

На правах рукописи



СЕЛИВЕРСТОВ Михаил Юрьевич

Новые подходы к синтезу бис- и олиго-1,2,3-триазолов

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Черноголовка - 2018

Работа выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Научный руководитель кандидат химических наук **Сосонок Сергей Евгеньевич**

Официальные оппоненты **Грачев Михаил Константинович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Института биологии и химии ФГБОУ ВПО «Московский педагогический государственный университет»,

Травень Валерий Федорович, доктор химических наук, профессор, руководитель Высшего химического колледжа РАН ФГБОУ ВО "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ)

Защита состоится 18 сентября 2018 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д.002.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1, Зал ученого совета

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИФАВ РАН и на сайте www.ipas.ac.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Д.002.102.02 к.х.н.



Афанасьева С. В

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 1,2,3-Триазольный цикл уникален тем, что в нем сочетаются сразу несколько функциональных элементов. Во-первых, в нем содержатся две электронные пары на атомах азота пиридинового типа (рис. 1), поэтому триазол может выступать в качестве лиганда для формирования комплексов переходных металлов. Во-вторых, в монозамещенном триазольном цикле имеется два кислых протона: на атоме азота и на атоме углерода, что открывает возможности для его применения в качестве донора водородных связей или как циклометаллирующего лиганда. И наконец, триазол является плоским ароматическим гетероциклом, что позволяет использовать его как структурообразующий элемент и/или как компонент стэкинг-комплексов.

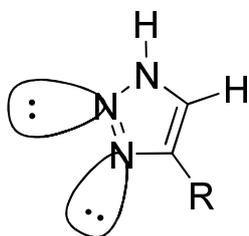


Рис. 1. Структурная формула замещенных триазолов.

Производные триазолов в современном мире имеют широкий спектр областей применения. В биохимии триазолы служат для введения флуоресцентных меток в ДНК, белки и сахара, для создания линкеров и химической модификации фосфолипидов. В медицинской химии на базе производных триазолов как фармакофорных скаффолдов получены биологически активные соединения с противобактериальными, противогрибковыми, нейрорепрессивными, гипотензивными и спазмолитическими свойствами. В промышленности триазолы применяют в качестве красителей, оптических отбеливателей, ингибиторов коррозии, фотоантенн; известны также примеры эффективного катализа ряда реакций металлокомплексами производных триазолов. Кроме того, описано использование триазолов для модификации стационарной фазы в ВЭЖХ.

В последние годы внимание исследователей привлекают олиготриазолы. Такие соединения уже нашли применение в аналитической химии для распознавания катионов и анионов, в супрамолекулярной химии – в качестве лигандов в металло-органических каркасах (MOF), селективно адсорбирующих газы. Особый интерес представляет использование комплексов олиготриазолов с переходными металлами для создания органических светодиодов (OLED). Лиганды на основе бистриазолов могут служить хорошей альтернативой известным бипиридилным аналогам. Замена бипиридилного фрагмента на бистриазольный приводит к гипсохромному сдвигу спектров испускания, что позволяет создавать материалы, флуоресцирующие в сине-зеленой области. Особого внимания

заслуживают комплексы олиготриазолов с кислотами Льюиса. Расчеты¹ показали, что комплексы циклических олиготриазолов **2,3** с такими кислотами Льюиса, как хлорид алюминия или фторид бора, являются гетероциркуленами – представителями нового класса органических соединений, первым синтезированным представителем которых является «sulflower» – соединение **1** (рис. 2)².

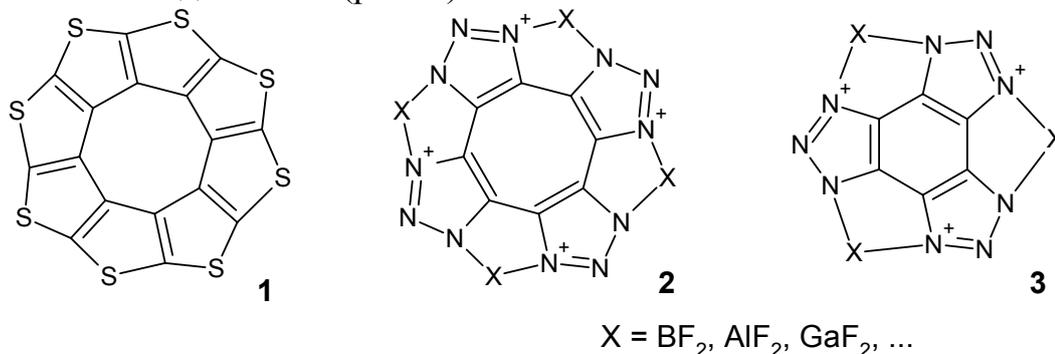


Рис. 2. Формулы гетероциркуленов.

Другим возможным направлением использования комплексов олиготриазолов с кислотами Льюиса является синтез перспективных флуоресцентных красителей – аналогов BODIPY (BOron-DIPYromethene). Такие комплексы получили рабочее название BODITRI (BOron-DITRIazolylmethene) (рис. 3).

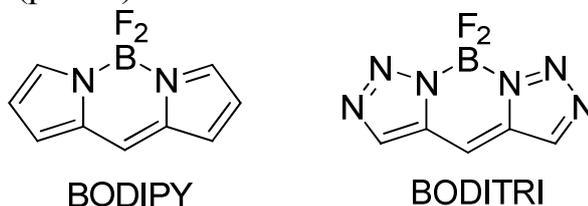


Рис. 3. Структуры красителей BODIPY и BODITRI.

Целью настоящей работы является поиск перспективных, эффективных и доступных подходов к созданию 1,2,3-триазольных ансамблей.

Научная новизна и практическая ценность работы. В ходе исследования разработано два препаративных метода гомосочетания триазолов – под действием эквимольного количества комплексов нульвалентного никеля и в присутствии палладиевого катализатора в модифицированных условиях реакции Сузуки.

Предложены и успешно опробованы три новых общих метода синтеза систем, содержащих сопряженные триазольные циклы. Первый подход

¹T.N.Gribanova, N.S.Zefirov, V.I.Minkin, *Pure Appl. Chem.*, **2010**, V. 82, № 4, pp.1011-1024

²K.Yu.Chernichenko, V.V.Sumerin, R.V.Shpanchenko, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, V. 45, № 44, pp. 7367–7370

заключается в применении реакции сочетания галогенотриазолов. Второй основан на введении производных триазолов в реакцию, подобную конденсации Кляйзена. Третий представляет собой ацилирование ацетоуксусного эфира карбоксильными производными триазолов с последующим кислотным расщеплением, приводящим к α -кетотриазолам, которые в свою очередь легко вступают в реакцию циклоприсоединения с азидами, образуя ансамбли 1,2,3-триазолов.

В работе получены соединения класса тертриазолов, в настоящий момент являющиеся крайне труднодоступными соединениями с единичными упоминаниями в литературе.

Обнаружена возможность и оптимизированы условия последовательной генерации дегидробензойного интермедиата из бистрифлата 2,5-бис(триметилсилил)гидрохинона, прекурсора бисдегидробензола, что значительно увеличивает потенциал химии дегидробензолов в органическом синтезе. Получены продукты кросс-циклоприсоединения к формальному бисдегидробензолу.

Сформулированы и апробированы условия получения новых труднодоступных гексазамещенных бензолов. Из таких аренов особого внимания заслуживают ароматические трифлаты ввиду их высокой реакционной способности (например, в сочетаниях Сузуки-Мияуры и Стилле), обусловленной значительной активностью трифлата в роли уходящей группы.

На примере комплекса BODITRI-BF_3 с бензотриазол-триазольным лигандом показана принципиальная возможность создания флуоресцентных красителей на базе триазольных аналогов комплекса BODIPY .

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, а именно: обсуждении предложенной общей задачи, ее стратегии и тактики, в разработке и оптимизации экспериментальных методов синтеза, выделения и очистки целевых соединений, в интерпретации данных спектральных методов, в анализе полученных результатов.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены и докладывались на XXV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018».

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования изложены в 3 статьях в периодических научных изданиях, включенных в перечень ВАК.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитированной литературы, включающего 206 первоисточников; работа содержит 103 схемы и 1 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данное исследование состоит из шести блоков: поиска подходов к созданию бензотриазольного фрагмента через генерирование аринов; получения исходных триазольных субстратов, в том числе разработки нового препаративного синтеза галоген триазолов; синтеза битриазолов реакциями сочетания; синтеза битриазолов ацилированием–кислотным расщеплением продукта конденсации производных триазола и ацетоуксусного эфира; получения тертриазолов с использованием аналога конденсации Кляйзена; синтеза BODITRI-подобной системы.

Первый блок работы посвящен попыткам получения бензобис- и бензотриазолов на основе реакций циклоприсоединения к бис- и трисдегидробензолам. Получены новые гексазамещенные бензолы как прекурсоры для синтеза трисдегидробензола. Показана неизвестная ранее возможность последовательного циклоприсоединения к бис(трифлату) 2,5-бис(триметилсилил)гидрохинона, широко используемому синтетическому эквиваленту бис(дегидро)бензола.

Второй блок работы посвящен получению производных 1,2,3-триазола. Галоген триазолы – удобные субстраты для введения в реакции сочетания на металлокомплексных реагентах. Первоочередной интерес представляли новые галоген триазолы и эффективные методы их получения. Синтезирован также ряд новых производных триазолов, предназначенных для других методов сборки олиготриазольных систем.

Поскольку существующие на сегодняшний день методы сочетания 1,2,3-триазолов не являются общими и эффективными, в третьем блоке были найдены и оптимизированы условия сочетания галоген триазолов, показаны достоинства и ограничения разных методов.

