

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

На правах рукописи



НЕМЫТОВ Алексей Игоревич

**ПРЯМОЕ S_N^H АРИЛИРОВАНИЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ В
СОЗДАНИИ ХЕЛАТИРУЮЩИХ И ХИРАЛЬНЫХ
ГЕТЕРОБИАРИЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химической наук

Екатеринбург – 2022

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

Научные руководители:

доктор химических наук

УТЕПОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

Официальные оппоненты:

МОИСЕЕВ СЕРГЕЙ КОНСТАНТИНОВИЧ,

доктор химических наук, доцент, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза;

ШКЛЯЕВ ЮРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ,

доктор химических наук, профессор, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, заведующий лабораторией синтеза активных реагентов;

ЗОРИНА-ТИХОНОВА

ЕКАТЕРИНА

НИКОЛАЕВНА,

кандидат химических наук, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, г. Москва, старший научный сотрудник лаборатории химии координационных полиядерных соединений.

Защита состоится «30» июня 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.03.09 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»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=3596>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Биарилы являются частыми структурными элементами функциональных материалов, атропизомерных катализаторов асимметрического синтеза, фармацевтических препаратов. Замена арильного фрагмента на гетероцикл позволяет получать перспективные гетеробиарильные лиганды, содержащие новый хелатирующий узел. Наличие в таких структурах более одного координационного центра дает возможность связывать несколько атомов металла с образованием металлоорганических каркасов (MOF), имеющих широкий спектр применения в катализе, электрохимии, создании магнитных и люминесцентных материалов, хранении газов. Кроме этого, хелатирующие гетеробиарильные лиганды используются в селективном разделении редкоземельных элементов и могут применяться в процессах утилизации отработанных ядерных отходов.

Особый интерес представляют планарно и аксиально (атропизомерные) хиральные соединения, комплексы которых обладают каталитическими свойствами. К перспективным структурным блокам для получения оптически активных лигандов относятся фрагменты бензолхромтрикарбонила (БХТК) и 2-гидрокси-нафталина, среди которых известны коммерчески доступные *BINOL* ((*R*) или (*S*)-1,1'-би-2-нафтол) и *QUINAP* ((*R*) или (*S*)-1-(2-дифенилфосфино-1-нафтил)изохинолин) (рис. 1).

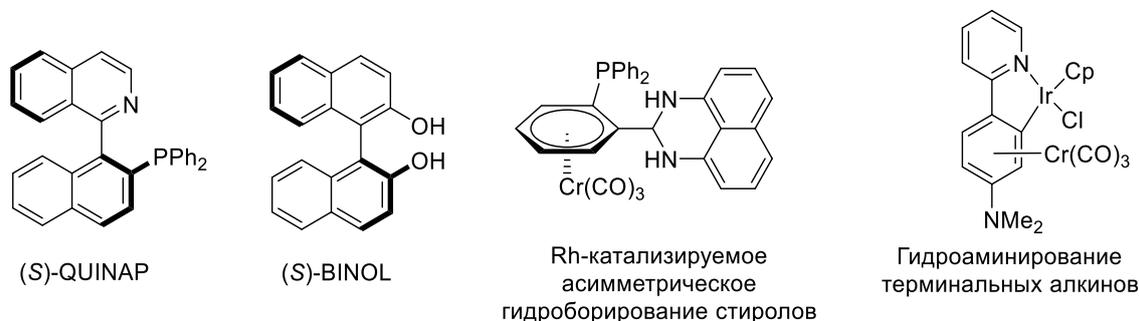


Рис. 1. Известные лиганды и металлокомплексы

Процессы, связанные с включением арильного фрагмента в структуру азгетероцикла, представляют собой многостадийные превращения, отягощенные применением дорогостоящих и токсичных реагентов, жестких условий, а также катализа переходными металлами (чаще Pd). К такому роду взаимодействий можно отнести катализируемые металлами реакции кросс-сочетания (C-X/C-Y сочетания) и C-X/C-H сочетания.

Требования современного органического синтеза связаны с принципами зеленой химии и атомной экономии, то есть малостадийным, экономически выгодным и экологически безопасным получением целевых продуктов. Поэтому C-H связь в гетероароматических субстратах все чаще рассматривается как самостоятельная, способная к функционализации группа. В связи с этим, прямые C-H арилирования азгетероциклов, главным образом C-H/C-

Н сочетания (или окислительные кросс-дегидрогенизационные сочетания – OCDC), как в каталитическом варианте, так и в отсутствие катализа, становятся всё более привлекательными подходами.

Некатализируемые металлами прямые окислительные арилирования С-Н связи можно осуществить с использованием реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H реакции), которые, зачастую, протекают в мягких условиях с высокой атомной и аппаратурной (Pot, Atom, Step, Economy – PASE процессы) экономией, не требуют предфункционализации реакционных партнеров, а значит, могут быть использованы для создания экологически более приемлемых технологических процессов, в том числе при создании отечественных малотоннажных производств.

В литературе представлены единичные примеры прямого арилирования азагетероциклов производными 2-нафтола. Сведения о арилировании азинов с помощью литийбензолхромтрикарбонила (Li-БХТК) отсутствуют. Поэтому разработка методов синтеза новых гетеробиариллов на их основе, изучение закономерностей этих превращений является актуальной задачей.

Целью работы является разработка синтетического подхода получения хелатирующих и хиральных гетероциклических лигандов бензолхромтрикарбонила и 2-гидроксиафталина на основе методологии нуклеофильного замещения водорода. Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- создать удобный метод включения бензолхромтрикарбонила в моно-, ди- и триазины;
- исследовать взаимодействие 2-нафтола с 1,3-диазинами, 1,2,4-триазинами и 2-хиноксалонами в реакциях дегидрогенизационного сочетания;
- получить новые металлокомплексы с хелатирующими гетеробиарильными лигандами и исследовать их физико-химические свойства;
- осуществить разделение атропизомеров 4-(2-гидроксиафталин-1-ил)хиназолина, 4-(2-дифенилфосфино-6-метоксинафталин-1-ил)хиназолина и 4-(2-дифенилфосфино-7-метоксинафталин-1-ил)хиназолина с использованием хирального комплекса палладия;
- исследовать полученные атропизомерные лиганды в асимметрическом синтезе.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. В настоящей работе Li-БХТК был впервые использован в качестве С-нуклеофила в S_N^H арилировании моно-, ди- и триазинов. Получены экспериментальные данные по механизму этих превращений. Впервые выделены и охарактеризованы интермедиаты этих превращений.

Разработан простой метод получения атропизомерных гетеробиариллов, основанный на прямом некатализируемом металлами С-Н/С-Н сочетании (S_N^H реакции) 1,3-диазинов, 1,2,4-

триазинов и 2-хиноксалона с 2-нафтолами. Изучено влияние заместителей в субстрате и реагенте на протекание реакций.

С целью синтеза новых P,N - и $P(O),N$ -лигандов разработан способ замещения гидроксильной группы N,O -лигандов на дифенилфосфиновую. Осуществлено стереоселективное разделение атропизомеров с использованием хирального комплекса палладия.

Получены новые металлокомплексы на основе 2-гидрокси-1-(3-(2-пиридил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)нафталина с Cu, Co, Zn и изучены физико-химические свойства полученных соединений, проведены магнитные измерения.

Практическая значимость работы. Разработаны атом-экономные и синтетически простые приемы включения в азаетероциклы фрагментов бензолхромтрикарбонила и 2-нафтола. Проведение данных превращений может быть осуществлено в одnoreакторном режиме с высокими выходами, превосходящими таковые по известным методикам. Полученные хелатирующие лиганды представляют интерес для создания люминесцентных, магнитоактивных материалов и катализаторов.

Методология и методы исследования. В ходе проведения научного исследования осуществлен анализ литературных данных и направленный органический синтез. Преобладающей методологией в работе служила стратегия прямых S_N^H сочетаний, как наиболее отвечающая принципам зеленой химии. Структура и состав синтезированных веществ были подтверждены основным набором физико-химических методов анализа: ЯМР 1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P спектроскопия, двумерные 1H - ^{13}C корреляции, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный и элементный анализ, ИК, УФ и ЭПР спектроскопия, поляриметрия, ВЭЖХ, сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ).

Положения, выносимые на защиту:

- метод прямого арилирования моно-, ди- и триазинов с использованием литийбензолхромтрикарбонила;
- метод прямого C-N/C-N сочетания 2-нафтола с 1,3-диазинами, 1,2,4-триазинами и 2-хиноксалонам;
- исследование координационных свойств хелатирующих гетеробиарильных лигандов и изучение физических свойств полученных комплексов;
- метод разделения атропизомеров с использованием хирального комплекса палладия;
- исследование полученных атропизомерных лигандов в асимметрическом синтезе.

Степень достоверности результатов. Степень достоверности обеспечена применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ структуры, состава и чистоты полученных

соединений осуществлялся на сертифицированных приборах в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП "САОС"), ЦКП Института органического синтеза УрО РАН, ЦКП «ФМИ ИОНХ РАН» г. Москва, ЦКП «Масс-спектрометрические исследования» СО РАН г. Новосибирск.

