

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Елтышев Александр Константинович

**ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛА**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2022

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор,

БЕЛЬСКАЯ Наталия Павловна

Официальные оппоненты:

НЕНАЙДЕНКО Валентин Георгиевич,

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», г. Москва, заведующий кафедрой органической химии;

МАСЛИВЕЦ Андрей Николаевич,

доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, заведующий кафедрой органической химии;

КОСТЮЧЕНКО Анастасия Сергеевна,

кандидат химических наук, ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет», г. Омск, доцент кафедры химии и химической технологии

Защита состоится «04» апреля 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.03.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, 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»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=3380>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. В настоящее время медицинская химия и химия материалов требуют все большего структурного разнообразия органических соединений, чтобы сделать их более привлекательными для практического использования. Важным моментом дериватизации органических молекул является формирование различных комбинаций конденсированных гетероциклических фрагментов, что существенно разнообразит их архитектуру, обеспечивает реакционную способность и, во многом, определяет физико-химические и фотофизические свойства.

1,2,3-Триазолы и их производные всегда были объектом особого внимания химиков-синтетиков, а в последние десятилетия они стали одним из гетероциклов-лидеров - благодаря широкому спектру их применения, флуоресцентным свойствам, синтетической доступности и высокой химической и биологической стабильности. 1,2,3-Триазолы являются популярными билдинг-блоками в медицинской химии и агрохимии, они находят применение в качестве красителей, антикоррозионных агентов и фотоматериалов. Недавно было показано, что *N*-2-арил-1,2,3-триазолы являются уникальным классом флуорофоров, обладающих яркой голубой флуоресценцией. Значительно меньше известны конденсированные системы на основе 1,2,3-триазола и особенно их 2-замещенные производные.

Анализ литературных данных по методам синтеза конденсированных гетероциклических производных 2-арил-1,2,3-триазола показал, что существенным недостатком, который сдерживает развитие и эффективное использование этого класса соединений, является отсутствие общего метода, который позволяет синтезировать большие библиотеки производных с разнообразным набором заместителей и функциональных групп. В литературе описаны примеры флуорофоров, содержащих в структуре конденсированные гетероциклические системы на основе 1,2,3-триазола и шестичленных гетероциклов (пиридина, пиридазина и пиримидина), приведены примеры их применения. Среди них наиболее известны изостеры пуринов - 8-азапурины, в которых C8 природного пурина заменен на атом азота.

8-Азапурины обладают ценными биологическими свойствами и флуоресценцией. Все это демонстрирует перспективность поиска новых биологически активных веществ и фотоактивных материалов в ряду этих соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-13-00089) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 19-33-90184 и № 19-03-00720).

Целью диссертационной работы является дизайн и разработка методов синтеза новых флуорофоров на основе конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазола, обладающих подходящим набором заместителей и функциональных групп, который позволит определить особенности фотофизических свойств, установить взаимосвязь структуры и оптических свойств, показать перспективы их применения. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

- ✓ Разработать методы синтеза гетероциклов (пиримидинов и тиофенов), содержащих необходимую для аннелирования 1,2,3-триазола комбинацию amino- и азогрупп в *орто*-положениях цикла.
- ✓ Оптимизировать условия окислительной циклизации 5-арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионов, 5-арилазо-6-аминопиримидинов и 3-арилазо-4-аминотиофенов, определить область распространения и ограничения используемого метода в ряду исследуемых соединений;
- ✓ Изучить возможности модификации полученных соединений для синтеза новых флуорофоров с регулируемыми фотофизическими и сенсорными свойствами;

- ✓ Исследовать особенности строения и электронной структуры новых гетероциклических производных, а также их физико-химические свойства спектральными и квантово-механическими методами;
- ✓ Изучить фотофизические свойства полученных бициклических производных 2-арил-1,2,3-триазола, установить влияние электронных и пространственных эффектов заместителей на оптические свойства;
- ✓ Исследовать поведение полученных флуорофоров в биологических средах (проникновение в клетку через клеточную мембрану, биосовместимость, локализация и т.д.) и оценить перспективы использования 3,4-дигидро-1,2,3-триазолопиримидин-5-онов, 1,2,3-триазолопиримидинов и тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов для биологии и медицины.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Продемонстрированы синтетические возможности метода окислительной циклизации *орто*-арилазоаминозамещенных гетероциклов, с помощью которого синтезированы три набора новых флуорофоров, содержащих 2-арил-1,2,3-триазольный фрагмент, конденсированный с дигидропиримидиновым, пиримидиновым или тиофеновым циклом с различными комбинациями заместителей и функциональных групп, а также различными системами сопряжения в молекуле.

Получены новые производные 1,4-дигидропиримидинов, 2-трихлорметил-пиримидинов и 2-аминотиофенов, предложены оптимальные условия для проведения окислительной циклизации, катализируемой солями меди(II).

Обнаружены два возможных направления протекания реакции арилазоацетамидинов с арилизоотиоцианатами. Экспериментальными и теоретическими методами изучен механизм реакции и предложены условия для селективного получения каждого из альтернативных продуктов превращения: 6-амино-5-арилазопиримидин-2(1*H*)-тионов и 5-амино-3-арилимино-2-арил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилов.

Впервые установлено, что 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидины, содержащие CCl_3 -фрагмент, склонны к фототрансформации, которая приводит к образованию карбонилхлоридов триазолопиримидинов, легко вступающих в реакцию с *N*-, *O*- и *S*-нуклеофилами.

Установлено, что аннелирование 1,4-дигидропиримидинового, пиримидинового и тиофенового цикла к 2-арил-1,2,3-триазолу и варьирование заместителей, декорирующих гетероциклический фрагмент, существенно изменяет фотофизические и физико-химические свойства по сравнению с моноциклическими 2-арил-1,2,3-триазолами, приводя к bathochromному сдвигу максимумов поглощения и эмиссии.

Показано, что дигидропиримидиновый цикл значительно усиливает сенсорные свойства в отличие от моноциклических 2-арил-1,2,3-триазолов и придает чувствительность к воздействию кислот в растворах и парах кислот в твердом состоянии. Феноксипроизводные триазолопиримидинов проявляют сенсорные свойства в щелочных средах. Обнаружено, что дигидротриазолопиримидины обладают эффектом усиления эмиссии при агрегации (AIEE) в органических растворителях и их смесях с водой.

Практическая значимость работы. Предложены одnoreакторные процедуры для получения 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов и 2-арилтиено[3,4-*d*]-1,2,3-триазолий-олатов. Синтезированы новые эффективные голубые, зеленые, желтые, оранжевые и красные флуорофоры, обладающие эмиссией в разбавленных растворах, кристаллическом состоянии и суспензиях. В ряду 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов обнаружены соединения, обладающие сенсорными свойствами. Показано, что синтезированные флуорофоры легко проникают через клеточную мембрану и селективно распределяются в лизосомах,

эндоплазматическом ретикулуме и мембране клетки и могут быть использованы для изучения биологических процессов в режиме реального времени, а также для получения изображений клеток и клеточных компартментов с помощью конфокальной микроскопии.

Методология и методы диссертационного исследования. Для проведения исследований были использованы классические методы и приемы органического синтеза, широко использовалась оптимизация проводимых превращений, возможности однореакторного варианта проведения реакций. Для изучения реакционной способности соединений и процессов фотодиссоциации использовалось УФ-излучение. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы жидкостной хроматографии и ВЭЖХ. Установление структурных особенностей и чистоты соединений осуществлено с помощью комплекса физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа. Изучение оптических свойств (УФ - спектров и спектров флуоресценции) в растворах, в суспензии и в твердом состоянии проводились в соответствии с описанными в литературе стандартными и апробированными методиками. Для анализа геометрии и электронной структуры основного и возбужденного состояний молекулы и теоретического расчета спектральных характеристик (абсорбция, эмиссия) были использованы квантово-химические методы.

Достоверность полученных данных обеспечена использованием современных методов исследования и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, чистоты и фотофизических свойств полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Дизайн и синтез *орто*-аминоазопроизводных 2,4-дигидропиримидинтионов, 2-трихлорметилпиримидинов и 2-аминотиофенов. Изучение особенностей строения синтезированных соединений спектральными и теоретическими методами.

2. Синтез флуорофоров с различными типами сопряженных систем в молекуле, функциональными группами и заместителями, отличающимися по электронными свойствам и расположению в молекуле. Однореакторные методы получения 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов и мезоионных тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов.

3. Результаты исследования фотофизических свойств полученных соединений и особенностей их электронной структуры и геометрии теоретическими и спектральными методами, определение влияния электронных и пространственных характеристик заместителей на оптические свойства.

4. Исследование поведения в биологических средах, оценка перспектив использования новых конденсированных производных 1,2,3-триазола для биовизуализации процессов, протекающих в живых клетках.

Личный вклад соискателя. Автор осуществлял сбор, систематизацию и анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования, планирование и проведение синтетических исследований, выполнял фотофизические исследования полученных производных. Соискатель принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

Апробация работы. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на Всероссийских и международных конференциях: XXXI Российской молодежной научной конференции с международным участием "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2021), Международной конференции «Актуальные вопросы

органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), IV Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020), XXIX Российской молодежной научной конференции с международным участием "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2019), III Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019), V Конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Владикавказ, 2018).

Публикации. Содержание работы было опубликовано в 11 научных работах, в том числе в 4 научных статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, входящих в международные базы Scopus и Web of Science, и в 7 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Автор выражает благодарность доктору Э. Бенасси (университет Шихэцзы, КНР) за проведение квантово-химических расчетов, к.х.н. ведущему инженеру испытательной аналитической лаборатории УрФУ Шевырину В. А. за проведение масс-спектрометрического исследования, к.х.н. руководителю группы рентгеноструктурного анализа Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН Слепухину П. А., м.н.с Института физики металлов УрО РАН Минину А. С. за проведение исследований на живых клетках. Сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ и заведующему лабораторией к.х.н. Ельцову О. С. за проведение спектральных исследований.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа выполнена на 213 листах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), списка сокращения и условных обозначений, заключения, списка литературы и 4 приложений. Работа содержит 75 схем, 49 рисунков и 33 таблицы. Библиографический список включает 166 ссылок на литературные источники.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез и свойства конденсированных производных 2H-1,2,3-триазолов

Представлен обзор литературы по методам синтеза, фотофизическим свойствам и биологической активности производных 2-арил-1,2,3-триазола, конденсированных с пяти-, шести- и семичленными гетероциклами.

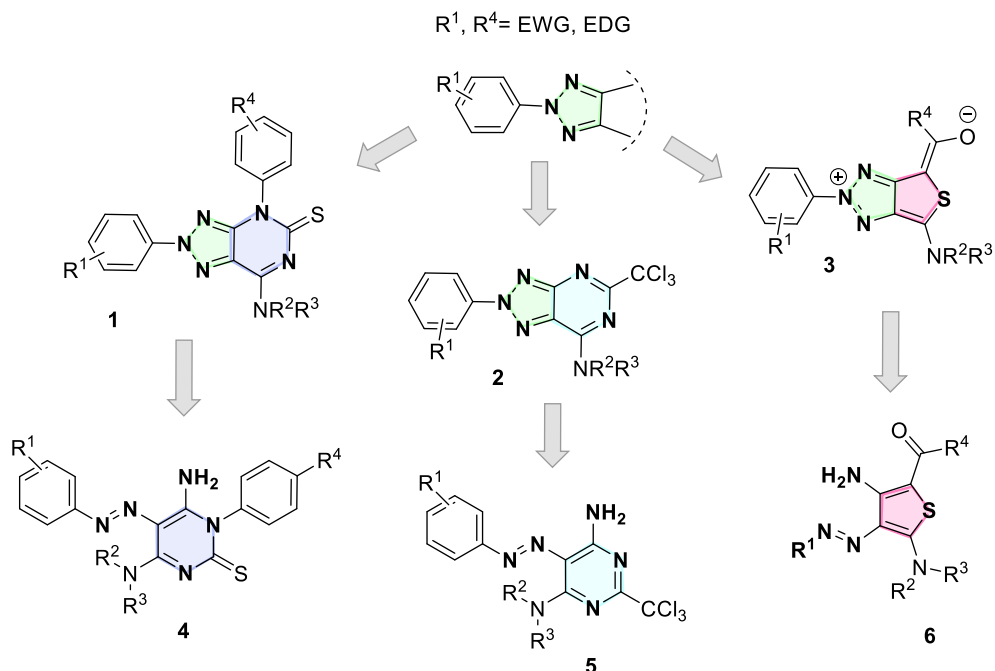
Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Производные 2,4-дигидро-5H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидинов

С точки зрения фотофизических свойств важным аспектом дизайна флуорофоров является система сопряжения, формируемая в молекуле с помощью гетероциклических и ароматических циклов, а также кратных связей. Соединения **1-3**, выбранные в качестве объекта исследования, имеют разный по электронному строению гетероциклический остов (Схема 1). И если в соединениях **1** в центральном триазолопиримидиновом остове пиримидиновый фрагмент частично гидрирован, то в соединениях **2** это полностью ароматический бициклический фрагмент. Структура соединений **3** кардинально отличается от триазолопиримидинов **1** и **2**. Это связано не только с изменением структуры гетероциклического остова, но и наличием необычного распределения зарядов в системе, что, безусловно, должно влиять на фотофизические свойства этих веществ.

