

На правах рукописи



ЦЕЙТЛЕР ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПОЛИЯДЕРНЫХ ДИ- И ТРИАЗИНОНОВ

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург

2012

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук, член-корреспондент РАН,
Русинов Владимир Леонидович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Моржерин Юрий Юрьевич, доктор химических наук, профессор ФГАОУ ВПО
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
профессор кафедры технологии органического синтеза

Ганебных Илья Николаевич, кандидат химических наук, ФГБУН «Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии
наук», руководитель группы хромато-масс-спектрометрии

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Защита диссертации состоится «13» декабря 2012 г в 14:00 на заседании
диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», по адресу: 620002,
Екатеринбург, ул. Мира 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральского
федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан «13» ноября 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



Т.А. Поспелова

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Полиядерные (гетеро)ароматические системы и материалы на их основе активно применяются в аналитической химии (сенсоры на анионы и нейтральные молекулы), в физической органической химии (жидкие кристаллы и комплексоны на катионы металлов), химическом материаловедении (фото- и электролюминесцентные, фотохромные и сольватохромные соединения), в медицинской химии (противовирусные и противоопухолевые средства, интеркаляторы для анализа структуры ДНК и др.).

Вследствие того, что возможность практического использования поли(гет)аренов в значительной степени ограничена их синтетической доступностью, в настоящее время, актуальной задачей является поиск новых методов получения полиядерных гетероароматических систем. В частности, стремительное развитие получили подходы, основанные на использовании реакций кросс-сочетания (*ipso*-замещения) и перициклических реакций (циклоконденсация, Дильса-Альдера с прямыми и обратными электронными требованиями и т.д.). В то же время использование прогрессивной методологии прямой нуклеофильной атаки на незамещенный атом углерода (S_N^H и родственных процессов), а также, получивших активное развитие реакций «аза-Фриделя-Крафтса» для построения поли(гетеро)ароматических систем представляется наиболее перспективным в свете соответствия этих приемов принципам зеленой химии (green chemistry). В рядах π -дефицитных гетероаренов (моно-, ди- и триазинов) данные методологии представляются наиболее применимыми, так как позволяют провести прямую одностадийную функционализацию циклического незамещенного атома углерода с образованием устойчивых продуктов присоединения и замещения, с возможностью их последующей конденсации в поли(гетеро)ароматическую систему.

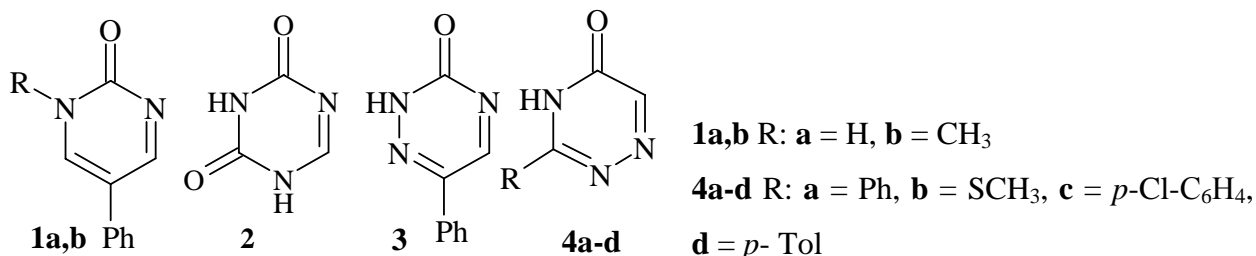
Основное направление данной работы – синтез полиядерных сопряженных и аннелированных гетероциклических систем, включающих в свой состав карбонильные группы, с целью задействовать данные фрагменты для дальнейших превращений, при использовании ковалентного и нековалентного взаимодействия с реагентами и аналитами.* Кроме того, полученные соединения, являясь изостерами азотистых оснований нуклеиновых кислот, представляют несомненный практический и теоретический интерес для химии физиологически активных веществ.

Следует отметить, что увеличение количества атомов азота в азиновом цикле повышает восприимчивость азина к прямой нуклеофильной атаке, но при этом, как

*Автор благодарит академика РАН О.Н. Чупахина, к.х.н. Г.В. Зырянова, к.х.н. И.Н. Егорова за постоянное внимание, консультации и ценные советы при выполнении данной работы.

правило, ухудшает фотолюминесцентные свойства полученных продуктов (снижает квантовый выход). При синтезе мы постарались учесть это обстоятельство.

Таким образом, объектами исследования в данной диссертационной работе являются 1-*R*-1,3-пиримидин-2-оны, 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он и 3-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-оны **1-4**.



Целью данной диссертационной работы является синтез полиядерных сопряженных и аннелированных азагетероциклических систем в одну стадию с использованием прямой функционализации незамещенного атома углерода азинового цикла.

Научная новизна. С использованием методологии S_N^H и родственных процессов получены неизвестные ранее полиядерные азагетероциклические системы с широким спектром полезных свойств:

- впервые синтезирован 5,7-диметил-4,4*a*-дигидро-2,4,9*a*-триаза-флуорен-1,3,9-трион - новая азиновая система;
- впервые получен ряд не известных ранее тетрациклических сопряженных азинов, производных триазатрифенилена – 2-арил-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро[1,2,4]триазино[1,6-*f*]-фенантридин-13-иум-4-олатов и их ароматических производных.

Показано, что синтезированные полиядерные производные, полученные на основе 3-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов, способны визуально обнаруживать фторид-анион и нитроароматические соединения, что является предпосылкой для их использования в качестве компонентов сенсорных материалов и устройств.

Практическая ценность. Разработаны препаративно удобные методы целевого синтеза сопряженных и аннелированных полиядерных гетероароматических систем в одну стадию в реакциях диазинонов и триазинонов с *C*-нуклеофилами и *C*-*N* активными соединениями с использованием методологии S_N^H и родственных процессов.

Выявлена многообещающая комплексообразующая способность (хемосенсоры анионов и нитроароматических соединений) и биологическая активность некоторых из полученных соединений.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII Молодёжной школе по органической химии (Иваново, 2009), Всероссийской молодежной конференции - школе «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и

металлорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010), VI Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (Санкт-Петербург, 2010), XIII Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), Международном Бутлеровском конгрессе по органической химии (Казань, 2011), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-1157.2009.3), гранта Президента РФ (НШ-5505.2012.3), Минобрнауки РФ (соглашение № 8430 и ГК № 14.740.11.1020 от 23.05.2011).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в реферируемых журналах и 6 тезисов докладов международных и всероссийских конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом страниц состоит из введения, четырех глав: литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и выводов по работе. Диссертация содержит таблиц и рисунков.

Основное содержание работы

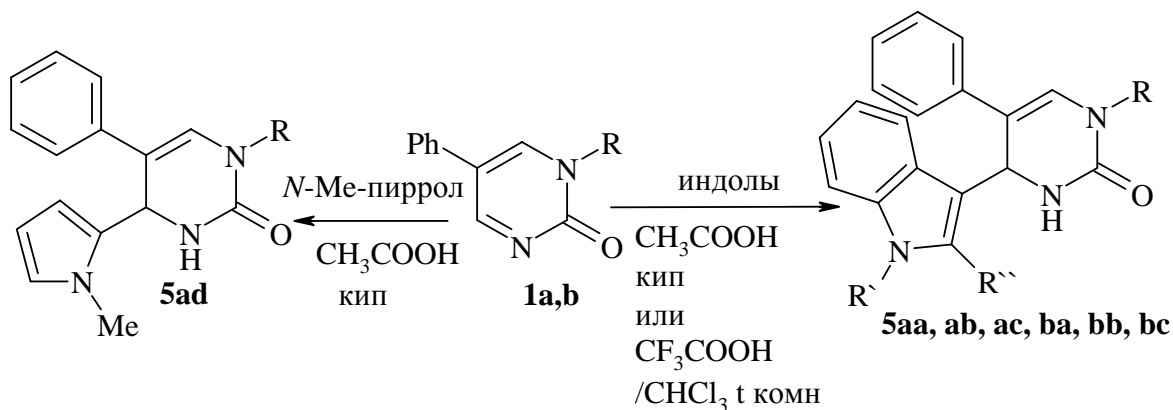
1. Получение полиядерных соединений на основе 1,3-диазинов.

Пиримидин-2(1*H*)-оны, являясь структурными аналогами пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, обладают большим потенциалом с точки зрения поиска новых биологически активных веществ на их основе. В последнее время для получения полиядерных систем на основе азинов широкое распространение получили реакции так называемого «аза-Фриделя-Крафтса» – прямого введения фрагментов (гетеро)ароматических систем по связи C=N азина, активированного кислотами Льюиса или Бренстеда. С другой стороны эти процессы можно рассматривать как реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в активированных азинах.

