На правах рукописи

ВАЛИЕВА МАРИЯ ИГОРЕВНА

НОВЫЕ «PUSH-PULL» ФЛУОРОФОРЫ НА ОСНОВЕ С6-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 5-АРИЛ-(2,2’-БИ)ПИРИДИНОВ, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Специальность: 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

КАЗАНЬ - 2024

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии, а также в Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» и в ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН

Научный руководитель: доктор химических наук
Копчук Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Розенцвейг Игорь Борисович,
доктор химических наук, доцент, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений.

Мамедова Вера Леонидовна,
кандидат химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова**».

Защита диссертации состоится **16 октября 2024 г.** в **14** часов на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: г. Казань, ул. Ак. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iopc.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ученому секретарю совета.

Автореферат разослан «26» августа 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.225.01, к.х.н. А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Флуорофоры, основанные на различных классах органических соединений, находят широкое практическое применение, например, в качестве химических сенсоров, красителей клеток и клеточных структур для исследований в области химической биологии и медицинской диагностики. Они также используются в органических светодиодах в качестве устройств отображения и сенсибилизаторов для солнечных элементов. Однако лишь немногие флуорофоры обладают оптимальными свойствами (длинноволновые максимумы поглощения, большой Стоксов сдвиг и высокий молярный коэффициент экстинкции в сочетании с высоким квантовым выходом) и, следовательно, имеют широкий практический потенциал. Поэтому поиск и оптимизация удобных методов получения новых флуорофоров/флуоресцентных красителей с улучшенными прикладными свойствами по-прежнему представляет значительный интерес. Однако, разработка новых флуорофорных каркасов остается очень сложной задачей. Так, на сегодняшний день часто используемые красители в биохимических исследованиях ограничены несколькими химическими классами, такими как производные родамина, BODIPY и кумарина. К сожалению, в настоящее время имеются лишь некоторые общие рекомендации по разработке новых красителей, в частности, за счет усиления “push−pull” эффекта достигается батохромный сдвиг максимумов поглощения и испускания. В этом аспекте 2,2’-бипиридин является достаточно хорошим каркасом для построения новых красителей благодаря своему электроноакцепторному характеру, т.к. в случае введения в его структуру электронодонорных заместителей возможно получение новых “push−pull” флуорофоров.

Однако анализ литературных данных показал, что синтетические подходы к таким бипиридинам ограничены и не всегда позволяют варьировать заместители в широких пределах. Следовательно, настройка их свойств и, соответственно, практического потенциала также не может быть реализована в полной мере. Таким образом, поиск и оптимизация удобных методов получения новых производных 2,2’-бипиридина, функционализированных электронодонорными заместителями, представляет значительный интерес.

Целью работы является поиск удобных и эффективных методов получения новых флуорофоров 2,2’-бипиридинового ряда с электронодонорными заместителями и изучение свойств полученных соединений. Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих **задач**:

- разработка удобных методов синтеза новых соединений 2,2’-бипиридинового ряда с электронодонорными заместителями в положении C6;
- изучение фотофизических свойств полученных соединений с использованием УФ-видимой спектрофотометрии, спектрофлуориметрии, измерения абсолютного квантового выхода флуоресценции, в т.ч. в растворителях различной полярности;
- анализ полученных данных с точки зрения выявления основных закономерностей «структура-свойства»;
- изучение возможности практического применения полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость. Разработаны эффективные методы синтеза (2,2’-би)пиридинов, имеющих в положении C6 такие электронодонорные группы, как остатки спиртов, тиофенолов, циклических аминов, полиароматических соединений, 2-тиенилы, 2-фурил, пиррол-2-илы, индол-3-илы, карбазол-3-илы с использованием «1,2,4-триазиновой» методологии. Показано, что в некоторых случаях желаемые (би)пиридины могут быть получены только при использовании повышенных температуры и давления на стадии превращения триазиного цикла в пиридиновый.

Впервые показано, что реакция Боджера 5-(3,4-диметокситиофен-2-ил)-1,2,4-триазинов, а также 3-(8-метоксихинолин-2-ил)-1,2,4-триазинов с 2,5-норборнадиеном в условиях автоклава протекает параллельно с деметилированием метоксигруппы соответственно по положению C3 тиофена или C8 хинолина. Для первого случая изучено влияние природы заместителя в положении C6 триазина на протекание процесса.

Обнаружено, что реакция 5-(2-фурил)-1,2,4-триазинов с 1-морфолиноциклопентеном сопровождается нуклеофильным замещением водорода в положении C6 на остаток морфолин-4-ила. Изучено влияние заместителей в положениях C3 и C5 триазина на возможность реализации данного процесса. Предложены вероятные механизмы обнаруженных превращений.

Продемонстрированы перспективные фотофизические свойства полученных C6-замещенных

(2,2’-би)пиридинов, показано влияние природы заместителей в их составе на свойства (диапазон излучения от синего до зеленого цвета). В ряде случаев доказан “push−pull” характер новых флуорофоров, для соединения с остатком индол-3-ила показаны эффект агрегационно-индуцированной эмиссии и отклик на изменение значения pH среды, а также 6-(перилен-3-ил)-2,2’-бипиридины оказались пригодны для применения двухфотонного возбуждения.

Показана возможность использования соединений с остатками пиррол-2-ила, индол-3-ила и перилен-3-ила в качестве красителей для биовизуализации.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и систематизации литературных данных, касающихся цели и задач исследования; формировании на их основе литературного обзора; планирования, осуществления и описания экспериментальных синтезов; обработке и обсуждения их результатов; измерении фотофизических свойств полученных соединений; подготовке публикаций на их основе, а также представлении этих результатов на конференциях.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена применением необходимого набора инструментальных методов доказательства структуры органических соединений (ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа; в ряде случаев: РСА, абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии). Исследования проведены при использовании оборудования ЦКП «САОС» ИОС УрО РАН.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения (2,2’-би)пиридинов с электронодонорными заместителями в положении С6.
2. Новые процессы, протекающие параллельно реакции Боджера, а именно реакция деметилирования метоксигруппы в составе тиенильного и хинолинового заместителей, а также реакция нуклеофильного замещения водорода в положении С6 триазина на остаток морфолина.
3. Фотофизические свойства полученных соединений, в т.ч. в экспериментах по двухфотонному возбуждению.
4. Математический анализ явления сольватохромизма с использованием уравнения Липперта-Матаги и классификация сенсоров по степени ICT-состояния.
5. Способность полученных соединений окрашивать биологические объекты.

Апробация работы. Основное содержание работы изложено в 7 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах и изданиях, индексируемых в базах данных *Scopus* и *Web of Science*, а также в 4 тезисах докладов на международных конференциях. Результаты работы представлены на VI Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2022 г.) и VI-VII Международных конференциях «MOSM» (Екатеринбург, 2022 и 2023 гг.).

Объем и структура работы. Диссертация состоит из четырех разделов: введения, аналитического обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и заключения. Объем работы составляет 201 страница. Диссертация содержит 71 схему, 14 таблиц и 37 рисунков. Библиографический список состоит из 200 наименований.

Благодарности. Автор выражает сердечную благодарность и глубочайшую признательность за наставничество и поддержку научному руководителю д.х.н. Д.С. Копчуку; д.х.н. Г.В. Зырянову, к.х.н. О.С. Тания, к.х.н. А.Ф. Хасанову, к.х.н. А.П. Криночкину, к.х.н. И.Л. Никонову, к.х.н. И.А. Халымбадже, Е.С. Старновской, Я.К. Штайцу, Е.Д. Ладину, С.С. Рыбаковой, Е.А. Кудряшовой, Н.В. Словесновой и А.С. Минину (ИИФ УрО РАН) за выполнение экспериментов по биовизуализации, А.А. Калиничеву (ресурсный центр «Лазерные и оптические методы исследования веществ» при СПбГУ) за помощь при выполнении экспериментов по двухфотонному возбуждению, к.х.н. О.С. Ельцову и всему коллективу лаборатории структурных исследований и физико-химических методов анализа ХТИ УрФУ за проведение спектроскопии ЯМР; к.х.н. П. А. Слепухину, к.ф.-м.н. В.С. Гавико (ИФМ УрО РАН) и д.х.н. В.В. Шарутину (ЮУрГУ) за выполнение РСА; д.х.н. В.А. Мамедову (ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН) за помощь в обсуждении механизмов; заведующему кафедрой органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ, д.х.н., чл.-корр. РАН В.Л. Русинову, директору ХТИ УрФУ, д.х.н., доценту М.В. Вараксину, директору НОиИЦХФТ, д.х.н., профессору А.Н. Козициной, директору ИОС УрО РАН, д.х.н. Е.В. Вербицкому, д.х.н., академику В.Н. Чарушину, д.х.н., академику О.Н. Чупахину, а также коллективам кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ и ИОС УрО РАН за помощь и поддержку при проведении диссертационного исследования.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-10205), а также Министерства науки и Высшего образования РФ (мегагрант в рамках 220 Постановления Правительства РФ, соглашение № 075-15-2022-1118 от 29.06.2022 г.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы изложены в трех разделах. В первом разделе приводится обзор литературных данных, посвященный методам синтеза соответствующих С6-функционализированных 2,2’-бипиридинов. Во втором разделе описаны методы получения новых флуорофоров 2,2’-бипиридинового ряда и их прикладные свойства. В третьем разделе приводятся экспериментальные данные.

1 Общая стратегия синтеза целевых соединений

Использованный синтетический подход к производным 2,2’-бипиридинов основан на применении «1,2,4-триазиновой» методологии. Он заключается в функционализации 1,2,4-триазинов **I** или их 4-оксидов **II** в результате реакций нуклеофильного замещения водорода или легкоуходящих групп с последующей трансформацией 1,2,4-триазинового цикла соединений **III** в пиридиновый и, в ряде случаев, дальнейшей модификации функциональных групп в составе продуктов **IV** (схема 1).

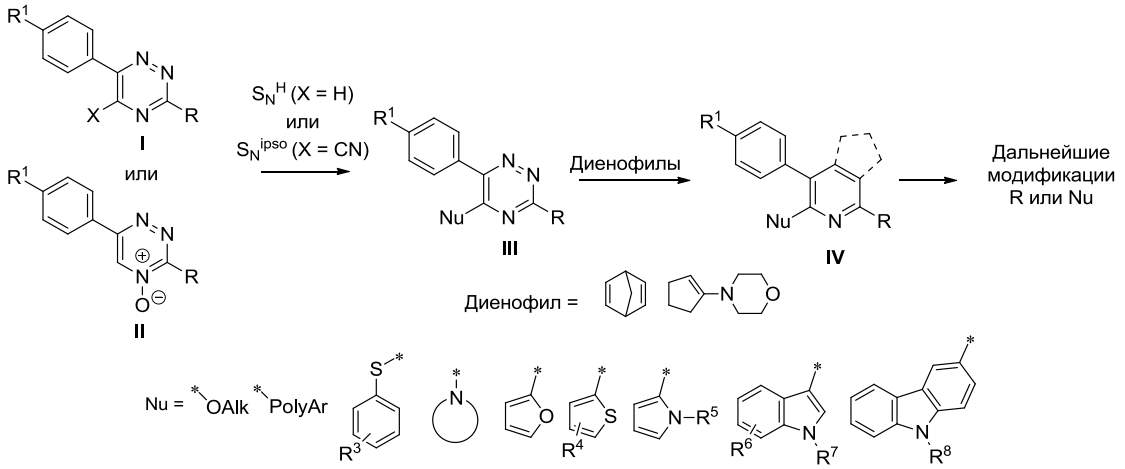


Схема 1

2. Синтез и фотофизические свойства (2,2’-би)пиридинов с остатками спиртов в положении С6

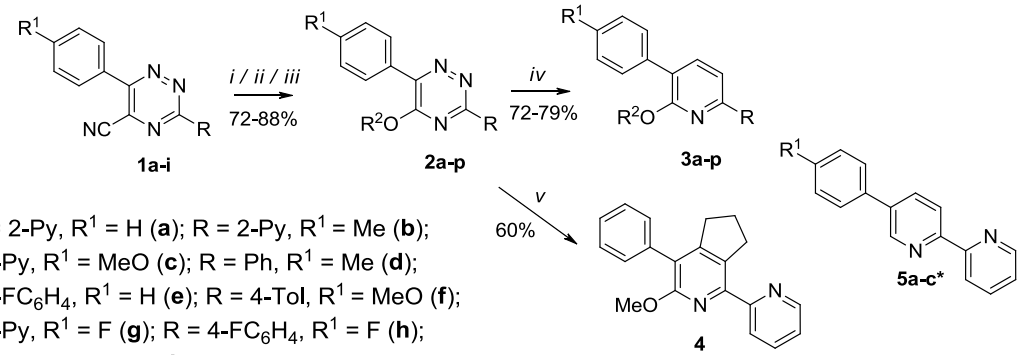
Нами был разработан удобный синтетический подход к 2,2’-бипиридиновым флуорофорам, содержащим в *α*-положении различные алкоксигруппы. В качестве исходных соединений были использованы 5-циано-1,2,4-триазины **1**. Введение алкоксигруппы было выполнено путем нуклеофильного *unco*-замещения цианогруппы в различных условиях (схема 2).