Реакция Димрота – присоединение азидов к енолятам – является одним из наиболее универсальных методов синтеза триазолов. В четвертом блоке работы представлен общий подход к α -кетотриазолам с кислым C-H протоном из легкодоступных производных алкоксикарбонил триазолов и ацетоуксусного эфира, а из α -кетотриазолов гладко получены битриазолы.

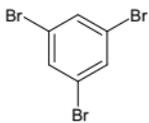
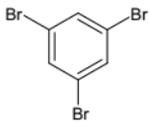
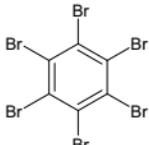
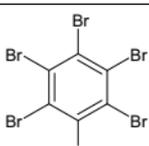
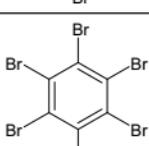
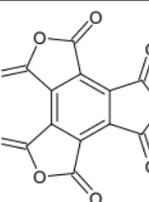
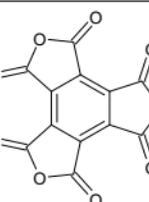
В четвертом блоке показано, что 4-алкоксикарбонил-5-метил производные триазолов, которые можно рассматривать как винилоли этилацетата, могут вступать в реакцию, аналогичную конденсации Кляйзена. Полученные кетобитриазолы вступают в реакцию Димрота, образуя тертриазолы.

Шестой блок работы посвящен синтезу комплекса бистриазольного лиганда с BF_3 – аналога флуоресцентного красителя BODIPY. Удалось получить лиганд, состоящий из сопряженной системы бензотриазол-триазол и изучить его комплексообразование.

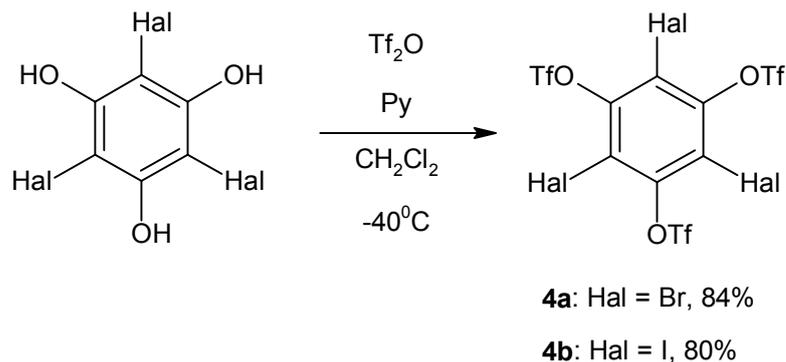
I. Реакции циклоприсоединения азидов к аринам в синтезе олиготриазольных систем

Несмотря на то что известны способы синтеза бензотристразола, его препаративное получение остается сложной задачей. Нами предложен альтернативный метод, основанный на реакции циклоприсоединения азидов к синтетическому аналогу трис(дегидро)бензола. Для решения этой задачи был получен ряд прекурсоров, которые вводили в реакции генерирования арина в присутствии фенилазида (табл.1). Однако целевой продукт не был выделен.

Таблица 1. Циклоприсоединение азидов к синтетическому аналогу трис(дегидро)бензола.

Субстрат	Реагенты и условия	Результат
	NaNH ₂ , tBuOK, PhN ₃ без р-рителя, Ar, 60°C	Сложная смесь продуктов, неконтролируемый процесс
	tBuOK, PhN ₃ толуол, Ar, 100°C	Нет конверсии
	Mg, PhN ₃ ТГФ	Нет конверсии
	Ni[PPh ₃] ₄ , PhN ₃ ТГФ, Ar	Нет конверсии
	BuLi, PhN ₃ ТГФ-Et ₂ O-петр.эфир, Ar, -100°C -> -40°C	Сложная смесь продуктов
	Pb(OAc) ₄ , PhN ₃ ТГФ, Py, Ar, 80°C	Нет конверсии
	BaO ₂ , PhN ₃ H ₂ O	Переокисление

Три- и гексабромбензолы не проявляют достаточной реакционной способности в приведенных выше реакциях, вероятно, вследствие низкой растворимости и недостаточной активности бромид-анионов в качестве уходящей группы. Для устранения этих недостатков были получены неописанные ранее гексазамещенные бензолы **4a,b**, содержащие три пары групп трифлат–галоген в *орто*-положениях по отношению друг к другу. Однако их введение в реакции генерации аринов в присутствии азидов также не привело к целевым бензотрис(триазиолам) (схема 1).



Субстрат	Реагенты и условия	Результат
	Mg, PhN ₃ ТГФ, Ar	Нет конверсии
	BuLi, PhN ₃ ТГФ-пепр.эфир Ar, $-100^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$	Сложная смесь продуктов

Схема 1

В то же время оказалось, что при комплексообразовании полученного по литературным методикам бензотрис(триазиола) с эфиратом трифторида бора не образуется соответствующий гетероциркулен.

В ходе работ с ариновыми прекурсорами нами был обнаружен интересный эффект, связанный с реакционной способностью известного синтетического эквивалента бис(дегидро)бензола – соединения **5**. Впервые показано, что этот субстрат способен к последовательному элиминированию пар триметилсилил (TMS) – трифлат с промежуточным образованием соответствующего замещенного моноарина. Такой интермедиат легко перехватывается разными «ловушками», причем реакции

циклоприсоединения с его участием протекают с высокими выходами (схема 2).

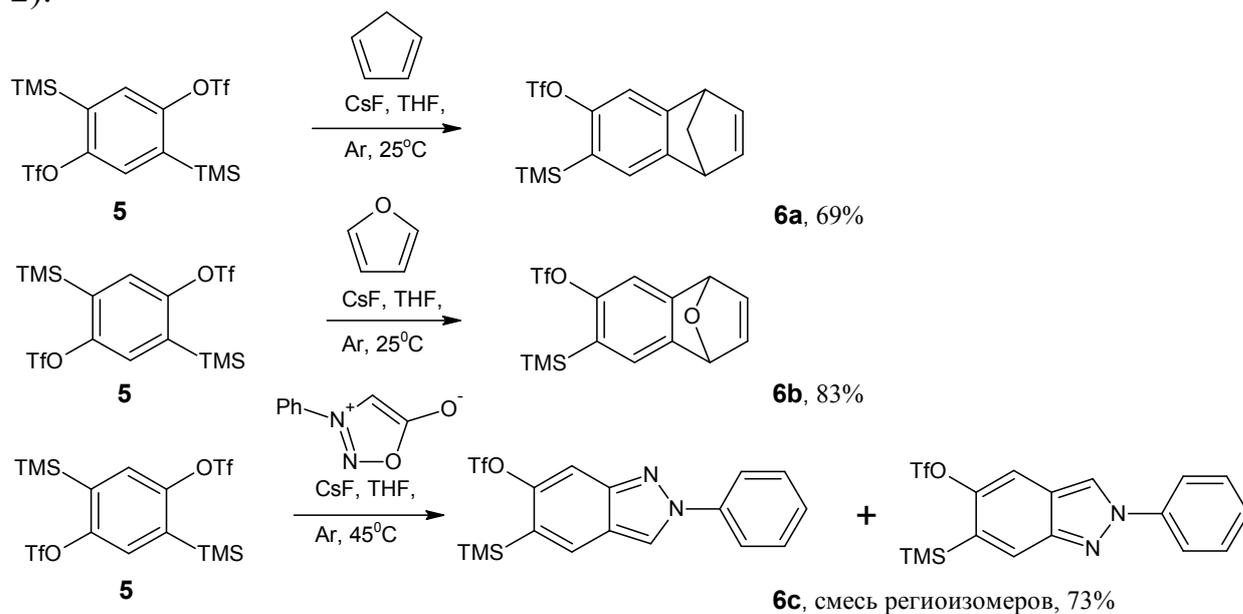


Схема 2

Элиминирование второй пары групп TMS – трифлат из соединений 6 с образованием новых ариновых интермедиатов удалось провести только при переходе к гомофазной системе с использованием TBAF вместо фторида цезия (схема 3).

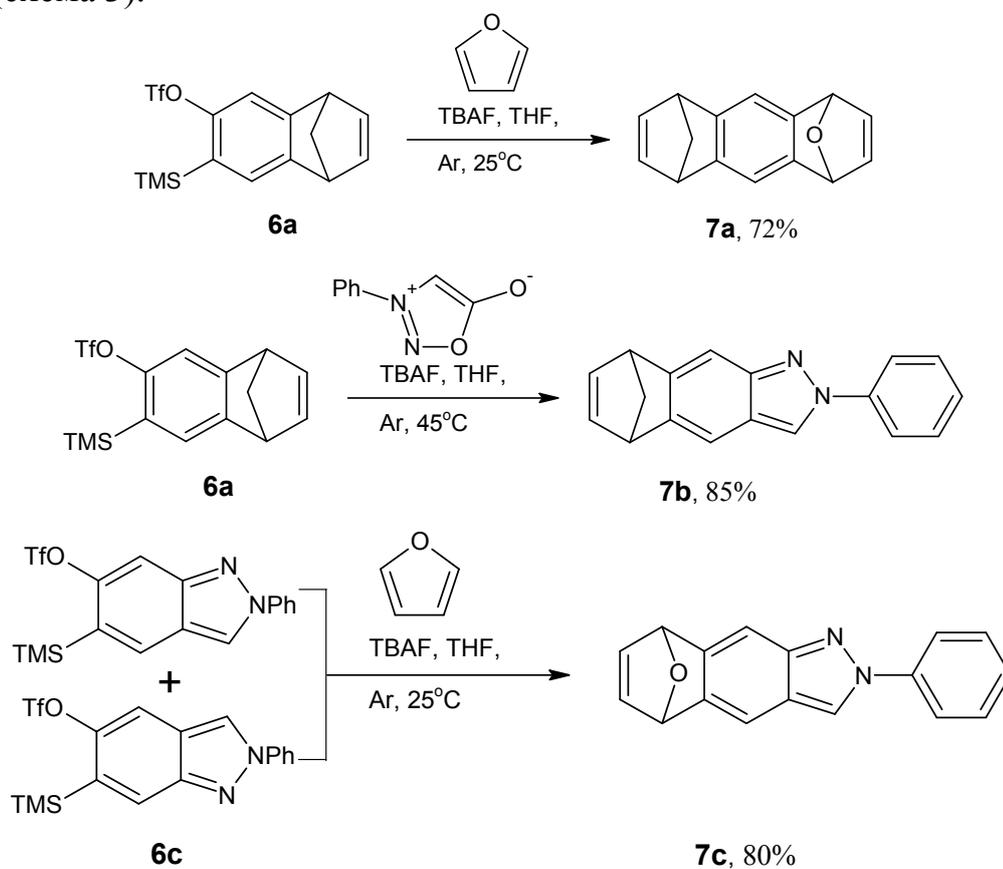


Схема 3

В результате второго циклоприсоединения были получены с высоким выходом несимметричные аддукты **7a-c**.

