

Мелехина Валерия Григорьевна

«Фотоциклизация дигетарилэтенон с гидроксильными группами у реакционных центров как удобный метод синтеза поликонденсированных продуктов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-serc@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>
«21» октября 2019 года

Дата приема к защите
«22» октября 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak.minobrnauki.gov.ru
«24» октября 2019 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



МЕЛЕХИНА ВАЛЕРИЯ ГРИГОРЬЕВНА

**ФОТОЦИКЛИЗАЦИЯ ДИГЕТАРИЛЭТЕНОВ
С ГИДРОКСИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ У РЕАКЦИОННЫХ ЦЕНТРОВ
КАК УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПОЛИКОНДЕНСИРОВАННЫХ
ПРОДУКТОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Краюшкин Михаил Михайлович

д.х.н., профессор, заведующий лабораторией гетероциклических соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Ненайденко Валентин Георгиевич

д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Ходонов Андрей Александрович

д.х.н., с.н.с. отдела биокатализа и физической химии биопроцессов Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (ИБФХ РАН)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Защита диссертации состоится «25» декабря 2019 г. в 12³⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан «30» октября 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

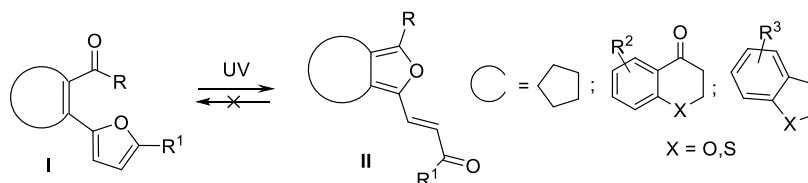


А. Д. Дильман

Общая характеристика работы

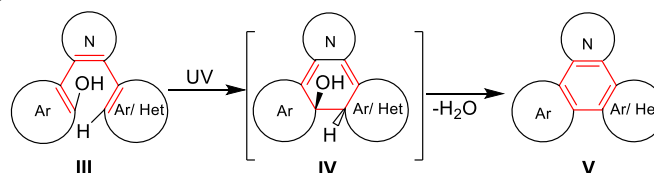
Актуальность темы. Фотохимические реакции широко применяются в тонком органическом синтезе и промышленности для получения веществ, которые сложно, а зачастую и невозможно, синтезировать с помощью традиционных химических превращений. В последнее время они активно используются для создания практически важных материалов и устройств различного назначения, таких, например, как элементы оптической памяти, молекулярные переключатели, солнечные батареи и т.д. В этой связи поиск новых «точек роста» для экологически чистых фотохимических процессов с целью создания новых полифункциональных материалов, а также разработка управляемых светом препаративных методов синтеза сложных органических молекул являются актуальными задачами на стыке современной органической химии и фотохимии.

Ранее в лаборатории гетероциклических соединений (ЛГС) ИОХ РАН было показано, что УФ-облучение соединений **I**, содержащих двойную связь с вицинальными ацильным и фурановым циклом (3-фуран-2-илпропеноновый фрагмент) приводит к их рециклизации и образованию флуоресцирующих продуктов **II**, которые представляют интерес в качестве элементов оптической памяти.



Подобная фотоциклизация (ФЦ), хотя и позволила решить ряд прикладных проблем, тем не менее в силу некоторых недостатков, не стала методом синтеза поликонденсированных продуктов. В связи с этим, представлялось целесообразным продолжить поиск процессов, которые с одной стороны могли бы стать общим удобным методом синтеза полициклических ароматических систем, а с другой стороны – обеспечить синтез соединений, перспективных как для устройств оптической памяти, так и для других целей.

Наше внимание привлекли тандемные реакции 6π -электроциклической фотоциклизации/элиминирования 1,2-диарилэтенов **III** (в последнее время в литературе используют также название “терарилены”), содержащих при реакционном центре гидроксильную группу в качестве заместителя.



УФ-облучение таких соединений приводит к интермедиатам **IV**, которые в результате элиминирования молекулы воды образуют стабильные полициклические ароматические продукты **V**. Учитывая обширную комбинаторику, связанную с наличием самых разнообразных фрагментов в исходных структурах, можно говорить о возможности разработки на основе ФЦ общего эффективного метода синтеза функционально замещенных полиароматических (гетероароматических) соединений. В литературе известно всего лишь несколько примеров подобной реакции с частными подходами к получению исходных гидроксилсодержащих веществ. На данном этапе работы мы ограничивались синтезом и исследованием свойств дигетарилэтеннов (терариленов) с азотсодержащими “мостиками”.

Целями диссертационного исследования являлись:

- разработка общих подходов к синтезу дигетарилэтенов (терариленов) с гидроксильными группами у реакционного центра;
- изучение поведения этих веществ при УФ-облучении и создание препаративного метода получения поликонденсированных продуктов;
- исследование практического потенциала полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость. Предложен общий подход к синтезу дигетарилэтенов с азотсодержащими “мостиками” и гидроксильными группами у реакционного центра на основе конденсаций с участием арилглиокселей. Разработан метод синтеза неизвестных ранее 1,2-дикетонов с 3-гидроксипиран-4-оновым фрагментом, легко трансформирующихся в искомые терарилены.