Апробация результатов. Результаты научного исследования были представлены, опубликованы в тезисах докладов и обсуждены на международных и российских конференциях: International Congress on Heterocyclic Chemistry «Kost-2015» (Москва, 2015); Кластер конференций по органической химии "ОргХим 2016" (Репино, Санкт-Петербург, 2016); XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016); 27 International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Нижний Новгород, 2017); «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2018); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018); «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017, 2018); XXI Менделеевский съезда по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ 2021» (Сочи, 2021).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-13-01177, 19-73-00243), Российского Фонда Фундаментальных исследований (проекты 16-33-00554, 16-03-00958, 18-33-00927, 20-33-70102, 20-43-660054).

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

Публикации. Основные материалы диссертации опубликованы в 14 научных работах, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus, Web of Science, 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 148 страницах, состоит из введения, трех глав: литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений. Диссертация содержит 94 схемы, 7 таблиц, 20 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 183 наименования.

Автор выражает глубокую благодарность академику РАН О. Н. Чупахину, академикам РАН В.Н. Чарушину и И.Л. Еременко, чл.-корр. РАН В.Л. Русинову, профессору РАН М.А. Кискину, всем сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии, кафедры

технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, сотрудникам института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследованиях.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы изложены в трех разделах. **Во введении** обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования. В **обзоре литературы** (глава 1) обсуждаются прямые методы C-N арилирования азинов и их активированных форм, а также аспекты применения хелатирующих и хиральных лигандов на основе бензолхромтрикарбонила и 2-нафтола. **Обсуждение результатов** работы приводятся во 2 главе. В **экспериментальной части** (глава 3) представлены данные объектов исследования, используемого оборудования, реактивов и материалов.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Прямое S_N^H арилирование азаетероциклов

S_N^H реакции, зачастую, осуществляются при дополнительной активации зарядом либо реагента (нуклеофила), либо электрофильного субстрата (модифицируемого азина). В разделе будут рассмотрены оба способа повышения реакционной способности в ходе прямого S_N^H арилирования азаетероциклов Li-БХТК или 2-гидроксиафталином.

2.1.1. Прямое S_N^H арилирование азаетероциклов литийбензолхромтрикарбонилем

Согласно литературным данным существует два основных подхода получения производных π -комплексов хрома. Первый метод основан на термическом комплексообразовании $Cr(CO)_3L_3$ (где $L = CO, Py, NH_3, CH_3CN$) с аренсодержащими лигандами в апротонных растворителях.

Ко второму подходу относятся методы функционализации аренхромтрикарбонилем по ароматическому кольцу, причем наличие $Cr(CO)_3$ фрагмента оказывает существенное влияние на реакционную способность арена. Под действием сильных оснований, таких как *n*-бутиллитий происходит образование Li-БХТК, который может быть подвержен реакциям с электрофилами, в том числе с азинами. До настоящего исследования отсутствовали данные об использовании литийбензолхромтрикарбонила, как нуклеофильного арилирующего агента в рядах азаетероциклов.

Нами обнаружено, что Li-БХТК **2** (полученный *in situ* при взаимодействии 1.0 ммоль БХТК с 1.6 М *n*-BuLi в ТГФ при $-78\text{ }^\circ\text{C}$) вступает в реакцию прямого C-Li/C-N сочетания с азинами **1a-m** с образованием соответствующих азинилбензолхромтрикарбонилем **5a-m** (схема

1). Были проведены эксперименты по подбору оптимальных условий стадий присоединения и окисления.

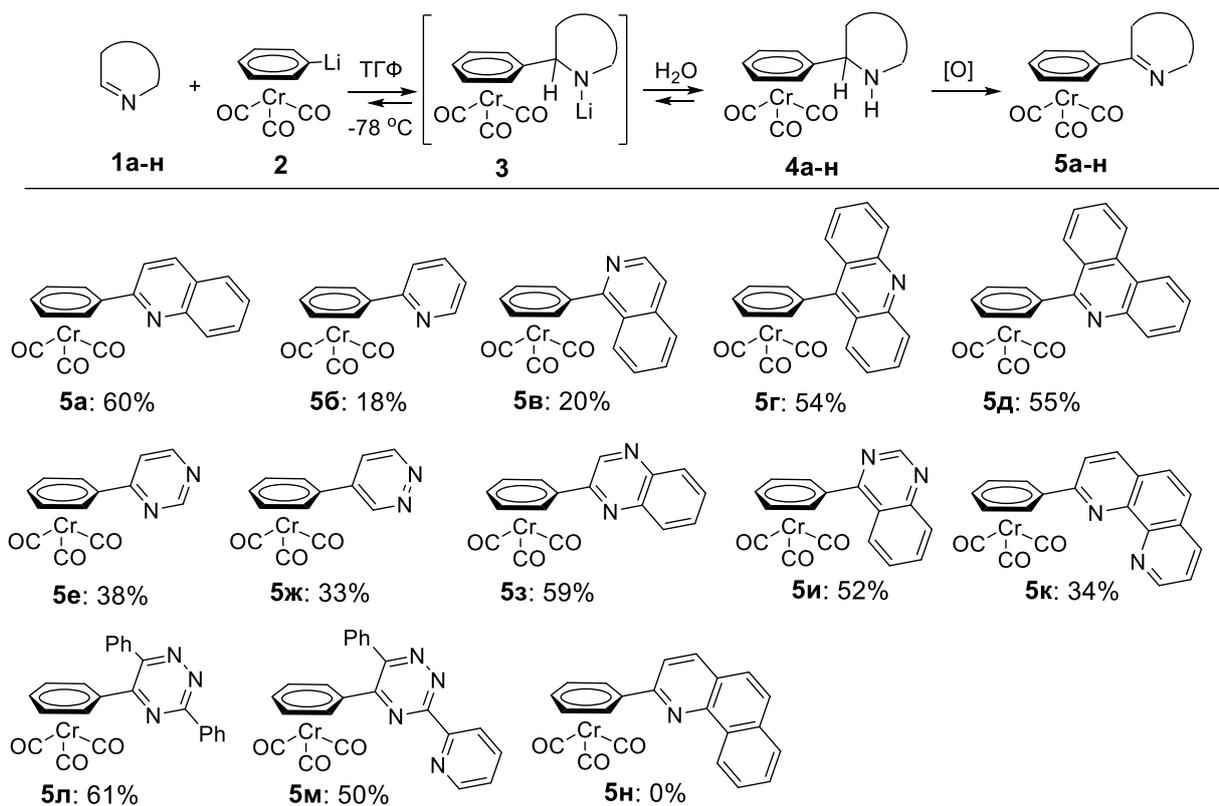


Схема 1

Известно, что окислитель играет важную, порой критическую роль в окислительных дегидрогенизационных кросс-сочетаниях. Поэтому, поведение различных реагентов на стадии ароматизации было изучено на модельном взаимодействии хинолина **1a** с Li-БХТК **2** (табл. 1).

Таблица 1 – Выбор оптимального окислителя^a

	Окислитель [O]	Выход 5a (%) ^b
1	O ₂ воздуха	16
2	KMnO ₄	16
3	I ₂	12
4	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	16
5	<i>n</i> -бензохинон	15
7	<i>n</i> -хлоранил	28
8	DDQ	40

^a Условия реакции: ТГФ (10.0 мл), хинолин (2.0 ммоль), БХТК (1.0 ммоль), 1.6 М *n*-BuLi в гексане (1.1 ммоль), ТМЕДА (1.1 ммоль), 1.5 ч при -78 °С и 0.5 ч при 20 °С. ^b Выходы представлены для выделенных соединений.

Модельная реакция была выполнена в атмосфере аргона при -78 °С в течение 1.5 ч, по окончании был добавлен соответствующий окислитель. Удалось установить, что использование 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) позволяет увеличить выход производного **5a** до 40%.

На стадии присоединения был осуществлен выбор оптимальных условий: времени выдержки, температуры и растворителя (табл. 2). Поскольку σ^H -аддукт **4a** не стабилен, то

эффективность реакционных параметров определяли по выходу ароматического (хинолин-2-ил)бензолхромтрикарбонила.

Таблица 2 – Оптимизация стадии присоединения^a

	Растворитель	Время (ч)	Температура (°C)	Выход 5a (%)	Конверсия БХТК (%)
1	ТГФ	3.0	-78	13	20
2	ТГФ	3.0	0	10	40
3	ТГФ	1.0	0	32	42
4	ТГФ	1.0	-20	40	60
5	ТГФ	2.0	-20	60	70
6	ТГФ	4.0	-20	52	72
7	Толуол	2.0	-20	12	27
8	ТГФ-эфир	2.0	-20	16	30

^a Условия реакции: растворитель (5 мл), хинолин (2.0 ммоль), БХТК (1.0 ммоль), 1.6 М *n*-BuLi в гексане (1.1 ммоль), ТМЕДА (1.1 ммоль), аргон.

Обнаружено, что наилучший выход продукта **5a** (60%) достигается при следующих условиях: ТГФ в качестве растворителя, проведение реакции при -20 °C в течение 2.0 ч.

