

На правах рукописи

КОПЧУК Дмитрий Сергеевич

**НОВЫЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ 2,2'-БИПИРИДИНОВЫЕ
ЛИГАНДЫ, ЛЮМИНОФОРЫ И ХЕМОСЕНСОРЫ, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени доктора химических наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена в лаборатории координационных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук и на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: доктор химических наук
Зырянов Григорий Васильевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Розенцвейг Игорь Борисович**,
доктор химических наук, доцент, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск, заместитель директора по научной работе;

Навроцкий Максим Борисович,
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», заведующий кафедрой «Органическая химия»;

Ким Дмитрий Гымнанович,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, профессор кафедры теоретической и прикладной химии Института естественных и точных наук

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится «03» июня 2019 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=288600>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Производные 2,2'-бипиридинов, а также их аза- и аннелированных аналогов, широко применяются в качестве лигандов для распознавания и селективной экстракции катионов металлов, компонентов устройств молекулярной электроники и фотовольтаики и т.д. При этом зачастую требуется обеспечение возможности варьирования структуры данных гетероциклов в достаточно широких пределах в зависимости от их назначения. Следует отметить, что существующие на текущий момент методы получения олиго(аза)пиридиновых лигандов не всегда позволяют это обеспечить, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в этой области.

В частности, люминесцентные комплексы катионов лантанидов используются для создания фосфоресцентных меток для иммуноанализа и электролюминесцентных материалов. Однако, представленные в литературе методы получения лигандов 2,2'-бипиридинового ряда для конструирования таких комплексов весьма ограничены, особенно в случае арилфункционализированных производных. В свою очередь, это затрудняет возможности настройки прикладных свойств целевых хелатов (квантовый выход люминесценции, возможность связывания с биологическими молекулами, растворимость и т.д.) путем направленного дизайна структуры лиганда. Таким образом, разработка удобных методов синтеза 2,2'-бипиридиновых лигандов и их аналогов для вышеописанных применений является актуальной задачей.

Синтез и практическое использование высокоселективных химических сенсоров для визуального обнаружения биоаналитов, а также высокоэнергетических (взрывчатых) веществ в различных средах является одним из перспективных направлений в медицинской, аналитической и синтетической органической химии; и весьма актуальной задачей является целевое получение новых линеек соединений данного назначения. Однако, к настоящему времени среди описанных в литературе разнообразных гетероциклических хемосенсоров на данные аналиты фактически отсутствуют производные 2,2'-бипиридинов и их аналогов.

С точки зрения рационального органического синтеза актуальной задачей является развитие возможностей применения реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) и PASE (pot, atom, step economic) – процессов, позволяющих проводить функционализацию различных (гетеро)ароматических систем с соблюдением принципов атомной экономии. В частности, известные примеры введения остатков ацетиленов и этиленов в азины в некаталитическом варианте (путем прямой C-H-функционализации) весьма малочисленны, и развитие этого направления представляет непосредственный научный и практический интерес. Кроме этого, необходимо отметить актуальность применения реакций, реализуемых без использования растворителей, с точки зрения снижения фактора влияния на окружающую среду (E-фактора) химических процессов, особенно в сфере тонкого органического синтеза. Развитие таких подходов с целью получения замещенных 2,2'-бипиридинов и их производных является перспективным направлением органического синтеза.

В связи с появившимися новыми данными относительно эффективного генерирования и/или стабилизации *in situ* ариновые интермедиаты представляют значительный интерес в качестве удобных синтонов для получения самых разнообразных (гетеро)макроциклических структур, и в настоящее время наблюдается значительный ренессанс в данной области органической химии. Так, ранее было показано, что с использованием ариновой методологии возможен формально одностадийный (однореакторный) синтез различных алкалоидов, биологически активных соединений, лигандов для катионов металлов, макроциклов и т.д. Однако, взаимодействие аринов с азагетероциклами до сих пор является малоизученной областью, хотя при этом возможно осуществить целевое получение целого ряда практически полезных соединений, включая различные лиганды 2,2'-бипиридинового ряда, используя формально одностадийные процессы, в том числе и мультикомпонентные.

К настоящему времени известным и эффективным подходом к получению 2,2'-бипиридинов является синтез через их 1,2,4-триазиновые аналоги ввиду наличия удобных методов для построения и функционализации триазинового цикла, а также его превращения в пиридиновый. Однако, по нашему мнению, синтетический потенциал этого подхода к

настоящему времени полностью не раскрыт, и поиск новых вариантов его использования представляет как научный, так и практический интерес.

Целью работы является поиск удобных методов получения новых лигандов, люминофоров и хемосенсоров 2,2'-бипиридинового ряда, а также их аза- и аннелированных аналогов, и изучение свойств полученных соединений. Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих **задач**:

- дизайн структуры новых соединений 2,2'-бипиридинового ряда, необходимой для достижения требуемых свойств (фотофизических, координационных, сенсорных по отношению к различным анализам и т.д.);
- разработка удобных методов синтеза новых соединений 2,2'-бипиридинового ряда;
- изучение свойств (химических, фотофизических, координационно-химических по отношению к различным анализам) новых соединений;
- анализ полученных данных с точки зрения выявления основных закономерностей «структура-свойство».

Научная новизна и теоретическая значимость. Разработаны новые синтетические подходы к несимметрично функционализированным 2,2'-бипиридинам (в т.ч. бензаннелированным) за счет комбинации различных методов гетероциклизации 1,2,4-триазинового цикла (с последующим превращением его в пиридиновый), а также комбинации реакций гетероциклизации и кросс-сочетания.

Предложен новый подход к дибензо[*f,h*]хинолинам (моноазатрифениленам), имеющим в положении С2 остаток 2-пиридила. Методы позволяют осуществить дополнительную функционализацию полученных соединений как по азатрифениленовой части, так и по пиридиновой для получения конденсированных и арил-замещенных аналогов. Полученные гетероциклы впервые были исследованы в качестве хемосенсоров для визуального детектирования нитроароматических (взрывчатых) веществ.

Развита стратегия синтеза замещенных 2,2'-бипиридинов в результате комбинирования реакций S_N^H/S_N^{ipso} и аза-Дильса-Альдера с различными диенофилами в ряду 1,2,4-триазинов. В результате предложены пути к получению (би)пиридинов, замещенных фрагментами арилацетиленов и арилэтиленов, что является удобной альтернативой реакциям Соногашира и Хека. При этом показана возможность влияния за счет условий реакции на направление превращения, а именно получения с высокими выходами С5-арилэтинил- или С5-стирил-замещенных 1,2,4-триазинов в реакции 5-Н-1,2,4-триазинов с литиевыми солями соответствующих арилацетиленов. Предложен механизм образования стирил-замещенных 1,2,4-триазинов; первично изучены границы применимости данной реакции. Осуществлено получение ранее недоступных 2,2'-бипиридинов с электронодонорными остатками в альфа-положении (остатки спиртов, индола, пиррола и пирролидина), в частности, в результате проведения реакции аза-Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном при повышенных температуре и давлении (в автоклаве).

Предложен оригинальный синтетический подход к 2,2'-бипиридинам, замещенным фрагментами анилинов в альфа-положении путем *ipso*-замещения цианогруппы в положении С5 1,2,4-триазинов и последующей реакции аза-Дильса-Альдера. Показана возможность расширения системы сопряжения таких 2,2'-бипиридинов за счет использования 3-арилзамещенных анилинов или введения остатков 3- и 4-броманилина с последующим кросс-сочетанием по методу Сузуки.

Осуществлено одnoreакторное получение [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов, функционализированных по положениям 2, 5 и 8 в результате *ipso*-замещения цианогруппы в положении С5 1,2,4-триазинов на остатки гидразидов карбоновых кислот с последующей дегидратацией/гетероциклизацией, сопровождающейся перегруппировкой Димрота.

Разработаны удобные методы синтеза 5-арил-2,2'-бипиридинов, имеющих дополнительный координационный центр, в частности, новых лигандов для катионов лантанидов. На их основе получены как водорастворимые, так и растворимые в органических растворителях комплексы; изучены их фотофизические свойства. Показана возможность увеличения растворимости лантанидных комплексов в неполярных органических растворителях в результате аннелирования алифатического карбоцикла к одному из пиридиновых колец, а также за счет введения в состав ароматического заместителя бипиридина длинной алифатической цепи.

На основании анализа фотофизических характеристик комплексов показано преимущество первого подхода. Детально изучено влияние заместителей в составе ароматического заместителя в бипиридиновом фрагменте на фотофизические свойства.

Синтезирован дитопный лиганд для катионов лантанидов на основе 5-арил-2,2'-бипиридина, функционализованного по положению 5' фрагментом диэтилентриаминотетрауксусной кислоты. Изучен фотолюминесцентный отклик полученного на основе данного лиганда европиевого комплекса по отношению к катионам ряда переходных металлов в водной среде, показано влияние природы катионов металлов на тип и интенсивность отклика.

Получены 5-арил-2,2'-бипиридины, функционализованные по положению 6' фрагментами дипиколиламина или диэтилентриамин, в качестве флуоресцентных хемосенсоров на катионы цинка в водной среде, в т.ч. в составе клеток культуры HeLa.

Впервые систематически изучено взаимодействие ариновых интермедиатов, генерированных *in situ*, с замещенными 1,2,4-триазидами. Впервые показано, что реакция 1,2,4-триазинов, замещенных по положению С3 фрагментами 2-пиридила, пиримидин-2-ила или изохинолин-1-ила, с аринами, как правило, идет по пути домино-трансформации с образованием 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пири(ми)до[1,2-*a*]индолов или 12-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)индоло[2,1-*a*]изохинолинов, а не ожидаемой реакции аза-Дильса-Альдера. Предложен предполагаемый механизм новой реакции.

Изучено влияние заместителей в составе 1,2,4-триазинового цикла и остатка 2-пиридила на направление реакции. Так, показано, что введение электронакцепторных заместителей в положение С5 1,2,4-триазина облегчает протекание классической реакции аза-Дильса-Альдера, причем степень ее реализации увеличивается с ростом акцепторного характера заместителя. Данный факт лег в основу удобного метода синтеза 1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрилов на основе 5-циано-1,2,4-триазинов. Также показана возможность блокирования возможности реализации перегруппировки в результате функционализации положения С6 остатка 2-пиридила (введение метильной группы или аннелирование бензольных колец).

Показано, что в случае взаимодействия 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов, замещенных по положению С5 фрагментами ацетофенонов или трифторацетона, с арином образуются вышеупомянутые 1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрилы. Показано, что замена антралиновой кислоты (предшественника арина) на бензойную позволяет получить 1,2,4-триазин-5-карбонитрилы. Предложен предполагаемый механизм данной реакции.

Изучено влияние заместителей в составе арина на его реакционную способность и характер взаимодействия с 1,2,4-триазидами. В частности, показано, что 3,4-дифтор- и тетрафторарин в реакциях с 1,2,4-триазидами либо приводят к образованию продуктов домино-трансформации, либо не вступают во взаимодействие независимо от природы введенных заместителей в состав 1,2,4-триазина.

Обнаружено, что при использовании енаминов в качестве диенофилов в реакциях аза-Дильса-Альдера с рядом 1,2,4-триазинов возможно протекание некоторых параллельных процессов, таких как восстановление фрагментов 3-нитрофенила с образованием соответствующих анилино-пиридинов, восстановление трихлорметильной группы в положении С3 до дихлорметильной, а также возможность дезцианирования 5-циано-1,2,4-триазинов с образованием соответствующих 5-Н-1,2,4-триазинов.

Практическая значимость работы. Предложены препаративно удобные методы синтеза мультифункционализованных лигандов 2,2'-бипиридинового ряда (в т.ч. их аза- и аннелированных аналогов) с широкими возможностями варьирования заместителей в их составе. Изучены химические, координационно-химические и фотофизические свойства новых соединений, выявлены основные закономерности «структура-свойство», в частности, при переходе от моно- к диарилпроизводным 2,2'-бипиридинам и далее к их бензаннылированным аналогам. Новые производные 2-(2-пиридил)моноазатрифениленов впервые опробованы в качестве хемосенсоров на нитроароматические взрывчатые вещества.

Синтезирован широкий набор бипиридиновых лигандов для катионов лантанидов. Так, европиевые комплексы производных 5-арил-2,2'-бипиридин-6(6')-карбоновых кислот показали квантовый выход фосфоресценции до 28%, при этом они обладают достаточно высокой

растворимостью в неполярных органических растворителях, а водорастворимые европиевые комплексы на основе 5-арил-2,2'-бипиридинов, имеющих остаток диэтилентриаминотетрауксусной кислоты, показывали квантовый выход фосфоресценции до 17%. Дополнительно был разработан метод введения в молекулу 2,2'-бипиридинового лиганда фрагмента 3-аминофенила – предшественника изотиоцианатного линкера для связывания с аминокгруппами биологических молекул.

Синтезированы флуоресцентные индикаторы на катионы цинка(II) на основе 5-арил-2,2'-бипиридинов, имеющих в положении 6' остатки дипиколиламина или диэтилентриамин. Количественно изучено влияние концентрации цинка на увеличение интенсивности их флуоресценции в водных буферных растворах. Показаны селективность отклика по отношению к катионам некоторых других переходных металлов, а также возможность использования полученных лигандов для люминесцентного определения катионов цинка *in vitro* в составе клеток культуры HeLa.

Продемонстрирована возможность одностадийного получения (би)пиридинов, имеющих остаток 3-аминофенила, а также малодоступных 2-дихлорметилпиридинов путем взаимодействия соответствующих 3-нитрофенил- и трихлорметил-замещенных 1,2,4-триазинов с енаминами: в ходе превращения помимо протекания реакции аза-Дильса-Альдера реализуется процесс восстановления заместителей в составе 1,2,4-триазинового цикла.

Предложены новые методы получения 2,2'-бипиридинов с остатками арилацетиленов, стиролов или анилинов, а также с электронодонорными заместителями (остатки индола, пиррола, пирролидина, различных спиртов) в результате последовательных реакций S_N^H или S_N^H/S_N^{ipso} в ряду 1,2,4-триазинов и аза-Дильса-Альдера, не предполагающие использования катализа переходными металлами. При этом новые 2,2'-бипиридины, несущие электронодонорные фрагменты, труднодоступные при использовании других синтетических подходов, были эффективно синтезированы путем реакции аза-Дильса-Альдера в условиях повышенных температуры и давления.

Предложен эффективный PASE-метод получения производных [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов – перспективных биологически-активных кандидатов.

В ходе работы детально изучено взаимодействие ариновых интермедиатов, в т.ч. функционализированных, с замещенными 1,2,4-триазинами. Изучено влияние природы заместителей, введенных в состав как триазина, так и арина, что позволяет эффективно прогнозировать направление реакции между данными синтонами. При этом разработаны эффективные формально одностадийные методы получения 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пири(ми)до[1,2-*a*]индолов, в том числе фторированных, а также 12-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)индоло[2,1-*a*]изохинолинов, которые представляют практический интерес вследствие своих интересных фотофизических свойств и потенциальной биологической активности. Показана возможность синтеза новых производных изохинолинов, в т.ч. лигандов 2,2'-бипиридинового ряда, путем реакции соответствующих 1,2,4-триазинов с арином и его 3,4-диметоксипроизводным. Изучены фотофизические свойства некоторых полученных продуктов.

Методология и методы исследования. Основным синтетическим подходом в рамках данной работы является синтез производных 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов и их аза- и аннелированных аналогов с дальнейшей трансформацией 1,2,4-триазинового цикла под действием различных диенофилов, а также, в ряде случаев, с последующей трансформацией функциональных групп в составе полученных соединений. Для доказательства структуры был использован необходимый набор современных методов анализа (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, в ряде случаев РСА). Прикладные свойства ряда полученных соединений были изучены с использованием абсорбционной и фотолюминесцентной спектроскопии в диапазоне УФ-вид., фотолюминесцентных титрований и т.д.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения новых производных таких классов соединений, как 2,2'-бипиридины, триазолилпиридо[1,2-*a*]индолы, изохинолины и др., различного назначения.
2. Данные по изучению и анализу прикладных свойств синтезированных соединений, а также их металлокомплексов (фотофизические, сенсорные по отношению к различным анализам и т.д.).

Степень достоверности и апробация работы. Структура всех полученных в ходе работы соединений была доказана с использованием необходимого набора физико-химических методов анализа (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, в ряде случаев РСА и т.д.; при этом использовано оборудование Центра коллективного пользования «САОС»).

Результаты работы были доложены и обсуждены на конференциях различного уровня, в т.ч. на XXVI международной Чугаевской конференции по координационной химии (Казань, 2014), Международного конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2015» (Москва, 2015), 1st European Young Chemists Meeting (Португалия, Гимарайнш, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), RSC-NOST Symposium on Organic & Biomolecular Chemistry (Лидс, Великобритания, 2017), 1^{ой} и 2^{ой} конференциях «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017-2018), XXII International conference in organic synthesis 22-ICOS (Florence, Italy, 2018), 1st Russian-Chinese workshop on organic and supramolecular chemistry (Казань, 2018) и др.

Работа выполнена в рамках Госконтракта Минобрнауки РФ № 14.740.11.1020, грантов Президента РФ МК-1511.2013.3, МК-3079.2015.3, МК-644.2017.3, гранта РФФИ 12-03-31726, Государственного контракта 14.A18.21.0817, проектов Российского научного фонда № 15-13-10033, 16-43-02020, 18-13-00365 и 18-73-10119.

Личный вклад автора. В рамках работы обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, интерпретации и обобщении полученных результатов. Синтетические эксперименты выполнены или непосредственно автором, или под его руководством. В ходе выполнения научных исследований была защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук*.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 36 статей в рецензируемых (*Web of Science, Scopus*) научных журналах из перечня ВАК и 26 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части. Материал диссертации изложен на 470 страницах машинописного текста. Работа содержит 197 схем, 22 таблицы и 103 рисунка. Список литературы включает 489 наименований.

Благодарности. Автор благодарит за помощь и консультации при выполнении данной работы научного консультанта д.х.н. Г.В. Зырянова, д.х.н. Д.Н. Кожевникова, академика О.Н. Чупахина, академика В.Н. Чарушина, чл.-корр. РАН В.Л. Русинова, д.х.н. Е.Н. Уломского, д.х.н. Э.В. Носову, к.х.н. А.М. Прохорова, к.х.н. В.Н. Кожевникова, к.х.н. И.С. Ковалева, к.х.н. О.В. Шабунину, к.х.н. Т.В. Никитину, к.х.н. А.Ф. Хасанова, к.т.н. Г.А. Артемьева, И.Л. Никонова, А.П. Криночкина, Н.В. Чепчугова, Е.С. Старновскую, Я.К. Штайца, М.И. Савчук, Л.К. Садиеву, Д.Е. Павлюка, В.А. Зарипова. РСА, использованные в рамках работы, выполнены к.х.н. П.А. Слепухиным; фотофизические исследования выполнены Г.А. Кимом и к.х.н. О.С. Тания.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтетический подход к целевым соединениям 2,2'-бипиридинового ряда

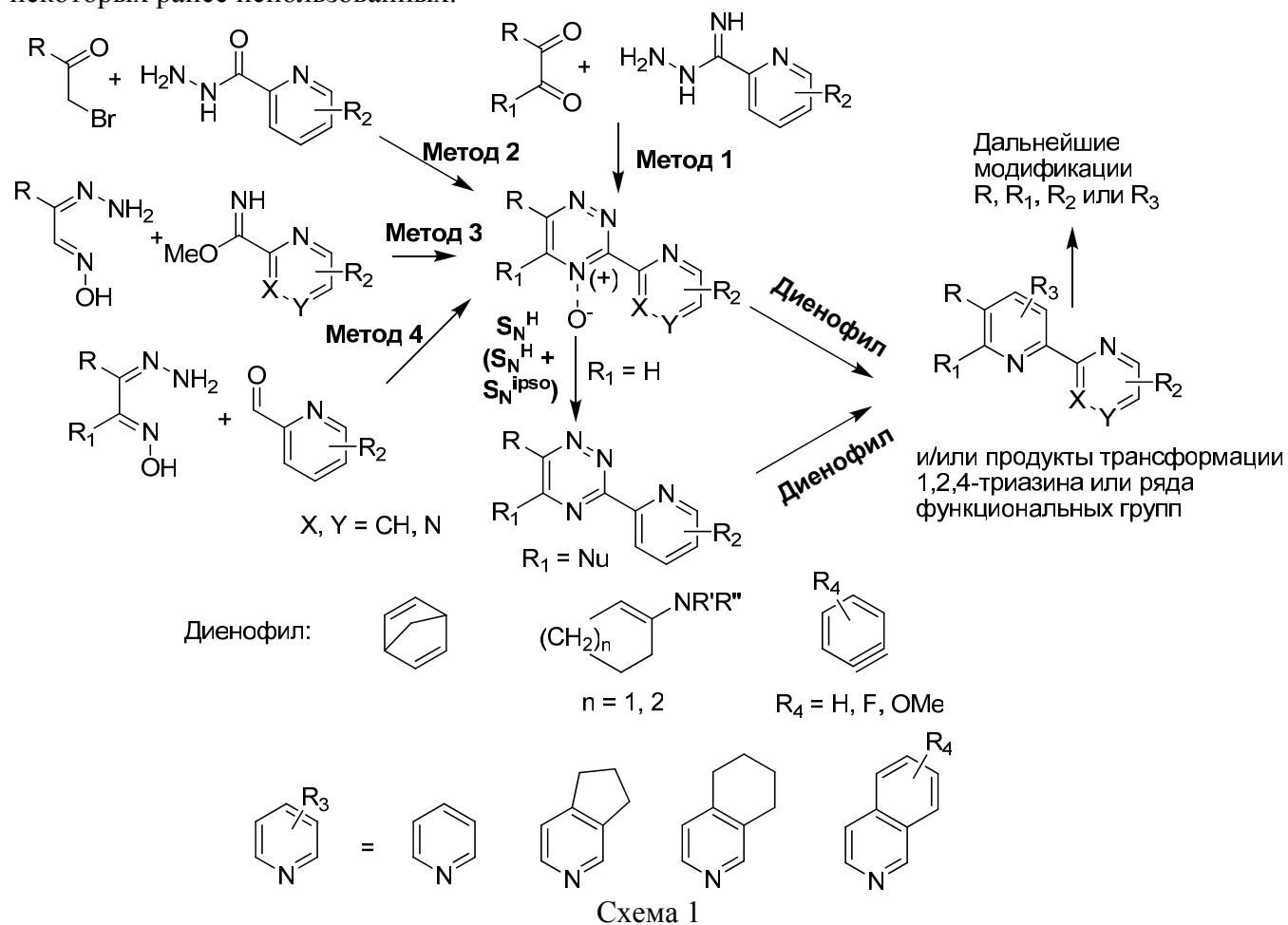
Для синтеза новых производных 2,2'-бипиридинового ряда был использован синтетический подход, который базируется на получении функционализированных 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с дальнейшим их взаимодействием с различными диенофилами. Данная методология ранее успешно зарекомендовала себя с точки зрения получения соединений самого различного назначения (*Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6687; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2882). Общая стратегия реализованных в рамках данной работы превращений представлена на схеме 1. С целью получения исходных 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов было использовано 4 метода гетероциклизации триазинового ядра. Так, метод 1 основан на конденсации 1,2-дионов с амидразонами, он впервые был описан в 1898 г. Thiele и Bihan (*Liebigs Ann. Chem.*, **1898**, 302,

* Хасанов А.Ф. Синтез 2,2'-бипиридинов и их аннелированных аналогов. Дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург, *УрФУ*, **2018**.

299). Метод 2 предполагает взаимодействие 2-бромацетофенонов с двумя эквивалентами гидразидов карбоновых кислот, он был впервые опубликован Saraswathi и Srinivasan (*Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 2315). В случае метода 3 используется конденсация гидразонов изонитрозоацетофенонов с иминоэфирами; впервые подобное взаимодействие было описано в 1977 г. Bohnisch, Burzer и Neunhoefffer (*Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, *10*, 1713), а затем модифицировано д.х.н. Д.Н. Кожевниковым (*Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8963). Наконец, метод 4, предложенный д.х.н. Д.Н. Кожевниковым и к.х.н. В.Н. Кожевниковым (*Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1791; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2882) предполагает конденсацию гидразонов изонитрозоацетофенонов с альдегидами, в результате чего в зависимости от используемых процедур и реагентов могут быть получены как собственно 1,2,4-триазины, так и их 4-оксиды.

Анализ литературных данных по рассмотренным методам показал, что их синтетический потенциал к настоящему времени раскрыт далеко не полностью, особенно это касается метода 3. В данной работе они были адаптированы с использованием большего разнообразия исходных реагентов.

Полученные 1,2,4-триазины могут быть подвергнуты дополнительной функционализации за счет использования реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) или комбинации реакций S_N^H и дальнейшего нуклеофильного *ipso*-замещения легкоуходящих групп (в частности, цианогруппы). Стратегия использования последовательных реакций S_N^H (а также комбинации реакций S_N^H и S_N^{ipso}) и аза-Дильса-Альдера была ранее предложена д.х.н. Д.Н. Кожевниковым и к.х.н. В.Н. Кожевниковым (*Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 869) и была реализована на примере получения олигопиридинов, имеющих цианогруппу, остатки карборанов, ацетиленов, (гет)аренов. Нами разработаны новые варианты применения этого подхода за счет расширения номенклатуры используемых нуклеофилов, а также изучения новых вариантов применения некоторых ранее использованных.



Последующий этап синтеза представляет собой взаимодействие полученных 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с различными диенофилами. При этом применялись как традиционные реагенты (2,5-норборнадиен и енамины), так и значительно реже используемые ариновые

интермедиаты, генерируемые *in situ*, в т.ч. функционализированные. Помимо этого, изучены сопутствующие и конкурентные процессы, имеющие место наряду с ожидаемой реакцией аза-Дильса-Альдера.

Наконец, на завершающем этапе реализованы дальнейшие модификации различных функциональных групп в составе полученных производных 2,2'-бипиридинов с целью получения соединений различного назначения (в частности, лигандов для конкретных катионов металлов, хемосенсоров, флюорофоров и т.д.).

2 Синтез и свойства 2-(2-пиридил)моноазатрифениленов

2.1 Новый синтетический подход к 2-(2-пиридил)моноазатрифениленам

Производные азатрифенилена представляют значительный интерес за счет своих фотофизических и координационных свойств. Они представлены в ряде природных соединений, перспективным является их использование в качестве интеркалирующих лигандов.

Нами разработан синтетический подход к ранее неописанным производным 2-(2-пиридил)дibenзо[*f,h*]хинолинов (пиридил-моноазатрифениленам) в результате последовательного использования метода 1 (схема 1) для получения 1,2,4-триазинов и реакции аза-Дильса-Альдера. Так, циклоконденсация фенантренхинонов **1a-d** с амидразонами на основе 2-цианозамещенных пиридина, хинолина и бензо[*h*]хинолина позволила получить 1,2,4-триазиновые прекурсоры **2** (триазатрифенилены), реакция аза-Дильса-Альдера которых приводит к полиядерным бипиридинам **3a-h** (моноазатрифениленам) (схема 2), в т.ч. с расширенной системой сопряжения за счет фрагмента 2-пиридила (структура продукта **3b** была подтверждена данными РСА его кадмиевого комплекса, рис. 1). Кроме этого, разработанный подход позволяет модифицировать и азатрифениленовую часть молекулы. Так, на основе дибромсодержащих производных фенантренхинона **1b,c** получены моноазатрифенилены **3c,d**, которые далее были использованы в качестве субстратов в реакциях кросс-сочетания по Сузуки с образованием соединений **4**, имеющих два дополнительных ароматических заместителя.

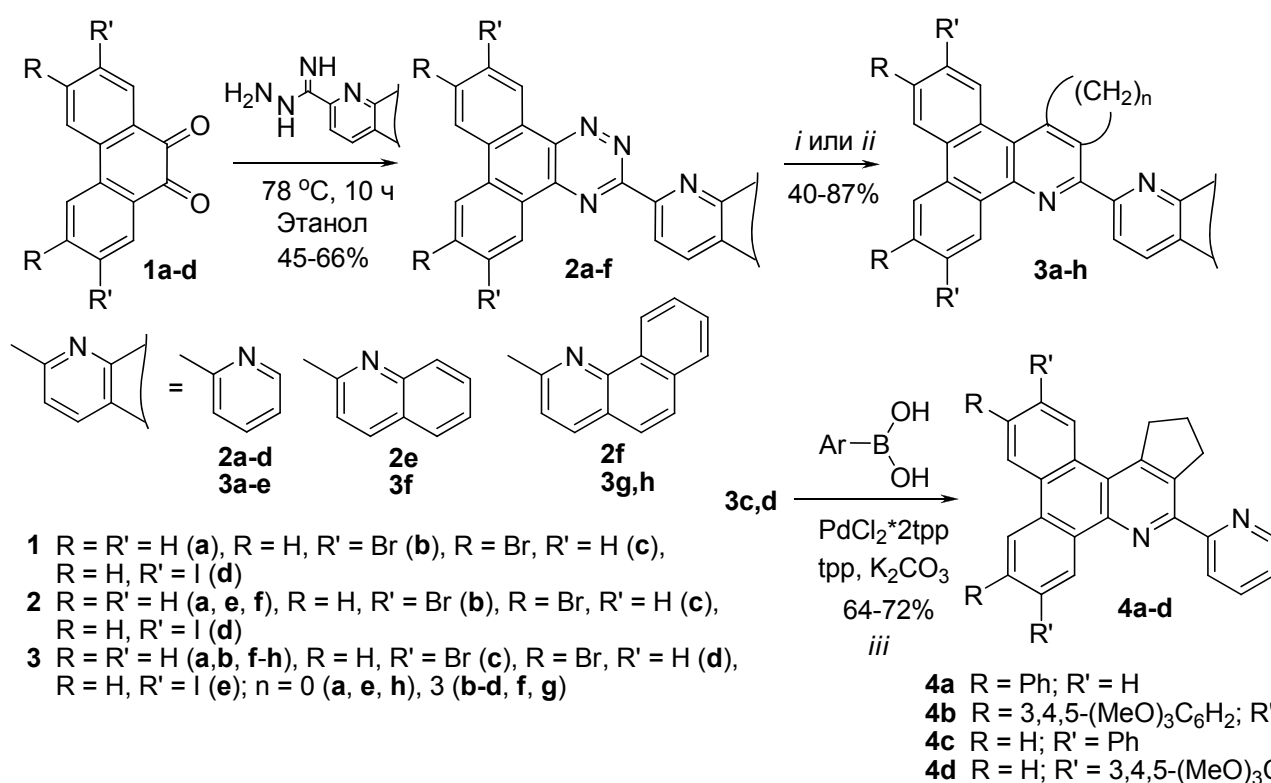


Схема 2. Реагенты и условия: *i*) 2,5-норборнадиен, 1,2-дихлорбензол, 183 °С, 20-35 ч; *ii*) 1-морфолиноциклопентен, без растворителя, 200 °С, 3 ч; *iii*) толуол-H₂O-EtOH (1:1:0.67), 90 °С, 10 ч.

