. В связи с этим обзор литературы посвящён применению аминопроизводных хиноксалина в детектировании ионов и молекул, а также методам синтеза аминохиноксалинов.

2.1. Применение производных хиноксалина в детектировании

Хиноксалин представляется интересным структурным фрагментом для создания новых хемосенсоров и молекулярных проб: с одной стороны хиноксалин и его производные нередко обладают устойчивой флуоресценцией и интенсивной окраской, что позволяет использовать их в качестве сигнального фрагмента (флуорофора или хромофора); с другой, хиноксалин содержит два атома азота, которые могут выступать в качестве координирующих центров, позволяя самому хиноксалину выступать в качестве рецепторного блока или его компонента. Кроме того, хиноксалин может быть модифицирован по шести положениям, что позволяет потенциально расширить сопряжённую ароматическую систему и ввести разнообразные рецепторные фрагменты в структуру хемосенсора. Вариативность дополнительных структурных фрагментов позволила разработать ряд сенсоров на основе хиноксалина на различные катионы, анионы и малые молекулы с уникальными характеристиками.

2.1.1. Детектирование катионов металлов

Хемосенсоры на катионы металлов на основе хиноксалина ограничены числом, но достаточно разнообразны по типу используемых заместителей в гетероциклическом ядре. Флуоресцентный хемосенсор **1** на основе 6-аминохиноксалина чувствителен к катионам Pd^{2+} в водной среде [10] (рис. 1). Дополнительный 2-(метилтио)фенильный фрагмент в положении 7 хиноксалиновой системы обеспечивает лиганду хелатирующие свойства и способствует селективному связыванию с анализируемым катионом даже в присутствии других металлов. Аналитическим сигналом связывания катионов Pd^{2+} является полное тушение флуоресценции.

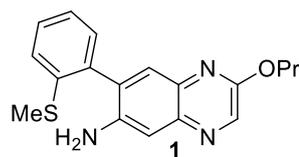


Рисунок 1.

В качестве хемосенсоров наиболее распространены хиноксалины, модифицированные по положениям 2 и/или 3, что обусловлено синтетической доступностью таких производных.

Например, сенсоры **2** – **5** на основе хиноксалинов, модифицированных по положению 2, представляют собой колориметрические сенсоры на катионы Ni, Fe и Cu (схема 1).

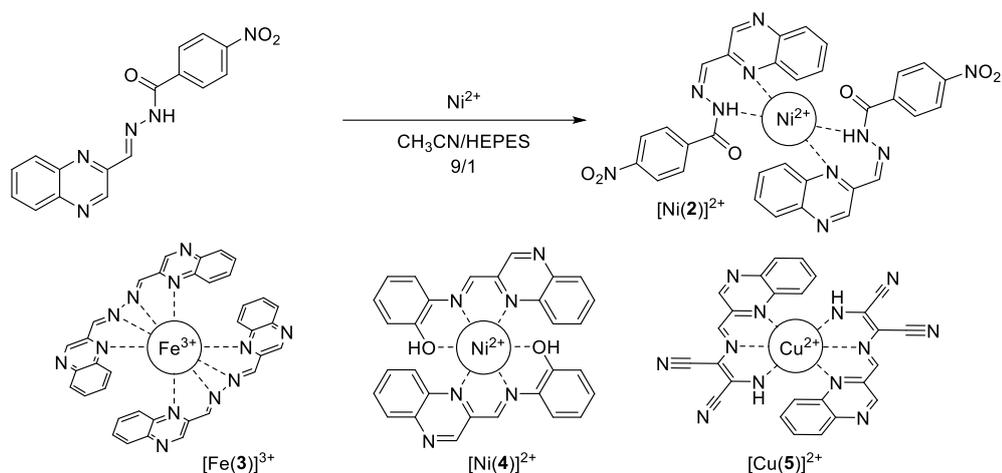


Схема 1.

Лиганды **2** – **4** исследованы в системе $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HEPES}$ (9/1). В свободном виде в растворе данные соединения являются бесцветными, однако при добавлении металлов селективно меняют окраску раствора. Лиганд **2** чувствителен к катионам Ni^{2+} , при добавлении которых раствор приобретает ярко-жёлтую окраску за счёт появления полосы поглощения при 442 нм [11]. Лиганд симметричного строения **3** даёт отклик на катионы Fe^{3+} , комплекс имеет полосы поглощения 312 и 361 нм, что объясняет его бледно-оранжевую окраску [12]. Как и соединение **2**, лиганд **4** чувствителен к катионам Ni^{2+} , однако его комплекс с катионами никеля в растворе обладает фиолетовым цветом за счёт полосы поглощения 570 нм [13]. Составы комплексов установлены методом Жоба, во всех трёх случаях они соответствуют формуле L_2M . Для исследования структуры образующегося комплекса в случае лиганда **2** использовали ЯМР титрование, которое показало, что катион никеля координируется амидным атомом азота и атомом азота хиноксалиновой системы в положении 1. Для комплекса лиганда **4** с никелем удалось вырастить кристалл, в котором катион никеля координирован атомом азота хиноксалина, имином, а также свободной гидроксильной группой.

Лиганд **5**, разработанный той же научной группой, отличается от трёх предыдущих тем, что является хорошо растворимым в воде [14]. Он селективно детектирует катионы Cu^{2+} в водной среде, образуя комплекс состава L_2M . При добавлении катионов меди полоса поглощения смещается с 392 нм до 562 нм, цвет раствора меняется с жёлтого на фиолетовый.

Группой Де Силва разработан несимметричный лиганд **6** [15] (рис. 2), который даёт селективный отклик при связывании катионов Cu^{2+} в метаноле. При добавлении к бесцветному раствору соединения **6** катионов меди(II) образуется комплекс состава LM_2 , обладающий полосой поглощения при $\lambda = 416$ нм, при этом раствор окрашивается в бледно-жёлтый цвет. Проведенные DFT-расчёты показали, что координация одного катиона меди происходит атомом

азота хиноксалиновой системы и ближайшим к нему атомом кислорода гидроксильной группы, а второго катиона меди – вторым атомом азота хиноксалиновой системы и атомом кислорода карбоксильной группы.

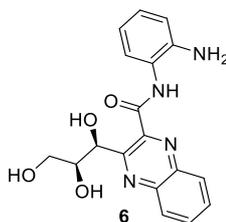


Рисунок 2.

Наиболее распространёнными и изученными хемосенсорами на основе 2,3-замещённого хиноксалина являются его симметричные производные. Интересным примером такого сенсора является колориметрический лиганд **7** (рис. 3), содержащий два ферроценовых фрагмента [16]. Сенсор селективно связывает катионы Hg^{2+} в ацетонитриле, при этом цвет раствора меняется с красного на сине-зелёный. Несмотря на то, что в качестве рецепторной части на первый взгляд могут выступать только атомы азота хиноксалина, в ходе ЯМР титрования смещаются и уширяются сигналы как хиноксалиновой системы, так ферроценовых фрагментов. Состав комплекса $[\text{LHg}]^{2+}$ установлен методом Жоба.

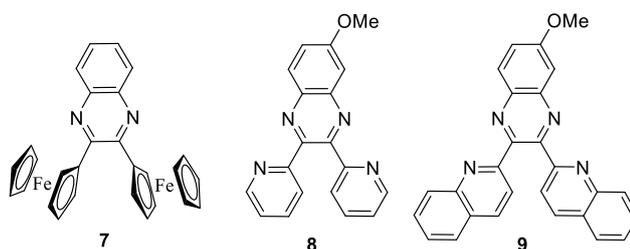


Рисунок 3.

Чаще встречаются лиганды, модифицированные дополнительными рецепторными фрагментами, в качестве которых эффективно выступают различные ароматические гетероциклы. Простейшие примеры таких сенсоров – хиноксалины **8** и **9**, модифицированные пиридин-2-илом и хинолин-2-илом [17] (рис. 3). Данные гетероциклические заместители могут выступать как в качестве единого рецепторного фрагмента, координируя один катион металла, так и в качестве отдельных ионофоров. Если два ионофорных фрагмента выступают независимо друг от друга, координация каждого отдельного катиона металла осуществляется атомом азота пиридина (хинолина) и ближайшим атомом азота хиноксалиновой системы. Экспериментальные и теоретические исследования показывают, что внутримолекулярное вращение может активировать или дезактивировать соответствующие возбужденные состояния и приводить к появлению или исчезновению флуоресценции, что нередко используется для создания флуоресцентных хемосенсоров [17-19]. В случае лигандов **8** и **9** взаимодействие с ионами Zn^{2+} сопровождается сильным увеличением интенсивности флуоресценции, из-за

повышенной молекулярной жёсткости лиганда в образующемся комплексе. Координация катиона металла блокирует вращение вокруг связей хиноксалин-пиридин и хиноксалин-хинолин, что способствует улучшению внутримолекулярного переноса заряда от электронодонорной группы в шестом положении (метокси-группы) к электроноакцепторным группам во втором и третьем положениях (пиридиновые и хинолиновые системы). Такой механизм реализуется во многих рассмотренных ниже флуоресцентных сенсорах.

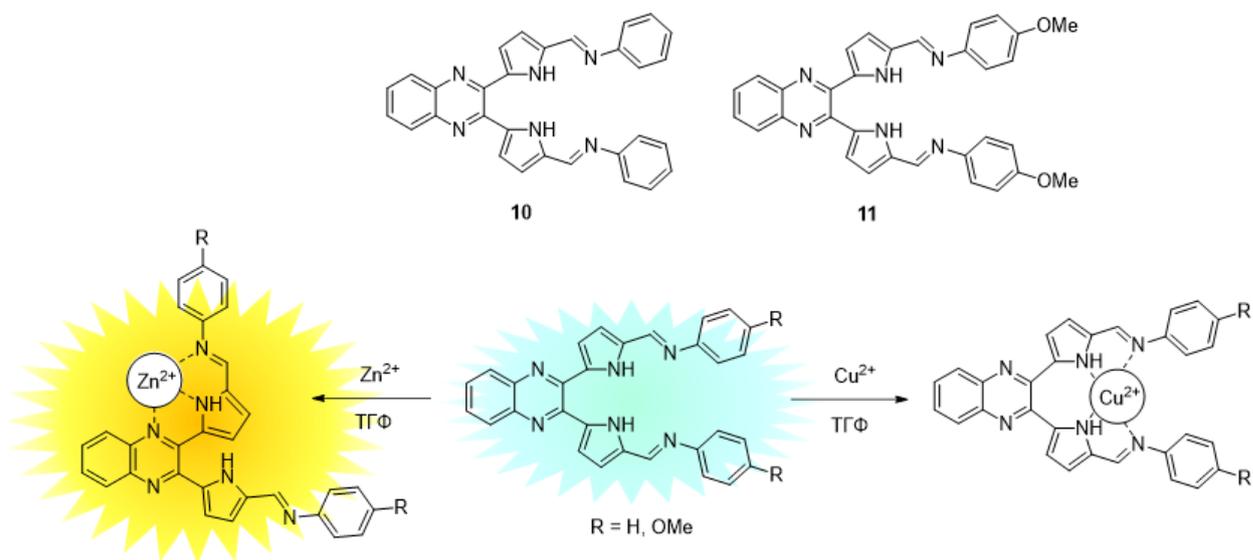


Схема 2.

Производные хиноксалина **10** и **11** (схема 2), модифицированные донорными пирролами, действуют схожим образом [18]: при добавлении катионов Zn^{2+} или Cd^{2+} к раствору лиганда в ТГФ происходит увеличение интенсивности флуоресценции со смещением максимума в длинноволновую область из-за фиксации конформации за счёт координации металла атомами азота хиноксалина и пиррола. Взаимодействие лигандов **10** и **11** с катионами Cu^{2+} или Hg^{2+} приводит к тушению флуоресценции, так как катион металла координируется двумя атомами азота пиррольных колец и двумя атомами азота иминогрупп, что понижает донорность пиррольных фрагментов по отношению к хиноксалину и тушит флуоресценцию. Соотношение металл-лиганд для всех восьми полученных комплексов (1:1), что подтверждено методом Жоба.

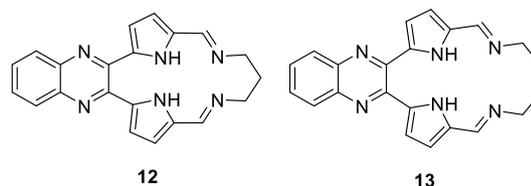


Рисунок 4.

Схожие по структуре флуориметрические сенсоры **12** и **13** [19] (рис. 4) отличаются от соединений **10** и **11** макроциклической структурой их рецепторного фрагмента. Лиганды такого типа не дают отклика на катионы Zn^{2+} или Cd^{2+} , так как из-за жёсткой структуры одновременная координация атомами азота пиррола и хиноксалина невозможна. Чувствительность к катионам

Hg^{2+} сохраняется, образуется комплекс состава 1:1. В координации участвуют все четыре атома азота рецепторного фрагмента, как и в случае нециклических аналогов. Исследования лигандов проводились в ацетатном буферном растворе при pH 4.5. Авторами показано, что интенсивность флуоресценции данных лигандов сильно зависит от pH, который влияет на участие атомов азота рецепторного фрагмента в образовании водородных связей и уменьшает степень сопряжения пиррольных колец с хиноксалиновой системой.

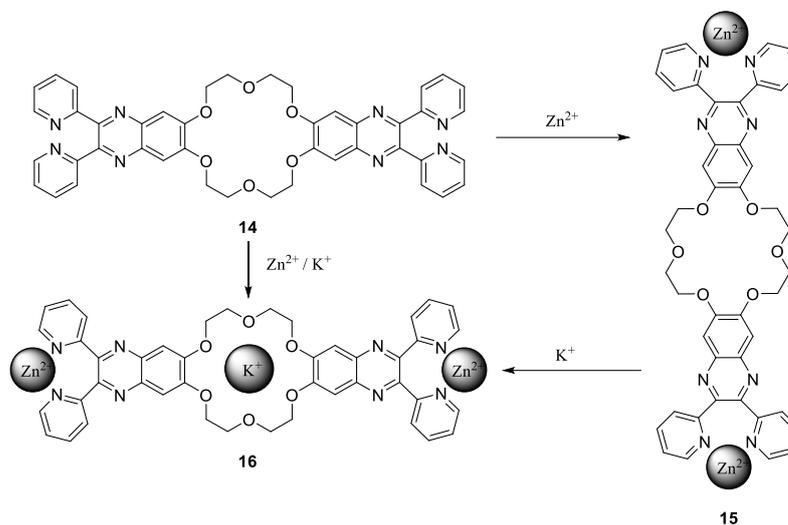


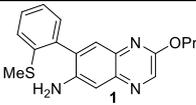
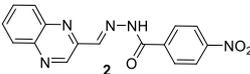
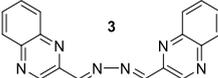
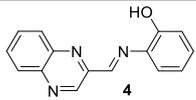
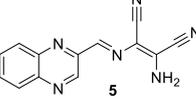
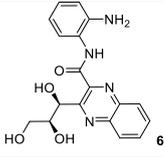
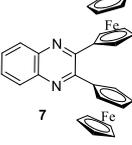
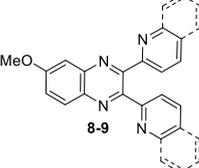
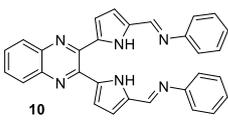
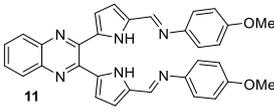
Схема 3.

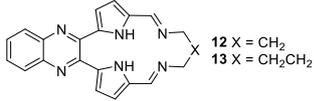
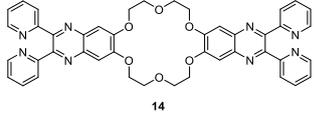
Интересным примером хемосенсора, модифицированного пиридиновыми кольцами, является сенсор **14** «Off-On-Off» типа [20] (схема 3). Свободный лиганд в растворе ацетонитрила обладает устойчивой флуоресценцией с максимумом при $\lambda = 400$ нм, при добавлении к нему ионов Zn^{2+} происходит смешение максимума флуоресценции в длинноволновую область. При наличии в растворе ионов калия смещения максимума флуоресценции не происходит, наблюдается лишь тушение имеющегося сигнала ввиду связывания катионов калия макроциклическим фрагментом. Для выяснения причин таких изменений были рассчитаны энергии НСМО и ВЗМО для свободного лиганда и полученных комплексов. В результате образования комплекса **15** (лиганд-цинк 1:2) энергия граничных орбиталей понижается, что способствует перераспределению электронной плотности между пиридиновым и хиноксалиновым фрагментами в сторону π -орбиталей хиноксалина. Также энергия НСМО комплекса **15** понижается в большей степени, чем энергия ВЗМО относительно свободного лиганда, что приводит к bathochromic сдвигу максимума флуоресценции. В комплексе лиганда и калия состава 1:1, в котором катион координируется с участием макроциклического фрагмента, распределение электронов на НСМО и ВЗМО аналогично распределению в свободном лиганде. Однако при совместном присутствии в растворе K^+ и Zn^{2+} в образующемся комплексе **16** распределение электронной плотности значительно отличается от остальных комплексов и свободного лиганда. Присутствие калия блокирует

внутримолекулярные процессы переноса заряда (ICT), которые наблюдаются в комплексе **15**, и вызывает фотоиндуцированные процессы переноса электронов (PET). В результате совместное присутствие в растворе ионов калия и цинка приводит лишь к тушению флуоресценции, а батохромный сдвиг отсутствует. Стоит отметить, что несмотря на схожее строение с рассмотренным ранее лигандом **8**, в данном случае два пиридиновых кольца выступают в качестве единой ионофорной системы и координируют один катион цинка.

Ключевые характеристики рассмотренных выше хемосенсоров приведены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики сенсоров на катионы металлов основе хиноксалина.

Сенсор	Аналитический сигнал	Аналит	Растворитель	Состав комплекса	Lgβ	Лит-ра
	Флуоресценция (тушение)	Pd ²⁺	H ₂ O	[LPd] ²⁺	-	[10]
	Поглощение	Ni ²⁺	CH ₃ CN/ H ₂ O (HEPES) 9/1	[L ₂ Ni] ²⁺	5.4	[11]
	Поглощение	Fe ²⁺	CH ₃ CN/H ₂ O (HEPES) 9/1	[LFe] ²⁺	-	[12]
	Поглощение	Ni ²⁺	CH ₃ CN/ H ₂ O (HEPES) 9/1	[L ₂ Ni] ²⁺	5.1	[13]
	Поглощение	Cu ²⁺	H ₂ O	[L ₂ Cu] ²⁺	4.0	[14]
	Поглощение	Cu ²⁺	MeOH	[LCu] ⁴⁺	-	[15]
	Поглощение	Hg ²⁺	CH ₃ CN	[LHg] ²⁺	3.4	[16]
	Флуоресценция (OFF-ON)	Zn ²⁺	ДМФА	[LZn ₂] ⁴⁺	-	[17]
	Флуоресценция (OFF-ON для Zn ²⁺ и Cd ²⁺ , ON-OFF для Hg ²⁺ и Cu ²⁺)	Zn ²⁺ Cd ²⁺ Hg ²⁺ Cu ²⁺	ТГФ	[LZn] ²⁺ [LCd] ²⁺ [LHg] ²⁺ [LCu] ²⁺	6.7 6.1 6.4 4.7	[18]
	Флуоресценция (OFF-ON для Zn ²⁺ и Cd ²⁺ , ON-OFF для Hg ²⁺ и Cu ²⁺)	Zn ²⁺ Cd ²⁺ Hg ²⁺ Cu ²⁺	ТГФ	[LZn] ²⁺ [LCd] ²⁺ [LHg] ²⁺ [LCu] ²⁺	6.3 7.4 5.2 4.5	[18]

Сенсор	Аналитический сигнал	Аналит	Растворитель	Состав комплекса	Lgβ	Лит-ра
 12 X = CH ₂ 13 X = CH ₂ CH ₂	Флуоресценция (ON-OFF)	Hg ²⁺	Ацетатный буфер, pH = 4.5	[(12)Hg] ²⁺ [(13)Hg] ²⁺	6.3 7.4	[19]
 14	Флуоресценция (смещение Zn ²⁺ , ON-OFF Zn ²⁺ /K ⁺)	Zn ²⁺ /K ⁺	CH ₃ CN	[LZn ₂ K] ⁵⁺ [LZn ₂] ⁴⁺	-	[20]

Одним из важных свойств 2,3-модифицированных хиноксалинов является их способность сохранять люминесцентные свойства в твёрдом состоянии благодаря отсутствию π-стекинга, который препятствует люминесценции ароматических соединений. В связи с этим производные хиноксалина часто входят в состав полимеров и плёнок, на основе которых создают сенсорные материалы и OLED.

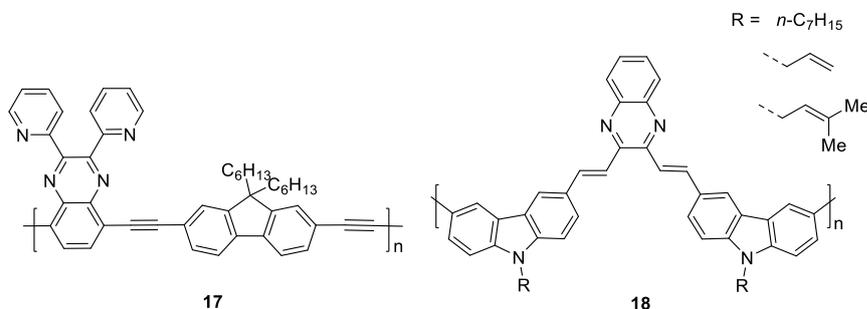


Рисунок 5.

Примером такого сенсорного материала может служить полимер **17** [21] (рис. 5), который обладает чувствительностью к катионам Ag⁺. Добавление растворов соли серебра(I) в ТГФ к полимеру приводит к тушению флуоресценции. В данном случае сенсор обладает независимой рецепторной частью и связан в полимерную структуру через положения 5 и 8 хиноксалиновой системы. Существуют сенсоры, рецепторная часть которых встроена в полимерную структуру, например ряд сенсоров **18** [22] (рис. 8), который позволяет детектировать ионы Ni²⁺ в смеси воды и ТГФ, при этом происходит тушение флуоресценции в два раза. С увеличением длины алкильной цепи **R** в составе полимера **18** увеличивается максимум эмиссии (450, 475 и 495 нм), квантовый выход эмиссии (41, 49 и 61%) и константа тушения Штерна-Вольмера (1.5×10^4 , 2.8×10^4 и 2.4×10^5 M⁻¹) при добавлении катионов никеля.

2.1.2. Детектирование анионов

Детектирование анионов является обширной областью исследований, имеющей ряд значительных отличий от детектирования катионов. При связывании катионов металл координируется неподелёнными электронными парами гетероатомов или с помощью π-орбиталей. Связывание анионов обычно реализуется либо посредством необратимых взаимодействий, либо с участием водородных связей и электростатических взаимодействий.

Первый тип сенсоров встречается редко. Так в работе [23] описан хемосенсор **19** на цианид анион на основе хиноксалина. Цианид анион очень токсичен, вследствие чего детектирование его в малых количествах в условиях, близких к условиям в живой клетке, является весьма важной задачей. Свободный лиганд обладает слабой флуоресценцией зелёного цвета, так как электронная плотность перераспределена между кумариновым и хиноксалиновым фрагментами, что способствует тушению флуоресценции. После протекания реакции с цианид-ионом (схема 4) образуется соединение **20**, в котором сопряжение между двумя фрагментами отсутствует. Это приводит к локализации электронной плотности на кумариновом фрагменте, увеличению интенсивности флуоресценции и смещению её максимума в более коротковолновую область (с 521 до 443 нм).

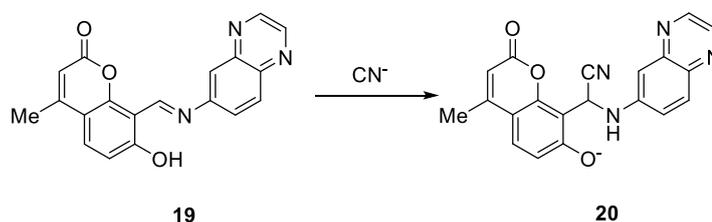


Схема 4.

На протекании необратимой реакции построено взаимодействие сенсора **21** с фторид- и ацетат-анионами [24]. При взаимодействии данных анионов с молекулой **21** происходит разрушение ароматической системы хиноксалинового фрагмента (схема 5), что приводит к изменению спектров поглощения и флуоресценции, а также может быть зафиксировано методами ЯМР-спектроскопии. Данный сенсор реагирует также на аскорбат-анион, однако ковалентной связи при этом не образуется, а тип взаимодействия больше похож на образование комплекса «хозяин-гость».

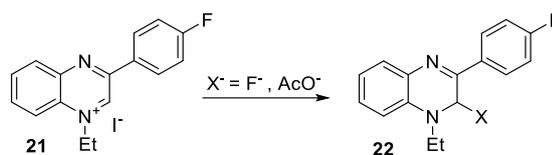


Схема 5.

Наиболее распространёнными являются хемосенсоры, действие которых основано на обратимых взаимодействиях. Такое связывание анионов возможно за счёт образования водородных связей, поэтому все рассмотренные ниже сенсоры содержат большое количество доноров водородной связи.

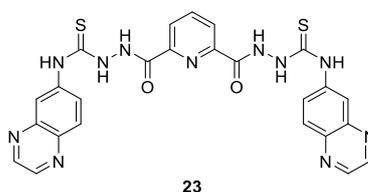


Рисунок 6.

В качестве рецепторных групп могут выступать амиды и замещённые мочевины. Так, их сочетание с хиноксалиновым сигнальным фрагментом в хемосенсоре **23** (рис. 6) позволяет детектировать ацетат-анион [25]. Лиганд образует с анионом комплексы состава 1:1 и 1:2, при этом происходит изменение спектров флуоресценции (тушение) и поглощения (батохромный сдвиг с 340 до 410 нм). Образование комплексов наблюдается и в спектрах ЯМР ^1H .

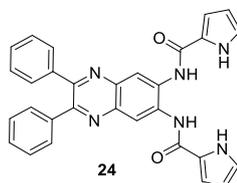


Рисунок 7.

Нередко в хемосенсорах на анионы в качестве доноров водородной связи выступают пиррольные фрагменты. Их сочетание с амидными группами в хемосенсоре **24** (рис. 7) позволяет детектировать цианид-анионы в смеси ацетонитрил:вода (9:1) [26]. При взаимодействии образуется комплекс состава 1:2 ($\lg(\beta) = 5.91$), что сопровождается изменением спектра поглощения (исчезновение полосы при 378 нм и появление при 428 нм), увеличением интенсивности флуоресценции и смещением её максимума из голубой в зелёную область.

Пиррол очень эффективен в качестве сайта связывания анионов, что было подробно изучено научной группой Дж. Сесслера. Хемосенсоры **25** и **26** (рис. 11) эффективны для обнаружения фторид-анионов в дихлорметане и диметилсульфоксиде [27]. В присутствии фторида тетрабутиламмония происходит изменение цвета раствора с жёлтого до оранжевого в случае 2,3-дипирролилхиноксалина **25**, и с жёлтого до фиолетового – в случае 6-нитро-2,3-дипирролилхиноксалина **26**. Кроме того в обоих случаях наблюдается тушение флуоресценции. Наличие такого аналитического сигнала объясняется тем, что при образовании ассоциата с анионом внутренние вращения вокруг некоторых связей затрудняются, обеспечивая лучшее сопряжение между хиноксалиновой системой и пиррольными кольцами. Аналогичный эффект, как отмечено выше, наблюдается и при связывании катионов.

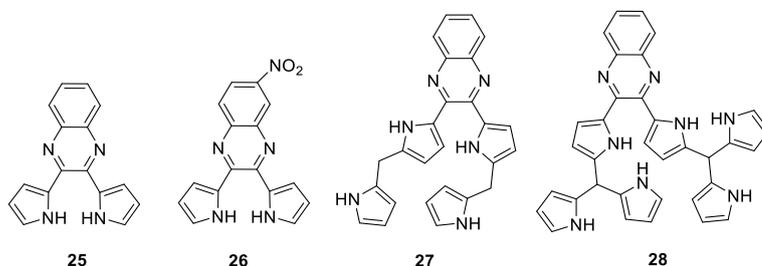


Рисунок 8.

Количество пиррольных фрагментов влияет на чувствительность хемосенсора и эффективность связывания: с увеличением их числа возрастает константа связывания. Лиганды **27** и **28** (рис. 8), содержащие четыре и шесть пиррольных колец проявляют чувствительность к

фторид- и дигидрофосфат-анионам в дихлорметане [28]. Образование комплексов сопровождается изменением спектров УФ и флуоресценции как и в случае исходного 2,3-дипирролилхиноксалина **25**. Однако константа связывания фторид-аниона с образованием комплекса состава 1:1 характеризуется $\lg(\beta)$ 4.3 и 4.5 для соединений **25** и **27**, соответственно, и резко возрастает на 2 порядка в случае сенсора **28** ($\lg(\beta) > 6$).

Научной группой Сесслера также разработан макроциклический хемосенсор **29** (рис 9), содержащий одновременно хиноксалиновый, пиррольный и антраценовый фрагменты [29]. Лиганд чувствителен к фторид- и дигидрофосфат-анионам в растворах диметилсульфоксида и дихлорметана. В отличие от нециклических производных, разработанный макроциклический сенсор **29** эффективно связывает два аниона одновременно, образуя исключительно комплекс состава лиганд:анион 1:2. Первый фторид-анион координируется двумя NH-группами пирролов, находящихся у разных хиноксалиновых фрагментов. Это влияет на конформацию молекулы: оставшиеся пиррольные кольца сближаются, образуя полость, размер которой является оптимальным для связывания второго аниона. Такие комплексы более стабильны, чем комплексы, в которых каждый фтор координируется пирролами, находящимися у одного хиноксалина. Это подтверждается константами связывания: логарифм константы в случае лиганда **29** составляет 11.0, что говорит о более эффективном связывании с фторид-анионами, по сравнению с лигандами **25**, **27** и **28** (даже с учетом различной стехиометрии комплексов).

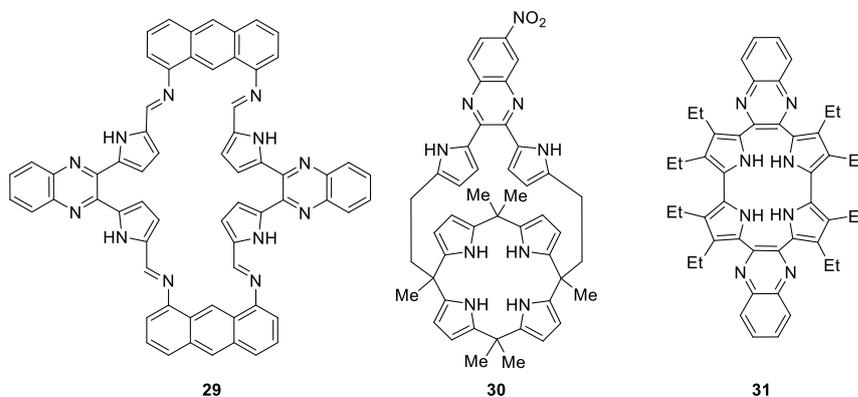


Рисунок 9.

Среди макроциклических структур, изученных группой Сесслера, описан хемосенсор **30** (рис. 9), чувствительный к присутствию фторидов и дигидрофосфатов в растворе ацетонитрил:ДМСО (97:3), сочетающий каликс[4]пиррол и 6-нитро-2,3-дипирролилхиноксалин [30]. Образование комплексов сопровождается изменением спектров поглощения, которое видно невооружённым глазом: цвет раствора изменяется от оранжевого до пурпурного. Заметное, хотя и незначительное изменение цвета раствора наблюдается и при добавлении ацетат-анионов. Сенсор образует комплекс с одним эквивалентом аниона, который, попадая в полость лиганда, координируется четырьмя атомами водорода NH-групп каликс[4]пиррола, а также взаимодействует с π -системами пиррольных колец 2,3-дипирролилхиноксалина.

Дальнейшие работы Сесслера и его коллег посвящены макроциклическому сенсору **31** (рис. 9), который объединяет в своей структуре *N,N'*-дигидропорфицен и два хиноксалиновых фрагмента в *мезо*-положениях [31]. С помощью неароматического цикла была достигнута селективность по отношению к анионам фтора. При добавлении фторид-анионов в раствор лиганда в дихлорметане окраска раствора сменяется с жёлтой на ярко-красную. Иные изменения происходят при добавлении гидроксид-анионов к раствору: цвет изменяется на синий, что, скорее всего, связано с депротонированием.

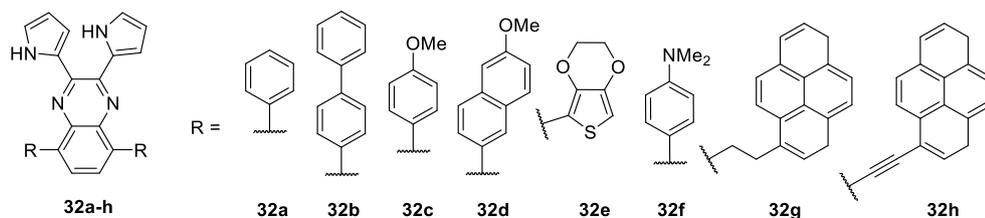


Рисунок 10.

Дополнительной задачей является обеспечение заданных параметров спектрального отклика при связывании аналита. В работах [32-34] описана модификация положений 5 и 8 2,3-дипирролилхиноксалина арильными заместителями различной природы с целью подстройки хромофорных и флуорофорных свойств сенсора, в результате которой получена серия сенсоров **32a-f** (рис. 10). Сенсоры оказались чувствительны к присутствию фторид- и пиррофосфат-анионов в растворах апротонных растворителей, таких как ацетонитрил, дихлорметан и диметилсульфоксид. Селективность именно к этим анионам обусловлена, по-видимому, высокой поверхностной плотностью заряда аналита. Введение дополнительных арильных фрагментов в положения 5 и 8 хиноксалиновой системы позволило повысить интенсивность и осуществить настройку длины волны флуоресцентного излучения в заданной области спектра. Так, молекулы **31a-b**, модифицированные фенильными и бифенильными фрагментами, обладают интенсивной флуоресценцией голубого цвета; модифицированные анизолом и метоксинафталином молекулы **32c-d** обладают зелёной флуоресценцией; модифицированные дигидротиенодиоксином и *N,N*-диметиланилином **32e-f**, обладают яркой оранжево-красной флуоресценцией. Модификация пиреновыми фрагментами проводилась через гибкий этиленовый (**32g**) и жёсткий ацетиленовый (**32h**) линкеры. Если пирен связан через этиленовый линкер, интенсивность флуоресценции значительно возрастает по сравнению с незамещённым 2,3-дипирролилхиноксалином, что происходит за счёт передачи электронной плотности от донорного пирена. В случае ацетиленового линкера интенсивность флуоресценции не только возрастает, но и максимум её смещается в более длинноволновую область: цвет эмиссии раствора при облучении меняется с голубого на жёлтый. В данном случае механизм изменения флуоресцентных свойств другой: сопряжённая пиреновая система способствует делокализации заряда в возбуждённом состоянии. Более того, наличие ацетилено-пиреновых заместителей

помогает сохранить интенсивность флуоресценции на высоком уровне при изменении полярности растворителя.

В качестве донора водородной связи может эффективно выступать не только пиррол, но и родственный по структуре гетероцикл – индол. Лиганды **33** и **34** (рис. 11), аналоги лигандов **25** и **26**, проявляют чувствительность к фторид-анионам и дигидрофосфат-анионам [35]. Методом Жоба показано, что состав комплекса лиганда с дигидрофосфат-анионом составляет 1:1. Образование комплекса сопровождается bathochromным сдвигом. В работе [36] авторы исследовали хемосенсоры **35** и **36** (рис 11), аналоги молекул **33** и **34**, которые отличаются конденсированной ароматической системой из-за наличия ковалентной связи между вторыми положениями индольных фрагментов. Эти лиганды не проявили чувствительности к дигидрофосфат-анионам, но оказались чувствительны к ацетат-анионам, что можно наблюдать в спектрах УФ и флуоресценции. Оба сенсора образуют с ацетат-анионом в растворе комплекс состава 1:1, в котором две индольные NH-группы выступают донорами водородной связи, а атомы кислорода ацетат-аниона – акцепторами.

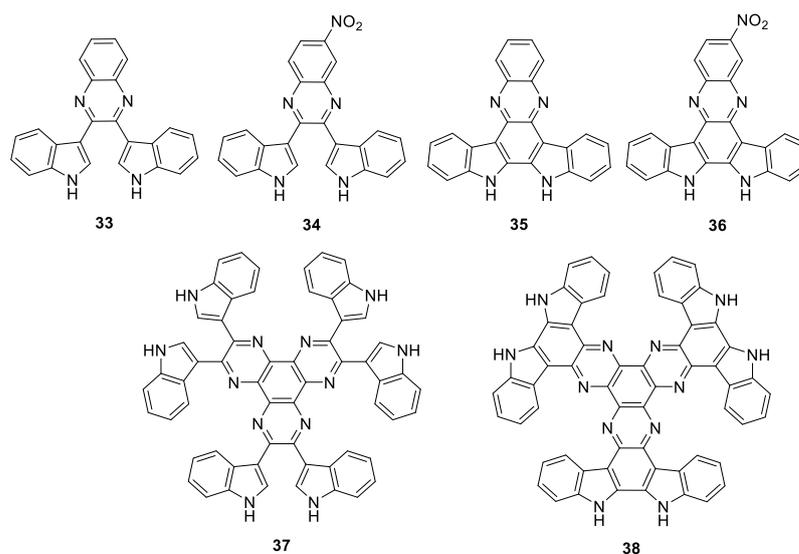


Рисунок 11.

Схожие по строению лиганды **37** и **38** (рис. 11) также показали селективность к фторид-анионам в ДМСО, однако изменение спектров флуоресценции этих двух лигандов существенно отличается [37]. В случае более структурно жёсткого лиганда **38** добавление 2-4 эквивалентов фторида приводит к резкому падению интенсивности флуоресценции на длине волны 560 нм, последующее добавление аналита сопровождается появлением новой полосы эмиссии при длине волны 600 нм, максимум интенсивности которой достигается в присутствии ~50 эквивалентов фторид-аниона. В случае более гибкого лиганда **37** происходит только тушение флуоресценции.

Ким с сотр. в качестве рецепторного фрагмента исследовали имидазолиевые фрагменты, которые могут связывать анионы благодаря сочетанию водородных связей и электростатических взаимодействий [38]. В растворе лиганды **39-42** (рис. 12) образуют устойчивые ассоциаты благодаря возможности π -стекинга между хиноксалиновыми фрагментами разных молекул. Присутствие большинства анионов приводит к частичному разрушению ассоциатов и небольшому увеличению интенсивности флуоресценции. Однако отдельные анионы способствуют не только разрушению ассоциатов, но и более эффективному переносу заряда между имидазолиевым и хиноксалиновым фрагментами, что приводит к увеличению интенсивности флуоресценции, сопровождающемуся батохромным сдвигом. Лиганд **39** селективно реагирует на дигидрофосфат-анион по данному механизму (батохромный сдвиг эмиссии с 440 до 525 нм), а лиганд **40** на ацетат-анион (батохромный сдвиг эмиссии с 440 до 520 нм).

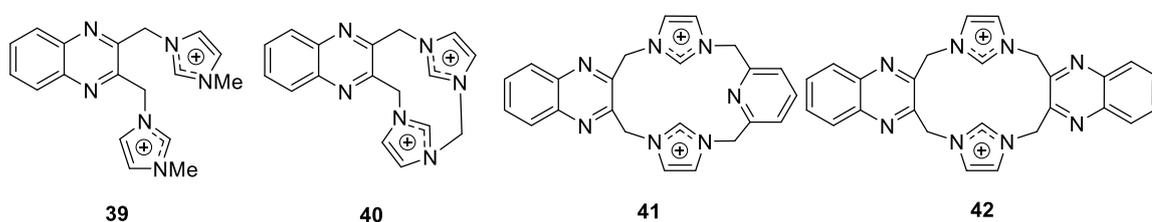


Рисунок 12.

Вышеупомянутые сенсоры на анионы модифицированы в основном электроноизбыточными гетероциклами, такими как пиррол или индол, однако существуют и обратные примеры. Так лиганды **43** и **44** (рис. 13), модифицированные электроноакцепторным пиридином в протонированной форме обладают очень яркой устойчивой флуоресценцией [39]. Разница в оптических свойствах протонированной и непротонированной форм возникает за счёт внутримолекулярной водородной связи, которая помогает протонированной форме сохранять более близкую к планарной конформацию. В этом случае сопряжение между пиридиновыми кольцами и хиноксалиновой системой больше, что и обеспечивает флуоресценцию. При добавлении фторидов или дигидрофосфатов в раствор эта водородная связь ослабевает, и происходит тушение флуоресценции.

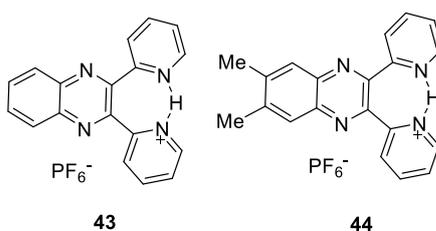


Рисунок 13.

Отдельно стоит выделить хемосенсоры на основе хиноксалина, содержащие металлокомплексный фрагмент. Сенсоры такого рода содержат в своём составе блок,

хелатирующий металл, и рецепторный фрагмент, обеспечивающий связывание аналита. Металлоцентр, с одной стороны, обеспечивает спектральный отклик, с другой стороны, создает дефицит электронной плотности, способствующий связыванию анионов.

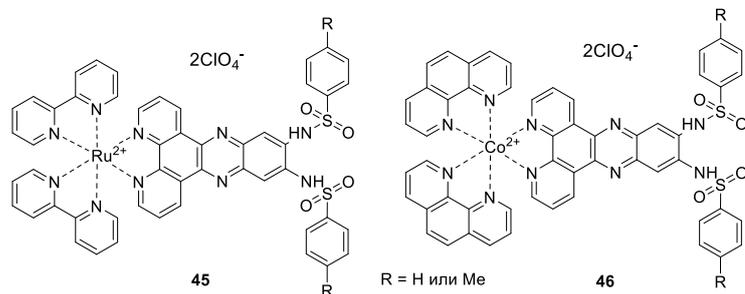


Рисунок 14.

В металлокомплексных сенсорах **45** и **46** (рис. 14) рецепторными фрагментами, обеспечивающими связывание, выступают сульфонамидные группы [40]. Их исследование проводилось методами УФ- и ЯМР-спектроскопии, электрохимии, а также посредством квантово-химических расчётов. С помощью последних авторы показали, что степень сближенности двух водородов сульфонамидных групп зависит от природы металла и конфигурации образующегося металлокомплекса. Рассчитанные расстояния в комплексах рутения(II) значительно больше (2.43 Å при R = H, 3.18 Å при R = Me), чем в комплексах кобальта(II) (1.67 Å при R = H, 1.63 Å при R = Me). Все комплексы дают колориметрический отклик на присутствие в растворах фторидов, ацетатов, дигидрофосфатов и щелочей, однако отклик в присутствии H_2PO_4^- и OH^- совсем незначительный, а чувствительность к анионам F^- и AsO_4^{3-} определяется именно металлом, входящим в состав сенсора. Так, комплексы рутения **45** лучше связывают ацетат-анион, при этом происходит батохромный сдвиг полос поглощения при 350 и 490 нм до 380 и 530 нм, соответственно. Комплексы кобальта **46** эффективны при обнаружении фторид-анионов, что видно по увеличению интенсивности поглощения при 460 нм без изменения положения максимума. Состав образующихся комплексов составил 1:1 для всех анионов и лигандов.

Среди хемосенсоров на основе 2,3-дипирролилхиноксалина также есть молекулы, содержащие металлокомплексный фрагмент. Сенсор **47** (рис. 15) на основе комплекса рутения(II) с 2,3-дипирролилпирозинофенантролином в присутствии фторид-, цианид- и фосфат- анионов в смеси дихлорметан:ацетонитрил (98:2) изменяет спектр поглощения и флуоресценции [41]. При добавлении цианид-аниона происходит тушение флуоресценции со смещением максимума в длинноволновую область. Присутствие в структуре положительно заряженного металлокомплексного фрагмента делает протоны пиррола более кислыми, по этой причине константы связывания анионов с лигандом, содержащим металлокомплексный фрагмент, на порядок выше, чем со свободным лигандом.

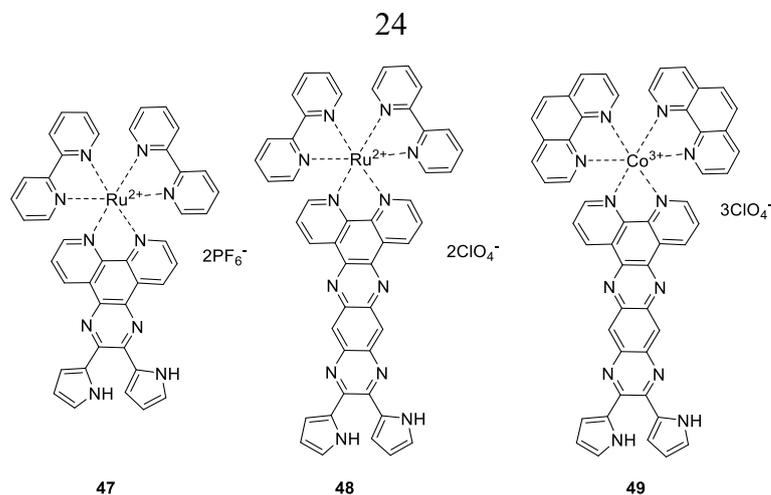
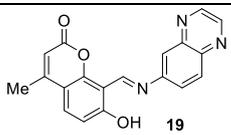
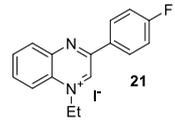
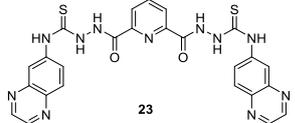


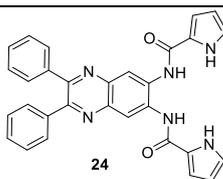
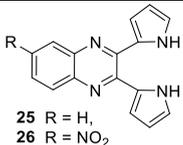
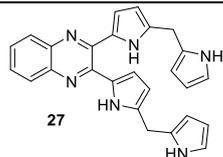
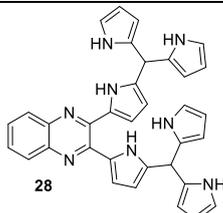
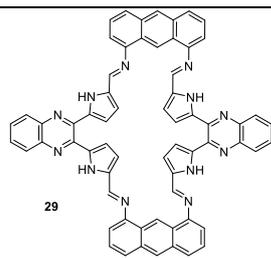
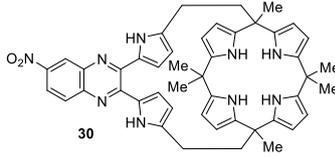
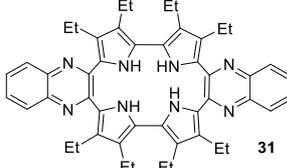
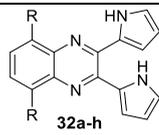
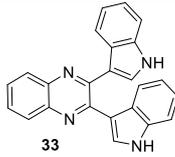
Рисунок 15.

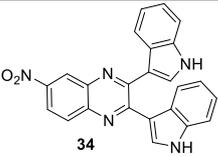
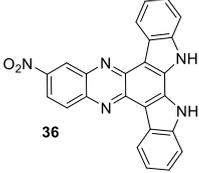
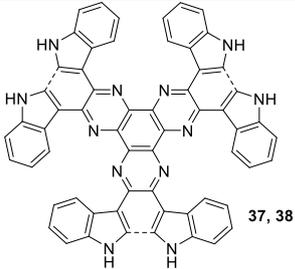
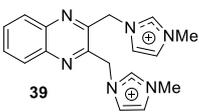
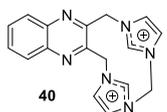
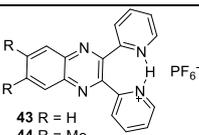
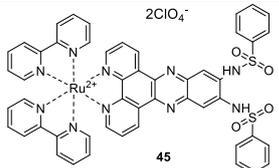
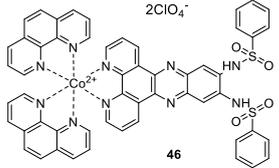
Научной группой Сесслера проведено исследование металлокомплексных сенсоров **48** и **49** (рис. 15), созданных на основе рутения(II) или кобальта(III) и 2,3-дипирролилхиноксалина с расширенной π -системой [42]. Комплекс кобальта **49** проявляет более высокое сродство к фторид-анионам по сравнению с комплексом рутения, аналогичное явление наблюдалось в случае лигандов **45** и **46**. Добавление фтора также приводит к исчезновению сигнала восстановления $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{2+}$ в дифференциальной импульсной вольтамперограмме, что обусловлено смещением электронной плотности с лиганда на металл при связывании аниона. Комплексообразование является обратимым процессом, так как сигнал восстанавливается при добавлении небольших количеств воды. Состав образующегося комплекса, определённый методом Жоба, как и в большинстве случаев с 2,3-дипирролилхиноксалином, составил 1:1.

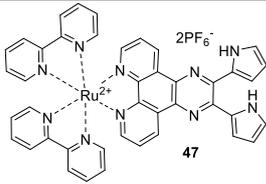
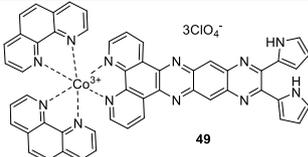
Ключевые характеристики рассмотренных выше детекторов на анионы приведены в таблице 2.

Таблица 2. Основные характеристики хемосенсоров на анионы основе хиноксалина.

Сенсор	Аналитический сигнал	Аналит	Растворитель	Состав комплекса L:A	Lg β	Лит-ра
	Флуоресценция (OFF-ON) ЯМР	CN^-	$\text{H}_2\text{O}(\text{HEPES}) / \text{CH}_3\text{CN}$ 7/3	1:1 (необратимо)	-	[23]
	Поглощение Флуоресценция (OFF-ON) ЯМР	F^- AcO^-	CH_3CN	1:1 (необратимо)	-	[24]
	Поглощение Флуоресценция (OFF-ON) ЯМР	AcO^-	1% ДМСО в CH_3CN	1:1 1:2	6.4	[25]

Сенсор	Аналитический сигнал	Аналит	Растворитель	Состав комплекса L:A	Lgβ	Лит-ра
 24	Поглощение Флуоресценция (OFF-ON) ЯМР	CN ⁻	CH ₃ CN/H ₂ O 9/1	1:2	9.2	[26]
 25 R = H, 26 R = NO ₂	Поглощение Флуоресценция (ON-OFF)	F ⁻	CH ₂ Cl ₂	1:1	4.3 (25) 5.1 (26)	[27]
 27	Поглощение	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂	1:1	4.5 3.6	[28]
 28	Поглощение	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂	1:1	>6 5.5	[28]
 29	Поглощение	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂	1:2	11.0 3.8	[29]
 30	Поглощение ЯМР	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₃ CN/ DMCO 97/3	1:1	7.0 3.1	[30]
 31	Поглощение	F ⁻ OH ⁻	CH ₂ Cl ₂	-	-	[31]
 32a-h	Поглощение Флуоресценция	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂ CH ₃ CN DMCO	-	-	[32- 34]
 33	Поглощение	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂ CH ₃ CN DMCO	1:1	3.3 3.8	[35]

Сенсор	Аналитический сигнал	Аналит	Растворитель	Состав комплекса L:A	Lgβ	Лит-ра
 34	Поглощение	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂ CH ₃ CN DMCO	1:1	- 4.3	[35]
 35	Поглощение Флуоресценция (ON-OFF)	F ⁻ AcO ⁻	DMCO	1:1	4.2 4.3	[36]
 36	Поглощение Флуоресценция (ON-OFF)	F ⁻ AcO ⁻	DMCO	1:1	5.2 4.4	[36]
 37, 38	Поглощение Флуоресценция (37 – ON-OFF, 38 – ON-OFF-ON с батохромным сдвигом)	F ⁻	DMCO	1:3	-	[37]
 39	Поглощение Флуоресценция (OFF-ON) ЯМР	H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₃ CN	1:1	-	[38]
 40	Поглощение Флуоресценция (OFF-ON) ЯМР	AcO ⁻	CH ₃ CN	1:1	5.3	[38]
 43 R = H 44 R = Me	Поглощение Флуоресценция (ON-OFF) ЯМР	F ⁻ H ₂ PO ₄ ⁻	CH ₃ CN	1:1	4.3 4.3	[39]
 45	Поглощение ЯМР	AcO ⁻	DMCO	1:1	4.8	[40]
 46	Поглощение ЯМР	F ⁻	DMCO	1:1	5.4	[40]

Сенсор	Аналитический сигнал	Аналит	Растворитель	Состав комплекса L:A	Lgβ	Лит-ра
 47	Поглощение Флуоресценция (ON-OFF)	F ⁻	CH ₂ Cl ₂ /	1:1	5.8	[41]
		CN ⁻	CH ₃ CN		5.6	
		H ₂ PO ₄ ⁻	98/2		4.1	
 49	Поглощение	F ⁻	DMCO	1:1	4.0	[42]
		AcO ⁻			3.7	

2.2. Методы синтеза аминохиноксалинов

Методы синтеза аминохиноксалинов можно разделить на два принципиальных подхода: первый – создание хиноксалинового ядра, уже содержащего аминогруппу, второй – модификация различных производных хиноксалина, в результате которой образуется аминохиноксалин.

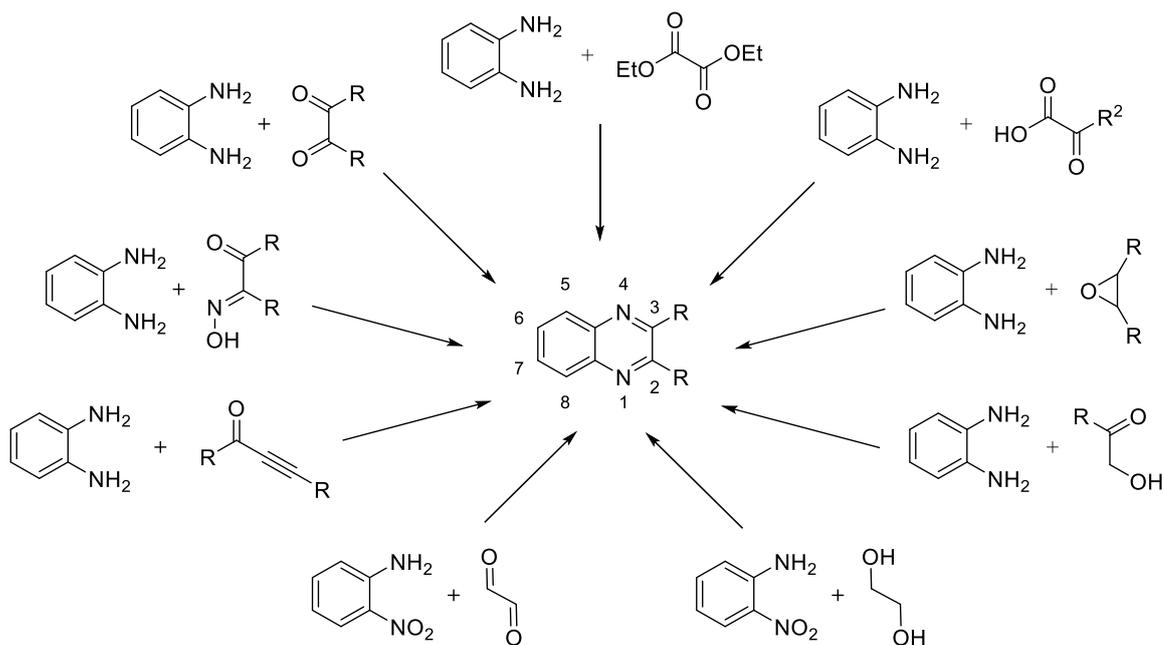


Схема 6.

Самым простым и распространённым методом синтеза хиноксалиновой системы является конденсация ароматического *орто*-фенилендиамина (*о*-ФДА) с различными бис-С-электрофилами – источниками двухуглеродного фрагмента (схема 6). В качестве бисэлектрофильного фрагмента могут выступать производные щавелевой [43] и пировиноградной [44] кислот, α-кетоальдегиды или α-дикетоны [45-46], эпоксиды [47], дигалогениды, α-галогенкарбонильные [48-49] и α-гидроксикарбонильные [50] соединениями. Вместо *о*-ФДА можно также использовать 2-нитроанилины [51], 2-галогенамины [52] и другие

реагенты, однако наличие дополнительных аминогрупп в них может приводить к нежелательным побочным продуктам, поэтому оптимальными исходными соединениями для синтеза являются три- и тетра- аминобензолы. Такие подходы к синтезу описаны [53-54] и позволяют получать аминохиноксалины с хорошими выходами. Однако данный метод применим исключительно для получения *N*-незамещённых хиноксалинов, так как синтез исходных частично замещённых полиаминобензолов является нетривиальной задачей.

Для синтеза аминохиноксалинов более применимой оказывается модификация различных производных хиноксалина. Простым методом создания амина является восстановление нитрогруппы, которое можно проводить с помощью разнообразных реагентов, таких как хлорид олова [45, 55], гидразин [56] или водород [57-58] на палладии. При этом и синтез гетероцикла, и восстановление нитрогруппы обычно проходят с выходами близкими к количественным. Последующая модификация свободной аминогруппы оказывается затруднительна и характеризуется выходами в 29-55% [45] из-за её пониженной нуклеофильности.

Для создания *N*-замещённых аминохиноксалинов наиболее удобными оказываются методы создания C(sp²)-N связи, путём взаимодействия различных галогенпроизводных хиноксалина с аминами с помощью реакций нуклеофильного замещения или металл-катализируемого аминирования.

Некаталитические методы обычно имеют ряд синтетических ограничений: в качестве исходных субстратов чаще всего используют фтор-, реже хлорарены, содержащие дополнительные акцепторные заместители, при этом реакцию нередко проводят в довольно жёстких условиях.

Каталитические методы аминирования различных арилгалогенидов с образованием C-N связей широко распространены и часто используются во многих областях фундаментальных и прикладных исследований. Арилированные амины широко распространены в природе, некоторые из них играют важную роль в различных биологических процессах, в связи с чем они востребованы как структурные компоненты фармацевтических препаратов, органических материалов, катализаторов и т.д. Это привело к развитию каталитических методов арилирования аминов. На данный момент известны примеры получения аминохиноксалинов с использованием палладий-, медь-, никель-катализируемого аминирования.

2.2.1 Некаталитические методы аминирования хиноксалинов

Два атома азота в составе хиноксалиновой системы делают его достаточно электронодефицитным, что способствует протеканию нуклеофильного ароматического замещения по положениям 2 и 3. В связи с этим нуклеофильное аминирование хиноксалиновой системы по положению 2 описано большим количеством примеров (табл. 3).

Таблица 3. Некаталитическое аминирование 2-галогенхиноксалина.

№	Галоген	Амин	Растворитель	Основание	Условия	Выход	Лит-ра
1	F		ДМСО	DIPEA	16 часов, 25°C	[91%]	[59]
2	Cl	NH ₃ (aq)	H ₂ O	-	4-12 часов, автоклав, 120-150°C	54-62%	[60-61]
3	Cl		PrOH	K ₂ CO ₃	кипячение	50%	[62]
4	Cl		ДМФА	K ₂ CO ₃	24 часа, 140°C	81%	[63]
5	Cl		N-метил пирролидон	DIPEA	микроволн. 200°C	46%	[64]
6	Cl		MeOH	Пиридин	микроволн. 10-20 мин.	92%	[65]
7	Cl		толуол	-	кипячение, 24 часа	40%	[66]
8	Cl		- EtOH	-	160°C, 5 мин. Проточный реактор	94% 60%	[67] [68]
9	Cl		-	-	Нагревание 3.5 часа, 7 дней 25°C.	71%	[69]
10	Cl		ДМФА	Cs ₂ CO ₃	18 часов 100°C	66%	[70]
11	Cl		H ₂ O	K ₃ PO ₄	кипячение, 2 часа	93%	[71]
12	Cl		ДМФА	Et ₃ N	ночь, 100°C	80%	[72]
13	Cl		-	-	микроволн. 15 минут	95%	[73]
14	Cl		ДМФА	-	12 часов, 110°C	49-81%	[74]
15	Br		ДМФА	K ₂ CO ₃	18 часов, 60°C	76%	[75]

В реакции исследованы различные галогенпроизводные хиноксалина. В качестве исходного галогенпроизводного можно использовать 2-фторхиноксалин. Описано его аминирование защищённым по одному положению пиперазином [76] и аналогичным 1,4-дiazепаном [77] в ацетонитриле с карбонатом калия при кипячении в течение двух суток, однако

выход ни в одном случае не указан. Аминирование 2-фторхиноксалина описано группой МакМиллана (табл. 3, №1) [59]. Отметим, что основной целью работы является получение галогензамещённых гетероциклов, которые затем *in situ* вводятся в реакцию аминирования при комнатной температуре. Исходный 2-фторхиноксалин получают с выходом 66%, при проведении двух последовательных превращений выход аминирования составляет 60%, что косвенно говорит о выходе реакции аминирования около 91%.

Подавляющее количество синтезов предполагает использование 2-хлорхиноксалина в качестве исходного реагента, ввиду его большей синтетической доступности. Для введения незамещённой аминогруппы смесь 2-хлорхиноксалина и водного аммиака нагревают в автоклаве [60-61], реакция характеризуется средними выходами (54-62%) вне зависимости от небольших различий в условиях проведения реакции (табл. 3, №2).

В литературе описаны примеры введения различных первичных аминов, таких как цистамин [62], 1-адамантилметанамин [63], *N*-замещённый пиперидин-4-амин [64] и 2-(индол-3-ил)этиламин [65]. Реакцию проводят как в спиртах (метанол, пропанол), так и в апротонных полярных растворителях (ДМСО, *N*-метилпирролидон). В качестве основания используют карбонат калия или DIPEA, реакции требуют длительного нагревания или микроволнового излучения, выходы при этом варьируются в пределах 46-92% (табл. 3, №3-6).

Модификация 2-хлорхиноксалина вторичными аминами представлена на широком круге циклических аминов (табл. 3 №7-12), известны примеры введения пиперазинового фрагмента в хиноксалиновое ядро. Ввести незамещённый пиперазин можно кипячением реагентов в толуоле в течение суток, выход составляет 40% [66]. *N*-метилпиперазин вводят в молекулу с помощью микроволнового синтеза за пять минут с выходом 94% [67]. Также описан метод с использованием проточного реактора [68]. Давление в реакторе составляет 12МПа, а температура 225^oС, однако выход реакции всего 60%. Реакцию с пиперазинпиримидином проводят без растворителя и дополнительного основания в расплаве, выход составляет 71% [69]. Модификация производным пирролидина проводится в ДМФА в присутствии карбоната цезия с выходом 66% [70]. Реакцию с морфолином удаётся провести с выходом 93% при кипячении в воде с фосфатом калия [71]. Реакция 2-хлорхиноксалина с азетидин-3-олом проводится при кипячении в ДМФА в присутствии триэтиламина с выходом 80% [72]. С использованием некаталитических методов аминирования возможно также введение в положение 2 хиноксалиновой системы хиральных циклических аминов, при этом сохраняется стереохимия исходного субстрата [78-80].

Введение анилина во второе положение хиноксалина возможно под действием микроволнового излучения без растворителя и основания с выходом 95% [73]. В работе [74] для создания биологически активных молекул проведена модификация 2-хлорхиноксалина

различными *мета*-замещёнными анилинами, реакцию проводят в ДМФА, выходы составляют от 49 до 81% (табл. 3, №13-14).

Представлено два примера модификации 2-бромхиноксалина. Производное пиперидина вводят в ДМФА в присутствии карбоната калия с выходом 76% [75]. Аналогичные условия авторы работы [81] используют для реакции с пирролидином, однако выход продукта в статье не указан.

Рассмотренные выше методы описывают общие подходы к введению различных аминов в положение 2 хиноксалиновой системы. Модификация данными методами представлена на широком круге субстратов, при этом можно отметить, что наличие заместителей от небольших [82-86] (таких как метил) до объемных [87-89] в третьем положении, а также заместителей в других положениях [90-92] не оказывает существенного влияния на выходы целевых аминохиноксалинов. Для 2,3-дихлорхиноксалина возможно как моноаминирование с сохранением второго галогена [93-94], так и симметричная модификация по двум положениям [95-96]. При наличии галогенов в других положениях хиноксалиновой системы аминируются преимущественно положения 2 и 3 [97-99].

Некаталитическое замещение галогена на аминогруппу в других положениях хиноксалиновой системы является более сложной задачей. Некаталитическое аминирование хиноксалина в положение 5 возможно, однако описано оно на очень ограниченном круге субстратов.

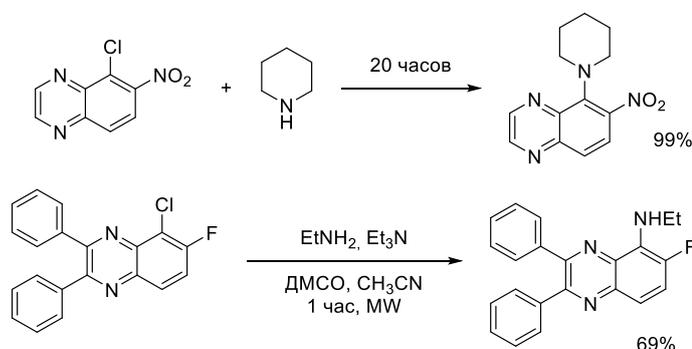


Схема 7.

При наличии акцепторного заместителя реакция нуклеофильного замещения в 5-хлор-6-нитрохиноксалине протекает при комнатной температуре за 20 часов с количественным выходом [100] (схема 7). В работе [101] описано аминирование 5-хлор-6-фтор-2,3-дифенилхиноксалина в условиях микроволнового синтеза (схема 7). Стоит отметить, что замещению подвергается именно атом хлора несмотря на то, что в условиях нуклеофильного ароматического замещения фтор является лучшей уходящей группой, чем хлор. По-видимому, в совокупности с электронодефицитностью модифицируемого гетероцикла фтор в данном случае эффективнее работает в качестве индуктивного акцептора, способствуя замещению атома хлора.

Некаталитическое аминирование 6-галогенхиноксалинов представлено большим количеством примеров, чем некаталитическое аминирование 5-галогенхиноксалинов.

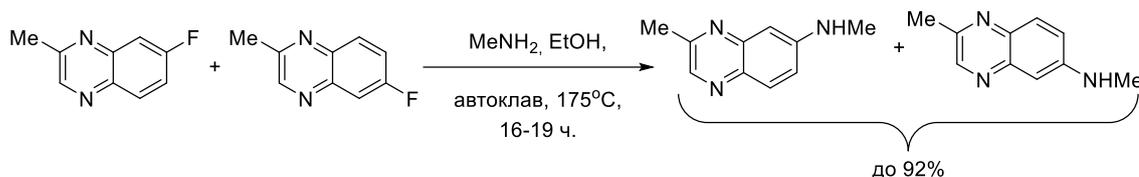


Схема 8.

Первые примеры модификации положения 6 в хиноксалиновом ядре описаны в 1985 году в работе [102] (схема 8). В реакцию вводили смесь 6- и 7-фтор-2-метилхиноксалинов, после нагревания в автоклаве в этаноле в течение 16 часов суммарный выход продуктов составил 75-80%. В следующей статье [103], той же научной группой показано, что при увеличении времени реакции до 19 часов, удаётся повысить выход реакции до 92%. Данный метод впоследствии часто применялся этой научной группой, однако при модификации индивидуального 7-фтор-2-метилхиноксалина полученное соединение было введено в последующую реакцию без выделения и оценки выхода [104]. По той же методике авторами была проведена модификация 6-хлор-2,3-диметилхиноксалина, при введении в реакцию хлорпроизводного выход резко снижается и составляет 63% [105].

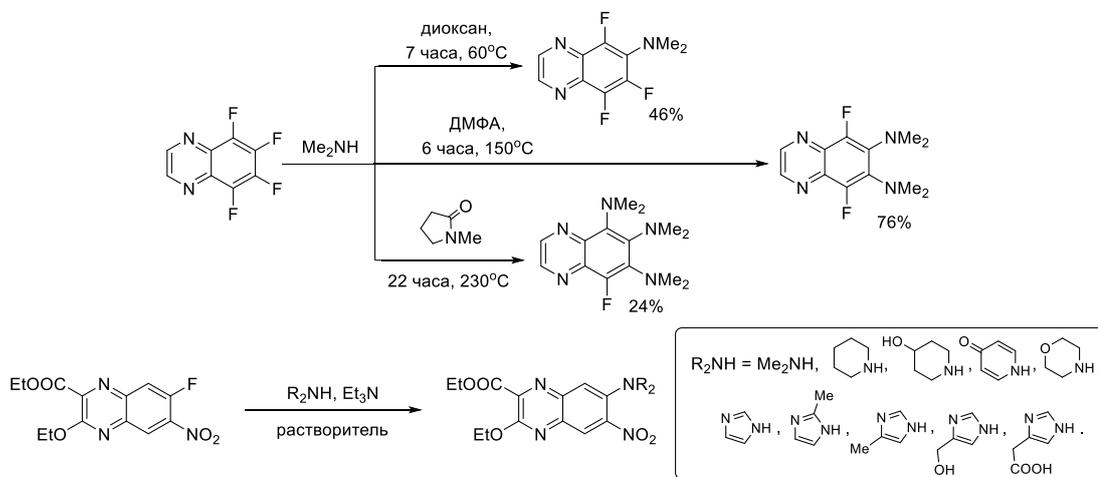


Схема 9.

Аминирование 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина диметиламином [106] (схема 9) в первую очередь затрагивает положения 6 и 7. Моноаминирование по положению 6 проводили в диоксане в течение 7 часов при температуре 60°C , выход составил 46%. Диаминирование проводили в ДМФА при нагревании до 150°C в течение 6 часов, целевой продукт получен с выходом 76%. Для введения диметиламина в 5, 6 и 7 положения реакцию проводили 22 часа при сильном нагревании в *N*-метилпирролидоне, выход триаминированного продукта составил 24%. Аминирование 7-фторхиноксалина описано в работе [107], реакцию проводили в присутствии триэтиламина в ТГФ, CH_2Cl_2 или бензоле (схема 9). В реакцию вводили различные вторичные

амины: диметиламин, пиперидин, морфолин и ряд имидазолов различного строения, однако выход вещества не оценивался.

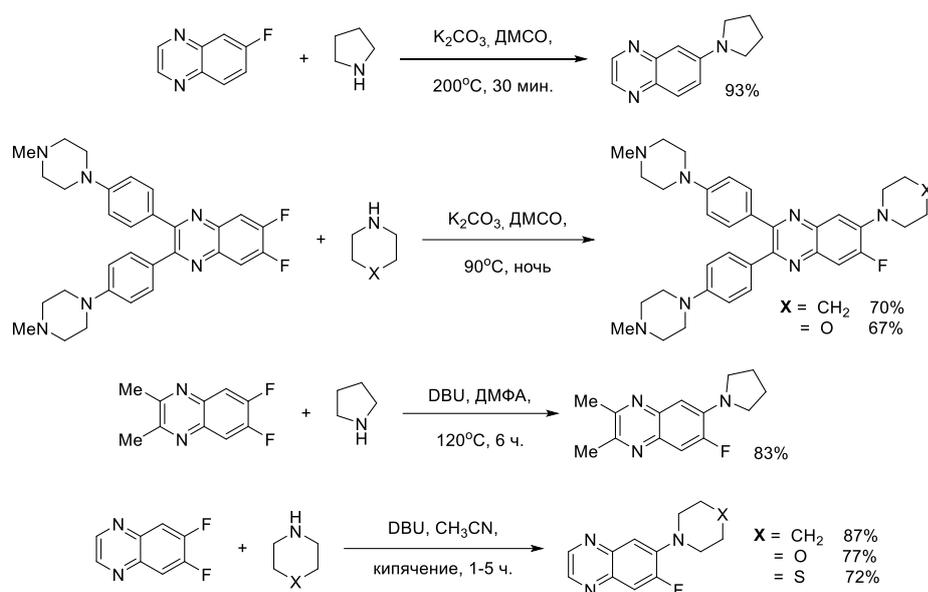


Схема 10.

В литературе описано аминирование хиноксалиновой системы по положению 6 различными циклическими алифатическими аминами (схема 10). Показано, что при проведении реакции в ДМСО в присутствии карбоната калия в качестве основания реакция аминирования пирролидином протекает при нагревании до 200°C с выходом 93% всего за 30 минут [108]. Проведение реакции при более низкой температуре требует большего времени реакции [109]. С использованием данной реакции в положение 6 введены пиперазин и морфолин с выходами 70 и 67%, соответственно. Ввести пирролидин можно и в более мягких условиях: при использовании DBU в качестве основания реакция протекает при 120°C в ДМФА за 6 часов с выходом 83% [110]. В присутствии DBU аминирование можно проводить и в ацетонитриле [111]. Реакцию с пирролидином проводили в течение одного часа, с морфолином – три часа, с тиоморфолином – пять часов, выходы составили 87, 77 и 72%, соответственно.

Стоит отметить, что в нескольких последних примерах в реакцию вводят 6,7-дифторхиноксалин или его производные, но реакция затрагивает лишь одну связь C–F. Это, по-видимому, связано со стерическими затруднениями, появляющимися после первого аминирования, так как пирролидин, морфолин и другие исследованные амины являются достаточно объёмными. При аминировании 6,7-дифторхиноксалина *N,N'*-димилэтандиаминам в ДМСО, при 100°C , в присутствии карбоната калия в качестве основания, основным является продукт диаминирования с образованием циклической системы [112-113] (схема 11).

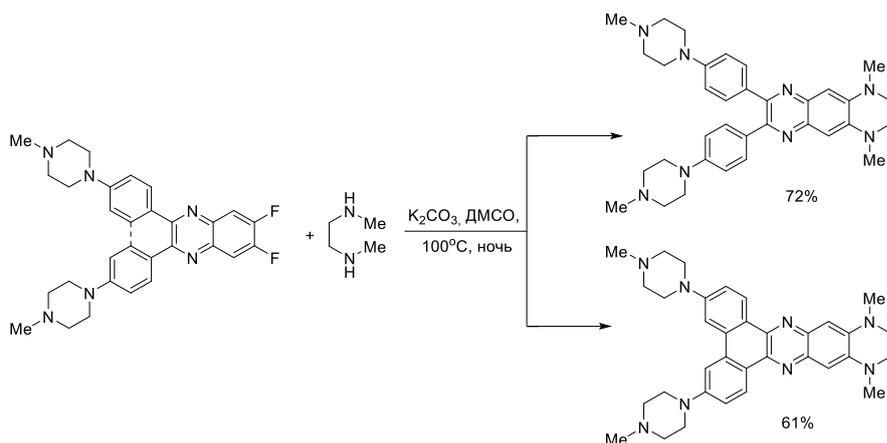


Схема 11.

Наибольшее число реакций некаталитического аминирования галогенхиноксалинов описано на примере алифатических аминов. Отдельные примеры некаталитического аминирования хиноксалина ароматическими аминами характеризуются низкими выходами, тем не менее важным преимуществом этих реакций является отсутствие в смеси переходных металлов, что нередко критично при последующем использовании соединений в электронике или медицине.

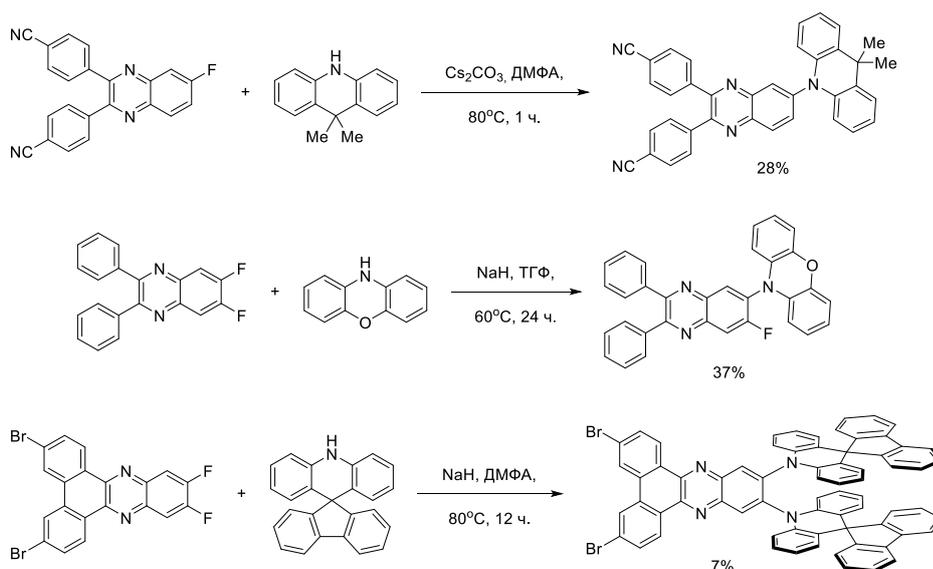


Схема 12.

При использовании в качестве амина 9,9-диметил-9,10-дигидроакридина (схема 12) реакцию проводят в ДМФА в присутствии карбоната цезия в качестве основания, выход целевого продукта составил 28% [114]. Введение феноксазина требует использования гидрида натрия в качестве основания, реакцию проводят в ТГФ при 60°C в течение суток, выход составляет 37% [115]. Все приведенные примеры используют достаточно объёмные ариламины, однако даже с такими реагентами возможно и диаминирование [116], данная реакция проводится в ДМФА в присутствии гидрида натрия, при температуре 80°C. Продукт реакции выделен с выходом 7%, что не удивительно для выбранного амина.

Таким образом, 2-галогенхиноксалины эффективно вступают в реакции некаталитического аминирования, при этом качестве исходных 2-галогенхиноксалинов удаётся использовать не только активные в реакциях нуклеофильного ароматического замещения фторгетероарены, но и хлорпроизводные, и, в отдельных случаях, бромпроизводные. Для модификации более интересующих нас 5 и 6 положений хиноксалинового ядра в качестве исходных соединений чаще всего используют фторзамещённые субстраты, известны лишь единичные примеры (характеризующиеся более низкими выходами) введения в реакцию хлорсодержащих хиноксалинов. Синтез исходных фторхиноксалинов зачастую является более сложной задачей, чем синтез хлор- или бромсодержащих аналогов. Аминирование хлор- и бромсодержащих хиноксалинов в основном проводится с использованием каталитических методов, в связи с чем каталитическое аминирование 6-галогенхиноксалинов используется гораздо чаще.

2.2.2. Медь-катализируемое аминирование галогенхиноксалинов

Реакция Ульмана является одним из старейших методов создания связи $C(sp^2)-N$, который не теряет актуальности до сих пор. Так как в классическом варианте данная реакция проводится в довольно жёстких условиях, в настоящее время разработан ряд эффективных методов медь-катализируемого аминирования арилгалогенидов и арилборных кислот (реакция Чана-Лама) с использованием разнообразных лигандов или наночастиц меди [117-118]. Однако в случае аминирования хиноксалиновой системы описано всего несколько реакций, мало отличающихся от классического подхода.

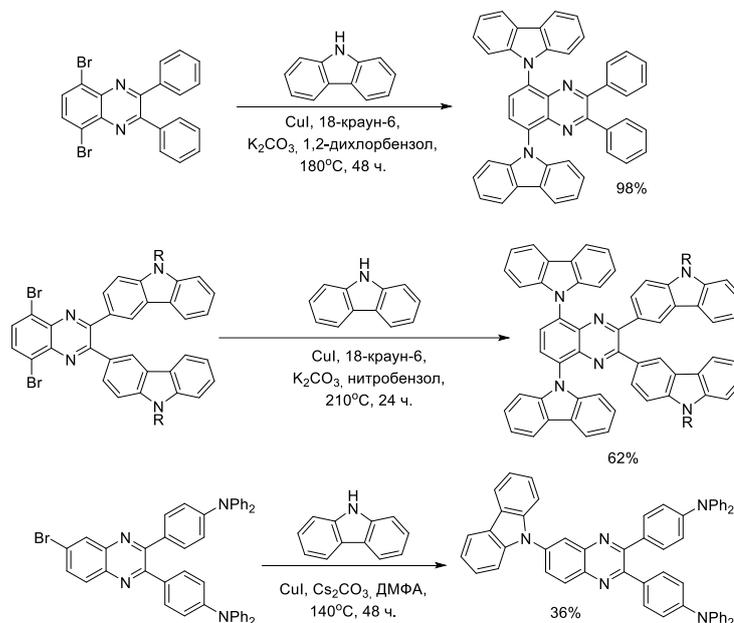


Схема 13.

Описаны методы арилирования карбазола 5,8-дибромхиноксалином с использованием медного катализа [119-120] (схема 13). Реакцию проводят в присутствии источника меди,

карбоната калия и 18-краун-6 в высококипящем растворителе, в течение длительного времени, выходы целевых продуктов составляют 62-98%. Также описано аминирование 6-бром-2,3-арилхиноксалина карбазолом с использованием иодида меди и карбоната цезия в ДМФА при 140°C [121], выход целевого продукта составляет 36%. Низкий выход, по-видимому, связан с отсутствием в реакционной смеси какого-либо лиганда.

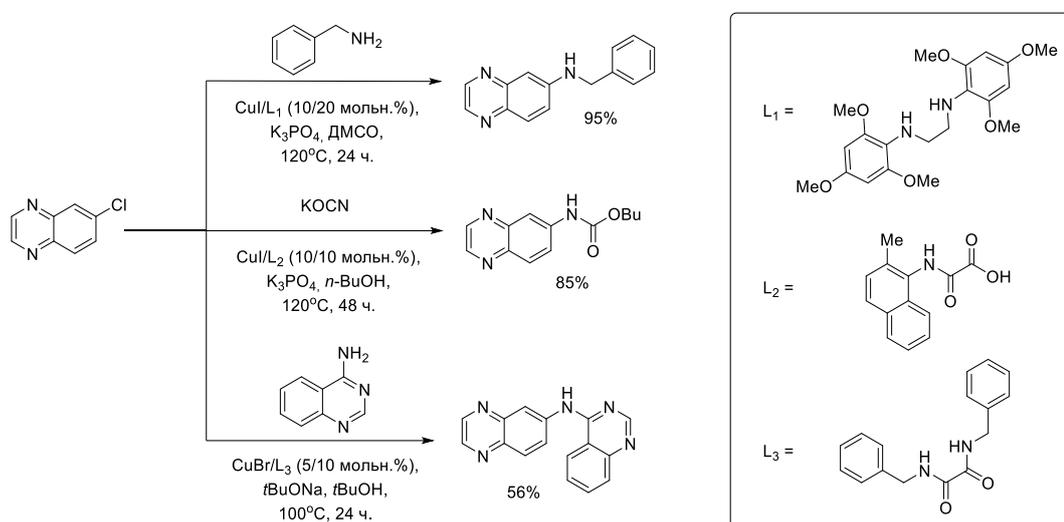


Схема 14.

В литературе приведено три примера Cu-катализируемого аминирования 6-хлорхиноксалина (схема 14). Отметим, что осуществление такой реакции требует тщательного выбора лиганда для меди(I). Арилирование бензиламина проводят в присутствии каталитической системы CuI/L₁ (L₁ = *N,N'*-бис(2,4,6-триметоксифенил)этандиамина), фосфата калия в качестве основания в ДМСО, выход целевого продукта составляет 95% [122]. В работе [123] описано Cu-катализируемое аминирование 6-хлорхиноксалина цианатом, в результате которого, по мнению авторов, образуется нестабильный изоцианид, подвергающийся последующему алкоголизу растворителем. В качестве растворителя выступает *n*-бутанол, а в качестве лиганда L₂ – MNAO (2-[(2-метил-1-нафталенил)амино]-2-оксоуксусная кислота), целевое соединение представляет собой карбамат, его выход составил 85%. Последний пример введения ароматического амина сильно отличается по условиям реакции, в качестве источника меди использован бромид меди(I), в качестве основания *трет*-бутилат натрия, в качестве растворителя *трет*-бутанол, L₃ = *N,N'*-дибензилоксаламид. Выход реакции составил 56% [124].

2.2.3. Палладий-катализируемое аминирование

Палладий-катализируемое сочетание аминов и арилгалогенидов с образованием C–N связи является широко распространённым методом получения ароматических аминов [125]. Возможность варьирования компонентов каталитической системы, а также доступность аминов, арилгалогенидов и гетероарилгалогенидов делает палладий-катализируемое аминирование привлекательной альтернативой классическим методам синтеза ариламинов, таким как

нуклеофильное ароматическое замещение и реакция Ульмана, каждый из которых предъявляет более жёсткие требования к вступающим в реакцию субстратам.

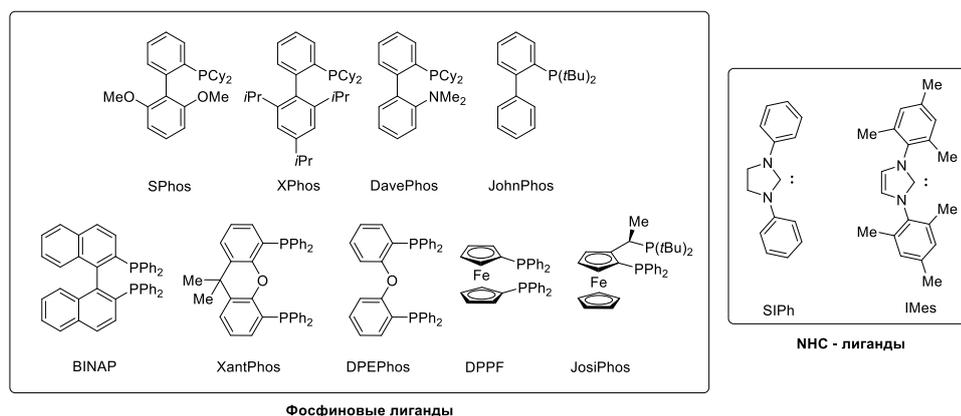


Рисунок 16.

В качестве лигандов в реакциях палладий-катализируемого аминирования чаще всего используются фосфины с арильными или алкильными заместителями, или их комбинациями. Разнообразие лигандов представлено как простыми фосфинами состава $P(\text{Alk})_3$ или $P(\text{Ar})_3$, так и смешанными диалкилбиарилфосфинами, например SPhos, XPhos, DavePhos и JohnPhos, которые используются для достижения определённой селективности. Самыми распространёнными и часто используемыми на данный момент являются бидентатные лиганды BINAP, XantPhos, DPPF и др (рис. 16). Высокую эффективность в качестве лигандов также показывают *N*-гетероциклические карбены [126].

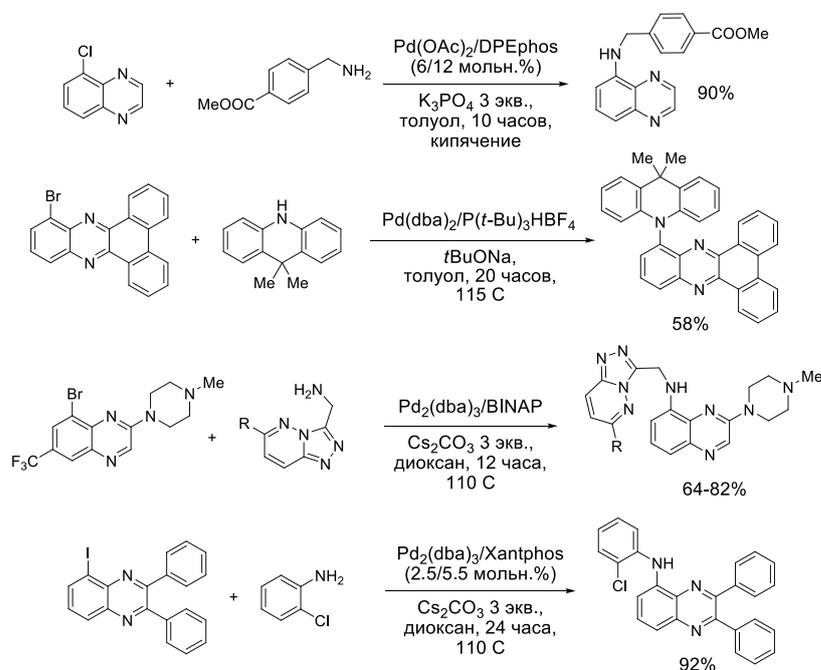


Схема 15.

Каталитическое аминирование 5-галогенхиноксалинов представлено в литературе большим количеством примеров. В качестве исходных соединений используют как хлор-, так и бром-производные хиноксалина. Аминирование 5-хлорхиноксалина [127] проводят в

присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂/DPEphos (6/12 мольн.%) и фосфата калия, в течение 10 часов при кипячении в толуоле, целевой продукт получен с выходом 90% (схема 15).

Однако в реакциях Pd-катализируемого аминирования в качестве исходных компонентов чаще используют арилбромиды. В работе [128] аминирование 10-бромдибензофеназина, сходного по строению с 5-бромхиноксалином, проводят в каталитической системе Pd(dba)₂/P(*t*Bu)₃ в присутствии *трет*-бутилата натрия в толуоле. Выход данной реакции составляет 58%, что, по-видимому, связано со сложной объёмной структурой выбранного амина. В работе [129] для синтеза потенциальных ингибиторов киназ аминирование замещённого 5-бромхиноксалина первичными аминами проводили в каталитической системе Pd₂(dba)₃/BINAP в присутствии карбоната цезия в диоксане, в течение 12 часов, выходы составили от 64 до 82%. Возможность использования иодхиноксалинов показана на примере аминирования 5-иод-2,3-дифенилхиноксалина 2-хлоранилином [130], реакцию проводят в каталитической системе Pd₂(dba)₃/XantPhos в присутствии карбоната цезия в диоксане за 24 часа с выходом 92%.

Из уже приведенных примеров видно, что источники палладия, лиганд, основание и растворитель можно варьировать в широком диапазоне, именно их разнообразие позволяет подобрать условия для арилирования различных аминов, природа которых оказывает значительное влияние на протекание реакции.

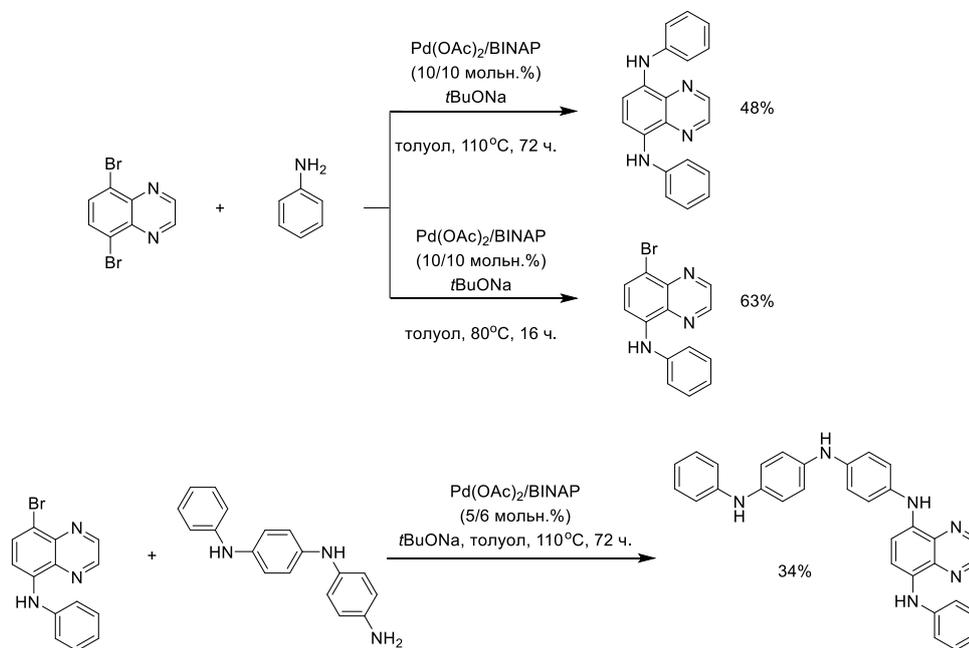


Схема 16.

Особый интерес при создании органических полупроводников представляют производные 5,8-диаминохиноксалина, в связи с чем хорошо изучено аминирование 5,8-дибромхиноксалина. Первые эксперименты по каталитическому аминированию 5,8-дибромхиноксалина описаны в работе [131] (схема 16), где путём варьирования температуры и

времени проведения реакции удалось подобрать оптимальные условия для получения как моно-, так и дизамещённых продуктов.

Реакцию проводят с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ (10/10 мольн.%) в толуоле в присутствии *трет*-бутилата натрия. Продукт моноарилирования с выходом 63% образуется в течение 16 часов при 80°C . При повышении температуры реакции до температуры кипения растворителя и увеличении времени реакции основным продуктом является продукт диаминирования, выход которого составляет 48%. Полученный отдельно моноаминированный продукт далее вводили в реакцию с другим анилином в условиях, схожих с условиями диаминирования, целевой продукт получен с выходом 34%.

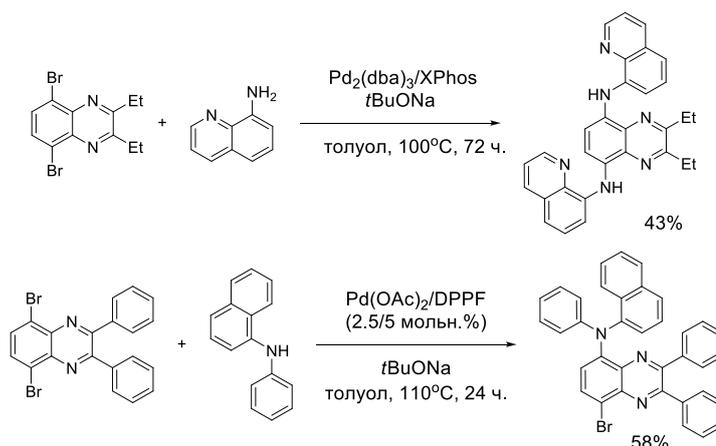


Схема 17.