Попытки реализации дальнейшей реакции 6-алкокситриазинов **2** с 2,5-норборнадиеном в качестве диенофила в ”классическом” варианте, а именно при кипячении в высококипящих органических растворителях (толуол, *о*-ксилол, 1,2-дихлорбензол) не привели к положительному результату. А использование еще более высококипящих растворителей (например, дифенилового эфира или 1,2,3-трихлорбензола) нерационально ввиду значительных трудностей при дальнейшем выделении продуктов. С другой стороны повышение температуры процесса может быть также достигнуто и при использовании традиционных для реакций Боджера растворителей, но в условиях повышенного давления в автоклаве, что и было использовано в рамках данной работы. Так, при реализации взаимодействия в 1,2-дихлорбензоле при температуре 215 °С продукты **3** были успешно получены.

В реакции с избытком 1-морфолиноциклопентена в отсутствие растворителя 5-метокси-1,2,4-триазин **2a** образует циклопентеноаннелированный 2,2’-бипиридин **4** (схема 2).

Здесь и далее фотофизические характеристики новых соединений были изучены в ацетонитриле (MeCN), поскольку в этом случае исключается возможность искажения результатов за счет протонирования. Соединения **3** и **4** демонстрировали в ацетонитрильных растворах один основной максимум поглощения в области 308-333 нм; при этом спектры испускания имели один максимум в диапазоне 361-397 нм (данные для некоторых соединений представлены в табл. 1). Сопоставление этих параметров с ранее опубликованными для 6-незамещенных 5-арил-2,2’-

бипиридинов с аналогичным заместителем в положении C5 **5a-c** показало, что введение алкоксигруппы в положение C6 приводит к батохромному сдвигу максимумов поглощения и испускания, а также (в ряде случаев) к увеличению квантового выхода люминесценции (например, в случае соединения **3a** его значение увеличилось с 3.2% до 57.3% по сравнению с **5c**). Конденсация циклопентенового фрагмента к пиридиновому циклу приводит к некоторому снижению интенсивности люминесценции (соединение **4**, квантовый выход 26.4% при значении 57.3% в случае бипиридина **3a**).



1: R = 2-Py, R^1 = H (**a**); R = 2-Py, R^1 = Me (**b**); R = 2-Py, R^1 = MeO (**c**); R = Ph, R^1 = Me (**d**); R = 4-FC_6H_4, R^1 = H (**e**); R = 4-Tol, R^1 = MeO (**f**); R = 2-Py, R^1 = F (**g**); R = 4-FC_6H_4, R^1 = F (**h**); R = 4-Tol, R_1 = MeO (**i**);

2, 3: R = 2-Py, R^1 = H, R^2 = $C_{14}H_{29}$ (**a**); R = 2-Py, R^1 = H, R^2 = Me (**b**); R = 2-Py, R^1 = H, R^2 = -$CH_2CF_2CHF_2$ (**c**); R = 2-Py, R^1 = H, R^2 = -$CH_2(CF_2)_3CHF_2$ (**d**); R = 2-Py, R^1 = H, R^2 = -$CH_2(CF_2)_5CHF_2$ (**e**); R = 2-FC_6H_4, R^1 = H, R^2 = Pr (**f**); R = 2-Py, R^1 = Me, R^2 = Me (**g**); R = 2-Py, R^1 = Me, R^2 = -$CH_2(CF_2)_5CHF_2$ (**h**); R = Ph, R^1 = Me, R^2 = -CH_2CF_3 (**i**); R = Ph, R^1 = Me, R^2 = Me (**j**); R = 2-Py, R^1 = MeO, R^2 = Me (**k**); R = 2-Py, R^1 = MeO, R^2 = $CH_2(CF_2)_5CHF_2$ (**l**); R = 2-Тиенил, R^1 = MeO, R^2 = Me (**m**); R = 4-Tol, R^1 = MeO, R^2 = Me (**n**); R = 2-Py, R^1 = F, R^2 = Me (**o**); R = 4-FC_6H_4, R^1 = F, R^2 = Et (**p**);

5: R^1 = H (**a**); R^1 = Me (**b**); R^1 = MeO (**c**);

Реагенты и условия: i: $C_{14}H_{29}OH$ или R^FOH, 150 °C, solvent-free, 10 ч; *ii*: CF_3CH_2OH, NaH, THF, 20 °C, 2 ч; *iii*: R_2OH, Na, t°, 5 мин, затем 20 °C, 1 ч; *iv*: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 215 °C, 18 ч; *v*: 1-морфолиноциклопентен, 200 °C, solvent-free, 8 ч

Схема 2

Также нами были изучены фотофизические свойства соединений **3k,l** в семи растворителях различной полярности, в результате чего был зафиксирован незначительный батохромный сдвиг максимума испускания при переходе от циклогексана к метанолу, что позволило сделать вывод о слабом “push−pull” эффекте для данной группы флуорофоров.

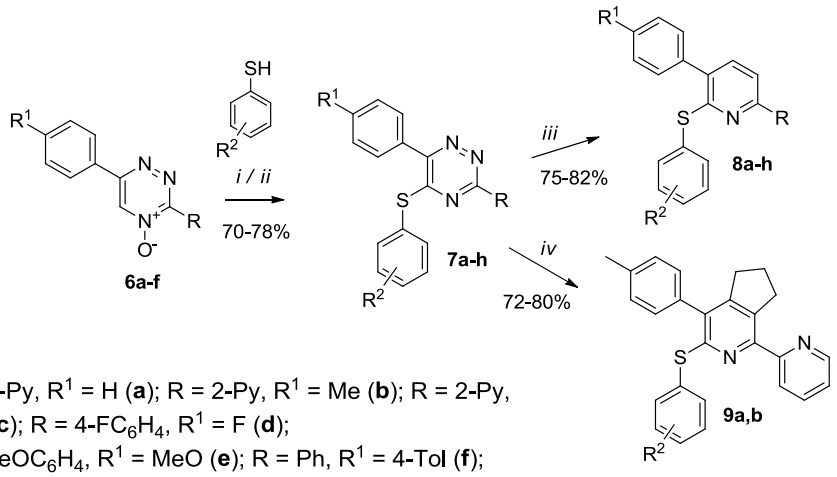
Таблица 1. Фотофизические свойства соединений **3** и **4**

№	$\lambda_{погл.}$, нм[a]	$\lambda_{исп.}$, нм[b]	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %[c]
5a*	298	357	59	3.2
3a	318	369	51	57.3
3c	312	362	38	52.0
3d	224, 312	361	49	49.6
3e	224, 311	361	50	45.9
5b*	302	360	58	17.0
3g	234, 319	374	55	73.8
3h	315	368	53	67.6
5c*	309	399	90	89.0
3k	323	396	73	95.4
3l	320	395	75	99.3
3o	316	368	49	57.3
4	314	368	54	26.4

Здесь и далее: [a]Максимум поглощения в MeCN при комнатной температуре; [b]Максимум испускания в MeCN при комнатной температуре; [c]Абсолютный квантовый выход; * *Tetrahedron*, **2008**, 64, 8963.

3. Синтез и фотофизические свойства (2,2'-би)пиридинов с остатками тиофенолов в положении C6

Следующий этап работы был посвящен получению (би)пиридинов с остатками тиофенолов в *α*-положении. На первой стадии синтеза было реализовано дезоксигенативное нуклеофильное замещение водорода в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов. За основу была взята ранее опубликованная методика (*Russ. Chem. Bull.*, **2001**, *50*, 1068). Однако, в случае триазиноксидов **6**, содержащих 2-пиридильный заместитель в положении C3, возникла необходимость модификации процедуры синтеза. Взаимодействие с диенофилами на последующей стадии в условиях, аналогичных используемым для синтеза соединений **3** и **4**, позволили получить соответствующие (би)пиридины **8** и **9** (схема 3).



6: R = 2-Py, R^1 = H (**a**); R = 2-Py, R^1 = Me (**b**); R = 2-Py, R^1 = F (**c**); R = 4-FC_6H_4, R^1 = F (**d**); R = 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = MeO (**e**); R = Ph, R^1 = 4-Tol (**f**);
7, 8: R = 2-Py, R^1 = H, R^2 = H (**a**); R = 2-Py, R^1 = Me, R^2 = H (**b**); R = 2-Py, R^1 = Me, R^2 = 3-MeO (**c**); R = 2-Py, R^1 = F, R^2 = 4-MeO (**d**); R = 4-FC_6H_4, R^1 = F, R^2 = H (**e**); R = 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = MeO, R^2 = 4-MeO (**f**); R = Ph, R^1 = Me, R^2 = H (**g**); R = Ph, R^1 = Me, R^2 = 4-OH (**h**);
9: R^2 = H (**a**); R^2 = 3-MeO (**b**);

Реагенты и условия: i: ТГФ, ТФУК, кипячение 30 мин, затем BzCl, кипячение 30 мин; *ii*: Ацетон, ТФУК, кипячение 5 мин, затем BzCl, кипячение 10 мин; *iii*: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 215 °C, 20 ч; *iv*: 1-морфолинциклопентен, solvent-free, 200 °C

Схема 3

Спектры поглощения и испускания некоторых соединений **8** и **9** показаны на рис. 1. Все спектры подобны и содержат две широкие полосы поглощения в ближней УФ-области с λ_{max} ~ 280 нм и λ_{max} ~ 325 нм. Спектры испускания люминофоров **8c** и **8d** содержат две полосы, относящиеся к следующим состояниям: локального возбуждения (LE) и внутримолекулярного переноса заряда (ICT). В то же время для соединений **8a**, **8b**, **9a** и **9b** спектры испускания были представлены в виде непрерывной неструктурированной полосы с максимумом 420-440 нм и со средним Стоксовым сдвигом около 100 нм. Такие характеристики позволяют отнести их к группе флуорофоров с преобладающим внутримолекулярным переносом заряда.

Квантовые выходы флуоресценции соединений **8-9** достигали 10.6%, максимальное значение наблюдалось для **9a**. Введение циклопентенового фрагмента в основном не влияет на данный параметр (табл. 2).

Таблица 2. Фотофизические свойства соединений **8**, **9**

№	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %
9a	250, 324	434	110	10.6
9b	281, 325	424	99	4.9
8a	251, 285, 325	423	98	4.9
8b	253, 286, 321	421	100	8.0
8c	253, 289, 323	364, 420	41	9.1
8d	285, 325	372, 418, 443	47	2.3

Для нескольких флуорофоров **8-9** было также проведено исследование влияния природы растворителя на флуоресцентное поведение. Для доказательства эффекта сольватохромии было использовано уравнение Липперта-Матаги: $\nu_A - \nu_F = 2(\mu_E - \mu_G)^2 \Delta f/(hca^3)$; $\Delta f = [(\varepsilon - 1)/(2\varepsilon + 1)] - [(n^2 - 1)/(2n^2 + 1)]$, где h – постоянная Планка; c – скорость света;

μ_E – дипольный момент в возбужденном состоянии; μ_G - дипольный момент в основном состоянии; a – радиус сферы; ε – диэлектрическая постоянная; n - показатель преломления.