Границы применимости нового S_N^H арилирования Li-БХТК были изучены с различными моно-, ди- и триазинами. В ряду моноазинов наиболее реакционноспособными оказались хинолин **1a**, акридин **1г** и фенантридин **1д**. Применение диазинов (пиримидин **1е**, пиридазин **1ж**, хиноксалин **1з** и хиназолин **1и**) приводит к увеличению выхода продукта.

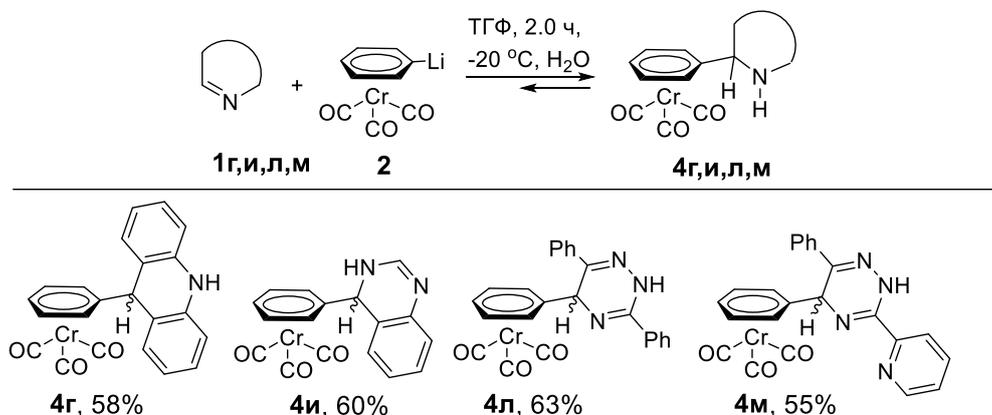


Схема 2

Использование в качестве исходных азаетероциклов высокоэлектрофильных акридина (**1г**), хиназолина (**1и**) и 3,6-дизамещенных-1,2,4-триазинов (**1л**, **1м**) в данном превращении позволяет *впервые* в химии БХТК получить устойчивые дигидропроизводные **4г,и,л,м** (схема 2). Ароматизация σ^H -аддуктов осуществлена в присутствии DDQ при комнатной температуре с количественными выходами. Методом СФХ анализа удалось установить, что дигидроазины **4г,и,л,м** образуются в виде рацемической смеси.

Повышенная стабильность и кристаллизуемость позволила охарактеризовать σ^H -аддукты рентгеноструктурным анализом. Пространственное строение дигидроазинов играет важную роль в понимании их склонности к ароматизации и/или протолитической

диссоциации. Монокристалл **4л** был получен при перекристаллизации из смеси CH_2Cl_2 - гептан (1:1) (рис. 2).

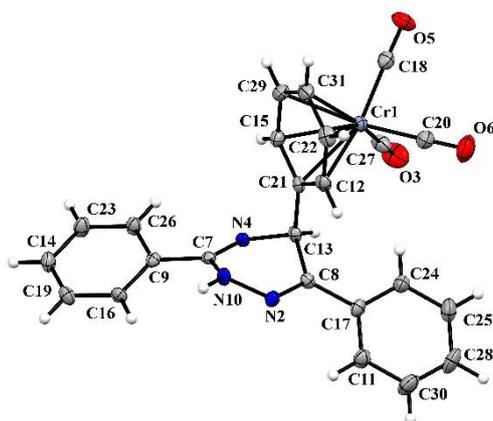


Рис. 2. Молекулярная структура **4л**

Продемонстрировано, что Li-БХТК является эффективным нуклеофилом для $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ арилирования азагетероциклов и получения новых ансамблей «БХТК-азин». Разработанный метод может быть использован в синтезе планарно-хиральных лигандов на основе азинилбензолхромтрикарбониллов.

2.1.2. Прямое $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ арилирование азагетероциклов 2-гидроксинафталином

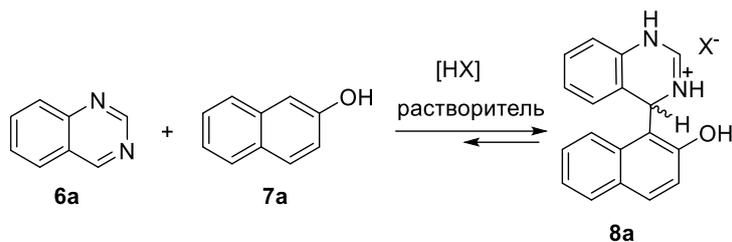
Методология $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ арилирования была успешно применена и в синтезе гетеробиарильных *N,O*-лигандов аналогов *QUINAP* (1-(2-дифенилфосфино-1-нафтил)изохинолин). Ранее основные подходы для образования C-C связи между азином и 2-нафтолом были основаны на катализируемых переходными металлами реакциях кросс-сочетания и реакциях 2-нафтола с галогеназинами в присутствии кислот Льюиса. В представленной работе было исследовано *прямое* арилирование азагетероциклов 2-нафтолами.

Известно, что катионная активация азинов существенно облегчает $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ реакции с нуклеофилами. Так было показано, что хиназолин взаимодействует с рядом ароматических нуклеофильных реагентов в присутствии трифторуксусной кислоты. Необходимо заметить, что 2-нафтол в этих превращениях *ранее не был использован*.

Для определения оптимальных условий стадии присоединения был произведен выбор кислоты, растворителя и соотношения реагентов (табл. 3). В качестве модельного превращения была выбрана реакция хиназолина с 2-нафтолом.

Обнаружено, что наилучший выход продукта присоединения **8a** (99%) достигается при следующих условиях: CH_2Cl_2 в качестве растворителя, в присутствии 1 экв. $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$.

Таблица 3 – Оптимизация стадии присоединения^a



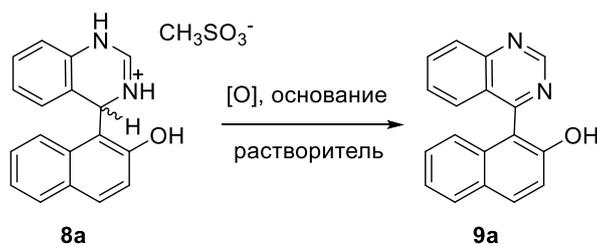
	Кислота [HX]	Растворитель	Выход 8a , % ^b
1	CF ₃ COOH ^B	-	94
2	CF ₃ COOH	бензол	97
3	CF ₃ SO ₃ H	бензол	96
4	CH ₃ SO ₃ H	бензол	97
5	CH ₃ COOH ^Г	бензол	88
6	HCl ^Г	бензол + вода	87
7	H ₂ SO ₄ ^Г	бензол + вода	83
8	CH ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	99
9	CH ₃ SO ₃ H	ТГФ	45
10	CH ₃ SO ₃ H	гексан	78
11	CH ₃ SO ₃ H	метанол	92
12	CH ₃ SO ₃ H	HFIP	99

^a Условия реакции: хиназолин (1.0 экв.), 2-нафтол (1.0 экв.), кислота (1.0 экв.), растворитель (5 мл), rt, 1.0 ч.

^b Выход определен по данным ЯМР спектроскопии реакционной массы. ⁶ Использовали 20.0 экв. кислоты. ² Время реакции составило 2.0 ч.

Также была проведена оптимизация стадии окислительной ароматизации интермедиатов на примере **8a**, так как вещество устойчиво при хранении на воздухе (табл. 4).

Таблица 4 – Оптимизация стадии окисления^a



	Растворитель	Окислитель, [O]	Основание	Выход 9a , % ^b
1	Вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaOH	81
2	Ацетон/вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaOH	81
3	Метанол/вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaOH	95
4	ТГФ/вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaOH	89
5	ДМФА/вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaOH	52
6	ТГФ/вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaHCO ₃	22
7	ТГФ/вода	K ₃ [Fe(CN) ₆]	Na ₂ CO ₃	79
8	ТГФ/вода	O ₂ /TiO ₂ /hν	NaOH	следы
9	ТГФ/вода	DDQ	NaOH	не обнаружен
10	ТГФ	O ₂	морфолин	не обнаружен

^a Условия реакции: **8a** (1.0 экв.), окислитель (2.0 экв.), основание (4.0 экв.), растворитель/вода (1:1, 10 мл), rt,

8.0 ч. ^b Выходы представлены для выделенных соединений.

Установлено, что под действием $K_3[Fe(CN)_6]$ в щелочной среде образуется ароматический гетеробиарил **9а** с 81% выходом. Использование смеси растворителей таких, как метанол/вода и ТГФ/вода существенно влияет на выход S_N^H продукта. Гетерофазная фотокаталитическая окислительная система TiO_2/O_2 , а также хиноны оказались неэффективны. Высокий выход был получен и в смеси растворителей MeOH/вода, но в некоторых случаях метанол может выступать в роли нуклеофильного реагента и замещать атомы галогенов, например, в азинах **6ж,л**. Поэтому в качестве растворителя была выбрана смесь ТГФ/вода.

