

На правах рукописи

Династия

ДИНАСТИЯ Екатерина Михайловна

**КОМБИНАЦИЯ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО
ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА (S_N^H) И КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ПО СУЗУКИ
ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: академик РАН, доктор химических наук, профессор
Чарушин Валерий Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Терентьев Александр Олегович**, доктор химических наук, доцент, член-корреспондент РАН, ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва, заведующий лабораторией исследования гомолитических реакций;

Третьяков Евгений Викторович, доктор химических наук, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск, зам. директора по науке, заведующий лабораторией изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита диссертации состоится «16» мая 2017 года 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: 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=266206>

Автореферат разослан «16» марта 2017 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние 15 лет (гет)арилзамещённые пиримидины стали активно применяться в таких сферах практической деятельности как органическая электроника и медицина. Несмотря на широкие синтетические возможности современной органической химии и разнообразие исходных субстратов, в литературе 4,5-ди(гет)арилзамещённые производные мало описаны по сравнению с другими (гет)арилпиримидинами, в связи с чем и возник интерес к эффективной стратегии их синтеза и последующему исследованию свойств.

Степень разработанности темы исследования

Получение (гет)арилзамещённых пиримидинов чаще всего осуществляют в несколько стадий трансформацией продуктов циклизации алифатических синтонов N(1)–C(2)–N(3) и C(4)–C(5)–C(6), в результате чего не всегда удаётся достичь высоких выходов целевых соединений. Альтернативным подходом синтеза (гет)арилзамещённых пиримидинов является проведение реакций прямого (гет)арилирования доступных пиримидиновых субстратов, среди которых вследствие большого разнообразия реагентов и высокой эффективности чаще других используются металл-катализируемые процессы, в особенности, реакции кросс-сочетания по Сузуки. Вероятно только ввиду высокой стоимости 4,5-дигалогензамещённых пиримидиновых субстратов в литературе описано несколько примеров получения 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов методами кросс-сочетания. Наиболее экономичным и, соответственно, распространённым является получение моногалогенпиримидинов, в частности, из 5-бромпиримидина.

Другой способ (гет)арилирования состоит в проведении реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H), основным методом осуществления которых в пиримидинах является активация нуклеофила посредством образования литиевых производных. Вторым методом проведения S_N^H -реакций – кислотная активация исходных субстратов, несмотря на существование примеров его успешного применения для (гет)арилирования пиримидина и 5-метилпиримидина (Гирке, 1979), не получил распространения. Поскольку протекание S_N^H -реакций в пиримидине возможно по положениям C(2) и C(4(6)), получение 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов только этим способом невозможно, но может быть достигнуто последовательным (гет)арилированием 5-бромпиримидина в S_N^H -процессах и реакциях кросс-сочетания.

Цели диссертационной работы: развитие новых способов модификации пиримидина и его 5-бромзамещённых производных на основе комбинации реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и металл-катализируемых кросс-сочетаний, а также исследование фотофизических свойств, биологической активности и дальнейших химических превращений C(4) и/или C(5) (гет)арилзамещённых пиримидинов. Для достижения заданных целей были поставлены следующие *задачи*:

1. Определение реакционной способности 5-бромпиримидина и его производных в реакциях нуклеофильного ароматического замещения водорода в условиях кислотной активации пиримидиновых субстратов и катализируемых палладием кросс-сочетаниях в условиях микроволновой активации.
2. Использование комбинации кросс-сочетания по Сузуки и S_N^H -реакции в качестве нового способа получения 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов.
3. Исследование реакции фотоциклизации 4,5-ди(гет)арилпиримидинов.
4. Определение комплексообразующей способности новых производных пиримидина.
5. Изучение фотофизических и электрохимических свойств полученных соединений, а также их биологической активности.

Автор выражает искреннюю благодарность в.н.с., к.х.н. Русинову Геннадию Леонидовичу и с.н.с., к.х.н. Вербицкому Егору Владимировичу за постоянное внимание, ценные советы, консультации, помощь, содействие и активное участие в работе

Научная новизна и теоретическая значимость работы

- Показано, что комбинация методов нуклеофильного ароматического замещения водорода и кросс-сочетания по Сузуки является эффективной стратегией синтеза 4-(гет)арил- и 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов.
- Проведена окислительная фотоциклизация 4,5-ди(тиенил)- и 5-(бензо[*b*]тиенил)-4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов, приводящая к образованию новых полициклических систем: дитиено[2,3-*f*:3',2'-*h*]хиназолина, дитиено[3,2-*f*:3',2'-*h*]хиназолина, [1]бензотиено[2,3-*f*]тиено[3',2'-*h*]хиназолина и [1]бензотиено[3,2-*f*]тиено[3',2'-*h*]хиназолина.
- Осуществлён целевой синтез красителей для цветосенсибилизированных солнечных батарей, содержащих пиримидиновый цикл в качестве акцепторной «якорной» группы.
- Продемонстрирована возможность участия 4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов в реакции циклопалладирования.

Практическая значимость работы

Предложена эффективная стратегия синтеза 4-(гет)арил- и 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов, состоящая в функционализации доступных пиримидиновых субстратов комбинацией S_N^H -реакций и кросс-сочетания по Сузуки. Среди полученных в результате разработки данного подхода производных пиримидина выявлены соединения, обладающие высокой туберкулостатической активностью, дальнейшая модификация структуры которых может стать направлением поиска новых противотуберкулёзных агентов. В ходе целенаправленного введения донорных флуорофорных групп проведён синтез красителей-сенситизаторов для солнечных батарей, содержащих пиримидин в качестве нетрадиционной «якорной» группы. На примере получения дитиенохиназолинов и [1]бензотиенохиназолинов показана эффективность окислительной фотоциклизации 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов как способа получения новых полициклических систем, представляющих интерес в качестве органических полупроводников.

Объекты исследования

Пиримидин, 5-бром-пиримидин, 2-хлорпиримидин, C(4) и/или C(5) (гет)арилзамещённые пиримидины.

Достоверность полученных данных

Достоверность и надёжность полученных данных обеспечена применением современных и стандартных методов исследования, а также воспроизводимостью результатов экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и проверенных приборах в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Комбинация реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H) и кросс-сочетания по Сузуки как эффективная стратегия синтеза 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов.
2. Целенаправленный синтез красителей-сенситизаторов для солнечных батарей на основе 4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов.
3. Получение новых полициклических систем в реакции окислительной фотоциклизации 4,5-ди(2(3)-тиенил)-замещённых пиримидинов.
4. Результаты исследования комплексобразующей способности 4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов.

Личный вклад соискателя состоит в теоретическом обосновании целей и постановке задач исследования, планировании и проведении необходимых химических экспериментов, обработке и интерпретации экспериментальных данных, подготовке ряда публикаций по выполненной работе, написании текста диссертации и автореферата.

Апробация работы

Полученные результаты представлены диссертантом на конференциях всероссийского и международного уровня, в том числе на Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа-Абзаково, 2013), 18-м Европейском симпозиуме по органической химии (Марсель, Франция, 2013), Всероссийской с международным участием научной конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2013), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2015), 19-м Европейском симпозиуме по органической химии (Лиссабон, Португалия, 2015) и Первой всероссийской конференции по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN-2015» (Москва, 2015).

Публикации

Основное содержание исследования опубликовано в 18 научных работах, в том числе 8 научных статьях в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 патенте РФ на изобретение и 9 тезисах докладов научных конференций международного и российского уровней.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа выполнена на 177 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 48 схем, 43 таблицы, 50 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы состоит из 259 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования. **В обзоре литературы (глава 1)** обсуждаются методы синтеза, фотофизические и биологические свойства (гет)арилзамещенных производных пиридина. **Результаты и обсуждение** собственных исследований приведены в **главе 2**. **В экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, методы и методики проведения синтеза, фотофизические и биологические исследования.

Глава 2. Синтез моно- и поли(гет)арилзамещённых пиридинов, исследование их биологической и фотофизической активности, а также химических превращений в другие классы органических соединений

2.1. Функционализация пиридинового кольца в реакциях нуклеофильного ароматического замещения водорода и металл-катализируемых процессах

2. 1.1. Синтез моно- и дитиенилзамещённых пиридинов в S_N^H -реакциях и палладий-катализируемых реакциях кросс-сочетания

В результате реакции 5-бромпиридина (**1**) с тиофенами **2a,b** в CF_3COOH были получены и выделены с хорошими выходами σ^H -аддукты в солевой форме **3a,b**, а их структура подтверждена методом РСА (Рисунок 1, 2).

Окисление полученных σ^H -аддуктов **3a,b**, проведённое согласно предложенной Гирке методике действием $K_3[Fe(CN)_6]$ (2 экв) в 33% водном растворе KOH, протекает с высокой конверсией с образованием S_N^H -продуктов **4a,b** (Таблица 1). В этих условиях процесс взаимодействия пириимидина с нуклеофилами протекает по классическому двухстадийному механизму «присоединение-окисление» S_N^H (AO).

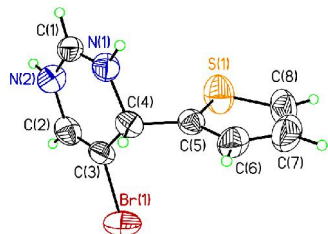
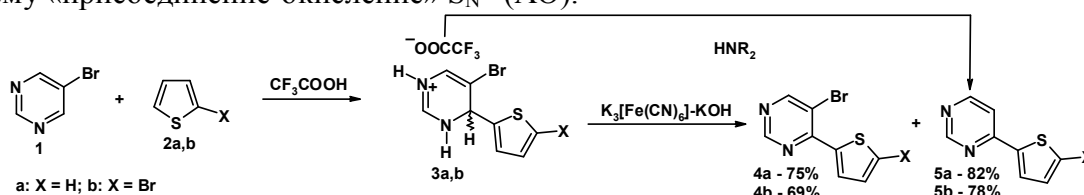


Рисунок 1. Структура соединения **3a** по данным PCA (противоионы удалены для наглядности).

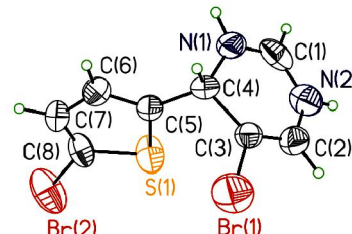


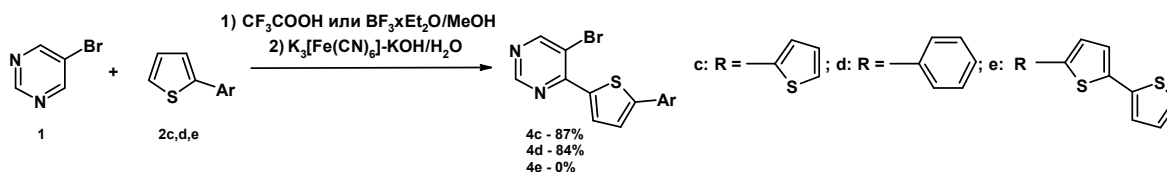
Рисунок 2. Структура соединения **3b** по данным PCA (противоионы удалены для наглядности).

Таблица 1 – Влияние продолжительности окислительной ароматизации на выходы S_N^H -продуктов **4a,b**.