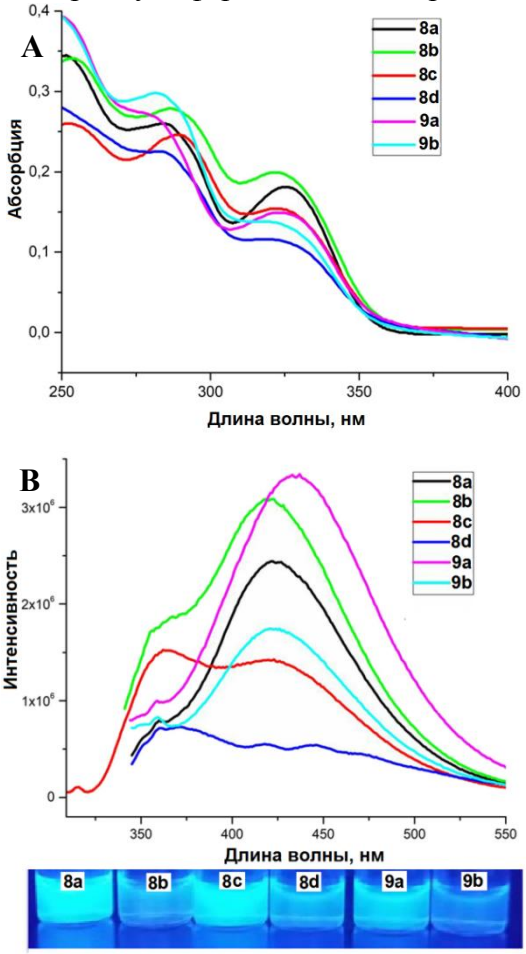


Рисунок 1 - Спектры поглощения (**A**) и испускания (**B**) соединений **8a-d**, **9a,b** в MeCN

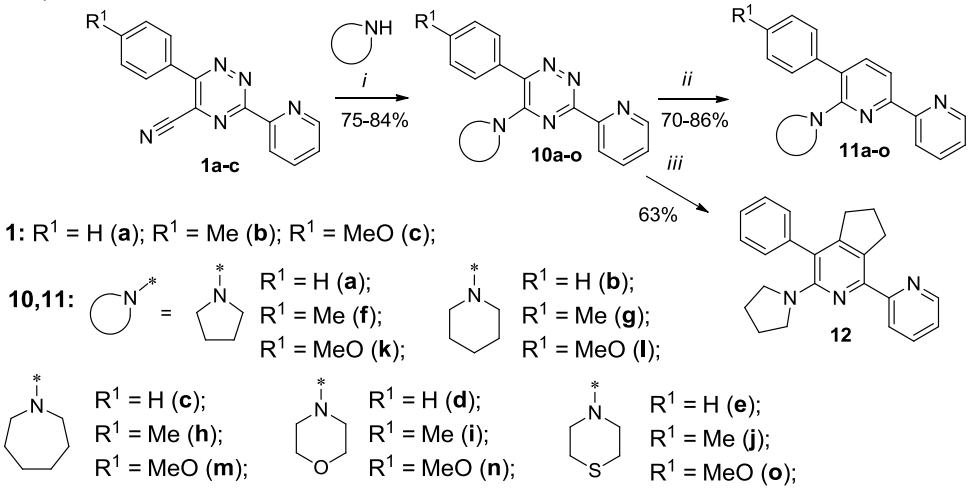
Оказалось, что для флуорофоров **8a** и **8b** графики Липперта-Матаги не подчиняются линейной зависимости во всем диапазоне полярности растворителей, и каждый график представлен двумя независимыми аппроксимирующими линиями, что указывает на существование двух различных возбужденных состояний. Напротив, сольватохромный сдвиг максимумов испускания для соединений **8c** и **8d** наблюдался только в областях неполярных и малополярных растворителей. Высокая степень аппроксимации обоих графиков Липперта-Матаги для **8c** и **8d** позволила определить разницу в дипольных моментах, которая составила 4.9 D и 7.2 D соответственно.

Таким образом, введение арилсульфанильной группы в положение C6 резко изменяет фотофизические свойства бипиридинов **8-9** в направлении усиления «push-pull» свойств по сравнению с 6-незамещенными (**5a-c**), а также 6-алкоксисодержащими аналогами **3** и **4**.

4. Синтез и свойства 2,2'-бипиридинов с остатками циклических аминов в положении C6

Следующим объектом исследования стали 2,2'-бипиридины с остатками циклических аминов в *α*-положении. Введение соответствующих фрагментов было выполнено в результате нуклеофильного *ипсо*-замещения цианогруппы в триазинах **1** в условиях отсутствия растворителя, как ранее было предложено нашей научной группой (*RSC Adv.*, **2017**, *7*, 9610).

Последующее взаимодействие триазинов **10** с 2,5-норборнадиеном было реализовано в условиях автоклава. При этом более сильный электронодонорный характер остатка амина по сравнению, например, с алкоксигруппой, обусловил необходимость более длительного проведения процесса. Было также установлено, что для синтеза бипиридинов **11** может быть применена однореакторная методика без выделения и очистки промежуточных продуктов **10**. Циклопентеноанелированный бипиридин **12** был получен аналогично вышерассмотренным примерам (схема 4).



Реагенты и условия: i: solvent-free, 150 °C, 8 ч;
ii: 2,5-Норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 215 °C, 24 ч;
iii: 1-Морфолиноциклопентен, solvent-free, 200 °C, 8 ч

Схема 4

Стоит отметить, что при уменьшении размера циклического амина до четырехчленного (азетидин) на стадии превращения триазинового цикла в пиридиновый наблюдается осмоление реакционной массы, в результате чего соответствующий бипиридин получен быть не может. Однако, при использовании изомера данного амина с экзоциклическим атомом азота (циклопропиламина) вышеописанная последовательность реакций может быть успешно реализована. На второй стадии реакция сопровождается образованием побочного продукта – 6-амино-2,2'-бипиридина **13** (схема 5).

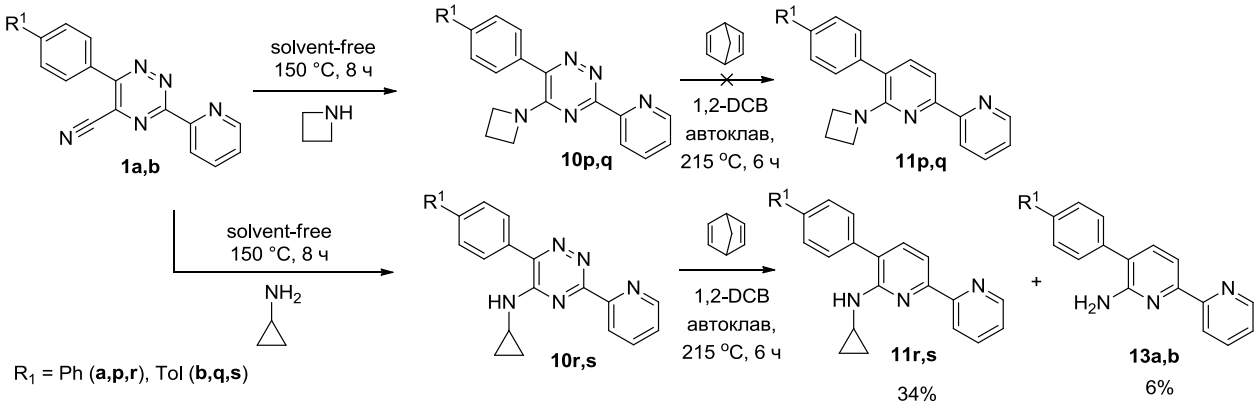


Схема 5

Спектры поглощения люминофоров **11** и **12** содержат две полосы с максимумами в диапазонах 250-273 нм и 338-360 нм. При этом не наблюдалось различий между флуорофорами, содержащими остаток морфолина и тиоморфолина, в то время как изменения в максимумах поглощения были обнаружены в случае бипиридинов, содержащих фрагмент пирролидина, пиперидина или азепана.

Введение остатков циклических аминов существенно повлияло на флуоресценцию соединений **11a-o**. В большинстве случаев спектры были представлены одной интенсивной и широкой полосой излучения с максимумами в области 432-456 нм, которые смещены в более длинноволновую область по сравнению с таковыми для аналогичных α-незамещенных 2,2'-бипиридинов, а также вышерассмотренных 6-алкокси- и 6-арилсульфанил-производных. Кроме того, введение фрагментов циклических аминов увеличивает значения Стоксова сдвига (до 113 нм), а также в ряде случаев имеет место значительное увеличение значений квантовых выходов флуоресценции (в частности, в случае соединения **11b** до 86.1%).

Для подтверждения «push-pull» характера соединений **11a-o** нами были изучены их фотофизические свойства в различных растворителях. Во всех случаях был обнаружен положительный сольватохромизм. Также для них была рассчитана разница дипольных моментов основного и возбужденного состояний, для всех флуорофоров **11** значения Δμ были менее 10 D, из чего можно сделать вывод об относительно слабом донорном эффекте фрагмента циклического амина в составе бипиридина.

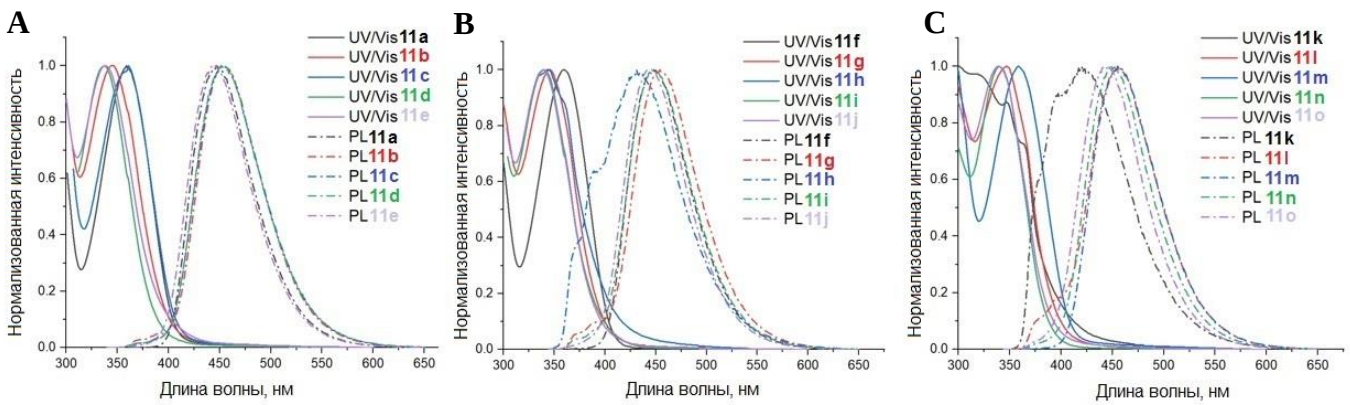


Рисунок 2 - Нормализованные спектры поглощения и испускания соединений **11a-e** (**A**), **11f-j** (**B**) и **11k-o** (**C**) в MeCN

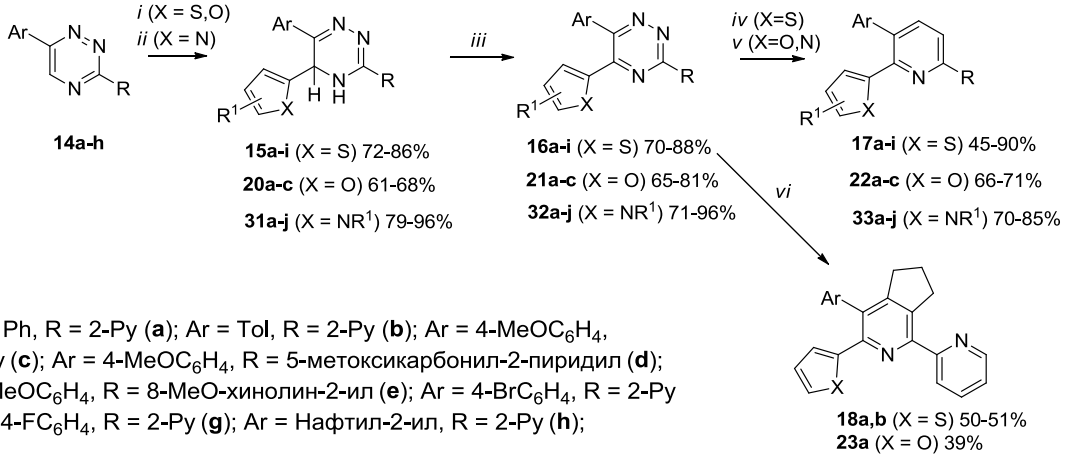
Таблица 3 - Фотофизические свойства соединений **11, 12**

№	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %
11a	256, 357	446	89	30.1
11b	345	458	113	86.1
11c	260, 358	455	97	50.2
11d	260, 337	450	113	57.2
11e	253, 339	447	108	57.3
11f	$347, 362_{пл}$	389	42	40.9
11g	$343\text{-}363_{плато}$	370, 390, 451	98	42.6
11h	$257, 343–360_{плато}$	369, 389, 432	82	39.4
11i	257, 339	450	111	51.9
11j	256, 340	446	106	41.2
11k	$348, 365_{пл}$	376, 427	62	41.5
11l	263, 347	459	112	47.4
11m	$264, 352\text{-}364_{плато}$	449	89	44.9
11n	$255, 291_{пл}, 340$	450	110	56.1
11o	$253, 269_{пл}, 340$	446	106	63.1
12	259, 360	450	90	41.9

5 Синтез и свойства (2,2’-би)пиридинов с остатками тиофен-2-илов, фуран-2-ила и пиррол-2-илов в положении С6

5.1 Синтез (2,2’-би)пиридинов с остатками тиофен-2-илов, фуран-2-ила и пиррол-2-илов в положении С6

Нами был синтезирован ряд бипиридинов с остатками пятичленных гетероциклов в положении С6, а именно с остатками тиофен-2-илов, фуран-2-ила и пиррол-2-илов (схема 6).