Кроме этого, для получения пиридил-азатрифениленов **5**, модифицированных по остатку 2-пиридила, было впервые использовано последовательное построение 1,2,4-триазиновых колец с

последующим превращением их в пиридиновые; в рамках этой стратегии нами были реализованы два варианта синтеза. В первом случае в качестве исходного соединения был использован легкодоступный дифенил-1,2,4-триазинтион **6**, который путем последовательного *S*-алкилирования, окисления этилтиопроизводного **7** с образованием сульфона **8** и *inco*-замещения сульфонильной группы на цианогруппу позволил получить 5,6-дифенил-3-циано-1,2,4-триазин **9**, который был превращен в результате реакции аза-Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном в соответствующий цианопиридин **10** (схема 3).

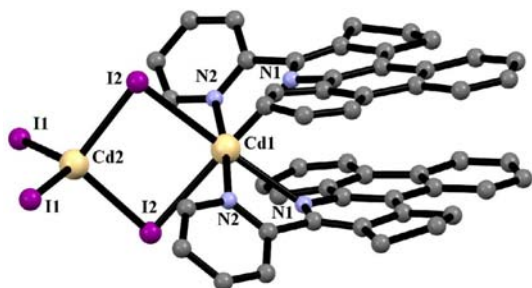
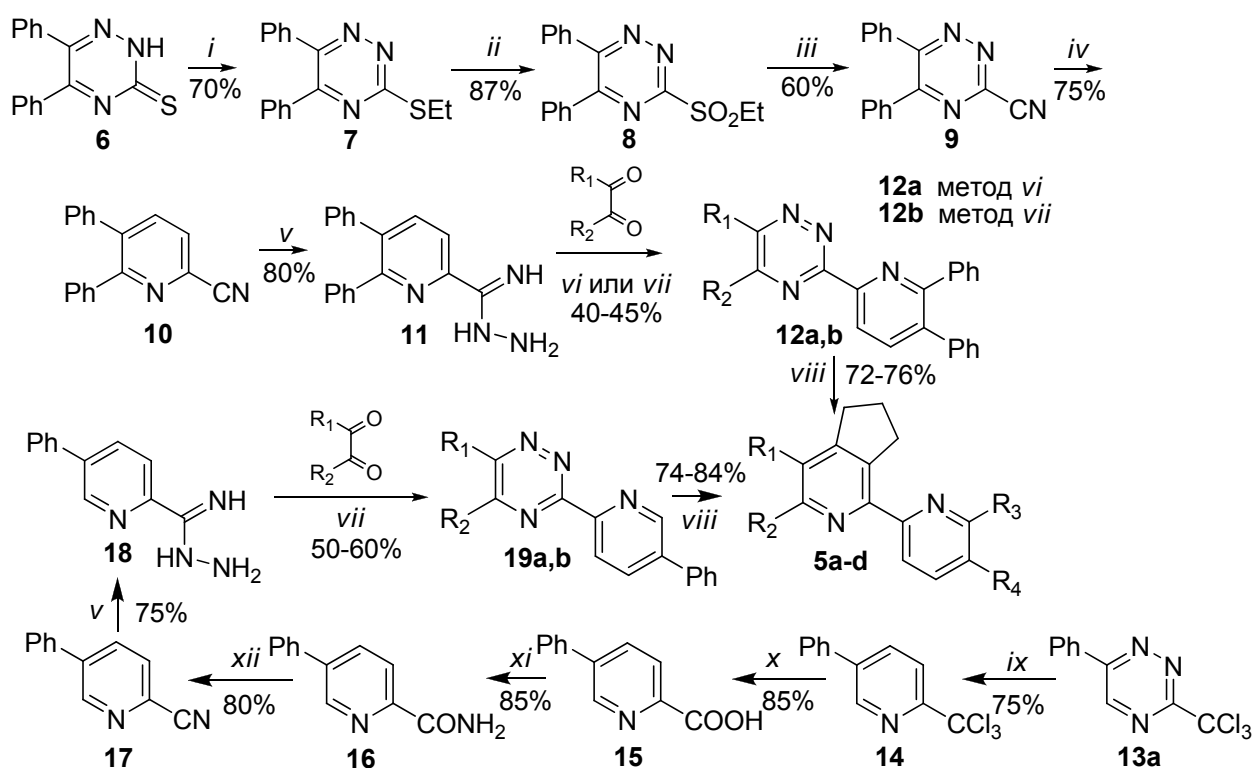


Рис. 1. Кристаллическая структура кадмиевого комплекса лиганда **3b**

Это соединение было использовано в качестве субстрата для построения второго триазинового цикла: в результате его взаимодействия с гидразингидратом был получен амидразон **11**, реакция которого с соответствующими 1,2-дионами привела к азааналогам лигандов **12** (по методу 1, схема 1). Наконец, реакция аза-Дильса-Альдера 1,2,4-триазинов **12** с 1-морфолиноциклопентеном позволила получить целевые соединения **5a,b**.



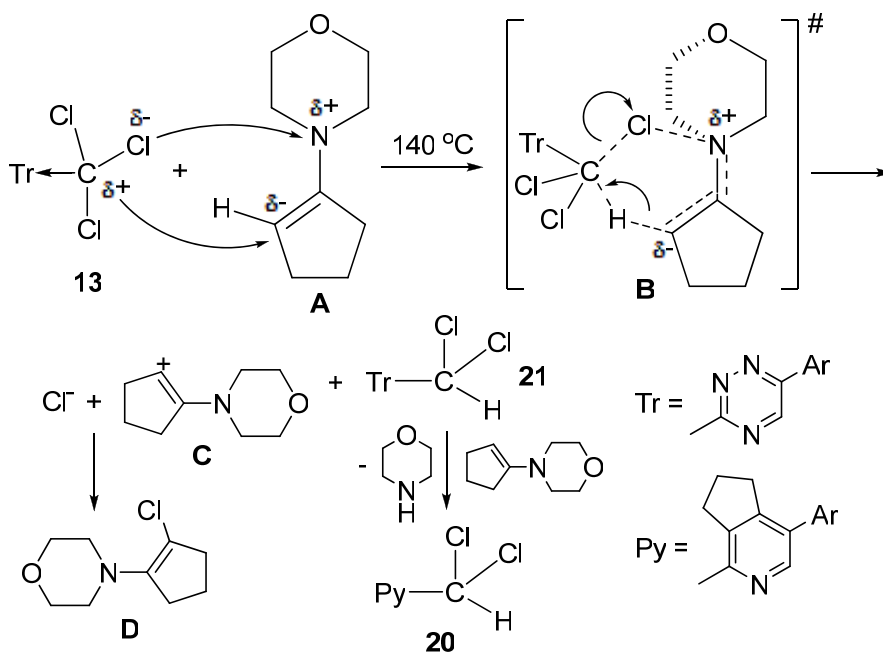
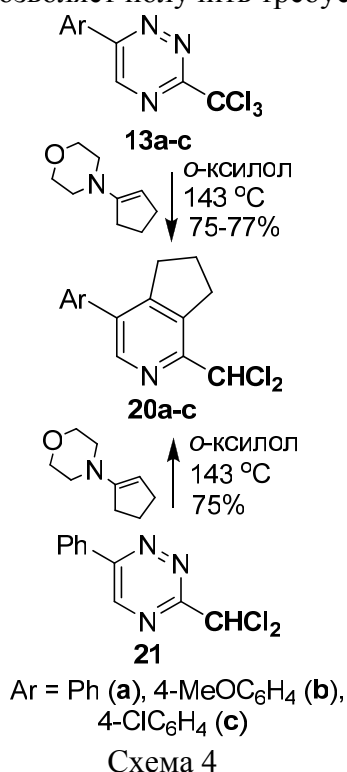
5a, 12a $R_1, R_2 =$ бифенил-2,2'-диил, $R^3 = R^4 = Ph$
5b, 12b $R_1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = Ph$

5c, 19a $R_1, R_2 =$ бифенил-2,2'-диил, $R^3 = H, R^4 = Ph$
5d, 19b $R_1 = R_2 = R_4 = Ph, R_3 = H$

Схема 3. Реагенты и условия: *i*) KOH, EtOH, 25 °C, 30 мин; затем EtI, 25 °C, 4 ч; *ii*) KMnO₄, AcOH-ацетон (1:10), 5 °C, затем 25 °C, 4 ч; *iii*) KCN, ДМФА, 25 °C, 1.5 ч; *iv*) 2,5-норборнадиен, толуол, 110 °C, 8 ч; *v*) гидразин гидрат, EtOH-ТГФ (1:1), 25 °C, 3 суток; *vi*) EtOH-ТГФ (1:1), кипячение, 10 ч; *vii*) EtOH, 78 °C, 10 ч; *viii*) 1-морфолиноциклопентен, 200 °C, 3 ч; *ix*) 2,5-норборнадиен, *o*-ксилол, 143 °C, 10 ч; *x*) муравьиная кислота (85%), кипячение, 20 ч; *xi*) SOCl₂, 75 °C, 3 ч, затем водный раствор аммиака, 5-10 °C, 1 ч; *xii*) POCl₃, 106 °C, 1.5 ч.

В ходе реализации второго варианта синтеза в качестве исходного соединения был использован ранее описанный 3-трихлорметил-6-фенил-1,2,4-триазин **13a** (схема 3). Его взаимодействие с 2,5-норборнадиеном привело к соответствующему пиридину **14**, а дальнейший гидролиз трихлорметильной группы в водной муравьиной кислоте позволил получить 5-фенилпиридин-2-карбоновую кислоту **15**. На ее основе далее был получен амид **16**, дегидратация которого с применением POCl₃ (выполнена по описанной методике) привела к 5-фенил-2-

цианопиридину **17**. Взаимодействие полученного на его основе амидразона **18** с 1,2-дикетонами приводит к 1,2,4-триазиновым аналогам целевых соединений **19** (также с применением метода 1, схема 1), а на заключительном этапе реакция аза-Дильса-Альдера с 1-морфолиноциклопентеном позволяет получить требуемые лиганды **5c,d**.



При попытке использования в реакции с 3-трихлорметил-1,2,4-триазином **13a** 1-морфолиноциклопентена в качестве диенофила для последующего получения соответствующей циклопентен-содержащей карбоновой кислоты было обнаружено, что единственными продуктами такого взаимодействия являются не ожидаемые 1-трихлорметил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридины, а их 1-дихлорметилзамещенные аналоги **20** (реакция была реализована при кипячении в *o*-ксилоле в инертной атмосфере, схема 4). В случае использования в качестве исходного соединения ранее описанного 3-дихлорметил-1,2,4-триазина **21** в аналогичных условиях был получен тот же продукт **20a**.

Проведенный анализ представленных в литературе примеров превращения трихлорметильной группы как заместителя в (гетеро)ароматической системе в дихлорметильную показал, что одним из приемов, используемых для этой цели, является применение различных восстановителей. Вероятно, в данном случае имеет место подобный процесс, а в качестве восстановителя выступает енамин. Нами представлен предполагаемый механизм данной реакции, в рамках которого донором атома водорода является енамин, а атом хлора отделяется в виде его 2-хлорпроизводного (схема 5).

2.2 Фотофизические свойства новых моноазатрифениленов и визуальное обнаружение нитроароматических соединений (ВВ) с их использованием

Полученные производные моноазатрифениленов **3-5** показывают интересные фотофизические свойства, их квантовые выходы люминесценции в ацетонитриле находятся в диапазоне 3.1-52.3%; максимальное значение наблюдалось для соединения **3g** с остатком бензо[*h*]хинолина (табл. 1). Модификация с целью расширения системы сопряжения как по пиридиновой части молекулы, так и по моноазатрифениленовой обуславливает батохромный сдвиг максимумов и поглощения, и испускания по сравнению с соединениями **3a** и **3b**. Наибольший батохромный сдвиг максимума испускания был достигнут при введении двух 3,4,5-триметоксифенильных заместителей в состав азатрифениленовой части (от 381 до 475 нм в случае лиганда **4d**), а также одного или двух фенильных фрагментов в состав остатка 2-пиридила (до 474 нм для соединения **5a**).

Табл. 1. Фотофизические свойства некоторых новых моноазатрифениленов

№	$\lambda_{\text{abs.}}, \text{нм}^{\text{a}}$	$\lambda_{\text{em.}}, \text{нм}^{\text{b}}$	$\Phi, \%^{\text{c}}$	№	$\lambda_{\text{abs.}}, \text{нм}^{\text{a}}$	$\lambda_{\text{em.}}, \text{нм}^{\text{b}}$	$\Phi, \%^{\text{c}}$
3a	258, 302, 340, 356	359, 377, 394 _{пл}	21.3	3f	263, 330, 343, 361	389	3.1
3b	263, 313, 339, 357	364, 381, 403 _{пл}	21.3	3g	253, 329, 348, 368	381, 397, 421 _{пл}	52.3
4a	193, 281, 325, 368	379, 396, 423 _{пл}	14.6	3h	251, 332, 348, 368	377, 396, 418 _{пл}	39
4b	207, 284, 328, 370	459	21.6	5a	210, 252, 263 _{пл} , 307 _{пл} , 389	474	43.2
4c	289, 318	379, 398	20.7	5c	206, 223 _{пл} , 253, 271, 292 _{пл} , 312 _{пл} , 326, 380	473	17.4
4d	200, 294, 323	475	13.9				

^a Максимум поглощения в MeCN при комнатной температуре; ^b максимум испускания в MeCN при комнатной температуре; ^c квантовые выходы были измерены относительно хинина сульфата

Молекула (аза)трифенилена представляет собой изоэлектронный аналог молекулы 1,3,5-тринитробензола (ТНБ) и его производных – компонентов взрывчатых веществ (ВВ). В наиболее типичном случае между трифениленом и данными аналитами происходит образование устойчивых донорно-акцепторных комплексов за счет межмолекулярного π - π взаимодействия, что обычно сопровождается тушением флуоресценции (аза)трифенилена. Соответственно, азатрифенилены могут быть использованы для визуального обнаружения нитроароматических ВВ.

Из всех новых моноазатрифениленов **3-5** наиболее подходящими для этой цели (с точки зрения их спектров поглощения) являются соединения с расширенной системой сопряжения **4** и **5**, поскольку в этом случае удастся минимизировать т.н. эффект внутреннего фильтра. В растворе ТГФ они показывают тушение люминесценции при добавлении пикриновой кислоты, ДНТ и ТНТ, значения K_{sv} при этом являются достаточно высокими в ряду гетероциклических сенсоров (табл. 2). В большинстве случаев зависимости Штерна-Фольмера носят линейный характер (за исключением соединений **5a** и **5c** при титровании соответственно ТНТ и ДНТ). С точки зрения определения ДНТ и ТНТ наиболее интересные свойства показал сенсор **4d**, а в случае пикриновой кислоты – соединение **3g**. Тушение люминесценции соединения **4d** при добавлении ТНТ показано на рис. 2.

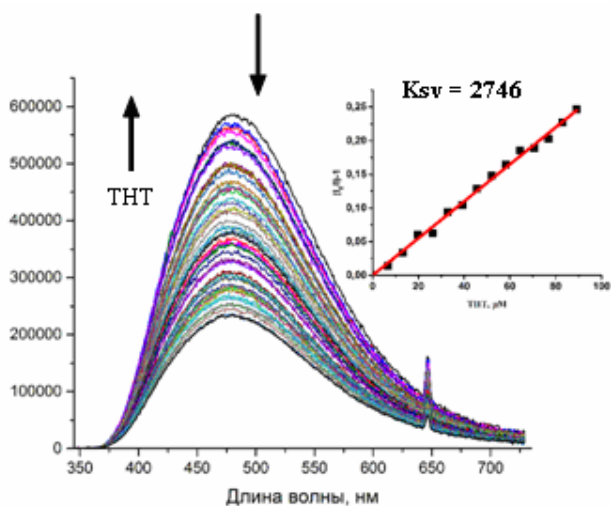


Рис. 2. Тушение флуоресценции **4d** (10^{-5} М) в растворе ТГФ при увеличении концентрации ТНТ (от 0 до $8 \cdot 10^{-5}$ М, шаг $0.33 \cdot 10^{-5}$ М), возбуждение при 323 нм

Табл. 2. Результаты тушения люминесценции соединений **3-5** при добавлении ВВ в растворе ТГФ

№	$\lambda_{\text{возб.}}, \text{нм}^{\text{a}}$	$K_{\text{sv}}^{\text{ПК}}$	$K_{\text{sv}}^{\text{ДНТ}}$	$K_{\text{sv}}^{\text{ТНТ}}$
3g	368	13452	1074	1438
3h	368	2924	407	440
4a	325	-	1368	1739
4b	328	-	2123	2560
4c	318	-	2733	1994
4d	323	-	4039	2746
5a	330	-	1829	*
5c	330	-	*	1790

^a длина волны возбуждения; *отсутствует линейный характер уменьшения интенсивности люминесценции

При использовании в качестве исходного соединения 2-цианохинолина **23e** данный метод получения триазина **24e** можно рассматривать как альтернативу ранее описанному синтезу в результате конденсации гидразонов изонитрозоацетофенонов **26** и хинолин-2-карбальдегида (по методу 4, схема 1).

Изучение фотофизических свойств новых лигандов **25** показало, что замена остатка 2-пиридила на его азааналоги (пиримидин-2-ил или пиразин-2-ил, соединения **25a,b,g,h**) привела к существенному батохромному смещению максимумов поглощения и испускания, несколько менее выраженному при наличии конденсированного циклопентенового фрагмента (от 357 нм до 424-433 нм в ацетонитриле). К сожалению, эти соединения показали низкие значения квантовых выходов люминесценции (0.5-1.6%). Введение метоксигруппы в положение С4 крайнего пиридинового кольца (соединение **25c**) привело к смещению максимума испускания до 411 нм, а замена остатка 2-пиридила на бензо[*h*]хинолин-2-ил (лиганд **25f**) позволила сместить данный параметр до 494 нм. Также следует отметить для соединений **25c** и **25f** существенно бóльшие значения квантовых выходов люминесценции (64.7% и 64% соответственно) по сравнению с описанным ранее 5-фенил-2,2'-бипиридином (3.2%).

3.2 Новые синтетические подходы к 5,5'-диарил-2,2'-бипиридинам[†]

5,5'-Диарил-2,2'-бипиридины представляют интерес в качестве "push-pull" флуорофоров типа D-π-A. Кроме этого, они применимы в качестве компонентов электролюминесцентных устройств и солнечных ячеек; их металлокомплексы могут использоваться в качестве катализаторов.

Нами предложены два синтетических подхода к несимметрично функционализированным 5,5'-диарил-2,2'-бипиридинам: в результате последовательного построения 1,2,4-триазиновых колец с дальнейшим превращением их в пиридиновые, а также в результате получения 5-арил-5'-бром-2,2'-бипиридинов с дальнейшей реакцией кросс-сочетания (схема 8). Исходными соединениями для синтеза являются соответственно 5-фенил- и 5-бромпиридин-2-карбальдегиды.

С целью получения 5-фенилпиридин-2-карбальдегида изначально было опробовано формирование альдегидной группы в результате модификации дихлорметильной. С этой целью описанный ранее 3-дихлорметил-1,2,4-триазин **21** был превращен в соответствующий пиридин **27** в результате реакции с 2,5-норборнадиеном (схема 8). Но, к сожалению, попытка прямого превращения дихлорметильной группы пиридина **27** привела к альдегиду **28** лишь с крайне низким (20-30%) выходом при существенном осмолении реакционной массы. В результате его синтез был выполнен через промежуточное получение 5-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты **15**, которая, в свою очередь, была синтезирована или на основе 3-трихлорметил-6-фенил-1,2,4-триазина **13a** (см. выше раздел 2.1), или в результате модификации остатка 2-фурила пиридина **29**, полученного также через его 1,2,4-триазиновый предшественник **30**. Последующие реакции этерификации, восстановления эфира **31** и окисления спирта **32** привели к требуемому пиридин-2-карбальдегиду **28**. Дальнейшая реакция гетероциклизации с гидразонами изонитрозоацетофенонов **26** (по методу 4, схема 1) приводит к 1,2,4-триазинам **33**, а их последующая реакция аза-Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном (метод *ii*) или 1-морфолиноциклопентеном (метод *ix*) дает 5,5'-диарил-2,2'-бипиридины **34**.

При реализации второго подхода гетероциклизация гидразонов изонитрозоацетофенонов **26** с 5-бромпиридин-2-карбальдегидом **35** (также по методу 4, схема 1) позволила получить 3-(5-бромпиридин-2-ил)-1,2,4-триазины **36**. В этом случае в традиционную методику синтеза необходимо было внести изменения: для циклизации триазинов **36** потребовалось пролонгированное кипячение в ледяной уксусной кислоте. Далее реакция аза-Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном (метод *ii*) или 1-морфолиноциклопентеном (метод *ix*) и последующее кросс-сочетание по методу Сузуки с различными арилбороновыми кислотами (условия *xi*) дают целевые лиганды **34**. Кроме того, возможно проведение реакции кросс-сочетания и на стадии 1,2,4-триазиновых предшественников лигандов **36**, однако в этом случае очень важным является подбор основания: хорошие выходы продуктов **33** были зафиксированы лишь в присутствии Cs₂CO₃, тогда как при использовании Na₂CO₃ или K₂CO₃ реакция не протекала, а в присутствии

[†] Раздел выполнен совместно с Е.С. Старновской

В ацетонитрильных растворах полученные 2,2'-бипиридины **34** обладают интенсивной флуоресценцией с максимумами испускания, лежащими в диапазоне 370-521 нм и квантовыми выходами 21.7-95.6% (табл. 3). При этом в большинстве случаев был зафиксирован батохромный сдвиг максимумов поглощения и испускания относительно родственных 2,2'-бипиридинов, имеющих один ароматический заместитель в положении С5, описанных ранее, особенно при отсутствии конденсированного циклопентенового фрагмента. При этом наиболее длинноволновый максимум испускания показал бипиридин **34d** (521 нм), имеющий 4-метоксифенильный и фенильный заместители. Несколько меньшее батохромное смещение вызывает введение 4-дифениламинофенильного или 3,4,5-триметоксифенильного фрагментов. При введении 3-метоксифенильного остатка вместо фенильного имеет место гипсохромный сдвиг максимумов как поглощения, так и испускания (соединения **34h,k**). Однако, бипиридин **34k** показывает максимальное значение квантового выхода люминесценции в данном ряду (95.6%). Для соединения **34l** было показано наличие положительного сольватохромизма. Таким образом, соединения **34** являются более перспективными люминофорами по сравнению с 5-арил-2,2'-бипиридинами или их азааналогами.

3.3 Получение 2-(5-арилпиридин-2-ил)-6,7-дифтор- и 2-(5-арилпиридин-2-ил)-6-(гет)арилхинолинов[‡]

Следующий этап работы был посвящен дальнейшему расширению системы сопряжения производных 2,2'-бипиридинов за счет аннелирования дополнительного бензольного кольца в структуру 5,5'-диарил-2,2'-бипиридина. А именно, нами предложены новые пути синтеза 2-(5-арилпиридин-2-ил)хинолинов, имеющих в положении С6 (гетеро)ароматический заместитель. Кроме этого, для сравнения свойств были также получены новые представители этого ряда, имеющие в положениях 6 и 7 атомы фтора и/или конденсированный к пиридиновому кольцу циклопентеновый фрагмент. При этом следует отметить важность производных хинолина с фармацевтической точки зрения, особенно это касается их фторсодержащих производных.

Получение 1,2,4-триазиновых предшественников было выполнено по методу 4 (схема 1); в качестве исходных соединений, помимо незамещенного хинолин-2-карбальдегида **38a**, были использованы соответственно 6,7-дифтор- и 6-бромхинолин-2-карбальдегиды **39b** и **40**.

В первых двух случаях циклоконденсация с получением триазинов **40** и последующая реакция аза-Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном (условия *ii*) или 1-морфолиноциклопентеном (условия *iii*) позволили получить пиридинохинолины **41** (схема 9). Структура продукта **41d** была подтверждена данными РСА (рис. 5).

Табл. 4. Фотофизические свойства некоторых новых люминофоров **41** и **45**

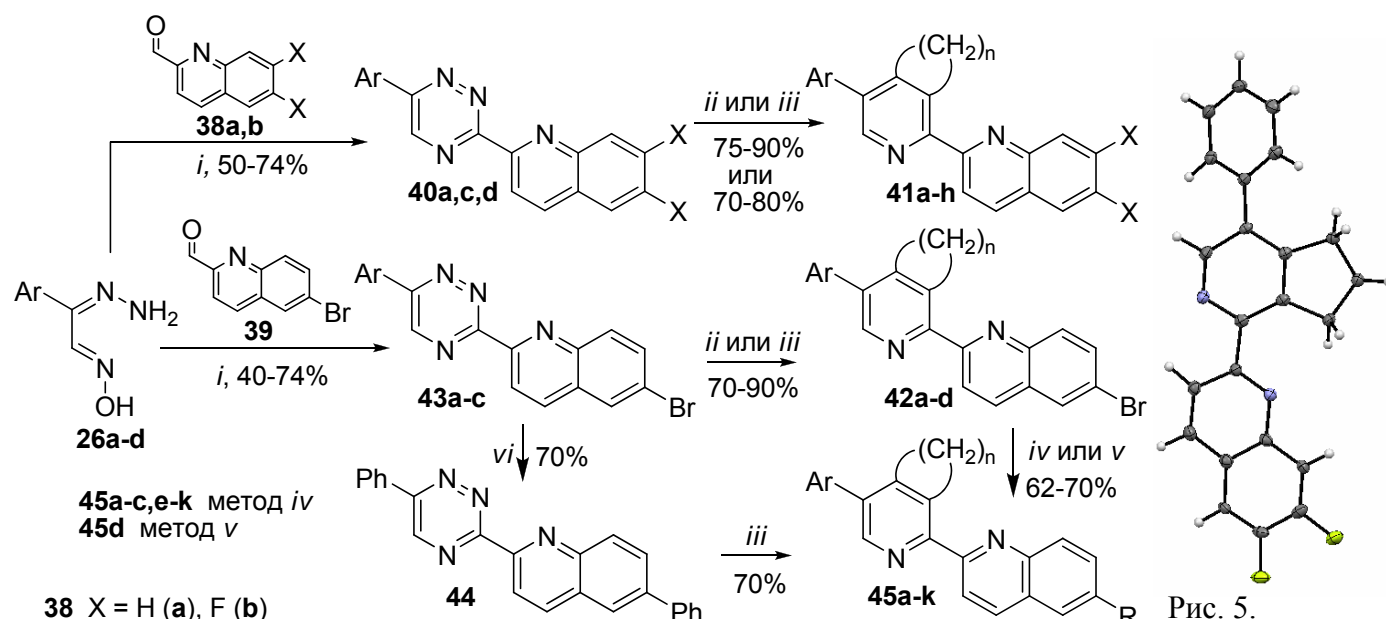
№	λ_{abs}^a , nm	λ_{em}^b , nm	Φ^c , %	№	λ_{abs}^a , nm	λ_{em}^b , nm	Φ^c , %
41c	195, 220 _{пл.} , 247, 320 _{пл.} , 341	437	55	45d	275, 351, 360 _{пл.}	412	34.0
41d	198, 220, 258, 302 _{пл.} , 309, 325, 337	458	20.9	45e	264 _{пл.} , 302, 355	406, 578	72.7
41e	199, 219, 258, 308, 324, 337	464	13.5	45f	270, 337, 350 _{пл.}	395	62.8
41f	195, 217, 244, 312, 331	426	33.5	45g	273, 345	438	73.9
41g	202, 259, 282 _{пл.} , 340, 351 _{пл.}	472	49.1	45i	261 _{пл.} , 303, 369	547	41.1
41h	202, 259, 283 _{пл.} , 340, 352 _{пл.}	483	43.4	45k	273, 355	404	63.0
45b	273, 346	494	52.9				

^a Максимум поглощения в MeCN при комнатной температуре; ^b максимум испускания в MeCN при комнатной температуре; ^c квантовые выходы соединений **41** были измерены относительно хинина сульфата, абсолютные квантовые выходы люминофоров **45** были измерены на спектрофлуориметре Horiba-Fluoromax-4

На основе 6-бромхинолин-2-карбальдегида **39** был реализован схожий с предложенным выше в разделе 3.2 подход для получения 6-(гет)арил-2-(5-арилпиридин-2-ил)хинолинов. А именно, в результате реакций гетероциклизации и аза-Дильса-Альдера были получены пиридинохинолины **42**, которые далее были использованы в реакциях кросс-сочетания по Сузуки

[‡] Раздел выполнен совместно с Е.С. Старновской

или Стилле для расширения системы сопряжения. Проведение реакции Сузуки возможно, как и в предыдущем случае, и на стадии триазинов **43**, однако в этом случае необходима заметная пролонгация процедуры по сравнению с соединениями **42**. Взаимодействие полученного продукта **44** с енамином также позволяет получить целевые лиганды **45**.