Оптимальные условия были применены в окислительном C-H/C-N сочетании 1,3-диазинов, 1,2,4-триазинов с 2-нафтолом (схема 3). S_N^H реакции были осуществлены без выделения соответствующих дигидроазинов в *однореакторном* режиме с сохранением общего выхода. Среди азинов наиболее реакционноспособными оказались производные 1,2,4-триазинов (**6м-о**), наименее пиримидины (**6е-л**). Взаимодействие 5-бромпиримидина **6ж** с 2-нафтолом помимо целевого продукта **9ж** был получен ранее неизвестный нафтофуоро[3,2-*d*]пиримидин **10а** с 10% выходом. Реакция с 2-хлор-1,3-диазинами **6г,л** протекает с низким выходом **9г,л**, поскольку побочным процессом реакции является образование продуктов *tele*-замещения.

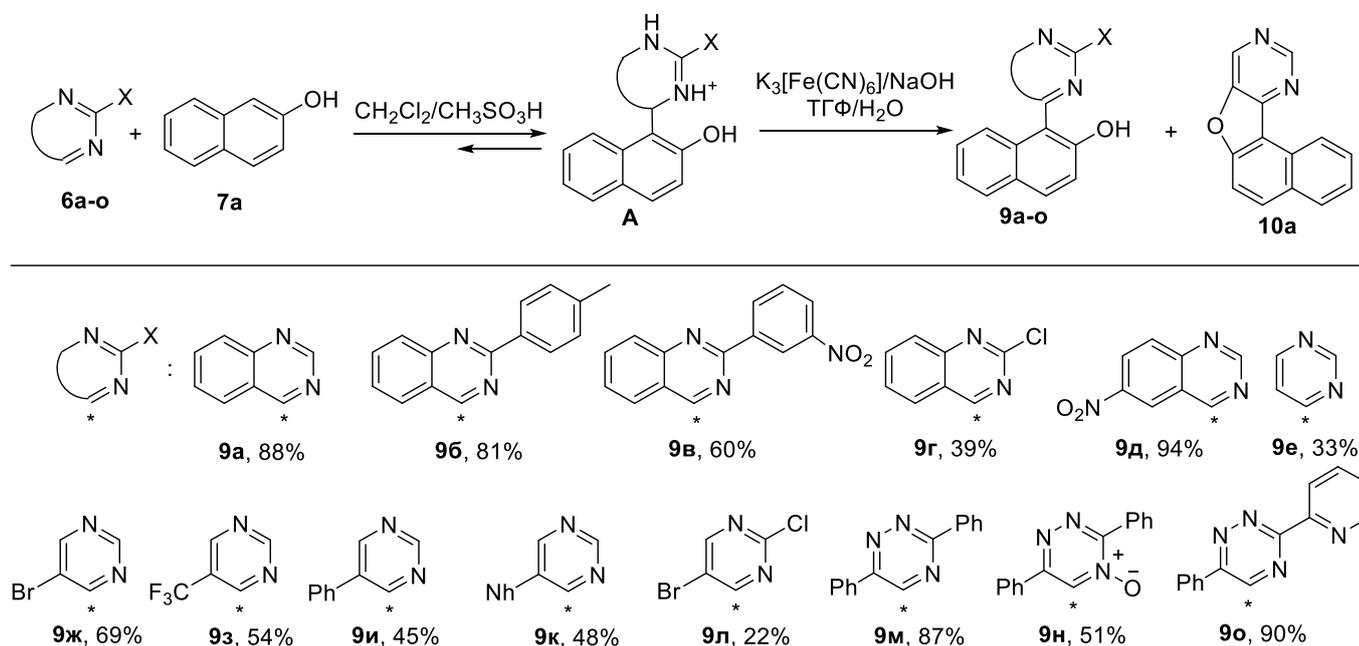


Схема 3

Установлено, что остатки 2-нафтола были с успехом включены в 1,2,4-триазины и их *N*-оксиды. В случае моноазинов, 1,2- и 1,4-диазинов, 1,3,5-триазина гетеробиарилы в кислых условиях не были обнаружены.

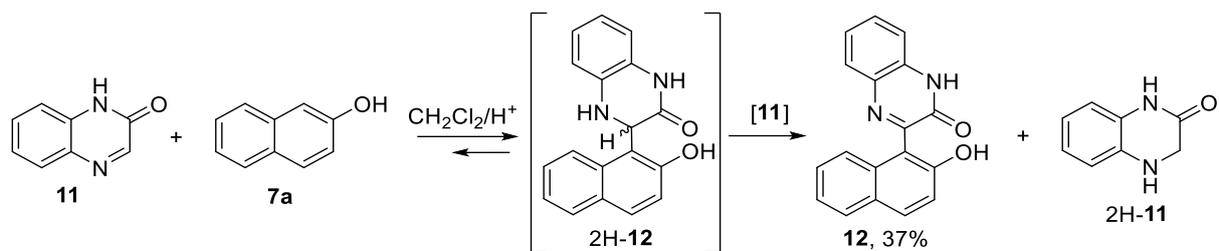


Схема 4

Взаимодействие хиноксалина с 2-гидроксинафталином было исследовано в ячейке ЯМР спектрометра. После 48 ч выдержки изменения реакционной массы не были обнаружены.

С другой стороны, 2-хиноксалон (**11**) вступает в окислительное сочетание с 2-нафтолом на воздухе с образованием продукта **12** с выходом 37% (схема 4). Дигидросоединение 2H-**12** в представленных превращениях выделить не удалось. Однако его наличие было зафиксировано в ячейке ЯМР спектрометра при регистрации спектров в CF_3COOD .

В ^1H ЯМР спектре был обнаружен синглет в области 6.35 м.д., который является характеристичным для протона при sp^3 -гибризованном углероде и соответствует сигналу протона для интермедиата 2H-**12**. После 48 ч выдержки реакционной массы в спектре наблюдалось появление характеристичных сигналов, соответствующих продукту окислительного $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ арилирования (**12**) и 3,4-дигидро-2-хиноксалону (2H-**11**). Наличие в спектре сигналов 2H-**11** указывает на то, что роль окислителя в этом превращении, вероятно, выполняет исходный 2-хиноксалон **11**. Это предположение обуславливает и низкий выход (37%) соединения **12**. Для точного соотнесения сигналов в спектре производные 2H-**11** и 2H-**12** были синтезированы при восстановлении цинком в уксусной кислоте исходного хиноксалина **11** и 3-(2-гидроксинафталин-1-ил)-2-хиноксалина **12** соответственно.

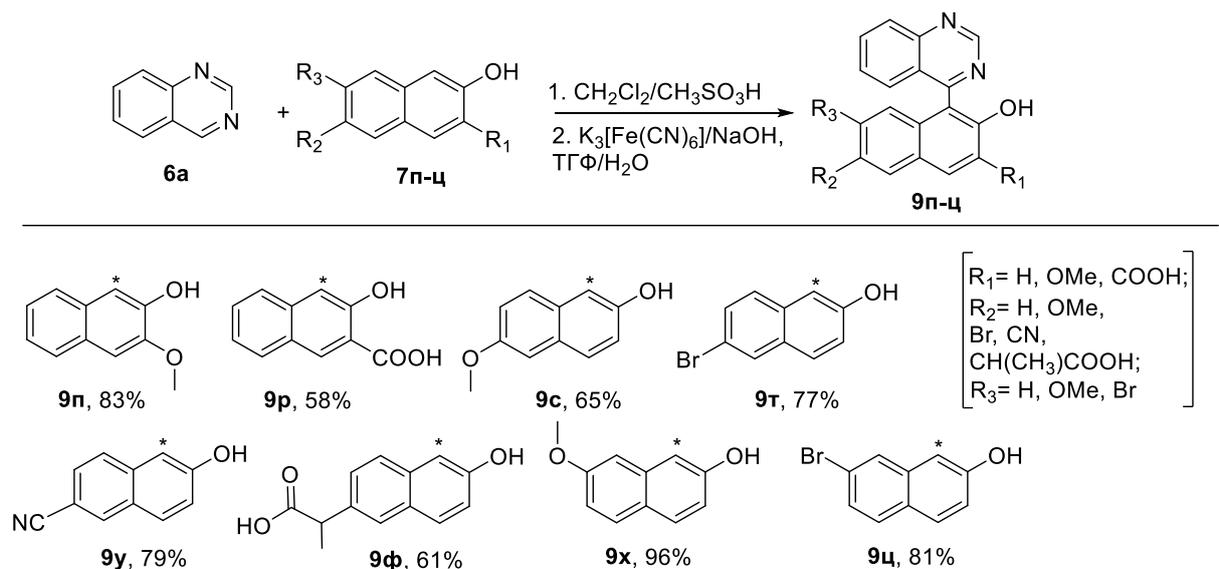


Схема 5

Нами было также осуществлено окислительное S_N^H арилирование хиазолина **6a** производными 2-гидроксиафталина **7п-ц**, содержащими различные функциональные группы (схема 5).

Наличие электронодонорных заместителей в нафтоле позволяет получать продукты с более высокими выходами от 65% для **7с** до 96% для **7х**. В случае электроноакцепторных заместителей продукты сочетания образуются с выходами 58-81%.

Полученные гетеробиарилы **9а-ц** были выделены в виде рацемических смесей. Благодаря наличию хелатного узла *N,O*-лиганды могут участвовать в формировании новых металлокомплексов с перспективными люминесцентными и магнитными свойствами.