14: Ar = Ph, R = 2-Py (**a**); Ar = Tol, R = 2-Py (**b**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py (**c**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 5-метоксикарбонил-2-пиридил (**d**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 8-MeO-хинолин-2-ил (**e**); Ar = 4-BrC_6H_4, R = 2-Py (**f**); Ar = 4-FC_6H_4, R = 2-Py (**g**); Ar = Нафтил-2-ил, R = 2-Py (**h**);

15-17 (X=S): Ar = Ph, R = 2-Py, R^1 = H (**a**); Ar = Ph, R = 2-Py, R^1 = 3,4-$(MeO)_2$ (**b**); Ar = Tol, R = 2-Py, R^1 = H (**c**); Ar = Tol, R = 2-Py, R^1 = 3,4-$(MeO)_2$ (**d**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py, R^1 = H (**e**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py, R^1 = 5-Hexyl (**f**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py, R^1 = 3,4-$(MeO)_2$ (**g**); Ar = 4-FC_6H_4, R = 2-Py, R^1 = H (**h**); **18** (X=S): Ar = Tol, R^1 = H (**a**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = H (**b**);

20-22 (X=O): Ar = Ph, R = 2-Py, R^1 = H (**a**); Ar = Tol, R = 2-Py, R^1 = H (**b**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py, R^1 = H (**c**);
23 (X=O): Ar = Ph (**a**);

31-33 (X=NR^1): Ar = Ph, R = 2-Py, R^1 = H (**a**); Ar = Ph, R = 2-Py, R^1 = Me (**b**); Ar = Tol, R = 2-Py, R^1 = Me (**c**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py, R^1 = H (**d**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py, R^1 = Me (**e**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 5-метоксикарбонил-2-пиридил, R^1 = Me (**f**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 8-MeO-хинолин-2-ил, R^1 = Me (**g**); Ar = 4-BrC_6H_4, R = 2-Py, R^1 = Me (**h**); Ar = 4-FC_6H_4, R = 2-Py, R^1 = Me (**i**); Ar = 2-Нафтил, R = 2-Py, R^1 = Me (**j**);

Реагенты и условия: i: Соответствующий тиофен или фуран, ТФУК, к.т., 46 ч; *ii:* Соответствующий пиррол, ТФУК, ДХЭ, к.т., 24 ч; *iii*: DDQ, ДХЭ, к.т., 24 ч; *iv*: 2,5-норборнадиен, *о*-ксилол, кипячение, 36 ч; *v*: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 215 °С, 20 ч; *vi*: 1-морфолиноциклопентен, solvent-free, 190 °С, 2 ч

Схема 6

В качестве исходных соединений были использованы 1,2,4-триазины **14**, соответствующие фрагменты были введены в результате нуклеофильного замещения водорода по окислительному варианту. Полученные σ^H-аддукты **15**, **20**, **31** были легко ароматизованы с использованием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) (схема 6).

Дальнейшее взаимодействие соединений **21** и **32** с 2,5-норборнадиеном было реализовано, как и в вышеописанных случаях, в автоклаве, в результате чего были получены 2,2'-бипиридины **22** и **33**. При этом синтез бипиридинов с остатком тиофен-2-ила был реализован по описанной ранее методике (Устинова. М.М. *Дис. канд. хим. наук*., **2008**) в результате кипячения в *о*-ксилоле. Однако, при наличии в составе 2-тиенильного фрагмента двух электронодонорных метоксигрупп в положениях С3 и С4 данная реакция протекала несколько медленнее, и ее для ускорения мы опробовали использование автоклава. Неожиданно в этих условиях в составе реакционной массы, помимо соединений **17b,i**, зачастую были обнаружены еще и продукты **19b,d,g** (схема 7); их разделение возможно с использованием колоночной хроматографии. Спектры ЯМР ^{1}H соединений **19** содержали только один синглет протонов метоксигруппы при появлении слабопольного уширенного однопротонного синглета в области 14.6 м.д., который может соответствовать протону гетероароматической гидроксигруппы. Т.е., очевидно, что в процессе превращения имело место деметилирование одной из метоксигрупп в составе тиофенового цикла, что находилось в соответствии с данными масс-спектрометрии. Для однозначного установления структуры соединений **19**, а именно, выяснения, по какой из метоксигрупп имел место данный процесс, нами был реализован РСА одного из продуктов (рис. 3), который оказался 4-метокси-2-(5-арил-[2,2'-бипиридин]-6-ил)тиофен-3-олом **19d**.

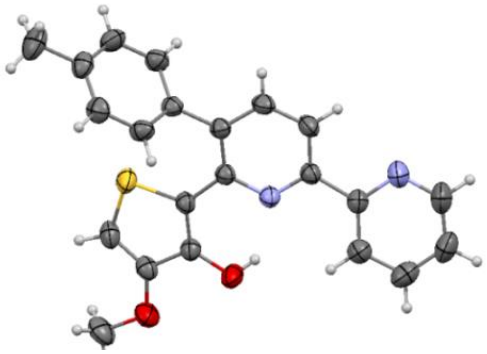
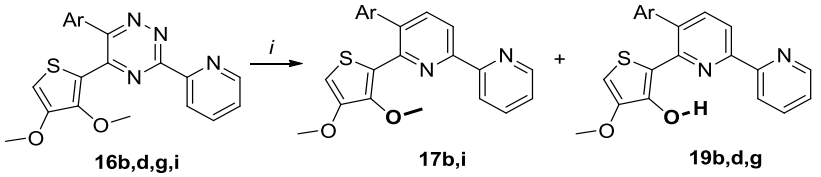


Рисунок 3 – Геометрия молекулы **19d** в кристалле по данным РСА



16,17,19: Ar = Ph (**b**); Ar = Tol (**d**); Ar = 4-MeOC$_6$H$_4$ (**g**); Ar = 4-Py (**i**);

Реагенты и условия: i: 2,5-норборнадиен, 1,2-Cl$_2$C$_6$H$_4$, автоклав, 215 °C, 20 ч

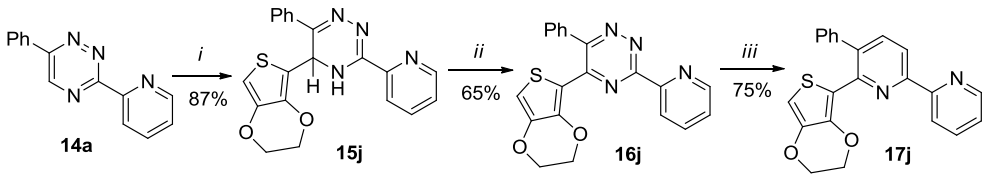
Схема 7

Таблица 4 - Влияние заместителя в положении С6 триазина на протекание процесса деметилирования

Ar	**Ожидаемый продукт**	**Продукт моно-деметилиро-вания**
4-MeO-C$_6$H$_4$	-	**19g** (90%)
Tol	-	**19d** (75%)
Ph	**17b** (45%)	**19b** (10%)
4-Py	**17i** (75%)	Следовые кол-ва

Было установлено, что соотношение выходов соединений **17b,i** и **19b,d,g** меняется в зависимости от характера (гетеро)ароматического заместителя в положении С6 исходного триазина **16b,d,g,i**. Так, при увеличении его электронодонорного характера росла доля продукта деметилирования, а при наличии в этом положении электроноакцепторного 4-пиридильного фрагмента продукт деметилирования практически не был обнаружен (табл. 4).

Для сравнения было изучено поведение в реакции Боджера с 2,5-норборнадиеном в аналогичных условиях триазина **16j** с остатком 2,3-дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксина – близкого структурного аналога диметокси производного **16b** (схема 8). Однако в случае трансформации триазинового цикла этилендиокситиофен-содержащего производного **16j** в пиридиновый не наблюдалось протекания каких-либо параллельных процессов.



Реагенты и условия: i: 2,3-Дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксин, ТФУК, к.т., 46 ч; *ii*: DDQ, ДХЭ, к.т., 24 ч; *iii*: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 215 °C, 20 ч

Схема 8

Исходя из всех вышеизложенных фактов, нами был предложен вероятный механизм реакции (схема 9). Скорее всего, имеет место конкурентная 1,5-миграция метильной группы по типу электроциклического 6-π процесса в случае наличия электронодонорного заместителя в положении С6 исходного триазина, что приводит к уменьшению активности триазинового цикла как диена. Необходимо отметить, что в результате проведения ГХ-МС эксперимента в составе реакционной массы был обнаружен продукт реакции Дильса-Альдера (**I**) соединения **G** с циклопентадиеном **H**.

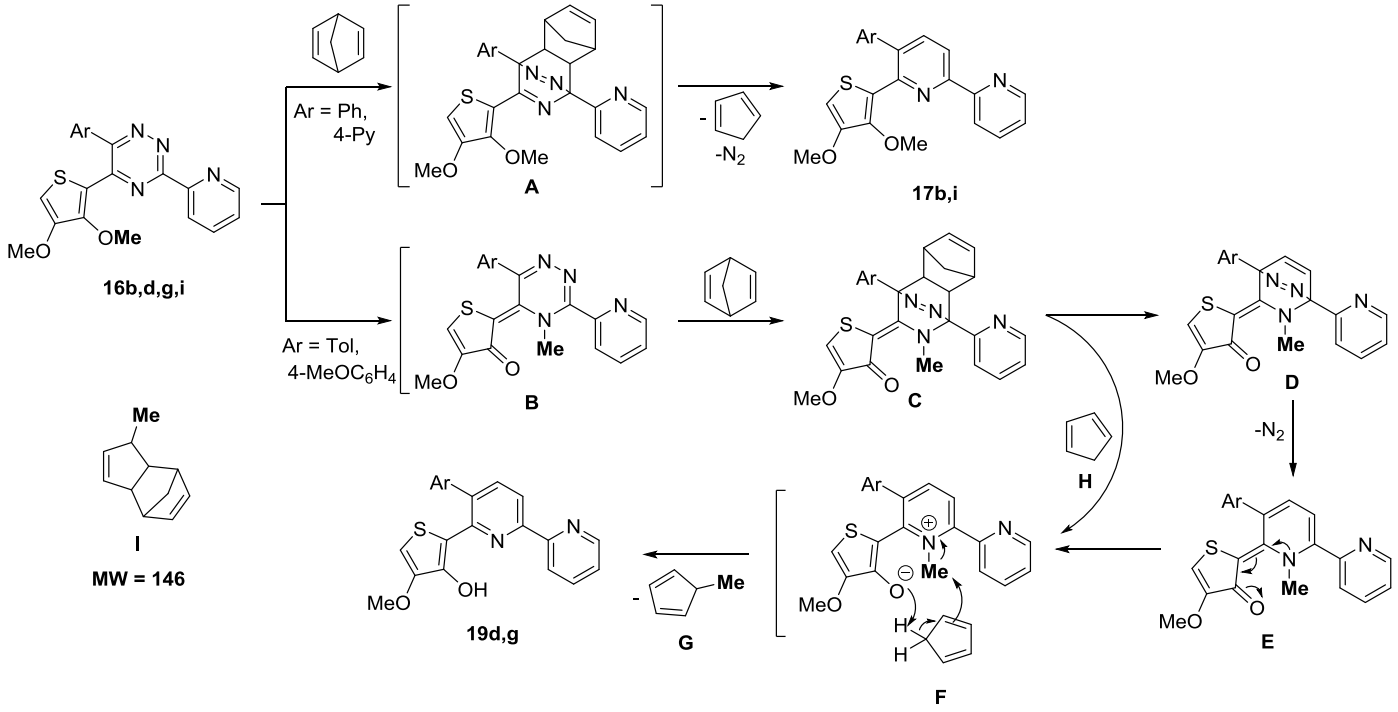
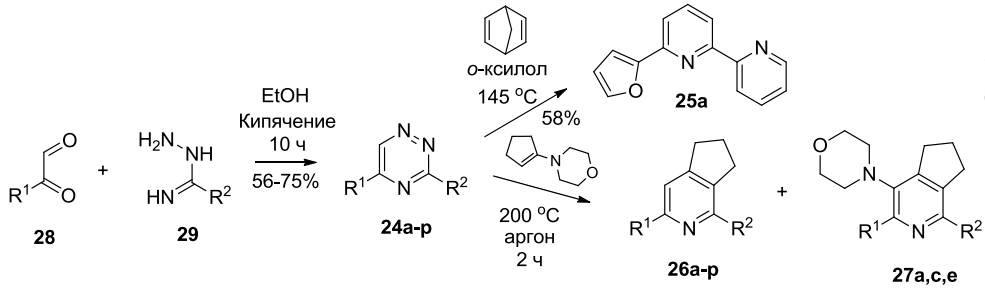


Схема 9

Т.е. в данном случае нам удалось обнаружить новый вариант параллельного процесса в ходе реакции Боджера под действием 2,5-норборнадиена в качестве диенофила.