38 X = H (a), F (b)

26, **40**, **43** Ar = Ph (a), Tol (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-FC₆H₄ (d)

41 Ar = Ph (a, d, g), 4-FC₆H₄ (b, e, h), 4-MeOC₆H₄ (c, f)

X = F (a-f), H (g, h); n = 0 (a-c), 3 (d-h)

42 Ar = Ph (a, d), Tol (b), 4-MeOC₆H₄ (c); n = 3 (a-c), 0 (d)

45 Ar = Ph (a-g), Tol (h, i), 4-MeOC₆H₄ (j, k)

R = Ph (a, h, j), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (b), 4-Ph₂NC₆H₄ (c, e, i), тиофен-2-ил (d), 3-MeOC₆H₄ (f), 4-MeOC₆H₄ (g, k); n = 3 (a-d, h-k), 0 (e-g)

Схема 9. Реагенты и условия: *i*) EtOH, 20 °C, 10 ч, затем AcOH, 118 °C, 5 мин; *ii*) 2,5-норборнадиен, *o*-ксилол, 143 °C, 18 ч; *iii*) 1-морфолиноциклопентен, без растворителя, 200 °C, 3 ч, затем MeCN, 20 °C, 2 ч; *iv*) Ar-B(OH)₂, K₂CO₃, Pd(tpp)₂Cl₂, tpp, толуол-H₂O-EtOH (1:1:0.67), 90 °C, 15 ч; *v*) 2-трибутилстаннилтиофен, Pd(tpp)₂Cl₂, tpp, безводный толуол, 90 °C, 40 ч; *vi*) Ar-B(OH)₂, K₂CO₃, Pd(tpp)₂Cl₂, tpp, толуол- H₂O-EtOH (1:1:0.67), 90 °C, 35 ч.

Изучены фотофизические свойства новых 2-(2-пиридил)хинолинов **41** и **45** (характеристики некоторых из них представлены в табл. 4). Они показали значения квантовых выходов люминесценции в ацетонитриле 0.9-73.9% (максимальное значение было зафиксировано для соединения **45g**), их максимумы испускания находятся в диапазоне 372-578 нм. Введение атомов фтора в состав хинолина не приводит к существенному изменению фотофизических свойств. Однако, заметное увеличение квантовых выходов и батохромный сдвиг максимумов испускания наблюдались при аннелировании циклопентового фрагмента к пиридиновому циклу (соединения **41g,h**). Введение ароматических заместителей в положение C6 хинолина в большинстве случаев также вызывало батохромное смещение максимума испускания, особенно в случае соединений, не имеющих конденсированный циклопентеновый фрагмент. Наиболее длинноволновые максимумы поглощения показали соединения **45e** и **45i** (соответственно 578 нм и 547 нм) при достаточно высоких значениях квантовых выходов люминесценции (соответственно 72.7% и 41.1%); и первый случай является наиболее длинноволновым значением максимума испускания для всех рассмотренных нами в разделе 3 новых люминофоров 2,2'-бипиридинового ряда. Таким образом, новые люминофоры на основе диарилзамещенных пиридилхинолинов **45** в ряде случаев показали более интересные фотофизические характеристики по сравнению с вышерассмотренными диарилбипиридинами **34** и тем более аналогами 5-арил-2,2'-бипиридинов **25**, хотя улучшение свойств наблюдается лишь при наличии определенных ароматических заместителей в составе хинолинового фрагмента (в частности, 4-дифениламинофенильного заместителя).

4 Лиганды на основе 5-арил-2,2'-бипиридинов, имеющие дополнительный хелатирующий центр[§]

Нами предложены синтетические подходы к 5-арил-2,2'-бипиридинам, имеющим такие функциональные группы, как сложноэфирная или метильная; и за счет дальнейшей модификации этих групп были получены новые лиганды бипиридинового ряда различного назначения, имеющие дополнительный координационный центр.

4.1 Лиганды для катионов лантанидов, имеющие 5-арил-2,2'-бипиридин в качестве хромофора

В составе лиганда для катионов лантанидов должны присутствовать такие фрагменты, как хромофорная часть, или антенна, необходимая для поглощения энергии и передачи ее катиону лантанида (в данном случае эту роль выполняет 5-арил-2,2'-бипиридин) и дополнительный хелатирующий центр жесткого характера, природа которого соответствует назначению хелата: карбоксильная группа при получении комплексов, растворимых в неполярных органических растворителях; или остаток полиаминокарбоновой кислоты при получении водорастворимых хелатов.

4.1.1 Нейтральные лантанидные комплексы на основе 5-арил-2,2'-бипиридин-6(6')-карбоновых кислот, растворимые в неполярных органических растворителях

Основной сферой применения нейтральных лантанидных комплексов является создание электролюминесцентных материалов (OLED). Для этого такие хелаты должны показывать высокую квантовую эффективность фосфоресценции, быть устойчивыми и для введения в OLED-материалы быть способными к вакуум-возгонке или быть растворимыми в неполярных органических растворителях. Для достижения этого необходимо, чтобы хелатирующий лиганд занял всю координационную сферу лантанида (координационное число 9) во избежание наличия молекул воды в ее составе (это вызывает тушение люминесценции хелатированного катиона лантанида за счет колебаний связей O-H) с образованием нейтрального комплекса. В настоящее время достаточно часто с этой целью используются лантанидные комплексы на основе коммерчески доступных β -дикетонов. Однако, зачастую такие хелаты показывают низкую фотостабильность при УФ-облучении. В качестве альтернативного варианта могут быть рассмотрены нейтральные комплексы на основе производных 2,2'-бипиридин-6-карбоновых кислот или их азааналогов состава $[\text{Ln}(L)_3]$, где L – бипиридинкарбоксилат. Однако, известные комплексы в ряде случаев имеют крайне низкую растворимость в органических растворителях, люминесцентные свойства некоторых из них вследствие этого были изучены лишь в твердом состоянии. Нами предложено для решения этой проблемы произвести аннелирование циклопентенового карбоцикла к одному из пиридиновых колец, что достигается за счет проведения реакции аза-Дильса-Альдера 1,2,4-триазиновых предшественников лигандов с енаминами.

В качестве лигандов для катионов лантанидов нами использованы 5-арил-2,2'-бипиридин-6(6')-карбоновые кислоты; при этом используемый синтетический подход позволяет производить настройку свойств новых комплексов изменением сразу трех факторов: природа ароматического заместителя бипиридина, наличие конденсированного циклопентенового фрагмента, а также положение карбоксильной группы (6 или 6').

Для синтеза лигандов **46**, имеющих карбоксильную группу в положении C6, была использована стратегия получения замещенных бипиридинов в результате реакций S_N^H в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов и аза-Дильса-Альдера (схема 10). А именно, бипиридины **47** были получены согласно ранее предложенным методикам (*J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2882) на основе 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов **48**, а последующий гидролиз цианогруппы в 50% серной кислоте привел к 5-арил-2,2'-бипиридин-6-карбоновым кислотам **46**. При этом следует отметить, что такая процедура позволяет синтезировать соединения **46** одnoreакторно в отличие от ранее предложенного варианта с промежуточным выделением соответствующего амида. Наконец, взаимодействие водных растворов полученных *in situ* натриевых солей кислот **46** с

[§] Автор благодарит д.х.н. Д.Н. Кожевникова, к.х.н. В.Н. Кожевникова и к.х.н. А.М. Прохорова за помощь и консультации при работе над этим разделом

хлоридами соответствующих лантанидов при комнатной температуре позволило получить комплексы общего состава $[Ln(L)_3]$ (LH – бипиридинкарбоновая кислота). Их состав был установлен на основании данных элементного анализа и масс-спектрометрии (электроспрей).

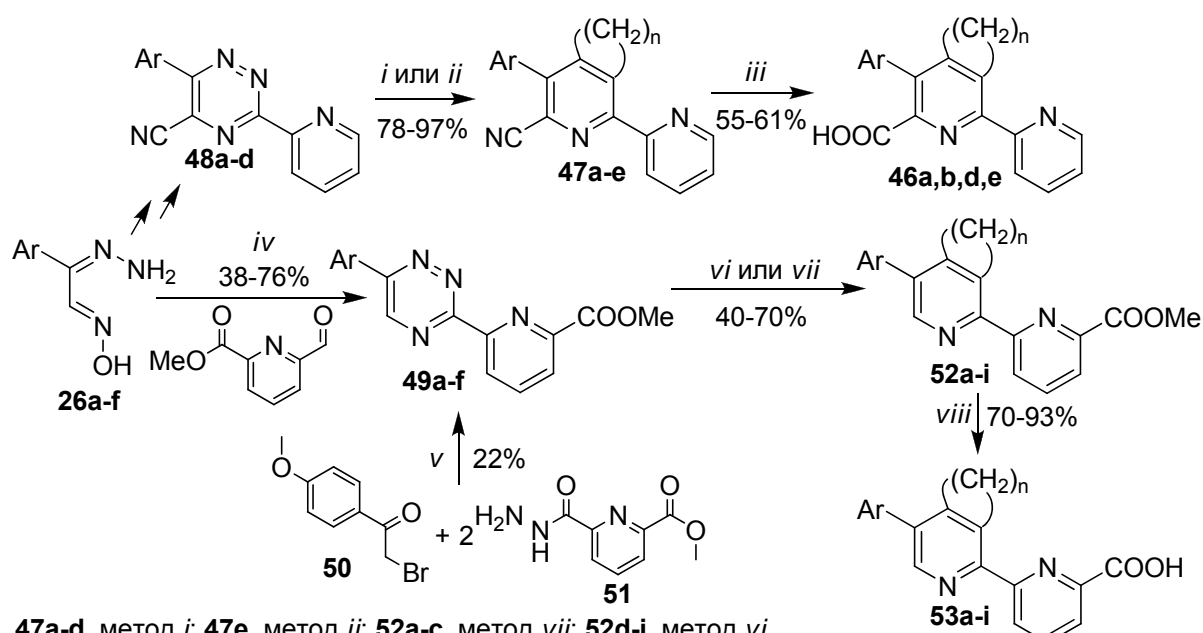


Схема 10. Реагенты и условия: *i*) 1-морфолиноциклопентен, толуол, 110 °С, 1,5 ч, затем АсОН, 118 °С, 2 мин; *ii*) 2,5-норборнадиен, толуол, 110 °С, 7 ч; *iii*) H₂SO₄ (50%), 140 °С, 10 ч; *iv*) АсОН, 20 °С, 12 ч, затем 118 °С, 5 мин; *v*) NaOAc, EtOH-АсОН (3:1), кипячение, 12 ч; *vi*) 1-морфолиноциклопентен, *o*-ксилол, 143 °С, 3 ч; *vii*) 2,5-норборнадиен, *o*-ксилол, 143 °С, 19 ч; *viii*) NaOH, EtOH, 78 °С, 1 ч, затем HCl, 20 °С.

В случае бипиридина **47c** гидролиз цианогруппы в описанных выше условиях сопровождается сульфированием 4-метоксифенильного фрагмента, а также реакцией деметилирования. В щелочных условиях данная реакция не протекает даже при использовании многочасового кипячения. Для преодоления данного препятствия были использованы литературные данные (*J. Organometallic Chem.*, **2008**, 693, 1886), что соли меди(II) в значительной степени активируют 2-циано(би)пиридины к нуклеофильной атаке. Так, было установлено, что цианогруппа в бипиридине **47c** легко подвергается гидролизу при нагревании в водном этаноле в присутствии CuCl₂·2H₂O с образованием соответствующей бипиридинкарбоновой кислоты, выделяемой в виде комплекса с медью(II) Cu***46c** (схема 11). Медь вытеснялась из комплекса под действием цианид-аниона, и последующее добавление хлорида европия(III) к реакционной массе приводило к образованию целевого комплекса Eu***46c**. Будучи нейтральным, хелат Eu***46c** хорошо растворим в органических растворителях, что позволяет осуществить его выделение из реакционной массы методом экстракции.

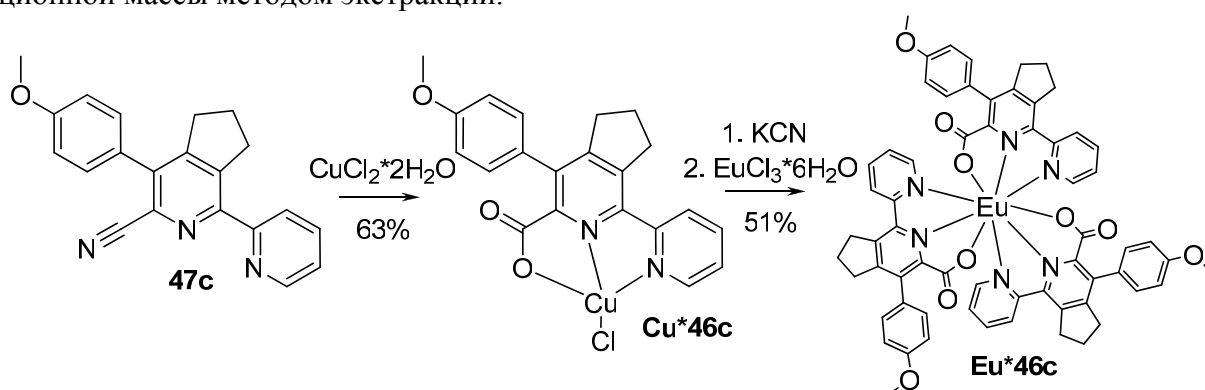


Схема 11

В ходе получения 5-арил-2,2'-бипиридин-6'-карбоновых кислот их 1,2,4-триазиновые предшественники **49** были синтезированы по методу 4 (схема 1), исходя из 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбальдегида (схема 10). Необходимо отметить, что применение подобных альдегидов в рамках данного метода до этого было ограничено единичным примером получения 3-(6-бутоксикарбонилпиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазина (Шабунина О.В. Дис. ... канд. хим. наук, 2006). Нами было найдено, что в ходе синтеза триазинов **49** крайне важен выбор растворителя для проведения первичной конденсации. Так, в ледяной уксусной кислоте они могут быть получены гладко в отличие от варианта применения этанола. Кроме этого, нами опробован метод, основанный на взаимодействии 2-бромацетофенонов с двумя эквивалентами гидразидов карбоновых кислот (метод 2, схема 1). Однако, невысокий выход продукта **49с** и меньшая доступность исходных соединений **50** и **51** делает этот вариант синтеза менее привлекательным.

Дальнейшие реакция аза-Дильса-Альдера триазинов **49** с 2,5-норборнадиеном или 1-морфолиноциклопентеном и щелочной гидролиз сложных эфиров **52** позволили получить необходимые лиганды **53**.

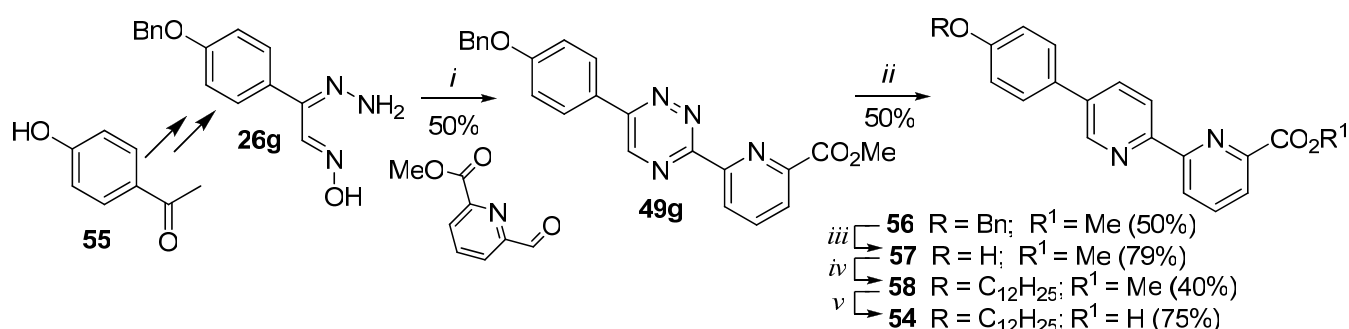


Схема 12. Реагенты и условия: *i*) AcOH, 20 °C, 12 ч, затем 118 °C, 5 мин; *ii*) 2,5-норборнадиен, *o*-ксилол, 143 °C, 19 ч; *iii*) формиат аммония, Pd/C, THF-метанол (1:1), кипячение, 50 мин; *iv*) додецил бензолсульфонат, K₂CO₃, ДМФА, 100 °C, 10 ч; *v*) NaOH, этанол, 65 °C, 30 мин, затем 20 °C, 3 ч, затем HCl, 20 °C

Нами также была изучена возможность достижения высокой растворимости итоговых комплексов еще одним способом, достаточно часто применяемым на практике, а именно за счет введения длинной алкильной цепи в состав лиганда. Синтез кислоты **54** был выполнен согласно подходу, использованному выше для получения кислот **53** (схема 12). В качестве исходного соединения выступал 4-гидроксиацетофенон **55**, на основе которого был получен новый гидразон **26g** с остатком 4-бензоксифенила. Последующие гетероциклизация, реакция аза-Дильса-Альдера с дальнейшими снятием бензильной защиты, алкилированием и щелочным гидролизом сложного эфира привели к лиганду **54**, имеющему 4-додецилоксифенильный остаток.

Исследование стехиометрии полученных комплексов с лантанидами показало, что кислоты **53** и **54** образуют хелаты состава, аналогичного комплексам **Ln*46**. Структура комплексов **Eu*53e** и **Eu*53g** была дополнительно подтверждена данными РСА (рис. 6). В обоих случаях центральный атом металла координирует 3 аниона бипиридинкарбоксилата, т.е. координационное число Eu^{III} в комплексах составляет 9. Молекулы воды в координационной сфере катиона европия отсутствуют. Тердентатные лиганды образуют несимметричную *mer*-конфигурацию. В кристалле комплекса **Eu*53g** молекулы лиганда упаковываются в стопки (рис. 6в).

Фотофизические свойства новых комплексов представлены в табл. 5. В целом хелаты **Ln*53** и **Eu*54** показывают более длинноволновые максимумы поглощения по сравнению с **Ln*46**, что, вероятно, связано с имеющими место в последнем случае пространственными взаимодействиями карбоксильной группы и ароматического заместителя, что препятствует его копланарному расположению по отношению к бипиридиновому фрагменту. Что касается квантовой эффективности фосфоресценции, то комплексы 5-арил-2,2'-бипиридин-6'-карбоновых кислот **Eu*53** и **Eu*54** показывают более высокие значения квантовых выходов (до 28%) и времени жизни люминесценции (до 1.6 мс).

В некоторых случаях помимо фосфоресценции комплексы показывают наличие короткоживущей остаточной флюоресценции арилбипиридинового хромофора со значительно более коротковолновым максимумом испускания (350-450 нм). Наибольшая интенсивность флюоресценции по отношению к фосфоресценции наблюдалась для комплексов **Eu*53f** и **Eu*54**, содержащих бензольные фрагменты с 4-метокси- и 4-додецилокси-группами. Это свидетельствует о затруднении переноса энергии возбуждения от лиганда к катиону европия при введении электронодонорных заместителей, что является следствием уменьшения разницы в энергии между состояниями T_1 лиганда и 5D_0 металла. При введении же атомов галогена (фтора, хлора или брома) в ароматический заместитель лиганда (комплексы **Eu*53g,h,i**) наблюдалось практически полное тушение остаточной флюоресценции и увеличение квантового выхода фосфоресценции, что говорит о повышении эффективности переноса энергии. На рис. 7 представлены спектры поглощения и фосфоресценции европиевых комплексов лигандов **53d-h**.

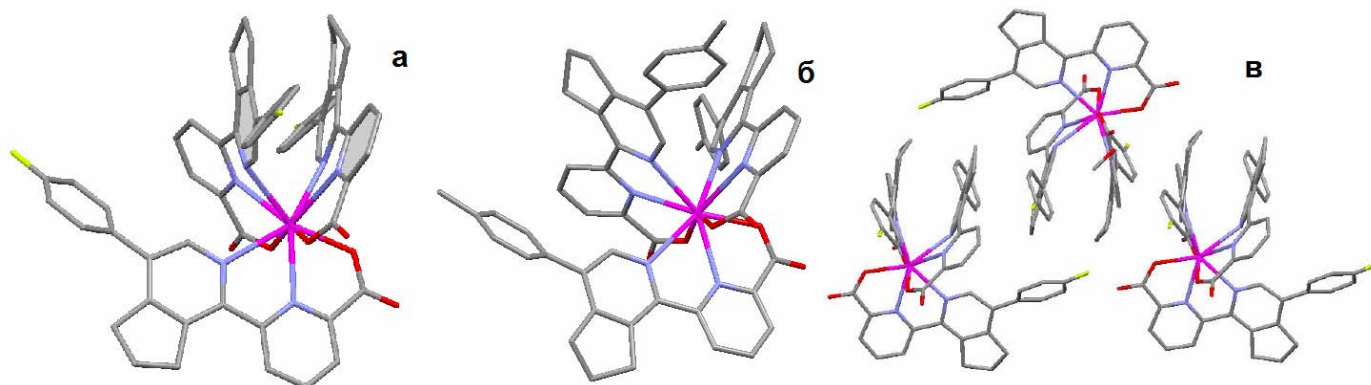


Рис. 6. Кристаллическая структура комплексов **Eu*53g** (а) и **Eu*53b** (б), а также стопки комплекса **Eu*53g** в кристалле (в)

Табл. 5. Фотофизические свойства лантанидных комплексов лигандов **46**, **53** и **54**

Ar	Комплекс	Поглощение, λ_{\max} , нм (ϵ , $10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^a	Φ^b	τ^c , мс
Ph	Eu*46a	309 (41.9)	0.064	
Tol	Eu*46b	309 (41.0)	0.11	
4-MeOC ₆ H ₄	Eu*46c	232 (34.5), 295 (17.3)	0.057	1.1
4-FC ₆ H ₄	Eu*46d	232 (42.6), 294 (20.7)	0.042	0.95
4-FC ₆ H ₄	Tb*46d	232 (42.7), 296 (21.8)	-	
Tol	Eu*46e	300*	0.032	0.8
Ph	Eu*53a	280, 328*	0.26	0.9
Tol	Eu*53b	282, 330*	0.15	1.1
4-FC ₆ H ₄	Eu*53c	280, 324*	0.23	1.2
Ph	Eu*53d	313 (50.7)	0.095	1.5
Tol	Eu*53e	322 (40.4)	0.013	1.5
4-MeOC ₆ H ₄	Eu*53f	321 (44.4)	0.12	
4-FC ₆ H ₄	Eu*53g	275 (28.9), 318 (45.6)	0.15	1.5
4-FC ₆ H ₄	Tb*53g	257 (18.4), 279 (19.3), 321 (34.7)	-	
4-BrC ₆ H ₄	Eu*53h	320 (32.7)	0.28	1.1
4-ClC ₆ H ₄	Eu*53i	233 (32.0), 277 (33.5), 318 (36.2)	0.186	1.6
4-C ₁₂ H ₂₅ OC ₆ H ₄	Eu*54	230 (30.3), 284 _{пл.} , 325 (38.3)	0.177	0.76

^aВ растворе CH₂Cl₂ при комнатной температуре; ^bквантовый выход фосфоресценции в CH₂Cl₂ (измерен относительно [Ru(bpy)₃]Cl₂); ^cвремя жизни фосфоресценции; *ввиду низкой растворимости не удалось измерить коэффициент экстинкции

Как и ожидалось, комплексы на основе лигандов, имеющих в своем составе конденсированный к одному из пиридиновых колец циклопентеновый фрагмент, действительно показали повышенную растворимость в неполярных органических растворителях (до 10 г/л в

дихлорметане). Аналогичный эффект имеется и при введении длинной алкильной цепи, но поскольку комплекс **Eu*54** показал менее интересные фотофизические свойства по сравнению с рядом хелатов **Eu*46** и **Eu*53**, то этот метод увеличения растворимости является менее привлекательным, особенно учитывая также более простое получение лигандов **46** и **53** по сравнению с **54**.

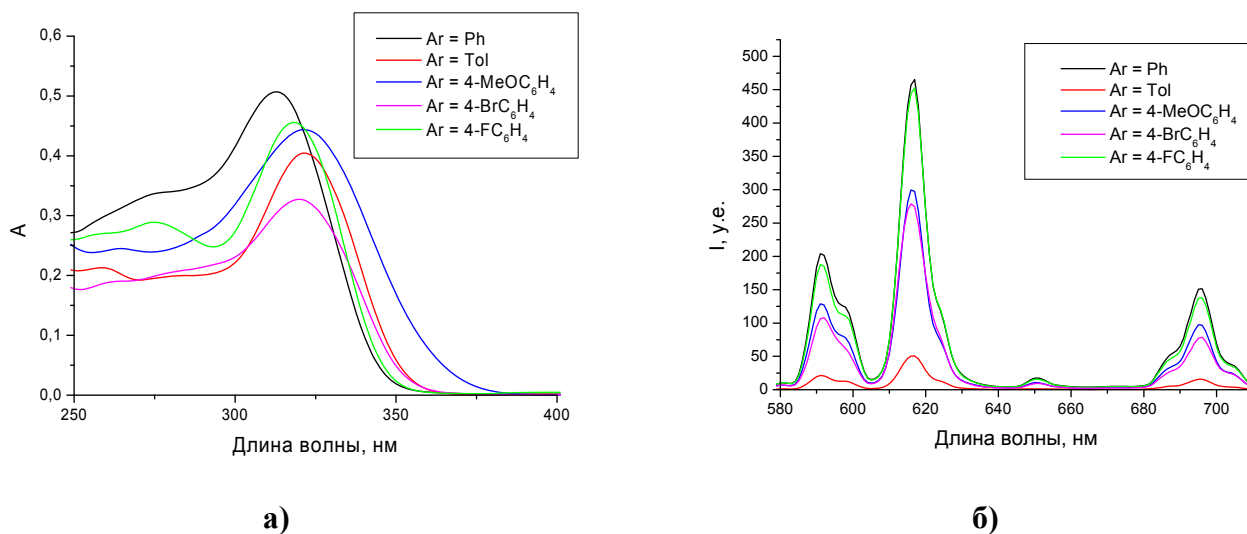


Рис. 7. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) европиевых комплексов **Eu*53d-h** в дихлорметане при комнатной температуре.

Что касается тербиевых комплексов новых лигандов, то хелат **Tb*46d** показал крайне слабую флуоресценцию, а комплекс **Tb*53g** совсем не флуоресцирует. Таким образом, новые лиганды, к сожалению, не подходят для сенсбилизации люминесценции катиона тербия.

4.1.2 Водорастворимые люминесцентные комплексы лантанидов, имеющие 5-арил-2,2'-бипиридин в качестве хромофора**

Водорастворимые люминесцентные лантанидные комплексы представляют интерес для использования в области флуоресцентного иммуноанализа, в качестве хемосенсоров на различные аналиты и т.д. При этом хелаты должны соответствовать следующим требованиям: высокая устойчивость, растворимость в воде, достаточные для использования техники разрешения во времени интенсивность и время жизни люминесценции в водных растворах, возбуждение люминесценции в видимом или ближнем УФ-диапазонах.

В качестве лигандов для катионов лантанидов нами использованы 5-арил-2,2'-бипиридины, несущие остаток полиаминокислоты. Фрагмент бипиридина должен, образуя хелат, повышать стабильность комплекса, а также обеспечивать перенос возбуждающей энергии от лиганда к металлу; ароматический же заместитель необходим для настройки фотофизических свойств, а также он может участвовать в формировании линкера.

Нами были получены два вида лигандов такого типа, а именно 5-арил-2,2'-бипиридины, имеющие остаток диэтилентриаминотетрауксусной кислоты (ДТТА), присоединенный через метиленовый мостик в положениях 5' или 6'. В последнем случае структура лиганда обеспечивает одновременное участие в хелатировании катиона лантанида фрагментов бипиридина и ДТТА, за счет чего обеспечивается насыщение всех его координационных связей. При введении данного заместителя в положение 5' лиганд является дитопным: катион лантанида будет хелатирован лишь фрагментом ДТТА вследствие его жесткого характера, а фрагмент 2,2'-бипиридина может быть использован для хелатирования катионов других переходных металлов, что может быть использовано как дополнительный инструмент модулирования лантанидной люминесценции.

Ключевыми соединениями в синтезе таких лигандов являются 5-арил-2,2'-бипиридины, имеющие бромметильную группу в положениях 5' или 6'. Для получения 6'-

** Раздел выполнен совместно с А.П. Криночкиным

бромметилбипиридинов **59** в качестве исходных соединений были использованы вышерассмотренные сложные эфиры **52**, синтез выполнен в результате последовательных реакций восстановления и нуклеофильного замещения гидроксигруппы спиртов **60** с PBr_3 (схема 13). Помимо этого, предложен альтернативный подход к соединениям **59**, предполагающий промежуточное получение 5-арил-6'-метилбипиридинов **61** через их 1,2,4-триазиновые аналоги **24d** и **62**, для синтеза которых был использован метод 4 (схема 1); исходным соединением является 6-метилпиридин-2-карбальдегид. Дальнейшее радикальное бромирование метильной группы привело к необходимым бромметилбипиридинам **59**. Также показана возможность окисления метильной группы соединений **61** до соответствующих карбоновых кислот **53**, а последующая реакция этерификации привела к эфирам **52**, которые, как указано выше, являются исходными соединениями для получения бромметилбипиридинов **59**. Однако, большое количество стадий, требуемых для реализации этого пути, и низкий общий выход продукта делают этот путь менее привлекательным.

Также необходимо в аспекте синтеза 6-бромметилбипиридинов **59** отметить возможность реализации предложенного выше варианта получения триазинов **62** в результате гетероциклизации гидразонов **26** с иминоэфиром **22d**, полученным на основе 2-метил-6-цианопиридина **23d** (см. раздел 3.1).