Таким образом, предложенный нами синтетический метод позволяет из доступного симметричного синтетического эквивалента бисарина – соединения **5** – получать диаддукты несимметричной структуры. Подобный подход позволяет в значительной мере расширить рамки применимости дегидробензольных интермедиатов в направленном органическом синтезе.

II. Получение монотриазольных субстратов

Исходные монотриазольные субстраты **8a-d** синтезировали в условиях реакции Димрота (схема 4). Соответствующие азиды получали по известным методикам.

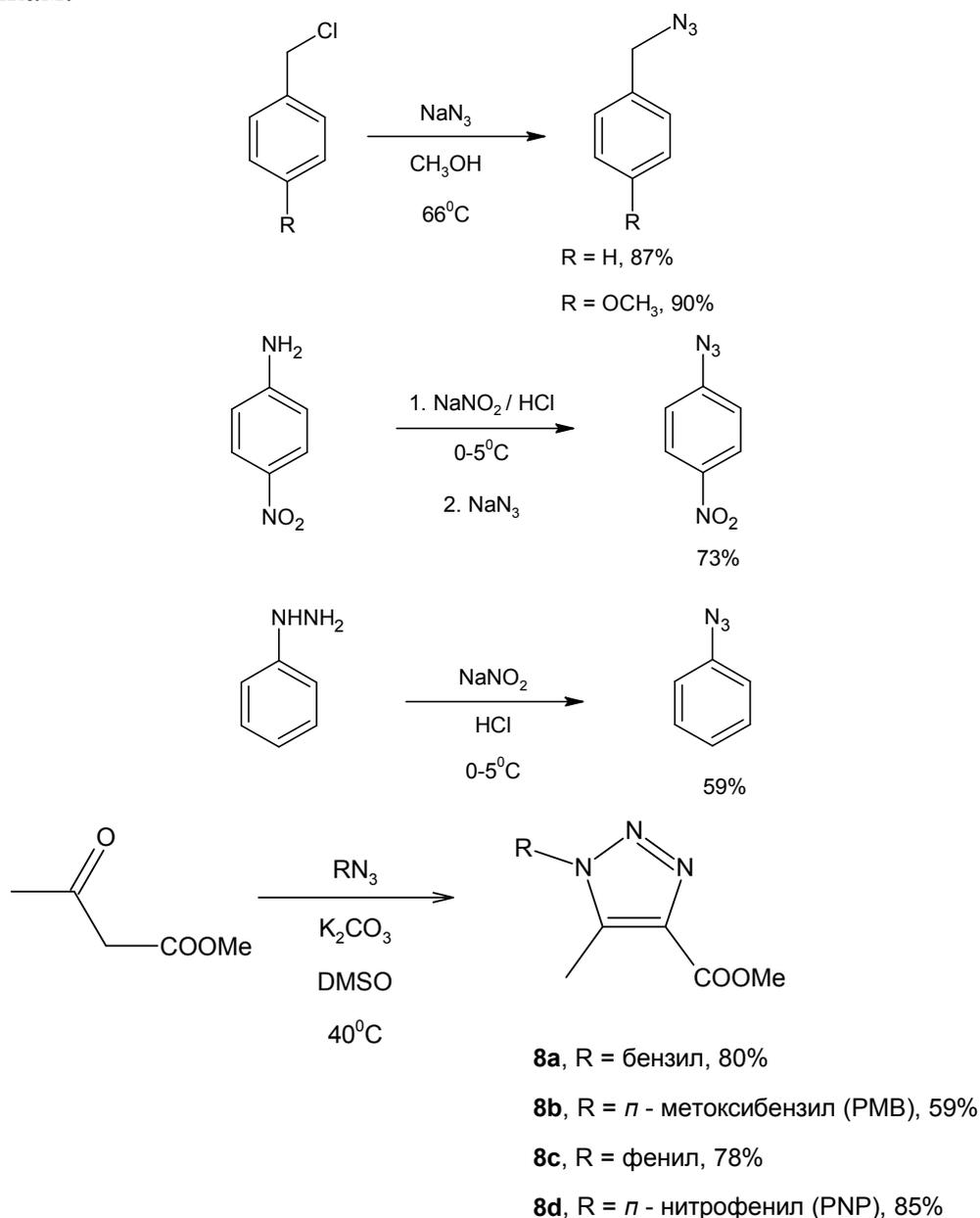


Схема 4

Для отработки условий реакций сочетания триазолов был необходим общий метод синтеза галогентриазолов. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев галогентриазолы получают путем электрофильного замещения в триазольный цикл. Несмотря на определенные достоинства (масштабируемость процесса и высокие выходы продуктов), данный метод включает дорогостоящие исходные реагенты – незамещенные триазолы. Нами обнаружено, что галодекарбоксилирование доступных солей триазолкарбоновых кислот позволяет получить галогенпроизводные **9**, **11** с высоким выходом (схема 5). Возможность провести гидролиз эфира и галодекарбоксилирование *one-pot*, минуя выделение лабильных триазолкарбоновых кислот, является существенным достоинством предложенного метода.

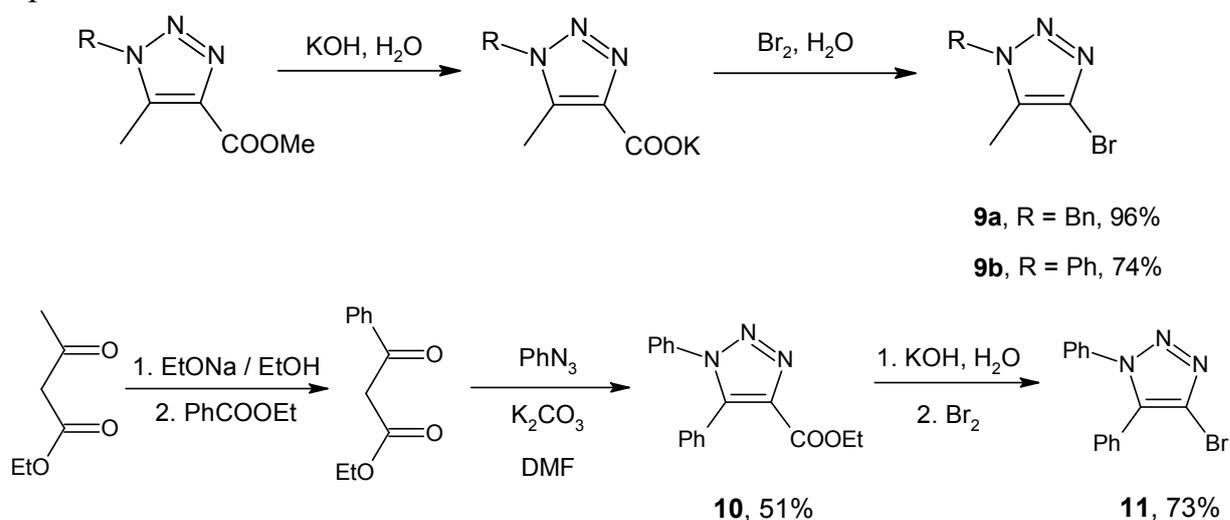


Схема 5

Особый интерес в качестве субстратов представляют дигалогентриазолы, так как в результате их сочетания могут образовываться циклические и длинноцепочечные олиготриазолы. Триазолдикарбоксилат получали окислением бензотриазола перманганатом калия в щелочной среде. Введение триазолдикарбоксилата в реакцию галодекарбоксилирования позволяет выделять дигалогентриазолы **12a–c** с умеренными выходами (схема 6).

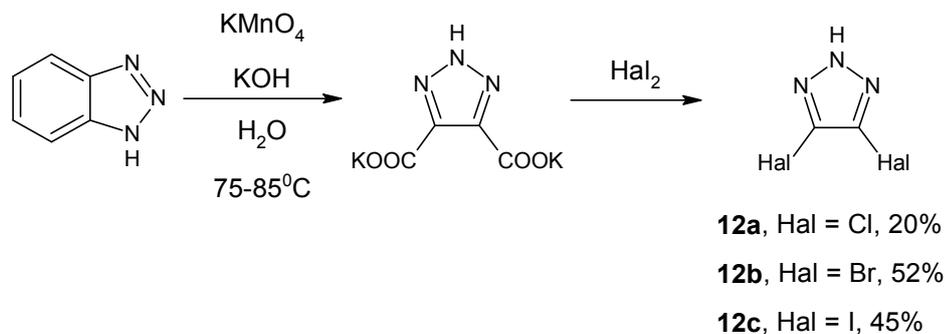


Схема 6

Однако наличие кислого N-H протона в полученных триазилах неприемлемо для многих реакций сочетания. Кроме того, вследствие таутомерии триазолов селективное алкилирование триазила представляет собой отдельную проблему. Разделение изомеров N-алкилтриазолов за некоторыми исключениями трудоемко. Введение изомерных N-алкилгалогентриазолов в реакции сочетания также окончится образованием сложноразделимой смеси изомерных продуктов. Для решения данной проблемы нами был выбран метод селективного N-алкилирования дигалогентриазола объемным алкилирующим агентом, в этом случае продуктом реакции является только 2-N-изомер (схема 7).