Реагенты	Время окислительной ароматизации, ч	S_N^H -продукт	Выход, %	Состав реакционной смеси согласно данным ГЖХ-МС (%)
1 + 2a	1	4a	42	4a – 95 Несолевая форма σ^H -аддукта 3a – 5
1 + 2a	2	4a	75	Анализ не проведен
1 + 2b	1	4b	39	4b – 76 5b – 7 3b – 17
1 + 2b	2	4b	69	Анализ не проведен

При взаимодействии 5-бромпириимидина (**1**) с нуклеофилами **2a,b** в качестве побочных продуктов образуются 4-(гет)арилзамещённые пириимидины **5** – продукты *кине*-замещения. Нами целенаправленно в среде различных вторичных аминов проведены реакции *кине*-замещения σ^H -аддуктов **3a,b**, в результате которых продукты **5a,b** были выделены с высокими выходами.

Введение фрагментов битиофена в молекулу пириимидина обуславливает появление флуоресцентных свойств соответствующих производных. Поэтому в качестве C-нуклеофилов в S_N^H -реакциях с 5-бромпириимидином (**1**) были использованы [2,2']-битиофен (**2c**), 2-фенилтиофен (**2d**) и [2,2':5',2'']тертиофен (**2e**).



В результате проведения реакции с [2,2']-битиофеном (**2c**) в CF_3COOH соответствующий 4-([2,2']битиофенил-5-ил)-5-бромпириимидин (**4c**) выделен с низким выходом 23%, что согласно данным анализа реакционной смеси методом ГЖХ-МС связано с неполной конверсией исходного субстрата **1** и образованием побочного продукта *кине*-замещения **5c**. Полученный в

тех же условиях продукт **4d** был выделен с хорошим выходом 76%. В метанольном растворе в присутствии более слабой кислоты Льюиса – эфира трехфтористого бора ($\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$), $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакции 5-бромпиридина (**1**) с тиофенами (**2c–e**) протекают с большими выходами $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -продуктов **4c,d**. При взаимодействии 5-бромпиридина (**1**) с тиофеном **2e** по данным ГЖХ-МС образуется смесь неидентифицируемых продуктов. Это обусловлено характерными для тиофенов процессами полимеризации, протекающими в присутствии сильных кислот.

Структуры полученных в результате взаимодействия 5-бромпиридина (**1**) с тиофенами **2c,d** $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -продуктов **4a,d** подтверждены данными РСА (Рисунок 3, 4).

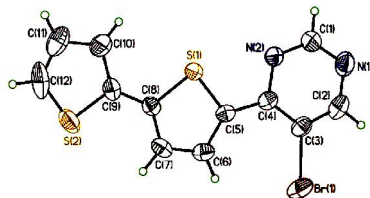


Рисунок 3. Структура соединения **4c** по данным РСА

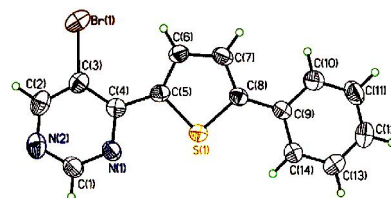
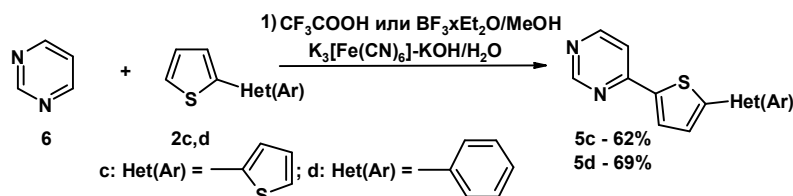
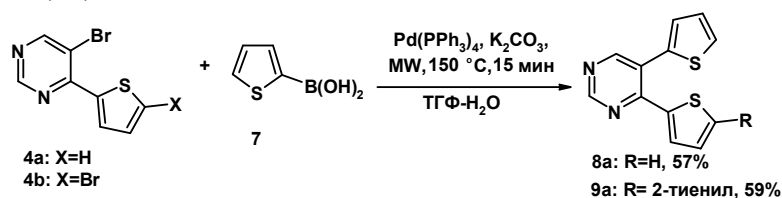


Рисунок 4. Структура соединения **4d** по данным РСА

В качестве побочных продуктов в реакциях 5-бромпиридина (**1**) с тиофенами **2c,d** образуются 4-(2-тиенил)замещённые пиридины **5c** и **5d** с выходами 62 % и 69%, соответственно. Для получения их в чистом виде были проведены $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакции пиридина (**6**) с [2,2']-битиофеном (**2c**) в метанольном растворе $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ и с 2-фенилтиофеном (**2d**) в CF_3COOH .



Для получения 4,5-ди(гет)арилзамещённых производных пиридины **4a,b** были вовлечены в реакции кросс-сочетания по Сузуки с 2-тиенилбороновой кислотой (**7**). Использование классической каталитической системы: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мол %) и K_2CO_3 (2,5 экв) в смеси ТГФ : H_2O = 3 : 4, при нагревании до 150 °С в условиях микроволнового облучения позволило получить целевые 4,5-ди(2-тиенил)пиридин (**8a**) и 4-([2,2']-битиофенил-5-ил)-5-(2-тиенил)пиридин (**9a**) с выходами 57% и 59%, соответственно.



Структуры соединений **8a** и **9a** были подтверждены данными РСА (Рисунок 5, 6).

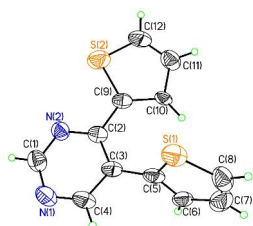


Рисунок 5. Структура соединения **8a** по данным РСА.

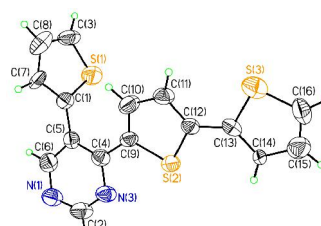
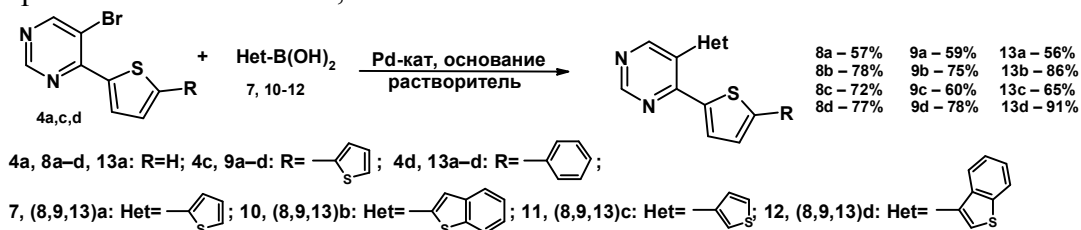


Рисунок 6. Структура соединения **9a** по данным РСА.

Взаимодействие 5-бром-4-(5-бромтиофен-2-ил)пиридина (**4b**) с 2-тиенилбороновой кислотой (**7**) происходит с образованием структурно-изомерного соединению **8a** побочного

продукта, время удержания которого по данным ГЖХ-МС совпадает с таковым для выделенного ранее 4-([2,2']-битиофен-5-ил)пиримидина (**5c**).

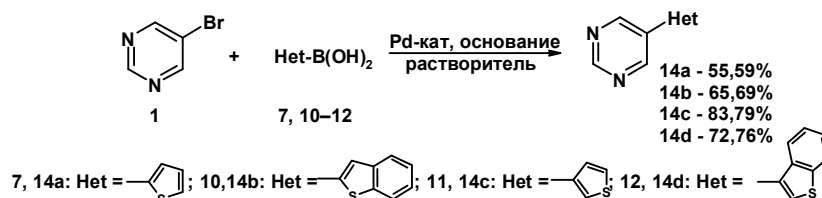
Для расширения ряда 4,5-дитиенилзамещённых пиримидинов были проведены промотируемые микроволновым излучением реакции кросс-сочетания по Сузуки между 5-бром-4-(2-R-тиофен-2-ил)пиримидинами **4a,c,d** (a: R=H, b: R=тиофен-2-ил, c: R=фенил) и тиенилбороновыми кислотами **7, 10–12**.



Наибольшие выходы были достигнуты в сочетании 5-бром-4-(тиофен-2-ил)пиримидинов **4a,c,d** с бензо[*b*]тиенилбороновыми кислотами **10** и **12** (от 75 до 91%), наименьшие – при использовании 2-тиенилбороновой кислоты (**7**) (56–58%), что обусловлено её склонностью к восстановлению в условиях кросс-сочетания. Была исследована возможность катализа реакций кросс-сочетания по Сузуки в аэробных условиях при комнатной температуре действием DAPCu (*транс*-бис(дициклогексилламин)палладия(II) ацетат), однако его каталитической способности оказалось недостаточно для активации 5-бром-4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов **4a,c,d**.

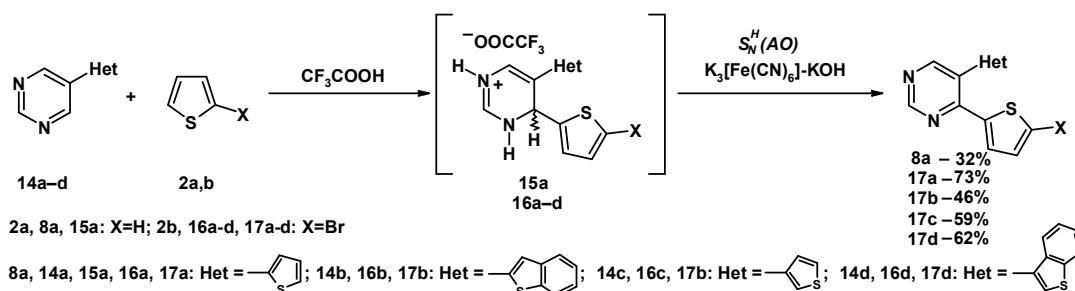
Вовлечение 5-бромпиримидина (**1**) в реакции кросс-сочетания по Сузуки и последующая функционализация 5-(гет)арилзамещённых пиримидинов в реакциях с нуклеофилами представляют собой второй вариант получения 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов комбинацией этих методов.

При взаимодействии 5-бромпиримидина (**1**) с тиофенбороновыми кислотами **7, 10–12** были получены 5-(тиофен-2(3)-ил)пиримидины **14a,c** и 5-(бензо[*b*]тиофен-2(3)-ил)-пиримидины **14b,d**.



В отличие от описанных выше превращений 5-бром-4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов **4a,c,d** в реакциях кросс-сочетания, взаимодействие 5-бромпиримидина (**1**) с бороновыми кислотами **7, 10–12** протекает с высокими выходами не только в инертной атмосфере при нагревании с Pd(PPh₃)₄, но и в аэробных легко масштабируемых условиях под действием DAPCu при комнатной температуре.

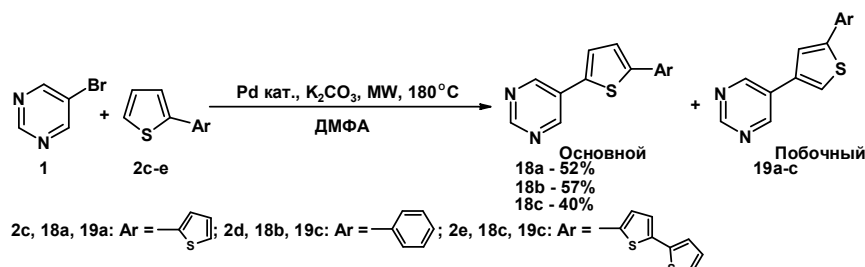
S_N^H-Реакции между 5-тиенилпиримидинами **14a–d** с тиофенами **2a,b** проведены без выделения σ^H-аддуктов **15a** и **16a–d** из реакционных смесей, обработанных водным раствором K₃[Fe(CN)₆]-KOH (2 и 4 ммоль, соответственно, на 1 ммоль **14**).