2.2. Разделение аксиально хиральных *N,O*-лигандов путем расщепления рацемической смеси

Один из широко используемых приемов для получения энантимерно чистых веществ основан на расщеплении рацемической смеси при образовании диастереомеров. Разделение *N,O*-атропизомерных гетеробиариллов было осуществлено при помощи хирального палладий-аминового комплекса **13** (схема 6).

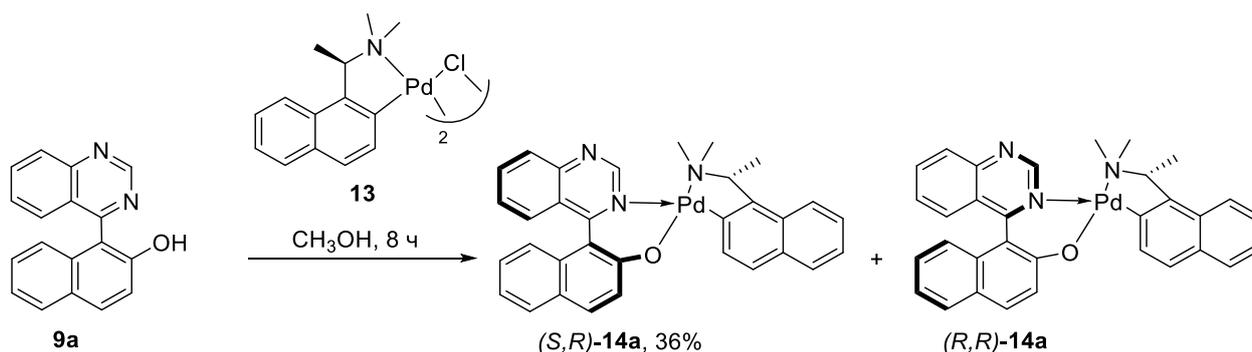


Схема 6

Установлено, что при взаимодействии лиганда **9а** и палладиевого димера **13** в соотношении 2 к 1 в метаноле образуется смесь диастереомеров (*S,R*)- и (*R,R*)-**14а**.

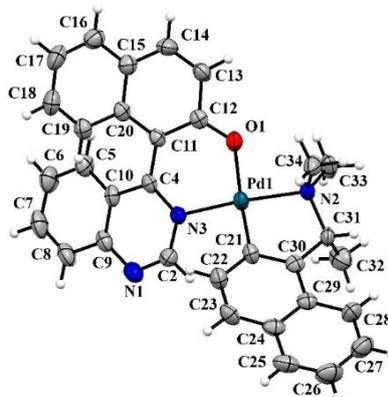


Рис. 3. Молекулярная структура (*S,R*)-**14а**

Дробной перекристаллизацией из бутанона и диэтилового эфира получен диастереомерно чистый комплекс (*S,R*)-**14a**, структура которого подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

Аксиально хиральный гетеробиирил (*S*)-**9a** был получен при разрушении палладицикла (*S,R*)-**14a** в присутствии 1,2-бис(дифенилфосфино)этана. Было обнаружено, что лиганд подвергается быстрой рацемизации с образованием смеси энантиомеров с соотношением 53:47 (ВЭЖХ анализ) спустя 12 ч после реакции. Вероятно, гидроксильный фрагмент не вызывает стерических затруднений и не оказывает существенного влияния на барьер вращения (гетеро)арильных заместителей.

2.3. Синтез *P,N*-хелатирующих лигандов на основе *N,O*-лигандах

Гемилабильные *P,N*-хелатирующие лиганды показали высокую эффективность в металлоорганическом катализе. Наличие атома фосфора в полидентатных соединениях позволяет стабилизировать металлический центр в низком окислительном состоянии, в то время как σ -донорный азот делает металл более восприимчивым к реакциям окислительного присоединения. Ранее включение фосфинового остатка в процессе синтеза *QUINAP* осуществлялось в присутствии палладиевого катализатора посредством образования фосфиноксидов. Никель катализируемое фосфинирование сульфониловых производных стало альтернативным подходом к синтезу фосфиновых лигандов.

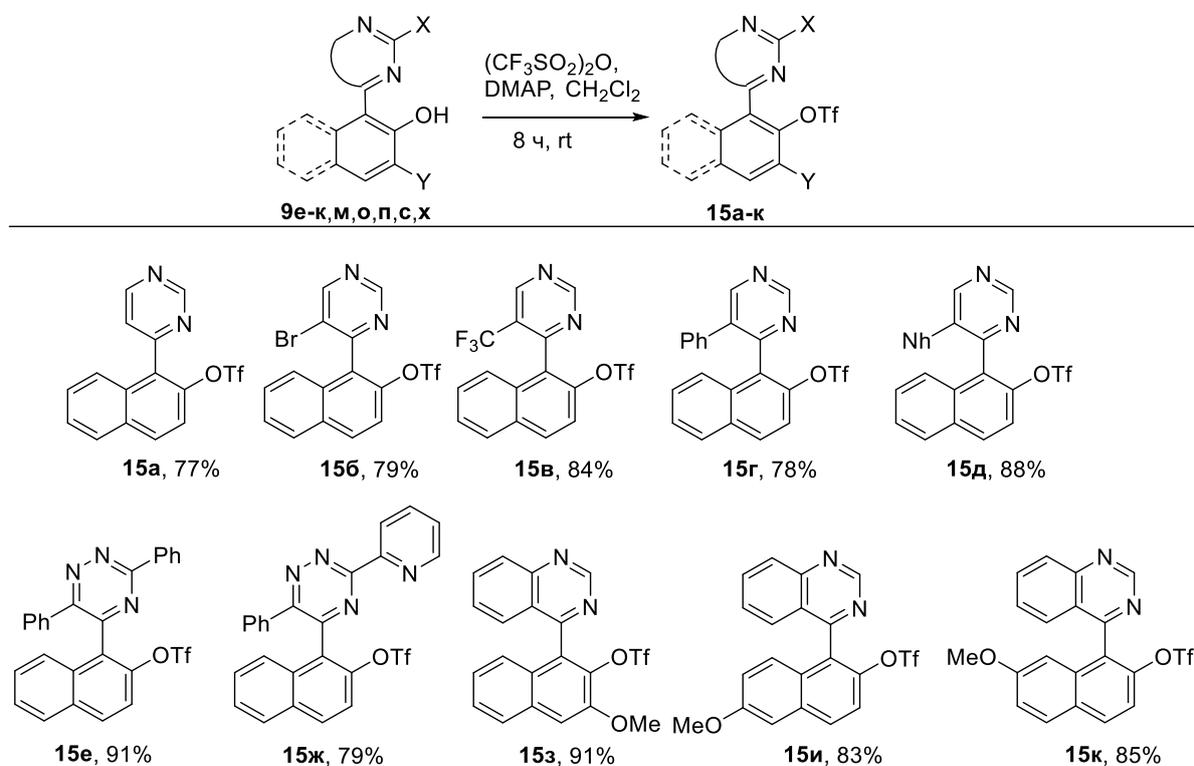


Схема 7

Известно, что сульфаты являются химическими эквивалентами галогенидов в катализируемых металлами кросс-сочетаниях. Модификация гидроксипроизводных **9е-к,м,о,п,с,х** в трифлаты **15а-к** была осуществлена в присутствии 1 экв. ангидрида трифторметансульфокислоты и 3 экв. 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве основания в течение 8.0 ч при комнатной температуре (схема 7). Получен ряд новых сульфонилованных гетеробиариллов с выходами от 77% до 91%.

Ni-катализируемое фосфинирование трифлатов **15а-к** проводили в присутствии 4 экв. 1,4-дiazобидикло[2.2.2]октана (DABCO) и 1.2 экв. HPh_2 в ДМФА (схема 8). Было установлено, что целевые фосфины **16а-з** образуются с выходами от 31 до 59%. В качестве побочного продукта были получены фосфиноксиды **17а-з**. В случае галогенсодержащего производного **15б** происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 7-фенилбензо[4,5]фосфиндола[3,2-*d*]пиримидина **18** с 17% выходом. Такие фосфорсодержащие гетероциклы могут быть полезными для получения электрон-транспортного слоя в OLED. Ni-катализируемое фосфинирование оказалось неэффективным для трифлата **15ж**, вероятно, это связано с образованием устойчивых никелевых комплексов.