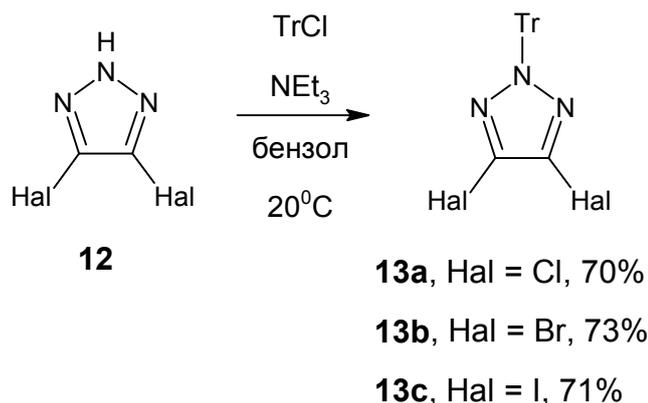


Схема 7

С целью выхода к дибромбитриазолу предварительно по описанной в литературе методике был синтезирован бензобис(триазол) (схема 8).

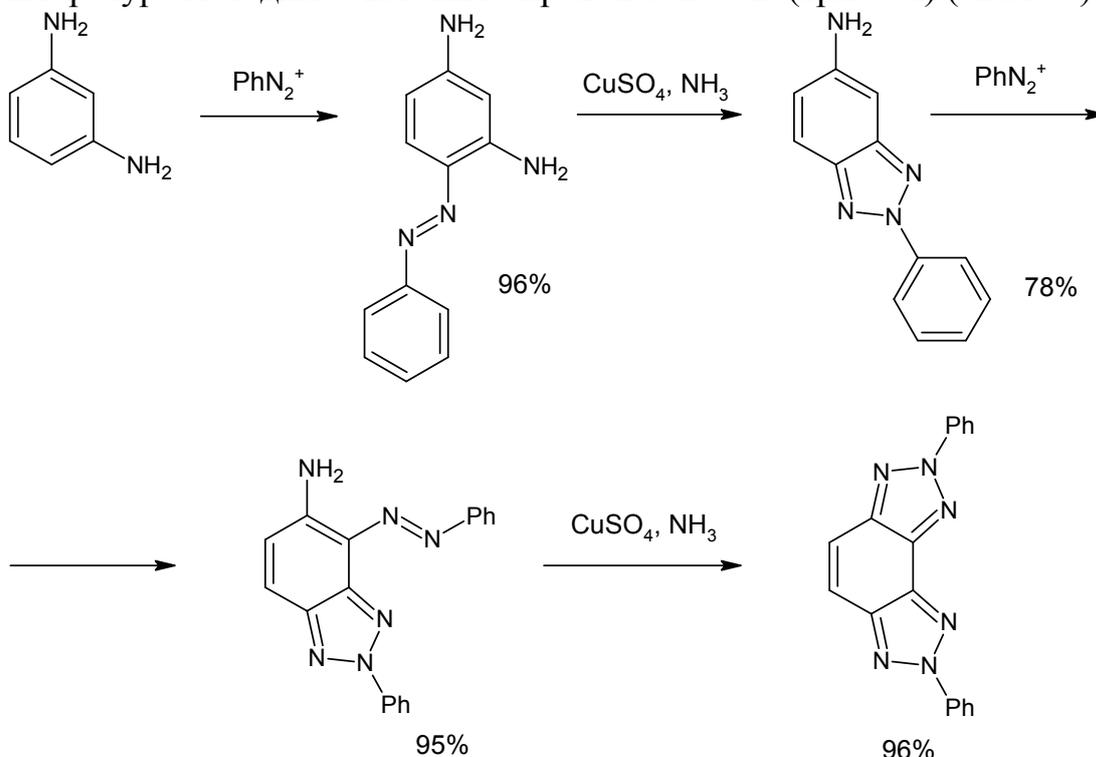


Схема 8

Для окисления бензобис(триазола) была адаптирована методика каталитического окисления пирена действием периодатом натрия в присутствии хлорида рутения, в результате с умеренным выходом была получена бистриазольная дикислота **14**. Однако попытки провести галогендекарбоксилирование этого субстрата привели к образованию дибромиды **15** (схема 9). Из этого можно сделать вывод о принципиально различающейся электронодонорной способности атомов азота в положениях 1 и 2 триазольного цикла.

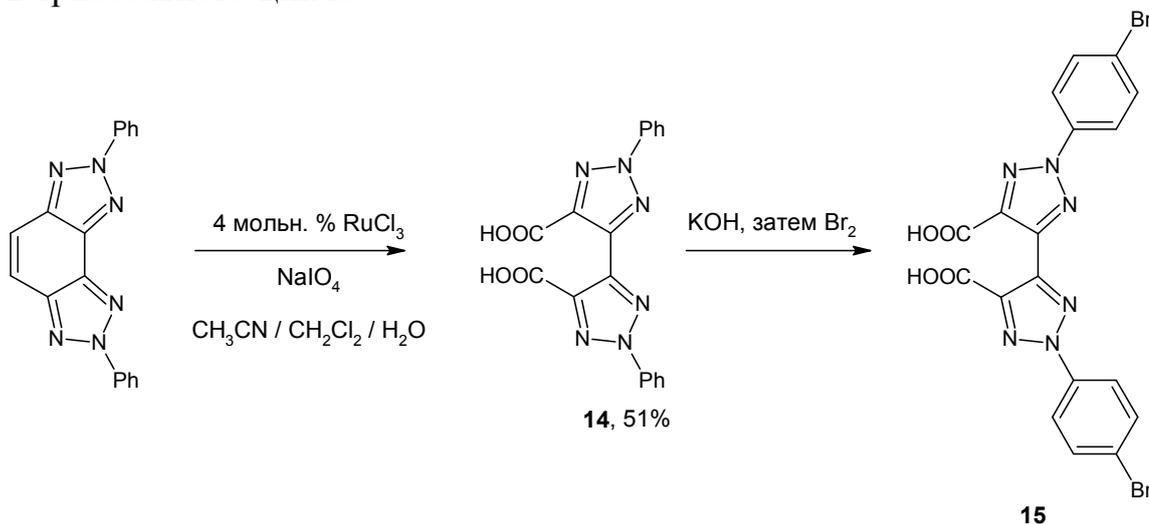


Схема 9

Проблему нежелательной реакции бромирования в бензольное кольцо и создание пригодного для удаления заместителя при атоме азота решили с помощью нитрования фенильных заместителей. Акцепторные динитрофенильные группы неактивны в реакции электрофильного замещения и гладко удаляются нуклеофилами. В ходе последующего галогендекарбоксилирования удалось получить дибромбитриазол **18** (схема 10).

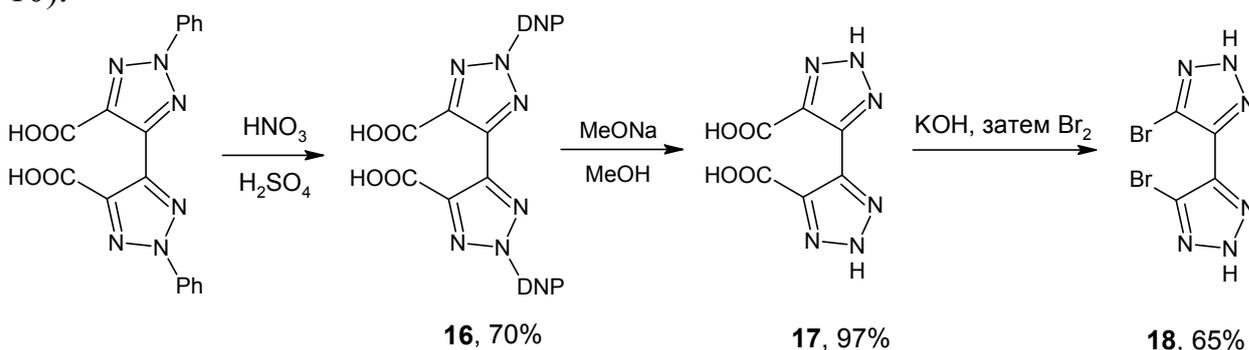


Схема 10

Таким образом, в ходе второго блока работы нами был разработан препаративный метод синтеза галогентриаолов реакцией галогендекарбоксилирования. Общность метода показана на широком круге субстратов.

III. Подходы к синтезу битриазолов реакциями сочетания

Известно, что эффективным методом сборки ансамблей ароматических систем являются реакции сочетания. Однако выяснилось, что существующие методы сочетания триазолов либо не препаративны, либо уникальны для конкретного субстрата и не могут быть применены в общем виде.

Нами осуществлены реакции гомосочетания моногалогентриазолов **9** с использованием известных методик: в условиях реакций Ульмана, Негиши, окислительного сдвигания C-Li-производных солями переходных металлов. Однако во всех экспериментах либо наблюдалась нулевая конверсия субстрата, либо в реакционных смесях обнаруживались лишь продукты разложения триазола. При использовании палладиевой каталитической системы образовывались следовые количества целевого бис(триазола) **19a** при незначительной конверсии субстрата (схема 11).