В целом, бóльшая реакционная способность 5-бромпиримидина (**1**) в реакциях кросс-сочетания с тиофенбороновыми кислотами **7, 10–12** по сравнению с 5-бром-4-(2-

тиофенил)замещёнными пиримидинами **4a,c,d**, исключение возможности образования продуктов *кине*-замещения в реакциях 5-тиофенпиримидинов **14a–d** с тиофенами **2a,b** и возможность получения 4-(5-бром-тиофен-2-ил)-5-тиофенпиримидинов **17a–d**, являются преимуществами получения 4,5-дителиофенпиримидинов путём предварительной модификации 5-бромпиримидина (**1**) в реакциях кросс-сочетания и вовлечения полученных 5-тиенилпиримидинов **14a–d** в S_N^H -реакции.

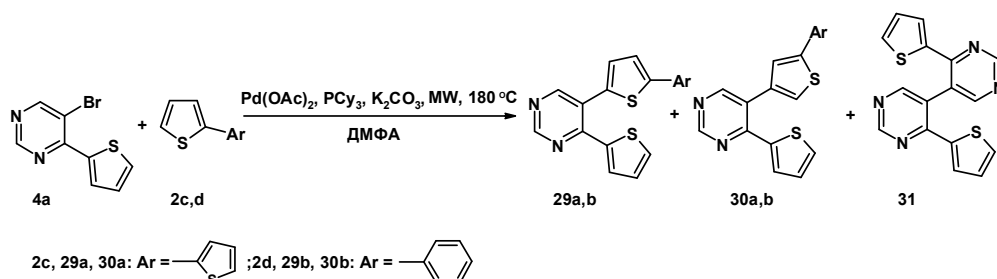
Введение битиофенового и 2-фенилтиофенового заместителей в положение С(5) пиримидинового кольца проводили методом прямого палладий-катализируемого С–С сочетания 5-бромпиримидина (**1**) с различными тиофенами **2c–e** с применением различных палладиевых катализаторов.



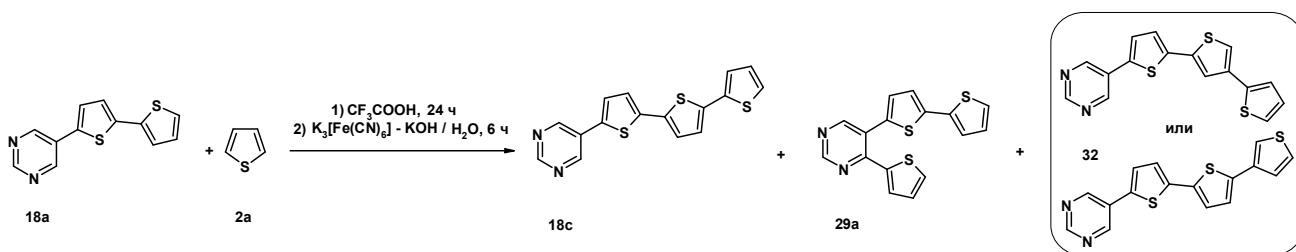
В качестве катализаторов были использованы: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в сочетании с фосфорными лигандами PCy_3 и PPh_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и $\text{Pd}(\text{dba})_2$ – классические комплексы палладия, подходящие для проведения различных металл-катализуемых процессов. В качестве основания применяли K_2CO_3 .

5-Гетарилзамещённые пиримидины **18a, 18b** и **18c** были получены с выходами 52, 57 и 56% соответственно при следующем соотношении компонентов: $[\mathbf{1}]/[\mathbf{2}]/\text{Pd}(\text{OAc})_2/[\text{PCy}_3]/\text{K}_2\text{CO}_3=1:3:0.1:0.2:5$ (в ммоль).

С целью получения потенциально фотоактивных 4,5-дителилфенилзамещённых пиримидинов **29a,b** были проведены реакции прямого арилирования тиофенов **2c,d** ранее полученным 5-бром-4-(2-тиенил)пиримидином (**4a**). Неполная конверсия исходного пиримидина **4a**, высокое содержание образующихся вследствие неселективной С–Н-активации пиримидинов **30a,b** и, главное, близкие времена удержания изомеров **29a, 30a** и **29b, 30b**, не позволили выделить продукты **29a,b** в чистом виде. В составе реакционной смеси зафиксировано также присутствие продукта димеризации 4-(2-тиенил)пиримидина (**5a**) соединения **31**.



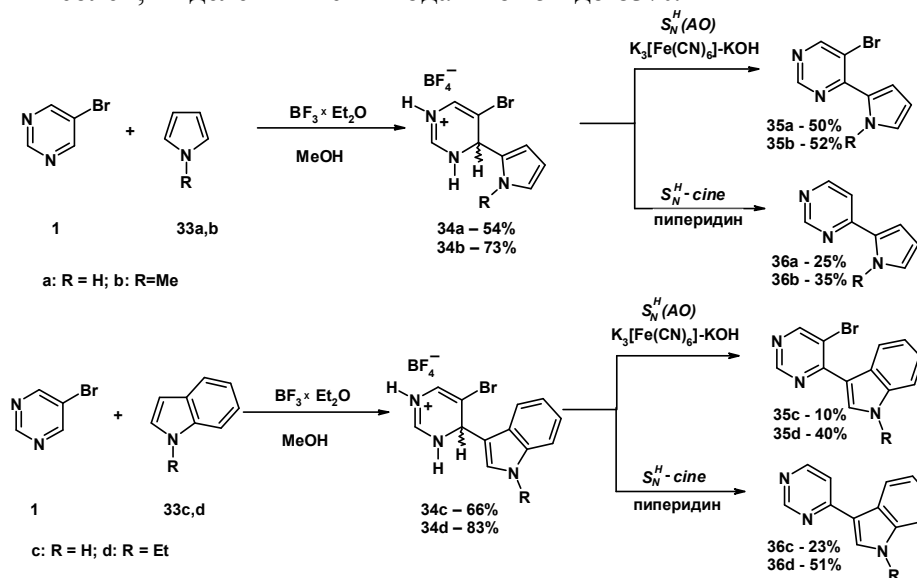
Для определения реакционной способности 5-тиенилзамещённых пиримидиновых субстратов в S_N^H -реакциях было исследовано взаимодействие 5-([2,2']-битиофен-5-ил)пиримидина (**18a**) с тиофеном (**2a**). По данным ГЖХ-МС реакция протекает преимущественно как электрофильное замещение водорода в тиофене (**2a**) с образованием смеси продуктов **18c** и **32**, тогда как S_N^H -продукт **29a** присутствует в количестве 5,5 %. Ввиду низкого содержания целевого продукта **29a** S_N^H -реакции в 5-гетарилзамещённых пиримидинах **18b,c** с другими нуклеофилами не проводились.



2.1.2. Получение 4-(пиррол-2-ил)- и 4-(индол-2-ил)замещённых 5-(гет)арилпириимидинов комбинацией S_N^H -реакций и кросс-сочетания по Сузуки

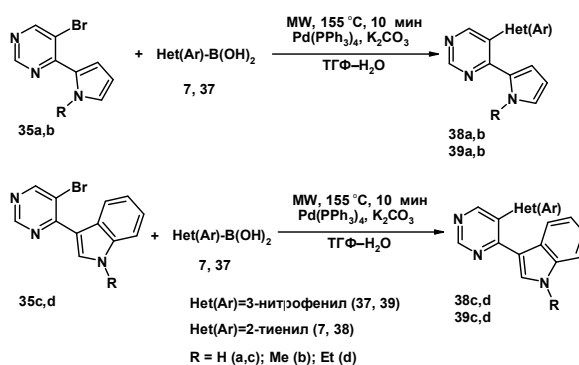
Пирролы и индолы входят в состав многих природных соединений и синтетических производных, проявляющих широкий спектр биологической активности. Поэтому пириимидины, содержащие пиррольный или индольный фрагмент в своей структуре, перспективны для исследования их на различную биологическую активность.

Взаимодействие пиррола (**33a**), *N*-метилпиррола (**33b**), индола (**33c**) или *N*-этилиндола (**33d**) с 5-бромпириимидином (**1**) в CF_3COOH протекает с образованием многокомпонентных смесей (по данным ТСХ и ГЖХ-МС). Проведение кислотной активации в мягких условиях: перемешивание реагентов при комнатной температуре в MeOH в присутствии эфирата трехфтористого бора ($BF_3 \times Et_2O$), приводит к образованию σ^H -аддуктов – соответствующих 5-бром-3,4-дигидро-4-(пиррол-2-ил)- **34a,b** и 5-бром-3,4-дигидро-(4-индол-3-ил)- **34c,d** пириимидиниевых солей, выделенных с выходами от 54 до 83%.



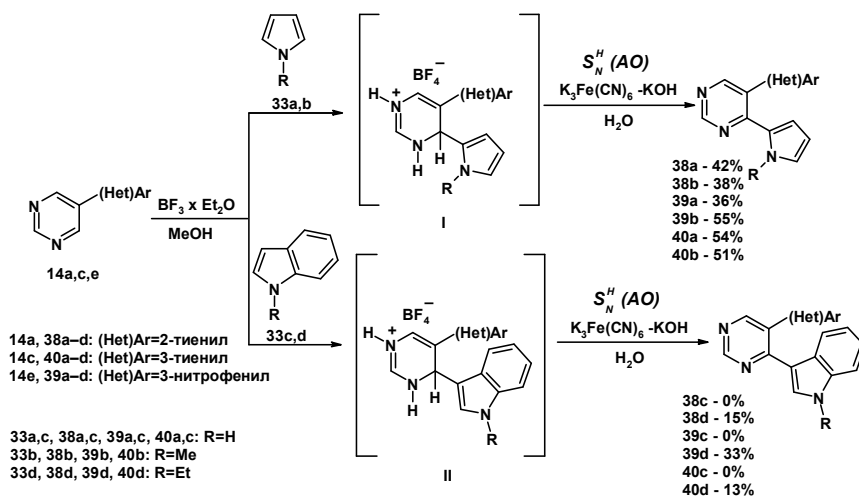
Ароматизацию полученных σ^H -аддуктов **34a,b** и **34c,d** до соответствующих S_N^H -продуктов 5-бром-4-(1-*R*-1*H*-пиррол-2-ил)-пириимидинов **35a,b** и 5-бром-4-(1-*R*-1*H*-индол-3-ил)-пириимидинов **35c,d** проводили водным раствором $K_3[Fe(CN)_6] \cdot KOH$ в течение 2 часов. Продукты *кине*-замещения 4-(1-*R*-пиррол-2-ил)- (*R*=H для **36a**, *R*=Me для **36b**) и (1-*R*-индол-3-ил)-замещённые (*R*=H для **36c**, *R*=Et для **36d**) пириимидины **36a,b** и **36c,d** были получены с выходами от 10 до 50% дегидробромированием **34a–d** в присутствии пиперидина.

Дальнейшую функционализацию полученных 5-бром-4-(гет)арилпириимидинов **35a–d** провели в промотируемых микроволновым излучением реакциях кросс-сочетания по Сузуки с 2-тиенилбороновой (**7**) и 3-нитрофенилбороновой (**37**) кислотами с использованием классической пары катализатор-основание – $Pd(PPh_3)_4 \cdot K_2CO_3$.