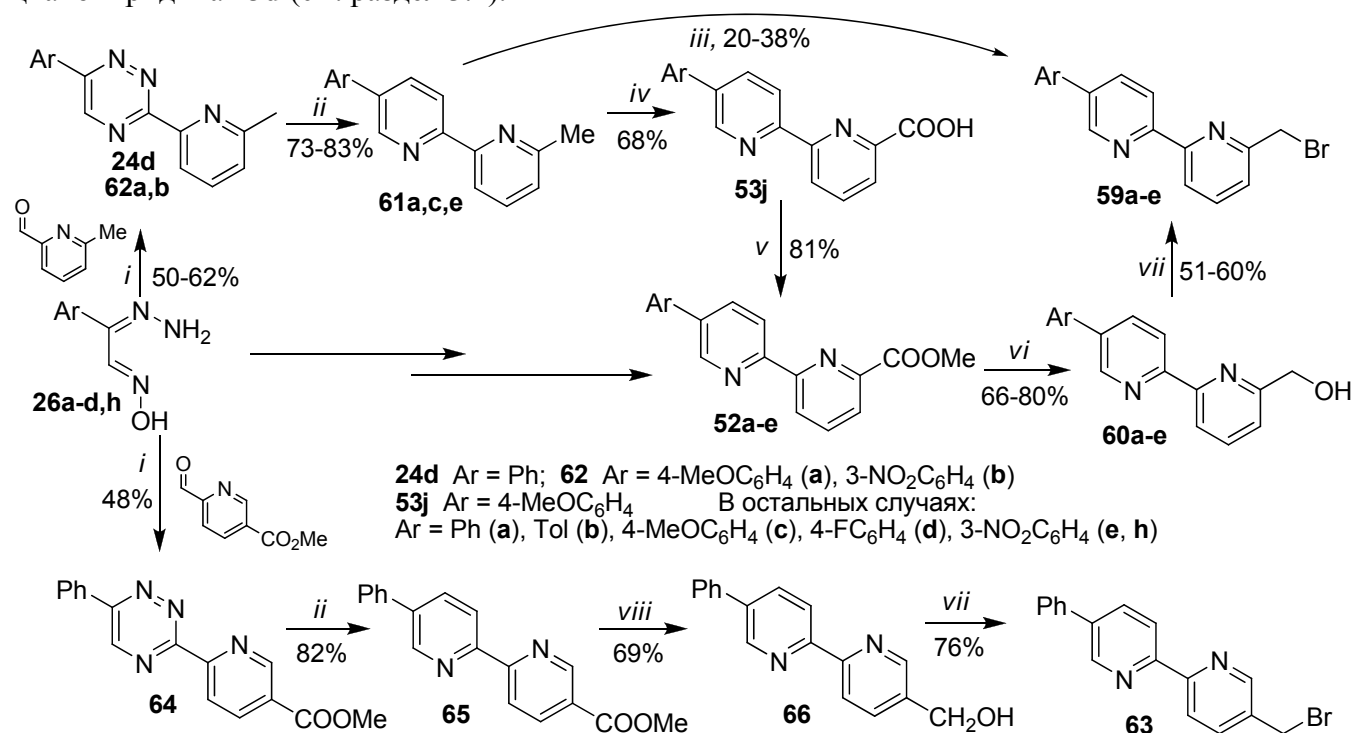


Схема 13. Реагенты и условия: *i*) EtOH, 20 °C, 10 ч, затем AcOH, 118 °C, 5 мин; *ii*) 2,5-норборнадиен, *o*-ксилол, 143 °C, 18 ч; *iii*) NBS, перекись бензоила, CCl₄, 77 °C, 7 ч; *iv*) SeO₂, пиридин, 115 °C, 20 ч; *v*) SOCl₂, 75 °C, 6 ч, затем MeOH, 65 °C; *vi*) NaBH₄, EtOH, 20–78 °C, 4 ч; *vii*) PBr_3 , CH₂Cl₂, 40 °C, 2 ч; *viii*) NaBH₄, EtOH-CHCl₃ (8:1), кипячение, 6 ч, затем EtOH, 78 °C, 4 ч.

Схожим способом были синтезированы 5-арил-5'-бромметил-2,2'-бипиридины **63**. В этом случае метод 4 (схема 1) с применением 5-метоксикарбонилпиридин-2-карбальдегида позволил получить триазин **64** (схема 13). Дальнейшие реакция аза-Дильса-Альдера, восстановление сложноэфирной группы и взаимодействие с PBr_3 привели к необходимому 5-бромметилбипиридину **63**.

Реакция алкилирования по вторичной аминогруппе тетра-*tert*-бутилового эфира ДТТА (в ходе работы был оптимизирован его синтез на основе диэтилентриамин по сравнению с ранее описанным) бромметилбипиридинами **59** привела к образованию эфиров **67** (схема 14). В случае соединения **67e**, имеющего 3-нитрофенильный заместитель, нитрогруппа была затем восстановлена до аминопроизводного **68** в атмосфере водорода в присутствии Pd/C. Аналогичным образом алкилирование 5-бромметилбипиридином **63** позволило получить предшественник дитопного лиганда **69**.

Снятие *tert*-бутильной защиты с карбоксильных групп осуществлялось в 5N соляной кислоте при комнатной температуре с образованием целевых лигандов **70-72** (гидрохлориды). В виде натриевых солей, получаемых *in situ*, они реагируют с хлоридом европия с образованием комплексов **Eu*70-Eu*72** соответственно, состав которых был определен на основании данных элементного анализа и масс-спектрометрии (электроспрей); во всех случаях один лиганд координирован одним катионом европия.

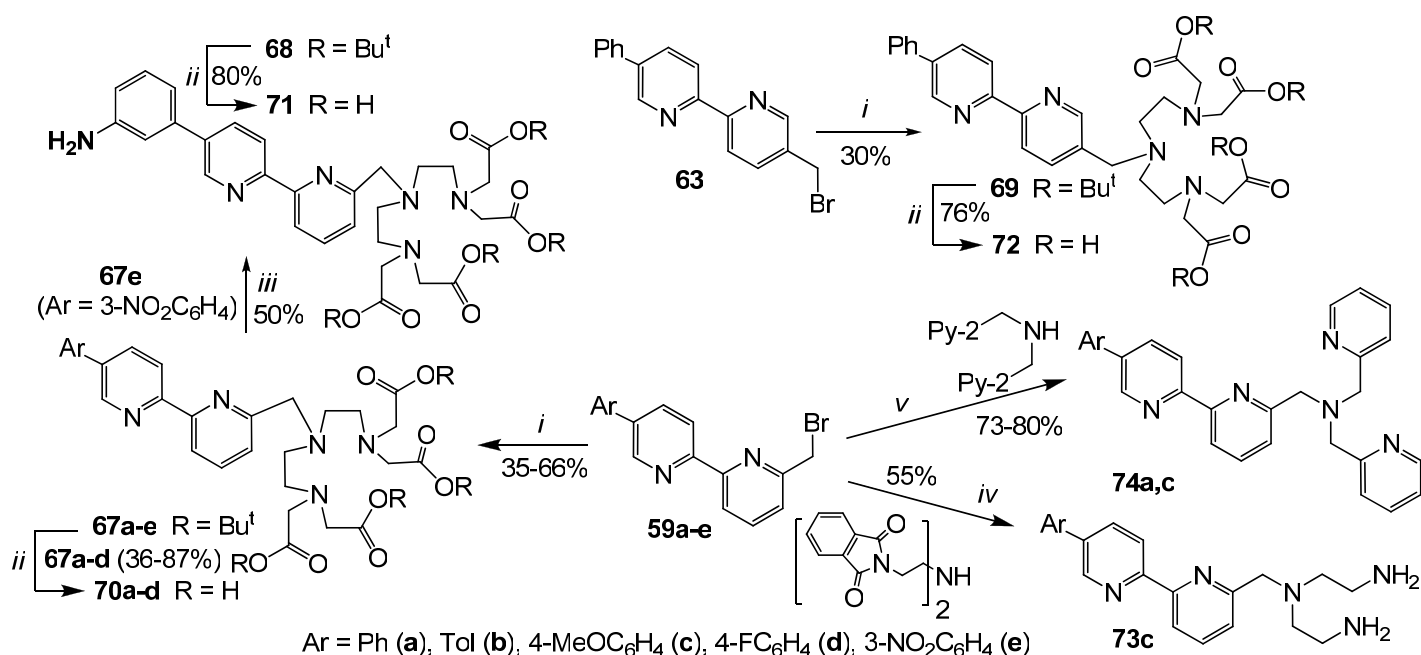


Схема 14. Реагенты и условия: *i*) эфир ДТТА, K₂CO₃, CH₃CN, 82 °C, 10 ч; *ii*) HCl (5N), 20 °C, 12 ч, затем HCl (11N), 20 °C, 2 ч, затем MeCN, 20 °C, 8 ч; *iii*) H₂, Pd/C, метанол, 20 °C, 6 ч; *iv*) K₂CO₃, MeCN, 82 °C, 8 ч, затем HCl (11N), 100 °C, 10 ч; *v*) K₂CO₃, CH₃CN, 82 °C, 8 ч.

Фотофизические характеристики всех полученных комплексов приведены в табл. 6. Их спектры фосфоресценции аналогичны спектрам вышеописанных нейтральных европиевых хелатов, т.к. спектр испускания определяется электронными переходами из возбужденного ⁵D₀-состояния катиона европия. Природа ароматического заместителя и в этом случае оказывает влияние на квантовую эффективность фосфоресценции; максимальный квантовый выход (17%) показал комплекс **Eu*70d** с 4-фторфенильным заместителем, что коррелирует со свойствами нейтральных хелатов, описанных выше. Существенно меньший квантовый выход фосфоресценции (0.34%) наблюдается для комплекса **Eu*72**, где бипиридин не участвует в хелатировании катиона лантанида.

Отдельного обсуждения заслуживает комплекс **Eu*71**, имеющий аминогруппу (которая может быть превращена в изотиоцианатную непосредственно перед конъюгацией с биологической молекулой), поскольку он является предшественником фосфоресцентной метки. Данный хелат показал квантовый выход фосфоресценции 0.6% при времени жизни 0.7 мс, т.е. данные параметры являются приемлемыми с точки зрения его потенциального практического применения с учетом использования техники разрешения во времени.

Сравнение времени жизни люминесценции европиевых комплексов, измеренных в воде и D₂O, позволяет оценить число координированных молекул воды, рассчитывая параметр *q* по следующей формуле: $q = A'((1/\tau_{H_2O} - 1/\tau_{D_2O}) - 0.25)$, где τ_{H_2O} и τ_{D_2O} – измеренные времена жизни соответственно в воде и D₂O в мс; A' – нормирующий коэффициент, принимаемый равным 1.2 для европиевых комплексов. Выполненные расчеты показывают (табл. 6), что в комплексах **Eu*70** и **Eu*71** координационная вода отсутствует. В случае же комплекса **Eu*72** в координационной сфере катиона европия имеются две молекулы воды, за счет чего и имеет место тушение люминесценции (это является также косвенным подтверждением структуры данного хелата).

Как было уже указано выше, лиганд **72**, имеющий остаток ДТТА в положении 5' бипиридина, является дитопным, т.е. комплекс **Eu*72** имеет свободный фрагмент бипиридина. В

ходе работы было изучено влияние хелатирования ряда катионов других переходных металлов (Co^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} и Cu^{2+}) данным фрагментом на люминесцентные свойства хелата. При этом наиболее длинноволновый сдвиг максимума поглощения (от 304 до 330 нм) имеет место в присутствии катионов меди(II). Что касается люминесцентного отклика, то добавление катионов Cu^{2+} или Ni^{2+} вызывает тушение как флюоресценции, так и фосфоресценции, а добавление Zn^{2+} вызывает существенное усиление флюоресценции при практически неизменной интенсивности фосфоресценции.

Табл. 6. Фотофизические характеристики комплексов **Eu*70 – Eu*72**

Комплекс	Аг	Поглощение, λ_{max} , нм (ϵ , $10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^a	Φ^b	$\tau_{\text{H}_2\text{O}}$, мс ^c	$\tau_{\text{D}_2\text{O}}$, мс ^d	q^e
Eu*70a	Ph	278 (6.57), 327 (12.02)	0.10	0.80	1.30	0.27
Eu*70b	Tol	281 (5.9), 331 (11.5)	0.15	1.10	1.90	0.16
Eu*70c	4-MeOC ₆ H ₄	261 (5.5), 339 (12.1)	0.11	0.95	1.53	0.18
Eu*70d	4-FC ₆ H ₄	279 (6.4), 327 (11.22)	0.17	1.10	1.90	0.16
Eu*71	3-NH ₂ C ₆ H ₄	244 (6.38), 325 (10.08)	0.006	0.60	0.70	-0.01
Eu*72	Ph	304 (9.4)	0.0034	0.369	1.734	2.26

^aВ водном растворе при комнатной температуре; ^bквантовый выход фосфоресценции (рассчитан с использованием в качестве стандарта $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$); ^cвремя жизни люминесценции в воде; ^dвремя жизни люминесценции в D_2O ; ^eрасчетный параметр, соответствующий количеству молекул воды в первой координационной сфере катиона европия

4.2 Люминесцентные индикаторы на катионы цинка на основе 5-арил-2,2'-бипиридинов

Цинк(II) играет важную роль во многих биологических процессах, и определение его содержания может использоваться для их анализа. Ранее в ряде публикаций было показано, что люминесценция многих производных полипиридинов показывает отклик на добавление катионов Zn^{2+} . Однако, его селективность зачастую является невысокой, поскольку добавление ряда катионов других металлов (например, Cu^{2+} , Co^{2+}) вызывает существенное тушение их люминесценции, в т.ч. в присутствии катионов цинка. Нами для повышения данной селективности получены 5-арил-2,2'-бипиридины, имеющие в положении 6' остатки дипиколиламина или диэтилентриамина, присоединенные через метиленовый мостик.

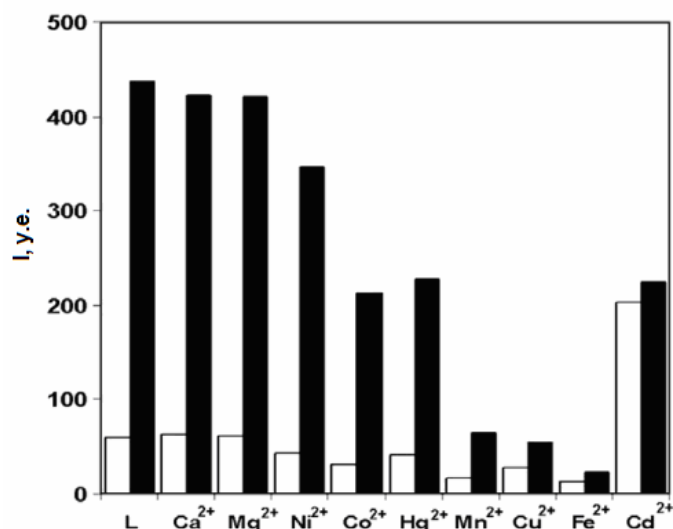


Рис. 10. Изменение интенсивности люминесценции **74a** (10^{-5} M) при 391 нм в присутствии 1 экв. катиона металла (□ в отсутствие Zn^{2+} ; ■ в присутствии 1 экв. Zn^{2+}) (H_2O -MeCN (98:2), 25 мМ HEPES, 0.1 М NaCl, 25 °C, возбуждение при 313 нм). L соответствует люминесценции свободного лиганда.

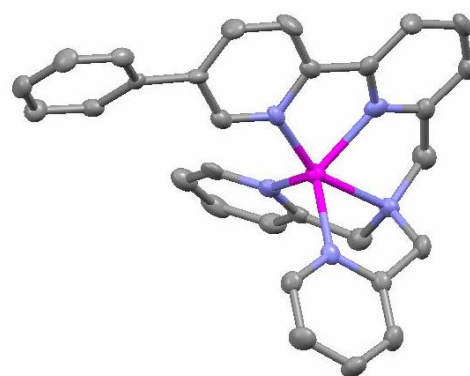


Рис. 8. Молекулярная структура комплексного катиона $[\text{Zn}(\text{74a})]^{2+}$

С целью синтеза целевых лигандов **73** и **74** была использована реакция алкилирования дипиколиламина или дифталилдиетилентриамина (с последующим снятием фталильной защиты

в соляной кислоте) вышерассмотренными бромметилбипиридинами **59** (схема 14). Кроме этого, получены и охарактеризованы цинковые комплексы новых лигандов состава $[\text{Zn}(\text{L})](\text{ClO}_4)_2$, а в случае комплекса лиганда **74a** структура была исследована методом РСА. Согласно полученным данным, координационное число цинка равняется пяти, в координации участвуют все атомы азота дипиколиламинового фрагмента и бипиридина (рис. 8).

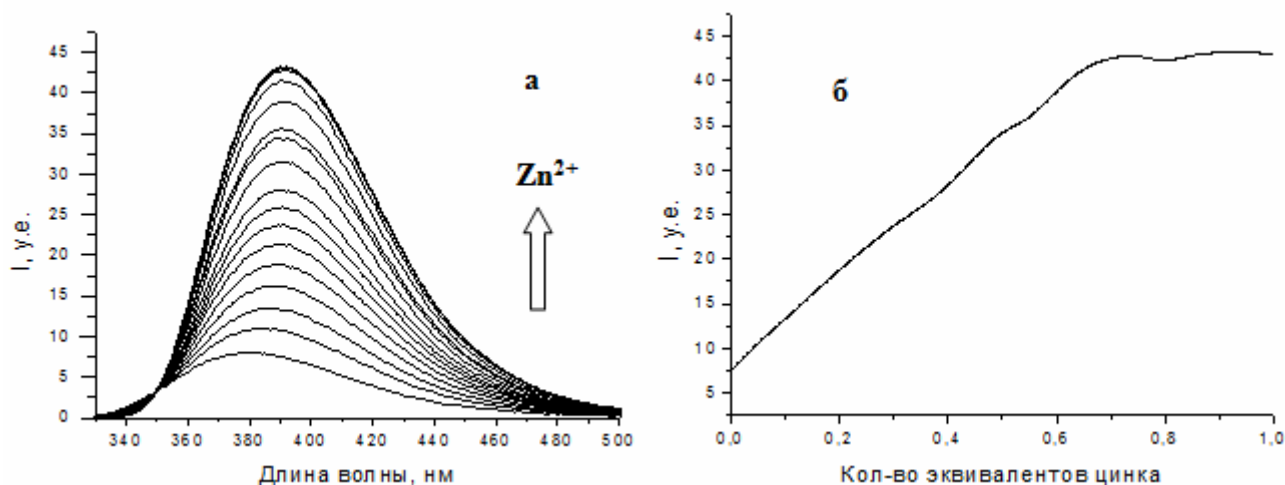


Рис. 9. (а) Спектры флюоресценции **74a** (10^{-5} М) при титровании $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ ($\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ (98:2), 25 мМ НЕРЕС, 0.1 М NaCl , 25 °С, возбуждение при 313 нм); (б) влияние количества добавленного $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ на интенсивность испускания **74a** (10^{-5} М) в максимуме испускания комплекса (391 нм).

Первичное изучение фотофизических свойств новых лигандов и их цинковых комплексов в ацетонитрильных растворах показало, что наибольшее возрастание квантовой эффективности флюоресценции при образовании комплекса наблюдается для лиганда **74a** (от 0.6% до 21%). И хотя самую интенсивную флюоресценцию показывает комплекс $[\text{Zn}(\text{74c})](\text{ClO}_4)_2$ (квантовый выход 94%), высокая интенсивность собственной люминесценции (квантовый выход 12%) делает лиганд **74c** менее предпочтительным индикатором, чем **74a**. Вследствие этого именно для лиганда **74a** было изучено изменение интенсивности люминесценции при титровании перхлоратом цинка его водного раствора (НЕРЕС буфер, $\text{pH} = 7.4$) при возбуждении в изобестической точке спектров поглощения (313 нм) (рис. 9). При этом имеет место 5.5-кратное увеличение интенсивности флюоресценции при незначительном красном сдвиге максимума испускания.

Также было изучено влияние катионов других металлов на изменение люминесценции лиганда **74a** в присутствии и отсутствии ионов цинка (рис. 10). Было найдено, что катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} не оказывают влияние на люминесценцию цинкового комплекса. В присутствии Co^{2+} и Hg^{2+} отклик на ионы цинка уменьшается, но это принципиально не препятствует его определению. Добавление Cu^{2+} , Fe^{2+} и Mn^{2+} практически тушит люминесценцию как в присутствии, так и в отсутствии Zn^{2+} . Примечательна высокая селективность по отношению к цинку в присутствии Ni^{2+} . Лиганд **74a** не показал Zn/Cd селективности.

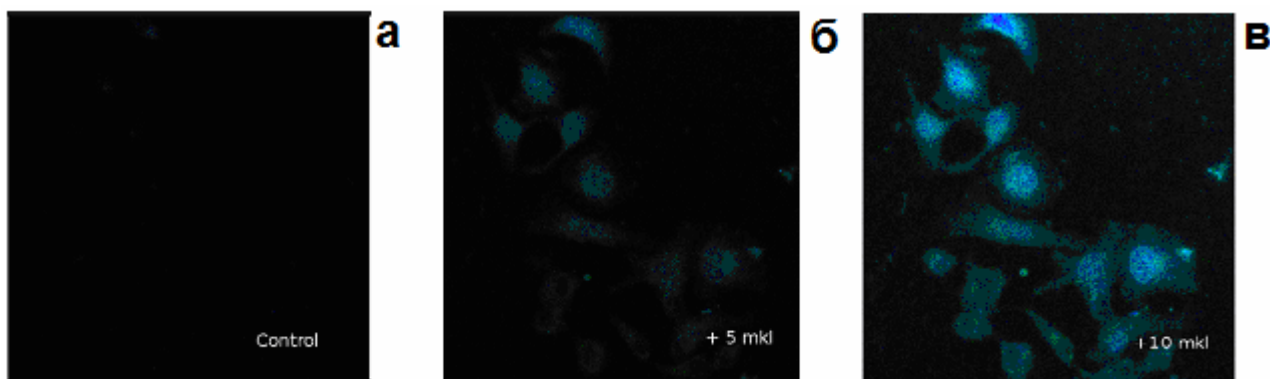


Рис. 11. Люминесценция соединения **74c** в составе клеток HeLa до (а) и после добавления ацетата цинка (водный раствор, 0.013 М) в количестве 5 мкл (б) и 10 мкл (в); съемка производилась на конфокальном микроскопе

Также следует отметить, что лиганд **74c** может быть использован для люминесцентного определения катионов цинка *in vitro* в составе клеток HeLa (рис. 11)^{††}. Применение именно соединения **74c** обусловлено тем фактом, что в случае **74a** имеет место относительно низкий максимум поглощения, не подходящий для возбуждения люминесценции лазером с длиной волны 405 нм.

5 Получение 5-(3-аминофенил)-2-(гет)арилпиридинов

В продолжение развития тематики получения лигандов, металлокомплексы которых представляют интерес с точки зрения использования в качестве флуоресцентных меток, нами предложен оригинальный синтетический подход к получению 2-(гет)арилпиридинов (в т.ч. 2,2'-бипиридина), имеющих 3-аминофенильный заместитель в положении C5 (такие лиганды интересны, например, с точки зрения получения люминесцентных комплексов с катионами металлов платиновой группы).

Изначально предполагалось для достижения поставленной цели синтезировать 5-нитрофенилтриазины **75** с дальнейшим восстановлением нитрогруппы после проведения реакции аза-Дильса-Альдера. Однако, при использовании ранее описанной (*Tetrahedron Lett.*, **2008**, *64*, 4096) методики получения циклопентено[с]пиридинов исходя из 1,2,4-триазинов, заключающейся во взаимодействии с енаминами при 200 °С в отсутствие растворителя в инертной атмосфере, было неожиданно обнаружено, что наряду с трансформацией 1,2,4-триазинового цикла в пиридиновый реализуется еще и восстановление нитрогруппы в составе ароматического заместителя до аминогруппы с образованием продуктов **76** (схема 15). При этом потребовалась пролонгация процедуры по сравнению с ранее описанной (до 4 ч вместо 3 ч), иначе в составе реакционной массы фиксировалось небольшое количество соответствующего (3-нитрофенил)содержащего циклопентено[с]пиридина (до 5%). Следует отметить, что в ходе реакции имеет место существенное осмоление реакционной массы; ее состав представляет собой сложную смесь соединений. Однако продукты **76** могут быть выделены в результате последовательной экстракции 5N соляной кислотой в виде гидрохлоридов и дихлорметаном в виде оснований.

При изучении границ применимости обнаруженной реакции было найдено, что в случае использования менее активного диенофила, а именно 1-морфолиноциклогексена, имеют место более низкие выходы анилин-замещенных пиридинов **76e,f** (17-24%), а при введении в положение C3 исходного 1,2,4-триазина электронодонорного остатка 4-метоксифенила в составе продуктов в небольшом количестве был обнаружен еще и 6-(3-аминофенил)-1,2,4-триазин **77**, что свидетельствует о том, что восстановление нитрогруппы и реакция аза-Дильса-Альдера не являются связанными друг с другом процессами.

Предположительно енамин выступает восстановителем в данном превращении, восстановление нитрогруппы реализуется благодаря высокой температуре и инертной атмосфере (в отсутствие кислорода). В пользу данного предположения свидетельствуют литературные данные (*Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1521), когда при проведении схожей реакции в растворе 1,4-диоксана при кипячении в воздушной атмосфере с избытком енамина наблюдается лишь превращение 1,2,4-триазинового цикла в пиридиновый при отсутствии каких-либо трансформаций нитрогруппы. Помимо этого, необходимо отметить опубликованный ранее пример использования енаминов в качестве восстановителей нитрогруппы в составе замещенных нитробензолов (*Chemistry & Industry*, **1967**, *52*, 2171).

Положение 3-нитрофенильного заместителя в цикле 1,2,4-триазина не оказывает какого-либо влияния на характер протекания процесса, соответствующие 3-аминофенилпроизводные **78**, **79** были получены во всех случаях (схема 16). Однако, местоположение нитрогруппы в ароматическом заместителе влияет на характер протекающего процесса. Так, при использовании 1,2,4-триазинов, содержащих 4-нитрофенильный заместитель (например, **75e**), не удается получить соответствующие *para*-аминофенилзамещенные пиридины, вместо этого имеет место образование сложной смеси продуктов (схема 16). Пониженная реакционная способность нитрогруппы в этом случае объясняется тем, что ее при *para*-расположении имеет место

^{††} Автор благодарит А.С. Минина, к. ф.-м.н. Л.Т. Смолюка, к.б.н. М.В. Улитко и Н.В. Словеснову за проведение экспериментов с культурой клеток HeLa

сопряжение со всей системой 3-(гет)арил-1,2,4-триазина, вследствие чего ее способность к восстановлению заметно снижается, тогда как при *мета*-расположении такое сопряжение невозможно.

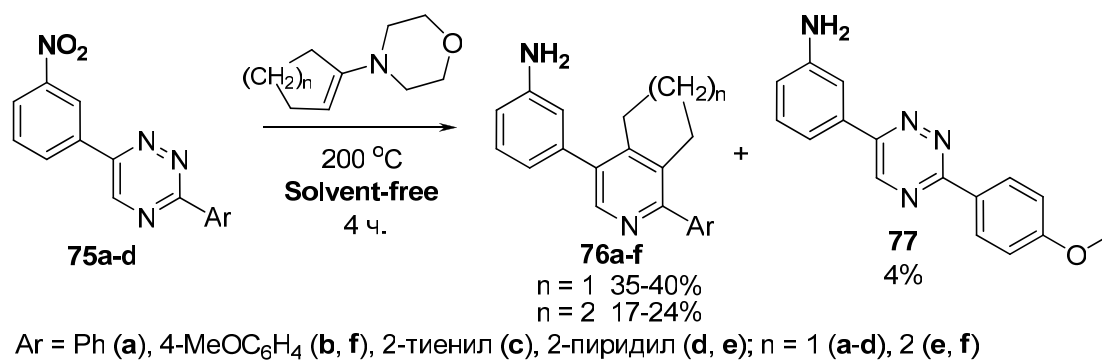


Схема 15

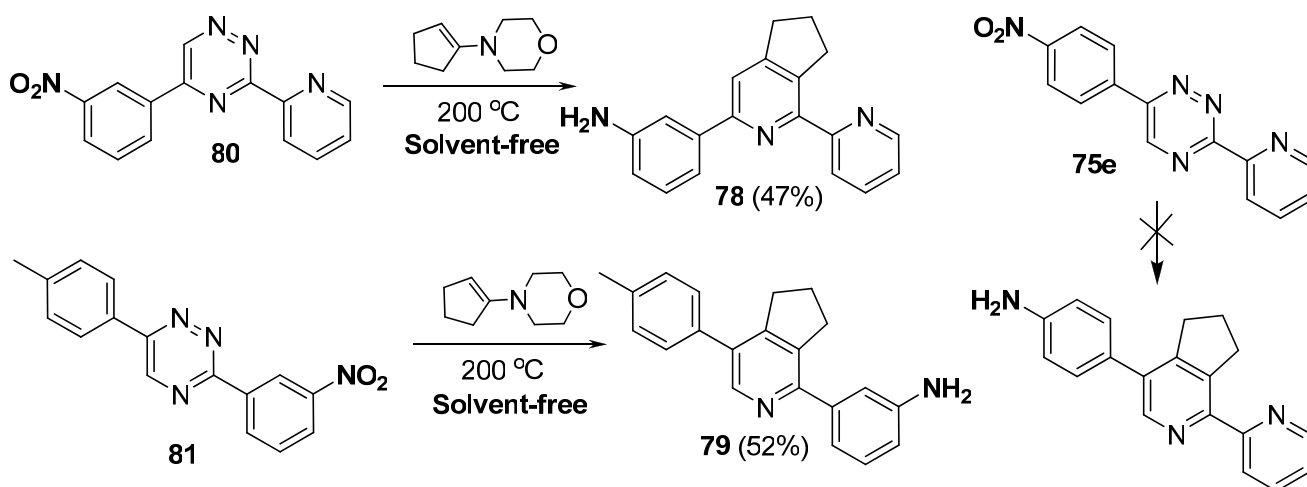


Схема 16

Как было указано выше, соединения **76** являются лигандами для катионов переходных металлов. На примере соединения **76c** (N^{^C}-лиганд) был получен платиновый комплекс **82**, включающий в качестве вспомогательного лиганда ацетилацетон; синтез был выполнен согласно ранее описанной для схожих соединений процедуре (*Tetrahedron Lett.*, 2008, **64**, 4096) (схема 17). А именно, димерный комплекс, полученный в результате реакции **76c** и K₂[PtCl₄], был трансформирован в *dms*o-комплекс **83** путем кратковременного нагрева в ДМСО. Целевой *acac*-комплекс **82** был получен в результате взаимодействия **83** с ацетилацетонатом натрия, для его очистки использовалась флэш-хроматография, а его структура подтверждена данными РСА (рис. 12).