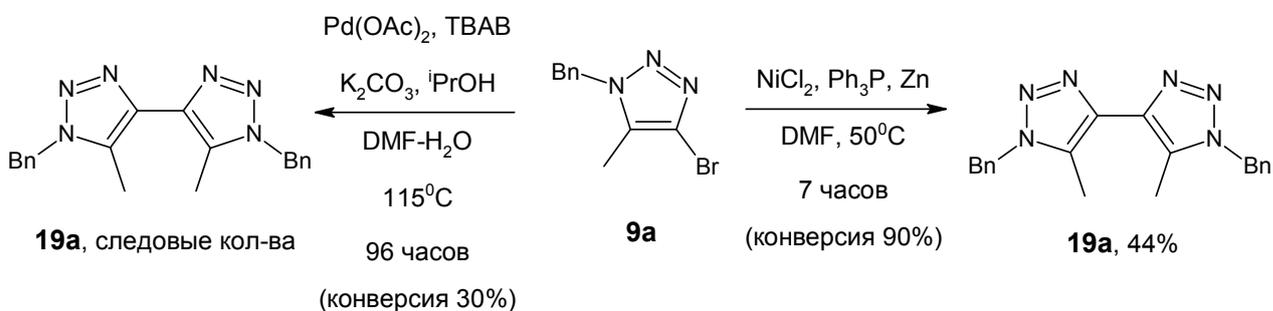


Схема 11

Препаративного выхода продукта сочетания **19a** удалось добиться при проведении процесса в системе с комплексом $\text{Ni}[\text{PPh}_3]_4$ в качестве реагента сочетания. Оптимизация условий реакции, замена трифенилфосфина на другие лиганды (циклооктадиен (COD), трициклогексилфосфин и имин $^t\text{BuN}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}^t\text{Bu}$) не привели к увеличению выхода.

В поисках более эффективной системы было принято решение использовать известный протокол реакции Сузуки в отсутствие растворителя³ с участием галогентриазольных субстратов **9**. Так как известна реакция замены атома галогена на борпинаколатную группу в каталитических условиях, аналогичных условиям реакции Сузуки, эти два процесса были объединены (схема 12).

³ A.F.Asachenko, K.R.Sorochkina, P.B.Dzhevakov, M.A.Topchiy, M.S.Nechaev. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, v. 355, pp. 3553-3557.

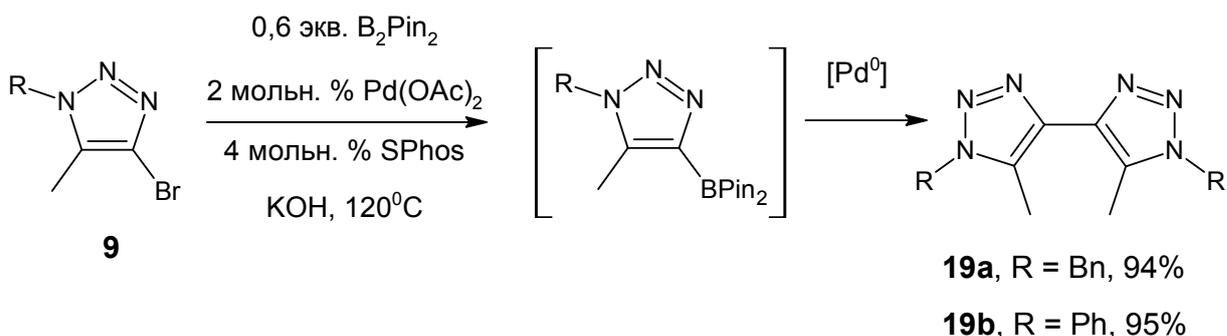


Схема 12

Первоначально в реакции происходит образование борпинаколатного производного, которое вступает в реакцию с еще одним эквивалентом бромтриазола, что приводит к битриазолам **19a,b** с выходами, близкими к количественным.

Для изучения границ применимости новой реакции в аналогичных условиях сочетали триазол **11**. Было установлено, что основной продукт – продукт восстановления **20a**, а битриазол **20b** образуется с выходом лишь 16% (схема 13). Таким образом, стерическая загруженность молекулы препятствует сочетанию.

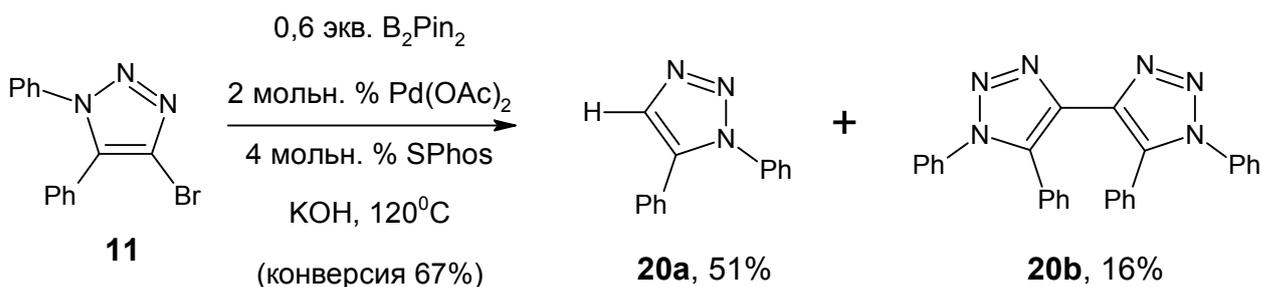


Схема 13

При сочетании дигалогенотриазолов гипотетически можно легко получить олиготриазолы. Однако введение в эту реакцию 2-N-тритилдибромтриазола **13b** приводит, аналогично субстрату **11**, к образованию лишь восстановленного триазола **21a** наряду с минорным битриазолом **21b** (схема 14).

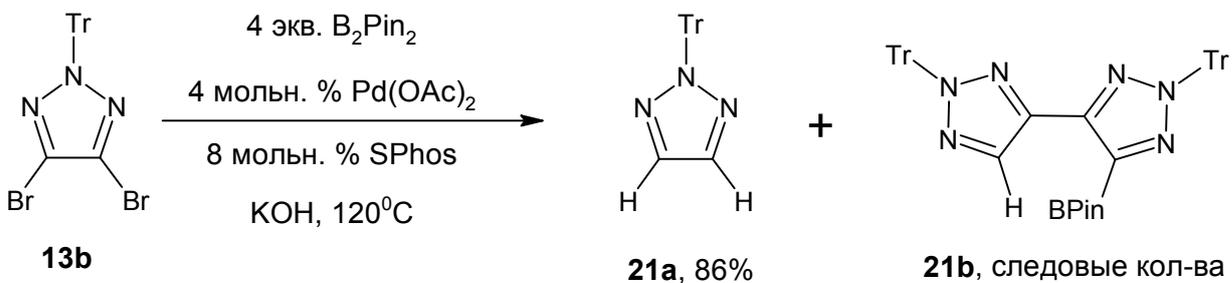


Схема 14

Введение N-замещенного дибромбитриазола **18** в реакцию сочетания в аналогичных условиях также не дало целевые олиготриазолы.

Таким образом, адаптированная нами для гомосочетания триазолов модифицированная реакция Сузуки позволяет получать битриазолы с выходами, существенно зависящими от структуры субстратов. Показана принципиальная возможность синтеза продуктов сочетания триазолов на нульвалентном никеле.

IV. Получение битриазолов ацилированием ацетоуксусного эфира триазолкарбонилхлоридом

Реакция Димрота – присоединение азида к енолятам – протекает с высоким выходом для соединений с высокой С-Н-кислотностью метиленовой группы при карбонильной функции. Создание такого набора фрагментов в молекуле можно обеспечить, вводя хлорангидрид триазолкарбоновой кислоты в реакцию ацилирования ацетоуксусного эфира с последующим кислотным расщеплением (схема 15).

