

На правах рукописи



Тресцова Мария Александровна

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ НУКЛЕОФИЛЬНАЯ
С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АЗИНОВ

02.00.03 – Органическая химия,
02.00.15 – Кинетика и катализ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ: академик РАН, доктор химических наук, профессор **ЧУПАХИН Олег Николаевич**,

доктор химических наук, доцент
УТЕПОВА Ирина Александровна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Громов Сергей Пантелеймонович**
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, ФГУ «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук», г. Москва, руководитель Центра фотохимии РАН;

Дильман Александр Давидович,
доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией функциональных органических соединений

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБУН Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск

Защита состоится «29» апреля 2019 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=288948>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования:

В последние десятилетия С-Н связь в ароматических и гетероароматических соединениях стала рассматриваться как функционализируемая группировка, способная образовывать множество связей, открывая тем самым совершенно новые перспективы в сложном органическом синтезе. Прямые подходы сборки молекул должны привести к значительному упрощению методов синтеза. В связи с этим окислительная С-Н функционализация становится одной из востребованных и привлекательных синтетических стратегий.

Нуклеофильные С-Н функционализации можно проводить как в каталитическом, так и в некатализуемом металлами вариантах. Первый метод, несмотря на широкое распространение, не полностью удовлетворяет требованиям современных технологических процессов. Это связано с токсичностью и дороговизной переходных металлов, отсутствием возможности повторного использования катализатора, необходимостью подбора способов нетривиального разделения целевых продуктов от побочных металлосодержащих соединений.

В этих условиях новое направление в органической химии определяют прямые окислительные нуклеофильные С-Н функционализации, одной из разновидностей которых являются реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H реакции).

По сравнению с катализируемыми металлами С-Н функционализациями и кросс-сочетаниями галогенпроизводных с металлоорганическими соединениями S_N^H реакции обладают рядом весомых преимуществ:

- простота и мягкие условия проведения превращений;
- возможность использования однореакторного режима;
- отсутствие необходимости предварительной функционализации исходных соединений и, как следствие,
- сокращение количества стадий;
- отсутствие трудоемкой очистки конечных продуктов.

Кроме этого, побочным продуктом в S_N^H реакциях часто является вода, что в еще большей степени приближает их к соответствию принципам *зеленой химии*.

Обладая высокой атомной эффективностью и экологичностью, окислительные С-Н функционализации в некоторых случаях позволяют менять привычную логику и тактику построения связей С-С и С-Гетероатом.

Одним из ключевых вопросов в проведении S_N^H реакций, как и других методов окислительных С-Н функционализаций, является поиск оптимального окислительного реагента. Несмотря на довольно широкое распространение данных процессов и разных способов окисления (химических, электрохимических),

окислитель подбирается в каждом конкретном случае индивидуально, иногда интуитивно. Поэтому поиск новых окислительных систем для этих превращений обладает повышенной актуальностью.

С другой стороны, катализаторы фотоокисления на основе наноразмерного TiO_2 демонстрируют неоспоримые преимущества, такие как высокая окислительная способность, фото- и химическая стабильность, возможность многократного использования, низкая токсичность. Следует отметить, что до представленных исследований $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакции никогда не проводились в условиях фотокатализа, а диоксид титана не использовался в этих превращениях как фотокатализатор.

Настоящая работа посвящена применению в $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакциях гетерофазных окислительных систем: O_2 воздуха/фотокатализатор TiO_2 /облучение светом.

Целью работы является разработка методов окислительной С-Н функционализации азинов в присутствии гетерофазных фотокаталитических систем на основе TiO_2 . Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- разработать препаративно приемлемые методы окислительной нуклеофильной С-Н функционализации азинов в фотокаталитических гетерофазных условиях;
- исследовать механизм окислительных фотокатализуемых С-Н функционализаций азинов гетероаренами;
- получить новые гетарилсодержащие флуорофоры на основе BODIPY (4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-5-индацена);
- провести исследования фотофизических свойств синтезированных производных BODIPY.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

Впервые окислительные нуклеофильные реакции С-Н функционализации в азинах проведены при облучении и с использованием гетерофазного фотокатализатора TiO_2 , а также композитного материала CdS/TiO_2 .

Получена серия новых гетероароматических соединений, представляющих интерес для биотестирования и материаловедения.

Получены экспериментальные данные о механизме этих превращений в присутствии фотокатализатора TiO_2 . Показано, что в процессе реакции образуются супероксидный радикал и N-центрированные радикалы.

Впервые проведена прямая окислительная С-Н функционализация гетероаренов дипиррилметанами. Полученные соединения были применены в синтезе новых производных BODIPY, содержащих в своей структуре азиновые фрагменты.

Практическая значимость результатов. Разработан простой атом-экономный метод окислительной С-Н функционализации азинов ароматическими и гетероароматическими нуклеофилами в аэробных условиях в присутствии

гетерофазного наноразмерного фотокатализатора TiO_2 , а также композитного материала CdS/TiO_2 . К его преимуществам можно отнести то, что катализаторы могут быть отделены от реакционной массы и многократно использованы без снижения своей активности. Такой подход отвечает требованиям *зеленой* химии. Синтезирован ряд новых производных BODIPY.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе. Установление состава и структуры соединений осуществлены с использованием данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F , двумерных корреляций, масс-спектрометрии, ЭПР-спектроскопии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на приборах в Центре коллективного пользования УрФУ, а также в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза УрО РАН.

На защиту выносятся следующие результаты исследований:

1. Окислительная C-H функционализация азааренов гетероароматическими нуклеофилами в гетерофазных аэробных условиях в присутствии фотокатализатора - наноразмерного TiO_2 , подбор оптимальных условий проведения процесса.
2. Окислительная C-H функционализация азинов гетероароматическими нуклеофилами в присутствии композитного материала CdS/TiO_2 при облучении видимым светом. Сравнительный анализ активностей наноразмерного TiO_2 и CdS/TiO_2 в представленных превращениях.
3. Исследование механизма окислительных фотокаталитических сочетаний π -дефицитных и π -избыточных гетероаренов на примере реакции акридина с индолом в присутствии катализатора TiO_2 , включая метод спектроскопии ЭПР с использованием спинового зонда ТМТ-Н и радикальной ловушки DMPO.
4. Окислительная C-H функционализация азаетероциклов дипиррилметанами ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакции) в присутствии гетерофазной окислительной системы O_2 воздуха/фотокатализатор TiO_2 /УФ облучение. Синтез новых флуорофоров ряда BODIPY и результаты исследования их фотофизических свойств.

Личный вклад автора. Диссертант принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, в описании и интерпретации результатов, в сборе и анализе литературных данных, написании публикаций по результатам исследований.

Апробация работы. Результаты работы представлены и обсуждены с опубликованием тезисов на международных и Российских конференциях: Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург,

2014); 2nd International Symposium on C-H Activation (France, Rennes, 2014); II научно-техническая конференция магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014); 2nd Russian conference on medicinal chemistry «MedChem-2015» (Новосибирск, 2015); International congress on heterocyclic chemistry «Kost-2015» (Москва, 2015); Зимняя конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016); Dombay Organic Conference Cluster «DOCC-2016» (Домбай, 2016); XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-13-01177), Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 16-03-00958, 16-33-00554, 18-33-00927).

Публикации. Основные материалы диссертации опубликованы в 3 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также в 9 тезисах докладов на международных и российских конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа выполнена на [110] страницах, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), а также списка сокращений и условных обозначений, заключения и списка литературы. Работа содержит [67] схем, [7] таблиц, [12] рисунков. Библиографический список цитируемой литературы состоит из [117] наименований.

Автор выражает глубокую благодарность академику РАН В.Н. Чарушину; чл.-корр. РАН В.Л. Русинову, профессору Е.Н. Уломскому, профессору Н.П. Бельской, всем сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии, кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, сотрудникам института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и института химии твердого тела УрО РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследованиях.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулирована цель и задачи исследования. В **обзоре литературы** (глава 1) обсуждаются окислители, наиболее применяемые в реакциях C-H функционализации азинов и в подобного рода превращениях. **Обсуждение результатов** работы приводится во второй главе и включает в себя исследование гетерофазной окислительной системы O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/облучение светом в реакциях C-H функционализации (S_N^H реакциях) в азинах, данные по установлению

механизма реакции, а также фотофизические свойства синтезированных производных BODIPY. В экспериментальной части описаны использованное оборудование, реагенты, методы проведения синтеза, фотофизические исследования и ЭПР эксперименты.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Окислительная C-N функционализация азинов (S_N^H реакции) в присутствии TiO_2 фотокатализаторов*

2.1.1. S_N^H реакции азинов в аэробных окислительных условиях в присутствии наноразмерного TiO_2

Проведен ряд экспериментов по оптимизации условий реакции. В качестве модели была выбрана реакция акридина **1a** с индолом **2a**, так как акридин имеет единственный электрофильный центр С-9. Установлено, что наилучший выход продукта (60%) достигается при следующих условиях: уксусная кислота для протонирования азина и в качестве растворителя, комнатная температура, катализатор TiO_2 (Hombifine N, 100% anatase), барботаж воздухом в течение 5 ч (табл. 1). Реакция была проведена в кварцевой колбе при облучении Хе лампой (5000 К, 35 Вт). Для повышения активности и предотвращения коагуляции наночастиц TiO_2 смесь исходных соединений вначале была обработана ультразвуком в течение 5 мин.