Согласно данным анализа реакционных смесей методом ГЖХ-МС продукты кросс-сочетания пиримидинов **35a–d** с 2-тиенилбороновой кислотой (**7**) образуются с низкими выходами. В чистом виде с выходом 36% был получен только 5-(тиофен-2-ил)-4-(1-этил-1*H*-индол-3-ил)пиримидин **38d**. Неалкилированные по связи N–H 5-бром-(4-пиррол-2-ил)-пиримидин **35a** и 5-бром-4-(индол-3-ил)-пиримидин **35c** в реакциях с 3-нитрофенилбороновой кислотой (**37**) реагируют хуже, чем соответствующие им *N*-алкилированные пиримидины **35b** и **35d**, выходы продуктов (гет)арилрования которых **39b** и **39d** составили 58 и 70%, соответственно.

5-(Гет)арил-4-пирролил(индолил)пиримидины **38a–d**, **39a–d** и **40a–d** могут быть получены (гет)арилрованием 5-бромпиримидина (**1**) в реакциях кросс-сочетания с последующим вовлечением 5-(гет)арилзамещённых пиримидинов в S_N^H -реакции с пирролами **33a,b** и индолами **33c,d**. Взаимодействие 5-(гет)арилпиримидинов **14a**, **14c** и **14e** с пирролами **33a,b** и индолами **33c,d** приводит к образованию S_N^H -продуктов **38a–d**, **39a–d** и **40a–d** с умеренными выходами.

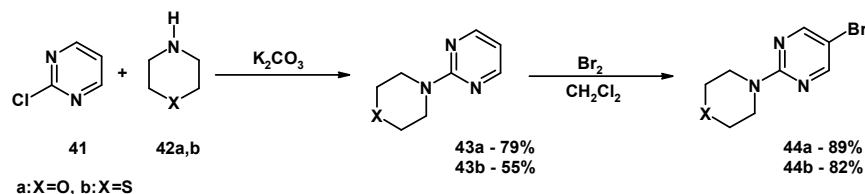


В результате использования пирролов **33a,b** и индолов **33c,d** в качестве нуклеофилов в S_N^H -реакциях для гетарилрования 5-бромпиримидина (**1**) и 5-(гет)арилпиримидинов (**14a,b,e**) были получены 5-бром-4-(пиррол-2-ил)- **35a,b** и 5-бром-4-(индол-3-ил)пиримидины **35c,d**, их дебромированные аналоги **36a–d**, а также ряд 5-(гет)арил-4-(пиррол-2-ил)- **38a,b**, **39a,b**, **40a,b** и 5-(гет)арил-4-(индол-3-ил)- **38d**, **39d**, **40d** пиримидинов.

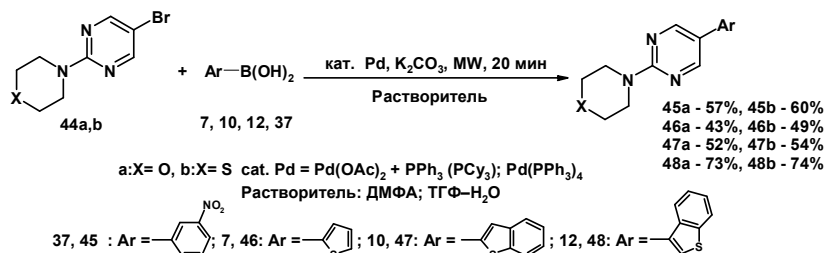
Меньшие выходы пиррол- и индол-содержащих пиримидинов **35a–d** и **36a–d** по сравнению с выходами аналогичных тиофен-замещённых пиримидинов **4a–d** и **5a–d** и меньшие выходы производных **38a,b**, **39a,b**, **40a,b** и **38d**, **39d**, **40d** по сравнению с выходами 5-(гет)арил-4-((5-[(гет)арил]тиофен-2-ил)пиримидинов **8a–d**, **9a–d**, **13a–d** и **17a–d**, по-видимому, связаны с недостаточной активацией пиримидиновых субстратов **1** и **14a,c,e** в метанольном растворе $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$. С другой стороны, использование CF_3COOH в S_N^H -реакциях с пирролами и индолами неэффективно ввиду осмоления реакционной массы.

2.1.3. (Гет)арилрование 5-бром-2-морфолино- и 5-бром-2-(тио)морфолино-пиримидинов в S_N^H -реакциях и кросс-сочетании по Сузуки

Присутствие морфолинового фрагмента в (гет)арилзамещённых пиримидинах коррелируют с проявлением у этой группы соединений фармакологических свойств, что определяет интерес к синтезу новых её представителей. Функционализация положения С(2) в пиримидине **41** действием морфолина (**42a**) и тиоморфолина (**42b**), позволила активировать этот субстрат к электрофильной атаке и провести бромирование полученных 2-(тио)морфолинопиримидинов **43a,b** с образованием 5-бром-2(тио)морфолинопиримидинов **44a,b**.



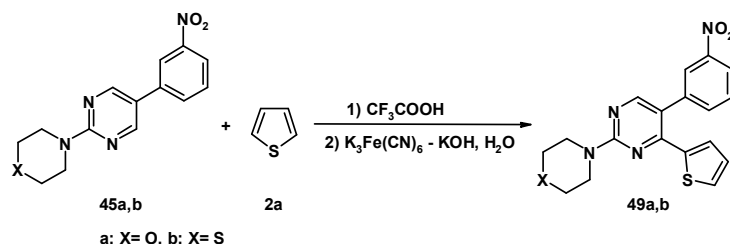
Далее 5-бром-2-(тио)морфолинопиримидины **44a,b** были вовлечены в прототируемые микроволновым излучением реакции кросс-сочетания по Сузуки с рядом (гет)арилбороновых кислот **7**, **10**, **12**, **37**. На примере взаимодействия пиримидинов **44a,b** с 3-нитрофенилбороновой кислотой (**37**) исследована эффективность использования в качестве альтернативы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ предкатализаторов – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в сочетании с фосфиновыми лигандами PPh_3 или PCy_3 .



Использование готового комплекса палладия приводит к большей конверсии исходных 5-бром-2-(тио)морфолинопиримидинов **44a,b** и селективности протекания реакций. Целевые 5-(3-нитрофенил)-2-(тио)морфолинопиримидины **45a** и **45b** были выделены методом колоночной хроматографии с выходами 57% и 60%, соответственно.

Для расширения ряда 5-(гет)арил-2-(тио)морфолиновых производных пиримидина в аналогичных условиях были проведены реакции кросс-сочетания 5-бром-2-(тио)морфолинопиримидинов **44a,b** с тиофенбороновыми кислотами **7**, **10**, **12**, в результате чего получены соединения **46a,b**, **47a,b**, **48a,b**.

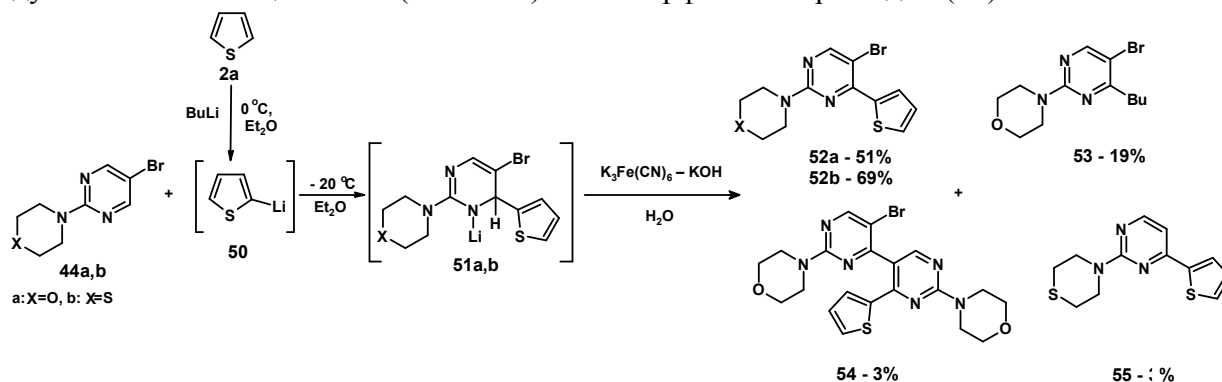
Возможность дальнейшей функционализации 5-(гет)арил-2-(тио)морфолиновых производных пиримидина **46a,b**, **47a,b**, **48a,b** в S_N^H -реакциях была исследована на примере взаимодействия 5-(3-нитрофенил)-2-(тио)морфолинопиримидинов **45a,b** с тиофеном (**2a**). Анализ реакционных смесей показал, что образование 2-морфолино-5-(3-нитрофенил)-4-(2-тиенил)-пиримидина (**49a**) и 5-(3-нитрофенил)-4-(2-тиенил)-2-тиоморфолинопиримидина (**49b**) в этих условиях происходит с низкими выходами 14 и 4%, соответственно.



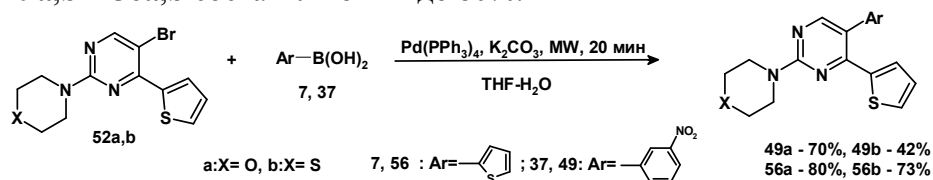
Увеличение продолжительности времени реакций **45a** или **45b** с **2a** в CF_3COOH до 1 месяца не привело к значительному возрастанию степени конверсии исходных пиримидинов **45a,b**, что указывает на недостаточную их реакционную способность для взаимодействия с

нуклеофилами. Лишь 2-морфолино-5-(3-нитрофенил)-4-(2-тиенил)пиримидин (**49a**) был выделен в чистом виде методом полупрепаративной ВЭЖХ с выходом 21%. Количество полученного из этой же реакционной смеси исходного 2-морфолино-5-(3-нитрофенил)пиримидина (**45a**) составило 55% от взятого для проведения реакции. Причиной низкой реакционной способности 5-(3-нитрофенил)-2-(тио)морфолинопиримидинов (**45a,b**) по сравнению с 5-тиофенпиримидитнами **14a–d** в реакциях с тиофеном (**2a**) является влияние донорных морфолинового и тиоморфолинового заместителей, резко повышающих электронную плотность в положении С(4) пиримидинового кольца.

Поскольку кислотной активации пиримидиновых субстратов, содержащих донорные заместители в положении С(2) оказывается недостаточно для нуклеофильной атаки, S_N^H -реакции были проведены с использованием 2-тиениллития (**50**). Ввиду большого разнообразия имеющихся для проведения реакций кросс-сочетания бороновых кислот и трудностями в проведении и масштабировании реакций с литийорганическими соединениями, в S_N^H -реакции под действием 2-тиениллития (**50**) были вовлечены 5-бром-2-(тио)морфолинопиримидины **44a,b**. Их взаимодействие с 2-тиениллитием (**50**) сопровождается образованием σ^H -аддуктов **51a,b**, которые не были выделены из соответствующих реакционных смесей, обработанных щелочным водным раствором $K_3Fe(CN)_6$. По данным анализа методом ГЖХ-МС взаимодействие остаточного количества *n*-BuLi с 5-бром-2-морфолинопиримидином (**44a**) приводит к формированию в реакционной смеси побочных продуктов **53** и **54**. С использованием препаративной ВЭЖХ соединение **54** было выделено и его структура была подтверждена на основе 1D- и 2D-экспериментов ЯМР 1H и ^{13}C . Ожидаемым побочным продуктом *кине*-замещения – 4-(2-тиенил)-2-тиоморфолинопиримидин (**55**).