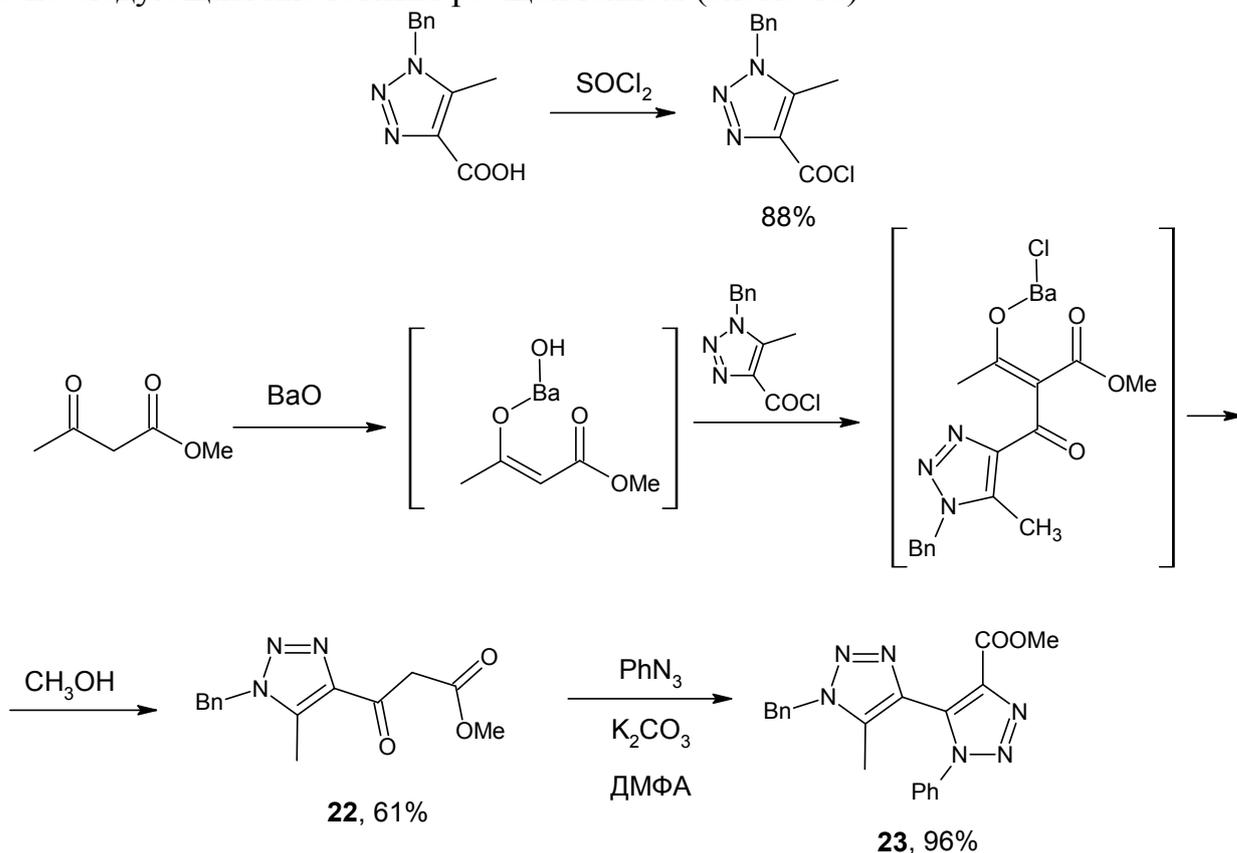


Схема 15

Монотриазол **22**, содержащий кислые метиленовые протоны в боковом заместителе, в условиях реакции Димрота дает битриазол **23** с количественным выходом.

V. Синтез тертриазола Кляйзен-подобной конденсацией

Мы предположили, что метильная группа 4-алкоксикарбонил-5-метилтриазолов **8a-d** может обладать повышенной кислотностью вследствие высокой резонансной стабилизации сгенерированного аниона. Таким образом, 4-алкоксикарбонил-5-метилтриазолы можно рассматривать как винилологи этилацетата и, следовательно, конденсировать в условиях реакции Кляйзена с образованием продуктов **24**. Эта гипотеза была подтверждена экспериментально, за исключением *n*-нитрофенилпроизводного (схема 16).

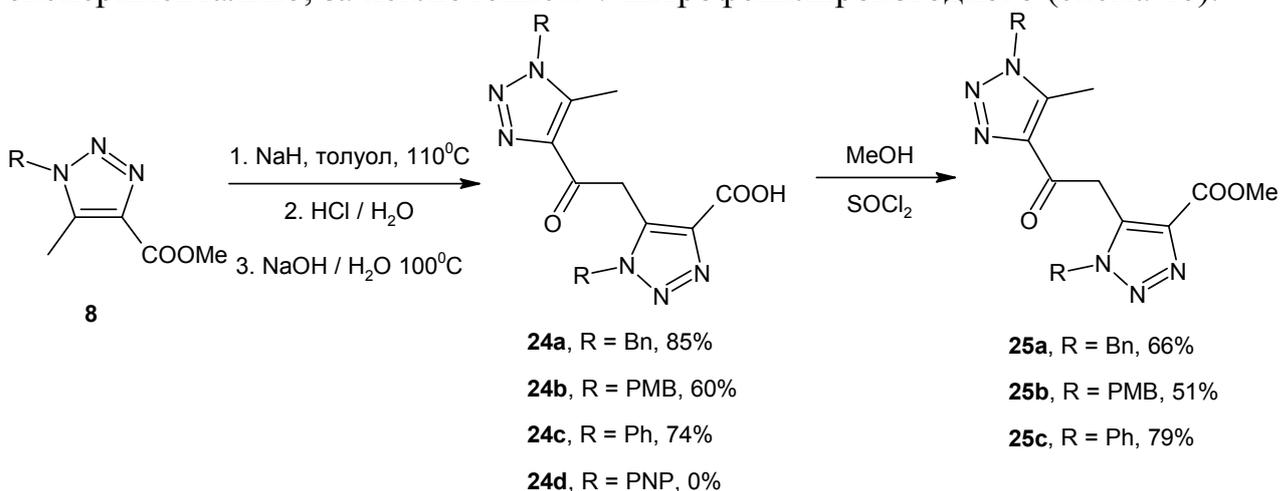


Схема 16

Полифункциональные битриазолы **25a-c** – менее активные субстраты в реакции Димрота по сравнению с β -кетозэфирами, поэтому создание третьего триазольного кольца в «классических» условиях реакции Димрота (в присутствии K_2CO_3 в ДМСО) оказалось невозможным. Однако, нам удалось показать, что введение соединений **25a,b** в реакцию с более активным 4-нитрофенилазидом в присутствии метилата натрия (схема 17) позволяет получать тертриазолы **26a,b** с умеренным выходом. При этом даже с более сильными основаниями эфир **25c** не претерпевал изменений в реакции с 4-нитрофенилазидом.

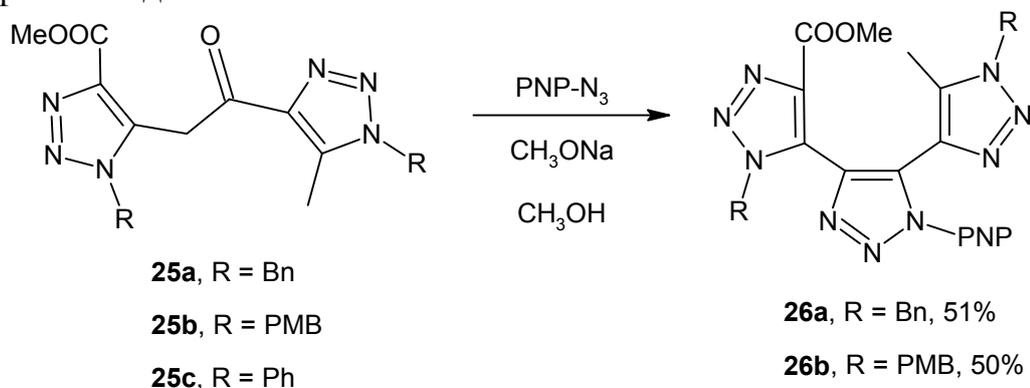


Схема 17

Тертриазолы **26a,b** характеризуются аномально низким химическим сдвигом в спектре ЯМР ^1H протонов метильной группы, находящейся в пятом положении триазольного цикла. Мы связали это с редким проявлением эффекта водородной связи – $\sigma^*(\text{C-H}) - \pi$ взаимодействием; в этом случае метильная группа должна экранироваться электронами ароматического цикла. Проведенное рентгеноструктурное исследование показало, что конформация, обеспечивающая подобное взаимное расположение метильного протона и арена характерна для соединений **26a,b** (рис. 4) и в кристалле.

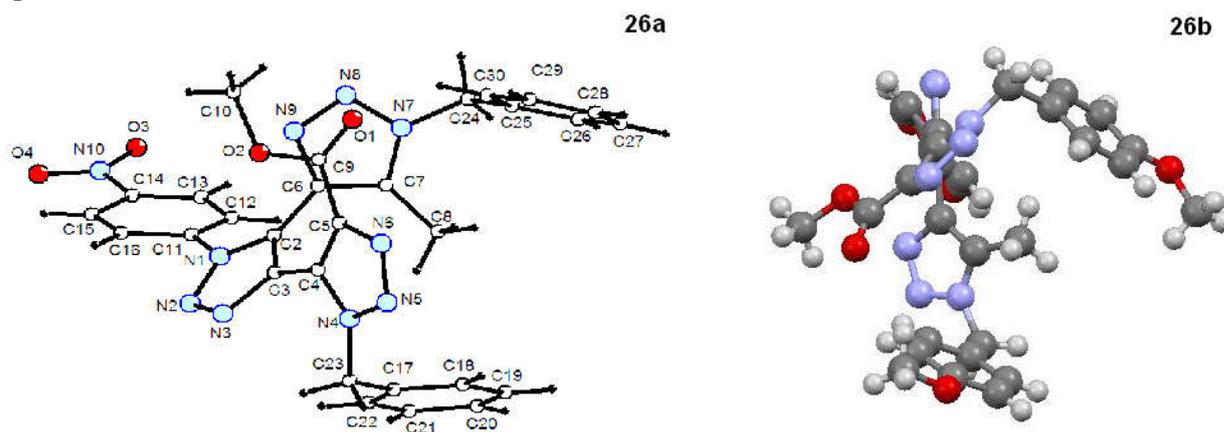


Рис. 4. Структура соединений **26a,b** по данным РСА.

Дополнительно зарегистрированные спектры NOE подтверждают наличие скрученной конформации соединений **26** и в растворе.

Мы предполагали, что тертриазолы **26a,b**, ввиду значительной кислотности протонов метильных групп, также могут вступать в Кляйзен-подобную реакцию; в этом случае можно было ожидать протекания внутримолекулярной циклоконденсации (схема 18).