Таблица 1 – Оптимизация условий реакции акридина (**1a**) с индолом (**2a**) при облучении Хе лампой (5000 К, 35 Вт)

	TiO_2 (масс.%)	Растворитель	Темп., °С	Время, ч	Выход, %
1	10	<i>n</i> -BuOH	$T_{кип}$	5	-
2	10	CH_3CN	$T_{кип}$	5	-
3	10	ДМФА	$T_{кип}$	5	10
4	10	CH_3COOH	25	5	60
5	-	CH_3COOH	25	5	16
6	5	CH_3COOH	25	5	53
7	15	CH_3COOH	25	5	60
8	10	CH_3COOH	$T_{кип}$	5	60
9	10	CH_3COOH	25	4	47
10	10	CH_3COOH	25	3	34
11	10	CH_3COOH	25	6	60
12	10 (Rutile)	CH_3COOH	25	5	26
13	10 (Degussa P25)	CH_3COOH	25	5	32
14	CdS/ TiO_2	CH_3COOH	25	5	71

* Выражаю искреннюю признательность к.х.н. А.А. Мусихиной (Химико-технологический институт, УрФУ) и чл.-корр. А.А. Ремпелю (Институт металлургии УрО РАН) за помощь при выполнении исследований по разделу 2.1

Используемый в реакции катализатор может быть легко отделен фильтрованием или центрифугированием, промыт и использован повторно. Показано, что после, по меньшей мере, 5 каталитических циклов, он не теряет своей активности.

Мы установили, что в реакцию окислительной С-Н функционализации с индолами (**2a-d**) и пирролом **2e** вступают азотсодержащие гетероциклы и их активированные формы (протонные, четвертичные соли, а также азионы) **1** (схема 1).

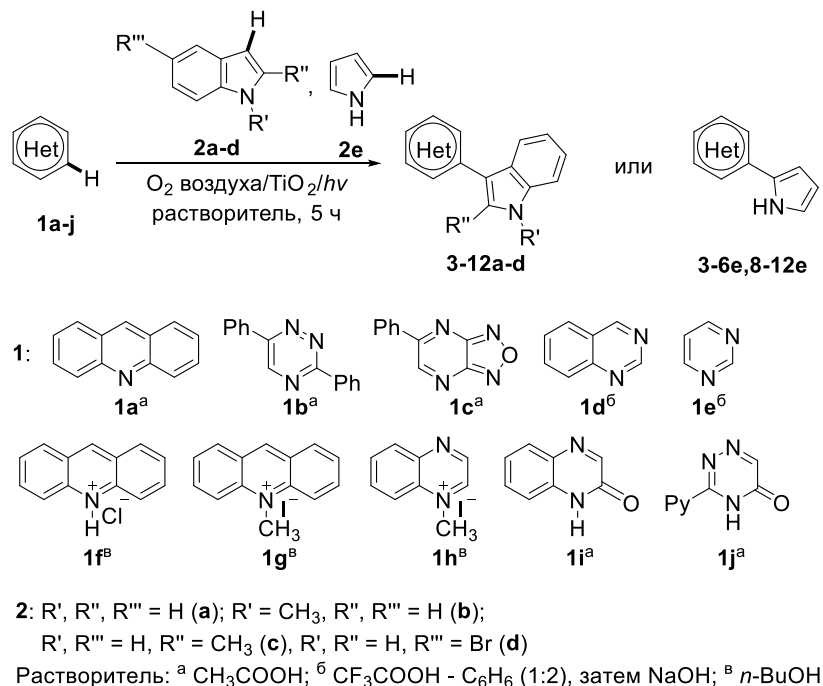


Схема 1

Обсуждаемые реакции в ряду азинов имеют общий характер, им подвержены моно-, ди-, триазины как бензоаннелированные, так и неаннелированные, в том числе несущие заместители в кольце. Необходимо отметить, что взаимодействие гетероаренов с гетероароматическими нуклеофилами проходит региоселективно, образование побочных продуктов (димеризации субстрата, замещение группировок в цикле при их наличии) не наблюдалось.

Мы установили, что наиболее электрофильные акридин **1a** и 5-фенил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин **1c** вступают в реакции с индолами **2a-d** и пирролом **2e** при комнатной температуре в уксусной кислоте с образованием соединений **3** и **5** с выходами от 38 до >99%. В случае 3,6-дифенил-1,2,4-триазина **1b** реакция не проходит при комнатной температуре. Производные **4** образуются в кислых условиях при температуре кипения растворителя с выходами 35-92%. В отсутствие кислоты в бутаноле, ацетонитриле эти реакции не идут даже при кипячении. Менее электрофильные пиридин, хинолин, изохинолин в превращения не вступают.

Известно, что 1,3-диазины в присутствии трифторуксусной или соляной кислоты, подвергаясь протонированию, образуют с нуклеофильными реагентами

стабильные аддукты **6a'**, **6b'** и **7a'** (схема 2, метод А). Нами были выделены соединения **6a'**, **6b'** и **7a'**, для ароматизации которых успешно может быть применена окислительная система O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/облучение светом, что подтверждает предполагаемую схему 2. Окисление аддуктов при этом было проведено количественно в спирте (водн.) в присутствии эквимольных количеств NaOH.

Взаимодействие хиназолина с индолом мы провели и без выделения соединения **6a'** (схема 2, метод В). В этом случае в реакционную массу добавляли спиртовой раствор NaOH, фотокатализатор TiO₂ и облучали при барботаже воздухом. В результате было получено соединение **6a** с общим выходом 70%.

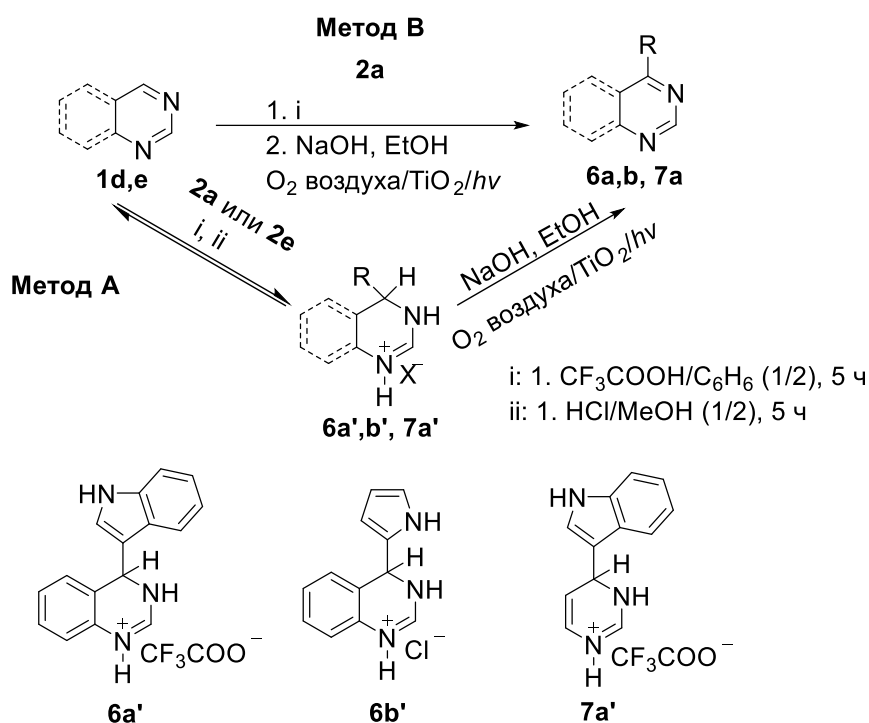


Схема 2

Реакции четвертичных и протонных солей гетероциклов **1f-h** с индолами и пирролом проходят даже при комнатной температуре в бутиловом спирте. Наиболее высокие выходы (73->99%) были получены в реакциях иодида N-метилакридиния **1g**. Выходы соединений **8a-e**, полученных при взаимодействии гидрохлорида акридиния **1f**, составили 46-70%. Вероятно, это связано с тем, что NH-азиниевые соли могут подвергаться переносу протона с образованием неактивированной азиновой системы. N-алкилазиниевые соли в большей степени стабильны и не теряют алкильных заместителей при взаимодействии с нуклеофильными реагентами. В свою очередь, иодид N-метилхиноксалина **1h** по сравнению с акридиновым производным **1g** в реакциях с индолами оказался менее активным, соединения **10a-e** были получены с

выходами 46-78%. Среди неактивных в этих реакциях четвертичных солей оказались производные незамещенных пиридина, хинолина и изохинолина.