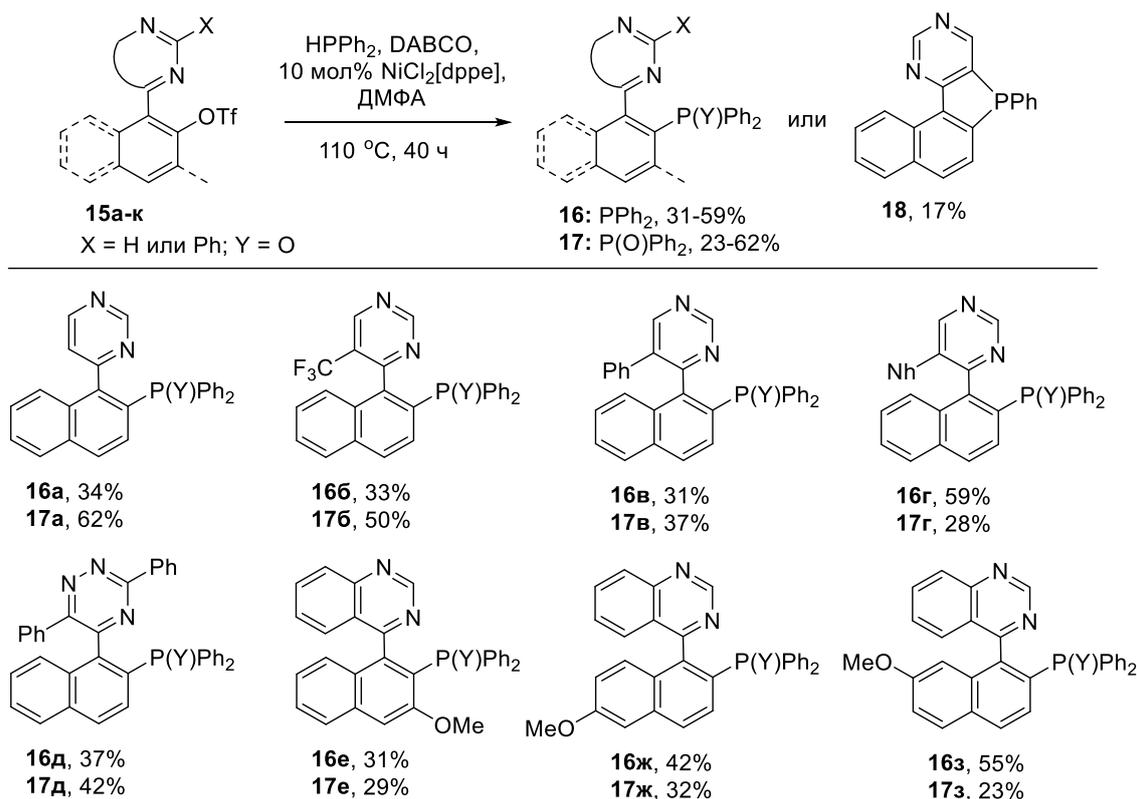


Схема 8

Превращение **15ж** в соответствующий полупродукт **17и** было осуществлено при взаимодействии с трифенилфосфином в присутствии Pd(OAc)_2 в течение 56 ч при 120 °C (схема 9). Дезоксигенирование фосфиноксида **17и** под действием триметилсилилхлорида приводит к образованию фосфина **16и**.

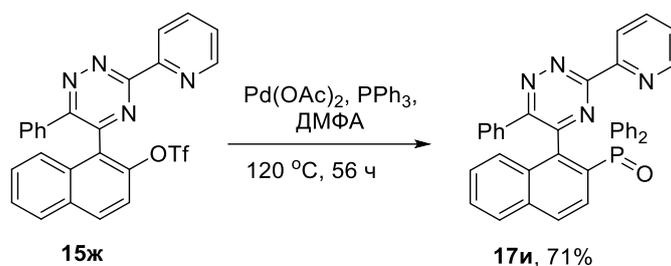


Схема 9

Полученные гетеробиарилы **16а-з** были выделены в виде рацемических смесей. Благодаря наличию хелатного узла и аксиальной хиральности *P,N*-лиганды являются перспективными аналогами коммерчески доступного *QUINAP*.

2.4. Разделение аксиально хиральных *P,N*-лигандов путем расщепления рацемической смеси

Для получения энантимерно обогащенных образцов было осуществлено разделение рацемических *P,N*-лигандов **16ж,з** при помощи оптически активного палладий-аминового комплекса **13**.

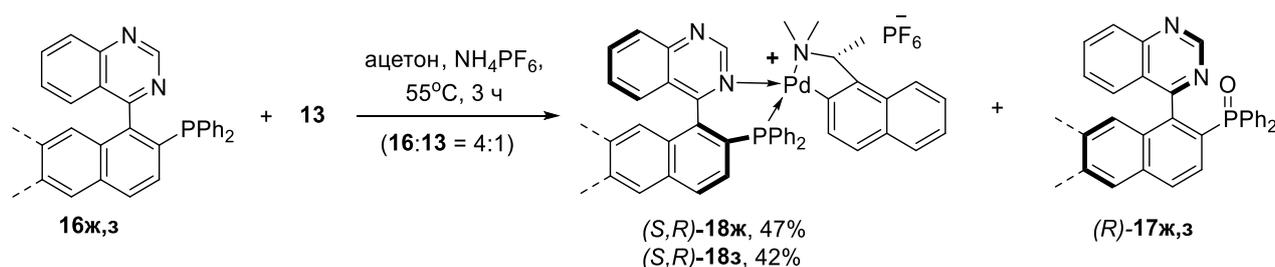


Схема 10

Установлено, что взаимодействие гетеробиарила с (+)-ди-хлоробис[(*R*)-диметил(1-(1-нафтил)этил)аминато-*C2,N*]дипалладием(II) **13** в соотношении 2:1 в метаноле приводит к образованию смеси диастереомеров (1:1), как и при разделении *N,O*-лиганда. *Стереоселективное* проведение реакции может быть осуществлено в ацетоне при использовании 4-кратного избытка субстрата с получением одного палладацикла (*S,R*)-**18** (схема 10).

В результате кинетического разделения непрореагировавший лиганд был выделен в виде обогащенного фосфиноксида (*R*)-**17ж,з**. Так, для производного (*R*)-**17з** соотношение энантиомеров согласно СФХ анализу составило 94:6 (рис. 4).

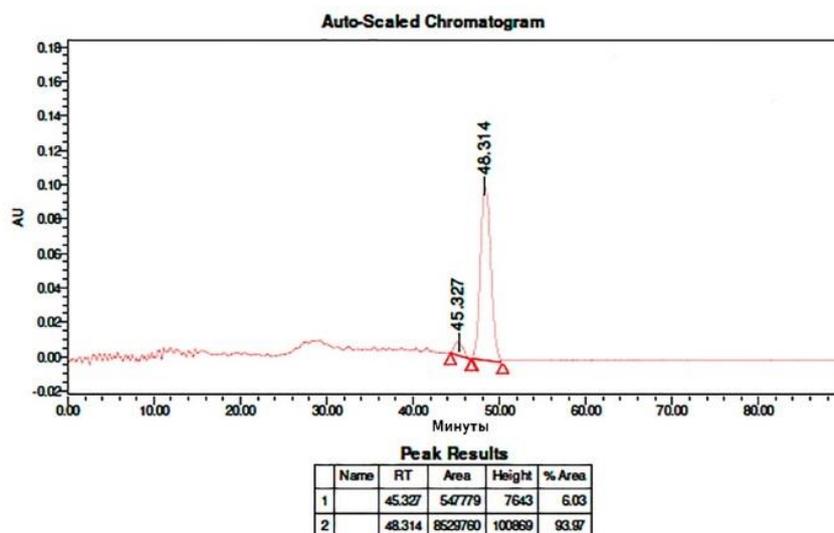


Рис. 4. СФХ анализ (*R*)-**17з**

Палладациклы (*S,R*)-**18ж,з** были получены в диастереомерном чистом виде при дробной кристаллизации из смеси бутанон-диэтиловый эфир и охарактеризованы ЯМР, ИК-спектроскопией. Конфигурация (*S,R*)-**18з** установлена методом PCA (рис. 5).

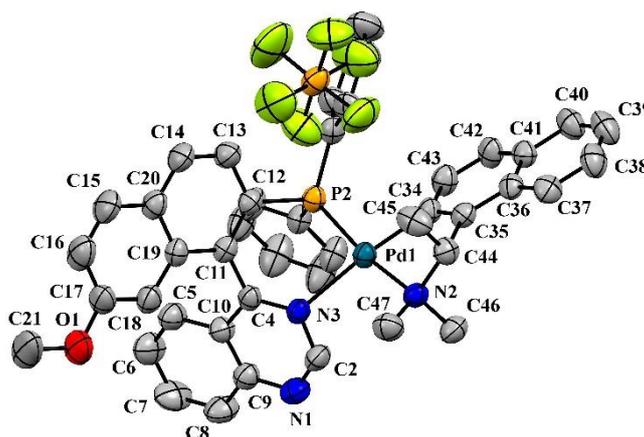


Рис. 5. Молекулярная структура (*S,R*)-**18з**. Атомы водорода исключены для ясности

Энантиомерные лиганды (*S*)-**16ж,з** были получены при разрушении соответствующих диастереомеров (*S,R*)-**18ж,з** в присутствии 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppf) в дихлорметане в течение 3 ч (схема 11). Определение энантиомерного избытка (*ee*) было осуществлено при помощи СФХ анализа.