Для развития синтетических возможности получения полиядерных систем таким путем в работе было исследовано взаимодействие пиримидинов фрагментами C-нуклеофилов (C–Н активными соединениями и π -избыточными (гетеро)ароматическими соединениями).

Исходные пиримидин-2(1*H*)-оны были получены по описанным процедурам посредством конденсации алифатических дикетонов с уреидокислотами. Было установлено, что в условиях протонной активации реакция **1a,b** с C-нуклеофилами

протекает с образованием продуктов присоединения нуклеофильных реагентов по C=N связи азина.



1a: R = H; **1b:** R = Me

5aa: R = H, R' = H, R'' = H; **5ba:** R = Me, R' = H, R'' = H; **5ab:** R = H, R' = Me, R'' = H; **5bb:** R = Me, R' = Me, R'' = H; **5ac:** R = H, R' = H, R'' = Me; **5bc:** R = Me, R' = H, R'' = Me; **5ad:** R = H

Так, в ходе реакций 5-фенилпиримидин-2(1H)-онов **1a,b** (R = H, Me) с индолами и пирролом в условиях активации азинового цикла посредством протонного катализа были выделены аддукты **5aa–ad**. А именно, взаимодействие **1a,b** с индолами в кипящей уксусной кислоте или в смеси хлороформа и трифторуксусной кислоты при комнатной температуре, привело устойчивым продуктам присоединения **5aa–bc** с умеренными выходами (от 30 до 50 %). При взаимодействии с *N*-метилпирролом в тех же условиях лишь 5-фенилпиримидин-2(1H)-он **1a** приводит к продукту присоединения **5ad**. В реакциях азинона **1b** с пирролами, а также в реакции **1a** с пирролом в условиях протонирования продуктов присоединения получено не было, вероятно из-за полимеризации пирролов. Структура соединений **5aa–5ad** подтверждена методами ^1H и ^{13}C ЯМР, а также данными элементного анализа.

Попытки получения полиядерных систем путем взаимодействия азинонов **1a,b** с ароматическими и гетероароматическими соединениями в условиях реакции Фриделя-Крафтса, а именно посредством активацией кислотами Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{OME}_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, или $\text{Co}(\text{OTf})_2$) в протонных и апротонных растворителях не приводили к получению каких – либо продуктов присоединения в идентифицируемых количествах, вследствие интенсивного осмоления реакционной массы.

При взаимодействии с другими C–H активными соединениями (циклические кетоны, енамины, дикетоны) пиримидиноны **1a,b** не образуют продуктов присоединения. Это соответствует литературным данным о низкой реакционной способности пиримидинонов

в данных реакциях, вследствие их более низкой электрофильности относительно других азинов (циклических триазинов).

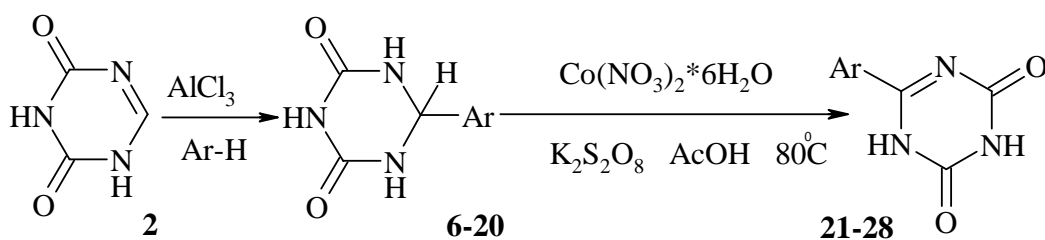
2. Получение полиядерных соединений на основе 1,3,5-триазинов

Прямое арилирование 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в присутствии кислот

Льюиса.

Введение в азиновый цикл дополнительного «пиридинового» атома азота повышает электрофильные свойства системы и делает циклические триазины (1,3,5- и 1,2,4-) более восприимчивыми к действию С-нуклеофилов.

Так для 1,3,5-триазинов достаточно широко описаны реакции с широким кругом π -избыточных гетероциклов. Однако практически отсутствуют данные о реакциях прямого введения ароматических соединений в триазиновый цикл. Исходя из этого в ходе данной работы нами был разработан удобный метод прямого арилирования 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **2** в условиях активации кислотами Льюиса. В отличие от пиримидинов **1** реакция протекает достаточно эффективно, приводя к полиароматическим продуктам присоединения **6-20**. Их последующая ароматизация с использованием мягких окислительных реагентов дает сопряженные полиядерные системы **21-28** с выходами до 71 %.

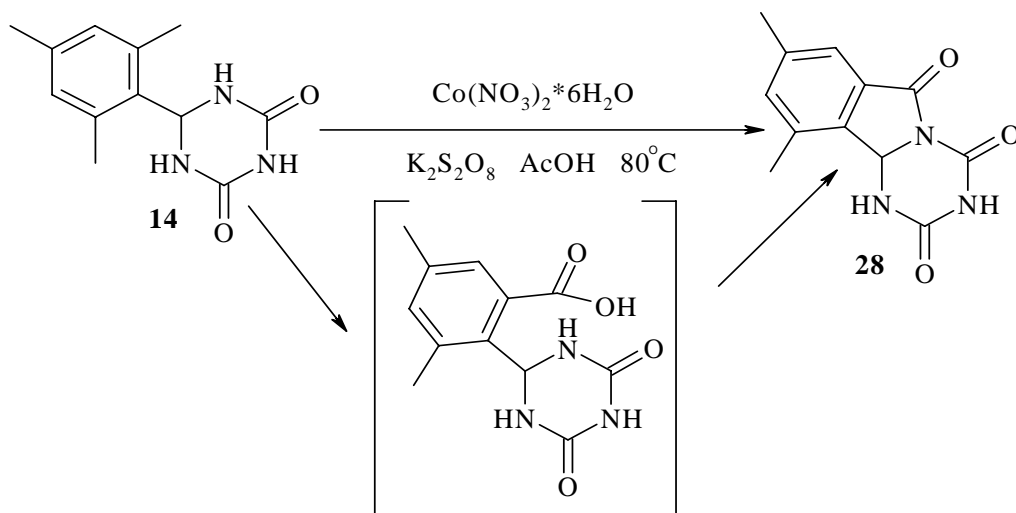


№ аддукта	Ar-H	Температура, °C	Выход аддукта, %	№ продукта	Время реакции окисления, ч	Выход продукта, %
6	толуол	25	29	21	2	71
		110	61			
7	бензол	25	43	22	2,5	~10
8	бромбензол	25	27	23	1,5	55
		156	45			
9	хлорбензол	25	30	24	2	42
		132	40			
10	<i>N,N</i> -диметиланилин	25	22	25	2,5	<10
11	фенол	25	55			
12	<i>n</i> -хлортолуол	25	49	26	2	~10
		162	52			
13	<i>n</i> -ксилол	25	19	27	2,5	50
14	мезитилен	25	53	28	2	Частичное окисление продукта

№ аддук- та	Ar-H	Температура, °C	Выход аддукта, %	№ продукт а	Время реакции окисления, ч	Выход продукта, %
15	2,6- диметилфенол	25	45	-	-	-
16	2,4-ди-трет- бутил-фенол	25	29	-	-	-
17	3,4- диметилфенол	25	66	-	-	-
18	<i>n</i> -дихлорбензол	25	40			
19	нафтол -1	25	10	-	-	-
20	нафтол -2	25	11	-	-	-

Наиболее удобным для ароматизации является применение смеси $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Использование других методов окисления, в частности перманганата калия, в нейтральной либо кислой среде, а также 2,3-дихлор-4,5-дицианобензхинона (DDQ) не позволило получить продуктов окисления.

Важным результатом является превращение аддукта **14**, содержащего фрагмент мезитилена: в присутствии смеси $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ он претерпевает трансформацию в новый полициклический аннелированный азин 5,7-диметил-4,4а-дигидро-2,4,9а-триаза-флуорен-1,3,9-трион **28**, строение которого было подтверждено методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Наиболее вероятным выглядит происходит окисление одной из метильных групп в мезитиленовом фрагменте до карбоксильной с последующей конденсацией по атому азота.