Известны примеры S_N^H реакций в ряду производных азинов. Нами установлено, что хиноксалин-2-он (**1i**) и 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он (**1j**) реагируют с индолами и пирролом при кипячении в уксусной кислоте с образованием S_N^H -продуктов **11a-e** и **12a-e** с выходами 87->99% и 60-65% соответственно.

Наименьшие выходы среди описываемых выше соединений оказались у производных 5-броминдола **3d,4d,8d-12d**. По-видимому, это связано с присутствием брома в пятом положении индола.

Таблица 2 – Выходы соединений^a **3-12** и условия проведения реакций^b

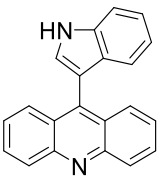
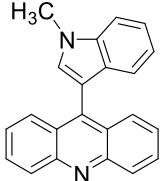
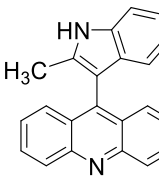
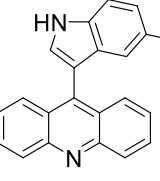
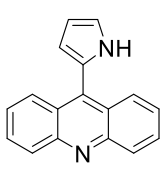
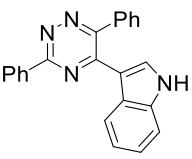
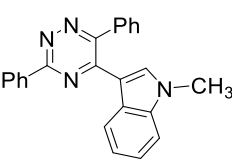
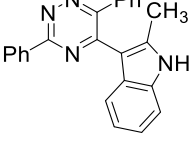
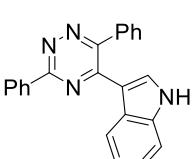
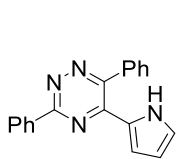
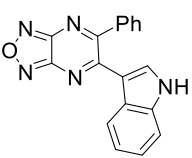
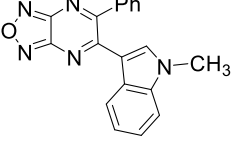
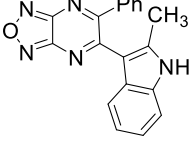
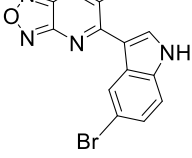
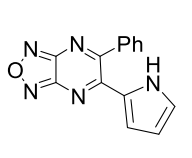
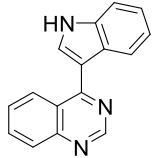
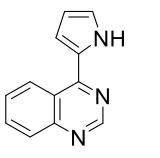
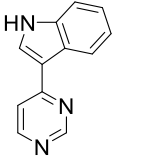
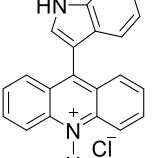
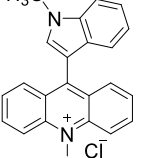
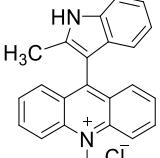
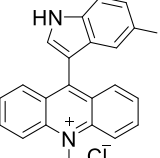
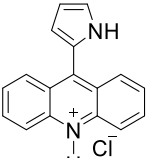
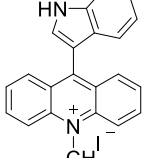
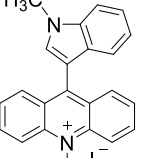
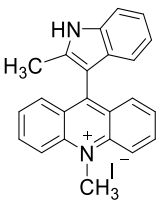
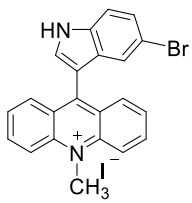
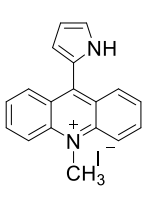
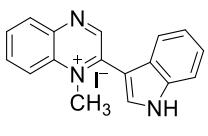
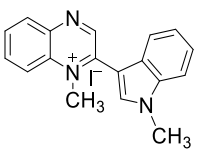
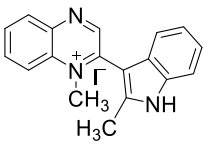
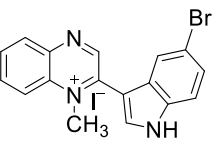
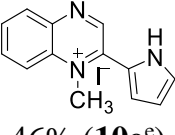
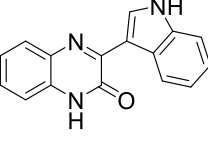
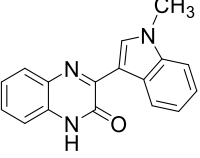
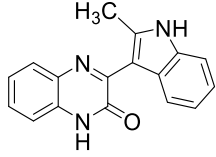
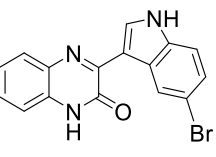
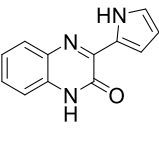
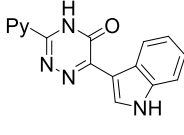
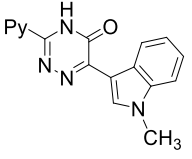
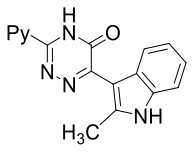
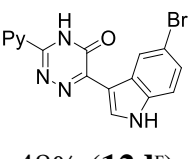
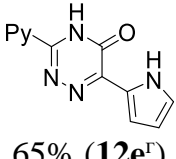
 60% (3a^B)	 80% (3b^B)	 85% (3c^B)	 38% (3d^B)	 49% (3e^B)
 92% (4a^T)	 70% (4b^T)	 75% (4c^T)	 35% (4d^T)	 56% (4e^T)
 >99% (5a^B)	 >99% (5b^B)	 >99% (5c^B)	 89% (5d^B)	 98% (5e^B)
 70% (6a^T)	 68% (6b^T)	 70% (7a^T)	 70% (8a^e)	 55% (8b^e)
 63% (8c^e)	 46% (8d^e)	 70% (8e^e)	 >99% (9a^e)	 85% (9b^e)

Таблица 2 (продолжение)

 90% (9c^e)	 73% (9d^e)	 86% (9e^e)	 75% (10a^e)	 78% (10b^e)
 74% (10c^e)	 52% (10d^e)	 46% (10e^e)	 >99% (11a^r)	 >99% (11b^r)
 92% (11c^r)	 87% (11d^r)	 99% (11e^r)	 62% (12a^r)	
 60% (12b^r)	 62% (12c^r)	 48% (12d^r)	 65% (12e^r)	

^a Выходы выделенных соединений.

^b Условия реакции: азин **1a-j** (1 экв.), нуклеофил **2a-e** (1-2 экв.), катализатор (10 масс.%) в соответствующем растворителе были облучены Хе лампой (5000 К, 35 Вт) при барботаже воздухом в течение 5 ч.

Растворители и температура: ^b AcOH, rt; ^r AcOH, 120 °C; ^d CF₃COOH - C₆H₆ (1:2), NaOH (2 экв.), rt; ^e *n*-BuOH, rt.

Подобранные условия мы применили в реакциях гетероаренов с ароматическими нуклеофилами. Хиназолин легко присоединяет диэтиланилин при комнатной температуре в смеси трифторуксусной кислоты и бензола (1:2) с получением соответствующего σ^H -аддукта (схема 3), который окисляется до 4-(4'-*N,N*-диэтиламинофенил)хиназолина (**14**) системой O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/облучение светом с выходом 56%. При нагревании хиноксалин-2-она (**1i**) с *N,N*-диэтиланилином в уксусной кислоте образуется соединение **15** с выходом 95% (табл. 3).

Было показано, что амбидентные ароматические соединения, такие как анилин и фенолы, могут быть также вовлечены в описанные реакции как C-нуклеофилы.

Действительно, иодид N-метилакридиния вступает в реакцию с анилином при комнатной температуре в *n*-BuOH с образованием иодида 9-(4'-аминофенил)-10-метилакридиния (**16**) с выходом 96%. Подобно реакции с анилином, иодид N-метилакридина вступает в реакцию с *N,N*-диэтиланилином, образуя производное **17** с выходом 80% (табл. 3).