Планируемые методы синтеза дигидротриазолопиримидинов, триазолопиримидинов и тиентриазололий-олатов **1**, **2** и **3** предполагают возможность использования доступных исходных реагентов **4**, **5** и **6**, соответственно, которые позволят ввести в структуру исследуемых веществ разнообразные функциональные группы, которые могут повлиять на фотофизические свойства, устойчивость, физико-химические характеристики, поведение в биологических средах.

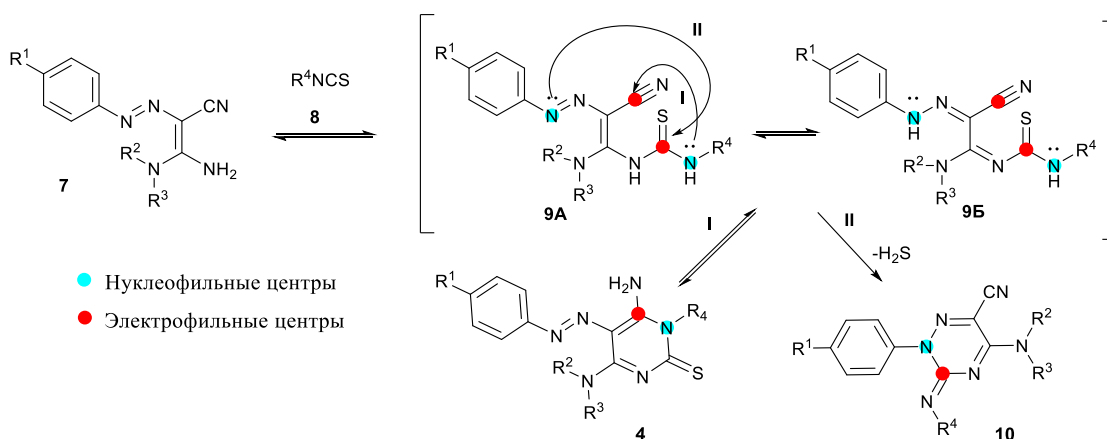
Схема 1



2.1.1. Синтез 6-амино-5-арилазо-пиримидин-2(1H)-тионов

Согласно литературным данным, реакция арилазоацетамидинов **7** с арилизотиоцианатами **8** в присутствии EtONa при кипячении в этаноле приводит к образованию 6-амино-5-арилазо-пиримидин-2(1H)-тионов **4**. Однако, в этих условиях реакция не завершалась в течение длительного времени. Кроме того, наблюдалось образование второго продукта реакции, которому после разделения смеси была предложена структура 1,2,4-триазина **10** (Схема 2).

Схема 2

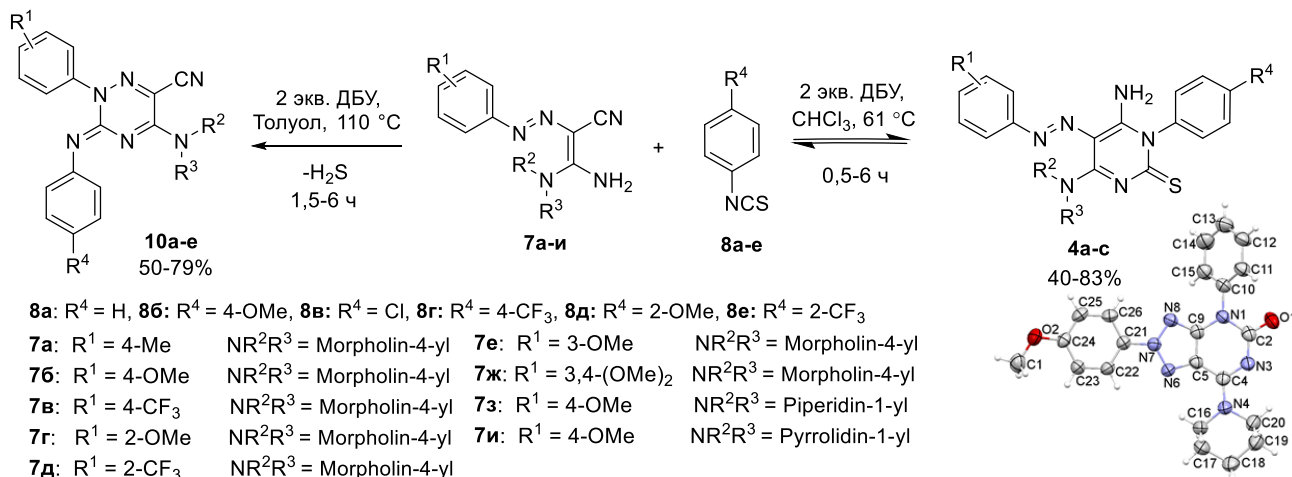


Детальное исследование этой реакции экспериментальными и теоретическими (квантово-механическими)¹ методами позволило определить особенности механизма, а также оптимальные условия для получения каждого из продуктов этой реакции. Наиболее благоприятными условиями для синтеза соединения **4a** является использование 1,8-диазабифидро[5.4.0]ундец-7-

¹ Квантово-химические расчеты выполнены доктором Э. Бенасси, Университет Шихэцзы, г. Шихэцзы, КНР.

ена (ДБУ), как основания в хлороформе. Независимо от температурных условий это превращение протекает успешно и приводит к селективному образованию 5-арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионов **4** (Схема 3). В толуоле в присутствии ДБУ предпочтительным направлением реакции было образование 3,4-дигидро-1,2,4-триазинов **10**, причем пиримидины **4** в данных условиях в реакционной смеси не были обнаружены (Схема 3).

Схема 3

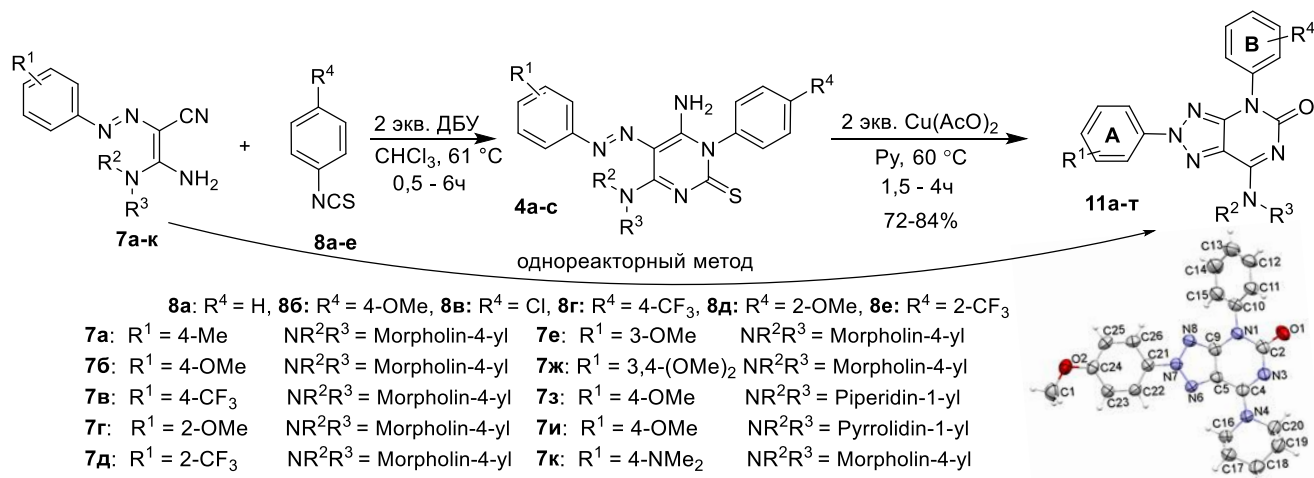


Структуры соединений **4a-c** подтверждены с помощью комплекса спектральных методов и с помощью рентгеноструктурного анализа² 1,4-дигидропиримидина **4a** (Схема 3). В результате проведенных исследований был разработан удобный метод синтеза и получена серия новых арилазоаминопиримидинов **4a-c**, содержащих различные заместители в ароматических циклах и удобную комбинацию заместителей для проведения следующей стадии окислительной циклизации и аннелирования 2-арил-1,2,3-триазольного цикла к 2,4-дигидропиримидиновому.

2.1.2. Синтез 2-арил-1,2,3-триазол[4,5-d]пиримидин-5-онов

Окислительная циклизация арилазоаминосоединений обычно проводится при нагревании в пиридине в присутствии катализатора – солей меди(II). В качестве окислителя выступает кислород, поэтому реакцию проводят при интенсивном перемешивании или барботировании воздухом (Схема 4, Табл. 1).

Схема 4



² Исследование выполнено к.х.н. руководителем группы Слепухиным П. А. в Институте органического синтеза Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург).

Синтез 2-арил-1,2,3-триазолопиримидинов **11а-т**.

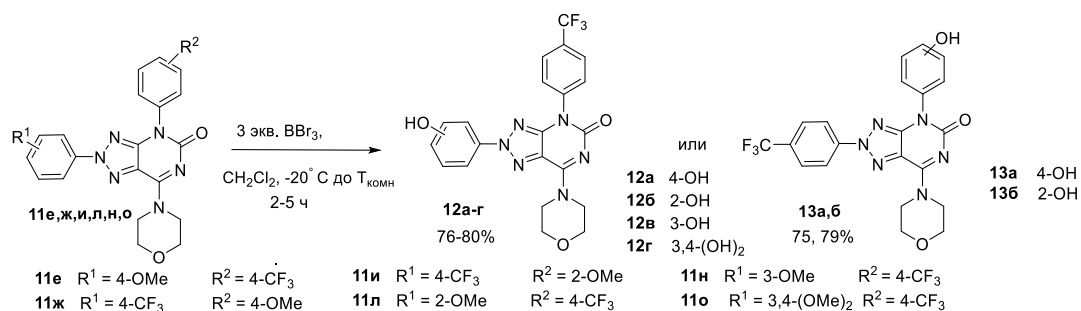
Реакция	Соединение	Продукт	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Время, мин	Выход 10^a , %	Выход 11 , %
7а + 8а	4а	11а	4-Me	Morpholin-4-yl	H	120	-	85
7к+8г	-	11б	4-NMe ₂	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	270 ^б	28	41 ^a
7б + 8б	4б	11в	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	240	-	78
7б + 8а	4в	11г	4-OMe	Morpholin-4-yl	H	90	-	80
7б + 8в	4г	11д	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-Cl	120	-	75
7б + 8г	4д	11е	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	90	-	80
7в + 8б	4е	11ж	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	90	-	85
7в + 8г	4ж	11з	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	90	-	80
7в + 8д	4з	11и	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	2-OMe	300	-	74
7г + 8б	4и	11к	2-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	180	-	78
7г + 8г	4к	11л	2-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	120	-	80
7д + 8б	4л	11м	2-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	180	-	73
7е + 8г	4м	11н	3-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	120	-	78
7ж + 8г	4н	11о	3,4-(OMe) ₂	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	90	-	80
7з + 8а	4о	11п	4-OMe	Piperidin-1-yl	H	150	-	75
7з + 8г	4п	11р	4-OMe	Piperidin-1-yl	4-CF ₃	120	-	81
7и + 8а	4р	11с	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	H	150	30	72 (42 ^a)
7и + 8г	4с	11т	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	4-CF ₃	140	31	84 (40 ^a)

^a – Выход в одnoreакторном методе синтеза; ^б – Общее время реакции в одnoreакторном синтезе.