Диаминирование 5,8-дибромхиноксалина 8-аминохинолином (схема 17) описано в работе [132], реакцию проводят в каталитической системе $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XPhos}$, в толуоле, в присутствии *трет*-бутилата натрия. Выход продукта диаминирования составил 43%. При введении в реакцию с 5,8-дибромхиноксалином в качестве амина стерически затруднённого *N*-фенилнафталин-1-амина, в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPPF}$ (2.5/5 мольн.%) в аналогичных условиях происходит замещение только одного атома брома [133] (схема 17). В рассмотренных примерах использование стерически нагруженных бидентатных лигандов и объёмных аминов в сумме приводит к средним выходам целевых соединений.

Увеличить выход можно при использовании небольших монодентатных лигандов, таких как три(*трет*-бутил)фосфин (схема 18). Более тщательный подбор условий позволил авторам ввести дифениламин в положения 5 и 8 одновременно с выходом 71% [134]. Реакцию проводили в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(t\text{Bu})_3$ в ксилоле. Схожие условия были использованы в рассмотренной выше работе [128] при замещении атома брома производным дигидроакридина (схема 15). *N*-метиланилин вводится в положения 5 и 8 хиноксалиновой системы в толуоле с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(t\text{Bu})_3$ и *трет*-бутилата натрия с выходами продуктов, близкими к количественным [135-136].

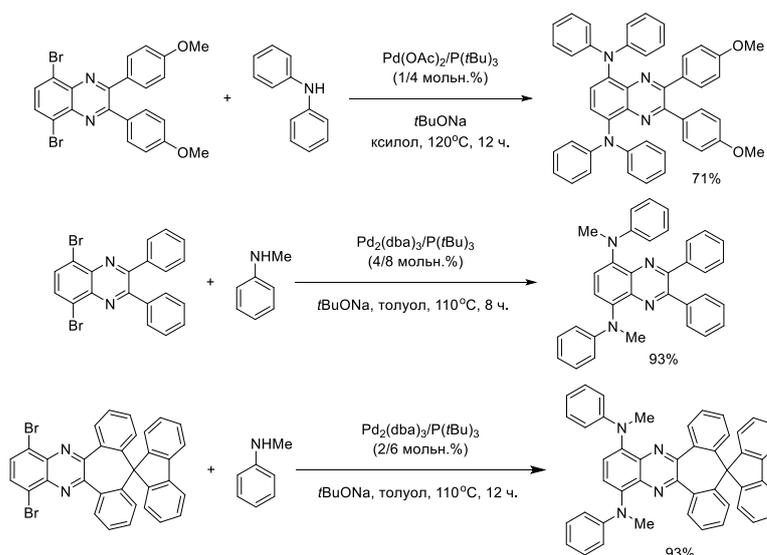


Схема 18.

В основном аминопроизводные хиноксалина используются в качестве компонентов органических полупроводников и люминофоров. Так как для данных целей требуются молекулы с развитой сопряжённой π -системой, примеры аминирования ограничены в основном ароматическими аминами. Известны отдельные примеры введения бензиламинов или подобных соединений, однако, крайне редко встречаются реакции, в которых используются алифатические амины.

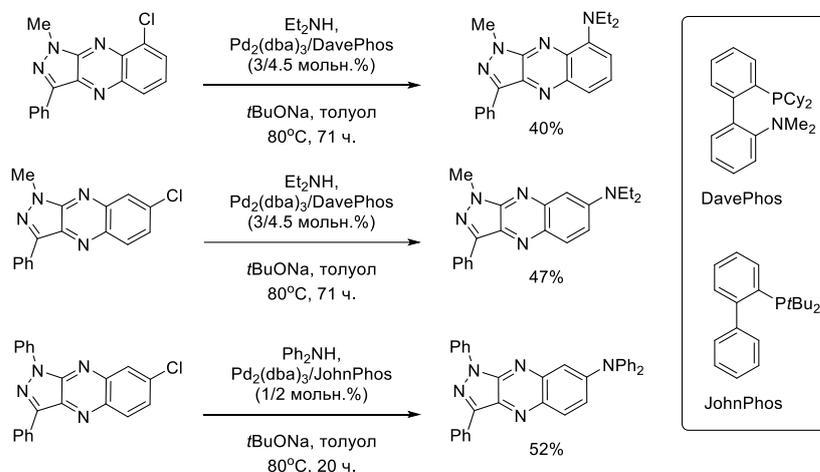


Схема 19.

В работах [137-138] описано аминирование диэтиламино с хиноксалиновой структуры (схема 19), реакцию проводили с использованием лиганда DavePhos в толуоле в присутствии *трет*-бутилата натрия, выход целевого продукта составил 40% (схема 19). Аналогичные условия использованы для введения диэтиламина в положение 6, выход составил 47%. Для введения дифениламина [139] в качестве фосфинового лиганда используют JohnPhos, выход целевого продукта составляет 52%. Рассмотренные реакции характеризуются средними выходами, однако их явным преимуществом является доступность используемых фосфиновых лигандов.

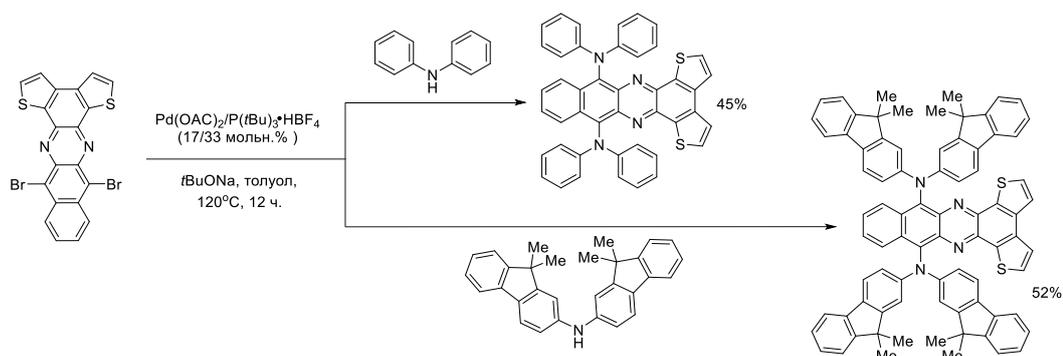


Схема 20.

Аминирование сходных структур также представлено в литературе реакциями с вторичными диариламинами [140] (схема 20). В данном случае в качестве оптимального лиганда в реакции снова выступает три(*трет*-бутил)фосфин, как и в реакциях, описанных выше (схема 18).

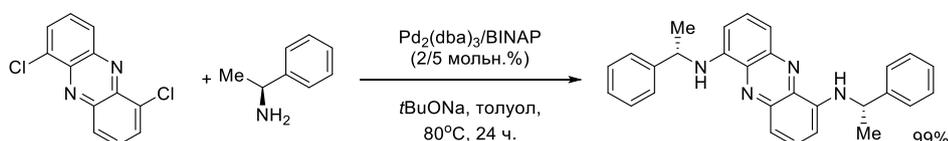


Схема 21.

Следует отметить, что известны также методы аминирования арилгалогенидов, подобных хиноксалину, хиральными алифатическими аминами [141-142] (схема 21). В качестве лиганда используется рацемический BINAP, при этом хиральность исходного амина полностью сохраняется. Выход целевого продукта в описанных работах близок к количественному.

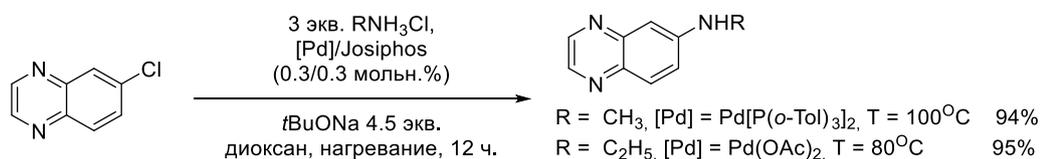


Схема 22.

Аминирование 6-хлорхиноксалина простейшими алкиламинами изучено в работе [143] научной группой Хартвига (схема 22). В качестве источника амина использовали его гидрохлорид, в качестве основания – *трет*-бутилат натрия, в качестве растворителя – диоксан. Оптимальным лигандом для проведения реакции является ферроценовый лиганд ряда JosiPhos. В качестве источника палладия для метиламина был использован $\text{Pd}[\text{P}(o\text{-Tol})_3]_2$, для этиламина – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

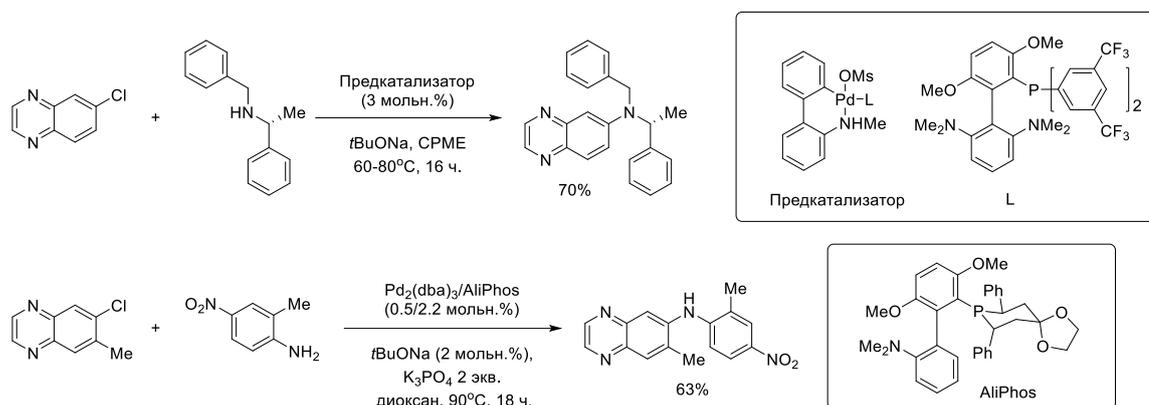


Схема 23.

Научной группой Бухвальда описано аминирование 6-хлорхиноксалина хиральным амином [144], реакцию проводили в циклопентилметиловом эфире в специально разработанной каталитической системе. За 16 часов в реакционной смеси наблюдается полная конверсия, выход целевого продукта составляет 70%, а его *ee* – 83% при этом *ee* исходного амина составляет 97% (Схема 23). В реакционной смеси также наблюдается продукт C–O сочетания ArO*t*Bu с выходом 24% и продукт восстановления ArH с выходом 6%. В работе [145] представлена возможность синтеза широкого ряда соединений с использованием разработанного авторами лиганда AlIPhos, однако в случае хиноксалина выход реакции составляет всего 63% (схема 23).

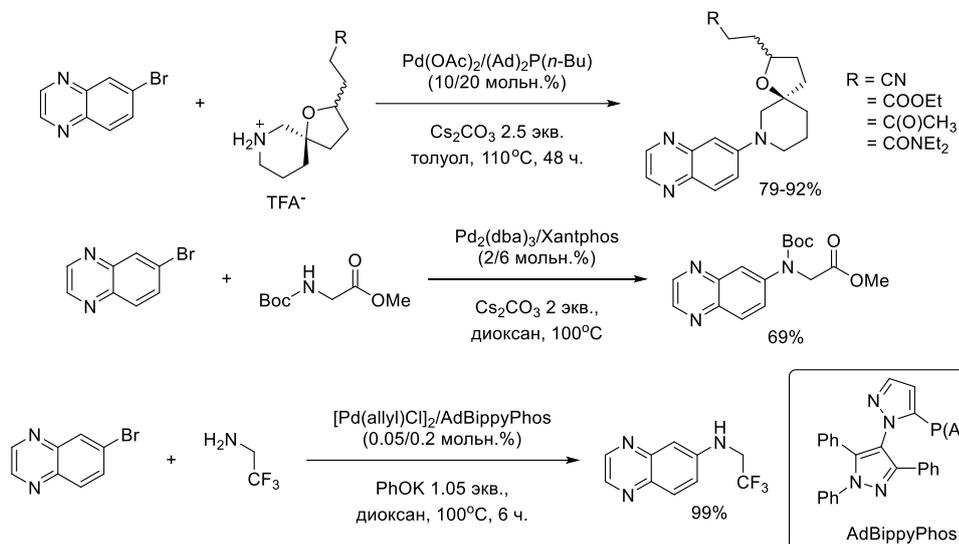


Схема 24.

Гораздо чаще встречается каталитическое аминирование 6-бромхиноксалинов. Аминирование 6-бромхиноксалина хиральными вторичными аминами [146] проводится в толуоле, в присутствии карбоната цезия при кипячении в течение двух суток (схема 24). Использование каталитической системы Pd(OAc)₂/(Ad)₂P(*n*-Bu) позволило провести успешную модификацию 4 пар диастереомеров с сохранением хиральности, выходы составили от 79 до 92%. В работе [147] представлено арилирование алифатического Вос-защипённого

метилглицината 6-бромхинолином, в присутствии каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XantPhos}$ (2/6 мольн.%) и карбоната цезия в диоксане реакция протекает с выходом 69%. Оптимальные условия для арилирования фторалкиламинов (в том числе для введения хиноксалинового ядра) подобраны научной группой Хартвига [148]. Наибольшие выходы (близкие к количественным) на широком круге арилбромидов обеспечил лиганд AdVippyPhos (схема 24).

Аминирование замещённых 6-бромхиноксалинов подробно изучено в работах [149-150], посвящённых разработке новых материалов для OLED. Использование каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{SPhos}$ позволяет аминировать 2,3-диарил-6-бромхиноксалин различными диариламинами и морфолином с выходами от 69 до 95% (схема 25). Аминирование 6-бромхиноксалина индазоламином проводится в каталитической системе с использованием XantPhos в качестве лиганда, в присутствии карбоната цезия в диоксане в микроволновом реакторе за 30 минут [151]. Арилирование гетероарилзамещённого анилина 6-бромхиноксалином осуществлено в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XPhos}$ за 12 часов, выход составил 52% [152].

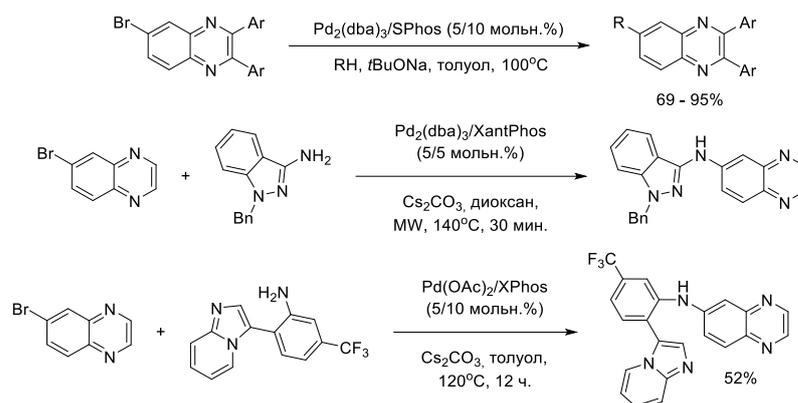


Схема 25.

Ряд новых фосфиновых лигандов, один из которых позволяет эффективно аминировать хиноксалин различными анилинами, представлен в работе [153]. Необычно, что в качестве растворителя данной научной группой использован 2-метилтетрагидрофуран, а в качестве основания – DBU (схема 26). В оптимизированных условиях реакция с алифатическими аминами, такими как морфолин или бензиламин, проходит с крайне низкими выходами (менее 25%) или не идёт вообще. При этом аминирование 6-бромхиноксалина ароматическими аминами идёт с выходами, близкими к количественным.

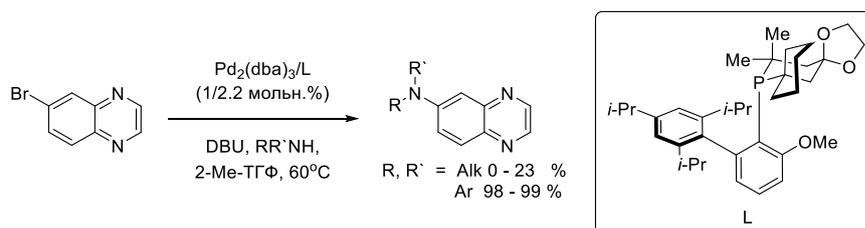


Схема 26.

Аминирование 6-положения хиноксалиновой системы подробно изучено для синтеза антиракового препарата Эрдафитиниб, содержащего 6-аминохиноксалиновый фрагмент (схема 27). Данное соединение запатентовано компанией Astex Pharmaceuticals и, согласно патенту, синтезируется в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$, в присутствии карбоната цезия в диметоксиэтаноле из вторичного алкиларилamina или в присутствии *трет*-бутилата натрия в диоксане из первичного ариламина [154].

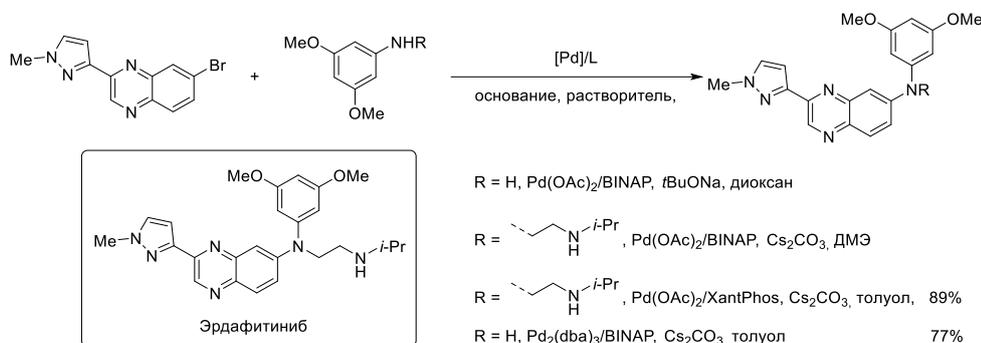


Схема 27.

За последнее время предложено несколько альтернативных путей синтеза данной молекулы, которые так или иначе включают стадию палладий-катализируемого аминирования. Описано получение Эрдафинитиба, конечной стадией которого является кросс-сочетание по Бухвальду-Хартвигу [155]. В нём вторичный амин и арилгалогенид реагируют в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XantPhos}$ с карбонатом цезия в толуоле в течение 12 часов, выход продукта составляет 89%. Предложен также метод синтеза из первичного ариламина в условиях $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{толуол}/100^\circ\text{C}$, выход данной стадии составляет 77% [156]. Использование ННС-лигандов (*N*-гетероциклических карбенов) и NaBHT (2,6-дипрет-бутил-4-метилфенолята натрия) позволяет проводить реакцию в течение трёх часов при температуре 50°C без растворителя [157]. При этом выход продукта в реакционной смеси составляет 97%, однако после хроматографии удаётся выделить лишь 79%. Кроме того арилирование исходного анилина описано в сложной мицеллярной системе 2-метилтетрагидрофуран/вода с использованием ПАВ Савье [158] и сложного палладиевого комплекса $[(t\text{BuXPhos})\text{Pd}(\text{cinnamyl})]\text{OTf}$ [154].

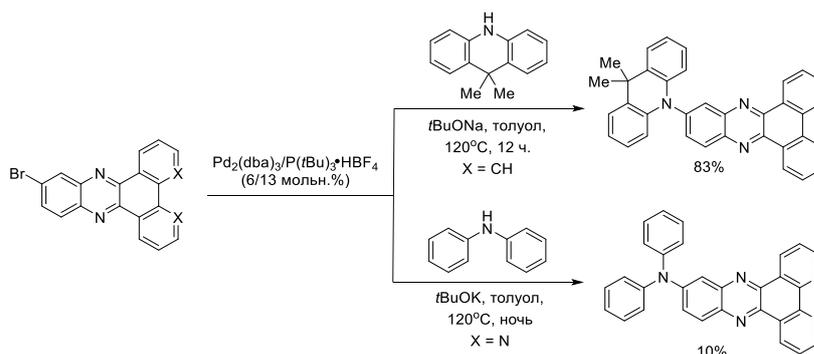


Схема 28.

Условия аминирования хиноксалин-подобных структур могут сильно зависеть от особенностей выбранных соединений. На схеме 28 приведено два примера, в которых реакции протекают на схожих субстратах в почти идентичных условиях. В качестве каталитической системы выбрана $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{Bu})_3\text{HBF}_4$, реакции проводили в толуоле примерно одинаковое время. В случае с дигидроакридином и 11-бромдифензазином выход составил 83% [128], а в случае дифениламина и 11-бромдипиридофеназином – 10% [159]. Такое различие, по-видимому, связано не с природой амина, так как известен ряд успешных примеров аминирования дифениламина. Низкий выход обусловлен наличием в структуре дипиридофеназина не только хиноксалинового, но и фенантролинового фрагмента, который способен хелатировать палладий, в результате чего фосфиновый комплекс палладия разрушается и не участвует в каталитическом цикле, а также побочными процессами разрушения гетероцикла в присутствии *трет*-бутилата калия.

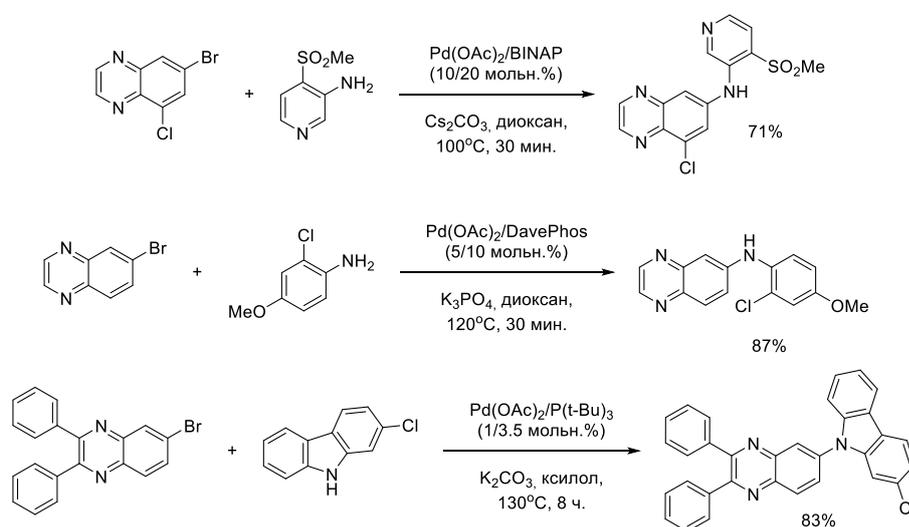


Схема 29.

При одновременном наличии в молекулах связей C–Cl и C–Br преимущественно будет замещаться атом брома (схема 29). Так, при аминировании 7-бром-5-хлорхиноксалина (4-метилсульфонил)пиридин-3-амином [160] в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ (10/20 мольн.%) в диоксане в течение 30 минут связь C–Cl остаётся незатронутой, а выход целевого продукта замещения атома брома составляет 71%. Аминирование 6-бромхиноксалина 2-хлоранилином не затрагивает связь C–Cl [161]. В качестве фосфинового лиганда в данной реакции использован DavePhos, реакция протекает в диоксане при кипячении в течение 30 минут с выходом 87%. В реакции 2,3-дифенилхиноксалина с 2-хлоркарбазолом замещению также подвергается исключительно атом брома [162]. Реакцию проводят в ксилоле в течение 8 часов в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(t\text{Bu})_3$. То, что арилгалогенид и карбазол взяты в эквивалентном соотношении, а выход реакции составляет 83%, говорит о хемоселективности замещения атома брома на азот в присутствии хлора. Такая особенность

оказывается чрезвычайно удобной и открывает пути для дальнейшей модификации исследуемых молекул.

Несмотря на то, что введение аминогруппы в положение 2 хиноксалиновой системы преимущественно проводится с помощью нуклеофильного замещения, описано несколько примеров палладий- и никель-катализируемых реакций. Применение реакции Бухвальда-Хартвига может быть оправдано в случае сложных исходных субстратов, которые могут вступать в побочные реакции или деградировать в жёстких условиях, однако все описанные примеры являются скорее модельными реакциями для исследования новых каталитических систем.

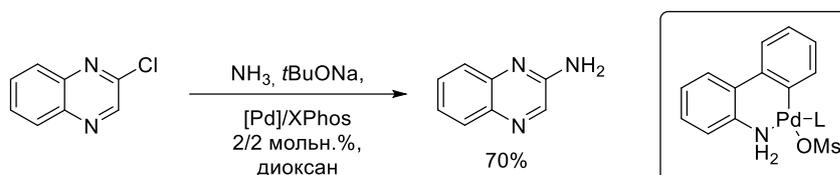


Схема 30.

Авторы работы [163] ввели NH₂-группу в положение 2 хиноксалиновой системы методом палладий катализируемого аминирования (схема 30), реакцию проводили 24 часа в диоксане в присутствии *трет*-бутилата натрия и каталитической системы [Pd]/XPhos с трёхкратным избытком сухого аммиака при 50°C. Выход реакции составляет 70%, в то время как уже упомянутый выше метод синтеза 2-аминохиноксалина из 2-хлорхиноксалина и аммиака в воде при нагревании в автоклаве позволяет получить 2-аминохиноксалин с выходами 54-62% [60-61].

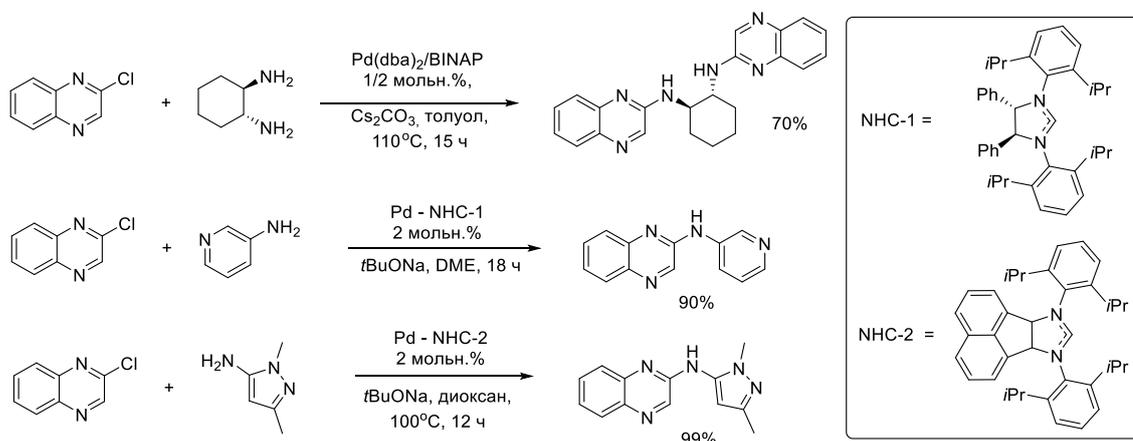


Схема 31.

Введение первичного алифатического амина описано только на примере циклогексан-1,2-диамина (схема 31), реакцию проводят в каталитической системе Pd(dba)₂/BINAP в присутствии Cs₂CO₃ в толуоле, выход реакции составляет 70% [164]. Реакция 2-хлорхиноксалина с 3-аминопиридином протекает в присутствии палладиевого катализатора с NHC-лигандом при комнатной температуре с выходом 90% [165]. Авторы работы [166] осуществили арилирование

5-аминопиразола 2-хлорхиноксалином с помощью похожего ННС-лиганда, реакцию проводили при нагревании в диоксане в течение 12 часов, выход реакции близок к количественному.

Введение вторичных алифатических и ароматических аминов в положение 2 хиноксалиновой системы описано на разнообразных примерах. Реакции с диметиламином [167] и метил(4-пиридил)амином [168] (схема 32) проведены научной группой Бухвальда, наиболее эффективны в данном случае оказываются лиганды серии XPhos с различными заместителями у атома фосфора, выходы составили 88% и 91%, соответственно.

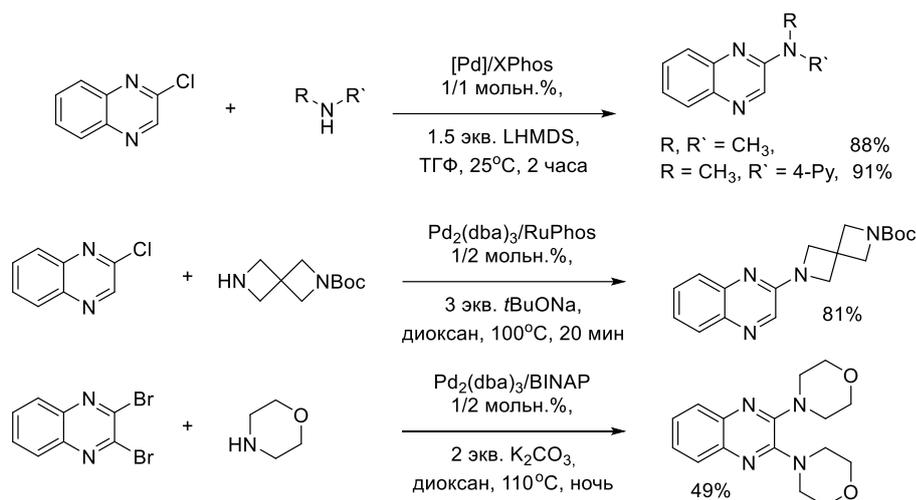


Схема 32.

В работах [169-170] для введения спироциклического амина в положение 2 хиноксалина использовали каталитическую систему $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{RuPhos}$, реакцию проводили в диоксане в присутствии *трет*-бутилата натрия, выход составил 81%. Данный метод выделяется из остальных примеров палладий-катализируемого аминирования второго положения хиноксалиновой системы, так как реакции проводятся в течение 10-20 минут без использования инертной атмосферы, при этом для широкого ряда арилгалогенидов получены высокие выходы (до 97%), не уступающие нуклеофильному замещению. Описано диаминирование 2,3-дибромхиноксалина морфолином с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ в диоксане в присутствии карбоната калия с выходом 49% [171].

В работе [172] аминирование 2-хлорхиноксалина пиперидином, морфолином и пиролидином проводят при комнатной температуре с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PTABS}$ в ДМФА в присутствии триэтиламина, выходы составляют 64-92% (схема 33). Арилирование морфолина 2-хлорхиноксалином с выходом 94% описано также с использованием ННС-лиганда [173], который образует каталитический комплекс Pd-PEPPSI-IPent .

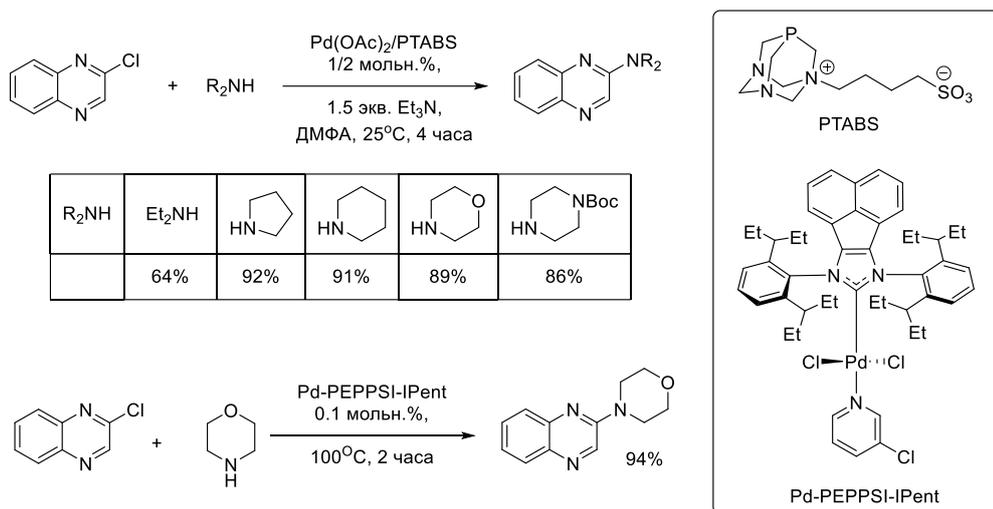


Схема 33.

Исследована возможность одновременного аминирования положения 6 хиноксалиновой системы и положений 4 фенильных колец 2,3-дифенилхиноксалина [174]. Для проведения реакции была выбрана каталитическая система Pd₂(dba)₃/SPhos (5/10 мольн.%), в качестве основания использовали стандартный *трет*-бутилат натрия (1.15 эквивалента на одну аминогруппу), амин брали в избытке по отношению к 6-бром-2,3-бис(4-бромфенил)хиноксалину (схема 34), в зависимости от структуры амина, выходы составили от 52% до 95%. Этой же научной группой описана модификация подобного субстрата (дибензофеназина) с выходами 53-67%, основным отличием которой является проведение реакций в ТГФ вместо толуола [175].

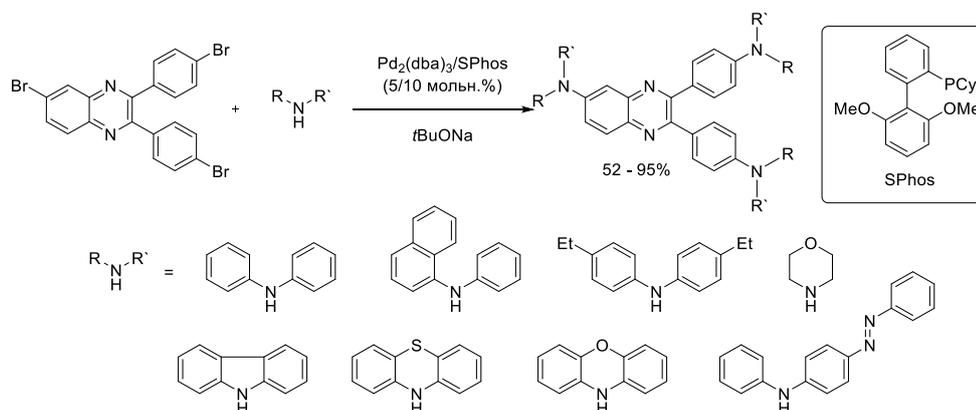


Схема 34.

2.2.4. Никель-катализируемое аминирование

Последние несколько лет с целью замены дорогостоящих комплексов палладия приобретают популярность никель-катализируемые подходы к аминированию арилгалогенидов. Разработанные протоколы показывают высокую эффективность аминирования широкого спектра модельных арилгалогенидов и гетероарилгалогенидов в мягких условиях, что редко удаётся в условиях Cu-катализируемого аминирования. Однако никель-катализируемое

аминирование использует достаточно сложные каталитические системы, включающие ряд специфических фосфиновых лигандов ряда PAd-DalPhos (рис 17).

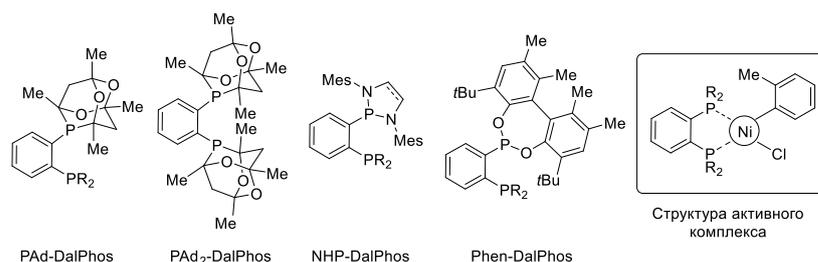


Рисунок 17.

Введение аминогруппы во 2 положение хиноксалиновой системы с использованием Ni-катализируемого аминирования описано на нескольких примерах.

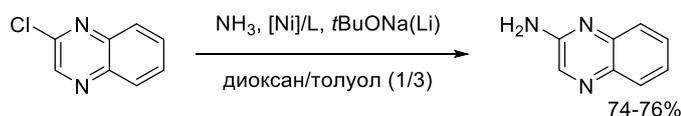


Схема 35.

Реакция 2-хлорхиноксалина с аммиаком проводится в смеси диоксан/толуол (1/3), в присутствии *трет*-бутилата натрия, в каталитической системе [Ni(cod)₂]/JosiPhos (10/10 мольн.%) с выходом 74% [176] или в аналогичном растворителе с *трет*-бутилатом лития в присутствии никелевого комплекса с PAd-DalPhos с выходом 76% [177] (схема 35). В работе [176] также показана возможность введения аминогруппы в положение 6 хиноксалина при использовании аналогичных условий с выходом 85% (табл. 4; № 1).

Таблица 4. Ni-катализируемое аминирование 6-галогенхиноксалинов.

№	Амин	X	Лиганд	Растворитель	Основание	Условия	Выход	Лит-ра
1	NH ₃	Cl	JosiPhos	Толуол/ диоксан 3/1	<i>t</i> BuONa	100°C, 16 ч.	85%	[176]
2	MeNH ₂ x HCl	Cl	JosiPhos	Толуол	<i>t</i> BuONa	100°C, 12 ч.	86%	[178]
3	MeNH ₂	Cl	NHP-DalPhos (R = Ph)	Толуол	<i>t</i> BuONa	25°C, 16 ч.	88%	[179]
4	MeNH ₂ (7 экв.)	Cl	PAd-DalPhos (R = <i>o</i> -Tol)	Толуол	<i>t</i> BuONa	110°C, 30 мин., MW	99%	[177]
5	EtNH ₂ x HCl (1.2 экв.)	Cl	NHP-DalPhos (R = Ph)	Толуол	<i>t</i> BuONa	80°C, 16 ч.	72%	[179]
6	<i>t</i> BuNH ₂	Cl	PAd-DalPhos (R = Ph)	Толуол	<i>t</i> BuONa	60°C, 18 ч.	95%	[180]
7	NH ₂	Cl	PAd-DalPhos (R = <i>o</i> -Tol)	Толуол	<i>t</i> BuONa	25°C, 16 ч.	88%	[181]

№	Амин	X	Лиганд	Растворитель	Основание	Условия	Выход	Лит-ра
8		Cl	PAd-DalPhos (R = <i>o</i> -Tol)	Толуол	<i>t</i> BuONa	80°C, 16 ч.	91%	[182]
9		Cl	PAd-DalPhos (R = Cy)	Толуол	<i>t</i> BuONa	110°C, 18 ч.	94%	[183]
10		Cl	PAd-DalPhos (R = Cy)	Толуол	CF ₃ COONa DBU	100°C, 18 ч.	94%	[184]
11		Cl	PAd-DalPhos (R = <i>o</i> -Tol)	Диоксан	Cs ₂ CO ₃	90°C, 18 ч.	77%	[185]
12		Cl	DPPF	<i>t</i> BuOH	K ₃ PO ₄	110°C, 16 ч.	84%	[186]
13		Cl	PAd-DalPhos (R = <i>o</i> -Tol)	Диоксан	<i>t</i> BuONa	25°C, 18 ч.	79%	[187]
14		Cl	PAd ₂ -DalPhos	2-метил-ТГФ	PhONa	80°C, 16 ч.	83%	[188]
15		Cl	PAd ₂ -DalPhos	Толуол	CF ₃ COONa	80°C, 18 ч.	90%	[189]
16		Br	PAd ₂ -DalPhos	Толуол	<i>t</i> BuONa	25°C, 18 ч.	94%	[190]
17		Br	Drbbpy	ДМСО	<i>t</i> BuTMG	80°C, 8 ч.	86%	[191]

Описанные в литературе примеры представляют собой в основном аминирование 6-хлорхиноксалина различными аминами (табл. 4). Описано несколько примеров введения метиламина один из которых использует в качестве лиганда JosiPhos [178], один из самых эффективных в реакции Бухвальда-Хартвига. В качестве исходного компонента можно использовать как сам амин [178-179], так и его гидрохлорид [177], реакция хорошо протекает как в условиях микроволнового облучения [177], так и без него при комнатной температуре [179] или нагревании [178] (табл. 4; № 2-4).

Для введения этиламина (табл. 4; №5) использовали ННР-лиганд [179]. Лиганды PAd-DalPhos позволяют вводить различные первичные амины, такие как циклопропиламин [181], фурфуриламин [182] и стерически нагруженный *трет*-бутиламин [180] с высокими выходами (табл. 4; № 6-8). Описано арилирование 2-(этиламино)-этан-1-ола [183], тщательный подбор условий позволяет проводить гетероарилирование как ОН, так и NH-группы данным методом (табл. 4; № 9). В реакции никель-катализируемого аминирования вступают амиды (табл. 4; № 10-11) [184-185] и ариламины (табл. 4; № 12-15) [186-189]. В случае данной реакции несложно выделить общие тенденции: в качестве растворителя чаще всего используется толуол, в качестве основания – *трет*-бутилат натрия.

Описаны отдельные примеры аминирования 6-бромхиноксалина (табл. 4; № 16-17). Для введения пентафторпропанамина используют лиганд $\text{PAd}_2\text{-DalPhos}$, реакцию проводят с тремя эквивалентами амина в толуоле с *трет*-бутилатом натрия при комнатной температуре, выход 94% [190]. Реакция пирролидина с 6-бромхинолином протекает в ДМСО с 4,4'-*дитрет*-бутилбипиридином в качестве лиганда, в присутствии каталитических количеств хлорида никеля и металлического цинка, выход 86% [191].

2.3. Заключение по обзору литературы

Обзор литературы показывает, что хиноксалин является перспективной структурной единицей для создания оптических хемосенсоров на различные аналиты. Наличие в его структуре двух атомов азота позволяет ему выступать не только в качестве сигнальной группы (флуорофора или хромофора), но и в качестве рецептора. Более того, введение в его структуру дополнительных заместителей позволяет осуществлять настройку параметров оптического отклика на связывание аналита (длина волны и интенсивность поглощения и/или эмиссии). Способность производных хиноксалина сохранять люминесценцию в твёрдом виде делает возможным создание на их основе твердотельных сенсоров и тест-полосок для разнообразного практического применения.

На данный момент в литературе описано много колориметрических хиноксалин-содержащих хемосенсоров на катионы и анионы, значительно реже встречаются флуориметрические сенсоры. Отметим также, что среди представленных в обзоре литературы сенсоров практически отсутствуют флуоресцентные хемосенсоры, работающие в водной среде. Таким образом разработка водорастворимых и твердотельных флуоресцентных сенсоров на основе хиноксалина представляет собой актуальную задачу.

Аминирование галогензамещённых хиноксалинов является эффективным методом модификации данного гетероцикла, открывающим путь к синтезу широкого спектра люминесцентных молекул. Из рассмотренных в литературе каталитических и некаталитических подходов Pd-катализируемое аминирование представляется наиболее универсальным, так как позволяет вводить амины различного строения во все положения хиноксалинового ядра. Ранее в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ именно с использованием данного метода был синтезирован ряд колориметрических и флуориметрических сенсоров и молекулярных проб на различные катионы металлов на основе аминокзамещённых аренов и гетероаренов [5, 7-8, 192-193].

На основании вышеизложенного, в данной работе для осуществления синтеза новых потенциальных флуоресцентных сенсоров на основе аминокхиноксалина выбрана реакция Pd-катализируемого аминирования.

3. Обсуждение результатов

В обзоре литературы показано, что 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 своего строения и структуры (число аминогрупп, длина цепи и её разветвлённость), что может быть применено для настройки селективности сенсоров. Исследованные в работе полиоксадиамины и полиамины представлены на рисунке 1. В данной главе принята новая нумерация рисунков, схем и таблиц по сравнению с Обзором литературы.

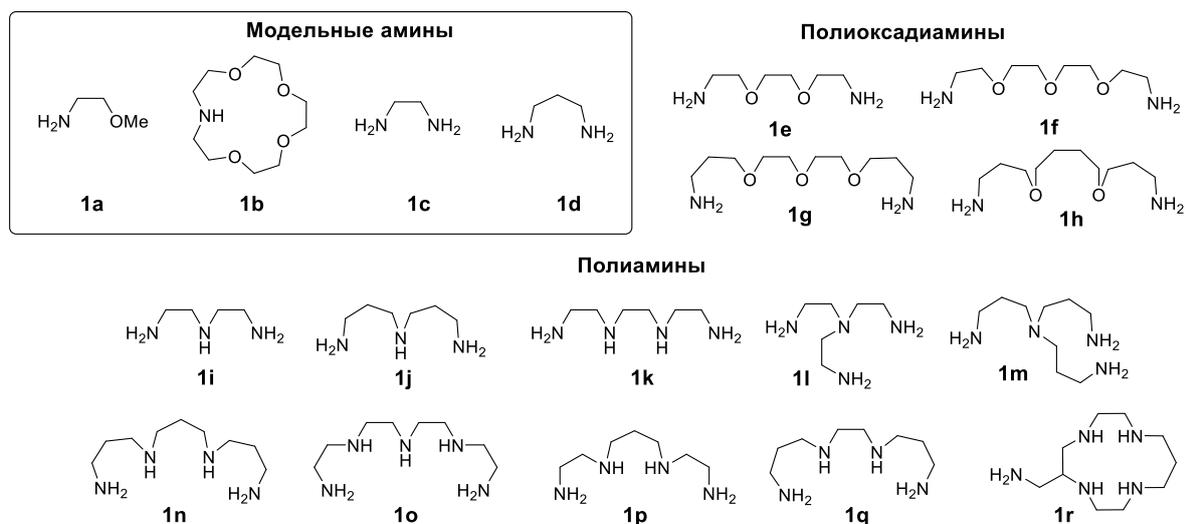


Рисунок 1.

Из Обзора литературы следует, что в зависимости от структуры целевого соединения для введения аминогруппы в хиноксалиновую систему используется как классическое нуклеофильное замещение в ароматическом кольце (S_NAr), так и каталитические методы с использованием комплексов палладия, меди или никеля. Нуклеофильное замещение проходит в достаточно жёстких условиях, а примеры представлены достаточно простыми соединениями, при этом этот подход требует наличия в структуре гетероцикла дополнительных акцепторных заместителей. Классическое медь-катализируемое аминирование также имеет ряд жёстких ограничений, что снижает применимость данного метода. Никель-катализируемое аминирование представляет собой новый быстро развивающийся подход, обладающий большим потенциалом. Однако, на данный момент его использование связано с применением нетривиальных каталитических систем, компоненты для которых требуют использования сложных синтетических процедур. Отметим, что полиамины, выбранные в настоящей работе, являются хорошими хелаторами, что может вызывать трудности в случае Cu- и Ni-катализируемого аминирования. Большинство рассмотренных в Обзоре литературы синтезов реализуются с помощью реакции Pd-катализируемого аминирования (реакция Бухвальда-

Хартвига). Данный метод хорошо изучен и уже показал свою эффективность при использовании широкого круга аминов и гетероаренов за счёт возможности варьирования условий проведения реакции и подстройки каталитической системы под определённые субстраты. Выбор каталитической системы определяется как природой (гетеро)арилгалогенида, так и амина. Рассмотренные в Обзоре литературы примеры Pd-катализируемого аминирования хиноксалинов можно разделить на три группы. Первая группа исследований ставит своей целью разработку новых лигандов для реакции Бухвальда-Хартвига. В таких примерах используются сложные коммерчески недоступные лиганды, а производные хиноксалина выступают в качестве отдельных примеров среди множества других гетероциклов. Для второй группы целью является создание новых OLED материалов, в таких реакциях чаще всего используются анилины и диариламины. Третья группа работ нацелена на синтез новых лекарственных препаратов на основе аминохиноксалинов, появившихся в последние несколько лет. Данные работы оказываются наиболее близки к тематике данной работы, так как рассматривают методы аминирования галогенпроизводных хиноксалина первичными и вторичными алифатическими аминами.

В связи с тем, что в данной работе первоочередной задачей является синтез производных 2,3-дифенилхиноксалина, содержащих структурные фрагменты полиаминов и полиоксадиаминов, было решено для образования связи $C(sp^2)-N$ использовать реакцию палладий-катализируемого аминирования (Бухвальда-Хартвига), как наиболее универсальный метод. Ранее данную реакцию успешно применяли в лаборатории ЭОС для введения в состав полиаминов ароматических и гетероароматических заместителей, а также для получения азот- и кислородсодержащих макроциклов.

В литературе представлены многочисленные данные по механизму реакции Бухвальда-Хартвига [194-196], обобщая эти работы, можно представить механизм данного процесса в виде каталитического цикла с бидентатным фосфиновым лигандом (схема 1). Первая стадия процесса представляет собой окислительное присоединение арилгалогенида к нульвалентному палладию, и в результате Pd^0 окисляется до Pd^{2+} . Вторая стадия заключается во внедрении амина в координационную сферу палладия. Следует отметить, что структура образующегося комплекса точно установлена только для каталитического цикла с участием монодентатных фосфиновых лигандов: входящий в координационную сферу амин вытесняет один из фосфиновых лигандов в результате чего сохраняется плоскоквадратная конфигурация. Механизм с участием бидентатных лигандов обычно предполагает образование комплекса пятикоординационного палладия, хотя ни координационное число палладия, ни конфигурация комплекса до сих пор однозначно не установлены. На третьей стадии происходит депротонирование аминогруппы, в результате образуется амидный комплекс. Четвертая стадия

– восстановительное элиминирование, в результате которого происходит отщепление целевого продукта реакции – ариламина, а также восстановление Pd^{2+} до Pd^0 .

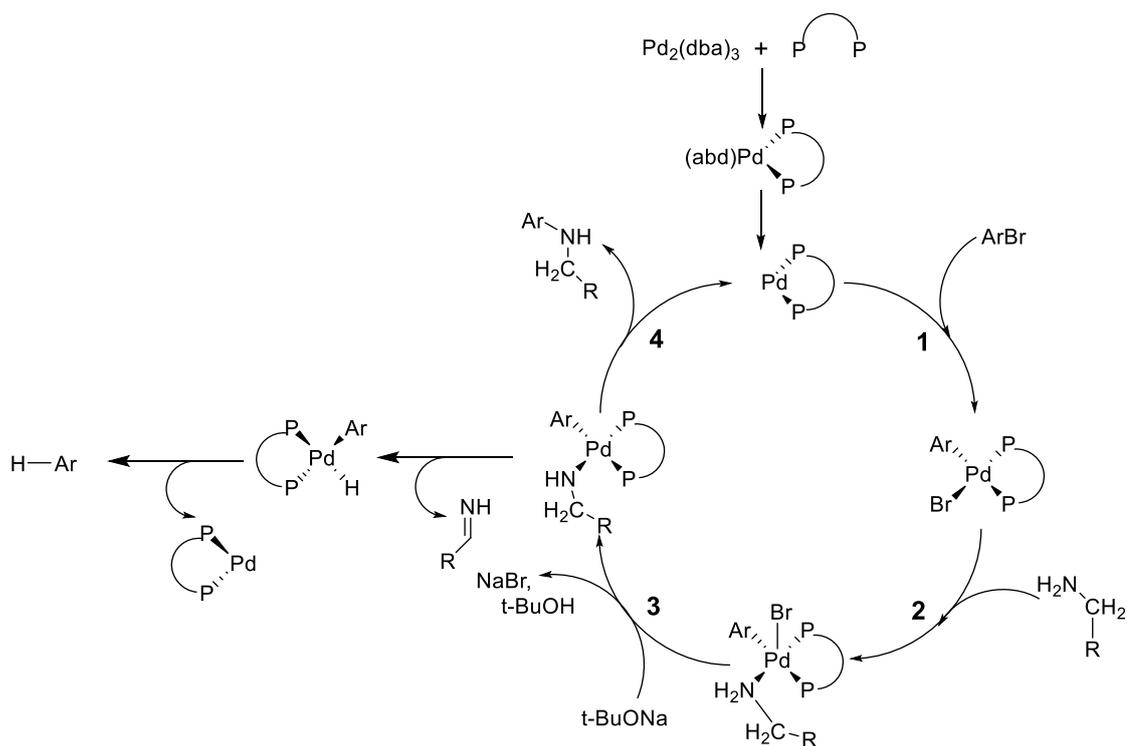


Схема 1. Каталитический цикл Pd-катализируемого аминирования арилгалогенидов.

В нашей работе в качестве источника нульвалентного палладия использовали комплекс $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ (" $\text{Pd}(\text{dba})_2$ "). Роль фосфинового лиганда заключается в том, что он стабилизирует нульвалентный палладий в растворе и препятствует агрегированию и выпадению палладиевой черни. Эффективность осуществления каталитического цикла зависит от электронных и пространственных свойств лиганда. Предыдущие исследования показали, что именно в реакциях с полиаминами следует особенно тщательно подходить к выбору лиганда, поскольку он должен успешно конкурировать с полиаминами и азотсодержащими гетероциклами при координации палладия, чтобы последний не выводился из каталитического цикла, уменьшая выход целевого продукта [197].

3.1. Синтез бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина¹

В реакциях палладий-катализируемого аминирования использованы различные бромпроизводные 2,3-дифенилхиноксалина, которые были получены по описанному методу

¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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%; **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%.

конденсацией *орто*-фенилендиаминов с диарилэтандиоами (табл. 1). Простота синтеза определяется тем, что *орто*-фенилендиамины и диарилэтандиоами хорошо растворимы в изопропиловом спирте, а образующиеся бромхиноксалины выпадают в осадок, что позволяет легко выделять продукты из реакционной смеси в граммовых количествах без хроматографической очистки. Твёрдые осадки промывают изопропанолом и сушат в токе воздуха на фильтре, при этом выходы соединений составляют от 70% до 98%.

Таблица 1. Синтез бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов и их аналогов **2 – 9**.

R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	X	Продукт	Выход, %
H	Br	H	H	H	CH	2	82
H	H	Br	H	H	CH	3	79
H	Br	H	OCH ₃	H	CH	4	91
H	H	Br	OCH ₃	H	CH	5	70
H	H	H	Br	H	CH	6	89
H	H	H	H	Br	CH	7	98
H	Br	H	H	H	N	8	79
Br	Br	H	H	H	CH	9	83
H	H	H	H	H	CH	10	52

Таким образом, синтезированы хиноксалины **2-5** и **9**, содержащие атом брома в хиноксалиновом ядре, и **6-7**, с атомами брома в положениях 3 и 4 фенильных колец. Целью получения бромзамещённых 2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалинов **4** и **5** является изучение влияния электронодонорных заместителей в фенильных кольцах на спектральные свойства соединений. Пиридопаказин **8** был получен для определения влияния природы гетероцикла на спектральные свойства. Для сравнения спектральных и сенсорных свойств также получен незамещённый 2,3-дифенилхиноксалин **10**, его выход составил 52%.

В качестве исходных реагентов для синтеза соединений **2** и **8** использованы коммерчески доступные 4-бром-1,2-диаминобензол и 5-бром-2,3-диаминопиридин, соответственно. 3-Бром-1,2-диаминбензол **12**, необходимый в синтезе 5-бромзамещённого хиноксалина **3**, получен из 2,1,3-бензотиадиазола в две стадии известным способом (схема 2).

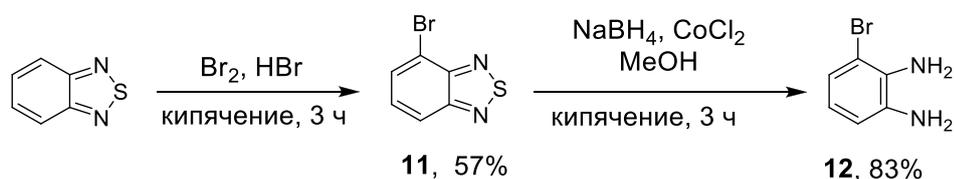


Схема 2. Синтез 3-бром-1,2-диаминбензола.

Так как бромирование 2,1,3-бензотиадиазола приводит к продуктам моно- и дибромирования, целевой 4-бром-2,1,3-бензотиадиазол **11** очищают перекристаллизацией из минимального количества этанола [198]. Восстановление тиadiaзольного фрагмента осуществляют с помощью образующегося из CoCl_2 *in situ* бората кобальта Co_2B . При этом электрофильность углерода иминогруппы усиливается за счёт взаимодействия между атомами азота или серы тиadiaзола с поверхностью бората кобальта, что способствует переносу гидрид-иона из боргидрида натрия, и тиadiaзольное кольцо восстанавливается с образованием 3-бром-1,2-диаминбензола **12** [199].

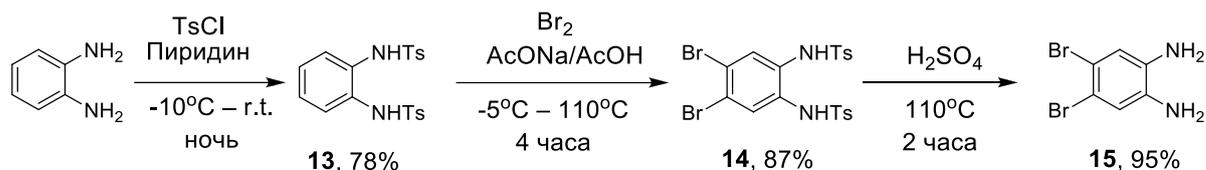


Схема 3. Синтез 3,4-дибром-1,2-диаминбензола.

Для синтеза 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** использовали дибромдиаминобензол **15**, который был получен из *орто*-фенилендиамин (схема 3). Во избежание окисления *орто*-фенилендиамин бромом аминогруппы переводили в тозилные производные, после чего соединение **14** подвергали бромированию. По окончании синтеза тозилные группы удаляли посредством нагревания в концентрированной серной кислоте.

Исходные диарилэтандионы для синтеза хиноксалинов **4-7**, содержащих заместители в фенильных кольцах, получали в две стадии по описанным методикам из соответствующих бензальдегидов (схема 4).

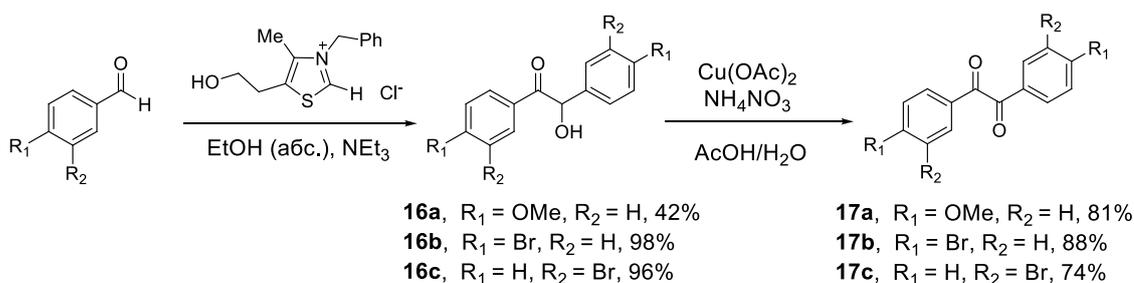


Схема 4. Синтез замещённых диарилэтандионов.

Для проведения бензоиновой конденсации выбрана усовершенствованная методика, катализатором в которой выступает бетаин, генерируемый *in situ* из соли тиазолия [200]. Использование классического варианта реакции с катализом цианид-анионом малоэффективно, так как он обеспечивает низкий выход целевого соединения и даёт большое количество побочных продуктов. В ходе реакции конденсации получены 2-гидрокси-1,2-бисарилэтаноны **16a-c**, которые далее были окислены в дикетоны **17a-c**, для этой цели использовали нитрат аммония в присутствии ацетата меди(II) при кипячении в смеси уксусная кислота/вода.

3.2. Аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов модельными аминами ²

На первом этапе данной работы изучена возможность каталитического аминирования 2,3-дифенилхиноксалинов алифатическими аминами. Модельные реакции проводили с 2-метоксиэтиламином **1a**; в этом соединении присутствует мотив простейшей хелатирующей группы (схема 5). Первоначально использовали традиционную каталитическую систему Pd(dba)₂/BINAP (4/4.5 мольн.%), в качестве основания был взят *трет*-бутилат натрия, реакции вели в кипящем диоксане в атмосфере аргона при концентрации производного хиноксалина 0.1 М в течение 8 ч. В случае моноаминирования по положениям 5 или 6 хиноксалиновой системы (**18a-21a** и **25a**) метоксиэтиламин был взят в эквивалентном количестве к арилгалогениду. Соединения **18a** и **21a** получены с выходами 89% и 83%, соответственно, а 5-аминохиноксалины **19a** и **20a** получены с выходами 73% и 68%, соответственно.

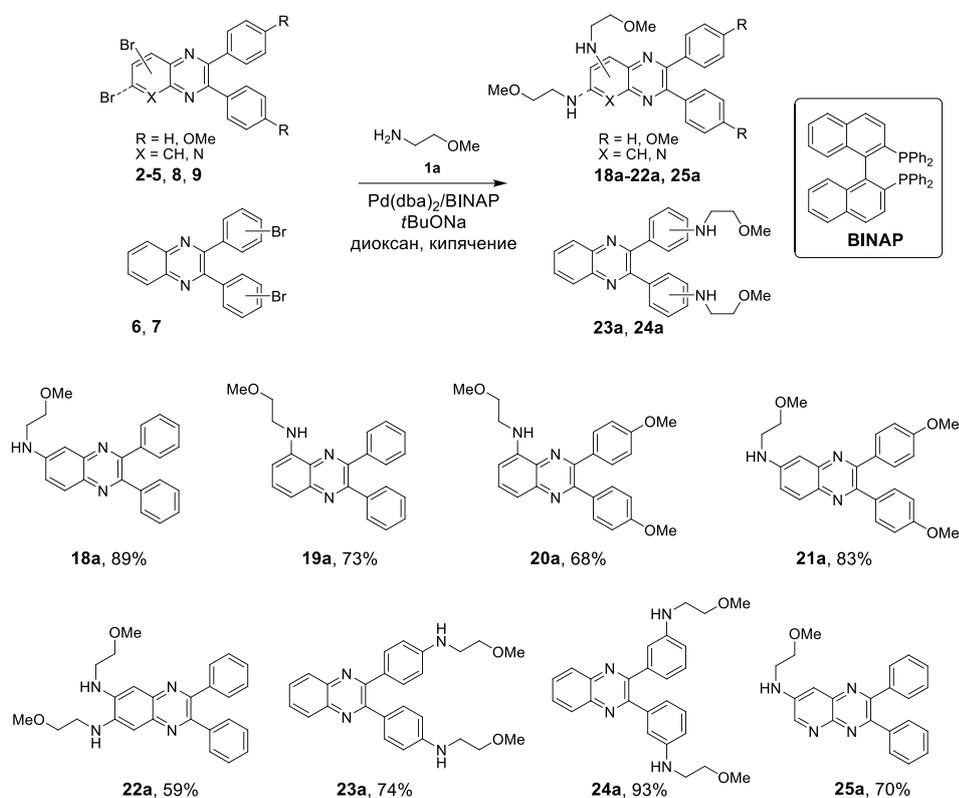


Схема 5. Аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов 2-метоксиэтиламином.

Некоторая разница в выходах 5- и 6-аминохиноксалинов, по-видимому, обусловлена стерическими затруднениями из-за близости фенильного кольца к положению 5 хиноксалиновой системы. Соединение **25a** получено с выходом 70%, что, по-видимому, связано

² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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%.

с побочными реакциями, обусловленными природой модифицируемого гетероароматического фрагмента. При введении одновременно двух аминогрупп в положения 6 и 7 хиноксалина использовали 4 эквивалента метоксиэтиламина **1a**, соединение **22a** получено с выходом 59%. Повторное аминирование при наличии аминогруппы в *орто*-положении к модифицируемой связи значительно затруднено за счёт стерических и электронных факторов. В качестве побочного продукта данной реакции с выходом 13% выделен продукт **18a**, который представляет собой результат аминирования одной и восстановления второй C–Br связи в результате бета-гидридного сдвига (схема 6).

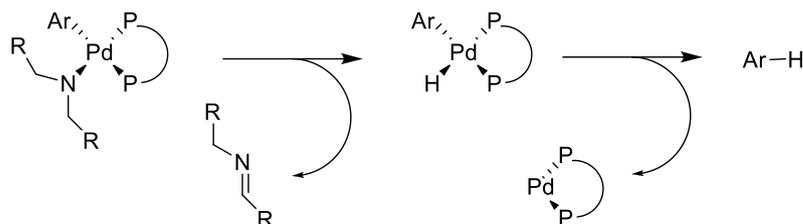


Схема 6. Механизм образования связи C(sp²)–H.

В случае модификации положений 3 и 4 фенильных колец моноамин был взят в 3-кратном избытке по отношению к хиноксалину, продукты **23a** и **24a** выделены с выходами 74% и 93%, соответственно. Загрузка катализатора при синтезе соединений **22a-24a** увеличена до 8 мольн.%.

Возможность введения вторичных алифатических аминов в структуру хиноксалина с помощью палладий-катализируемого аминирования исследована на примере такого ионофора, как 1-аза-15-краун-5 эфир **1b**. Важно отметить, что использование вторичных аминов в большей степени приводит к протеканию бета-гидридного сдвига (схема 6), из-за чего выходы для них всегда значительно ниже, чем для первичных аминов.

Наилучшей каталитической системой для арилирования азакраунэфиров, как показали предшествующие исследования, является система Pd(dba)₂/DavePhos [201], поэтому она выбрана в качестве исходной. По сравнению с метоксиэтиламином **1a** для азакраунэфира **1b** время реакции увеличили до 24 часов, загрузку катализатора – до 8 мольн.%. При синтезе соединений **23b** и **24b** загрузку катализатора увеличили до 16 мольн.%. Учитывая наличие в реакционной смеси *трет*-бутилата натрия и природу 1-аза-15-краун-5 эфира, перед проведением колонной хроматографии реакционную смесь промывали деионизованной водой для удаления катионов натрия.

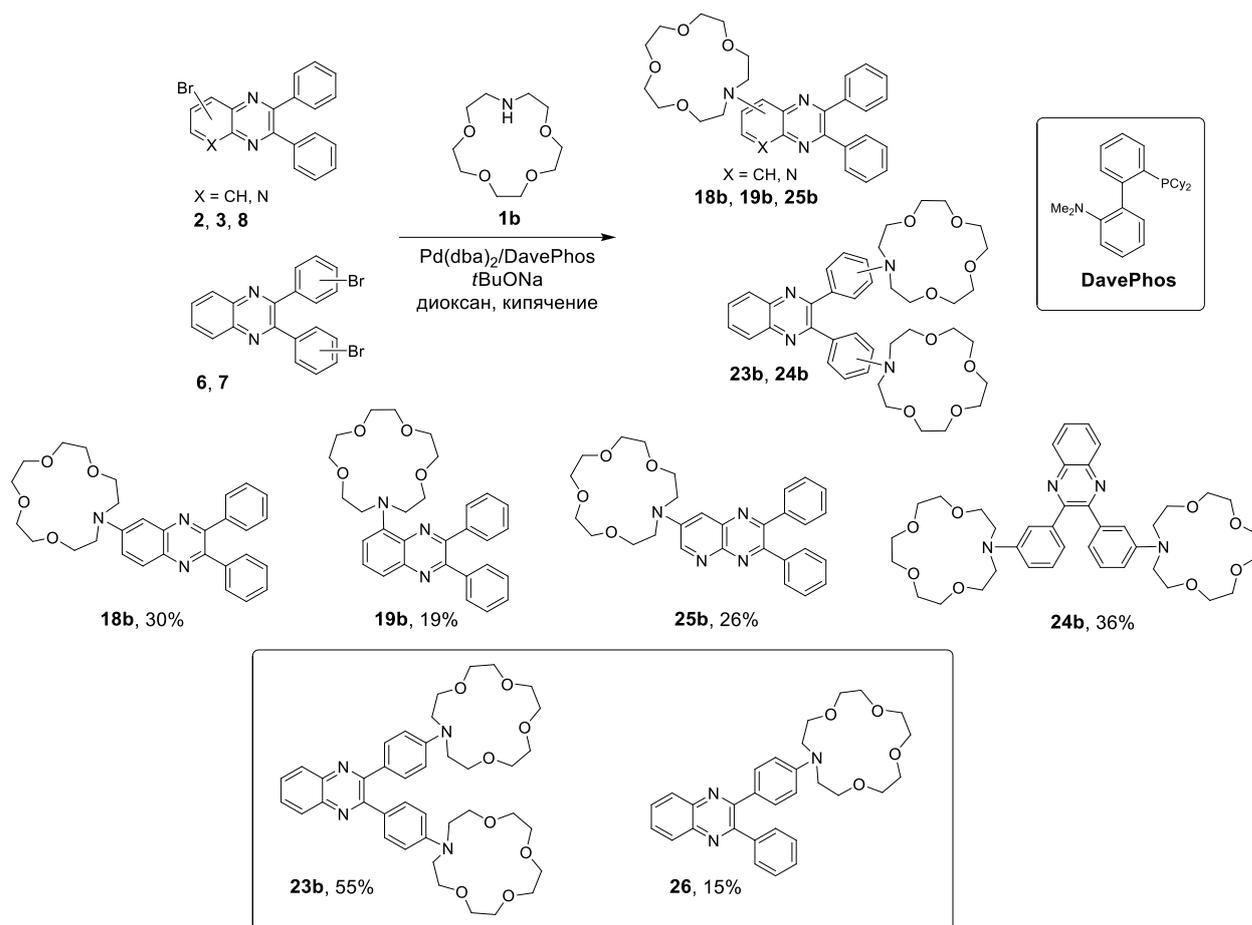


Схема 7. Аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов 15-азакраун-5 эфиром.

Выходы целевых соединений **18-19b** и **23-24b** варьировались от 19% до 55% (схема 7). Взаимодействие с 5-бромхиноксалином проходит несколько труднее по сравнению с 6-бромзамещённым изомером, что, как отмечалось выше, может быть результатом стерических затруднений. Самый высокий выход наблюдался для соединения **23b**, модифицированного азакраун-эфирами по положениям 4 фенильных колец, при этом также выделен побочный продукт **26**, в котором одна из связей C–Br восстановилась до связи C–H по механизму β -гидридного сдвига (схема 6).

Изучена возможность модификации различных положений хиноксалина модельными диаминами **1c** и **1d** (схемы 8 и 9). Наличие в полиаминах двух первичных аминогрупп предполагает возможность протекания побочного процесса диарилрования, который преодолевается за счёт использования 2-3 эквивалентов полиамина. Этилендиамин **1c** имеет $T_{\text{кип}} = 116^\circ\text{C}$, из-за чего обычно берётся в ещё большем избытке во избежание N,N' -диарилрования из-за его частичного удаления из реакционной смеси при кипячении несмотря на то, что он является хорошим хелатором и может препятствовать протеканию реакции. Аминирование проводили в присутствии 10 эквивалентов этилендиамина **1c** в условиях, аналогичных реакции с метоксиэтиламином **1a**. Модификация положений 5 и 6 хиноксалина приводит к образованию продуктов **18c** и **19c** с выходами 75% и 81%, соответственно.

Аминирование 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP (8/9 мольн.%), показавшей хороший результат в синтезе соединения **22a**, привело к выходу продукта **22c** только 6%. Замена лиганда на DPPF и JosiPhos не привела к улучшению результата – выходы не превысили 5%. Такой результат, очень вероятно, связан с высокой хелатирующей способностью продукта, а также возможностью образования внутримолекулярного цикла [112-113], склонного, по-видимому, к окислению с образованием ароматической структуры. Несмотря на это, соединение **22c** выделено и охарактеризовано.

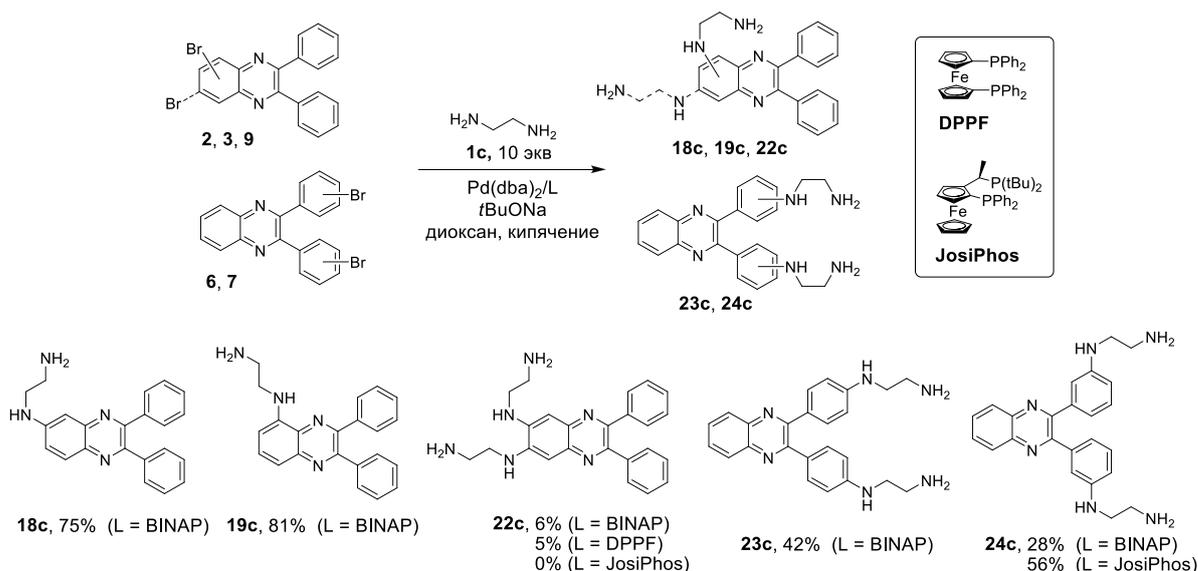


Схема 8. Аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов этилендиамином.

Аминирование дибромхиноксалинов **6** и **7**, содержащих бром в фенильных кольцах, диамином **1c** в аналогичных условиях обеспечивает умеренные выходы продуктов **23c** и **24c**. Продукт **23c** получили с выходом 42%. Снижение выхода данного соединения по сравнению с метоксиэтиламинсодержащим производным **23a** можно объяснить как значительной хелатирующей способностью этилендиамина **1c** по отношению к палладию, так и высокой полярностью продукта, усложняющей его хроматографическую очистку. Диаминирование 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** этилендиамином в данных условиях привело к образованию целевого продукта **24c** с 28%-м выходом. Для увеличения выхода использовали более донорный лиганд JosiPhos, при этом выход составил 56%. Поэтому далее при аминировании 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** использовали данный фосфиновый лиганд.

Пропан-1,3-диамин **1d** также исследован в качестве модельного диамина (схема 9). Для модификации хиноксалинового ядра по положениям 5 и 6 использовали условия, аналогичные введению этилендиамина **1c**: каталитическая система Pd(dba)₂/BINAP (4/4.5 мольн.%) и десятикратный кратный избыток амина. Выходы продуктов аминирования в случае амина **1d** оказались несколько выше, чем в случае этилендиамина **1c**, что объясняется более низкой

Модификация хиноксалинового ядра модельными этилендиамином **1c** и пропан-1,3-диамином **1d**, показала, что оптимальными условиями аминирования бромхиноксалинов **2** и **3** являются каталитическая система Pd(dba)₂/BINAP (4/4.5 мольн.%), *трет*-бутилат натрия в качестве основания и диоксан в качестве растворителя. В данных условиях на основе 6-бромхиноксалина **2** и 5-бромхиноксалина **3** синтезирован широкий ряд лигандов. Продукты были выделены с использованием колоночной хроматографии с хорошими выходами, строение подтверждено с использованием спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектрометрии MALDI-TOF.

Арилирование полиаминов 6-бром-2,3-дифенилхиноксалином **2** (схема 10) протекает селективно по первичной аминогруппе, при этом вторичные аминогруппы остаются незатронутыми, что позволяет избежать использования защитных групп. Реакцию проводили в присутствии трёх эквивалентов полиамина, чтобы снизить вероятность повторного арилирования полиамина по второй концевой аминогруппе. Целевые продукты **18** были выделены с хорошими выходами 52-88%.

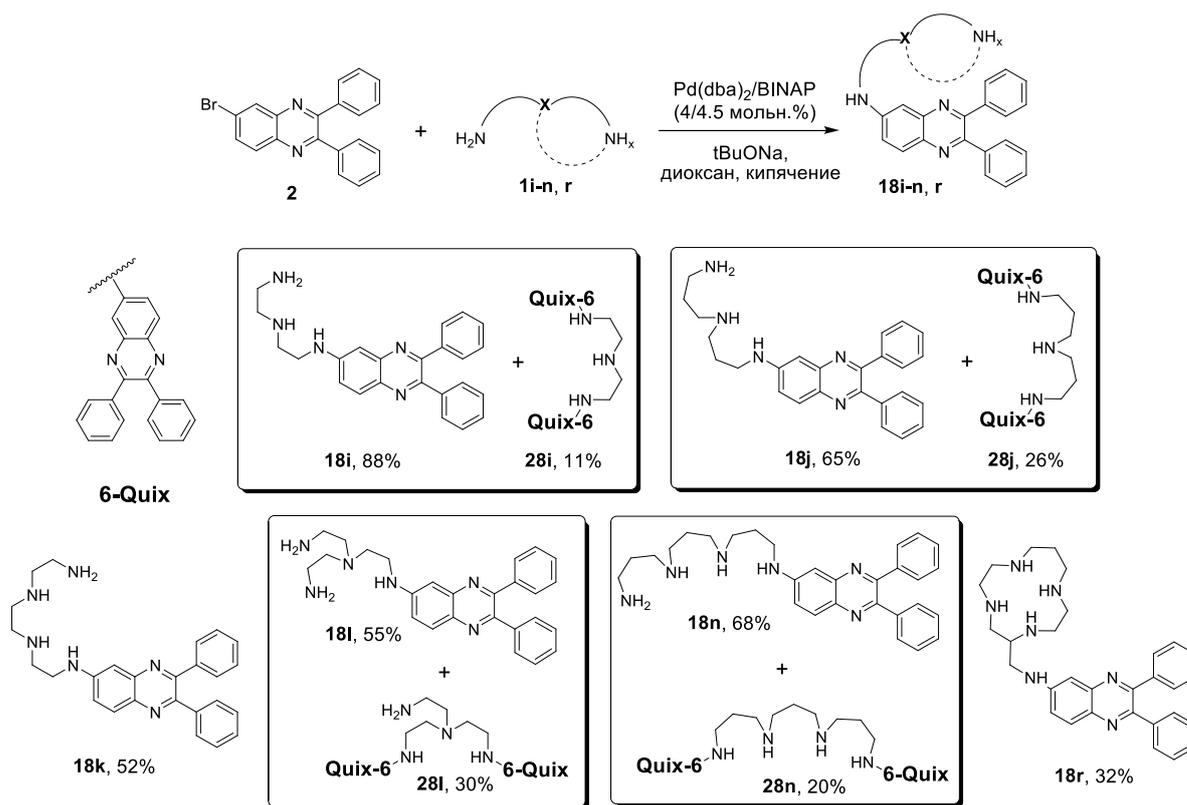


Схема 10. Аминирование 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина полиаминами.

Амин **1r**, являющийся производным тетраазамакроцикла «гомоциклен», содержит одну первичную аминогруппу, по которой и может происходить реакция, соответственно, реакцию с данным соединением проводили при эквимольном соотношении реагентов. Целевой продукт **18r** выделен с выходом 32% в связи с его высокой полярностью и большими сложностями при хроматографической очистке. В реакциях с три- и тетрааминами наблюдалось образование

побочных продуктов N,N' -диариллирования **28**, которые также были выделены и охарактеризованы.

Для аминирования 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** использовали аналогичные условия (схема 11), при этом целевые продукты **19i-k, n, r** были выделены с высокими выходами до 94%. Это можно объяснить тем, что атом брома в положении 5 активирован за счёт электроотрицательного эффекта соседнего атома азота хиноксалина и легче вступает в реакцию окислительного присоединения, что способствует протеканию реакции. Образование побочных продуктов N,N' -диариллирования **29** отмечено только в случае более длинноцепных тетрааминов **1k** и **1n**, что, вероятно, связано со стерическими затруднениями. Сложность модификации положения 5 из-за близости фенильного кольца, а также затруднения, создаваемые первым хиноксалиновым фрагментом, препятствуют образованию продуктов диариллирования в случае более коротких полиаминов.

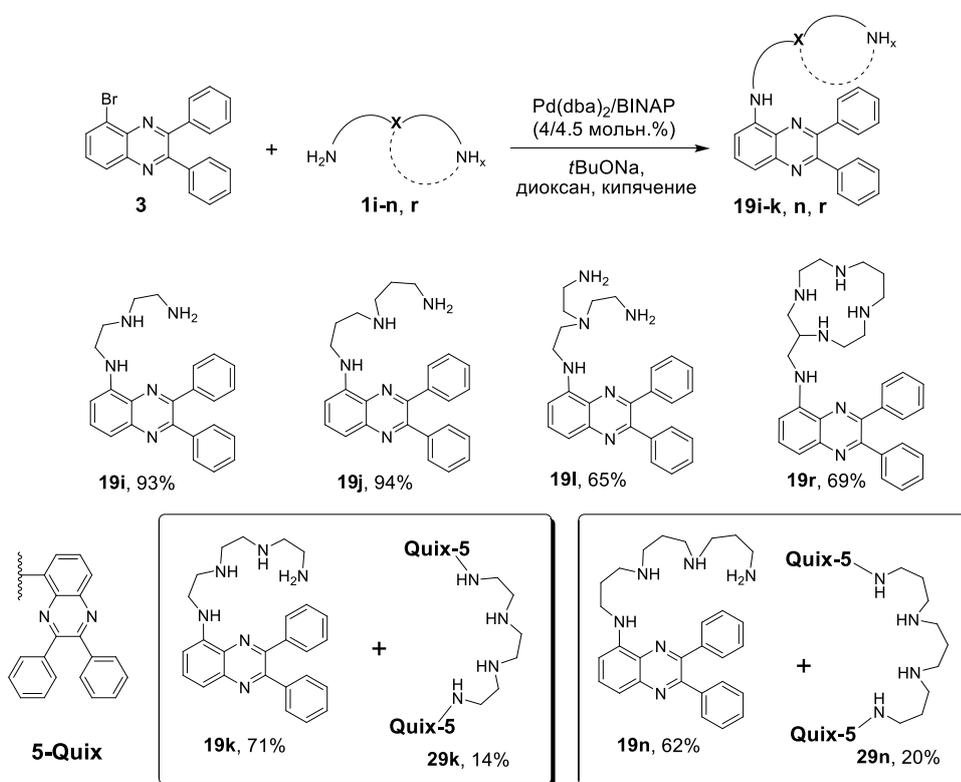


Схема 11. Аминирование 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина полиаминами.

3.4. Синтез макроциклических лигандов на основе 2,3-дифенилхиноксалина³

В связи с обнаруженной склонностью хиноксалина **7** к макроциклизации исследована возможность создания макроциклических флуоресцентных лигандов на его основе (схема 12). В качестве аминов были изучены полиоксадиамины **1e-h** и полиамины **1i-q** (рис. 1).

Так как в данном случае макроциклизация и диаминирование с образованием нециклических продуктов являются конкурирующими процессами, был предпринят ряд мер для предотвращения последнего. Во-первых, в реакцию вводили строго 1 эквивалент полиамина, во-вторых, использовали более разбавленные растворы (0.02 М вместо 0.1 М). Процесс вели в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/JosiPhos, эффективной при модификации положений 3 фенильных колец в соединении **7**.

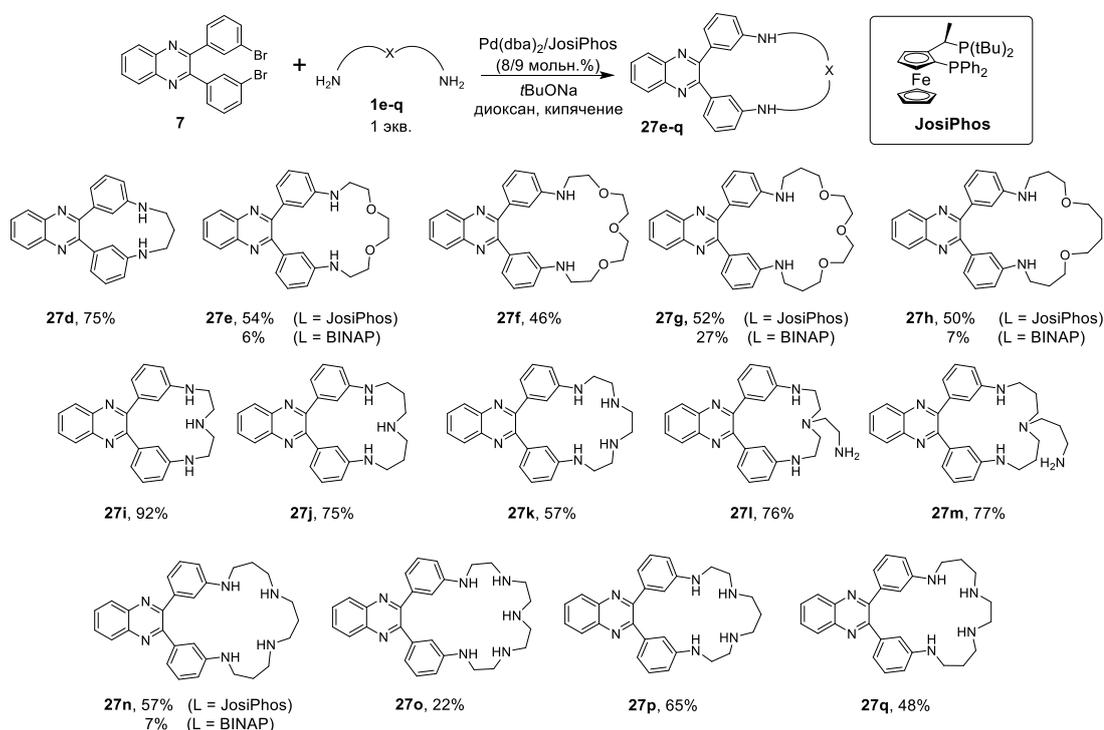


Схема 12. Синтез макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина.

Целевые макроциклы **27e-q** выделены с выходами до 92%, что является крайне редким случаем для каталитических реакций макроциклизации (схема 12). Установлено, что макроциклизация лучше протекает с более короткоцепными полиаминами, при этом выходы триамакροциклов **27i**, **j**, **l**, **m** составили 75-92%. С увеличением длины полиамина выходы

³ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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%; **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%.

снижаются, и в случае пентаамина **27o** выход продукта макроциклизации составил 22%. Такой низкий выход, скорее всего, обусловлен возможностью координации палладия пентаамином.

Обращает на себя внимание исключительно высокий выход (92%) соединения **27i**, нетипичный для реакций каталитической макроциклизации. Для объяснения этого явления проведён ряд квантово-химических расчётов. DFT-расчёты для каждой частицы проводились с использованием программы для квантово-химических расчётов Firefly, с использованием функционала B3LYP в базисе Jorge-DZP.

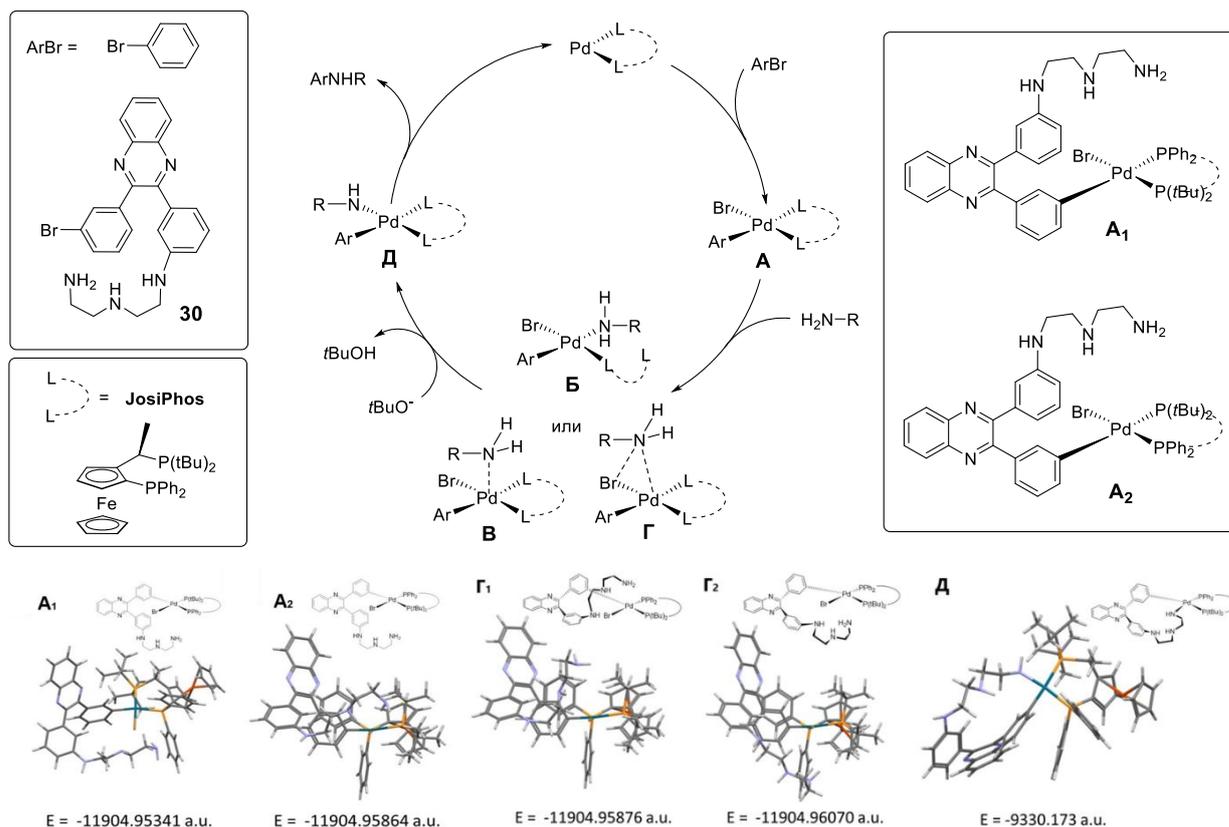


Схема 13. Схематичное представление механизма Pd-катализируемого аминирования, рассчитанные оптимизированные структуры комплексных интермедиатов и их относительные энергии.

Ключевую роль в образовании макроциклических продуктов ряда **27** играет стадия внутримолекулярного аминирования в соединении **30**, именно она была подробно изучена с помощью квантово-химических расчётов (схема 13). В первую очередь рассчитана наиболее энергетически выгодная конфигурация продукта окислительного присоединения **A** (схема 13). Так как особую роль в реакции играет JosiPhos, именно он был взят в качестве фосфинового лиганда для расчётов. JosiPhos является бидентатным лигандом, при этом одна из фосфорных групп имеет два *трет*-бутильных заместителя, а другая – два фенильные, что делает их неэквивалентными, как с точки зрения электронных эффектов, так и стерических. В образующемся комплексе **A** арильный заместитель может располагаться как напротив фосфина, содержащего фенильные кольца (комплекс **A₁**), так и напротив фосфина с *трет*-бутильными

заместителями (комплекс **A₂**). Расчёт показал, что второй вариант оказывается предпочтителен для модельного более простого бензилбромида и для исследуемого моноаминированного субстрата (схема 13 и приложение 1). При этом баланс внутримолекулярных взаимодействий и стерического отталкивания ограничивает относительное вращение колец 2,3-дифенилхиноксалина, что позволяет рассматривать их как жёсткий остаток. Единственным подвижным фрагментом при этом остаётся полиаминовая цепь, которая в данном комплексе оказывается над плоскоквадратным комплексом.

Следующей стадией является внедрение амина в координационную сферу палладия. При использовании монодентатных фосфиновых лигандов палладий имеет плоскоквадратную геометрию на протяжении всего каталитического цикла. В случае бидентатных фосфиновых лигандов есть несколько возможных переходных состояний, в результате которых образуется амидный комплекс **D**. Так как структура переходного состояния между комплексами **A** и **D** точно не установлена ни экспериментальными, ни расчётными методами, мы рассчитали несколько возможных вариантов. Первый – плоскоквадратный комплекс **B**, в котором одна из фосфиновых групп выходит из координационной сферы палладия, а её место занимает аминогруппа. Второй – комплекс **B**, пятикоординационный комплекс палладия, аналогичный приведенному в стандартном механизме на схеме 1. Возможно, данная стадия протекает как согласованный процесс, амин подвергается депротонированию одновременно с внедрением в координационную сферу палладия, при этом галоген покидает координационную сферу металла. Этот случай описывается комплексом **Г**, в котором аминогруппа не находится в координационной сфере палладия, однако значительно приближена к нему за счёт электростатических взаимодействий, водородных связей и т.п.

Расчёты показали, что энергия плоскоквадратного комплекса **B**, содержащего в качестве одного из лигандов аминогруппу, значительно выше, чем у комплекса **A**. JosiPhos, как бидентатный фосфиновый лиганд эффективно связывает палладий, при этом геометрия образующегося цикла представляет собой правильное почти плоское шестичленное хелатное кольцо с «углом укуса» 97° в пределах нормальных углов для такой координационной геометрии. При расчёте пятикоординационного комплекса **B** не был найден локальный минимум ни для тригональной бипирамиды, ни для ромбической пирамиды. Оптимальная геометрия соответствует комплексу **Г**. Плоскоквадратный комплекс **A** оказывается стерически довольно нагруженным, что ограничивает возможные пути подхода амина. В случае именно 2,3-дифенилхиноксалина, единственное вакантное место оказывается над плоскоквадратным комплексом, где и находится полиаминовая цепь. При этом расчёты показывают, что концевая аминогруппа «притягивается» палладием, однако, ввиду стерических препятствий, в координационную сферу не входит. Данная «предкоординация», по-видимому, и позволяет

преодолеть энтропийный фактор, обычно снижающий выход макроциклизации, и добиться высоких выходов.

Таким образом, сочетание хорошей реакционной способности соединения **7**, а также комплементарность жёсткой геометрии этого субстрата **7** и лиганда JosiPhos обеспечивают благоприятную для макроциклизации ориентацию реакционных центров.

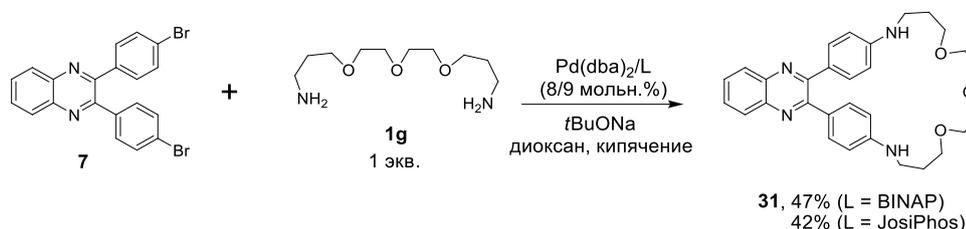


Схема 14. Синтез макроциклов на основе 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалина

Следует отметить, что структура фосфинового лиганда в данном случае играет значительную роль в формировании переходного состояния, благоприятного для макроциклизации. С использованием триоксадиамина **1g** показана возможность создания макроциклических соединений на основе 2,3-бис(4-бромфенил)хиноксалина **6** (схема 14). Реакцию проводили в условиях, аналогичных макроциклизации 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина с полиоксадиаминами. В данном случае при использовании лигандов BINAP и JosiPhos получены сопоставимые выходы соединения **31**, которые составили 47% и 42%, соответственно, в то время как для изомерного макроцикла **27g** выход составил 27% при использовании BINAP в качестве лиганда и 52% в случае JosiPhos (схема 12). Это косвенно подтверждает результаты проведенных расчётов, в которых для 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина **30** «предкоординация» аминогруппы в присутствии лиганда JosiPhos играет решающую роль в процессе макроциклизации.