В случаях с фенолом и 2,6-диметилфенолом в реакции с четвертичной солью вступают их анионные формы с образованием стабильных дигидроакридинов **19a,b**, которые окисляются при помощи системы O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/облучение светом в *n*-BuOH до хлорида 9-(4'-гидроксифенил)-10-метилакридиния (**20a**) и хлорида 9-(4'-гидрокси-3',5'-диметилфенил)-10-метилакридиния (**20b**). Выходы соединений **20a,b** составили 80% и 90% соответственно (схема 4). Следует отметить, что образование побочных продуктов О- и N-присоединения в реакциях с анилином и фенолами не было обнаружено.

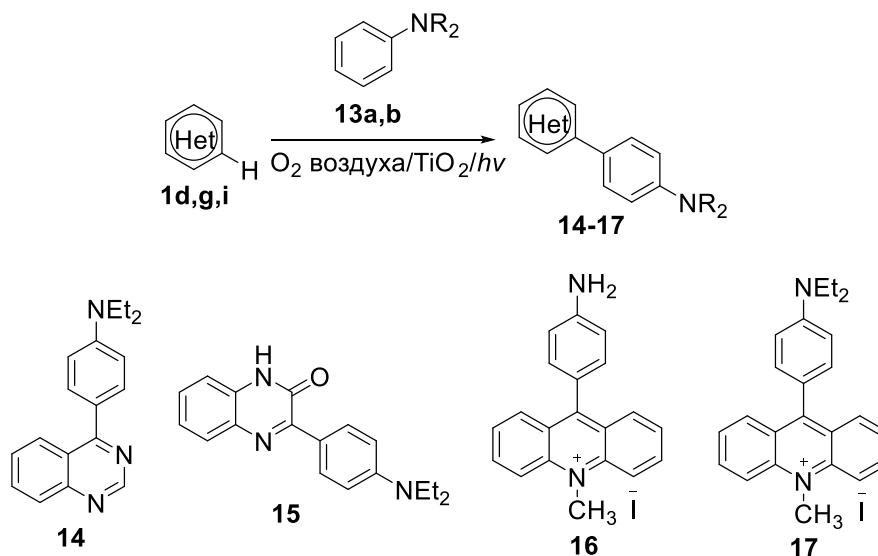


Таблица 3 – Условия проведения реакций и выходы соединений **14-17**

	Соединения	Растворитель и температура	Выход, %
1	14	CF ₃ COOH-C ₆ H ₆ (1:2), NaOH (2 экв.), rt	56
2	15	AcOH, 120 °C	95
3	16	<i>n</i> -BuOH, rt	96
4	17	<i>n</i> -BuOH, rt	80

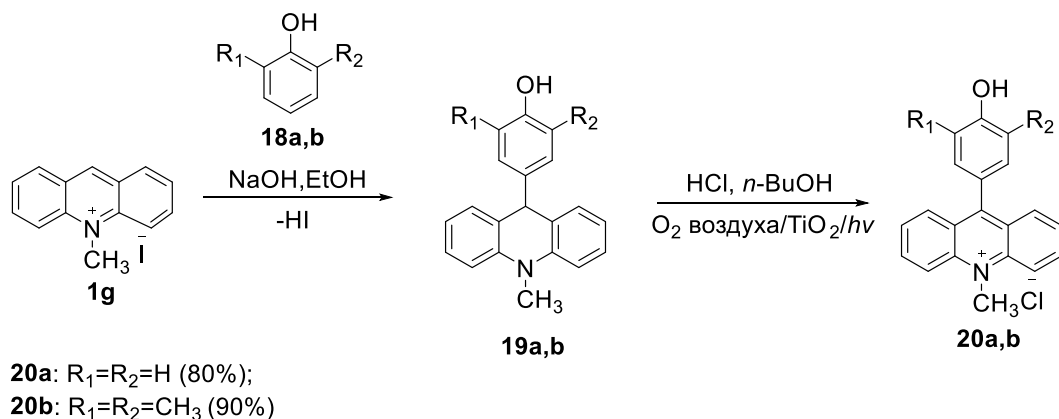


Схема 4

Следует отметить, что би(гетеро)арилы **3а-с**, **4а-с,е**, **9а**, **14** были получены ранее другими методами. При использовании фотокаталитической системы O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/облучение светом происходит снижение температуры процесса с 70 °С (для **3а-с**) и 130 °С (для **14**) до комнатной, времени получения **9а** с 72 ч до 5 ч, увеличение выходов на 5-50%. В реакциях С-Н функционализации 3,6-дифенил-1,2,4-триазина образуются S_N^H продукты **4а-с,е** в отсутствие N-оксидной группы в исходном азине.

Таким образом, было показано, что окислительная фотокаталитическая С-Н функционализация азинов ароматическими и гетероароматическими нуклеофилами в присутствии наноразмерного TiO₂ является эффективным, простым, атом-экономным, высоко селективным и экологически безопасным синтетическим подходом.

2.1.2. S_N^H реакции азинов в аэробных окислительных условиях в присутствии композитного материала CdS/TiO₂

Как показано в предыдущем разделе, наноразмерный TiO₂ (Hombifine N, 100% anatase) является высокоактивным фотокатализатором окисления при облучении в УФ диапазоне. Заманчиво было уменьшить ширину запрещенной зоны для катализатора, чтобы иметь возможность проводить реакции при облучении видимым светом и тем самым приблизить процесс к требованиям «зеленой» химии. Таким условиям отвечает допированная форма TiO₂, в частности композитный материал CdS/TiO₂[†]. С целью приближения к требованиям экологической приемлемости необходимо было исследовать возможность попадания частиц CdS в реакционную массу. При помощи масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой было показано, что выщелачивания ионов кадмия Cd²⁺ в реакционную массу практически

[†] Композит CdS/TiO₂ был синтезирован Н.С. Кожевниковой, А.А. Валеевой (Институт химии твердого тела, УрО РАН) под руководством чл.-корр. РАН А.А. Ремпеля (Институт металлургии, УрО РАН)

не происходит. Общая концентрация кадмия в жидкой фазе составила менее 0.2 мкг/л (предельно допустимое значение для водной среды 1 мкг/л).

Подбор оптимальных условий для TiO_2 , допированного CdS , показал, что они почти полностью совпадают с таковыми для чистого TiO_2 (схема 5, табл. 1, строки 4 и 14). Реакции с применением CdS/TiO_2 проводились при облучении в диапазоне видимого света (Xe лампа, 5000 К, 35 Вт с использованием желтого светофильтра, $\lambda \geq 480$ нм).