Оптимальными условиями окисления арилазоаминопиримидинов **4а-с** являются нагревание в течение 1,5-4,0 ч в пиридине в присутствии 2,0 экв. Cu(OAc)₂. Кроме того, синтез триазолопиримидинов может быть осуществлен как одnoreакторный процесс (Схема 4, Таблица 1). После завершения первой стадии хлороформ удаляется отгонкой, и окислительная циклизация проводится без выделения арилазоаминсоединений **4а-с**.

Следует отметить, что введение ионизирующихся групп оказывает влияние на фотофизические свойства хромофоров и флуорофоров. Дигидротриазолопиримидины **11е,ж,и,л,н,о**, имеющие одну или две метоксигруппы в различных положениях ароматических циклов **A** и **B**, были деметилированы при добавлении 5-кратного избытка BBr₃ к раствору триазолопиримидинов в CH₂Cl₂ при T = -20 °C. Гидроксипроизводные триазолопиримидинов **12а-г** и **13а,б** были получены с высокими выходами (Схема 5).

Схема 5

2.1.3. Фотофизические свойства 2-арил-1,2,3-триазол[4,5-*d*]опиримидин-5-онов

Синтезированные 2-арил-1,2,3-триазол[4,5-*d*]опиримидин-5-оны (ДТП) **11а-т** представляют собой твердые вещества белого, бежевого и желтого цвета, их растворы в органических растворителях бесцветны при дневном свете и проявляют синюю, голубую или зеленую эмиссию при УФ-облучении. Оптические свойства ДТП **11а-т** были изучены в разбавленных растворах в CH₂Cl₂ и ДМСО. Спектры поглощения и испускания соединений **11а-т** представлены на рисунке 1.

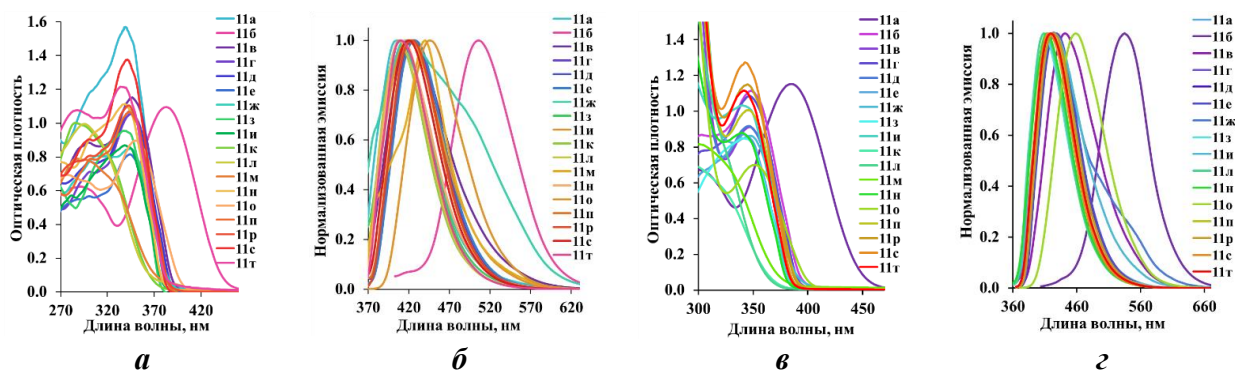


Рисунок 1. Спектры (а, в) поглощения и (б, г) флуоресценции ДТП **11а-г** в (а, б) CH_2Cl_2 ; (в, г) ДМСО в концентрации 5×10^{-5} моль/л при $T_{\text{комн}}$.

В УФ спектрах триазолопиримидинов **11а-г** наблюдается две или три полосы поглощения, одна из которых проявляется в виде плеча к длинноволновому максимуму. Длинноволновые максимумы поглощения ДТП **11а-г** в CH_2Cl_2 расположены при $\lambda_{\text{abs}} = 296\text{--}383$ нм с достаточно высокими молярными коэффициентами экстинкции ($\epsilon = 16700\text{--}26000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), величина которых зависит от заместителей в ароматических фрагментах и строения *трет*-циклоалкиламиногруппы. В спектрах поглощения, полученных в разбавленных растворах ДМСО, максимумы поглощения расположены в диапазоне $\lambda_{\text{abs}} = 286\text{--}384$ нм. Максимумы испускания для соединений **11а-г** располагаются в диапазоне 408–532 нм (Рисунок 1б). Характеристики флуоресценции сильно зависят от комбинации заместителей R^1 и R^4 и их положения в ароматических циклах **A** и **B**. Более высокие квантовые выходы флуоресценции (QY) наблюдаются для ДТП **11е,р,т**, содержащих электронодонорные заместители в *пара*-положении цикла **A** ($R^1 = \text{EDG}$) и электроакцепторные группы в *пара*-положении цикла **B** ($R^4 = \text{EWG}$) (QY = 23-39%). Присутствие в молекуле ДТП **11ж** противоположной по электронной природе комбинации заместителей ($R^1 = 4\text{-CF}_3$; $R^2 = 4\text{-OMe}$) снижает QY до ~1%. В растворах ДМСО соединений **11а, в-г** положение длинноволнового максимума эмиссии не изменяется, но существенно изменяется квантовый выход флуоресценции. Причем, для большинства соединений характерно увеличение квантового выхода. Максимальное увеличение наблюдается для соединения **11г** (QY $_{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 27\%$; QY $_{\text{DMSO}} = 47\%$). ДТП **11б** является исключением, для него характерен батохромный сдвиг максимума эмиссии на 26 нм в более полярном ДМСО, но значение квантового выхода падает от 23% в CH_2Cl_2 до 1% в ДМСО.

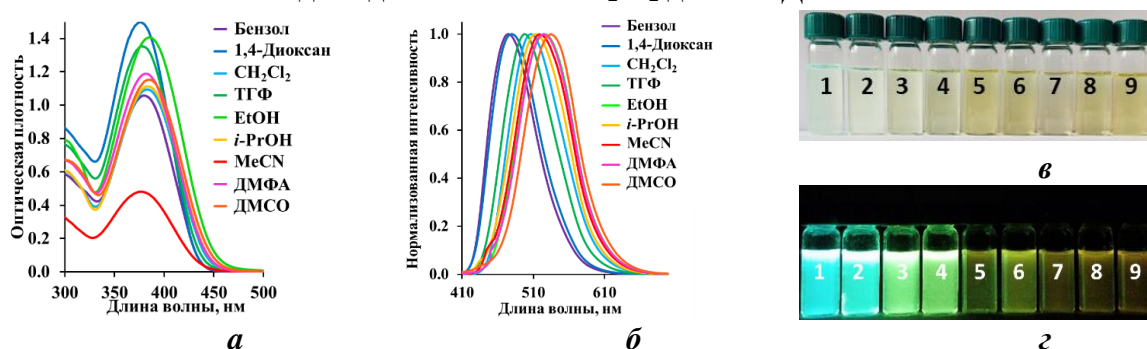


Рисунок 2. Спектры (а) поглощения и (б) флуоресценции ДТП **11б** в разных растворителях при $T_{\text{комн}}$ (1 – Бензол, 2 – 1,4-Диоксан, 3 – CH_2Cl_2 , 4 – ТГФ, 5 – EtOH; 6 – *i*-PrOH, 7 – MeCN, 8 – ДМФА, 9 – ДМСО; 5×10^{-5} моль/л). Фотографии растворов ДТП **11б** (в) при дневном освещении и (г) при облучении (УФ-лампа на 365 нм).

Для ДТП **11б** спектры поглощения и эмиссии были зарегистрированы в разных растворителях. Следует отметить, что спектры поглощения практически не зависят от полярности растворителя (Рисунок 2а). Растворы ДТП **11б** показали уменьшение величины молярного коэффициента экстинкции от 23300 в ДМСО до 9700 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ в MeCN. Флуоресцентные характеристики ДТП **11б** более чувствительны к природе растворителя, что подтверждается батохромным сдвигом полосы эмиссии от 476 нм в бензоле до 532 нм в ДМСО. Квантовый выход резко снижается в неполярном растворителе (1,4-диоксан) по сравнению с полярным протонным этанолом (от 64% до 1%).

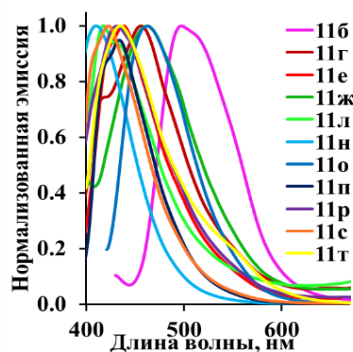


Рисунок 3. Спектры эмиссии ДТП **11б,г,е,ж,л,м,о-т** в твердом состоянии.

Наряду с флуоресценцией в растворах, ДТП **11а-г** обладают эмиссией в кристаллическом состоянии. Максимумы флуоресценции кристаллических образцов ДТП **11а-г** сдвинуты батохромно по сравнению с максимумами флуоресценции их растворов (Рисунок 3). Значения квантового выхода находятся в диапазоне $QY \sim 1-16\%$. ДТП **11и** в твердом состоянии и в разбавленном растворе показывает слабую интенсивность эмиссии. ДТП **11н** ($R^1=3,4-(OMe)_2$; $R^4=4-CF_3$) имеет хороший квантовый выход и в растворе (43%), и в кристаллическом состоянии (16%).

2.1.4. АИЕЕ эффект 2-арил-1,2,3-триазол[3,4-*d*]пиримидин-5-онов

Известно, что увеличение концентрации флуорофора влияет на оптические свойства, поскольку увеличивает возможность образования эксимеров. Очевидно, что увеличение концентрации растворов ДТП от 1×10^{-6} М до 5×10^{-6} М привело к увеличению значений квантового выхода для **11е,о,р,т** и вызвало лишь незначительное уменьшение интенсивности соединений **11г,ж,и,л,н,п,с**. Однако, при дальнейшем увеличении концентрации значения квантового выхода ДТП **11г,е,ж,и,л,н,о-т** уменьшались. Таким образом, для соединений **11е,о,т** при концентрации $\sim 10^{-6}$ М происходит образование наночастиц, размер и форма которых способствует эффекту усиления эмиссии при агрегации (АИЕЕ). Для соединений **11е,о,т** были определены фотофизические характеристики в смесях ДМСО- H_2O и ДМСО-EtOH, в которых также можно ожидать появления наноагрегатов (Рисунок 4).