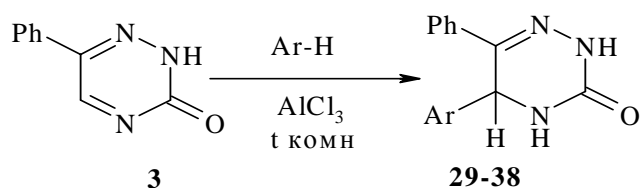


Соединение **28** представляет значительный интерес, так как является новой азиновой системой.

3. Получение полиядерных соединений на основе 1,2,4-триазинов

3.1. Получение полиядерных соединений на основе 1,2,4-триазин-3(2H)-онов

С целью изучения влияния расположения «пиридиновых» атомов азота в триазионе на реакционную способность азиновой системы и для расширения возможностей прямого арилирования гетаренов в работе было изучено взаимодействие 1,2,4-триазин-3(2H)-онов с ароматическими C-нуклеофилами. Было установлено, что подобно 1,3,5-триазиному **2** 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-он **3** в условиях активации хлоридом алюминия реагирует с аренами с образованием полиядерных продуктов присоединения. Строение продуктов доказано методами ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР спектроскопии.



№ продукта	Ar-H	Выход, %
29	толуол	22
30	бензол	39
31	бромбензол	11
32	фенол	7
33	<i>n</i> -хлортолуол	34
34	мезитилен	87
35	2,6-диметилфенол	28
36	3,4-диметилфенол	34
37	нафтол-1	27
38	нафтол-2	38

Таким образом 1,3,5- и 1,2,4-триазин-3(2H)-оны **2-3** в условиях активации кислотами Льюиса легко образуют полиядерные продукты присоединения и замещения при взаимодействии со слабыми C-нуклеофилами – бензолом и его производными, что является следствием увеличения электрофильности относительно пиримидинов, благодаря введению дополнительного «пиридинового» атома азота.

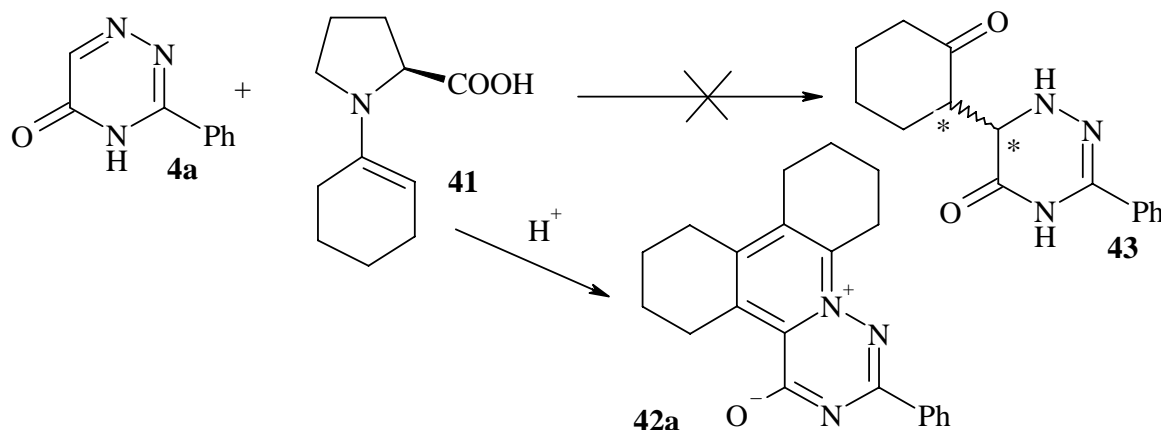
3.2. Получение полиядерных соединений на основе 1,2,4-триазин-5(4H)-онов путем присоединения циклических кетонов по двойной C=N связи

В 1,2,4-триазин-5(4H)-онах взаиморасположение кето- группы и «пиридинового» атома азота в альфа-положении к незамещенному C(6) атому приводит к относительно легкому введению широкого ряда C-H активных соединений и π-избыточных гетероциклов по данному положению с образованием продуктов замещения и присоединения, в условиях протонной активации, активации кислотами Льюиса или ацилирования.

В то же время такое положение кето- группы в азиновом цикле приводит к тому, что 1,2,4-триазин-5-оны способны вступать в реакции, характерные для кетонов, следовательно с использованием методологии S_N^H и родственных процессов возможно введение фрагментов циклических кетонов и их синтетических эквивалентов по незамещенному атому углерода C(6) 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов с образованием соответствующих продуктов присоединения и замещения. Причем при использовании хиральных енаминов или кетонов, нами ожидалось диастереоселективное протекание реакции.

Развивая данное направление функционализации 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов, мы изучили реакции 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов **4** с циклическими кетонами и их синтетическими эквивалентами – енаминами.

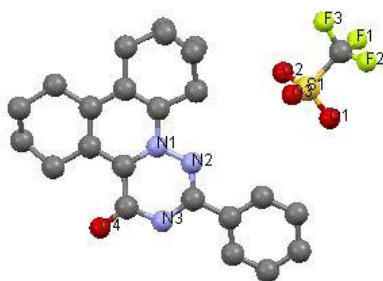
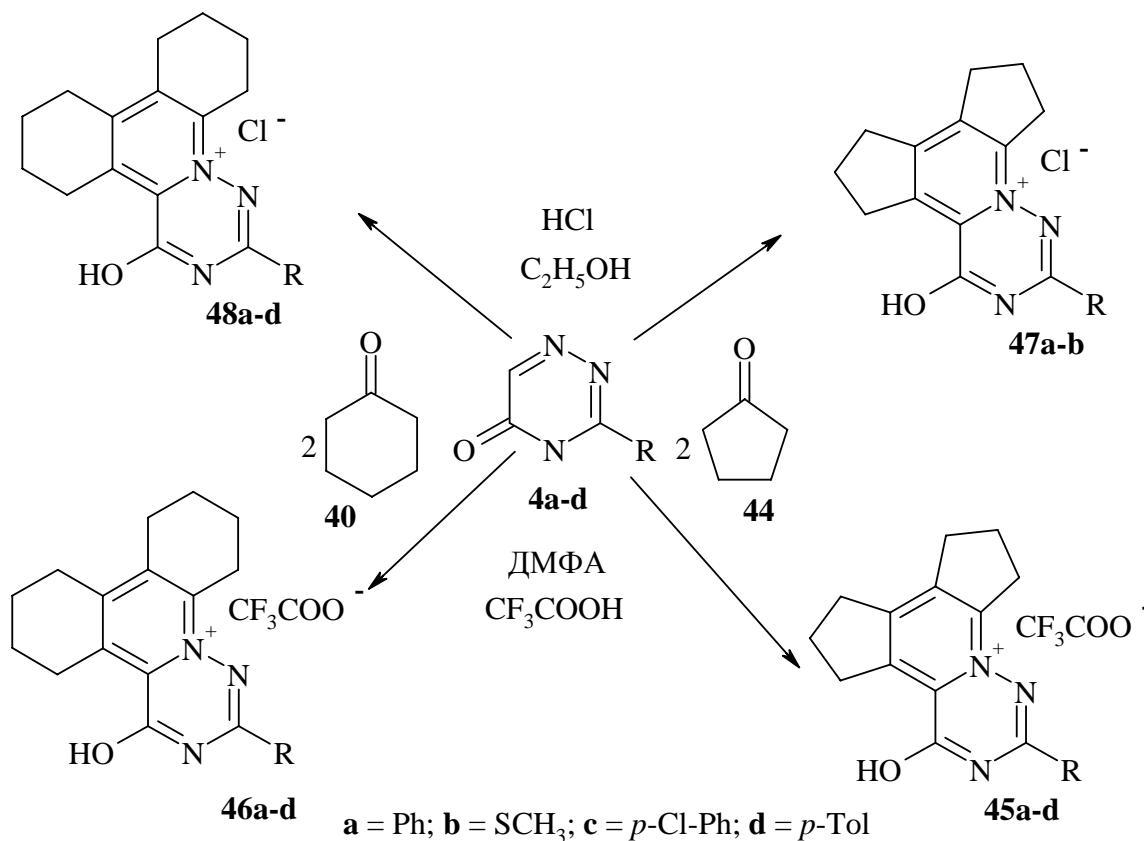
Было установлено, что в условиях активации кислотами Льюиса взаимодействие триазин-5(4*H*)-на **4a** с енамином пролина **41** вместо стереоселективного образования ожидаемого продукта присоединения **43**, с хорошим выходом приводит к образованию продукта циклотримеризации **42a** – производного триазатрифенилена.



Производные (аза)трифениленов представляют значительный интерес для применения в качестве интеркаляторов для определения структуры ДНК, материалов для электроники, биологически активных соединений и материалов сенсорных устройств. Поэтому на дальнейшем этапе работы нами были исследованы оптимальные условия для получения триазатрифениленов и их изостерных аналогов с препаративными выходами.