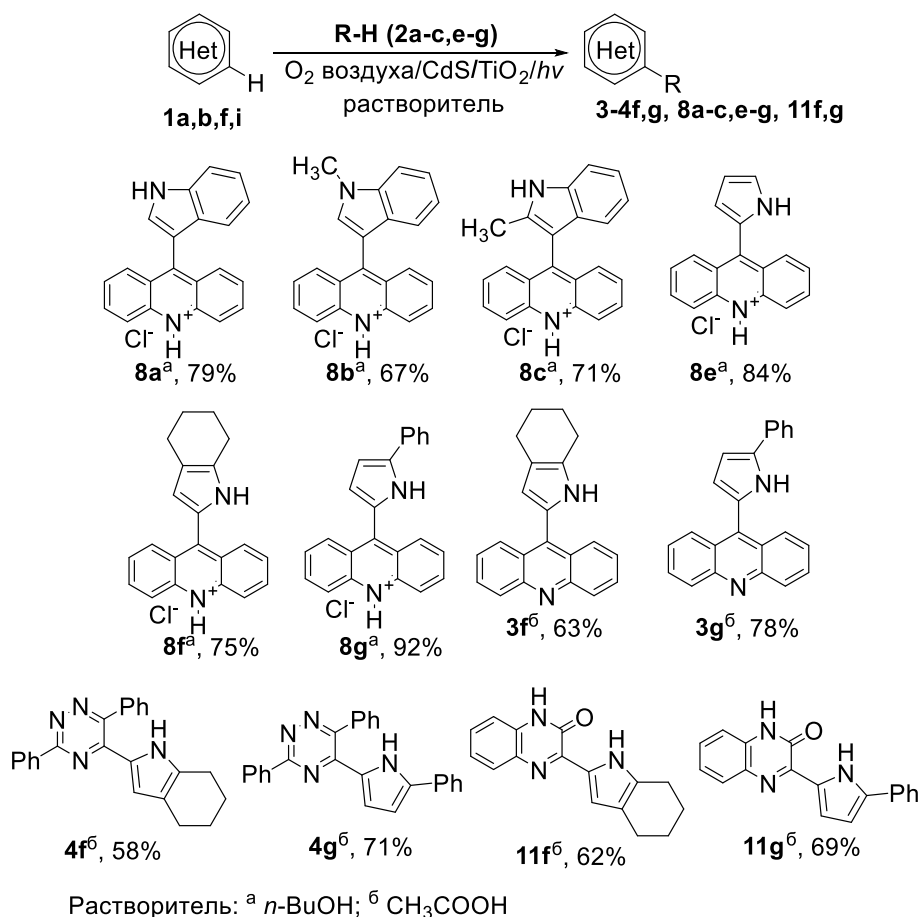


Схема 5

Установлено, что фотокаталитические C-H функционализации азинов гетероароматическими нуклеофилами в присутствии CdS/TiO_2 проходят в мягких условиях и с хорошими выходами (схема 5, соед. **8a-e**). Помимо соединений, описанных выше, было осуществлено сочетание гетероциклов **1a, b, f, i** с 4,5,6,7-тетрагидроиндолом **2f** и 2-фенилпирролом **2g**[‡] (схема 5). Выбор таких нуклеофильных реагентов обусловлен тем, что фрагменты этих производных часто используются в синтезе аналогов природных веществ, в качестве фармакофоров и строительных блоков лекарственных средств. Что касается 4,5,6,7-тетрагидроиндола, то он дает

[‡] Образцы исходных соединений **2f** и **2g** предоставлены академиком РАН Б.А. Трофимовым

возможность проведения С-Н функционализации азинов индолами по 2 положению, в отличие от самого индола, сочетающегося по положению 3.

Таким образом, был предложен простой атом-экономный метод окислительной С-Н функционализации азинов гетероароматическими нуклеофилами (S_N^H (АО) реакции), позволяющий получать биарилы в условиях гетерофазного катализа при облучении видимым светом в присутствии CdS/TiO₂ как фотокатализатора.

Представленный метод обладает признаками «зеленого» природоподобного процесса: окислитель – кислород воздуха, высокие выходы, побочный продукт – вода, легко отделяемый гетерофазный катализатор, отсутствие гомосочетаний реагентов. Все это позволяет рассматривать описанные реакции как перспективные для получения веществ, представляющих интерес для медицинской химии и для химии материалов.

В настоящее время нами исследуется ингибирующая активность синтезированных соединений в отношении белков теплового шока (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург).

2.2. Исследование механизма S_N^H реакций в гетерофазных окислительных условиях в присутствии фотокатализатора TiO₂[§]

Установление механизма S_N^H (АО) имеет значение не только для органической, но и биоорганической химии, так как перенос электронов и протонов происходит в важнейших окислительно-восстановительных реакциях энергетического и пластического обменов, катализируемых ферментами группы дегидрогеназ (например, никотинамидадениндинуклеотидом NADH). Согласно предполагаемому механизму, S_N^H (АО) реакции протекают по схеме «присоединение-окисление» с формальным вытеснением H⁻ (схема 6). Вначале происходит обратимое присоединение нуклеофила к электронодефицитному гетероарену **21** с образованием σ^H -аддукта **22** (схема 6, метод А). Поскольку атом водорода не имеет тенденции к отщеплению в виде гидрид-иона из σ^H -аддукта **22**, то для реароматизации промежуточного соединения требуется окислительный агент, который способствует удалению из интермедиата пары электронов, а водород уходит в виде H⁺.

[§] Выражаю искреннюю признательность сотруднику кафедры аналитической химии А.Н. Цмокалюку (Химико-технологический институт, УрФУ) за помощь при выполнении исследований по разделу 2.2

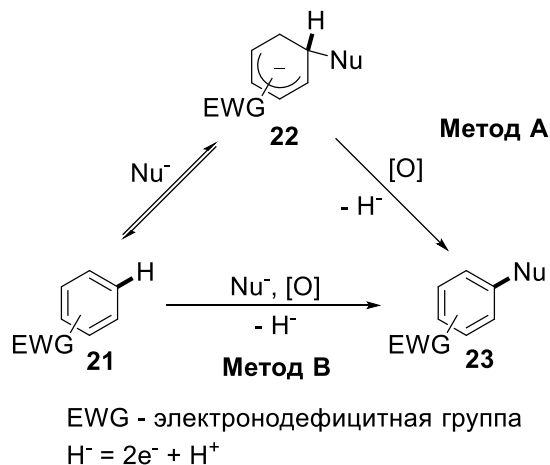


Схема 6

Установлено, что активация окислительных процессов с участием TiO_2 связана с образованием на его поверхности электронно-дырочной пары при облучении (e^-/h^+) (схема 7). Взаимодействие электрона с молекулой кислорода приводит к образованию супероксидного радикала $O_2^{\cdot-}$, который и является эффективным окислителем.

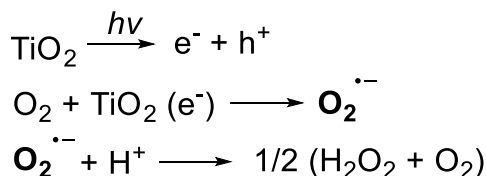


Схема 7

В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии катализатора TiO_2 на протекание реакций в ряду азинов. В настоящей работе мы впервые представляем спектроскопические доказательства наличия супероксидного радикала ($O_2^{\cdot-}$) и промежуточных радикалов в реакции окислительной функционализации азинов гетероароматическими нуклеофилами в присутствии TiO_2 .

Нами были использованы спиновый зонд 1-гидрокси-4-изобутиламидо-2,2,6,6-тетраметил-пиперидин (ТМТ-Н) для установления наличия радикальных частиц в реакционной массе, а для определения структуры радикалов была выбрана широко применяемая радикальная ловушка 5,5-диметилпирролин-N-оксид (DMPO) (схема 8).

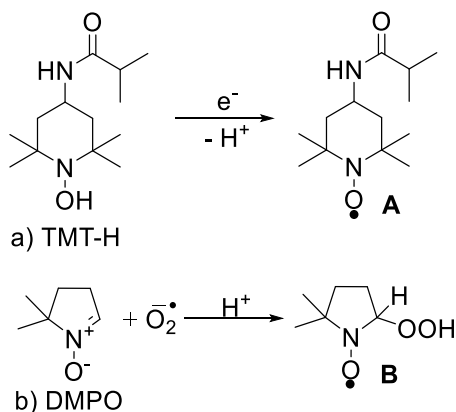


Схема 8

В качестве простой удобной модели было выбрано окислительное S_N^H кросс-сочетание акридина **1a**, имеющего один электрофильный центр, с индолом **2a** в присутствии катализатора TiO_2 . Предположительный механизм окисления связан с образованием σ^H -аддукта **24**, ароматизация которого осуществляется в присутствии гетерофазной окислительной системы: O_2 воздуха/фотокатализатор TiO_2 /облучение светом (схема 9).