Для создания макроциклических структур, в которые хиноксалиновый фрагмент входит непосредственно через аминогруппы, изучено аминирование 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** полиоксадиаминами **1e-h** и полиаминами **1n-q** (схема 15). Реакции проводили в присутствии системы Pd(dba)₂/BINAP (8/9 мольн.%), которая оказалась эффективной для получения соединения **22a**. Реагенты использовали в эквимольных соотношениях, при концентрации 0.02 М в диоксане, в течение 24 часов. На примере соединения **32e** показано, что в данных условиях конверсия исходного дибромхиноксалина **9** составляет только 50%. При увеличении времени реакции до 48 часов конверсия составила 75%. Достичь 100% конверсии удалось при увеличении загрузки исходного диоксадиамина **1e** до 1.5 эквивалентов, при этом выход целевого макроцикла составил 46%. В подобранных условиях синтезированы макроциклы **32e-h** (схема 15). В качестве побочных продуктов реакции удалось выделить и охарактеризовать циклодимеры **33e** и **33h**, содержащие два хиноксалиновых фрагмента.

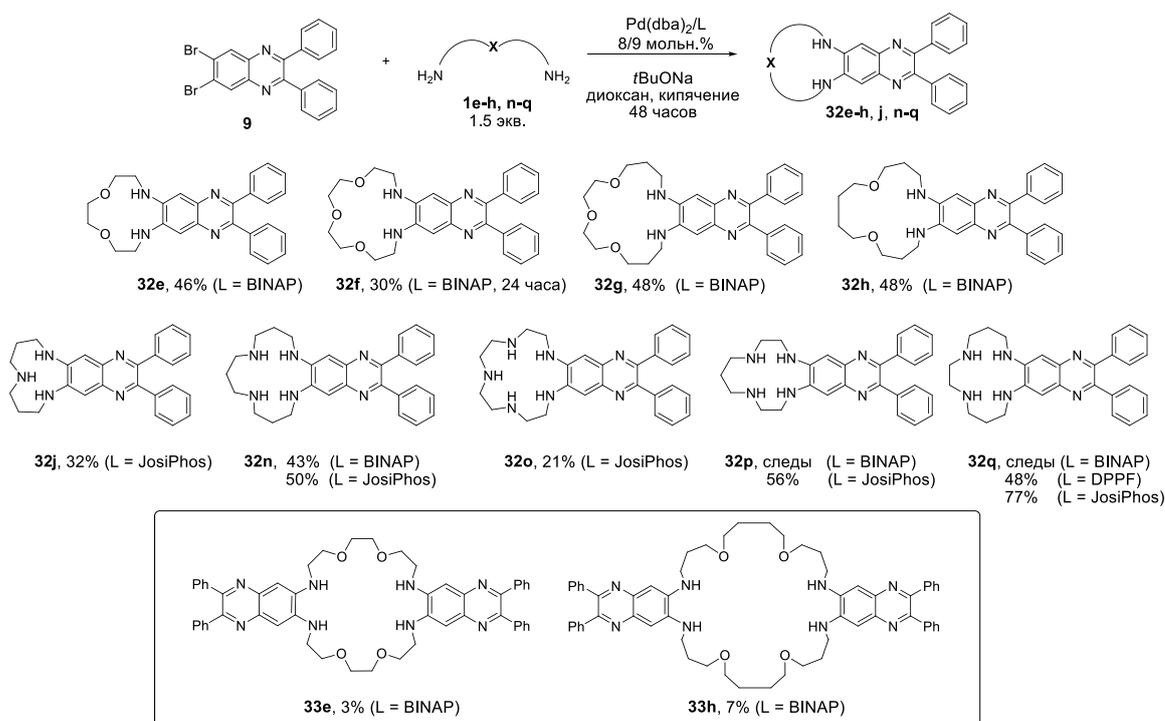


Схема 15. Синтез макроциклов на основе 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина

Исследование аминирования дибромхиноксалина **9** полиаминами показало, что выход целевых продуктов сильно зависит как от каталитической системы, так и от строения полиамина. Аналогичная ситуация наблюдалась при модификации дибромхиноксалина **9** модельными этилендиамином **1c** и пропандиамином **1d**.

Тетраазамакроцикл **32n** удалось получить в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP с выходом 43%, замена фосфинового лиганда на JosiPhos привела к незначительному увеличению выхода (до 50%). Макроциклы **32p** и **32q** с использованием каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP получить не удалось. Переход к каталитической системе Pd(dba)₂/DPPF обеспечил выход макроцикла **32q** 48%. Однако оптимальной оказалась каталитическая система Pd(dba)₂/JosiPhos, позволившая получить тетраазамакроциклы **32p** и **32q** с выходами 56% и 77%, соответственно. Такой результат, по-видимому, связан с высокой хелатирующей способностью этилендиаминовых фрагментов, содержащихся в полиаминах **1p** и **1q**, по отношению к палладию, что препятствует протеканию реакции. С использованием данной каталитической системы были также получены триазамакроцикл **32j** и пентаазамакроцикл **32o** с выходами 32% и 21%, соответственно.



Схема 16. Синтез макроциклов на основе 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина и полиоксадиаминов с использованием медного катализа.

В связи с отдельными примерами удачного медь-катализируемого аминирования галогенхиноксалинов алифатическими аминами [122] была изучена возможность создания макроциклических структур на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина и полиоксадиаминов **1e,g,h** с использованием данного метода (схема 16). Для проведения реакции использована каталитическая система CuI/L (20/40 мольн.%, L = 2-(2-изобутирил)циклогексанон), процесс вели в ДМФА при кипячении, в присутствии карбоната цезия. Эффективность данной системы при аминировании различных арилбромидов полиаминами была показана в лаборатории ЭОС ранее [202-203]. В реакционных смесях всех проведённых реакций наблюдалась полная конверсия исходного 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина, а также продукты аминирования. Однако выделить целевой продукт с выходом 16% удалось только в случае соединения **27e**. Данный результат объясняется совокупностью факторов. Во-первых, реакция Ульмана (в отличие от реакции Бухвальда-Хартвига) менее селективна в отношении первичных аминов по сравнению со вторичными, что приводит к образованию множества побочных продуктов. Во-вторых, образующиеся макроциклы, как и исходные полиоксадиамины, являются хорошими хелаторами для меди, что затрудняет как протекание целевой реакции, так и выделение конечного продукта.

3.5. 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, так как в большинстве случаев малополярные органические молекулы имеют недостаточную растворимость в воде. Другим важным критерием является склонность сенсора к протонированию в заданном диапазоне pH, так как этот процесс конкурирует с координацией катионов металлов, влияя на селективность связывания и возможность использования сенсора.

В связи с этим ряд полученных полиаминов был модифицирован ацетамидными фрагментами для придания им большей растворимости в воде (схема 17). Для модификации были выбраны лиганды **18c**, **18i**, **18j**, **19c** и **19i**, содержащие полиаминовые цепи различного строения в разных положениях хиноксалинового гетероцикла.

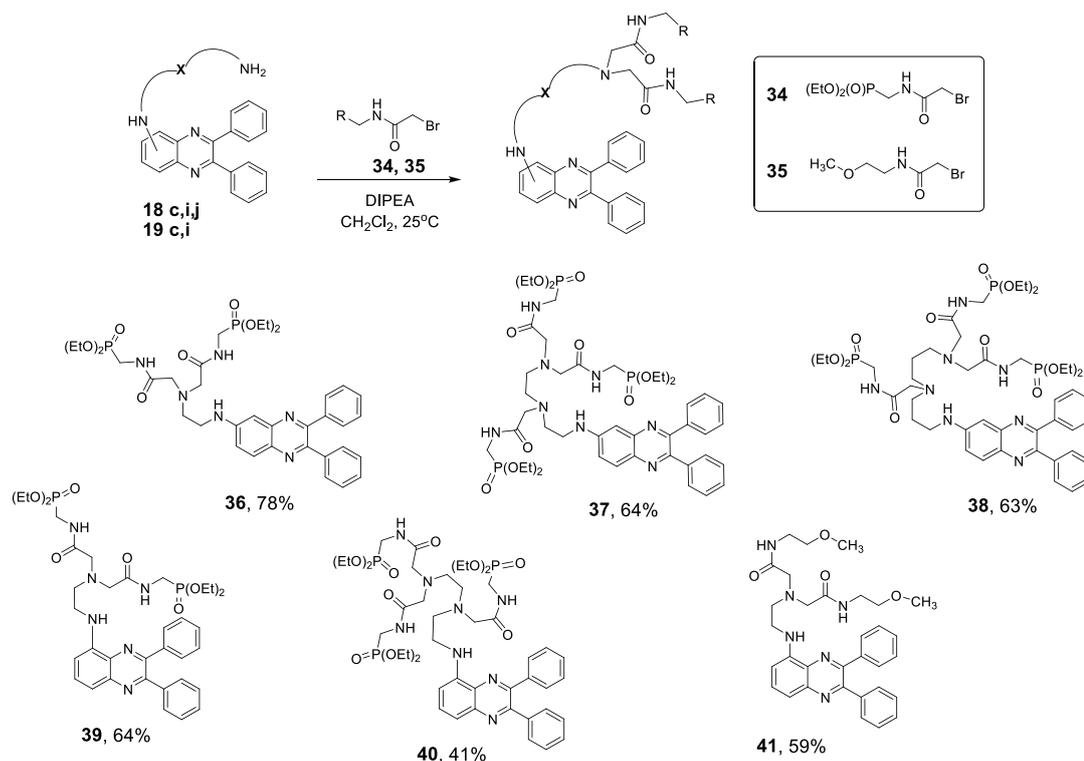


Схема 17. Синтез водорастворимых хелаторов.

Алкилирование производных хиноксалина амидами бромуксусной кислоты **34** и **35**, (первый содержит дополнительно фосфонатную группу) проводили при комнатной температуре в дихлорметане в течение 48 часов в присутствии диизопропилэтиламина в качестве основания. Использовали 10% избыток алкилирующих агентов, т.е. 1.1 экв. на одну аминогруппу. Оказалось, что алкилированию подвергались как первичные, так и вторичные алифатические аминогруппы, при этом алкилирование алкилариламиногрупп, а также атомов азота гетероциклической системы происходило в меньшей степени из-за их меньшей нуклеофильности и в связи со стерическими препятствиями. В результате получены пять лигандов **36-40**, содержащих заместители с фосфонатными группами, выходы 41-78%, и один лиганд **41**, модифицированный метоксиэтиламидными группами, выход 59% (схема 17).

Также была исследована возможность создания водорастворимых лигандов на основе 2,3-бис((2-аминоэтиламино)фенил)хиноксалина. Алкилирование соединений **23c** и **24c** проводили фосфонатсодержащим бромацетамидом **34** (схема 18), при этом из соединения **24c** в указанных условиях был получен целевой продукт тетраалкилирования **42** с выходом 54%, а из соединения **23c** образовался продукт гексаалкилирования **44**. Уменьшение загрузки **34** и времени реакции дало возможность синтезировать соединение **43** с выходом 34%.

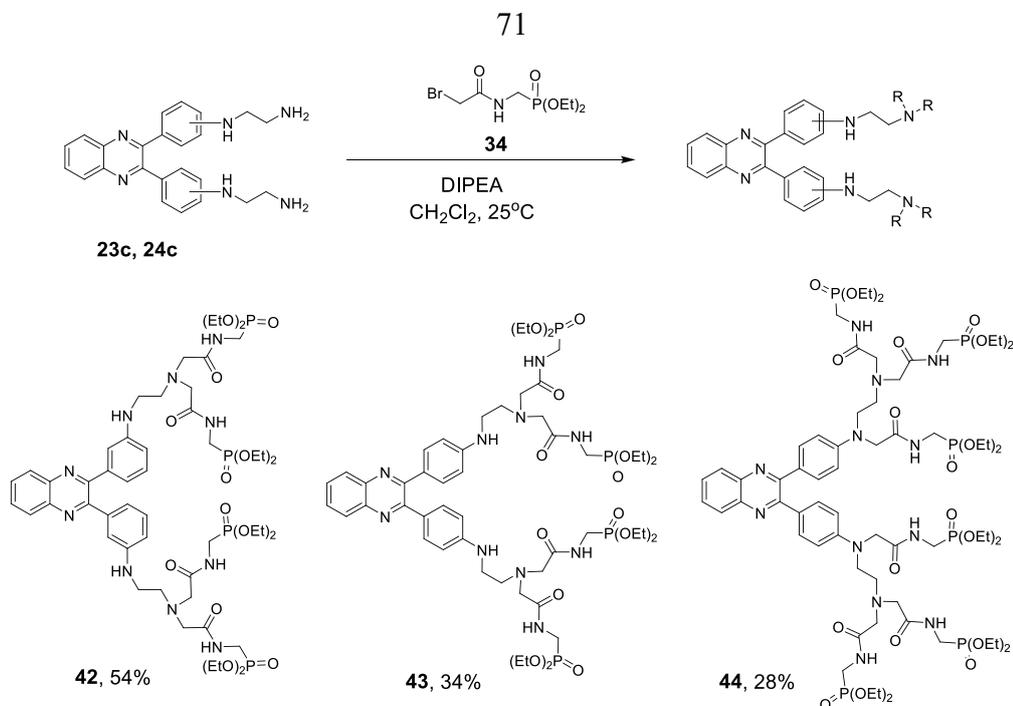


Схема 18. Синтез водорастворимых хелаторов.

Попытка введения амидофосфонатных групп в состав макроцикла **27k** привела к хроматографически неразделимой смеси три- и тетразамещённых продуктов, которые были идентифицированы с использованием масс-спектрометрии MALDI-TOF (схема 19).

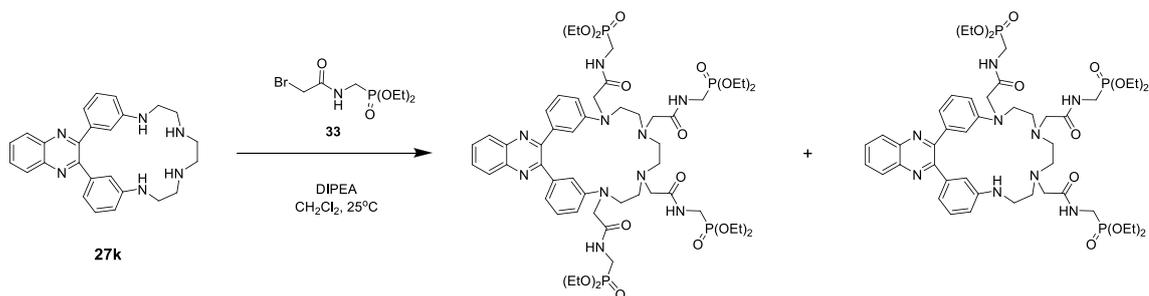


Схема 19. Алкилирование макроцикла **27k**.

3.6. Синтез молекул для создания сенсорных плёнок

Создание твердофазных сенсорных материалов и тест-полосок на основе растворимых хемосенсоров является важной задачей для области химической сенсорики. Одним из путей получения таких материалов является иммобилизация молекул-сенсоров на поверхности твёрдых носителей. В случае амфифильных молекул удобным методом создания устойчивых плёнок являются технологии Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера, основанные на перенесении мономолекулярного организованного слоя вещества с поверхности водного раствора на подложку. Для образования такого упорядоченного монослоя необходимо, чтобы в молекуле присутствовала гидрофобная и гидрофильная части. В случае наших соединений в качестве гидрофильной части может выступать полиаминовый структурный фрагмент, а в качестве гидрофобной части, которая обеспечивает закрепление самособирающегося

молекулярного моно слоя на гидрофобной поверхности, можно использовать длинноцепные алкильные заместители (C14).

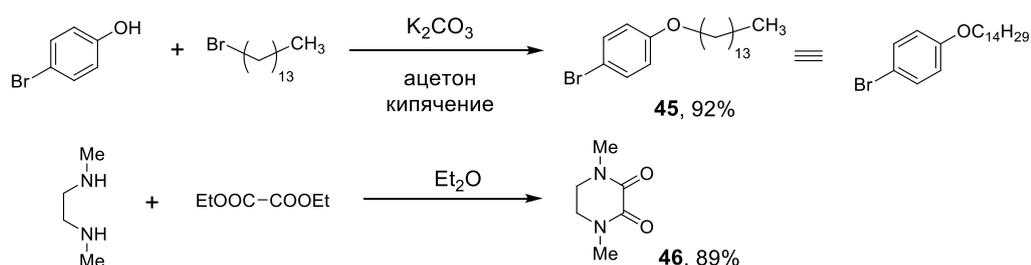


Схема 20.

Для введения алкильных заместителей были выбраны положения 4 фенильных колец в 2,3-дифенилхиноксалине. Для получения таких молекул первоначально провели алкилирование *n*-бромфенола 1-бромтетрадеканом в ацетоне в присутствии карбоната калия, в результате получили соединение **45** с выходом 92%. 1,4-Диметилпиперазин-2,3-дион **46** синтезировали конденсацией *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамина с этиловым эфиром щавелевой кислоты по описанному методу [204]. Обработкой *n*-бутиллитием 1-бром-4-тетрадециоксибензола **45** и последующей реакцией с 1,4-диметилпиперазин-2,3-дионом **46** был получен диарилэтандион **47** с выходом 32% [204].

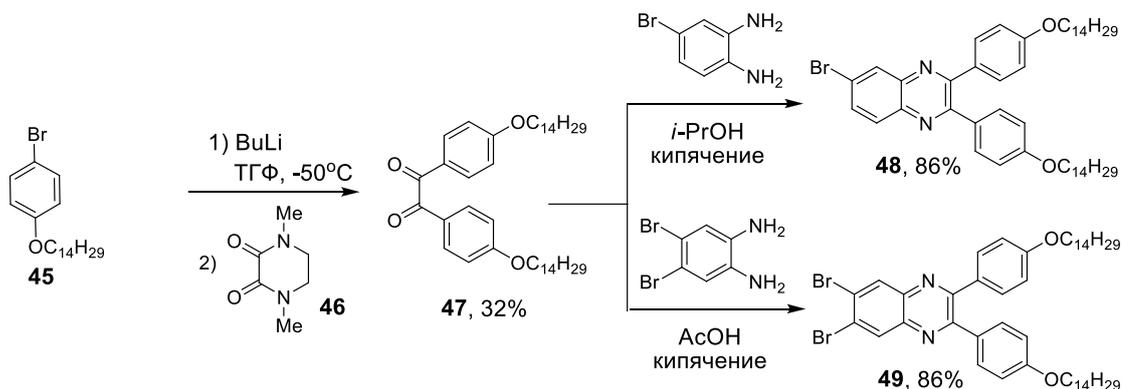


Схема 21. Синтез хиноксалинов **48** и **49**.

Из дикетона **47** и 4-бром-1,2-диаминбензола при кипячении в изопропаноле был получен 6-бромхиноксалин **48** с выходом 86% (схема 21). Данный метод не позволил получить 6,7-дибромхиноксалин **49** с удовлетворительным выходом, в связи с этим целевое соединение синтезировали при кипячении в уксусной кислоте с выходом 86%.

Далее было проведено палладий-катализируемое аминирование производного 6-бромхиноксалина **48** этилендиамином **1c** и триамином **1i** (схема 22).

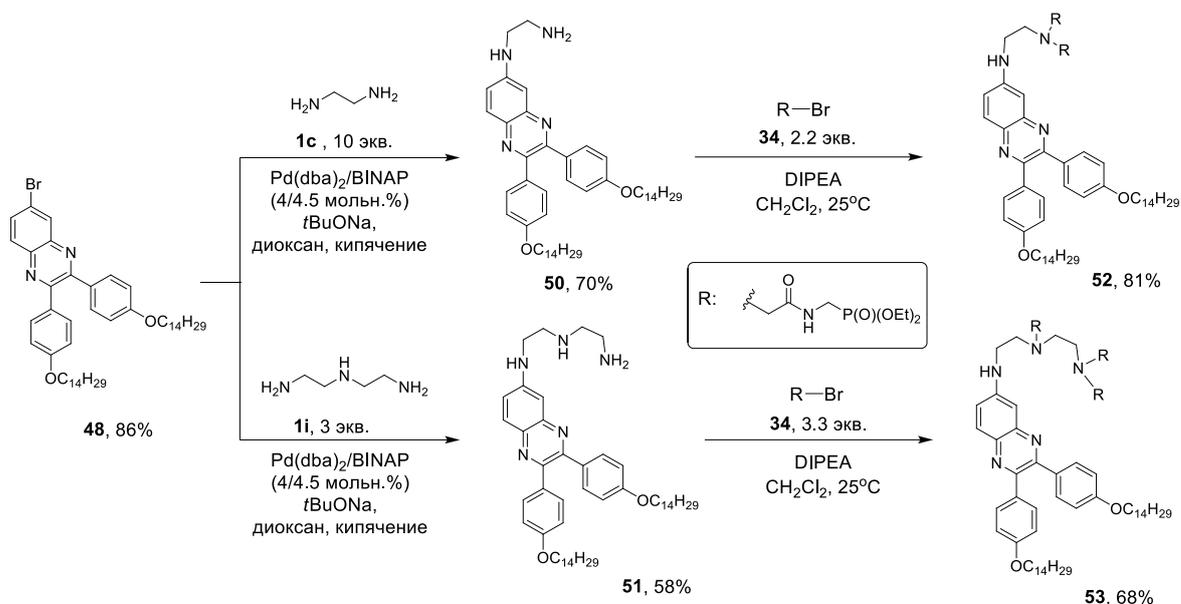


Схема 22. Синтез амфифильных (ди)аминохиноксалинов **52** и **53**.

Для осуществления реакций использовали каталитическую систему $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ (4/4.5 мольн.%), 10 экв. этилендиамина **1c** или 3 экв. триамина **1i**. Это дало возможность получить целевые продукты **50** и **51** с выходами 70% и 58%, соответственно. В полученные соединения вводили фосфонатсодержащие группы по отработанному методу (схема 22). В результате соединения **52** и **53** получены с выходами 81% и 68%, соответственно.

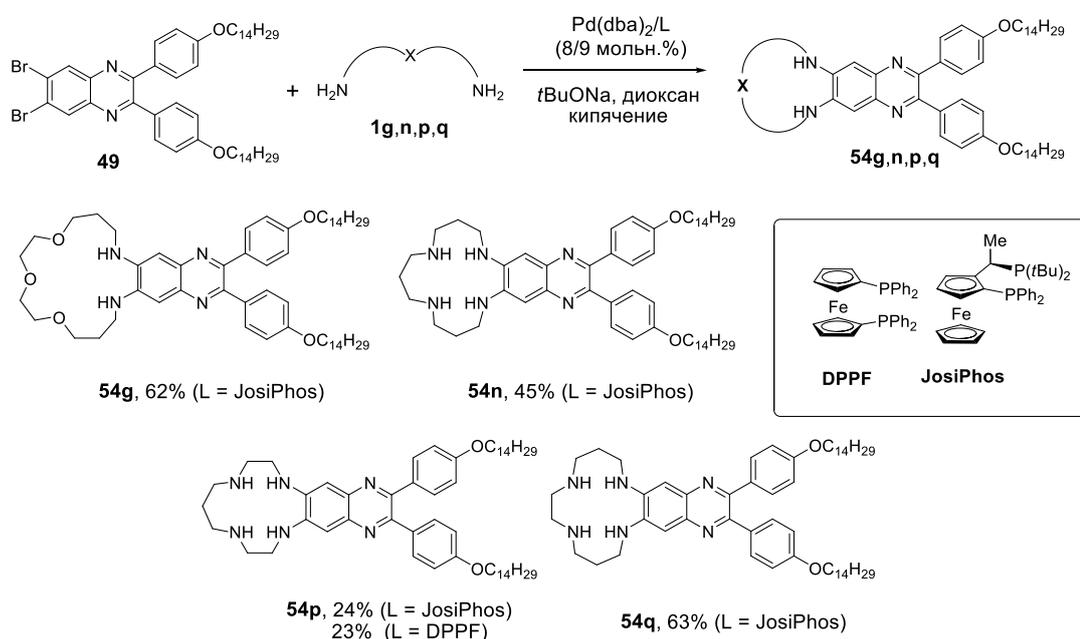


Схема 23. Синтез амфифильных макроциклов **54**.

Из 6,7-дибромохиноксалина **49** с помощью палладий-катализируемого аминирования синтезирован ряд амфифильных молекул, содержащих макроциклический фрагмент (схема 23). В качестве основной каталитической системы использовали $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$ (8/9 мольн.%), показавшую себя оптимальной при макроциклизации 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** с различными полиаминами. Соединения **54g,n,q** получены с выходами 45-63%, что соотносится

с выходами аналогичных макроциклов ряда **32**. Выход соединения **54p** составил 24%, вследствие чего в реакцию был также введен лиганд DPPF, однако это не привело к увеличению выхода.

3.7. Спектральные свойства модельных аминоксиноксалинов **18a-25a**⁴

Производные 2,3-дифенилхиноксалина, в том числе аминоксиноксалины, находят широкое применение в органической электронике в качестве компонентов OLED [205-208]. Однако в подавляющем большинстве случаев в литературе для этих целей описаны аминоксиноксалины, содержащие в качестве заместителя диариламина или карбазол [26, 205-207, 209-210], в то время как большинство ионофоров – производные алифатических аминов. В связи с этим на примере модельных соединений **18a-25a** было систематически исследовано влияние положения алкиламинового заместителя в 2,3-дифенилхиноксалине на его фотофизические свойства: коэффициенты поглощения, длину волны и квантовый выход фотолюминесценции, которые в свою очередь являются важными параметрами потенциального люминесцентного сенсора. Также было изучено влияние полярности растворителя на указанные свойства (сольватохромизм), с целью выявления возможностей и ограничений применения сенсоров на основе тех или иных аминоксиноксалинов в различных средах.

Для исследуемых соединений были зарегистрированы спектры поглощения и люминесценции в растворителях различной полярности (толуол, дихлорметан, ацетонитрил и метанол), для сравнения использовали незамещенный 2,3-дифенилхиноксалин **10**. Спектральные свойства соединений обобщены в таблице 2, наиболее характерные спектры приведены на рисунке 2. Изучаемые молекулы относятся к классическим люминофорам донорно-акцепторного типа. Такие системы обладают ярко выраженной флуоресценцией из-за внутримолекулярного переноса заряда между донорной частью молекулы (аминогруппой) и акцепторной частью (пиразиновый гетероцикл). Так, производные 5- и 6-аминоксиноксалина **18a-22a** относятся к D-A системам, в то время как соединения **23a** и **24a** – к D-π-A системам, в которых донорная и акцепторные части разделены фениленовым линкером.

⁴ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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%; **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%.

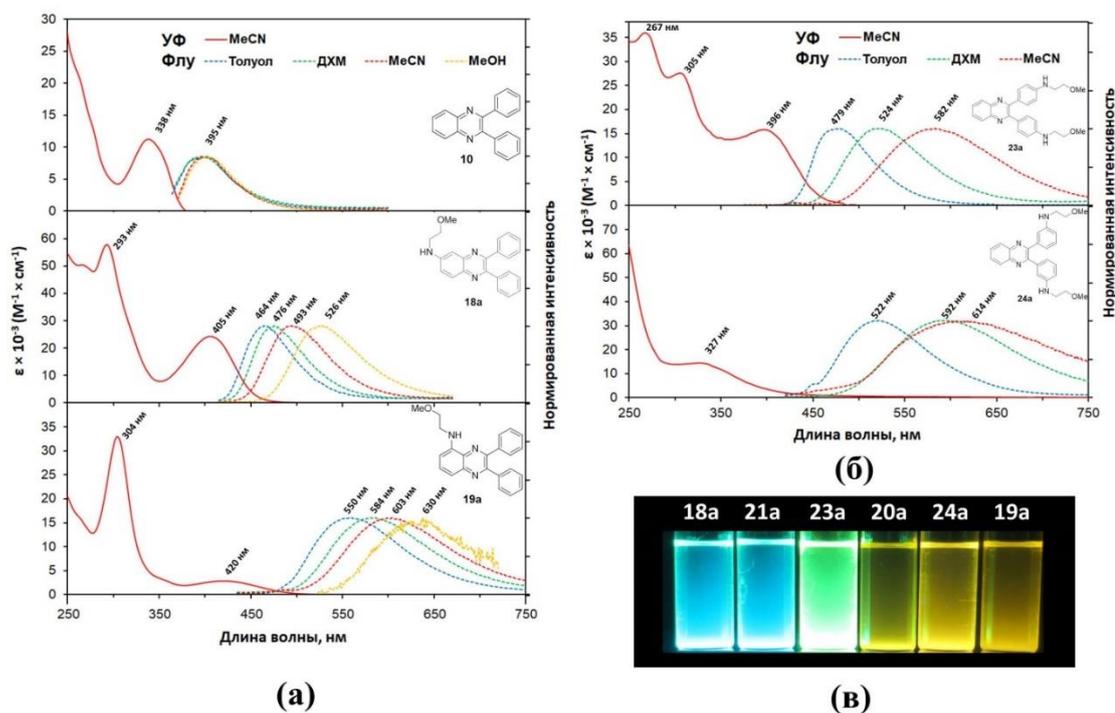


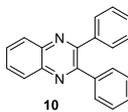
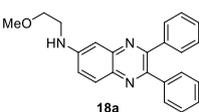
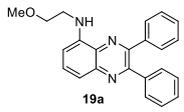
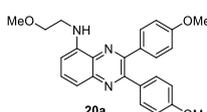
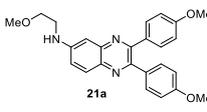
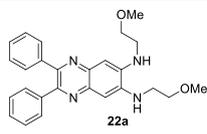
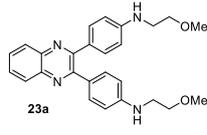
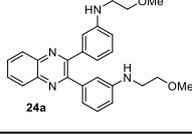
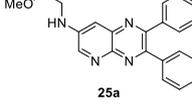
Рисунок 2. (а) Нормированные спектры поглощения и люминесценции соединений **10**, **18a** и **19a** в толуоле, дихлорметане, ацетонитриле и метаноле; (б) Нормированные спектры поглощения и люминесценции соединений **23a** и **24a** в толуоле, дихлорметане и ацетонитриле; (в) **18a**, **19a**, **20a**, **21a**, **23a** и **24a** при УФ-облучении (365 нм).

Большинство исследованных аминопроизводных обладают полосой поглощения в области 390-420 нм, что позволяет возбуждать люминесценцию под действием видимого света или мягкого ультрафиолетового облучения. Исключение составляет производное **24a**, в котором аминогруппы находятся в *мета*-положениях фенильных колец, что приводит к наименьшей степени их сопряжения с хиноксалиновым гетероциклом. В результате максимумы поглощения данного соединения лежат в области 330-327 нм и мало отличаются от незамещённого 2,3-дифенилхиноксалина **10**.

Незамещённый хиноксалин **10** обладает самой коротковолновой эмиссией ($\lambda_{\max} \approx 398$ нм) и очень низким квантовым выходом ($< 0.5\%$). Среди замещённых 2,3-дифенилхиноксалинов самой коротковолновой эмиссией ($\lambda_{\max} \approx 465$ нм) обладает диамино-производное **22a**, квантовый выход которого в разных растворителях составляет от 34 до 59%. В той же области флуоресцирует пиридопирозин **25a**, обладающий наибольшим квантовым выходом эмиссии среди рассмотренных соединений (88% в метаноле). Соединения **18a** и **21a**, содержащие метоксиэтиламин в положении 6 хиноксалиновой системы, характеризуются максимумом эмиссии в более длинноволновой области – $\lambda_{\max} \approx 475$ нм, что соответствует голубому цвету флуоресценции, при этом их квантовые выходы значительно выше (66-15% в зависимости от растворителя). Соединение **23a** с метоксиэтиламинными заместителями в положениях 4

фенильных колец имеет максимум флуоресценции при ≈ 525 нм, что соответствует зелёному цвету эмиссии.

Таблица 2. Спектральные свойства соединений **10**, **18а-21а**, **23а-25а**.

Вещество	Растворитель	λ_{abs} (нм) ($\epsilon \times 10^{-3}$ (M ⁻¹ см ⁻¹))	λ_{em} (нм)	Φ_{em}	Яркость ^В
 10	Толуол	343 (12.3)	395	0.003(1) ^а	36.9
	CH ₂ Cl ₂	341 (11.3)	395	0.003(1) ^а	33.9
	MeCN	204 (42.8), 242 (38.3), 338 (11.3)	398	0.003(1) ^а	33.9
	MeOH	344 (10.3)	398	0.003(1) ^а	30.9
 18a	Толуол	401 (25.9)	464	0.15 ^а	3885
	CH ₂ Cl ₂	295 (69.0), 403 (30.0)	476	0.21 ^а	6300
	MeCN	293 (57.8), 405 (24.3)	493	0.42 ^а	10210
	MeOH	297 (60.0), 419 (24.6)	526	0.66 ^а	16240
 19a	Толуол	308 (35.0), 419 (3.2)	560	0.064 ^б	205
	CH ₂ Cl ₂	307 (31.6), 426 (2.6)	584	0.047 ^б	122
	MeCN	304 (33.0), 420 (2.8)	603	0.021 ^б	60
	MeOH	306 (33.7), 425 (2.6)	630	-	-
 20a	Толуол	321 (36.4), 366 (9.0)	550	0.055 ^б	495
	CH ₂ Cl ₂	267 (27.7), 320 (36.3), 367 (9.1)	576	0.044 ^б	400
	MeCN	240 (37.4), 266 (27.3), 318 (37.6), 360 (9.1)	596	0.029 ^б	264
	MeOH	267 (27.0), 320 (33.5), 367 (8.9)	-	-	-
 21a	Толуол	306 (37.9), 405 (22.6)	462	0.147 ^а	3322
	CH ₂ Cl ₂	305 (38.7), 406 (23.0)	473	0.177 ^а	4070
	MeCN	259 (53.1), 305 (46.0), 408 (24.9)	486	0.320 ^а	7970
	MeOH	260 (39.5), 309 (35.0), 421 (19.9)	525	0.609 ^а	12120
 22a	Толуол	400 (22.4)	453	0.34	7620
	CH ₂ Cl ₂	402 (17.8)	465	0.52	9256
	MeCN	261 (32.4), 279 (31.6), 404 (22.9)	465	0.59	13500
	MeOH	261 (41.7), 279 (33.9), 416 (22.9)	482	0.48	10990
 23a	Толуол	307 (24.4), 399 (15.6)	479	0.11 ^а	1720
	CH ₂ Cl ₂	270 (30.8), 306 (22.8), 396 (13.6)	524	0.33 ^а	4490
	MeCN	267 (34.0), 305 (26.4), 397 (15.6)	582	0.05 ^б	780
	MeOH	257 (28.8), 305 (23.6), 406 (13.6)	-	-	-
 24a	Толуол	332 (10.2)	522	0.11 ^а	1122
	CH ₂ Cl ₂	332 (12.2)	592	0.08 ^б	976
	MeCN	244 (71.3), 327 (14.5)	614	0.002 ^б	29
	MeOH	336 (9.4)	-	-	-
 25a	Толуол	296 (24.8), 401 (19.5)	448	0.08 ^а	1560
	CH ₂ Cl ₂	296 (23.6), 403 (18.7)	457	0.14 ^а	2620
	MeCN	295 (25.7), 406 (19.1)	480	0.31 ^а	5920
	MeOH	299 (24.7), 418 (18.1)	509	0.88 ^а	15930

^а Квантовый выход измерен с использованием сульфата хинина 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 $\epsilon_{\text{ex}} \times \Phi_{\text{em}}$.

Максимумы флуоресценции лигандов **19а** и **20а** (на основе 5-аминохиноксалина), находятся в области 570 нм, что соответствует жёлтому цвету, а лиганда **24а**, модифицированного по положениям 3 фенильных колец, – в оранжевой области спектра (590

нм). При этом рассмотренные лиганды **19a**, **20a** и **24a** обладают достаточно низкими квантовыми выходами.

Введение алкокси-заместителей в положения 4 фенильных колец не оказывает значительного влияния на спектральные свойства, что хорошо видно на примере 6- и 5-аминохиноксалинов **18a** и **19a**, и их модифицированных аналогов **20a** и **21a**. Такой результат открывает возможность дополнительной функционализации исследуемых соединений с сохранением их спектральных свойств.

Спектры поглощения в разных растворителях для всех исследованных соединений мало отличаются, однако стоит отметить, что для 6-замещённых хиноксалинов **18a** и **21a**, фенилзамещённых **23a** и **24a**, а также для пиридопиразина **25a** максимум поглощения в метаноле оказывается сдвинут на 10-15 нм в длинноволновую область, относительно сигналов в остальных растворителях.

Для флуоресценции всех рассмотренных соединений, кроме незамещённого 2,3-дифенилхиноксалина **10**, наблюдается выраженный сольватохромизм, характерный для донорно-акцепторных систем. Соединения **18a-25a** в толуоле обладают флуоресценцией в синей области спектра. При переходе к более полярным растворителям максимум эмиссии смещается в более длинноволновую область. Для 6-замещённых **18a**, **21a**, и **25a** переход от толуола к дихлорметану характеризуется сдвигом максимума эмиссии в красную область примерно на 10 нм. При переходе от дихлорметана к ацетонитрилу, происходит дальнейшее смещение на 15-25 нм, а в протонном растворителе (метаноле) максимум эмиссии смещается ещё на 20-40 нм в область более длинных волн. Для 5-замещённых хиноксалинов **19a** и **20a** наблюдается аналогичная закономерность: смещение эмиссии в длинноволновую область на 25 нм при переходе от толуола к дихлорметану, и еще на 20 нм при переходе от дихлорметана к ацетонитрилу. В случае 6,7-дизамещённого хиноксалина **22a** сольватохромизм выражен слабо по сравнению с остальными лигандами: переход толуол – дихлорметан характеризуется батохромным сдвигом в 12 нм, переход к ацетонитрилу не приводит к изменению максимума флуоресценции, в метаноле максимум эмиссии смещается в длинноволновую область ещё на 17 нм по сравнению с ацетонитрилом и дихлорметаном. При переходе в более полярные и протонные среды, квантовый выход органических молекул чаще всего падает из-за больших возможных путей безызлучательной релаксации, что и наблюдается для соединений **19a**, **20a**, **23a** и **24a**. Однако в случае 6-замещённых хиноксалинов **18a** и **21a** и пиридопиразина **25a** квантовый выход растёт с увеличением полярности растворителя. Необычный результат наблюдается для лиганда **22a**, квантовый выход которого растёт в ряду толуол-дихлорметан-ацетонитрил (как и для 6-замещённых хиноксалинов **18a** и **21a**), однако при переходе к

протонному растворителю падает, что, по-видимому, объясняется *орто*-расположением двух аминогрупп.

В случае соединений **23a** и **24a**, модифицированных по фенильным кольцам 2,3-дифенилхиноксалина, влияние растворителя на спектры флуоресценции оказывается значительно сильнее. При переходе от толуола к дихлорметану максимум эмиссии смещается в длинноволновую область на 45 нм для соединения **23a**, и на 60 нм для 3,3'-замещённого лиганда **24a**. Переход от дихлорметана к ацетонитрилу сопровождается батохромным сдвигом полосы испускания на 60 нм для **23a**, и на 25 нм для **24a**. В метаноле происходит сильное падение квантового выхода, в результате чего спектры эмиссии данных соединений зарегистрировать не удалось.

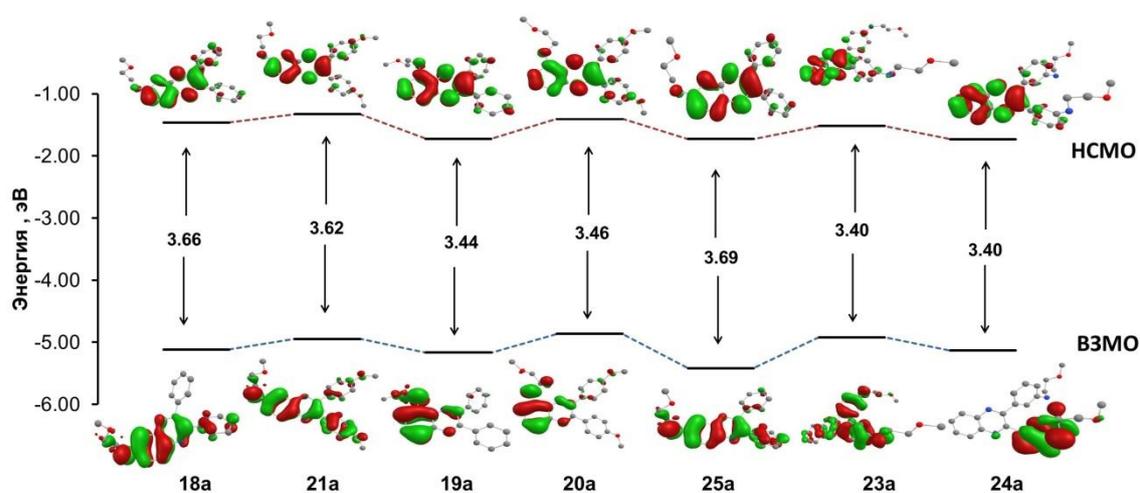


Рисунок 3. Энергетическая диаграмма и визуализация граничных орбиталей (ВЗМО и НСМО) для соединений **18a**, **21a**, **19a**, **20a**, **25a**, **23a** и **24a**, рассчитанные методом DFT.

Для более детального изучения влияния положения аминогруппы на спектральные характеристики было осуществлено квантово-химическое моделирование исследуемых молекул с использованием метода теории функционала плотности (DFT) (программа Firefly, функционал ВЗLYP, для всех элементов использовался базис 6-31G(d,p)). Для соединений **18a-25a** получены оптимизированные структуры, рассчитаны энергии и локализация орбиталей. Энергии граничных орбиталей (ВЗМО и НСМО) и их локализация приведены на рисунке 3. Расчёты показали, что в случае лигандов **18a-21a**, содержащих рецепторные заместители в хиноксалиновом ядре, и НСМО, и ВЗМО образованы π -орбиталями хиноксалинового гетероцикла. В соединениях **23a** и **24a** НСМО образованы π -разрыхляющими орбиталями хиноксалинового фрагмента, а ВЗМО и ВЗМО(-1) расположены на фенильных кольцах, связанных с электронодонорными аминогруппами. Разделение зарядов объясняет ярко выраженный сольватохромизм, наблюдаемый для данных соединений.

Рассчитанные величины разности энергий ВЗМО и НСМО коррелируют со значениями максимумов эмиссии (меньшие значения энергетической щели соответствуют более длинноволновым значениям максимума эмиссии), однако эту корреляцию нельзя считать строгой, так как оптимизированные структуры соответствуют основным состояниям молекул, а не возбуждённым, электронное строение которых определяет спектры люминесценции.

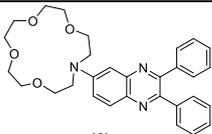
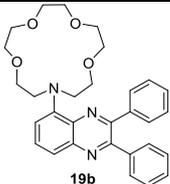
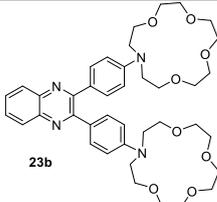
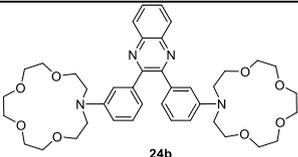
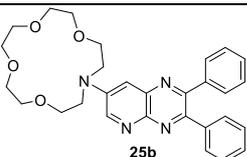
Таким образом, на примере рассмотренных модельных соединений **18a-25a** наблюдается ярко выраженная зависимость между положением заместителя и спектральными свойствами (которые варьируются в широком диапазоне). Для создания флуоресцентных сенсоров с максимумом флуоресценции в сине-голубой области спектра подходят 6-амино- или 6,7-диаминохиноксалин, в зелёной – 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалин. Сенсоры, обладающие эмиссией в жёлто-оранжевой области спектра, можно создать на основе 5-амино- и 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина. Высокие квантовые выходы 6- и 6,7-замещённых хиноксалинов в протонных средах, обеспечивающие им достаточную яркость, и большое количество возможных путей модификации позволяют рассматривать 6-амино-2,3-дифенилхиноксалин в качестве флуорофора для создания водорастворимых хемосенсоров. Остальные производные в полярных растворителях могут представлять интерес только в случае увеличения интенсивности их эмиссии в присутствии аналита (т.н. «OFF-ON»-сенсоры).

3.8. Спектральные и сенсорные свойства азакраун-содержащих лигандов

Для выявления влияния положения рецепторной группы на способность аминопроизводных хиноксалина координировать катионы металлов, а также на тип оптического отклика, сопровождающего связывание, были исследованы лиганды **18b**, **19b**, и **23b-25b**, содержащие типичный ионофор – 1-аза-15-краун-5 эфир.

В отличие от метоксиэтиламина, данный заместитель является более объёмным, что может отразиться на конформации молекулы и сопряжении аминогруппы с ароматической системой. Кроме того, отсутствие NH-протона в структуре данных молекул может оказывать влияние на образование внутри- и межмолекулярных водородных связей. В связи с этим были исследованы спектральные свойства данных соединений в различных растворителях, полученные характеристики обобщены в таблице 3. Нормированные спектры флуоресценции азакраун-замещённых соединений **18b**, **19b**, и **23b-25b** в дихлорметане представлены на рисунке 4. Азакраун-замещённые 2,3-дифенилхиноксалины характеризуются теми же тенденциями, которые характерны для соответствующих метоксиэтиламинопроизводных: производные **18b**, **23b** и **25b** характеризуются наибольшими квантовыми выходами и яркостью эмиссии, максимум эмиссии лиганда **18b** и его аналога **25b** соответствует голубой области спектра, лиганда **23b** – зелёной, а **19b** и **24b** – жёлто-оранжевой.

Таблица 3. 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 хинина 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 $\epsilon_{\text{ex}} \times \Phi_{\text{em}}$.

Явление сольватохромизма и основные его характерные закономерности также, в целом, соответствуют результатам, наблюдавшимся для соединений **18a-25a**. Наибольшей яркостью эмиссии обладают производные 6-амино и 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалина **18b**, **25b** и **23b**.

Также была проанализирована способность полученных соединений к люминесценции в твёрдой фазе. Для этого фильтровальная бумага вымачивалась в растворе соответствующего соединения в дихлорметане, после чего высушивалась на воздухе; процедуру повторяли 3 раза. Наибольшую яркость эмиссии, заметную невооружённым глазом, проявляют также соединения **18b** и **23b**, соединение **24b** имеет умеренную яркость, а 5-аминопроизводное **19b** при нанесении на фильтровальную бумагу практически не люминесцирует (рис. 4б).

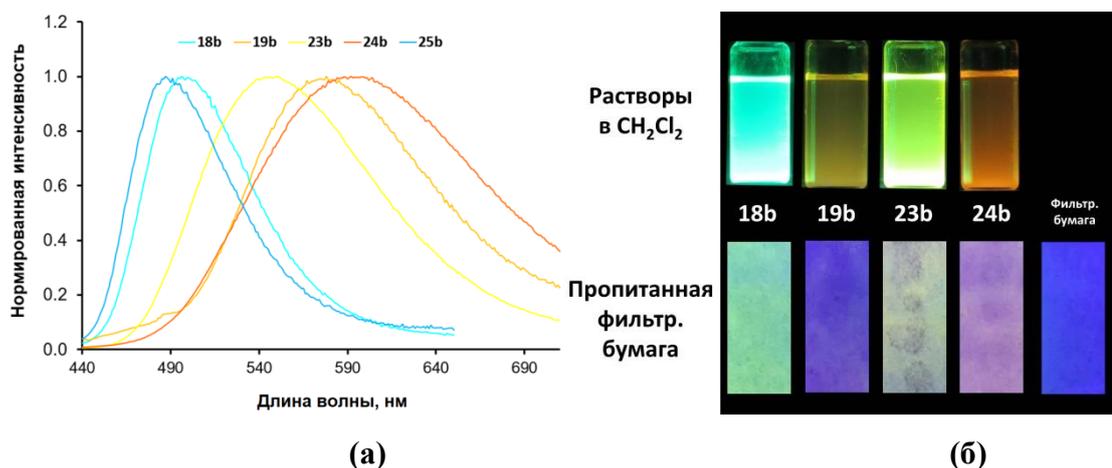


Рисунок 4. (а) Нормированные спектры люминесценции соединений **18b** ($\lambda_{ex} = 425$ нм), **19b** ($\lambda_{ex} = 420$ нм), **23b** ($\lambda_{ex} = 400$ нм), **24b** ($\lambda_{ex} = 395$ нм) и **25b** ($\lambda_{ex} = 430$ нм) в дихлорметане. (б) Растворы соединений **18b**, **19b**, **23b** и **24b** в дихлорметане, а также данные соединения, нанесенные на фильтровальную бумагу, при УФ-облучении (365 нм).

Далее было исследовано влияние положения ионофора в 2,3-дифенилхиноксалине на координирующие и сенсорные свойства соединений по отношению к катионам металлов. Можно предположить, что расположение ионофора в гетероцикле способно оказывать влияние на эффективность и селективность связывания катионов металлов (схема 24).

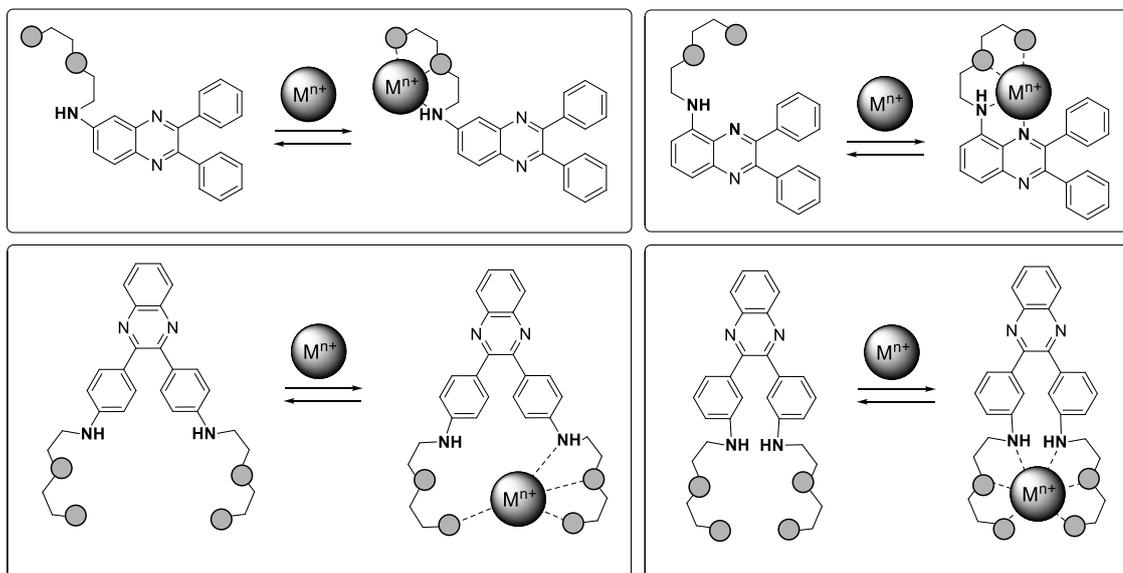


Схема 24. Возможное влияние расположения рецепторной группы в хиноксалине на комплексообразование.

Так в производных 5-аминохиноксалина возможно участие гетероциклического атома азота в координации катиона металла, в то время как для производных 6-аминохиноксалина это затруднительно. В случае производных 2,3-бис(4-аминофенил)хиноксалина координирующие фрагменты значительно удалены друг от друга, что затрудняет их одновременное участие в связывании одного катиона, а в случае производных 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина такое

взаимодействие возможно. В зависимости от положения рецепторного фрагмента в гетероцикле при связывании катиона металла может наблюдаться различный тип отклика: тушение люминесценции или увеличение ее интенсивности, смещение максимума люминесценции в длинноволновую или коротковолновую область (с сохранением или изменением интенсивности).

Для более детального рассмотрения спектров флуоресценции и обсуждения полученных результатов необходимо рассмотреть механизмы возникновения типичных флуоресцентных откликов. Существует четыре основных механизма возникновения флуоресцентного отклика при детектировании различных аналитов, два из которых могут реализовываться в рассмотренных системах: фотоиндуцированный перенос электрона (Photoinduced Electron Transfer – PET) и внутримолекулярный перенос заряда (Intramolecular Charge Transfer – ICT) [1-2]. Первый механизм характеризуется увеличением интенсивности эмиссии, для прямого PET-механизма, или тушением эмиссии, для обратного PET-механизма (рис. 5). В случае прямого PET-механизма донорная группа препятствует возникновению флуоресценции – релаксация из возбуждённого состояния происходит за счёт переноса электрона с ионофорной (донорной) группы на частично заселённую ВЗМО флуорофора. Катион металла, связываясь, понижает энергию донорной группы что делает релаксацию с её помощью энергетически невыгодной, открывая возможность реализации флуоресцентного перехода. Возможен и обратный процесс – когда в свободном состоянии молекула лиганда способна флуоресцировать, а при связывании катиона металла ВЗМО ионофорного фрагмента понижается и начинает препятствовать флуоресценции.

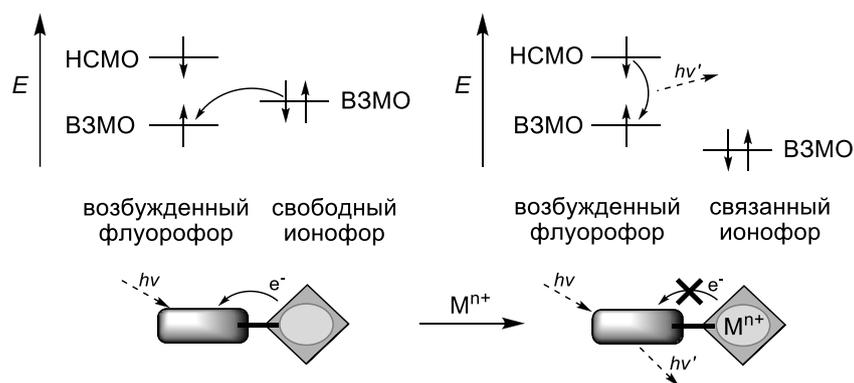


Рисунок 5. Энергетическая диаграмма, описывающая прямой PET-механизм флуоресценции.

Внутримолекулярный перенос заряда (ICT) имеет ряд отличительных особенностей. Молекулы, дающие отклик по данному механизму обычно обладают собственной флуоресценцией и имеют в структуре ярко выраженную донорно-акцепторную систему. Координация аналита приводит к общему изменению энергии молекулярных орбиталей, как ВЗМО, так и НСМО, в результате чего происходит не снижение или увеличение интенсивности флуоресценции на одной длине волны, как в случае PET-механизма, а изменение её

интенсивности во всём спектре (смещение максимума). Координация по донорному фрагменту приводит к гипсохромному сдвигу флуоресценции, а по акцепторному – к батохромному (рис. 6). Происходит не только характерное изменение спектров флуоресценции, но и поглощения, что обычно не наблюдается в РЕТ-механизме.

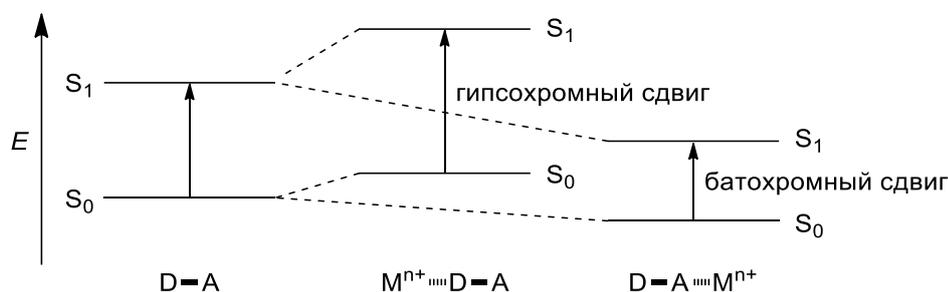


Рисунок 6. Энергетическая диаграмма, описывающая изменения спектра поглощения хромофора при комплексообразовании катиона металла (M^{n+}) с донорной (D) и акцепторной (A) группами хромофора (ICT-механизм).

Для одной молекулы взаимодействие с разными аналитами может характеризоваться разными механизмами флуоресценции или даже их комбинацией. Аналитический сигнал может, в частных случаях, возникать и по другим причинам, например, как было показано в обзоре литературы, для 2,3-диарилхиноксалинов увеличение интенсивности флуоресценции нередко наблюдается из-за повышения жёсткости структуры при координации металла.

Полученная серия краун-содержащих лигандов позволяет наглядно сравнить влияние положения рецепторного фрагмента на сенсорные свойства. В качестве растворителя для изучения координационных свойств использовали ацетонитрил, так как он в достаточной степени растворяет как все синтезированные лиганды, так и неорганические соли, что позволяет в полной мере провести исследование. Для изучения взаимодействия металлов с лигандами в ацетонитриле, поиска специфичного отклика и селективности использовали растворы перхлоратов или ацетатов (калий) следующих катионов: Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} и Al^{3+} . Взаимодействие лиганда с металлами проверяли следующим образом: регистрировали спектры поглощения и флуоресценции раствора исследуемого лиганда до и после добавления стандартного раствора соли металла (1 и 5 экв.).

При наблюдении специфичного оптического отклика на связывание какого-либо иона проводили спектрофотометрическое и спектрофлуориметрическое титрование для определения состава комплекса. Расчёт констант устойчивости комплексов осуществляли с использованием метода нелинейной регрессии с помощью программы НурСрес после факторного анализа.

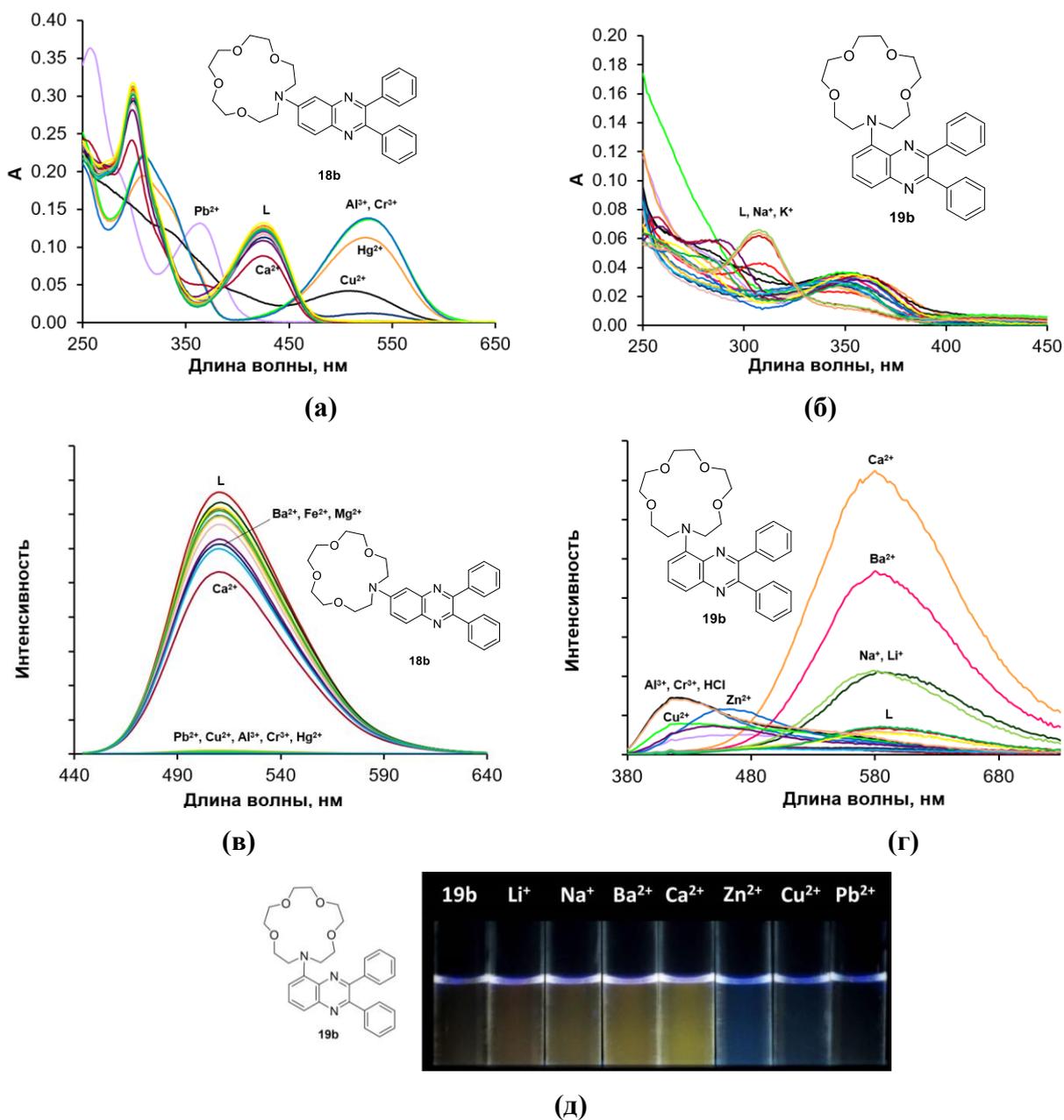


Рисунок 7. (а) Спектры поглощения раствора лиганда **18b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($C = 1 \times 10^{-5} M$); (б) Спектры поглощения раствора лиганда **19b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($C = 1 \times 10^{-5} M$); (в) Спектры флуоресценции раствора лиганда **18b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 350 \text{ nm}$, $C = 1 \times 10^{-5} M$); (г) Спектры флуоресценции раствора лиганда **19b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 425 \text{ nm}$, $C = 1 \times 10^{-5} M$). (д) Изменение окраски растворов лиганда **19b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов металлов при УФ-облучении (365 нм).

Хиноксалины **18b** и **19b** не дают селективный отклик в присутствии какого-либо конкретного катиона металла (рис 7), однако положение рецепторного фрагмента оказывает значительное влияние на характер отклика. При наличии рецепторной группы в положении 6 (**18b**) отклик на связывание катионов металлов выражается в тушении эмиссии в той или иной

степени для всех катионов металлов (Рис. 7в). В случае металлов, для которых наблюдается полное тушение флуоресценции (Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Al^{3+}), наблюдаются также характерные изменения спектров поглощения (Рис. 7а) – смещение максимума поглощения с 425 нм для лиганда к 525 нм для алюминия(III), хрома(III), меди(II) и ртути(II), а также смещение к 360 нм для свинца(II). Смещение полосы поглощения косвенно указывает на реализацию ICT-механизма флуоресценции.

В случае лиганда **19b**, содержащего рецепторный фрагмент в положении 5, отклик на связывание кальция(II), бария(II), натрия(I) и лития(I) выражается в увеличении интенсивности эмиссии с сохранением максимума флуоресценции свободного лиганда. В ряде случаев происходит смещение максимума флуоресценции в более коротковолновую область. Так слабое увеличение интенсивности флуоресценции со значительным гипсохромным сдвигом наблюдается в присутствии магния(II), меди(II), кадмия(II), цинка(II), хрома(III) и алюминия(III). Полное тушение флуоресценции происходит при добавлении свинца(II) и ртути(II). Можно предположить, что данное различие обусловлено возможностью атома азота гетероциклической системы участвовать в связывании катиона металла. Для щелочных и щелочноземельных металлов такая координация вероятна в меньшей степени, тип отклика в случае катионов кальция(II), бария(II), натрия(I) и лития(I) схож с реализацией PET-механизма. Для большинства переходных металлов участие гетероциклического атома азота хиноксалинового ядра оказывается более характерно, в результате чего наблюдается не только изменение интенсивности эмиссии, но и гипсохромный сдвиг.

Таким образом, из проведенных экспериментов следует, что на основе производных 6-аминохиноксалина могут быть созданы сенсоры или молекулярные пробы «ON-OFF»-типа, а на основе лигандов – производных 5-аминохиноксалина – в принципе, можно создавать сенсоры и молекулярные пробы «OFF-ON» типа. Последние характеризуются не только разгоранием флуоресценции, но и смещением максимума, что делает возможным обнаружение катионов металлов с использованием сенсоров данного типа невооружённым глазом (рис 7д).

При добавлении перхлората свинца(II) наблюдаются значительные изменения спектров поглощения и флуоресценции и в случае лиганда **18b**, и в случае лиганда **19b**. В связи с этим связывание катионов свинца(II) с данными лигандами изучено более подробно с целью выявления влияния положения рецепторной группы в сенсоре на состав, строение и устойчивость образующихся комплексов. Для этого провели титрования с использованием методов УФ-, флуоресцентной и ЯМР-спектроскопии.

С помощью спектрофотометрического и спектрофлуориметрического титрований определены состав и константы устойчивости образующихся комплексов. Рассчитанные

значения констант устойчивости и состав комплексов приведены в таблице 4. Полученные в ходе титрования спектры приведены на рисунке 8 и в приложении 2.

Лиганд **18b** образует с катионами свинца комплекс состава 1:1, обладающий средней устойчивостью. Комплекс детектируется всеми используемыми методами, константы, рассчитанные методами УФ- и флуоресцентной спектрофотометрии имеют близкие значения. В случае лиганда **19b** методом УФ-спектроскопии зафиксировано образование комплексов состава $[\text{Pb}(\mathbf{19b})]^{2+}$ и $[\text{Pb}(\mathbf{19b})_2]^{2+}$, при этом методом флуоресценции удаётся зафиксировать лишь комплекс состава $[\text{Pb}(\mathbf{19b})]^{2+}$ ввиду небольшого различия спектров флуоресценции комплексов $[\text{Pb}(\mathbf{19b})]^{2+}$ и $[\text{Pb}(\mathbf{19b})_2]^{2+}$.

Показано, что лиганд **19b** образует со свинцом значительно более устойчивый комплекс, чем **18b** ($\lg\beta_{\text{ML}} = 7.6$ (1) и 5.8 (1), соответственно), что можно объяснить участием в координации дополнительно пары атома азота хиноксалинового ядра.

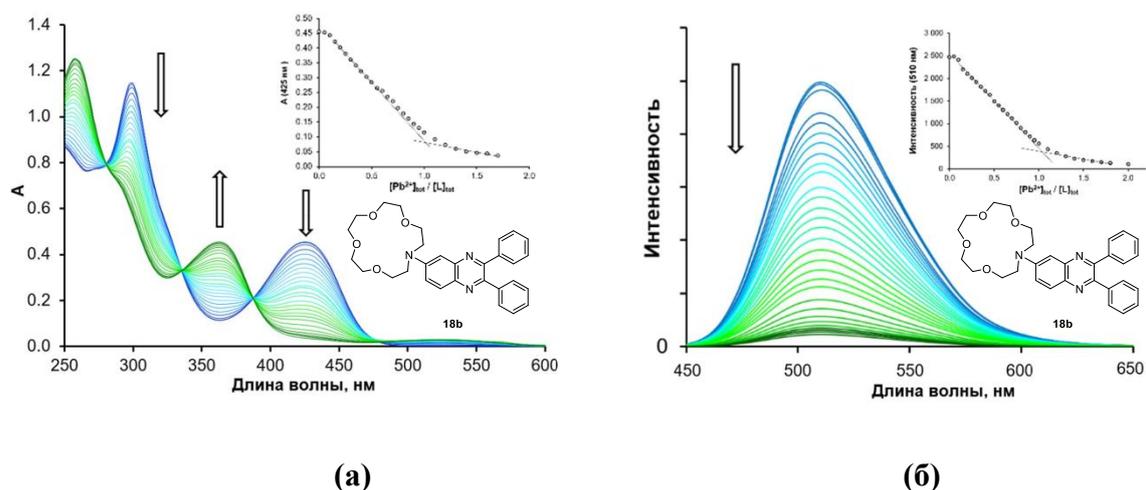


Рисунок 8. Изменение спектров поглощения ($C_L = 4.2 \times 10^{-5}$ M) **(а)** и флуоресценции ($C_L = 1 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{\text{ex}} = 425$ nm) **(б)** раствора лиганда **18b** в ацетонитриле при добавлении раствора свинца(II) (0–2 экв.) и соответствующие кривые титрования.

Для более детального понимания строения образующихся комплексов лигандов **18b** и **19b** со свинцом проведены ЯМР титрования (рис. 9-10). Изменения спектров подтверждают связывание катиона свинца краун-эфирным фрагментом. В случае лиганда **18b** сигналы, соответствующие ионофору (CH_2O и CH_2N), смещаются в слабое поле. Также наблюдается смещение в слабое поле сигналов протонов хиноксалинового ядра, находящихся в *орто*-положении к аминогруппе, что свидетельствует о координации металла с участием неподелённой пары электронов атома азота азакраун-эфира.

Таблица 4. Константы устойчивости комплексов лигандов в ацетонитриле.

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

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

В случае лиганда **19b** образуется более кинетически инертный комплекс, чем в случае лиганда **19a** (рис. 10): в спектре ЯМР при добавлении наблюдается уширение сигналов, которые проявляются в другой области спектра при дальнейшем добавлении перхлората свинца. Однако, характер изменения формы линий спектра позволяет констатировать образование промежуточного комплекса состава [Pb(**19b**)₂]²⁺, в котором в координации участвуют не все донорные атомы краун-эфира, так как форма нескольких соответствующих сигналов остаётся без изменений при добавлении 0.5 экв. перхлората свинца(II). При дальнейшем добавлении катионов свинца данные сигналы исчезают. Форма сигналов в спектре комплекса [Pb(**19b**)]²⁺ значительно сложнее, чем в случае [Pb(**19a**)₂]²⁺, что можно объяснить неэквивалентностью протонов в краун-эфире в результате жёсткости образующейся структуры, которая в свою очередь может быть обусловлена участием гетероциклического атома азота в связывании катиона. Образование промежуточного комплекса [Pb(**19b**)₂]²⁺ вызвано большей стерической нагруженностью координирующей полости в положении 5, которая отсутствует в лиганде **19a**.

Таким образом, размещение ионофора в положении 5 может приводить к изменению состава, а также к увеличению как термодинамической, так и кинетической устойчивости образующихся комплексов по сравнению с аналогичными лигандами, содержащими рецепторную группу в положении 6.

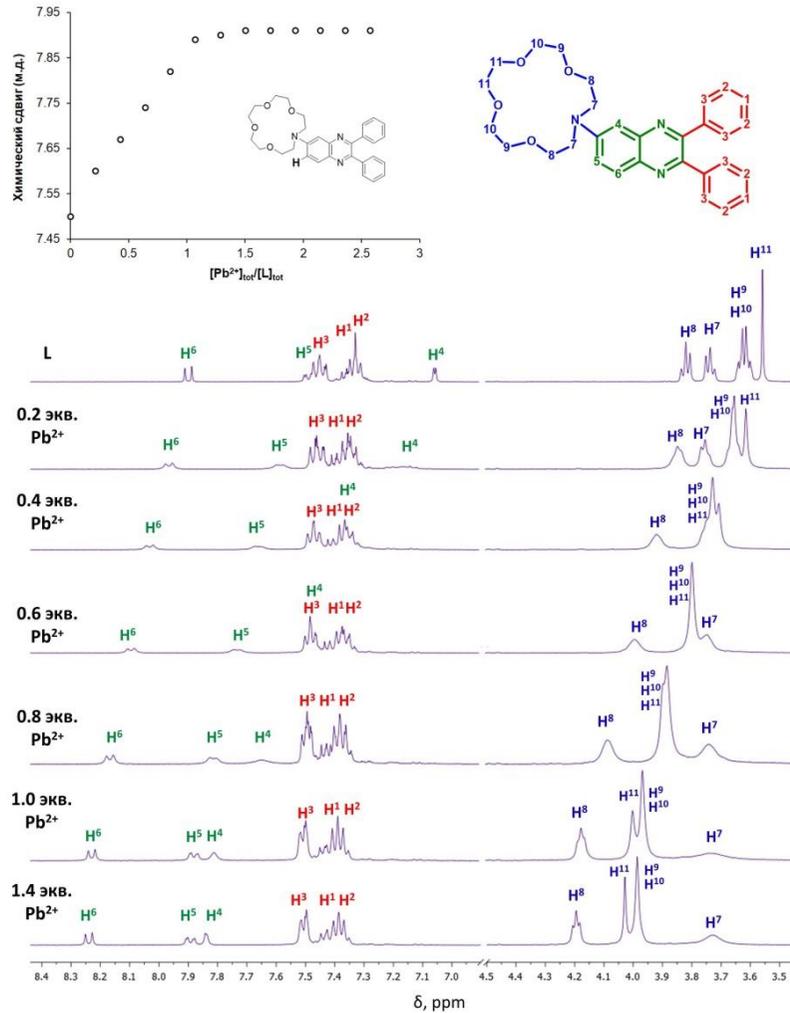


Рисунок 9. Спектры ЯМР ^1H **18b** в CD_3CN в присутствии различных количеств перхлората свинца(II). Вставка: зависимость химического сдвига сигнала протона в положении 7 от количества добавленного перхлората свинца(II).

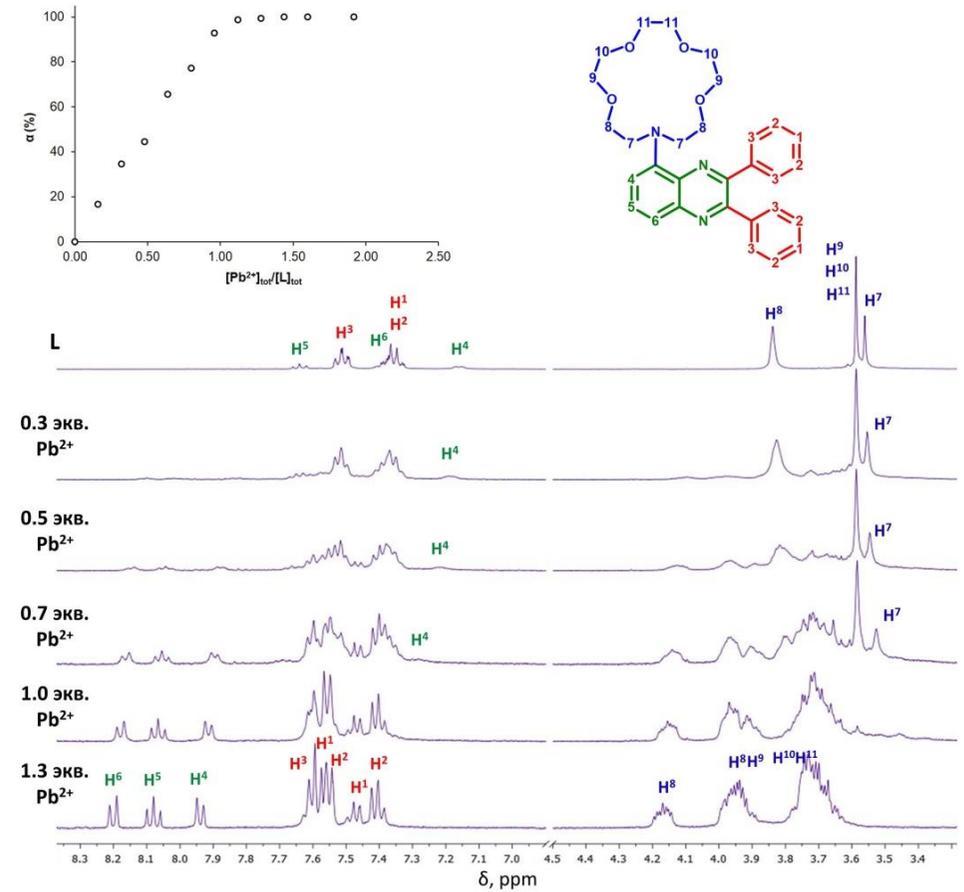


Рисунок 10. Спектры ЯМР ^1H **19b** в CD_3CN в присутствии различных количеств перхлората свинца(II). Вставка: зависимость степени образования комплекса от количества добавленного перхлората свинца(II).

Лиганды **23b** и **24b** использовали в качестве модельных для сравнения координационных свойств производных 2,3-бис(4-аминофенил)- и 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина. Спектры флуоресценции данных лигандов в присутствии катионов различных металлов представлены на рисунке 11. Соединение **23b** характеризуется тушением флуоресценции в различной степени при добавлении солей всех металлов (рис. 11а). Соединение **24b** характеризуется слабой флуоресценцией, в присутствии большинства металлов наблюдается частичное тушение флуоресценции без изменения положения максимума эмиссии. При добавлении солей меди(II), хрома(III) и алюминия(III) наблюдается одновременное тушение флуоресценции и значительный гипсохромный сдвиг эмиссии. Специфический отклик наблюдается при добавлении перхлората бария(II): происходит лишь незначительным тушение, сопровождающееся гипсохромным сдвигом, нехарактерным для всех остальных металлов (Рис. 11б).

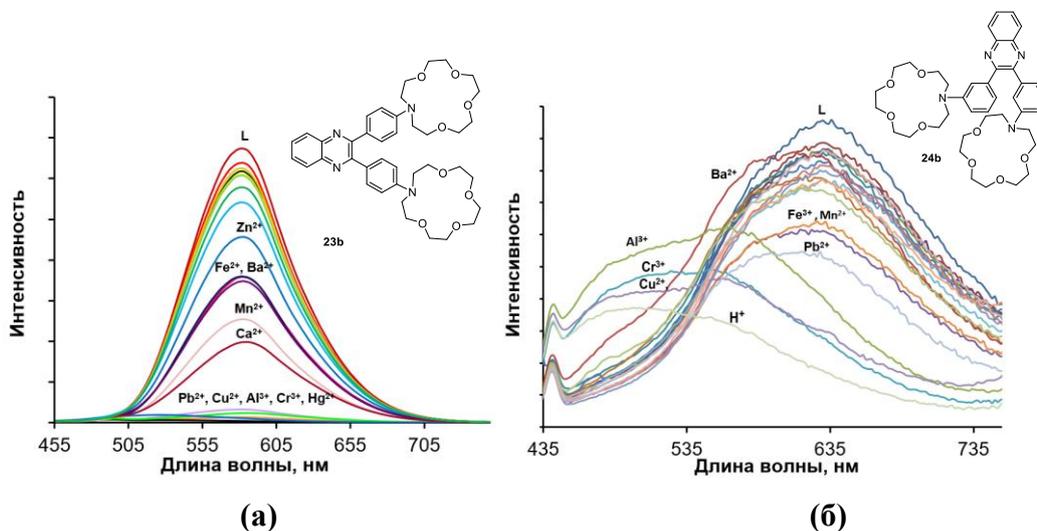


Рисунок 11. (а) Спектры флуоресценции раствора лиганда **23b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 405$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М); (б) Спектры флуоресценции раствора лиганда **24b** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 295$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М).

Так как отклик в присутствии перхлората бария наблюдается как для лиганда **23b**, так и для лиганда **24b**, связывание данного катиона было исследовано детально для проверки гипотезы о влиянии положения ионофоров в фенильных кольцах 2,3-дифенилхиноксалина на возможность одновременного участия в связывании одного катиона металла. Из литературы известно, что барий образует с 15-крауном-5 и производными 1-аза-15-краун-5 эфира комплексы состава ML_2 [211-212], что также делает взаимодействие бария с выбранными лигандами подходящим для изучения данной проблемы.

Проведены спектрофотометрические и флуориметрические титрования, в обоих случаях было зафиксировано образование комплекса состава LBa . В случае лиганда **23b** зафиксирован также комплекс состава LBa_2 . Значения констант, полученные двумя методами, согласуются

между собой (табл. 4). Полученные спектры и кривые титрования приведены в приложении 3. Константа устойчивости комплекса $[\text{Ba}(\mathbf{23b})]^{2+}$ имеет порядок 10^4 , комплекса $[\text{Ba}(\mathbf{24b})]^{2+}$ – 10^6 , при этом лиганд **23b** способен образовывать с катионами бария комплекс состава $[\text{Ba}_2(\mathbf{23b})]^{2+}$. Это согласуется с заявленной гипотезой (схема 25)

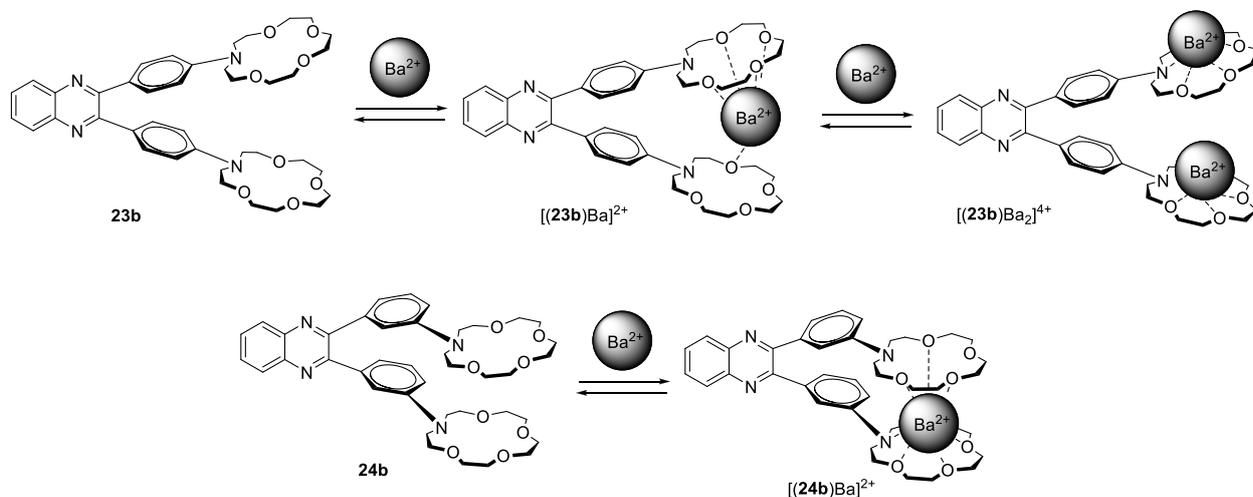


Схема 25. Предполагаемая схема связывания катионов бария лигандами **23b** и **24b**.

Для дополнительного подтверждения гипотезы осуществлено квантово-химическое моделирование структур предполагаемых комплексов с использованием метода теории функционала плотности (DFT) (программа Firefly, функционал B3LYP, базис Jorge-dzp) (рис. 12). Расчёт показал, что и в комплексе $[(\mathbf{23b})\text{Ba}]^{2+}$ (**a**) и $[(\mathbf{24b})\text{Ba}]^{2+}$ (**б**), в связывании катиона участвуют два краун-эфира. Однако, в случае комплекса $[(\mathbf{23b})\text{Ba}]^{2+}$ в структуре присутствует значительно большее напряжение, а относительная энергия полученного комплекса выше, чем в случае $[(\mathbf{24b})\text{Ba}]^{2+}$. Значения связей Ba-O соответствуют имеющимся в литературе значениям, полученным из рентгеноструктурного анализа структурно родственных комплексов [212].

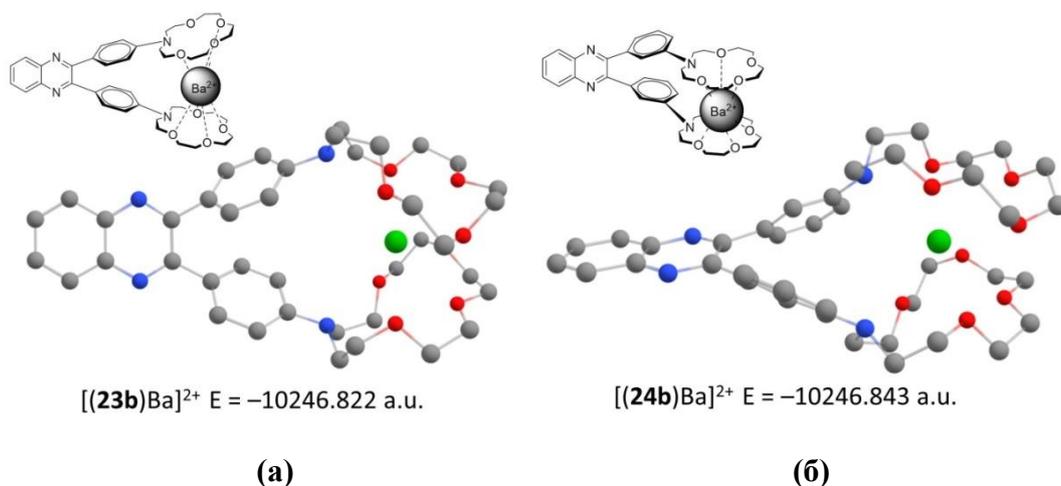


Рисунок 12. Геометрии комплексов $[(\mathbf{23b})\text{Ba}]^{2+}$ (**a**) и $[(\mathbf{24b})\text{Ba}]^{2+}$ (**б**), рассчитанные методом DFT.

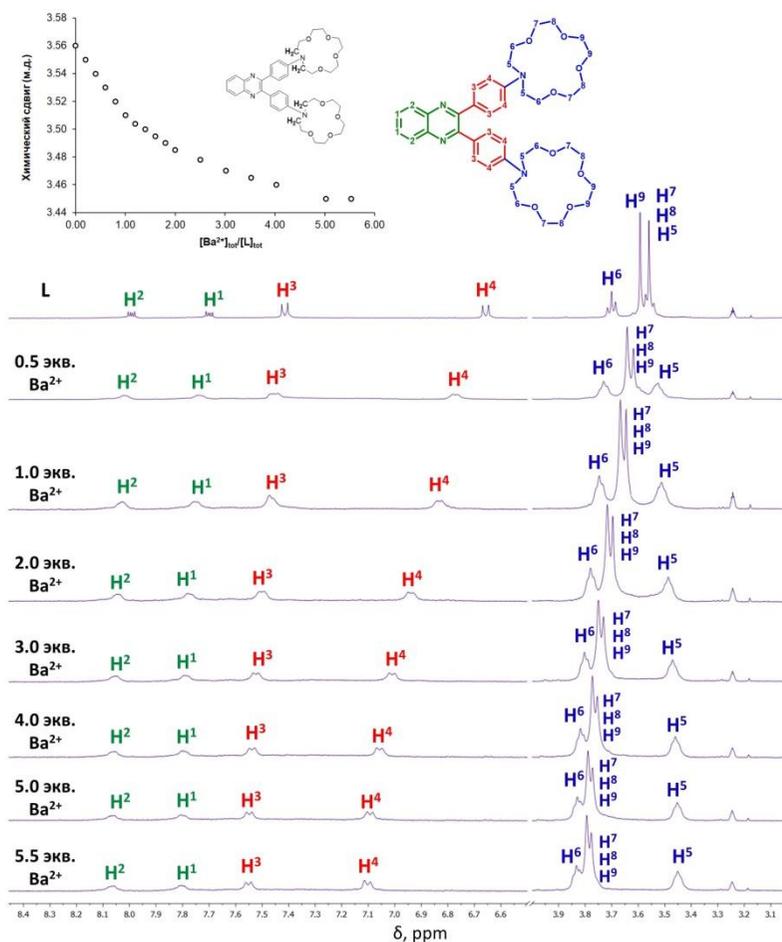


Рисунок 13. Спектры ЯМР ^1H **23b** в CD_3CN в присутствии различных количеств перхлората бария(II). Вставка: зависимость химического сдвига сигнала протона CH_2N от количества добавленного перхлората бария(II).

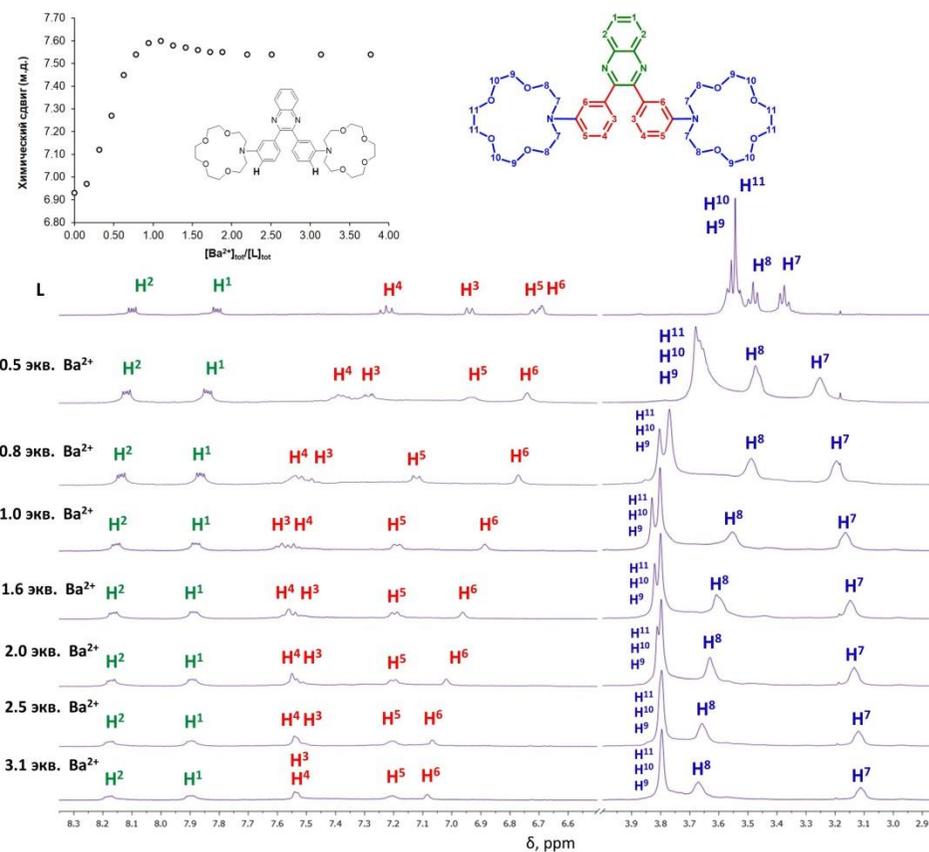


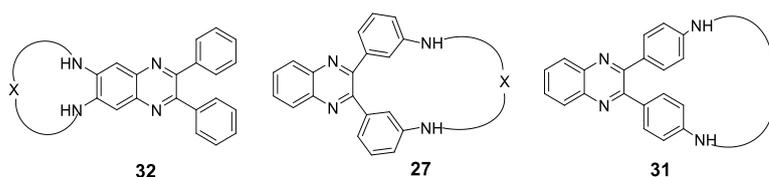
Рисунок 14. Спектры ЯМР ^1H **24b** в CD_3CN в присутствии различных количеств перхлората бария(II). Вставка: зависимость химического сдвига сдвига в положении 4 фенильных колец от количества добавленного перхлората бария(II).

ЯМР-титрование лигандов **23b** и **24b** перхлоратом бария (Рис. 13 и 14) подтвердило связывание бария краун-эфирными фрагментами и образование комплексов состава ML в случае обоих лигандов.

Таким образом, расположение ионофоров в фенильных кольцах в положениях 4 или 3 приводит к получению лигандов не только с разными спектральными свойствами, но и с разными типами оптического отклика на связывание катионов металлов (тушение или смещение максимума). Также расположение ионофоров в положении 3 может оказывать значительное влияние на константу связывания катиона металла за счёт более эффективного одновременного участия в координации двух рецепторных групп.

3.9. Спектральные и сенсорные свойства макроциклических лигандов на основе хиноксалинов⁵

Отдельно были исследованы сенсорные и спектральные свойства макроциклических лигандов **27**, **31** и **32**, содержащих в структуре макроциклические полости различной конфигурации.



Изучены спектрофотометрические свойства макроциклов **32e-h**, **32n-q**, в которых хиноксалин включен в макроциклическую систему через положения 6 и 7 (табл. 5). Типичные спектры приведены на рис. 15.

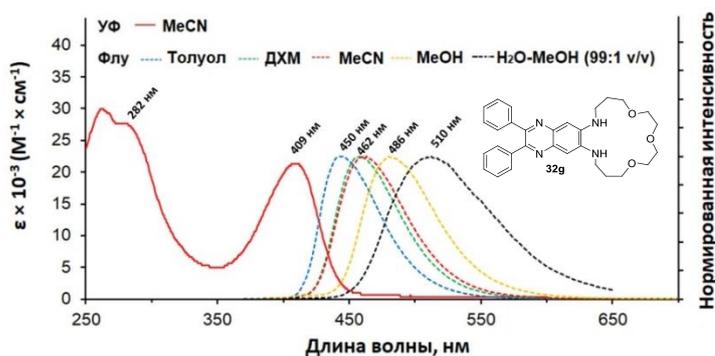
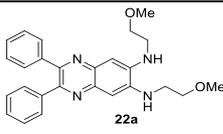
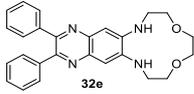
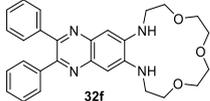
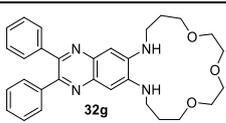
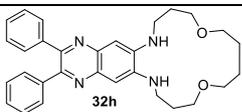
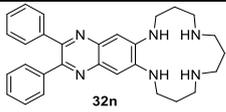
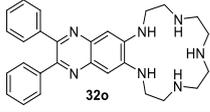
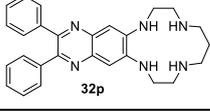
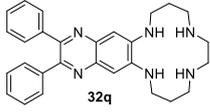


Рисунок 15. Нормированные спектры поглощения и люминесценции соединения **32g** в толуоле, дихлорметане, ацетонитриле, метаноле и воде.

⁵ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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%; **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%.

Таблица 5. Спектральные свойства производных 6,7-диамино-2,3-дифенилхтиноксалина **22** и **32**.