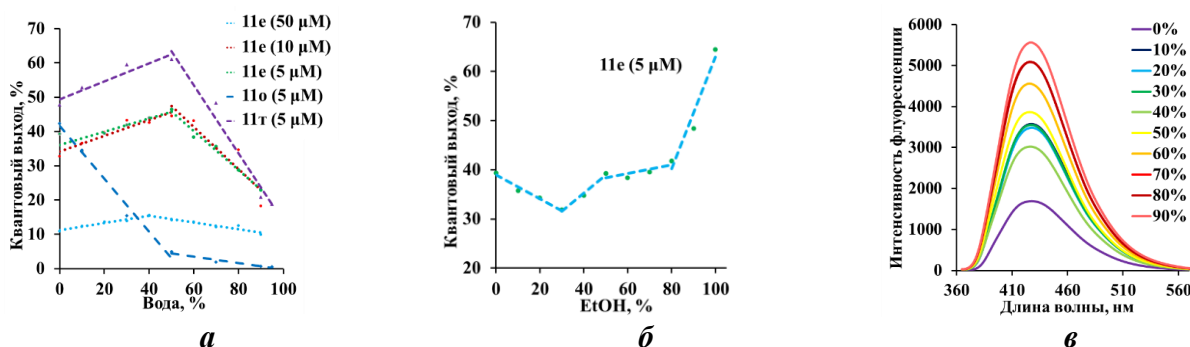


Рисунок 4. (а) График интенсивности эмиссии ДТП **11е,о,т** в зависимости от содержания воды от 0% до 95% в смеси ДМСО- H_2O в разных концентрациях; (б) Изменение квантового выхода ДТП **11е** в смеси ДМСО-EtOH; (в) спектры эмиссии ДТП **11е** в смеси ДМСО-EtOH при $T_{комн.}$

Характеристики поглощения исследуемых соединений незначительно изменялись при увеличении содержания воды в смеси с ДМСО. ДТП **11е,о,т** обладают хорошим квантовым выходом в чистом ДМСО (39–48%). Интенсивность флуоресценции соединений **11е** и **11т**

усиливалась при увеличении содержания воды до 50%. Напротив, интенсивность флуоресценции ДТП **11о** постепенно снижалась при увеличении содержания воды в смеси растворителей. Квантовый выход увеличился в 1,4 раза для соединений **11е** и **11т** в смеси ДМСО-вода, что свидетельствует о возможном проявлении АИЕЕ эффекта. В то время как положение длинноволнового максимума абсорбции практически не изменилось, максимумы эмиссии сместились батохромно на ~ 19–27 нм.

При добавлении EtOH к раствору ДТП **11е** в чистом ДМСО ($\lambda_{эм} = 428$ нм; QY = 39%) интенсивность флуоресценции снижалась до тех пор, пока содержание EtOH не достигло ~ 30% (Рисунок 4б,в). Затем квантовый выход ДТП **11е** возрастал до содержания этанола в смеси 80%. При дальнейшем изменении количества EtOH от 80 до 100% происходил значительный скачок квантового выхода от 40 до 65%. Этот результат показал, что ДТП **11е** является АИЕЕ-геном в смеси ДМСО-EtOH.

2.1.5. Влияние pH среды на фотофизические свойства

Чувствительность ДТП к изменениям кислотности среды была изучена для растворов ДТП **11б,с,т** в ДМСО. При добавлении 500 экв. CF₃COOH (ТФК) и H₂SO₄ наблюдалось смещение положения максимума эмиссии на 17 нм и 34 нм (Таблица 2; строки 5-8).

Таблица 2

Свойства растворов ДТП **11б,с,т** в ДМСО при добавлении кислот.

№, п/п	Соединение	Кислота ^б	λ_{abs} , нм	$\lambda_{эм}$, нм	Сдвиг Стокса, нм/см ⁻¹	QY, %
1	11б^а	-	384	532	148/7245	1
2		AcOH	384	533	149/7280	1
3		ТФК	384	534	150/7315	1
4		H ₂ SO ₄	385	531	146/7142	1
5	11с^а	-	343	416	73/5116	14
6		AcOH	343	416	73/5116	13
7		ТФК	344	433	87/65975	17
8		H ₂ SO ₄	345	450	105/6763	21
9	11т^а	-	341	420	79/5516	48
10		AcOH	339	418	79/5575	36
11		ТФК	343	419	76/5288	41
12		H ₂ SO ₄	342	424	82/5655	37

^а – $c = 5 \times 10^{-6}$; ^б – 500 экв.

Титрование ДТП **11с** серной кислотой проводили в растворах ДМСО. В спектрах поглощения существенных изменений не наблюдалось, в то время как максимум эмиссии сместился в длинноволновую область спектра на 37 нм. Значение квантового выхода выросло до 21% при увеличении количества кислоты до 500 экв. (Рисунок 5).

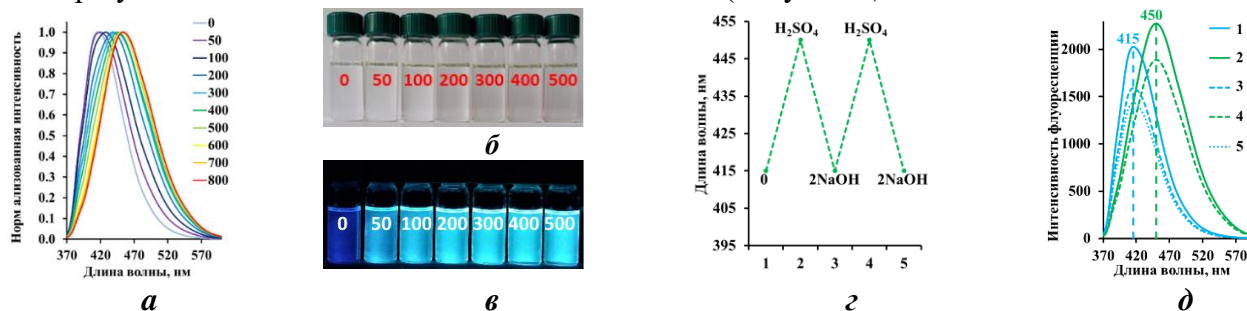


Рисунок 5. (а) Спектры эмиссии и фотографии растворов ДТП **11с** в ДМСО при увеличении содержания H₂SO₄ (экв.) при (б) дневном свете и (в) облучении $\lambda = 365$ нм. (г) Циклическая конверсия и (д) спектры флуоресценции ДТП **11с** ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) при последовательной обработке кислотой (H₂SO₄) и основанием (NaOH).

Обратимость реакции исследуемых соединений при добавлении кислоты была проверена для ДТП **11с** в ДМСО при последовательном добавлении водных растворов H_2SO_4 (500 экв.) и $NaOH$ (1000 экв.). Как показано на Рисунке 5д, максимум флуоресценции раствора **11с** в ДМСО при 415 нм смещался до 450 нм при добавлении H_2SO_4 и возвращался к исходной величине после добавления $NaOH$ (Рисунок 5 г,д).

2.1.6. Оптические свойства гидроксипроизводных 1,2,3-триазолопиримидинов

Спектры поглощения и эмиссии производных **12а-г** и **13а,б** были зарегистрированы в ДМСО и EtOH (Рисунок 6). В спектре поглощения ОН-ДТП наблюдается две или три широкие полосы поглощения, которые для соединений **12б,в** сливаются в одну широкую полосу. Длинноволновые максимумы ОН-ДТП **12а-г** и **13а,б** в растворе ДМСО, расположены при $\lambda_{abs} = 296\text{--}356$ нм. Молярные коэффициенты экстинкции изменяются в диапазоне $\epsilon = 12900\text{--}24400$ $M^{-1} cm^{-1}$ в зависимости от природы заместителей в ароматических циклах **A** и **B**.

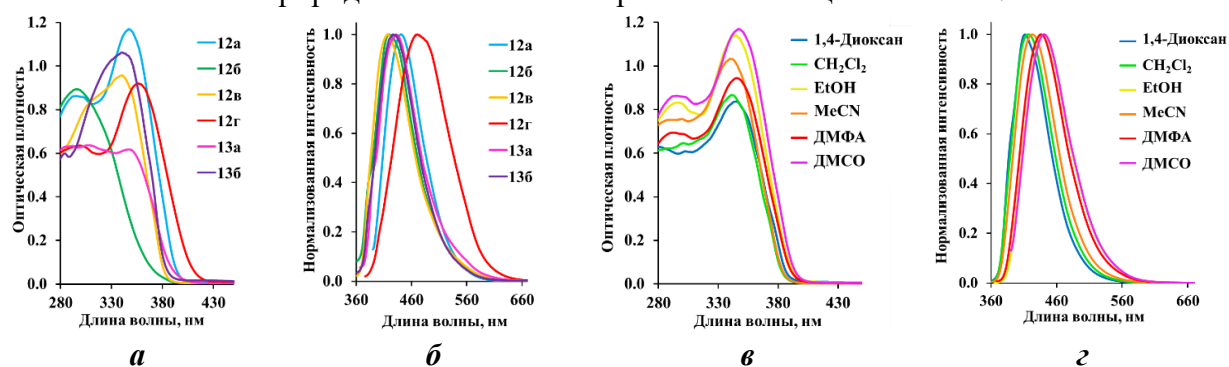


Рисунок 6. (а) Спектры УФ и (б) флуоресценции ОН-ДТП **12а-г** и **13а,б** в ДМСО; (в) спектры УФ и (г) флуоресценции НО-ДТП **12а** в разных растворителях (в концентрации 5×10^{-5} моль/л)

Гидроксипроизводные **12а-г** и **13а,б**, в отличие от исходных ДТП **11**, менее растворимы в органических растворителях и не растворяются в бензоле. Максимумы флуоресценции соединений **12** и **13** незначительно смещены батохромно по сравнению со спектрами исходных ДТП (для **12а-г** и **13а,б** 411–471 нм и для **11 д,ж,и,л,н,о** 408–462 нм). Наибольший сдвиг в длинноволновую область наблюдается для соединения **12г**, содержащего две гидрокси-группы в 3 и 4 положениях ароматического цикла **A** ($\lambda_{эм} = 462$ нм). Интенсивность флуоресценции НО-ДТП **12г** значительно меньше ($QY = 1\%$) по сравнению с ДТП **12а**, содержащим гидрокси-группу в *n*-положении этого цикла ($QY = 40\%$).

Природа растворителя практически не оказывает влияния на положение максимумов поглощения ОН-ДТП **12а** (Рисунок 6в, г). В спектрах флуоресценции растворов **12а** наблюдается батохромный сдвиг полосы испускания от 411 нм в 1,4-диоксане до 441 нм в ДМСО. Значения квантового выхода увеличиваются в полярных растворителях от 9% в диоксане до 40% в ДМСО.

Спектральные характеристики поглощения и испускания ОН-ДТП **12а-г** и **13а,б** были зарегистрированы в присутствии различных оснований (Рисунок 7) и ТФК. Анализ спектральных данных показал, что резкое изменение фотофизических свойств произошло при добавлении раствора КОН к растворам ОН-ДТП **12а-г**, **13а,б** в ДМСО. Максимумы эмиссии сместились батохромно на 57–169 нм, в то время как квантовый выход для большинства ОН-ДТП, за исключением **12б** и **12в**, уменьшился. ДТП **12б** и **12в** показали значительное увеличение квантового выхода от 1% (в чистом ДМСО) до 8 и 6%, соответственно. Добавление ТФК не изменило положения максимумов поглощения и флуоресценции. Полученные данные указывают на значительное влияние природы оснований на положение полос поглощения и

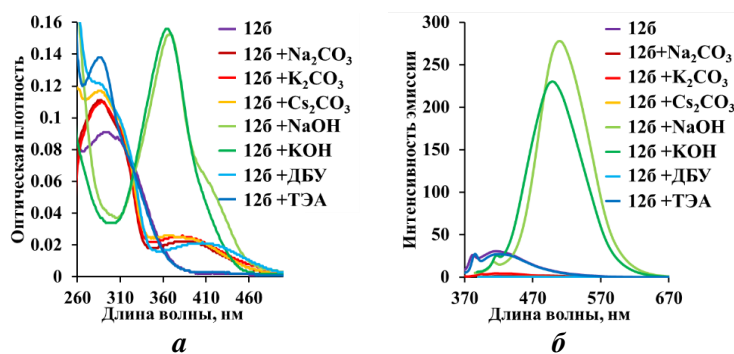


Рисунок 7. Спектры (а) поглощения и (б) эмиссии ОН-ДТП **126** после добавления оснований (для поглощения и эмиссии $c = 5 \times 10^{-6}$ М).

флуоресценции ОН-ДТП (Рисунок 7). Наиболее эффективным было действие растворов NaOH и KOH, добавление которых к раствору ОН-ДТП **126** в ДМСО привело к сильному батохромному сдвигу (61-62 нм) и значительному (в 6-7 раз) увеличению интенсивности эмиссии. Такое изменение спектров хромофора или флуорофора под воздействием микроокружения (кислоты, основания, растворителя, аналита) является

важным свойством, которое показывает перспективы их использования в качестве сенсоров.