Было показано, что в результате взаимодействия 3-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов **4 a-d** с циклическими кетонами **40**, **44** в присутствии суперкислот (*n*-толуолсульфокислоты трифторметансульфокислоты) образуются аннелированные продукты **42 a-d**, **45 a-d**, **46 a-d**, **49 a-d**, строение которых было доказано методами 1H и ^{13}C ЯМР - спектроскопии, РСА (рис.1) и подтверждено данными элементного анализа.

Проведение реакции в условиях протонирования минеральными кислотами (соляной кислотой) приводит к образованию солевых форм **47a-b** и **48a-d** с выходами 30-40%.



Выходы продуктов **45- 48** представлены в таблице

R \ №	45	46	47	48
a	29%	37	20	45
b	14%	19	17	31
c	31%	38	-	38
d	24%	38	-	29

Рис 1. Молекулярная структура соединения **46a** *.

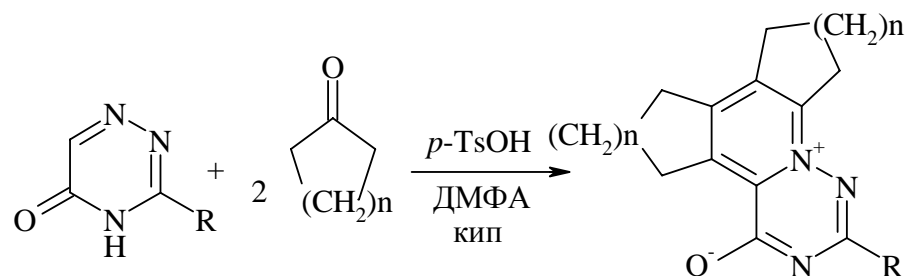
Дальнейшие исследования показали, что наиболее эффективным методом получения продуктов циклотримеризации является взаимодействие 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов **4a-d** с кетонами в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TsOH) в условиях нагревания растворе ДМФА или ацетонитрила. Данное превращение было детально исследовано на примере реакции 1,2,4-триазин-5(4H)-она **4a** с циклогексаноном **40**.

*Автор работы благодарит за помощь руководителя группы рентгеноструктурного анализа ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. Слепухина П. А.

Взаимодействие 3-Ph-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она **4a** с циклогексаноном
40 в различных условиях

Кислота	Растворитель	Температура, °С	Время	Выход, %
<i>p</i> -TsOH	ДМФА	153	0,5 ч	29
<i>p</i> -TsOH	ДМФА	153	12 ч	49
<i>p</i> -TsOH	CH ₃ CN	82	1 ч	34
CF ₃ COOH	ДМФА	100	6 ч	30
CF ₃ SO ₃ H	ДМФА	100	6 ч	22
AlCl ₃	ДМФА	20	1 день	36
<i>p</i> -TsOH, DDQ	CH ₃ CN	82	3 ч	28
<i>p</i> -TsOH, DDQ, P ₂ O ₅	CH ₃ CN	82	3 ч	21
CF ₃ COOH, CAN	ДМФА	20	3 дня	19
CF ₃ COOH	ДМФА	20	7 дней	44
H ₃ PO ₄	H ₃ PO ₄	50	3 ч	12
CF ₃ COOH	CH ₃ COOH	20	3 дня	0
CF ₃ COOH	CH ₃ COOH	118	3 ч	31
CF ₃ SO ₃ H	CH ₃ CN	82	6 ч	31
CF ₃ SO ₃ H	CH ₃ OH	65	6 ч	19
CF ₃ SO ₃ H	ДМФА	153	0,5 ч	10
HCl	C ₂ H ₅ OH	20	1 день	40

Дальнейшая оптимизация условий показала, что при взаимодействии с циклическими кетонами добавление в реакционную массу водоотнимающих средств, например P₂O₅, приводит к увеличению выходов продуктов до 66 %.

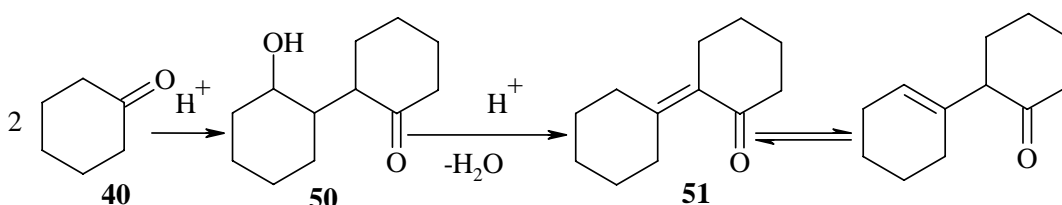


Взаимодействие 3-R-1,2,4-триазин-5-(4*H*)-онов **4a-d** с циклическими кетонами
в присутствии *p*-TsOH (1 экв)

R	n	условия	Время, ч	продукт	Выход, %
Ph	2	ДМФА	1	42a	44
Ph	2	CH ₃ CN, P ₂ O ₅	3	42a	66
Ph	2	CH ₃ CN, молекулярные сита (3Å)	3	42a	21
SMe	2	ДМФА	1	42b	11
SMe	2	CH ₃ CN, P ₂ O ₅	1	42b	0
SMe	2	CH ₃ CN, P ₂ O ₅	3	42b	0
4-MeC ₆ H ₄	2	ДМФА	1	42c	24
4-MeC ₆ H ₄	2	CH ₃ CN, P ₂ O ₅	3	42c	42
4-ClC ₆ H ₄	2	ДМФА	1	42d	15
4-ClC ₆ H ₄	2	CH ₃ CN, P ₂ O ₅	3	42d	18

R	n	условия	Время, ч	продукт	Выход, %
Ph	1	ДМФА	1	49a	30
SMe	1	ДМФА	1	49b	21
4-MeC ₆ H ₄	1	ДМФА	1	49c	24
4-ClC ₆ H ₄	1	ДМФА	1	49d	22

Для изучения возможного механизма образования тетрациклических продуктов **42-49** в дальнейшем было исследовано взаимодействие 3-R-1,2,4-триазин-5-(4H)-онов **4** с возможными интермедиатами реакции – продуктами превращения циклических кетонов.



Так, в случае использования бициклогексилиден-2-она **51**, как наиболее типичного продукта димеризации кетонов (циклогексанона) в кислых условиях, в качестве нуклеофильного агента в реакции с 3-R-1,2,4-триазин-5-(4H)-онами **4a-d** следовало ожидать образования тетрациклических производных.

Однако, взаимодействие **51** (димер циклогексанона), а также **53** (димер циклопентанона) и **4** в присутствии трифторуксусной кислоты растворе в ДМФА приводит к образованию неизвестных ранее макроциклических лактамов **52**, **54** (рис. 2, 3). Вероятнее всего, в присутствии следов воды происходит кислотный гидролиз одного из фрагментов дикетона с последующим ацилированием атома азота триазинового кольца.

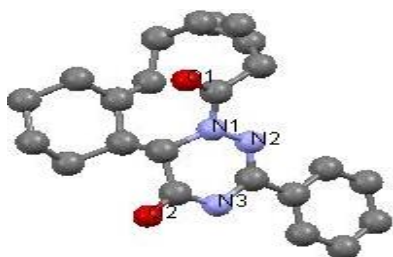
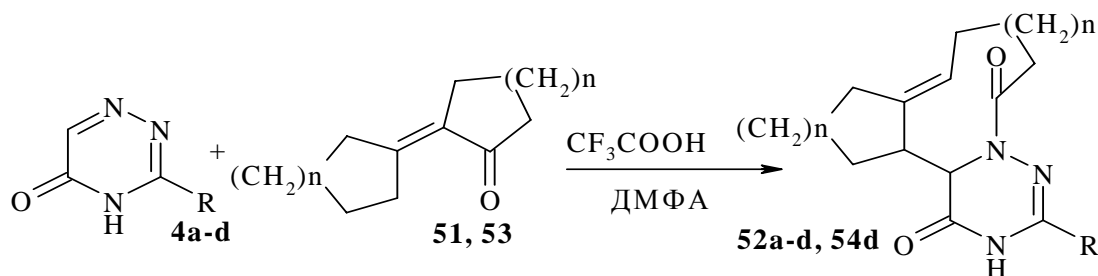


Рис 2. Молекулярная структура соединения **52a**.