Вещество	Растворитель	λ_{abs} (нм) ($\epsilon \times 10^{-3}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$))	λ_{em} (нм)	$\Phi_{\text{em}}^{\text{a}}$	Яркость ^б
 22a	Толуол	400 (22.4)	453	0.34	7620
	CH ₂ Cl ₂	402 (17.8)	465	0.52	9256
	MeCN	261 (32.4), 279 (31.6), 404 (22.9)	465	0.59	13500
	MeOH	261 (41.7), 279 (33.9), 416 (22.9)	482	0.48	10990
 32e	MeCN	260 (23.4), 282 (21.9), 408 (15.8)	485	0.52	8215
 32f	MeCN	260 (30.2), 279 (28.8), 404 (22.4)	465	0.48	10750
 32g	Толуол	408 (19.5)	450	0.50	9750
	CH ₂ Cl ₂	410 (13.8)	462	0.59	8140
	MeCN	262 (24.0), 282 (22.4), 409 (17.4)	465	0.44	7660
	MeOH	261 (28.2), 279 (24.5), 420 (14.5)	486	0.64	9280
 32h	MeCN	263 (32.4), 280 (29.5), 410 (25.7)	466	0.56	14390
 32n	MeCN	260 (4.30), 279 (19.5), 404 (15.5)	464	0.65	10075
 32o	MeCN	262 (24.5), 280 (23.4), 406 (18.2)	465	0.58	10550
 32p	MeCN	281 (19.5), 404 (12.9)	486	0.68	8770
 32q	Толуол	416 (20.0)	452	0.42	8400
	CH ₂ Cl ₂	405 (8.7)	476	0.42	3650
	MeCN	257 (24.5), 278 (22.9), 400 (15.5)	480	0.44	6820
	MeOH	256 (24.5), 279 (21.9), 412 (15.8)	498	0.60	9480

^a - Квантовый выход измерен с использованием сульфата хирина в 0.05M H₂SO₄ ($\Phi_{\text{F}} = 53\%$) в качестве стандарта

^б $\epsilon_{\text{ext}} \times \Phi_{\text{em}}$

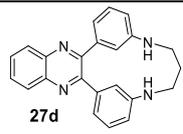
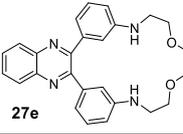
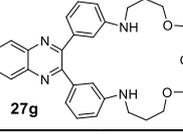
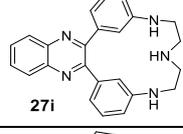
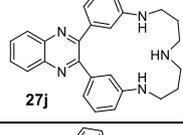
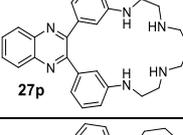
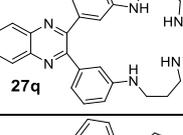
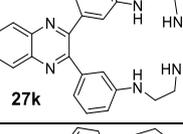
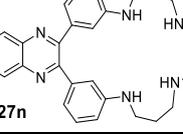
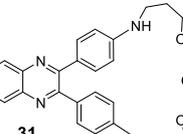
Основные исследования проводились в ацетонитриле. Все полученные соединения имеют максимум поглощения примерно 405 нм. Спектры флуоресценции отличаются слабо, однако присутствует явная зависимость максимума флуоресценции от длины макроцикла: макроциклы **32e**, **32p**, **32q** с малой длинной цепи обладают максимумом эмиссии около 480-486 нм, в то время как остальные макроциклы **32f-h**, **32n** и **32o** при $\lambda = 465$ нм, как и нециклический аналог **22a**. По-видимому, это связано с тем, что более высокая конформационная жёсткость коротких макроциклов препятствует полному сопряжению неподелённых пар аминогрупп в положениях 6 и 7 с ароматической системой. Действительно, в спектрах ЯМР ¹N сигналы протонов хиноксалина, расположенных в *орто*-положении к аминогруппе, находятся в более слабом поле (7.27–7.30 м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами остальных представителей серии (7.05–7.07 м.д.).

Соединения **22a**, **32g** и **32q** были использованы для исследования влияния растворителя на оптические свойства лигандов, для этого регистрировали спектры поглощения и флуоресценции в толуоле, дихлорметане, ацетонитриле и метаноле. С ростом полярности наблюдается батохромный сдвиг максимумов эмиссии соединений **22a** и **32g**: от 450 нм в толуоле до 462-465 нм в дихлорметане и ацетонитриле, и до 482-485 нм в метаноле. Для соединения **32q** характерна схожая тенденция, но в более полярных растворителях наблюдается еще больший батохромный сдвиг максимума по сравнению с соединениями **22a** и **32g**. Дополнительно изучены спектральные свойства соединений **22a**, **32g** и **32q** в воде. Соединения **22a** и **32g** плохо растворимы в деионизованной воде, поэтому использовали смесь растворителей H₂O/MeOH (99/1 по объёму). В спектрах поглощения в диапазоне концентраций 0.5–8 мкМ соблюдается закон Бера–Ламберта, а в спектрах флуоресценции наблюдается линейная зависимость интенсивности от концентрации (при $A < 0.1$), что указывает на отсутствие ассоциатов. Полиазамакроцикл **32q** хорошо растворим в воде без добавки метанола за счёт частичного протонирования диалкиламиногрупп, а закон Бера-Ламберта соблюдается в более широком диапазоне концентраций. Максимумы эмиссии соединений **22a**, **32g** и **32q** составляют 507, 510 и 526 нм, соответственно. Как и ожидалось, квантовые выходы в воде немного ниже, чем в органических растворителях (27, 34 и 36%, соответственно).

Подробно изучены фотофизические свойства представительной серии макроциклов **27d** и **27e**, **27g-27k** и **27n**, полученных на основе бис(3-аминофенил)замещённого хиноксалина, а также макроцикла **31** в растворах (табл. 6).

На спектральные свойства макроциклических соединений влияет как длина линкера, так и природа гетероатомов в нём. Как было показано ранее, введение донорных заместителей в фенильные кольца 2,3-дифенилхиноксалина смещает полосу флуоресценции в более длинноволновую область и увеличивает квантовый выход за счёт образования донорно-акцепторной системы с возможностью эффективного внутримолекулярного переноса заряда (ICT) между фенильными кольцами и хиноксалином. В рассмотренных макроциклических соединениях наблюдается аналогичный эффект в результате чего максимумы эмиссии всех рассмотренных макроциклов лежат в области свыше 500 нм. Квантовые выходы люминесценции макроциклов **27e** и **27g** в толуоле составили 19 и 27%, соответственно, в то время как азот-содержащие макроциклы обладают значительно менее яркой эмиссией (квантовые выходы 3-4%), что, по-видимому, связано с процессом фотоиндуцированного переноса электрона. Макроцикл **31** на основе бис(4-аминофенил)-2,3-дифенилхиноксалина обладает эмиссией в более коротковолновой области по сравнению с его аналогом **27g** и более интенсивной эмиссией (квантовый выход в дихлорметане 43%). Это согласуется с закономерностями, выявленными на примере соединений **23a** и **24a**.

Таблица 6. Спектральные свойства производных 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина.

Вещество	Растворитель	λ_{abs} (нм) ($\epsilon \times 10^{-3}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$))	λ_{em} (нм)	Φ_{em}	Яркость ^B
 27d	Толуол	335 (3.2)	545	0.03	96
	CH ₂ Cl ₂	332 (2.8)	602		
	MeCN	206 (25.7), 243 (15.1), 328 (2.6)	635		
 27e	Толуол	335 (8.3)	522	0.19	1577
	CH ₂ Cl ₂	333 (8.8)	603		
	MeCN	227 (29.0), 243 (39.8), 325 (7.9)	650		
 27g	Толуол	331 (9.6)	554	0.27	2590
	CH ₂ Cl ₂	329 (8.8)	635		
	MeCN	224 (36.0), 244 (50.6), 326 (10.2)	655		
 27i	Толуол	326 (6.2)	526	0.03	186
	CH ₂ Cl ₂	328 (6.5)	571		
	MeCN	202 (26.2), 242 (28.2), 321 (6.1)	576		
 27j	Толуол	338 (5.0)	536	0.03	150
	CH ₂ Cl ₂	338 (5.4)	597		
	MeCN	205 (14.9), 242 (16.2), 332 (3.2)	635		
 27p	Толуол	335 (2.7)	536	0.04	
	CH ₂ Cl ₂	334 (2.8)	577		
	MeCN	203 (14.1), 219 (14.9), 243 (13.2), 328 (2.6)	617		
 27q	Толуол	335 (5.3)	527	0.04	
	CH ₂ Cl ₂	335 (5.3)	592		
	MeCN	220 (24.3), 243 (27.8), 329 (5.1)	604		
 27k	Толуол	335 (4.3)	543	0.04	172
	CH ₂ Cl ₂	337 (3.8)	585		
	MeCN	219 (20.3), 242 (20.2), 329 (4.1)	615		
 27n	Толуол	337 (4.4)	546	0.03	132
	CH ₂ Cl ₂	337 (4.4)	600		
	MeCN	221 (20.5), 243 (20.5), 334 (4.2)	605		
 31	Толуол	310 (16.0), 406 (10.9)	496	0.28	3050
	CH ₂ Cl ₂	273 (21.2), 309 (17.0), 403 (11.3)	562	0.43	4860
	MeCN	231 (17.6), 270 (21.1), 309 (18.1), 404 (11.9)	588	0.067	800
	MeOH	229 (30.9), 279 (24.2), 311 (19.6), 418 (12.7)	590	0.001	13

^a Квантовый выход измерен с использованием сульфата хинина в 0.05M H₂SO₄ ($\Phi_F = 53\%$) в качестве стандарта

^B $\epsilon_{\text{ex}} \times \Phi_{\text{em}}$

Обращает на себя внимание значительная разница максимумов эмиссии различных макроциклов **27**, которая для отдельных представителей достигает 54 нм (рис. 16).

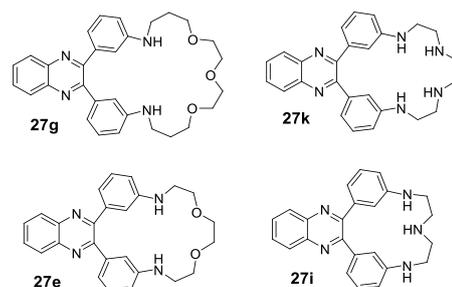
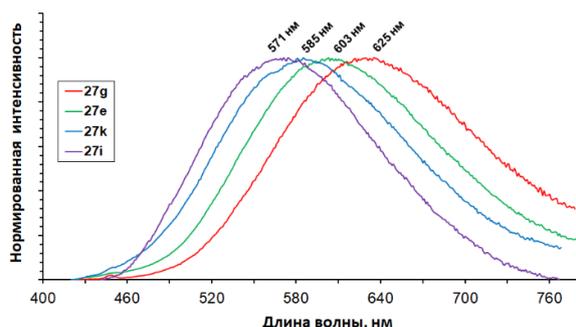


Рисунок 16. Нормированные спектры флуоресценции макроциклов **27e,g,i,k** в дихлорметане ($\lambda_{\text{ex}} = 395 \text{ nm}$).

Мы предположили, что данная разница обусловлена различными значениями двугранных углов между фенильными кольцами и хиноксалиновым гетероциклом в данных соединениях. Различие возникает в результате различной длины и жёсткости цепи макроцикла. Действительно, из литературы известно, что двугранный угол между ароматическими блоками в D- π -A-системах оказывает значительное влияние на эмиссионные свойства молекулы [213-218]. Для более детального изучения связи длины макроцикла и его спектральных характеристик были проведены DFT-расчёты с использованием программы Firefly и функционала B3LYP с базисным набором 6-31G(d,p) для всех элементов. Проведённые расчёты подтвердили предполагаемое распределение электронной плотности в исследуемых макроциклах: НСМО образована разрыхляющими π -орбиталями хиноксалина, а ВЗМО и ВЗМО(-1) – π -орбиталями фенильных колец (Приложение 4). Обнаружено, что макроциклы **27** имеют две стабильные конформации, различающиеся ориентацией аминифенильных колец: «син» и «анти» (Рис.17).

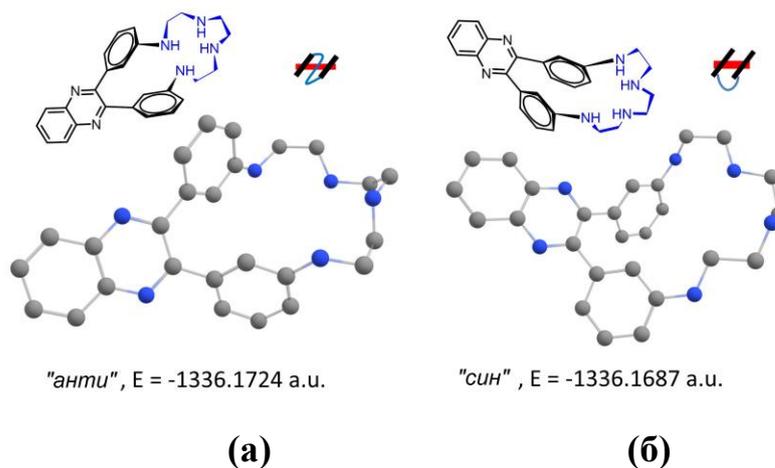


Рисунок 17. Оптимизированные геометрии макроцикла **27k** в конформациях «анти» **(а)** и «анти» **(б)**, полученные методом DFT.

Расчёт показал, что «анти» конформация оказывается немного стабильнее, чем «син». Расчёт конформаций модельного 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина подтвердил, что двугранный угол между плоскостями фенильного заместителя и хиноксалинового гетероцикла

действительно влияет на энергию ВЗМО (Приложение 5). Однако, расчёт конформаций нескольких макроциклов показал, что фенильные кольца способны свободно вращаться, даже будучи связанными линкером. Так в случае макроцикла **27d** с самым коротким линкером барьер вращения составил 14 ккал/моль, что указывает на возможность свободного перехода между *син*- и *анти*-конформациями макроциклов. Таким образом, расчёт значений двугранных углов, соответствующих минимумам энергии, не будет коррелировать с экспериментальными спектральными значениями, которые соответствуют распределению конформаций, что не позволяет выявить строгой закономерности.

Сенсорные свойства по отношению к различным катионам металлов в ацетонитриле исследовали на примере изомерных макроциклов **32g**, **31** и **27g**, а также макроцикла **27e** (Рис. 18).

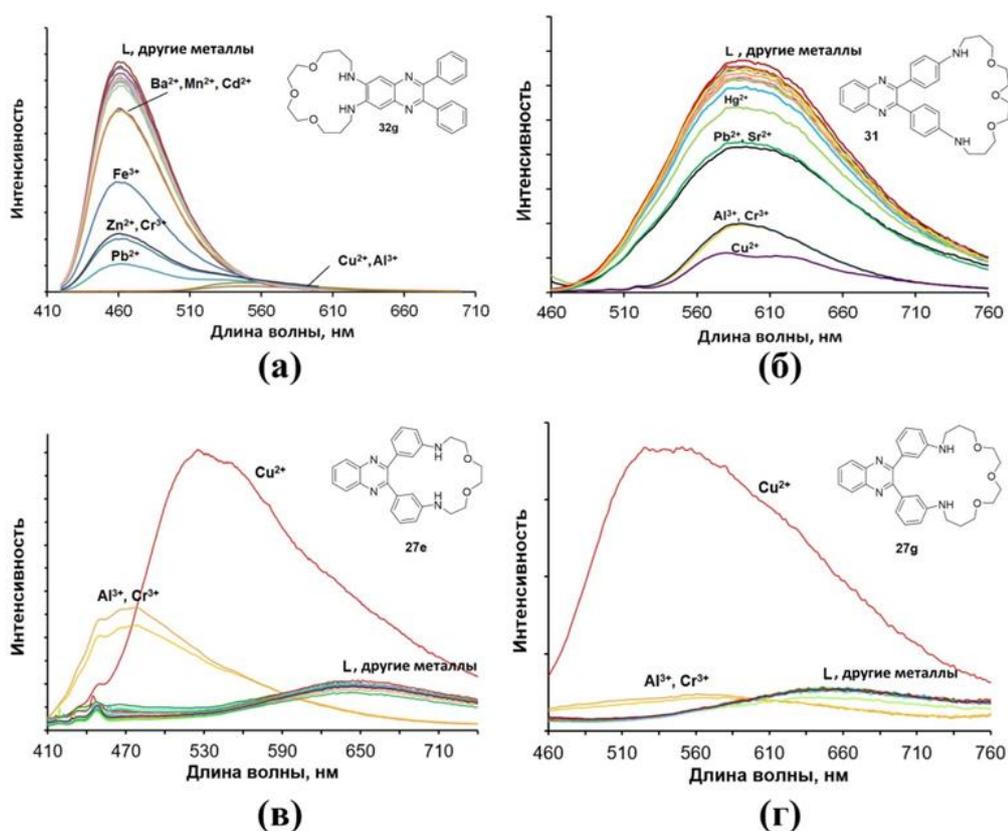


Рисунок 18. (а) Спектры флуоресценции раствора лиганда **32g** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 409$ нм, $C = 4.2 \times 10^{-6}$ М); (б) Спектры флуоресценции раствора лиганда **31** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 405$ нм, $C = 6.7 \times 10^{-6}$ М); (в) Спектры флуоресценции раствора лиганда **27e** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 333$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М); (г) Спектры флуоресценции раствора лиганда **27g** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 405$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М).

В случае макроцикла **32g** при добавлении перхлоратов различных металлов наблюдается частичное тушение флуоресценции в присутствии железа(II), свинца(II), цинка(II) и хрома(III), а

в присутствии меди(II) и алюминия(III) – почти полное тушение эмиссии и смещение максимума в длинноволновую область. Проведенное титрование с перхлоратом меди(II) показало, что кроме комплекса $[(32g)Cu]^{2+}$ ($\lg\beta = 6.47$) в системе образуются комплексы другого состава (приложение 6). Макроцикл **31** также не проявил селективности: в присутствии перхлоратов меди(II), хрома(III) и алюминия(III) наблюдается значительное тушение эмиссии, катионы свинца(II), стронция(II) и ртути(II) вызывают только небольшое тушение флуоресценции, при этом смещения максимума в спектре не наблюдается.

Принципиально отличаются сенсорные свойства макроциклов **27e** и **27g**. Добавление перхлоратов большинства металлов к растворам лигандов **27e** и **27g** не приводит к изменению спектров флуоресценции и поглощения. В присутствии солей алюминия(III) и хрома(III) для лиганда **27e** происходит смещение максимума эмиссии с 650 нм до 477 нм и увеличение ее интенсивности в 2.5 раза. В присутствии 2 экв. перхлората меди(II) максимум флуоресценции смещается до 525 нм, а интенсивность эмиссии возрастает в 6 раз. В случае лиганда **27g** при добавлении перхлоратов алюминия(III) и хрома(III) наблюдается только смещение максимума флуоресценции с 655 до 480 нм без изменения ее интенсивности. Как и в случае соединения **27e**, добавлении 2 экв. перхлората меди(II) приводит к росту эмиссии в 7 раз и к гипсохромному сдвигу ее максимума от 655 до 550 нм.

Таким образом, макроцикл **27g** обеспечивает селективный OFF-ON отклик на катионы меди в ацетонитриле (рис. 21). Присутствие катионов других металлов не препятствует качественному определению меди(II). Изменение окраски раствора при концентрации лиганда 10^{-4} М можно наблюдать невооруженным глазом (рис. 19в,г).

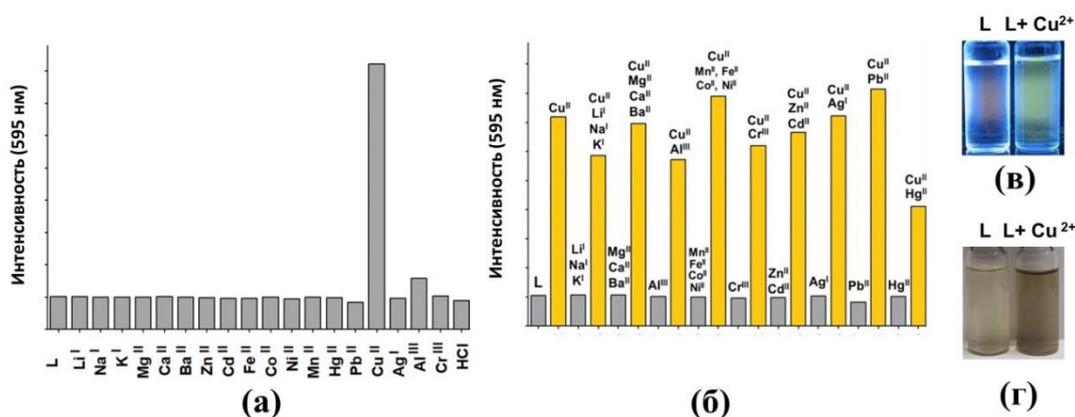


Рисунок 19. (а) Интенсивность флуоресценции раствора лиганда **27g** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{ex} = 395$ нм, $C = 10^{-5}$ М); (б) Интенсивность флуоресценции раствора лиганда **27g** в ацетонитриле в присутствии 2 экв. перхлората меди(II) и мешающих перхлоратов металлов ($\lambda_{ex} = 395$ 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).

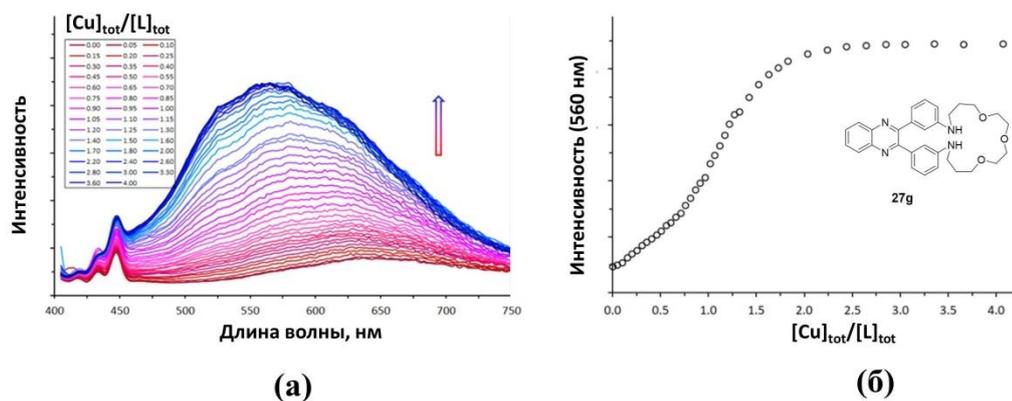


Рисунок 20. (а) Спектры флуоресценции лиганда **27g** в ацетонитриле $C = 10 \mu\text{M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 395 \text{ nm}$) при добавлении перхлората меди(II) (0–4 экв.); (б) Изменение интенсивности эмиссии при $\lambda = 560 \text{ nm}$.

Проведенные спектрофотометрическое и спектрофлуориметрическое титрования позволили установить, что в лиганд образует с катионами меди(II) комплексы состава $[(27\text{g})\text{Cu}]^{2+}$ ($\lg\beta = 6.42(8)$) и $[(27\text{g})\text{Cu}_2]^{4+}$ ($\lg\beta = 11.1(1)$), что было дополнительно подтверждено масс-спектрометрией высокого разрешения (ESI). Подробные титрования макроциклов, а также спектры ESI приведены в приложении 7. Для увеличения интенсивности эмиссии до максимального значения требуется 2 экв. катионов меди. Предел обнаружения меди в ацетонитриле (3σ) составил $1.5 \mu\text{M}$.

Для сравнения исследована способность незамещённого 2,3-дифенилхиноксалина к координации катионов различных металлов (рис. 21).

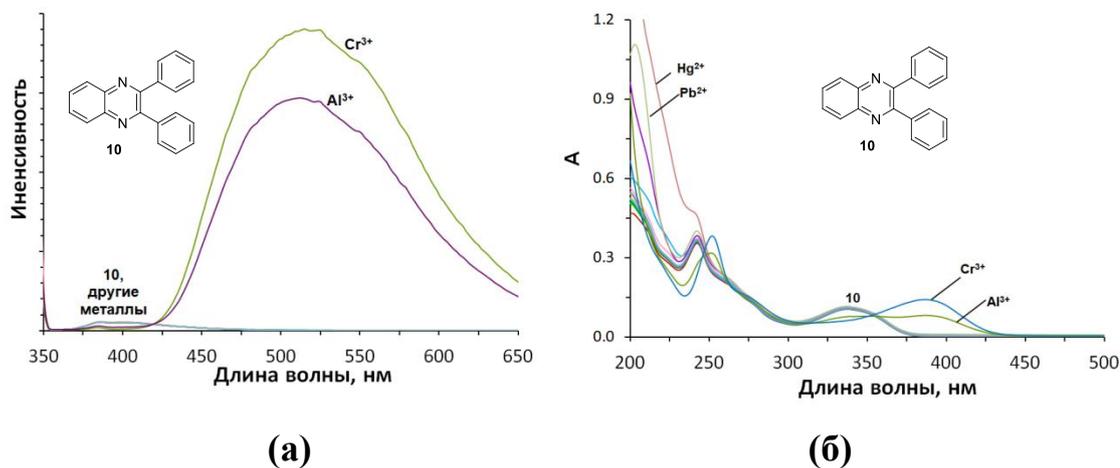


Рисунок 21. Спектры флуоресценции (а) и поглощения (б) раствора лиганда **10** в ацетонитриле в присутствии 5 экв. катионов различных металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$, $C = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$).

Показано, что при добавлении хрома(III) и алюминия(III) происходит увеличение интенсивности флуоресценции, сопровождающееся сдвигом максимума в длинноволновую область. Добавление перхлоратов других металлов изменений в спектре флуоресценции не вызывают. В исследуемом хиноксалине в качестве рецепторного фрагмента может выступать

только атом азота хиноксалиновой системы. Это хорошо согласуется с батохромным сдвигом и разгоранием флуоресценции, что свидетельствует о реализации механизма ICT с координацией металла по акцепторному фрагменту молекулы. С помощью спектрофотометрического и флуориметрического титрования хиноксалина **10** перхлоратом алюминия(III) установлен состав образующегося комплекса – $[\text{Al}(\mathbf{10})]^{3+}$, константа устойчивости ($\lg\beta = 5.57(3)$ (УФ), $\lg\beta = 5.58(3)$ (флуоресценция)).

Тот факт, что при добавлении алюминия к лиганду **27g** не происходит аналогичного смещения можно объяснить тем, что оксигенофильный катион алюминия координируется атомами кислорода макроцикла без участия атомов азота (схема 26).

Проведенное спектрофотометрическое титрование лиганда **27g** перхлоратом алюминия показало, что в системе образуются комплексы состава $[\text{Al}(\mathbf{27g})_2]^{3+}$ ($\lg\beta = 12.3(2)$) и $[\text{Al}(\mathbf{27g})_3]^{3+}$ ($\lg\beta = 17.4(2)$). Составы образующихся комплексов и координация алюминия по диазатриоксамacroциклическому фрагменту подтверждено ЯМР-титрованием (приложение 8).

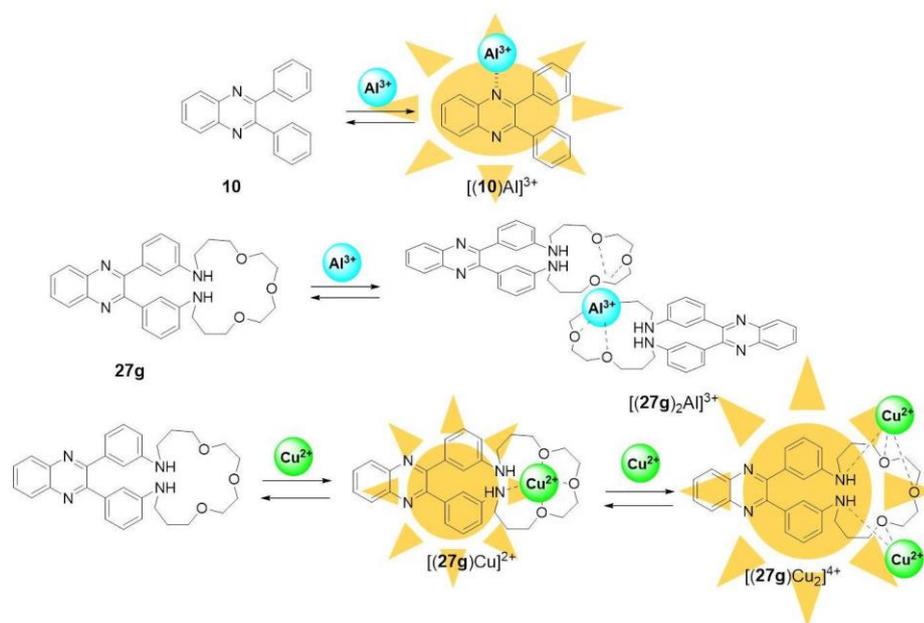
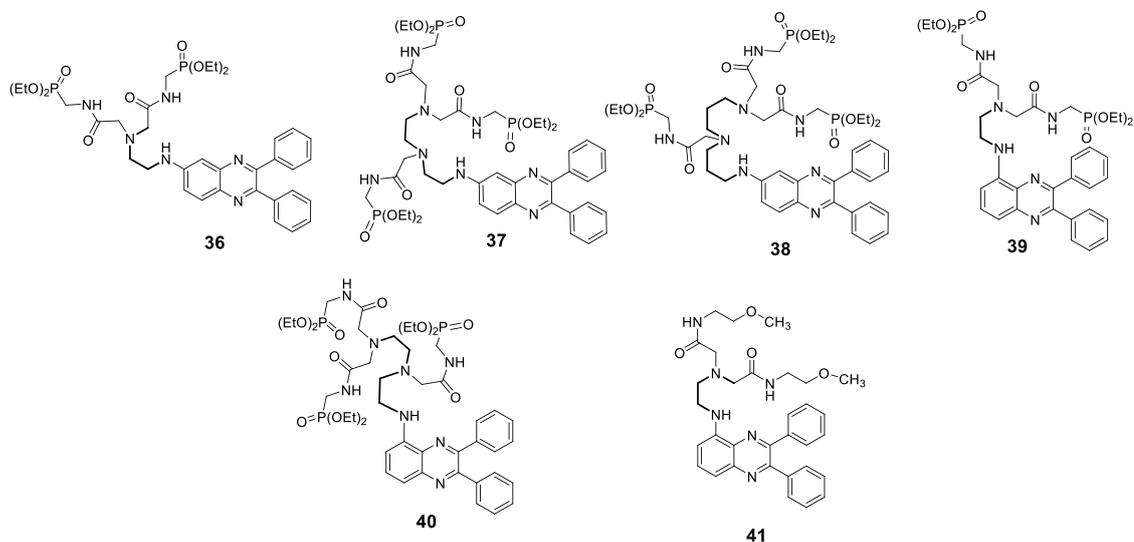


Схема 26. Схематическое изображение координации катионов алюминия(III) и меди(II) лигандами **10** и **27g**.

Таким образом, продемонстрировано, что наличие макроциклического ионофора и способ его связывания с хиноксалиновым флуорофором оказывает принципиальное влияние не только на спектральные свойства сенсора и тип отклика при координации катионов металлов, но и на селективность отклика за счёт различной конфигурации макроциклической полости.

3.10. Сенсорные свойства водорастворимых лигандов

Исследование координационных свойств лигандов **36-41** проводили в водной среде. Лиганды **42** и **43** в воде не обладают эмиссионными свойствами, вследствие чего были исключены из рассмотрения.



Лиганды, содержащие в своем составе структурные фрагменты полиаминов, могут протонироваться в воде при определённых значениях pH, этот факт в значительной степени влияет на их способность связывать катионы металлов. В связи с этим предварительно были определены константы протонирования исследуемых лигандов с использованием спектроскопии поглощения и флуоресценции.

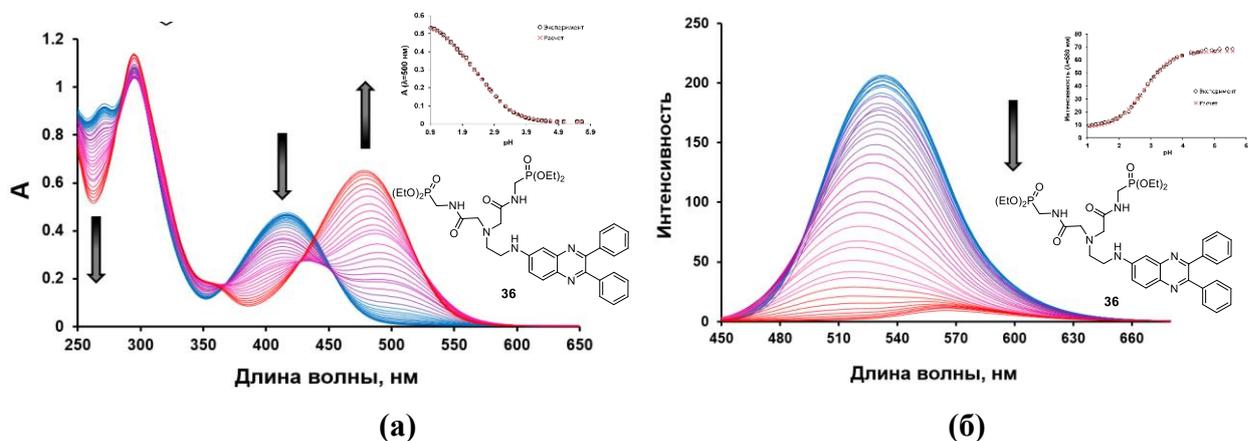


Рисунок 22. Изменение спектров поглощения **(а)** и флуоресценции **(б)** водного раствора лиганда **36** при различных значениях pH и соответствующие кривые титрования. Стрелки показывают изменение спектров при уменьшении pH.

В результате протонирования во всех случаях наблюдались значительные изменения спектров поглощения и флуоресценции. С помощью pH-метрического титрования определили константы протонирования. Типичный пример полученных спектров и кривой титрования приведен на рисунке 22, остальные приведены в приложении 9. Значения констант

протонирования (таблица 7) и спектры протонированных форм были рассчитаны с использованием метода нелинейной регрессии при помощи программы НурСпес.

В ходе каждого титрования наблюдалось смещение полосы поглощения в более длинноволновую область. В ряде случаев в ходе титрования присутствуют две чёткие изобестические точки, что указывает на последовательное образование сначала монопротонированной, а затем дипротонированной формы. В слабокислой области наблюдается резкое тушение спектров флуоресценции, соответствующее протонированию полиаминового фрагмента. В случае лигандов **36**, **39** и **41**, содержащих один этилендиаминовый фрагмент, pK_{a2} находится в диапазоне 2.5-3.3, при этом лиганды **36** и **39** являются наименее основными, из-за наличия двух акцепторных ацетамидных фрагментов у протонируемого атома азота, что позволяет использовать его даже в слабокислых средах. Лиганды **37** и **40**, содержащие два этилендиаминовых фрагмента, оказываются более основными: их pK_{a2} составляет 5.1-5.2 pH. Лиганд **41** с двумя пропандиаминовыми фрагментами является самым основным – $pK_{a2} = 6.22$. Константа протонирования полиаминового фрагмента является наиболее значимой характеристикой для дальнейшего использования лиганда в качестве сенсора на катионы металлов, для которого протонирование рецепторного фрагмента является конкурирующим процессом. Стоит отметить, что pH живых систем, нередко являющихся объектами исследования, находится в диапазоне от 6 до 7.4. Следовательно, для определения аналита в таких средах необходим лиганд с pK_{a2} значительно ниже, как в соединениях **36**, **39** и **41**.

Таблица 7. Константы протонирования хелаторов **36-41**.

Хелатор	pK_a	Метод исследования	
		УФ спектроскопия	Флуоресценция
36	pK_{a1}	1.53 ± 0.03	2.30 ± 0.09
	pK_{a2}	2.77 ± 0.04	2.91 ± 0.07
37	pK_{a1}	1.96 ± 0.03	2.58 ± 0.03
	pK_{a2}	5.10 ± 0.03	5.19 ± 0.04
38	pK_{a1}	2.39 ± 0.03	2.74 ± 0.05
	pK_{a2}	6.22 ± 0.08	6.26 ± 0.07
39	pK_{a1}	1.28 ± 0.05	2.29 ± 0.09
	pK_{a2}	2.55 ± 0.05	3.1 ± 0.1
40	pK_{a1}	1.04 ± 0.05	1.95 ± 0.09
	pK_{a2}	5.2 ± 0.1	4.1 ± 0.1
41	pK_{a1}	1.41 ± 0.08	1.8 ± 0.1
	pK_{a2}	3.3 ± 0.1	3.17 ± 0.09

Обнаружено, что максимум флуоресценции смещается в более длинноволновую область в сильнокислой среде. Смещение максимума эмиссии, как уже отмечалось выше, указывает на

ICT механизм, а батохромный сдвиг является следствием координации протона по акцепторному фрагменту лиганда. Измеренные pK_{a1} лежат в области 1.0-2.8 для всех лигандов и соответствуют протонированию атома азота хиноксалина гетероциклической системы.

Константы протонирования, полученные методами поглощения и флуоресценции, значительно отличаются; одним из факторов, снижающих точность флуориметрического метода, является изменение квантового выхода флуоресценции в зависимости от pH. Еще более серьезная причина, приводящая к ошибке в определении значения pK_a , состоит в том, что константы протонирования любой молекулы в основном (pK_a) и возбужденном (pK_a^*) состояниях нередко различаются. В возбужденном состоянии распределение электронной плотности меняется, в результате чего ВЗМО в возбужденном состоянии оказывается выше по энергии, чем в основном. Вследствие этого обычно pK_a^* больше pK_a . Определению констант протонирования методом флуоресценции также препятствует тот факт, что перенос протона в водной среде, представляет собой не диффузию материальной частицы, а скорее миграцию заряда. В полярном протонном растворителе скорость переноса заряда лишь немного меньше скорости релаксации возбужденных частиц, вследствие этого равновесие, установившееся в растворе, успевает сместиться. Основному состоянию соответствует величина, полученная методом спектрофотометрического титрования. В связи с присутствием в молекулах **26** и **29** двух акцепторных ацетамидных фрагментов у протонируемого атома азота данные соединения являются наименее основными, это позволяет использовать их даже в слабокислых средах.

Полученные соединения могут быть использованы в качестве флуоресцентных pH-индикаторов в связи с тем, что они сочетают хорошо регистрируемый отклик на протонирование, обладают достаточной растворимостью в воде, а путем варьирования природы полиаминового фрагмента оказывается возможным изменять значение pH перехода в широком диапазоне.

Координационные свойства водорастворимых лигандов исследовали в буферном растворе HEPES (0.03 M) при pH 7.4, что соответствует значению pH в крови человека. В данных условиях лиганды **39** и **41** на основе 5-аминохиноксалина обладают слабой эмиссией (что характерно для 5-замещенных хиноксалинов), а связывание катионов металлов не приводит к значительному изменению спектра флуоресценции. О селективности связывания можно судить по изменению спектров поглощения (рис. 23).

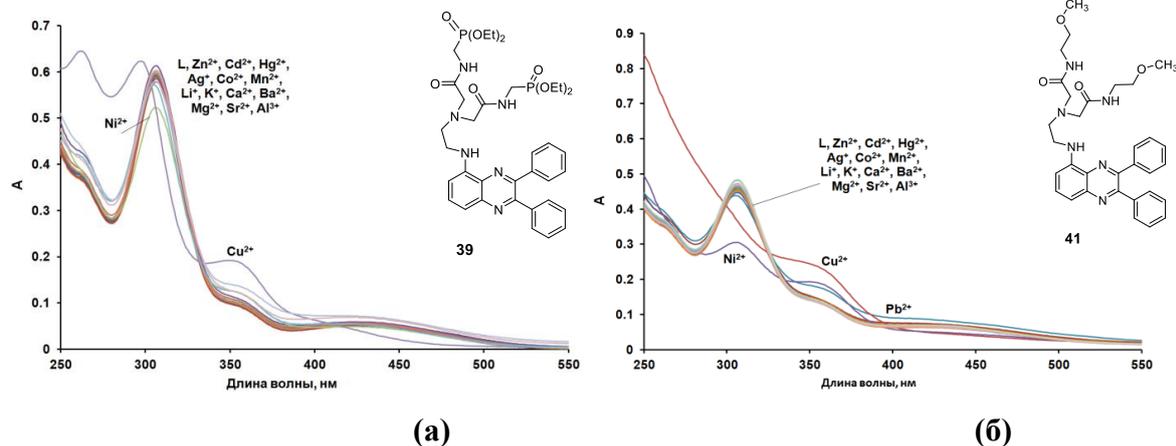


Рисунок 23. (а) Спектры поглощения водного раствора лиганда **29** при pH 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($C = 4 \times 10^{-5}$ М); (б) Спектры поглощения водного раствора лиганда **31** при pH = 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($C = 4 \times 10^{-5}$ М);

Лиганд **39** оказался чувствительным только к катионам Cu(II) и Ni(II): в присутствии катионов меди(II) наблюдается сильное изменение спектра поглощения, а в присутствии никеля(II) наблюдается небольшое уменьшение интенсивности полосы поглощения при 310 нм. Добавление перхлоратов других металлов не приводит к изменению спектров поглощения. В случае лиганда **41**, содержащего метоксиэтиламидные заместители, обеспечивающие растворимость в воде, добавление солей большинства металлов не приводит к значимым изменениям спектра поглощения. В присутствии катионов меди(II) в спектре наблюдаются изменения, сходные с таковыми, которые наблюдались для лиганда **39**, в присутствии катионов никеля(II) интенсивность полосы поглощения при 310 нм снижается в еще большей степени, что, возможно, свидетельствует о большей степени связывания данного лиганда с Ni(II).

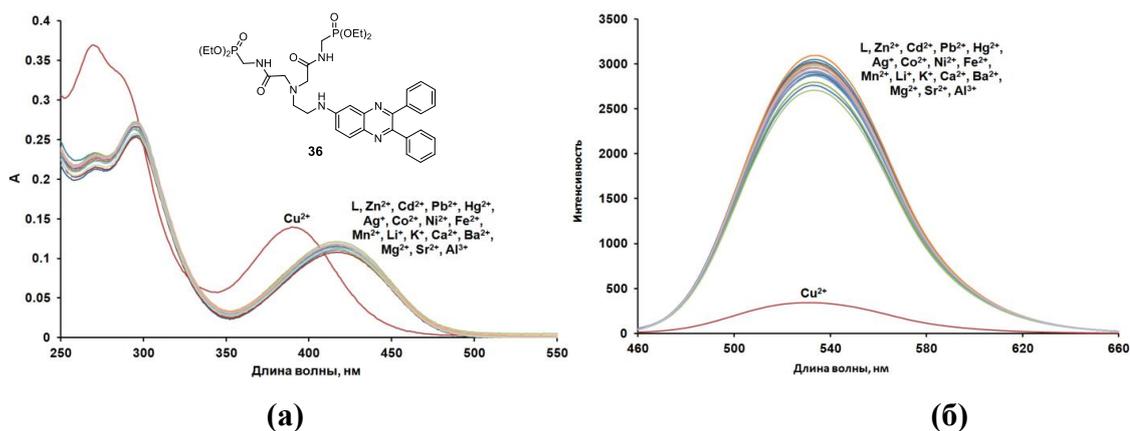


Рисунок 24. (а) Спектры поглощения водного раствора лиганда **36** при pH = 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($C = 1.05 \times 10^{-5}$ М); (б) Спектры флуоресценции водного раствора лиганда **36** при pH = 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($\lambda_{\text{ex}} = 436$ нм, $C = 1.05 \times 10^{-5}$ М).

На рисунке 24 показаны спектры поглощения и флуоресценции лиганда **36** в присутствии катионов различных металлов. Добавление перхлоратов любых металлов, кроме меди(II), не приводит к изменению спектров поглощения и флуоресценции. В присутствии катионов меди(II) наблюдается гипсохромный сдвиг максимума поглощения с 417 нм на 390 нм и одновременно происходит уменьшение интенсивности флуоресценции, которое можно определить невооружённым глазом.

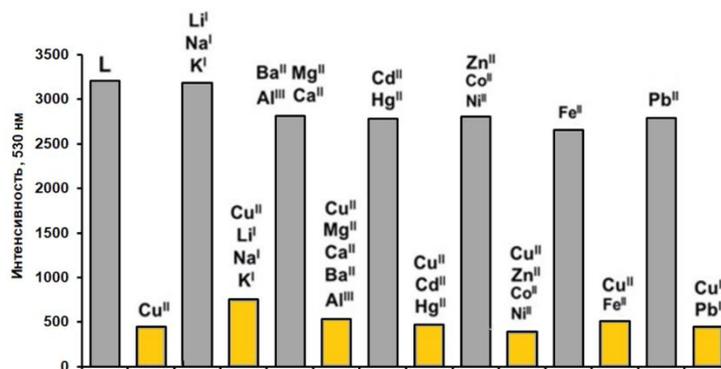


Рисунок 25. Влияние катионов других металлов на качественное определение меди(II) лигандом **36**.

Показано, что присутствие других металлов не препятствует обнаружению катионов меди(II), в результате чего, лиганд **36** является селективным сенсором на катионы меди(II) (рис. 25).

Для установления состава и устойчивости образующегося комплекса проведены спектрофотометрическое и флуориметрическое титрования. В приложении 10 представлены изменение спектров поглощения и флуоресценции в ходе титрований и кривые титрований лиганда **36**. При координации катионов меди(II) лигандом **36** происходит смещение максимума поглощения с 417 нм на 390 нм, начальная жёлтая окраска раствора лиганда пропадает. Расчётами установлено образование комплекса состава $[\text{Cu}(\mathbf{36})]^{2+}$ с константой устойчивости $\lg\beta = 6.46 \pm 0.05$ (по данным спектрофотометрического титрования) и $\lg\beta = 6.33 \pm 0.06$ (по данным флуориметрического титрования). Для данного лиганда рассчитан предел обнаружения катионов меди спектрофлуориметрическим методом, равный 0.1 μM (3σ).

Лиганды **37** и **38** показали меньшую селективность. Как и в случае лиганда **36**, добавление перхлоратов большинства металлов не приводят к изменению спектров поглощения. Присутствие меди(II) в случае лиганда **37** сопровождается не ярко выраженным откликом, как для лиганда **36**, а лишь незначительным гипсохромным сдвигом. Подобная картина наблюдается при добавлении ртути(II). При добавлении кадмия(II) и свинца(II) полоса поглощения при 420 нм исчезает и появляется полоса при 375 нм. При этом в случае лиганда **38** аналогичных откликов не наблюдается. Присутствие меди(II), свинца(II), железа(II) и никеля(II) приводит лишь к слабым изменениям спектра поглощения. Связывание металлов обоими лигандами

сопровождается снижением интенсивности флуоресценции в разной степени. Лиганд **38** характеризуется небольшим тушением флуоресценции в присутствии большинства металлов и небольшим увеличением интенсивности эмиссии при добавлении солей ртути(II) и цинка(II). Добавление ионов меди(II) приводит к полному тушению флуоресценции.

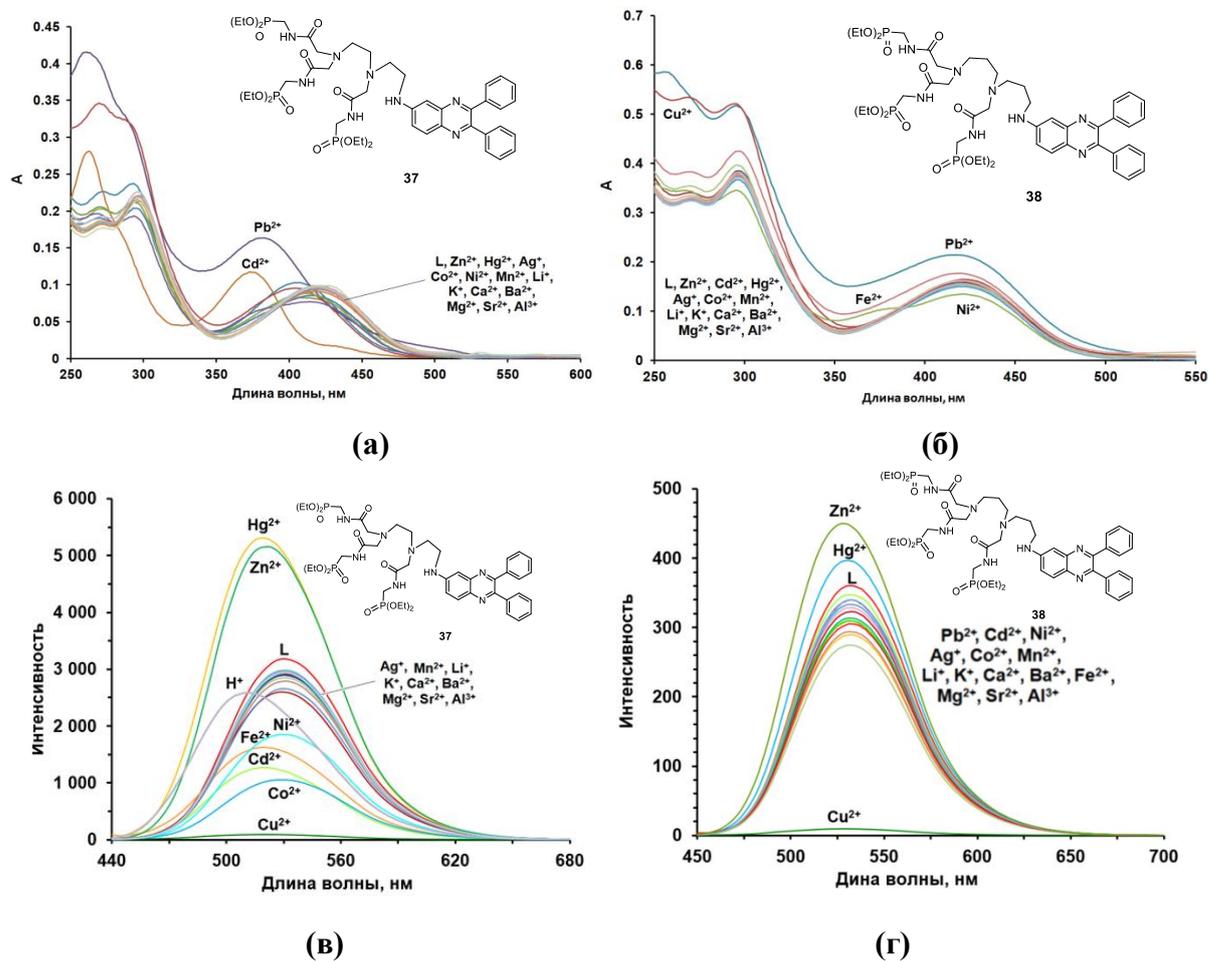


Рисунок 26. (а) Спектры поглощения водного раствора лиганда **37** при pH 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($C = 1 \times 10^{-5}$ М); (б) Спектры поглощения водного раствора лиганда **38** при pH 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($C = 1.96 \times 10^{-5}$ М); (в) Спектры флуоресценции водного раствора лиганда **37** при pH 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($\lambda_{ex} = 420$ нм, $C = 1 \times 10^{-5}$ М); (г) Спектры поглощения водного раствора лиганда **38** при pH 7.4 (0.03 М HEPES) в присутствии 5 экв. различных ионов металлов ($\lambda_{ex} = 421$ нм, $C = 1.96 \times 10^{-5}$ М).

Примечательными являются спектры поглощения лиганда **37**, в которых можно наблюдать специфичные отклики на катионы тяжёлых металлов – свинца и кадмия. Стоит отметить, что идентифицировать свинец данным методом можно только в свежеприготовленном растворе, так как при данном значении pH свинец(II) медленно гидролизуеться, в результате чего образуется мелкодисперсный осадок. Образование осадка с течением времени можно зафиксировать по характерному изменению спектров поглощения. При этом раствор кадмия(II)

стабилен при рН 7.4, что делает возможным его качественное и количественное определение лигандом **37**.

Для установления состава и устойчивости комплекса проведено титрование лиганда **37** с катионами кадмия(II), изменение спектров поглощения и флуоресценции в ходе титрования приведены в приложении 11. При добавлении кадмия(II) к раствору лиганда **37** происходит обесцвечивание жёлтого раствора лиганда, заметное невооружённым глазом. При титровании наблюдаются три изобестические точки при $\lambda = 280, 336$ и 394 нм, что однозначно указывает на присутствие в растворе двух поглощающих частиц. В результате проведённых расчётов из данных спектрофотометрического титрования установлено образование комплекса состава $[\text{Cd}(\mathbf{37})]^{2+}$, константа устойчивости которого составила $\lg\beta_{\text{ML}} = 6.2 \pm 0.1$. В ходе флуориметрического титрования при добавлении кадмия(II) происходит тушение эмиссии исходного лиганда в два раза. Расчёт также показал образование комплекса состава $[\text{Cd}(\mathbf{37})]^{2+}$ с константой $\lg\beta_{\text{ML}} = 6.15 \pm 0.07$. Предел обнаружения катионов кадмия методом спектрофлуориметрии с использованием данного лиганда составил $0.33 \mu\text{M}$ (3σ).

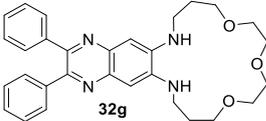
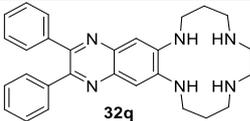
Связывание кадмия изучено методом спектроскопии ^1H ЯМР в смеси метанол-вода. Сравнение спектров комплекса и свободного лиганда приведены в приложении 12. При связывании катионов кадмия(II) образуется кинетически инертный комплекс состава 1:1, в котором катион металла связывается полиаминовой рецепторной группой. Координацию по полиаминовому фрагменту подтверждает смещение сигналов $\text{CH}_2\text{-N}$ групп, а также наличие трех неэквивалентных фосфонатных групп, что говорит о жёсткой фиксации полиаминовой цепи в комплексе. В спектре ЯМР ^1H свободного лиганда метильные группы проявляются виде одного триплета, тогда как в комплексе эти же метильные группы фосфоната представляют собой два триплета, интегральная интенсивность каждого из которых соответствует трем протонам, и мультиплет, соответствующий 12 протонам. Это свидетельствует о невозможности свободного вращения одной из фосфонатных групп, следовательно, одна фосфонатная группа также участвует в связывании катиона кадмия. Таким образом, установлено, что с помощью лиганда **37** можно качественно обнаруживать катионы кадмия с использованием электронных спектров поглощения и осуществлять количественный анализ с использованием спектров флуоресценции, что позволяет рассматривать его в качестве молекулярной пробы.

3.11. Протонирование макроциклов **32g** и **32q**⁶

Среди широкого ряда синтезированных соединений макроциклы, в которых рецепторный фрагмент связан непосредственно с хиноксалиновым ядром, представляются наиболее интересными для изучения в качестве потенциальных рН-сенсоров. Протонирование в водных средах изучали на примере полиоксидазамакроцикла **32g** и тетраазамакроцикла **32q**. Макроцикл **32g** нерастворим в чистой воде, поэтому использовали 0.5 об.% раствор метанола в воде.

Для подтверждения растворимости и отсутствия агрегации проведены дополнительные спектрофотометрические и флуориметрические исследования (приложение 13). Сохранение закона Бугера-Ламберта-Бера, а именно линейная зависимость поглощения от концентрации, говорит о работе с истинным раствором. Линейная зависимость для лиганда **32g** сохраняется при концентрации до 12 μM , что является достаточным, так как для флуориметрического детектирования обычно используются меньшие концентрации. Аналогичное исследование проведено для лиганда **32q**, отклонений от закона Бугера-Ламберта-Бера не наблюдалось даже при концентрации 35 μM .

Таблица 8. Спектральные свойства соединений **22a**, **32g** и **32q** в водной среде.

Вещество	Растворитель	λ_{abs} (нм) ($\epsilon \times 10^{-3}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$))	λ_{em} (нм)	Φ_{em}^b	Яркость ^b
 32g	H_2O^a	256 (15.5), 277 (13.8), 418 (11.5)	510	0.34	3940
 32q	H_2O	256 (24.0), 277 (21.4), 407 (14.1)	526	0.36	5150

^a - $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (99/1 по объёму)

По-видимому, в выбранных условиях происходит частичное протонирование полиазамакроциклического фрагмента, способствующее эффективному растворению и препятствующее агрегации молекул.

Проведены спектрофотометрические и флуориметрические рН-титрования макроциклических лигандов **32g** и **32q** (рис. 27).

⁶ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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%.

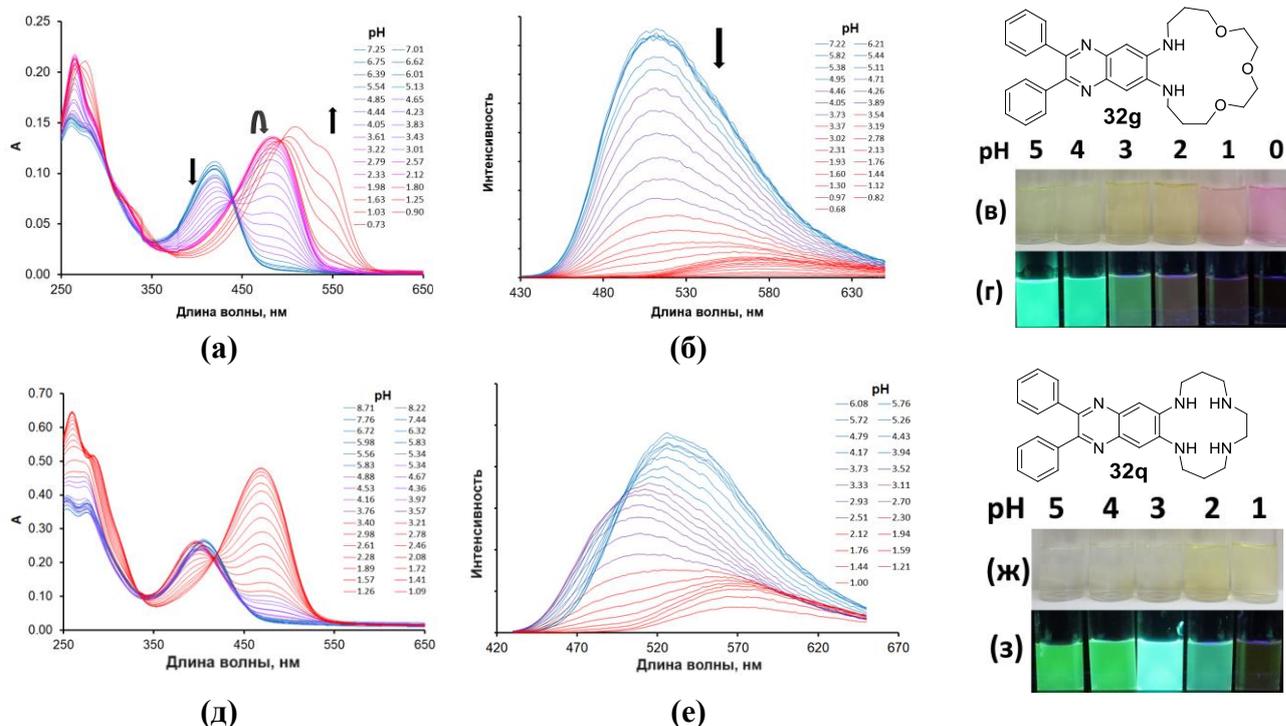


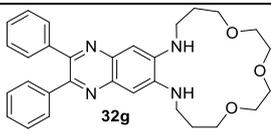
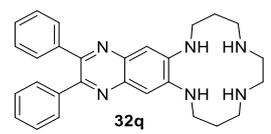
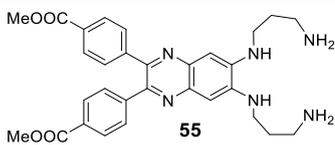
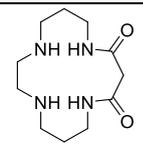
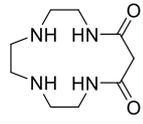
Рисунок 27. Изменение спектров поглощения (а) и флуоресценции (б) лиганда **32g** при последовательном изменении рН раствора; раствор лиганда **32g** в воде при разных значениях рН при дневном свете (в) и при УФ-освещении (365 нм) (г); Изменение спектров поглощения (д) и флуоресценции (е) лиганда **32q** при последовательном изменении рН раствора; раствор лиганда **32q** в воде при разных значениях рН при дневном свете (ж) и при УФ-освещении (365 нм) (з).

При добавлении кислоты к водному раствору **32g** происходят заметные изменения как в спектрах поглощения, так и в спектрах флуоресценции (рис. 27а,б). В спектрах поглощения при переходе рН от 7 до 2 наблюдается батохромный сдвиг максимума поглощения с 420 на 480 нм, дальнейшее уменьшение значения рН приводит к появлению новой полосы поглощения с максимумом 536 нм. В ходе титрования раствор из бледно-жёлтого становится оранжевым, а затем розовым. При этом в спектрах эмиссии сначала наблюдается снижение интенсивности флуоресценции (рН от 7 до 2), после чего происходит батохромный сдвиг, сопровождающийся полным исчезновением эмиссии.

Изменения спектров при титровании макроцикла **32q** (рис. 27д,е) значительно отличаются от макроцикла **32g**. При рН выше 8.5 исследуемый лиганд выпадает в осадок из-за полного депротонирования полиазамакроциклического фрагмента, что видно как по характерному изменению спектров поглощения, так и невооружённым глазом. Уменьшение значения рН до 3 приводит к слабому гипсохромному сдвигу полосы поглощения с 407 до 395 нм и частичному тушению эмиссии, которое сопровождается гипсохромным сдвигом с 528 до 502 нм. Изменение интенсивности и цвета флуоресценции можно заметить невооружённым глазом. Дальнейшее добавление кислоты приводит к более выраженному тушению излучения с батохромным сдвигом максимума от 502 до 575 нм, также заметным невооружённым глазом.

Одновременно в спектрах поглощения происходит сильный батохромный сдвиг основной полосы поглощения от 395 до 475 нм, сопровождающийся почти двухкратным увеличением её интенсивности. Подробнее рН-титрования макроциклов **32g** и **32q** представлены в приложении 14.

Таблица 9. Константы протонирования макроциклов **32g** и **32q**.

Макроцикл	pKa	Метод исследования	
		УФ спектроскопия	Флуоресценция
 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
	pKa ₃	~9.5 ^a	~9.5 ^a
 55	pKa ₁	2.61 ^b	3.07 ^b
	pKa ₂	10.25 ^b	9.32 ^b
	pKa ₃	10.25 ^b	9.32 ^b
Макроцикл	pKa	Метод исследования: Потенциометрия	
	pKa ₁	6.52 ^b	
	pKa ₂	9.40 ^b	
	pKa ₁	3.82 ^b	
	pKa ₂	9.05 ^b	

^a – Из-за выпадения осадка возможно представлено оценочное значение константы протонирования; ^b – данные из литературного источника [219]; ^в – данные из литературного источника [220].

По результатам титрования установлены константы протонирования исследуемых макроциклов. Ранее в работе [219] исследовано протонирование нециклического тетраамина **55** методами спектрофотометрического, флуориметрического и ЯМР-титрований и DFT-расчётов. Показано, что при протонировании соединения **55** сначала протонируются первичные аминогруппы, причём свободная структура позволяет протонировать два фрагмента одновременно, вследствие чего pKa₂ = pKa₃ и находится в диапазоне 9.3 – 10.3. Установлено, что следующим протонируется именно атом азота хиноксалиновой системы, а не анилиновый фрагмент, при этом pKa находится в области значений 2.5 – 3.1. Учитывая, что pKa₁ и pKa₂ в соединении **32g** составляют (0.6 ± 0.1) и (4.10 ± 0.05), соответственно, предположительно, последовательно протонируются два атома азота хиноксалиновой системы, и рассчитанные значения pKa соответствуют именно этим равновесиям (схема 27).

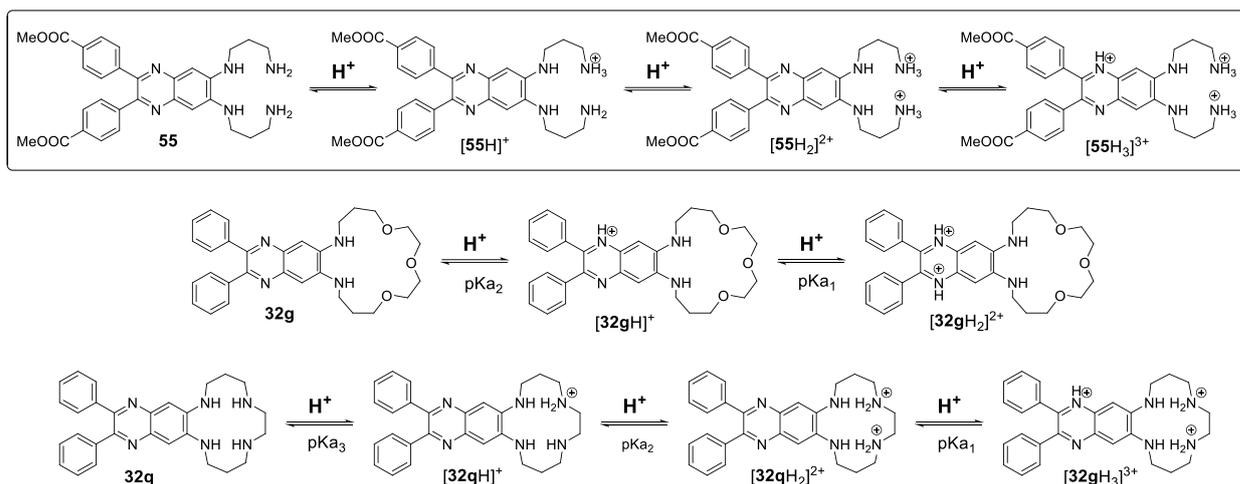


Схема 27. Предполагаемые схемы протонирования.

Протонирование макроцикла **32q** протекает по иному пути. Первое протонирование обеспечивает растворимость соединения в водной среде при нейтральном значении pH. При переходе в щелочную область значений pH, как уже отмечалось выше, соединение начинает выпадать в осадок, из-за чего достоверно установить константу протонирования не представляется возможным. Однако из полученных данных можно предположить, что она находится в области 9.5 pH, что согласуется с литературными данными для родственных макроциклических структур 1,4,7,10-тетраазамакродекана-11,13-диона и 1,4,8,12-тетраазамакродекана-9,11-диона [220]. В данных литературных примерах по второй ступени протонируется атом азота, связанный этиленовым мостиком с первой протонированной аминогруппой. Учитывая сильно пониженную нуклеофильность остальных азотов в системе макроцикла **32q**, вероятнее всего по второй ступени протонируется вторая диалкиламиногруппа. Последующее протонирование, сопровождающееся характерными батохромными сдвигами спектров поглощения и флуоресценции, а также полным тушением эмиссии, что явно указывает на протонирование атома азота хиноксалинового фрагмента.

Таким образом, на основе 6,7-диаминохиноксалинов получены два двухканальных pH сенсора **32g** и **32q**, с разными pH перехода и типом аналитического сигнала.

3.12. Агрегативно-индуцированная эмиссия макроциклов 27⁷

Диарилхиноксалины обладают достаточно редким для органических соединений свойством сохранять люминесценцию в твёрдом состоянии [221-223]. Обычно, при агрегации или кристаллизации органических соединений плотная упаковка молекул приводит к

⁷ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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%;

появлению π -стекинга, в результате которого происходит тушение люминесценции. Однако существуют и обратные примеры, когда органическое соединение в растворе обладает слабой эмиссией, а в твёрдом состоянии интенсивно люминесцирует. Такой эффект обычно наблюдается в молекулах, в которых сопряженная π -система, обеспечивающая люминесценцию, является гибкой. В таких случаях гибкость системы либо обеспечивает релаксацию, либо препятствует полному сопряжению системы орбиталей, в результате чего люминесценция не наблюдается. Переход в твёрдую фазу приводит к значительному увеличению интенсивности эмиссии за счёт фиксации структуры, это явление называется агрегативно-индуцированной эмиссией [224-226] (AIE/AIE). В отдельных работах уже показана склонность некоторых хиноксалинов [227-230] и родственных к ним структур [231] к образованию флуоресцирующих частиц. Данное явление потенциально может наблюдаться и для полученных нами 2,3-диарилхиноксалинов благодаря уже изученной выше возможности свободного вращения фенильных колец относительно хиноксалиновой системы. В качестве объектов для исследования АИЭ были выбраны макроциклы **27**, в которых вращение фенильных колец не ограничено полностью, но, очевидно, затруднено благодаря линкеру. Методом медленной диффузии толуола в концентрированный раствор макроцикла в дихлорметане при 4°C нам удалось получить монокристалл макроцикла **27f** (приложение 15), что позволило подтвердить его структуру методом РСА, а также получить представление о его упаковке в твёрдом состоянии. В кристалле макроцикла **27f** не наблюдается π -стекинга, который мог бы препятствовать флуоресценции (рис. 28). Явление агрегативно-индуцированной эмиссии исследовали для макроциклов **27d**, **27f** и **27g**.

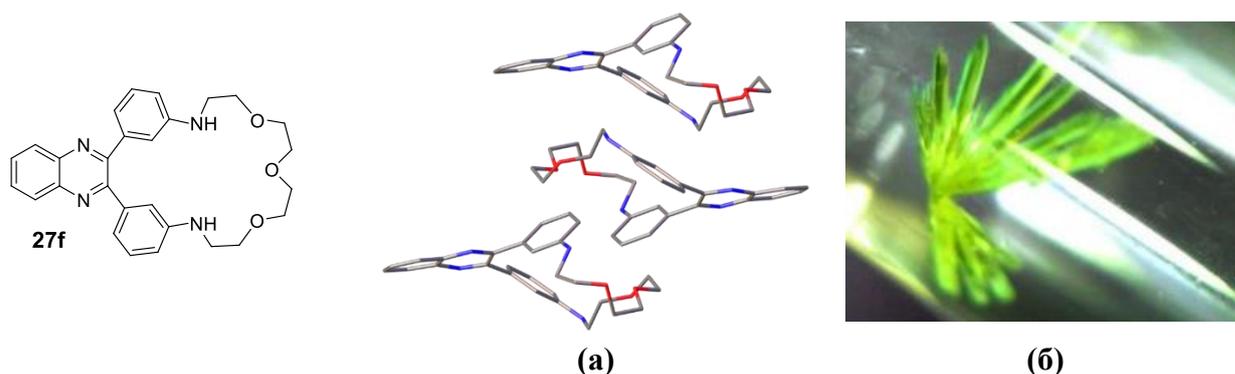


Рисунок 28. Фрагмент молекулярной упаковки молекул **27f** в кристалле (а), фотография кристалла при УФ-освещении (365 нм) (б).

Для осаждения наночастиц исследованы разные комбинации растворителей, в том числе с использованием ацетона, ТГФ и смеси ацетонитрил/вода, однако получить стабильные частицы удалось лишь при добавлении гексана или пентана к раствору лиганда в дихлорметане. В достаточно больших концентрациях образующуюся взвесь видно невооружённым глазом (рис. 29в). При добавлении гексана к раствору макроцикла в дихлорметане происходит

разгорание флуоресценции с одновременным смещением максимума в более коротковолновую область. Хотя исходные макроциклы не растворяются в чистом гексане (и, соответственно, не могут быть спектрально охарактеризованы), при генерации частиц из смеси растворителей гексан/дихлорметан даже в соотношении 99/1 по объёму наблюдается яркая люминесценция.

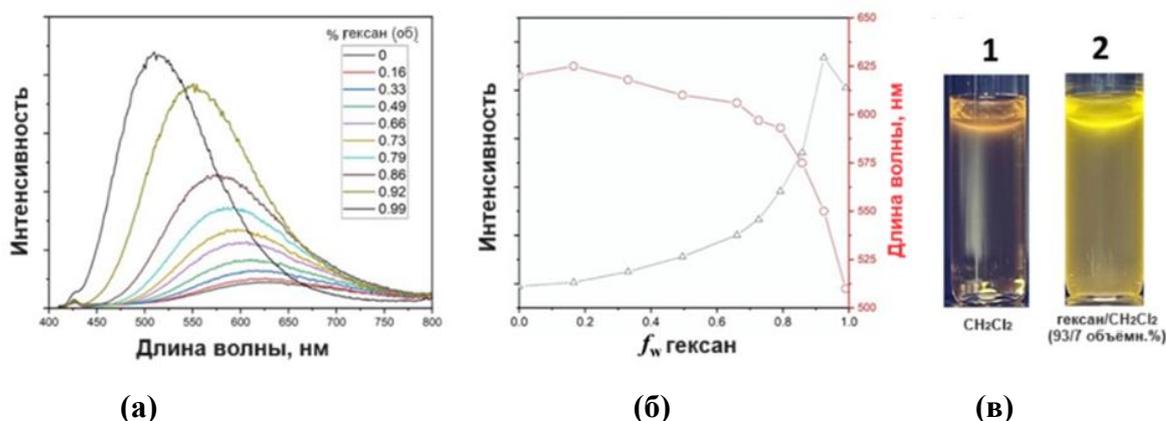


Рисунок 29. (а) Спектры флуоресценции макроцикла **27g** в разном соотношении растворителей гексан/дихлорметан; (б) Зависимость длины волны (красная линия) и интегральной интенсивности флуоресценции (серая линия) от объёмной доли гексана в растворителе; (в) Фотографии растворов лиганда в дихлорметане (1) и в смеси гексан/дихлорметан (93/7 по объёму) (2) при облучении $\lambda = 365$ нм.

Стоит отметить, что в случае макроцикла **27g** с наибольшей длиной цепи интегральная интенсивность достигает своего максимума при 0.93 объёмных долях гексана в смеси растворителей, после чего при увеличении доли гексана немного падает (рис. 29б). Для макроцикла **27f** с меньшей длиной линкера интегральная интенсивность становится максимальной при 0.9 объёмных долях гексана, после чего остаётся неизменной. Эмиссия самого короткоцепного макроцикла **27d** достигает максимума интенсивности при 0.92 объёмных долях гексана, после чего она резко падает с увеличением доли гексана в смеси (приложение 16). Такой результат хорошо соотносится с длиной макроциклов: макроцикл **27f** на основе короткого триоксидамина **1f** лучше агрегирует, образуя более стабильные флуоресцирующие наночастицы, так как испытывает меньше стерических затруднений, по сравнению с макроциклом **27g**. Макроцикл **27d** с наименьшей полостью, вероятно, оказывается настолько плохо растворим в смеси с большой объёмной долей гексана, что начинает выпадать в качестве аморфного нефлуоресцирующего осадка, из-за чего интенсивность резко падает после увеличения доли гексана больше 0.92 объёмных долей.

Так как макроциклы серии **27** обладают чувствительностью к ряду металлов и кислотности среды, предпринята попытка создания сенсорного материала на их основе. Проведены исследования по переносу макроцикла **27g** из раствора в дихлорметане на целлюлозу. Полоску фильтровальной бумаги погружали в раствор **27g**, после чего сушили на

воздухе, в результате чего, после 3-4 повторений, получили однородную бледно-жёлтую слабо флуоресцирующую бумагу (рис. 30б.). Воздействие на полученную тест-полоску паров HCl приводит к изменению поглощения и флуоресценции, последующее воздействие на тест-полоску паров NH₃ позволяет восстановить исходные спектральные характеристики. Полученная тест полоска стабильна в водном растворе с нейтральным значением pH даже при вымачивании в нём в течение 30 минут, однако погружение в водный раствор с pH 1.0 даже на очень короткий промежуток времени приводит к вымыванию лиганда с поверхности целлюлозы. Для решения данной проблемы, полученную тест-полоску дополнительно покрыли плёнкой поливинилового спирта (ПВС), которая, с одной стороны, препятствует контакту нанесённого лиганда с водой и предотвращает его вымывание, а с другой, является проницаемой для протонов, в результате чего позволяет сохранить сенсорные свойства. Наличие поливинилового плёнки позволило повысить устойчивость полученного материала: Быстрое погружение (< 10 секунд) тест-полоски в раствор с pH 1.0 приводит к характерному изменению спектральных свойств, а последующая обработка парами аммиака к их регенерации. Более того, данную процедуру удалось повторить в течение пяти последовательных циклов с сохранением интенсивности спектральных характеристик.

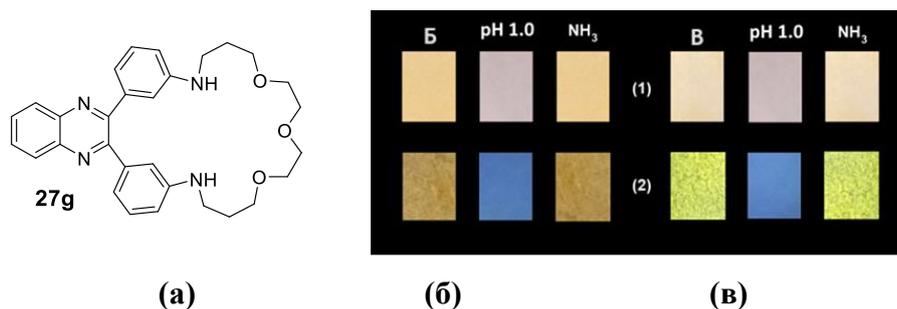


Рисунок 30. Фотографии полученных тест-полосок при дневном свете (1) и под действием 365 нм УФ-лампой (2) при воздействии раствора с pH 1.0 и последующей регенерации в парах аммиака: (Б) тест-полоска, полученная переносом раствора лиганда **27g** из дихлорметана; (В) тест-полоска, полученная переносом суспензии лиганда **27g** из смеси дихлорметан/гептан (10/1 по объёму).

Также на целлюлозу была перенесена суспензия лиганда **27g**, которую генерировали в смеси дихлорметан/гептан (10:1 по объёму); полоску также покрыли поливиниловым спиртом для избежания вымывания молекул вещества. В результате получены бледно-жёлтые полоски, обладающие более яркой жёлтой флуоресценцией (рис. 30в), чем полоски, полученные путем вымачивания. Полученная полоска также теряет жёлтую эмиссию в кислой среде и восстанавливает её под действием паров аммиака. К сожалению, детектировать катионы с помощью полученных материалов оказалось невозможно вне зависимости от морфологии

нанесённого сенсора и наличия ПВС плёнки, что, по-видимому, связано с неспособностью лиганда координировать гидратированные катионы.

Таким образом, показано, что на основе агрегатов соединения **27g** могут быть созданы люминесцентные бумажные рН-чувствительные тест-полоски.

3.13. Создание сенсорных материалов с использованием технологий Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера⁸

Способность производных хиноксалина к люминесценции в конденсированной фазе открывает возможность к созданию сенсорных материалов на их основе, как показано выше на примере бумажных тест-полосок, созданных с использованием макроцикла **27g**. Несмотря на то, что проведенные выше исследования позволили получить сенсорный материал, способный к регенерации, бумажные тест-полоски имеют ряд минусов, связанных, в том числе, с их недолговечностью.

Другим, более эффективным подходом к созданию сенсорных материалов являются методы Ленгмюра-Блоджетт или Ленгмюра-Шеффера [232-233], которые заключаются в сборке монослоя из молекул амфифильного хемосенсора на поверхности воды с последующим его переносом твёрдую подложку с образованием тонкой плёнки заданной толщины. Данные методы позволяют получать плёнки толщиной до 1 молекулы, однако, обычно при создании материала наносится несколько монослоёв. Таким образом использование молекулярных монослоёв позволяет расходовать значительно меньшие количества вещества для формирования фотоактивной сенсорной поверхности по сравнению с методикой, описанной в предыдущей части. Для создания тонкой плёнки используют специальную ёмкость с подвижными бортами, наполненную водой, называемую ванной Ленгмюра-Блоджетт. На поверхность воды наносят раствор амфифильного вещества в несмешивающемся с водой легколетучем органическом растворителе. После испарения органического растворителя подвижные борта сжимают, за счёт чего на поверхности раздела фаз происходит самоорганизация молекул в стабильный монослой, который переносят на липофильную или гидрофильную твёрдую подложку. В зависимости от метода переноса монослоя различают технологию вертикального переноса монослоя Ленгмюра-Блоджетт и горизонтального переноса монослоя Ленгмюра-Шеффера (рис. 31).

⁸ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. Объем 3/4 п.л. Личный вклад автора 20%.

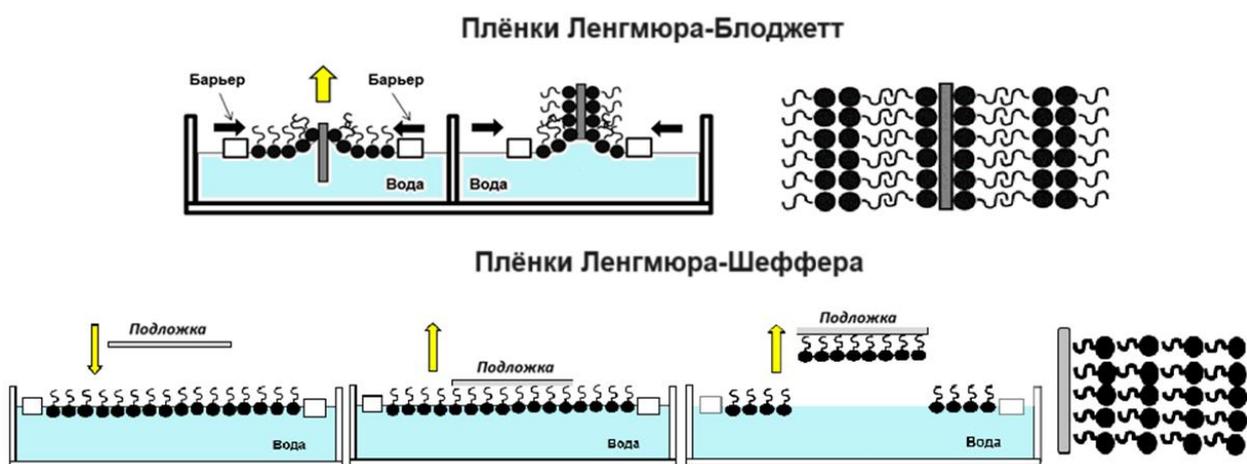


Рисунок 31. Схема получения пленок Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера.

Эффективность сборки монослоя оценивают по поверхностному давлению, аналогу поверхностного натяжения, которое обычно колеблется в пределах 0-50 мН/м. Монослои, характеризующиеся средними значениями поверхностного давления, в которых отдельные молекулы упорядочены в кристаллическую структуру, называют «жидкими кристаллами», последующее сжатие приводит к образованию «твёрдого кристалла» с максимально плотной упаковкой молекул. В связи с этим явление АИЭ нередко оказывается связано с характеристиками получаемых 2D материалов.

Обычно, для создания плёнок Ленгмюра используют молекулы с ярко выраженными липофильным (алкильные заместители C_8-C_{16}) и гидрофильным фрагментами, однако, известны примеры формирования стабильных монослоёв на основе небольших органических молекул. Синтезированные в данной работе макроциклы тоже являются амфифильными: с одной стороны они содержат полиоксидаминоновый или полиаминовый фрагмент, который позволяет им растворяться в воде (что было показано на примере соединений **22a**, **32g** и **32q**), а с другой – ароматический гетероцикл. В связи с этим в ИФХЭ РАН был проведён комплекс исследований по получению и изучению плёнок на основе синтезированных в данной работе производных хиноксалина. Для создания плёнок исследованы макроциклы **27d-g**, **i**, **p** и хиноксалин **10** в качестве сравнения, которые на поверхность воды переносили в виде раствора в хлороформе.

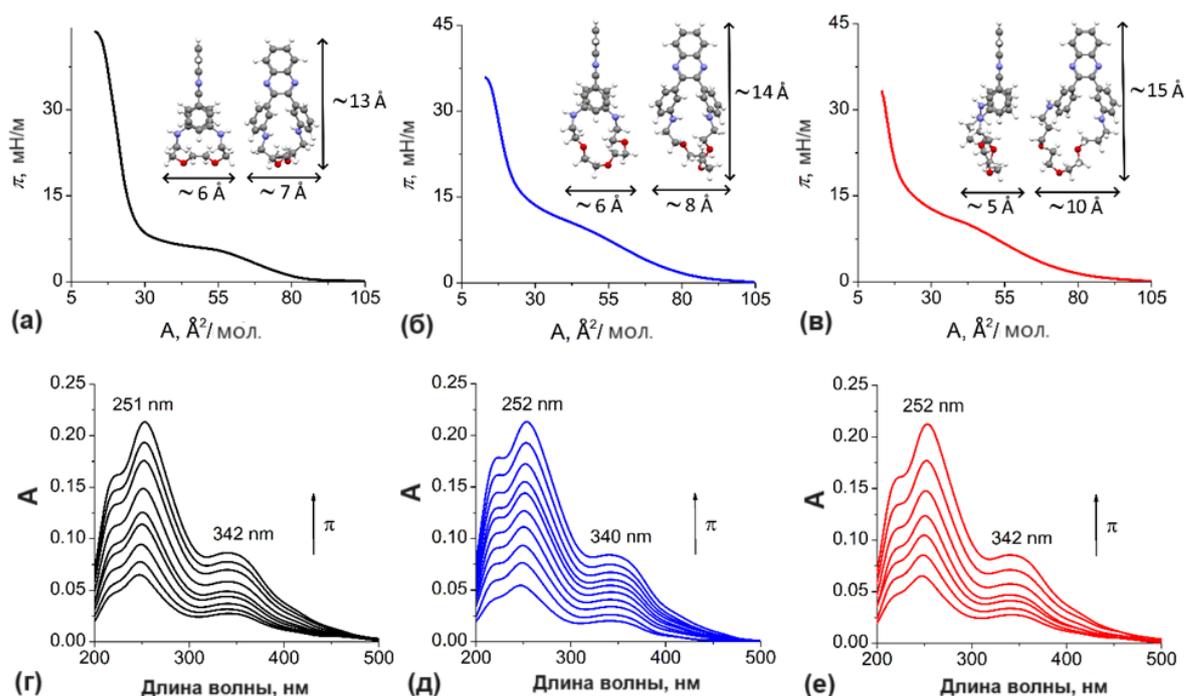


Рисунок 32. (а – в) Изотерма поверхностного давления и (г – е) спектры поглощения зарегистрированные *in situ* во время сжатия монослоя **27e** (а, г), **27f** (б, д) и **27g** (в, е) на поверхности деионизованной воды (рН = 5.5).

Как и ожидалось, хиноксалин **10** не образует стабильного монослоя из-за отсутствия явного гидрофильного фрагмента. В случае макроциклов **27e-g** были получены стабильные монослои (рис. 32), при этом монослои из макроциклов **27f** и **27g** разрушаются при поверхностном давлении около 35 мН/м, в то время как для макроцикла **27e** монослой стабилен до 45 мН/м, что указывает на повышенную стабильность монослоя с наименьшим диазаполиоксамacroциклом. Другой важной характеристикой является предельная площадь поверхности, занимаемая одной молекулой, которая для всех трёх макроциклов составляет 25-30 Å², что указывает скорее на вертикальную ориентацию молекул в плёнке, в то время как рассчитанная величина площади молекулы колеблется в диапазоне от 42 до 50 Å². Полученные монослои обладают спектрами поглощения, схожими со спектрами поглощения в растворе, но при этом не обладают эмиссионными свойствами, характерными для частиц, осажённых из смеси дихлорметан/гексан, что, по-видимому, связано с расположением молекул друг относительно друга. Из данных РСА для **27g** видно, что в кристалле молекулы организованы «голова к хвосту», что приводит к ограничению процессов внутреннего вращения фенильных колец, при этом не создает π-стекинга, приводящего к тушению люминесценции. В монослое такая молекулярная организация не реализуется, что подтверждает теорию о формировании плёнки за счёт ориентации полиоксадиаминового фрагмента исключительно в сторону водной фазы.

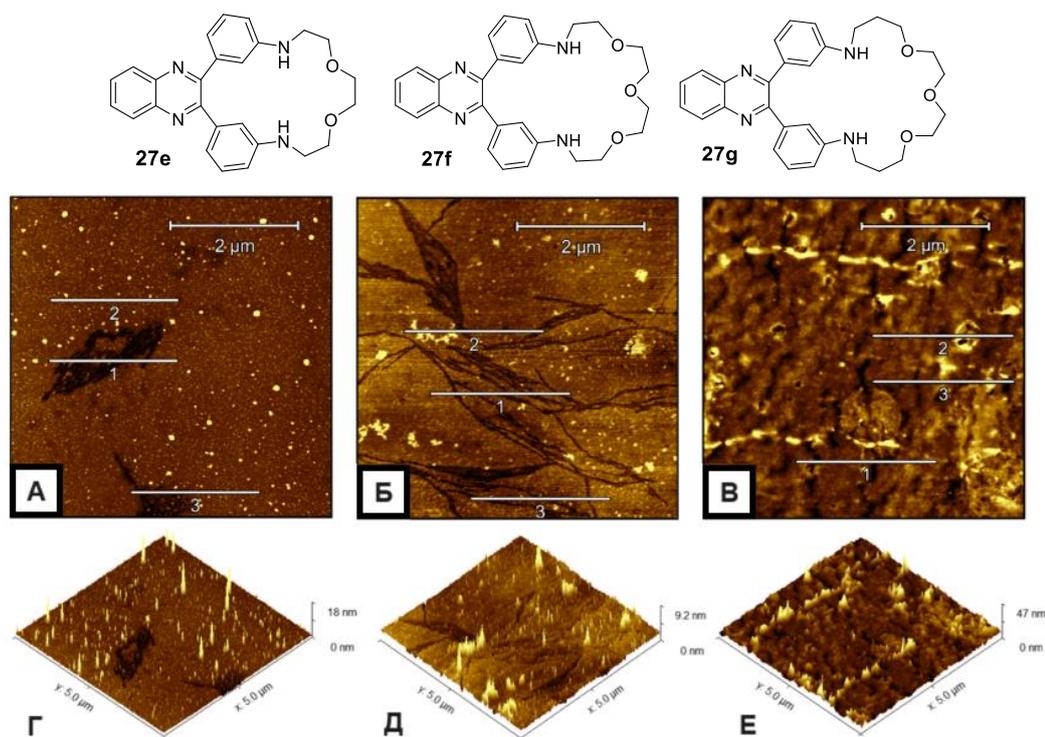


Рисунок 33. 2D и 3D АСМ изображения монослоёв Ленгмюра-Блоджетт макроциклов **27e** (а, г), **27f** (б, д) и **27g** (в, е) перенесённых на слюдяную подложку (20 мН/м, рН 5.5).

Полученные плёнки перенесены на слюдяные и кремниевые подложки при поверхностном давлении равном 20 мН/м и исследованы с помощью атомно-силовой микроскопии (на слюде) и флуоресцентной микроскопии (на кремнии).

Структура перенесённой плёнки полиоксадиазамacroциклов **27e-g** сильно зависит от длины макроциклического фрагмента. Исследование с помощью АСМ (рис. 33) показало, что макроцикл с коротким линкером **27e** образует плотную плёнку с небольшими агрегатами от 3 до 18 нм. Макроцикл с полостью среднего размера **27f** также образует плёнку с большим количеством дефектов и агрегатами, значительно различающимися по форме и размеру. Макроцикл **27g** с наибольшим размером полости образует на поверхности слюды самую неструктурированную плёнку с линейными агрегатами до 48 нм. Данный результат соотносится с проведенными ранее исследованиями, в которых установлено, что получение стабильных ленгмюровских монослоев из амфифильных макроциклов и их перенос на твёрдую подложку затруднены из-за гибкости макроцикла [234].

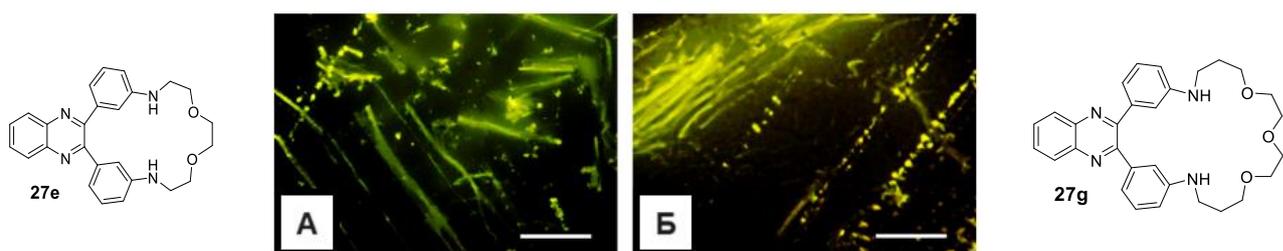


Рисунок 34. Флуоресцентные изображения монослоёв Ленгмюра-Блоджетт макроциклов **27e** (а) и **27g** (б) перенесённых на кремниевую подложку (20 мН/м, рН 5.5).

Перенесённые на слюду монослои обладают эмиссионными свойствами за счёт образования агрегатов, в отличие от плёнок на поверхности ванны Ленгмюра-Блоджетт и растворов. Для изучения эмиссионных свойств образующихся агрегатов, плёнки макроциклов **27e** и **27g** были перенесены на кремниевую подложку (рис. 34). Исследование методом флуоресцентной микроскопии показало, что природа подложки не влияет на качество переносимой плёнки, её плотность, а также размер и количество агрегатов. В случае макроцикла **27e** агрегаты в перенесённой плёнке меньше по размеру и равномернее распределены по поверхности подложки, в отличие от материала, полученного на основе макроцикла **27g** (рис. 34).

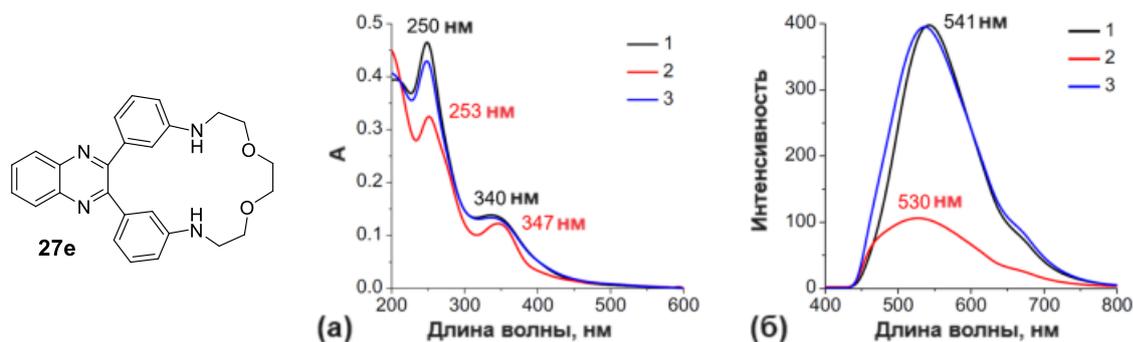


Рисунок 35. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) 20-ти слойной плёнки на основе макроцикла **27e** (1 – исходная 20-ти слойная плёнка, 2 – после обработки парами HCl, 3 – регенерированная парами NH₃).