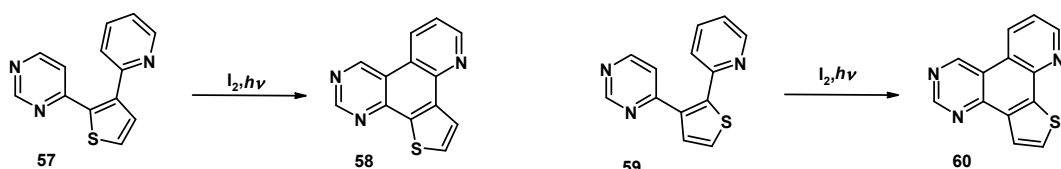
Полученные 5-бром-4-(2-тиенил)-2-(тио)морфолинопиримидины **52a,b** были вовлечены в реакции кросс-сочетания по Сузуки с 2-тиенилбороновой (**7**) и 3-нитрофенилбороновой (**37**) кислотами. Выходы соответствующих 5-ди(гет)арил-4-(2-тиенил)-2-(тио)морфолинопиримидинов **49a,b** и **56a,b** составили от 42 до 80%.



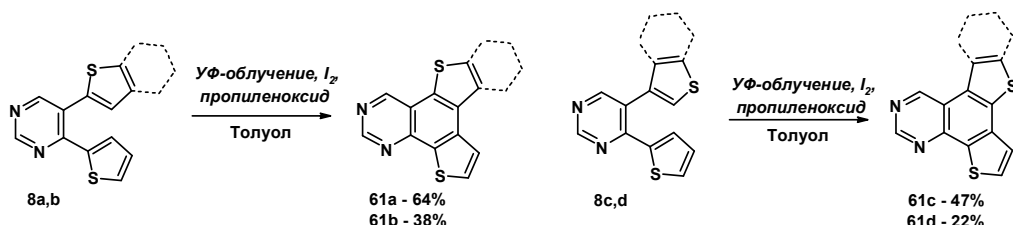
2.2. Реакционная способность полученных 4,5-дителинилзамещённых пиримидинов в реакциях фотоциклизации

Одним из методов получения конденсированных молекул является реакция фотоциклизации полигетероциклов. Например, структурные особенности 4-(3(2)-(пиримидин-2-ил)-тиофен-2(3)-ил)пиримидинов **57(59)** позволяют осуществить циклизацию под действием УФ-излучения с образованием соответствующих тиенопиродохинозолинов **58** и **60**.*

* Mitschker, A. Neue ringsysteme durch photocyclisierung heterocyclischer triarene (1) / A. Mitschker, U. Brabdl, T. Kaufmann // *Tetrahedron Letters*. – 1974. – Vol. 15. – I. 27. – P. 2343–2346.

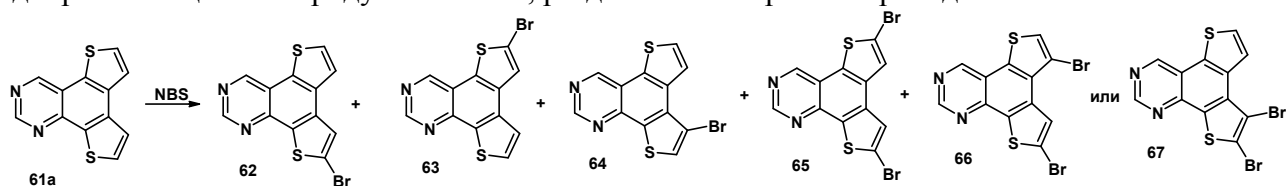


Строение синтезированных в настоящей работе 4,5-дитиенилзамещённых пириმიдинов **8a–d** позволило предположить возможность их трансформации в аннелированные полигетероциклические системы. Была проведена окислительная фотоциклизация соединений **8a–d** в растворе толуола с добавлением одного эквивалента элементарного йода (I_2) и избытка пропиленоксида, связывающего образующийся в ходе реакций йодистый водород. Полученные дитиенохиназолины **61a,b** и бензотиенохиназолины **61c,d** были выделены с выходами от 22 до 68%.

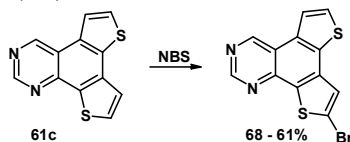


Более низкие выходы [1]бензотиенохинохинолазинов **61b,d** по сравнению с дитиенохинолазинами **61a,c** связаны с низкой растворимостью их самих и исходных пиримидинов **8a,c**, а также, вероятно, с протеканием радикально-опосредованных побочных реакций.

Была исследована возможность модификации синтезированных полициклических систем на примере бромирования дитиенохинолазинов **61a,c**. Согласно результатам анализа реакционной смеси методом ГЖХ-МС в результате обработки дитиенохинолазина **61a** избытком *N*-бромсукцинимидом (NBS) (5 экв) происходит образование многокомпонентной смеси моно- и дибромзамещённых продуктов **62–67**, разделения которой не проводили.



Напротив, бромирование **61c** протекает селективно с образованием монобромированного 9-бромдитиено[3,2-*f*:3',2'-*h*]хинолазина (**68**), выделенного с выходом 61%.



Для подтверждения структуры бромированных дитиенохинолазинов **62** и **68** был осуществлен встречный синтез путем фотоциклизации 4-(5-бром-тиофен-2-ил)-5-тиофен-2(3)-ил-пиримидинов **17a,c**.

Времена удержания (по данным ГЖХ-МС) для полученных 9-бромдитиенохинолазинов **62** и **68** совпадали с таковыми для основных продуктов реакций бромирования соединений **61a** и **61c**, соответственно. Кроме того, структура соединения **62** была подтверждена методом РСА (Рисунок 7).

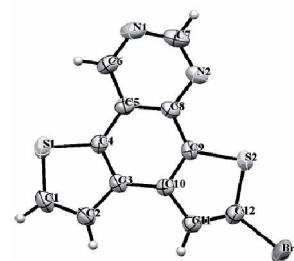
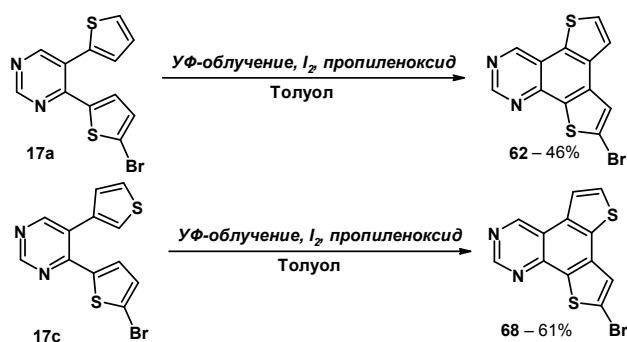


Рисунок 7. Структура соединения **62** по данным РСА.

В результате фотоциклизации ди(5-бром-тиофен-2-ил)пиримидина (**17e**), образующегося при bromировании ди(2-тиенил)пиримидина (**8a**), был получен также дибромзамещённый дитиенохиназолин **69**. Структура соединения **17e** подтверждена методом РСА (Рисунок 8).

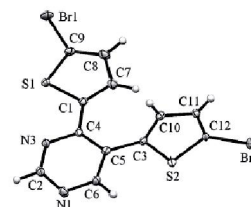
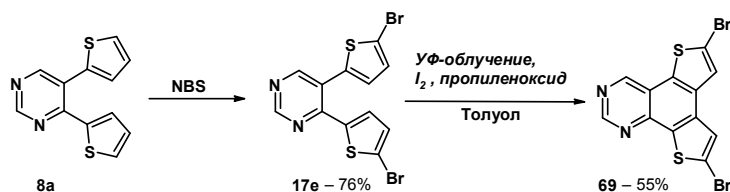


Рисунок 8. Структура соединения **17e** по данным РСА.

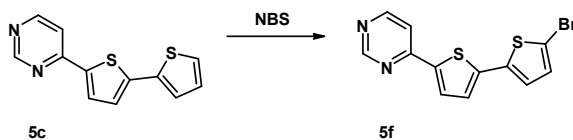
В результате исследования реакционной способности 4,5-дитиенилзамещённых пиримидинов **8a–d** в реакциях фотоциклизации были получены новые производные хинолина **61a–d**, а также их bromированные аналоги **62**, **68** и **69**, дальнейшая функционализация которых возможна, например, в металл-катализируемых реакциях кросс-сочетания.

2.3. Синтез красителей для солнечных батарей с применением комбинации S_N^H -реакций и кросс-сочетания по Сузуки

Создание органических светосенсибилизирующих (dye-sensitized solar cells, DSSC) красителей для солнечных батарей является одним из актуальных направлений органического синтеза. В состав таких систем входят последовательно соединённые донор, π -линкер, акцептор и «якорная» группа.

Нами был проведён целенаправленный синтез новых органических красителей, в которых пиримидиновый фрагмент выступает одновременно в качестве акцептора и «якорной» группы с тиенильным и/или фениленовым π -линкерами и фрагментами трифениламина или карбазола в качестве донорной части, выступающей в роли «антенны». Получение новых соединений осуществлено посредством реализации предложенной нами стратегии: последовательной функционализации пиримидинового кольца в S_N^H -реакциях и кросс-сочетании по Сузуки. В качестве стартового соединения был использован незамещённый пиримидин (**6**), в результате реакции которого с производными тиофена (**2b–d**) было получено несколько 4-((5-R)-тиофен-2-ил)замещённых пиримидинов **5b** (R= Br), **5c** (R=[2,2']бифиофенил) и **5e** (R=4-бромфенил), отличающихся длиной и структурой π -системы.

Введение галогена в бифиофеновый фрагмент в пиримидине **5c**, необходимого для последующего (гет)ариллирования в реакциях кросс-сочетания, провели с использованием *N*-бромсукцинимидом.



Далее пиримидины **5b,e,f** были вовлечены в реакции с 9-этил-9*H*-карбазол-3-бороновой **70** и 4-(*N,N*-дифениламино)фенилбороновой **71** кислотами. В результате реакций кросс-сочетания

целевые продукты **72a–c** и **73a–c** были выделены с высокими выходами от 61 до 85%. Структура соединения **72a** подтверждена данными РСА (Рисунок 9).