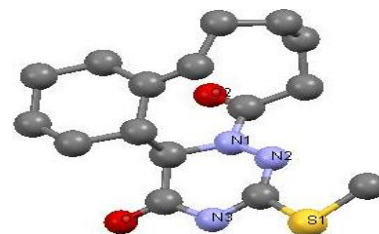
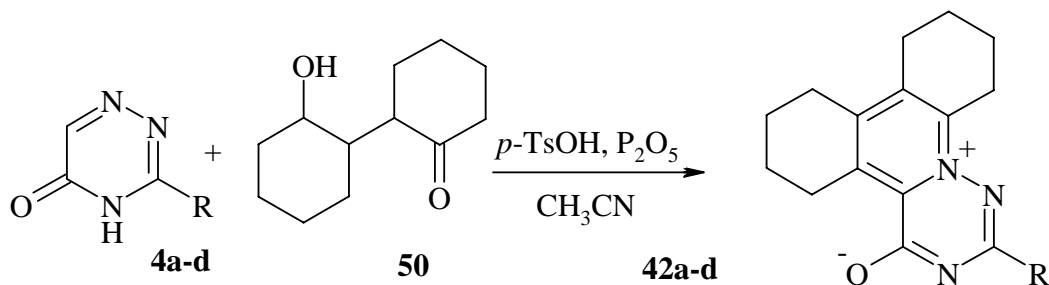


Рис 3. Молекулярная структура соединения **52b**.

Исходное	R	Продукт	Выход, %
4a	Ph	52a	58
4b	SMe	52b	71
4c	4-MeC ₆ H ₄	52c	68
4e	CH ₂ Ph	52e	53

Проведение реакции между **4** и циклогексаноном **51** - прекурсором 1,1'-би(циклогексадиен)-2-она - в условиях генерирования димера **50** *in situ* в присутствии водоотнимающего агента (P_2O_5), взаимодействие приводит к количественному образованию тетрациклов **42a-d** (рис. 4).



Строение полученных соединений было доказано методами 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии и РСА.

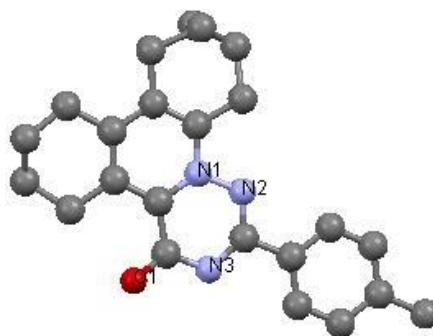
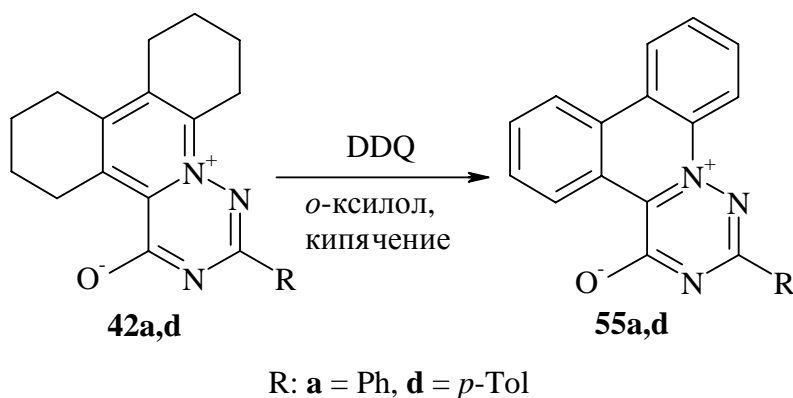


Рис 4. Молекулярная структура соединения **42d**.

Таким образом наиболее вероятным является образование триазатрифениленов **42-49** посредством нуклеофильной атаки димеров циклических кетонов типа **50** (в случае циклогексанона) на протонированные формы 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов **4**.

Следует также отметить, что взаимодействие 1,2,4-триазин-5-онов **4** с оптически активными кетонами, например стереоизомерами камфары и ментона, в условиях щелочного и кислого катализа не приводило к образованию продуктов аналогичных **42a-d**, по-видимому, по причине стерических затруднений.

Для получения полностью ароматических триазатрифениленов синтезированные ранее продукты **42a-d** были подвергнуты окислительной ароматизации в присутствии различных окислительных агентов. Наиболее оптимальным методом оказалось нагревание соединений **42** в *o*-ксилоле в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-бензохинона (DDQ). На примере соединений **42a,d** была показана возможность окисления соединений **42a-d** с образованием триазатрифениленов **55a,d** с выходами до 70%.



Структура полученных соединений доказана данными ^1H ЯМР и ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии. В частности в спектре ^1H ЯМР продуктов **55** представлены сигналы резонанса протонов фенантролиновой системы (рис.5а). кроме того, продукт **55a** при совместной кристаллизации с 2,4,6-динитрофенолом (пикриновой кислотой) образует количественно молекулярный комплекс «**55a**·ПК», структура которого доказана методом РСА (рис.5б). Данный факт свидетельствует о возможности использования триазатрифениленов в качестве хемосенсоров нитроароматических соединений.

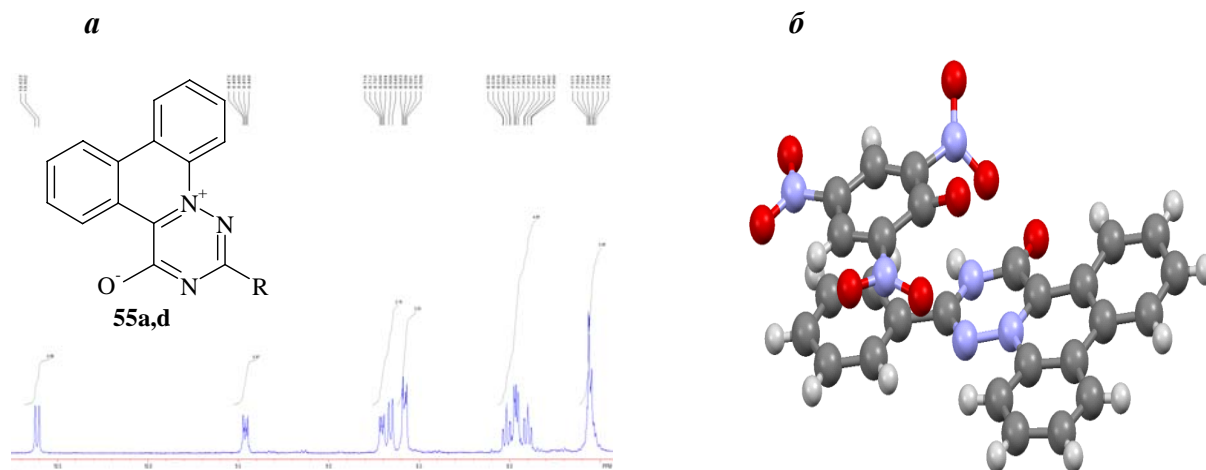


Рис 5. Фрагмент ^1H ЯМР спектра соединения **55a** (а), кристаллическая структура молекулярного комплекса «**55a*** пикриновая кислота» (б).

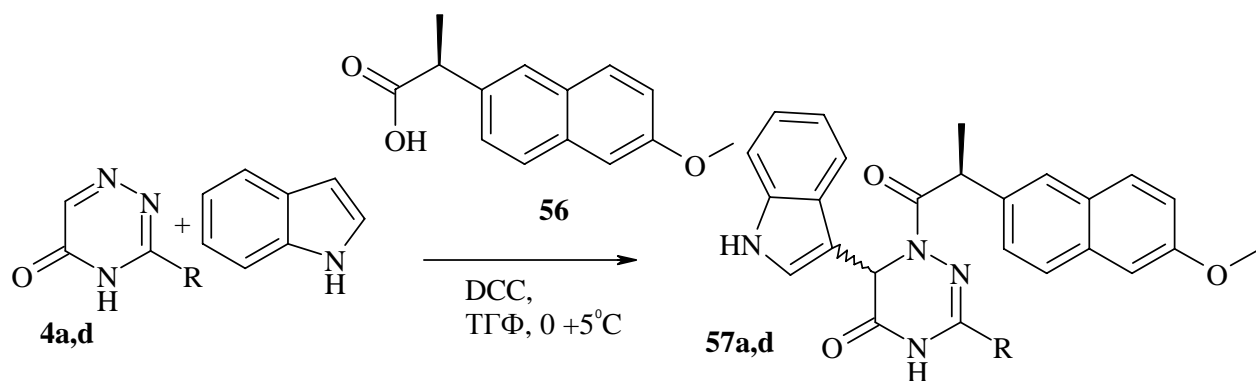
4. Исследование катализа реакций 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она с индолами

В результате нуклеофильной атаки на прохиральный атом углерода в азиновом цикле происходит образование асимметрического sp^3 -гибридизованного атома углерода, поэтому промежуточные σ^{H} -аддукты в реакциях $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ представлены в виде смеси двух стереоизомеров. При оценке потенциального биологического действия и возможности практического применения таких σ^{H} -аддуктов следует учитывать, что *in vivo* ферментативные реакции стереоспецифичны, поэтому индивидуальные стереоизомеры могут обладать различным сродством к биологическим мишеням, а также выступать в качестве стереоселективных рецепторов для физиологически активных веществ. Таким

образом, получение энантимерно чистых σ^H -аддуктов имеет чрезвычайно важное значение.