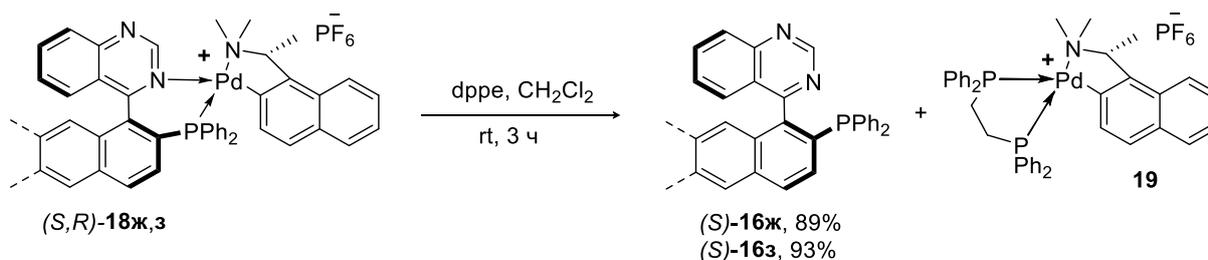


Схема 11

Таким образом, был разработан метод кинетического разделения аксиально хиральных гетеробиариллов **16ж,з**. Полученные атропоизомеры (*S*)-**16ж,з** были исследованы в асимметрическом Pd-катализируемом аллильном алкилировании.

2.4.1. Исследование (*S*)-**16ж,з** в асимметрическом синтезе

Асимметрическое аллильное алкилирование (асимметрическая реакция Тсуи-Троста), катализируемое переходными металлами, обеспечивает эффективную стратегию образования четвертичных стереогенных центров. Реакция включает нуклеофильное замещение уходящей ацетильной группы под действием аллилпалладийхлорида (II) и хиральных лигандов.

Было исследовано, что выделенные палладиевые диастереомеры (*S,R*)-**14а** и (*S,R*)-**18ж,з** оказались каталитически неактивны в асимметрическом аллильном алкилировании. В отсутствие оптически активных лигандов стереоселективность не наблюдается. Поэтому в модельном взаимодействии 1,3-дифенил-2-пропенилацетата **20** и диэтилмалоната **21** была изучена асимметрическая индукция хиральных гетеробиариллов (*S*)-**16ж,з** (схема 12).

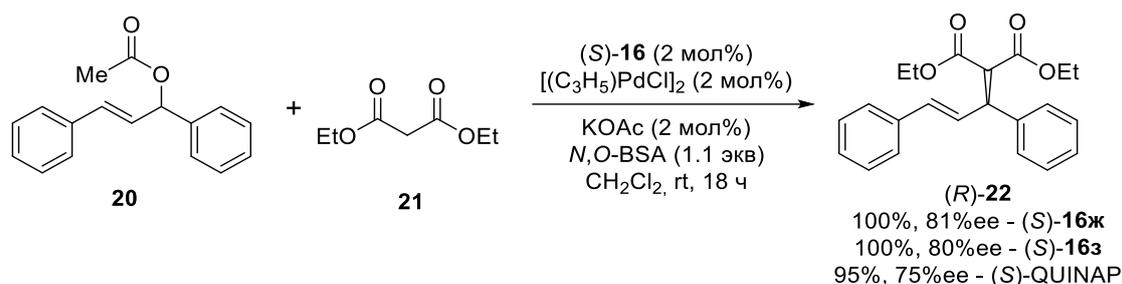


Схема 12

Палладиевый катализатор был приготовлен *in situ* из аллилпалладийхлорида (II) и соответствующего лиганда в соотношении 1:1. Установлено, что использование (*S*)-**16ж,з** приводит к полной конверсии исходного 1,3-дифенил-2-пропенилацетата **20** с количественным образованием диэтил[(*1R,2E*)-1,3-дифенилпропен-2-ил]малоната **22** и энантиомерным избытком (*ee*) большим, чем для коммерчески доступного (*S*)-QUINAP. Конфигурация диэтил[(*1R,2E*)-1,3-дифенилпропен-2-ил]малоната **22** установлена на основании данных поляриметрического анализа и соответствующих литературных сведений.

2.5. Исследование координационных свойств *N,O*-лигандов и магнитных характеристик образующихся комплексов[†]

Смешанные пиридин-фенольные лиганды (*N,O*-лиганды) обладают значительным потенциалом для синтеза новых полиядерных агрегатов, в которых хорошо известная химия

[†] Выражаю искреннюю признательность д.х.н. М.А. Кискину (Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН, Москва) и д.ф.-м.н. М.В. Федину (Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск) за помощь при выполнении исследований по разделу 2.5

координации линейных полипиридинов сочетается с дополнительной возможностью связывания посредством концевых фенольных групп.

Включение 2-нафтола в 5-положение 3-(2-пиридил)-6-фенил-1,2,4-триазина (**60**) приводит к появлению донорного центра, способного участвовать в образовании хелатов, а также выполнять мостиковую функцию между металлоцентрами.

Для изучения координационных свойств было осуществлено взаимодействие лиганда **90** с пивалатами кобальта, меди и цинка при кипячении в ацетонитриле с образованием биядерных комплексов **24а-в** (схема 13).

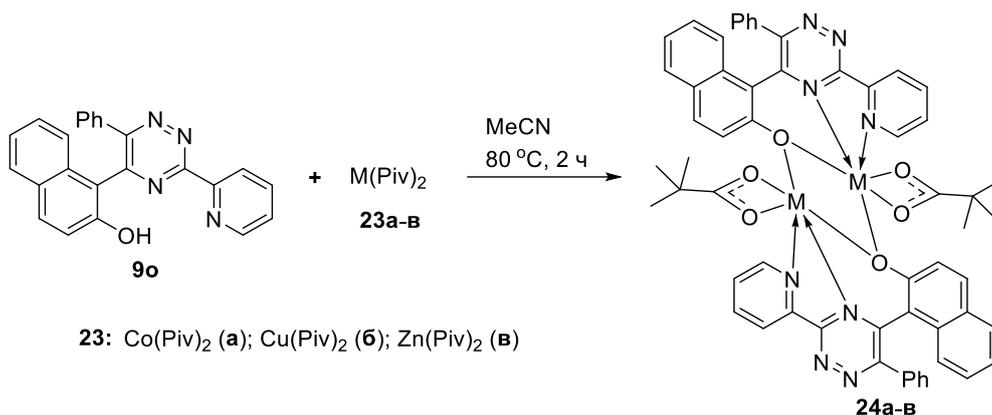


Схема 13

Молекулярные структуры соединений **24а-в** были установлены методом РСА. Монокристаллы были получены при кристаллизации из раствора ацетонитрила в случае **24а,б** и медленной диффузией дихлорметана через слой гептана для **24в**. Структуры биядерных комплексов различаются кристаллической упаковкой. Так, производное **24а** формирует 1D цепочки, тогда как соединения **24б** и **24в** образуют супрамолекулярные слои (рис. 6).

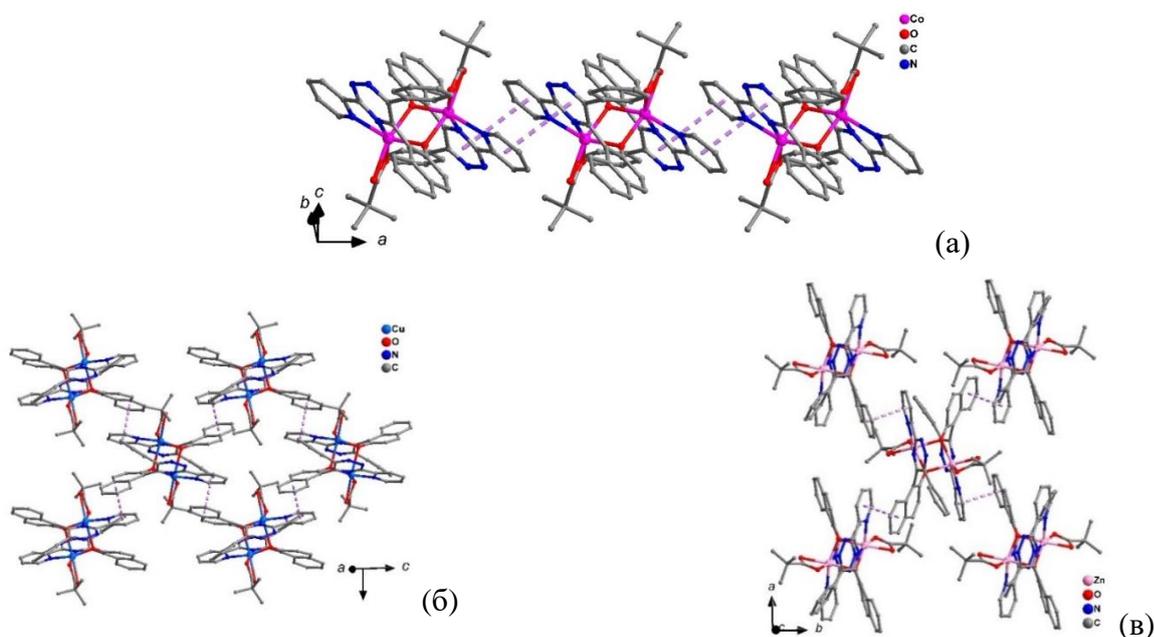


Рис. 6. Фрагмент упаковки молекул комплекса (а) **24а**; (б) **24б**; (в) **24в**

Данные твердотельной магнитной восприимчивости при переменной температуре (2–300 К) в приложенном поле 5 кЭ были получены на поликристаллических образцах соединений **24a** и **24б** (рис. 7).