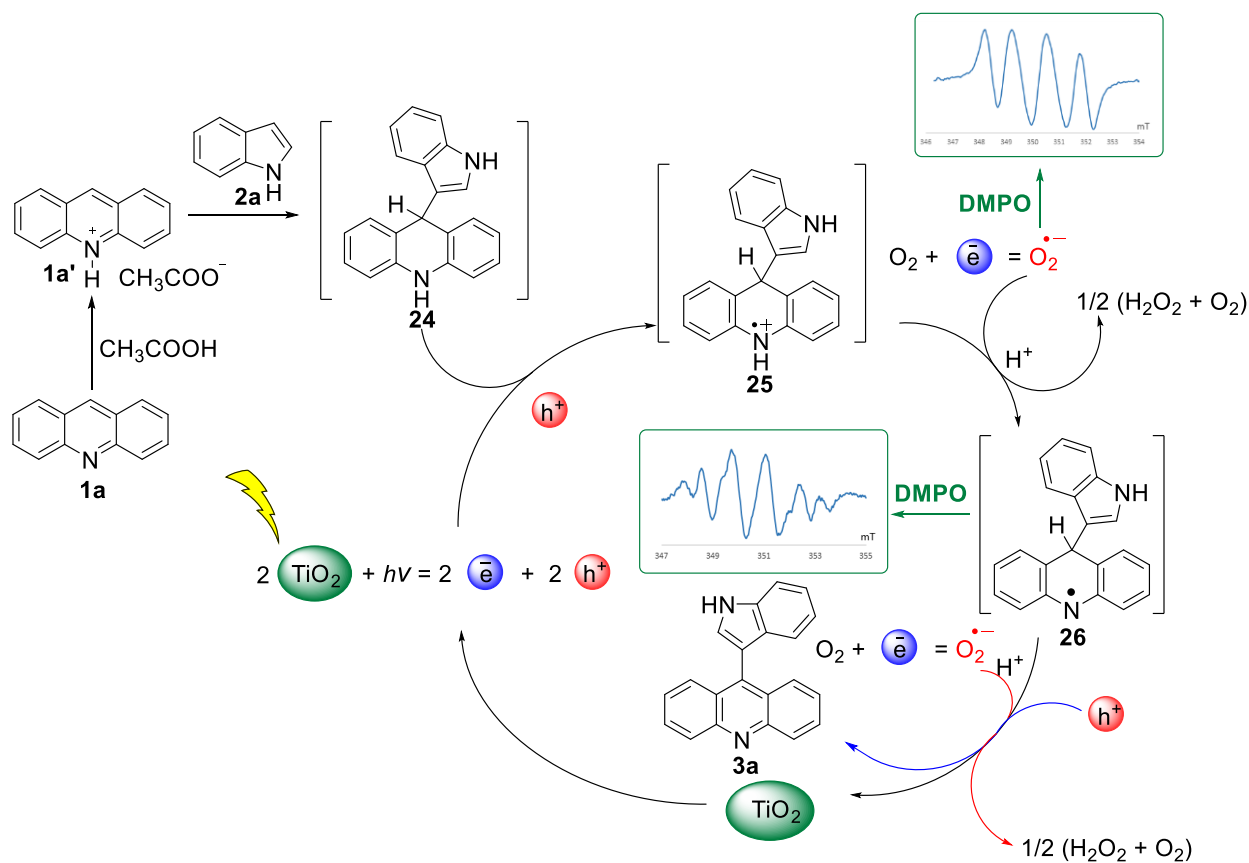


Схема 9

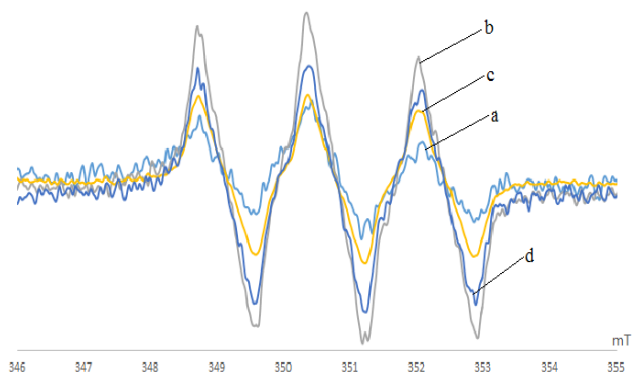


Рисунок 1 - ЭПР спектр реакционной массы, содержащей акридин ($1.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л), индол ($1.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) и ТМТ-Н ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) в уксусной кислоте.

Наличие радикальных частиц в реакционной массе было подтверждено при использовании 1-гидрокси-4-изобутиламино-2,2,6,6-тетраметил-пиперидина (ТМТ-Н). После регистрации спектров спиновой ловушки в зависимости от времени экспонирования реакции было установлено, что скорость образования спинового аддукта ТМТ-Н (А) в присутствии акридина и индола существенно выше, чем при

облучении реакционной массы, содержащей только фотокатализатор TiO_2 (Рис. 1: а - после 3 мин в отсутствие облучения; б - при облучении после 30 мин; с - после 30 мин в отсутствие облучения; д - ЭПР спектр суспензии TiO_2 в CH_3COOH при добавлении ТМТ-Н ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) после 30 мин облучения).

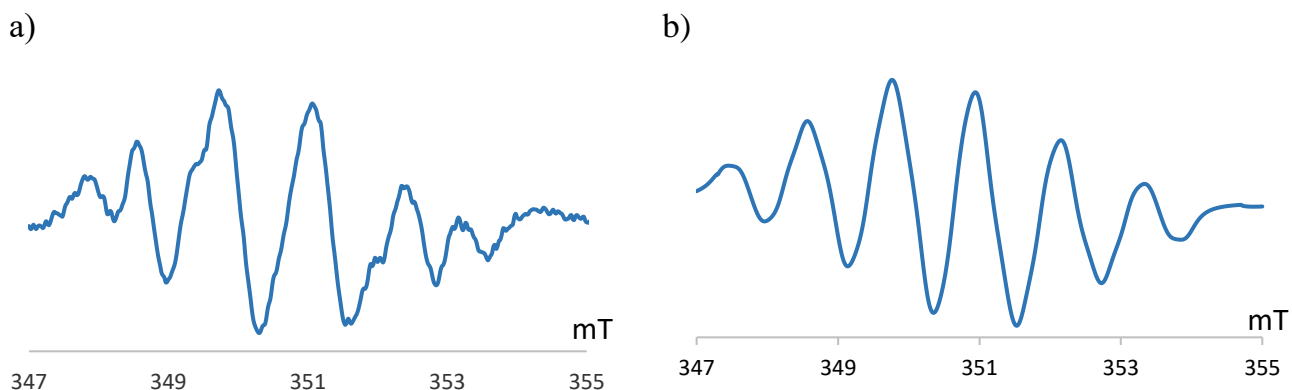


Рисунок 2 - а) ЭПР спектр реакционной массы, содержащей акридин ($1.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л), индол ($1.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) и ДМРО ($2 \cdot 10^{-2}$ моль/л) в уксусной кислоте при облучении после 30 мин; б) Симулированный ЭПР спектр

Для установления строения образующихся радикалов использовалась спиновая ловушка ДМРО, которая образует аддукт с супероксидным радикалом, как известно, нестабильный в уксусной кислоте. Генерирование $\text{O}_2^{\cdot-}$ (образование аддукта ДМРО-ООН (**B**)) в присутствии TiO_2 при облучении было подтверждено при проведении опыта в ацетонитриле. В свою очередь, спектр ЭПР реакционной массы в присутствии спиновой ловушки ДМРО в уксусной кислоте подтверждает наличие N-центрированных радикалов (рис. 2а). Полученные данные совпадают с теоретическими (рис. 2б).

В результате проведенных ЭПР экспериментов с использованием спиновых ловушек ТМТ-Н и ДМРО были получены новые экспериментальные данные о механизме $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакций азинов с (гетеро)ароматическими нуклеофилами в присутствии окислительной системы: O_2 воздуха/фотокатализатор TiO_2 /облучение светом. Впервые в представленных сочетаниях экспериментально доказано образование в реакционной массе супероксидного радикала $\text{O}_2^{\cdot-}$ и N-центрированных радикалов.

2.3. $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакции азинов с дипиррилметанами в присутствии окислительной системы O_2 воздуха/фотокатализатор TiO_2 /облучение светом

В порядке исследования окислительных реакций C-H функционализации азинов в системах: O_2 воздуха/фотокатализатор TiO_2 /облучение светом мы изучили новый синтетический прием модификации дипиррилметанов как основного стартового материала для BODIPY красителей (4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-s-индацены, **29a-g**).

Часто используемым методом получения 3,5-гетероарилпроизводных BODIPY является многоступенчатый синтез, основанный на построении гетероарилсодержащих пиррольных синтонов. В настоящей работе впервые установлено, что дипиррилметаны вступают в прямое взаимодействие с азинами и их активированными формами с использованием гетерофазной фотокаталитической окислительной системы O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/УФ облучение.

Дипиррилметаны **27a-d** синтезированы по известной методике. С-С сочетания азинов с **27a-d** были проведены в присутствии наноразмерного TiO₂ (Hombifine N, 100% anatase) в течение 5 ч при облучении Хе лампой (5000 К, 35 Вт) и барботаже воздухом в смеси растворителей уксусная кислота/дихлорметан в соотношении 1/5 (схема 10). В качестве электрофилов были использованы высокоактивные акридин **1a** и 5-фенил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин **1c**. Так, 5-(4-бромфенил)дипиррилметан **27a** и 5-(4-нитрофенил)дипиррилметан **27b** взаимодействуют с **1a** при комнатной температуре с образованием продуктов дизамещения **28a** и **28b** (табл. 4). Реакции сочетания 5-(4-*N,N'*-диметиламинофенил)дипиррилметана **27c** и 5-(4-метилфенил)дипиррилметана **27d** с **1a** в аналогичных условиях приводят к образованию монозамещенных дипиррилметанов **28c** и **28d**. По-видимому, это связано с влиянием электронодонорной группы в пара-положении фенильного кольца. Но при повышении температуры реакции до 50 °С дипиррилметан **27c** реагирует с акридином **1a** с образованием продукта дизамещения **28e**. Выходы соединений варьируются от 38% до 63%. Низкие выходы соединений, вероятно, связаны с нестабильностью дипиррилметанов в кислых условиях и при нагревании.