Добавление водного раствора NaOH к раствору ОН-ДТП **12в** вызвало появление нового

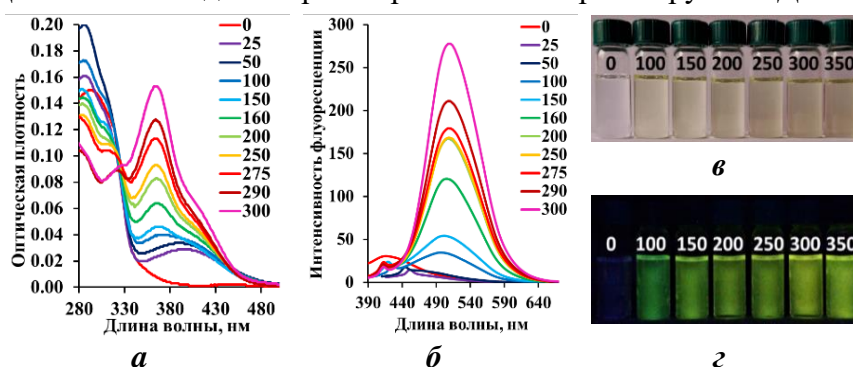


Рисунок 8. Изменение спектров (а) поглощения и (б) эмиссии растворов ОН-ДТП **12в** в ДМСО при титровании водным раствором NaOH. Фотографии растворов **12в** в ДМСО с повышающимся содержанием (* экв.) NaOH при (в) дневном освещении и (г) УФ-облучении.

максимума при 504 нм в спектрах флуоресценции (Рисунок 8б). Интенсивность этого максимума резко возрастала с увеличением количества NaOH. В спектре поглощения **12в** наблюдалось появление новой полосы при 368 нм. Интенсивность эмиссии постепенно возрастала при увеличении содержания щелочи в растворе. Таким образом, было обнаружено, что ионизация

ОН-ДТП **12в** в щелочной среде приводит к сильному батохромному смещению длинноволновых максимумов и усилению интенсивности как в спектрах поглощения, так и в спектрах испускания.

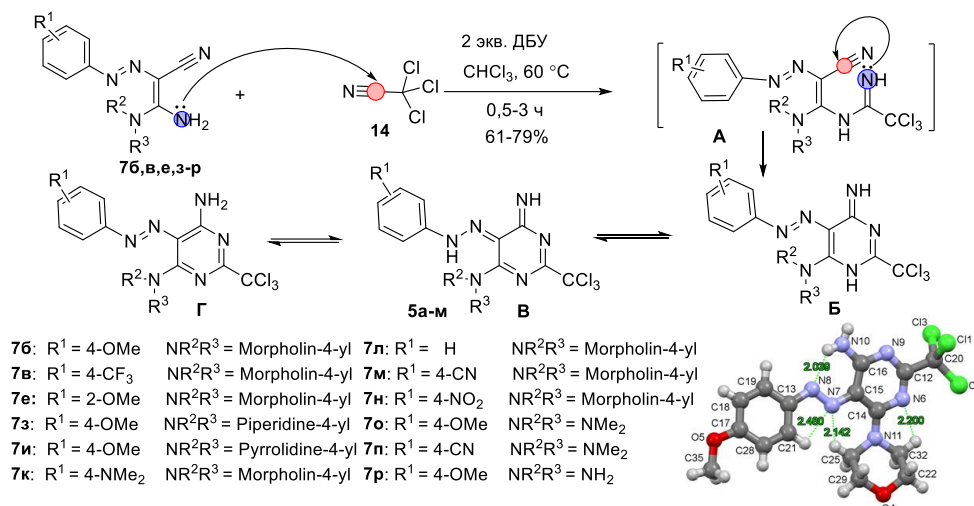
В результате проведенных исследований был разработан технологичный (однореакторный) метод синтеза и получена серия новых синих и сине-зеленых флуорофоров на основе дигидротриазолопиримидина с настраиваемыми характеристиками поглощения и эмиссии, а также достаточно интенсивной флуоресценцией в кристаллическом состоянии, сенсорными свойствами к кислотам и основаниям.

2.2 Синтез и фотофизические свойства 1,2,3-гразоло[4,5-*d*]пиримидинов

2.2.1 Синтез 5-(трихлорметил)-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

Серия 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2** (АТП) была получена взаимодействием гидразоноацетамидинов **7** с трихлорацетонитрилом (ТХА). Оптимизация условий реакции показала, что при двукратном избытке ДБУ в CHCl_3 или в толуоле, реакция проходит быстро и с хорошим выходом (Схема б).

Схема 6



В результате серии предварительных экспериментов было установлено, что одновременное использование K₂S₂O₈ в качестве дополнительного источника активного кислорода и Cu(OAc)₂ в ацетонитриле является наиболее эффективной комбинацией для гетероциклизации арилазоаминопиримидинов **5** (Схема 7, Таблица 3).

Схема 7

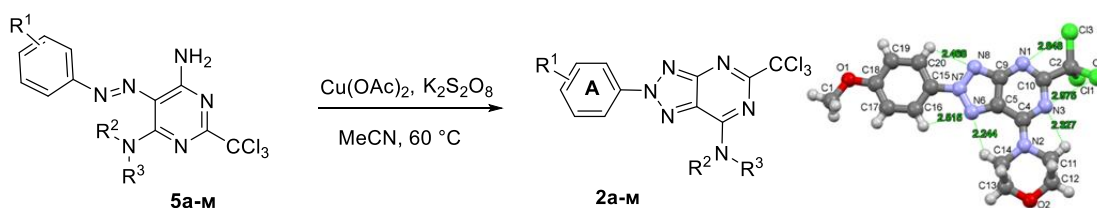


Таблица 3

Синтез 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2а-м**

Реакция	Соединение	Продукт	R ¹	NR ² R ³	Выход ^a , %	Время, ч
7в+14	5а	2а	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	78	2,0
7к+14	5б	2б	4-NMe ₂	Morpholin-4-yl	74	2,0
7б+14	5в	2в	4-OMe	Morpholin-4-yl	78	3,0
7л+14	5г	2г	H	Morpholin-4-yl	77	3,0
7м+14	5д	2д	4-CN	Morpholin-4-yl	81	2,0
7н+14	5е	2е	4-NO ₂	Morpholin-4-yl	80	2,0
7е+14	5ж	2ж	2-OMe	Morpholin-4-yl	79	1,5
7и+14	5з	2з	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	80	1,3
7з+14	5и	2и	4-OMe	Piperidin-1-yl	89	3,3
7о+14	5к	2к	4-OMe	NMe ₂	83	1,0
7п+14	5л	2л	4-CN	NMe ₂	78	1,0
7р+14	5м	2м	4-OMe	NH ₂	78	3,0

^a – Выход после выделения и очистки.

2.2.2. Фотофизические свойства 2Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

Спектры поглощения и испускания АТП **2а-м** были измерены в CHCl₃ и ДМСО (Рисунок 9). В спектрах поглощения 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов длинноволновые максимумы находятся при 337–397 и 331–402 нм в CHCl₃ и ДМСО, соответственно.

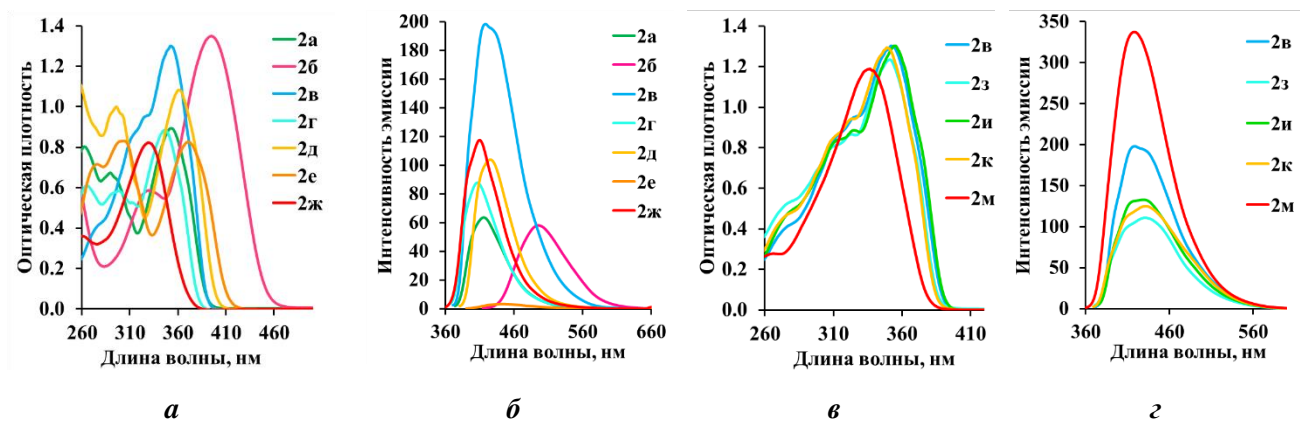


Рисунок 9. Спектры (а, в) абсорбции и (б, г) флуоресценции (а, б) АТФ **2а-ж**, (в, г) АТФ **2в, з-к, м** в CHCl_3 . $c = 5 \times 10^{-5}$ М (для абсорбции и эмиссии) при $T_{\text{комн}}$.

Исследуемые соединения **2а-м** характеризуются высокими значениями молярных коэффициентов поглощения $\epsilon \sim 16100\text{--}29600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ в CHCl_3 и $16700\text{--}26300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ в ДМСО. Максимумы флуоресценции расположены при 407-495 нм в CHCl_3 и 414-545 нм в ДМСО. Спектральные данные продемонстрировали значительный батохромный сдвиг как в CHCl_3 , так и в ДМСО в зависимости от заместителей и структурных фрагментов. Квантовые выходы соединений изменялись от <1% до 11%.

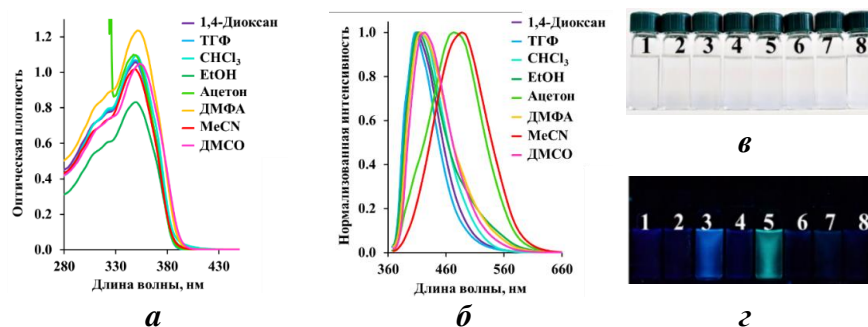


Рисунок 10. Спектры (а) поглощения и (б) нормализованные спектры флуоресценции АТФ **2к** в разных растворителях $c = 5 \times 10^{-5}$ М при $T_{\text{комн}}$. Фотографии растворов **2к** в разных растворителях (в) при дневном освещении и (г) при УФ-облучении ($\lambda = 365$ нм). Растворители: 1: 1,4-Диоксан; 2: ТГФ; 3: CHCl_3 ; 4: EtOH; 5: Ацетон; 6: ДМФА; 7: MeCN; 8: ДМСО.

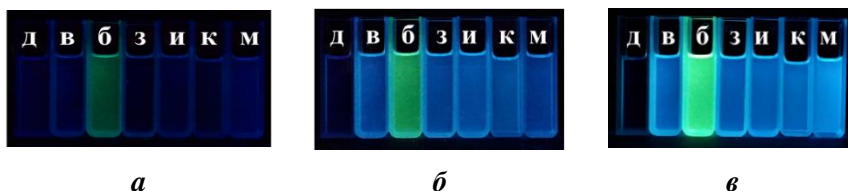


Рисунок 11. Фотографии растворов АТФ **2а, б, д, з, и, к, м** в CHCl_3 после облучения УФ-облучения 365 нм ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) (а) сразу после растворения, через (б) 5 минут и (в) 10 минут.