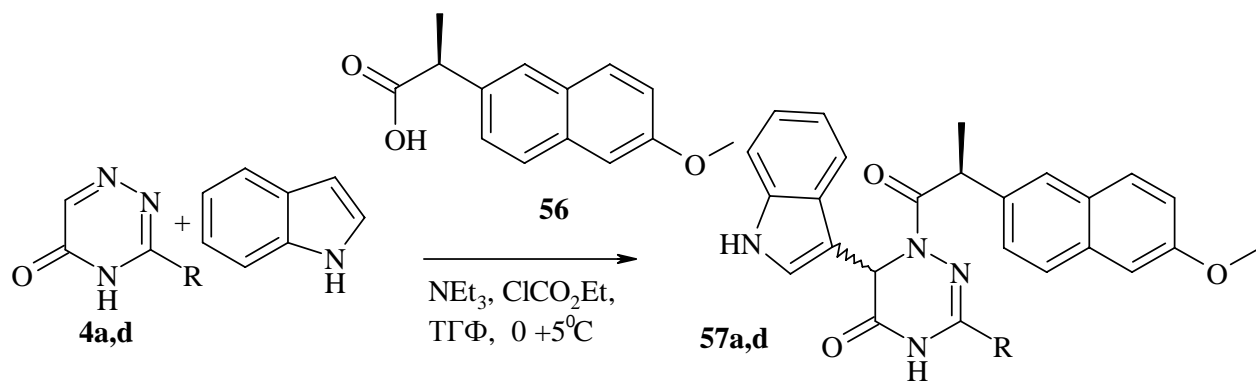
Ранее было показано, что при введении фрагментов ахиральных С-нуклеофилов индолов в 6-фенил-1,2,4-триази-5(4*H*)-он в условиях активации энантимерно чистым ацилирующим агентом – напроксеном ((*S*)-6-метокси- α -метил-2-нафталинуксусной кислотой) происходит образование полиядерных гетероциклических систем 3-индолил-2-(2-метоксинафталин-2-ил)-пропионил-6-фенил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов в виде только одного диастереомера (*SS*)^{*}.

Для оценки влияния положения ароматического заместителя в 1,2,4-триазиновом цикле на стереоселективность процесса нами было исследовано взаимодействие 3-арил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов **4a,d** с индолами в условиях активации напроксеном в присутствии DCC (дициклогексилкарбодиимида) или в присутствии этилхлорформиата и триэтиламина при температуре от 0 - 25°C в растворе ТГФ.



4a,d R: **a** = Ph, **d** = *p*-Tol

Найдено, что в независимости от использованных условий происходит образование рацемической смеси σ^H -аддуктов с выходами 44-55 % (DCC) и 65-70 % (NEt₃, ClCO₂Et).



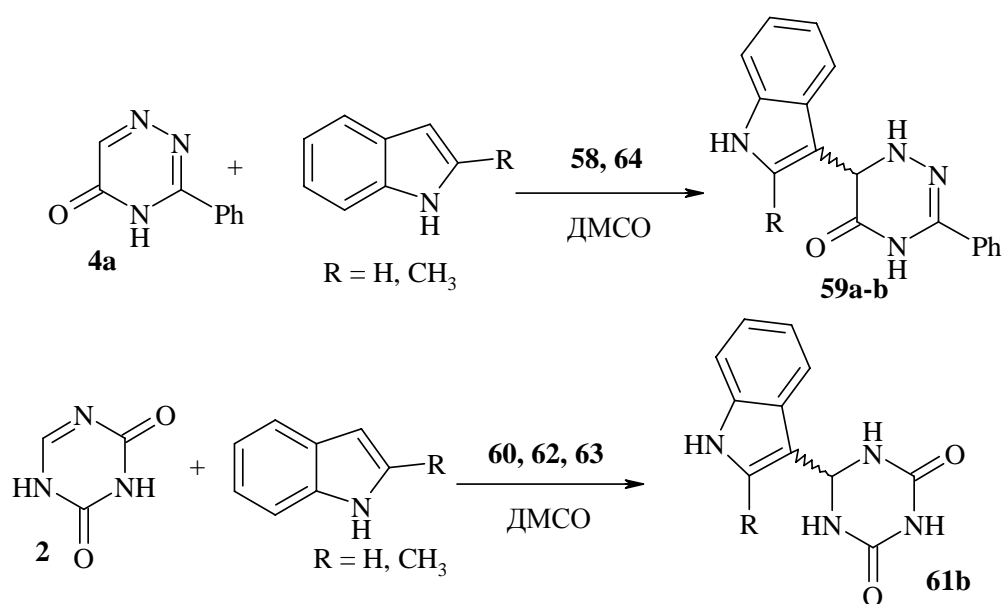
4a,d R: **a** = Ph, **d** = *p*-Tol

Строение синтезированных соединений доказано данными ЯМР ¹H спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **57a,d** присутствует двойной набор резонансных

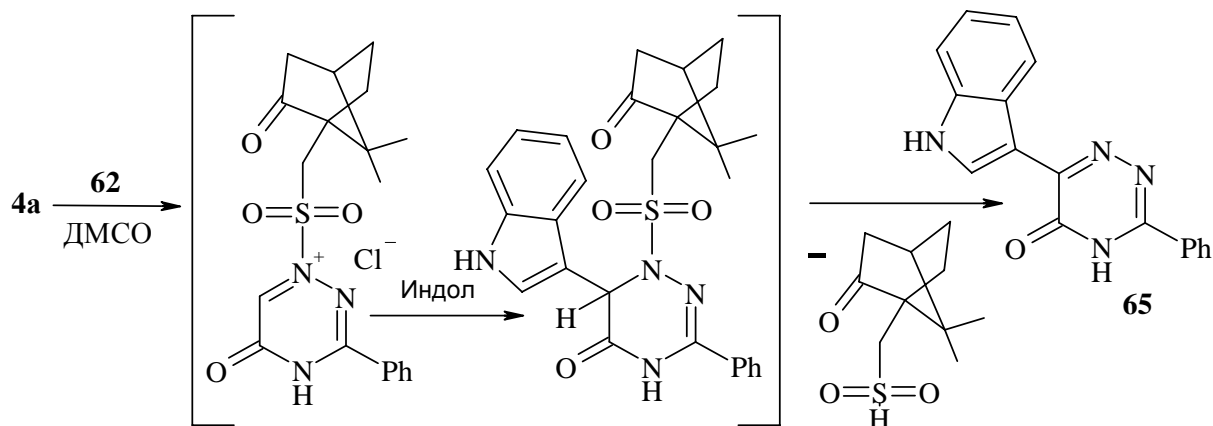
^{*} I.N. Egorov, B. König, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin *Mendeleev Commun.*, 2008, 18, 99–101

сигналов, соответствующих двум диастереоизомерам, с равной интенсивностью: протоны ароматического фрагмента, индола и напроксена регистрируются в виде мультиплетов в области 7.00-8.50 м.д., а также сигнала протона при sp^3 -гибридизованном атоме углерода в виде двух мультиплетов в области 6.10-6.30 м.д.

Для оценки влияния других хиральных ацилирующих и протонирующих агентов на диастереоселективность присоединения ахиральных С-нуклеофилов - индолов – к 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-диону **2** и 3-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онам **4a-d**, данное взаимодействие было изучено в условиях катализа оптически активными соединениями: *L*-молочной кислотой **58**, (1*R*)-(-)-камфор-10-сульфокислотой **60**, (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфохлоридом **62**, хлорангидридом напроксена **63** и (*S*)-(+)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфатом **64**.



В независимости от условий протекания реакции и типа использованного ацилирующего агента в результате были получены продукты присоединения с выходами до 95 %, но не обладающие оптической активностью (рацемическая смесь энантиомеров).