Создать 20-слойную плёнку удалось только на основе короткого диоксадиазамacroцикла **27e**, в остальных случаях перенести несколько монослоёв не удалось. Полученный материал является рН чувствительным: при обработке плёнки парами HCl наблюдается небольшой батохромный сдвиг основного максимума поглощения и снижение интенсивности флуоресценции, сопровождающееся гипсохромным сдвигом (рис. 35).

Данные изменения, по-видимому, связаны с протонированием анилинового атома азота. Кроме того, обработка парами аммиака приводит к регенерации плёнки, что наблюдается в восстановлении исходных спектров поглощения и флуоресценции. К сожалению, полученная 20-ти слойная плёнка обладает слабой флуоресценцией, а также оказывается неустойчивой в водной среде из-за протонирования и вымывания молекул макроцикла.

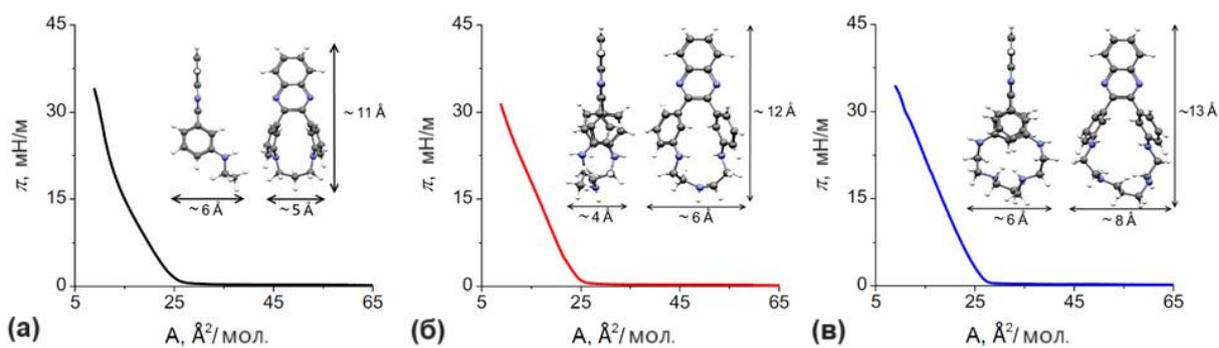


Рисунок 36. Изотермы поверхностного давления **27d** (а), **27i** (б) и **27p** (в) на поверхности деионизованной воды (рН = 5.5).

Макроциклы **27d**, **27i** и **27p** на основе полиаминов лучше собираются в монослои, что видно по характерным изотермам поверхностного давления (рис. 36), которые качественно отличаются от изотерм макроциклов **27e-g** (рис. 34). Ранее, на примере полиазамакроцикла **32q** показано, что полиаминовая цепь частично протонирована при нейтральном значении рН. Такое протонирование полиаминовой цепи на поверхности воды, по-видимому, способствует ориентации молекул. в результате чего молекулы в большей степени упорядочены и образуют более плотную плёнку (так в случае триоксадиазамакроцикла рост изотермы **27g** начинается с площади 95 \AA^2 на одну молекулу, в то время как в случае азамакроциклов **27d**, **27i** и **27p** – 25 \AA^2). Спектральные характеристики плёнок на основе полиазамакроциклов **27d**, **27i** и **27p** на поверхности воды соотносятся с характеристиками их истинных растворов, как и для полиоксадиазамакроциклов **27e-g**.

Полученные плёнки были перенесены на слюдяные и кремниевые подложки и исследованы с помощью атомно-силовой микроскопии (на слюде) и флуоресцентной микроскопии (на кремнии).

Морфология плёнок, полученных на основе полиазамакроциклов, значительно отличается от плёнок на основе полиоксадиазамакроциклов. Наибольшее количество агрегатов наблюдается в случае самого макроцикла с самой малой полостью **27d** (рис. 37), в то время как в случае короткого полиоксадиазамакроцикла **27e** наблюдается наименьшее количество агрегатов. Макроцикл **27i** на основе триамина образует меньше агрегатов, к тому же их размер в среднем значительно ниже. Макроцикл **27p** на основе тетрамина образует на поверхности слюды небольшие редкие сферические агрегаты.

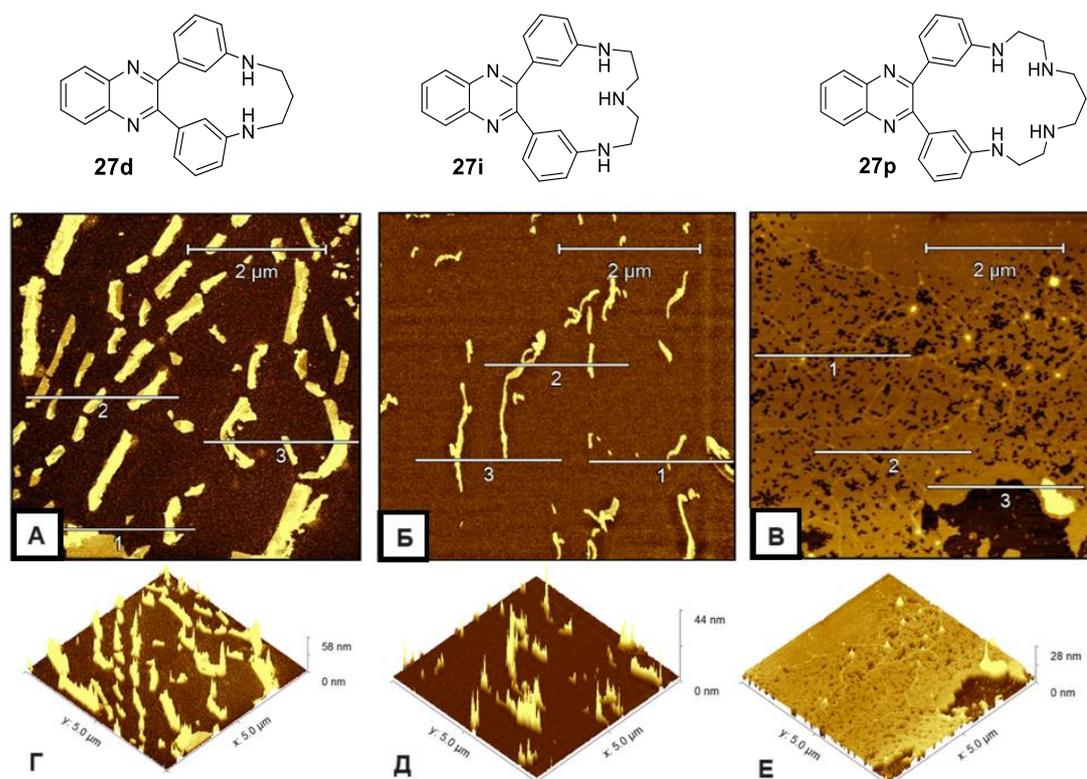


Рисунок 37. 2D и 3D АСМ изображения монослоёв Ленгмюра-Блоджетт макроциклов **27d** (а, г), **27i** (б, д) и **27p** (в, е) перенесённых на слюдяную подложку (20 мН/м, рН 5.5).

Исследование плёнок **27d** и **27i** методом флуоресцентной спектроскопии также показало, что наиболее регулярные плёнки на поверхности кремниевой подложки образует макроцикл **27d** с наименьшим размером полости (рис. 38).

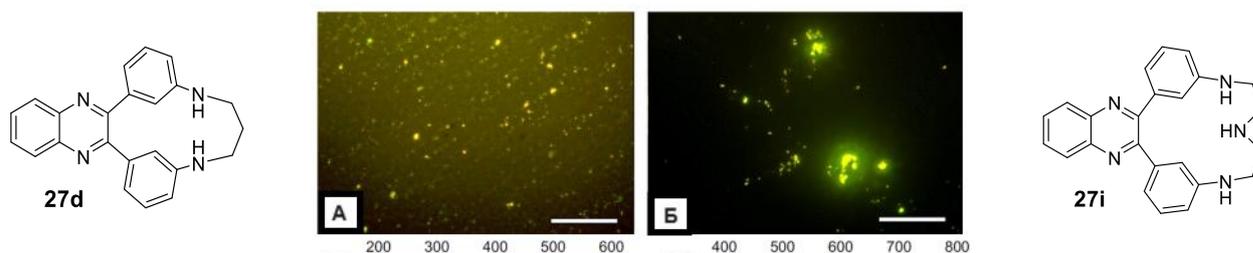


Рисунок 38. Флуоресцентные изображения монослоёв Ленгмюра-Блоджетт макроциклов **27d** (а) и **27i** (б) перенесённых на кремниевую подложку (20 мН/м, рН 5.5).

В случае полиазамакроциклов, многослойные плёнки удалось получить на основе всех исследуемых макроциклов. Материалы на основе макроцикла **27p** с длинным линкером, обладали наименьшим фотопоглощением каждого слоя, по сравнению с остальными соединениями, что, вероятно, обусловлено неполным переносом на каждой стадии. Полученные 27-слойные плёнки обладают светло-оранжевым цветом (на свету) и пурпурно-розовой флуоресценцией ($\lambda_{\text{ex}} = 356 \text{ nm}$), что можно наблюдать невооружённым глазом (рис. 39).

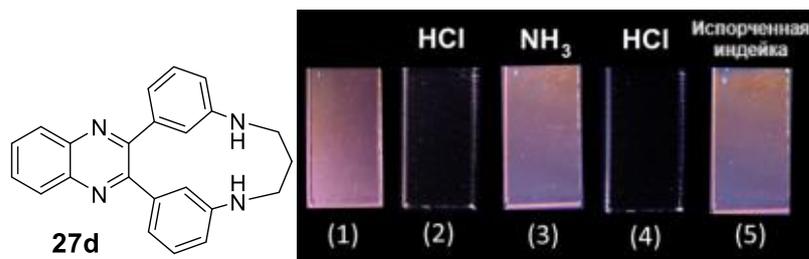


Рисунок 39. Изменение флуоресценции ($\lambda_{\text{ex}} = 356$ нм) 27-слойной плёнки макроцикла **27d** на кварцевом стекле (1) при последовательном воздействии паров HCl (2), аммиака (3), HCl (4), а также при выдерживании в закрытом сосуде в присутствии испорченной индейки (5).

Полученные 27-слойные плёнки соединений **27d,i,p** на поверхности кварца реагируют на присутствие кислот также, как и полиоксиадиамакроциклы **27e-g**, однако в данном случае изменения можно заметить невооружённым взглядом. На примере материала на основе **27d** показана возможность регенерации плёнки при воздействии паров аммиака или других аминов, которые выделяются, например, при порче некоторых продуктов питания (рис. 39), что позволяет использовать полученный материал для определения истечения их срока годности.

Таким образом, показано, что макроциклы **27** с короткой цепью образуют наиболее стабильные монослои, а наличие диалкиламиногрупп в макроциклическом фрагменте способствует ориентации молекул на поверхности водной субфазы за счёт частичного протонирования. На основе полиазамакроцикла **27d** создана pH-чувствительная 27-слойная плёнка, позволяющая невооружённым глазом определять в воздухе наличие аминов, выделяющихся при порче мяса индейки.

Многослойные материалы, созданные на основе макроциклов ряда **27** показали свою эффективность для детектирования pH в окружающей среде. Однако, из-за протонирования макроцикла и частичного вымывания молекул применение полученных материалов в водной среде невозможно. Обеспечить лучшее закрепление монослоя на поверхности подложки можно за счёт образования более стабильных и организованных монослоёв. В связи с этим была исследована возможность получения pH-чувствительных плёнок на основе молекул с явно выраженной амфифильностью, содержащих гидрофобные алкильные заместители.

На примере соединения **54p** исследована возможность создания устойчивых монослоёв Ленгмюра и перенесение их на подложку методом Ленгмюра-Шеффера (горизонтальный перенос) для определения pH водного раствора с помощью полученного материала.

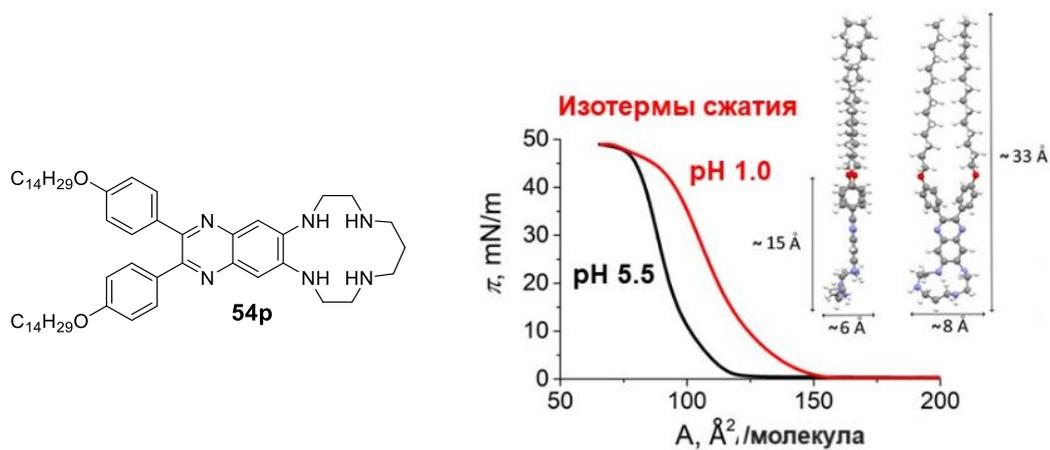


Рисунок 40. Изотермы сжатия монослоёв на основе соединения **54p** при рН = 5.5 (черный) и рН = 1.0 (красный).

Сборку монослоя проводили на поверхности деионизованной воды рН = 5.5 и 1.0 (рис. 40). Сочетание длинных алкоксильных заместителей и монопротонированного при нейтральном рН полиазамакроциклического фрагмента (что было показано на серии полиазамакроциклов **32**) обеспечивает лёгкую организацию монослоя, о чем свидетельствуют плавные изотермы сжатия. Стоит отметить, что рост изотермы сжатия при рН 1.0 начинается значительно раньше, чем при рН 5.5. Это происходит вследствие кулоновского отталкивания положительно заряженных дипротонированных молекул.

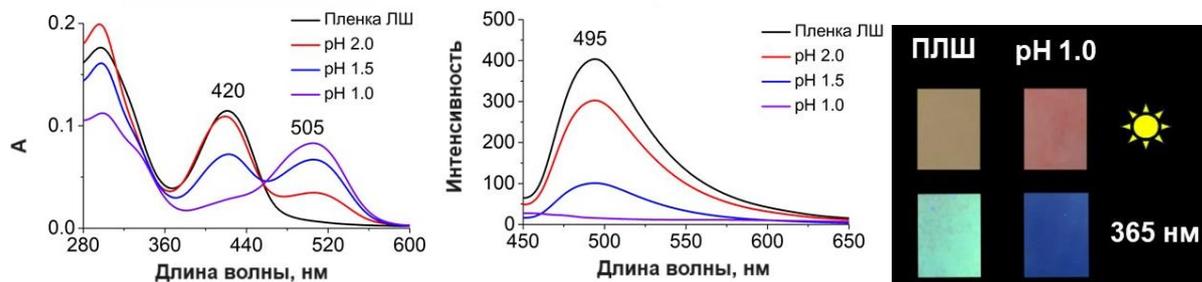


Рисунок 41. Спектры поглощения, флуоресценции и изображение 30-слойного материала на основе соединения **54p**, наблюдаемое невооружённым глазом, после выдерживания пластики в растворе с рН = 2.0, 1.5 и 1.0.

С помощью метода Ленгмюра-Шеффера на основе соединения **54p** получена 30-слойная плёнка на ПВХ подложке со спектрофотометрическими и флуориметрическими свойствами, характерными для аналогичного макроциклического хиноксалина **32p**. Окраску полученного материала и яркую голубую флуоресценцию материала можно наблюдать невооружённым взглядом (рис. 41). Благодаря более прочной фиксации молекул на поверхности подложки, с помощью данного материала можно определять рН водных сред без потери молекулярного слоя. Проведенные исследования показали, что выдерживание тестовых материалов в растворах с рН = 2.0, 1.5 и 1.0 приводит к батохромному сдвигу максимума поглощения и тушению

флуоресценции, что можно наблюдать как спектрофотометрически, так и невооружённым глазом (рис. 43).

Выше показано, что полученный водорастворимый лиганд **36** на основе 6-аминохиноксалина является селективным хемосенсором на катионы меди(II) в водной среде. В связи с этим была исследована возможность получения сенсорного материала на основе его амфифильного аналога – соединения **52** – содержащего дополнительные алкильные заместители.

На основе амфифильной молекулы **52** на поверхности водной субфазы получены монослои Ленгмюра. Плавная изотерма сжатия свидетельствует об эффективной генерации монослоя (рис. 42). Стоит отметить, что рост изотермы сжатия начинается при площади, занимаемой одной молекулой равной $\sim 300 \text{ \AA}^2$, что является максимальным значением среди изученных молекул. В качестве подложки, для создания сенсорного материала был использован оксид кремния, а сам монослой переносили на подложку методом Ленгмюра-Блоджетт.

Полученные плёнки обладают интенсивной флуоресценцией, в результате чего даже однослойная плёнка на основе лиганда **52** позволяет определять наличие катионов меди(II) в растворе. Обнаружено, что чувствительность полученного сенсорного материала на несколько порядков выше, чем чувствительность водорастворимого сенсора (предел обнаружения Cu^{2+} 10^{-7} M для **36**, 10^{-11} M для **52**). Такой результат достигается благодаря концентрированию анализируемого катиона на поверхности сенсорного материала. Во-вторых, сенсорный материал обладает обратным аналитическим сигналом: при связывании катионов меди(II) материалом на основе молекулы **52** происходит разгорание флуоресценции (рис. 42), в то время как при добавлении катионов меди(II) к водному раствору лиганда **36** происходит тушение флуоресценции. По-видимому, это связано с тем, что молекула амфифильного соединения **52** ориентирована рецепторным полиаминовым фрагментом к подложке, в результате чего при взаимодействии с катионом металла происходит изменение межмолекулярных взаимодействий внутри монослоя.

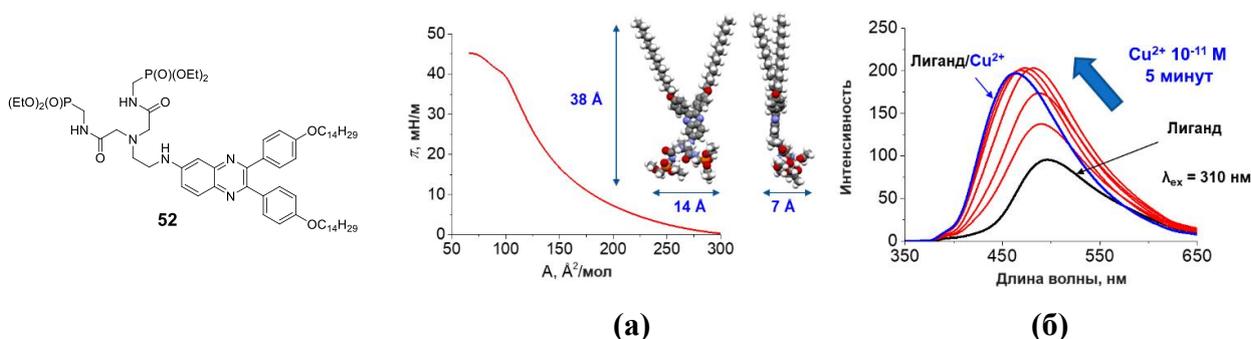


Рисунок 42. (а) Изотерма поверхностного натяжения соединения **52**; (б) спектры флуоресценции однослойной плёнки Ленгмюра-Блоджетт на подложке из SiO_2 при выдерживании в водном растворе перхлората меди(II).

В результате проведённых исследований показано, что макроциклические соединения ряда **27** образуют слои Ленгмюра на поверхности водной субфазы. Эффективность самосборки монослоёв и возможность переноса на подложку зависит от длины и природы макроциклического фрагмента. Показана возможность применения данных сенсорных материалов для обнаружения невооружённым глазом паров кислот и аминов в газовой фазе. На основе амфифильных молекул, содержащих длинные алкоксильные заместители, созданы сенсорные материалы, позволяющие детектировать рН водных сред (**54p**), а также определять наличие катионов меди(II) в растворе (**52**).

4. Экспериментальная часть

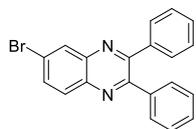
4.1. Материалы, методы и оборудование

Спектры ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C регистрировали на прибор “Bruker Avance-400” (рабочая частота 400.1, 100.6 и 162.5 МГц), в CDCl_3 , DMCO-d_6 , CD_3OD , CD_3CN и D_2O . В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа, DMCO-d_5 , CHD_2OD , CHD_2CN или HOD . Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов регистрировали на приборе “Bruker Daltonics Autoflex II” с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200, 300, 400, 600, 1000, 1500 в качестве внутренних стандартов. Масс-спектры ESI регистрировали на приборе “TripleTOF 5600+” с напряжением 5.5 кВ с использованием 0.1% раствора муравьиной кислоты в ацетнитриле в качестве элюента. Спектры УФ регистрировали в кварцевой кювете с оптического пути 1 см на приборах “Agilent Cary 60” и “Hitachi U-2900”, спектры флуоресценции регистрировали в кварцевой кювете с оптического пути 1 см на приборах “Horiba Fluoromax-2” и “Horiba Fluoromax-4”. Для измерения pH растворов использовали pH-метр «Mettler Toledo» с комбинированным пластиковым электродом LE4238 (калибровали по коммерческим буферным растворам pH = 4.01 и 7.00). Препаративную колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля марки “Merck” (40/60). Коммерчески доступные бензотиадиазол, бром, бромоводородную кислоту, боргидрид натрия, хлорид кобальта, соли тиазолия, ацетат меди, нитрат аммония, *o*-фенилендиамин, 4-бром-1,2-диаминобензол, 5-бром-2,3-диаминопиридин, *трет*-бутилат натрия, фосфиновые лиганды, диизопропилэтиламин, ацетат калия, 1-бромтетрадекан, 4-бромфенол, диметилэтилендиамин, диэтилоксалат, раствор бутиллития в гексане, полиоксадиамины и полиамины **1a-j**, **1-n**, **p-r** вводились в реакции без дополнительной очистки. Полиамины **1k** и **1o** в виде свободных оснований получали из коммерчески доступных гидрохлоридов обработкой щелочью в метаноле. Диоксан перегоняли над щелочью и абсолютировали перегонкой над натрием. Диэтил-(2-бромацетамидо)метилфосфонат **34** и монометилгомоциклен **1r** предоставлены лабораторией LAMREM Института Молекулярной химии университета Бургундии. Диоксан перегоняли над щелочью и абсолютировали перегонкой над натрием. Дихлорметан и ацетонитрил перегоняли над гидридом кальция. Метанол использовали свежеперегранным. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ синтезировали по описанному методу [235] и использовали без перекристаллизации.

4.2. Синтез исходных соединений

Общая методика (А) синтеза бромзамещённых 2,3-диарилхиноксалинов. В колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали *орто*-фенилендиамин (1 экв.) и 1,2-дифенилэтандион (1 экв.), добавляли изопропанол и кипятили при перемешивании в атмосфере аргона в течение 6 часов. Затем реакционную смесь помещали на ночь в

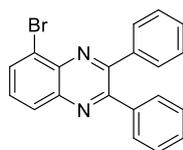
холодильник, выпавший осадок отделяли на стеклянном фильтре, промывали холодным изопропанолом и сушили в токе воздуха, затем в вакууме.



6-Бром-2,3-дифенилхиноксалин (2) [236] синтезировали по общей методике А из 700 мг (3.75 ммоль) 4-бром-1,2-диаминобензола и 786 мг (3.75 ммоль) 1,2-дифенилэтандиона, в 7.5 мл изопропанола. Выход 1.354 г (82%), коричневый порошок. Температура плавления 122-123°C (лит. 123 °C).

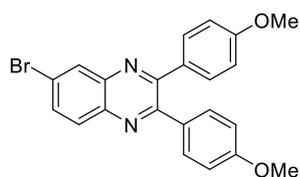
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 7.30-7.40 (м, 6H, CH(Ph)), 7.51 (д, $^3J=7.3$, 4H, CH(Ph)), 7.83 (дд, $^3J=9.0$, $^4J=2.1$, 1H, H7(Q)), 8.04 (д, $^3J=9.0$, 1H, H8(Q)), 8.36 (д, $^4J=2.1$, 1H, H5(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 123.9 (1C, C6, Q), 128.3 (4C, CH(Ph)), 129.0 (1C, CH(Ph)), 129.1 (1C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 129.8 (2C, CH(Ph)), 130.4 (1C, C8, Q), 131.4 (1C, C5, Q), 133.5 (1C, C7, Q), 138.4 (1C, C_{четв}(Ph)), 138.5 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.8 (1C, C_{четв}(4a/8a), Q), 141.7 (1C, C_{четв}(4a/8a), Q), 153.6 (1C, C2, Q), 154.2 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_2^+$: 361.034; найдено: 361.037.

5-Бром-2,3-дифенилхиноксалин (3) синтезировали по общей методике А из 596 мг (3.185 ммоль) 3-бром-1,2-диаминобензола **12** и 669 мг (3.185 ммоль) 1,2-дифенилэтандиона, в 6.4 мл изопропанола. Выход 903 мг (79%), светло-коричневый порошок. Температура плавления 162-163°C.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 7.31-7.40 (м, 6H, CH(Ph)), 7.53-7.64 (м, 5H, H7(Q), CH(Ph)), 8.06 (дд, $^3J=7.5$, $^4J=1.0$ 1H, H8(Q)), 8.13 (дд, $^3J=8.5$, $^4J=1.0$, 1H, H6(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 124.2 (1C, C5, Q), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.4 (2C, CH(Ph)), 128.9 (1C, C6, Q), 129.1 (1C, CH(Ph)), 129.2 (1C, CH(Ph)), 129.8 (2C, CH(Ph)), 130.0 (1C, C7, Q), 130.2 (2C, CH(Ph)), 133.2 (1C, C6, Q), 138.3 (1C, C_{четв}(Ph)), 138.5 (1C, C_{четв}(Ph)), 138.9 (1C, C_{четв}(4a/8a), Q), 141.8 (1C, C_{четв}(4a/8a), Q), 153.6 (1C, C2, Q), 153.9 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_2^+$: 361.0340; найдено: 361.0345.

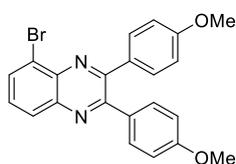
6-Бром-2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалин (4) синтезировали по общей методике А из 700 мг (2.6 ммоль) 1,2-бис(4-метоксифенил)этан-1,2-диона **17a**, 486 мг (2.6 ммоль) 4-бром-1,2-диаминобензола в 5.2 мл изопропилового спирта. Выход 997 мг (91%), бежевые кристаллы. Температура плавления 155-156°C.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 3.76 (с, 6H, OCH₃), 6.91-6.93 (м, 4H, CH(Ph)), 7.41-7.43 (м, 4H, CH(Ph)), 7.92 (дд, $^3J=9.0$, $^4J=2.0$, 1H, H7(Q)), 8.01 (д, $^3J=9.0$, 1H, H8(Q)), 8.06 (д, $^4J=2.0$, 1H, H5(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 55.3 (2C, OCH₃), 113.8 (4C, CH(Ph)), 123.3 (1C, C6, Q), 130.3 (1C, C8, Q), 131.2 (4C, CH(Ph)), 131.3 (1C, C5, Q), 133.0 (1C, C7, Q), 139.7 (2C,

$C_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 141.6 (2C, C4a, C8a, Q), 153.3 (1C, C2, Q), 153.7 (1C, C3, Q), 160.4 (2C, C(OMe)(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{18}BrN_2O_2^+$: 421.0551; найдено: 421.0541.

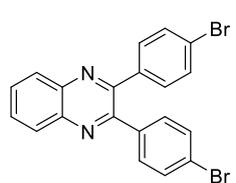
5-Бром-2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалин (5) синтезировали по общей методике А из



570 мг (3 ммоль) 3-бром-1,2-диаминобензола **12** и 823 мг (3 ммоль) 1,2-бис(4-метоксифенил)этандиона **17a**, в 6 мл изопропанола. Выход 885 мг (70%), жёлтый порошок. Температура плавления 146-147°C.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д., (J_{HH} , Гц)): 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 6.88 (м, 4H, CH(Ph)), 7.49-7.57 (м, 3H, H7(Q), CH(Ph)), 7.60-7.62 (м, 2H, CH(Ph)), 8.00 (дд, $^3J=7.5$, $^4J=0.9$, 1H, H8(Q)), 8.06 (дд, $^3J=8.4$, $^4J=0.9$, 1H, H6(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 55.3 (2C, OCH₃), 113.7 (2C, CH(Ph)), 113.9 (2C, CH(Ph)), 123.9 (1C, C5, Q), 128.7 (1C, C8, Q), 129.6 (1C, C7, Q), 131.0 (1C, CH(Ph)), 131.2 (2C, CH(Ph)), 131.7 (2C, CH(Ph)), 132.3 (1C, CH(Ph)), 132.8 (1C, C6, Q), 138.6 (1C, $C_{\text{четв}}(4a/8a)$, Q), 141.5 (1C, $C_{\text{четв}}(4a/8a)$, Q), 153.2 (1C, C2, Q), 153.4 (1C, C3, Q), 160.4 (1C, C(OMe)(Ph)), 160.5 (1C, C(OMe)(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{18}BrN_2O_2^+$: 421.055; найдено: 421.050.

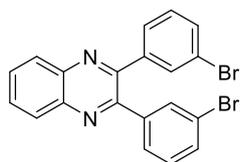
2,3-Бис(4-бромфенил)хиноксалин (6) [237] синтезировали по общей методике А из 957 мг



(2.6 ммоль) 1,2-бис(4-бромфенил)этан-1,2-диона **17b**, 281 мг (2.6 ммоль) 1,2-диаминобензола в 5.2 мл изопропанола. Выход 1.013 г (89%), бежевые кристаллы. Температура плавления 185-186°C (лит. 185-186°C).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д., (J_{HH} , Гц)): 7.39-7.41 (м, 4H, CH(Ph)), 7.49-7.51 (м, 4H, CH(Ph)), 7.77-7.80 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.13-8.16 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 123.7 (2C, CBr), 129.1 (2C, C5, C8, Q), 130.4 (2C, C6, C7, Q), 131.4 (4C, CH(Ph)), 131.6 (4C, CH(Ph)), 137.6 (2C, $C_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 141.2 (2C, C4a, C8a, Q), 151.9 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{13}Br_2N_2^+$: 438.9445; найдено: 438.9490.

2,3-Бис(3-бромфенил)хиноксалин (7) синтезировали по общей методике А из 3.56 г

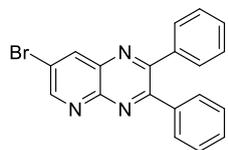


(9.67 ммоль) 1,2-бис(3-бромфенил)этан-1,2-диона **17c** и 1.046 г (9.68 ммоль) 1,2-диаминобензола в 21 мл изопропанола. Выход 4.15 г (98%). Температура плавления 180-181°C.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д., (J_{HH} , Гц)): 7.16 (т, $^3J=7.9$, 2H, CH(Ph)), 7.29 (д, $^3J=7.8$, 2H, CH(Ph)), 7.52 (д, $^3J=7.9$, 2H, CH(Ph)), 7.78-7.81 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.83 (с, 2H, CH(Ph)), 8.15-8.18 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 122.6 (2C, CBr), 128.5 (2C, CH(Ph)), 129.2 (2C, C5, C8, Q), 129.6 (2C, C6, C7, Q), 130.5 (2C, CH(Ph)), 132.0 (2C,

CH(Ph)), 132.7 (2C, CH(Ph)), 140.5 (2C, C4a, C8a, Q), 141.2 (2C, C_{четв.}(Ph)), 151.4 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₃Br₂N₂⁺: 438.944; найдено: 438.951.

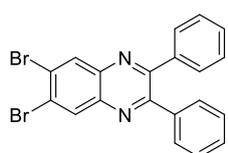
7-Бromo-2,3-дифенилпиридо[2,3-*b*]пиазин (8) [238] синтезировали по общей методике А из



672 мг (3.2 ммоль) 1,2-дифенилэтандиона и 346 мг (3.2 ммоль) 5-бром-2,3-диаминопиридина в 8 мл изопропанола. Выход 915 мг (79%). Температура плавления 132°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ_H, м.д, (J_{HH}, Гц)): 7.34-7.50 (м, 10H, CH(Ph)), 8.91 (д, ⁴J=2.0, 1H, H8(Het)), 9.22 (д, ⁴J=2.1, 2H, H6(Het)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ_C, м.д.): 120.7 (1C, C7, (Het)), 128.2 (5C, C8a, Q, CH(Ph)), 129.3 (1C, CH(Ph)), 129.4 (1C, CH(Ph)), 129.8 (4C, CH(Ph)), 136.0 (1C, C3, (Het)), 137.9 (1C, C_{четв.}(Ph)), 138.0 (1C, C_{четв.}(Ph)), 139.2 (1C, C8, (Het)), 147.7 (1C, C4a, (Het)), 155.0 (1C, C6, (Het)), 156.1 (1C, C2, (Het)). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₃BrN₃⁺: 362.0290; найдено: 362.0312.

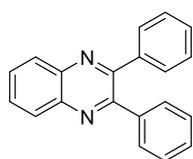
6,7-Дибром-2,3-дифенилхиноксалин (9) [239] синтезировали по общей методике А из 2.55 г



(9.6 ммоль) 4,5-дибром-1,2-диаминобензола **15** и 1.98 г (9.4 ммоль) 1,2-дифенилэтандиола, в 18.5 мл изопропанола. Выход 3.4 г (83%), коричневый порошок. Температура плавления 165-166°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{HH}, Гц)): 7.31-7.40 (м, 6H, CH(Ph)), 7.49 (д, ³J=7.3, 4H, CH(Ph)), 8.48 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 126.5 (2C, C6, C7, Q), 128.3 (4C, CH(Ph)), 129.3 (2C, CH(Ph)), 129.8 (4C, CH(Ph)), 133.1 (2C, C5, C8, Q), 138.2 (2C, C_{четв.}(Ph)), 140.3 (2C, C4a, C8a, Q), 154.5 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₂Br₂N₂⁺: 438.944; найдено: 438.946.

2,3-Дифенилхиноксалин (10) [240] синтезировали по общей методике А из 100 мг (0.93 ммоль)



1,2-диаминобензола и 195 мг (0.93 ммоль) 1,2-дифенилэтандиола, в 1.9 мл изопропанола. Выход 137 мг (52%), бежевый порошок. Температура плавления 124-125°C (лит. 125-126°C).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{HH}, Гц)): 7.30-7.40 (м, 6H, CH(Ph)), 7.50-7.55 (м, 4H, CH(Ph)), 7.74-7.80 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.17-8.23 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)).

4-Бром-1,2,5-бензотиадиазол (11) [198] В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой,



обратным холодильником и капельной воронкой, помещали 5 г (36.76 ммоль) 2,1,3-бензотиадиазола и 25 мл концентрированной бромоводородной кислоты, смесь перемешивали до образования однородной суспензии. К полученной суспензии по

каплям добавляли 1.4 мл (27.13 ммоль) брома при постоянном перемешивании в течение часа. Затем колбу нагрели до 147°C и кипятили в течение двух часов. После реакцию смесь

охладили до комнатной температуры и вылили в 500 мл холодной воды. Осадок отфильтровали и просушили в токе воздуха. Полученный осадок трижды перекристаллизовывали из минимального количества этанола. Выход 3.33 г (57%), бежевые кристаллы. Температура плавления 80°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 7.46 (дд, $^3J_1=7.3$, $^3J_2=8.8$, 1H, H6), 7.82 (дд, $^3J=7.3$, $^4J=0.9$, 1H, H7), 7.95 (дд, $^3J=8.8$, $^4J=0.9$, 1H, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 114.4 (1C, C3), 129.8 (1C, C6), 129.9 (1C, C5), 131.9 (1C, C4), 153.3 (1C, C1), 154.5 (1C, C2).

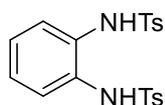
3-Бром-1,2-диаминобензол (12) [241] В колбу, снабженную обратным холодильником и



магнитной мешалкой, помещали 1 г (4.7 ммоль) 4-бром-2,1,3-бензотиадиазола и 8.8 мл метанола и перемешивали до образования однородной суспензии. Затем медленно добавляли 1.43 г (37.7 ммоль) тетрагидридобората натрия и 112 мг (0.47 ммоль) хлорида кобальта. Смесь кипятили при перемешивании с обратным холодильником в атмосфере аргона три часа, после чего охладили до комнатной температуры, черный осадок бориды кобальта отделили на бумажном фильтре. Растворитель упарили, твёрдый остаток растворили в воде, продукт экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединённые органические вытяжки высушили над сульфатом натрия и упарили. Выход 716 мг (83%), фиолетовое стекловидное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 4.58 (с, 2H, NH_2 (1)), 4.77 (с, 2H, NH_2 (2)), 6.32 (т, $^3J=7.8$, 1H, H5), 6.50 (дд, $^3J=7.7$, $^4J=1.4$, 1H, H6), 6.64 (дд, $^3J=8$, $^4J=1.4$, 1H, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ_{C} , м.д.): 108.4 (1C, C3), 113.2 (1C, C6), 118.2 (1C, C5), 120.0 (1C, C4), 132.1 (1C, C2), 136.4 (1C, C1).

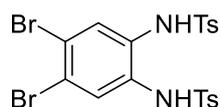
***N,N'*-(1,2-фенилен)бис(4-метилфенилсульфонамид) (13)** [242] В колбу, снабженную



магнитной мешалкой и термометром, помещали 38 мл сухого пиридина и 18 г (94.4 ммоль) *para*-толуолсульфонилхлорида. Реакционную смесь охладили до -10°C, после чего небольшими порциями добавили 5 г (46.24 ммоль) 1,2-диаминобензола. Смесь нагрели до комнатной температуры и оставили при перемешивании на ночь. После к смеси при перемешивании медленно добавили 15%-ю соляную кислоту до установления pH = 2. Выпавший осадок перекристаллизовывали из минимального количества этанола, отделяли на стеклянном фильтре и сушили в токе воздуха. Выход 15.1 г (78%), белый порошок. Температура плавления 208°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 2.28 (с, 6H, CH_3), 3.57 (с, 2H, NH), 6.82-6.90 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.12 (м, 4H, H3(Ts), H5(Ts)), 7.47 (м, 4H, H2(Ts), H6(Ts)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 21.4 (2C, CH_3), 125.3 (2C, C3, C6 (Ph)), 126.8 (2C, C4, C5 (Ph)), 127.4 (4C, C2, C6 (Ts)), 129.5 (4C, C3, C5 (Ts)), 130.7 (2C, C4 (Ts)), 135.4 (2C, C1 (Ts)), 144.0 (C, C1, C2 (Ph)).

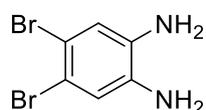
***N,N'*-(4,5-дибром-1,2-фенилен)бис(4-метилфенилсульфонамид) (14)** [243] В колбу,



снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, заполненную аргоном, помещали 60 мл ледяной уксусной кислоты и 6 г (73.2 ммоль) ацетата натрия, затем порциями добавили 15 г (36.01 ммоль) *N,N'*-(1,2-Фенилен)бис(4-метилфенилсульфонамида) **13**. Реакционную смесь охладили на ледяной бане, после чего по каплям добавляли 3.8 мл (73.8 ммоль) брома. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 110°C. После реакционную смесь охладили, вылили в 200 мл воды и перемешивали 1 час. Затем добавили 80 мл этанола, выпавший осадок отфильтровали на стеклянном фильтре и высушили в токе воздуха. Выход 18.07 г (87 %) бежевый порошок. Температура плавления 216°C (лит 218-220°C).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 2.36 (с, 6H, CH₃), 7.25 (с, 2H, H₃(Ph), H₆(Ph)), 7.38 (м, 4H, H₃(Ts), H₅(Ts)), 7.60 (м, 4H, H₂(Ts), H₆(Ts)), 9.64 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ_{C} , м.д.): 21.1 (2C, CH₃), 119.5 (2C, C₄, C₅ (Ph)), 126.7 (4C, C₃, C₆ (Ph)), 127.0 (2C, C₃, C₅ (Ts)), 130.0 (4C, C₂, C₆ (Ts)), 130.1 (2C, C₄ (Ts)), 135.6 (2C, C₁ (Ts)), 144.2 (2C, C₁, C₂ (Ph)).

4,5-Дибром-1,2-фенилендиамин (15) [244] В круглодонную колбу, снабжённую магнитной

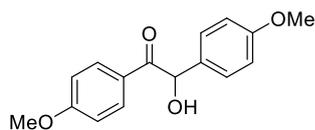


мешалкой, помещали (31.46 ммоль) *N,N'*-(4,5-дибром-1,2-фенилен)бис(4-метилфенилсульфонамид) **14** и 32 мл концентрированной серной кислоты и нагревали до 110°C в течение 2 часов. После реакционную смесь охладили и вылили в ледяную воду и нейтрализовали 50%-м раствором гидроксида натрия. Выпавший осадок отфильтровали на стеклянном фильтре, промыли водой, дихлорметаном и метанолом и высушили под вакуумом. Выход 7.96 г (95%). Температура плавления 156°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 4.04 (с, 4H, NH₂), 6.76 (с, 2H, H₃, H₆). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ_{C} , м.д.): 108.7 (2C, C₄, C₅), 117.1 (2C, C₃, C₆), 136.3 (2C, C₁, C₂).

Общая методика (Б) синтеза 2-гидрокси-1,2-бис(арил)этанонов. В круглодонную двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1,3-тиазолий хлорид (8 мольн.%). Колбу заполняли аргоном, после чего в реакционную смесь вносили этанол, ароматический альдегид и триэтиламин (8 мольн.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, после чего упаривали в вакууме. Твёрдый остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2 × 30 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Продукт **16a** выделяли методом градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир/CH₂Cl₂ 1:1 – 1:2, CH₂Cl₂. Продукты **16b** и **16c** вводили в следующую стадию без дополнительной очистки.

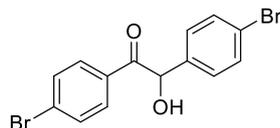
2-Гидрокси-1,2-бис(4-метоксифенил)этанон (16a) [200] синтезировали по общей методике **Б**



из 0.9 г (3 ммоль) соли тиазолия, 4.5 мл (37 ммоль) 4-метоксибензальдегида и 1.5 мл (0.3 моль) триэтиламина в 25 мл этанола. Элюент CH_2Cl_2 . Выход 2.11 г (42%), светло-жёлтые игольчатые кристаллы. Температура плавления 109°C .

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 3.74 (с, 3H, $\text{OCH}_3(\text{Ph}_2)$), 3.80 (с, 3H, $\text{OCH}_3(\text{Ph}_1)$), 4.41 (уш.с, 1H, OH), 5.85 (с, 1H, CH(OH)), 6.83-6.85 (м, 4H, $\text{H}_3(\text{Ph}_1)$, H (Ph_2)), 7.24-7.26 (м, 2H, $\text{H}_2(\text{Ph}_2)$), 7.89-7.91 (м, 2H, $\text{H}_2(\text{Ph}_1)$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 55.1 (1C, $\text{OCH}_3(\text{Ph}_2)$), 55.4 (1C, $\text{OCH}_3(\text{Ph}_1)$), 75.1 (1C, CH(OH)), 113.8 (2C, C3, C5 (Ph_2)), 114.4 (2C, C3, C5 (Ph_1)), 126.2 (1C, C1 (Ph_2)), 128.9 (2C, C2, C6 (Ph_2)), 131.5 (2C, C2, C6 (Ph_1)), 131.7 (1C, C1 (Ph_1)), 159.5 (1C, C4 (Ph_2)), 163.9 (1C, C4 (Ph_1)), 197.2 (1C, C=O).

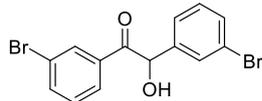
2-Гидрокси-1,2-бис(4-бромфенил)этанон (16b) [245] синтезировали по общей методике **Б** из



361 мг (1.3 ммоль) соли тиазолия, 3.2 мл (27 ммоль) 4-бромбензальдегида и 1.13 мл триэтиламина в 25 мл этанола. Выход 4.9 г (98%), вводили в следующую стадию без дополнительной очистки.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 4.50 (уш.с, 1H, OH), 5.85 (с, 1H, CH(OH)), 7.17-7.19 (м, 2H, $\text{H}_2(\text{Ph}_2)$, $\text{H}_6(\text{Ph}_2)$), 7.44-7.45 (м, 2H, $\text{H}_3(\text{Ph}_2)$, $\text{H}_5(\text{Ph}_2)$), 7.54-7.56 (м, 2H, $\text{H}_3(\text{Ph}_1)$, $\text{H}_5(\text{Ph}_1)$), 7.75-7.77 (м, 2H, $\text{H}_2(\text{Ph}_1)$, $\text{H}_6(\text{Ph}_1)$).

2-Гидрокси-1,2-бис(3-бромфенил)этанон (16c) [246] синтезировали по общей методике **Б** из



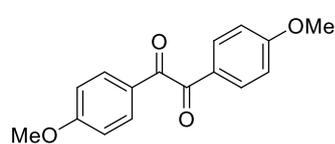
361 мг (1.3 ммоль) соли тиазолия, 3.2 мл (27 ммоль) 3-бромбензальдегида и 1.13 мл триэтиламина в 25 мл этанола. Выход 4.8 г (96%), вводили в следующую стадию без дополнительной очистки.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 4.46 (д, $^3J=5.8$, 1H, OH), 5.86 (д, $^3J=5.8$, 1H, CH(OH)), 7.18 (т, $^3J=7.6$, 1H, $\text{H}_5(\text{Ph}_2)$), 7.24 (дт, $^3J=7.6$, $^4J=1.8$, 1H, $\text{H}_6(\text{Ph}_2)$), 7.27 (т, $^3J=7.9$, 1H, $\text{H}_5(\text{Ph}_1)$), 7.41 (ддд, $^3J=7.6$, $^4J=1.8$, $^4J=1.5$, 1H, $\text{H}_4(\text{Ph}_2)$), 7.47 (т, $^4J=1.8$, 1H, $\text{H}_2(\text{Ph}_2)$), 7.65 (ддд, $^3J=7.9$, $^4J=1.8$, $^4J=1.0$, 1H, $\text{H}_4(\text{Ph}_1)$), 7.76 (ддд, $^3J=7.9$, $^4J=1.8$, $^4J=1.0$, 1H, $\text{H}_6(\text{Ph}_1)$), 8.05 (т, $^4J=1.8$, 1H, $\text{H}_2(\text{Ph}_1)$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 75.6 (1C, CH(OH)), 123.2 (2C, CBr(Ph)), 126.3 (1C, CH(Ph)), 127.5 (1C, CH(Ph)), 130.3 (1C, CH(Ph)), 130.7 (1C, CH(Ph)), 132.0 (2C, CH(Ph)), 134.9 (1C, C1 (Ph_2)), 137.0 (2C, CH(Ph)), 140.5 (1C, C1 (Ph_1)), 197.2 (1C, C=O).

Общая методика (В) синтеза 1,2-бис(арил)этан-1,2-дионов. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 2-гидрокси-1,2-диарилэтанон, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 мольн.%), NH_4NO_3 (1.3 экв.) и смесь уксусной кислоты с водой (4:1). Смесь кипятили с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 20 часов. Реакционной

смеси давали остыть, добавляли 15 мл воды и отфильтровали полученное вещество на стеклянном фильтре. Полученный жёлтый осадок промывали холодным этанолом, сушили на фильтре в токе воздуха, а затем – в эксикаторе при пониженном давлении.

1,2-Бис(4-метоксифенил)этан-1,2-дион (17а) [246] синтезировали по общей методике **В** из

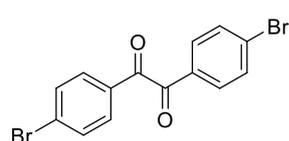


2.11 г (7.8 ммоль) 2-гидрокси-1,2-бис(4-метоксифенил)этанона **16а**, 15 мг (0.078 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.87 г (10.9 ммоль) NH_4NO_3 в 7.8 мл смеси уксусной кислоты с водой (4:1). Выход 1.69 г (81%),

светло-жёлтые игольчатые кристаллы. Температура плавления 128°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 3.87 (с, 6H, OCH_3), 6.95-6.97 (м, 4H, H3, H5), 7.93-7.95 (м, 4H, H2, H6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 55.6 (2C, OCH_3), 114.2 (4C, C3, C5), 126.2 (2C, C1), 132.3 (4C, C2, C6), 164.8 (2C, C4), 193.5 (2C, C=O).

1,2-Бис(4-бромфенил)этан-1,2-дион (17b) [245] синтезировали по общей методике **В** из 5 г

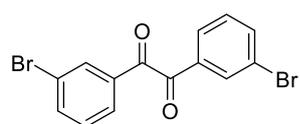


(13.5 ммоль) 2-гидрокси-1,2-бис(3-бромфенил)этанона **16b**, 30 мг (0.15 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.35 г (16.9 ммоль) NH_4NO_3 в 14 мл смеси уксусной кислоты с водой (4:1). Выход 4.4 г (88%), светло-жёлтые

игольчатые кристаллы. Температура плавления 128-130°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 7.66-7.68 (м, 4H, H3, H5), 7.82-7.84 (м, 4H, H2, H6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 130.7 (2C, $\text{CBr}(\text{Ph})$), 131.3 (2C, C1 (Ph)), 132.5 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 132.8 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 192.5 (2C, C=O).

1,2-Бис(3-бромфенил)этан-1,2-дион (17с) [246] синтезировали по общей методике **В** из 5 г



(13.5 ммоль) 2-гидрокси-1,2-бис(3-бромфенил)этанона **16с**, 30 мг (0.15 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.35 г (16.9 ммоль) NH_4NO_3 в 14 мл смеси уксусной кислоты с водой (4:1). Выход 3.7 г (74%), светло-жёлтые

игольчатые кристаллы. Температура плавления 128-130°C.

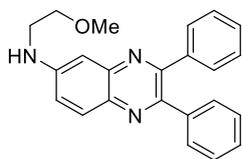
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 7.40 (т, $^3J=7.9$, 2H, H5), 7.79 (ддд, $^3J=8.0$, $^4J=1.9$, $^4J=1.0$ 2H, H4), 7.87 (дт, $^3J=7.7$, $^4J=1.0$, 2H, H6), 8.11 (т, $^4J=1.7$, 2H, H2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 123.4 (2C, $\text{CBr}(\text{Ph})$), 128.6 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 130.7 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 132.6 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 134.4 (2C, C1 (Ph)), 138.0 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 191.9 (2C, C=O).

4.3. Синтез аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина методом палладий-катализируемого аминирования

Общая методика (Г) палладий-катализируемого аминирования бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов метоксиэтиламино. В двугорлую колбу, снабжённую магнитной

мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.25 ммоль бромзамещённого 2,3-дифенилхиноксалина **2-9**, Pd(dba)₂ (4-8 мольн.%), BINAP (4.5-9 мольн.%). Заполняли колбу аргоном. В токе сухого аргона в колбу помещали абсолютированный диоксан (2.5 мл) и после перемешивания в течение 2-3 мин добавляли 0.25-1.00 ммоль амина **1a** и 0.375 – 0.75 ммоль *трет*-бутоксид натрия, реакционную смесь кипятили в течение 8-24 ч в атмосфере аргона. По завершении реакции осадок отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – MeOH 200:1 – 50:1

N-(2-Метоксиэтил)-2,3-дифенилхиноксалин-6-амин (18a) синтезировали по общей методике

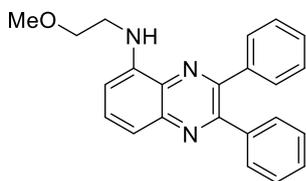


Г из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 19 мг (0.25 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 200:1. Выход 79 мг (89%), жёлтое

маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.40 (с, 3H, OCH₃), 3.44 (т, ³J=5.3, 2H, CH₂NH), 3.68 (т, ³J=5.3, 2H, CH₂O), 7.07 (д, ⁴J=2.5, 1H, H5(Q)), 7.13 (дд, ³J=9.0, ⁴J=2.5, 1H, H7(Q)), 7.26-7.33 (м, 6H, CH(Ph)), 7.44-7.50 (м, 4H, CH(Ph)), 7.91 (д, ³J=9.0, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 43.2 (1C, CH₂NH), 58.8 (1C, OCH₃), 70.3 (1C, OCH₂), 103.4 (1C, C5, Q), 122.5 (1C, C7, Q), 128.0 (1C, C8, Q), 128.1 (4C, CH(Ph)), 128.4 (2C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 136.3 (2C, C8a, C4a, Q), 139.5 (2C, C_{четв}(Ph)), 148.8 (1C, C2, Q), 149.2 (1C, C6, Q), 153.1 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+Na]⁺ вычислено для C₂₃H₂₁N₃NaO⁺: 378.1582; найдено: 378.1583.

N-(2-Метоксиэтил)-2,3-дифенилхиноксалин-5-амин (19a) синтезировали по общей методике



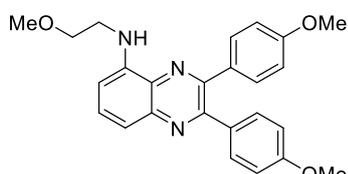
Г из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 19 мг (0.25 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂. Выход 65 мг (73%), жёлтое

маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.42 (с, 3H, OCH₃), 3.55 (т, ³J=5.5, 2H, CH₂NH), 3.73 (т, ³J=5.5, 2H, CH₂O), 6.75 (д, ³J=7.1, 1H, H6(Q)), 7.30-7.37 (м, 6H, CH(Ph)), 7.44 (дд, ³J=8.3, ⁴J=1.0, 1H, H8(Q)), 7.48-7.53 (м, 4H, CH(Ph)), 7.61 (т, ³J=7.7, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 43.3 (1C, CH₂NH), 58.9 (1C, OCH₃), 70.8 (1C, OCH₂), 105.3 (1C, C6, Q), 115.3(1C, C8, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.5 (1C, CH(Ph)), 128.7 (1C, CH(Ph)), 129.8 (2C, CH(Ph)), 130.0 (2C, CH(Ph)), 131.3 (2C, C_{четв}(Ph)), 131.5 (1C, C7, Q), 139.1 (1C,

$C_{четв}(4a/8a)$, Q), 141.6 (1C, C5, Q), 144.6 (1C, $C_{четв}(4a/8a)$, Q), 149.5 (1C, C3, Q), 153.3 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{22}N_3O^+$: 356.1763; найдено: 356.1775.

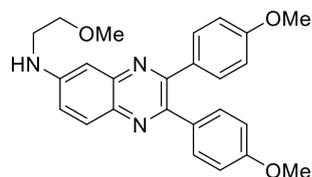
***N*-(2-Метоксиэтил)-2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалин-5-амин (20a)** синтезировали по



общей методике Г из 105 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалина **5** и 19 мг (0.25 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 200:1. Выход 70 мг (68%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д, (J_{HH} , Гц)): 3.42 (с, 3H, $(CH_2)OCH_3$), 3.53 (кв, $^3J=5.6$, 2H, CH_2NH), 3.71 (т, $^3J=5.6$, 2H, CH_2O), 3.82 (с, 3H, $(Ph)OCH_3$) 3.81 (с, 3H, $(Ph)OCH_3$), 6.31 (т, $^4J=5.6$, 1H, NH), 6.68 (д, $^3J=7.3$, 1H, H6(Q)), 6.84-6.86 (м, 4H, $CH(Ph)$), 7.35 (дд, $^3J=8.5$, $^4J=0.8$, 1H, H8(Q)), 7.44-7.49 (м, 4H, $CH(Ph)$), 7.54 (т, $^3J=8.2$, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 43.1 (1C, CH_2NH), 55.2 (2C, $(Ph)OCH_3$), 58.9 (1C, $(CH_2)OCH_3$), 70.8 (1C, OCH_2), 104.6 (1C, C6, Q), 113.5(2C, $CH(Ph)$), 113.7 (2C, $CH(Ph)$), 115.1 (1C, C8, Q), 131.0 (1C, C7, Q), 131.1 (2C, $CH(Ph)$), 131.3 (2C, $CH(Ph)$), 131.8 (1C, C4a Q), 132.0 (1C, C8a, Q), 141.7 (1C, C5, Q), 144.7 (2C, $C_{четв}(Ph)$), 149.0 (1C, C3, Q), 152.9 (1C, C2, Q), 159.8 (1C, $C(OCH_3)(Ph)$), 159.9 (1C, $C(OCH_3)(Ph)$). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{26}N_3O_3^+$: 416.1974; найдено: 416.2016.

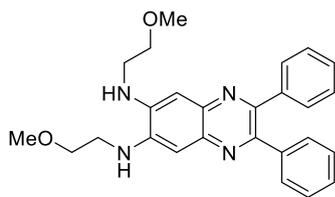
***N*-(2-Метоксиэтил)-2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалин-6-амин (21a)** синтезировали по



общей методике Г из 105 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-бис(4-метоксифенил)хиноксалина **4** и 19 мг (0.25 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1. Выход 87 мг (83%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д, (J_{HH} , Гц)): 3.35-3.45 (м, 5H, CH_2NH , $(CH_2)OCH_3$), 3.66 (т, $^3J=5.6$, 2H, CH_2O), 3.79 (с, 6H, $(Ph)OCH_3$), 4.58 (с, 1H, NH), 6.79-6.86 (м, 4H, $CH(Ph)$), 7.01 (д, $^4J=2.1$, 1H, H5(Q)), 7.08 (дд, $^3J=9.0$, $^4J=2.4$, 1H, H7(Q)), 7.38-7.45 (м, 4H, $CH(Ph)$), 7.85 (д, $^3J=9.0$, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 43.2 (1C, CH_2NH), 55.2 (2C, $(Ph)OCH_3$), 58.8 (1C, $(CH_2)OCH_3$), 70.4 (1C, OCH_2), 103.5 (1C, C5, Q), 113.6 (4C, $CH(Ph)$), 122.0 (1C, C7, Q), 129.6 (1C, C8, Q), 131.0 (2C, $CH(Ph)$), 131.1 (2C, $CH(Ph)$), 132.2 (2C, C4a, C8a Q), 136.0 (1C, $C_{четв}(Ph)$), 143.3 (1C, $C_{четв}(Ph)$), 148.5 (1C, C2, Q), 148.9 (1C, C6, Q), 152.7 (1C, C3, Q), 159.5 (1C, $C(OCH_3)(Ph)$), 159.8 (1C, $C(OCH_3)(Ph)$). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{26}N_3O_3^+$: 416.1974; найдено: 416.2001

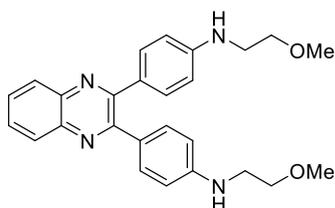
***N,N'*-Бис(2-метоксиэтил)-2,3-дифенилхиноксалин-6,7-диамин (22a)** синтезировали по общей



методике Г из 111 мг (0.25 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 75 мг (1 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 12 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 16 мг BINAP (9 мольн.%) и 72 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 64 мг (59%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.39 (с, 6H, CH₃), 3.44 (кв, ³J=5.1, 4H, CH₂NH), 3.71 (т, ³J=5.1, 4H, OCH₂), 4.39 (т, ³J=5.1, 2H, NH), 7.15 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.27-7.29 (м, 6H, CH(Ph)), 7.46-7.49 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 43.5 (2C, CH₂NH), 58.7 (2C, OCH₂), 70.2 (2C, CH₃O), 104.9 (2C, C5, C8, Q), 127.7 (2C, CH(Ph)), 128.0 (4C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 138.4 (2C, C4a, C8a, Q), 140.0 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.8 (2C, C6, C7, Q), 149.0 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₈N₄O₂⁺: 429.2285; найдено 429.2266.

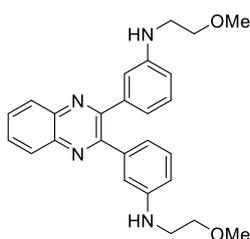
4,4'-(Хиноксалин-2,3-диил)бис(*N*-(2-метоксиэтил)анилин (23a) синтезировали по общей



методике Г из 110 мг (0.25 ммоль) 2,3-бис(4-бромфенил)хиноксалина **6** и 56 мг (0.75 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в присутствии 12 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 14 мг BINAP (9 мольн.%) и 72 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 79 мг (74%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.29 (т, ³J=5.0, 4H, CH₂NH), 3.37 (с, 6H, OCH₃), 3.58 (т, 4H, OCH₂), 6.55-6.57 (м, 4H, CH(Ph)), 7.41-7.43 (м, 4H, CH(Ph)), 7.61-7.64 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.04-8.05 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 43.2 (1C, CH₂NH), 58.8 (2C, OCH₃), 70.8 (2C, OCH₂), 112.5 (4C, CH(Ph)), 128.5 (2C, C_{четв}(Ph)), 128.7 (2C, C5, C8, Q), 128.8 (1C, C6, C7, Q), 131.0 (4C, CH(Ph)), 140.8 (2C, C4a, C8a, Q), 148.6 (2C, CN(Ph)), 153.4 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₉N₄O₂⁺: 429.2291; найдено: 429.2290.

3,3'-(Хиноксалин-2,3-диил)бис(*N*-(2-метоксиэтил)анилин (24a) синтезировали по общей

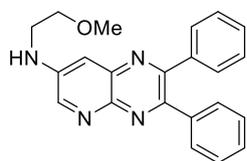


методике Г из 110 мг (0.25 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина и 56 мг (0.75 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в присутствии 12 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 14 мг BINAP (9 мольн.%) и 72 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 50:1. Выход 100 мг (93%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.19 (т, ³J=5.0, 4H, CH₂NH), 3.35 (с, 6H, OCH₃), 3.50 (т, ³J=5.0, 4H, OCH₂), 4.05 (уш.с, 2H, NH), 6.61 (д, ³J=8.2, 2H, CH(Ph)), 6.84 (с, ³J=8.7, 4H, CH(Ph)), 7.10 (т, ³J=8.1, 2H, CH(Ph)), 7.71-7.74 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.13-8.16 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 43.3 (1C, CH₂NH),

58.6 (2C, OCH₃), 70.7 (2C, OCH₂), 113.8 (2C, CH(Ph)), 114.0 (2C, CH(Ph)), 119.2 (2C, CH(Ph)), 128.9 (2C, C5, C8, Q), 129.0 (2C, CH(Ph)), 129.6 (1C, C6, C7, Q), 140.0 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C_{четв}(Ph)), 148.0 (2C, CN(Ph)), 153.9 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₉N₄O₂⁺: 429.2291; найдено: 429.2293.

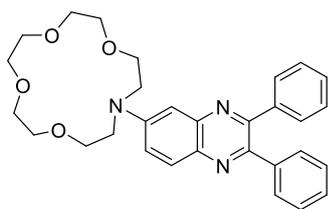
***N*-(2-метоксиэтил)-2,3-дифенилпиридо[2,3-*b*]пиазин-7-амин (25a)** синтезировали по общей



методике Г из 91 мг (0.25 ммоль) 7-бром-2,3-дифенилпиридо[2,3-*b*]пиазина **8** и 19 мг (0.25 ммоль) метоксиэтиламина **1a**, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 50:1. Выход 62 мг (70%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 3.36 (с, 3H, CH₃O), 3.38-3.40 (м, 2H, CH₂NH), 3.61-3.65 (м, 2H, CH₂O), 7.25-7.33 (м, 7H, H8(Het), CH(Ph)), 7.48-7.54 (м, 4H, CH(Ph)), 8.71 (д, ⁴*J*=3.0, 1H, H6(Het)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 42.8 (1C, CH₂NH), 58.7 (1C, OCH₃), 69.9 (1C, OCH₂), 109.3 (1C, C8, (Het)), 127.8 (2C, CH(Ph)), 128.1 (2C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 128.7 (1C, CH(Ph)), 129.6 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, CH(Ph)), 138.0 (1C, C8a, (Het)), 138.5 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.0 (1C, C_{четв}(Ph)), 143.7 (1C, C4a, (Het)), 145.2 (1C, C7, (Het)), 147.4 (1C, C6, (Het)), 150.5 (1C, C3, (Het)), 154.1 (1C, C2, (Het)). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₂₂H₂₁N₄O⁺: 357.1715; найдено: 357.1763.

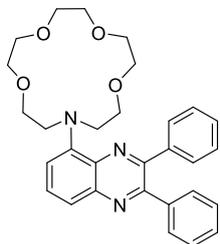
Общая методика (Д) палладий-катализируемого аминирования бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов 1-аза-15-краунэфиром-5. В двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.25 ммоль бромзамещённого 2,3-дифенилхиноксалина **2**, **3**, **6-8**, Pd(dba)₂ (8 мольн.%), DavePhos (9 мольн.%), заполняли колбу аргоном. В токе сухого аргона в колбу помещали абсолютированный диоксан (2.5 мл) и после перемешивания в течение 2-3 мин добавляли 0.25-1.00 ммоль амина **1b** и 0.375 – 0.75 ммоль *трет*-бутоксид натрия, реакционную смесь кипятили в течение 24 ч в атмосфере аргона. По завершении реакции осадок отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном, объединенные фильтраты упаривали в вакууме, растворяли в дихлорметане (30 мл), промывали деионизованной водой (2 × 30 мл). Объединённые водные фракции промывали дихлорметаном (2 × 30 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над молекулярными ситами 3Å и упаривали. Полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – MeOH 200:1 – 35:1

2,3-Дифенил-6-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)хиноксалин (18b)

синтезировали по общей методике Д из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 55 мг (0.25 ммоль) 1-аза-15-краун-5 **1b**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 9 мг DavePhos (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 37 мг (30%), жёлтое маслообразное

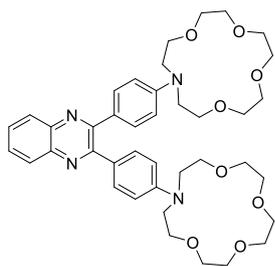
вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{HH}, Гц)): 3.63 (с, 4H, OCH₂), 3.67 (с, 8H, OCH₂), 3.76 (т, ³*J*=6.1, 4H, CH₂N), 3.86 (т, ³*J*=6.1, 4H, OCH₂), 7.10 (д, ⁴*J*=2.8, 1H, H5(Q)), 7.26-7.32 (м, 6H, CH(Ph)), 7.37 (дд, ³*J*=9.4, ⁴*J*=2.8, 1H, H7(Q)), 7.42-7.48 (м, 4H, CH(Ph)), 7.97 (д, ³*J*=9.4, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 53.1 (2C, C12, C14, cr), 68.4 (2C, C2, C9, cr), 70.0 (2C, C3, C8, cr), 70.3 (2C, C11, C15, cr), 71.3 (2C, C5, C6, cr), 104.7 (1C, C5, Q), 119.3 (1C, C7, Q), 127.9 (1C, CH(Ph)), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.1 (2C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 129.8 (1C, C8, Q), 135.2 (1C, C4a, Q), 139.6 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.8 (1C, C_{четв}(Ph)), 143.2 (1C, C8a, Q), 148.7 (1C, C2, Q), 148.8 (1C, C3, Q), 153.5 (1C, C6, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₃₄N₃O₄⁺: 500.255; найдено: 500.251.

2,3-Дифенил-5-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)хиноксалин (19b)

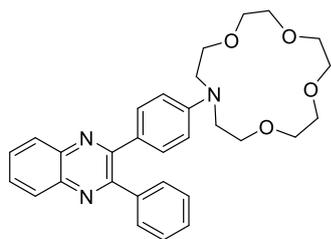
синтезировали по общей методике Д из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 55 мг (0.25 ммоль) 1-аза-15-краун-5 **1b**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 9 мг DavePhos (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 24 мг (19%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{HH}, Гц)): 3.66 (уш.с. 12H, CH₂N, OCH₂), 3.94 (м, 8H, OCH₂), 7.06 (д, ³*J*=6.4, 1H, H6(Q)), 7.26-7.34 (м, 6H, CH(Ph)), 7.45-7.49 (м, 2H, H7(Q), H8(Q)), 7.51-7.60 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 54.6 (2C, C12, C14, cr), 70.0 (2C, C2, C9, cr), 70.2 (2C, C3, C8, cr), 70.3 (2C, C11, C15, cr), 71.1 (2C, C5, C6, cr), 113.4 (1C, C6, Q), 118.7 (1C, C8, Q), 127.9 (2C, CH(Ph)), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 128.6 (1C, CH(Ph)), 129.8 (2C, CH(Ph)), 130.0 (2C, CH(Ph)), 130.2 (1C, C7, Q), 134.5 (1C, C8a, Q), 139.2 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.3 (1C, C_{четв}(Ph)), 142.6 (1C, C4a, Q), 147.1 (1C, C5, Q), 148.6 (1C, C3, Q), 152.0 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₃₄N₃O₄⁺: 500.2549; найдено: 500.2548.

2,3-Бис[4-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил]хиноксалин (23b)

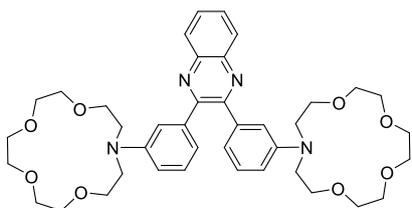
синтезировали по общей методике Д из 110 мг (0.25 ммоль) 2,3-бис(4-бромфенил)хиноксалина **6** и 138 мг (0.63 ммоль) 1-аза-15-краун-5 **1b**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 9 мг DavePhos (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 50:1. Выход 98 мг (55%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{HH}, Гц)): 3.50-3.65 (м, 32H, OCH₂), 3.70-3.75 (м, 8H, CH₂N), 6.59-6.61 (м, 4H, CH(Ph)), 7.47-7.49 (м, 4H, CH(Ph)), 7.59-7.62 (м, 2H, H₆(Q), H₇(Q)), 8.02-8.04 (м, 2H, H₅(Q), H₈(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 52.5 (4C, C₁₂, C₁₄, cr), 68.4 (4C, C₂, C₉, cr), 70.0 (4C, C₃, C₈, cr), 70.2 (4C, C₁₁, C₁₅, cr), 71.3 (4C, C₅, C₆, cr), 111.0 (4C, CH(Ph)), 128.3 (2C, C₅, C₈, Q), 128.6 (1C, C_{четв}(Ph)), 128.8 (2C, C_{4a}, C_{8a}, Q), 128.9 (2C, C₂, C₃, Q), 129.0 (2C, CN(Ph)), 129.6 (4C, CH(Ph)), 131.3 (2C, C₆, C₇, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₃N₄O₈⁺: 717.2863; найдено: 717.3832

13-(4-(3-Фенилхиноксалин-2-ил)фенил)-1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан (26)

выделен в качестве побочного продукта в синтезе соединения **23b**. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 19 мг (15%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{HH}, Гц)): 3.57-3.70 (м, 16H, OCH₂), 3.74 (т, ³J=6.0, 4H, CH₂N), 6.57-6.59 (м, 2H, CH(Ph)), 7.36-7.40 (м, 3H, CH(Ph)), 7.41 (д, ³J=8.9, 2H, CH(Ph)), 7.59-7.61 (м, 2H, H₆, H₇, Q), 7.66-7.75 (м, 2H, CH(Ph)), 8.12 (м, 2H, H₅, H₈, Q). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 52.5 (2C, C₁₂, C₁₄, cr), 68.4 (2C, C₂, C₉, cr), 70.0 (2C, C₃, C₈, cr), 70.2 (2C, C₁₁, C₁₅, cr), 71.3 (2C, 5, 6, cr), 111.0 (2C, CH(Ph)), 125.8 (1C), 128.3 (2C, CH(Ph)), 128.6 (1C, CH), 128.9 (1C, CH), 128.9 (1C, CH), 129.0 (1C, CH), 129.6 (3C, CH(Ph)), 131.3 (2C, CH(Ph)), 140.0 (1C), 140.6 (1C), 141.5 (1C), 148.1 (1C, CN(Ph)), 153.1 (1C, C_{четв}(2/3), Q), 153.3 (1C, C_{четв}(2/3), Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₃₄N₃O₄⁺: 500.2549; найдено: 500.2529.

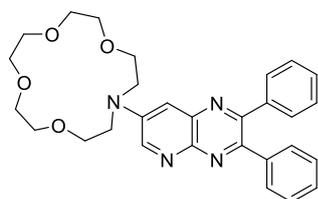
2,3-Бис-[3-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил]хиноксалин (24b)

синтезировали по общей методике Д из 110 мг (0.25 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 138 мг (0.63 ммоль) 1-аза-15-краун-5 **1b**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 9 мг DavePhos (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 33:1. Выход 64 мг (36%),

жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 3.42-3.48 (м, 8H, OCH_2), 3.55-3.67 (м, 32H, CH_2N , OCH_2), 6.65-6.70 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 6.95 (д, $^3J=7.6$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.22 (т, $^3J=7.8$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.73-7.75 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.14-8.16 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 52.5 (4C, C12, C14, cr), 68.5 (4C, C2, C9, cr), 70.1 (4C, C3, C8, cr), 70.2 (4C, C11, C15, cr), 71.2 (4C, C5, C6, cr), 112.1 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 113.3 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 117.3 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.1 (2C, CH), 129.4 (2C, CH), 129.5 (2C, CH), 140.2 (2C, C4a, C8a, Q), 141.1 (2C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 147.3 (2C, $\text{CN}(\text{Ph})$), 154.2 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_8^+$: 717.286; найдено: 717.380.

2,3-Дифенил-7-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)пиридо[2,3-*b*] пиразин



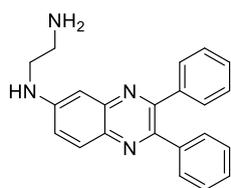
(**25b**) синтезировали по общей методике Д из 91 мг (0.25 ммоль) 7-бromo-2,3-дифенилпиридо[2,3-*b*]пиразина **8** и 55 мг (0.25 ммоль) 1-аза-15-краун-5 **1b**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 9 мг DavePhos (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль).

Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1. Выход 33 мг (26%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 3.62 (с, 4H, OCH_2), 3.67 (с, 8H, OCH_2), 3.78-3.81 (м, 4H, CH_2N), 3.86-3.89 (м, 4H, CH_2O), 7.27-7.36 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.39 (д, $^4J=3.1$, 2H, H8(Het)), 7.49-7.56 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 8.90 (д, $^4J=3.1$, 2H, H6(Het)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 53.0 (2C, C12, C14, cr), 68.1 (2C, C2, C9, cr), 69.9 (2C, C3, C8, cr), 70.3 (2C, C11, C15, cr), 71.2 (2C, C5, C6, cr), 111.4 (1C, C8, (Het)), 127.9 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.2 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.4 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.7 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.6 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 130.1 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 137.6 (1C, C8a, (Het)), 138.6 (1C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 139.3 (1C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 143.0 (1C, C4a, (Het)), 144.0 (1C, C6, (Het)), 144.6 (1C, C7, (Het)), 150.8 (1C, C3, (Het)), 154.5 (1C, C2, (Het)). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4^+$: 501.2502; найдено: 501.2526.

Общая методика (E) палладий-катализируемого аминирования бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов диаминами. В двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.25 ммоль бромзамещённого 2,3-дифенилхиноксалина **2**, **3**, **6**, **7**, **9**, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (4-8 мольн.%), фосфиновый лиганд (4.5-9 мольн.%). Колбу заполняли сухим аргоном. В токе сухого аргона в колбу помещали абсолютированный диоксан (2.5 мл) и после перемешивания в течение 2-3 минут добавляли 1.25-10.00 ммоль амина **1c** или **1d** и 0.375 – 0.75 ммоль *трет*-бутоксид натрия, реакционную смесь кипятили в течение 24 ч в атмосфере аргона. По завершении реакции осадок отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном, объединенные фильтраты упаривали в вакууме, полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 50:1 – 5:1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_3$ 100:20:1 – 100:20:4.

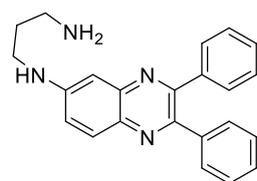
***N*-(2,3-Дифенилхиноксалин-6-ил)этан-1,2-диамин (18с)** синтезировали по общей методике **Е**



из 360 мг (1 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 600 мг (10 ммоль) этилендиамина **1с**, в 10 мл диоксана, в присутствии 24 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 28 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 144 мг *t*BuONa (1.5 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 256 мг (75%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 3.09 (т, ³*J*=5.7, 2H, CH₂NH₂), 3.50 (т, ³*J*=5.4, 2H, CH₂NH), 6.88 (д, ⁴*J*=2.1, 1H, H5(Q)), 7.20-7.30 (м, 7H, H7(Q), CH(Ph)), 7.35-7.40 (м, 4H, CH(Ph)), 7.82 (д, ³*J*=9.1, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 38.6 (1C, CH₂NH₂), 40.4 (1C, CH₂NH), 101.7 (1C, C5, Q), 122.8 (1C, C7, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.3 (2C, CH(Ph)), 128.6 (1C, C8, Q), 129.4 (2C, CH(Ph)), 129.6 (4C, CH(Ph)), 136.1 (1C, C8a, Q), 138.7 (1C, C_{четв}(Ph)), 138.8 (1C, C_{четв}(Ph)), 142.6 (1C, C4a, Q), 148.2 (1C, C2, Q), 148.6 (1C, C6, Q), 152.3 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₂H₂₁N₄⁺: 341.1761; найдено: 341.1768.

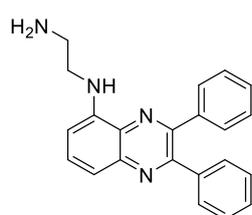
***N*-(2,3-Дифенилхиноксалин-6-ил)пропан-1,3-диамин (18d)** синтезировали по общей методике



Е из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 93 мг (1.25 ммоль) пропилендиамина **1d**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 50 мг (56%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 2.01 (уш.с, 2H, CH₂), 3.00 (уш.с, 2H, CH₂NH₂), 3.21 (уш.с, 2H, CH₂NH), 5.61 (уш.с, 1H, NH), 6.66 (с, 1H, H5(Q)), 7.02-7.26 (м, 11H, H7(Q), CH(Ph)), 7.57 (д, ³*J*=9.0, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 26.1 (1C, CH₂), 38.5 (1C, CH₂NH₂), 40.8 (1C, CH₂NH), 101.4 (1C, C5, Q), 122.8 (1C, C7, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.3 (2C, CH(Ph)), 128.6 (1C, C8, Q), 129.3 (2C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 136.0 (1C, C8a, Q), 138.8 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.0 (1C, C_{четв}(Ph)), 142.9 (1C, C4a, Q), 148.0 (1C, C2, Q), 149.5 (1C, C6, Q), 152.4 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₃N₄⁺: 355.1917; найдено: 355.1900.

***N*-(2,3-Дифенилхиноксалин-5-ил)этан-1,2-диамин (19с)** синтезировали по общей методике **Е**

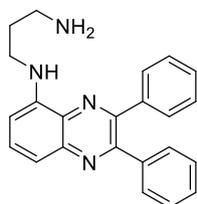


из 360 мг (1 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 600 мг (10 ммоль) этилендиамина **1с**, в 10 мл диоксана, в присутствии 24 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 28 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 144 мг *t*BuONa (1.5 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 275 мг (81%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 3.03 (т, ³*J*=6.0, 2H, CH₂NH₂), 3.40-3.45 (м, 2H, CH₂NH), 6.35 (т, 1H, NH), 6.70 (д, ³*J*=7.8, 1H, H6(Q)), 7.25-7.34 (м, 6H, CH(Ph)), 7.39 (дд, ³*J*=8.5, ⁴*J*=1.0, 1H, H8(Q)), 7.48-7.50 (м, 4H, CH(Ph)), 7.56 (т, ³*J*=8.0, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 40.8 (1C, CH₂NH₂), 45.9 (1C, CH₂NH), 104.9 (1C, C6,

Q), 115.1 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.4 (1C, CH(Ph)), 128.6 (1C, CH(Ph)), 129.8 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, CH(Ph)), 131.1 (1C, C4a, Q), 131.4 (1C, C7, Q), 139.1 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.2 (1C, C_{четв}(Ph)), 141.9 (1C, C8a, Q), 144.8 (1C, C5, Q), 149.4 (1C, C3, Q), 153.4 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₂₂H₂₁N₄⁺: 341.1761; найдено: 341.1748.

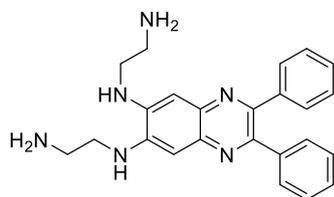
N-(2,3-Дифенилхиноксалин-5-ил)пропан-1,3-диамин (19d) синтезировали по общей методике



Е из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 93 мг (1.25 ммоль) пропилендиамин **1d**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 74 мг (84%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 1.93 (квint, ³J=7.0, 2H, CH₂), 2.87 (т, ³J=7.2, 2H, CH₂NH₂), 3.34 (т, ³J=6.8, 2H, CH₂NH), 6.62 (д, ³J=7.8, 1H, H6(Q)), 7.21-7.31 (м, 7H, H8(Q), CH(Ph)), 7.38-7.41 (м, 4H, CH(Ph)), 7.51 (т, ³J=8.1, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 29.8 (1C, CH₂), 38.6 (1C, CH₂NH₂), 40.5 (1C, CH₂NH), 104.9 (1C, C6, Q), 114.5 (1C, C8, Q), 127.9 (2C, CH(Ph)), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 128.5 (1C, CH(Ph)), 129.5 (2C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 130.9 (1C, C4a, Q), 131.5 (1C, C7, Q), 138.7 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.4 (1C, C8a, Q), 144.4 (1C, C5, Q), 149.4 (1C, C3, Q), 153.2 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₂₃H₂₃N₄: 355.1917; найдено: 355.1926.

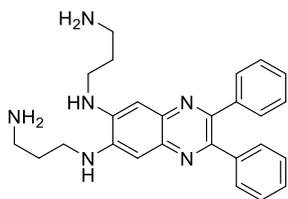
N,N'-Бис(2-метоксиэтил)-2,3-дифенилхиноксалин-6,7-диамин (22c) синтезировали по общей



методике **Е** из 111 мг (0.25 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 185 мг (2.5 ммоль) пропилендиамин **1d**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 12 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 14 мг BINAP (9 мольн.%) и 72 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:30:5. Выход 5 мг (6%), жёлтое маслообразное вещество.

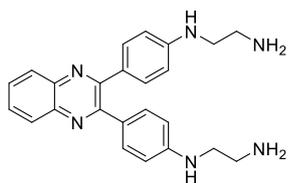
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.04 (уш.с, 4H, CH₂NH₂), 3.36 (уш.с, 4H, CH₂NH), 6.86 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.17-7.18 (м, 6H, CH(Ph)), 7.27-7.28 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 39.5 (2C, CH₂NH₂), 44.0 (2C, CH₂NH), 102.2 (2C, C5, C8, Q), 127.7 (2C, CH(Ph)), 127.8 (4C, CH(Ph)), 129.6 (4C, CH(Ph)), 138.1 (2C, C4a, C8a, Q), 139.4 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.6 (2C, C6, C7, Q), 148.3 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₂₄H₂₇N₆⁺ 399.2292; найдено 399.2308.

***N,N'*-Бис(2-метоксиэтил)-2,3-дифенилхиноксалин-6,7-диамин (22d)** синтезировали по общей методике **Е** из 111 мг (0.25 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 185 мг (2.5 ммоль) пропилендиамина **1d**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 12 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 13 мг DPPF (9 мольн.%) и 72 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:30:5. Выход 48 мг (45%), жёлтое маслообразное вещество.



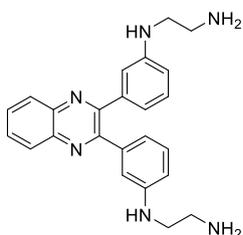
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 1.91 (квинт, ³J=6.5, 4H, CH₂), 2.84 (т, ³J=6.8, 4H, CH₂), 3.29 (т, ³J=6.3, 4H, CH₂), 6.82 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.16-7.17 (м, 6H, CH(Ph)), 7.26-7.28 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 28.8 (2C, CH₂), 38.7 (2C, CH₂), 41.0 (2C, CH₂), 101.8 (2C, C5, C8, Q), 127.6 (2C, CH(Ph)), 127.8 (4C, CH(Ph)), 129.6 (4C, CH(Ph)), 138.1 (2C, C4a, C8a, Q), 139.5 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.5 (2C, C6, C7, Q), 147.9 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₈N₄O₂⁺ 429.2285; найдено 429.2266.

***N,N'*-(4,4'-(хиноксалин-2,3-диил)бис-(4,1-фенилен)диэтан-1,2-диамин (23c)** синтезировали по общей методике **Е** из 220 мг (0.5 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **6** и 300 мг (5 ммоль) этилендиамина **1c**, в 5 мл диоксана, в присутствии 23 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 28 мг (9 мольн.%) BINAP и 144 мг *t*BuONa (1.5 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:3. Выход 84 мг (42%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 2.85 (т, ³J=6.0, 4H, CH₂NH₂), 3.19 (т, ³J=6.0, 4H, CH₂NH), 6.51 (м, 4H, CH(Ph)), 7.23 (м, 4H, CH(Ph)), 7.57-7.59 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.89-7.91 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 41.1 (2C, CH₂NH₂), 45.3 (2C, CH₂NH), 112.9 (4C, CH(Ph)), 128.3 (2C, C_{четв}(Ph)), 129.0 (2C, C5, C8, Q), 130.5 (2C, C6, C7, Q), 132.2 (4C, CH(Ph)), 141.6 (2C, C4a, C8a, Q), 150.8 (2C, CNH(Ph)), 155.3 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₇N₆⁺: 399.23; найдено: 399.25.

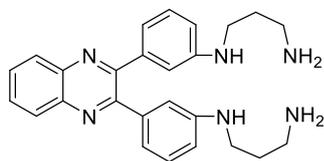
***N,N'*-(3,3'-(хиноксалин-2,3-диил)бис-(3,1-фенилен)диэтан-1,2-диамин (24c)** синтезировали по общей методике **Е** из 220 мг (0.5 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 300 мг (5 ммоль) этилендиамина **1c**, в 5 мл диоксана, в присутствии 23 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 24.5 мг (9 мольн.%) JosiPhos и 144 мг *t*BuONa (1.5 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 50:10:1. Выход 111 мг (56%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 2.58 (т, ³J=5.8, 4H, CH₂NH₂), 2.97 (т, ³J=5.8, 4H, CH₂NH), 6.54 (дд, ³J=8.1, ⁴J=2.2, 2H, CH(Ph)), 6.58 (с, 2H, CH(Ph)), 6.74 (д, ³J=7.5, 2H, CH(Ph)), 7.01 (т, ³J=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.61-7.64 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.99-8.01 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 39.6 (2C, CH₂NH₂), 44.8 (2C, CH₂NH), 113.1 (2C,

CH(Ph)), 113.8 (2C, CH(Ph)), 118.6 (2C, CH(Ph)), 128.4 (2C, CH(Ph)), 128.9 (2C, C5, C8, Q,) 139.8 (2C, C6, C7, Q), 139.5 (2C, C4a, C8a, Q), 140.5 (2C, C_{четв}(Ph)), 147.5 (2C, CNH(Ph)), 153.8 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₂₄H₂₇N₆⁺: 399.2292; найдено: 399.2246.

***N,N'*-(3,3'-(хиноксалин-2,3-диил)бис-(3,1-фенилен)дипропан-1,3-диамин (24d)**

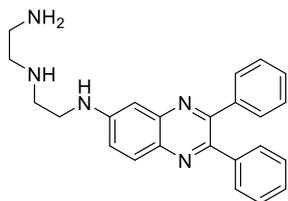


синтезировали по общей методике **Е** из 440 мг (1 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 740 мг (10 ммоль) пропилендиамин **1d**, в 10 мл диоксана, в присутствии 46 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 49 мг (9 мольн.%) JosiPhos и 288 мг *t*BuONa (3 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 50:10:2. Выход 164 мг (46%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 2.55 (квинт, ³J=6.6, 4H, CH₂), 2.68 (т, ³J=6.6, 4H, CH₂NH₂), 2.98 (т, ³J=6.6, 4H, CH₂NH), 6.64 (дд, ³J=8.1, ⁴J=1.5 2H, CH(Ph)), 6.72 (с, 2H, CH(Ph)), 6.80 (д, ³J=7.6, 2H, CH(Ph)), 7.04 (т, ³J=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.64-7.67 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.07-8.09 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 31.5 (1C, CH₂), 39.6 (2C, CH₂NH₂), 41.5 (2C, CH₂NH), 113.5 (2C, CH(Ph)), 113.6 (1C, CH(Ph)), 113.9 (1C, CH(Ph)), 118.7 (1C, C6, Q), 118.9 (1C, C7, Q), 129.0 (2C, CH(Ph)), 129.1 (2C, CH(Ph)), 129.7 (2C, C5, C8, Q), 140.0 (1C, C_{четв}(4a/8a), Q), 140.1 (1C, C_{четв}(4a/8a), Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 147.8 (1C, C(NH)(Ph)), 148.1 (1C, C(NH)(Ph)), 153.8 (1C, C_{четв}(Ph)), 153.9 (1C, C_{четв}(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₂₆H₃₁N₆⁺: 427.2605; найдено: 427.2589.

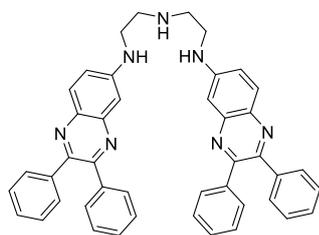
Общая методика (Ж) палладий-катализируемого аминирования бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов полиаминами. В двугорлую колбу, снабжённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.25-0.5 ммоль бромзамещённого 2,3-дифенилхиноксалина **2** или **3**, Pd(dba)₂ (4 мольн.%), BINAP (4.5 мольн.%). Колбу заполняли сухим аргоном. В токе сухого аргона в колбу помещали абсолютированный диоксан (2.5-5 мл) и после перемешивания в течение 2-3 мин добавляли 0.25-1.50 ммоль амина **1i-n, r** и 0.375 – 0.75 ммоль *трет*-бутоксид натрия, реакционную смесь кипятили в течение 24 ч в атмосфере аргона. По завершении реакции осадок отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном, объединённые фильтраты упаривали в вакууме, полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – MeOH 50:1 – 5:1, CH₂Cl₂ – MeOH – NH₃ 100:20:1 – 100:20:4.

***N*-(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (18i)** синтезировали по общей методике **Ж** из 180 мг (0.5 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 154 мг (1.5 ммоль) *N*-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина **1i**, в 5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 14 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 72 мг *t*BuONa (0.75 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:1. Выход 168 мг (88%), жёлтое маслообразное вещество.



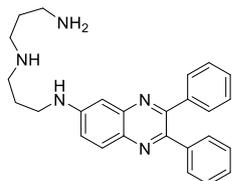
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{NH}, Гц)): 2.68 (с, 2H, CH₂), 2.76-2.77 (м, 2H, CH₂), 2.84 (с, 2H, CH₂), 3.28 (т, 2H, CH₂NH), 5.67 (уш.с, 1H, NH), 6.92 (с, 1H, H5(Q)), 7.20-7.24 (м, 7H, H7(Q), CH(Ph)), 7.33-7.38 (м, 4H, CH(Ph)), 7.79 (д, ³*J*=9.1, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 39.7 (1C, CH₂), 42.7 (1C, CH₂), 47.3 (1C, CH₂), 48.2 (1C, CH₂), 102.6 (1C, C5, Q), 122.6 (1C, C7, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.1 (2C, CH(Ph)), 128.4 (1C, C8, Q), 129.5 (2C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 136.0 (1C, C8a, Q), 139.3 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.5 (1C, C_{четв}(Ph)), 143.4 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.7 (1C, C6, Q), 152.9 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₆N₅⁺: 384.2183; найдено: 384.2188.

***N*-(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)-*N'*-(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (28i)** был получен в качестве побочного продукта в синтезе соединения **18i**. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 32 мг (11%), жёлтое маслообразное вещество.



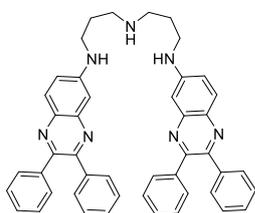
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{NH}, Гц)): 3.03-3.05 (м, 4H, CH₂), 3.42-3.44 (м, 4H, CH₂), 5.20 (уш.с, 2H, NH), 6.97 (д, ⁴*J*=1.5, 2H, H5(Q)), 7.10 (дд, ³*J*=9.1, ⁴*J*=2.2, 2H, H7(Q)), 7.25-7.31 (м, 12H, CH(Ph)), 7.39-7.43 (м, 8H, CH(Ph)), 7.82 (д, ³*J*=9.1, 2H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 42.1 (2C, CH₂), 47.4 (2C, CH₂), 103.1 (2C, C5, Q), 122.4 (2C, C7, Q), 128.0 (4C, CH(Ph)), 128.1 (4C, CH(Ph)), 128.4 (2C, C8, Q), 129.7 (8C, CH(Ph)), 129.8 (4C, CH(Ph)), 136.2 (2C, C8a, Q), 139.3 (2C, C_{четв}(Ph)), 139.5 (2C, C_{четв}(Ph)), 143.4 (2C, C4a, Q), 148.8 (2C, C2, Q), 148.9 (2C, C6, Q), 153.1 (2C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₄₄H₃₈N₇⁺: 664.3183; найдено: 664.3206.

***N*-(3-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]пропил)пропан-1,3-диамин (18j)** синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 98 мг (0.75 ммоль) *N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамина **1j**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:1. Выход 67 мг (65%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 1.67-1.80 (м, 5H, CH_2 , NH_2), 1.91 (квинт, $^3J=6.3$, 2H, CH_2), 2.74 (т, $^3J=6.9$, 2H, CH_2NH_2), 2.82-2.86 (м, 4H, CH_2), 3.38 (т, $^3J=6.3$, 2H, CH_2NH), 5.64 (уш.с, 1H, NH), 7.04 (д, $^4J=2.4$, 1H, H5(Q)), 7.15 (дд, $^3J=9.0$, $^4J=2.5$, 1H, H7(Q)), 7.31-7.35 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.48-7.53 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.92 (д, $^3J=9.1$, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 28.3 (1C, CH_2), 33.4 (1C, CH_2), 40.5 (1C, CH_2), 43.1 (1C, CH_2), 47.9 (1C, CH_2), 48.7 (1C, CH_2), 102.7 (1C, C5, Q), 122.5 (1C, C7, Q), 127.9 (1C, C8, Q), 128.0 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.3 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.7 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 136.0 (1C, C8a, Q), 139.6 (1C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 139.7 (1C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 143.7 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.6 (1C, C6, Q), 153.0 (2C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5^+$: 412.2496; найдено: 412.2461.