время УФ-облучения раствора АТФ интенсивность флуоресценции значительно возрастала; в то время как интенсивность поглощения незначительно снижалась (Рисунок 12).

Растворы соединений **2а-м** показывают большой сдвиг Стокса, и его величина возрастает в ДМСО до $\sim 8008 \text{ cm}^{-1}$. Это говорит о реализации эффекта внутримолекулярного переноса заряда и положительном сольватохромизме. Исследования показали, что для АТФ, которые содержат электронодонорные заместители в ароматическом цикле **2б, в, д, з, и, к, м** ($R^1 = 4\text{-NMe}_2$ или 4-OMe), интенсивность эмиссии изменяется при увеличении времени облучения (Рисунок 11).

Кинетика фототрансформации АТФ **2б, в, д, к** была изучена в растворе CHCl_3 . По мере увеличения

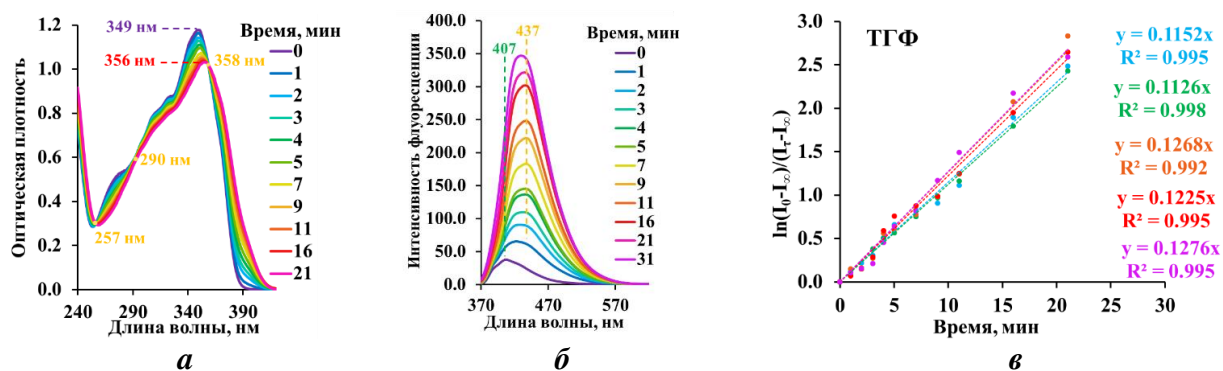


Рисунок 12. Изменение спектров (а) абсорбции и (б) эмиссии раствора АТП **2к** ($c=5 \times 10^{-5}$ М) в ТГФ под УФ-облучением. (в) График зависимости $\ln[(I_0 - I_\infty)/(I_t - I_\infty)]$ от t для АТП **2к** в ТГФ.

В УФ-спектрах наблюдалось три изобестических точки при 257 нм, 290 нм и 358 нм. Скорость фототрансформации для соединений **2б, в, к** с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце ($R^1 = \text{EDG}$) была существенно выше, чем для производного **2д**, с электроноакцепторным заместителем ($R^1 = \text{CN}$). Результаты кинетических исследований для АТП **2к**, проведенные в нескольких растворителях, позволили расположить их в следующий ряд по увеличению скорости реакции: $\text{MeCN} < \text{ацетон} < \text{CHCl}_3 < \text{ДМСО} < \text{ТГФ}$.

2.1.3. Механизм фототрансформации АТП

Анализ литературных данных показал, что CCl_3 -группа при фотооблучении может генерировать С-центрированный радикал, который подвергается дальнейшим превращениям,

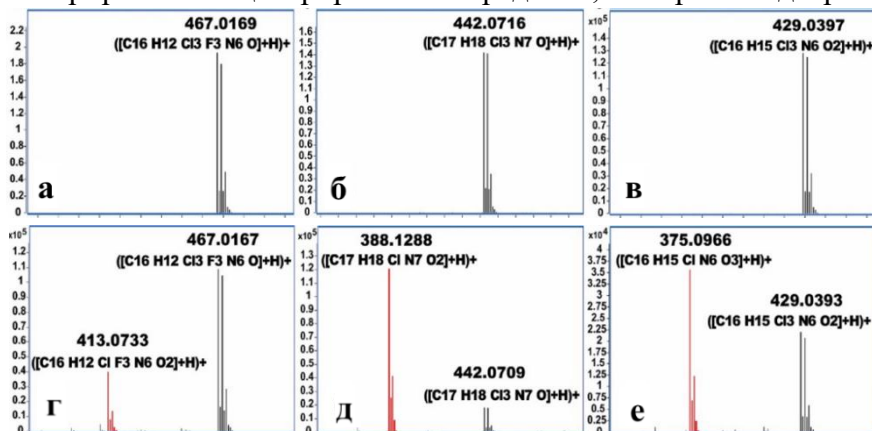
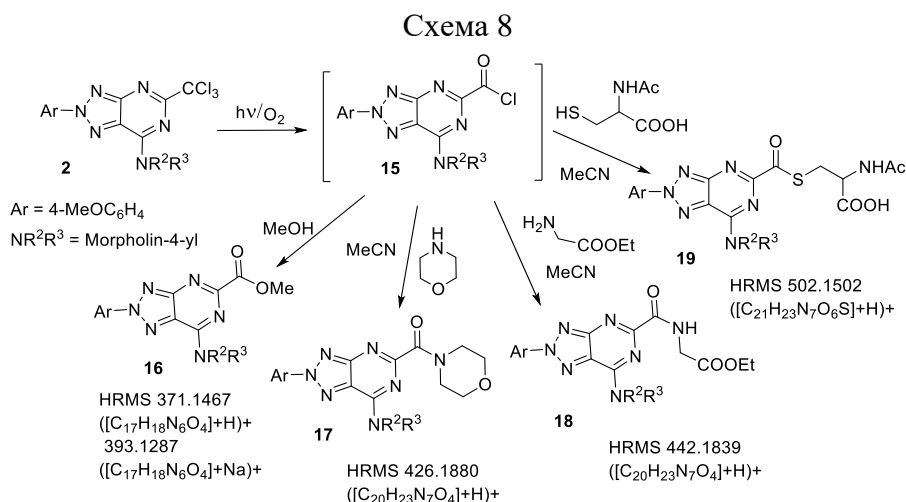


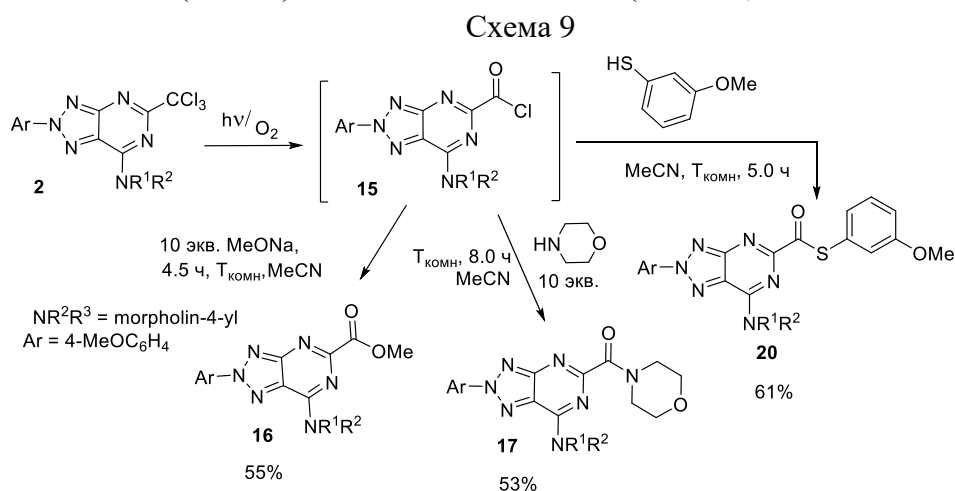
Рисунок 13. Фрагменты спектров массы высокого разрешения растворов (а, б, в) без облучения и (г, д, е) после УФ-облучения, соответствующие хроматографическим пикам соединений **2а** (а, г), **2б** (б, д) и **2в** (в, е);

приводящим к разнообразным продуктам реакции. Было изучено поведение соединений **2а, б, в** в MeCN методом ВЭЖХ-МС при фото-облучении с использованием УФ-детектора и проведен анализ интермедиатов и образующихся продуктов с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. Стабильность соединений в УФ-детекторе была установлена путем сравнения масс-спектров, полученных при включенном и выключенном УФ-излучении в ячейке детектора (Рисунок 13). Очевидно, что при выключенной УФ-лампе детектора в масс-спектре исследуемого раствора регистрировался только сигнал соответствующего АТП (Рисунок 13 а-в). При включении УФ-лампы детектора масс-спектры показали наличие сигналов двух веществ: исходного вещества и нового соединения (Рисунок 13 г-е), которому на основании анализа предложенных брутто-формул была предложена структура 2-арил-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиридин-5-карбонилхлорида **15** (Схема 8). Для подтверждения этой гипотезы были проведены масс-спектрометрические исследования в присутствии нуклеофильных реагентов метанола, морфолина, эфира глицина и ацетилцистеина.

В результате которых было зарегистрировано образование соответствующих продуктов *O*-, *N*- и *S*-ацилирования **16-19**.



Следующим шагом было проведение фотореакции с нуклеофилами и определение перспектив этой реакции для синтеза новых производных АТП. Для этого фотодиссоциация АТП **2в** проводилась в присутствии морфолина, MeOH и 3-меркаптоанизола. Новые производные АТП **16**, **17**, **20** были получены с умеренными выходами при УФ-облучении растворов исследуемых соединений (365 нм) в течение 4,5–8,0 часов (Схема 9).



Спектры поглощения и флуоресценции растворов соединений **16**, **17**, **20** в CHCl₃, ДМСО и смеси ДМСО : вода, 1 : 9 (Рисунок 14)

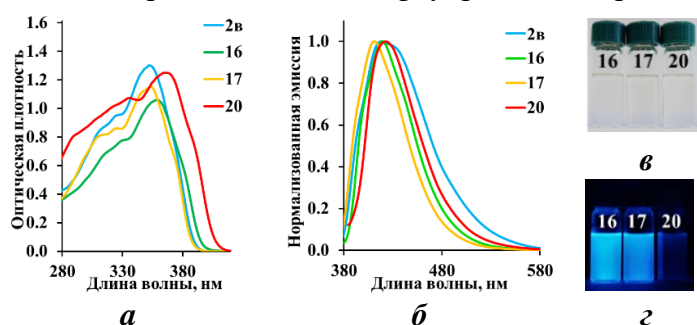


Рисунок 14. Спектры (а) поглощения и (б) нормализованные спектры эмиссии соединений **16**, **17** и **20** в CHCl₃. Для абсорбции и эмиссии $c = 5 \times 10^{-5}$ М. Фотографии растворов **16**, **17**, и **20** в CHCl₃ (в) при дневном освещении и (г) при УФ-облучении 365 нм.

показали, что максимумы поглощения и испускания соединений **16**, **17** близки к максимумам исходного АТП **2в**, и только длинноволновые максимумы *S*-(3-метоксифенил)карботиоата **20**, смещаются батохромно от 427 нм (АТП **2в**) до 451 нм (АТП **20**). Квантовые выходы исследуемых соединений **16**, **17** значительно увеличились по сравнению с исходным АТП **2в** в 2–9 раз.

Таким образом, была получена серия 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2а-м**, которые отличаются от дигидропроизводных ДТП **11а-г** системой сопряжения в гетероциклическом ядре. Эти соединения показали синюю,

голубую и желто-зеленую флуоресценцию (407–538 нм, QY ~1–11%) и большие сдвиги Стокса (от 4014 до 8008 см⁻¹). Уникальным свойством этих соединений является фототрансформация, сопровождающаяся гомолитическим разрывом связи C–Cl и образованием 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-карбонилхлоридов **15**, легко реагирующих с *N*-, *S*- и *O*-нуклеофилами. Кинетические исследования показали, что константа скорости фототрансформации АТП зависит от структуры и используемого растворителя.