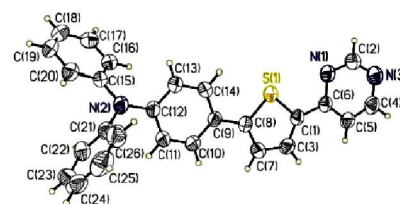
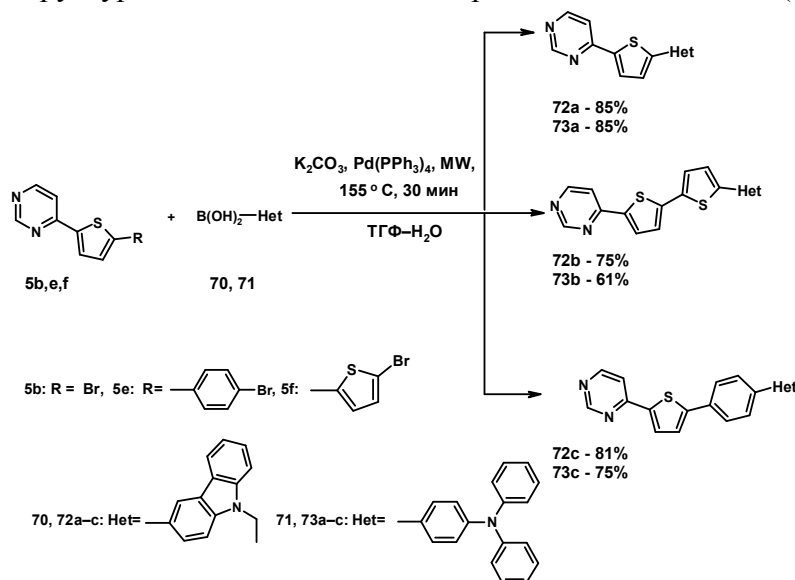


Рисунок 9. Структура соединения **72a** по данным РСА.

Таким образом, предложенная нами стратегия модификации пиридинового кольца комбинацией $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -реакций и кросс-сочетания по Сузуки эффективна не только для получения 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиридиноов, но и для синтеза новых 4-(гет)арилзамещённых пиридиноов **72a–c** и **73a–c**, предложенных нами в качестве светосенсибилизирующих красителей для солнечных батарей.

2.4. Комплексообразующие свойства 4-(2-тиенил)замещённых пиридиноов

Для получения комплексов соединений **5a**, **5c** и **9a** с ионами *3d*-металлов в качестве реагентов были использованы следующие соли: пивалат кобальта (II) ($[\text{Co}(\text{Piv})_2]_n$), смесь пивалатов кобальта (II) ($[\text{Co}(\text{Piv})_2]_n$) и лития ($[\text{LiPiv}]_n$), пивалат никеля (II) ($[\text{Ni}(\text{Piv})_2]_n$), пивалат меди (II) ($[\text{Cu}_2(\text{Piv})_4]_n$) и трифторметансульфонат кобальта (II) ($[\text{Co}(\text{OTf})_2]_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$). Реакции комплексообразования проводили добавлением раствора соли (солей) металлов в MeCN к раствору лиганда **5a**, **5c** или **9a** в ТГФ при перемешивании. Реакции вели при нагревании до 60 °C в течение 2-х часов. В процессе медленного упаривания насыщенных растворов реакционных смесей в нескольких случаях произошло образование кристаллических форм продуктов $[\text{Co}(\mathbf{5a})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{MeCN})_2] \times 2\text{OTf}$ **74**, $[\text{Co}_2(\text{Piv})_2(\mathbf{5a})_4]$ **75a**, $[\text{Co}_2(\text{Piv})_2(\mathbf{5c})_4]$ **75b**, $[\text{Li}_2\text{Co}_2(\text{Piv})_6(\mathbf{5c})_2]$ **77**, $[\text{Cu}_2(\text{Piv})_2(\mathbf{5c})_2]$ **78a** и $[\text{Cu}_2(\text{Piv})_2(\mathbf{9a})_2]$ **78b**.

Структура этих комплексов подтверждена данными РСА. Несмотря на различия в структурной организации центральной части координационных соединений **74**, **75a,b**, **77** и **78a,b**, обусловленные природой комплексообразователя и особенностями его взаимодействия с кислотными остатками триметилуксусной и трифторметансульфоновой кислот, в состав всех комплексов 4-(2-тиенил)замещённые пиридины **5a**, **5c** или **9a** входят в качестве монодентатных *N*-лигандов.

В процессе кипячения смеси 4-(2-тиенил)пиридина (**5a**) с ацетатом палладия ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) в уксусной кислоте был выделен тёмно-красный осадок, в результате перекристаллизации которого из CH_2Cl_2 образуется кристаллическая форма продукта – циклопалладированного биядерного комплекса (**79**). В его структуре хелатирование атомов палладия осуществляется за счёт донорно-акцепторной связи с атомом азота в положении С(3) пиридинового кольца и σ -связи с углеродным атомом в положении С(3) тиенильного заместителя. Строение димера **79** подтверждено данными РСА (Рисунок 10).

При взаимодействии 4-(2-тиенил)пиридина с K_2PtCl_4 и IrCl_3 образовались продукты с низкой растворимостью в MeCN, бензоле, ТГФ и CHCl_3 , структуры которых не удалось однозначно доказать.

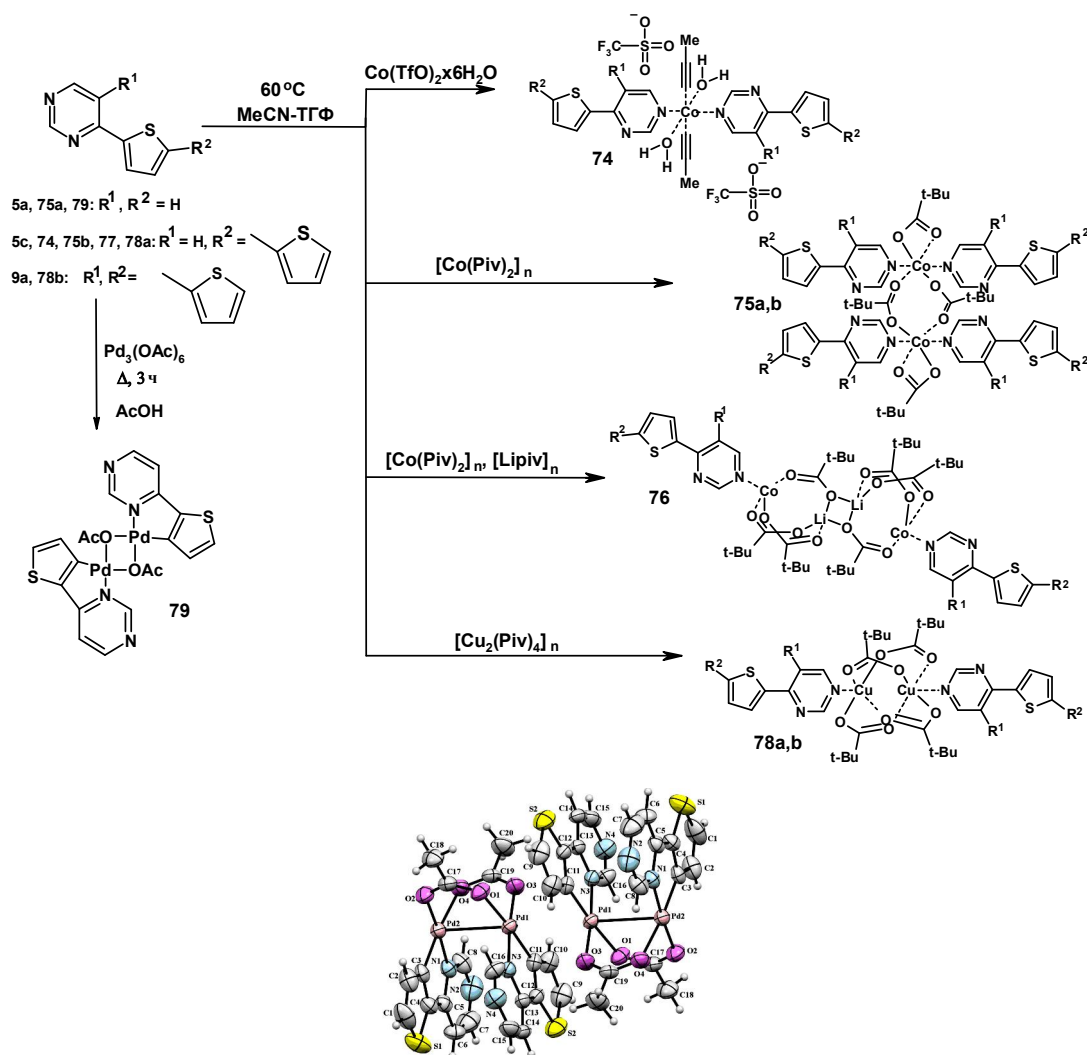


Рисунок 10. Структура комплекса 79 по данным РСА.

Магнитные свойства комплексов 74, 75a,b, 77 и 78a,b были измерены совместно с сотрудниками Института физики металлов УрО РАН к.ф.м.н. Швачко Ю.Н. и к.ф.м.н. Стариченко Д.В. Согласно полученным данным, координационные соединения 74 и 77 проявляют парамагнитные свойства, комплексы 75a,b – слабые антиферромагнитные, а комплексы меди (II) 78a,b обладают сильными антиферромагнитными свойствами.

2.5. Исследование противотуберкулёзной активности C(4) и/или C(5) моно- и ди(гет)арилзамещённых пиримидинов

В рамках работы по поиску новых противотуберкулезных соединений в «Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург) осуществлена первичная оценка туберкулостатической активности *in vitro* полученных соединений в отношении следующих штаммов микобактерий: *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* и резистентного к Рифампицину и Изониазиду штамму *Mycobacterium tuberculosis*, имеющему генотип Beijing с комбинацией мутаций *Ser 531 – Leu 315* и *Ser-Thr* в *rpoB* и *katG* генах, а также *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium terrae*. В качестве стандартных лекарственных препаратов использовали Изониазид (МИК 0.1 мкг/мл) и Пиразинамид (МИК 12.5 мкг/мл). Всего исследовано 43 новых соединения, среди которых выявлены 7, обладающих высокой туберкулостатической активностью (МИК 0.35-1.5 мкг/мл).

2.6. Исследование фотофизических и электрохимических свойств полученных соединений

Основными параметрами, на основании которых оценивают возможности использования новых органических соединений в составе тех или иных электронных устройств, являются значения энергий граничных орбиталей молекул и разница между ними – энергетическая щель (E_g). В результате исследования (гет)арилзамещённых пиримидинов методом УФ-спектроскопии были найдены значения максимумов длин волн в спектрах поглощения и флуоресценции, оптической ширины энергетической щели (E_g^{opt}), определенные по краю собственного поглощения (точка пересечения касательной, проведённой к линии спектра поглощения, с осью абсцисс (длина волны)), а также величины квантового выхода флуоресценции.

Оценка энергетических характеристик полученных соединений также выполнена на основе определения их электрохимического поведения методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Описание электронной структуры полученных нами (гет)арилзамещённых пиримидинов, кроме того, проведено квантово-химическими расчётным методом времязависимой теории функционала плотности – (TD-DFT) с использованием базиса CAM-B3LYP[†].