При взаимодействии 3-фенил-1,2,4-триазин-5-она **4a** с индолом, катализируемом (1S)-(+)-камфор-10-сульfoxлоридом **62**, при охлаждении, неожиданно был получен продукт нуклеофильного замещения водорода **65**. В данном случае наиболее вероятным является образование промежуточного N-сульфонамида, который ароматизуется с образованием продукта замещения. Строение продуктов **59**, **61**, **65** доказано данными ^1H ЯМР спектроскопии, и соответствовало данным, полученным ранее.

5. Применение полиядерных сопряженных азинов

5.1. Обнаружение нитроароматических соединений

Люминесцентные сенсоры и сенсорные материалы на основе низкомолекулярных органических соединений широко применяются для экспресс-обнаружения нитросоединений. В литературе встречаются примеры использования производных циклических азинов, (металло)порфиринов, металлокомплексов салицилатиминов и других гетероциклов для обнаружения нитроароматических соединений. Также описаны многочисленные примеры образования π -комплексов между ароматическими нитросоединениями и нафталином или индолами, а также водородно-связанных комплексов между нитросоединениями и соединениями – донорами водородных связей.

Поэтому одновременное введение данных фрагментов в одну молекулу сенсора с большой вероятностью будет усиливать способность полученных соединений (доноров) к образованию донорно-акцепторных комплексов с нитроароматическими соединениями (акцепторов). Так, полученные нами полиядерные соединения **57a,d** продемонстрировали тенденцию к визуальному обнаружению нитроароматических соединений (2,4-динитротолуола, 2,4,6-тринитрофенола (пикриновой кислоты)) в растворах.

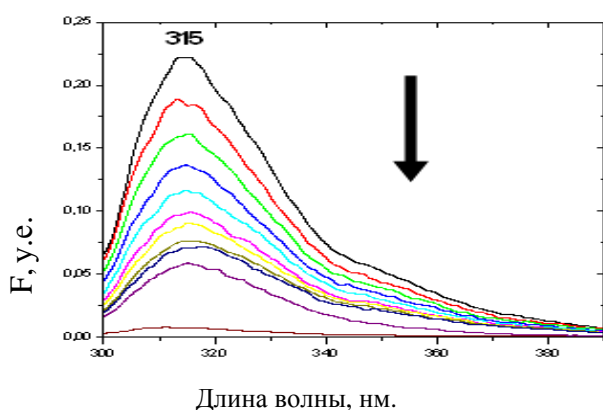


Рис 6. Тушение флуоресценции сенсора **57a** (10^{-6} М) в растворе тетрагидрофурана в присутствии 2,4-ДНТ (0,05 М)

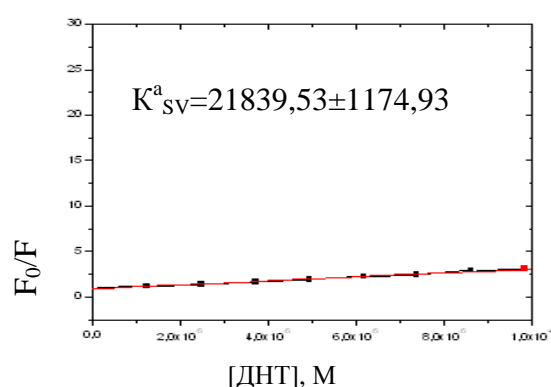


Рис 7. Зависимость изменения интенсивности флуоресценции от концентрации гасителя (ДНТ)

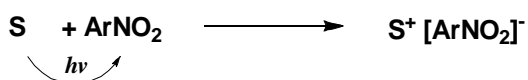
Эффективность сенсоров оценивали посредством определения интенсивности тушения флуоресценции (оценивалась через расчет значений констант Штерна-Фольмера (констант тушения) (K_{sv})) по формуле:

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Q]$$

где F_0 , F – интенсивность фотолюминесценции до и после добавления нитросоединения (тушителя), Q – концентрация нитросоединения (тушителя).

В спектре флуоресценции соединений **57** (ТГФ, 10^{-6} М, длина волны при возбуждения $\lambda = 275$ нм) присутствуют интенсивные пики (λ^{\max} **57a** = 315 нм, λ^{\max} **57d** = 315 нм). При титровании растворами нитроароматических соединений (0,05М (2,4-ДНТ), 0,005М (ПК)) наблюдается интенсивное тушение флуоресценции (рис. 6), по-видимому, вследствие образования нефлуоресцентного донорно-акцепторного комплекса между соединениями **57** и соответствующими нитроароматическими соединениями.

Взаимодействие сопровождается полным или частичным переносом электрона от сенсора к нитроароматическому соединению:



Причем, увеличение количества нитрогрупп в нитроароматическом соединении обеспечивает более высокие значения констант тушения (K_{sv}). Данный факт свидетельствует о тенденции сенсоров **57** к комплексообразованию с полинитрованными ароматическими соединениями – компонентами взрывчатых устройств.

Полученные в рамках исследования данные тушения флуоресценции сенсоров **57a,d** в присутствии нитроароматических соединений соответствуют значениям, приведенным в литературе для некоторых эффективных сенсоров (в частности, описаны подобные константы титрования для полисилолов) ($2.9 - 3.4 \cdot 10^4$ относительно $4.8 \cdot 10^4$ в литературе).

Это свидетельствует о перспективности применения полиядерных 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов в качестве хемосенсоров для обнаружения полинитроароматических взрывчатых соединений.

Описанные выше соединения **42-47**, а также продукт их ароматизации **55** также демонстрируют тушение фотолюминесценции в растворах, в присутствии нитроароматических соединений. Так в растворе ДМСО (10^{-6} М) наблюдается тушение фотолюминесценции соединения **55** при титровании растворами ПК ($5 \cdot 10^{-4}$ М) и 2,4-ДНТ ($5 \cdot 10^{-4}$ М) при значении со значениями $K_{sv} \sim 10^2 - 10^3 \text{ M}^{-1}$

5.2. Взаимодействие с галогенид-анионами

При нуклеофильной атаке по кратной π -связи сначала происходит образование промежуточного комплекса между π -дефицитной ароматической системой и нуклеофилом (в более частном случае анионом, обладающим неподеленной парой электронов). Такое взаимодействие приводит к образованию устойчивых нековалентных комплексов, что подтверждается данными экспериментальных и теоретических исследований. В области

супрамолекулярной химии исследования анион - π - взаимодействия является основой при построении селективных анионных рецепторов и каналов.

Так, теоретическими расчетами и рентгеноструктурными методами уже доказано образование анион- π связей при взаимодействии гет(арил)-содержащих аминокислот, пептидов и протеинов с анионами живых систем. Следует отметить, что участие водородного связывания, электростатических и ион-дипольных взаимодействий усиливает притяжение между π -электронным облаком (гет)ароматической системы и анионом.

С целью поиска потенциальных рецепторов для органических анионов нами было изучено комплексообразование 2-арил-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро[1,2,4]триазино[1,6-f]-фенантридин-13-иум-4-олатов **42a-d**, с органическими анионами. Фактором, обеспечивающим эффективное связывание анионов данными соединениями является наличие положительно заряженного π -дефицитного азиниевого цикла.

Так в отсутствие анионов соединения **42** образуют устойчивые димерные структуры (Рис. 8), вследствие π - π -взаимодействия гетороароматических фрагментов.

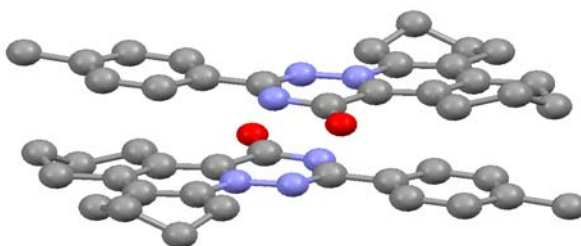


Рис.8. Пространственное расположение молекул соединения **42d** согласно данным РСА

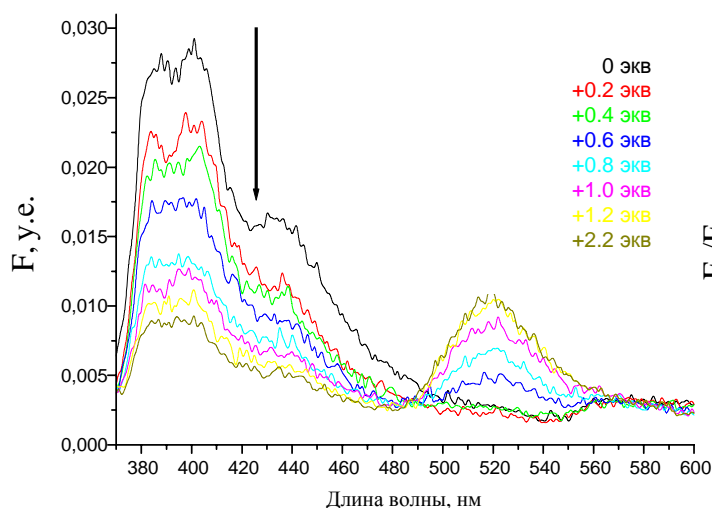


Рис 9. Смещение максимума флуоресценции сенсора **42d** (10^{-4} М) при титровании раствором фторида ТБА в ДМСО (10^{-2} М)

