

**АННОТИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ
О РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ
НА ЭТАПЕ № 1**

«Исследование синтетических возможностей реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода»

Соглашение № 8430 от 31 августа 2012 года.

Тема: *«Создание универсальной синтетической платформы для прямой функционализации C(sp²)-H связи в аренах и гетаренах»*

Исполнитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Ключевые слова: нуклеофильное замещение водорода, синтетическая методология, функционализация, арены, гетарены

1. Цель проекта

1.1. Одной из наиболее актуальных тенденций развития современной органической химии является разработка эффективных и экологичных способов введения функциональных групп в арены и гетарены с целью выхода на труднодоступные практически важные соединения. Широко применяемым в мире направлением исследования модификации C(sp²)-H связи является реакции кросс-сочетания, которые требуют использования сложных и дорогостоящих катализаторов на основе комплексных соединений переходных металлов (как правило, палладия, платины, родия и т.п.). Токсичность палладия критически осложняет его применение в синтезе лекарственных средств. Кроме того, в ряде случаев исходный ароматический субстрат оказывается настолько дезактивирован по отношению к нуклеофильной атаке, что требуется предварительное введение атома галогена.

1.2. Развиваемое нами направление прямой функционализации C-H связей при sp²-гибридном углеродном атоме в аренах и гетероаренах является уникальным синтетическим инструментом для решения данной проблемы. Разработка таких методологий напрямую связана с проблемами минимизации техногенных нагрузок на окружающую среду, созданием энерго- и ресурсосберегающих процессов "зеленой" химии.

Целью настоящего проекта является разработка научных основ и экспериментальных подходов к прямой функционализации C(sp²)-H связи в аренах и гетаренах за счет использования реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода.

Цель 1-го этапа работы - исследование синтетических возможностей реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода.

2. Основные результаты проекта

2.1. В ходе выполнения работ по I этапу исследованы синтетические возможности реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода, реализованы проблемно-ориентированные фундаментальные исследования, направленные на создание новой синтетической методологии для реализации прямой функционализации C(sp²)-H связи в аренах и гетаренах. Выполнен анализ научно-технической литературы по теме исследований. В ходе выполнения проекта расширены теоретические представления о нуклеофильном ароматическом замещении водорода, получены новые научные данные об изучаемых процессах замещения и их закономерностях как

фундаментальном свойстве аренов и гетаренов, найдены новые пути применения реакций S_N^H для получения ароматических и гетероциклических соединений различных классов.

На основании экспериментальных и литературных данных показано активирующее влияние на процесс нуклеофильного замещения водорода в гетаренах, в особенности, азинов, присутствия таких электроноакцепторных групп, как нитро- и нитрозо-группы, а также использования комплексов переходных металлов. Установлено, что на реакционную способность в процессах нуклеофильного замещения водорода 6-нитропиримидина существенное влияние оказывает аннелирование азольным циклом из-за увеличения электрофильности пиримидинового кольца.

Предложен, не имеющий аналогов в мировой практике, подход к модификации гетероаренов различными нуклеофилами, основанный на методологии нуклеофильного замещения водорода с использованием электросинтеза. Выполнено электрохимическое моделирование S_N^H процессов функционалирования производных акридинов. На этих реакциях показана перспективность использования анодного окисления промежуточных σ^H -аддуктов для эффективного получения 9-замещенных 10-метилакридиний перхлоратов.

Исследована возможность комбинации S_N^H реакций и реакций кросс-сочетания для последовательной или одновременной модификации гетаренов на примере взаимодействия пиримидинов с π -электроноизбыточными пятичленными гетероциклами (тиофенами, пирролами и индолами). Показано, что последовательность реакций S_N^H и кросс-сочетания является универсальным инструментом синтеза моно- и ди(гет)арилзамещенных пиримидинов, несущих остатки тиюфена, пиррола или индола.

Развита методология нуклеофильного замещения водорода в применении к металлоценам и стабильным радикалам. Найдено, что литиевое производное 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксила вступает в S_N^H реакции с азинами через образование аддуктов, дальнейшие превращения которых идут по пути отщепления воды или окисления. Данный подход может быть использован для синтеза собственно спин-меченых нитронов и как новая возможность введения спиновой метки по sp^2 -гибридному атому углерода производных карбонильных соединений. Установлено, что (S)-ферроценил-*n*-толилсульфоксид образует в реакции стереоселективного литиирования планарно хиральные литийпроизводные с высокими оптическими выходами.

Методология S_N^H использована для создания фотолюминесцентных гетероциклических хиральных производных. В 6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-он введен фрагменты ахиральных C-нуклеофилов, индолов, в условиях активации энантиомерно чистым ацилирующим агентом – напроксеном. Полученные полядерные хиральные производные показали способность к визуальному обнаружению нитроароматических соединений (2,4-динитротолуола, 2,4,6-тринитрофенола (пикриновой кислоты)) в растворах. Найдено, что 2-арил-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро[1,2,4]триазино[1,6-f]-фенантридин-13-иум-4-олаты могут быть использованы в качестве селективных сенсоров на фторид-анион.

Изучены альтернативные методы образования связи $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ и $C(sp^2)$ -X, где X – гетероатом (N, O), в аренах и гетаренах за счет нуклеофильного ipso-замещения атомов галогена. Реакции нуклеофильного ipso-замещения атома галогена в 4-бромпиримидина может быть альтернативным методом реакциям нуклеофильного замещения водорода S_N^H для получения (гет)арилзамещенных азинов. Однако этот метод требует предварительного введения атома галогена в гетарен. Реакции нуклеофильного ipso-замещения атомов фтора, приводящие к формированию связи $C(sp^2)$ -X использованы для получения фторсодержащих гетероциклов ряда хромона, кумарина и хинолона, а также для введения остатков амина в эти гетероциклы.