Изучено взаимодействие *N*-(2-арил)-1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-оксоэтил)ацетамидов с аминами и предложен метод синтеза неизвестных ранее производных пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионов.

Исследовано поведение синтезированных дигетарилэтенов (терариленов) при УФ-облучении. Показано, что фотоциклизация терариленов, содержащих 1,3,5-гексатриеновые системы и гидроксильные группы у реакционных центров носит общий характер, что позволяет считать ее эффективным препаративным методом синтеза полициклических ароматических соединений.

Обнаружена неожиданная фотохимическая трансформация производных имидазола с 5-гидрокси-2-метил-4*H*-пиран-4-оновым фрагментом, позволившая разработать метод синтеза неизвестных ранее имидазо[1.5-*a*]пиридин-5,8-дионов.

Проведены исследования спектрально-флуоресцентных свойств синтезированных веществ. Продемонстрировано, что как исходные терарилены, содержащие кумариновые фрагменты, так и продукты их фотоциклизации являются флуоресцентами.

Установлена фотоиндуцированная флуоресценция производных имидазол-2-онов, содержащих в своей структуре фрагменты 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диола, в то время как исходные дигетарилэтены не обладали люминесценцией, что свидетельствует о целесообразности их дальнейшего изучения в качестве элементов оптической памяти.

Показано, что ряд терариленов с пиррольным и 4,5,6,7-тетрагидроиндольным “мостиками” являются ингибиторами протеинкиназ и проявляют антибактериальные свойства.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей в журналах, включенных в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, а также 8 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017), Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск-Шерегеш, 2018), The International Conference on Pure and Applied Chemistry (Mauritius, 2018),

V Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2019), 20th Tetrahedron Symposium (Bangkok, Thailand, 2019), Международной конференции «Катализ и органический синтез» (Москва, 2019).

Личный вклад автора. Личный вклад соискательницы состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по синтезу и фотоциклизации 1,3,5-гексатриеновых систем с уходящими группами при реакционном центре. Соискательница самостоятельно выполняла описанные в диссертации химические эксперименты, устанавливала строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывала и интерпретировала полученные результаты. Диссертантка также осуществляла апробацию работ на конференциях и выполняла подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 158 страницах и включает 15 рисунков, 4 таблицы и 125 схем. Работа состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, состоящего из 138 наименований.

Основное содержание работы.

Обсуждению результатов диссертационной работы предшествует литературный обзор. В первом разделе обсуждаются проблемы фотоциклизации дигетарилэтонов (ДГЭ), сопровождающиеся элиминированием различных уходящих групп. Вторая часть обзора концентрируется на синтезе исходных азотсодержащих терариленов с гидроксильной группой при реакционном центре. С учетом анализа литературных данных в качестве объектов исследования использовались производные пирролов, индолов, пирроло[2,3-*d*]пиримидинов, имидазолов и хиноксалинов. Немаловажную роль в этом выборе сыграло наличие в ЛГС опыта использования азотсодержащих компонентов в различных конденсациях.

1. Синтез исходных дигетарилэтонов с гидроксильными группами у реакционных центров.

1.1. Дигетарилэтоны с пиррольным “мостиком”.

В подавляющем большинстве случаев, узловыми реагентами синтеза терариленов являлись арилглиоксали. Соединения **1** были получены с выходами 63-65%, используя трехкомпонентную конденсацию арилглиоксалией **2** с циклическими diketонами **3** и енамином **4** (схема 1).

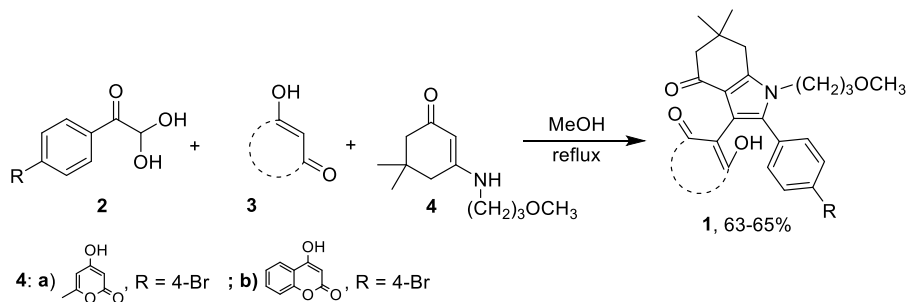


Схема 1

Аналогично, был осуществлен синтез пирролов **5** конденсацией ацетоуксусного эфира **6** с анилинами **7**, 4-гидроксикумарином **8** и *para*-замещенными арилглиоксалиями **2**. Енамин при этом генерировался из ацетоуксусного эфира и анилинов *in situ*.