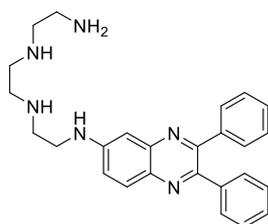
***N*-(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)-*N'*-(3-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]пропил)пропан-1,3-диамин (28j)**



был получен в качестве побочного продукта в синтезе соединения **18j**. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1. Выход 22 мг (26%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 2.16 (квинт, $^3J=6.3$, 2H, CH_2), 3.08 (т, $^3J=6.9$, 4H, CH_2NH), 3.36-3.39 (м, 4H, CH_2NH), 6.85 (д, $^4J=2.4$, 2H, H5(Q)), 7.18-7.29 (м, 14H, H7(Q), $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.33-7.37 (м, 8H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.80 (д, $^3J=9.1$, 2H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 25.0 (2C, CH_2), 40.6 (2C, CH_2), 46.4 (2C, CH_2), 102.1 (2C, C5, Q), 122.7 (2C, C7, Q), 128.1 (2C, C8, Q), 128.2 (8C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.6 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.7 (8C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 136.2 (2C, C8a, Q), 139.1 (2C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 139.5 (2C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 143.2 (2C, C4a, Q), 148.6 (2C, C2, Q), 149.1 (2C, C6, Q), 152.8 (2C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{N}_7^+$: 692.3496; найдено: 692.3469.

***N*-(2-[(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]этил)амино]этил)этан-1,2-диамин (18k)**

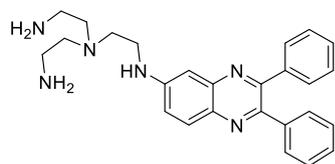


синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 110 мг (0.75 ммоль) тетраамина **1k**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг $t\text{BuONa}$ (0.375 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:20:2. Выход 55 мг (52%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 2.73-2.86 (м, 8H, CH_2), 2.98 (уш.с, 2H, CH_2), 3.42 (уш.с, 2H, CH_2), 3.64-3.67 (м, 4H, NH_2 , NH), 5.79 (уш.с, 1H, NH), 6.96 (с, 1H, H5(Q)), 7.24-7.30 (м, 7H, H7(Q), $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.37-7.42 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.84 (д, $^3J=9.0$, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 39.8 (1C, CH_2), 42.3 (1C, CH_2), 47.2 (1C, CH_2), 47.5 (1C, CH_2), 47.9 (1C, CH_2), 49.0 (1C, CH_2), 102.3 (1C, C5, Q), 122.7 (1C, C7, Q), 127.9 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.1 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.3 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.5 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.6 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 136.0 (1C, C8a, Q), 139.2 (1C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 139.4 (1C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 143.4 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.6 (1C, C6,

Q), 152.9 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{26}H_{31}N_6^+$: 427.2605; найдено: 427.2604.

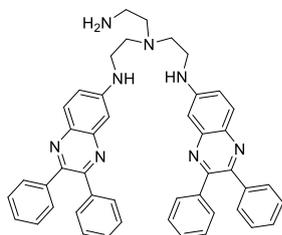
***N*-(2-аминоэтил)-*N*-(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (18l)**



синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 110 мг (0.75 ммоль) тетраамина **1l**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ 100:20:2. Выход 58 мг (55%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д., (J_{HH} , Гц)): 1.98 (уш.с, 4H, NH_2), 2.56-2.59 (м, 4H, CH_2), 2.76-2.81 (м, 6H, CH_2), 3.29 (т, $^3J=5.4$, 2H, CH_2NH), 5.89 (уш.с, 1H, NH), 7.00 (д, $^4J=2.4$, 1H, H5(Q)), 7.20 (дд, $^3J=9.0$, $^4J=2.4$, 1H, H7(Q)), 7.26-7.30 (м, 6H, $CH(Ph)$), 7.43-7.48 (м, 4H, $CH(Ph)$), 7.86 (д, $^3J=9.0$, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 39.7 (2C, CH_2), 41.5 (1C, CH_2), 42.5 (1C, CH_2), 56.8 (2C, CH_2), 102.9 (1C, C5, Q), 122.5 (1C, C7, Q), 127.9 (1C, C8, Q), 128.1 (4C, $CH(Ph)$), 128.3 (2C, $CH(Ph)$), 129.7 (4C, $CH(Ph)$), 136.1 (1C, C8a, Q), 139.6 (1C, $C_{четв}(Ph)$), 139.7 (1C, $C_{четв}(Ph)$), 143.7 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.8 (1C, C6, Q), 153.0 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{26}H_{31}N_6^+$: 427.2605; найдено: 427.2612.

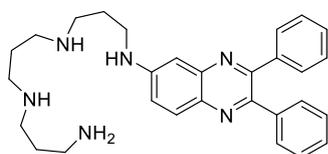
***N,N'*-бис(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (28l)**. Был получен в



качестве побочного продукта в синтезе соединения **18l**. Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 5:1. Выход 26 мг (30%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д., (J_{HH} , Гц)): 2.21 (уш.с, 2H, CH_2), 2.42 (уш.с, 2H, CH_2NH_2), 2.60 (уш.с, 4H, CH_2NH), 3.34 (уш.с, 4H, CH_2N), 6.01 (уш.с, 2H, NH), 6.97 (с, 2H, H5(Q)), 7.19-7.46 (м, 22H, H7(Q), $CH(Ph)$), 7.61 (д, $^3J=7.5$, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 37.8 (2C, CH_2), 41.3 (3C, CH_2), 53.1 (2C, CH_2), 102.2 (2C, C5, Q), 122.6 (2C, C7, Q), 128.0 (2C, C8, Q), 128.1 (4C, $CH(Ph)$), 128.2 (4C, $CH(Ph)$), 128.5 (2C, $CH(Ph)$), 129.4 (2C, $CH(Ph)$), 129.7 (8C, $CH(Ph)$), 136.1 (2C, C8a, Q), 139.2 (2C, $C_{четв}(Ph)$), 139.5 (2C, $C_{четв}(Ph)$), 143.0 (2C, C4a, Q), 148.1 (2C, C2, Q), 149.6 (2C, C6, Q), 152.5 (2C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{46}H_{43}N_8^+$: 707.3605; найдено: 707.3617.

***N*-(3-[(3-[(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)амино]пропил)амино]пропил)пропан-1,3-диамин**

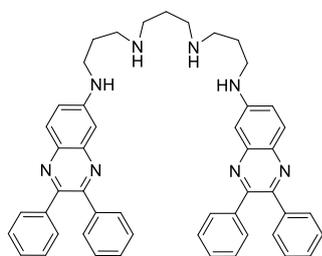


(**18n**) синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 141 мг (0.75 ммоль) тетраамина **1n**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 7 мг

VINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 50:15:3. Выход 80 мг (68%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 1.57-1.72 (м, 4H, CH₂), 1.83-1.86 (м, 2H, CH₂), 2.19 (уш.с, 4H, NH), 2.63-2.79 (м, 10H, CH₂), 3.32 (уш.с, 2H, CH₂NH), 5.61 (уш.с, 1H, NH), 6.98 (с. 1H, H5(Q)), 7.09 (дд, ³*J*=9.1, ⁴*J*=2.4, 1H, H7(Q)), 7.26-7.29 (м, 6H, CH(Ph)), 7.43-7.46 (м, 4H, CH(Ph)), 7.86 (д, ³*J*=9.1, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 28.3 (1C, CH₂), 29.4 (1C, CH₂), 32.5 (1C, CH₂), 40.4 (1C, CH₂), 42.8 (1C, CH₂), 47.9 (1C, CH₂), 48.3 (1C, CH₂), 48.5 (2C, CH₂), 102.6 (1C, C5, Q), 122.7 (1C, C7, Q), 128.0 (1C, CH(Ph)), 128.1 (4C, CH(Ph)), 128.4 (1C, CH(Ph)), 129.6 (1C, C8, Q), 129.8 (4C, CH(Ph)), 136.1 (1C, C8a, Q), 139.6 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.8 (1C, C_{четв}(Ph)), 143.8 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.8 (1C, C6, Q), 153.1 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₉H₃₇N₆⁺: 469.3074; найдено: 469.3076.

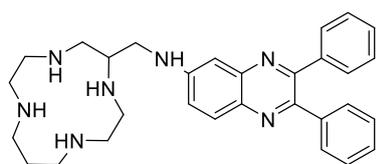
***N*³,*N*^{3'}-пропан-1,3-ди-ил-бис[*N*¹-(2,3-дифенилхиноксалин-6-ил)пропан-1,3-диамин (28n).**



Был получен в качестве побочного продукта в синтезе соединения **1n**. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 19 мг (20%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 2.09 (квинт, ³*J*=6.6, 4H, CH₂), 2.21 (квинт, ³*J*=7.2, 2H, CH₂), 3.05-3.09 (м, 8H, CH₂), 3.32-3.36 (м, 4H, CH₂), 6.85 (д, ⁴*J*=2.5, 2H, H5(Q)), 7.19-7.23 (м, 14H, H7(Q), CH(Ph)), 7.30-7.35 (м, 8H, CH(Ph)), 7.78 (д, ³*J*=9.1, 2H, H8(Q)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₄₉H₄₉N₈⁺: 749.4075; найдено: 749.4071.

2,3-Дифенил-*N*-(1,4,7,10-тетраазациклотридесан-5-илметил)хиноксалин-6-амин (18r)

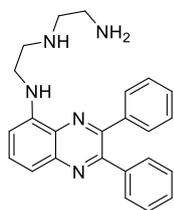


синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 6-бром-2,3-дифенилхиноксалина **2** и 54 мг (0.25 ммоль) амина **1r**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 14 мг VINAP (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 50:15:3. Выход 38 мг (32%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 1.57-1.73 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.53-2.93 (м, 19H, CH₂, NH), 3.22 (д, ³*J*=4.2, 2H, CH₂NH), 6.92 (д, ⁴*J*=2.4, 1H, H5(Q)), 7.14 (дд, ³*J*=9.1, ⁴*J*=2.4, 1H, H7(Q)), 7.22-7.27 (м, 6H, CH(Ph)), 7.34-7.39 (м, 4H, CH(Ph)), 7.82 (д, ³*J*=9.1, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 28.2 (1C, CH₂), 44.9 (1C, CH₂), 45.7 (1C, CH₂), 47.1 (1C, CH₂), 48.4 (1C, CH₂), 48.9 (1C, CH₂), 49.6 (1C, CH₂), 49.8 (1C, CH₂), 50.8 (1C, CH₂), 55.5 (1C, CH₂), 102.8 (1C, C5, Q), 122.7 (1C, C7, Q), 128.0 (1C, CH(Ph)), 128.1 (4C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 129.6 (1C, C8, Q), 129.7 (4C, CH(Ph)), 136.1 (1C, C8a, Q), 139.5 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.6 (1C,

$C_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 143.7 (1C, C4a, Q), 148.4 (1C, C2, Q), 149.7 (1C, C6, Q), 153.1 (1C, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{30}H_{38}N_7^+$: 496.3183; найдено: 496.3189.

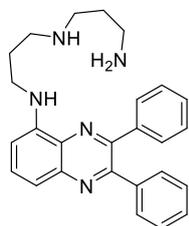
***N*-(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-5-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (19i)** синтезировали по



общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 77 мг (0.75 ммоль) *N*-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина **1i**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:20:1. Выход 89 мг (93%), жёлтое маслообразное вещество.

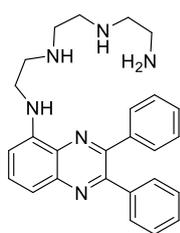
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 2.89-2.98 (м, 6H, CH_2), 3.49 (т, $^3J=6.1$, 2H, CH_2), 6.72 (дд, $^3J=7.8$, $^4J=0.9$, 1H, H6(Q)), 7.24-7.27 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.34 (дд, $^3J=8.3$, $^4J=1.0$, 1H, H8(Q)), 7.39-7.42 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.53 (т, $^3J=8.1$, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 38.6 (1C, CH_2NH_2), 42.2 (1C, CH_2NH), 46.4 (1C, CH_2NH), 47.4 (1C, CH_2NH), 105.4 (1C, C6, Q), 115.2 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.1 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.5 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.7 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.6 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.7 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 131.0 (1C, C4a, Q), 131.5 (1C, C7, Q), 138.7 (2C, $C_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 141.5 (1C, C8a, Q), 144.3 (1C, C5, Q), 149.7 (1C, C3, Q), 153.4 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{26}N_5^+$: 384.2183; найдено: 384.2188.

***N*-(3-[(2,3-Дифенилхиноксалин-5-ил)амино]пропил)пропан-1,3-диамин (19j)** синтезировали



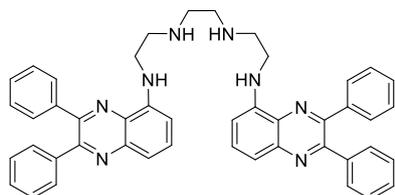
по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 98 мг (0.75 ммоль) *N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамина **1j**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:20:1. Выход 97 мг (94%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 2.14 (м, 4H, CH_2), 2.97-3.10 (м, 6H, CH_2), 3.44 (т, $^3J=6.7$, 2H, CH_2NH), 6.66 (д, $^3J=7.8$, 1H, H6(Q)), 7.22-7.30 (м, 7H, H8(Q), $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.36-7.42 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.51 (т, $^3J=8.1$, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 25.4 (1C, CH_2), 26.6 (1C, CH_2), 38.1 (1C, CH_2NH_2), 40.2 (1C, CH_2NH), 46.1 (1C, CH_2NH), 46.2 (1C, CH_2NH), 104.8 (1C, C6, Q), 113.9 (1C, C8, Q), 127.6 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 127.7 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.1 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.3 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.2 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.4 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 130.7 (1C, C4a, Q), 131.4 (1C, C7, Q), 138.3 (1C, $C_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 138.4 (1C, $C_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 141.0 (1C, C8a, Q), 144.1 (1C, C5, Q), 149.2 (1C, C3, Q), 152.9 (2C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{26}H_{30}N_5^+$: 412.2496; найдено: 412.2507.

***N*-(2-[(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-5-ил)амино]этил)амино]этил)этан-1,2-диамин (19к)**

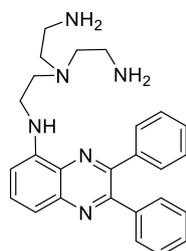
синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 110 мг (0.75 ммоль) тетраамина **1к**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:2. Выход 75 мг (71%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{NH}, Гц)): 2.56-2.62 (м, 6H, CH₂, NH), 2.67-2.75 (м, 6H, CH₂), 2.96 (т, ³*J*=5.9, 2H, CH₂), 3.44 (уш.с, 2H, NH₂), 6.37 (уш.с, 1H, NH), 6.70 (д, ³*J*=7.3, 1H, H6(Q)), 7.25-7.32 (м, 6H, CH(Ph)), 7.38 (д, ³*J*=8.3, 1H, H8(Q)), 7.46-7.49 (м, 4H, CH(Ph)), 7.56 (т, ³*J*=8.1, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 40.9 (1C, CH₂), 43.0 (1C, CH₂), 48.1 (1C, CH₂), 48.6 (1C, CH₂), 48.7 (1C, CH₂), 51.0 (1C, CH₂), 105.0 (1C, C6, Q), 115.0 (1C, C8, Q), 127.9 (2C, CH(Ph)), 128.1 (2C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 128.5 (1C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 129.8 (2C, CH(Ph)), 131.0 (1C, C4a, Q), 131.4 (1C, C7, Q), 139.0 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.1 (1C, C_{четв}(Ph)), 141.8 (1C, C8a, Q), 144.8 (1C, C5, Q), 149.2 (1C, C3, Q), 153.2 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₃₁N₆⁺: 427.2605; найдено: 427.2563.

***N*²,*N*^{2'}-этан-1,2-ди-ил-бис[*N*¹-(2,3-дифенилхиноксалин-5-ил)этан-1,2-диамин (29к) был**

получен в качестве побочного продукта в синтезе соединения **1к**. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 12 мг (14%), жёлтое маслообразное вещество.

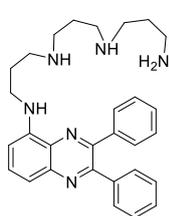
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{NH}, Гц)): 2.82 (с, 4H, CH₂NH), 2.91-2.95 (м, 4H, CH₂NH), 3.31 (уш.с, 4H, CH₂NH), 6.41 (уш.с, 2H, NH), 6.65 (д, ³*J*=7.8, 2H, H6(Q)), 7.23-7.33 (м, 12H, CH(Ph)), 7.40 (д, ³*J*=8.4, 2H, H8(Q)), 7.46-7.50 (м, 4H, CH(Ph)), 7.56 (т, ³*J*=8.1, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 42.9 (2C, CH₂), 48.0 (2C, CH₂), 48.5 (1C, CH₂), 105.2 (2C, C6, Q), 115.3 (2C, C8, Q), 128.0 (4C, CH(Ph)), 128.2 (4C, CH(Ph)), 128.5 (2C, CH(Ph)), 128.6 (2C, CH(Ph)), 129.8 (4C, CH(Ph)), 129.9 (4C, CH(Ph)), 131.1 (2C, C4a, Q), 131.5 (2C, C7, Q), 139.1 (1C, C_{четв}(Ph)), 139.2 (1C, C_{четв}(Ph)), 141.9 (2C, C8a, Q), 144.8 (2C, C5, Q), 149.4 (2C, C3, Q), 153.4 (2C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₄₆H₄₃N₈⁺: 707.3605; найдено: 707.3597.

***N*-(2-аминоэтил)-*N*-(2-[(2,3-дифенилхиноксалин-5-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (19l)**

синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 110 мг (0.75 ммоль) тетраамина **1l**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:2. Выход 63 мг (65%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{NH} , Гц)): 1.33 (уш.с, 4H, NH_2), 2.56 (т, $^3J=5.7$, 4H, CH_2), 2.73 (т, $^3J=5.7$, 4H, CH_2), 2.82 (т, $^3J=5.9$, 2H, CH_2), 3.36 (т, $^3J=5.6$, 2H, CH_2), 6.58 (уш.с, 1H, NH), 6.66 (д, $^3J=7.7$, 1H, H6(Q)), 7.29-7.32 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.37 (д, $^3J=8.2$, 1H, H8(Q)), 7.43-7.48 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.57 (т, $^3J=8.0$, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 39.7 (2C, CH_2NH_2), 40.8 (1C, CH_2NH), 53.3 (1C, CH_2N), 56.5 (2C, CH_2NH), 105.2 (1C, C6, Q), 115.0 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.2 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.5 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.6 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.8 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 131.1 (1C, C4a, Q), 131.5 (1C, C7, Q), 139.2 (1C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 139.3 (1C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 141.9 (1C, C8a, Q), 144.9 (1C, C5, Q), 149.5 (1C, C3, Q), 153.4 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6^+$: 427.2605; найдено: 427.2620.

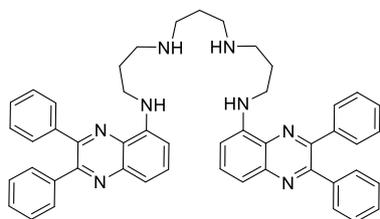
***N*-(3-[(3-[(2,3-дифенилхиноксалин-5-ил)амино]пропил)амино]пропил)пропан-1, 3-диамин (19n)** синтезировали по общей методике Ж из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-



дифенилхиноксалина **3** и 141 мг (0.75 ммоль) тетраамина **1n**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:20:4. Выход 73 мг (62%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{NH} , Гц)): 1.55-1.69 (м, 4H, CH_2), 1.92 (квинт, $^3J=6.8$, 2H, CH_2), 2.60-2.79 (м, 10H, CH_2), 6.33 (уш.с, ^1H , NH), 6.67 (д, $^3J=7.7$, 1H, H6(Q)), 7.27-7.36 (м, 7H, H8(Q), $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.45-7.49 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.56 (т, $^3J=8.1$, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 29.2 (1C, CH_2), 29.5 (1C, CH_2), 32.7 (1C, CH_2), 40.3 (1C, CH_2), 41.7 (1C, CH_2), 47.8 (1C, CH_2), 48.3 (1C, CH_2), 48.4 (1C, CH_2), 104.7 (1C, C6, Q), 114.6 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.1 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.3 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.5 (1C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.7 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.9 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 131.0 (1C, C4a, Q), 131.5 (1C, C7, Q), 139.1 (1C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 139.2 (1C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 141.8 (1C, C8a, Q), 145.0 (1C, C5, Q), 149.2 (1C, C3, Q), 153.2 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_6^+$: 469.3074; найдено: 469.3105.

***N*³,*N*^{3'}-пропан-1,3-ди-ил-бис[*N*¹-(2,3-дифенилхиноксалин-5-ил)пропан-1,3-диамин (29n)]** был

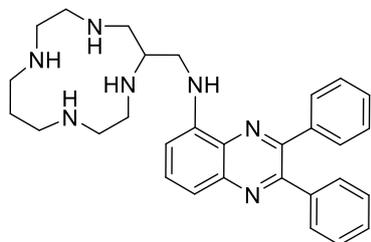


получен в качестве побочного продукта в синтезе соединения **19n**. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:20:1. Выход 18 мг (20%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{NH} , Гц)): 1.75 (квинт, $^3J=6.5$, 2H, CH_2), 1.93 (квинт, $^3J=6.7$, 4H, CH_2), 2.71-2.78 (м, 8H, CH_2), 3.34-3.37 (м, 4H, CH_2), 6.26 (уш.с, 2H, NH), 6.64 (д, $^3J=7.7$, 2H, H5(Q)), 7.28-7.36 (м, 14H, H7(Q), $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.46-7.48 (м, 8H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.54 (т, $^3J=8.1$, 2H, H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 27.8 (1C, CH_2), 28.6 (2C, CH_2), 41.5 (2C, CH_2), 47.4 (2C, CH_2), 48.7 (2C, CH_2), 104.8 (2C, C6, Q), 115.0 (2C, C8, Q), 128.0 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.2 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.4 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.6 (2C,

CH(Ph)), 129.8 (4C, CH(Ph)), 130.0 (4C, CH(Ph)), 131.0 (2C, C4a, Q), 131.5 (2C, C7, Q), 139.2 (2C, C_{четв.}(Ph)), 139.3 (2C, C_{четв.}(Ph)), 141.9 (2C, C8a, Q), 144.8 (2C, C5, Q), 149.3 (2C, C3, Q), 153.4 (2C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₄₉H₄₉N₈⁺: 749.4075; найдено: 749.4068.

2,3-Дифенил-*N*-(1,4,7,10-тетраазацуклотридесан-5-илметил)хиноксалин-5-амин (19r)

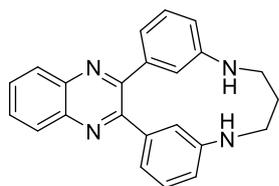


синтезировали по общей методике **Ж** из 90 мг (0.25 ммоль) 5-бром-2,3-дифенилхиноксалина **3** и 54 мг (0.25 ммоль) амина **1r**, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 11.5 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 14 мг BINAP (9 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:2. Выход 85 мг (69%), жёлтое

маслообразное вещество.

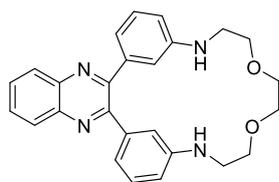
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{NH}, Гц)): 1.61-1.75 (м, 2H, CH₂), 2.60-2.98 (м, 13H, CH₂), 3.26-3.41 (м, 2H, CH₂), 6.44 (т, ³*J*=5.8, 1H, NH), 6.69 (д, ³*J*=7.7, 1H, H6(Q)), 7.29-7.37 (м, 7H, H8(Q), CH(Ph)), 7.46-7.49 (м, 4H, CH(Ph)), 7.57 (т, ³*J*=8.1, 1H, H7(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 28.6 (1C, CH₂), 46.3 (1C, CH₂), 46.4 (1C, CH₂), 47.5 (1C, CH₂), 48.8 (1C, CH₂), 48.9 (1C, CH₂), 49.5 (1C, CH₂), 49.6 (1C, CH₂), 51.2 (1C, CH₂), 56.4 (1C, CH₂), 104.8 (1C, C6, Q), 114.8 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.4 (1C, CH(Ph)), 128.6 (1C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, CH(Ph)), 131.1 (1C, C4a, Q), 131.5 (1C, C7, Q), 139.2 (1C, C_{четв.}(Ph)), 139.3 (1C, C_{четв.}(Ph)), 141.9 (1C, C8a, Q), 145.1 (1C, C5, Q), 149.2 (1C, C3, Q), 153.3 (1C, C2, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для C₃₀H₃₈N₇⁺: 796.3183; найдено: 796.3181.

Общая методика (3) палладий-катализируемой макроциклизации на основе 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина и полиаминов. В двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.3 ммоль 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина, Pd(dba)₂ (8 мольн.%), JosiPhos (9 мольн.%). Колбу заполняли аргоном. В токе сухого аргона в колбу вносили абсолютированный диоксан (15 мл) и после перемешивания в течение 2-3 мин добавляли 0.3 ммоль амина и 0.9 ммоль *трет*-бутоксид натрия, реакционную смесь кипятили в течение 24 ч в атмосфере аргона. По завершении реакции осадок отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном, объединенные фильтраты упаривали в вакууме, полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – MeOH 50:1 – 5:1, CH₂Cl₂ – MeOH – NH₃ 100:20:1 – 100:20:4.

12,13,14,15-Тетрагидро-11H-10,6:20,16-диметено[1,5]диазациклогептадецино [11,12-


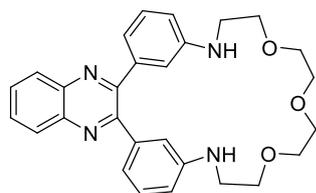
b]хиноксалин (27d) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 44 мг (0.3 ммоль) полиоксадиамины **1d**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 33:1. Выход 69 мг (75%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 1.76 (квинт, ³J=6.6, 2H, CH₂), 3.21 (т, ³J=6.8, 4H, CH₂NH), 6.72 (д, ³J=8.1, 2H, CH(Ph)), 7.04 (с, 2H, CH(Ph)), 7.10 (д, ³J=7.5, 2H, CH(Ph)), 7.25 (т, ³J=7.9, 2H, CH(Ph)), 7.76-7.78 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.16-8.18 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 31.0 (1C, CH₂), 43.7 (2C, CH₂NH), 118.4 (2C, CH(Ph)), 118.7 (2C, CH(Ph)), 121.2 (2C, C6, C7, Q), 129.2 (2C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 130.0 (2C, C5, C8, Q), 139.4 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 146.4 (2C, CNH(Ph)), 153.9 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₁N₄⁺: 353.1761; найдено: 353.1735.

12,13,15,16,19,20-Гексагидро-11H,18H-10,6:25,21-диметено[1,4,7,20]диоксадиаза


циклодокозино[13,14-b]хиноксалин (27e) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 44 мг (0.3 ммоль) полиоксадиамины **1e**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 50:1. Выход 69 мг (54%), жёлтое маслообразное вещество.

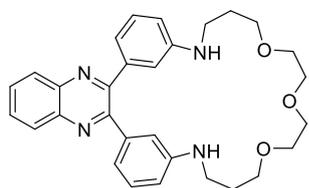
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 3.13 (т, ³J=5.5, 4H, CH₂), 3.42 (т, ³J=5.5, 4H, CH₂), 3.55 (с, 4H, CH₂), 3.90 (уш.с, 2H, NH), 6.61 (д, ³J=8.1, 2H, CH(Ph)), 6.64 (с, 2H, CH(Ph)), 7.03 (д, ³J=7.6, 2H, CH(Ph)), 7.17 (т, ³J=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.69-7.74 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.12-8.16 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 43.5 (2C, CH₂NH), 68.7 (2C, CH₂O), 70.5 (2C, CH₂O), 114.0 (2C, CH(Ph)), 114.4 (2C, CH(Ph)), 118.6 (2C, C6, C7, Q), 129.0 (2C, CH(Ph)), 129.2 (2C, CH(Ph)), 129.6 (2C, C5, C8, Q), 140.0 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 147.4 (2C, CNH(Ph)), 153.8 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₇N₄O₂⁺: 427.2129; найдено: 427.2092.

12,13,15,16,18,19,22,23-Октагидро-11H,21H-10,6:28,24-диметено[1,4,7,10,23]


триоксадиазациклогептакозино[16,17-b]хиноксалин (27f) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 58 мг (0.3 ммоль) полиоксадиамины **1f**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 50:1. Выход 65 мг (46%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 3.06 (т, $^3J=4.9$, 4H, CH_2N), 3.43 (т, $^3J=4.9$, 4H, CH_2O), 3.55–3.60 (м, 8H, CH_2O), 3.92 (уш.с, 2H, NH), 6.55 (с, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 6.62 (дд, $^3J=8.1$, $^4J=1.2$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.06 (д, $^3J=7.5$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.20 (т, $^3J=7.8$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.71–7.75 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.13–8.18 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 43.1 (2C, CH_2N), 68.7 (2C, CH_2O), 70.0 (2C, CH_2O), 70.7 (2C, CH_2O), 113.6 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 114.8 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 118.7 (2C, C6, C7, Q), 129.1 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.3 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.6 (2C, C5, C8, Q), 140.1 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 147.4 (2C, $\text{CNH}(\text{Ph})$), 154.1 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$); MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}^+$: 493.2210; найдено: 493.2223. Монокристалл соединения **27f** для исследования методом PCA получали медленной диффузией толуола в насыщенный раствор макроцикла в дихлорметане при температуре 4°C.

11,12,13,14,16,17,19,20,22,23,24,25-Додекагидро-10,6:30,26-диметено[1,4,7,11,24]

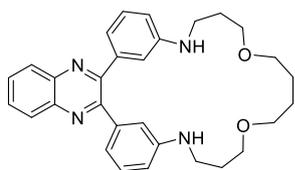


триоксадиазациклогептакозино[17,18-*b*]хиноксалин (27g)

синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 66 мг (0.3 ммоль) полиоксадиамина **1g**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1. Выход 78 мг (52%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 1.68 (квинт, $^3J=6.1$, 4H, CH_2), 3.05 (т, $^3J=6.4$, 4H, CH_2), 3.51 (т, $^3J=5.7$, 4H, CH_2), 3.56–3.58 (м, 4H, CH_2), 3.61–3.63 (м, 4H, CH_2), 6.58–6.60 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 6.99 (д, $^3J=7.6$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.17 (т, $^3J=7.8$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.69–7.74 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.12–8.17 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 28.7 (2C, CH_2), 41.7 (2C, CH_2NH), 69.6 (2C, CH_2O), 70.2 (2C, CH_2O), 70.7 (2C, CH_2O), 113.9 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 114.2 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 118.5 (2C, C6, C7, Q), 129.1 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.5 (2C, C5, C8, Q), 140.0 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 147.9 (2C, $\text{CNH}(\text{Ph})$), 154.1 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 499.2704; найдено: 499.2682.

11,12,13,14,16,17,18,19,21,22,23,24-Додекагидро-10,6:29,25-диметено[1,22,5,18]ди



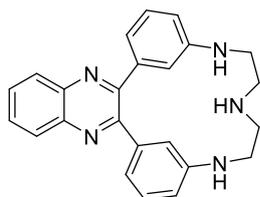
оксадиазациклогексакозино[11,12-*b*]хиноксалин (27h)

синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 61 мг (0.3 ммоль) полиоксадиамина **1h**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1. Выход 72 мг (50%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 1.62–1.76 (м, 8H, CH_2), 3.05 (т, $^3J=6.3$, 4H, CH_2), 3.39–3.45 (м, 8H, CH_2), 6.58 (дд, $^3J=7.7$, $^4J=1.9$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 6.66 (т, $^4J=1.9$, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$),

6.95 (д, $^3J=7.9$, 2H, CH(Ph)), 7.15 (т, $^3J=7.9$, 2H, CH(Ph)), 7.69-7.74 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.13-8.17 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , $\delta_{\text{с}}$, м.д.): 25.7 (2C, CH_2), 28.8 (2C, CH_2), 42.1 (2C, CH_2NH), 69.1 (2C, CH_2O), 70.3 (2C, CH_2O), 113.7 (2C, CH(Ph)), 113.9 (2C, CH(Ph)), 118.5 (2C, C6, C7, Q), 128.9 (2C, CH(Ph)), 129.0 (2C, CH(Ph)), 129.5 (2C, C5, C8, Q), 139.9 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 148.0 (2C, CNH(Ph)), 154.1 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}$ (Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2^+$: 483.2755; найдено: 483.2751.

12,13,14,15,16,17-Гексагидро-11H-10,6:22,18-диметено[1,4,7]триазацклонона децино[13,14-

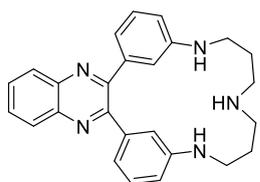


b]хиноксалин (27i) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 31 мг (0.3 ммоль) амина **1i**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

5:1. Выход 105 мг (92%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 2.89 (т, $^3J=5.8$, 4H, CH_2), 3.38 (т, $^3J=5.7$, 4H, CH_2), 6.51 (д, $^3J=8.3$, 2H, CH(Ph)), 6.60 (с, 2H, CH(Ph)), 6.70 (д, $^3J=7.4$, 2H, CH(Ph)), 7.04 (т, $^3J=7.7$, 2H, CH(Ph)), 7.65-7.67 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.00-8.02 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , $\delta_{\text{с}}$, м.д.): 39.8 (2C, CH_2NH), 46.0 (2C, CH_2NH), 113.5 (2C, CH(Ph)), 114.8 (2C, CH(Ph)), 118.8 (2C, C6, C7, Q), 128.7 (2C, CH(Ph)), 129.3 (2C, CH(Ph)), 129.7 (2C, C5, C8, Q), 139.8 (2C, C4a, C8a, Q), 140.6 (2C, C2, C3, Q), 144.9 (2C, CNH(Ph)), 153.9 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}$ (Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5^+$: 382.2026; найдено: 382.2054.

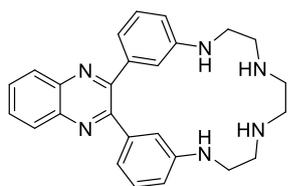
12,13,14,15,16,17,18,19-Октагидро-11H-10,6:24,20-диметено[1,5,9]триазацкло-



геникозино[15,16-b]хиноксалин (27j) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 39 мг (0.3 ммоль) амина **1j**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

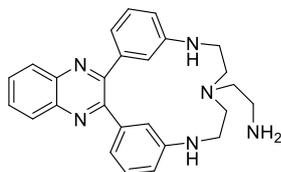
5:1. Выход 92 мг (75%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 1.81 (квint, $^3J=6.9$, 4H, CH_2), 3.05 (т, $^3J=7.3$, 4H, CH_2), 3.21 (т, $^3J=6.2$, 4H, CH_2), 6.62 (с, 2H, CH(Ph)), 6.75 (дд, $^3J=7.8$, $^4J=2.3$, 2H, CH(Ph)), 7.00 (д, $^3J=7.6$, 2H, CH(Ph)), 7.23 (т, $^3J=7.9$, 2H, CH(Ph)), 7.78-7.83 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.09-8.13 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta_{\text{с}}$, м.д.): 23.2 (2C, CH_2), 42.1 (2C, CH_2NH), 112.2 (2C, CH(Ph)), 113.9 (2C, CH(Ph)), 117.3 (2C, C6, C7, Q), 128.6 (2C, CH(Ph)), 128.7 (2C, CH(Ph)), 130.1 (2C, C5, C8, Q), 140.0 (2C, C4a, C8a, Q), 140.3 (2C, C2, C3, Q), 147.6 (2C, CNH(Ph)), 154.5 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}$ (Ph)). Одна из CH_2 -групп сливается с сигналом растворителя. MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5^+$: 410.2339; найдено: 410.2339.

11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-Декагидро-10,6:25,21-диметено[1,4,7,10]тетрааза


циклодокозино[16,17-*b*]хиноксалин (27к) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 44 мг (0.3 ммоль) амина **1к**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 72 мг (57%), жёлтое маслообразное вещество.

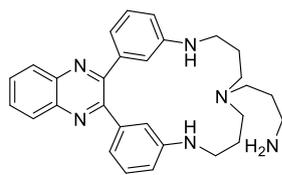
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 2.77 (т, ³*J*=6.2, 4H, CH₂NH), 2.90 (с, 4H, CH₂NH), 3.13 (т, ³*J*=6.2, 4H, CH₂NH), 6.57-6.60 (м, 4H, CH(Ph)), 6.86 (д, ³*J*=7.6, 2H, CH(Ph)), 7.09 (т, ³*J*=7.9, 2H, CH(Ph)), 7.66-7.80 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.03-8.07 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 41.4 (2C, CH₂NH), 44.6 (2C, CH₂NH), 46.1 (2C, CH₂NH), 113.2 (2C, CH(Ph)), 113.9 (2C, CH(Ph)), 118.9 (2C, CH(Ph)), 128.6 (2C, C6, C7, Q), 129.3 (2C, CH(Ph)), 130.0 (2C, C5, C8, Q), 139.7 (2C, C4a, C8a, Q), 140.7 (2C, C2, C3, Q), 146.8 (2C, CNH(Ph)), 153.8 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₉N₆⁺: 426.2448; найдено: 426.2496.

2-(12,13,16,17-Тетрагидро-11H-10,6:22,18-диметено[1,4,7]триазацклонона децино[13,14-*b*]хиноксалин-14(15H)-ил)этанамин[2-(12,13,16, 17-тетрагидро-11H-10,6:22,18-диметено[1,4,7]триазацклононадецино[13,14-*b*]хиноксалин-14(15H)-ил)этил]амин (27l)


б]хиноксалин-14(15H)-ил)этанамин[2-(12,13,16, 17-тетрагидро-11H-10,6:22,18-диметено[1,4,7]триазацклононадецино[13,14-*b*]хиноксалин-14(15H)-ил)этил]амин (27l) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 66 мг (0.45 ммоль) амина **1l**, в 15 мл диоксана, в присутствии 28 мг (16 мольн.%) Pd(dba)₂, 29 мг JosiPhos (18 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 97 мг (76%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ_H, м.д., (*J*_{HH}, Гц)): 2.52 (м, 4H, CH₂N), 2.70 (м, 2H, CH₂N), 2.88-2.94 (м, 6H, CH₂), 3.35 (уш.с, 2H, NH₂), 6.56-6.62 (м, 4H, CH(Ph)), 6.76 (с, 2H, CH(Ph)), 7.02 (т, ³*J*=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.85-7.88 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.09-8.13 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ_C, м.д.): 37.2 (1C, CH₂NH₂), 41.7 (2C, CH₂NH), 51.9 (3C, CH₂N), 113.4 (2C, CH(Ph)), 113.7 (2C, CH(Ph)), 116.4 (2C, C6, C7, Q), 128.6 (2C, CH(Ph)), 128.8 (2C, CH(Ph)), 130.1 (2C, C5, C8, Q), 139.9 (2C, C4a, C8a, Q), 140.2 (2C, C2, C3, Q), 148.1 (2C, CNH(Ph)), 154.6 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₈N₆Na⁺: 447.2268; найдено: 447.2242.

3-(11,12,13,14,16,17,18,19-Октагидро-15H-10,6:24,20-диметено[1,5,9]триазацiclo



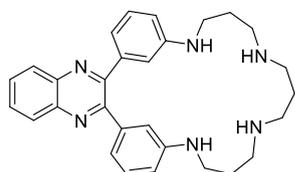
геникозино[15,16-*b*]хиноксалин-15-ил)пропан-1-амин[3-(11,

12,13,14,16,17,18,19-октагидро-15H-10,6:24,20-диметено[1,5,9] триазацicloгеникозино[15,16-*b*]хиноксалин-15-ил)пропил амин (27m) синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-

бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 85 мг (0.45 ммоль) амина **1m**, в 15 мл диоксана, в присутствии 28 мг (16 мольн.%) Pd(dba)₂, 29 мг JosiPhos (18 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:3. Выход 107 мг (77%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{HH}, Гц)): 1.54-1.66 (м, 6H, CH₂), 2.37-2.47 (м, 6H, CH₂), 2.80 (т, 2H, CH₂), 3.04 (т, ³*J*=6.0, 4H, CH₂), 6.54-6.58 (м, 4H, CH(Ph)), 6.88 (д, ³*J*=8.0, 2H, CH(Ph)), 7.13 (т, ³*J*=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.68-7.72 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.11-8.14 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 25.1 (3C, CH₂), 40.3 (1C, CH₂NH₂), 42.3 (2C, CH₂NH), 51.5 (2C, CH₂N), 53.2 (1C, CH₂N), 113.9 (2C, CH(Ph)), 114.1 (2C, CH(Ph)), 118.3 (2C, C6, C7, Q), 129.1 (2C, CH(Ph)), 129.3 (2C, CH(Ph)), 129.7 (2C, C5, C8, Q), 140.1 (2C, C4a, C8a, Q), 140.9 (2C, C2, C3, Q), 147.5 (2C, CNH(Ph)), 154.5 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₃₄N₆Na⁺: 489.2737; найдено: 489.2717.

12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-додекагидро-11H-10,6:28,24-диметено[1,5,9,13]тетра

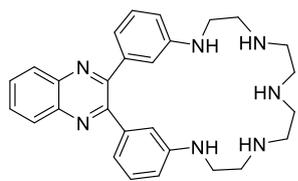


азациклопентакозино[19,20-*b*]хиноксалин (27n) синтезировали по

общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 56 мг (0.3 ммоль) амина **1n**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 79 мг (57%), жёлтое

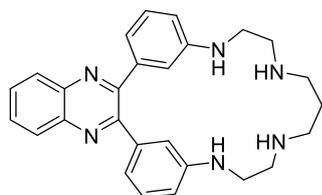
маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{HH}, Гц)): 1.75-1.81 (м, 4H, CH₂), 2.06-2.12 (м, 2H, CH₂), 2.92-2.96 (м, 8H, CH₂NH), 3.14-3.18 (м, 4H, CH₂NH), 6.64-6.69 (м, 4H, CH(Ph)), 6.80 (д, ³*J*=7.7, 2H, CH(Ph)), 7.03 (т, ³*J*=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.60-7.63 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.95-7.98 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 22.9 (1C, CH₂), 24.4 (2C, CH₂), 41.8 (2C, CH₂NH), 46.4 (2C, CH₂NH), 47.2 (2C, CH₂NH), 114.1 (2C, CH(Ph)), 115.3 (2C, CH(Ph)), 119.2 (2C, CH(Ph)), 128.9 (2C, C6, C7, Q), 129.5 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, C5, C8, Q), 140.3 (2C, C4a, C8a, Q), 140.9 (2C, C2, C3, Q), 147.2 (2C, CNH(Ph)), 154.0 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+Na]⁺ вычислено для C₂₉H₃₄N₆Na⁺: 489.2737; найдено: 489.2707.

12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23-додекагидро-11H-10,6:28,24-диметено[1,4,7,10,**13]пентаазазациклопентакозино[19,20-*b*]хиноксалин****(27o)**

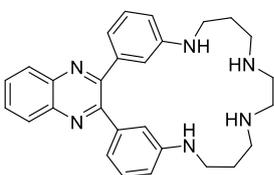
Синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 57 мг (0.3 ммоль) амина **1o**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:1. Выход 30 мг (22%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 2.89-3.09 (м, 12H, CH₂), 3.32 (т, ³J=5.6, 4H, CH₂), 6.58-6.64 (м, 4H, CH(Ph)), 6.68 (с, 2H, CH(Ph)), 6.93 (т, ³J=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.59-7.62 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.93-7.96 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 40.0 (2C, CH₂NH), 44.0 (2C, CH₂NH), 46.2 (2C, CH₂NH), 46.6 (2C, CH₂NH), 113.9 (2C, CH(Ph)), 114.2 (2C, CH(Ph)), 118.8 (2C, C6, C7, Q), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.7 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, C5, C8, Q), 139.4 (2C, C4a, C8a, Q), 140.4 (2C, C2, C3, Q), 146.9 (2C, CNH(Ph)), 154.4 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+Na]⁺ вычислено для C₂₈H₃₃N₇Na⁺: 490.2690; найдено: 490.2655.

12,13,14,15,16,17,18,19,20,21-Декагидро-11H-10,6:26,22-диметено[1,4,8,11]тетра**азазациклотрикозино[17,18-*b*]хиноксалин (27p)**

Синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 48 мг (0.3 ммоль) амина **1p**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 85 мг (65%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., (J_{HH}, Гц)): 1.81 (уш.с, 2H, CH₂), 2.68 (уш.с, 4H, CH₂), 2.97 (уш.с, 4H, CH₂), 3.15 (уш.с, 4H, CH₂), 6.60 (с, 2H, CH(Ph)), 6.72 (д, ³J=8.1, 2H, CH(Ph)), 6.91 (д, ³J=7.3, 2H, CH(Ph)), 7.12 (т, ³J=7.8, 2H, CH(Ph)), 7.65-7.69 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.05-8.09 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.4 (1C, CH₂), 41.1 (2C, CH₂NH), 46.9 (2C, CH₂NH), 49.3 (2C, CH₂NH), 113.6 (2C, CH(Ph)), 113.7 (2C, CH(Ph)), 118.9 (2C, C6, C7, Q), 129.0 (2C, CH(Ph)), 129.6 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, C5, C8, Q), 140.1 (2C, C4a, C8a, Q), 140.9 (2C, C2, C3, Q), 147.0 (2C, CNH(Ph)), 153.8 (2C, C_{четв.}(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+Na]⁺ вычислено для C₂₇H₃₀N₆Na⁺: 461.2424; найдено: 461.2379.

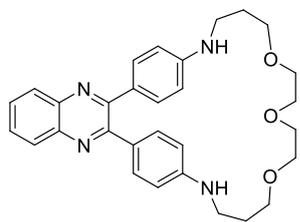
11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22-Додекагидро-10,6:27,23-диметено[1,4,8,21]тетраазазацикло**тетракозино[14,15-*b*]хиноксалин (27q)**

Синтезировали по общей методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина **7** и 52 мг (0.3 ммоль) амина **1q**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa

(0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1. Выход 65 мг (48%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 1.57 (квинт, $^3J=6.0$, 4H, CH_2), 2.64 (т, $^3J=5.9$, 4H, CH_2), 2.76 (с, 4H, CH_2), 2.94 (т, $^3J=6.2$, 4H, CH_2), 6.56 (с, 2H, CH (Ph)), 6.62 (д, $^3J=8.1$, 2H, CH (Ph)), 7.01 (д, $^3J=7.2$, 2H, CH (Ph)), 7.15 (т, $^3J=7.8$, 2H, CH (Ph)), 7.69-7.72 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.11-8.14 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 27.9 (2C, CH_2), 42.4 (2C, CH_2NH), 47.2 (2C, CH_2NH), 47.3 (2C, $\text{CH}_2(\text{NH})$), 112.9 (2C, CH (Ph)), 115.1 (2C, CH (Ph)), 118.9 (2C, C6, C7, Q), 129.0 (2C, CH (Ph)), 129.2 (2C, CH (Ph)), 129.6 (2C, C5, C8, Q), 140.0 (2C, C4a, C8a, Q), 141.0 (2C, C2, C3, Q), 147.6 (2C, CNH (Ph)), 154.0 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}$ (Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6^+$: 453.2761; найдено: 453.2749.

5,6,7,8,10,11,13,14,16,17,18,19-Додекагидро-1,4:20,23-диэтен[1,4,7,11,22]триоксадиазациклопентакозино[16,17-*b*]хиноксалин (31) синтезировали по общей



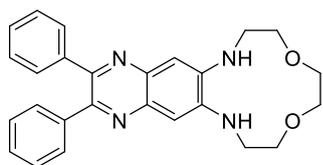
методике **3** из 132 мг (0.3 ммоль) 2,3-бис(4-бромфенил)хиноксалина **6** и 52 мг (0.3 ммоль) амина **1g**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1. Выход 63 мг (42%), жёлтое

маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., (J_{HH} , Гц)): 1.88 (квинт, $^3J=6.0$, 4H, CH_2), 3.27 (т, $^3J=6.1$, 4H, CH_2N), 3.52-3.59 (м, 8H, CH_2O), 3.60-3.65 (м, 4H, CH_2O), 6.54 (д, $^3J=8.7$, 4H, CH (Ph)), 7.34 (д, $^3J=8.7$, 4H, CH (Ph)), 7.60-7.67 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.03-8.09 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 29.1 (2C, CH_2), 41.5 (2C, CH_2NH), 69.7 (2C, CH_2O), 70.3 (2C, CH_2O), 70.5 (2C, CH_2O), 112.2 (4C, CH (Ph)), 127.9 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}$ (Ph)), 128.7 (2C, CH (Ph)), 128.8 (2C, C6, C7, Q), 131.0 (4C, CH (Ph)), 140.9 (2C, C5, C8, Q), 148.8 (2C, C4a, C8a, Q), 153.8 (2C, C2, C3, Q). MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 499.2704; найдено: 499.2703.

Общая методика (И) палладий-катализируемой макроциклизации на основе 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина и полиоксадиаминов/полиаминов. В двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.3 ммоль 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (8 мольн.%), фосфиновый лиганд (9 мольн.%). Колбу заполняли аргоном. В токе сухого аргона в колбу вносили абсолютированный диоксан (15 мл) и после перемешивания в течение 2-3 мин добавляли 0.45 ммоль амина и 0.9 ммоль *трет*-бутоксид натрия, реакционную смесь кипятили в течение 48 часов в атмосфере аргона. По завершении реакции осадок отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном, объединенные фильтраты упаривали в вакууме, полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 50:1 – 5:1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_3$ 100:20:1 – 100:20:4.

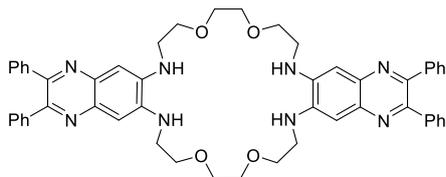
2,3-Дифенил-6,7,8,10,11,13,14,15-октагидро-[1,4]диокса[7,10]диазацicloдодецино[8,9-g]хиноксалин (32e) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг



(0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 67 мг (0.45 ммоль) амина **1e**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 17 мг BINAP (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 59 мг (46%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{NH}, Гц)): 3.41 (т, ³J=4.5, 4H, CH₂NH), 3.70 (с, 4H, CH₂O), 3.74 (т, ³J=4.6, 4H, CH₂O), 4.96 (уш.с, 2H, NH), 7.27-7.30 (м, 8H, H5(Q), H8(Q)), CH(Ph)), 7.45-7.47 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 45.7 (2C, CH₂NH), 69.1 (2C, CH₂O), 69.8 (2C, OCH₂), 110.8 (2C, C5, C8, Q), 127.9 (2C, CH(Ph)), 128.0 (4C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 138.8 (2C, C4a, C8a, Q), 139.9 (2C, C_{четв}(Ph)), 143.6 (2C, C6, C7, Q), 149.7 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M + K-CH₂CH₂]⁺ вычислено для C₂₄H₂₄N₄O₂K⁺: 437.1374; найдено 437.1405.

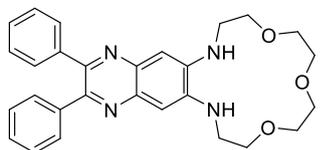
2,3,18,19-Тетрафенил-6,7,8,10,11,13,14,15,22,23,24,26,27,29,30,31-гексадекагидро-[1,4,13,16]тетраокса[7,10,19,22]тетраазацикло



тетраоксино[8,9-g:20,21-g']дихиноксалин (33e) был получен в смеси в качестве побочного продукта при синтезе **32e**. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 50:1. Выход 4 мг (3%), жёлто-коричневое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{NH}, Гц)): 3.47-3.49 (м, 8H, CH₂NH), 3.72 (с, 8H, CH₂O), 3.90 (т, ³J=4.4, 8H, CH₂O) 7.12 (с, 4H, H5(Q), H8(Q)), 7.27-7.31 (м, 12H, CH(Ph)), 7.45-7.47 (м, 8H, CH(Ph)). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M + Na]⁺ вычислено для C₅₂H₅₂N₈O₄Na⁺: 875.4004; найдено: 875.3983.

2,3-Дифенил-6,7,8,10,11,13,14,16,17,18-декагидро-[1,4,7]триокса[10,13]диазациклопента

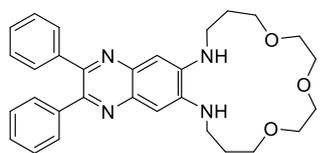


дещино[11,12-g]хиноксалин (32f) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 87 мг (0.45 ммоль) амина **1f**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) Pd(dba)₂, 17 мг BINAP (9 мольн.%) и 86 мг *t*BuONa (0.9 ммоль) в течение 24 часов. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 43 мг (30%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д, (J_{NH}, Гц)): 3.42-3.46 (м, 4H, CH₂), 3.66-3.67 (м, 4H, CH₂O), 3.76-3.78 (м, 4H, CH₂O), 3.89 (т, ³J=5.0, 4H, CH₂O), 4.82 (уш.с, 2H, NH), 7.09 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.27-7.29 (м, 6H, CH(Ph)), 7.46-7.49 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 42.9 (2C, CH₂NH), 68.1 (2C, OCH₂), 70.0 (2C, OCH₂), 70.2 (2C, OCH₂), 103.7 (2C, C5, C8, Q), 127.7 (2C, CH(Ph)), 128.0 (4C, CH(Ph)), 129.9 (4C, CH(Ph)), 138.5 (2C, C6, C7, Q), 140.0 (2C,

$C_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 141.5 (2C, C4a, C8a, Q), 148.4 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+K-\text{CH}_2\text{CH}_2]^+$: вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{K}^+$: 481.1636; найдено: 481.1605.

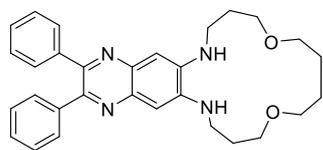
2,3-Дифенил-6,7,8,9,11,12,14,15,17,18,19,20-додекагидро-[1,4,7]триокса[11,14]диазацiclo



гептадецино[12,13-g]хиноксалин (32g) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 99 мг (0.45 ммоль) амина **1g**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 17 мг BINAP (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 200:1. Выход 72 мг (48%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 2.06 (квинт, $^3J=5.3$, 4H, CH_2), 3.50 (кв, $^3J=5.1$, 4H, CH_2NH), 3.68–3.69 (м, 4H, CH_2O), 3.71–3.74 (м, 8H, CH_2O), 4.86 (м, 2H, NH), 7.07 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.27–7.28 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.45–7.48 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 27.9 (2C, CH_2), 42.9 (2C, CH_2NH), 70.7 (2C, OCH_2), 70.8 (2C, OCH_2), 70.9 (2C, OCH_2), 103.3 (2C, C5, C8, Q), 127.5 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 127.9 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.8 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 138.5 (2C, C4a, C8a, Q), 140.4 (2C, $C_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 141.8 (2C, C6, C7, Q), 148.4 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 499.2704; найдено: 499.2665.

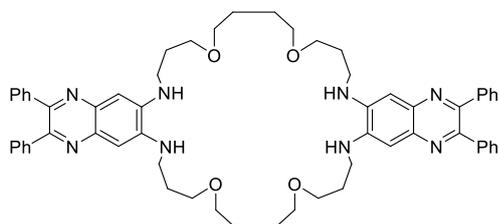
2,3-Дифенил-6,7,8,9,11,12,13,14,16,17,18,19-додекагидро-[1,12]диокса[5,8]диаза



циклодексадецино[6,7-g]хиноксалин (32h) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 92 мг (0.45 ммоль) амина **1h**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 17 мг BINAP (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 200:1. Выход 69 мг (48%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 1.77 (уш.с, 4H, CH_2), 2.06 (квинт, $^3J=5.1$, 4H, CH_2), 3.48 (кв, $^3J=4.9$, 4H, CH_2NH), 3.58 (уш.с, 4H, CH_2O), 3.67 (т, $^3J=5.1$, 4H, CH_2O), 5.15 (уш.с, 2H, NH), 7.05 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.27–7.29 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.46–7.48 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 26.3 (2C, CH_2), 28.3 (2C, CH_2), 44.0 (2C, CH_2NH), 70.6 (2C, OCH_2), 70.8 (2C, OCH_2), 102.8 (2C, C5, C8, Q), 127.5 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.0 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.9 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 138.5 (2C, C4a, C8a, Q), 140.3 (2C, $C_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 141.8 (2C, C6, C7, Q), 148.1 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2^+$: 483.2755; найдено: 483.2725.

2,3,22,23-Тетрафенил-6,7,8,9,11,12,13,14,16,17,18,19,26,27,28,29,31,32,33,34,36,37, 38,39-



тетракозагидро-[1,12,17,28]тетраокса[5,8,

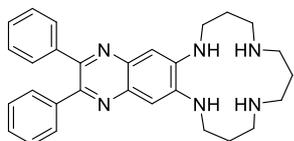
21,24]тетраазациклотриаконтино[6,7-g:22,23-

g']дихиноксалин (33h) был получен как побочный продукт синтеза **32h**. Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1. Выход

10 мг (7%), жёлто-коричневое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 1.77 (с, 8H, CH_2), 2.07 (квинт, $^3J=5.4$, 8H, CH_2), 3.40–3.43 (м, 8H, CH_2NH), 3.51 (с, 8H, CH_2O), 3.67 (т, 8H, $^3J=5.4$, CH_2O), 4.92 (уш.с, 4H, NH), 7.09 (с, 4H, H5), 7.27–7.29 (м, 12H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.45–7.47 (м, 8H, $\text{CH}(\text{Ph})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 26.7 (4C, CH_2), 28.5 (4C, CH_2), 43.8 (4C, CH_2NH), 71.0 (4C, OCH_2), 71.3 (4C, OCH_2), 103.7 (4C, C5, C8, Q), 127.6 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 128.0 (8C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129.8 (8C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 138.5 (4C, C4a, C8a, Q), 140.2 (4C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 142.3 (4C, C6, C7, Q), 148.5 (4C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M} + \text{K}]^+$ вычислено для $\text{C}_{60}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_4\text{K}^+$: 1003.4995; найдено: 1003.4983.

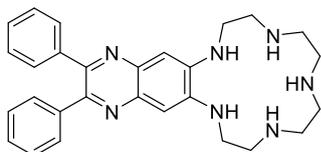
2,3-Дифенил-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-додекагидро-6H-[1,4,8,12]тетрааза



циклопентадечино[2,3-g]хиноксалин (32n) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 85 мг (0.45 ммоль) амина **1n**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 200:1. Выход 71 мг (50%), жёлто-коричневое стеклообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 2.00–2.06 (м, 6H, CH_2), 3.01 (т, $^3J=6.4$, 4H, CH_2NH), 3.04–3.08 (м, 4H, CH_2NH), 3.37–3.39 (м, 4H, CH_2NH), 6.85 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.04–7.07 (м, 6H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7.12–7.15 (м, 4H, $\text{CH}(\text{Ph})$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, δ_{C} , м.д.): 23.3 (1C, CH_2), 24.0 (2C, CH_2), 42.3 (2C, CH_2NH), 46.7 (2C, CH_2NH), 49.7 (2C, CH_2NH), 104.2 (2C, C5, C8, Q), 127.8 (2C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 127.9 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129, 6 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 138.2 (2C, C6, C7, Q), 139.4 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 140.9 (2C, C4a, C8a, Q), 148.9 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_6^+$: 467.2918; найдено: 467.2947.

2,3-Дифенил-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-додекагидро-6H-[1,4,7,10,13]пента

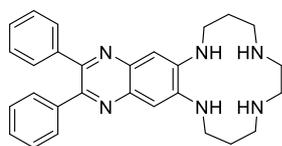


азациклопентадечино[2,3-g]хиноксалин (32o) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 85 мг (0.45 ммоль) амина **1o**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $t\text{BuONa}$ (0.9 ммоль). Элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:20:1. Выход 30 мг (21%), жёлто-коричневое стеклообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, δ_{H} , м.д, (J_{HH} , Гц)): 2.78 (уш.с, 4H, CH_2NH), 3.05 (уш.с, 4H, CH_2NH), 3.23 (уш.с, 4H, CH_2NH), 3.63 (с, 4H, CH_2NH), 5.57 (уш.с, 2H, NH), 6.84 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.11–7.19 (м, 10H, $\text{CH}(\text{Ph})$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, δ_{C} , м.д.): 38.9 (2C, CH_2NH), 44.6 (2C, CH_2NH), 45.1 (2C, CH_2NH), 46.7 (2C, CH_2NH), 103.7 (2C, C5, C8, Q), 127.8 (6C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 129, 5 (4C, $\text{CH}(\text{Ph})$), 138.2 (2C, C6, C7, Q), 139.3 (2C, $\text{C}_{\text{четв.}}(\text{Ph})$), 139.8 (2C, C4a,

C8a, Q), 149.1 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ вычислено для $C_{28}H_{33}N_7Na^+$: 490.2690; найдено: 490.2689.

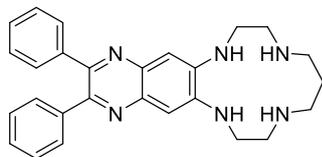
2,3-Дифенил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-[1,4,8,11]тетраазацiclo



тетрадецино[2,3-g]хиноксалин (32q) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 78 мг (0.45 ммоль) амина **1q**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $tBuONa$ (0.9 ммоль). Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1. Выход 105 мг (77%), коричневое стеклообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CD_3OD$, δ_H , м.д., (J_{NH} , Гц)): 2.06 (уш.с, 4H, CH_2), 2.97-3.07 (м, 8H, CH_2NH), 3.45 (уш.с, 4H, CH_2NH), 7.01 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.26 (уш.с, 6H, $CH(Ph)$), 7.40-7.42 (м, 4H, $CH(Ph)$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3/CD_3OD$, δ_C , м.д.): 24.8 (2C, CH_2), 44.3 (2C, CH_2NH), 46.3 (2C, CH_2NH), 49.7 (2C, CH_2NH), 103.9 (2C, C5, C8, Q), 127.9 (6C, (Ph)), 129, 6 (4C, (Ph)), 138.3 (2C, C6, C7, Q), 139.3 (2C, $C_{четв.}$ (Ph)), 142.1 (2C, C4a, C8a, Q), 148.7 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ вычислено для $C_{28}H_{32}N_6Na^+$: 475.2581; найдено: 475.2589.

2,3-Дифенил-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-декагидро-6H-[1,4,7,10]тетраазацiclo тридецино[5,6-g]хиноксалин (32p)

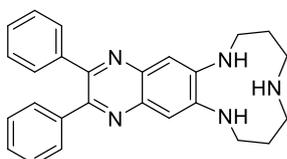


тридецино[5,6-g]хиноксалин (32p) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 87 мг (0.45 ммоль) амина **1p**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $tBuONa$ (0.9 ммоль).

Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1. Выход 73 мг (56%), коричневое стеклообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CD_3OD$, δ_H , м.д., (J_{NH} , Гц)): 1.92 (с, 2H, CH_2), 2.86–2.95 (м, 8H, CH_2NH), 3.87 (уш.с, 4H, CH_2NH), 5.70 (уш.с, 2H, NH), 7.27–7.30 (м, 8H, H5(Q), H8(Q), $CH(Ph)$), 7.42 (м, 4H, $CH(Ph)$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3/CD_3OD$, δ_C , м.д.): 24.5 (1C, CH_2), 41.4 (2C, CH_2NH), 45.2 (2C, CH_2NH), 49.5 (2C, CH_2NH), 108.5 (2C, C5, C8, Q), 127.8 (4C, $CH(Ph)$), 127.9 (2C, $CH(Ph)$), 129, 4 (4C, $CH(Ph)$), 137.8 (2C, C6, C7 (Ph)), 139.1 (2C, $C_{четв.}$ (Ph)), 141.0 (2C, C4a, C8a, Q), 149.6 (2C, C2, C3, Q). MS (MALDI-TOF): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{27}H_{31}N_6^+$: 439.2605; найдено: 439.2629.

2,3-Дифенил-7,8,9,10,11,12,13,14-октагидро-6H-[1,4,8]триазацicloундецино[2,3-g]хиноксалин (32j)



ундецино[2,3-g]хиноксалин (32j) синтезировали по общей методике **И** из 132 мг (0.3 ммоль) 6,7-дибром-2,3-дифенилхиноксалина **9** и 59 мг (0.45 ммоль) амина **1j**, в 15 мл диоксана, в присутствии 14 мг (8 мольн.%) $Pd(dba)_2$, 15 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 86 мг $tBuONa$ (0.9 ммоль). Элюент

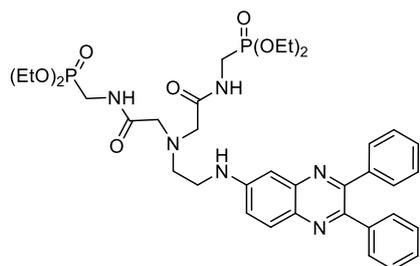
CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 40 мг (32%), жёлто-коричневое стеклообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 1.80 (квинт, ³J=4.3, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2.97 (т, ³J=4.9, 4H, CH₂N), 3.49 (м, ³J=5.6, 4H, CH₂NH), 5.14 (уш.с, 1H, NH), 7.18 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.26-7.40 (м, 6H, CH(Ph)), 7.42-7.44 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 27.9 (2C, CH₂), 48.3 (2C, CH₂NH), 48.4 (2C, CH₂NH), 109.9 (2C, C5, C8, Q), 127.7 (2C, CH(Ph)), 128.0 (4C, CH(Ph)), 129.8 (4C, CH(Ph)), 139.0 (2C, C6, C7, Q), 140.1 (2C, C_{четв.}(Ph)), 145.4 (2C, C4a, C8a, Q), 149.2 (2C, C2, C3, Q). MS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺. вычислено C₂₆H₂₈N₅⁺: 410.2339; найдено: 410.2338.

4.4. Синтез водорастворимых лигандов

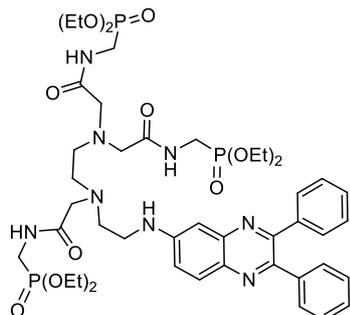
Общая методика (К) модификации лигандов ацетамидными заместителями. В колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.08 – 0.25 ммоль лиганда, 0.27 – 0.75 ммоль фосфонат- или метоксисодержащего соединения (**34** и **35** соответственно), 2.2 – 6.5 мл перегнанного дихлорметана и 0.4 – 1.13 ммоль диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов в закрытой колбе при комнатной температуре. По завершении реакции реакцию смесь упаривали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя последовательность элюентов CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – MeOH 50:1 – 5:1, CH₂Cl₂ – MeOH – NH₃ 100:20:1 – 100:20:4. Выделенный продукт для очистки от примеси гидробромида DIPEA растворяли в дихлорметане (30 мл), промывали водой (2 × 30 мл), органический слой сушили над молекулярными ситами 3 Å и упаривали.

Лиганд 36 синтезировали по общей методике **К** из 85 мг (0.25 ммоль) соединения **18с** и 158 мг (0.55 ммоль) диэтил(2-бромацетамидо)метилфосфоната **34** в 6.5 мл дихлорметана в присутствии 107 мг (0.825 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 146 мг (78%), жёлтое маслообразное вещество.



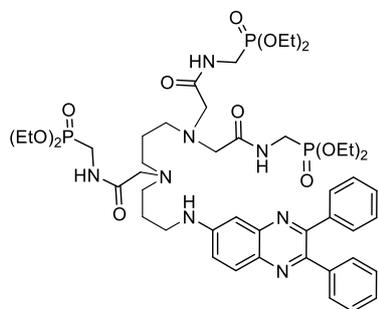
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 1.23 (т, ³J=7.1, 12H, CH₃), 2.87-2.91 (м, 2H, CH₂N), 3.26-3.29 (м, 6H, CH₂NH, CH₂(CO)), 3.57-3.61 (м, 4H, CH₂P), 4.05 (кв, ³J=7.2, 8H, CH₂O), 6.94 (д, ⁴J=1.5, 1H, H5(Q)), 7.21-7.26 (м, 6H, CH(Ph)), 7.38-7.45 (м, 5H, H7(Q), CH(Ph)), 7.83 (д, ³J=9.1, 1H, H8(Q)), 8.08 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 16.2 (4C, CH₃), 29.5 (1C, CH₂), 34.3 (д, ²J=156.8, 2C, CH₂(P)), 41.2 (1C, CH₂N), 54.3 (1C, CH₂NH), 59.1 (2C, CH₂), 62.5 (2C, CH₂O), 62.6 (2C, CH₂O), 102.2 (1C, C5, Q), 123.1 (1C, C7, Q), 127.8 (1C, C8, Q), 127.9 (4C, CH(Ph)), 128.2 (1C, CH(Ph)), 129.4 (1C, CH(Ph)), 129.5 (2C, CH(Ph)), 129.6 (2C, CH(Ph)), 136.0 (1C, C8a, Q), 139.3 (2C, C_{четв.}(Ph)), 143.2 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.6 (1C, C6, Q), 152.6 (1C, C3, Q), 170.2 (2C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.9 (2P). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉N₆O₈P₂⁺: 755.3082; найдено: 755.3044.

Лиганд 37 синтезировали по общей методике **К** из 45 мг (0.1175 ммоль) соединения **18i** и 108 мг (0.376 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната **34** в 3 мл дихлорметана в присутствии 73 мг (0.564 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 75 мг (64%), жёлтое маслообразное вещество.



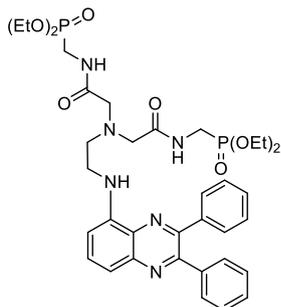
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{NH}, Гц)): 1.23-1.28 (м, 18H, CH₃), 2.66-2.76 (м, 6H, CH₂N), 3.12-3.14 (м, 6H, CH₂), 3.26 (т, ³J=5.5, 2H, CH₂NH), 3.32 (с, 6H, CH₂), 3.61-3.65 (м, 6H, CH₂), 3.26 (кв, ³J=7.2, 2H, CH₂O), 6.90 (д, ⁴J=2.5, 1H, H5(Q)), 7.22-7.26 (м, 6H, CH(Ph)), 7.33-7.38 (м, 5H, H7(Q), CH(Ph)), 7.7 (д, ³J=9.1, 1H, H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 16.0 (2C, CH₃), 16.1 (1C, CH₃), 29.5 (1C, CH₂), 33.9 (д, ²J=156.1, 1C, CH₂P), 34.1 (д, ²J=156.5, 2C, CH₂P), 40.5 (2C, CH₂NH), 52.7 (2C, CH₂), 53.0 (2C, CH₂), 53.4 (2C, CH₂), 57.4 (2C, CH₂), 58.2 (4C, CH₂), 62.6 (4C, CH₂O), 62.7 (4C, CH₂O), 62.8 (1C, CH₂O), 101.9 (1C, C5, Q), 122.9 (1C, C7, Q), 128.0 (4C, CH(Ph)), 128.4 (1C, C8, Q), 128.9 (2C, CH(Ph)), 129.6 (4C, CH(Ph)), 135.8 (1C, C8a, Q), 139.2 (2C, C_{четв.}(Ph)), 143.2 (1C, C4a, Q), 148.2 (1C, C2, Q), 149.9 (1C, C6, Q), 153.0 (1C, C3, Q), 170.6 (2C, C(O)), 171.3 (1C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.30 (2P), 23.34 (1P). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₄₅H₆₇N₈O₁₂P₃Na⁺: 1027.3984; найдено: 1027.4031.

Лиганд 38 синтезировали по общей методике **К** из 35 мг (0.085 ммоль) соединения **18j** и 79 мг (0.273 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната **34** в 2.2 мл дихлорметана в присутствии 53 мг (0.41 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 51 мг (63%), жёлтое маслообразное вещество.



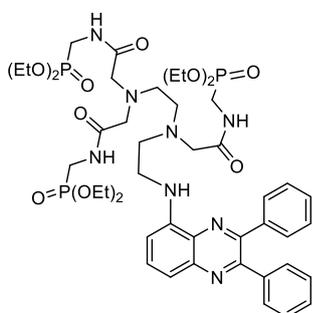
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{NH}, Гц)): 1.27-1.33 м. (м, 18H, CH₃), 1.51-1.56 (м, 4H, CH₂), 2.60 (м, 4H, CH₂), 3.05-3.12 (м, 2H, CH₂NH), 3.26 (с, 4H, CH₂), 3.34 (с, 2H, CH₂), 3.64-3.74 (м, 8H, CH₂), 4.09-4.15 (м, 12H, CH₂O), 6.94 (с, 1H, H5(Q)), 7.26-7.29 (м, 7H, H7(Q), CH(Ph)), 7.41-7.45 (м, 4H, CH(Ph)), 7.84 (д, ³J=9.1, 1H, H8(Q)), 8.27 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 16.3 (4C, CH₃), 16.4 (2C, CH₃), 17.3 (1C, CH₂), 18.6 (1C, CH₂), 34.3 (д, ²J=156.8, 3C, CH₂P), 53.4 (1C, CH₂), 53.8 (1C, CH₂), 54.0 (1C, CH₂), 59.0 (4C, CH₂), 62.6 (2C, CH₂O), 62.7 (2C, CH₂O), 62.8 (2C, CH₂O), 102.1 (1C, C5, Q), 122.8 (1C, C7, Q), 127.9 (1C, C8, Q), 128.1 (4C, CH(Ph)), 128.3 (1C, CH(Ph)), 129.5 (1C, CH(Ph)), 129.7 (4C, CH(Ph)), 136.0 (1C, C8a, Q), 139.6 (1C, C_{четв.}(Ph)), 139.7 (1C, C_{четв.}(Ph)), 143.8 (1C, C4a, Q), 148.2 (1C, C2, Q), 149.8 (1C, C6, Q), 153.0 (1C, C3, Q), 170.5 (3C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.16 (3P). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+Na]⁺ вычислено для C₄₇H₇₁N₈O₁₂P₃Na⁺: 1055.4297; найдено: 1055.4316.

Лиганд 39 синтезировали по общей методике **К** из 45 мг (0.25 ммоль) соединения **19с** и 158 мг (0.55 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната **34** в 6.5 мл дихлорметана в присутствии 107 мг (0.825 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 120 мг (64%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 1.23 (т, ³J=7.0, 12H, CH₃), 3.02 (т, ³J=6.5, 2H, CH₂N), 3.33 (с, 4H, CH₂(CO)), 3.47-3.52 (м, 2H, CH₂NH), 3.56-3.60 (м, 4H, CH₂P), 4.04 (кв, ³J=7.3, 8H, CH₂O), 6.37 (т, ³J=5.4, 1H, NH), 6.94 (д, ³J=7.7, 1H, H6(Q)), 7.26-7.31 (м, 6H, CH(Ph)), 7.37 (д, ³J=8.3, 1H, H8(Q)), 7.46-7.57 (м, 5H, H7(Q), CH(Ph)), 7.81 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 16.2 (2C, CH₃), 16.3 (2C, CH₃), 34.3 (д, ²J=156.0, 2C, CH₂P), 41.4 (1C, CH₂N), 54.3 (1C, CH₂NH), 58.7 (2C, CH₂), 62.4 (2C, CH₂O), 62.5 (2C, CH₂O), 104.9 (1C, C6, Q), 115.2 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.1 (2C, CH(Ph)), 128.4 (1C, CH(Ph)), 128.6 (1C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, CH(Ph)), 131.0 (1C, C4a, Q), 131.4 (1C, C8, Q), 139.0 (1C, C_{четв.}(Ph)), 139.2 (1C, C_{четв.}(Ph)), 141.7 (1C, C8a, Q), 144.4 (1C, C5, Q), 149.4 (1C, C3, Q), 153.4 (1C, C2, Q), 170.2 (2C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.37 (с, 2P). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₈N₆O₈P₂Na⁺: 777.2901; найдено: 777.2882.

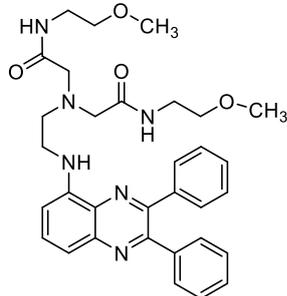
Лиганд 40 синтезировали по общей методике **К** из 90 мг (0.235 ммоль) соединения **19i** и 216 мг (0.752 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната **34** в 6 мл дихлорметана в присутствии 145 мг (1.128 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 96 мг (41%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 1.26 (т, ³J=7.1, 12H, CH₃), 2.75 (уш.с, 4H, CH₂N), 2.90 (т, ³J=6.4, 2H, CH₂N), 3.17 (с, 4H, CH₂(CO)), 3.26 (с, 4H, CH₂(CO)), 3.45-3.48 (м, 2H, CH₂NH), 3.59-3.68 (м, 4H, CH₂P), 4.04-4.11 (м, 12H, CH₂O), 6.25 (т, ³J=5.5, 1H, NH), 6.67 (д, ³J=7.7, 1H, H6(Q)), 7.28-7.31 (м, 6H, CH(Ph)), 7.37 (д, ³J=8.3, 1H, H8(Q)), 7.47 (д, ³J=6.1, 4H, CH(Ph)), 7.56 (т, ³J=8.1, 1H, H7(Q)), 8.09 (т, ³J=6.6, 1H, NH), 8.32 (т, ³J=6.0, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 16.2 (4C, CH₃), 16.3 (2C, CH₃), 34.3 д. (²J=156.8, 2C, CH₂P), 41.3 (1C, CH₂N), 53.1 (1C, CH₂N), 53.2 (1C, CH₂N), 53.6 (1C, CH₂NH), 58.5 (2C, CH₂), 58.6 (1C, CH₂), 62.3 (2C, CH₂O), 62.4 (2C, CH₂O), 62.5 (1C, CH₂O), 62.6 (1C, CH₂O), 104.8 (1C, C6, Q), 115.2 (1C, C8, Q), 128.0 (2C, CH(Ph)), 128.2 (2C, CH(Ph)), 128.5 (1C, CH(Ph)), 128.6 (1C, CH(Ph)), 129.7 (2C, CH(Ph)), 129.9 (2C, CH(Ph)), 131.0 (1C, C4a, Q), 131.4 (1C, C8, Q), 139.2 (2C, C_{четв.}(Ph)), 141.9 (1C, C8a, Q), 144.5 (1C, C5, Q), 149.4 (1C, C3, Q), 153.4 (1C, C2, Q), 170.2 (2C, C(O)), 170.8 (1C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): .): 23.35

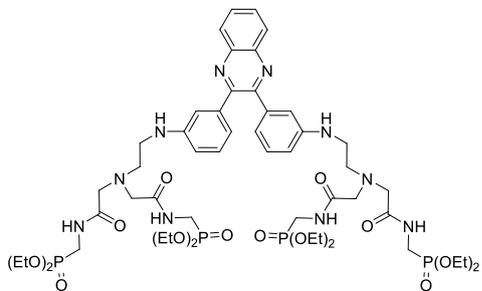
(с, 2P), 23.44 (с, 1P). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{45}H_{67}N_8O_{12}P_3Na^+$: 1027.3984; найдено: 1027.3972.

Лиганд 41 синтезировали по общей методике **К** из 84 мг (0.25 ммоль) соединения **19с** и 108 мг (0.55 ммоль) 2-бром-*N*-(2-метоксиэтил)ацетамид **35** в 6.5 мл дихлорметана в присутствии 107 мг (0.825 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 35:1. Выход 84 мг (59%), жёлтое маслообразное вещество.



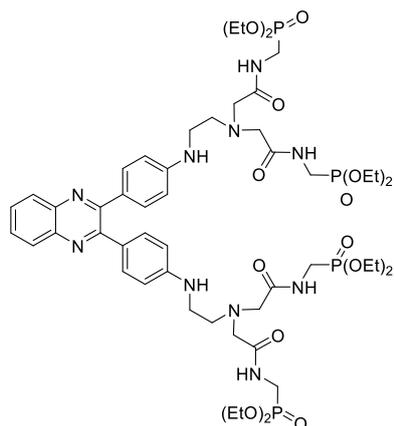
Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д. (J_{HH} , Гц)): 2.98 (уш.с, 2H, CH_2), 3.06-3.37 (м, 18H, CH_2 , CH_3O), 3.44-3.47 (м, 2H, CH_2), 6.50 (уш.с, 1H, NH), 6.94 (д, $^3J=7.5$, 1H, H6(Q)), 7.14 (уш.с, 2H, NH), 7.33-7.43 (м, 7H, H8(Q), $CH(Ph)$), 7.49-7.61 (м, 5H, H7(Q), $CH(Ph)$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 38.8 (2C, $CH_2(CO)$), 41.5 (1C, CH_2N), 54.9 (1C, CH_2NH), 58.5 (2C, CH_2), 59.4 (2C, CH_2), 70.8 (2C, CH_3O), 105.1 (1C, C6, Q), 115.6 (1C, C8, Q), 128.1 (2C, $CH(Ph)$), 128.2 (2C, $CH(Ph)$), 128.5 (1C, $CH(Ph)$), 128.7 (1C, $CH(Ph)$), 129.8 (2C, $CH(Ph)$), 130.0 (2C, $CH(Ph)$), 131.1 (1C, C4a, Q), 131.4 (1C, C8, Q), 139.1 (1C, $C_{четв.}(Ph)$), 139.2 (1C, $C_{четв.}(Ph)$), 141.9 (1C, C8a, Q), 144.5 (1C, C5, Q), 149.6 (1C, C3, Q), 153.5 (1C, C2, Q), 170.2 (2C, C(O)). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{32}H_{39}N_6O_4$: 571.3027; найдено: 571.3046.

Лиганд 42 синтезировали по общей методике **К** из 39 мг (0.098 ммоль) соединения **18с** и 113 мг (0.392 ммоль) диэтил(2-бромацетамидо)метилфосфоната в 2.5 мл дихлорметана в присутствии 76 мг (0.588 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент $CH_2Cl_2/MeOH$ 5:1. Выход 65 мг (54%), жёлтое маслообразное вещество.



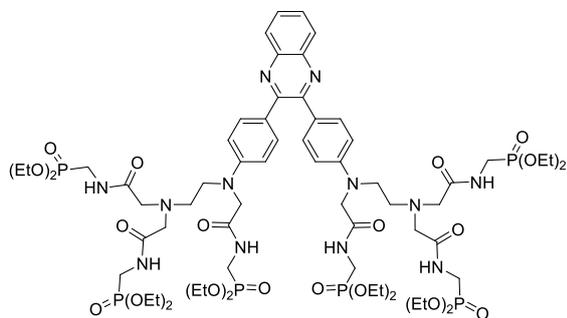
Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д. (J_{HH} , Гц)): 1.16 (т, $^3J=7.0$, 24H, CH_3), 2.59 (с, 4H, CH_2N), 2.96 (с, 4H, CH_2NH), 3.14 (с, 8H, CH_2), 3.52 (д, $^3J=11.6$, 8H, CH_2), 3.97 (кв, $^3J=7.3$, 16H, CH_2O), 6.59 (д, $^3J=8.1$, 2H, $CH(Ph)$), 6.65 (д, $^3J=7.5$, 2H, $CH(Ph)$), 6.71 (с, 2H, $CH(Ph)$), 7.34 (т, $^3J=7.8$, 2H, $CH(Ph)$), 7.62-7.66 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.98-8.02 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 15.9 (4C, CH_3), 16.0 (4C, CH_3), 34.0 (д, $^3J=157.0$, 4C, CH_2P), 41.2 (2C, CH_2NH), 54.3 (2C, CH_2N), 58.5 (4C, CH_2), 62.5 (4C, CH_2O), 62.6 (4C, CH_2O), 113.0 (2C, $CH(Ph)$), 114.1 (2C, $CH(Ph)$), 118.7 (2C, $CH(Ph)$), 128.4 (2C, C5, C8, Q), 128.6 (2C, C6, C7, Q), 129.7 (2C, $CH(Ph)$), 139.7 (2C, C4a, C8a, Q), 140.6 (2C, $C_{четв.}(Ph)$), 147.9 (2C, $CNH(Ph)$), 153.8 (2C, C2, C3, Q), 170.8 (4C, C(O)). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 23.27 (4P). MS (MALDI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{52}H_{83}N_{10}O_{16}P_4$: 1227.4933; найдено: 1227.4902.

Лиганд 43 синтезировали по общей методике **К** из 32 мг (0.08 ммоль) соединения **17с** и 93 мг (0.322 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната **24** в 2 мл дихлорметана в присутствии 62 мг (0.48 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 33 мг (34%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 1.27 (т, ³J=7.1, 24H, CH₃), 2.80 (т, ³J=5.5, 4H, CH₂N), 3.17 (т, ³J=5.5, 4H, CH₂NH), 3.26 (с, 8H, CH₂), 3.61 (д, ³J=11.7, 8H, CH₂), 3.73 (с, 8H, CH₂NH), 4.07 (кв, ³J=7.1, 16H, CH₂O), 6.59 (м, 4H, CH(Ph)), 7.34 (м, 4H, CH(Ph)), 7.62-7.66 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 7.88-8.01 (м, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 15.9 (4C, CH₃), 16.0 (4C, CH₃), 34.2 (д, ²J=157.2, 4C, CH₂P), 41.0 (2C, CH₂NH), 54.5 (2C, CH₂N), 58.5 (4C, CH₂), 62.6 (4C, CH₂O), 62.7 (4C, CH₂O), 112.1 (4C, CH(Ph)), 127.7 (2C, C_{четв.}(Ph)), 128.1 (2C, C5, C8, Q), 129.0 (2C, C6, C7, Q), 130.8 (4C, CH(Ph)), 140.4 (2C, C4a, C8a, Q), 148.8 (2C, CNH(Ph)), 153.4 (2C, C2, C3, Q), 170.9 (4C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.26 (4P). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₅₂H₈₃N₁₀O₁₆P₄: 1227.4933; найдено: 1227.4995.

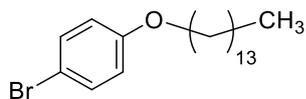
Лиганд 44 синтезировали по общей методике **К** из 47 мг (0.118 ммоль) соединения **17с** и 144 мг (0.5 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната **24** в 3 мл дихлорметана в присутствии 98 мг (0.75 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:1. Выход 38 мг (28%), жёлтое маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 1.25-11.31 (м, 36H, CH₃), 2.88 (т, ³J=5.2, 4H, CH₂N), 3.28 (с, 8H, CH₂), 3.56 (т, ³J=5.8, 4H, CH₂N), 3.63-3.67 (м, 8H, CH₂P), 3.72-3.76 (м, 4H, CH₂P), 4.01 (с, 4H, CH₂), 4.04-4.14 (м, 24H, CH₂O), 6.68 (м, 4H, CH(Ph)), 7.43 (м, 4H, CH(Ph)), 7.61-7.65 (м, 2H, H6(Q), H7(Q)), 8.00-8.04 (м, 4H, H5(Q), H8(Q), NH), 8.29 (т, 4H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 16.3 (4C, CH₃), 16.4 (8C, CH₃), 29.6 (4C, CH₂), 34.5 (д, ²J=156.3, 6C, CH₂P), 49.2 (2C, CH₂N), 52.5 (2C, CH₂N), 55.7 (2C, CH₂), 58.2 (4C, CH₂), 62.5 (8C, CH₂O), 62.6 (4C, CH₂O), 112.7 (4C, CH(Ph)), 128.7 (2C, C_{четв.}(Ph)), 128.8 (2C, C5, C8, Q), 129.0 (2C, C6, C7, Q), 131.0 (4C, CH(Ph)), 140.8 (2C, C4a, C8a, Q), 148.4 (2C, CNH(Ph)), 152.8 (2C, C2, C3, Q), 170.1 (4C, C(O)), 170.5 (2C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.13 (2P), 23.75 (4P). MS (MALDI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₆₆H₁₁₁N₁₂O₂₄P₆: 1641.6254; найдено: 1641.6286.

4.5. Синтез модифицированных молекул для создания плёнок Ленгмюра-Блоджетт

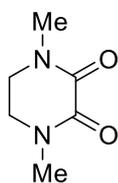
1-Бром-4-(тетрадецилокси)бензол (45) [247] В трёхгорлую колбу объёмом 100 мл, снабжённую



магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, поместили 5 г (28.9 ммоль) *n*-бромфенола, 11.97 г (86.7 ммоль) K_2CO_3 и 50 мл ацетона. Колбу заполнили аргоном. В капельную воронку поместили раствор 9.6 г (34.6 ммоль) 1-бромтетрадекана в 15 мл ацетона. Смесь в колбе нагревали до кипения, в кипящую смесь по каплям добавляли содержимое капельной воронки. Реакционную смесь кипятили в течение 12 часов, после чего охладили, отфильтровали, фильтрат упарили. Чистое соединение выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир. Выход 9.8 г (92%), светло-жёлтое порошкообразное вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д. (J_{HH} , Гц)): 0.87 (т, $^3J=6.8$, 3H, CH_3), 1.25-1.35 (м, 20H, CH_2), 1.39-1.46 (м, 2H, CH_2), 1.75 (квинт, $^3J=7.0$, 2H, CH_2), 3.90 (т, $^3J=6.6$, 2H, CH_2O), 6.75-6.77 (м, 2H, $CH(Ph)$), 7.34-7.36 (м, 2H, $CH(Ph)$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C , м.д.): 14.1 (1C, CH_3), 22.7 (1C, CH_2), 26.0 (1C, CH_2), 29.2 (1C, CH_2), 29.4 (2C, CH_2), 29.6 (1C, CH_2), 29.7 (5C, CH_2), 31.9 (1C, CH_2), 68.2 (1C, $CH_2(O)$), 112.5 (1C, $CBr(Ph)$), 116.3 (2C, $CH(Ph)$), 132.2 (2C, $CH(Ph)$), 169.0 (1C, $CO(Ph)$).

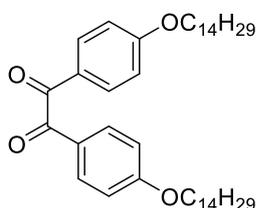
1,4-Диметилпиперазин-2,3-дион (46) [204] В круглодонную колбу объёмом 250 мл поместили



100 мл диэтилового эфира и 4.15 г (47 ммоль) диметилэтилендиамина. К смеси одной порцией добавили 6.85 г (47 ммоль) диэтилоксалата. Реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали и высушили в токе воздуха. Выход 5.93 г (89%), белое кристаллическое вещество.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д. (J_{HH} , Гц)): 3.01 (с, 6H, CH_3), 3.52 (с, 4H, CH_2).

1,2-Бис(4-(тетрадецилокси)фенил)этан-1,2-дион (47) [248] В трёхгорлую колбу поместили 4 г

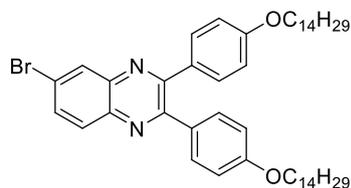


(11 ммоль) соединения **35** и 80 мл ТГФ. Смесь охладили до $-50^\circ C$ (баня ацетон-жидкий азот) и с помощью шприца добавили 7.66 мл *n*-бутиллития в гексане. Реакционную смесь перемешивали при $-50^\circ C$ в течение часа. После в реакционную смесь добавили 767 мг (5.4 ммоль) соединения **36** и перемешивали при $-50^\circ C$ еще час. Затем реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 12 часов. После окончания реакции реакционную смесь вылили в воду, экстрагировали дихлорметаном, высушили над Na_2SO_4 . Экстракционные вытяжки упарили, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 203 мг (32%).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ_H , м.д. (J_{HH} , Гц)): 0.87 (т, $^3J=6.9$, 6H, CH_3), 1.25-1.33 (м, 40H, CH_2), 1.40-1.47 (м, 4H, CH_2), 1.79 (квинт, $^3J=7.0$, 4H, CH_2), 4.01 (т, $^3J=6.5$, 4H, CH_2O), 6.92-6.94

(м, 4H, CH(Ph)), 7.90-7.92 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 14.1 (2C, CH_3), 22.7 (2C, CH_2), 25.9 (2C, CH_2), 29.0 (2C, CH_2), 29.3 (2C, CH_2), 29.6 (2C, CH_2), 29.6 (12C, CH_2), 31.9 (2C, CH_2), 68.5 (2C, CH_2O), 114.7 (4C, CH(Ph)), 126.1 (2C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 132.3 (4C, CH(Ph)), 164.5 (2C, C(OAlk)(Ph)), 193.5 (2C, C(O)).

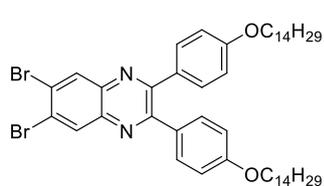
6-Бром-2,3-бис(4-(тетрадецилокси)фенил)хиноксалин (48) синтезировали по общей методике



А из 577 мг (0.91 ммоль) соединения **37** и 170 мг (0.91 ммоль) 4-бром-1,2-диаминобензола в 1.8 мл *изо*-пропилового спирта. Выход 611 мг (86%), порошкообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 0.87 (т, $^3J=6.5$, 6H, CH_3), 1.25-1.35 (м, 40H, CH_2), 1.41-1.48 (м, 4H, CH_2), 1.75-1.79 (м, 4H, CH_2), 3.96 (т, $^3J=6.2$, 4H, CH_2O), 6.84-6.86 (м, 4H, CH(Ph)), 7.46-7.48 (м, 4H, CH(Ph)), 7.77 (д, $^3J=8.7$, 1H, H8(Q)), 7.99 (д, $^3J=8.9$, 1H, H7(Q)), 8.30 (с, 1H, H5(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 14.1 (2C, CH_3), 22.7 (2C, CH_2), 26.0 (2C, CH_2), 29.2 (2C, CH_2), 29.3 (2C, CH_2), 29.4 (2C, CH_2), 29.6 (2C, CH_2), 29.7 (10C, CH_2), 31.9 (2C, CH_2), 68.1 (2C, CH_2O), 114.3 (4C, CH(Ph)), 123.4 (1C, C6, Q), 130.1 (1C, C8, Q), 130.6 (1C, CH(Ph)), 130.7 (1C, CH(Ph)), 131.1 (1C, C5, Q), 131.2 (2C, CH(Ph)), 131.3 (2C, CH(Ph)), 133.1 (1C, C7, Q), 139.4 (2C, $\text{C}_{\text{четв}}(\text{Ph})$), 141.4 (2C, C4a, C8a, Q), 153.2 (1C, C2, Q), 153.8 (1C, C3, Q), 160.0 (1C, C(OAlk)(Ph)), 160.1 (1C, C(OAlk)(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 785.4615; найдено: 785.4593.