5.2 Синтез 5-незамещенных 2,2’-бипиридинов с остатком фуран-2-ила в положении С6

Для сравнения свойств нами был также получен ряд 6-(фуран-2-ил)-2,2’-бипиридинов, незамещенных по положению С5, через их триазиновые предшественники. При этом взаимодействие триазина **24a** с 1-морфолиноциклопентеном неожиданно привело к образованию смеси двух соединений: циклопента[*c*]пиридина **26a** и продукта параллельного нуклеофильного замещения водорода в положении С6 триазина на остаток морфолин-4-ила (**27a**) (схема 10). Структура соединения **27a** была подтверждена данными спектров ЯМР, масс-спектрометрии, элементного анализа, а также РСА (рис. 4). Данное превращение представляет собой еще один вариант параллельного процесса в ходе реакции Боджера.



24-27: R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = 2-Py (**a**); R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = 4-Me-2-Py (**b**); R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = 6-Me-2-Py (**c**); R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = Пиримидин-2-ил (**d**); R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = Пиразин-2-ил (**e**); R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = Хинолин-2-ил (**f**); R^1 = Фуран-2-ил, R^2 = Ph (**g**); R^1 = Тиофен-2-ил, R^2 = 2-Py (**h**); R^1 = Tol, R^2 = 2-Py (**i**); R^1 = 4-$MeOC_6H_4$, R^2 = 2-Py (**j**); R^1 = Ph, R^2 = Ph (**k**); R^1 = 4-BrC_6H_4, R^2 = Ph (**l**); R^1 = 4-ClC_6H_4, R^2 = Tol (**m**); R^1 = Ph, R^2 = Me (**n**); R^1 = 4-FC_6H_4, R^2 = SMe (**o**); R^1 = H, R^2 = Ph (**p**);

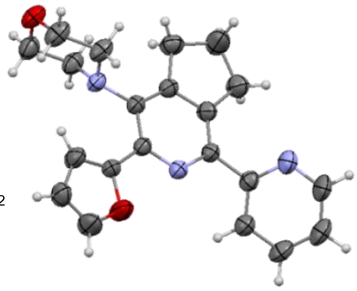


Рисунок 4 – Геометрия молекулы **27a** в кристалле по данным РСА

Схема 10

Далее в рамках работы было изучено влияние природы заместителей в положениях С3 и С5 триазина на возможность реализации обнаруженного процесса. При этом было найдено, что аналогичная смесь продуктов образуется только в случае наличия в положении С5 исключительно остатка 2-фурила, а в положении С3 – остатков 2-пиридила (**24a**), его 6-метильного аналога (**24c**) и пиразинила (**24e**). В остальных случаях нами были выделены только ожидаемые продукты **26**. С учетом этих фактов нами был предложен вероятный механизм обнаруженной реакции (схема 11).

Литературный анализ показал, что ранее (*J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10086) было описано подобное превращение, но при этом авторами никак не акцентировалось внимание на этом факте, не объяснялось образование продукта замещения водорода и не рассматривался механизм процесса.

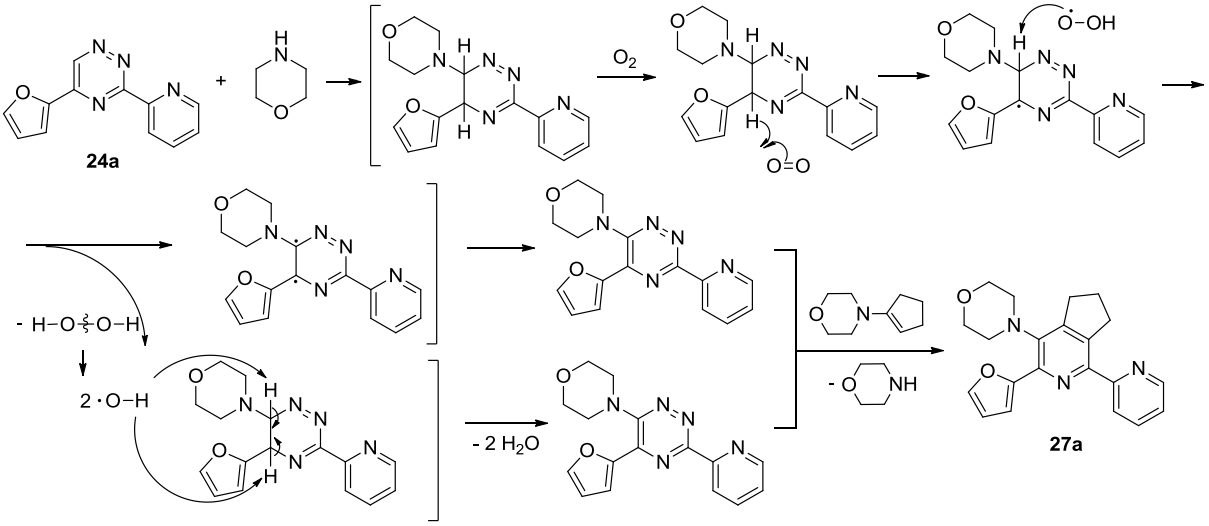
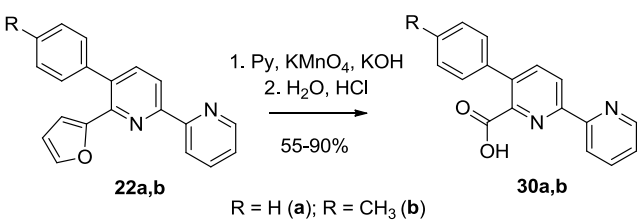


Схема 11

5.3 Синтез 5-арил-(2,2'-бипиридин)-6-карбоновых кислот

Известно, что 2-фурильный остаток является синтетическим предшественником карбоксильной группы; и нами была показана возможность превращения 2,2'-бипиридинов **22a,b** в соответствующие карбоновые кислоты **30a,b** (схема 12), которые представляют интерес, в частности, как лиганды для катионов лантанидов.



R = H (**a**); R = CH_3 (**b**)

Схема 12

5.4 Фотофизические свойства 2,2'-бипиридинов с остатками тиофен-2-илов, фуран-2-ила и пиррол-2-илов в положении С6

Все спектры поглощения тиенилсодержащих соединений **17a-h**, **18a-b** аналогичны и содержали две полосы поглощения в ближней УФ-области с λ_{max} ~ 250 нм и λ_{max} ~ 280 нм. Спектры испускания не структурированы, содержали один максимум в диапазоне от 401 до 428 нм; при этом интенсивность люминесценции достаточно низкая (квантовые выходы флуоресценции не превышали 0.5%).

Спектры абсорбции фурилсодержащих соединений **22** однотипны и содержали две основных полосы поглощения в области 240 нм и 280 нм (табл. 5). Спектры испускания для данных флуорофоров не структурированы и содержали один максимум в диапазоне 407-412 нм; значения квантовых выходов достигали 22.6%.

Что касается свойств соединений **26a,c,e** и **27a,c,e**, то введение остатка морфолин-4-ила в положение С5 бипиридина приводит к батохромному сдвигу максимумов поглощения и испускания, а также увеличению квантового выхода люминесценции по отношению к аналогичным соединениям, незамещенным по данному положению (табл. 5).

Таблица 5 - Фотофизические свойства соединений **22**, **26**, **27**

№	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %
22a	279	408	129	22.6
22b	279, 302	407	105	9.7
22c	278, 314	412	98	13.1
26a	275	388	113	10.3
26e	279, $319_{пл}$	426	107	12.1
27a	271, 319	437	118	14.2
27e	275, 326	491	165	19.4

Для всех соединений с остатками пиррол-2-илов **33a-j** были изучены фотофизические свойства, в табл. 6 представлены данные некоторых из них. Они характеризовались двумя полосами поглощения при λ_{max} ~ 280 нм и λ_{max} ~ 315 нм, а спектры излучения демонстрировали бесструктурные полосы (рис. 5) с λ_{max} ~ 470-498 нм при больших значениях Стоксова сдвига (до 197 нм). Квантовые выходы данных флуорофоров варьировались в диапазоне от 8.7 до 28.1 %.

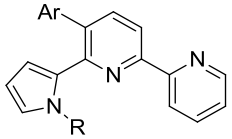


Таблица 6 - Фотофизические свойства некоторых соединений **33**

№	Ar	R	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %
33a	Ph	H	282, 313	471	158	12.0
33b	Ph	Me	285, 311	480	169	28.1
33c	Tol	Me	284	481	197	12.2
33d	4-$MeOC_6H_4$	H	283, 313	471	158	8.7
33i	4-FC_6H_4	Me	253, 284, 313	480	167	20.6

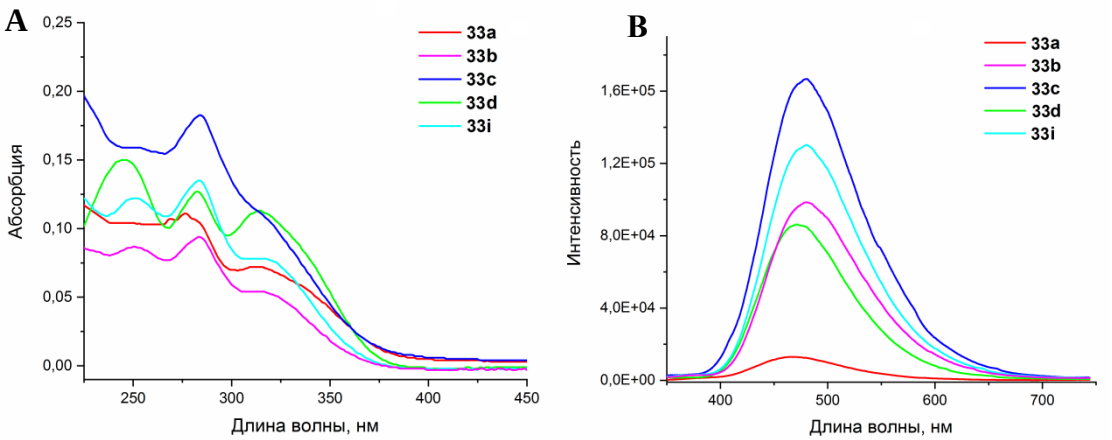


Рисунок 5 - Спектры поглощения (**A**) и испускания (**B**) соединений **33a,b,c,d,i** в MeCN

Для подтверждения «push-pull» характера пирролил-замещенных бипиридинов **33a-c,i** было изучено их сольватохромное поведение в растворителях с различной ориентационной поляризуемостью. Эффект общего влияния полярности растворителей наблюдался для флуорофоров всей выбранной серии. Была рассчитана разница между дипольными моментами в основном и возбужденном состоянии, ее значения указывают на высокую степень ICT в возбужденном состоянии ($\Delta\mu \geq 10D$).

5.5 Окрашивание клеточных структур 6-(пиррол-2-ил)-2,2'-бипиридином

Соединение **33a** было опробовано в качестве флуоресцентного красителя для окрашивания биологических объектов. В качестве модельного объекта была выбрана культура клеток *Vero*. Было обнаружено, что **33a** ярко флуоресцирует в клетках при возбуждении лазером с длиной волны 405 нм. При возбуждении лазерами с большей длиной волны (рис. 6) наблюдается ослабление флуоресценции. Предположительно, такие перспективы практического применения для соединения **33a** открываются благодаря возможной таутометрии за счет внутримолекулярного переноса протона в возбужденном состоянии (схема 13). Т.е. соединения этой группы могут быть потенциальными флуоресцентными красителями, которые избирательно окрашивают липидные дроплеты.