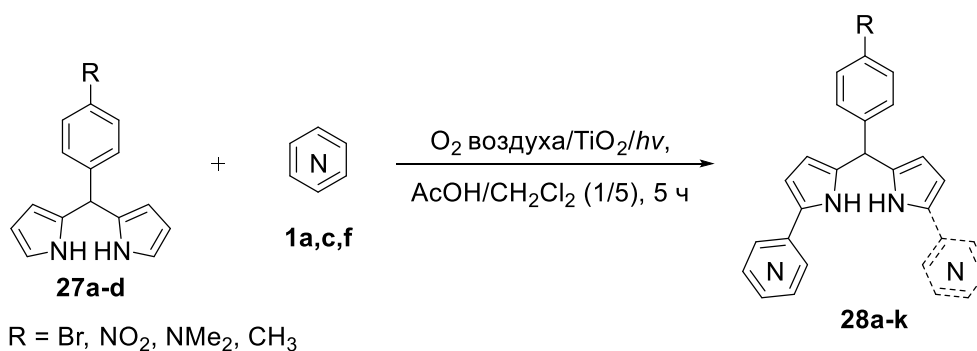



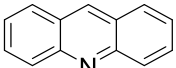
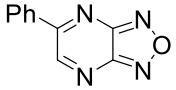
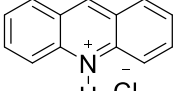
Схема 10

Подобно акридину 5-фенил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин **1b** вступает в реакции сочетания с 5-(4-бромфенил)дипиррилметаном **27a** и 5-(4-*N,N'*-диметиламинофенил)дипиррилметаном **27c** при комнатной температуре с образованием исключительно дизамещенных продуктов **28f** и **28g** с выходами 57% и 36% соответственно. Однако в случае 5-(4-нитрофенил)дипиррилметана **27b** и 5-(4-метилфенил)дипиррилметана **27d** не удалось получить желаемых соединений.

Необходимо отметить, что пиридин, пиримидин, хиноксалин, 3,6-дифенил-1,2,4-триазин, хиноксалин-2-он в данные превращения не вступают.

Мы установили, что дипиррилметаны **27a-d** легко вступают в сочетания с гидрохлоридом акридина **1f**. Реакции проходят в *n*-BuOH при комнатной температуре и барботаже воздухом в течение 5 ч при использовании фотокатализатора TiO₂. В результате образуются соединения **28h-j** с выходами 80-85%. Депротонирование **28h-j** было осуществлено их обработкой водным раствором NaOH с образованием продуктов **28a,b,e**.

Таблица 4 – Выходы соединений **28a-k**

		R	Соединение	Выход ^a [%]
1	 1a	Br	28a	63
2		NO ₂	28b	49
3		NMe ₂	28c	59
4		CH ₃	28d	60
5		NMe ₂	28e^б	38
6	 1c	Br	28f	57
7		NO ₂	-	0
8		NMe ₂	28g	36
9		CH ₃	-	0
10	 1f	Br	28h	85
11		NO ₂	28i	80
12		NMe ₂	28j	82

^a Выходы выделенных соединений. ^б Температура реакции 50 °С.

Далее *one-pot* методом при окислении дипиррилметанов **28a-g** с помощью DDQ и последующим комплексообразованием с BF₃·OEt₂ в присутствии в качестве основания диизопропилэтиламина (DIPEA) (для соединений **28a,f**) или триэтиламина (в случае **28b-e,g**) в атмосфере аргона были получены производные BODIPY **29a-g** (схема 11) с выходами 38-59% (табл. 5).

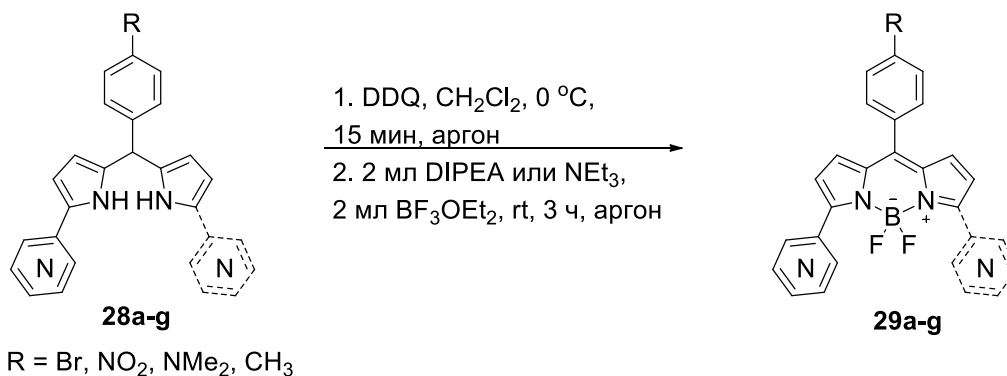


Схема 11

Таблица 5 – Выходы соединений **29a-g**^B

 29a^a (38% ^B)	 29b^b (48%)	 29c^b (59%)	 29d^b (46%)
 29e^b (56%)	 29f^a (42%)	 29g^b (52%)	

Основание: ^a DIPEA, ^b NEt₃. ^B Выходы указаны для выделенных продуктов.

Спектральные данные соединений **29a-g** представлены в таблице 6. Как показано на рисунке 3а в УФ спектрах соединений, обладающих одним акридиновым заместителем (**29c**, **29d**), полоса поглощения расположена в более коротковолновой области по сравнению с другими производными. Введение метильного заместителя (**29d**) вместо диметиламинового (**29c**) приводит к небольшому (4 нм) батохромному сдвигу.

Введение в молекулу второго акридинового фрагмента (**29e**) приводит к батохромному сдвигу на 9 нм. Замена диметиламиногруппы на бром (**29a**) приводит к батохромному смещению на 8 нм, а введение NO₂-группы (**29b**) - на 15 нм относительно **29e**.

Замена акридиновых заместителей на 5-фенил-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразиновые (**29g**) приводит к батохромному сдвигу полосы на 37 нм относительно

29e (максимум поглощения 555 нм). Замена амина на бром в *para*-положении фенильного кольца (**29e**) приводит лишь к сужению полосы, не изменяя положения максимума поглощения.

В спектрах люминесценции у соединений **29c**, **29e**, имеющих диметиламиногруппу в *para*-положении фенила, наблюдается небольшая люминесценция около 620-630 нм (рис. 3b). Замена заместителя на метильную группу (**29d**) приводит к заметному гипсохромному сдвигу и увеличению квантового выхода, тогда как наличие брома в соединении (**29a**, **29f**) приводит к сильному увеличению квантового выхода и сужению пика без особого изменения расположения полосы, причем для **29f** квантовый выход возрастает до 72,5%.

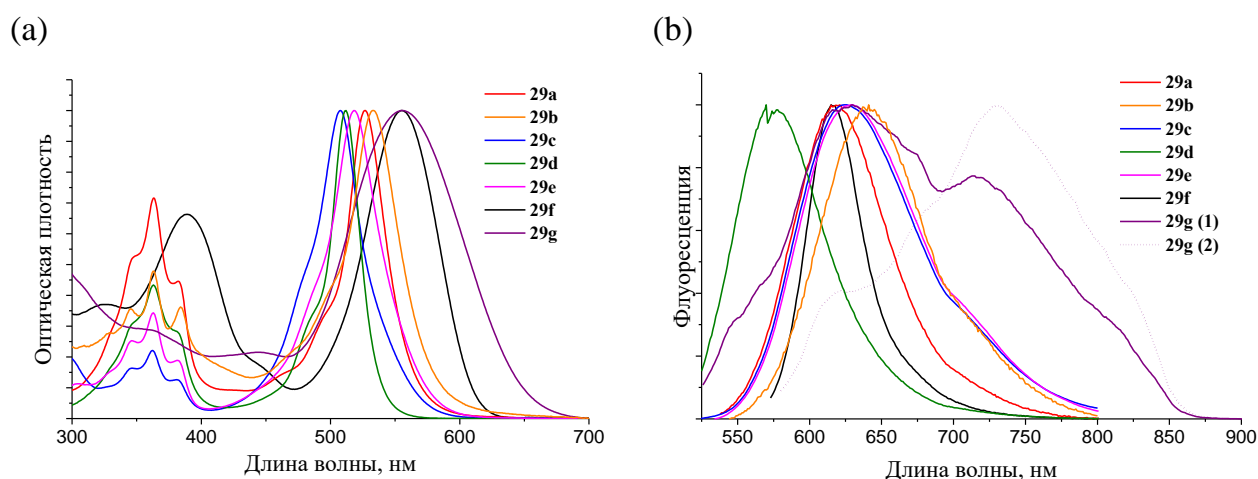


Рисунок 3 - Нормализованные спектры поглощения (a) и испускания (b) соединений **29a-g** в бензоле ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

В BODIPY **29g** имеются, по-видимому, два очень слабых независимых центра люминесценции, один располагается в той же области, что и у других соединений, а другой – в более красной (730 нм), при этом квантовый выход обеих полос крайне мал.