2.2. Полученные результаты являются новыми, поскольку аналогичные реакции в литературе практически неизвестны. Они базируются на разработанной Уральской

школы химиков-органиков методологии нуклеофильного замещения водорода в ароматических и гетероароматических субстратах. В ходе выполнения работы по I этапу разработаны неизвестные ранее подходы и новые экспериментальные приемы прямой функционализации (sp^2)-H связи в аренах и гетаренах. Впервые изучено поведение в реакциях S_N^H нитропиримидинов, аннелированных тетразольным циклом. Предложены не имеющие аналогий приемы электрохимической активации процессов нуклеофильного замещения атома водорода в гетаренах на примере производных акридина. Впервые показана возможность сочетанного использования S_N^H реакций и реакций кросс-сочетания для функционализации гетаренов. Показана перспективность использования разрабатываемой методологии для получения спин-меченых нитронов. Впервые методология S_N^H применена для получения фотолюминесцентных гетероциклических хиральных производных.

2.3. В последние десять лет, как в России, так и в мире широко и активно исследуются реакции, катализируемые переходными металлами. Широко применяемым в мире направлением исследования модификации $C(sp^2)$ -H связи является реакция кросс-сочетания. Проведение прямой C-H функционализации (гет)аренов с участием переходных металлов (реакции кросс-сочетания) требует использования сложных и дорогостоящих катализаторов на основе комплексных соединений переходных металлов. [Ritleng V., Sirlin C., Pfeiffer M. Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C-C Bond Formation Involving C-H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects. Chem. Rev. 2002, 102, 1731; Chen X., Engle K.M., Wang D.-H., Yu J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. Angew. Chem. 2009, 48, 5094; Beletskaya I.P., Ananikov V.P. Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. Chem. Rev. 2011, 111, 1596. и т.д.]. Кроме того, в ряде случаев, исходный ароматический субстрат оказывается настолько дезактивирован по отношению к нуклеофильной атаке, что требуется предварительное введение атома галогена. Заслуженным признанием важности и эффективности данных процессов стало присвоение в 2010 году Нобелевской премии по химии Ричарду Хеку, Эйичи Негиси и Акира Сузуки «за применение реакций кросс-сочетания, катализируемых палладиевыми соединениями, в тонком органическом синтезе».

Нашим же коллективом развивается оригинальная методология нуклеофильного ароматического замещения водорода, основанная уральской школой химиков-органиков.

3. Назначение и область применения результатов проекта

3.1. Проект направлен на развитие новой синтетической S_N^H методологии, позволяющей получать труднодоступные соединения, в т.ч. обладающие ценными прикладными свойствами, что открывает широкие возможности использования найденных нами подходов в органическом синтезе. Результаты, полученные на данном этапе, могут быть рекомендованы для использования в научных организациях и учебных заведениях РФ химического профиля для проведения разносторонних научных исследований в области органической химии.

Ряд синтезированных за отчетный период соединений относится к важным классам гетероциклических систем (производные пиримидина, акридина, кумарина, флавоноидов и т.д.), обладающих различными видами биологической активности. В связи с этим будет осуществлен поиск перспективных биологически активных соединений в ряду синтезированных веществ. Полученные данные по биологической активности могут быть использованы в медицинской и фармакологической химии для разработки оригинальных отечественных лекарственных препаратов.

В ходе работы получены соединения, проявившие фотолюминесцентную активность. Синтезированные хиральные производные показали способность к визуальному обнаружению нитроароматических соединений в растворах. Найдены

производные триазинофенантридина, которые могут быть использованы в качестве селективных сенсоров на фторид-анион. В связи с этим полученные соединения могут найти применение в качестве новых сенсорных материалов для анионов и нитросоединений.

Полученные результаты по созданию спин-меченых нитронов перспективны для создания магнитноактивных материалов.

Данная работа является перспективным научным направлением для выполнения научно-исследовательских курсовых, дипломных, магистерских студенческих работ.

4. Перспективы развития исследований

Краткая информация о перспективах развития выполненного в ходе выполнения проекта исследования.

1) Участие в ФЦП способствовало формированию нового исследовательского партнерства нашего коллектива с Международным томографическим центром СО РАН в области создания новых магнитоактивных материалов. Научный коллектив не участвует в выполнении проектов по 7-й рамочной Программе Евросоюза.

2) Краткая информация о проектах научного коллектива по аналогичной тематике.

Проект РФФИ № 10-03-00756 «Некатализируемые металлами C-C сочетания аренов (гетероаренов). Синтез металлокомплексных систем и магнитно-активных веществ»

Проект РФФИ № 10-03-96078 «Создание новых хиральных катализаторов на основе бинафтола с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода»

Грант президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-5505.2012.3 «Развитие методологии нуклеофильного замещения водорода».

3) Развиваемая нами методология нуклеофильного ароматического замещения водорода основана уральской школой химиков-органиков во главе с руководителем данного проекта, академиком Чупахиным О.Н. В этой области органической химии Россия занимает лидирующие позиции в мире. По данной тематике наш коллектив активно сотрудничает с группой проф. Х. Ван дер Плас (Университет г. Вагенинген, Нидерланды), проф. М. Макоши (Институт органического синтеза Польской академии наук, г. Варшава, Польша), проф. Г. Дубур (Латвийский институт органического синтеза, г. Рига, Латвия).

5. Опыт закрепления молодых исследователей – участников проекта (этапа проекта) в области науки, образования и высоких технологий

Закреплен следующий специалист:

Налетько Семен Алексеевич, 07.08. 1990 года рождения, зачислен в очную аспирантуру Исполнителя.

Директор ФГУБН ИОС УрО РАН

Чарушин В.Н.

Руководитель Проекта

Чупахин О.Н.