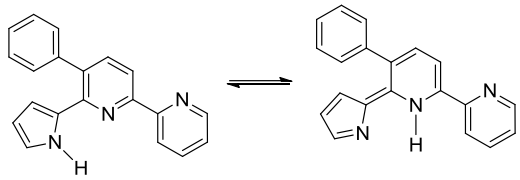


Схема 13 – Таутомерные формы для соединения **33a**

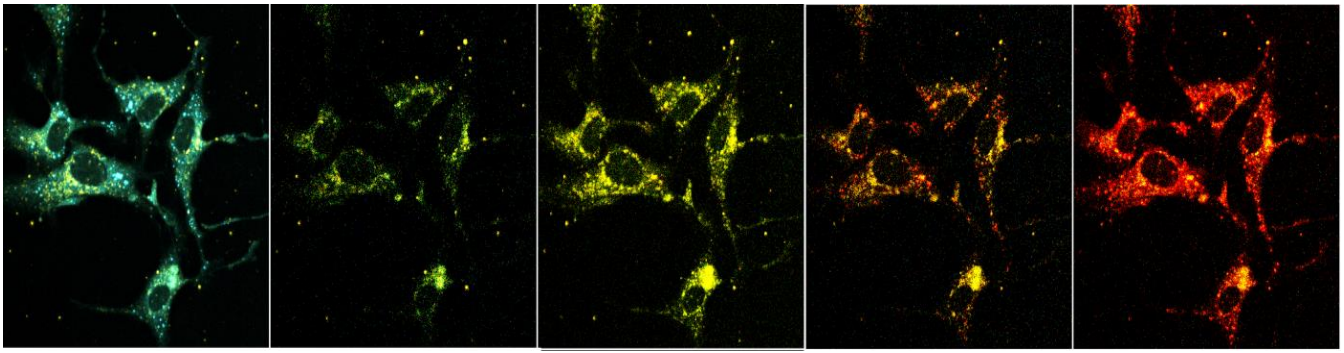


Рисунок 6 - Полноспектральные изображения клеток, окрашенных **33a**, при различных длинах волн возбуждения, слева направо: 405, 458, 488, 514, 561 нм, соответственно

6 Синтез и свойства (2,2'-би)пиридинов с остатками индол-3-илов и карбазол-3-илов в положении C6

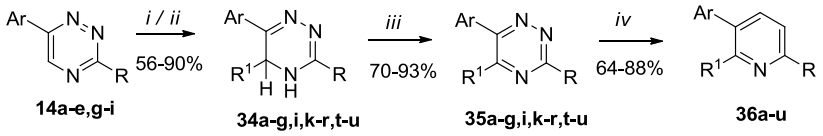
6.1 Синтез (2,2'-би)пиридинов с остатками индол-3-илов и карбазол-3-илов в положении C6

Для синтеза данных бипиридинов в качестве исходных соединений были использованы 5-незамещенные 1,2,4-триазины **14**; введение необходимых остатков было реализовано в результате нуклеофильного замещения водорода по окислительному варианту. Триазины **35h,j,s** были получены

по ранее описанной методике на основе соответствующих 4-оксидов за счет реакции S_N^H по дезоксигенативному варианту (*Russ. J. Org. Chem.*, **2000**, *36*, 1050). Последующее превращение 1,2,4-триазинового цикла в пиридиновый было реализовано в автоклаве, как и во многих предыдущих случаях в данной работе (схема 14).

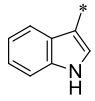
При наличии фрагмента 8-метоксихинолин-2-ила в положении С3 триазинов **35e,q** при взаимодействии с 2,5-норборнадиеном в условиях автоклава в составе реакционной массы были обнаружены, помимо ожидаемых соединений **36e,q**, продукты реакции деметилирования метоксигруппы хинолина **37e,q** (схема 15). Вероятно, в данном случае имеет место реализация процесса, схожего рассмотренному выше в разделе 5.1 для деметилирования фрагмента 3,4-диметокситиофен-2-ила.

Нами была показана возможность не разделять полученную смесь продуктов, а провести реакцию метилирования свободной гидроксигруппы соединений **37e,q**, в результате чего пиридины **36e,q** были получены в чистом виде (выход 70-75%). Следует также отметить, что, осуществить направленное деметилирование 8-метоксигруппы хинолина соединений **36e,q** для получения их 8-гидроксизамещенных производных **37e,q** не удалось, как и хроматографическое разделение продуктов **36e,q** и **37e,q**.



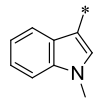
14: Ar = Ph, R = 2-Py (**a**); Ar = Tol, R = 2-Py (**b**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 2-Py (**c**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R =2-(5-MeOC(O))-Py (**d**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = 8-MeO-Хинолин-2-ил (**e**); Ar = 4-FC_6H_4, R = 2-Py (**g**); Ar = 2-Нафтил, R = 2-Py (**h**); Ar = Ph, R = 8-MeO-Хинолин-2-ил (**i**);

34-36: R^1 =



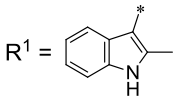
R = 2-Py, Ar = Ph (**a**);
R = Ph, Ar = Ph (**h**);
R = 2-Py, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**l**);

R^1 =



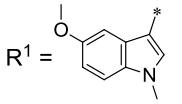
R = 2-Py, Ar = Ph (**b**);
R = 8-MeO-Хинолин-2-ил, Ar = Ph (**e**);
R = 2-Py, Ar = Tol (**l**);
R = 2-Py, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**m**);
R = 5-Метоксикарбонил-2-пиридил, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**p**);
R = 8-MeO-Хинолин-2-ил, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**q**);
R = 2-Py, Ar = 4-FC_6H_4 (**r**);

R^1 =



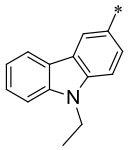
R = 2-Py, Ar = Ph (**c**);
R = Тиофен-2-ил, Ar = Tol (**j**);
R = Фуран-2-ил, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**s**);

R^1 =



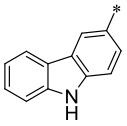
R = 2-Py, Ar = Ph (**d**);
R = 2-Py, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**n**);

R^1 =



R = 2-Py, Ar = Ph (**g**);

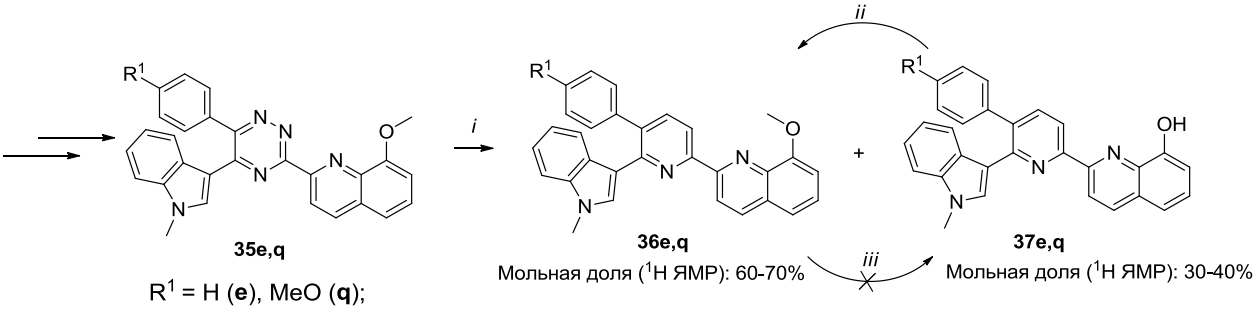
R^1 =



R = 2-Py, Ar = Ph (**f**);
R = 2-Py, Ar = Tol (**k**);
R = 2-Py, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**o**);
R = 2-Py, Ar = 4-FC_6H_4 (**t**);
R = 2-Py, Ar = 2-Нафтил (**o**);

Реагенты и условия: i: Соответствующий индол, ТФУК, ДХЭ, к.т., 8 ч; *ii:* Соответствующий карбазол, ТФУК, к.т., 56 ч; *iii*: DDQ, ДХЭ, к.т., 24 ч; *iv*: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 215 °C, 20 ч

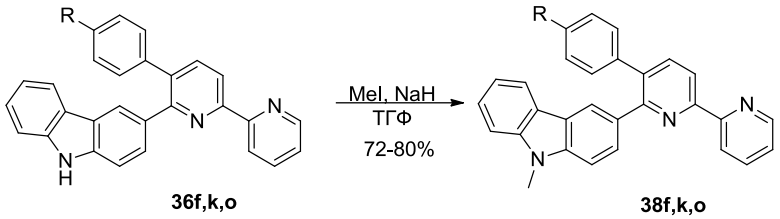
Схема 14



Реагенты и условия: i: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$,автоклав, 215 °C, 20 ч; *ii:* MeI, K_2CO_3, ДМФА, к.т., 8 ч; *iii*: BBr_3, CH_2Cl_2, 0 °C

Схема 15

Также нами была проведена модификация остатка карбазола в составе полученных бипиридинов, а именно реакция *N*-метилирования (схема 16). При этом структура соединения **38k** была подтверждена данными РСА, что позволило однозначно установить положение, по которому карбазол присоединяется к бипиридину (рис. 7).



36f,k,o **38f,k,o**

R = H (**f**), Me (**k**), OMe (**o**)

Схема 16

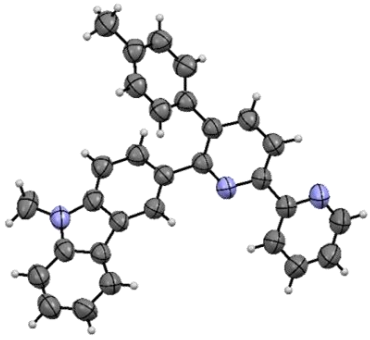


Рисунок 7 – Геометрия молекулы **38k** в кристалле по данным РСА

6.2 Фотофизические свойства (2,2'-би)пиридинов с остатками индол-3-илов и карбазол-3-илов в положении С6

Спектры абсорбции соединений с остатками карбазолов **36f,g,k,o,t,u** и **38f,k,o** схожи и содержали две полосы поглощения в ближней УФ-области (~240 нм и ~290 нм). При этом спектры испускания не структурированы и содержали один пик в области 441-466 нм, а квантовые выходы люминесценции достигали 39%. Спектры поглощения соединений с остатками индолов **36a-e,h-j,l-n,p-s** в большинстве случаев также характеризовались двумя основными полосами поглощения, а спектры испускания содержали один максимум в области от 440 до 578 нм при значениях квантовых выходов люминесценции до 24%. Аналогично предыдущему ряду соединений с остатками пиррол-2-илов, введение фрагментов индол-3-илов и карбазол-3-илов в состав бипиридинов приводит к увеличению Стоксова сдвига. При этом для карбазолсодержащих соединений зачастую имел место гипсохромный сдвиг максимумов поглощения по сравнению с 6-незамещенными бипиридинами **5** до ~290 нм (табл. 1). Наиболее интересные данные фотофизических измерений представлены в табл. 7.

Для наиболее перспективных индолил-содержащих флуорофоров **36a,h,j,s** нами были более подробно изучены фотофизические свойства. Так, они характеризовались двумя полосами поглощения при λ_{max} ~ 270 нм и λ_{max} ~315 нм.

Таблица 7 - Фотофизические свойства некоторых соединений **36** и **38**

№	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %
36a	250, 286	375,475	89	3.8
36f	284	454	170	21.6
38f	$289, 316_{пл}$	466	177	35.7
36h	260, 318	440	122	0.2
36j	$290–300_{плато}$	471	171	24.5
36k	285	448	163	21.3
38k	280	461	181	27.9
36o	281	441	160	21.5
38o	$288, 317_{пл}$	454	166	28.5
36s	$283-289_{плато}$	459	174	5.3
36t	289	454	165	22.2
36u	320	454	134	38.6

В спектрах испускания соединений **36h,s,j** (рис. 8) фиксируются бесструктурные полосы с λ_{max} ~ 443-466 нм с большим Стоксовым сдвигом (до 173 нм).

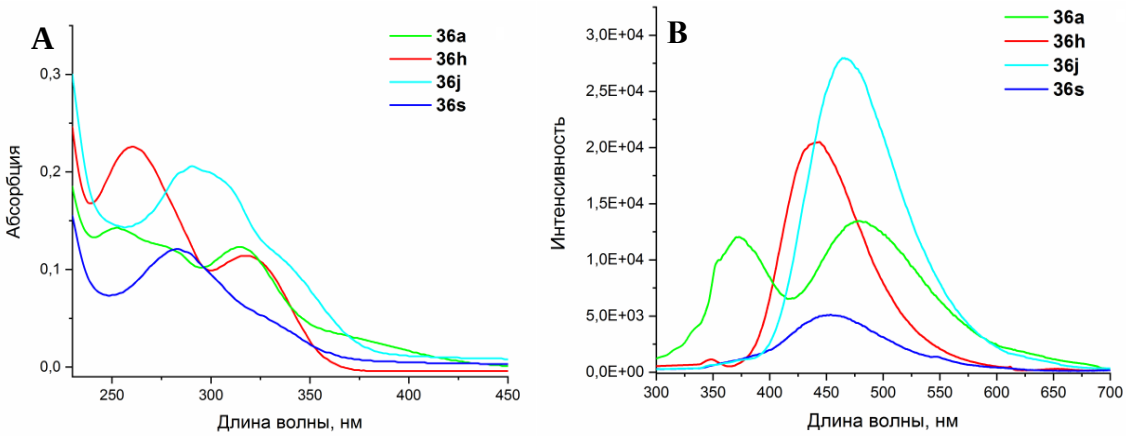


Рисунок 8 - Спектры поглощения (**A**) и испускания (**B**) соединений **36a,h,s,j** в MeCN

Такие характеристики позволяют отнести данные соединения к флуорофорам с состоянием ICT. В случае **36a** спектр излучения характеризовался тонкой структурой и содержал две полосы с максимумами излучения, связанными как с локальным возбуждением, так и с состоянием внутримолекулярного переноса заряда. Значения квантового выхода для этих флуорофоров варьировались от 0.2 до 24.5%.