2.6.1. 4- и 5-(Гет)арилпиримидины, содержащие фрагменты [2,2']битиофена и 2-фенилтиофена

Все параметры, определённые в результате исследования методом УФ-спектроскопии полученных нами пиримидинов **4c,d**, **5c,d**, **18a–c** в дихлорметане, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Оптические свойства 4- и 5-(гет)арилзамещённых пиримидинов **4c,d**, **5c,d**, **18a–c**

Соединение	λ_{abs} , нм	$\epsilon \times 10^3$, л·мол ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{em} , нм	Стоксов сдвиг, см ⁻¹	Φ_F	E_g^{opt} , эВ
4c	364/424	26.4	450	5250	0.88	2.9
4d	358/401	28.9	421	4180	0.82	3.1
5c	365	-	433	4303	0.86	3.4
5d	340/388	35.3	409	4962	1.00	3.2
18a	344/394	23.2	420	5260	0.06	3.1
18b	338/374	22.6	394	4205	0.09	3.3
18c	362/426	29.7	472	6438	0.11	2.9

Величина длины волны абсорбционного максимума моно(2-тиенил)замещённых пиримидинов возрастает в ряду **18b**, **18a**, **5d**, **4d**, **4c**, **18c**. Таким образом, в спектрах поглощения наблюдается небольшое гипсохромное смещение при переходе от [2,2']битиофен-содержащих пиримидинов **4c**, **5c** и **18a** к (5-фенил)-(тифен-2-ил)замещённым пиримидинам **4d**, **5d** и **18b**, соответственно. Все полученные нами соединения, обладают выраженной флуоресценцией.

Значения спектроскопической ширины энергетической щели для полученных пиримидинов **4c,d**, **5d**, **18a–c** составляют 3.1 ± 0.2 эВ и сопоставимы с таковыми для большинства обладающих флуоресцентными свойствами и описанных в литературе пиримидинов.

Результаты исследования электрохимического поведения пиримидинов **4c,d**, **5d**, **18a–c**, а также рассчитанные на основе этих данных значения энергий НСМО и ВЗМО, представлены в Таблице 3.

[†] Квантово-химические расчеты выполнены сотрудником кафедры органической химии УрФУ к.х.н. Субботиной Ю.О.

Таблица 3 – Электрохимические свойства 4- и 5-(гет)арилзамещённых пиримидинов **4c,d**, **5c,d**, **18a–c**, определённые методом ЦВА в дихлорметане

Соединение	E_{pa} , В	E_{pc} , В	ВЗМО (эВ)	НСМО (эВ)	E_g , эВ
4c	1.49; 1.80	-1.53; -1.78	-6.49	-3.22	3.3
4d	1.69	-1.57; -1.79	-6.69	-3.21	3.5
5c	1.40	-1.60	-5.80	-3.10	2.7
5d	1.68	-1.82	-6.68	-3.18	3.5
18a	1.39; 1.65	-1.97	-6.39	-3.03	3.4
18b	1.65	-2.05	-6.65	-2.95	3.7
18c	1.19	-1.90	-6.19	-3.10	3.1

Величина электрохимической ширины энергетической щели для соединений **4c,d**, **5d**, **18a–c** составляет 3.4 ± 0.3 эВ и превышает оптически определённые значения на $0.2–0.4$ эВ.

Таким образом, величина E_g для серии [2,2']битиофен- и 5-(фенил)тиофен-2-илзамещённых пиримидинов **4c,d**, **5c,d**, **18a,b** лежит в интервале значений $2.9–3.7$ эВ и превышает оптимальное для потенциального применения в качестве полупроводниковых материалов значение 2 эВ, которое, тем не менее, может быть достигнуто в молекулах (гет)арилзамещённых пиримидинов за счёт большего разделения зарядов.

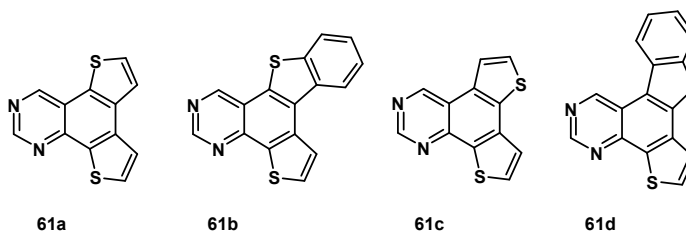
Результаты расчёта значений энергий НСМО и ВЗМО, величины максимумов длин волн в спектрах поглощения и люминесценции для соединений **4c,d**, **5d**, **18a–c** с использованием базиса SAM-B3LYP/6-311++G** представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты квантово-химических расчётов энергетических характеристик молекулы пиримидинов **4c,d**, **5d**, **18a–c**

Соединение	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	ΔE , эВ	ВЗМО (эВ)	НСМО (эВ)	E_g , эВ
4c	347.1	445.4	3.1	-7.35	-1.38	5.97
4d	328.1	416.5	3.2	-7.54	-1.31	6.23
5d	321.4	411.6	3.4	-7.53	-1.19	6.34
18a	320.6	438.6	3.3	-7.29	-0.94	6.35
18b	303.1	412.3	3.5	-7.46	-0.84	6.62
18c	359.8	505.2	2.9	-6.94	-1.14	5.80

Полученные в ходе квантово-химических расчётов значения энергетических характеристик соединений **4c,d**, **5c,d**, **18a–c**, в существенной степени отличаются от значений, определённых экспериментальными методами. В частности, теоретически рассчитанные значения ширины энергетической щели в два раза превышают значения, вычисленные на основании оптических и электрохимических данных. Теоретически определённые значения длин волн максимумов поглощения (λ_{abs}) занижены на $16.9–34.9$ нм для соединений **4c,d**, **5c,d**, **18a,b**. Отличаются также значения длин волн максимумов испускания (λ_{em}), которые, напротив, завышены для соединений **18a–c** (на $18.3–33.2$ нм). В тоже время, абсолютная разница между ВЗМО и НСМО для всех соединений (ΔE), рассчитанная по среднему значению длин волн максимумов поглощения и люминесценции из предположения соблюдения правила зеркальной симметрии Левшина, для всех соединений лежит между значениями спектроскопически и электрохимически определённых значений ширины энергетической щели.

2.6.2. Дитиенохиназолины и [1]бензотиенохиназолины



Спектральные данные, характеризующие оптические свойства тиенохиназолинов **61a–d**, обобщены в Таблице 5.

Таблица 5 – Оптические свойства тиенохиназолинов **61a–d**

Соединение	Абсорбция		Флуоресценция				
	λ_{abs} , нм	$\varepsilon \times 10^3$, л мол ⁻¹ см ⁻¹	$\lambda_{\text{ex}}^{\text{exp}}$, нм	$\lambda_{\text{em}}^{\text{exp}}$, нм	Стоксов сдвиг, см ⁻¹	Φ_{F}	E_g^{opt} , эВ
61a	361.0	4.1	363	388	2000	0.018	3.32
	344.0	4.7	346				
	328.5	4.6	285				
	285.0	4.8					
61b	373.0	5.1	374	417	2700	0.028	3.16
	356.0	5.9	355				
	336.5	7.8	336				
	304.0	3.9	307				
	273.5	2.5					
61c	350.5	6.5	338	395	3200	0.037	3.36
	335.0	7.3	284				
	278.0	2.7					
	248.5	3.5					
61d	373.5	8.3	373	406	2100	0.041	3.20
	355.0	8.2	340				
	339.5	9.7	277				
	273.5	4.4					

Батохромное и батофлорное смещение при переходе от дитиенохиназолинов **61a,c** к [1]бензотиенохиназолину **61b,d** ожидаемо и обусловлено большими размерами системы сопряжения π -связей в последних. Величина оптически определённой ширины энергетической щели (E_g^{opt}) для соединений **61a–d** составляет 3.16–3.36 эВ и сопоставима со значением таковой для описанного в литературе хиноксалино[6,5-*b*:7,8-*b'*]бис([1])бензотиофена, равного 3.29 эВ. Меньшие её значения соответствуют [1]бензотиенохиназолину **61b,d**. Все производные хиназолина **61a–d** очень слабо флуоресцируют и характеризуются низкими значениями квантового выхода.

Исследование электрохимического поведения соединений **61a–d** методом ЦВА было проведено аналогично описанному в литературе для хиназолино[6,5-*b*:7,8-*b'*]бис[1]бензотиофена в диапазоне потенциалов 0–2.5 В в ТГФ, однако, при записи вольтамперограммы не было зафиксировано пиков окисления и восстановления ни для одного из этой серии производных. Таким образом, экспериментально установить значения НСМО и ВЗМО молекул **61a–d** не удалось.

2.6.3. Светосенсибилизирующие красители на основе пиримидина

Для описанных в литературе (гет)арилзамещённых пиримидинов, содержащих такие флуорофорные группы, как 9-этил-9*H*-карбазол-3-ил- и 4-(дифениламин)фенил характерен сольватохромный эффект. В связи с этим интерес представляло определение влияния полярности растворителя на спектральные свойства полученных нами 4-(гет)арилзамещённых пиримидинов **72a–c** и **73a–c** в зависимости от их структуры. Оптические свойства красителей **72a–c** и **73a–c** были исследованы в двух растворителях с разной диэлектрической проницаемостью: в толуоле ($\varepsilon_{\text{r}} = 2.38$) и ацетонитриле ($\varepsilon_{\text{r}} = 36.64$).

Результаты исследования УФ-спектров соединений **72a–c** и **73a–c** показали, что максимумы поглощения, обусловленные внутримолекулярным переносом энергии возбуждения между электронодонорной и электроноакцепторной частями молекул, лежат в диапазоне 373–

424 нм (Таблица 6). Сольватохромный эффект при абсорбции выражен слабо и проявляется в гипсохромном смещении полосы поглощения на 2–6 нм с возрастанием полярности среды.

Таблица 6 – Характеристики оптических свойств пиримидинов **72a–c** и **73a–c**

Краситель	Растворитель	Абсорбция λ_{abs} , нм/ $\varepsilon \times 10^3$, л мол ⁻¹ см ⁻¹	Флуоресценция		Стоксов сдвиг $\times 10^3$, см ⁻¹
			λ_{ex}^{exp} , нм	λ_{em}^{exp} , нм/ Φ_F	
72a	Толуол	384/40.0	385	444/0.53	3.5
	MeCN	290/23.05	292	492/0.41	5.9
		382/41.8	383		
		286/23.6	287		
72b	Толуол	376/51.05	375	447/0.42	4.2
	MeCN	290/31.45	293	531/0.31	8
		375/56.25	374		
		289/30.6	289		
72c	Толуол	415/50.75	414	486/0.41	3.5
	MeCN	302/25.1	303	545/0.31	6
		410/45.7	410		
		299/21.8	300		
73a	Толуол	402/52.25	403	469/0.63	3.5
	MeCN	302/35.75	304	548/0.37	7
		396/44.05	395		
		298/28.95	299		
73b	Толуол	385/52.6	385	466/0.32	4.5
	MeCN	307/33.55	309	599/0.04	9.7
		379/52.8	380		
		302/28.95	303		
73c	Толуол	424/45.55	425	504/0.32	3.7
	MeCN	306/24.15	308	591/0.23	7
		418/50.05	418		
		301/23/95	300		

Структурной особенностью красителей-сенсбилизаторов, которые используются в ячейках Гретцеля, является наличие якорной группы, отвечающей за связывание молекулы красителя с поверхностью наноксидного полупроводника TiO₂. На основании данных ИК спектров порошков красителей и нанопорошков TiO₂, обработанных раствором каждого из полученных соединений, показана возможность прочной координации красителей **72a–c** и **73a–c** с поверхностью наночастиц TiO₂. А именно, сопоставление линий спектров красителя **73a** в порошке и нанесённого на наночастицы TiO₂, показало, что в спектре нанопорошка отсутствуют характеристические полосы связей C=N и C=C пиримидинового кольца, наблюдаемые при 1531 и 1575 см⁻¹. С другой стороны в спектре TiO₂ с нанесённым **73a** фиксируется новая полоса при 1593 см⁻¹, появление которой связано с координацией пиримидиновой группы с льюисовскими кислотными центрами на поверхности наночастиц TiO₂. Аналогичные данные получены для остальных красителей **72b,c**, **73a–c** и находятся в согласии с таковыми для пиридильной группы.