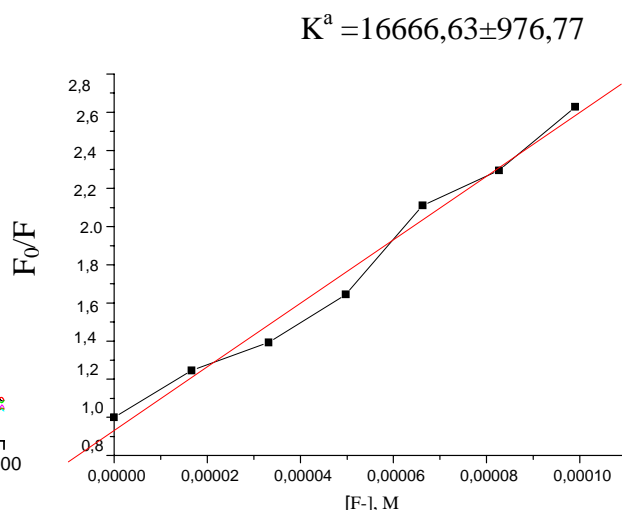


Рис 10. Зависимость изменения интенсивности флуоресценции от концентрации аниона

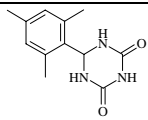
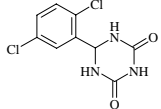
При титровании растворов соединений **42a-d** (10^{-4} М) растворами исключительно ТБА фторида (10^{-2} М) в водном ДМСО наблюдается тушение флуоресценции свободного сенсора в области $\lambda^{\max} = 410$ нм и появление нового максимума испускания $\lambda^{\max} = 520$ нм (рис. 9), при значении констант комплексообразования $K^a = 0.2-0.5 \cdot 10^6$ М $^{-1}$, что соответствует значениям констант наиболее эффективных сенсоров для фторид-аниона. В присутствии других анионов, соединения **42** не проявляли изменения фотофизических характеристик. Это может объясняться образованием эксимеров в растворе соединений **42** и последующим их разрушением под действием фторид-аниона.

Избыток фторид анионов в питьевой воде может оказать отрицательное влияние на здоровье человека – от развития флюороза зубов и костей до остеогенной саркомы (рака кости). Распознавание и детектирование фторид аниона в воде представляет собой большую проблему, из-за высокой энергии гидратации фторида. Синтезированные нами полиядерные азины показали изменение фотолюминисцентных свойств под действием фторид аниона. Полученные данные позволяют предположить возможность дальнейшего использования соединений **42a** и **42d** в качестве селективных сенсоров на фторид- анион.

6. Биологическая активность полученных производных 1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона.

В Санкт-Петербургском НИИ гриппа Министерства здравоохранения РФ была исследована противовирусная активность некоторых полученных соединений.

Синтезирован ряд соединений, некоторые из них (6-(2,4,6-триметил-фенил)-[1,3,5]триазин-2,4-дион и 6-(2,5-дихлоро-фенил)-[1,3,5]триазин-2,4-дион) проявили умеренную противовирусную активность (вирусы А/С.Петербург/5/09 А(H1N1v) и А/Виктория/35/72 А(H3N2) в опытах *in vitro*.

формула	Рабочая концентрация мкг/мл	Противовирусная активность (снижение способности в IgИД50/20мкл)	
		А/С.Петербург/5/09	А/Виктория/35/72
	100	1,0	1,0
	50	1,0	1,0
	100	1,0	0,5
	50	0,5	0

Полученные данные позволяют продолжить перспективный поиск биологически активных соединений в ряду производных 1,3,5-триазин-2,4-диона.

Выводы

1. Разработаны подходы целевого синтеза сопряженных и аннелированных полиядерных гетероароматических систем в реакциях диазиновых и триазиновых с C-нуклеофилами и C-H активными соединениями с использованием методологии S_N^H и родственных процессов:

- установлено, что в условиях протонной активации азинового цикла 5-фенилпиримидин-2(1*H*)-онов в реакциях с индолами и пирролами образуются устойчивые σ^H -аддукты;

- разработан простой метод введения арильного фрагмента в 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он в условиях активации кислотами Льюиса ($AlCl_3$);

- обнаружено, что при взаимодействии 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов с циклическими кетонами в условиях активации кислотами различной природы, после образования продукта присоединения реакция протекает дальше и приводит к образованию продуктов циклотримеризации.

2. Впервые синтезирован неизвестный ранее 5,7-диметил-4,4*a*-дигидро-2,4,9*a*-триазафлуорен-1,3,9-трион - новая азиновая система.

3. Впервые был получен ряд неизвестных ранее тетрациклических сопряженных азинов, производных триазатрифенилена - 2-*R*-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро[1,2,4]триазино[1,6-*f*]-фенантридин-13-иум-4-олатов и 2-арил[1,2,4]триазино[1,6-*f*]-фенантридин-13-иум-4-олатов исследованы их кристаллические структуры и фотофизические свойства.

4. Показано, что полиядерные производные полученные на основе 3-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов способны визуально обнаруживать фторид-анион и нитроароматические соединения, что является предпосылкой для их использования в качестве компонентов сенсорных материалов и устройств.

5. Показана перспективная биологическая активность ряда полученных соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях.

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных
ВАК**

1. Egorov I.N., Tseitler T.A., Kovalev I.S., Slepukhin P.A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. «Chichibabin-Type Condensation of Cyclic Ketones with 3-R-1,2,4-triazin-5(4H)-ones» // *J. Org. Chem.* - **2012**, - Vol. 77, - P.6007–6013
2. Egorov I.N., Tseitler T.A., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. «Addition of C-nucleophiles to 5-phenylpyrimidin-2(1H)-ones and 6-phenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one» // *Arkivoc.* – **2011**. – Vol. X, -P.312-323.
3. Егоров И.Н., Зырянов Г.В., Слепухин П.А., Цейтлер Т.А., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. «Взаимодействие 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она с природными спиртами, содержащими асимметрический атом углерода в ацилирующих условиях» // *ХГС*, **2012**, № 4, – С. 670-679.
4. Зырянов Г.В., Цейтлер Т.А., Егоров И.Н., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Медведевских А.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. «3-Арил-6-индолил-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны в качестве флуоресцентных хемосенсоров для нитроароматических соединений» // *Бутлеровские сообщения*. -**2012**. Т.30. -№6. – С. 63-66

Другие публикации

5. Зырянов Г.В., Цейтлер Т.А., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. «3-Арил-6-индолил-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны в качестве флуоресцентных хемосенсоров для нитроароматических соединений» // Тез. докл. Всероссийской конференции. «Органический синтез: химия и технология». Екатеринбург. - **2012**. - С.120.
6. Егоров И.Н., Цейтлер Т.А., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. «Interaction of 3-phenyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one with natural chiral alcohols» // Тез. докл. Международного Бутлеровского конгресса по органической химии. Казань. - **2011**. - С. 463.
7. Егоров И.Н., Цейтлер Т.А., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. «Синтез производных 5-фенил-пиримидин-2-(1Н)-онов на основе природных аминокислот» // Тез. докл. XIII Молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск. - **2010**. - С. 43.
8. Егоров И.Н., Чупахин О.Н., Цейтлер Т.А., Березин М.В., Русинов Г.Л., Русинов В.Л., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. «Синтез изоборнилфенольных производных 3-арил-

1,2,4-триазин-5(4Н)-она» // Тез. докл. VI Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ». Санкт-Петербург. - **2010**. - С. 242.

9. Егоров И.Н., Ковалев И.С., Цейтлер Т.А., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. «Циклотримеризация 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она» // Тез. докл. Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлорганической химии XXI века». Санкт-Петербург. - **2010**. - С. 150.

10. Егоров И.Н., Цейтлер Т.А., Русинов В.Л. «Прямое арилирование 1,3,5-триазин-2,4(1Н,3Н)-диона» // Тез. докл. ПХ Молодежной конференции по органической химии. Иваново. - **2009**. - С. 254.