2.3. Тиено[3,4-*d*]триазолий-олаты

2.3.1. Синтез тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов

Синтез 2-арил-4*H*-тиено[3,4-*d*][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиденметанолатов (АТП) **3а-с** осуществляли в несколько стадий, используя в качестве исходных соединений арилгидразонотиоацетамида **21а-и** (Схема 10, Таблица 4).

Схема 10

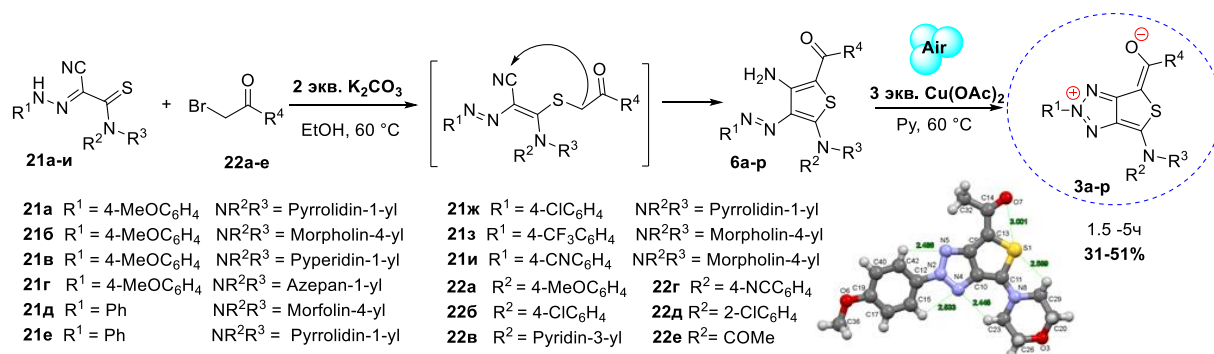


Таблица 4

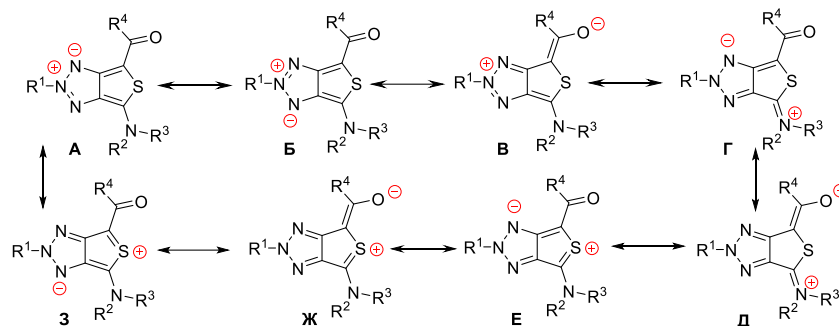
Выходы и время конверсии в синтезе АТП **3а-р**.

Реакция	Соединения 3, 6	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Выход, 6а-р ^а , %	Выход, ^а 3а-р , %	Время, ^б ч
21б+22а	а	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-MeOC ₆ H ₄	-	40	2,5
21б+22б	б	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	35	3,0
21б+22г	в	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-CNC ₆ H ₄	53	33	3,0
21б+22в	г	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	Pyridin-3-yl	-	55	5,0
21з+22а	д	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-MeOC ₆ H ₄	-	31	1,5
21з+22г	е	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-NCC ₆ H ₄	55	30	2,5
21и+22г	ж	4-NCC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-NCC ₆ H ₄	-	31	3,0
21д+22б	з	Ph	Morpholin-4-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	47	2,5
21е+22б	и	Ph	Pyrrolidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	53	50	2,5
21ж+22б	к	4-ClC ₆ H ₄	Pyrrolidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	40	3,0
21а+22б	л	4-MeOC ₆ H ₄	Pyrrolidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	40	3,0
21в+22б	м	4-MeOC ₆ H ₄	Piperidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	35	3,0
21г+22б	н	4-MeOC ₆ H ₄	Azepan-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	36	3,5
21б+22д	о	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	2-ClC ₆ H ₄	-	51	2,0
21б+22е	п	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	Me	40	31	3,0
21з+22е	р	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	Me	-	33	2,5

^а – Выход АТП, полученных одnoreакторной процедурой. ^б – Время завершения одnoreакторной процедуры. Окончание реакции контролировали (ТСХ).

Анализ протекания отдельных стадий и их механизма показал, что реакция реализуется, как тандем последовательных превращений, которые могут быть реализованы как одnoreакторный метод для получения АТП без выделения промежуточных тиофенов **6** (Схема 10, Таблица 4). Одностадийный подход был использован для синтеза ряда АТП с различными заместителями в ароматических фрагментах и боковой, анионной части мезоионных соединений.

Схема 11



бициклических мезоионных **За-р** обеспечивает их стабилизацию.

2.3.2. Фотофизические свойства тиено[3,4-*d*]триазолопиримидинов

В спектрах поглощения растворов АТТ **3** в CHCl_3 наблюдается одна или две полосы

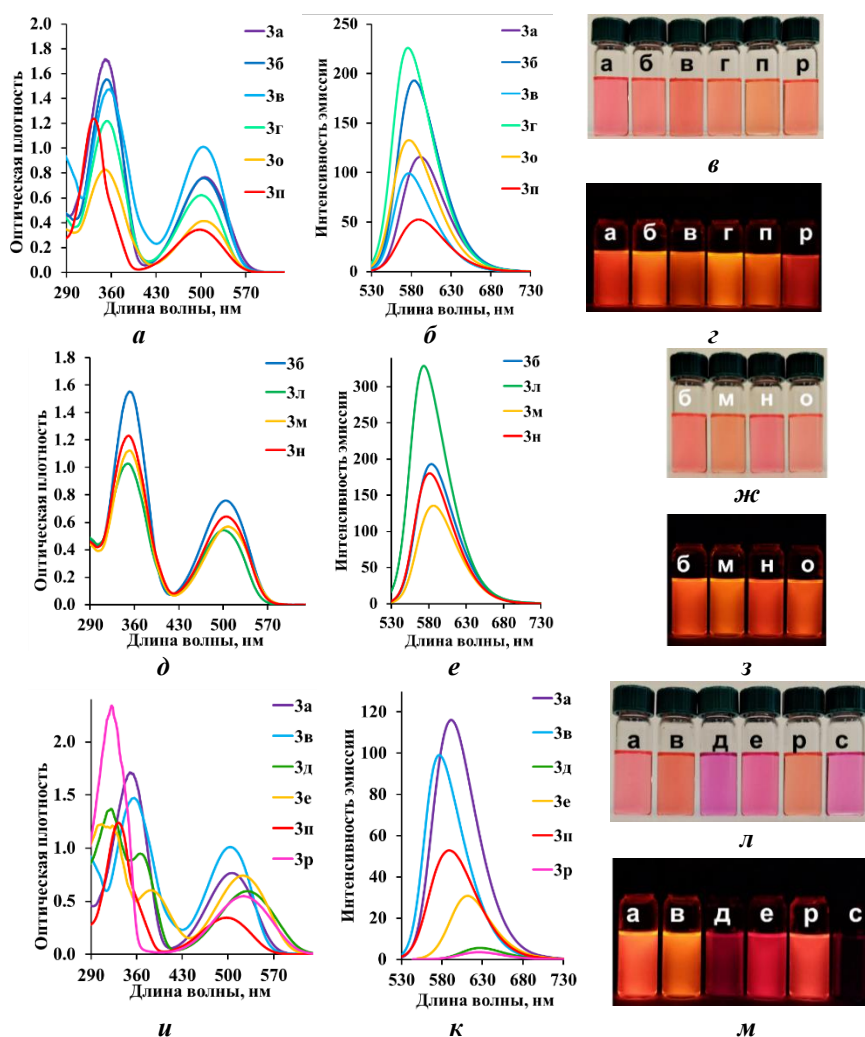


Рисунок 15. Спектры (*а, д, и*) поглощения и (*б, е, к*) флуоресценции АТТ **3а-с** (CHCl_3 , 5×10^{-5} моль/л) Фотографии растворов АТТ **3а-с** в CHCl_3 (*в, ж, л*) при дневном освещении и (*г, з, м*) при облучении $\lambda = 365$ нм.

основном состоянии. Изменение электронной природы и положения заместителей в молекуле вызывает сдвиги полос поглощения и испускания на 37 и 55 нм, соответственно. Очевидно, что присутствие электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце **A** в АТТ **3д, е, ж, с** приводит к внутримолекулярному переносу заряда (ВПЗ), сопровождающемуся батохромным

Электронную структуру тиено[3,4-*d*]триазолопиримидинов можно описать набором канонических резонансных структур с различными комбинациями разделенных зарядов (Схема 11). Делокализация заряда между гетероатомами в

поглощения в УФ-области спектра и менее интенсивная полоса - в видимой области (Рисунок 15). На положение и интенсивность этих полос влияют заместители в концевых положениях молекул. Длинноволновые

максимумы поглощения **За-р**, расположены в диапазоне 498–535 нм. Молярные коэффициенты экстинкции этих соединений изменяются от 8056 до $17600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Полосы эмиссии расположены в красной, оранжевой или желтой областях спектра (577–629 нм). Значительный сдвиг полосы поглощения АТТ **3** в видимую область по сравнению с 2-арил-1,2,3-триазолопиримидинами **1а-г** и **2а-м** является

результатом эффективного π -сопряжения тиено-1,2,3-триазольного гетероцикла и разделения заряда, которое существенно даже в

сдвигом как для максимумов поглощения, так и для максимумов испускания (в пределах 12–23 и 29–38 нм, соответственно).

Напротив, положение и природа заместителей в кольце **B** и структура *трет*-аминогруппы оказывают незначительное влияние на положение полос поглощения и испускания АТТ. Квантовый выход флуоресценции АТТ **3а-с** изменяется от 2% до 26%. Самую высокую эффективность флуоресценции продемонстрировало соединение **3м** (QY = 26%).

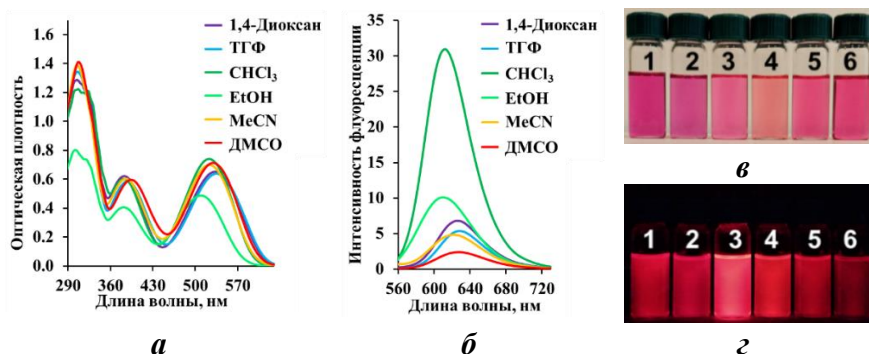


Рисунок 16. Спектры (а) поглощения и (б) испускания АТТ **3е** в различных растворителях. Фотографии растворов АТТ **3е** при (в) дневном свете и при (г) облучении $\lambda = 365$ нм в различных растворителях: 1 - 1,4-Диоксан, 2-ТГФ, 3 - CHCl_3 , 4 - EtOH , 5 - MeCN , 6 – DMCO . $c = 5 \times 10^{-5}$ М для поглощения и эмиссии.

гетероциклическое кольцо **B** (3-Рy).