Таблица 6 - Значения показателей поглощения и флуоресценции соединений **29a-g**

Соединение	λ_{abs} , нм	ε , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	λ_{em} , нм	Стоксов сдвиг, cm^{-1}	Φ_{F} , %
29a	526	40240	618	2830	11,6
29b	533	9320	641	3161	3,2
29c	507	66460	625	3723	3,8
29d	511	49290	575	2178	16,4
29e	518	53110	628	3381	4,9
29f	555	23310	616	1784	72,5
29g	555	37870	629	2119	<0,1
			730	4319	<0,1

Таким образом, предложен простой атом-экономный метод окислительной C-H функционализации азинов дипиррилметанами в присутствии гетерофазной фотокаталитической системы O₂ воздуха/фотокатализатор TiO₂/облучение светом. Метод позволяет напрямую вводить гетероциклические фрагменты в соединения без введения дополнительных группировок и многоступенчатого построения прекурсоров. Моно- и дизамещенные дипиррилметаны были использованы в синтезе неизвестных производных семейства флуорофоров BODIPY. Наличие азинов в соединениях приводит к батохромному смещению спектров поглощения и испускания, а также увеличению стоксового сдвига и молярного коэффициента поглощения. Предложенный нами подход делает флуорофоры BODIPY синтетически более доступными.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. В работе впервые для нуклеофильных C-H функционализаций в гетероаренах использовались гетерофазные фотокаталитические системы.
2. Впервые предложен простой, атом-экономный метод прямой C-H функционализации азинов с (гетеро)ароматическими нуклеофилами, который позволяет получать бигетероарилы в условиях гетерофазного фотокатализа в присутствии наноразмерного TiO₂ с хорошими выходами.
3. Предложен метод, в котором в качестве фотокатализатора используется композитный материал CdS/TiO₂. Установлено, что при использовании такого катализатора, реакции протекают при облучении видимым светом, что в большей степени приближает их к требованиям *зеленой* химии.
4. Синтезированы широкие ряды бигетероариллов, представляющие интерес для медицинской химии и материаловедения.
5. При помощи ЭПР-спектроскопии с использованием спиновых ловушек TMT-N и DMPO исследован механизм окислительного C-H/C-N сочетания (гетеро)ароматических нуклеофилов с азинами в условиях гетерофазного фотокатализа. Экспериментально выявлено образование супероксидного и N-центрированных радикалов в процессе реакции.
6. Разработанный метод был применен в прямой C-H функционализации азинов дипиррилметанами. В результате были получены моно- и диазинилзамещенные гетарилдипиррилметаны.
7. Синтезированные производные дипиррилметанов были использованы в качестве прекурсоров для получения новых гетероциклических производных семейства флуорофоров BODIPY. Были исследованы фотофизические свойства полученных производных.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Представленная в работе стратегия окислительной С-Н функционализации азинов (гетеро)ароматическими нуклеофилами в присутствии TiO₂ фотокатализаторов позволяет разрабатывать атом-экономные и экологические процессы синтеза новых (гетеро)ароматических соединений, представляющих интерес для изучения биологических и фотофизических свойств.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Trestsova, M. A.** Aerobic oxidative C-H/C-N coupling of azaaromatics with indoles and pyrroles in the presence of TiO₂ as a photocatalyst / I. A. Utepova, **M. A. Trestsova**, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, A. A. Rempel // *Green Chem.* – 2015. – 17. – P. 4401-4410. DOI: 10.1039/c5gc00753d (1.16 п.л./0.23 п.л.). *Scopus, Web of Science*
2. **Тресцова, М. А.** Прямая функционализация С-Н связи в (гетеро)аренах. Аэробное фотоиндуцируемое окислительное сочетание азинов с ароматическими нуклеофилами (S_N^H реакции) в присутствии фотокатализатора CdS/TiO₂ / И. А. Утепова, О. Н. Чупахин, **М. А. Тресцова**, А. А. Мусихина, Д. А. Кучерявая, В. Н. Чарушин, А. А. Ремпель, Н. С. Кожевникова, А. А. Валеева, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // *Изв. АН., сер. Хим.* – 2016. – 2. – С. 445-451. DOI: 10.1007/s11172-016-1319-x (0.70 п.л./0.20 п.л.). *Scopus, Web of Science*
3. **Trestsova, M. A.** Mechanistic study of the direct oxidative photocatalytic aerobic C-H/C-N coupling of azines with heteroarenes / I. A. Utepova, **M. A. Trestsova**, D. A. Kucheryavaya, A. N. Tsmokalyuk, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, A. A. Rempel // *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* – 2019. – 368. – P. 85-89. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2018.09.029 (0.58 п.л./0.20 п.л.). *Scopus, Web of Science*

Тезисы докладов и материалы конференции

4. **Тресцова, М. А.** Синтез азинилиндолов методом прямой фотокаталитической аэробной С-Н функционализации гетероциклических соединений / **М. А. Тресцова**, И. А. Утепова, О. Н. Чупахин, Д. А. Кучерявая, А. А. Ремпель // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2014. – С. 139 (0.12 п.л./0.05 п.л.).
5. **Trestsova, M. A.** The C-H/C-N coupling of azaaromatics and their activated forms with indoles in the presence of nanosized TiO₂ / **M. A. Trestsova**, I. A. Utepova, A. A. Rempel // 2nd International Symposium on C-H Activation: Abstracts – Rennes (France), 2014. – P-51 (0.12 п.л./0.05 п.л.).
6. **Trestsova, M. A.** Direct C-H functionalization of azaheterocycles using TiO₂ as a photocatalyst / **M. A. Trestsova**, I. A. Utepova, A. A. Musikhina, O. N. Chupakhin, A. A.

Rempel / II научно-техническая конференция магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Химия в федеральных университетах»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2014. – С. 256-257 (0.23 п.л./0.1 п.л.).

7. **Trestsova, M. A.** TiO₂ Photocatalyst in the C-H/C-H couplings of azaheterocycles with (hetero)arenes / I. A. Utepova, **M. A. Trestsova**, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // International congress on heterocyclic chemistry «Kost-2015»: Тезисы докладов – Москва, 2015. – С. 352 (0.12 п.л./0.05 п.л.).

8. **Тресцова, М. А.** Аэробные окислительные кросс-сочетания (гетеро)аренов в присутствии TiO₂-фотокатализаторов / И. А. Утепова, **М. А. Тресцова**, Д. А. Кучерявая, А. А. Мусихина, А. А. Ремпель, О. Н. Чупахин // Зимняя конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2016»: Тезисы докладов – Красновидово, 2016. – С. 224 (0.12 п.л./0.05 п.л.).

9. **Trestsova, M. A.** «Green» method for the synthesis of indolyl- and pyrrolyl(hetero)arenes / I. A. Utepova, **M. A. Trestsova**, D. A. Kucheryavaya, A. A. Musikhina, V. N. Charushin, N. S. Kozhevnikova, A. A. Rempel, O. N. Chupakhin // Dombay Organic Conference Cluster «DOCC-2016»: Тезисы докладов – Домбай, 2016. – С. 266 (0.12 п.л./0.05 п.л.).

10. **Тресцова, М. А.** Зеленый метод окислительного сочетания гетероциклов с ароматическими нуклеофилами / И. А. Утепова, О. Н. Чупахин, **М. А. Тресцова**, Д. А. Кучерявая, А. А. Мусихина, В. Н. Чарушин, А. А. Ремпель, Н. С. Кожевникова // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2016. – Том 1. – С. 368 (0.12 п.л./0.05 п.л.).

11. **Тресцова, М. А.** Механизм прямых окислительных фотокатализируемых аэробных C-H/C-H сочетаний азинов с гетероаренами / **М. А. Тресцова**, Д. А. Кучерявая, И. А. Утепова, А. Н. Цмокалюк, О. Н. Чупахин, А. А. Ремпель // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 484 (0.12 п.л./0.05 п.л.).

12. **Тресцова, М. А.** Прямая фотоокислительная C-H функционализация азинов. Синтез новых красителей BODIPY / **М. А. Тресцова**, Д. А. Кучерявая, А. С. Евдан, И. А. Утепова, О. Н. Чупахин, А. А. Ремпель // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 375 (0.12 п.л./0.05 п.л.).