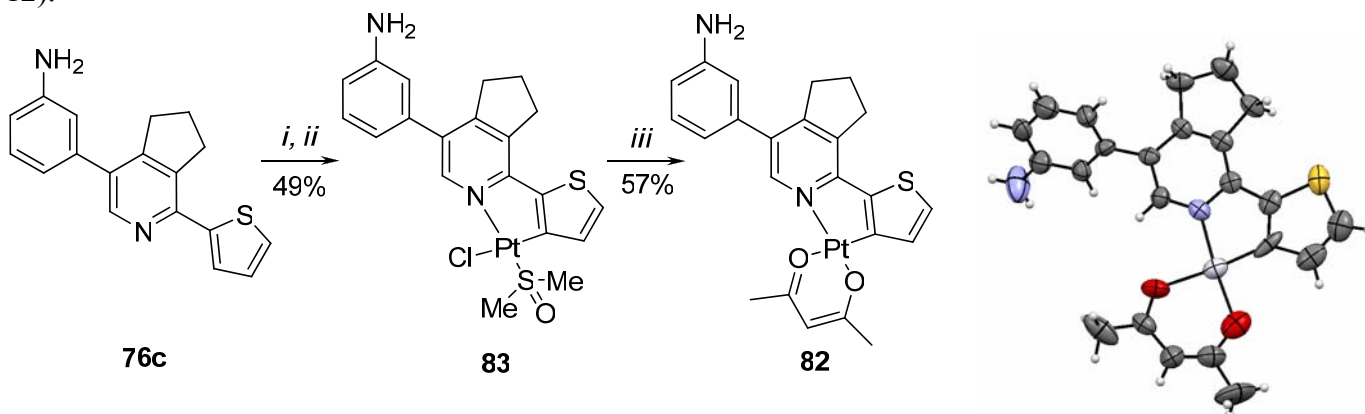


Схема 17. Реагенты и условия: *i*) K₂[PtCl₄], AcOH, 118 °C, 10 ч; *ii*) DMSO, 189 °C, 5 мин; *iii*) ацетилацетонат натрия моногидрат, ацетон, 56 °C, 12 ч. Рис. 12. Кристаллическая структура комплекса **82**

Комплекс **82** показал наличие малоинтенсивной люминесценции, типичной для подобных хелатов, время жизни люминесценции составляет 3 мкс, что является несколько меньшим значением по сравнению с аналогичными комплексами, не имеющими в своем составе аминогруппы.

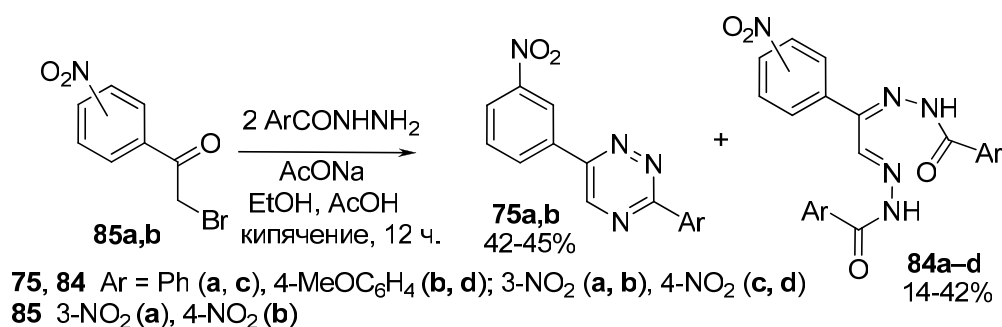


Схема 18

При синтезе ряда нитрофенил-замещенных по положению С6 1,2,4-триазинов **75** было использовано взаимодействие производных 2-бромацетофенона с двумя эквивалентами гидразидов карбоновых кислот (т.е. метод 2, схема 1). При этом нами было зафиксировано образование еще и побочных продуктов этой реакции, а именно производных дигидразонов фенилглиоксаля **84** (схема 18). Так, в случае использования в качестве исходного соединения 2-бром-3'-нитроацетофенона **85a** направление реакции зависит от условий проведения процесса: при использовании инертной атмосферы возрастает доля целевого 1,2,4-триазина **75**, при проведении реакции в воздушной атмосфере растет доля дигидразона **84**. При применении 4-нитрофенилсодержащего бромацетофенона **85b** основным продуктом является дигидразон **84** в обоих случаях. Ранее соединения, подобные **84**, как продукты аналогичной реакции были заявлены лишь в единичных публикациях.

6 Получение функционализированных 2,2'-бипиридинов в результате последовательного использования реакций нуклеофильного замещения водорода и аза-Дильса-Альдера

Ранее д.х.н. Д.Н. Кожевниковым и к.х.н. В.Н. Кожевниковым была предложена эффективная стратегия получения 2,2'-бипиридинов с широкими возможностями их функционализации за счет последовательных нуклеофильного замещения водорода в ряду 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов или их 4-оксидов и дальнейшего превращения триазинового цикла в пиридиновый. В рамках данной работы эта стратегия была использована для получения новых функционализированных 2,2'-бипиридинов, труднодоступных при использовании других синтетических подходов.

6.1 Получение 2,2'-бипиридинов с остатками ароматических аминов в положении С6^{††}

Производные 2,2'-бипиридинов, имеющие в положении С6 остатки ароматических аминов, представляют практический интерес в качестве потенциально биоактивных соединений, а также флуорофоров и лигандов, металлокомплексы на основе которых в ряде случаев интересны своими фотофизическими свойствами. Нами предложен оригинальный синтетический подход к таким соединениям.

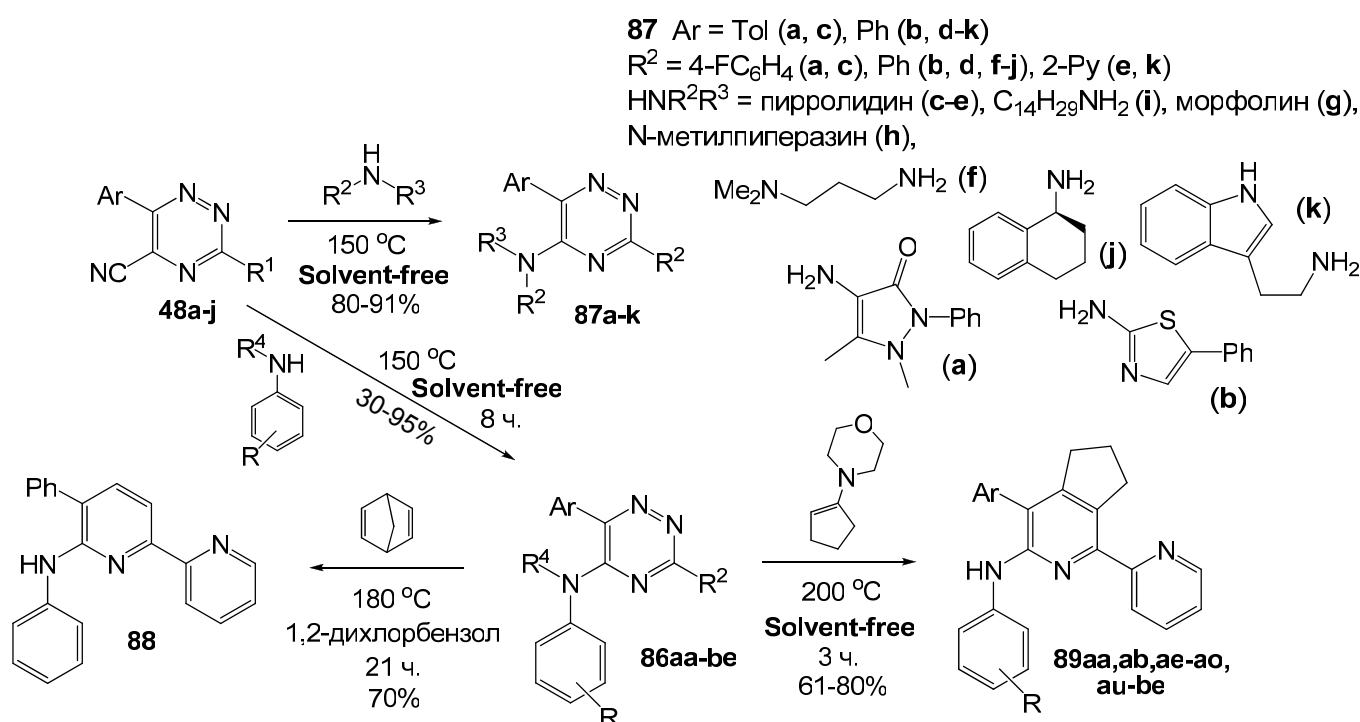
Известно, что цианогруппа в положении С5 1,2,4-триазинов, которая может быть легко введена в результате нуклеофильного замещения водорода, далее замещается на остатки различных нуклеофилов, в частности, алифатических аминов, спиртов, СН-активных соединений и т.д. Нами впервые для этой цели были использованы производные анилина.

Ранее (*ЖОрХ*, 2000, 36, 780) было заявлено, что данная реакция не может быть реализована с ароматическими аминами в отличие от алифатических, для которых она проводилась или в самом амине, или в среде таких растворителей, как, например, 1,4-диоксан.

^{††} Раздел выполнен совместно с Е.С. Старновской и Я.К. Штайцем

Однако, нами было показано, что такое взаимодействие легко может быть реализовано в условиях отсутствия растворителя при температуре 150 °С в инертной атмосфере (схема 19). Продукты **86** были получены практически с количественными выходами, что доказывает общую применимость данных условий реакции для подобных синтезов: в ходе работы не наблюдалось никакого влияния на выходы продуктов природы заместителей в положениях С3 и С6 1,2,4-триазина.

В дальнейшем было изучено влияние заместителей в составе анилинов на протекание процесса. Так, практически во всех случаях эта реакция протекала гладко, введение различных остатков (как электронодонорных, так и электронакцепторных) в состав анилина не приводило к каким-либо особенностям ее проведения. Исключение составили реакции с 4-аминобензонитрилом и 2-нитроанилином. В первом случае для получения продукта **86ae** потребовалось пролонгированное проведение процесса в течение 15 ч, что, вероятно, связано с возможностью существования этого анилина в виде двух таутомерных форм, что уменьшает нуклеофильность аминогруппы. В случае 2-нитроанилина реакцию осуществить не удалось. Вероятно, электронакцепторное влияние нитрогруппы в положении С2 по отношению к аминогруппе слишком сильно понижает ее нуклеофильность.



48 Ar = Ph (a, f, h), Tol (b, g, i, j), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-FC₆H₄ (d), 2-тиенил (e)

R¹ = 2-Py (a-e), Ph (f), Me (g), 2-тиенил (h), 2-фурил (i), 4-FC₆H₄ (j)

86, 89 Ar = Ph (aa, af-ah, am, aq, as, az, bb, bd, be), Tol (ab-ae, ai, an, ap, ar, at, au, ay),

4-MeOC₆H₄ (aj, av), 4-FC₆H₄ (ak, aw, ba, bc), 2-тиенил (al, ao, ax)

R¹ = 2-Py (aa-ap, au-be), Ph (aq), Me (ar), 2-тиенил (as), 2-фурил (at)

R = H (aa, ab, ap-at), 4-COOEt (ac), 4-NO₂ (ad), 4-CN (ae), 2-Cl (af), 3-Cl (ag), 2-MeO (ah, ai, ak, al),

4-MeO (aj, an, ao), 4-Me (am), 4-F (au-ax), 3-Cl-4-F (ay), 3,4-diF (az, ba), 2,3,4-triF (bb, bc),

3,4,5-triF (bd), 2,3,4,5-tetraF (be)

R⁴ = Ph (ap), H (в остальных случаях)

Схема 19

Отдельного рассмотрения заслуживают реакции 5-циано-1,2,4-триазинов с (поли)фторсодержащими анилинами. Так, в большинстве случаев они протекают гладко с образованием соответствующих продуктов **86**. Однако, было найдено, что 2-нитро-4,5-дифтор-, 2,3,5,6-тетрафтор- и пентафторанилин в данную реакцию не вступают. В первом случае данный результат коррелирует со свойствами 2-нитроанилина, который также не образует продуктов замещения цианогруппы. В случае 2,3,5,6-тетрафтор- и пентафторанилина, вероятно, отрицательный индуктивный эффект двух атомов фтора в *орто*-положениях по отношению к

аминогруппе затрудняет данное взаимодействие. При этом необходимо отметить, что присутствие атомов фтора в *мета*- или *пара*-положениях, а также одного атома фтора в *орто*-положении не оказывает какого-либо влияния на возможность замещения цианогруппы.

Наряду с первичными ароматическими аминами нами была осуществлена модификация положения С5 1,2,4-триазинов остатками вторичных ароматических аминов. При этом было найдено, что остаток, например, *N,N*-дифениламина может быть введен только при использовании более жестких условий (180 °С) по сравнению с первичными ароматическими аминами и пролонгированной процедуры синтеза (20 ч). Выход продукта **86ар** составил лишь 30% после его очистки колоночной хроматографией. Тем не менее, поиск альтернативы данному методу получения **86ар**, по нашему мнению, выглядит крайне затруднительным.

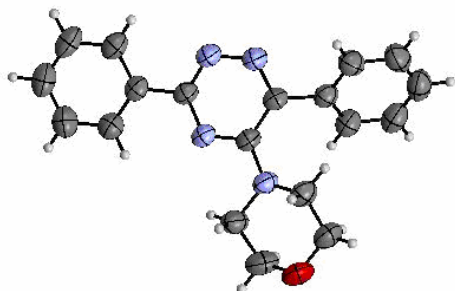


Рис. 13. Кристаллическая структура соединения **87g**

Следует отметить, что в аналогичных условиях оказалось возможным и замещение цианогруппы в составе триазинов на остатки аминосодержащих пятичленных гетероциклов, а также алифатических аминов (получение продуктов **87**, схема 19) (структура соединения **87g** была подтверждена данными РСА, рис. 13). Последний случай можно рассматривать как альтернативную процедуру получения 1,2,4-триазинов с остатками аминов в положении С5 по сравнению с ранее описанными (Кожевников В.Н. Дис. ... канд. хим. наук, 2000).

На следующем этапе работы было реализовано превращение триазинового цикла соединений **86** в пиридиновый за счет реакции аза-Дильса-Альдера с 1-морфолиноциклопентеном в отсутствие растворителя при 200 °С в инертной атмосфере, как уже было выше описано в рамках данной работы. В этом случае никаких особенностей протекания процесса в зависимости от природы введенных заместителей в состав соединений **86** отмечено не было. Для проведения реакции с 2,5-норборнадиеном, что показано на примере синтеза продукта **88**, потребовалось использование также достаточно жестких условий, а именно длительного кипячения в 1,2-дихлорбензоле. Структура соединений **89an**, **89ae** и **89au** была подтверждена данными РСА (рис. 14).

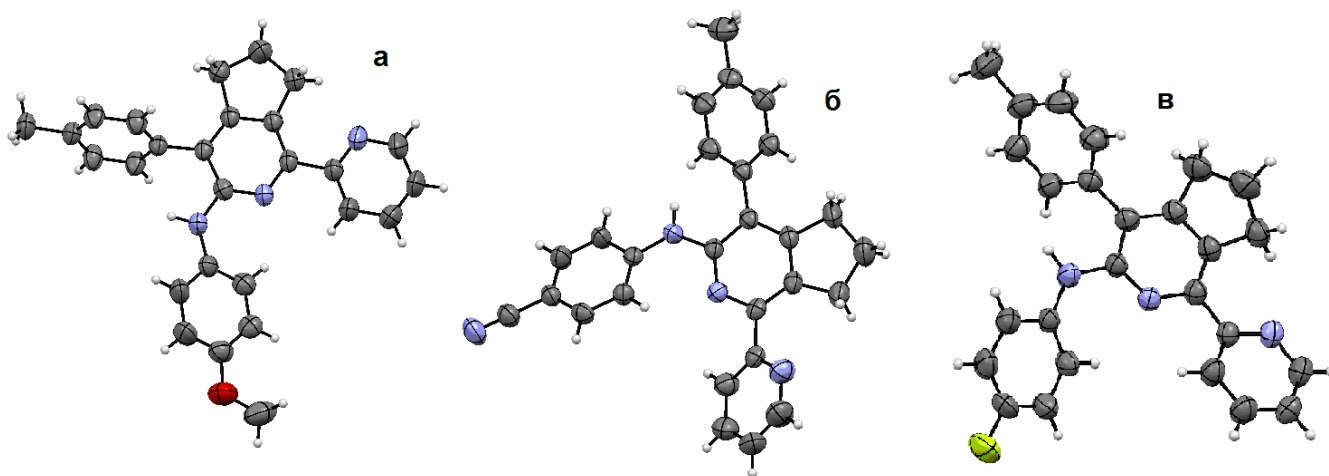


Рис. 14. Кристаллическая структура соединений **89an** (а), **89ae** (б) и **89au** (в)

Нами показана возможность расширения системы сопряжения 6-ариламино-2,2'-бипиридинов за счет модификации остатка анилина. При этом было установлено, что такие соединения, как 4-аминобифенил **90a** или 1-аминонафталин **90b** не вступают в реакцию *ipso*-замещения цианогруппы в описанных выше условиях (схема 20). Это, вероятно, связано с сопряжением аминогруппы с двумя ароматическими кольцами, в результате чего ее нуклеофильность существенно понижается. Данный факт подтверждается тем, что 3-аминобифенил **90c** и его производные (в которых такое сопряжение невозможно) вступают в реакцию *ipso*-замещения цианогруппы в 1,2,4-триазилах с образованием продуктов **91**. Далее

посредством реакции аза-Дильса-Альдера с 1-морфолиноциклопентеном были получены целевые 2,2'-бипиридины **92** с расширенной системой сопряжения.

Предложен также альтернативный подход к 2,2'-бипиридинам **92**. На начальном этапе нами использовалось *in situ*-замещение цианогруппы 1,2,4-триазинов **48** на остаток 3- или 4-броманилина, и последующей реакцией аза-Дильса-Альдера с 1-морфолиноциклопентеном были получены бипиридины **93**. Дальнейшее кросс-сочетание по Сузуки приводит к необходимым лигандам **92**. В данном случае для успешной реализации этой реакции важен выбор системы растворителей: для гладкого ее протекания необходимо использовать смесь ТГФ и воды.

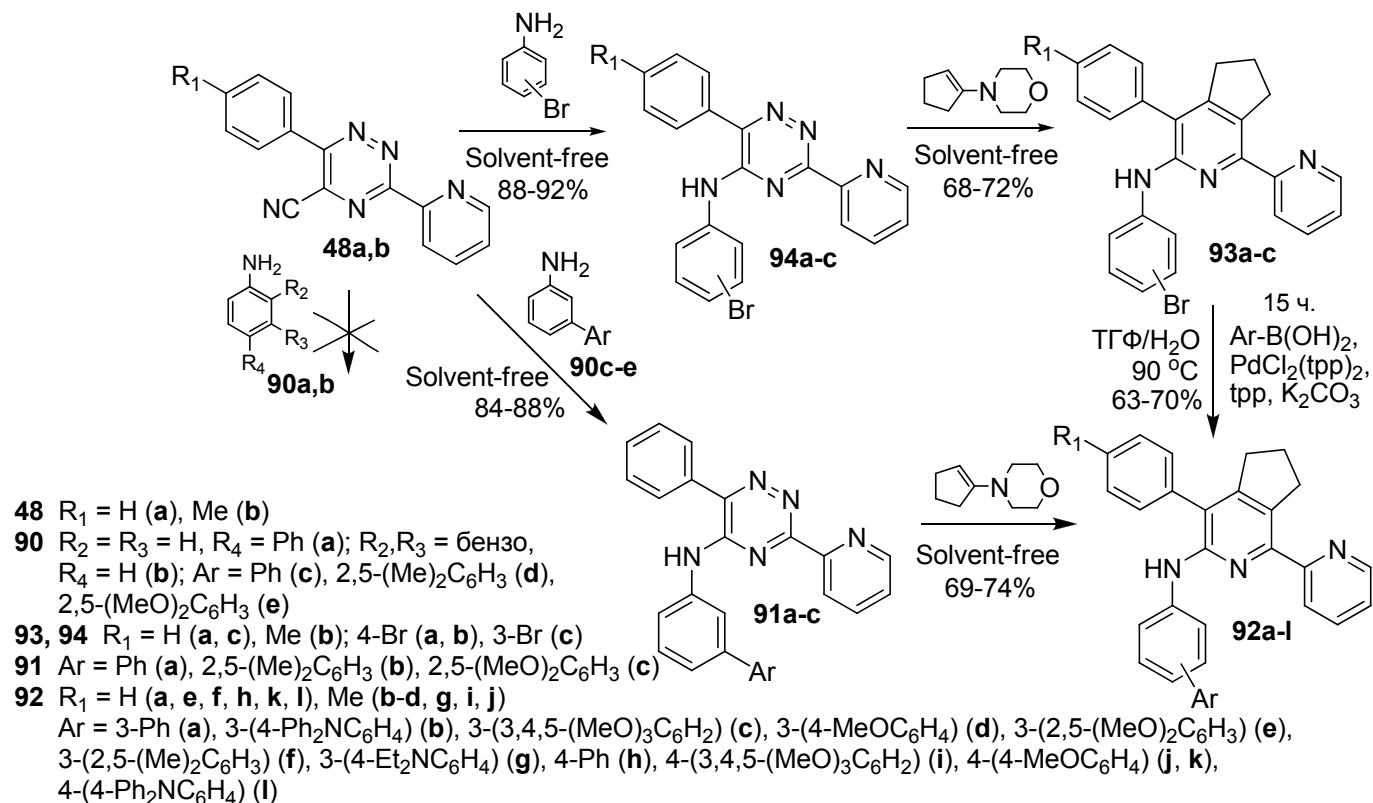


Схема 20

Табл. 7. Фотофизические свойства некоторых соединений **89** и **92**

№	λ_{abs} , нм ^a	λ_{em} , нм ^b	Φ , % ^c	№	λ_{abs} , нм ^a	λ_{em} , нм ^b	Φ , % ^c
89ae	316	417	45.3	89be	294, 336	405	65.1
89af	348	418	51.7	89bc	340	416	67.0
89ab	295, 356	445	48.3	89ba	350	429	53.9
89aa	258, 285, 354	446	46.1	89ay	256, 285, 351	430	58.9
89ai	261, 280 _{пл.} , 309, 354	453	34.4	89au	257, 282 _{пл.} , 353	447	52.8
88	358	454	42.0	92b	258, 300, 335 _{пл.}	444	47.5
89ah	259, 309, 359,	462	28.1	92c	294, 358	444	37.6
89am	259, 287, 359	469	27.9	92d	260, 356	446	44.1
89al	265, 303, 364	472	20.7	92g	250, 259, 300, 364 _{пл.}	452	33.1
89aj	362	497	8.2	92k	246, 279, 318	481	1.65
89an	262, 289 _{пл.} , 362	498	3.8	92l	247, 279, 322	505	3.2

^a Максимум поглощения в MeCN при комнатной температуре; ^b максимум испускания в MeCN при комнатной температуре; ^c абсолютные квантовые выходы были измерены на спектрофлуориметре Horiba-Fluoromax-4

При изучении фотофизических свойств новых 2,2'-бипиридинов с остатками анилинов **88**, **89** и **92-93**, найдено, что в растворе ТГФ они обладают интенсивной флуоресценцией в диапазоне максимумов испускания 405-516 нм (табл. 7). Введение остатков анилинов привело к существенному батохромному смещению максимумов как поглощения, так и испускания по сравнению с 5-арил-6-Н-2,2'-бипиридинами, при этом батохромный сдвиг увеличивается при

усилении электронодонорного характера заместителя в составе остатка анилина. Что касается квантовых выходов люминесценции новых люминофоров, то их значения находятся в диапазоне 1.7-67%, максимальное значение наблюдалось для соединения **89bc** с остатком 2,3,4-трифторанилина. Введение дополнительных ароматических заместителей в состав остатка анилина не привело к существенному изменению фотофизических свойств. Для соединения **89ai** показано наличие положительного сольватохромизма.

Общей закономерностью новых 2,2'-бипиридинов с остатками анилинов является то, что при достижении батохромного смещения максимума испускания за счет введения электронодонорных групп в состав остатка анилина наблюдается заметное уменьшение квантовых выходов люминесценции. Таким образом, вышерассмотренные люминофоры на основе диарилсодержащих бипиридинов или пиридилхинолинов (см. разделы 3.2 и 3.3) более перспективны с точки зрения возможностей настройки их фотофизических свойств.

6.2 Получение 2,2'-бипиридинов с остатками электронодонорных заместителей^{§§}

Исходя из возможности успешной реализации реакции аза-Дильса-Альдера в случае 5-ариламино-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов нами были исследованы возможности использования подобных превращений в ряду 1,2,4-триазинов, включающих фрагменты алифатических аминов в положении С5. В качестве модельного соединения был опробован 5-(пирролидин-1-ил)-1,2,4-триазин **87e**, в качестве диенофилов использованы 2,5-норборнадиен и 1-морфолиноциклопентен.

В результате было показано, что при применении 1-морфолиноциклопентена в условиях «solvent-free» при 200 °С продукт реакции аза-Дильса-Альдера **95a** может быть получен при более длительном проведении процесса (в течение 8 ч), чем в случае 5-ариламино-1,2,4-триазинов **86** (схема 21). Что касается использования 2,5-норборнадиена, то попытки проведения реакции в классическом варианте, т.е. при кипячении в высококипящих органических растворителях (*o*-ксилол, 1,2-дихлорбензол) не привели к получению желаемого продукта **96a**. Однако, согласно литературным данным, для проведения таких реакций возможно использование условий повышенного давления (автоклав), что и было нами опробовано. В результате при проведении реакции в среде 1,2-дихлорбензола при температуре 215 °С в течение 40 ч был получен продукт **96a** с выходом 78%.

С целью изучения применимости данной реакции нами было опробовано получение 2,2'-бипиридинов с некоторыми другими электронодонорными остатками в положении С6. При этом с целью синтеза их 1,2,4-триазиновых предшественников были использованы как ранее описанные методы (для введения метоксигруппы и остатка пиррол-2-ила), так и модифицированные в рамках данной работы (схема 21). Так, для введения остатка индол-3-ила была использована реакция S_N^H в ряду 1,2,4-триазинов **97**, модификация заключалась в использовании DDQ в качестве окислителя при ароматизации σ^H -аддукта. Введение остатков тетрадеканол-1 и додекафторгептанол-1 было выполнено в результате *inco*-замещения цианогруппы в составе 1,2,4-триазина **48a** в условиях отсутствия растворителя, аналогичных представленным выше при введении остатков анилинов.

При использовании триазинов **99-103** в качестве субстратов в реакциях аза-Дильса-Альдера с 2,5-норборнадиеном найдено, что и в этих случаях применение традиционных методик, т.е. кипячения в высококипящих органических растворителях, не приводит к получению необходимых бипиридинов **96**. В частности, при использовании в качестве исходного соединения триазина **101** с остатком индола конверсия в продукт **96d** не превышала 10-15% после 20 ч кипячения. Однако применение автоклава и в этих случаях позволило получить целевые соединения **96b-f** с остатками спиртов, пиррол-2-ила и индол-3-ила с выходами до 75%.

В случае использования в качестве диенофила 1-морфолиноциклопентена соответствующий продукт **95b** реакции аза-Дильса-Альдера 5-метокси-1,2,4-триазина **99** был получен в тех же условиях, что и соединение **95a**. В случае 1,2,4-триазина **101**, имеющего в положении С5 остаток индол-3-ила, получение соответствующего бипиридина с конденсированным циклопентеновым фрагментом не удалось реализовать вследствие существенного осмоления реакционной массы как в случае проведения реакции в отсутствие растворителя, так и в случае кипячения в 1,2-дихлорбензоле.

^{§§} Раздел выполнен совместно с М.И. Савчук

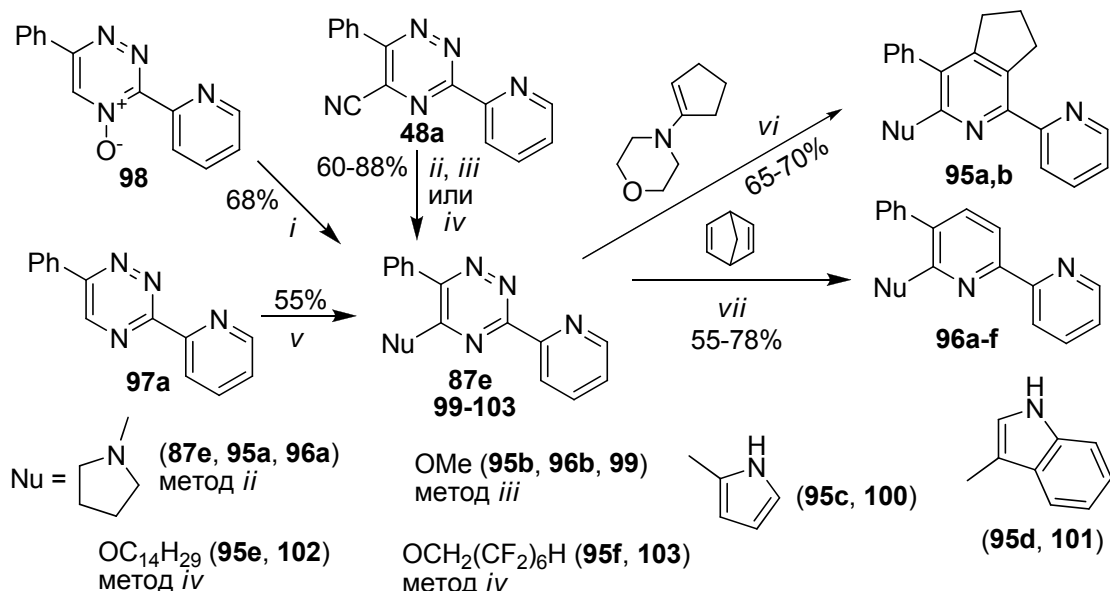
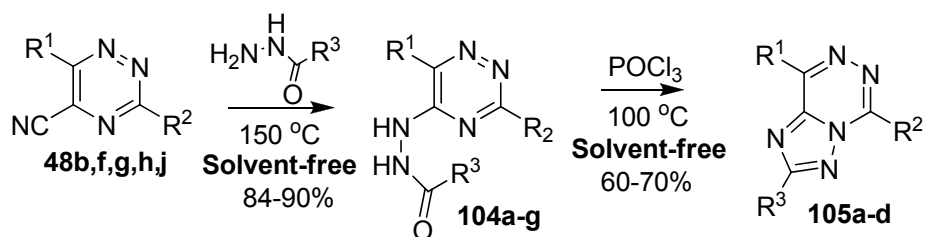


Схема 21. Реагенты и условия: *i*) пиррол, ДХМ, PhCOCl, 20 °С, 2 ч; *ii*) пирролидин, без растворителя, 150 °С, 2 ч; *iii*) Na, MeOH, 65 °С, 5 мин, затем 20 °С, 1 ч; *iv*) соответствующий спирт, без растворителя, 150 °С, 8 ч; *v*) индол, CF₃COOH, 1,2-дихлорэтан, 20 °С, 24 ч, затем DDQ, ДХМ, 20 °С, 30 мин; *vi*) без растворителя, 200 °С, 8 ч; *vii*) 1,2-дихлорбензол, 215 °С (автоклав), 20-40 ч.