Чтобы подтвердить «push-pull» характер индолил-замещенных (би)пиридиновых флуорофоров, мы также изучили их сольватохромное поведение. Действительно, эффект общего влияния полярности растворителей наблюдался для флуорофоров всей выбранной серии, далее нами была рассчитана разница дипольных моментов основного и возбужденного состояний. Обнаружено, что практически для всех соединений в исследуемом ряду характерна высокая степень ICT в возбужденном состоянии (например, для **36a**,**s**,**j** $\Delta\mu \geq 10$D).

Также для соединения **36a** был исследован процесс агрегационно-индуцированной эмиссии (AIE) в ТГФ путем добавления различного количества воды. Так, при добавлении 20% воды к раствору **36a** в ТГФ интенсивность излучения полосы ICT увеличилась в пять раз с батохромным смещением максимума на ~30 нм. Интенсивность достигала своего максимума при содержании водных фракций 30-50%.

На примере соединения **36a** нами было также изучено влияние значения pH на флуоресцентное поведение флуорофора. Так, в кислых условиях имело место появление новой длинноволновой полосы поглощения. В диапазоне значений pH от 2 до 4 протонирование приводило к батохромному сдвигу максимума эмиссии на 50 нм за счет усиления акцепторных свойств бипиридинового домена и, как следствие, увеличения степени переноса заряда (рис. 9).

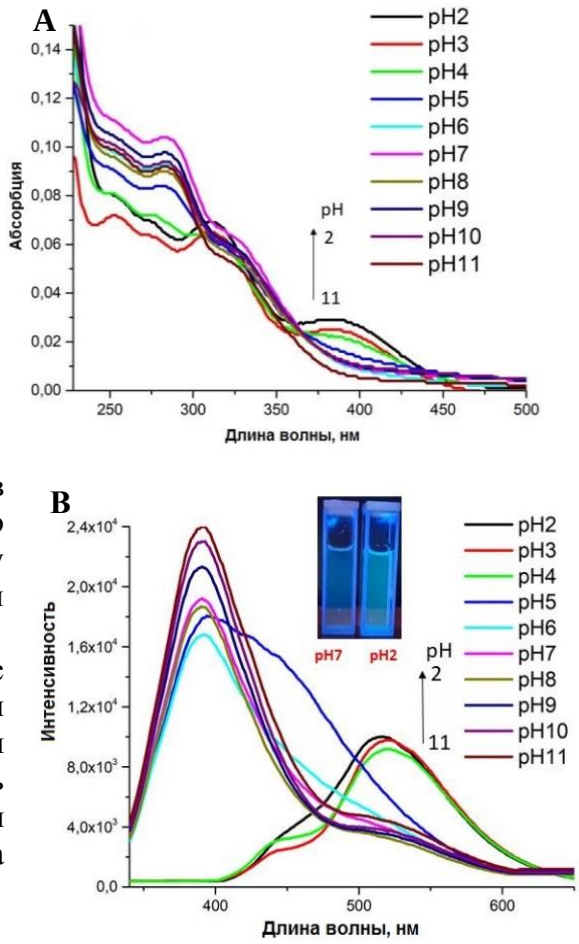


Рисунок 9 - Спектры поглощения (**A**) и испускания (**B**) **36a** в растворе ТГФ/ББР при pH 2-11

6.3 Окрашивание клеточных структур 6-(индол-3-ил)-2,2'-бипиридином

Для бипиридина **36a** была изучена возможность его использования в качестве флуоресцентного красителя для окрашивания биологических объектов. Хотя соединение **36a** выпадает в осадок в питательной среде, внутри клеток заметно окрашивание (рис. 10). Таким образом, соединения этой группы также потенциально могут рассматриваться как флуоресцентные красители, которые избирательно окрашивают липидные дроплеты.

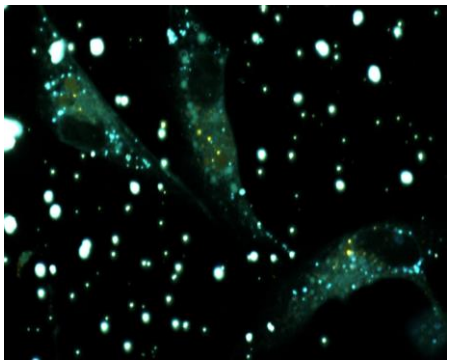


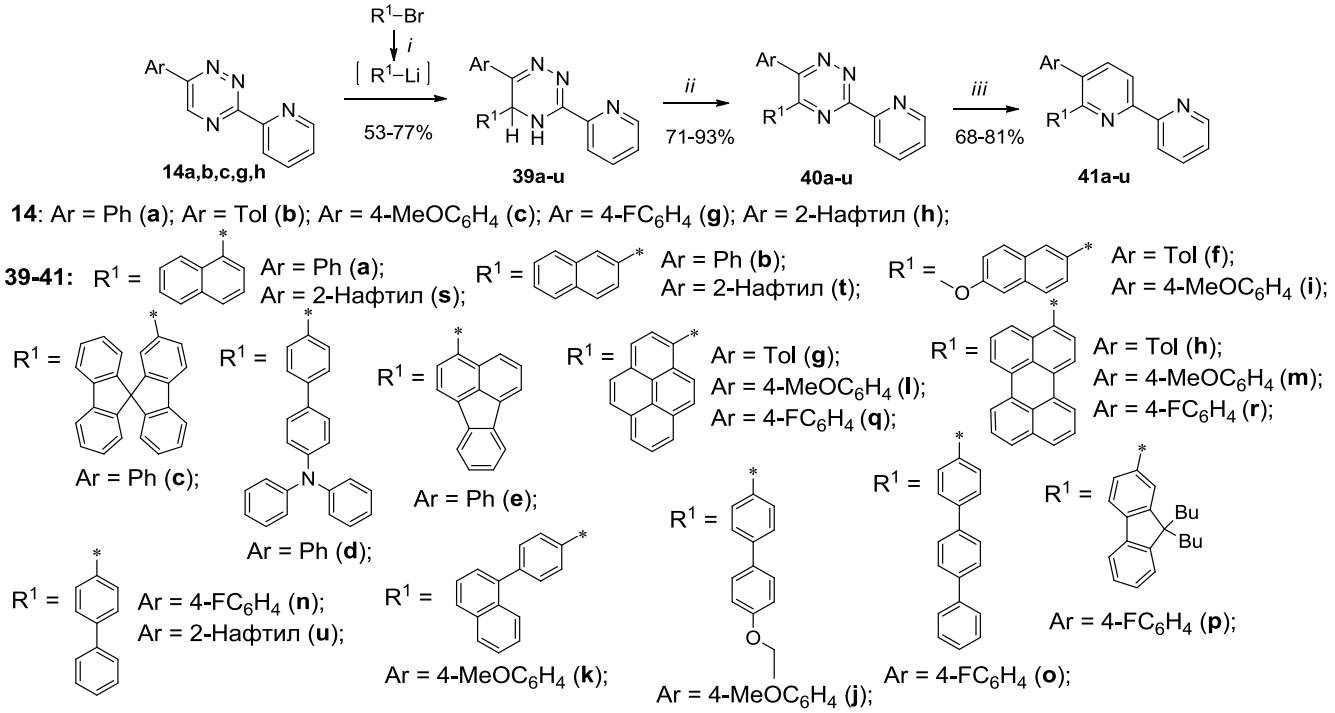
Рисунок 10 – Фотография клеток, окрашенных **36a**, при облучении лазером с длиной волны 405 нм

7 Синтез и свойства 2,2'-бипиридинов с остатками полиароматических соединений в положении С6

7.1 Синтез 2,2'-бипиридинов с остатками полиароматических соединений в положении С6

Еще одним предпринятым вариантом функционализации 2,2'-бипиридинов было введение в положение С6 остатков различных полиароматических соединений (схема 17). Так, взаимодействие 1,2,4-триазинов **14** с литийпроизводными соответствующих аренов, получаемых *in situ*, привело к σ^H-аддуктам **39**, которые были ароматизованы с использованием DDQ. Последующая реакция Боджера триазинов **40** с 2,5-норборнадиеном привела к целевым бипиридинам **41** с хорошими выходами.

Реакция была реализована в автоклаве, но в несколько более мягких условиях по сравнению с вышерассмотренными в рамках работы триазинами.



Реагенты и условия: i: BuLi, THF, -78 °C, аргон, затем к.т. 12 ч; *ii:* DDQ, ДХЭ, к.т., 8 ч;
iii: 2,5-норборнадиен, 1,2-$Cl_2C_6H_4$, автоклав, 190 °C, 19 ч

Схема 17

7.2 Фотофизические свойства 2,2'-бипиридинов с остатками полиароматических соединений в положении С6

Все соединения **41** излучали в диапазоне от 390 нм до 496 нм с квантовыми выходами до 67.5% (табл. 8). Особого обсуждения заслуживают 2,2'-бипиридины с остатком перилен-3-ила вследствие значительного батохромного смещения максимумов поглощения (до 440 нм). Кроме этого, для них наблюдаются одни из максимальных значений квантовых выходов люминесценции в данном ряду соединений (40.7-67.5%). Спектры поглощения и испускания бипиридинов **41h,m,r** представлены на рис. 11.

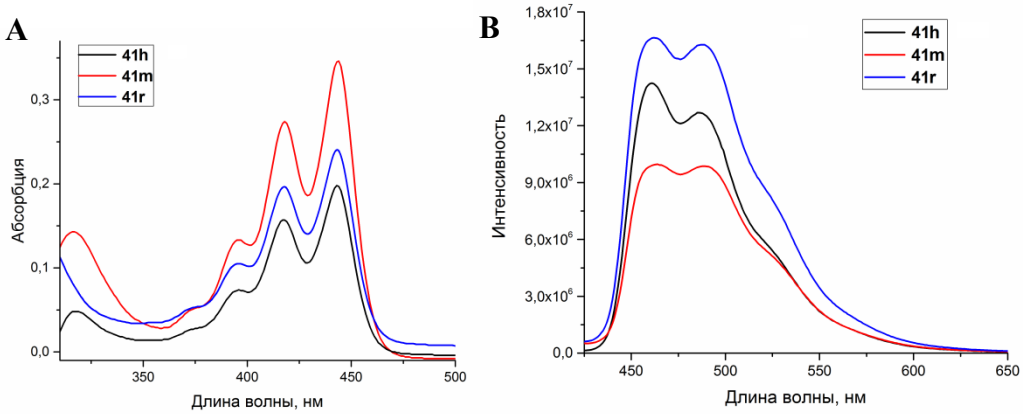


Рисунок 11 - Спектры поглощения (**A**) и испускания (**B**) соединений **41h,m,r** в MeCN

Таблица 8 - Фотофизические свойства некоторых соединений **41**

№	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Стоксов сдвиг, нм	Ф, %
41c	277, 308, 319	400	81	0.6
41d	288, 342	496	154	29.9
41e	289, 355, 367	460	93	34.0
41g	$270_{пл}$, 278, 328, 344	408	64	9.3
41i	292, 314	416	102	12.6
41j	278	334, 408	130	0.8
41k	278	414	136	1.6
41l	277, 314, 329, 344	427	83	12.7
41q	278, $330_{пл}$, 344	409	65	12.6
41s	258, 285	397	112	6.7

7.3 Исследование периленсодержащих флуорофоров в условиях двухфотонного возбуждения

Микроскопия с двухфотонным возбуждением является альтернативой конфокальной микроскопии и имеет определенные преимущества по сравнению с ней, в частности, не вызывает повреждения расположенных рядом тканей. 2,2’-Бипиридины с остатком перилен-3-ила удовлетворяют основным требованиям к люминофорам, пригодным для применения двухфотонного возбуждения (максимум поглощения более 380 нм при относительно высоком значении квантового выхода). Вследствие этого нами были проведены соответствующие эксперименты с использованием данных бипиридинов.