Для соединений **3а** и **3е** исследовано влияние растворителей различной полярности на спектры поглощения и флуоресценции (Рисунок 16). Наиболее сильный гипсохромный сдвиг наблюдался в полярном протонном EtOH (16–32 нм). В то время как DMCO и 1,4-диоксан оказали незначительное влияние на положение максимумов поглощения и флуоресценции. Квантовый

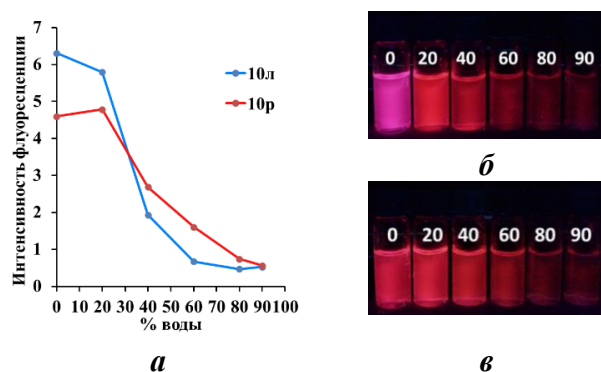


Рисунок 17. (а) График зависимости интенсивности излучения АТТ **3л** и **3р** от содержания воды (от 0% до 90%) в смеси $\text{DMCO-H}_2\text{O}$; (б, в) Фотографии растворов АТТ (б) **3л** и (в) **3р** в смесях $\text{DMCO-H}_2\text{O}$

выход флуоресценции уменьшается по мере увеличения содержания воды в смеси.

Таким образом, была усовершенствована процедура получения мезоионных тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов АТТ **3а-р**, которые продемонстрировали интересные свойства: (1) поглощение в видимой области (498–535 нм); (2) желтую, оранжевую и красную флуоресценцию (576–629 нм); (3) большой сдвиг Стокса ($2590\text{--}3110\text{ см}^{-1}$); (4) настраиваемый квантовый выход

Анализ результатов, полученных для синтезированной серии АТТ, указывает на важность присутствия атома хлора в ароматическом цикле соединения **3б**, поскольку приводит к увеличению квантового выхода до 20% по сравнению с АТТ **3а** ($R^4=4\text{-MeO}$, QY = 12%) и **3в** ($R^4=4\text{-CF}_3$, QY = 7%). Наряду с этими примерами следует отметить АТТ **3г** (QY = 20%), структура которого включает

Самые высокие значения квантового выхода были зарегистрированы в CHCl_3 (в 2–12 раз выше, чем в DMCO). По-видимому, межмолекулярные взаимодействия с растворителем (CHCl_3) лучше стабилизируют возбужденное состояние АТТ.

Изучение спектров поглощения и флуоресценции АТТ **3л** и **3р** в смесях $\text{DMCO/H}_2\text{O}$ с различным соотношением (Рисунок 17) показало, что постепенное добавление воды к растворам АТТ **3л** и **3р** в DMCO приводит к гипсохромному сдвигу полос поглощения и флуоресценции на 3–27 и

(до 26%); (5) чувствительность к протонным растворителям; и (6) возможность применения в биологических системах, (7) красную флуоресценцию в твердом состоянии.

2.4. Биологические исследования

Поведение дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинонов **11**, 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2**, тиено[3,4-*d*]триазолов **3** в биологических средах было исследовано при помощи конфокального лазерного сканирующего микроскопа (КЛСМ).

Клетки HeLa после инкубации в питательной среде с добавлением ДТП **116** ярко флуоресцировали при возбуждении светом $\lambda = 405$ нм и значительно менее интенсивно - при возбуждении $\lambda_{ex} = 488$ нм (Рисунок 18а). Интенсивность эмиссии после возбуждения на длине волны 405 нм была достаточной для получения конфокального изображения³.

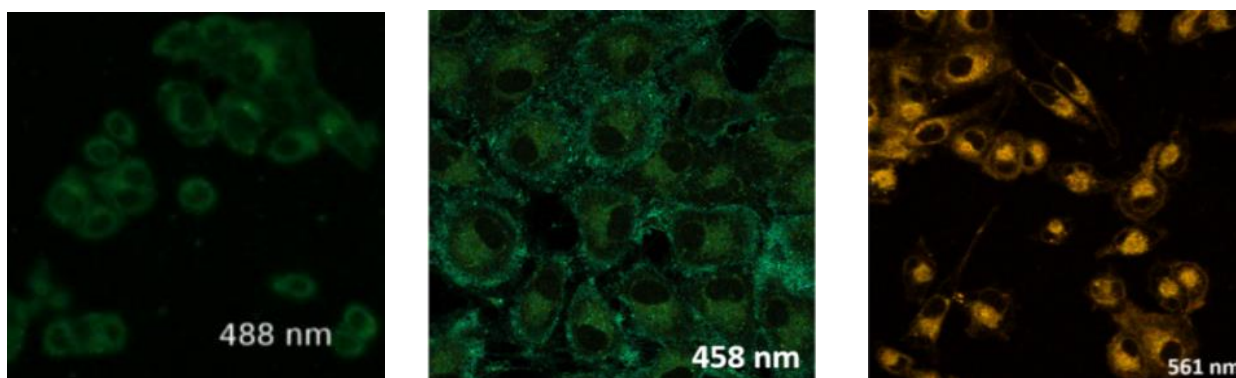


Рисунок 18. КЛСМ изображения клеток (а) HeLa, окрашенных ДТП **116** (1,0 μ М) при $\lambda_{ex} = 488$ нм (б) Vero, окрашенных АТП **26** (1,0 μ М) 488 нм (в) MIA PaCa-2, окрашенных АТТ **3м** при $\lambda_{ex} = 561$ нм.

АТП **26** проникает сквозь клеточную мембрану и селективное накопление в мембранах, комплексе Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме (Рисунок 18б). Явление усиления интенсивности флуоресценции под воздействием света, отмеченное нами в спектральных исследованиях АТТ, наблюдалось и в клеточной культуре.

Получены высококачественные изображения клеток Vero и MIA PaCa-2 в экспериментах с АТТ, показано их селективное накопление в клеточной мембране и аппарате Гольджи. При проведении исследований было установлено, что интенсивность окрашивания клеток АТТ уменьшается при увеличении времени облучения лазером. АТТ **3п** показал наибольшую стабильность в ряду исследуемых соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показаны перспективы использования метода окислительной циклизации для синтеза трех серий флуорофоров, содержащих различный гетероциклический остов, и требуемый для проведения фотофизических исследований набор заместителей с определенной электронной природой и пространственным расположением.

2. Детально изучены реакции получения *орто*-аминоазопроизводных 1,4-дигидропиримидинов, 2-трихлорметилпиримидинов и 2-аминотиофенов. Установлены оптимальные условия их проведения, рассмотрены особенности механизма, показаны перспективы их использования для синтеза новых производных.

³ Исследование выполнено м.н.с. Мининым А. С. в институте иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург).

3. Изучены реакции окисления арилазоаминопиримидинов. Определены оптимальные условия получения дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов и 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов.

4. Предложена одnoreакторная процедура синтеза бициклических мезоионных производных 1,2,3-триазола, изучены особенности их структуры с помощью теоретических и экспериментальных методов.

5. Проведены исследования фотофизических свойств новых соединений в разных условиях (водно-органические смеси, растворители с различной полярностью и рН среды), выявлены особенности процессов поглощения и эмиссии. Обнаружено, что дигидро-1,2,3-триазолопиримидиноны чувствительны к микроокружению, изменению рН среды и полярности растворителя.

6. Изучены особенности фотофизических свойств полученных соединений в смесях ДМСО-Н₂O и ДМСО-EtOH и установлено, что дигидро-1,2,3-триазолопиримидиноны проявляют АИЕЭ эффект.

7. В результате фотофизических исследований обнаружено, что 1,2,3-триазолопиримидины с тирхлорметильным фрагментом подвергаются фототрансформации, изучена кинетика реакции и её перспективы для реакций *N*-, *O*- и *S*-ацилирования.

8. В результате первичных исследований обнаружено, что в зависимости от структуры синтезированные конденсированные производные 1,2,3-триазола способны проникать через клеточную мембрану и селективно накапливаться в клеточной мембране, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме. Показаны перспективы использования полученных соединений для биовизуализации.

Перспективы дальнейшей разработки темы. В работе представлены гетероциклические флуоресцентные соединения, которые были получены простыми и удобными методами. Полученные закономерности позволят в дальнейшем осуществить дизайн и направленный синтез новых флуорофоров с необходимым набором физико-химических характеристик и оптических свойств для применения в биологии и медицине.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Eltyshev, A.K.** An effective and facile synthesis of new blue fluorophores on the basis of an 8-azapurine core / **A.K. Eltyshev**, P.O. Suntsova, K.D. Karmatskaia, O.S. Taniya, P.A. Slepukhin, E. Benassi, N.P. Belskaya // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol.16, Iss.48. – P. 9420-9429. (*Scopus*, *Web of Science*). (0,965 п.л./0,290 п.л.).

2. **Eltyshev, A.K.** 2-Aryl-2,4-dihydro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-5-ones as a New Platform for the Design and Synthesis of Biosensors and Chemosensors / **A.K. Eltyshev**, A.S. Minin, L.T. Smoliuk, E. Benassi, N.P. Belskaya // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – P. 316-329 (*Scopus*, *Web of Science*). (1,650 п.л./0,578 п.л.).

3. **Eltyshev, A.K.** Sensitivity of the phenoxy derivatives of 2,4-dihydro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-5-ones to acidic and basic stimuli/ **A.K. Eltyshev**, N.P. Belskaya // *Chim. Techno Acta* – 2021. – Vol.8, Iss.3. – P. 20218303. (*Scopus*). (0,375 п.л./0,188 п.л.).

4. **Eltyshev, A.K.** Photophysics, photochemistry and bioimaging application of 8-azapurine derivatives/ **A.K. Eltyshev**, I.A. Agafonova, A.S. Minin, V. Pozdina, V.A. Shevirin, P.A. Slepukhin, E. Benassi, N.P. Belskaya // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19, Iss. 45. – P.9880-9896. (*Scopus*, *Web of Science*). (1,467 п.л./0,528 п.л.).

Другие публикации:

5. Агафонова И.А. Синтез и оптические свойства новых производных 8-азапуринов / И.А. Агафонова, **А.К. Елтышев**, Н.П. Бельская // Сборник тезисов XXXI Российской молодежной научной конференции с международным участием “Проблемы теоретической и экспериментальной химии” – Екатеринбург: УрФУ, 2021. – С. 234. (0,049 п.л./0,015 п.л.).

6. **Елтышев, А.К.** Новые флуоресцентные производные 1*H*-тиено[3,4-*d*]-1,2,3-триазолий-олатов / **А.К. Елтышев**, Н.В. Чернышева, Н.П. Бельская // XXXI Российская молодежная научная конференция с международным участием “Проблемы теоретической и экспериментальной химии” – Екатеринбург: УрФУ, 2021. – С. 257. (0,045 п.л./0,015 п.л.).

7. **Елтышев, А.К.** Оптические свойства 1*H*-тиено[3,4-*d*]-1,2,3-триазолийолатов / **А.К. Елтышев**, Н.В. Чернышева, Н.П. Бельская // Международная научная конференция “Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии” – Екатеринбург: УрФУ, 2020. – С. 354–355. (0,076 п.л./0,030 п.л.).

8. Агафонова, А.И. Синтез и оптические свойства новых производных 2-арил-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидинов / И.А. Агафонова, **А.К. Елтышев**, Н.П. Бельская // IV Международная конференция “Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов”: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2020. – С. OR-9. (0,043 п.л./0,015 п.л.).

9. **Елтышев А.К.** Синтез и флуоресцентные свойства новых производных 8-азапуринов / **А.К. Елтышев**, В.Е. Яковлев, Э. Бенасси, Н.П. Бельская // XXIX Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2019. – С. 357. (0,044 п.л./0,014 п.л.).

10. Джуманиязов Т.Х. Синтез и фотофизические свойства 2-арилтриазолопиримидин-5-оновою / Т.Х. Джуманиязов, В.Е. Яковлев, **А.К. Елтышев**, Н.П. Бельская // 2-я Международная (российско-индийская) научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2018. – С. СД-32. (0,048 п.л./0,015 п.л.).

11. Бельская Н.П. Дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидины: удобный метод синтеза и флуоресцентные свойства. / Н.П. Бельская, Е. Бенасси, **А.К. Елтышев**, П.О. Сунцова, П.А. Слепухин, А.С. Минин, Л.Т. Смолюк // V Всероссийская конференция по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 95. (0,050 п.л./0,015 п.л.).