6.3 *Inco*-замещение цианогруппы в положении С5 на остатки гидразидов карбоновых кислот и дальнейшая дегидратация/гетероциклизация полученных продуктов^{***}

Нами впервые изучено взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов **48** с гидразидами карбоновых кислот, в результате этой реакции были получены продукты **104** (схема 22). К сожалению, нам не удалось реализовать превращение 1,2,4-триазинового цикла соединений **104** в пиридиновый даже в жестких условиях. Однако эти продукты *inco*-замещения оказались интересными субстратами для получения производных [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов **105** в результате циклоконденсации в присутствии POCl₃, сопровождающейся перегруппировкой Димрота. Структура продуктов подтверждена на основании данных РСА соединения **105d** (рис 15).



- 48** R¹ = Tol, R² = 2-Py (**b**), R¹ = R² = Ph (**f**), R¹ = Tol, R² = Me (**g**),
 R¹ = Ph, R² = 2-тиенил (**h**), R¹ = R² = Tol (**j**)
104 R¹ = R² = Ph, R³ = 2-Py (**a**), R¹ = R² = R³ = Ph (**b**),
 R¹ = Tol, R² = Me, R³ = Ph (**c**), R¹ = Ph, R² = 2-тиенил, R³ = Ph (**d**),
 R¹ = R² = Tol, R³ = адамантан-1-ил (**e**), R¹ = Tol, R² = R³ = 2-Py (**f**),
 R¹ = Tol, R² = 2-Py, R³ = адамантан-1-ил (**g**)
105 R¹ = R² = R³ = Ph (**a**), R¹ = Tol, R² = Me, R³ = Ph (**b**), R¹ = R³ = Ph,
 R² = 2-тиенил (**c**), R¹ = R² = Tol, R³ = адамантан-1-ил (**d**)

Схема 22

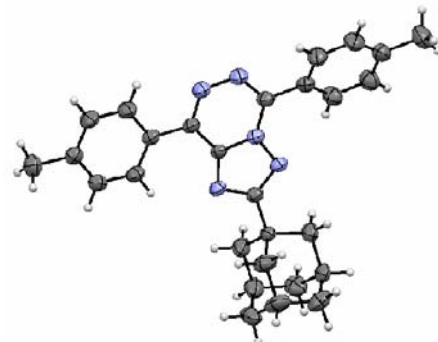


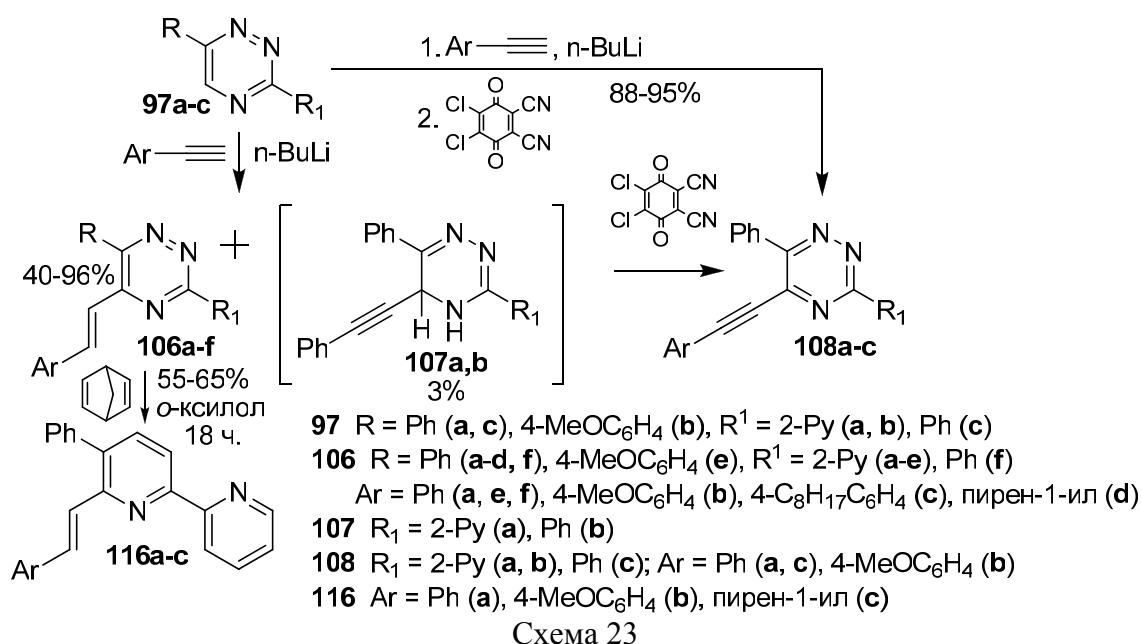
Рис. 15. Кристаллическая структура соединения **105d**

^{***} Раздел выполнен совместно с Е.С. Старновской и Я.К. Штайцем

Предложенный метод позволяет осуществлять широкое варьирование заместителей данной гетероциклической системы в положениях 2, 5 и 8 (в частности, получены продукты с остатком адамантана в положении 2). К сожалению, были обнаружены существенные проблемы на стадии дегидратации/гетероциклизации при наличии в составе соединений **104** остатка 2-пиридила, данный факт требует дальнейшего изучения.

6.4 Получение 2,2'-бипиридинов, имеющих остатки арилацетиленов и арилэтиленов

Соединения с остатками ацетиленов и стильбенов привлекают внимание как синтоны для реакций гетероциклизации и клик-химии. Ранее был предложен подход к 5-арил-2,2'-бипиридинам, имеющим остатки ацетиленов в положении С6, в результате дезоксигенативного нуклеофильного замещения водорода в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов и дальнейшего превращения триазинового цикла в пиридиновый (*Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 869). Нами было изучено взаимодействие различных неактивированных форм 1,2,4-триазинов с генерированными *in situ* литиевыми солями ряда арилзамещенных ацетиленов, что за очень редким исключением ранее не было представлено в литературе.

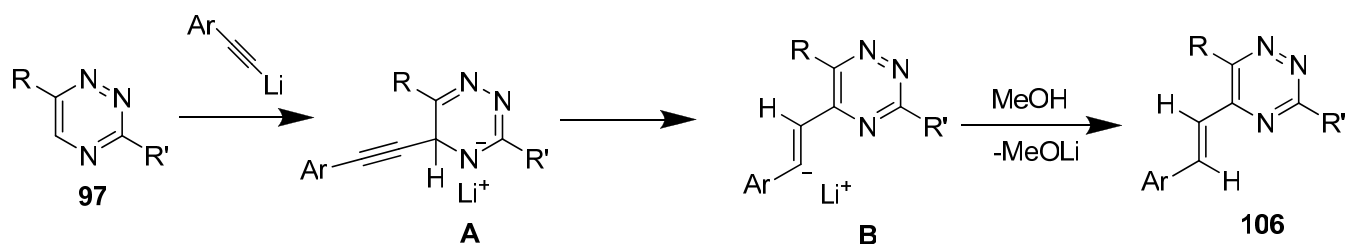


В качестве исходных соединений были использованы 5-незамещенные 1,2,4-триазины **97**. Неожиданно обнаружено, что основными продуктами их взаимодействия с литиевыми солями ацетиленов являются не ожидаемые σ^H -аддукты или продукты их ароматизации, а 1,2,4-триазины **106**, имеющие в положении С5 остатки арилэтиленов (схема 23). Аддукты **107** зафиксированы лишь в качестве минорных продуктов (конверсия не более 3%), они были ароматизованы без отделения от основного продукта, а затем соединения **106** и **108** разделялись колоночной хроматографией. В ходе дальнейшей работы была показана возможность и целенаправленного получения 5-арилэтинил-1,2,4-триазинов **108** в результате добавления окислителя (DDQ) через 5 мин после введения 1,2,4-триазина **97** к раствору литиевой соли соответствующего ацетилена.

Нами предложен возможный механизм данного превращения. Вероятно, в этом случае имеет место 1,2-гидридный сдвиг (схема 24). Анализ литературы показал, что имеется один пример подобного синтеза (*J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3388), однако авторы использовали более сложную синтетическую процедуру, никак не акцентировали внимание на факте образования продукта с остатком стирила и не объяснили его.

Последующие исследования показали, что взаимодействие 6-незамещенного триазина **109** с литиевой солью фенилацетилена также приводит к получению смеси σ^H -аддукта и 6-стирил-1,2,4-триазина (схема 25). Аналогичная обработка данной смеси DDQ и последующее разделение колоночной хроматографией позволили получить соединения **110** и **111**. При этом целенаправленно 6-фенилэтинилтриазин **111** может быть получен по процедуре, аналогичной

использованной для синтеза соединений **108**, т.е. в результате добавления DDQ через 5 мин после начала реакции соли ацетилена с триазином.



Иной характер взаимодействия был отмечен при использовании в качестве исходного соединения 3-незамещенного триазина **112**. В этом случае в качестве единственного продукта реакции был выделен соответствующий σ^H -аддукт, который может быть легко ароматизован с использованием DDQ с получением 3-фенилэтинилтриазина **113**. 3-Стирилзамещенный триазин в составе продуктов при этом обнаружен не был даже в следовых количествах.

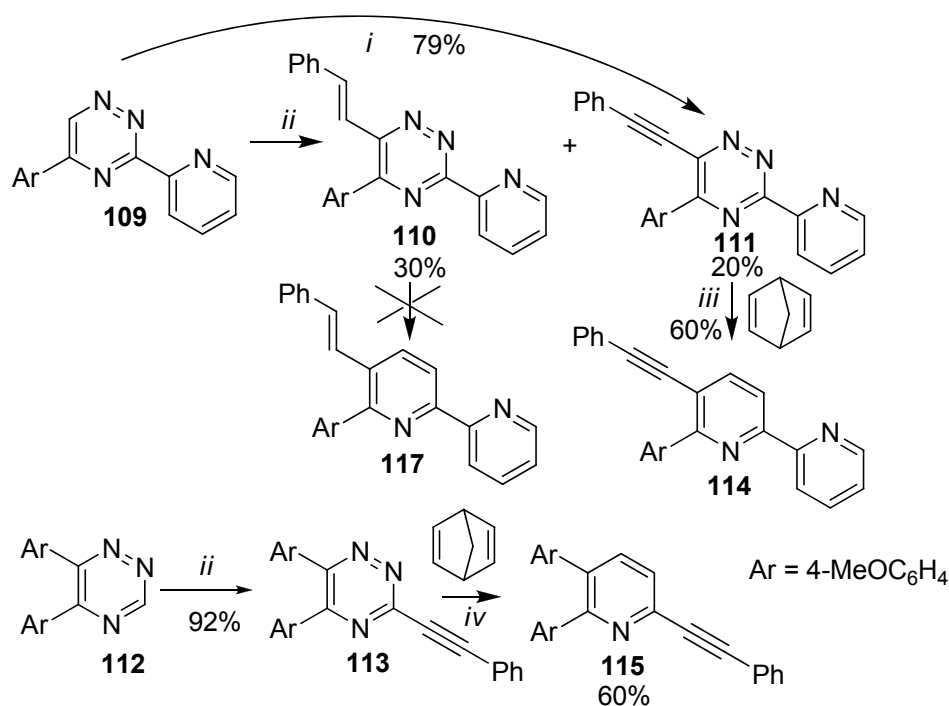


Схема 25. Реагенты и условия: *i*) фенилацетилен, *n*-BuLi, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 5 мин, затем DDQ, $20\text{ }^\circ\text{C}$, 30 мин; *ii*) фенилацетилен, *n*-BuLi, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 12 ч, затем DDQ, 1,2-дихлорэтан, $20\text{ }^\circ\text{C}$, 30 мин; *iii*) *o*-ксилол, $143\text{ }^\circ\text{C}$, 18 ч; *iv*) 1,2-дихлорбензол, $143\text{ }^\circ\text{C}$, 18 ч.

5-Арил-2,2'-бипиридины **116** с остатками стиролов в положении С6 были получены в результате реакции аза-Дильса-Альдера триазинов **106** с 2,5-норборнадиеном (схема 23). Также нами была показана возможность аналогичных синтезов и с использованием триазинов **111** и **113** (схема 25). В аспекте синтеза бипиридина **114** необходимо отметить, что предложенный путь позволяет осуществить функционализацию бета-положения пиридинового кольца в результате сочетания реакций S_N^H и аза-Дильса-Альдера, что крайне редко ранее было представлено в литературе. К сожалению, в случае наличия остатка стирила в положении С6 (триазин **110**) не удалось осуществить данное превращение даже в условиях автоклава (имеет место осмоление реакционной массы). Также следует отдельно отметить, что предложенный подход является интересной альтернативой реакциям Соногашира и Хека с точки зрения получения функционализированных 1,2,4-триазинов и (би)пиридинов.

7 Изучение взаимодействия замещенных 1,2,4-триазинов с ариновыми интермедиатами^{†††}

Ариновые интермедиаты, генерируемые *in situ*, в настоящее время привлекают все большее внимание с точки зрения использования в органическом синтезе, поскольку при этом могут быть получены практически полезные продукты самого различного назначения. Однако, до сих пор взаимодействие ариновых интермедиатов с азотистыми гетероциклами остается крайне слабо изученным разделом. В частности, в случае 1,2,4-триазинов ранее было представлено лишь несколько публикаций, где описывалось получение соответствующих изохинолинов в результате реакции аза-Дильса-Альдера с аринами как диенофилами, а также взаимодействие другого характера с некоторыми 1,2,4-триазиноксидами. При этом наиболее интересное направление в этой области, т.е. получение лигандов 2,2'-бипиридинового типа, в литературе практически не описано, за исключением одного примера (*J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 10181), который, как будет показано далее, вызывает сомнения качеством интерпретации продуктов реакции.

Нами впервые выполнено систематическое изучение основных закономерностей взаимодействия замещенных 1,2,4-триазинов с ариновыми интермедиатами, в т.ч. замещенными. При этом были использованы широкие возможности функционализации 1,2,4-триазинового цикла, в т.ч. предложенные выше в рамках данной работы.

7.1 Выбор оптимального метода генерирования аринов *in situ* в случае проведения реакции с 1,2,4-триазинами

На начальном этапе нами был проведен анализ возможных методов генерирования аринов *in situ*. Из них наиболее привлекательными с точки зрения доступности реагентов являются два: на основе моногалогенопроизводных ароматических соединений в результате действия сильных оснований, а также в результате диазотирования производных антралиновой кислоты. При апробации первого метода анализ состава реакционной массы после проведения необходимой процедуры показал существенную долю продуктов разложения 1,2,4-триазинового цикла, вероятно, в результате действия сильного основания. Таким образом, этот метод генерирования аринов был признан нецелесообразным, и дальнейшие исследования были проведены с использованием производных антралиновой кислоты в качестве предшественников ариновых интермедиатов.

Собственно антралиновая кислота является дешевым коммерчески доступным соединением, и на ее основе может быть генерирован незамещенный 1,2-дегидробензол. Кроме этого, в ходе работы были опробованы 4,5-дифтор- и 4,5-диметокси-1,2-дегидробензол, и их предшественники были синтезированы нами по оптимизированным методикам.

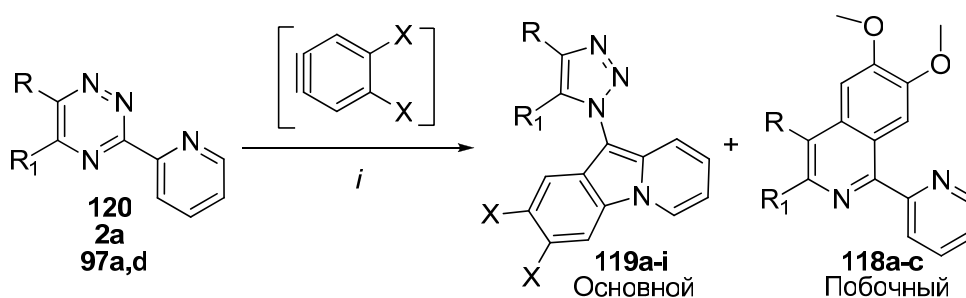
7.2 Новая перегруппировка 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов при взаимодействии с ариновыми интермедиатами

Начальной целью работы было прямое одностадийное получение производных 1-(2-пиридил)изохинолинов – лигандов 2,2'-бипиридинового типа в результате реакции аза-Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями между 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинами (диенами) и аринами (диенофилами), генерированными *in situ*. Однако первичные эксперименты показали, что в результате проведения такой реакции (схема 26) с аринами образуются соединения, которые по своим характеристикам явно не соответствуют ожидаемым пиридилизохинолинам **118**. На основании данных РСА соединений **119b,f,g** (рис. 16) им была приписана структура 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индол, которые являются продуктами домино-трансформации 1,2,4-триазинового цикла, инициированной действием аринов. Ожидаемые же производные изохинолинов **118** были обнаружены в составе продуктов лишь при применении 3,4-диметоксиарина, причем как минорные продукты (выходы не более 4%).

Предполагаемый механизм данной трансформации представлен на схеме 27. На первой стадии процесса имеет место взаимодействие аринового интермедиата с неподеленной электронной парой пиридинового атома азота и С3-углеродом триазина. Последующее образование связей С-N и С-C приводит к спиросоединению (граничные структуры **I** и **II**).

^{†††} Раздел выполнен совместно с И.Л. Никоновым

Очевидно, что данная структура является неустойчивой вследствие действия стерических факторов, в результате чего происходит разрыв связи N2-C3 (образование структуры III). Наличие положительного и отрицательного зарядов на атомах азота обуславливает легкое образование новой связи N-N, в результате чего и образуется итоговый продукт реакции **119**.



X	Триазин	R	R ₁	Пиридоиндол 119 (выход, %)	Изохинолин 118 (выход, %)
H	120	Ph	Ph	119a (49)	-
	2a	Бифенил-2,2'-диил		119b (60)	-
	97a	Ph	H	119c (49)	-
F	120	Ph	Ph	119d (37)	-
	2a	Бифенил-2,2'-диил		119e (45)	-
	97d	4-FC ₆ H ₄	H	119f (35)	-
OMe	120	Ph	Ph	119g (26)	118a (4)
	2a	Бифенил-2,2'-диил		119h (44)	118b (*)
	97a	Ph	H	119i (25)	118c (*)

*продукт был зафиксирован с помощью масс-спектрометрии (электроспрей), выход менее 1%
 Схема 26. Реагенты и условия: *i*) толуол – 1,4-диоксан (4:1), кипячение, 1.5 ч

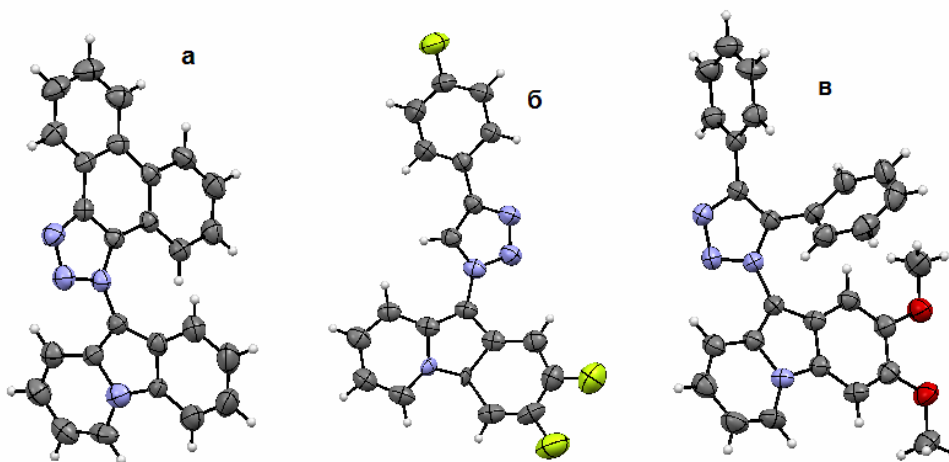


Рис. 16. Кристаллическая структура пиридо[1,2-*a*]индолов **119b** (а), **119f** (б) и **119g** (в)

Табл. 8. Фотофизические свойства некоторых соединений **119**

№	$\lambda_{\text{погл.}}^{\text{a}}$, нм	$\lambda_{\text{люом.}}^{\text{b}}$, нм	Ф, %
119a	214, 229, 253, 313, 325, 374, 392, 411, 437	502	8.5 ^c
119b	250, 312, 324, 337, 375, 392, 412	505	9.4 ^c
119d	250, 311, 323, 372, 389, 409	498	10.6 ^c
119e	250, 311, 323, 338, 370, 388, 409	501	22.1 ^d
119f	250, 277, 393, 405	526	3.3 ^c
119g	231, 256, 325, 341, 391, 407	498	12 ^c

^aМаксимум поглощения в MeCN при комнатной температуре; ^bмаксимум испускания в MeCN при комнатной температуре; квантовые выходы люминесценции измерены относительно сульфата хинина^c или 2-аминопиридина^d

Продукты реакции **119** показали интересные люминесцентные свойства, их максимумы испускания в ацетонитриле находятся в диапазоне 498-505 нм, а квантовые выходы люминесценции достигают 22.1% (соединение **119e**) (табл. 8). При этом может быть отмечено некоторое увеличение квантового выхода люминесценции при введении в состав пиридоиндольного фрагмента двух атомов фтора или двух метоксигрупп, особенно явно это проявляется при введении фторов.

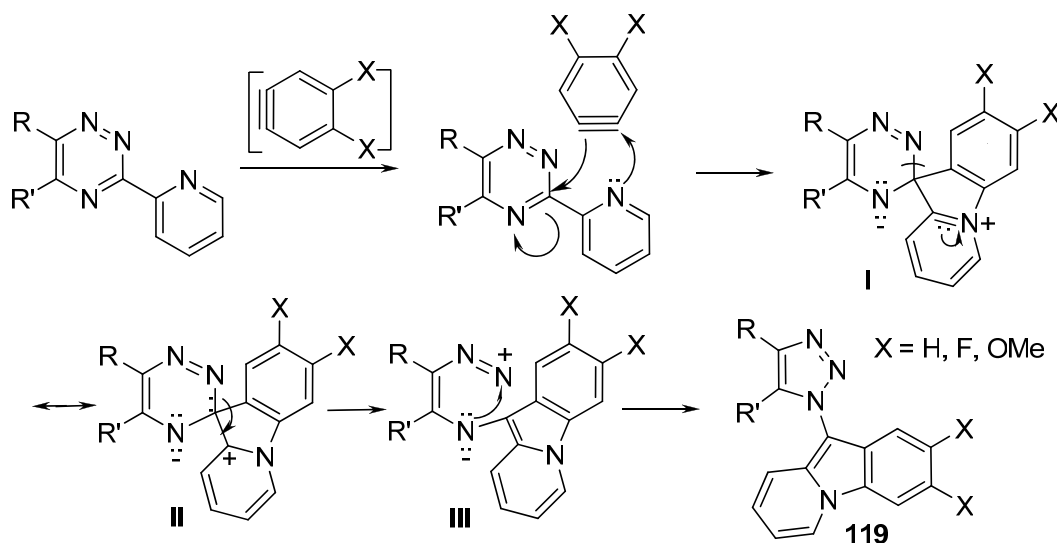
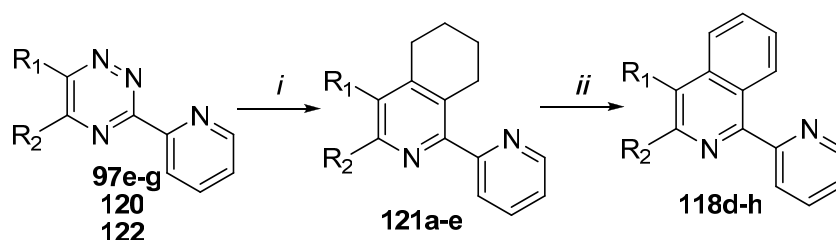


Схема 27

7.3 Альтернативный синтетический подход к (ди)арилсодержащим 1-(2-пиридил)изохинолинам

Поскольку целенаправленное получение с помощью данного метода 4-арил- и 3,4-диарил-1-(2-пиридил)изохинолинов **118**, которые представляют интерес в качестве лигандов 2,2'-бипиридинового типа, не представлялось возможным, то в ходе работы был предложен альтернативный подход к данным соединениям, который заключается в получении соответствующих 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **121** в результате реакции аза-Дильса-Альдера 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с 1-морфолиноциклогексеном и последующей окислительной ароматизации изохинолинового фрагмента. Первая стадия синтеза была реализована в отсутствие растворителя при нагревании соответствующих 1,2,4-триазинов в избытке 1-морфолиноциклогексена при 200 °С (схема 28), соответствующие 5,6,7,8-тетрагидроизохинолины **121** были получены с выходами до 54%. Строение двух продуктов **121a** и **121c** было подтверждено данными РСА (структура **121c** представлена на рис. 17в).



Триазин	R ₁	R ₂	Тетрагидро-изохинолин 121 (выход, %)	Изохинолин 118 (выход, %)
120	Ph	Ph	121a (54)	118d (68)
97e	Tol	H	121b (40)	118e (63)
97f	4-BrC ₆ H ₄	H	121c (38)	118f (59)
97g	4-ClC ₆ H ₄	H	121d (44)	118g (67)
122	H	Ph	121e (37)	118h (51)

Схема 28. Реагенты и условия: *i*) 1-морфолиноциклогексен, без растворителя, 200 °С, 4 ч; *ii*) DDQ, *o*-ксилол, 143 °С, 10 ч.

Реакция ароматизации соединений **121** изначально была опробована в присутствии 10 %-го Pd/C в отсутствие растворителя, что привело к образованию продуктов **118** лишь с выходом 10-15% при значительном осмолении реакционной массы. Более эффективным оказалось использование в качестве окислителя DDQ при кипячении в *o*-ксилоле; выходы продуктов **118** достигают 68%. Применение более низкокипящего толуола не позволило получить соединения **118** с приемлемой конверсией.

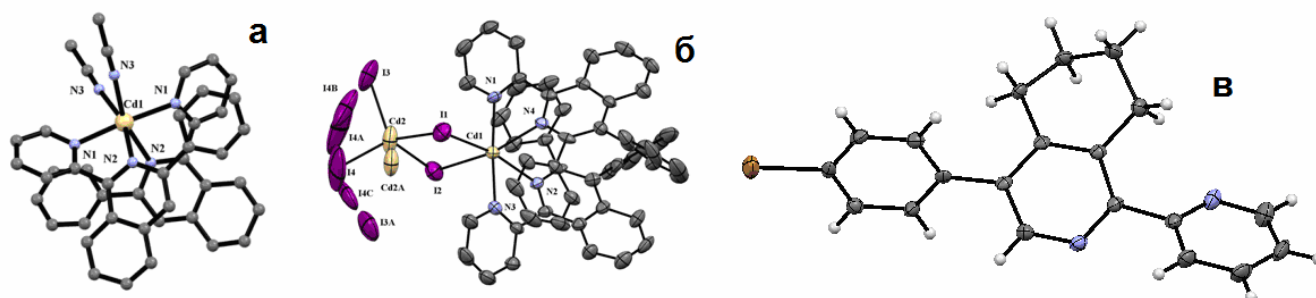


Рис. 17. Кристаллическая структура кадмиевых комплексов лигандов **118h** (а) и **118d** (б) и соединения **121c** (в)

Среди полученных по данной схеме пиридил-замещенных изохинолинов необходимо отметить соединение **118h**, которое было описано ранее (*J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 10181) в качестве продукта реакции соответствующего 1,2,4-триазина с ариновым интермедиатом. В нашем случае его структура была дополнительно доказана данными РСА кадмиевого комплекса (рис. 17а). Однако сравнение представленных ранее спектральных данных с полученными нами показало их существенное различие, что позволяет сделать вывод, что, вероятно, структура продукта была отнесена авторами неверно, и на самом деле ими был, возможно, изолирован продукт домино-трансформации пиридил-триазиновой системы. Помимо этого, структура лиганда **118d** была также подтверждена данными РСА его кадмиевого комплекса (рис. 17б).