Таблица 9 - Фотофизические свойства соединений **41h,m,r**

№	$\lambda_{погл.}$, нм	$\lambda_{исп.}$, нм	Ф, %	σTPE, GM[a]	σTPA, GM[b]
41r	418, 443	460, 486	67	114.2	170.4
41m	418, 443	461, 488	41	36.0	87.7
41h	417, 443	460, 486	54	58.8	108.9

[a]Сечение двухфотонной люминесценции, Гепперт-Майер; [b]Сечение двухфотонного поглощения, Гепперт-Майер

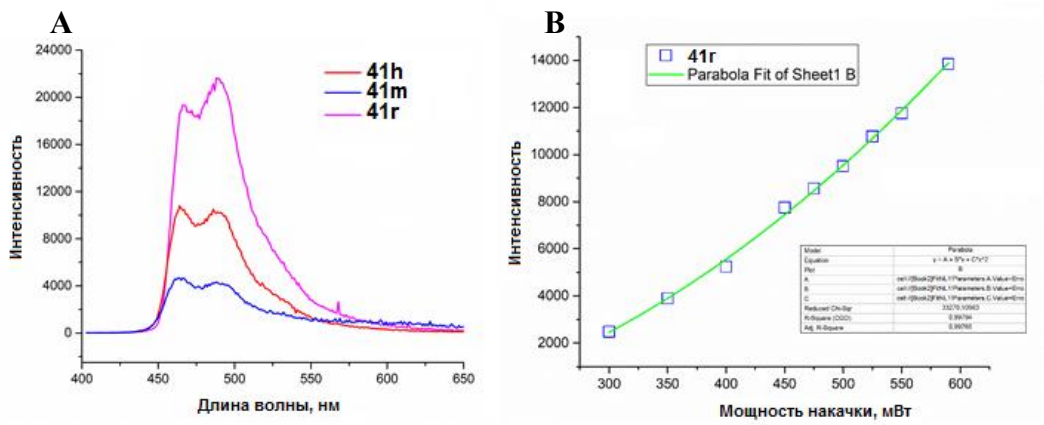


Рисунок 12 - Спектры эмиссии соединений **41h,m,r** при двухфотонном возбуждении в MeCN (**A**); график зависимости интенсивности излучения от мощности накачки для **41r** в MeCN (**B**)

Было показано, что в соответствии с правилом Каши спектры при двухфотонном режиме съемки совпадают со спектрами эмиссии однофотонного возбуждения. Бесспорным доказательством двухфотонного режима съемки явился параболический характер зависимости интенсивности излучения от мощности накачки.

7.4 Окрашивание клеточных структур перилен-содержащими флуорофорами

Полученные данные первичных фотофизических исследований позволили сделать выбор в пользу использования периленовых флуорофоров **41h,m,r** в исследованиях в области биовизуализации. На рис. 13 представлены фотографии клеток, окрашенных новыми периленовыми производными.

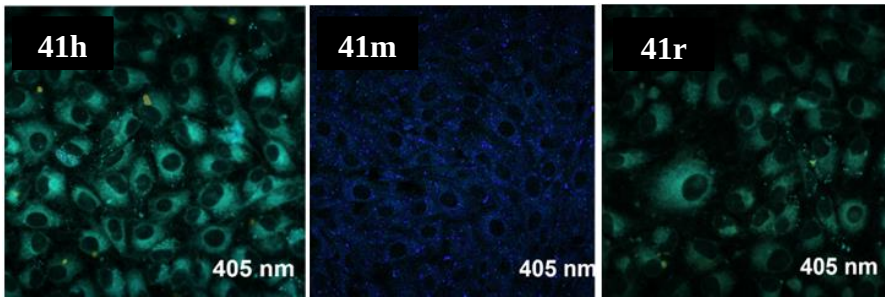


Рисунок 13 – Фотографии клеток, окрашенных **41h,m,r** при облучении лазером с длинной волны 405 нм

Так, практически во всех случаях краситель не проникает в ядро и при возбуждении лазером с длиной волны 405 нм наблюдается яркая флуоресценция. В клетке, предположительно, окрашивается эндоплазматический ретикулум.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках данного диссертационного исследования разработаны новые удобные подходы к синтезу широкого ряда 5-арил-(2,2’-би)пиридинов с электронодонорными остатками в положении С6 с применением «1,2,4-триазиновой» методологии:

1. Впервые с помощью данного подхода получены 2,2’-бипиридины с остатками спиртов, тиофенолов, циклических аминов, фуран-2-ила, пиррол-2-илов, тиофен-2-илов, индол-3-илов, карбазол-3-илов и различных полиароматических соединений. В ряде случаев предложены усовершенствованные методики функционализации 1,2,4-триазинового цикла за счет реакций нуклеофильного замещения водорода или цианогруппы. Показано, что для многих триазинов с электронодонорными остатками в положении С5 реакция Боджера может быть реализована только в условиях повышенных температуры и давления (в автоклаве).

2. Обнаружены новые варианты параллельных процессов в ходе проведения реакции Боджера. Так, при использовании 2,5-норборнадиена в качестве диенофила обнаружено протекание реакции деметилирования по метоксигруппе в положении С3 2-тиенильного остатка или в положении С8 фрагмента хинолин-2-ила. Кроме этого, при применении 1-морфолиноциклопентена обнаружено

параллельное частичное нуклеофильное замещение водорода в положении С6 триазинов на остаток морфолин-4-ила, реализуемое при одновременном наличии остатка фуран-2-ила в положении С5 и пиридин-2-ила (а также некоторых его производных) в положении С3. Исследованы границы применимости данной реакции. Предложены вероятные механизмы обнаруженных процессов.

3. Комплексно изучены фотофизические свойства новых соединений, в т.ч. в растворителях различной полярности и в условиях одно- и двухфотонного возбуждения. В результате был обнаружен положительный сольватохромизм для всех исследуемых соединений. В ряде случаев изучен процесс AIE, а также влияние значения pH на флуоресцентное поведение.

4. Проведен первичный анализ «структура-свойства» полученных флуорофоров как ICT- и LE-флуорофоров. Так, показано, что введение в положение С6 бипиридина алкоксигрупп или остатка пирролидина вызывает максимальные значения квантовых выходов флуоресценции (LE-флуорофоры); введение остатков различных индол-3-илов и пиррол-2-илов приводит к максимальным значениям Стоксова сдвига, а введение остатков флуорантен-3-ила и перилен-3-ила вызывало значительный батохромный сдвиг максимумов поглощения.

5. Показана применимость 2,2'-бипиридинов с остатками пиррол-2-ила, индол-3-ила и перилен-3-ила в качестве красителей клеточных структур. В зависимости от природы красителя окрашиванию подвергались эндоплазматический ретикулум или липидные дроплеты.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Представленный в работе подход к синтезу 2,2'-бипиридиновых флуорофоров, содержащих электронодонорные заместители в положении С6, открывает широкие возможности к получению соединений с многообразным применением, в частности, составляющих оптоэлектронных и жидкокристаллических материалов, биологических красителей/проб, а также биологически активных соединений (в т.ч. их 1,2,4-триазиновые предшественники). Также полученные соединения являются лигандами для катионов различных металлов, что открывает возможности получения и применения их металлокомплексов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций:

1. **Савчук, М.И.** Синтез 6-замещенных донорными группами 5-фенил-2,2'-бипиридинов реакцией *аза*-Дильса–Альдера 5-R-1,2,4-триазинов в условиях повышенного давления / **М.И. Савчук**, Е.С. Старновская, Я.К. Штайц, Д.С. Копчук, Э.В. Носова, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *ЖОХ*. – **2018**. – Т. 88 (10). – С. 1728-1731.
2. **Савчук, М.И.** Новые пуш-пульные флуорофоры на основе 6-алкокси-(2,2'-би)пиридинов: рациональный синтетический подход и фотофизические свойства / **М.И. Савчук**, А.Ф. Хасанов, Д.С. Копчук, А.П. Криночкин, И.Л. Никонов, Е.С. Старновская, Я.К. Штайц, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // *ХГС*. – **2019**. – Т. 55 (6). – С. 554-559.
3. **Savchuk, M.I.** Rapid metal free construction of 3-positioned 2-pyridyl substituent in indoles / **M.I. Savchuk**, I.S. Kovalev, V.L. Rusinov, D.S. Kopchuk, A.P. Krinochkin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, V. N. Charushin. // *Mendeleev Commun*. – **2020**. – V. 30, Is. 6. – P. 712-713.
4. **Савчук, М.И**. Сочетание реакций S_N^H/*аза*-Дильса-Альдера как эффективный способ получения 8-гидрокси(метокси)замещенных 2-[6-(1-метилиндол-3-ил)пиридин-2-ил]хинолиновых лигандов/флуорофоров / **М.И. Савчук**, Д.С. Копчук, И.Н. Егоров, А.Ф. Хасанов, С.С. Рыбакова, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *ЖОХ*. – **2021**. – Т. 91 (5). – С. 688-693.
5. **Savchuk, M.I.** 5-Aryl-6-arylthio-2,2′-bipyridine and 6-Arylthio-2,5-diarylpyridine fluorophores: Pot, Atom, Step Economic (PASE) Synthesis and Photophysical Studies / **M.I. Savchuk**, D.S. Kopchuk, O.S. Taniya, I.L. Nikonov, I.N. Egorov, S. Santra, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin. // *J. Fluoresc*. – **2021**. – V. 31. – P. 1099-1111.
6. Starnovskaya, E.S. 2-(Indol-3-yl)- and 6-(pyrrol-2-yl)-substituted (bi)pyridine-based AIE-probes/fluorophores: synthesis and photophysical studies / E.S. Starnovskaya, **M.I. Valieva**[1], D.S. Kopchuk, O.S. Taniya, A.F. Khasanov, A.S. Novikov, N.V. Slovesnova, A.S. Minin, S. Santra, G.V. Zyryanov // *New J. Chem*. – **2023**. – V. 47. – P. 21720-21731.

[1] Фамилия Савчук (Savchuk) была изменена на «Валиева» (Valieva) 25.02.2022 года

7. Guda, M.R. One-pot Synthesis and Photophysical Studies of A-cycloamino-substituted 5-aryl-2,2'-bipyridines / M.R. Guda, **M.I**. **Valieva**, D.S. Kopchuk, R. Aluru, A.F. Khasanov, O.S. Taniya, A.S. Novikov, G.V. Zyryanov, B.C. Ranu // *J. Fluoresc.* – **2024**. – V. 34. – P. 579-586.

Тезисы докладов и материалы конференций:

8. Taniya, O.S. Synthesis and photophysical properties of C6-substituted 2,2'-bipyridine push-pull fluorophores / O.S. Taniya, A.F. Khasanov, **M.I**. **Valieva**, E.S. Starnovskaya, D.S. Kopchuk, I.S. Kovalev, G.V. Zyryanov // Book of abstracts, The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». Moscow, 26–30 September 2022. – Москва. – 2022. – С. 128.
9. Khasanov, A.F. One-pot synthesis and photophysical studies of 5-aryl-2,2'-bipyridines containing alicyclic amines / A.F. Khasanov, M.R. Guda, D.S. Kopchuk, **M.I. Valieva**, E.S. Starnovskaya, G.V. Zyryanov, O.N. Chukapkhin // Book of abstracts, The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». Moscow, 26–30 September 2022. – Москва. – 2022. – С. 184.
10. **Валиева, М.И**. Нуклеофильное замещение водорода на остатки различных тиофенов в ряду 6-арил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов / **М.И**. **Валиева**, А.П. Криночкин, Е.С. Старновская, Я.К. Штайц, С.С. Рыбакова, Е.А. Кудряшова, Е.Д. Ладин, Э.Р. Шарафиева, А.Л. Музыка, Д.С. Копчук, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // Сборник тезисов. VI Международная конференция MOSM 2022. Екатеринбург, 7-11 Ноября 2022. – Екатеринбург. – 2022. – С. III-51.
11. Тания, О.С. Фотофизические свойства 2-(пиррол-2-ил) и 6-(индол-3-ил)-замещенных (би)пиридиновых push-pull флуорофоров / О.С. Тания, Н.В. Словеснова, **М.И**. **Валиева**, Е.С. Старновская, Д.С. Копчук, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // Сборник тезисов. VII Международная конференция MOSM 2023. Екатеринбург-Пермь, 10-16 сентября 2023. – Екатеринбург-Пермь. – 2023. – С. 319.