6,7-Дибром-2,3-бис(4-(тетрадецилокси)фенил)хиноксалин (49). В колбу, снабженную

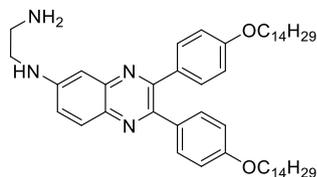


магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 0.609 г (2.29 ммоль) соединения **1** и 1.45 г (2.28 ммоль) соединения **11**, добавили 14 мл AcOH и кипятили при перемешивании в атмосфере аргона в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вылили в воду со льдом. Нейтрализовывали смесь карбонатом натрия (до нейтрального значения pH 7-8). Затем продукты экстрагировали CH_2Cl_2 (4×100 мл), объединенные органические вытяжки сушили над молекулярными ситами 3Å , и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли градиентной колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смеси петролейного эфира с CH_2Cl_2 . Продукт выделен с элюентом петролейный эфир/ CH_2Cl_2 3:2. Выход 1686 мг (86%), порошкообразное вещество, температура плавления 76°C .

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 0.87 (т, $^3J=5.96$, 6H, CH_3), 1.26-1.31 (м, 40H, CH_2), 1.43-1.46 (м, 4H, CH_2), 1.76-1.80 (м, 4H, CH_2), 3.95 (т, $^3J=6.2$, 4H, OCH_2), 6.83-6.85 (м, 4H, CH(Ph)), 7.45-7.47 (м, 4H, CH(Ph)), 8.39 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 14.1 (2C, CH_3), 22.7 (2C, CH_2), 26.1 (2C, CH_2), 29.2(2C, CH_2), 29.3 (2C, CH_2), 29.4 (2C, CH_2), 29.6

(2C, CH₂), 29.7 (12C, CH₂), 68.1 (2C, CH₂O), 114.3 (4C, CH(Ph)), 125.6 (2C, C₆, C₇, Q), 130.7 (2C, C₅, C₈, Q), 131.2 (4C, CH(Ph)), 131.6 (2C, C_{четв}(Ph)), 132.9 (2C, CH(Ph)), 140.2 (2C, C_{4a}, C_{8a}, Q), 154.1 (2C, C₂, C₃, Q), 160.2 (2C, C(OAlk)(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₄₈H₆₉Br₂N₂O₂⁺: 863.3705; найдено: 863.3746.

N-(2,3-бис(4-(тетрадецилокси)фенил)хиноксалин-6-ил)этан-1,2-диамин (50) синтезировали

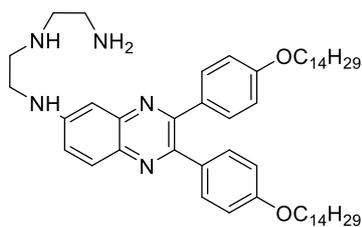


по общей методике **Е** из 197 мг (0.25 ммоль) соединения **38** и 150 мг (2.5 ммоль) этилендиамина, в 2.5 мл диоксана, в присутствии 6 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 7 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 36 мг *t*BuONa (0.375 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 134 мг (70%), жёлтое

маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 0.86 (т, ³J=6.8, 6H, CH₃), 1.24-1.26 (м, 40H, CH₂), 1.41 (уш.с, 4H, CH₂), 1.74 (уш.с, 4H, CH₂), 2.99 (уш.с, 2H, CH₂NH₂), 3.33 (уш.с, 2H, CH₂NH), 3.90 (т, ³J=6.5, 4H, CH₂O), 6.77 (м, 4H, CH(Ph)), 6.88 (с, 1H, H₅(Q)), 7.03 (д, ³J=8.9, 1H, H₇(Q)). 7.29-7.35 (м, 4H, CH(Ph)), 7.74 (д, ³J=9.1, 1H, H₈(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.1 (2C, CH₃), 22.7 (2C, CH₂), 26.0 (2C, CH₂), 29.2 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.7 (14C, CH₂), 31.9 (2C, CH₂), 39.8 (1C, CH₂N), 44.3 (1C, CH₂NH), 68.0 (2C, CH₂O), 103.0 (1C, C₅, Q), 114.1 (2C, CH(Ph)), 114.2 (2C, CH(Ph)), 121.9 (1C, C₇, Q), 129.5 (1C, C₈, Q), 130.9 (2C, CH(Ph)), 131.1 (2C, CH(Ph)), 131.8 (2C, C_{четв}(Ph)), 135.9 (1C, C_{8a}, Q), 143.0 (1C, C_{4a}, Q), 148.4 (1C, C₂, Q), 148.8 (1C, C₆, Q), 152.6 (1C, C₃, Q), 159.1 (1C, C(OAlk)(Ph)), 159.4 (1C, C(OAlk)(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₅₀H₇₇N₄O₂⁺: 765.6041; найдено: 765.6072.

N-(2-[(2,3-бис(4-(тетрадецилокси)фенил)хиноксалин-6-ил)амино]этил)этан-1,2-диамин (40)



синтезировали по общей методике **Ж** из 116 мг (0.15 ммоль) соединения **38** и 46 мг (0.45 ммоль) триамина, в 1.5 мл диоксана, в присутствии 3.5 мг (4 мольн.%) Pd(dba)₂, 4.2 мг BINAP (4.5 мольн.%) и 22 мг *t*BuONa (0.225 ммоль). Элюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:20:1. Выход 69 мг (58%), жёлтое

маслообразное вещество.

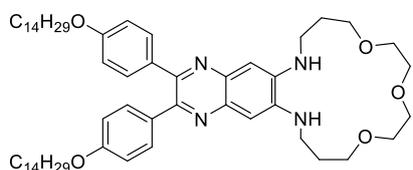
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 0.86 (т, ³J=6.8, 6H, CH₃), 1.24-1.26 (м, 40H, CH₂), 1.41 (уш.с, 4H, CH₂), 1.74 (квинт, ³J=6.6, 4H, CH₂), 2.70-2.72 (м, 2H, CH₂NH₂), 2.82-2.85 (м, 4H, CH₂NH), 3.27 (уш.с, 2H, CH₂NH), 3.90 (т, ³J=6.5, 4H, CH₂O), 6.76-6.79 (м, 4H, CH(Ph)), 6.95 (с, 1H, H₅(Q)), 7.20 (д, ³J=8.4, 1H, H₇(Q)). 7.32-7.37 (4H, CH(Ph)), 7.77 (д, ³J=9.0, 1H, H₈(Q)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.1 (2C, CH₃), 22.7 (2C, CH₂), 26.0 (2C, CH₂), 29.2 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.7 (14C, CH₂), 31.9 (2C, CH₂), 40.2 (1C, CH₂NH₂), 42.9 (1C, CH₂NH), 47.5 (1C, CH₂NH), 49.2 (1C, CH₂NH), 68.0 (2C, CH₂O), 103.0 (1C, C₅, Q), 114.1 (4C,

CH(Ph)), 122.0 (1C, C7, Q), 129.4 (1C, C8, Q), 130.9 (2C, CH(Ph)), 131.1 (2C, CH(Ph)), 131.9 (2C, C_{четв}(Ph)), 135.8 (1C, C8a, Q), 143.3 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.3 (1C, C6, Q), 152.6 (2C, C3,Q), 159.0 (1C, C(OAlk)(Ph)), 159.4 (1C, C(OAlk)(Ph)). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₅₂H₈₂N₅O₂⁺: 808.6463; найдено: 808.6429.

Соединение 52 синтезировали по общей методике **К** из 106 мг (0.14 ммоль) соединения **39** и 88 мг (0.3 ммоль) диэтил(2-бромацетиламино)метилфосфоната в 3.6 мл дихлорметана в присутствии 59 мг (0.458 ммоль) диизопропилэтиламина. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Выход 146 мг (78%), жёлтое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 0.86 (т, ³J=6.8, 6H, CH₃), 1.24-1.31 (м, 52H, CH₂), 1.39-1.45 (м, 4H, CH₂), 1.72-1.80 (м, 4H, CH₂), 2.95 (уш.с, 2H, CH₂N), 3.31 (с, 4H, CH₂), 3.36 (уш.с, 2H, CH₂N), 3.59-3.63 (м, 4H, CH₂P), 3.94 (т, ³J=6.0, 4H, CH₂O), 4.10 (т, ³J=7.3, 8H, CH₂O), 6.80-6.83 (м, 4H, CH(Ph)), 7.05 (с, 1H, H5(Q)), 7.37-7.47 (м, 5H, CH(Ph), H7(Q)). 7.84 (д, ³J=9.1, 1H, H8(Q)), 8.02 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.0 (2C, CH₃), 16.2 (д, ⁴J=5.5, 4C, CH₃), 22.5 (2C, CH₂), 25.9 (2C, CH₂), 29.1 (2C, CH₂), 29.2 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.5 (12C, CH₂), 31.8 (2C, CH₂), 34.4 (д, ¹J=155.5, 2C, CH₂P), 41.3 (1C, CH₂N), 54.5 (1C, CH₂NH), 59.3 (2C, CH₂N), 62.5 (д, ³J=6.5, 4C, CH₂O), 67.8 (2C, CH₂O), 102.7 (1C, C5, Q), 114.0 (4C, CH(Ph)), 122.5 (1C, C7, Q), 129.3 (1C, C8, Q), 130.8 (2C, CH(Ph)), 131.0 (2C, CH(Ph)), 131.8 (1C, C_{четв}(Ph)), 131.9 (1C, C_{четв}(Ph)), 135.8 (1C, C8a, Q), 143.2 (1C, C4a, Q), 148.3 (1C, C2, Q), 149.3 (1C, C6, Q), 152.5 (2C, C3,Q), 158.9 (1C, C(OAlk)(Ph)), 159.2 (1C, C(OAlk)(Ph)), 170.2 (2C, C(O)). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ_C, м.д.): 23.76 (2P). MS (MALDI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₆₄H₁₀₅N₆O₁₀P₂: 1179.7367; найдено: 1179.7388.

2,3-Бис(4-(тетрадецилокси)фенил)-6,7,8,9,11,12,14,15,17,18,19,20-додекагидро-[1,4,7]

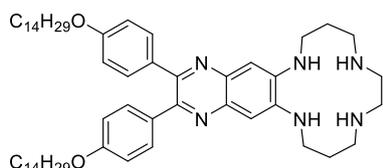


триокса[11,14]диазациклогептадецино[12,13-g] хиноксалин (54g) синтезировали по общей методике **И** из 130 мг (0.15 ммоль) соединения **49**, 50 мг (0.225 ммоль) амина **1g** в 15 мл диоксана в присутствии 7 мг Pd(dba)₂ (8 мольн.%), 8 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 44 мг (0.225 ммоль) *t*BuONa. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 100:1. Выход 86 мг (62%), жёлтоватое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 0.87 (т, ³J=6.8, 6H, CH₃), 1.25-1.30 (м, 40H, CH₂), 1.40-1.47 (м, 4H, CH₂), 1.76 (квинт, ³J=7.3, 4H, CH₂), 2.04 (квинт, ³J=5.1, 4H, CH₂), 3.47 (кв, ³J=5.0, 4H, CH₂NH), 3.63-3.73 (м, 12H, CH₂O), 3.93 (т, ³J=6.6, 4H, CH₂O(Ph)), 4.77 (2H, NH), 6.80 (м, 4H, CH(Ph)), 7.02 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.38 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.1 (2C, CH₃), 22.7 (2C, CH₂), 26.0 (2C, CH₂), 28.0 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.3 (2C,

CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.7 (10C, CH₂), 31.9 (2C, CH₂), 43.0 (2C, CH₂N), 68.0 (2C, CH₂O), 70.8 (2C, CH₂O), 70.9 (2C, CH₂O), 70.9 (2C, CH₂O), 103.5 (2C, C5, C8, Q), 114.1 (4C, CH(Ph)), 131.0 (4C, CH(Ph)), 132.9 (2C, C6, C7, Q), 138.2 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.5 (2C, C4a, C8a, Q), 148.2 (2C, C2, C3, Q), 158.7 (2C, C(OAlk)(Ph)). MS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺. вычислено для C₅₈H₉₁N₄O₅: 923.6984; найдено: 923.6979.

2,3-Бис(4-(тетрадецилокси)фенил)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-[1,4,8,11]

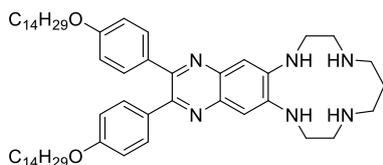


тетрааза циклотетрадецино[2,3-*g*]хиноксалин (54q)

синтезировали по общей методике **И** из 130 мг (0.15 ммоль) соединения **49**, 39 мг (0.225 ммоль) амина **1q** в 15 мл диоксана в присутствии 7 мг Pd(dba)₂ (8 мольн.%), 8 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 44 мг (0.225 ммоль) *t*BuONa. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 20:1. Выход 83 мг (63%), жёлтоватое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{NH}, Гц)): 0.85 (т, ³*J*=6.8, 6H, CH₃), 1.25-1.30 (м, 40H, CH₂), 1.40-1.42 (м, 4H, CH₂), 1.75 (квинт, ³*J*=7.3, 4H, CH₂), 1.94 (уш.с, 4H, CH₂), 2.90 (уш.с, 8H, CH₂NH), 3.34 (уш.с, 4H, CH₂NH), 3.90 (т, ³*J*=6.5, 4H, CH₂O), 6.12 (уш.с, 2H, NH), 6.77 (м, 4H, CH(Ph)), 6.91 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.5 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.1 (2C, CH₃), 22.7 (2C, CH₂), 25.1 (2C, CH₂), 26.0 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.7 (14C, CH₂), 44.6 (2C, CH₂NH), 46.8 (2C, CH₂NH), 49.8 (2C, CH₂NH), 68.0 (2C, CH₂O), 104.6 (2C, C5, C8, Q), 114.1 (4C, CH(Ph)), 131.0 (4C, CH(Ph)), 132.4 (2C, C6, C7, Q), 138.2 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.5 (2C, C4a, C8a, Q), 148.7 (2C, C2, C3, Q), 158.9 (2C, C(OAlk)(Ph)). MS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено для C₅₆H₈₉N₆O₂⁺: 877.7042; найдено: 877.7041.

2,3-Бис(4-(тетрадецилокси)фенил)-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-декагидро-6H-[1,4,7,10]



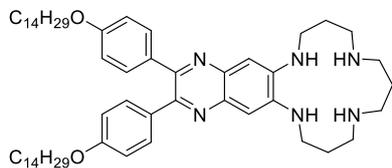
тетрааза циклотридецино[5,6-*g*]хиноксалин (54p)

синтезировали по общей методике **И** из 130 мг (0.15 ммоль) соединения **49**, 36 мг (0.225 ммоль) амина **1p** в 15 мл диоксана в присутствии 7 мг Pd(dba)₂ (8 мольн.%), 8 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 44 мг (0.225 ммоль) *t*BuONa. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 20:1. Выход 32 мг (24%), жёлтоватое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{NH}, Гц)): 0.85 (т, ³*J*=6.82, 6H, CH₃), 1.25-1.30 (м, 40H, CH₂), 1.39-1.46 (м, 4H, CH₂), 1.62-1.64 (м, 2H, CH₂), 1.72-1.79 (м, 4H, CH₂NH), 2.69 (т, ³*J*=4.9, 4H, CH₂NH), 2.84 (т, ³*J*=5.03, 4H, CH₂NH), 3.36-3.37 (м, 4H, CH₂NH), 3.94 (т, ³*J*=6.6, 4H, CH₂O), 4.99 (уш.с, 2H, NH), 6.79-6.82 (м, 4H, CH(Ph)), 7.23 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.37-7.39 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.1 (2C, CH₃), 22.7 (2C, CH₂), 26.0 (2C, CH₂), 29.1 (1C, CH₂), 29.2 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.6 (10C, CH₂), 31.9, (2C, CH₂), 44.5 (2C, CH₂NH), 46.9 (2C, CH₂NH), 48.5 (2C, CH₂NH), 68.0 (2C, CH₂O), 109.4 (2C, C5, C8, Q),

114.1 (4C, CH(Ph)), 131.0 (4C, CH(Ph)), 132.5 (2C, C6, C7, Q), 138.5 (2C, C_{четв}(Ph)), 143.2 (2C, C4a, C8a (Q)), 149.2 (2C, C2, C3 (Q)), 158.9 (2C, C(OAlk)(Ph)). MS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₅₅H₈₇N₆O₂⁺: 863.6891; найдено: 863.6882.

2,3-Бис(4-(тетрадецилокси)фенил)-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-додекагидро-6H-



[1,4,8,12]тетраазациклопентадецино[2,3-г] хиноксалин (54n)

синтезировали по общей методике **И** из 130 мг (0.15 ммоль) соединения **12**, 53 мг (0.225 ммоль) амина **1n** в 15 мл диоксана в присутствии 7 мг Pd(dba)₂ (8 мольн.%), 8 мг JosiPhos (9 мольн.%) и 44 мг (0.225 ммоль) *t*BuONa. Элюент CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Выход 60 мг (45%), жёлтоватое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (*J*_{NH}, Гц)): 0.86 (т, ³*J*=6.79, 6H, CH₃), 1.25-1.30 (м, 44H, CH₂), 1.40-1.46 (м, 4H, CH₂), 1.73-1.80 (м, 4H, CH₂), 2.19-2.26 (м, 4H, CH₂NH), 2.99-3.02 (м, 6H, CH₂NH), 3.46 (уш.с, 4H, CH₂NH), 3.94 (т, ³*J*=6.6, 4H, CH₂O), 5.29 (уш.с, 2H, NH), 6.80-6.82 (м, 4H, CH(Ph)), 7.05 (с, 2H, H5(Q), H8(Q)), 7.36-7.39 (м, 4H, CH(Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 14.1 (2C, CH₃), 22.7 (1C, CH₂), 25.5 (2C, CH₂), 26.0 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.3 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.7 (14C, CH₂), 31.9 (2C, CH₂), 44.5 (2C, CH₂NH), 50.2 (2C, CH₂NH), 52.1 (2C, CH₂NH), 68.0 (2C, CH₂O), 105.2 (2C, C5, C8, Q), 114.2 (4C, CH(Ph)), 131.0 (4C, CH(Ph)), 132.4 (2C, C6, C7, Q), 138.2 (2C, C_{четв}(Ph)), 141.4 (2C, C4a, C8a Q), 148.9 (2C, C2, C3 Q), 159.0 (2C, C(OAlk)(Ph)). MS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₅₇H₉₁N₆O₂⁺: 891.7198; найдено: 891.7163.

4.6. Изучение комплексообразования и протонирования

Для приготовления растворов в качестве растворителей были использованы: толуол, гексан, ацетонитрил, дихлорметан марки Merck (HPLC-grade), метанол, который предварительно перегоняли, и деионизованную воду (сопротивление 18.2 МΩ см, деионизатор «Millipore Simplicity»). Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре "Hitachi U-2900", источники излучения – лампа накаливания и дейтериевая лампа, спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре Horiba Fluoromax-2, источник возбуждения – ксеноновая лампа. Спектры растворов регистрировали в кварцевой кювете (Hellma, *l* = 1 см). Измерение pH проводили с использованием прибора «Metler Toledo» с комбинированным электродом LE4238. Калибровку электрода проводили с помощью коммерческих буферов (pH = 4.01 и 7.00).

Квантовые выходы флуоресценции определяли по стандартной методике с использованием сульфата хинина в 0.05 H₂SO₄ (Φ_F = 53%) и родамина 6Ж в этаноле (Φ_F = 95%) в качестве стандартов [249].

Исследование связывания катионов металлов проводили путем добавления аликвот стандартных растворов перхлоратов металлов в ацетонитриле или воде ($M(ClO_4)_n \cdot xH_2O$, $C = 0.01$ М) непосредственно в кювету с раствором лиганда с использованием микрошприца марки Hamilton (максимальный объем 10 мкл) для достижения требуемой общей концентрации катиона металла, после чего регистрировали спектр.

Исследование протонирования водорастворимых лигандов проводили в растворе с ионной силой $I = 0.1$ М ($NaClO_4$). Раствор лиганда помещали в термостатированную химическую ячейку ($25^\circ C$), снабженную магнитной мешалкой и рН-метром. Титрование проводили с шагом $pH \approx 0.1$, добавляя дозатором небольшие порции стандартных растворов $HClO_4$ (0.02 М или 5.85 М) или $NaOH$ (0.01 М или 10.0 М) к термостатированному раствору лиганда до достижения требуемого значения рН. После каждого добавления измеряли рН раствора и фотометрировали отобранную аликвоту, которую после возвращали в термостатированную ячейку.

Константы равновесий и спектры поглощающих частиц рассчитывали путем обработки спектров поглощения и флуоресценции растворов, полученных при титрованиях, с использованием программы HypSpec [250] после факторного анализа.

Исследование комплексообразования методом ЯМР 1H и ^{31}P проводили при помощи прибора «Bruker Avance-400» (рабочие частоты 400.1 и 162.5 МГц, соответственно) в CD_3CN или D_2O . К раствору исследуемого лиганда в дейтерированном ацетонитриле в ЯМР-ампуле добавляли 0.1-0.2 экв. раствора перхлората интересующего металла в дейтерированном ацетонитриле, перемешивали, после чего регистрировали спектр ЯМР 1H полученной смеси.

Исследование образования наноагрегатов из макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина, сопровождающееся появлением агрегативно-индуцированной эмиссии изучали следующим образом. В кювете готовили смесь растворителей гексан/дихлорметан в необходимом соотношении, к ней быстро добавляли аликвоту концентрированного раствора макроцикла в дихлорметане (концентрация итогового раствора в кювете – 10^{-5} М) и перемешивали. После этого регистрировали спектр флуоресценции полученной в кювете взвеси.

5. Заключение

В качестве итогов проделанной работы можно отметить следующее. Собран достаточно исчерпывающий литературный материал по синтезу производных хиноксалина, их оптическим свойствам и использованию данных соединений в качестве хемосенсоров для детектирования катионов металлов. В ходе проведенных экспериментов в работе показана применимость палладий-катализируемого аминирования для самых различных модификаций 2,3-дифенилхиноксалина, при этом синтезирована обширная библиотека соединений, содержащая большое число примеров макроциклов, различающихся размером полости цикла, количеством и природой донорных атомов. Обнаружены определенные закономерности протекания каталитических реакций. Так 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалин лучше вступает в реакции макроциклизации по сравнению с 6,7-дибромпроизводными; реакционная способность 5- и 6-бромпроизводных примерно одинакова. В качестве наиболее эффективных каталитических систем можно отметить Pd(dba)₂/BINAP для реакций моноаминирования бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина и Pd(dba)₂/Josiphos для получения макроциклов посредством внутримолекулярной реакции диаминирования. Показано, что линейные полиамины, обычно вызывающие большие трудности в реакциях аминирования по сравнению с оксадиаминами, в реакциях образования макроциклов на основе 2,3-дифенилхиноксалинов продемонстрировали себя как соединения с высокой реакционной способностью т.к. выходы полиазамакроциклов достигали 70 и более процентов. Каталитическими реакциями оказалось возможно получать макроциклы с эндо- и экзофлуорфорным фрагментом.

На примере модельных соединений, содержащих метоксиэтиламиноый и азакраун-5 рецепторные фрагменты, показана зависимость спектральных свойств от положения заместителей в 2,3-дифенилхиноксалиновой системе в широком диапазоне. Соединения, модифицированные по фенильным кольцам, обладают значительным сольватохромизмом благодаря наличию ярко выраженной пуш-пульной системы, образованной хиноксалином и аминогруппами. Исследование координационных свойств модельных соединений показало возможность бис(3-аминофенил)производных хиноксалина координировать один катион металла двумя независимыми рецепторными фрагментами. На основе 6-аминохиноксалина (в том числе благодаря чрезвычайно хорошей флуоресценции в полярных протонных средах) созданы селективный хемосенсор на катионы меди(II) и молекулярная проба на катионы кадмия(II), работающие в водной среде. Созданы молекулярные пробы на различные катионы и на основе макроциклических лигандов. Макроциклы на основе бис(3-аминофенил)хиноксалина способны к образованию агрегатов, обладающих яркой фотоэмиссией (АИЭ), что было использовано при создании материалов для детектирования pH. На основе производных 6- и

6,7-(ди)аминохиноксалинов получены тонкие плёнки и материалы, позволяющие определять наличие меди(II) в растворе и значение pH.

Ниже перечислены основные выводы, которые можно сделать по итогам работы.

1. Изучение закономерностей палладий-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 лучше всего проходит в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$, а введение диаминов в положения 3 и 4 фенильных колец 2,3-дифенилхиноксалина наиболее успешно осуществляется с использованием $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$.

2. Показано, что оптические свойства лигандов на основе аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина в значительной степени зависят от положения заместителя. Наиболее яркий сольватохромизм проявляют соединения, модифицированные аминогруппами по фенильным кольцам. Квантовый выход производных 6- и 6,7-(ди)аминохиноксалина увеличивается с повышением полярности растворителя.

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 спектральных свойств макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалинов показало возможность их применения в качестве «OFF-ON» люминесцентных молекулярных проб на катионы $\text{Cu}(\text{II})$ 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 $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{JosiPhos}$ 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 фосфонатных фрагментов на основе линейных полиаминовых лигандов создан ряд водорастворимых флуоресцентных хелаторов. Показано, что полученные производные 6-аминохиноксалина пригодны для детектирования катионов $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Cd}(\text{II})$ 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, на основе 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.

Данная работа обладает очень большим потенциалом для развития. Так, найденные закономерности палладий-катализируемого аминирования галогенпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина открывают хорошие перспективы для получения многочисленных производных, содержащих различные заместители, как для создания новых рецепторов, так и синтеза биологически активных соединений. В особенности следует подчеркнуть уникальность бис(3-бромфенил)производного, поскольку оно позволяет получать полиазамакроциклы с помощью Pd-катализируемого аминирования с выходами, необычно высокими для такого рода соединений. Разработанные методы модификации полученных молекул подандами, увеличивающими растворимость в воде, дает возможность получать сенсоры, работающие в водных и водно-органических средах. В последующем данные соединения, содержащие большое количество атомов азота, непременно должны быть исследованы для детектирования анионов. Плёнки Ленгмюра–Блоджетт за счёт высокой чувствительности к pH среды способны детектировать пары аминов и кислот, что может быть применено, в частности, для анализа качества продуктов питания.

6. Список сокращений

Ad	1-адамантил
AdBippyPhos	5-(ди(1-адамантил)фосфино)-1',3',5'-трифенил-1'-H-[1,4']бипиразол
AIE/АИЭ	Aggregation-induced emission / Агрегативно-индуцированная эмиссия
AliPhos	2'-((7,9-дифенил-1,4-диокса-8-фосфаспиро[4,5]декан-8-ил)-3',6'-диметокси- N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
Bu	бутил
cr	15-азакраун-5
DavePhos	2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил
dba	дибензилденацетон – (1E,5E)-1,5-дифенил-пента-1,4-диен-3-он
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DFT	Density functional theory / Теория функционала плотности
DPEphos	бис(2-дифенилфосфино)фениловый эфир
DPPF	1,1'-дифенилфосфиноферроцен
DPPP	1,3-дифенилфосфинопропан
dtbbpy	4,4'-ди- <i>tert</i> -бутил-2,2'-дипиридин
Et	этил
ESI	ElectroSpray Ionization
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
HEPES	2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этансульфоновая кислота
ICT	Intramolecular charge transfer / Внутримолекулярный перенос заряда
IMes	бис(мезитил)имидазол-2-илиден
<i>i</i> Pr	изопропил
JohnPhos	(2-бифенил)ди- <i>tert</i> -бутилфосфин
JosiPhos	(<i>R</i>)-1-[(<i>S</i>)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди- <i>tert</i> -бутилфосфин
LHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
MALDI TOF	Matrix Assisted Laser Desorption-Ionization Time Of Flight
Me	метил
MNAO	2-[(2-метил-1-нафталенил)амино]-2-оксоуксусная кислота
NaBHT	2,6-дитретбутил-4-метилфенолят натрия
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил

NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene / <i>N</i> -гетероциклический карбен
NHP	<i>N</i> -heterocyclic phosphonium / <i>N</i> -гетероциклический фосфений
OLED	organic light-emitting diode / органический светоизлучающий диод
<i>o</i> -Tol	<i>орто</i> -толил
PET	Photoinduced electron transfer / Фотоиндуцированный перенос электрона
Ph	фенил
PTABS	4-(1,3,5-триаза-7-фосфаадамантан-1-иум-1-ил)бутан-1-сульфонат
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопроксибифенил
SIPh	1,3-дифенилимедазолидин
SPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бут ил
<i>t</i> BuTMG	2- <i>трет</i> -бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин
Tf	Трифлат
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
АСМ	атомно-силовая микроскопия
ВЗМО	высшая занятая молекулярная орбиталь
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ИК	инфракрасная спектроскопия
мольн.%	количество мольных процентов
НСМО	низшая свободная молекулярная орбиталь
<i>o</i> -ФДА	<i>орто</i> -фенилендиамин
ПАВ	поверхностно-активное вещество
ПВС	поливиниловый спирт
ПЭГ	полиэтиленгликоль
РСА	рентгено-структурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	спектроскопия в ультрафиолетовой и видимой областях
экв.	количество эквивалентов
ЯМР	спектроскопия ядерно-магнитного резонанса

7. Список литературы

1. Callan J.F., de Silva A.P., Magri D.C. "Luminescent sensors and switches in the early 21st century" *Tetrahedron* **2005**, *61(36)*, 8551-8588.
2. da Silva L.C., Machado V.G., Menezes F.G. "Quinoxaline-based chromogenic and fluorogenic chemosensors for the detection of metal cations" *Chemical Papers* **2021**, *75(5)*, 1775-1793.
3. Dey S.K., Al Kobaisi M., Bhosale S.V. "Functionalized Quinoxaline for Chromogenic and Fluorogenic Anion Sensing" *ChemistryOpen* **2018**, *7(12)*, 934-952.
4. Ranyuk E., Douaihy C.M., Bessmertnykh A., Denat F., Averin A., Beletskaya I., Guillard R. "Diaminoanthraquinone-linked polyazamacrocycles: Efficient and simple colorimetric sensor for lead ion in aqueous solution" *Org. Lett.* **2009**, *11(4)*, 987-990.
5. Ranyuk E., Uglov A., Meyer M., Lemeune A.B., Denat F., Averin A., Beletskaya I., Guillard R. "Rational design of aminoanthraquinones for colorimetric detection of heavy metal ions in aqueous solution" *Dalton Transactions* **2011**, *40(40)*, 10491-10502.
6. Grigorova O.K., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Rybakov V.B., Beletskaya I.P. "Pd(0)-Catalyzed Amination in the Synthesis of Planar-Chiral Macrobicyclic Compounds Comprising 1,5-Disubstituted Anthraquinone Moiety" *Macroheterocycles* **2016**, *9(4)*, 418-424.
7. Abel A.S., Mitrofanov A.Y., Rousselin Y., Denat F., Bessmertnykh-Lemeune A., Averin A.D., Beletskaya I.P. "Ditopic Macrocyclic Receptors with a 4,7-Diamino-1,10-phenanthroline Fragment for Multimodal Detection of Toxic Metal Ions" *Chempluschem* **2016**, *81(1)*, 35-39.
8. Abel A.S., Averin A.D., Beletskaya I.P. "Oxaazamacrocycles incorporating the quinoline moiety: synthesis and the study of their binding properties towards metal cations" *New J. Chem.* **2016**, *40(7)*, 5818-5828.
9. Abel A.S., Averin A.D., Cheprakov A.V., Roznyatovsky V.A., Denat F., Bessmertnykh-Lemeune A., Beletskaya I.P. "6-Polyamino-substituted quinolines: Synthesis and multiple metal (CuII, HgII and ZnII) monitoring in aqueous media" *Organic and Biomolecular Chemistry* **2019**, *17(17)*, 4243-4260.
10. Che C., Chen X., Wang H., Li J.-Q., Xiao Y., Fu B., Qin Z. "A novel 6-quinoxalinamine-based fluorescent probe for real-time detection of palladium (II) ion in pure water and bio-imaging" *New J. Chem.* **2018**, *42(15)*, 101-106.
11. Goswami S., Chakraborty S., Paul S., Halder S., Maity A.C. "A simple quinoxaline-based highly sensitive colorimetric and ratiometric sensor, selective for nickel and effective in very high dilution" *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54(37)*, 5075-5077.

12. Chakraborty S., Goswami S., Quah C.K., Pakhira B. "Sensing study of quinoxaline analogues with theoretical calculation, single-crystal X-ray structure and real application in commercial fruit juices" *R. Soc. open sci.* **2018**, *5(6)*, 180149.
13. Goswami S., Chakraborty S., Das A.K., Manna A., Bhattacharyya A., Quah C.K., Fun H.-K. "Selective colorimetric and ratiometric probe for Ni(>ii) in quinoxaline matrix with the single crystal X-ray structure" *RSC Adv.* **2014**, *4(40)*, 20922-20926.
14. Goswami S., Bag R., Sikdar Y., Sahu S., Saha P., Bag O.K., Pal K. "A quinoxaline–diaminomaleonitrile conjugate system for colorimetric detection of Cu²⁺ in 100% aqueous medium: observation of aldehyde to acid transformation" *Dalton Transactions* **2019**, *48(5656-5664)*.
15. da Silva L.C., da Costa E.P., Freitas G.R.S., de Souza M.A.F., Araújo R.M., Machado V.G., Menezes F.G. "Ascorbic acid-based quinoxaline derivative as a chromogenic chemosensor for Cu²⁺" *Inorg. Chem. Commun.* **2016**, *70(71-74)*.
16. Zapata F., Caballero A., Molina P., Tarraga A. "A Ferrocene-Quinoxaline Derivative as a Highly Selective Probe for Colorimetric and Redox Sensing of Toxic Mercury(II) Cations" *Sensors* **2010**, *10(12)*, 11311-11321.
17. Han H., Liu Y.R., Dong C., Han X.-e. "Novel ratio fluorescence probes for selectively detecting zinc ion based on Y-type quinoxaline framework" *J. Lumin.* **2017**, *183(513-518)*.
18. Hu Y., Li Q.-q., Li H., Guo Q.-n., Lu Y.-g., Li Z.-y. "A novel class of Cd(ii), Hg(ii) turn-on and Cu(ii), Zn(ii) turn-off Schiff base fluorescent probes" *Dalton Transactions* **2010**, *39(47)*, 11344.
19. Wang L., Zhu X.-J., Wong W.-Y., Guo J.-P., Wong W.-K., Li Z.-Y. "Dipyrrolylquinoxaline-bridged Schiff bases: a new class of fluorescent sensors for mercury(ii)" *Dalton Transactions* **2005**, *19*, 3235.
20. Li Y.-P., Yang H.-R., Zhao Q., Song W.-C., Han J., Bu X.-H. "Ratiometric and Selective Fluorescent Sensor for Zn²⁺ as an "Off–On–Off" Switch and Logic Gate" *Inorg. Chem.* **2012**, *51(18)*, 9642-9648.
21. Cui W., Wang L., Xiang G., Zhou L., An X., Cao D. "A colorimetric and fluorescence "turn-off" chemosensor for the detection of silver ion based on a conjugated polymer containing 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxaline" *Sensors and Actuators B: Chemical* **2015**, *207(281-290)*.
22. Upadhyay A., Karpagam S. "Synthesis and photo physical properties of carbazole based quinoxaline conjugated polymer for fluorescent detection of Ni²⁺" *Dyes and Pigments* **2017**, *139(50-64)*.
23. Shiraishi Y., Hayashi N., Nakamura M., Hirai T. "Coumarin–Imine–Quinoxaline Linkage Designed Based on the Strecker Reaction as a Receptor for Fluorometric Cyanide Anion Detection in Neutral Media" *Chem. Lett.* **2016**, *45(11)*, 1294-1296.

24. Ishtiaq M., Munir I., al-Rashida M., Maria M., Ayub K., Iqbal J., Ludwig R., Khan K.M., Ali S.A., Hameed A. "Novel quinoxaline based chemosensors with selective dual mode of action: nucleophilic addition and host–guest type complex formation" *RSC Adv.* **2016**, *6(68)*, 64009-64018.
25. Duke R.M., Gunnlaugsson T. "Fluorescent sensing of anions using a bis-quinoxaline amidothiourea based supramolecular cleft; an example of an anion-induced deprotonation event" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51(41)*, 5402-5405.
26. Chen C.-L., Chen Y.-H., Chen C.-Y., Sun S.-S. "Dipyrrole Carboxamide Derived Selective Ratiometric Probes for Cyanide Ion" *Org. Lett.* **2006**, *8(22)*, 5053-5056.
27. Black C.B., Andrioletti B., Try A.C., Ruiperez C., Sessler J.L. "Dipyrrolylquinoxalines: Efficient Sensors for Fluoride Anion in Organic Solution" *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121(44)*, 10438-10439.
28. Sessler J.L., Maeda H., Mizuno T., Lynch V.M., Furuta H. "Quinoxaline-oligopyrroles: Improved pyrrole-based anion receptors" Electronic supplementary information (ESI) available: synthetic details of 3 and 4, titration studies for anion binding of 3 and 4, and crystallographic details for 3. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b1/b111708d> *Chem. Commun.* **2002**, *8*), 862-863.
29. Sessler J.L., Maeda H., Mizuno T., Lynch V.M., Furuta H. "Quinoxaline-Bridged Porphyrinoids" *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124(45)*, 13474-13479.
30. Yoo J., Kim M.-S., Hong S.-J., Sessler J.L., Lee C.-H. "Selective Sensing of Anions with Calix[4]pyrroles Strapped with Chromogenic Dipyrrolylquinoxalines" *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74(3)*, 1065-1069.
31. Yin Y., Sarma T., Wang F., Yuan N., Duan Z., Sessler J.L., Zhang Z. "Air-Stable *N,N'*-Dihydroporphycene: A Quinoxaline-Fused Tetrapyrrolic Macrocyclic That Detects Fluoride Anion via Deprotonation" *Org. Lett.* **2019**, *21(6)*, 1849-1852.
32. Aldakov D., Palacios M.A., Anzenbacher P. "Benzothiadiazoles and Dipyrrolyl Quinoxalines with Extended Conjugated Chromophores–Fluorophores and Anion Sensors" *Chem. Mater.* **2005**, *17(21)*, 5238-5241.
33. Aldakov D., Anzenbacher P., Jr. "Dipyrrolyl Quinoxalines with Extended Chromophores are Efficient Fluorimetric Sensors for Pyrophosphate" *ChemInform* **2003**, *34(40)*,
34. Pohl R., Aldakov D., Kubát P., Jursíková K., Marquez M., Anzenbacher J.P. "Strategies toward improving the performance of fluorescence-based sensors for inorganic anions" *Chem. Commun.* **2004**, *11*), 1282-1283.
35. Sessler J.L., Cho D.-G., Lynch V. "Diindolylquinoxalines: Effective Indole-Based Receptors for Phosphate Anion" *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128(51)*, 16518-16519.

36. Wang T., Bai Y., Ma L., Yan X.-P. "Synthesis and characterization of indolocarbazole-quinoxalines with flat rigid structure for sensing fluoride and acetate anions" *Organic & Biomolecular Chemistry* **2008**, *6(10)*, 1751.
37. Liu X.-M., Zhao Q., Song W.-C., Bu X.-H. "New Highly Selective Colorimetric and Ratiometric Anion Receptor for Detecting Fluoride Ions" *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18(10)*, 2806-2811.
38. Singh N.J., Jun E.J., Chellappan K., Thangadurai D., Chandran R.P., Hwang I.-C., Yoon J., Kim K.S. "Quinoxaline-Imidazolium Receptors for Unique Sensing of Pyrophosphate and Acetate by Charge Transfer" *Org. Lett.* **2007**, *9(3)*, 485-488.
39. Kruger P.E., Mackie P.R., Nieuwenhuyzen M. "Optical-structural correlation in a novel quinoxaline-based anion sensor" *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, *7*, 1079-1083.
40. Shang X.-F., Li J., Lin H., Jiang P., Cai Z.-S., Lin H.-K. "Anion recognition and sensing of ruthenium(ii) and cobalt(ii) sulfonamido complexes" *Dalton Transactions* **2009**, *12*, 2096.
41. Anzenbacher P., Tyson D.S., Jursíková K., Castellano F.N. "Luminescence Lifetime-Based Sensor for Cyanide and Related Anions" *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124(22)*, 6232-6233.
42. Mizuno T., Wei W.-H., Eller L.R., Sessler J.L. "Phenanthroline Complexes Bearing Fused Dipyrrolylquinoxaline Anion Recognition Sites: Efficient Fluoride Anion Receptors" *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124(7)*, 1134-1135.
43. Li J.J., Carson K.G., Trivedi B.K., Yue W.S., Ye Q., Glynn R.A., Miller S.R., Connor D.T., Roth B.D., Luly J.R., Low J.E., Heilig D.J., Yang W., Qin S., Hunt S. "Synthesis and structure-Activity relationship of 2-amino-3-heteroaryl-quinoxalines as non-peptide, small-Molecule antagonists for interleukin-8 receptor" *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11(17)*, 3777-3790.
44. Duffy K.J., Haltiwanger R.C., Huang Y., Konialian-Beck A., Luengo J.I. "A novel synthesis of 2-(2-quinoxalino)-3,5-diarylfurans" *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39(44)*, 8017-8020.
45. Hui X., Desrivot J., Bories C., Loiseau P.M., Franck X., Hocquemiller R., Figadère B. "Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16(4)*, 815-820.
46. Öcal N., Turgut Z., Kaban Ş. "Reductive metallation of 6-methyl-2,3-diphenylquinoxaline. Synthesis of 1,4-dihydro-1,4-diazine derivatives" *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35(6)*, 1349-1351.
47. Antoniotti S., Duñach E. "Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines" *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43(22)*, 3971-3973.

48. Kotharkar S.A., Shinde D.B. "Synthesis of antimicrobial 2,9,10-trisubstituted-6-oxo-7,12-dihydro-chromeno[3,4-b]quinoxalines" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16(24)*, 6181-6184.
49. Kim K.S., Qian L., Bird J.E., Dickinson K.E.J., Moreland S., Schaeffer T.R., Waldron T.L., Delaney C.L., Weller H.N., Miller A.V. "Quinoxaline N-oxide containing potent angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological properties, and structure-activity relationships" *J. Med. Chem.* **1993**, *36(16)*, 2335-2342.
50. Raw S.A., Wilfred C.D., Taylor R.J.K. "Preparation of quinoxalines, dihydropyrazines, pyrazines and piperazines using tandem oxidation processes" *Chem. Commun.* **2003**, *18*, 2286-2287.
51. Dai X., Cui X., Yuan H., Deng Y., Shi F. "Cooperative transformation of nitroarenes and biomass-based alcohols catalyzed by CuNiAlOx" *RSC Adv.* **2015**, *5(11)*, 7970-7975.
52. Yuan H., Li K., Chen Y., Wang Y., Cui J., Chen B. "One-Pot Copper-Catalyzed Three-Component Synthesis of Quinoxalines by Condensation and C–N Bond Formation" *New York* **2013**, *6*.
53. Rydon H.N., Undheim K. "903. Polyazanaphthalenes. Part VIII. Further derivatives of quinoxaline" *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1962**, *0*, 4685-4689.
54. Quinoxalines (Update 2012). In *Knowledge Updates 2012/3*, 1st Edition ed.; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2012.
55. Suwanhom P., Saetang J., Khongkow P., Nualnoi T., Tipmanee V., Lomlim L. "Synthesis, Biological Evaluation, and In Silico Studies of New Acetylcholinesterase Inhibitors Based on Quinoxaline Scaffold" *Molecules* **2021**, *26(16)*, 4895.
56. Lassagne F., Sims J.M., Erb W., Mongin O., Richy N., El Osmani N., Fajloun Z., Picot L., Thiéry V., Robert T., Bach S., Dorcet V., Roisnel T., Mongin F. "Thiazolo[5,4-f]quinoxalines, Oxazolo[5,4-f]quinoxalines and Pyrazino[b,e]isatins: Synthesis from 6-Aminoquinoxalines and Properties" *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021(19)*, 2756-2763.
57. Vallerotto S., Douaron G.L., Bernadat G., Ferrié L., Figadère B. "6-endo-dig Cycloisomerization of N-Propargyl Aminoquinoxalines: A New Route to 1,4,8-Triazaphenanthrenes" *Synthesis* **2016**, *48(19)*, 3232-3240.
58. Le Douaron G., Ferrié L., Sepulveda-Diaz J.E., Amar M., Harfouche A., Séon-Méniel B., Raisman-Vozari R., Michel P.P., Figadère B. "New 6-Aminoquinoxaline Derivatives with Neuroprotective Effect on Dopaminergic Neurons in Cellular and Animal Parkinson Disease Models" *J. Med. Chem.* **2016**, *59(13)*, 6169-6186.
59. Chen T.Q., Pedersen P.S., Dow N.W., Fayad R., Hauke C.E., Rosko M.C., Danilov E.O., Blakemore D.C., Dechert-Schmitt A.-M., Knauber T., Castellano F.N., MacMillan D.W.C. "A Unified Approach to Decarboxylative Halogenation of (Hetero)aryl Carboxylic Acids" *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144(18)*, 8296-8305.

60. Rauws T.R.M., Biancalani C., De Schutter J.W., Maes B.U.W. "Synthesis of new tetracyclic azaheteroaromatic cores via auto-tandem Pd-catalyzed and one-pot Pd- and Cu-catalyzed double C–N bond formation" *Tetrahedron* **2010**, *66*(34), 6958-6964.
61. Alijevic O., Hammoud H., Vaithia A., Trendafilov V., Bollenbach M., Schmitt M., Bihel F., Kellenberger S. "Heteroarylguanidines as Allosteric Modulators of ASIC1a and ASIC3 Channels" *ACS chemical neuroscience* **2018**, *9*(6), 1357-1365.
62. Foye W.O., Lowe Y.H., Lanzillo J.J. "Antiradiation compounds XVI: N-heterocyclic aminoethyl disulfides and aminoethanethiosulfuric acids" *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*(8), 1247-1251.
63. Abel A., Grigorova O., Averin A., Maloshitskaya O., Butov G., Savelyev E., Orlinson B., Novakov I., Beletskaya I. "Amination of chloro-substituted heteroarenes with adamantane-containing amines" *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*(1820-1828).
64. Knight R.L., Allen D.R., Birch H.L., Chapman G.A., Galvin F.C., Jopling L.A., Lock C.J., Meissner J.W.G., Owen D.A., Raphy G., Watson R.J., Williams S.C. "Development of CXCR3 antagonists. Part 4: Discovery of 2-amino-(4-tropinyl)quinolines" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*(2), 629-633.
65. Bhattacharjee G., Sondhi S., Dinodia M., Mishra S. "Synthesis of physiologically important quinoxaline derivatives using conventional method and microwave irradiation" *Indian J. Chem. Technol.* **2008**, *15*(
66. Esam Z., Akhavan M., Bekhradnia A. "One-pot multicomponent synthesis of novel 2-(piperazin-1-yl) quinoxaline and benzimidazole derivatives, using a novel sulfamic acid functionalized Fe₃O₄ MNPs as highly effective nanocatalyst" *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *35*(1), e6005.
67. Smits R.A., Lim H.D., Hanzer A., Zuiderveld O.P., Guaita E., Adami M., Coruzzi G., Leurs R., de Esch I.J.P. "Fragment Based Design of New H₄ Receptor–Ligands with Anti-inflammatory Properties in Vivo" *J. Med. Chem.* **2008**, *51*(8), 2457-2467.
68. Charaschanya M., Bogdan A.R., Wang Y., Djuric S.W. "Nucleophilic aromatic substitution of heterocycles using a high-temperature and high-pressure flow reactor" *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*(9), 1035-1039.
69. Becker I. "Preparation of derivatives of 1-(2-pyrimidinyl)piperazine as potential antianxiety, antidepressant, and antipsychotic agents" *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*(1005-1022).
70. Letavic M.A., Bonaventure P., Carruthers N.I., Dugovic C., Koudriakova T., Lord B., Lovenberg T.W., Ly K.S., Mani N.S., Nepomuceno D., Pippel D.J., Rizzolio M., Shelton J.E., Shah C.R., Shireman B.T., Young L.K., Yun S. "Novel Octahydropyrrolo[3,4-c]pyrroles Are Selective Orexin-2 Antagonists: SAR Leading to a Clinical Candidate" *J. Med. Chem.* **2015**, *58*(14), 5620-5636.

71. Ho L.A., Raston C.L., Stubbs K.A. "Transition-Metal-Free Cross-Coupling Reactions in Dynamic Thin Films To Access Pyrimidine and Quinoxaline Analogues" *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016(36), 5957-5963.
72. Rzasa R.M., Frohn M.J., Andrews K.L., Chmait S., Chen N., Clarine J.G., Davis C., Eastwood H.A., Horne D.B., Hu E., Jones A.D., Kaller M.R., Kunz R.K., Miller S., Monenschein H., Nguyen T., Pickrell A.J., Porter A., Reichelt A., Zhao X., Treanor J.J.S., Allen J.R. "Synthesis and preliminary biological evaluation of potent and selective 2-(3-alkoxy-1-azetidiny) quinolines as novel PDE10A inhibitors with improved solubility" *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22(23), 6570-6585.
73. Saari R., Törmä J.-C., Nevalainen T. "Microwave-assisted synthesis of quinoline, isoquinoline, quinoxaline and quinazoline derivatives as CB2 receptor agonists" *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19(2), 939-950.
74. Ma S., Deng J., Li B., Li X., Yan Z., Zhu J., Chen G., Wang Z., Jiang H., Miao L., Li J. "Development of second-generation small-molecule RhoA inhibitors with enhanced water solubility, tissue potency, and significant in vivo efficacy" *ChemMedChem* **2015**, 10(1), 193-206.
75. Betschart C., Hintermann S., Behnke D., Cotesta S., Fendt M., Gee C.E., Jacobson L.H., Laue G., Ofner S., Chaudhari V., Badiger S., Pandit C., Wagner J., Hoyer D. "Identification of a Novel Series of Orexin Receptor Antagonists with a Distinct Effect on Sleep Architecture for the Treatment of Insomnia" *J. Med. Chem.* **2013**, 56(19), 7590-7607.
76. Pérez-Silanes S., Berrade L., García-Sánchez R.N., Mendoza A., Galiano S., Pérez-Solórzano B.M., Nogal-Ruiz J.J., Martínez-Fernández A.R., Aldana I., Monge A. "New 1-aryl-3-substituted propanol derivatives as antimalarial agents" *Molecules* **2009**, 14(10), 4120-4135.
77. Berrade L., Aisa B., Ramirez M.J., Galiano S., Guccione S., Moltzau L.R., Levy F.O., Nicoletti F., Battaglia G., Molinaro G., Aldana I., Monge A., Perez-Silanes S. "Novel Benzo[b]thiophene Derivatives as New Potential Antidepressants with Rapid Onset of Action" *J. Med. Chem.* **2011**, 54(8), 3086-3090.
78. Chu-Moyer M.Y., Ballinger W.E., Beebe D.A., Berger R., Coutcher J.B., Day W.W., Li J., Mylari B.L., Oates P.J., Weekly R.M. "Orally-effective, long-acting sorbitol dehydrogenase inhibitors: synthesis, structure-activity relationships, and in vivo evaluations of novel heterocycle-substituted piperazino-pyrimidines" *J. Med. Chem.* **2002**, 45(2), 511-528.
79. Cox J.M., Harper B., Mastracchio A., Leiting B., Sinha Roy R., Patel R.A., Wu J.K., Lyons K.A., He H., Xu S., Zhu B., Thornberry N.A., Weber A.E., Edmondson S.D. "Discovery of 3-aminopiperidines as potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17(16), 4579-4583.
80. Wright S.W., Ammirati M.J., Andrews K.M., Brodeur A.M., Danley D.E., Doran S.D., Lillquist J.S., Liu S., McClure L.D., McPherson R.K., Olson T.V., Orena S.J., Parker J.C., Rocke B.N.,

Soeller W.C., Soglia C.B., Treadway J.L., Vanvolkenburg M.A., Zhao Z., Cox E.D. "(3R,4S)-4-(2,4,5-Trifluorophenyl)-pyrrolidin-3-ylamine inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: synthesis, in vitro, in vivo, and X-ray crystallographic characterization" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*(20), 5638-5642.

81. Sattigeri J.A., Andappan M.M., Kishore K., Thangathirupathy S., Sundaram S., Singh S., Sharma S., Davis J.A., Chugh A., Bansal V.S. "Discovery of conformationally rigid 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-derived dipeptidyl peptidase-IV inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*(14), 4087-4091.

82. Manhas M.S., Amin S.G. "Heterocyclic compounds. VI. Synthesis of poly nuclear thienopyrimidine derivatives" *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*(4), 903-906.

83. Amin B.M.Z., Mohamed E.-N.G., Hassan E.-S.H.A., El-Sayed A.-R.A., Fouzy A.M. "Reaction of Quinoxaline Derivatives with Nucleophilic Reagents" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*(1), 326-330.

84. Monge A., Martínez-Crespo F.J., López de Ceráin A., Palop J.A., Narro S., Senador V., Marín A., Sainz Y., González M., Hamilton E., et al. "Hypoxia-selective agents derived from 2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-N-oxides. 2" *J. Med. Chem.* **1995**, *38*(22), 4488-4494.

85. El Newahie A.M.S., Nissan Y.M., Ismail N.S.M., Abou El Ella D.A., Khojah S.M., Abouzid K.A.M. "Design and Synthesis of New Quinoxaline Derivatives as Anticancer Agents and Apoptotic Inducers" *Molecules* **2019**, *24*(6),

86. Monge A., Palop J.A., Del Castillo J.C., Calderó J.M., Roca J., Romero G., Del Río J., Lasheras B. "Novel antagonists of 5-HT₃ receptors. Synthesis and biological evaluation of piperazinylquinoxaline derivatives" *J. Med. Chem.* **1993**, *36*(19), 2745-2750.

87. Kim H.-S., Jeong W.Y., Choi K.-O., Lee S.-U., Kwag S.T., Lee M.-K. "Synthesis of 2-(Pyrazol-1-yl)quinoxalines and 2,3-Di(pyrazol-1-yl)quinoxalines" *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, *46*(37-45).

88. Piras S., Loriga M., Carta A., Paglietti G., Paola Costi M., Ferrari S. "Novel 3-benzoyl-2-piperazinylquinoxaline derivatives as potential antitumor agents" *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*(3), 541-548.

89. Elhelby A.A., Ayyad R.R., Zayed M.F. "Synthesis and biological evaluation of some novel quinoxaline derivatives as anticonvulsant agents" *Arzneimittel-Forschung* **2011**, *61*(7), 379-381.

90. Patra D., Banerjee S., Sova Mandi C., Haseena K.S., Basu G., Dutta S. "A Pyrimido-Quinoxaline Fused Heterocycle Lights Up Transfer RNA upon Binding at the Mg²⁺ Binding Site" *ChemBioChem* **2021**, *22*(2), 359-363.

91. Lassagne F., Duguéperoux C., Roca C., Perez C., Martinez A., Baratte B., Robert T., Ruchaud S., Bach S., Erb W., Roisnel T., Mongin F. "From simple quinoxalines to potent oxazolo[5,4-

f]quinoxaline inhibitors of glycogen-synthase kinase 3 (GSK3)" *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18(1)*, 154-162.

92. Cee V.J., Chavez F., Jr., Herberich B., Lanman B.A., Pettus L.H., Reed A.B., Wu B., Wurz R.P., Andrews K.L., Chen J., Hickman D., Laszlo J., III, Lee M.R., Guerrero N., Mattson B.K., Nguyen Y., Mohr C., Rex K., Sastri C.E., Wang P., Wu Q., Wu T., Xu Y., Zhou Y., Winston J.T., Lipford J.R., Tasker A.S., Wang H.-L. "Discovery and Optimization of Macrocyclic Quinoxaline-pyrrolo-dihydropiperidinones as Potent Pim-1/2 Kinase Inhibitors" *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *7(4)*, 408-412.

93. Liu X.H., Zhai Z.W., Xu X.Y., Yang M.Y., Sun Z.H., Weng J.Q., Tan C.X., Chen J. "Facile and efficient synthesis and herbicidal activity determination of novel 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one derivatives via microwave irradiation" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25(23)*, 5524-5528.

94. Kühl O., Lönnecke P., Heinicke J. "Diaminocarbene homologues: synthesis and crystal structure of the first diaminogermylene LiCl adduct displaying an electrophilic germanium centre" *New J. Chem.* **2002**, *26(10)*, 1304-1307.

95. Fabio P.F., Lang S.A., Jr., Lin Y.-I., Tomcufcik A.S. "Antiamoebic amidines and sulfonamides of 5- and 6-amino-2,3-bis(4-alkyl-1-piperazazinyl)quinoxalines" *J. Med. Chem.* **1980**, *23(2)*, 201-206.

96. Ames D.E., Brohi M.I. "Alkynyl- and dialkynyl-quinoxalines. Synthesis of condensed quinoxalines" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, *0*, 1384-1389.

97. Lumma W.C., Jr., Hartman R.D., Saari W.S., Engelhardt E.L., Lotti V.J., Stone C.A. "Piperazinylquinoxalines with central serotoninmimetic activity" *J. Med. Chem.* **1981**, *24(1)*, 93-101.

98. Sarges R., Howard H.R., Browne R.G., Lebel L.A., Seymour P.A., Koe B.K. "4-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines. A novel class of potent adenosine receptor antagonists and potential rapid-onset antidepressants" *J. Med. Chem.* **1990**, *33(8)*, 2240-2254.

99. Uehara T., Minoshima Y., Sagane K., Sugi N.H., Mitsuhashi K.O., Yamamoto N., Kamiyama H., Takahashi K., Kotake Y., Uesugi M., Yokoi A., Inoue A., Yoshida T., Mabuchi M., Tanaka A., Owa T. "Selective degradation of splicing factor CAPER α by anticancer sulfonamides" *Nature Chemical Biology* **2017**, *13(6)*, 675-680.

100. Nasielski J., Moucheron C., Nasielski-Hinkens R. "Chemoselectivity Reversals in Quinoxalines: The Reaction of 5-Chloro-6-Nitroquinoxaline with Nucleophiles" *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101(6)*, 491-496.

101. Hipparagi S. M G.M., Kumar V. S, Parikshit B. "Microwave Assisted Synthesis of Fluoro Substituted Quinoxaline Derivatives for Antimicrobial Studies" *Orient J Chem* **2007**, *23(2)*,

102. Grivas S., Olsson K., Skattebøl L., Oberg B., Datema R., Chattopadhyaya J. "An Improved Synthesis of 3,8-Dimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxalin-2-amine ("MeIQx") and Its 2-¹⁴C-Labelled Analogue" *Acta Chemica Scandinavica - ACTA CHEM SCAND* **1985**, B39(31-34).
103. Grivas S. "A convenient synthesis of the potent mutagen 3,4,8-trimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxalin-2-amine" *Acta chemica Scandinavica. Series B: Organic chemistry and biochemistry* **1985**, 39(3), 213-217.
104. Grivas S. "Efficient synthesis of mutagenic imidazo(4,5-f)-quinoxalin-2-amines via readily accessible 2,1,3-benzoselenadiazoles" *Acta Chem. Scand.* **1986**, 40b(404-406).
105. Olsson K.G., Spiros "New Synthetic Routes to the Potent Mutagen 3,7,8-Trimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxalin-2-amine" *Acta Chem. Scand.* **1986**, 40b(486-492).
106. Mikhailovskaya T.F., Makarov A.G., Selikhova N.Y., Makarov A.Y., Pritchina E.A., Bagryanskaya I.Y., Vorontsova E.V., Ivanov I.D., Tikhova V.D., Gritsan N.P., Slizhov Y.G., Zibarev A.V. "Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine" *J. Fluorine Chem.* **2016**, 183(44-58).
107. Takano Y., Shiga F., Asano J., Ando N., Uchiki H., Anraku T. "Synthesis and AMPA receptor antagonistic activity of a novel class of quinoxalinecarboxylic acid with a substituted phenyl group at the C-7 position" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13(20), 3521-3525.
108. Zhang L., Qiu B., Li X., Wang X., Li J., Zhang Y., Liu J., Li J., Shen J. "Preparation of 6-Substituted Quinoxaline JSP-1 Inhibitors by Microwave Accelerated Nucleophilic Substitution" *Molecules* **2006**, 11(12), 988-999.
109. Hu M.-H., Wu T.-Y., Huang Q., Jin G. "New substituted quinoxalines inhibit triple-negative breast cancer by specifically downregulating the c-MYC transcription" *Nucleic Acids Res.* **2019**, 47(20), 10529-10542.
110. Kotovskaya S.K., Romanova S.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. "Fluorine-Containing Heterocycles: VII. Nucleophilic Substitution in 6,7-Difluoroquinoxalines" *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38(7), 1046-1052.
111. Charushin V.N., Mokrushina G.A., Tkachev A.V. "Nucleophilic substitutions in 6,7-difluoroquinoxalines" *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107(1), 71-80.
112. Hu M.-H., Chen X. "New fluorescent light-up quinoxalines differentiate between parallel and nonparallel G-quadruplex topologies using different excitation/emission channels" *Chem. Commun.* **2020**, 56(30), 4168-4171.
113. Hu M.H., Lin J.H. "New Dibenzquinoxalines Inhibit Triple-Negative Breast Cancer Growth by Dual Targeting of Topoisomerase 1 and the c-MYC G-Quadruplex" *J. Med. Chem.* **2021**, 64(10), 6720-6729.

114. Zheng K., Ni F., Chen Z., Zhong C., Yang C. "Polymorph-Dependent Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitters: Understanding TADF from a Perspective of Aggregation State" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*(25), 9972-9976.
115. Yu L., Wu Z., Xie G., Zhong C., Zhu Z., Cong H., Ma D., Yang C. "Achieving a balance between small singlet–triplet energy splitting and high fluorescence radiative rate in a quinoxaline-based orange-red thermally activated delayed fluorescence emitter" *Chem. Commun.* **2016**, *52*(73), 11012-11015.
116. Liu H., Zhang K., Zou H., Mu Q., Song Y., Lin L., Xu Y., Wang C.-K., Fan J. "Controllable construction of red thermally activated delayed fluorescence molecules based on a spiro-acridine donor" *PCCP* **2023**, *25*(2), 1032-1044.
117. Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. "Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry" *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*(21), 2337-2364.
118. Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. "The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C–N Cross-Coupling Reactions" *Organometallics* **2012**, *31*(22), 7753-7808.
119. Yu L., Wu Z., Zhong C., Xie G., Wu K., Ma D., Yang C. "Tuning the emission from local excited-state to charge-transfer state transition in quinoxaline-based butterfly-shaped molecules: Efficient orange OLEDs based on thermally activated delayed fluorescence emitter" *Dyes and Pigments* **2017**, *141*(325-332).
120. Doyranlı C., Altınışık S., Özdemir M., Koyuncu S. "Tetra-Carbazole based electroactive donor-acceptor dyes: Effect of the phenyl bridging unit on the electrochromic performance" *Dyes and Pigments* **2022**, *204*(110467).
121. Bijesh S., Misra R. "Triphenylamine Functionalized Unsymmetrical Quinoxalines" *Asian Journal of Organic Chemistry* **2018**, *7*(9), 1882-1892.
122. Zhou W., Fan M., Yin J., Jiang Y., Ma D. "CuI/Oxalic Diamide Catalyzed Coupling Reaction of (Hetero)Aryl Chlorides and Amines" *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*(37), 11942-11945.
123. Kumar S.V., Ma D. "Synthesis of N-(Hetero)aryl Carbamates via CuI/MNAO Catalyzed Cross-Coupling of (Hetero)aryl Halides with Potassium Cyanate in Alcohols" *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*(5), 2706-2713.
124. Chen Z., Ma D. "Cu/N,N'-Dibenzyloxalamide-Catalyzed N-Arylation of Heteroanilines" *Org. Lett.* **2019**, *21*(17), 6874-6878.
125. Ruiz-Castillo P., Buchwald S.L. "Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions" *Chem. Rev.* **2016**, *116*(19), 12564-12649.
126. Marion N., Nolan S.P. "Well-Defined N-Heterocyclic Carbenes–Palladium(II) Precatalysts for Cross-Coupling Reactions" *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*(11), 1440-1449.

127. Lee H.Y., Nepali K., Huang F.I., Chang C.Y., Lai M.J., Li Y.H., Huang H.L., Yang C.R., Liou J.P. "(N-Hydroxycarbonylbenzylamino)quinolines as Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors Suppress Growth of Multiple Myeloma in Vitro and in Vivo" *J. Med. Chem.* **2018**, *61*(3), 905-917.
128. Maeng J.H., Braveenth R., Jung Y.H., Hwang S.J., Lee H., Min H.L., Kim J.Y., Han C.W., Kwon J.H. "Efficiency enhancement in orange red thermally activated delayed fluorescence OLEDs by using a rigid di-indolocarbazole donor moiety" *Dyes and Pigments* **2021**, *194*(109580).
129. Wu K., Ai J., Liu Q., Chen T., Zhao A., Peng X., Wang Y., Ji Y., Yao Q., Xu Y., Geng M., Zhang A. "Multisubstituted quinoxalines and pyrido[2,3-d]pyrimidines: Synthesis and SAR study as tyrosine kinase c-Met inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*(20), 6368-6372.
130. Lassagne F., Langlais T., Caytan E., Limanton E., Paquin L., Boullard M., Courtel C., Curbet I., Gédéon C., Lebreton J., Picot L., Thiéry V., Souab M., Baratte B., Ruchaud S., Bach S., Roisnel T., Mongin F. "From Quinoxaline, Pyrido[2,3-b]pyrazine and Pyrido[3,4-b]pyrazine to Pyrazino-Fused Carbazoles and Carbolines" *Molecules* **2018**, *23*(11), 2961.
131. Sakurai H., Ritonga M.T.S., Shibatani H., Hirao T. "Synthesis and Characterization of p-Phenylenediamine Derivatives Bearing an Electron-Acceptor Unit" *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*(7), 2754-2762.
132. Kanbara T., Kuwabara J., Mori H. "Crystal Structure and Intramolecular Hydrogen Bonding of a Substituted Diaminoquinoxaline" *Heterocycles* **2009**, *78*(
133. Li S.-R., Lee C.-P., Liao C.-W., Su W.-L., Li C.-T., Ho K.-C., Sun S.-S. "Structural engineering of dipolar organic dyes with an electron-deficient diphenylquinoxaline moiety for efficient dye-sensitized solar cells" *Tetrahedron* **2014**, *70*(36), 6276-6284.
134. Lee P.-I., Hsu S.L.-C., Lin P. "White-Light-Emitting Diodes from Single Polymer Systems Based on Polyfluorene Copolymers with Quinoxaline Derivatives" *Macromolecules* **2010**, *43*(19), 8051-8057.
135. Son H.-J., Han W.-S., Yoo D.-H., Min K.-T., Kwon S.-N., Ko J., Kang S.O. "Fluorescence Control on Panchromatic Spectra via C-Alkylation on Arylated Quinoxalines" *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*(8), 3175-3178.
136. Chen C.-T., Wei Y., Lin J.-S., Moturu M.V.R.K., Chao W.-S., Tao Y.-T., Chien C.-H. "Doubly Ortho-Linked Quinoxaline/Diphenylfluorene Hybrids as Bipolar, Fluorescent Chameleons for Optoelectronic Applications" *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*(34), 10992-10993.
137. Wojtasik K., Danel A. "The Synthesis of 1H-Pyrazolo[3,4-b]quinoxaline Derivatives Oriented towards Modification of Carbocyclic Ring in the Parent Skeleton" *ChemistrySelect* **2020**, *5*(19), 5521-5525.
138. Wojtasik K., Pokladko-Kowar M., Gondek E. "Optimization of Bulk Heterojunction Photovoltaic Structures with Heterocyclic Derivatives" *Crystals* **2023**, *13*(5), 734.

139. Danel A., Wojtasik K., Szlachcic P., Gryl M., Stadnicka K. "A new regiospecific synthesis method of 1H-pyrazolo[3,4-b]quinoxalines – Potential materials for organic optoelectronic devices, and a revision of an old scheme" *Tetrahedron* **2017**, *73(34)*, 5072-5081.
140. Li Y., Fan X., Li Y., Liu S., Chuah C., Tang Y., Kwok R.T.K., Lam J.W.Y., Lu X., Qian J., Tang B.Z. "Molecular Crystal Engineering of Organic Chromophores for NIR-II Fluorescence Quantification of Cerebrovascular Function" *ACS Nano* **2022**, *16(2)*, 3323-3331.
141. Alonso A.M., Horcajada R., Groombridge H.J., Mandalia R., Motevalli M., Utleý J.H.P., Wyatt P.B. "Generation of strong, homochiral bases by electrochemical reduction of phenazine derivatives" *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 412-413.
142. Mateo Alonso A., Horcajada R., Groombridge H.J., Chudasama R., Motevalli M., Utleý J.H.P., Wyatt P.B. "Synthesis of phenazine derivatives for use as precursors to electrochemically generated bases" *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3(15)*, 2832-2841.
143. Green R.A., Hartwig J.F. "Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Chlorides and Bromides with Ammonium Salts" *Org. Lett.* **2014**, *16(17)*, 4388-4391.
144. Park N.H., Vinogradova E.V., Surry D.S., Buchwald S.L. "Design of New Ligands for the Palladium-Catalyzed Arylation of α -Branched Secondary Amines" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54(28)*, 8259-8262.
145. Wilders A.M., Henle J., Haibach M.C., Swiatowiec R., Bien J., Henry R.F., Asare S.O., Wall A.L., Shekhar S. "Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Hindered, Electron-Deficient Anilines with Bulky (Hetero)aryl Halides Using Biaryl Phosphorinane Ligands" *ACS Catalysis* **2020**, *10(24)*, 15008-15018.
146. Kumar S., Thornton P.D., Santini C. "Diversity by Divergence: Solution-Phase Parallel Synthesis of a Library of N-Diversified 1-Oxa-7-Azaspiro[4.5]decan-2-yl-Propanes and -Butanes" *ACS Combinatorial Science* **2013**, *15(11)*, 564-571.
147. Falcone D., Osimboni E., Guerin D.J. "N-arylation of carbamate-protected glycine derivatives via palladium catalysis" *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55(16)*, 2646-2648.
148. Brusoe A.T., Hartwig J.F. "Palladium-Catalyzed Arylation of Fluoroalkylamines" *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137(26)*, 8460-8468.
149. Mahadik S.S., Chacko S., Kamble R.M. "2,3-Di(thiophen-2-yl)quinoxaline Amine Derivatives: Yellow-Blue Fluorescent Materials for Applications in Organic Electronics" *ChemistrySelect* **2019**, *4(34)*, 10021-10032.
150. Mahadik S.S., Garud D.R., Pinjari R.V., Kamble R.M. "Synthesis, optical, electrochemical and theoretical studies of 2,3-Di(pyridin-2-yl)quinoxaline amine derivatives as blue-orange emitters for organic electronics" *J. Mol. Struct.* **2022**, *1248*(131541).

151. Panarese J.D., Engers D.W., Wu Y.-J., Guernon J.M., Chun A., Gregro A.R., Bender A.M., Capstick R.A., Wieting J.M., Bronson J.J., Macor J.E., Westphal R., Soars M., Engers J.E., Felts A.S., Rodriguez A.L., Emmitte K.A., Jones C.K., Blobaum A.L., Jeffrey Conn P., Niswender C.M., Hopkins C.R., Lindsley C.W. "The discovery of VU0652957 (VU2957, Valiglurax): SAR and DMPK challenges en route to an mGlu4 PAM development candidate" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29(2)*, 342-346.
152. Karale U.B., Shinde A.U., Babar D.A., Sangu K.G., Vagolu S.K., Eruva V.K., Jadav S.S., Misra S., Dharmarajan S., Rode H.B. "3-Aryl-substituted imidazo[1,2-a]pyridines as antituberculosis agents" *Arch Pharm (Weinheim)* **2021**, *354(10)*, e2000419.
153. Laffoon S., Chan V., Fickes M., Kotecki B., Ickes A., Henle J., Napolitano J., Franczyk T., Dunn T., Barnes D., Haight A., Henry R., Shekhar S. "Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Promoted by Biaryl Phosphorinane Ligands" *ACS Catalysis* **2019**, *2019(*
154. Singhanian V., Nelson C.B., Reamey M., Morin E., Kavthe R.D., Lipshutz B.H. "A Streamlined, Green, and Sustainable Synthesis of the Anticancer Agent Erdafitinib" *Org. Lett.* **2023**, *25(23)*, 4308-4312.
155. Xu Z., Wang H., Jiang S., Lu S., Mao Y. "New and convergent synthesis of erdafitinib" *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59(12)*, 2093-2097.
156. Wan G., Feng Z., Zhang Q., Li X., Ran K., Feng H., Luo T., Zhou S., Su C., Wei W., Wang N., Gao C., Zhao L., Yu L. "Design and Synthesis of Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) and Histone Deacetylase (HDAC) Dual Inhibitors for the Treatment of Cancer" *J. Med. Chem.* **2022**, *65(24)*, 16541-16569.
157. Semeniuchenko V., Braje W.M., Organ M.G. "Sodium Butylated Hydroxytoluene: A Functional Group Tolerant, Eco-Friendly Base for Solvent-Free, Pd-Catalysed Amination" *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27(49)*, 12535-12539.
158. Kincaid J.R.A., Wong M.J., Akporji N., Gallou F., Fialho D.M., Lipshutz B.H. "Introducing Savie: A Biodegradable Surfactant Enabling Chemo- and Biocatalysis and Related Reactions in Recyclable Water" *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145(7)*, 4266-4278.
159. Adams B.S., Shillito G.E., van der Salm H., Horvath R., Larsen C.B., Sun X.-Z., Lucas N.T., George M.W., Gordon K.C. "Alteration of Intraligand Donor–Acceptor Interactions Through Torsional Connectivity in Substituted Re-dppz Complexes" *Inorg. Chem.* **2017**, *56(21)*, 12967-12977.
160. Boutard N., Białas A., Sabiniarz A., Guzik P., Banaszak K., Biela A., Bień M., Buda A., Bugaj B., Cieluch E., Cierpich A., Dudek Ł., Eggenweiler H.M., Fogt J., Gaik M., Gondela A., Jakubiec K., Jurzak M., Kitlińska A., Kowalczyk P., Kujawa M., Kwiecińska K., Leś M., Lindemann R., Maciuszek M., Mikulski M., Niedziejko P., Obara A., Pawlik H., Rzymiski T., Sieprawska-Lupa M., Sowińska M., Szeremeta-Spisak J., Stachowicz A., Tomczyk M.M., Wiklik K., Włoszczak Ł.,

Ziemiańska S., Zarębski A., Brzózka K., Nowak M., Fabritius C.H. "Discovery and Structure-Activity Relationships of N-Aryl 6-Aminoquinoxalines as Potent PFKFB3 Kinase Inhibitors" *ChemMedChem* **2019**, *14*(1), 169-181.

161. Campbell E., Taladriz-Sender A., Paisley O.I., Kennedy A.R., Bush J.T., Burley G.A. "A Chemo- and Regioselective Tandem [3 + 2]Heteroannulation Strategy for Carbazole Synthesis: Combining Two Mechanistically Distinct Bond-Forming Processes" *The Journal of Organic Chemistry* **2022**, *87*(7), 4603-4616.

162. Kim D.H., Inada K., Zhao L., Komino T., Matsumoto N., Ribierre J.C., Adachi C. "Organic light emitting diodes with horizontally oriented thermally activated delayed fluorescence emitters" *Journal of Materials Chemistry C* **2017**, *5*(5), 1216-1223.

163. Cheung C.W., Surry D.S., Buchwald S.L. "Mild and Highly Selective Palladium-Catalyzed Monoarylation of Ammonia Enabled by the Use of Bulky Biarylphosphine Ligands and Palladacycle Precatalysts" *Org. Lett.* **2013**, *15*(14), 3734-3737.

164. Sprague D.J., Nugent B.M., Yoder R.A., Vara B.A., Johnston J.N. "Adaptation of a Small-Molecule Hydrogen-Bond Donor Catalyst to an Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction Hypothesized for Brevianamide Biosynthesis" *Org. Lett.* **2015**, *17*(4), 880-883.

165. Ouyang J.-S., Liu S., Pan B., Zhang Y., Liang H., Chen B., He X., Chan W.T.K., Chan A.S.C., Sun T.-Y., Wu Y.-D., Qiu L. "A Bulky and Electron-Rich N-Heterocyclic Carbene–Palladium Complex (SIPr)Ph₂Pd(cin)Cl: Highly Efficient and Versatile for the Buchwald–Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides with (Hetero)aryl Amines at Room Temperature" *ACS Catalysis* **2021**, *11*(15), 9252-9261.

166. Fan R., Kuai M., Lin D., Bauer F., Fang W. "A General C–N Cross-Coupling to Synthesize Heteroaryl Amines Using a Palladacyclic N-Heterocyclic Carbene Precatalyst" *Org. Lett.* **2022**, *24*(47), 8688-8693.

167. Lee B.K., Biscoe M.R., Buchwald S.L. "Simple, Efficient Protocols for the Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Chlorides and Dimethylamine" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*(26), 3672-3674.

168. Maiti D., Fors B.P., Henderson J.L., Nakamura Y., Buchwald S.L. "Palladium-catalyzed coupling of functionalized primary and secondary amines with aryl and heteroaryl halides: two ligands suffice in most cases" *Chemical Science* **2011**, *2*(1), 57-68.

169. Reilly S.W., Mach R.H. "Pd-Catalyzed Synthesis of Piperazine Scaffolds Under Aerobic and Solvent-Free Conditions" *Org. Lett.* **2016**, *18*(20), 5272-5275.

170. Reilly S.W., Bryan N.W., Mach R.H. "Pd-catalyzed arylation of linear and angular spirodiamine salts under aerobic conditions" *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*(5), 466-469.

171. Zhang N., Yu Z., Yang X., Zhou Y., Tang Q., Hu P., Wang J., Zhang S.-L., Wang M.-W., He Y. "Difuran-substituted quinoxalines as a novel class of PI3K α H1047R mutant inhibitors: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship" *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *157*(37-49).
172. Murthy Bandaru S.S., Bhilare S., Chrysochos N., Gayakhe V., Trentin I., Schulzke C., Kapdi A.R. "Pd/PTABS: Catalyst for Room Temperature Amination of Heteroarenes" *Org. Lett.* **2018**, *20*(2), 473-476.
173. Huang F.-D., Xu C., Lu D.-D., Shen D.-S., Li T., Liu F.-S. "Pd-PEPPSI-IPentAn Promoted Deactivated Amination of Aryl Chlorides with Amines under Aerobic Conditions" *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*(16), 9144-9155.
174. Singh P.S., Chacko S., Kamble R.M. "The design and synthesis of 2,3-diphenylquinoxaline amine derivatives as yellow-blue emissive materials for optoelectrochemical study" *New J. Chem.* **2019**, *43*(18), 6973-6988.
175. Shaikh A.M., Sharma B.K., Chacko S., Kamble R.M. "Novel electroluminescent donor-acceptors based on dibenzo[a,c]phenazine as hole-transporting materials for organic electronics" *New J. Chem.* **2017**, *41*(2), 628-638.
176. Borzenko A., Rotta-Loria N.L., MacQueen P.M., Lavoie C.M., McDonald R., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed Monoarylation of Ammonia" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*(12), 3773-3777.
177. Lavoie C.M., MacQueen P.M., Rotta-Loria N.L., Sawatzky R.S., Borzenko A., Chisholm A.J., Hargreaves B.K., McDonald R., Ferguson M.J., Stradiotto M. "Challenging nickel-catalysed amine arylations enabled by tailored ancillary ligand design" *Nat Commun* **2016**, *7*(11073).
178. Green R.A., Hartwig J.F. "Nickel-catalyzed amination of aryl chlorides with ammonia or ammonium salts" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*(12), 3768-3772.
179. Gatien A.V., Lavoie C.M., Bennett R.N., Ferguson M.J., McDonald R., Johnson E.R., Speed A.W.H., Stradiotto M. "Application of Diazaphospholidine/Diazaphospholene-Based Bisphosphines in Room-Temperature Nickel-Catalyzed C(sp²)-N Cross-Couplings of Primary Alkylamines with (Hetero)aryl Chlorides and Bromides" *ACS Catalysis* **2018**, *8*(6), 5328-5339.
180. Tassone J.P., England E.V., MacQueen P.M., Ferguson M.J., Stradiotto M. "PhPADalPhos: Ligand-Enabled, Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of (Hetero)aryl Electrophiles with Bulky Primary Alkylamines" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*(8), 2485-2489.
181. Tassone J.P., MacQueen P.M., Lavoie C.M., Ferguson M.J., McDonald R., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed N-Arylation of Cyclopropylamine and Related Ammonium Salts with (Hetero)aryl (Pseudo)halides at Room Temperature" *ACS Catalysis* **2017**, *7*(9), 6048-6059.

182. Clark J.S.K., McGuire R.T., Lavoie C.M., Ferguson M.J., Stradiotto M. "Examining the Impact of Heteroaryl Variants of PAd-DalPhos on Nickel-Catalyzed C(sp²)-N Cross-Couplings" *Organometallics* **2019**, *38*(1), 167-175.
183. Morrison K.M., Yeung C.S., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed Chemoselective Arylation of Amino Alcohols" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*(23), e202300686.
184. Lundrigan T., Tassone J.P., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed N-Arylation of Amides with (Hetero)aryl Electrophiles by Using a DBU/NaTFA Dual-Base System" *Synlett* **2021**, *32*(16), 1665-1669.
185. Lavoie C.M., MacQueen P.M., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed N-Arylation of Primary Amides and Lactams with Activated (Hetero)aryl Electrophiles" *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22*(52), 18752-18755.
186. Park N.H., Teverovskiy G., Buchwald S.L. "Development of an Air-Stable Nickel Precatalyst for the Amination of Aryl Chlorides, Sulfamates, Mesylates, and Triflates" *Org. Lett.* **2014**, *16*(1), 220-223.
187. McGuire R.T., Paffile J.F.J., Zhou Y., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed C–N Cross-Coupling of Ammonia, (Hetero)anilines, and Indoles with Activated (Hetero)aryl Chlorides Enabled by Ligand Design" *ACS Catalysis* **2019**, *9*(10), 9292-9297.
188. Clark J.S.K., Ferguson M.J., McDonald R., Stradiotto M. "PAd₂-DalPhos Enables the Nickel-Catalyzed C–N Cross-Coupling of Primary Heteroarylamines and (Hetero)aryl Chlorides" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*(19), 6391-6395.
189. Martinek N., Morrison K.M., Field J.M., Fisher S.A., Stradiotto M. "Comparative Screening of DalPhos/Ni Catalysts in C-N Cross-couplings of (Hetero)aryl Chlorides Enables Development of Aminopyrazole Cross-couplings with Amine Base" *Chemistry – A European Journal* **2023**, *29*(7), e202203394.
190. McGuire R.T., Yadav A.A., Stradiotto M. "Nickel-Catalyzed N-Arylation of Fluoroalkylamines" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*(8), 4080-4084.
191. Han D., Li S., Xia S., Su M., Jin J. "Nickel-Catalyzed Amination of (Hetero)aryl Halides Facilitated by a Catalytic Pyridinium Additive" *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26*(54), 12349-12354.
192. Abel A.S., Averin A.D., Cheprakov A.V., Roznyatovsky V.A., Denat F., Bessmertnykh-Lemeune A., Beletskaya I.P. "6-Polyamino-substituted quinolines: synthesis and multiple metal (Cu ^{II}, Hg ^{II} and Zn ^{II}) monitoring in aqueous media" *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*(17), 4243-4260.
193. Kuliukhina D.S., Chernichenko N.M., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Beletskaya I.P. "Macrocyclic Compounds Comprising Tris(3-Aminopropyl)Amine Units and

Fluorophore Moieties: Synthesis and Spectroscopic Studies in the Presence of Metal Salts" *Chemosensors* **2023**, *11*(3), 186.

194. Hartwig J.F., Richards S., Barañano D., Paul F. "Influences on the Relative Rates for C–N Bond-Forming Reductive Elimination and β -Hydrogen Elimination of Amides. A Case Study on the Origins of Competing Reduction in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides" *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*(15), 3626-3633.

195. Widenhoefer R.A., Buchwald S.L. "Formation of Palladium Bis(amine) Complexes from Reaction of Amine with Palladium Tris(o-tolyl)phosphine Mono(amine) Complexes" *Organometallics* **1996**, *15*(16), 3534-3542.

196. Driver M.S., Hartwig J.F. "Carbon–Nitrogen-Bond-Forming Reductive Elimination of Arylamines from Palladium(II) Phosphine Complexes" *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*(35), 8232-8245.

197. Beletskaya I.P., Bessmertnykh A.G., Averin A.D., Denat F., Guillard R. "Palladium-catalyzed arylation of linear and cyclic polyamines" *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2*), 261-280.

198. Wąsik R., Wińska P., Poznański J., Shugar D. "Synthesis and Physico-Chemical Properties in Aqueous Medium of All Possible Isomeric Bromo Analogues of Benzo-1H-Triazole, Potential Inhibitors of Protein Kinases" *The Journal of Physical Chemistry B* **2012**, *116*(24), 7259-7268.

199. Neto B., Lopes A., Wüst M., Costa V., Ebeling G., Dupont J. "Reductive Sulfur Extrusion Reaction of 2,1,3-Benzothiadiazole Compounds: A New Methodology Using NaBH₄/CoCl₂·6H₂O(cat) as the Reducing System" *Tetrahedron Letters - TETRAHEDRON LETT* **2005**, *46*(6843-6846).

200. Baragwanath L., Rose C.A., Zeitler K., Connon S.J. "Highly Enantioselective Benzoin Condensation Reactions Involving a Bifunctional Protic Pentafluorophenyl-Substituted Triazolium Precatalyst" *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*(23), 9214-9217.

201. Zhang X.-X., Buchwald S.L. "Efficient Synthesis of N-Aryl-Aza-Crown Ethers via Palladium-Catalyzed Amination" *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*(23), 8027-8031.

202. Lyakhovich M.S., Murashkina A.V., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Beletskaya I.P. "Arylation of Adamantanamines: X. Palladium- and Copper-Catalyzed Heteroarylation of Adamantane-Containing Amines with Bromopyridines" *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*(6), 737-747.

203. Abel A.S., Averin A.D., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. "The Palladium-Catalyzed Heteroarylation of Adamantylalkyl Amines with Dihalogenopyridines: Scope and Limitations" *Synthesis* **2017**, *49*(22), 5067-5080.

204. Mueller-Westerhoff U., Zhou M. "A Simple Synthesis of Symmetrical α -Diones from Organometallic Reagents and 1,4-Dimethylpiperazine-2,3-diones" *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34(4)*, 571-574.
205. Justin Thomas K.R., Lin J.T., Tao Y.-T., Chuen C.-H. "Quinoxalines Incorporating Triarylaminines: Potential Electroluminescent Materials with Tunable Emission Characteristics" *Chem. Mater.* **2002**, *14(6)*, 2796-2802.
206. Justin Thomas K.R., Velusamy M., Lin J.T., Chuen C.-H., Tao Y.-T. "Chromophore-Labeled Quinoxaline Derivatives as Efficient Electroluminescent Materials" *Chem. Mater.* **2005**, *17(7)*, 1860-1866.
207. Kanekar D.N., Chacko S., Kamble R.M. "Quinoxaline based amines as blue-orange emitters: Effect of modulating donor system on optoelectrochemical and theoretical properties" *Dyes and Pigments* **2019**, *167*(36-50).
208. Xu X., Chen S., Li L., Yu G., Di C.a., Liu Y. "Photophysical properties of polyphenylphenyl compounds in aqueous solutions and application of their nanoparticles for nucleobase sensing" *J. Mater. Chem.* **2008**, *18(22)*, 2555-2561.
209. Ding Y., Zhu W.-H., Xie Y. "Development of Ion Chemosensors Based on Porphyrin Analogues" *Chem. Rev.* **2017**, *117(4)*, 2203-2256.
210. Pashazadeh R., Pander P., Bucinskas A., Skabara P.J., Dias F.B., Grazulevicius J.V. "An iminodibenzyl–quinoxaline–iminodibenzyl scaffold as a mechanochromic and dual emitter: donor and bridge effects on optical properties" *Chem. Commun.* **2018**, *54(98)*, 13857-13860.
211. Kondo S.-i., Kinjo T., Yano Y. "Barium ion sensing by a 2,2'-binaphthalene derivative bearing two monoaza-15-crown-5 ethers" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46(18)*, 3183-3186.
212. Daly S.R., Bellott B.J., Nesbit M.A., Girolami G.S. "Synthesis and Structural Diversity of Barium (N,N-Dimethylamino)diboranates" *Inorg. Chem.* **2012**, *51(12)*, 6449-6459.
213. Colom A., Derivery E., Soleimanpour S., Tomba C., Molin M.D., Sakai N., González-Gaitán M., Matile S., Roux A. "A fluorescent membrane tension probe" *Nature Chemistry* **2018**, *10(11)*, 1118-1125.
214. Weissenseel S., Drigo N.A., Kudriashova L.G., Schmid M., Morgenstern T., Lin K.-H., Prlj A., Corminboeuf C., Sperlich A., Brütting W., Nazeeruddin M.K., Dyakonov V. "Getting the Right Twist: Influence of Donor–Acceptor Dihedral Angle on Exciton Kinetics and Singlet–Triplet Gap in Deep Blue Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitter" *The Journal of Physical Chemistry C* **2019**, *123(45)*, 27778-27784.
215. Ruiz-Castillo P., Buchwald S.L. "Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions" *Chem. Rev.* **2016**, *116(19)*, 12564-12649.

216. Raisch M., Maftuhin W., Walter M., Sommer M. "A mechanochromic donor-acceptor torsional spring" *Nature Communications* **2021**, *12(1)*, 4243.
217. Hertel R., Maftuhin W., Walter M., Sommer M. "Conformer Ring Flip Enhances Mechanochromic Performance of ansa-Donor–Acceptor–Donor Mechanochromic Torsional Springs" *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144(48)*, 21897-21907.
218. Qian X., Chu F., Zhou W., Zheng Z., Chen X., Zhao Y. "Design of Intramolecular Dihedral Angle between Electronic Donor and Acceptor in Thermally Activated Delayed Fluorescence Molecules" *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2023**, *14(13)*, 3335-3342.
219. Ermakova E.V., Cheprakov A.V., Bessmertnykh-Lemeune A. "Aminoquinoxaline-Based Dual Colorimetric and Fluorescent Sensors for pH Measurement in Aqueous Media" *Chemosensors* **2022**, *10(8)*,
220. Kodama M., Kimura E. "Equilibria and kinetics of copper(II) complex formation of a linear and of 13–15-membered macrocyclic dioxo-tetra-amines" *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, *2*), 325-329.
221. Wang G., Li J., Li Y., Wang D., Zhang J., Wu Y., Zhen Y.-g., Tang Q., Ma H., Hu W., Wu Z., Jen A.K.Y. "A new type of solid-state luminescent 2-phenylbenzo[g]furo[2,3-b]quinoxaline derivative: synthesis, photophysical characterization and transporting properties" *Journal of Materials Chemistry C* **2019**, *7(31)*, 9690-9697.
222. Miura Y., Yoshioka N. "5,12-Diacetyl-5,12-dihydroquinoxalino[2,3-b]quinoxalines: Solid-State Fluorescence, AIE Properties, and Orbital Switching by Substituent Effect" *Chemistry – An Asian Journal* **2018**, *13(13)*, 1683-1687.
223. Achelle S., Baudequin C., Plé N. "Luminescent materials incorporating pyrazine or quinoxaline moieties" *Dyes and Pigments* **2013**, *98(3)*, 575-600.
224. Han T., Yan D., Wu Q., Song N., Zhang H., Wang D. "Aggregation-Induced Emission: A Rising Star in Chemistry and Materials Science" *Chin. J. Chem.* **2021**, *39(3)*, 677-689.
225. Würthner F. "Aggregation-Induced Emission (AIE): A Historical Perspective" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2020**, *59(34)*, 14192-14196.
226. Hong Y., Lam J.W.Y., Tang B.Z. "Aggregation-induced emission: phenomenon, mechanism and applications" *Chem. Commun.* **2009**, *29*), 4332-4353.
227. Huang T., Liu D., Jiang J., Jiang W. "Quinoxaline and Pyrido[*x* , *y* - *b*]pyrazine-Based Emitters: Tuning Normal Fluorescence to Thermally Activated Delayed Fluorescence and Emitting Color over the Entire Visible-Light Range" *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25(46)*, 10926-10937.