7.4 Взаимодействие с ариновыми интермедиатами 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов

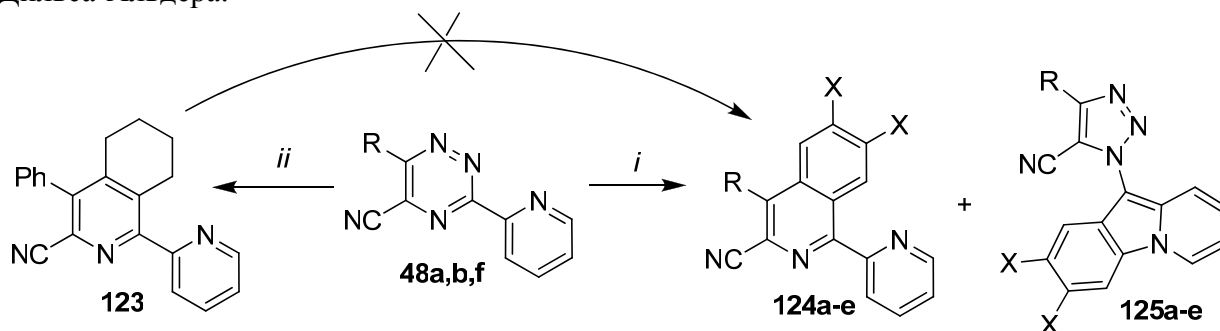
На дальнейшем этапе работы в качестве исходных соединений в реакциях с ариновыми интермедиатами были опробованы описанные ранее 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазины **48**, имеющие цианогруппу в положении С5. Поскольку, согласно представленным выше результатам, получение 1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрилов с помощью реакции соответствующих триазинов с ариновыми интермедиатами выглядело маловероятным, то было решено использовать другой подход с промежуточным получением их 5,6,7,8-тетрагидропроизводных.

Первая стадия данного синтеза с получением продукта **123** была реализована аналогично процедуре, использованной выше для получения соединений **121**. Однако осуществить последующую ароматизацию тетрагидроцианоизохинолина **123** с получением соединения **124a** не удалось (схема 29). Так, было опробовано кипячение в *o*-ксилоле или 4-хлортолуоле с такими окислителями, как DDQ или хлоранил, а также в присутствии Pd/C. Во всех случаях в результате был выделен исходный тетрагидроизохинолин **123** в неизменном виде. Таким образом, данный метод в случае 3-цианоизохинолинов не позволил получить целевые соединения **124**.

С учетом этого нами был опробован путь к целевым соединениям с использованием ариновых интермедиатов. При этом в случае использования незамещенного арина несколько неожиданно в качестве основных продуктов были получены именно 1-(2-пиридил)-3-цианоизохинолины **124**, а ожидаемые согласно вышеприведенным фактам пиридоиндолы **125** оказались лишь минорными продуктами. В двух случаях (соединения **125a,b**) их удалось выделить и охарактеризовать, продукт **125c** зафиксирован только масс-спектрометрией; их выходы не превышают 3%. Структура продуктов **124c** и **125a** подтверждена данными РСА (рис. 18 и 19а).

Примерно похожий результат был получен при использовании диметоксиарина лишь с той разницей, что продукты перегруппировки **125** обнаружены в составе реакционной массы не были даже в качестве следовых, а выходы изохинолинов **124d,e** оказались заметно ниже в результате

некоторого осмоления реакционной массы. Т.е. введение электроноакцепторной цианогруппы в положение С5 триазинового кольца существенно облегчает протекание классической реакции аза-Дильса-Альдера.



X	Триазин	R	Изохинолин 124 (выход, %)	Пиридоиндол 125 (выход, %)
H	48a	Ph	124a (49)	125a (3)
	48b	Tol	124b (60)	125b (3)
	48f	4-BrC ₆ H ₄	124c (49)	125c (*)
F	48a	Ph	-	125d (37)
	48b	Tol	-	125e (45)
OMe	48a	Ph	124d (10)	-
	48b	Tol	124e (11)	-

*продукт обнаружен методом ESI-MS; выход менее 1%

Схема 29. Реагенты и условия: *i*) соответствующая антралиловая кислота, изоамилнитрит, толуол – 1,4-диоксан (4:1), кипячение, 1.5 ч; *ii*) 1-морфолиноциклогексен, без растворителя, 200 °С, 4 ч.

Выпадающими из этой закономерности являются реакции 5-цианотриазинов **48** с 3,4-дифторарином. В этом случае неожиданно в качестве единственных продуктов во всех случаях были получены исключительно пиридо[1,2-*a*]индолы **125d,e** с выходами до 45%.

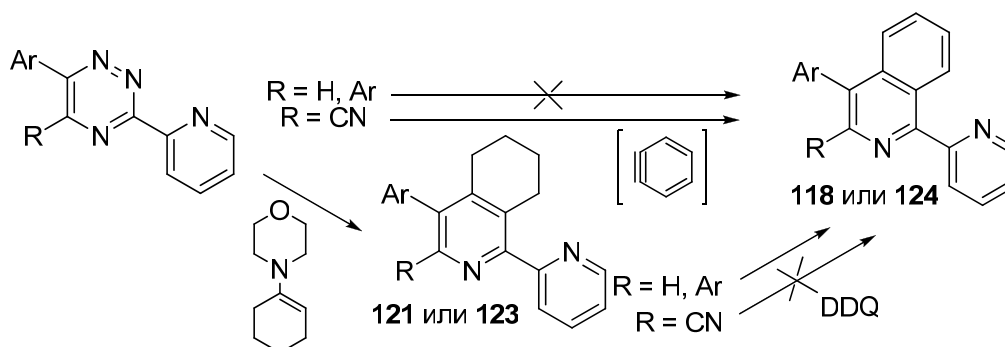


Схема 30

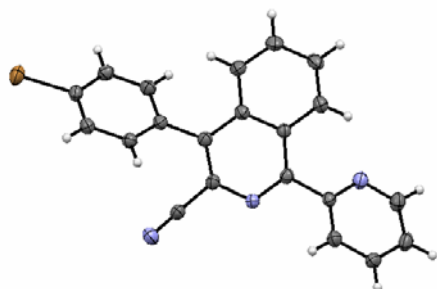


Рис. 18. Кристаллическая структура соединения **124c**

По данной части работы можно заключить, что для получения 3-арил, 3,4-диарил-, а также 3-циано-1-(2-пиридил)изохинолинов **118** и **124** две представленные синтетические методологии являются взаимно дополняющими друг друга (схема 30). Т.е. в случае R = CN синтез с применением ариновых интермедиатов позволяет эффективно получить соответствующие изохинолины **124**, в то время как метод через промежуточное получение их тетрагидропроизводных **123** это сделать не позволяет вследствие проблем на стадии ароматизации. В то же время в случае R = H или Ar ситуация становится

обратной: синтез изохинолинов **118** возможен при применении двухстадийного пути с применением енамина, а в случае использования ариновых интермедиатов синтез приводит в основном к продуктам перегруппировки **119**.

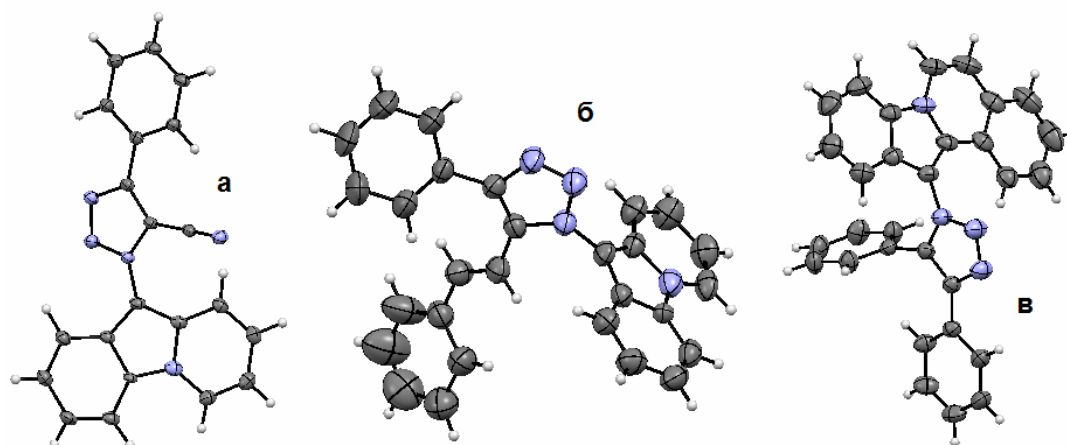
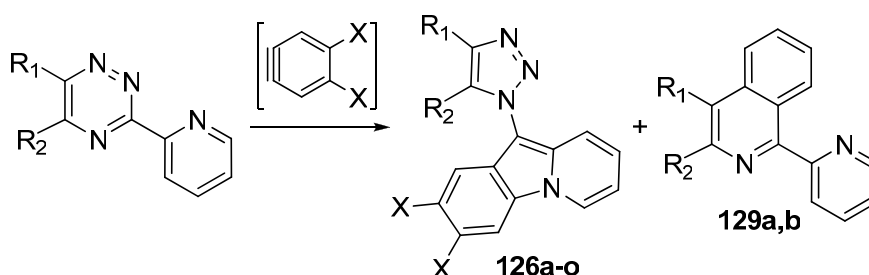


Рис. 19. Кристаллическая структура соединений **125a** (а) и **126f** (б) и **143a** (в)

7.5 Изучение влияния заместителей в составе 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов на характер взаимодействия с ариновыми интермедиатами

На последующем этапе работа была направлена на изучение основных закономерностей влияния природы заместителей в составе 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов на характер взаимодействия с ариновыми интермедиатами. Полученные результаты представлены на схеме 31.



X	Триазин	R ₁	R ₂	Пиридоиндол 126 (выход, %)	Изохинолин 129 (выход, %)
H	108a	Ph	Ph-этинил	126a (28)	129a (12)
	87e	Ph	Пирролидин-1-ил	126b (35)	-
	99	Ph	OMe	126c (40)	-
	128	Ph	CH ₂ NO ₂	Сложная смесь продуктов	
	127	Ph	Me	126d (49)	-
	101	Ph	Индол-3-ил	126e (18)	-
	106a	Ph	Стирил	126f (31)	129b (3)
	109	H	4-MeOC ₆ H ₄	126g (25)	-
	97h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	126h (40)	-
F	108a	Ph	Ph-этинил	126i (41)	-
	87e	Ph	Пирролидин-1-ил	126j (40)	-
	99a	Tol	OMe	126k (49)	-
	127	Ph	Me	Сложная смесь продуктов	
	106a	Ph	Стирил	126l (42)	-
OMe	108a	Ph	Ph-этинил	Осмоление реакционной массы	
	87e	Ph	Пирролидин-1-ил	126m (25)	-
	99	Ph	OMe	Осмоление реакционной массы	
	127	Ph	Me	126n (28)	-
	106a	Ph	Стирил	126o (30)	-

Схема 31

Как и в случае 5-Н- и 5-арил-1,2,4-триазинов, в случае введения электронодонорных заместителей в положение С5 характер реакции с ариновыми интермедиатами не изменился. Так, при использовании в качестве исходных соединений 5-метокси- и 5-пирролидино-1,2,4-триазинов **87e**, **99** и **99a** в качестве единственных продуктов реакции были получены пиридо[1,2-*a*]индолы **126** при применении всех трех ариновых интермедиатов. Схожая ситуация имеет место и в случае 5-метилтриазина **127**, однако при использовании 4,5-дифтор-1,2-дегидробензола было зафиксировано образование сложной смеси продуктов.

В случае введения в положение С5 триазина таких электроноакцепторных заместителей, как остаток фенилацетилена или стирила (триазины **106a** и **108a**) в ходе реакции с незамещенным арином в качестве основных продуктов были получены соответствующие пиридо[1,2-*a*]индолы **126a,f**, а также изохинолины **129a,b** в качестве минорных продуктов (выходы соответственно 12% и 3%). Таким образом, сопоставление выходов изохинолинов и степени акцепторности заместителя в положении С5 триазина показало, что ее усиление в ряду «стирил < фенилэтинил < цианогруппа» увеличивает долю изохинолина в составе продуктов, облегчая протекание классической реакции аза-Дильса-Альдера. Введение электроноакцепторной нитрогруппы в *пара*-положение ароматического заместителя в положении С6 триазина **97h** не оказало какого-либо влияния на характер протекания реакции. В случае же использования 1,2,4-триазина, замещенного по положению С5 остатком нитрометана (соединение **128**) в результате взаимодействия с 1,2-дегидробензолом была получена сложная неразделимая смесь продуктов.

При использовании 4,5-диметокси-1,2-дегидробензола следует во всех случаях отметить заметное осмоление реакционной массы по сравнению с другими двумя аринами и, как следствие, более низкие выходы получаемых продуктов. Например, вследствие этого при использовании 1,2,4-триазинов **108a** и **99** продукты реакции выделить не удалось.

Структура соединения **126f** была дополнительно подтверждена данными РСА (рис. 19б).

Таким образом, в результате проведения данного исследования была существенно расширена стратегия получения функционализированных лигандов 2,2'-бипиридинового ряда в результате последовательных реакций S_N^H/S_N^{ipso} в ряду 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов и аза-Дильса-Альдера за счет возможностей синтеза замещенных 1-(2-пиридил)изохинолинов. Также необходимо отметить широкие возможности функционализации 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов за счет варьирования заместителей как в составе 1,2,4-триазина, так и в составе аринов.

7.6 Взаимодействие 1,2,4-триазинов с остатками ацетофенонов и трифторацетона в положении С5 с ариновыми интермедиатами

При изучении взаимодействия с аринами 1,2,4-триазинов **130** с остатками ацетофенонов и трифторацетона в положении С5 был обнаружен ряд особенностей. А именно, при проведении реакции в обычных условиях в случае наличия в положении С3 остатка 2-пиридила в качестве основного продукта были получены 1-(2-пиридил)-3-цианоизохинолины **124** (схема 32).

Структура этих соединений была подтверждена данными ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии (электроспрей), элементного анализа, а также ИК-спектроскопии (наличием характеристичных полос колебаний цианогруппы). Механизм данного превращения, вероятно, представляет собой следующее: на первой стадии процесса имеет место нитрозирование по метиленовой группе остатка ацетофенона в результате наличия в реакционной массе существенного избытка изоамилнитрита по отношению к исходному 1,2,4-триазину, а дальнейшая перегруппировка Бекмана и элиминирование молекулы бензойной кислоты приводят к 3-цианоизохинолину **124**.

Использование в качестве реагента бензойной кислоты вместо антраниловой позволило получить соответствующие 5-циано-1,2,4-триазины **48**. Структура продукта **48l** была подтверждена данными РСА (рис. 20), а также нами было показано протекание типичной реакции *inco*-замещения цианогруппы на остаток пирролидина с получением соединений **87l,m**. При этом следует отметить, что при наличии в положении С3 остатка, отличного от 2-пиридила, прямое превращение в 3-цианоизохинолины **124** и **131** реализуется лишь с очень низким выходом в отличие от их конверсии в 5-циано-1,2,4-триазины **48**, и для успешной реализации такого синтеза целесообразно разделять эти две стадии.

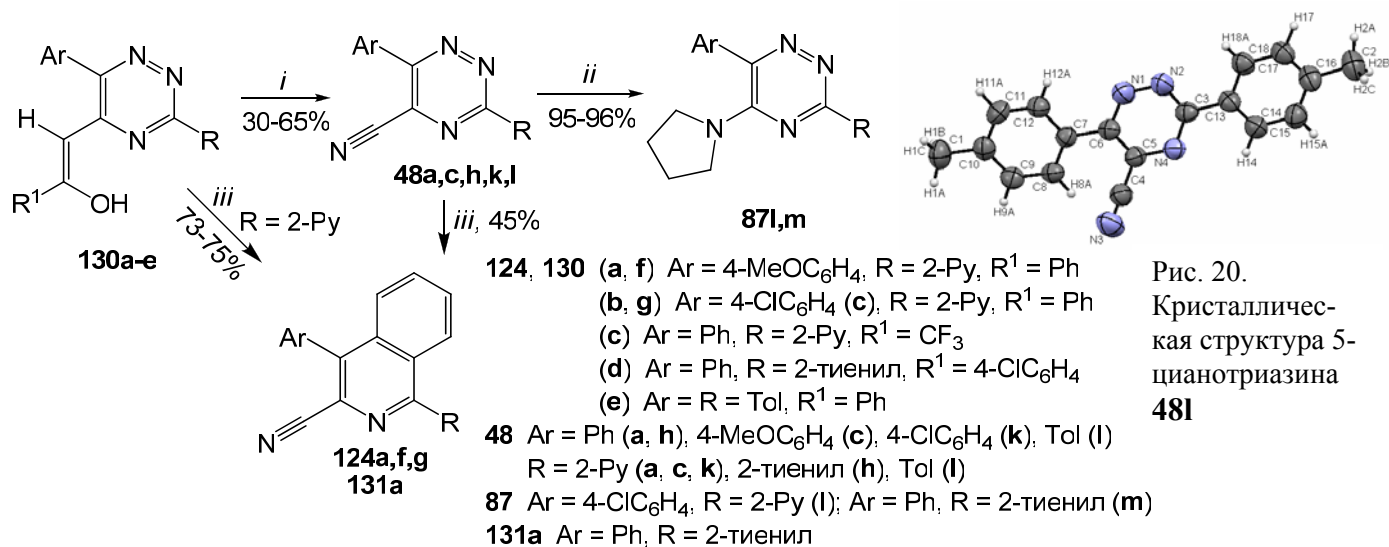


Рис. 20. Кристаллическая структура 5-цианотриазина **48l**

Схема 32. Реагенты и условия: *i*) изоамилнитрит, бензойная кислота (0.1-1 экв.), толуол, кипячение, 2 ч; *ii*) пирролидин, 150 °С, 2 ч; *iii*) изоамилнитрит, антралиловая кислота, толуол – 1,4-диоксан (5:1), кипячение, 1.5 ч.

7.7 Взаимодействие 3-(пиримидин-2-ил)-1,2,4-триазинов с аринами

Помимо 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов в реакциях с аринами нами были опробованы их азааналоги, а именно содержащие в положении С3 остаток пиримидин-2-ила. При этом получение 5-незамещенного триазина **24a** было описано выше в разделе 3.1, а для синтеза триазинов **132** был использован метод 1 (схема 1).

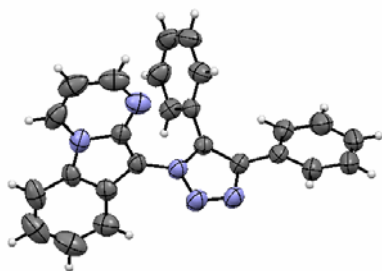


Рис. 21. Кристаллическая структура соединения **134b**

В результате взаимодействия триазинов **24a** и **132** с незамещенным арином в качестве основных продуктов были получены 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиримидо[1,2-*a*]индолы **134** (структура продукта **134b** была подтверждена данными РСА, рис. 21), однако, в качестве минорных продуктов были выделены также соответствующие изохинолины **135** (схема 33). Аналогичным образом протекает взаимодействие с 3,4-дифторарином, но без образования изохинолинов **135**, что подтверждает вышеприведенную закономерность. С 4,5-диметокси-1,2-дегидробензолом триазины **24a** и **132** не реагируют.

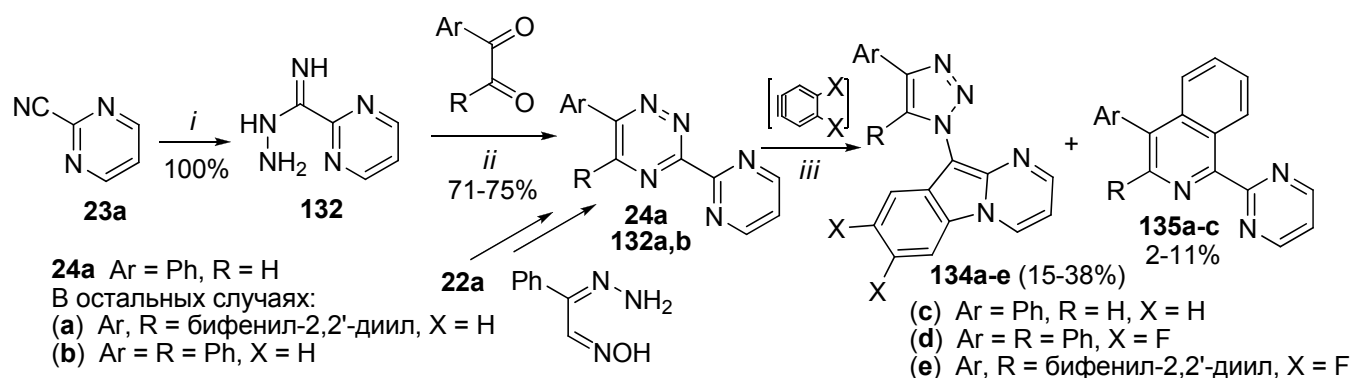


Схема 33. Реагенты и условия: *i*) гидразингидрат, этанол, 20 °С, 2 ч; *ii*) этанол-ТГФ (1:1), кипячение, 10 ч; *iii*) изоамилнитрит, антралиловая кислота, толуол – 1,4-диоксан (5:1), кипячение, 1.5 ч.

7.8 Взаимодействие с аринами 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов, функционализированных по остатку 2-пиридила

Также нами была рассмотрена возможность использования 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов **136**, функционализированных по остатку 2-пиридила (они были получены на основе амидразонов **137** согласно методу 1, схема 1) в реакциях с ариновыми интермедиатами. Так, введение

метильной группы в положение С6 (триазины **136a,b**) привело к практически полному блокированию возможности перегруппировки в производные пиридо[1,2-*a*]индолов, эти соединения образовывались лишь в следовых количествах, а основными продуктами являлись изохинолины **139** (схема 34). Также необходимо отметить, что триазины **136a,b** не реагируют с 3,4-диметокси- и 3,4-дифторарином. Ситуация меняется на противоположную при наличии метильной группы в положении С4 остатка пиридила (триазин **136c**), в этом случае образуются ожидаемые продукты перегруппировки **138c-e** со всеми тремя аринами, как и в случае триазинов с остатком незамещенного 2-пиридила.

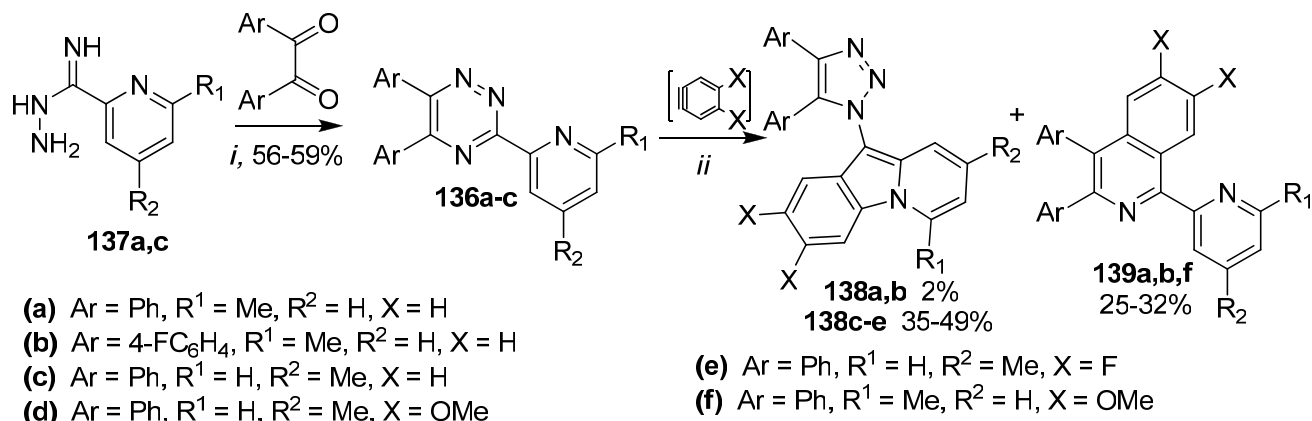


Схема 34. Реагенты и условия: *i*) этанол-ТГФ (1:1), кипячение, 10 ч; *ii*) изоамилнитрит, антраниловая кислота, толуол – 1,4-диоксан (5:1), кипячение, 1.5 ч.

Аннелирование дополнительных ароматических колец к остатку 2-пиридила также оказывает влияние на направление процесса. Так, в случае наличия в положении С3 триазина остатков хинолин-2-ила или бензо[*h*]хинолин-2-ила (исходные триазины **140** были синтезированы на основе амидразонов **141** согласно методу 1, схема 1) происходит исключительно классическая реакция аза-Дильса-Альдера, причем только с участием незамещенного арина (схема 35). Следует отметить, что полученные при этом соединения **142** представляют интерес в качестве лигандов 2,2'-бипиридинового ряда с расширенной системой сопряжения.

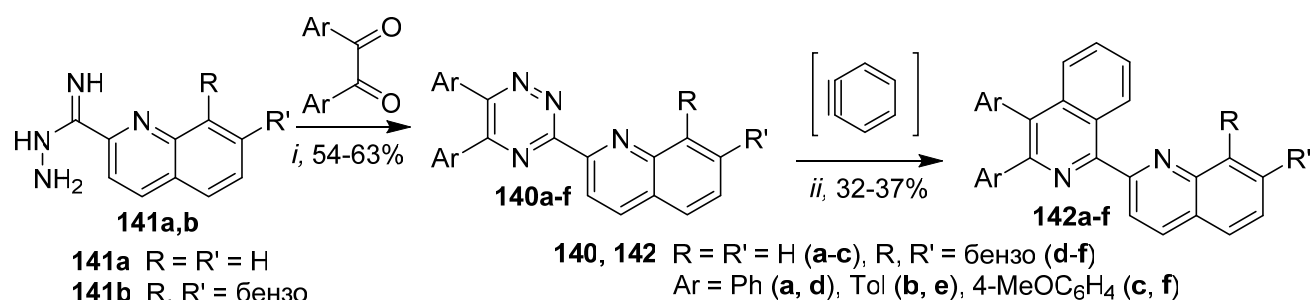


Схема 35. Реагенты и условия: *i*) этанол-ТГФ (1:1), кипячение, 10 ч; *ii*) изоамилнитрит, антраниловая кислота, толуол – 1,4-диоксан (5:1), кипячение, 1.5 ч.

Однако в случае введения в положение С3 триазина остатка изохинолин-1-ила имеет место перегруппировка с образованием 12-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)индоло[2,1-*a*]изохинолинов **143** (их структура была доказана данными РСА продукта **143a**, рис. 19в) (схема 36). Исходные триазины **144** при этом были получены с использованием методов 1 и 4 (схема 1) на основе амидразона **145** или изохинолин-1-карбальдегида **146**.

Таким образом, можно заключить, что в данном случае на направление взаимодействия 1,2,4-триазинов с арином оказывают существенное влияние стерические факторы. А именно, при наличии в альфа-положении остатка 2-пиридила заместителя, даже такого, как метильная группа, имеет место существенное затруднение атаки аринового интермедиата на неподеленную пару электронов пиридинового атома азота (см. схему 27). Естественно, что в этом случае в основном реализуется классическая реакция аза-Дильса-Альдера. Подтверждением этому служат те факты,

что в случае переноса метильной группы в гамма-положение остатка 2-пиридила или наличия в положении С3 триазина остатка изохинолин-1-ила реализуется перегруппировка.

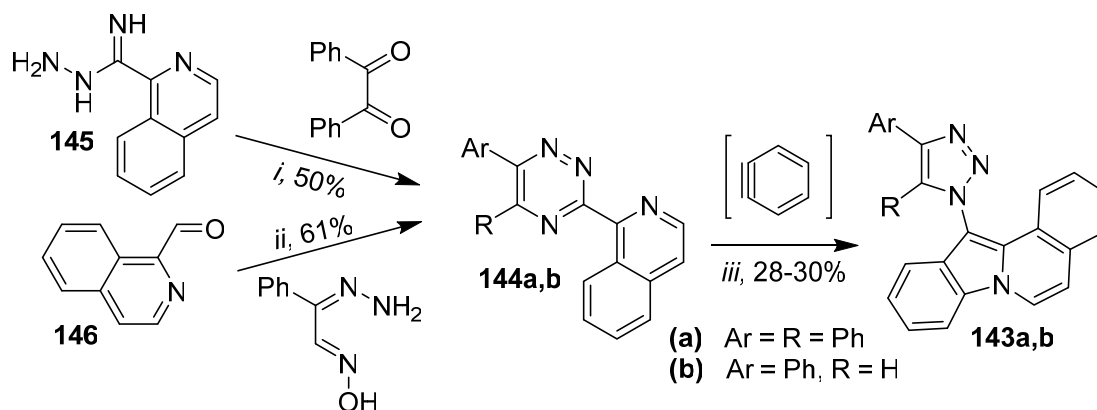


Схема 36. Реагенты и условия: *i*) АсОН, 20 °С, 20 ч, затем кипячение, 5 мин; *ii*) этанол-ТГФ (1:1), кипячение, 10 ч; *iii*) изоамилнитрит, антралиловая кислота, толуол – 1,4-диоксан (5:1), кипячение, 1.5 ч.

7.9 Изучение закономерностей взаимодействия с аринами 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С3 остаток, отличный от 2-пиридильного

В ходе работы были изучены некоторые закономерности взаимодействия с аринами 1,2,4-триазинов, имеющих отличный от 2-пиридила заместитель в положении С3, дополняющие ранее представленные в литературе данные по таким реакциям, приводящим к получению изохинолинов **147** (схема 37).

В частности, в случае использования 4,5-дифтор-1,2-дегидробензола во всех изученных нами случаях реакция с триазинами не протекала. Это коррелирует с результатами, изложенными выше, а именно с тем фактом, что во всех случаях при использовании этого арина в реакциях с 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинами или их азааналогами реализуется лишь домино-трансформация, но не классическая реакция аза-Дильса-Альдера.

В случае применения незамещенного арина реакция была реализована в ряду 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазинов при наличии в положении С5 таких заместителей, как арил (триазин **148**), цианогруппа (соединения **48**), фенилэтинил (**108с**). При введении в данное положение электронодонорных заместителей, таких как метокси- (триазин **149**) или метильная группа (соединение **150**), превращение не реализуется. Не протекает данная реакция и в случае 5-незамещенных 1,2,4-триазинов (в частности, **97с**). Однако, в случае использования 6-арил-1,2,4-триазинов **13** или **21**, имеющих в положении С3 ди- или трихлорметильную группу, такое взаимодействие все-таки было реализовано.