Для установления возможности переноса электрона от возбуждённых молекул красителей **72a–c**, **73a–c** в зону проводимости TiO₂ необходимы значения энергий граничных орбиталей ВЗМО и НСМО (Таблица 7).

Таблица 7 – Энергетические характеристики молекул **72a–c** и **73a–c**

Краситель	E_{onset}^{ox} , эВ	$E_{ВЗМО}$, эВ	$E_{НСМО}$, эВ	E_g , эВ
72a	0.55	-5.20	-2.07	3.13
72b	0.57	-5.22	-1.95	3.27
72c	0.47	-5.12	-2.15	2.97
73a	0.70	-5.35	-2.01	3.25
73b	0.70	-5.35	-2.03	3.32
73c	0.55	-5.20	-2.18	3.02

Исследование полученных красителей **72a–c** и **73a–c** методом ЦВА показало, что все соединения обладают электрохимической устойчивостью в окислительных условиях. Для красителей, содержащих фрагмент [2,2']битиофена а в качестве π -линкера **72c** и **73c** потенциал окисления (E_{onset}^{ox}) ниже на 0.08-0.15 эВ относительно красителей **72a** и **73a** с одним тиенильным заместителем. Катодной волны для соединений **72a–c** и **73a–c** не было зафиксировано, поэтому значения энергии НСМО были вычислены сложением ширины энергетической щели, определённой по спектрам поглощения, со значениями ВЗМО. Полученные НСМО для всех красителей (-1.95 ÷ -2.18 эВ) расположены выше зоны края проводимости TiO_2 ($E_{cb} \sim -4.0$ эВ), гарантируя, таким образом, необходимую движущую силу эффективности электронного перехода процесса. Хотя ВЗМО уровень красителей лежит при -5.12 по -5.35 эВ и чуть ниже экспериментально полученного I_3^-/I^- восстановительного потенциала (-4.8 эВ), ширины энергетической щели достаточно для регенерационных процессов. Поэтому полученные красители потенциально могут быть использованы в качестве сенсibilizаторов для солнечных батарей. Результаты квантово-химических расчётов находятся в хорошем соответствии с полученными экспериментальными данными.

Выводы

1. Кислотная активация субстрата является эффективным методом проведения реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H) в пиримидине и его производных, замещённых по положению C(5).
2. Комбинация реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и кросс-сочетания по Сузуки является эффективной стратегия синтеза C(4) и/или C(5) моно- и ди(гет)арилзамещённых пиримидинов.
3. В реакции окислительной фотоциклизации 4,5-ди(гет)арилзамещённые пиримидины трансформируются в полициклические системы, что показано на примере получения неописанных ранее дитиенохиназолинов и [1]бензотиенохиназолинов.
4. 4-(Гет)арилзамещённые пиримидины, содержащие флуорофорные группы, могут быть использованы в качестве материалов для органической электроники, в частности, как красители-сенсibilizаторы для солнечных батарей.
5. Получение новых производных пиримидина на основе C(4) и/или C(5) моно- и ди(тиенил)замещённых структур может стать перспективным направлением в поиске новых противотуберкулёзных агентов.
6. 4-(2-Тиенил)замещённые пиримидины обладают комплексообразующими свойствами, выступая в качестве монодентатных лигандов в реакциях с ионами *3d*-металлов и хелатирующих лигандов в реакциях циклопалладирования.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК

1. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Combination of the Suzuki-Miyaura cross-coupling and nucleophilic aromatic substitution of hydrogen (S_N^H) reactions as a versatile route to pyrimidines bearing thiophene fragments / E. V. Verbitskiy, E. M. Cheprakova, P. A. Slepukhin, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, M. G. Pervova, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – I. 27-28. – P. 5445–5452. DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.095 (0,33 п.л./0,16 п.л.)
2. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Consecutive S_N^H and Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions – an Efficient Strategy to Pyrimidine Bearing Pyrrole and Indole Fragments / E. V. Verbitskiy, G. L. Rusinov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, E. M. Cheprakova, P. A. Slepukhin, M. G. Pervova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – I. 33. – P. 6612–6621. DOI: 10.1002/ejoc.201201035 (0,42 п.л./0,2 п.л.)
3. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Microwave-assisted palladium-catalyzed C-C coupling versus nucleophilic aromatic substitution of hydrogen (S_N^H) in 5-bromopyrimidine by action of bithiophene and its analogues / E. V. Verbitskiy, E. M. Cheprakova, E. F. Zhilina, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, M. G. Pervova, P. A. Slepukhin, J. O. Subbotina, A. V. Schepochkin, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69. – I. 25. – P. 5164–5172. DOI: 10.1016/j.tet.2013.04.062 (0,375 п.л./0,19 п.л.)
4. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Synthesis, spectral and electrochemical properties of pyrimidine-containing dyes as photosensitizers for dye-sensitized solar cells / E. V. Verbitskiy, E. M. Cheprakova, J. O. Subbotina, A. V. Schepochkin, P. A. Slepukhin, G. L. Rusinov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, N. I. Makarova, A. V. Metelitsa, V. I. Minkin // *Dyes and Pigments*. – 2014. – V. 97. – I. 1. – P. 201–214. DOI: 10.1016/j.dyepig.2013.09.006 (0,58 п.л./0,28 п.л.)
5. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Dithienoquinazolines – A Convenient Synthesis by the Oxidative Photocyclization of 4,5-Dithienyl-Substituted Pyrimidines and Their Photophysical Properties / E. V. Verbitskiy, P. A. Slepukhin, M. S. Valova, E. M. Cheprakova, A. V. Schepochkin, G. L. Rusinov, V. N. Charushin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – I. 36. – P. 8133–8141. DOI: 10.1002/ejoc.201403212 (0,375 п.л./0,19 п.л.)
6. **Чепракова (Династия), Е. М.** Синтез 5-(гет)арил- и 4,5-ди(гет)арил-2-(тио)морфолинопиримидинов из 2-хлорпиримидина с использованием реакций S_N^H и кросс-сочетания / **Е. М. Чепракова**, Е. В. Вербицкий, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, М. Г. Первова, П. А. Слепухин, М. С. Топорова, М. А. Кравченко, И. Д. Медвинский, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // *Известия РАН. Серия химическая*. – 2014. – №6. – С. 1350–1358. DOI: 10.1007/s11172-014-0602-у (0,375 п.л./0,19 п.л.)
7. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Synthesis, and structure–activity relationship for C(4) and/or C(5) thienyl substituted pyrimidines, as a new family of antimycobacterial compounds / E. V. Verbitskiy, E. M. Cheprakova, P. A. Slepukhin, M. A. Kravchenko, S. N. Skornyakov, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – V. 97. – P. 225–234. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.05.007 (0,42 п.л./0,2 п.л.)
8. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Synthesis and characterization of new complexes derived from 4-thienyl substituted pyrimidines / **Е. М. Чепракова**, E. V. Verbitskiy, M. A. Kiskin, G. G. Aleksandrov, P. A. Slepukhin, A. A. Sidorov, D. V. Starichenko, Y. N. Shvachko, I. L. Eremenko, G. L. Rusinov, V. N. Charushin // *Polyhedron*. – 2015. – V. 100. – P. 89-99. DOI:10.1016/j.poly.2015.07.016 (0,46 п.л./0,22 п.л.)

Патент:

1. **Чепракова (Династия), Е. М.** Способ получения 5-(гет)арил-4-(2-тиенил)-2-(тио)морфолинопиримидина / В. Н. Чарушин, Г. Л. Русинов, Е. В. Вербицкий, Е. М. Чепракова // Патент РФ 2547844 С1, Бюллетень изобретений №10 – 2015 от 10.04.2015.

Тезисы докладов:

1. **Чепракова (Династия), Е. М.** Последовательность реакций S_N^H и кросс-сочетания по Сузуки как эффективная стратегия синтеза 4,5-ди(гет)арилзамещенных пиримидинов / Е. В. Вербицкий, Е. М. Чепракова, Е. Ф. Жилина, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология». Екатеринбург, 4-8 июня 2012 г.: сб. тез. . – Екатеринбург, 2012. – С. У9. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
2. **Чепракова (Династия), Е. М.** Новые полизамещенные пиримидины и полициклические системы на их основе: синтез и биологическая активность // Е. В. Вербицкий, Е. М. Чепракова, М. А. Кравченко, И. Д. Медвинский, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // Химия и Медицина: тезисы докладов IX всероссийской конференции с молодежной научной школой по органической химии, 4-8 июня 2013 г., Уфа-Абзаково. – Уфа, 2013. – С. 47-48. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
3. **Чепракова (Династия), Е. М.** Фунгистатическая активность новых ди(гет)арилзамещенных диазинов / Е. В. Вербицкий, Л. И. Юровских, Н. П. Евстигнеева, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // Химия и Медицина: тезисы докладов IX всероссийской конференции с молодежной научной школой по органической химии, 4-8 июня 2013 г., Уфа-Абзаково. – Уфа, 2013. – С. 320-321. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
4. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Consecutive S_N^H and Pd-catalyzed coupling reactions – an efficient synthetic strategy to pyrimidines bearing electron-rich heterocyclic fragments // V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, G. L. Rusinov, E. V. Verbitskiy, E. M. Cheprakova // 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2013). July 7-12, 2013. – Marseille, France. – P 158. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
5. **Чепракова (Династия), Е. М.** Координационные свойства 4-(гет)арилзамещенных и 4,5-ди(гет)арилзамещенных пиримидинов в реакциях комплексообразования с трифлатами и пивалатами 3d-металлов / Е. М. Чепракова, Е. В. Вербицкий, М. А. Кискин, Г. Л. Русинов, А. А. Сидоров // Полифункциональные химические материалы и технологии: материалы всероссийской с международным участием научной конференции: в 2 т., Томск, 21-23 ноября 2013. - Томск: ТГУ, 2013 - Т. 1. – С. 253-254. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
6. **Чепракова (Династия), Е. М.** Моно-, ди- и три(гет)арилзамещенные пиримидины: синтез и биологическая активность / Е. В. Вербицкий, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тезисы докладов XXV Российской молодежной научной конференции. Екатеринбург, 22-24 апреля 2015. – Екатеринбург, Изд-во УрФУ, 2015. – С. 441-442. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
7. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Combination of the S_N^H reaction, Suzuki cross-coupling and photocyclization as a versatile strategy for construction of new polycyclic systems on the basis of the pyrimidine scaffold / E. M. Cheprakova, E. V. Verbitskiy, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // 19th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2015). Book of abstracts. July 12-16, 2015. – Lisboa, Portugal. – P. 196. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
8. **Cheprakova (Dinastiya), E. M.** Synthesis of new C(4) and/or C(5) thienyl substituted pyrimidines as potential antimycobacterial agents / E. V. Verbitskiy, E. M. Cheprakova, M. A. Kravchenko, S. N. Skornyakov, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // 19th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2015). Book of abstracts. July 12-16, 2015. – Lisboa, Portugal. – P. 450. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
9. **Чепракова (Династия), Е. М.** Поли(гет)арилзамещенные пиримидины и пиразины: синтез, биологическая активность и фотофизические свойства / Е. В. Вербицкий, Е. М. Чепракова, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // Первая всероссийская конференция по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN-2015». Москва, 17-18 ноября 2015. – С. 10-15. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)