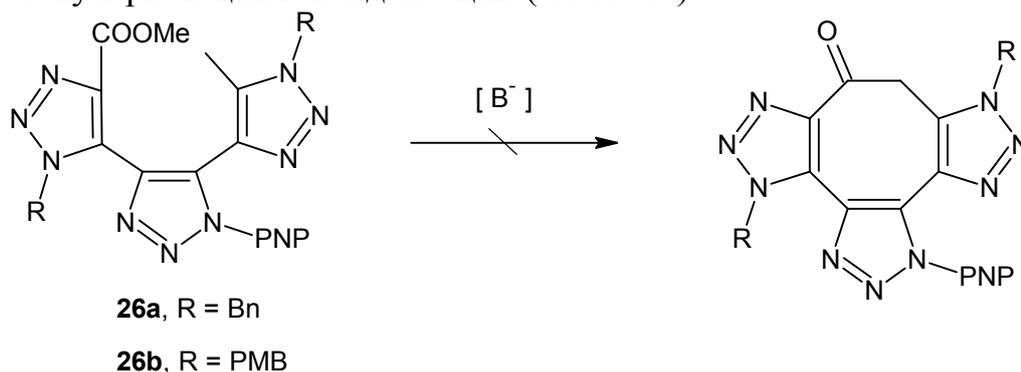


Схема 18

Однако, варьирование условий реакции не позволило выделить циклические продукты конденсации соединений **26a,b**. Для анализа причин неудач было проведено депротонирование монотриазольного фрагмента, входящего в состав тертриазола, с последующей «фиксацией» депротонируемых положений триметилсилилхлоридом (схема 19).

Результаты такого эксперимента (выделение продуктов **27a,b**) справедливо указывают на существенную конкуренцию бензильных протонов с метильными, что частично объясняет образование сложных смесей продуктов в Кляйзен-подобных реакциях с участием тертриазолов.

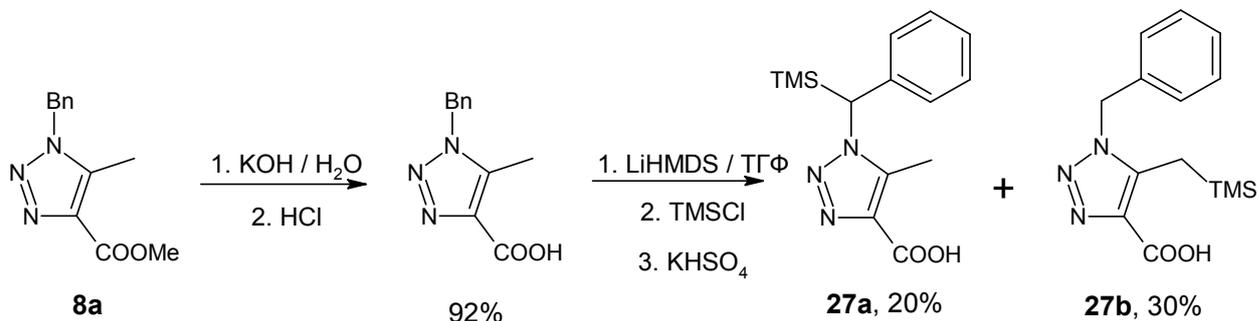


Схема 19

VI. Создание потенциальных флуоресцентных красителей BODITRI на базе бистриазолов

В качестве модельного комплекса бистриазолов с кислотами Льюиса был синтезирован триазольный аналог известного флуоресцентного красителя – BODIPY (см. рис. 3). Такие красители примечательны очень высокими квантовыми выходами флуоресценции (доходящими до 95%) и чрезвычайно низкими стоксовыми сдвигами. Согласно квантово-химическим расчетам, замена пиррольного цикла на триазольный должна привести к значительному увеличению стоксового сдвига. Такие соединения могут быть использованы, например, в качестве фотоантенн в супрамолекулярной химии для создания фотопереключаемых молекул.

В процессе работы наши усилия были сосредоточены на получении двух принципиально различных структур. В первом случае был синтезирован бис(триазол) **28**, который является лигандом для азааналога BODIPY, а в другом – бензотриазол-триазольная система **29**, включающая аннелированный бензольный цикл.

Получение красителя BODITRI проводили с использованием следующей последовательности превращений (схема 20):

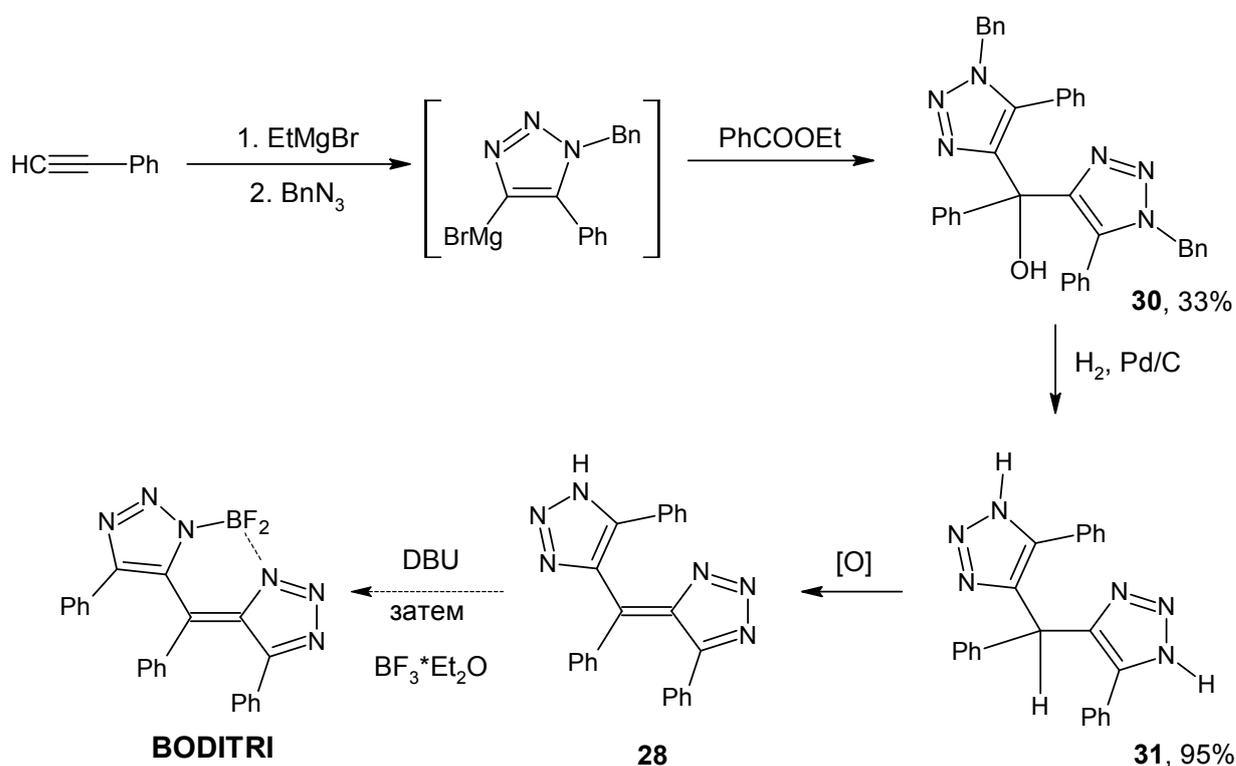


Схема 20

Бис(триазол) **30** образуется в результате нуклеофильного присоединения полупродукта реакции Хьюсгена к этилбензоату. Исчерпывающий гидронолиз α -ароматического спирта **30** позволяет получить соединение **31**. Однако все попытки его препаративного окисления в сопряженную систему **28** не увенчались успехом. При применении стандартных реагентов, используемых в химии BODIPY, таких как 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон (DDQ) или *n*-хлоранил, исходная структура не претерпевала изменений. Более сильные реагенты, например реагент Джонса, вызывают деструкцию углеродного скелета. Следовые количества целевого продукта были зафиксированы лишь после попытки провести окисление действием бис(трифторацетата) иодозобензола (PIFA).

Выбор в качестве альтернативной структуры красителя бензотриазол-триазольной структуры **29** позволяет удачно избежать проблематичной стадии окисления алифатического мостика (схема 21).