В случае применения 4,5-диметокси-1,2-дегидробензола реакция имеет место лишь при наличии в положении С5 триазина таких электроноакцепторных заместителей, как цианогруппа или фенилэтинил (в последнем случае выход продукта относительно низкий), в остальных случаях в составе реакционной массы были обнаружены в неизменном виде лишь исходные соединения.

В ряде случаев структура продуктов была подтверждена данными РСА (рис. 22 и 23).

Нами был также опробован альтернативный путь к изохинолин-3-карбонитрилам, аналогичный предложенному выше в разделе 7.3, в результате взаимодействия 5-циано-1,2,4-триазинов **48** с 1-морфолиноциклогексеном и последующей ароматизации. Первая стадия данного синтеза была успешно реализована, однако провести дальнейшую ароматизацию продуктов **151** с использованием DDQ не удалось, как и в случае схожих соединений **123**, имеющих в положении С1 остаток 2-пиридила (схема 37).

Однако в ходе реализации первой стадии этого синтеза с 1-морфолиноциклогексеном было неожиданно обнаружено образование помимо ожидаемых продуктов этой реакции (циклогексенопиридинов **151**) еще и продуктов дезцианирования – 3,6-диарил-5-Н-1,2,4-триазинов **97** (схема 38), изолированных с выходами до 12 %. Для более детального изучения данного процесса был проведен ряд экспериментов. А именно, реакция проводилась при

различных температурах в инертной атмосфере в отсутствие растворителя (в каждом случае добавлялись 5 экв. енамина с последующим внесением дополнительно 2.5 экв. после 2 ч реагирования, табл. 9). В результате анализ состава реакционной массы методом ЯМР ^1H спектроскопии показал, что при понижении температуры наблюдается снижение доли ожидаемого продукта реакции **151** (в случае использования температуры 125 °С он отсутствует полностью) при увеличении доли продукта дезцианирования **97**.

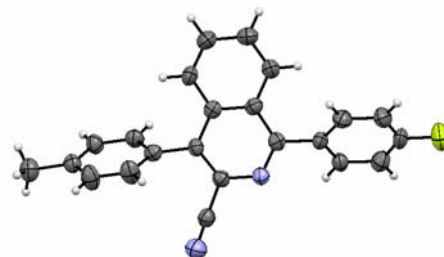
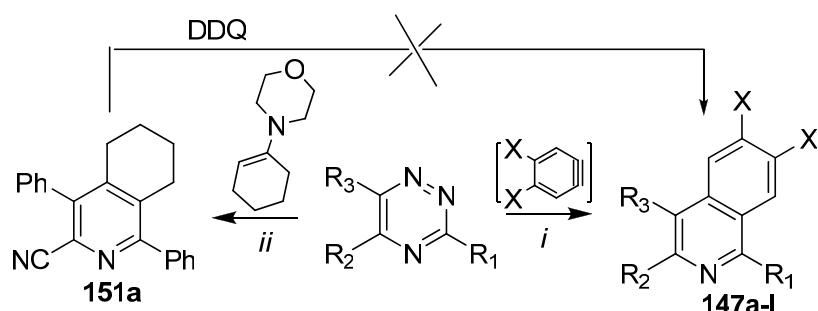


Рис. 22.
Кристаллическая структура соединения **147g**

Триазин	R ₁	R ₂	R ₃	X	Продукт (выход, %)
148	Ph	Ph	Ph	H	147a (45)
148	Ph	Ph	Ph	OMe	-
149	Ph	OMe	Ph	H	-
149	Ph	OMe	Ph	OMe	-
150	Ph	Me	Ph	H	-
97c	Ph	H	Ph	H	-
97c	Ph	H	Ph	OMe	-
48f	Ph	CN	Ph	H	147b (42)
48m	2-FC ₆ H ₄	CN	Ph	H	147c (40)
48j	4-FC ₆ H ₄	CN	Tol	H	147d (39)
48g	Me	CN	Tol	H	147e (30)
48n	H	CN	4-FC ₆ H ₄	H	147f (42)
48j	4-FC ₆ H ₄	CN	Tol	OMe	147g (24)
48m	2-FC ₆ H ₄	CN	Ph	OMe	147h (23)
108c	Ph	Фенилэтинил	Ph	H	147i (25)
108c	Ph	Фенилэтинил	Ph	OMe	147j (14)
13a	CCl ₃	H	Ph	H	147k (36)
13b	CCl ₃	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	147l (39)
13a	CCl ₃	H	Ph	OMe	-
21	CHCl ₂	H	Ph	H	147m (10)

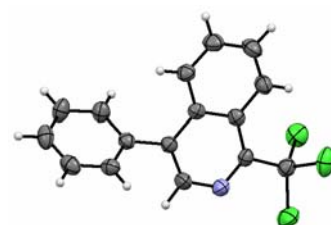


Рис. 23.
Кристаллическая структура соединения **147k**

Схема 37. Реагенты и условия: *i*) соответствующая антралиловая кислота, изоамилнитрит, толуол – 1,4-диоксан (4:1), кипячение, 1.5 ч; *ii*) без растворителя, 200 °С, 4 ч.

Проведенный анализ литературных данных по примерам реакций дезцианирования в (гетеро)ароматическом ядре показал, что такие превращения зачастую были реализованы под действием различных восстановителей. Таким образом, вероятно, в рассматриваемом случае имеет место подобная реакция восстановления, которая реализуется только на стадии 1,2,4-триазина. В этом аспекте следует упомянуть возможность использования енаминов как восстановителей нитрогруппы до аминопроизводных, показанную выше в рамках данной работы (раздел 5).

Необходимо отметить, что в случае взаимодействия с 1-морфолиноциклогексеном в тех же условиях триазина **48a** (см. выше раздел 7.3), имеющего в положении С3 остаток 2-пиридила (т.е. более активированного диена), в составе реакционной массы соответствующий продукт дезцианирования обнаружен не был, имело место лишь образование ожидаемого продукта **123**. Кроме этого, замена диенофила на более реакционноспособный 1-морфолиноциклопентен в аналогичных условиях привела к практически полной конверсии исходного 5-цианотриазина **48f**

в соответствующий цианопиридин **151c** также при отсутствии продукта дезцианирования (схема 38).

Таким образом, дезцианирование протекает на стадии 1,2,4-триазина **48**, но не циклогексен-аннелированного пиридина **151**. Это подтверждает результат взаимодействия 1-морфолиноциклогексена с триазином **48a**: в этом случае, вероятно, значительно ускоряется ожидаемая реакция аза-Дильса-Альдера, и образовавшийся продукт **123** уже не претерпевает дезцианирования. В дополнение к этому был проведен еще один эксперимент: смесь цианопиридина **151c** и 1-морфолиноциклогексена нагревалась в течение 4 ч до 200 °С в инертной атмосфере; и в составе полученной в результате этого смеси продукт дезцианирования обнаружен не был.

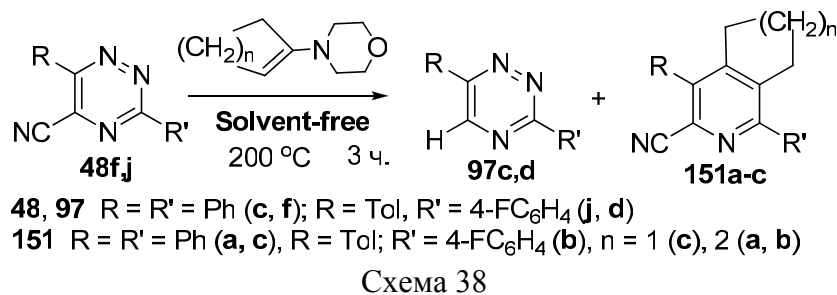


Табл. 9. Результаты реакции триазинов **48** с 1-морфолиногексеном в различных условиях (по данным ЯМР ¹H спектроскопии)

Исходный триазин	Условия реакции	Мольная доля продукта дезцианирования 97 , %	Мольная доля исходного триазина 48 , %	Мольная доля продукта реакции аза-Дильса-Альдера 151 , %
48f	200 °С, 3 ч	11.5	36	52
48f	200 °С, 6 ч	5.3	34.7	60
48f	125 °С, 4 ч	15	85	0
48f	150 °С, 4 ч	12.5	57	30.5
48j	200 °С, 3 ч	10	33	57

7.10 Взаимодействие замещенных 1,2,4-триазинов с тетрафторарином

Помимо рассмотренных выше незамещенного арина, а также его 3,4-дифтор- и 3,4-диметоксипроизводных, в рамках работы были изучены возможности применения тетрафторарина в реакциях с замещенными 1,2,4-триазинами. Ввиду наличия существенных отличий в его активности по сравнению с остальными аринами результаты этой части работы целесообразно рассмотреть отдельно.

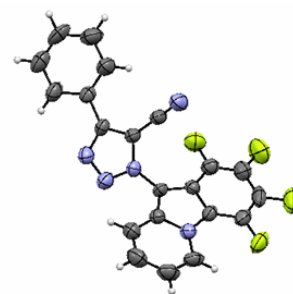
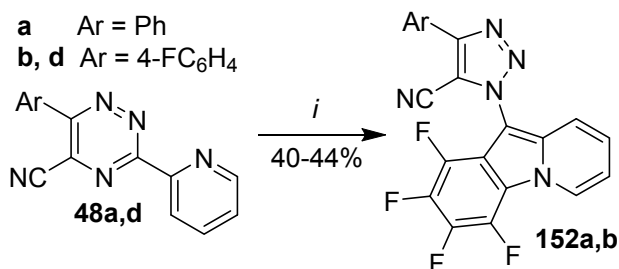


Рис. 24. Кристаллическая структура соединения **152a**

Было установлено, что данный арин по сравнению со всеми остальными показывает значительно меньшую активность, что, по-видимому, связано с влиянием как стерических, так и электронных факторов, связанных с избыточным фторированием его молекулы. Так, в результате данного взаимодействия не образуются продукты классической реакции аза-Дильса-Альдера, т.е. 5,6,7,8-тетрафторизохинолины, а перегруппировка 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с образованием

1,2,3,4-тетрафтор-10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов **152** имеет место лишь при наличии в составе триазина одновременно двух электроноакцепторных заместителей: цианогруппы в положении С5 и остатка 2-пиридила в положении С3 (схема 39). Структура продукта данной реакции **152a** подтверждена с помощью РСА (рис. 24).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В ходе реализации работы предложены новые эффективные методы получения мультифункционализированных 2,2'-бипиридинов, а также их аза- и аннелированных аналогов с интересными свойствами:

1. Предложены препаративно удобные методы синтеза новых несимметрично функционализированных лигандов 2,2'-бипиридинового типа в результате сочетания реакций гетероциклизации 1,2,4-триазинового ядра, аза-Дильса-Альдера и (в ряде случаев) кросс-сочетания, а также в результате последовательного построения 1,2,4-триазиновых ядер с дальнейшим превращением в пиридиновые. Изучены фотофизические свойства новых лигандов, а для производных 2-(2-пиридил)моноазатрифениленов, кроме этого, флуоресцентный отклик на присутствие нитроароматических соединений в растворах.

2. Разработаны удобные синтетические подходы к новым лигандам 5-арил-2,2'-бипиридинового ряда для последующего конструирования на их основе лантанидных комплексов, растворимых в неполярных органических растворителях или в воде. Изучены и детально проанализированы фотофизические свойства полученных хелатов. Показана возможность получения предшественника фосфоресцентной метки за счет введения в состав лиганда аминогруппы, которая может быть превращена в изотиоцианатную с целью дальнейшей биоконъюгации.

3. Получены функционализированные по положению 6' остатками дипиколиламина или диэтилентриаминна 5-арил-2,2'-бипиридины, которые показали люминесцентный отклик на добавление катионов цинка в водных буферных растворах, а также в составе клеток культуры HeLa.

4. Предложены эффективные методы получения новых флуорофоров на основе функционализированных 2,2'-бипиридинов в результате последовательности реакций S_N^H/S_N^{ipso} и аза-Дильса-Альдера в ряду 1,2,4-триазинов. Синтезированы 2,2'-бипиридины, замещенные в положении С6 остатками ароматических аминов, арилацетиленов и стиролов, а также электронодонорных заместителей (фрагментов спиртов, алифатических аминов, индола и пиррола). Продемонстрирована возможность однореакторного получения производных [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов путем реакции 5-циано-1,2,4-триазинов с гидразидами карбоновых кислот и дальнейшей дегидратации/гетероциклизации.

5. Впервые систематически изучены процессы взаимодействия замещенных 1,2,4-триазинов с ариновыми интермедиатами, генерированными *in situ*, в т.ч. 3,4-дифтор-, 3,4-диметокси- и тетрафтор-замещенными:

5.1. Впервые обнаружено, что в ряду 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов взаимодействие с аринами протекает по двум конкурирующим направлениям: по пути классической реакции аза-Дильса-Альдера с образованием 1-(2-пиридил)изохинолинов, а также по пути впервые обнаруженной домино-трансформации с образованием 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов. Предложен предполагаемый механизм данного превращения. Изучено влияние заместителей в составе 1,2,4-триазина, а также 2-пиридильного остатка на направление взаимодействия с аринами.

5.2. Обнаружено, что в результате реакции 1,2,4-триазинов, замещенных по положению С5 остатками ацетофенонов или трифторацетона, с арином в присутствии избытка алкилнитритов образуются соответствующие 1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрилы. Предложен механизм данной реакции.

5.3. Сформулированы основные закономерности взаимодействия арина, а также его 3,4-дифтор- и 3,4-диметоксипроизводных, в реакциях с 1,2,4-триазинами, имеющими в положении С3 остаток, отличный от 2-пиридила или его конденсированного аналога.

5.4. На основании полученных данных сформулированы основные закономерности взаимодействия 1,2,4-триазинов с аринами и найдены границы применимости таких процессов с точки зрения целевого синтеза разнообразных гетероциклов, включая фторзамещенные.

6. Обнаружены и детально изучены новые химические трансформации функциональных групп 1,2,4-триазинов, протекающие параллельно с реакциями аза-Дильса-Альдера при использовании енаминов в качестве диенофилов. В частности, продемонстрирована возможность восстановления 3-нитрофенильного заместителя до соответствующего анилина; трансформация трихлорметильной группы в положении С3 1,2,4-триазина в дихлорметильную; а также возможность дезцианирования в ряду 5-циано-1,2,4-триазинов с образованием 5-Н-1,2,4-триазинов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Разработанные синтетические подходы могут быть использованы для получения соединений различного назначения, в частности новых «push-pull» флуорофоров, компонентов устройств нелинейной оптики, хемосенсоров на различные аналиты, лигандов для катионов металлов различных групп и т.д.

В рамках работы был выявлен ряд закономерностей между структурой хромофора бипиридинового ряда и свойствами как собственно данного соединения, так и его металлокомплексов. Эти данные могут быть использованы для дальнейшего прогнозирования структуры с необходимыми характеристиками (фотофизические свойства, растворимость и т.д.). Лиганды для катионов лантанидов, синтетические подходы к которым были разработаны, являются потенциально применимыми и для получения лантанидных комплексов другого назначения (реагенты для фотодинамической терапии опухолей, реагенты для фотолуминесцентного иммуноанализа, хемосенсоры на различные аналиты, ИК-эмиттеры, контрастные реагенты для МРТ и т.д.).

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК:

Обзорные статьи:

1. **Копчук, Д.С.** Ариновые интермедиаты в синтезе полиядерных гетероциклических систем / И.С. Ковалев, **Д.С. Копчук**, Г.В. Зырянов, П.А. Слепухин, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // Химия гетероциклических соединений. –2012. –№ 4. –С. 576-587 (0.46 п.л. /0.23 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*
2. **Копчук, Д.С.** Хемосенсоры для обнаружения нитроароматических (взрывчатых) веществ / Г.В. Зырянов, **Д.С. Копчук**, И.С. Ковалев, Э.В. Носова, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 2014. –Т. 83. –№ 9. –С. 783-819 (1.54 п.л. /0.4 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*
3. **Kopchuk, D.S.** Mono- and Poly-Azatriphenylene-Based Ligands: An Updated Library of Synthetic Strategies (2001-2018) / S. Santra, A.F. Khasanov, A. Mukherjee, M. Rahman, I.S. Kovalev, **D.S. Kopchuk**, G.V. Zyryanov, A. Majee, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // European Journal of Organic Chemistry. –2018. –Vol. 2018. –Is. 32. –P. 4351-4375 (1 п.л. / 0.3 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*

Оригинальные статьи:

4. **Kopchuk, D.S.** 1,2,4-Triazine method of bipyridine ligand synthesis for the preparation of new luminescent Eu(III) complexes / A.M. Prokhorov, V.N. Kozhevnikov, **D.S. Kopchuk**, H. Bernard, N. Le Bris, R. Tripier, H. Handel, B. Köenig, D.N. Kozhevnikov // Tetrahedron. –2011. –Vol. 67. –P. 597-607 (0.46 п.л. /0.2 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*
5. **Kopchuk, D.S.** Design of ICT-PET fluorescent probes for zinc(II) based on 5-aryl-2,2'-bipyridines / **D.S. Kopchuk**, A.M. Prokhorov, P.A. Slepukhin, D.N. Kozhevnikov // Tetrahedron Letters. –2012. –Vol. 53. –Is. 46. –P. 6265-6268 (0.17 п.л. /0.1 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*
6. **Копчук, Д.С.** Получение пиридилзамещенных моноазатрифениленов / **Д.С. Копчук**, Г.В. Зырянов, И.С. Ковалев, А.Ф. Хасанов, А.С. Медведевских, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // Химия гетероциклических соединений. –2013. –№ 3. –С. 535-537 (0.13 п.л. /0.08 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*
7. **Kopchuk, D.S.** A rational protocol for the synthesis of 1-(2-pyridyl)isoquinolines / **D.S. Kopchuk**, I.S. Kovalev, A.F. Khasanov, G.V. Zyryanov, P.A. Slepukhin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // Mendeleev Communications. –2013. –Vol. 23. –Is. 3. –P. 142-144 (0.13 п.л. /0.08 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*
8. **Копчук, Д.С.** Дигидразоны фенилглиоксаля как неожиданные продукты в синтезе 1,2,4-триазинов взаимодействием α -бромацетофенонов и арилгидразидов / **Д.С. Копчук**, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, А.Ф. Хасанов, А.С. Медведевских, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // Химия гетероциклических соединений. –2013. –№ 7. –С. 1060-1064 (0.21 п.л. /0.15 п.л.). *Scopus, Web of Sciences.*

9. **Копчук, D.S.** Unexpected reduction of the nitro group in (3-nitrophenyl)-1,2,4-triazines during their aza-Diels-Alder reaction with 1-morpholinocyclopentene / **D.S. Копчук**, A.F. Khasanov, I.S. Kovalev, G.V. Zyryanov, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Communications*. –2013. –Vol. 23. –P. 209-211 (0.13 п.л. /0.08 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
10. **Копчук, D.S.** Benzyne-mediated rearrangement of 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines into 10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-*a*]indoles / I.L. Nikonov, **D.S. Копчук**, I.S. Kovalev, G.V. Zyryanov, A.F. Khasanov, P.A. Slepukhin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Tetrahedron Letters*. –2013. –Vol. 54. –Is. 48. –P. 6427-6429 (0.13 п.л. /0.07 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
11. **Копчук, Д.С.** (Бензо[*h*])хинолинилмоноазатрифенилены: синтез и фотофизические свойства / **Д.С. Копчук**, А.Ф. Хасанов, И.С. Ковалев, Г.А. Ким, И.Л. Никонов, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Химия гетероциклических соединений*. –2014. –№ 6. –С. 936-942 (0.29 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
12. **Копчук, Д.С.** Расширение системы сопряжения пиридил-моноазатрифениленов для настройки фотофизических свойств / **Д.С. Копчук**, А.Ф. Хасанов, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, Г.А. Ким, И.Л. Никонов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Химия гетероциклических соединений*. –2014. –№ 6. –С. 943-952 (0.42 п.л. /0.25 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
13. **Копчук, Д.С.** Получение 1-(2-пиридил)-3-цианоизохинолинов с применением ариновых интермедиатов / **Д.С. Копчук**, И.Л. Никонов, Г.В. Зырянов, И.С. Ковалев, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Химия гетероциклических соединений*. –2014. –№ 6. –С. 983-986 (0.17 п.л. /0.1 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
14. **Копчук, D.S.** Aryne approach towards 2,3-difluoro-10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-*a*]indoles / **D.S. Копчук**, I.L. Nikonov, G.V. Zyryanov, E.V. Nosova, I.S. Kovalev, P.A. Slepukhin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Communications*. –2015. –Vol. 25. –Is. 1. –P. 13-14 (0.08 п.л. /0.05 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
15. **Копчук, Д.С.** Получение несимметричных 6,6'-диарил-2,2'-бипиридинов с применением 1,2,4-триазиновой методологии / **Д.С. Копчук**, Н.В. Чепчугов, Г.А. Ким, Г.В. Зырянов, И.С. Ковалев, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Известия Академии Наук, серия химическая*. –2015. –№ 3. –С. 695-698 (0.17 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
16. **Копчук, Д.С.** Функционализированные 2-(5-арилпиридин-2-ил)хинолины: синтез и фотофизические свойства / **Д.С. Копчук**, А.Ф. Хасанов, Г.А. Ким, Э.В. Носова, Г.В. Зырянов, И.С. Ковалев, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Известия Академии Наук, серия химическая*. –2015. –№ 4. –С. 872-876 (0.21 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
17. **Копчук, Д.С.** Получение 5,6'-диарил-2,2'-бипиридинов с применением 1,2,4-триазиновой методологии / **Д.С. Копчук**, Н.В. Чепчугов, Г.А. Ким, Г.В. Зырянов, И.С. Ковалев, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Известия Академии Наук, серия химическая*. –2015. –№ 4. –С. 897-900 (0.17 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
18. **Копчук, D.S.** Reaction of lithium 2-arylethynides with 6-aryl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines as an access to 6-aryl-5-arylvinyl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines / A.F. Khasanov, **D.S. Копчук**, I.S. Kovalev, O.S. Taniya, G.V. Zyryanov, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Communications*. –2015. –Vol. 25. –Is. 5. –P. 332-333 (0.08 п.л. /0.04 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
19. **Копчук, Д.С.** Взаимодействие 4,5-диметокси-1,2-дегидробензола с 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинами / **Д.С. Копчук**, И.Л. Никонов, Г.В. Зырянов, И.С. Ковалев, О.С. Тания, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Журнал Органической Химии*. –2015. –Т. 51. –№ 8. –С. 1189-1192 (0.17 п.л. /0.1 п.л.).
20. **Копчук, D.S.** Luminescent neutral lanthanide complexes of 5-aryl-2,2'-bipyridine-6-carboxylic acids, synthesis and properties / A.P. Krinochkin, **D.S. Копчук**, D.N. Kozhevnikov // *Polyhedron*. –2015. –Vol. 102. –P. 556-561 (0.25 п.л. /0.15 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
21. **Копчук, D.S.** Synthesis and Characterizations of New Cadmium Complexes Based on Poly(Aza)Arene-Annulated 2,2'-Bipyridines / **D.S. Копчук**, P.A. Slepukhin, I.S. Kovalev, A.F. Khasanov, O.S. Taniya, O.V. Shabunina, G.V. Zyryanov, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Polyhedron*. –2016. –Vol. 110. –P. 235-240 (0.25 п.л. /0.1 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
22. **Копчук, D.S.** Convenient synthesis of α -dichloromethylpyridines by reaction of 3-trichloromethyl-1,2,4-triazines with 1-morpholinocyclopentene / N.V. Chepchugov, **D.S. Копчук**, I.S. Kovalev, G.V. Zyryanov, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Communications*. –2016. –Vol. 26. –Is. 3. –P. 220-222 (0.13 п.л. /0.09 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.
23. **Копчук, D.S.** Synthesis of a new ДТТА- and 5-phenyl-2,2'-bipyridine-based ditopic ligand and its Eu³⁺ complex / **D.S. Копчук**, D.E. Pavlyuk, I.S. Kovalev, G.V. Zyryanov, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin //

Canadian Journal of Chemistry. –2016. –Vol. 94. –Is. 7. –P. 599-603 (0.21 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

24. **Корчук, D.S.** A one-pot approach to 10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrimido[1,2-*a*]indoles via aryne-mediated transformations of 3-(pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazines / **D.S. Корчук**, N.V. Cherpchugov, A.F. Khasanov, I.S. Kovalev, S. Santra, E.V. Nosova, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Tetrahedron Letters*. –2016. –Vol. 57. –Is. 34. –P. 3862-3865 (0.17 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

25. **Копчук, Д.С.** Взаимодействие 3-арил-6-(3-нитрофенил)-1,2,4-триазинов с 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)морфолином в отсутствие растворителя / **Д.С. Копчук**, А.Ф. Хасанов, А.П. Криночкин, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Журнал Органической Химии*. –2016. –Т. 52. –№ 7. –С. 1041-1043 (0.13 п.л. /0.08 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

26. **Корчук, D.S.** Novel neutral lanthanide complexes of 5-aryl-2,2'-bipyridine-6'-carboxylic acids with improved photophysical properties / **D.S. Корчук**, А.Р. Krinochkin, D.N. Kozhevnikov, P.A. Slepukhin // *Polyhedron*. –2016. –Vol. 118. –P. 30-36 (0.29 п.л. /0.18 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

27. **Корчук, D.S.** Solvent-free synthesis of 5-(aryl/alkyl)amino-1,2,4-triazines and α -arylamino-2,2'-bipyridines with greener prospects / **D.S. Корчук**, N.V. Cherpchugov, I.S. Kovalev, S. Santra, M. Rahman, K. Giri, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *RSC Advances*. –2017. –Vol. 7. –Is. 16. –P. 9610-9619 (0.42 п.л. /0.25 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

28. **Копчук, Д.С.** Взаимодействие 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов с 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)морфолином в отсутствие растворителя. Неожиданное дезцианирование наряду с протеканием классической реакции аза-Дильса-Альдера / **Д.С. Копчук**, А.Ф. Хасанов, Н.В. Чепчугов, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Журнал Органической Химии*. –2017. –Т. 53. –№ 1. –С. 103-106 (0.17 п.л. /0.12 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

29. **Корчук, D.S.** An efficient synthetic approach towards new 5,5'-diaryl-2,2'-bipyridine-based fluorophores / А.Р. Krinochkin, **D.S. Корчук**, N.V. Cherpchugov, G.A. Kim, I.S. Kovalev, M. Rahman, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Chinese Chemical Letters*. –2017. –Vol. 28. –Is. 5. –P. 1099-1103 (0.17 п.л. /0.1 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

30. **Корчук, D.S.** 3,4,5,6-Tetrafluoro-1,2-dehydrobenzene in reactions with 1,2,4-triazines / **D.S. Корчук**, N.V. Cherpchugov, E.B. Gorbunov, G.V. Zyryanov, I.S. Kovalev, E.V. Nosova, P.A. Slepukhin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Journal of the Iranian Chemical Society*. –2017. – Vol. 14. –№ 7. –P. 1507-1512 (0.25 п.л. /0.15 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

31. **Копчук, Д.С.** Однореакторное бесцианидное получение 1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрила в реакции 3-(2-пиридил)-5-фенацил-1,2,4-триазина с 1,2-дегидробензолом в присутствии изоамилнитрита / **Д.С. Копчук**, И.Л. Никонов, А.П. Криночкин, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Журнал Органической Химии*. –2017. –Т. 53. –№ 6. –С. 942-944 (0.13 п.л. /0.08 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

32. **Корчук, D.S.** Europium complex of 5-(4-dodecyloxyphenyl)-2,2'-bipyridine-6'-carboxylic acid / **D.S. Корчук**, А.Р. Krinochkin, G.A. Kim, D.N. Kozhevnikov // *Mendeleev Communications*. –2017. –Vol. 27. –P. 394-396 (0.13 п.л. /0.09 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

33. **Корчук, D.S.** Pot, Atom, Step Economic (PASE) Approach towards (Aza)-2,2'-Bipyridines: Synthesis and Photophysical Studies / A.F. Khasanov, **D.S. Корчук**, G.A. Kim, P.A. Slepukhin, I.S. Kovalev, S. Santra, G.V. Zyryanov, A. Majee, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *ChemistrySelect*. –2018. –Vol. 3. –P. 340-347 (0.33 п.л. /0.2 п.л.) (+ Cover Illustration). *Scopus, Web of Sciences*.

34. **Корчук, D.S.** An Efficient Cyanide-Free Approach towards 1-(2-Pyridyl)isoquinoline-3-carbonitriles via the Reaction of 5-Phenacyl-1,2,4-triazines with 1,2-Dehydrobenzene in the Presence of Alkyl Nitrites / **D.S. Корчук**, А.Р. Krinochkin, A.F. Khasanov, I.S. Kovalev, P.A. Slepukhin, E.S. Starnovskaya, A. Mukherjee, M. Rahman, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, S. Santra // *Synlett* –2018. –Vol. 29. –P. 483-488 (0.25 п.л. /0.15 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

35. **Копчук, Д.С.** Замещение цианогруппы в положении С5 1,2,4-триазинов на остатки гидразидов карбоновых кислот в отсутствие растворителя / **Д.С. Копчук**, А.П. Криночкин, Е.С. Старновская, Я.К. Штайц, И.С. Ковалев, Г.В. Зырянов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // *Журнал Органической Химии*. –2018. –Т. 54. –№ 3. –С. 502-504 (0.13 п.л. /0.09 п.л.). *Scopus, Web of Sciences*.

36. **Корчук, D.S.** 6-Arylamino-2,2'-bipyridine “Push-Pull” Fluorophores: Solvent-free Synthesis and Photophysical Studies / **D.S. Корчук**, А.Р. Krinochkin, E.S. Starnovskaya, Y.K. Shtaitz, A.F. Khasanov, O.S. Taniya, S. Santra, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *ChemistrySelect*. –2018 –Vol. 3. –P. 4141-4146 (0.25 п.л. /0.15 п.л.) (+ Cover Illustration). *Scopus, Web of Sciences*.