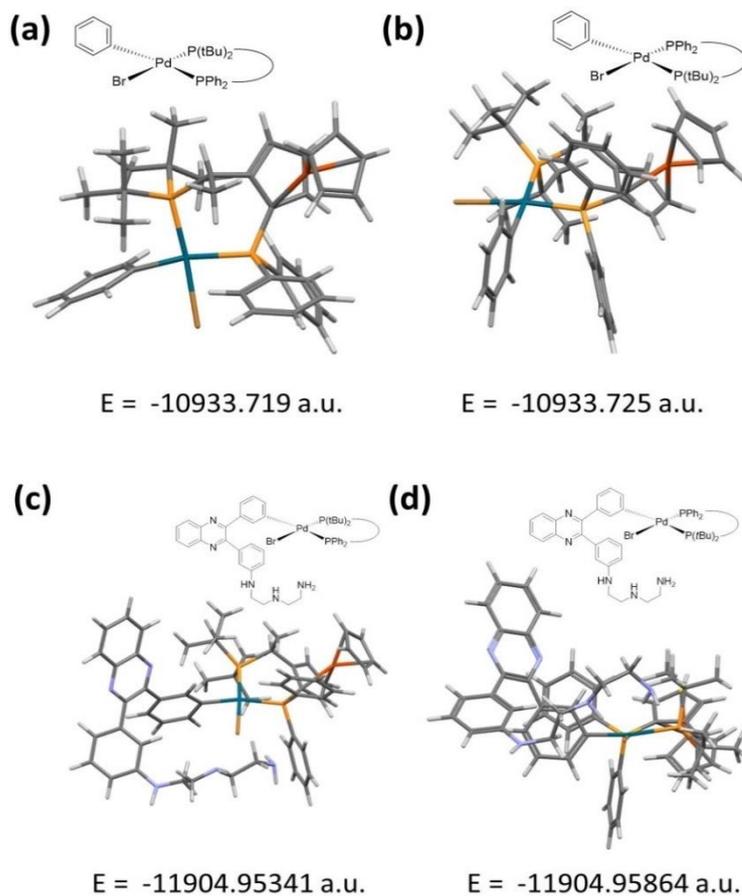
228. Rajalakshmi A.V., Palanisami N. "Investigation on Y-shaped tri-fluoromethyl substituted quinoxalines: synthesis, optical and morphological studies" *Chemical Papers* **2020**, *74(12)*, 4507-4516.
229. Wen Z., Yang T., Zhang D., Wang Z., Dong S., Xu H., Miao Y., Zhao B., Wang H. "A multifunctional luminescent material based on quinoxaline and triphenylamine groups: polymorphism, mechanochromic luminescence, and applications in high-efficiency fluorescent OLEDs" *Journal of Materials Chemistry C* **2022**, *10(9)*, 3396-3403.
230. Ji S.C., Jiang S., Zhao T., Meng L., Chen X.L., Lu C.Z. "Efficient yellow and red thermally activated delayed fluorescence materials based on a quinoxaline-derived electron-acceptor" *New J. Chem.* **2022**,
231. Yang J., Gao Y., Jiang T., Liu W., Liu C., Lu N., Li B., Mei J., Peng Q., Hua J. "Substituent effects on the aggregation-induced emission and two-photon absorption properties of triphenylamine–dibenzo[a,c]phenazine adducts" *Materials Chemistry Frontiers* **2017**, *1(7)*, 1396-1405.
232. Oliveira O.N., Jr., Caseli L., Ariga K. "The Past and the Future of Langmuir and Langmuir–Blodgett Films" *Chem. Rev.* **2022**, *122(6)*, 6459-6513.
233. Zasadzinski J.A., Viswanathan R., Madsen L., Garnæs J., Schwartz D.K. "Langmuir-Blodgett films" *Science* **1994**, *263(5154)*, 1726-1733.
234. Ranyuk E., Ermakova E.V., Bovigny L., Meyer M., Bessmertnykh-Lemeune A., Guillard R., Rousselin Y., Tsivadze A.Y., Arslanov V.V. "Towards sensory Langmuir monolayers consisting of macrocyclic pentaaminoanthraquinone" *New J. Chem.* **2014**, *38(1)*, 317-329.
235. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. "Chemistry of dibenzylideneacetone-palladium(0) complexes" *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65(2)*, 253-266.
236. Go A., Lee G., Kim J., Bae S., Lee B.M., Kim B.H. "One-pot synthesis of quinoxalines from reductive coupling of 2-nitroanilines and 1,2-diketones using indium" *Tetrahedron* **2015**, *71(8)*, 1215-1226.
237. Paul S., Basu B. "Synthesis of libraries of quinoxalines through eco-friendly tandem oxidation–condensation or condensation reactions" *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52(49)*, 6597-6602.
238. Yin L., Liebscher J. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of 7-Bromo-2,3-diphenylpyrido[2,3-b]pyrazine" *Synthesis* **2005**, *2005(08)*, 1345-1349.
239. Hasanen J.A., Ibrahim H.K. "Synthesis and investigation of mass spectra of some nitrogen heterocycles" *Egypt. J. Chem.* **2007**, *50(3)*, 337-351.
240. Chen C.-Y., Hu W.-P., Liu M.-C., Yan P.-C., Wang J.-J., Chung M.-I. "Efficient synthesis of quinoxalines with hypervalent iodine as a catalyst" *Tetrahedron* **2013**, *69(46)*, 9735-9741.

241. Lirag R.C., Le H.T.M., Miljanic O.S. "L-shaped benzimidazole fluorophores: synthesis, characterization and optical response to bases, acids and anions" *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2013**, 49(39), 4304-4306.
242. Roy A., Biswas O., Talukdar P. "Bis(sulfonamide) transmembrane carriers allow pH-gated inversion of ion selectivity" *Chem. Commun.* **2017**, 53(21), 3122-3125.
243. Yüksel F., Gül Gürek A., Lebrun C., Ahsen V. "Synthesis and solvent effects on the spectroscopic properties of octatosylamido phthalocyanines" *New J. Chem.* **2005**, 29(5), 726-732.
244. Shao J., Chang J., Chi C. "Linear and star-shaped pyrazine-containing acene dicarboximides with high electron-affinity" *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10(35), 7045-7052.
245. Shimakawa Y., Morikawa T., Sakaguchi S. "Facile route to benzils from aldehydes via NHC-catalyzed benzoin condensation under metal-free conditions" *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(13), 1786-1789.
246. Powell A.B., Suzuki Y., Ueda M., Bielawski C.W., Cowley A.H. "A recyclable, self-supported organocatalyst based on a poly(N-heterocyclic carbene)" *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133(14), 5218-5220.
247. Wöhrle T., Gündemir R., Frey W., Knecht F., Köhn A., Laschat S. "Thermotropic MIDA Boronates as a Case Study for the Role of Dipolar Interactions in Liquid Crystalline Self-Assembly" *Chemistry – A European Journal* **2017**, 23(17), 4149-4159.
248. Lee S.H., Valverde Paredes M.S., Forster P.M., Lee D.-C. "Side group dependent room temperature crystallization-induced phosphorescence of benzil based all organic phosphors" *RSC Adv.* **2024**, 14(9), 6285-6291.
249. Brouwer A.M. "Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report)" **2011**, 83(12), 2213-2228.
250. Gans P., Sabatini A., Vacca A. "Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs" *Talanta* **1996**, 43(10), 1739-1753.

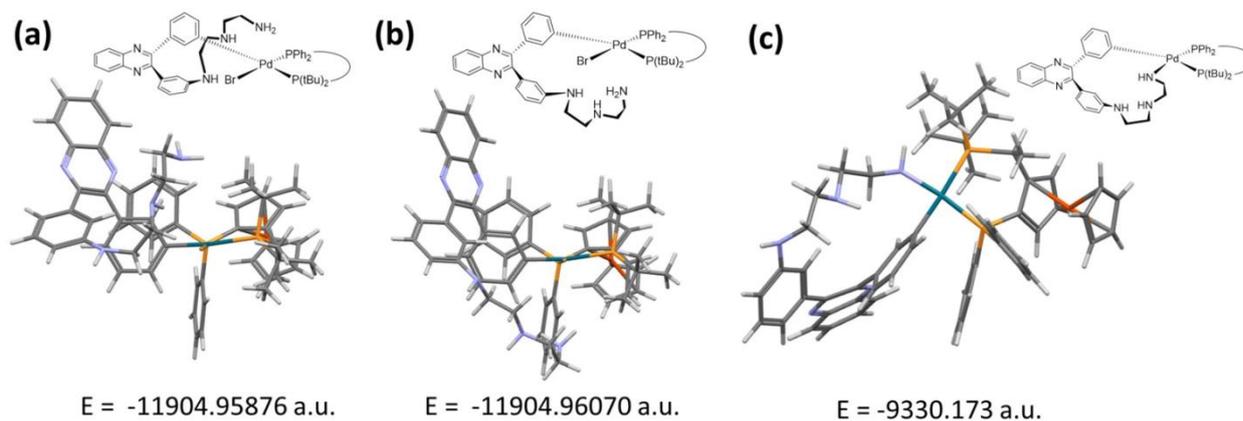
8. Приложения

Приложение 1

Структуры смоделированы с помощью DFT-расчётов с использованием программы Firefly, (GAMESS (US)). Расчёты были выполнены с использованием функционала B3LYP с базисным набором Jorge-DZP для всех элементов, на каждом шаге достигнута полная оптимизация геометрии.



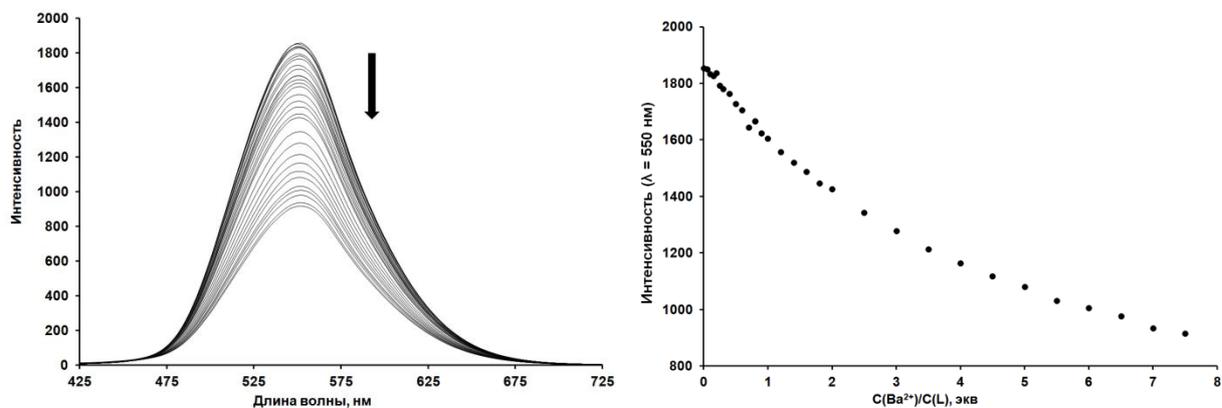
Оптимизированная с помощью DFT-расчётов геометрия двух изомерных комплексов (PhPF-*t*Bu)Pd(Ph)(Br) (a и b) и изомерных комплексов A₁ и A₂ (c и d). Атомы выделены цветами: С (тёмно-серый), Н (светло-серый), N (голубой), Р (жёлтый), Pd (сине-зелёный), Fe (тёмно-оранжевый), Br (жёлто-серый).



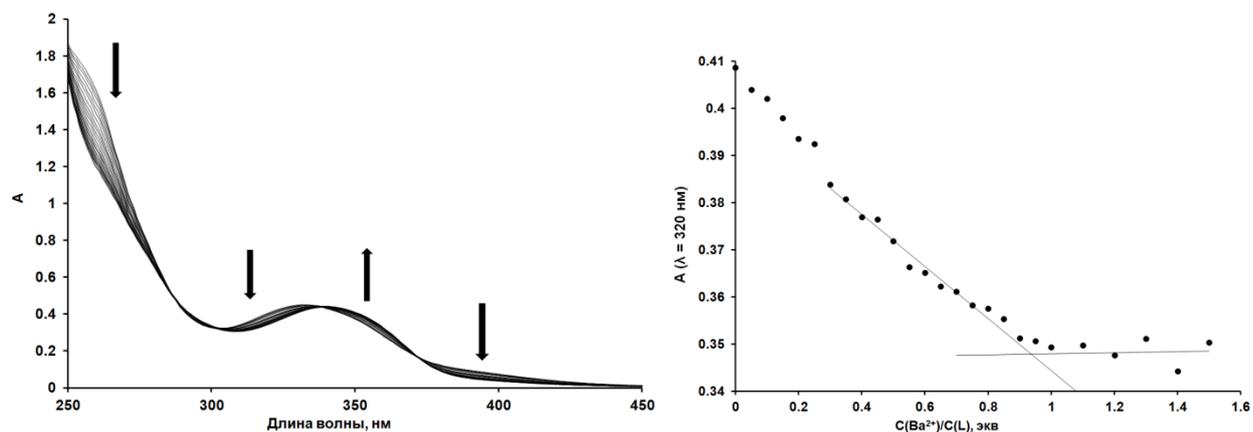
Оптимизированная с помощью DFT-расчётов геометрия двух изомерных интермедиатов: комплексов **D** (a и b) и **E** (c). Атомы выделены цветами: С (тёмно-серый), Н (светло-серый), N (голубой), Р (жёлтый), Pd (сине-зелёный), Fe (тёмно-оранжевый).

Приложение 2

Спектрофотометрические и флуориметрические титрования лиганда **19b** перхлоратами бария(II) и свинца(II) в ацетонитриле(спектры и кривые титрований).



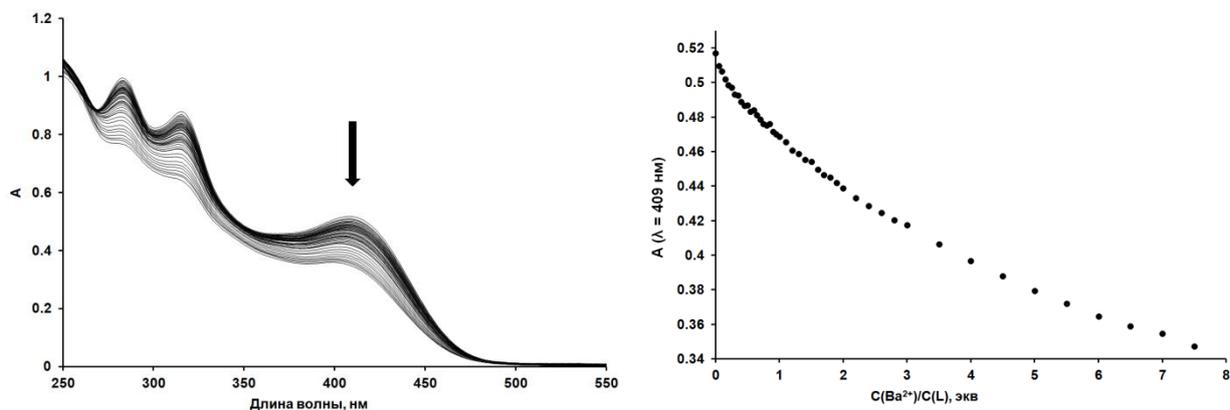
Изменение спектров флуоресценции раствора лиганда **19b** при добавлении раствора бария(II) и кривая титрования.



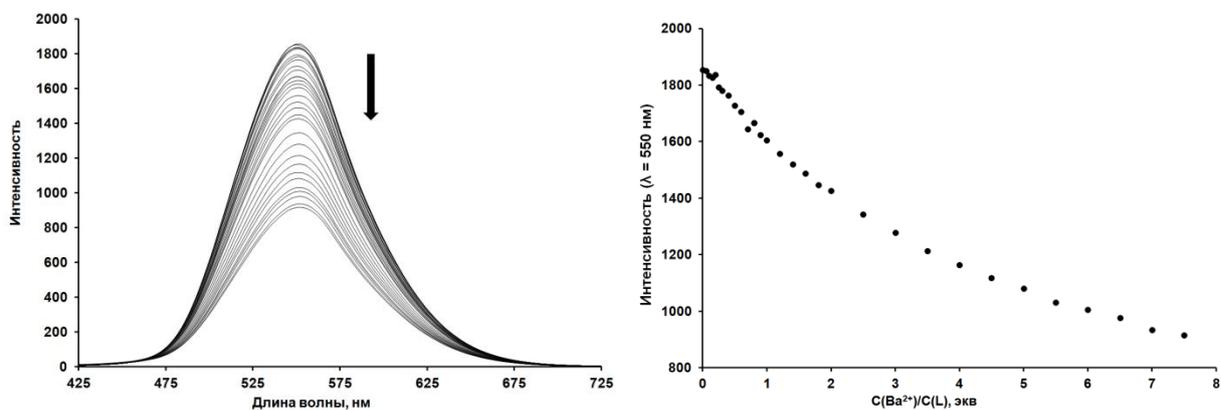
Изменение спектров поглощения раствора лиганда **18b** при добавлении раствора бария(II) и кривая титрования

Приложение 3

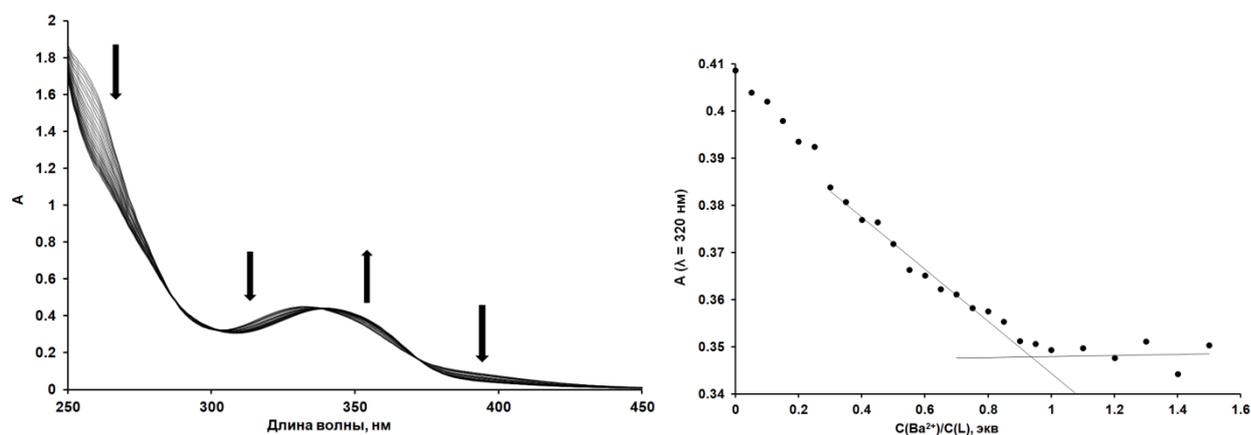
Спектрофотометрические и флуориметрические титрования лигандов **23b** и **24b** перхлоратом бария(II) в ацетонитриле (спектры и кривые титрований).



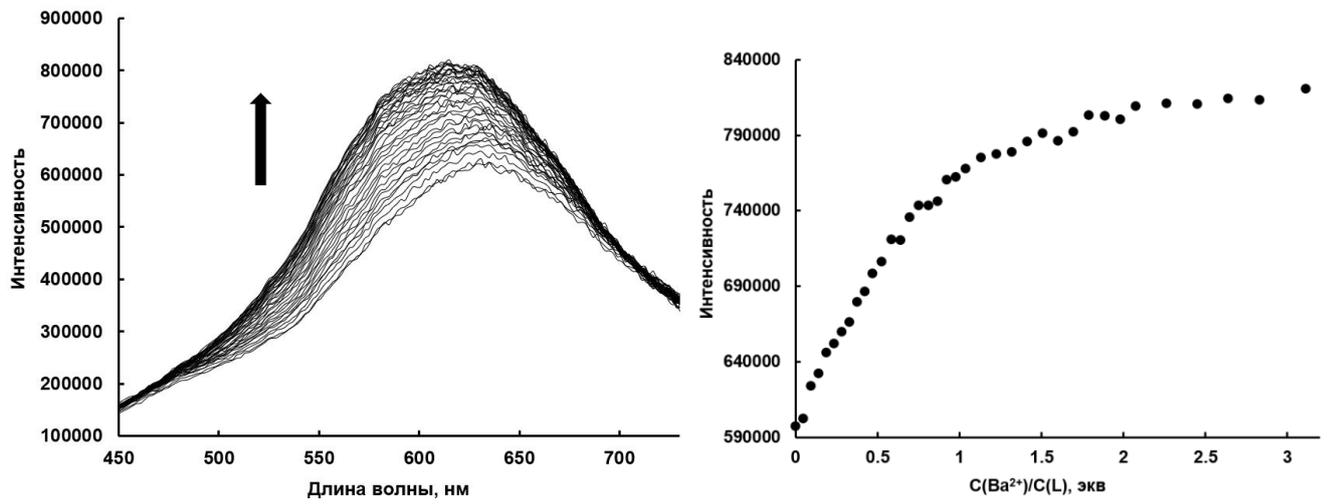
Изменение спектров поглощения раствора лиганда **23b** при добавлении раствора бария(II) и кривая титрования.



Изменение спектров флуоресценции раствора лиганда **23b** при добавлении раствора бария(II) и кривая титрования.



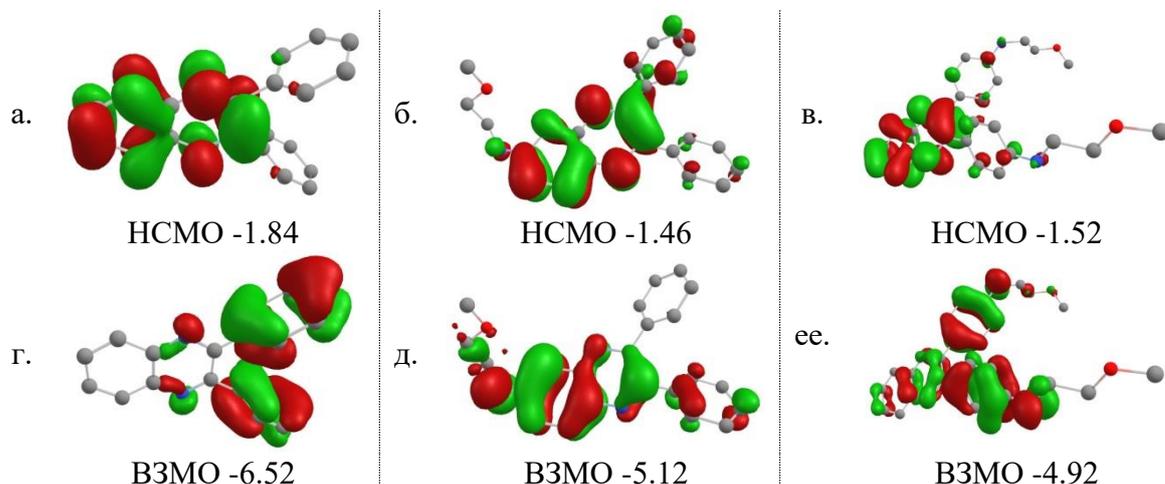
Изменение спектров поглощения раствора лиганда **24b** при добавлении раствора бария(II) и кривая титрования.



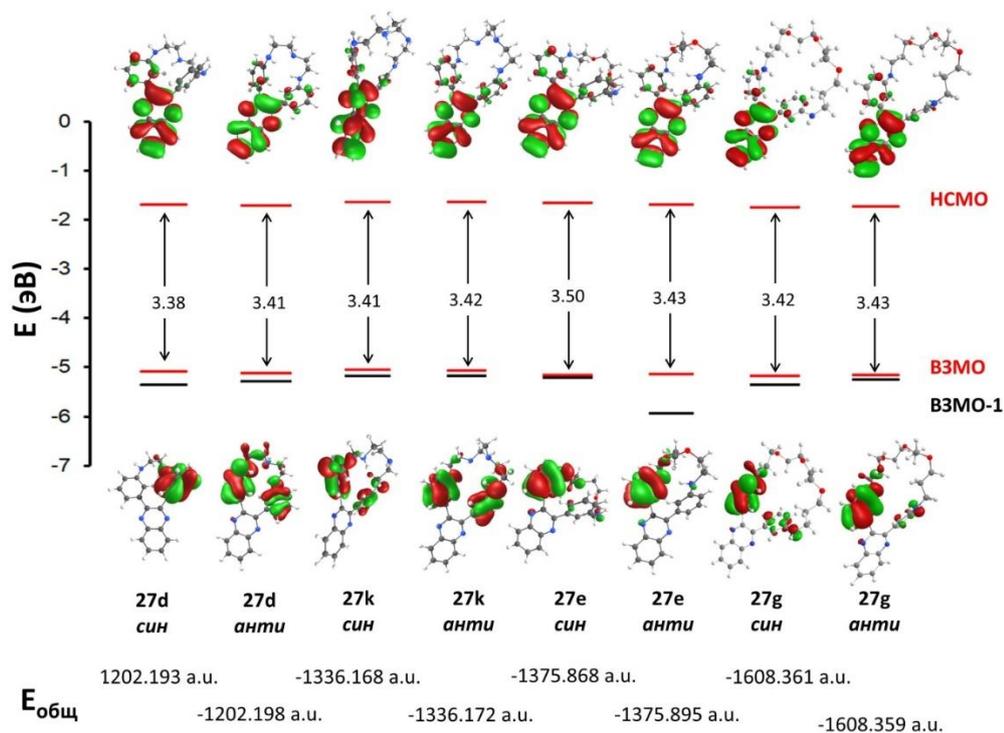
Изменение спектров флуоресценции раствора лиганда **24b** при добавлении раствора бария(II) и кривая титрования.

Приложение 4

Структуры смоделированы с помощью DFT-расчётов с использованием программы Firefly, (GAMESS (US)). Расчёты были выполнены с использованием функционала V3LYP с базисным набором 6-31G(d,p) для всех элементов, на каждом шаге достигнута полная оптимизация геометрии.



Визуализация граничных орбиталей для соединений **10** (а. HСМО, г. ВЗМО), **19a** (б. HСМО, д. ВЗМО) и **24a** (в. HСМО, е. ВЗМО).

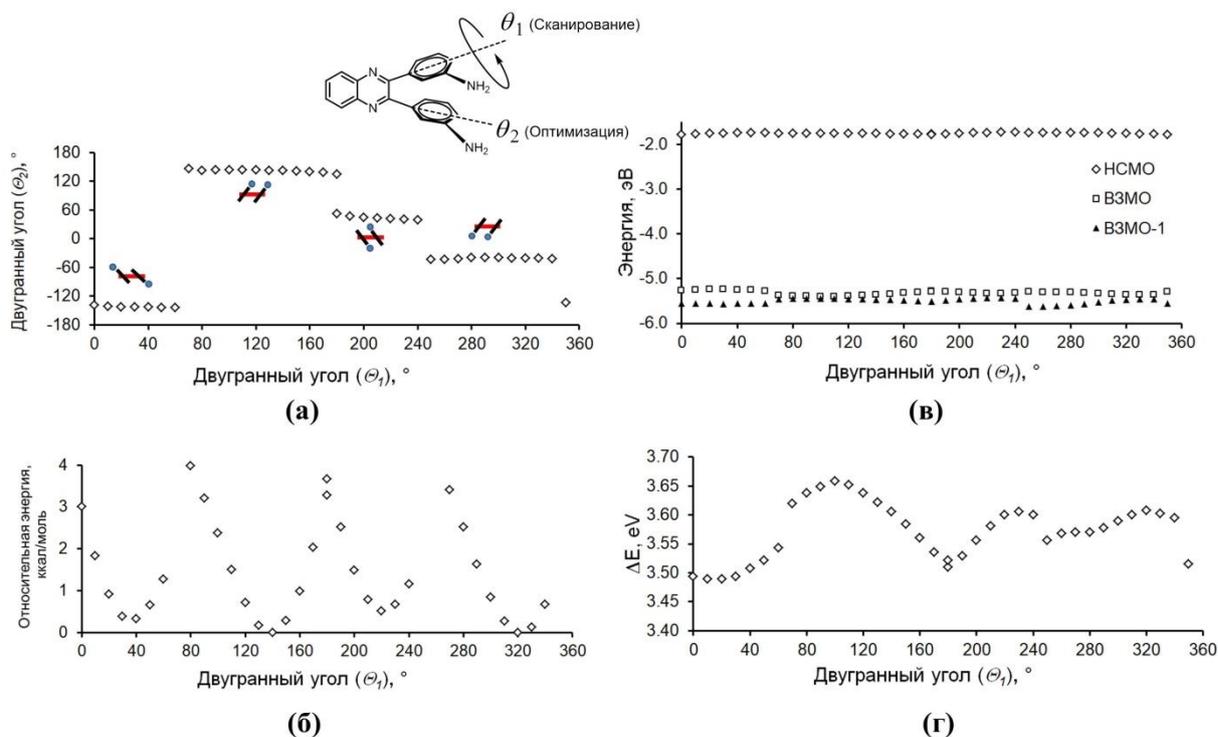


Визуализация граничных орбиталей (HСМО, ВЗМО и ВЗМО(-1)) для «син» и «анти» конформаций макроциклических соединений ряда **27**.

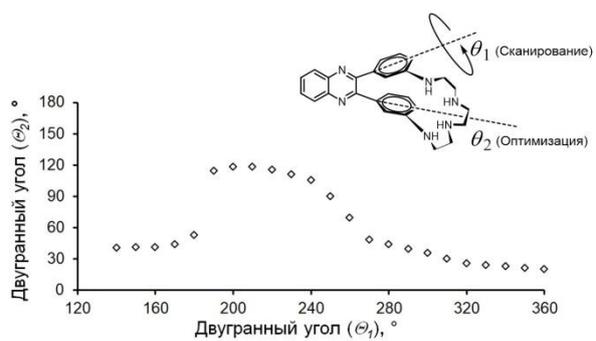
Приложение 5

Структуры смоделированы с помощью DFT-расчётов с использованием программы Firefly, (GAMESS (US)). Расчёты были выполнены с использованием функционала B3LYP с базисным набором 6-31G(d,p) для всех элементов, на каждом шаге достигнута полная оптимизация геометрии.

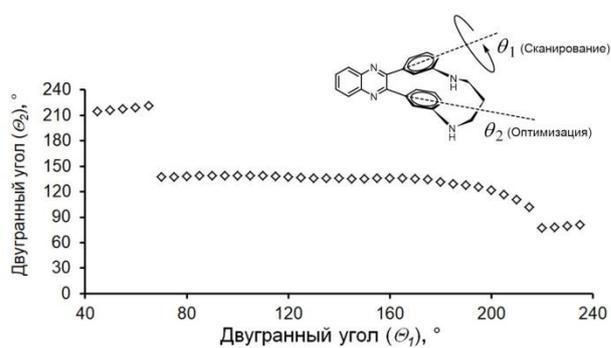
Двугранный угол, образованный хиноксалиновым фрагментом и фенильным кольцом (Θ_1), зафиксировали, после чего оптимизировали геометрию молекулы. В результате проведённых расчётов были получены значения: 1) двугранного угла, образованного хиноксалиновым фрагментом и вторым фенильным кольцом (Θ_2); 2) диаграммы относительной энергии ротамеров как функции двугранного угла Θ_1 ; 3) барьеров вращения в макроциклах. Для проверки достоверности данного вычислительного подхода на предварительном этапе данного исследования была выяснена относительная конформационная энергетическая диаграмма 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина.



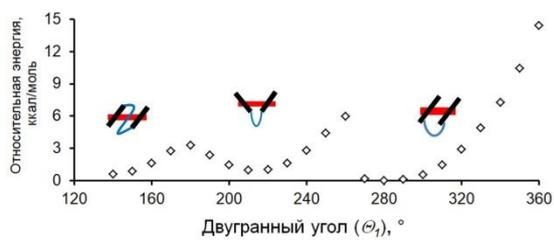
Изменение энергии при вращении одного из фенильных колец в модельном 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалине.



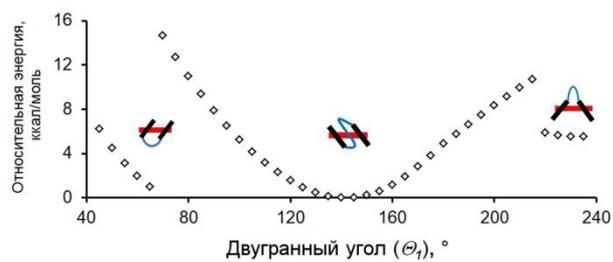
(а)



(б)



(в)

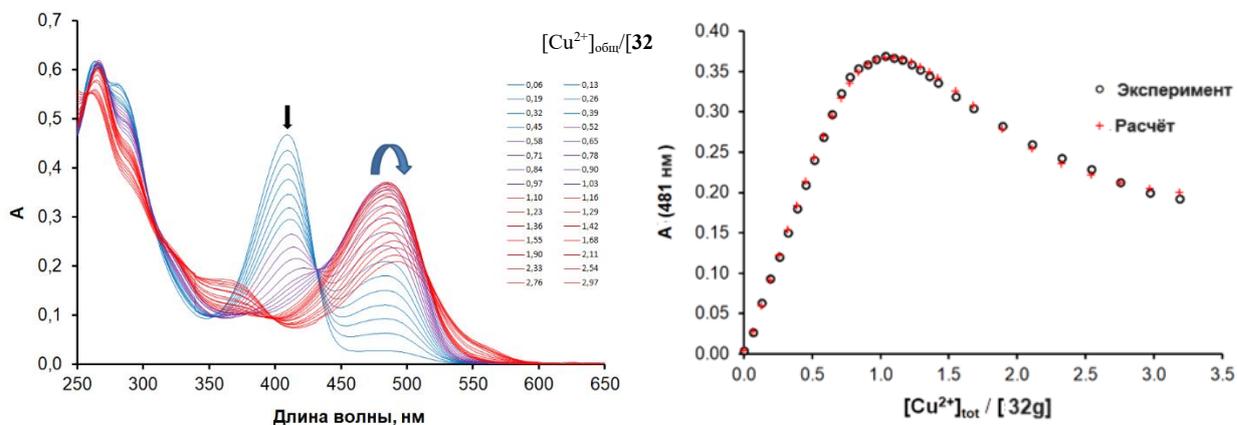


(г)

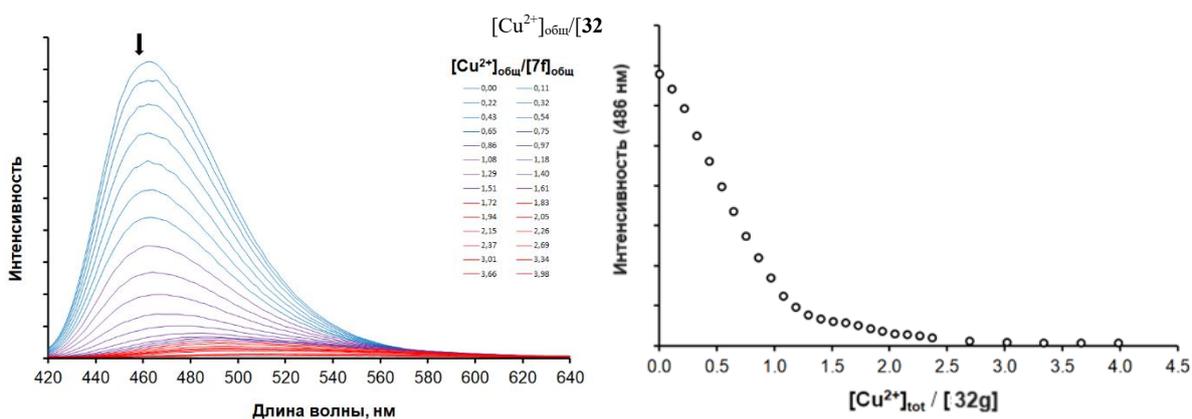
Изменение энергии при вращении одного из фенильных колец в макроцикле **27k**.

Приложение 6.

Спектрофотометрические и флуориметрические титрования лигандов **32g** перхлоратом меди(II) (спектры и кривые титрований).

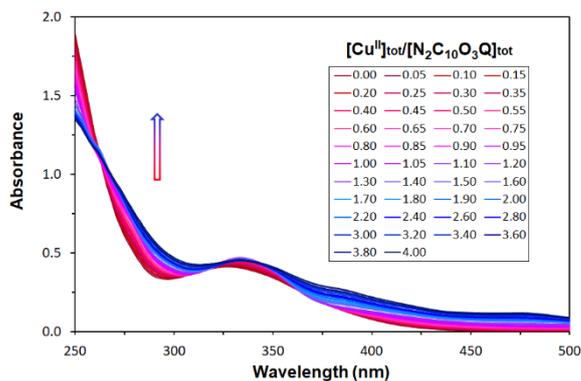


Изменение спектров поглощения в ходе титрования лиганда **32g** стандартным раствором перхлората меди(II) ($[32g] = 24.4 \mu\text{M}$).

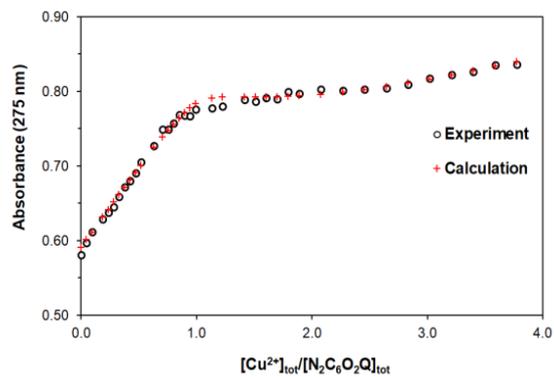


Изменение спектров флуоресценции в ходе титрования лиганда **32g** стандартным раствором перхлората меди(II) ($[32g] = 4.2 \mu\text{M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 409 \text{ nm}$).

Приложение 7.

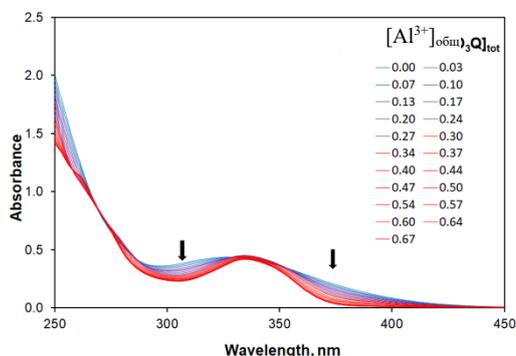


(a)

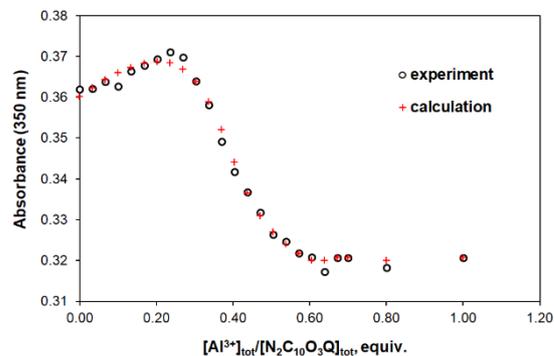


(b)

(a) Изменение спектров поглощения **27g** ($[27g]_{tot} = 40$ мкМ, MeCN) в ходе последовательного добавления $Cu(ClO_4)_2$ (0–4.0 экв.). (б) Экспериментальная и расчётная кривые титрования $[Cu^{2+}]_{tot}/[27g]_{tot}$ при $\lambda = 275$ нм.

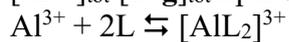


(a)

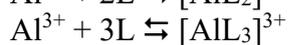


(b)

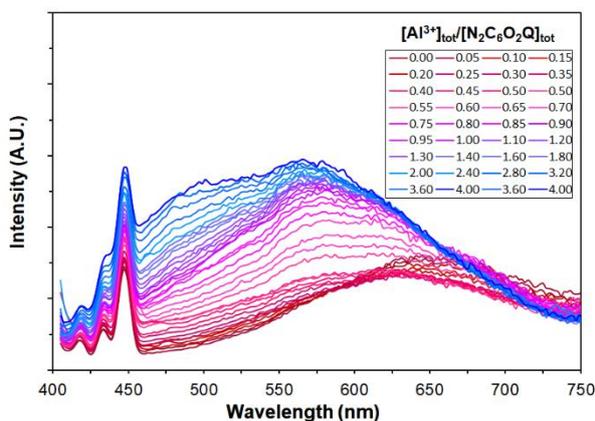
(a) Изменение спектров поглощения **27g** ($[27g]_{tot} = 40$ мкМ, MeCN) в ходе последовательного добавления $Al(ClO_4)_3$ (0–0.67 экв.). (б) Экспериментальная и расчётная кривые титрования $[Al^{3+}]_{tot}/[27g]_{tot}$ при $\lambda = 320$ нм.



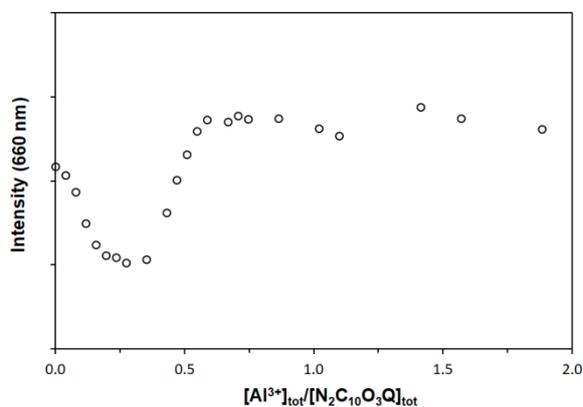
$$\lg\beta_{12} = 12.3(2)$$



$$\lg\beta_{13} = 17.4(2); \lg K_{13} = 5.1(2).$$



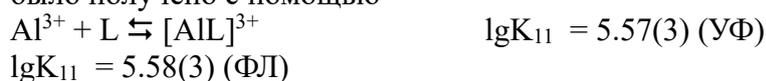
(a)



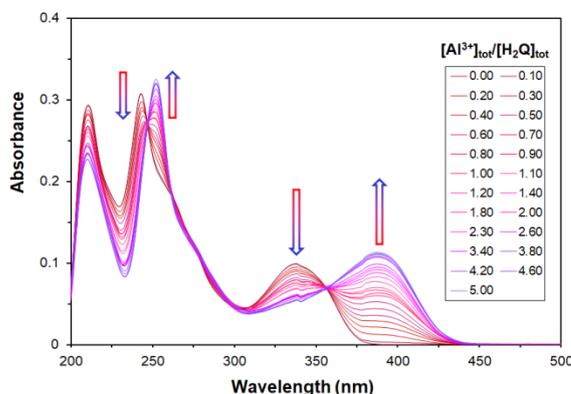
(b)

(a) Изменение спектров флуоресценции **27g** ($[27g]_{tot} = 9.9$ мкМ, MeCN) в ходе последовательного добавления $Al(ClO_4)_3$ (0–4 экв.). (б) Экспериментальная и расчётная кривые титрования $[Al^{3+}]_{tot}/[27g]_{tot}$ при $\lambda = 660$ нм.

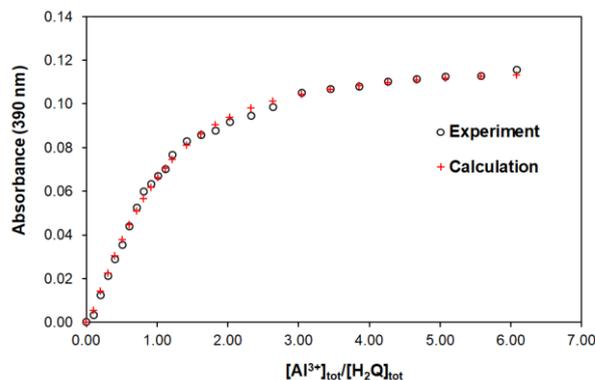
Титрование УФ и ФЛ проводилось, как описано выше для макроциклических рецепторов. Данные были подобраны с помощью программы Hyperquad.[249] Наилучшее соответствие было получено с помощью



$$\lg K_{11} = 5.58(3) \text{ (ФЛ)}$$

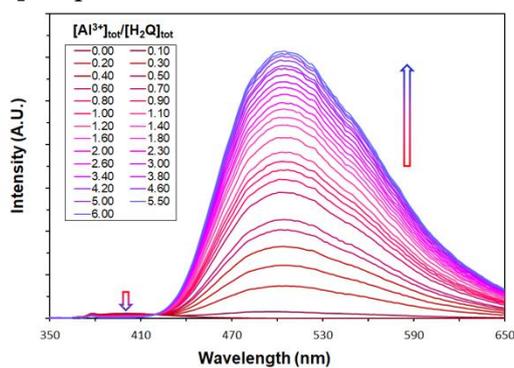


(a)

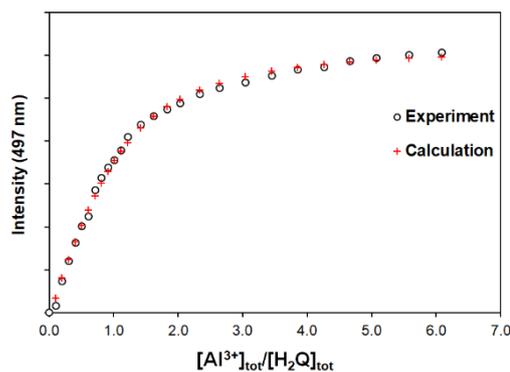


(б)

(a) Изменение спектров поглощения **10** ($[\mathbf{10}]_{\text{tot}} = 7.0 \text{ мкМ}$, MeCN) в ходе последовательного добавления $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3$ (0–5 экв.). (б) Экспериментальная и расчётная кривые титрования $[\text{Al}^{3+}]_{\text{tot}}/[\mathbf{10}]_{\text{tot}}$ при $\lambda = 320 \text{ нм}$.



(a)



(б)

(a) Изменение спектров флуоресценции **10** ($[\mathbf{10}]_{\text{tot}} = 7.0 \text{ мкМ}$, MeCN, $\lambda_{\text{ex}} = 320 \text{ нм}$) в ходе последовательного добавления $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3$ (0–6 экв.). (б) Экспериментальная и расчётная кривые титрования $[\text{Al}^{3+}]_{\text{tot}}/[\mathbf{10}]_{\text{tot}}$ при $\lambda = 660 \text{ нм}$.

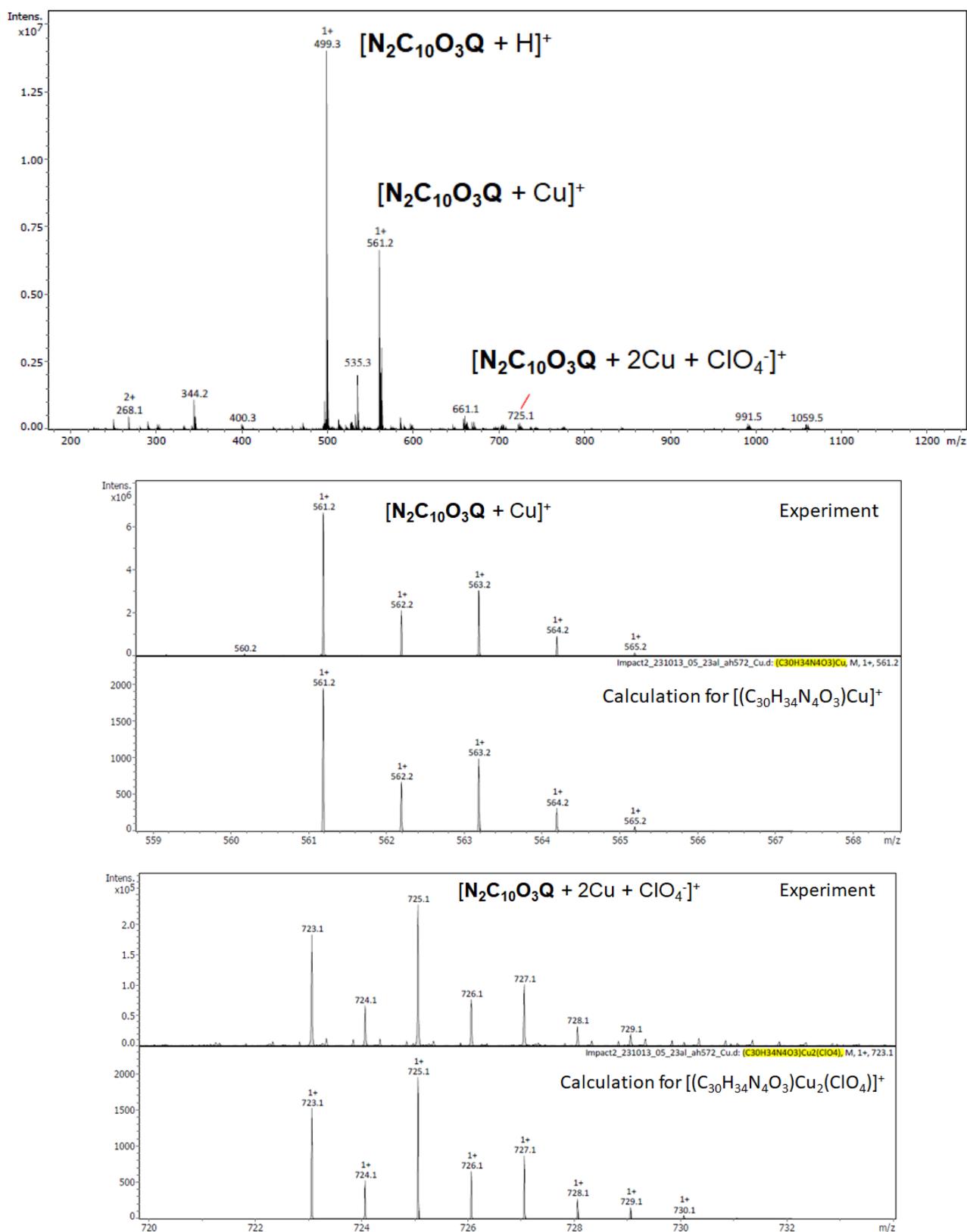
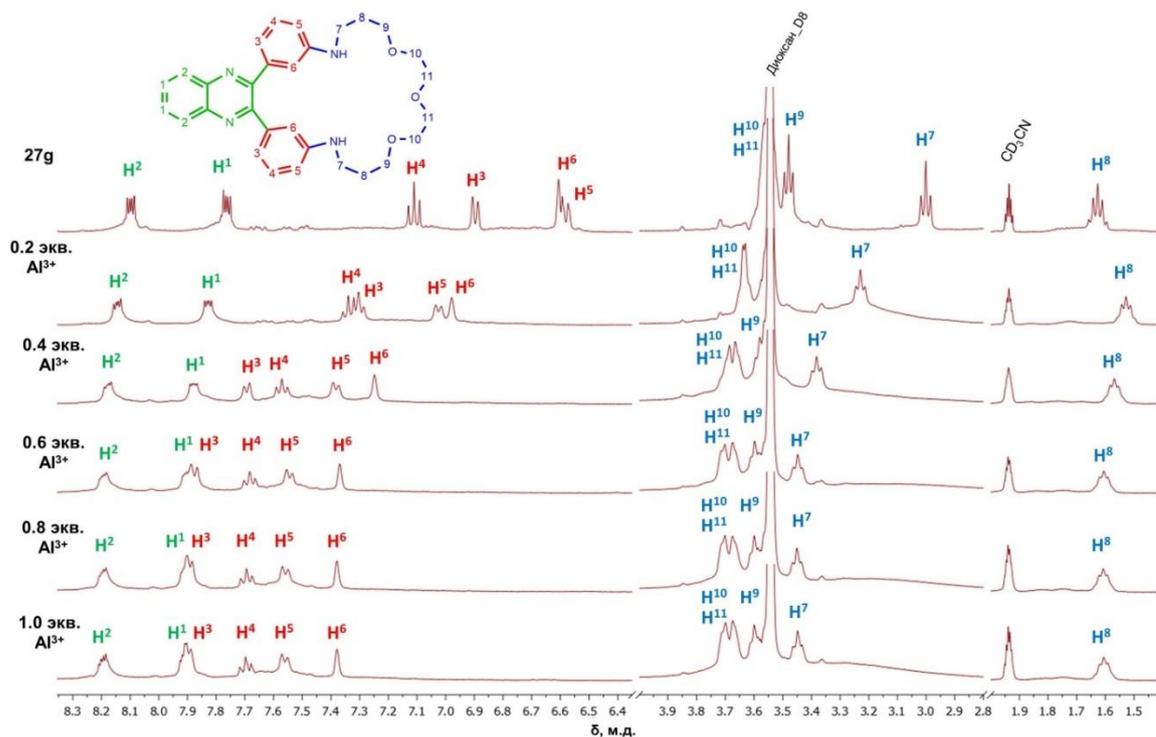
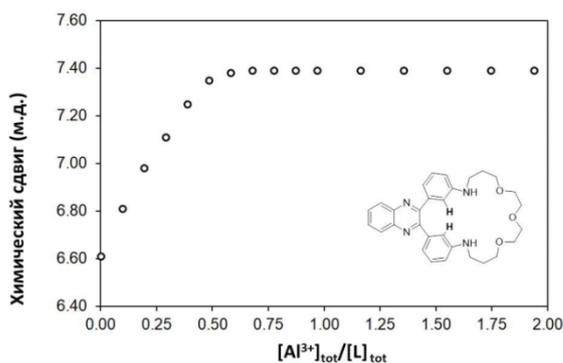


Fig. S33. Масс-спектр ЕСИ раствора **27g** в MeCN (10^{-4} M) и 1 экв. of $Cu(ClO_4)_2$. The solution was diluted 100-fold with MeOH before performing the analysis.

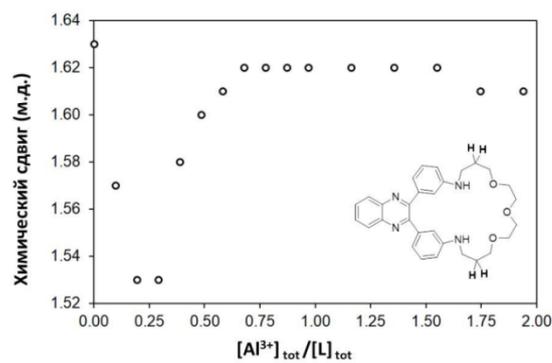
Приложение 8.



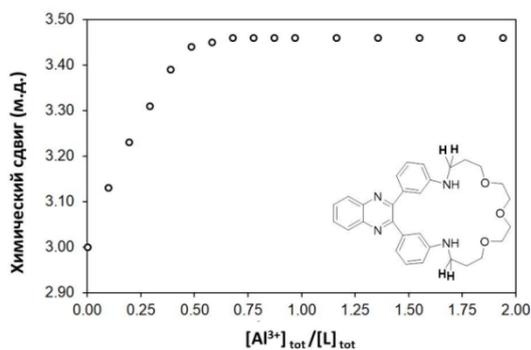
Спектры ЯМР ^1H **27g** в CD_3CN в присутствии различных количеств перхлората алюминия(III).



(a)



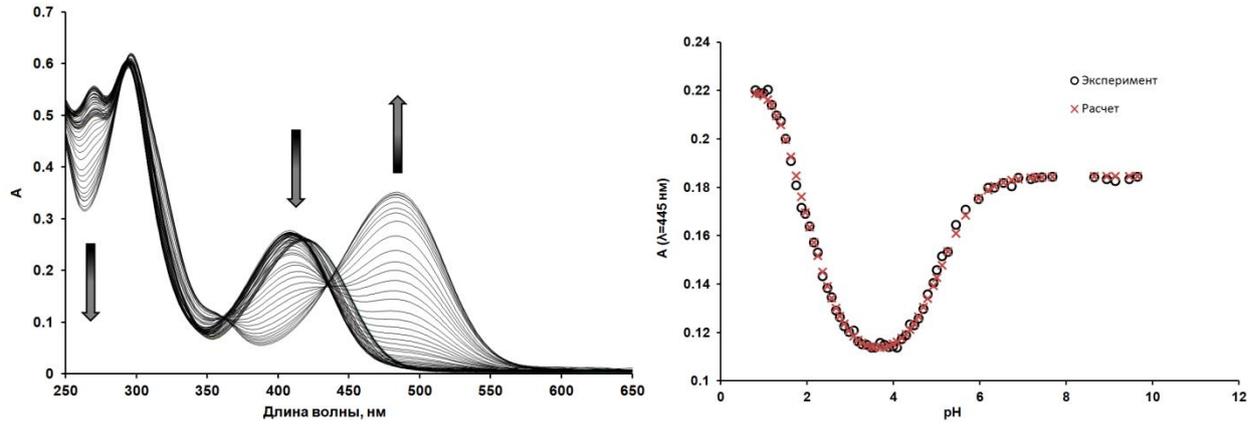
(б)



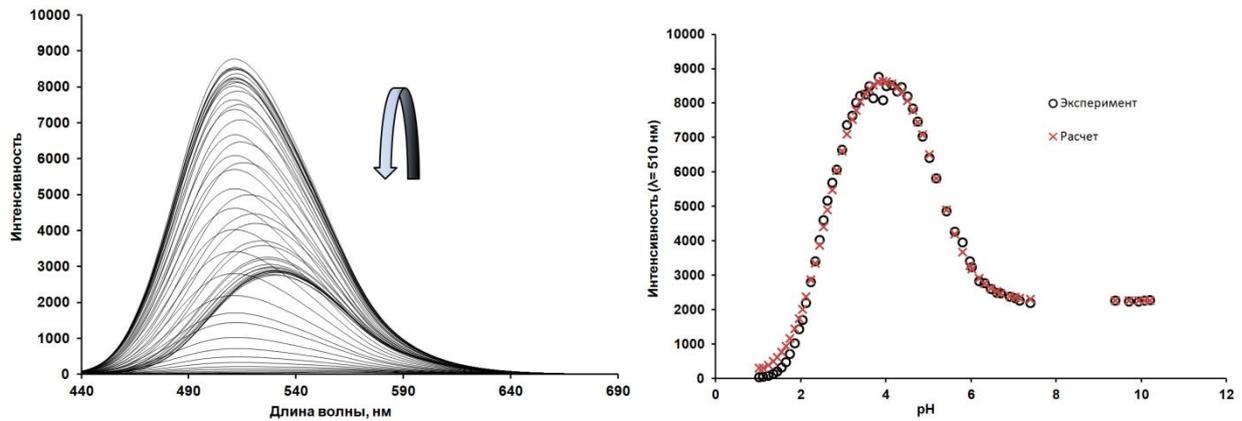
(в)

Зависимость химического сдвига сигнала протонов в положении 2 фенильного кольца (а), CH_2 группы (б) и CH_2N (в) от количества добавленного перхлората бария(II).

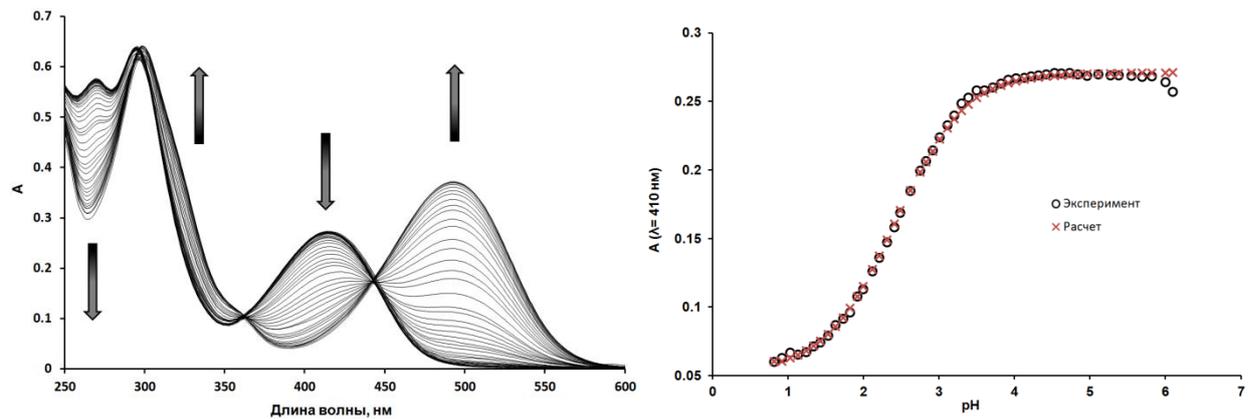
Приложение 9.



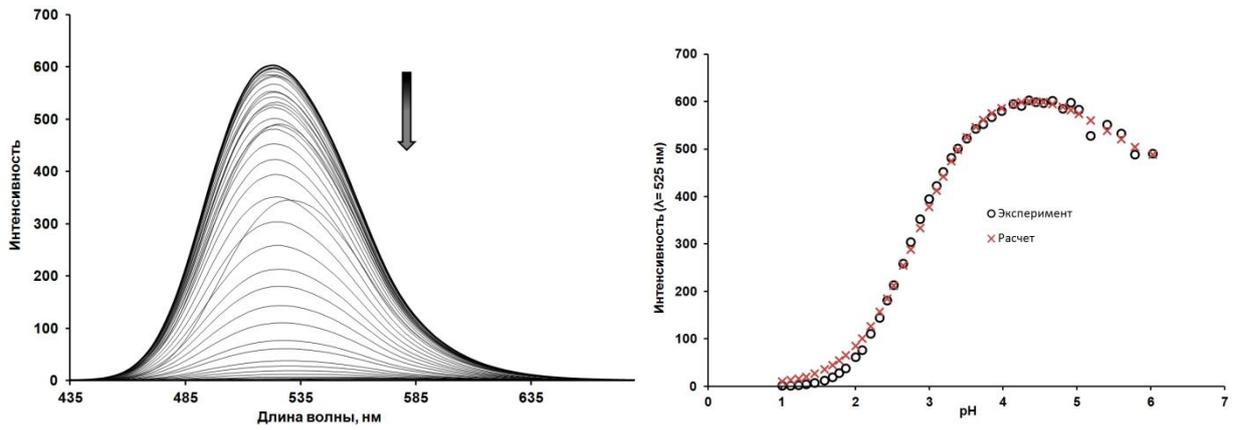
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **37** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



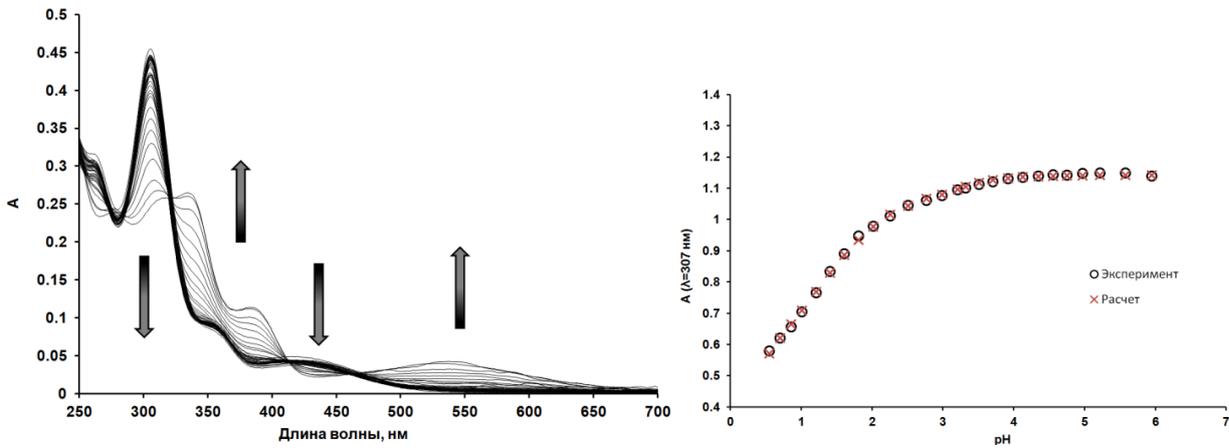
Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **37** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



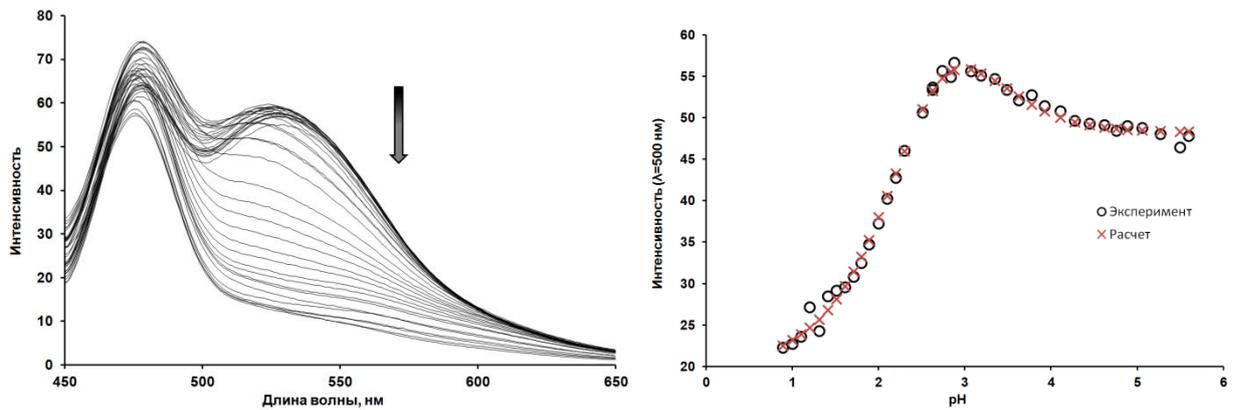
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **38** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



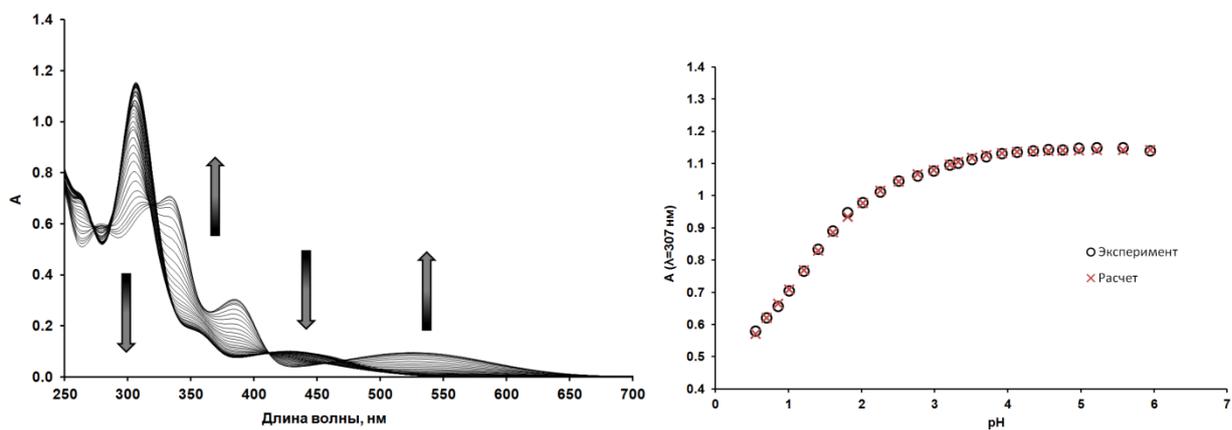
Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **38** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



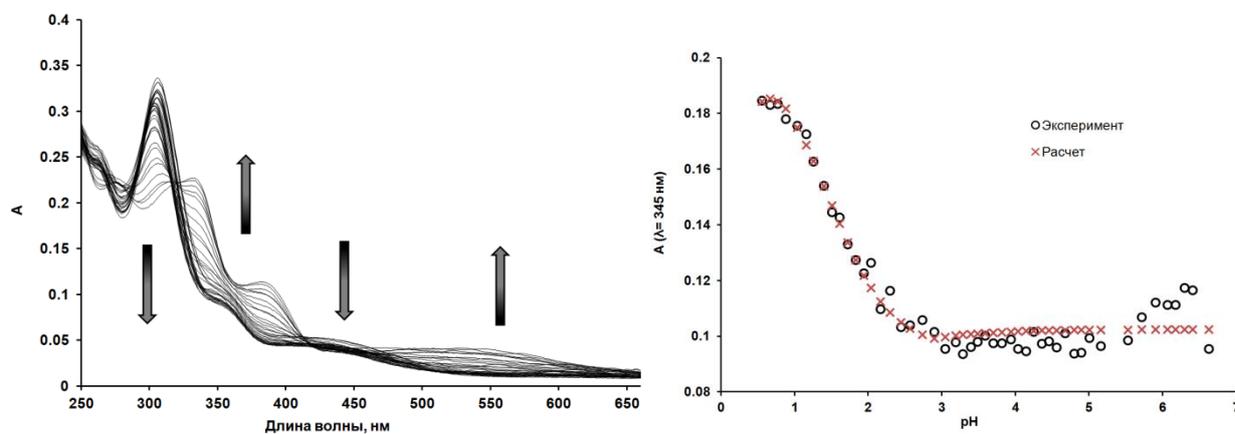
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **39** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **39** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



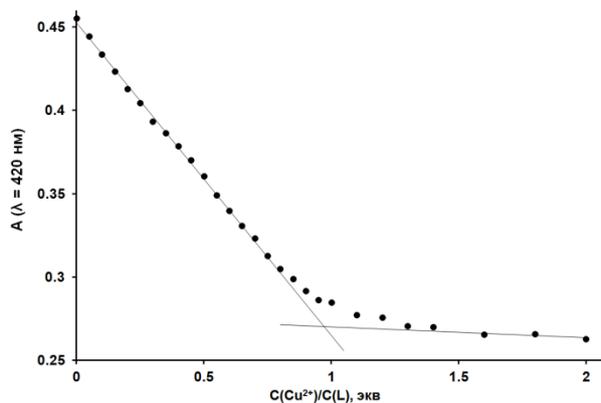
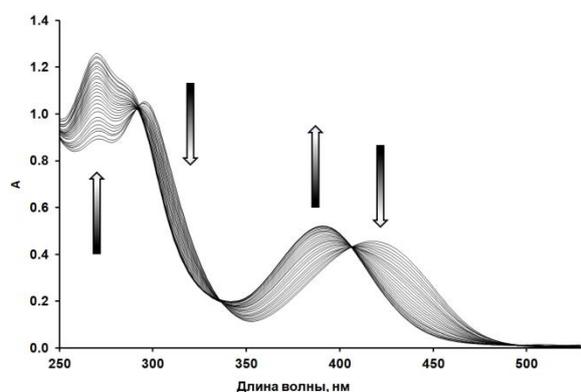
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **40** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.



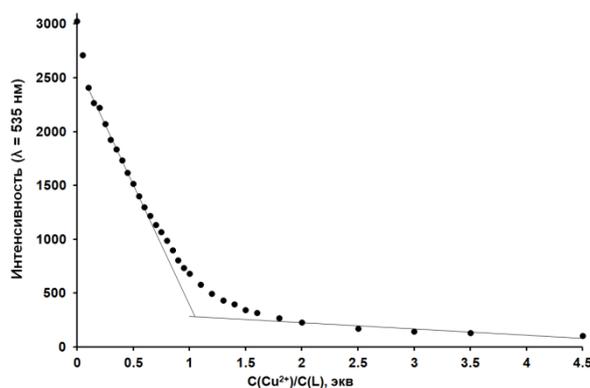
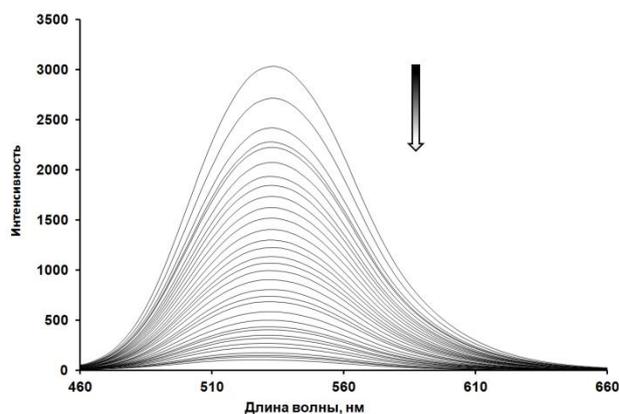
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **41** при различных значениях pH и кривая титрования. Стрелки показывают изменение спектров от щелочного pH к кислому.

Приложение 10.

Спектрофотометрические и флуориметрические титрования лигандов **36** перхлоратом меди(II) в воде (спектры и кривые титрования).



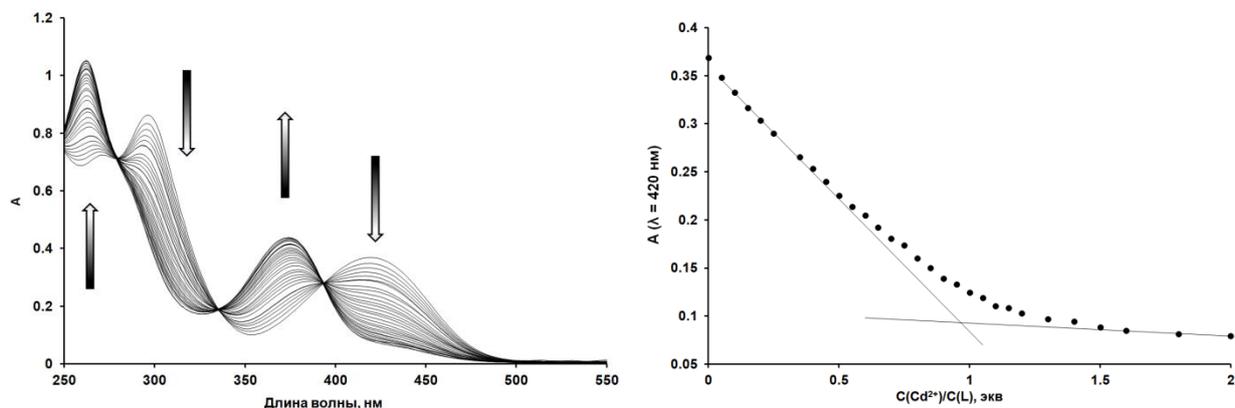
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **36** при добавлении раствора меди(II) и кривая титрования.



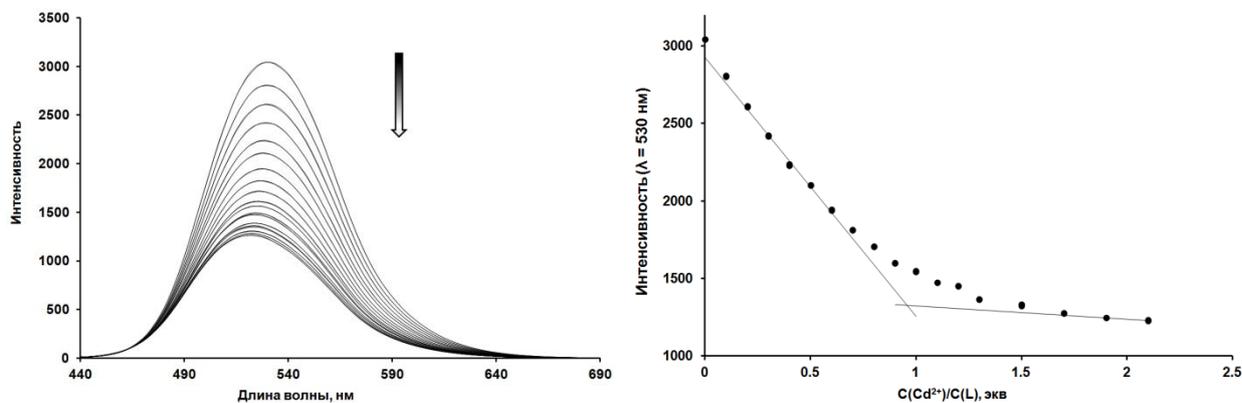
Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **36** при добавлении раствора меди(II) и кривая титрования.

Приложение 11.

Спектрофотометрические и флуориметрические титрования лиганда **37** перхлоратом кадмия(II) в воде (спектры и кривые титрований).

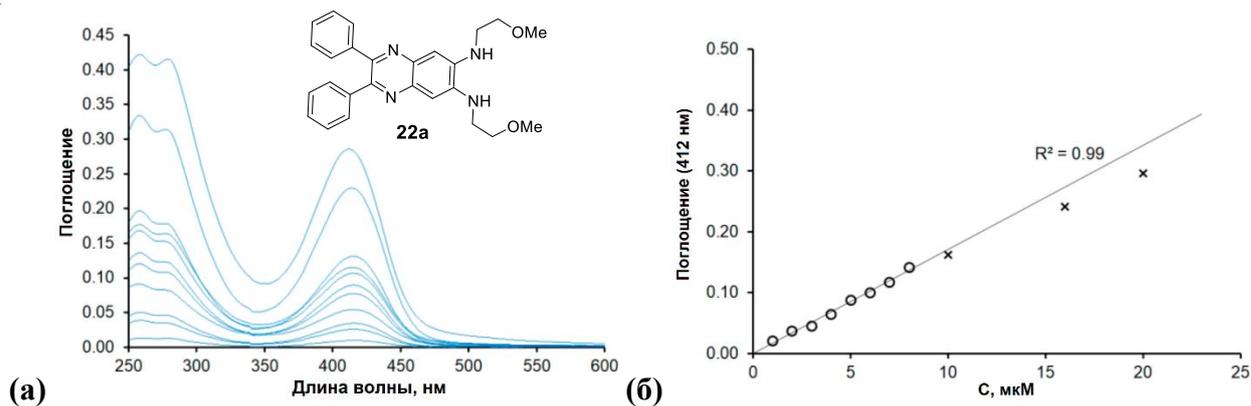


Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **37** при добавлении раствора кадмия(III) и кривая титрования.

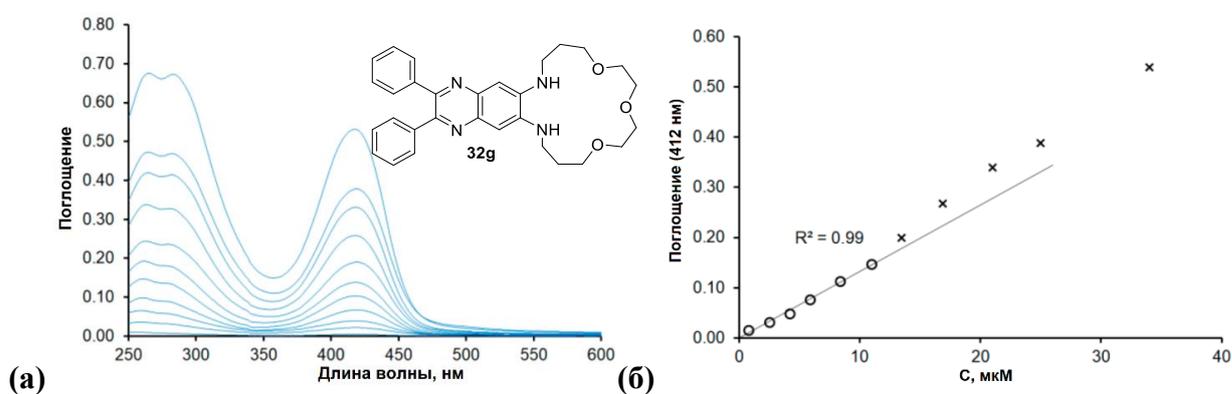


Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **37** при добавлении раствора кадмия(II) и кривая титрования.

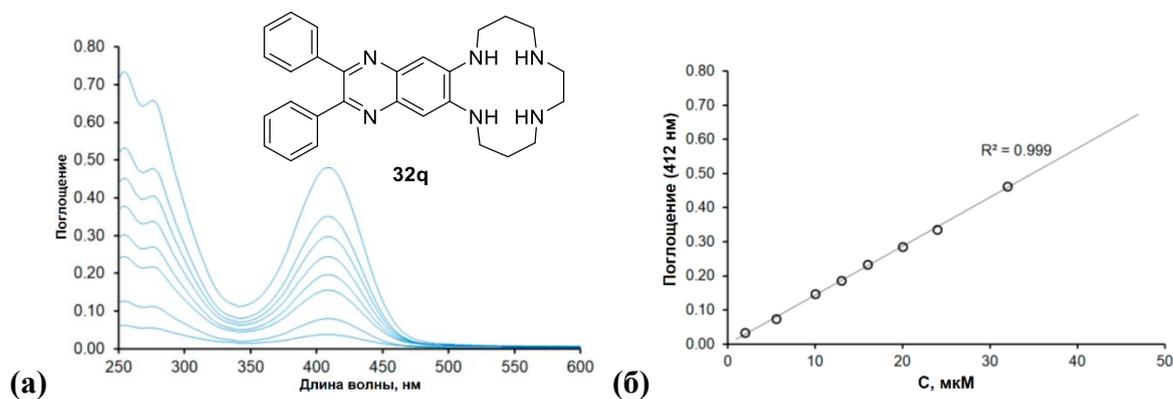
Приложение 13.



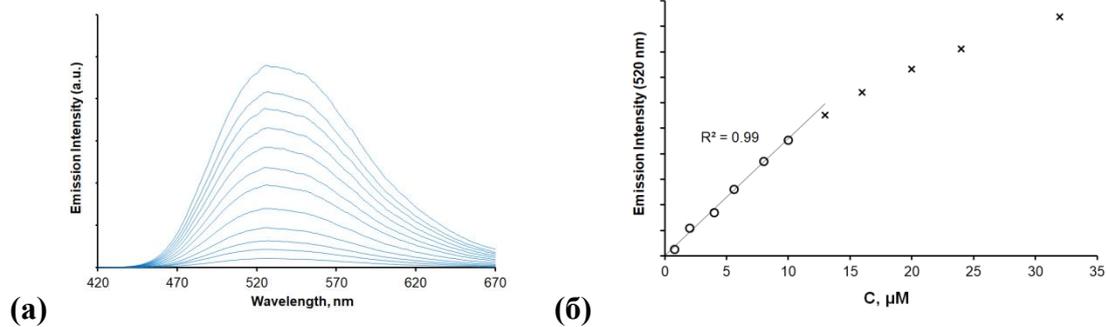
Спектры поглощения **(а)** макроцикла **22а** в водной среде. **(б)** Зависимость поглощения макроцикла **22а** ($\lambda = 412$ нм) от концентрации в водной среде (рН = 6).



Спектры поглощения **(а)** макроцикла **32g** в водной среде. **(б)** Зависимость поглощения макроцикла **32g** ($\lambda = 412$ нм) от концентрации в водной среде (рН = 6).

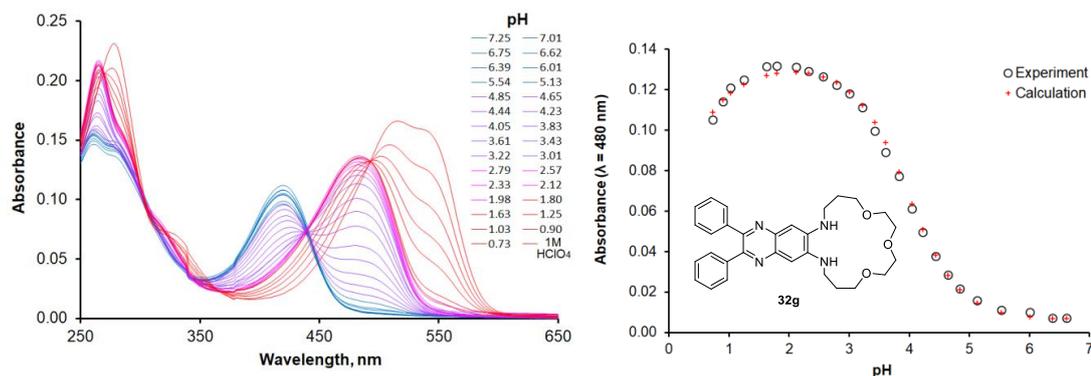


Спектры поглощения **(а)** макроцикла **32q** в водной среде. **(б)** Зависимость поглощения макроцикла **32q** ($\lambda = 412$ нм) от концентрации в водной среде (рН = 6).

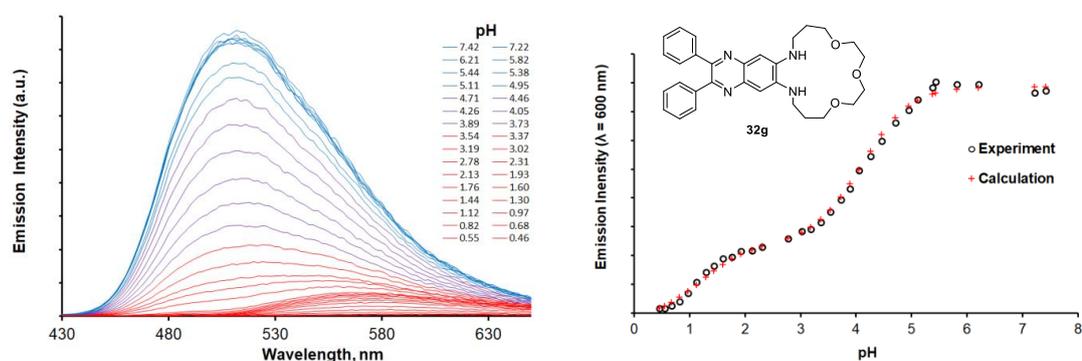


Спектры флуоресценции **(а)** макроцикла **32q** в водной среде. **(б)** Зависимость интенсивности флуоресценции макроцикла **32q** ($\lambda = 520$ нм) от концентрации в водной среде (pH = 6).

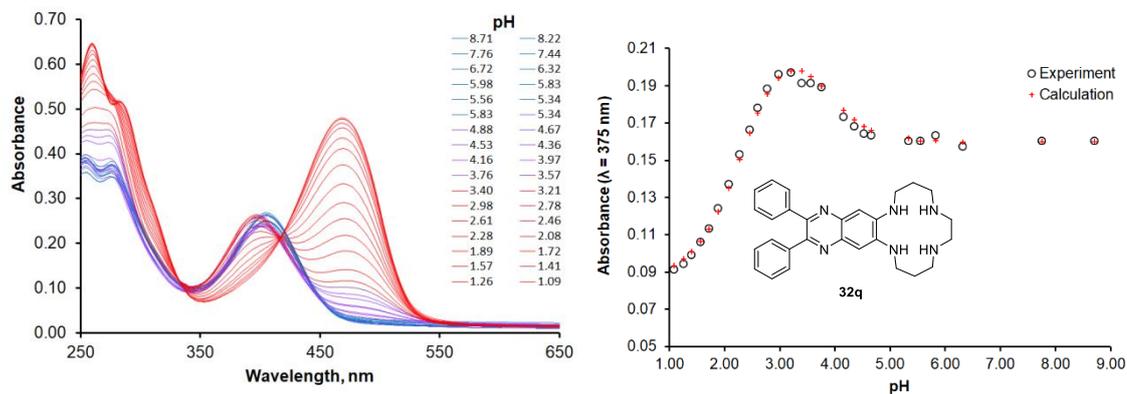
Приложение 14.



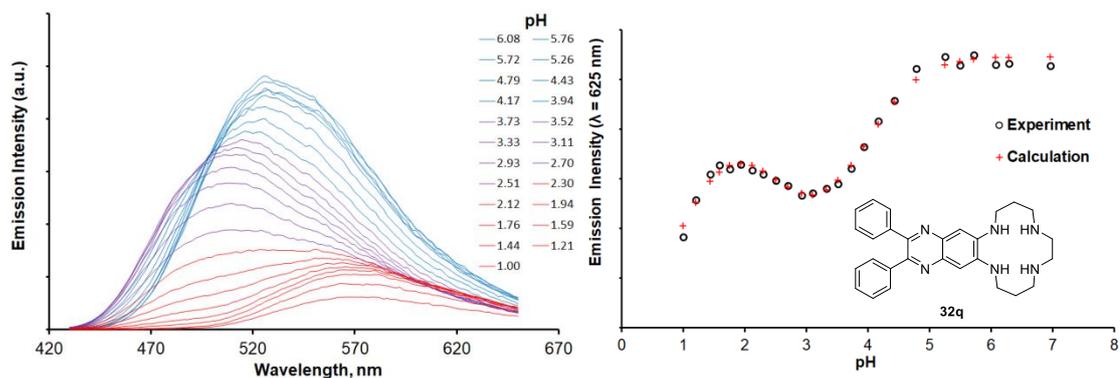
Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **32g** при различных значениях pH и кривая титрования. ($[\mathbf{32g}]_{\text{tot}} = 8.4 \mu\text{M}$, 1 об% MeOH, $I = 0.1 \text{ M NaClO}_4$, pH = 0 – 7.3). Синим цветом обозначен нейтральный pH, красным – кислый. Изменение поглощения в зависимости от значения pH при $\lambda = 480$ nm.



Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **32g** при различных значениях pH и кривая титрования. ($[\mathbf{32g}]_{\text{tot}} = 4.2 \mu\text{M}$, 0.5 об% MeOH, $I = 0.1 \text{ M NaClO}_4$, $\lambda_{\text{ex}} = 420$ nm, pH = 0.5 – 7.4). Синим цветом обозначен нейтральный pH, красным – кислый. Изменение интенсивности флуоресценции в зависимости от значения pH при $\lambda = 600$ nm.



Изменение спектров поглощения водного раствора лиганда **32q** при различных значениях pH и кривая титрования. ($[\mathbf{32q}]_{\text{tot}} = 31.1 \mu\text{M}$, $I = 0.1 \text{ M NaClO}_4$, pH = 1.1 – 8.8). Синим цветом обозначен нейтральный pH, красным – кислый. Изменение поглощения в зависимости от значения pH при $\lambda = 375$ nm.



Изменение спектров флуоресценции водного раствора лиганда **32q** при различных значениях pH и кривая титрования. ($[\mathbf{32q}]_{\text{tot}} = 8.04 \mu\text{M}$, $I = 0.1 \text{ M NaClO}_4$, $\lambda_{\text{ex}} = 420 \text{ nm}$, $\text{pH} = 1.0 - 6.1$). Синим цветом обозначен нейтральный pH, красным – кислый. Изменение интенсивности флуоресценции в зависимости от значения pH при $\lambda = 625 \text{ nm}$.

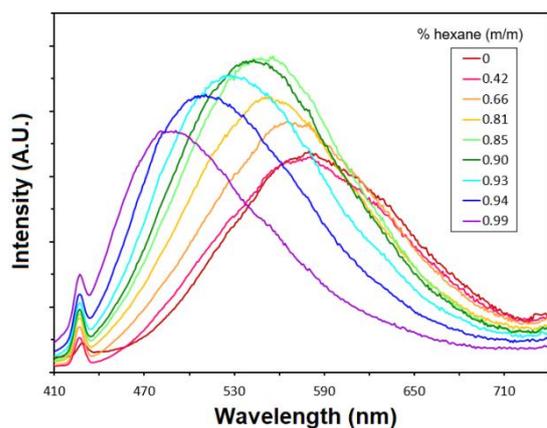
Приложение 15.

Жёлто-зеленоватые (прозрачно-зелёные под диодом 365 нм) игольчатые кристаллы **27f**, подходящие для рентгеноструктурного анализа монокристаллов, были получены путем медленной диффузии толуола в раствор макроцикла в дихлорметане при 4 °С. PCA **27f** был проведен на дифрактометре Bruker D8 Quest (излучение MoK α , ω и ϕ -сканирование), данные о кристаллах и параметры приведены в таблице. Структура установлена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении по F². Два атома углерода фрагмента алкильной разупорядочены по двум позициям с замещениями 0.7/0.3. Все расчёты были выполнены с использованием программного обеспечения HELXTL10, 11 и Olex212. Координаты атомов, длины, углы и тепловые параметры размещены в Кембриджском центре кристаллографических данных с номером депонирования CDC 2312920, они доступны на сайте ww.ccdc.cam.ac.uk.

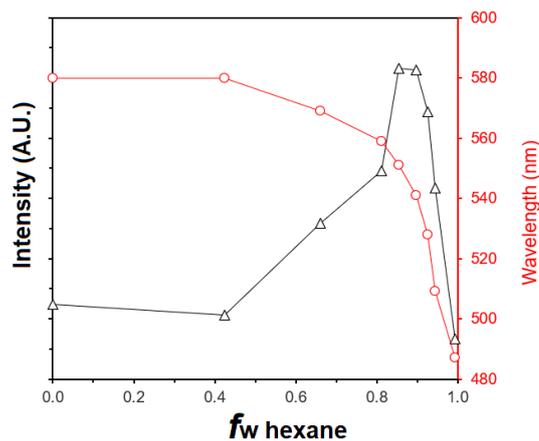
Данные рентгеноструктурного анализа макроцикла **27f**.

Формула	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃
M	470.56
Температура, К	100(2)
Система	Моноклиная
Пространственная группа	P2 ₁ /c
<i>a</i> , Å	13.6697(5)
<i>b</i> , Å	10.2676(4)
<i>c</i> , Å	18.2714(7)
β , deg.	109.3910(10)
<i>V</i> , Å ³	2419.01(16)
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	4, 1
ρ_{calc} , г/см ³	1.292
$\mu(\text{MoK}\alpha)$, мм ⁻¹	0.085
<i>F</i> (000)	1000
$\theta_{\text{min}}-\theta_{\text{max}}$, град.	1.579–30.585
Число отражений	39741
Число уникальных отражений (<i>R</i> _{int})	7421 (0.0640)
Число отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	5697
Число оптимизированных параметров	342
<i>R</i> -фактор (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ = 0.0585 ωR ₂ = 0.1528
<i>R</i> -фактор (все отражения)	<i>R</i> ₁ = 0.0746 ωR ₂ = 0.1669
GOOF	1.063
$\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}$, e/Å ³	0.643/–0.552

Приложение 16.



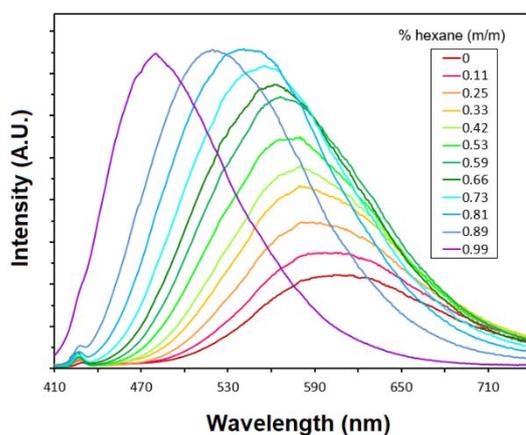
(a)



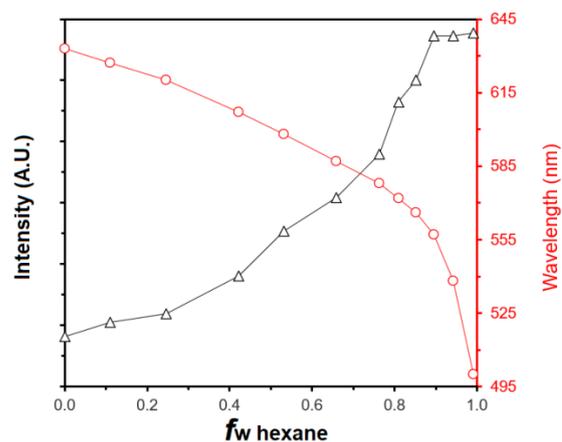
(б)

Спектры флуоресценции **27d** в смеси CH_2Cl_2 -гексан при разном соотношении растворителей.

(б) Изменение положения максимума и интенсивности флуоресценции **27d** в зависимости от соотношения растворителей в смеси.



(a)



(б)

Спектры флуоресценции **27f** в смеси CH_2Cl_2 -гексан при разном соотношении растворителей.

(б) Изменение положения максимума и интенсивности флуоресценции **27f** в зависимости от соотношения растворителей в смеси.