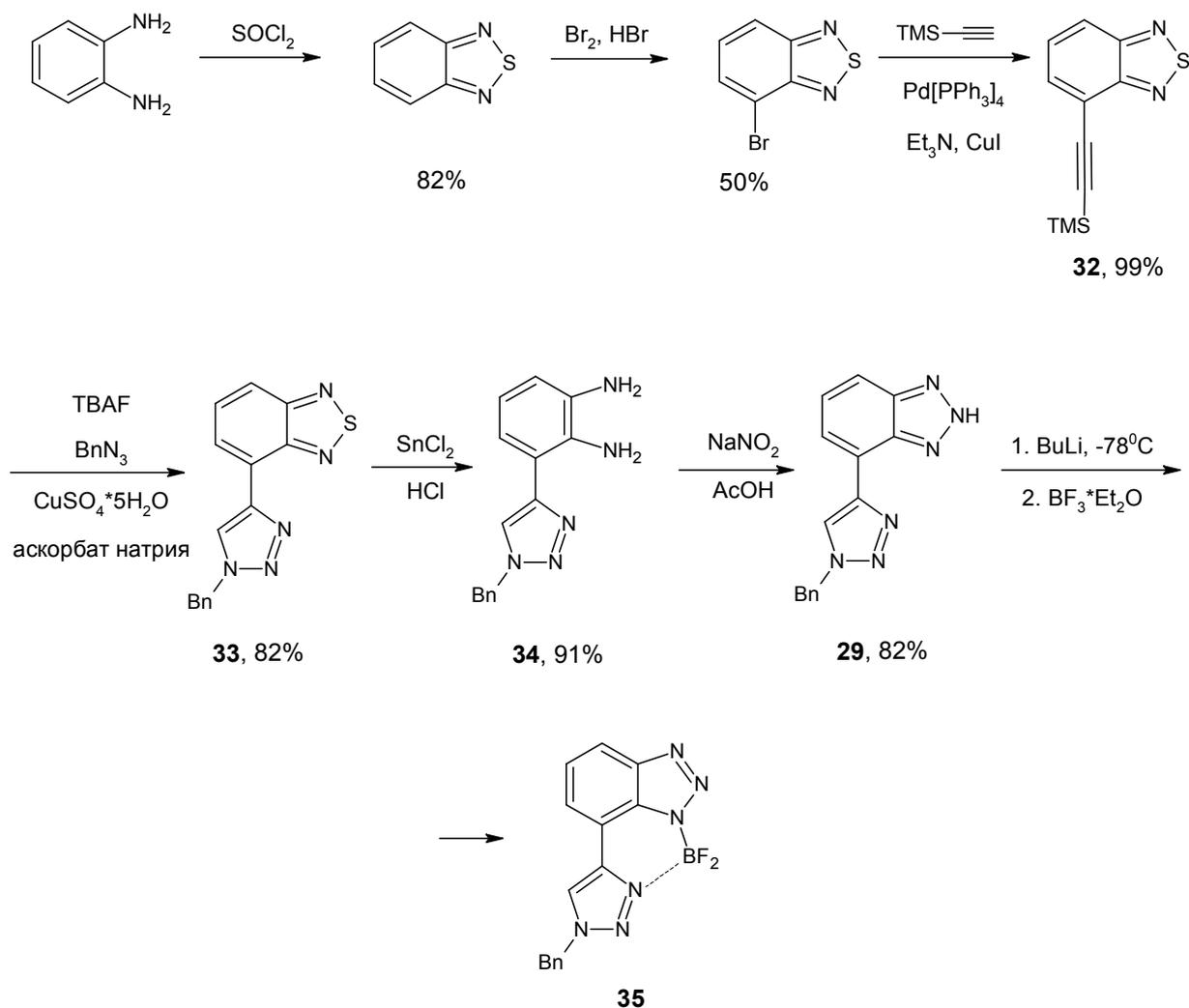


Схема 21

Идея синтеза состоит в создании алкинильного фрагмента в бензотиадиазоле (соединение **32**), на основе которого формируется первый триазольный цикл. Удаление тиадиазольной защиты в производном **33** позволяет замкнуть второе триазольное кольцо в соединении **34**. Таким образом, целевой лиганд **29** был получен с выходом 19% в пересчете на шесть стадий. Депротонирование лиганда и реакция с эфиром трифторида бора привели к комплексу **35**.

Однако полученный комплекс **35**, бензоаналог BODITRI, оказался нестабильным в воде и на силикагеле. Это может быть объяснено низкой по сравнению с пиррольными циклами донорной способностью триазолов - они не могут образовывать настолько стабильные льюисовы пары, как в BODIPY.

Были зарегистрированы спектры испускания и поглощения комплекса **35** (рис. 5). Оказалось, что он имеет три максимума поглощения при 220, 287 и 300 нм. Коэффициенты поглощения составляли 1572, 292 и 293 л · моль⁻¹ · см⁻¹, соответственно. Испускание наблюдалось только при 365 нм при возбуждении в диапазоне длин волн 260 – 340 нм. Стоксов сдвиг составлял

78 нм относительно максимума поглощения при 300 и 65 нм по отношению к максимуму при 287 нм. Квантовый выход флуоресценции был равен 10.15%.

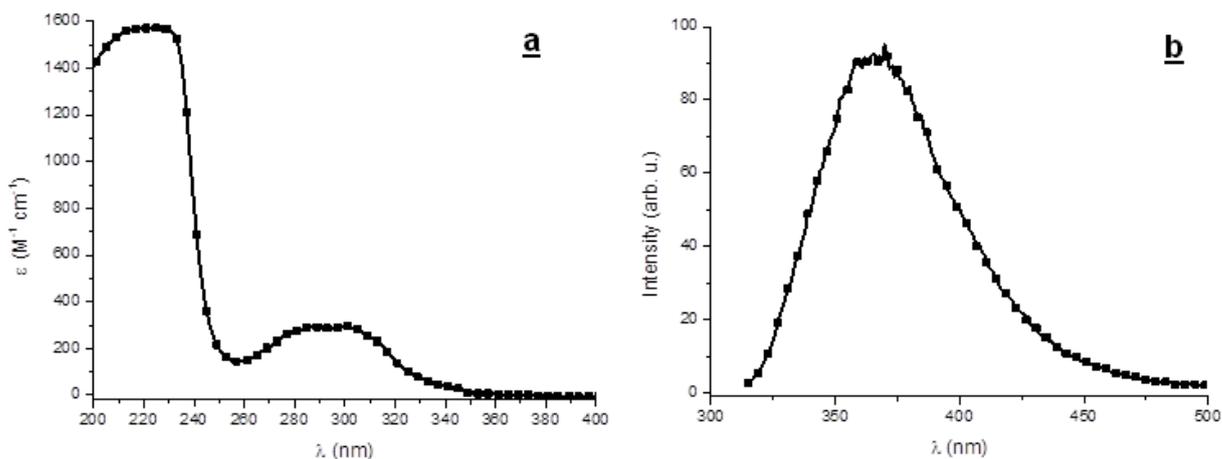


Рис. 5. Спектры поглощения (a) и испускания (b) комплекса **35**.

Таким образом, была показана потенциальная возможность комплексообразования бистриазольных лигандов с кислотами Льюиса, полученный комплекс может стать основой для синтеза серии новых флуоресцентных красителей.

ВЫВОДЫ

По полученным в ходе диссертационного исследования результатам сделаны следующие *выводы*.

1. Найдены и оптимизированы условия гомосочетания галогентриазолов, показаны достоинства и ограничения используемых методов.
2. Предложена реакция галогендекарбоксилирования триазолкарбоксилатов как общий метод синтеза галогентриазолов – субстратов для реакций сочетания; эти способом получен ряд моно- и дигалогентриазолов.
3. Выдвинута и доказана гипотеза о повышенной кислотности протонов метильной группы 4-алкоксикарбонил-5-метилтриазолов. Показано, что 4-алкоксикарбонил-5-метилтриазолы способны конденсироваться в условиях реакции Кляйзена с образованием полифункциональных битриазолов.
4. На примере комплекса $\text{BODITRI} - \text{BF}_3$ с бензотриазол-триазольным лигандом показана принципиальная возможность создания флуоресцентных красителей на базе триазольных аналогов известного красителя BODIPY.
5. Обнаружены и оптимизированы условия последовательной генерации дегидробензойного интермедиата из бис(трифлата) 2,5-бис(триметилсилил)гидрохинона, прекурсора к бис(дегидробензолу), что значительно увеличивает потенциал дегидробензолов в органическом синтезе. Получены продукты кросс-циклоприсоединения.
6. Оптимизированы условия синтеза новых труднодоступных гексазамещенных бензолов, из которых особого внимания заслуживают ароматические трифлаты ввиду их высокой реакционной способности (например, в сочетаниях Сузуки–Мияуры, Стилле), обусловленной феноменальной активностью трифлата в роли уходящей группы.
7. Получены тертриазолы – соединения малоизученного класса. Их пространственное строение в кристалле исследовано при помощи РСА, а методом ЯМР-спектроскопии с применением NOE установлена их предпочтительная конформация в растворе. Образование устойчивых конформаций, в которых наблюдается сближение метильной группы с ароматическими фрагментами, может быть следствием $\sigma^*(\text{C-H})-\pi$ -взаимодействия.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Afanas'ev, O.I. Homocoupling of bromotriazole derivatives on metal complex catalysts / O.I. Afanas'ev, O.A. Tsyplenkova, **M.Yu. Seliverstov**, S.E. Sosonyuk, M.V. Proskurnina, N.S. Zefirov // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – V. 64, Issue 6. – P. 1470–1472 [Афанасьев, О.И. Гомосочетание производных бромтриазола на металлокомплексных катализаторах / О.И. Афанасьев, О.А. Цыпленкова, **М.Ю. Селиверстов**, С.Е. Сосонюк, М.В. Проскурнина, Н.С. Зефирова // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – №6. – С. 1470–1472].
2. Seliverstov, M.Yu. Synthesis of 1,3,5-tribromo- and triiodophloroglucinol tris(triflates) / **M.Yu. Seliverstov**, O.I. Afanas'ev, S.E. Sosonyuk, M.V. Proskurnina, N.S. Zefirov // Doklady Chemistry. – 2016. – V. 466, Issue 1. – P. 1–2 [Селиверстов, М.Ю. Синтез трис(трифлатов) симметричного и триодбензола / **М.Ю. Селиверстов**, О.И. Афанасьев, С.Е. Сосонюк, М.В. Проскурнина, Н.С. Зефирова // Доклады Академии наук. – 2016. – Т. 466, № 1. – С. 43–44].
3. Seliverstov, M.Yu. Preparative successive generation of dehydrobenzene intermediate from 2,5-bis(trimethylsilyl)-1,4-phenylene bis(trifluoromethanesulfonate) and its cycloaddition reactions / **M.Yu. Seliverstov**, O.I. Afanas'ev, S.E. Sosonyuk, V.V. Temnov, M.V. Proskurnina, N.S. Zefirov // Doklady Chemistry. – 2016. – V. 466, Issue 2. – P. 41–44 [Селиверстов, М. Ю. Препаративная последовательная генерация дегидробензольного интермедиата из бис(трифлата) 2,5-бис(триметилсилил)гидрохинона и циклоприсоединение к нему / **М.Ю. Селиверстов**, О.И. Афанасьев, С.Е. Сосонюк, В.В. Темнов, М.В. Проскурнина, Н.С.Зефирова // Доклады Академии наук. – 2016. – Т. 466, № 6. – С. 676–679].
4. **М.Ю. Селиверстов**. Новый подход к получению би-1,2,3-триазолов / // Материалы IX научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы». Москва, 2018. – с. 681