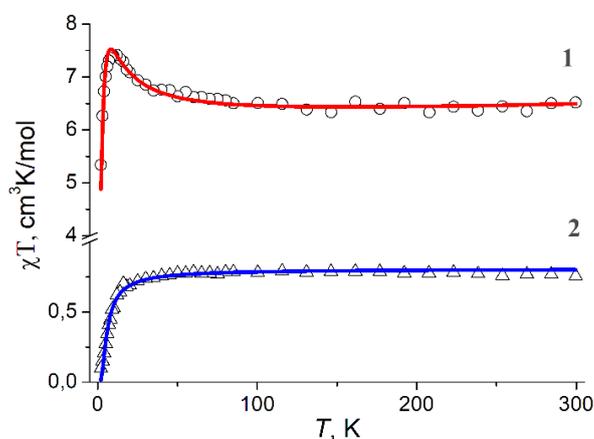


Рис. 7. Зависимость $\chi_M T$ от T для **24a** (1) и **24б** (2)

Установлено, что комплекс **24a** показывает слабое ферромагнитное взаимодействие между двумя высоко-спиновыми ионами Co(II) , связанных двойными $\mu\text{-O}$ -мостиками. Согласно данным магнитных измерений, а также ЭПР спектров у комплекса **24б** наблюдаются слабые антиферромагнитные взаимодействия.

Магнитное поведение комплекса **24a**, возможно, определяется обменными взаимодействиями Co-Co . Удлинение (апикального) расстояния Cu-O (2.49 Å) во фрагменте Cu_2O_2 для **23б** приводит к снижению эффективности обменных взаимодействий между двумя ионами Cu(II) , что хорошо согласуется с поведением $\chi_M T$ и анализом спектров ЭПР в X- и Q-диапазонах.

Заключение

При выполнении диссертационной работы были получены следующие результаты:

1. Разработан новый некатализируемый переходными металлами, не требующий предварительной функционализации гетероцикла, метод прямого $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ сочетания азинов с Li-БХТК. Впервые выделены и охарактеризованы σ^H -аддукты. Полученные данные вносят вклад в понимание механизма представленного превращения.

2. Разработан метод прямого окислительного C-H/C-N сочетания 1,3-диазинов, 1,2,4-триазинов и 2-хиноксалона с производными 2-нафтола. 4-(2-Гидроксинафталин-1-ил)-1,4-дигидрохиназолиний мезилат, как промежуточный продукт реакции, был выделен и охарактеризован. Взаимодействие 2-хиноксалона и 2-нафтола было исследовано в ячейке ЯМР спектрометра, что позволило установить механизм окислительного C-H/C-N сочетания.

Реакция хиназолина с 2-нафтолом была оптимизирована и масштабирована, выход целевого продукта является наилучшим результатом среди известных методов его получения. Разделение атропизомерных *N,O*-гетеробиарилов было осуществлено путем расщепления рацемической смеси на диастереомеры.

3. Последовательное сульфонилирование и фосфинирование *N,O*-лигандов позволило получить ряд новых *P,N*- и *P(O),N*-лигандов. Разделение атропизомерных *P,N*-гетеробиарилов осуществлено посредством образования диастереомерных комплексов палладия. Полученные хиральные *P,N*-лиганды были исследованы в асимметрической реакции Тсуи-Троста. В ходе аллильного алкилирования образуется диэтил[(*1R,2E*)-1,3-дифенилпропен-2-ил]малонат с количественным выходом и энантиомерным избытком (*ee*) большим, чем для коммерчески доступного (*S*)-*QUINAP*.

4. Продемонстрирована возможность использования синтезированных *N,O*-гетеробиарилов в качестве лигандных систем в получении магнитоактивных координационных соединений.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Разработанные методы S_N^H арилирования могут быть использованы для создания энантиомерно обогащенных гетеробиарильных лигандов асимметрического синтеза, люминесцентных и магнитоактивных материалов. Кроме этого, ранее азинилметаллоцены (азинилферроцены и азинилцимантрены) были успешно применены в качестве иницирующих добавок в полимеризации виниловых мономеров в массе. В свою очередь, производные БХТК эффективно контролируют рост цепи в реакциях полимеризации. Поэтому исследование влияния азинилбензолхромтрикарбониллов на полимеризацию непредельных соединений представляет собой перспективное направление дальнейших разработок.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

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

1. **Nemytov, A. I.** Synthesis, structure and magnetic properties of binuclear 3d-metal complexes of new 3-(2-pyridyl)-6-phenyl-1,2,4-triazine derivative / **A. I. Nemytov**, I. A. Utepova, M. A. Kiskin, N. N. Efimov, M. V. Fedin, I. L. Eremenko, A. A. Musikhina, P. A. Slepukhin, O. N. Chupakhin // Polyhedron – 2021. – 193. – P. 114901. (0.50 п.л./0.05 п.л.) (*Scopus, Web of Science*).
2. Utepova, I. A. Metal-free C–H/C–H coupling of 1,3-diazines and 1,2,4-triazines with 2-naphthols facilitated by Brønsted acids / I. A. Utepova, **A. I. Nemytov**, V. A. Ishkhanian, O. N.

Chupakhin, V. N. Charushin // *Tetrahedron* – 2020. – 76. – №33. – P. 131391. (0.56 п.л./0.11 п.л.) (*Scopus, Web of Science*).

3. **Nemytov, A. I.** Lithium benzenechromiumtricarbonyl as C-nucleophile in the cross-dehydrogenative coupling reactions of azaaromatics / **A. I. Nemytov**, I. A. Uteпова, O. N. Chupakhin, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin // *Inorg. Chim. Acta* – 2019. – 487. – P. 339-344. (0.37 п.л./0.08 п.л.) (*Scopus, Web of Science*).

Патенты:

4. Патент РФ, RU2626403C1 18.07.2016. Способ получения (2-гидроксинафталин-1-ил)азина // Патент России № 0002626403. 2017. / Чупахин О. Н., Утепова И. А., **Немытов А. И.**

Тезисы докладов и материалы конференций:

5. **Немытов, А. И.** Синтез, разделение и каталитическая активность атропоизомерных гетеробииарильных Р,N-лигандов / **А. И. Немытов**, И. А. Утепова, О. Н. Чупахин, В. А. Евгеньев, В. А. Ишханян // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ 2021»: Тезисы докладов – Сочи, 2021. – С. 386 (0.06 п.л./0.01 п.л.).
6. **Nemytov, A. I.** New method of 4-(2-hydroxy-1-naphthyl) quinazoline derivatives obtaining / **A. I. Nemytov**, V. A. Ishkhanyan, O. N. Chupakhin, I. A. Uteпова, V. N. Charushin // XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry: Book of abstracts – S. Petersburg, 2019. – V. 1. – P. 210 (0.06 п.л./0.01 п.л.).
7. **Nemytov, A. I.** S_NH methodology in the synthesis of Quinazolinap precursors and analogs / **A. I. Nemytov**, V. A. Ishkhanyan, I. A. Uteпова, O. N. Chupakhin // Modern synthetic methodologies for creating drugs and functional materials (MOSM2018): Book of abstracts – Ekaterinburg, 2018. – P. 103 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
8. **Немытов, А. И.** S_NH методология в синтезе N,O-бииарильных лигандов / **А. И. Немытов**, И. А. Утепова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 416 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
9. Чупахин, О. Н. Новый метод синтеза би(гетеро)арильных лигандов на основе бензолхромтрикарбонила / О. Н. Чупахин, **А. И. Немытов**, И. А. Утепова, В. Н. Чарушин // Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней. «WSOC-2018»: Тезисы докладов – Красновидово, 2018. – С. 174 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
10. **Nemytov, A. I.** Novel method of synthesis of azinylderivatives of carbonyl π – metal complexes / **A. I. Nemytov**, I. A. Uteпова, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Modern synthetic methodologies for creating drugs and functional materials (MOSM2017): Book of abstracts – Ekaterinburg, 2017. – P. 25 (0.06 п.л./0.02 п.л.).

11. **Nemytov, A. I.** Synthesis and structural characterization of complexes of cobalt, copper and zinc with 5-(2-hydroxynaphthalenyl)-6-phenyl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine / **A. I. Nemytov**, I. A. Uteпова, M. A. Kiskin, O. N. Chupakhin, I. L. Eremenko // 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry: Book of abstracts – N. Novgorod, 2017. – P. P177 (0.06 п.л./0.01 п.л.).
12. **Немытов, А. И.** Новый подход к синтезу энантиомерно обогащенного катализатора - (S)-ХИНАЗОЛИНАПа / **А. И. Немытов**, И. А. Утепова, О. Н. Чупахин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2016. – Том 1. – С. 272 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
13. **Немытов, А. И.** S_NH реакции в синтезе аналогов QUINAPa / **А. И. Немытов**, И. А. Утепова, О. Н. Чупахин // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016»: Тезисы докладов – Репино, Санкт-Петербург, 2016. – С. 402 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
14. Uteпова, I. A. σ H-Adducts in reaction lithiumbenzenechromiumtricarbonyl with azaheterocycles / I. A. Uteпова, **A. I. Nemytov**, O. N. Chupakhin // International congress on heterocyclic chemistry «Kost-2015»: Book of abstracts – Moscow, 2015. – P. 326 (0.06 п.л./0.02 п.л.).