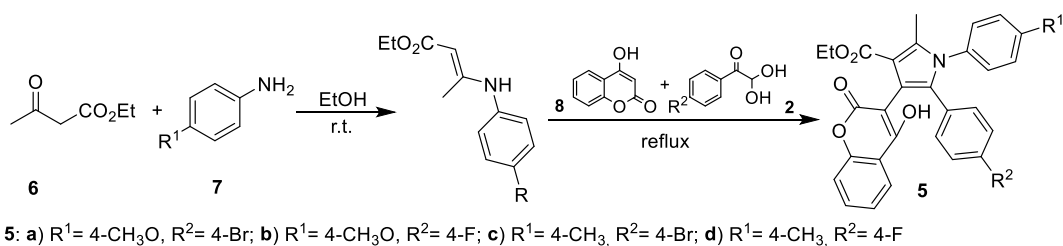


Схема 2

1.2. Дигетарилэтены с пирролопиримидиновым и индольным “мостиками”.

Пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионы **9** были получены с хорошими выходами трехкомпонентной конденсацией *N,N*-диметил-2-аминоурацила **10** с арилглиоксалями **2** и 1,3-дикарбонильными соединениями **3** (схема 3).

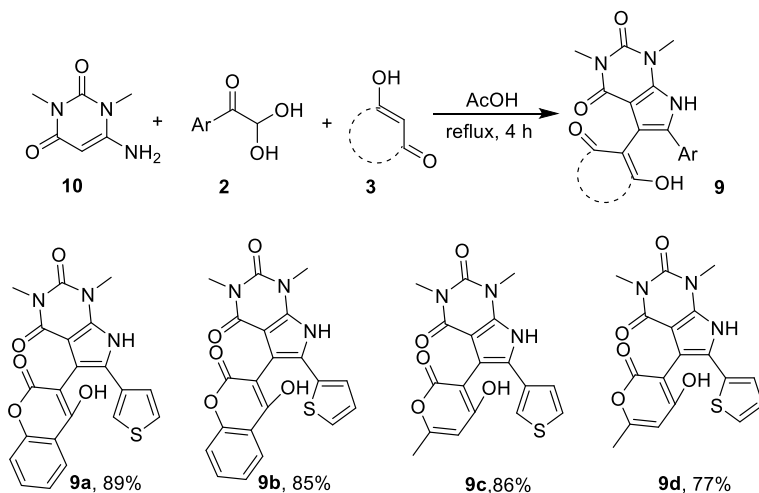
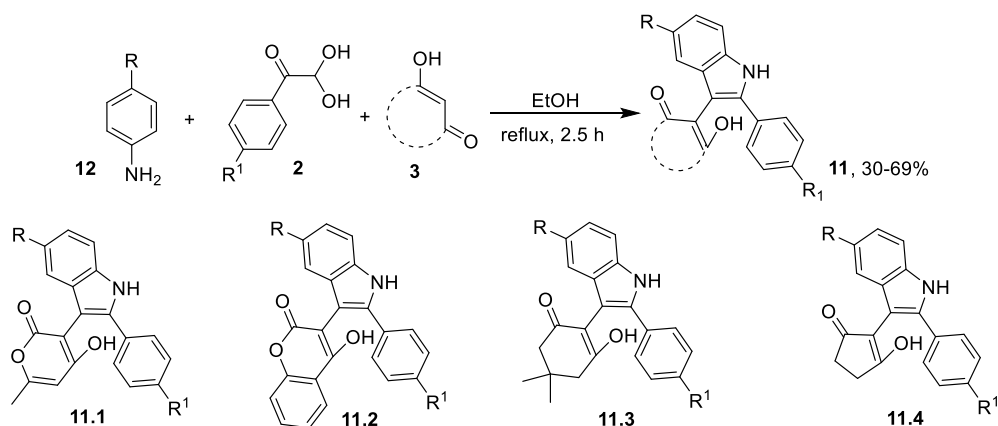


Схема 3

Производные индола **11** были получены при кипячении в этаноле анилинов **12** с арилглиоксалями **2** и циклическими дикарбонильными соединениями **13** без добавления кислотного катализатора, их выходы составили 30-69% (схема 4). Структура индолов **11** была установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии (HMBC).



- 11.1: a) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{Cl}$; b) $R = \text{Cl}$; $R^1 = \text{Cl}$; c) $R = \text{Br}$; $R^1 = i\text{-Pr}$; d) $R = \text{CH}_3\text{O}$; $R^1 = \text{Br}$; e) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = i\text{-Pr}$; f) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{F}$; g) $R = 3,4\text{-}(\text{-OCH}_2\text{O-})$; $R^1 = \text{Cl}$.
 11.2: a) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{Cl}$; b) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{Br}$.
 11.3: a) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{Cl}$; b) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{Br}$; c) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{F}$; d) $R = \text{Br}$; $R^1 = \text{Cl}$; e) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{F}$; f) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{F}$; g) $R = 3,4\text{-}(\text{-OCH}_2\text{O-})$; $R^1 = \text{Cl}$.
 11.4: a) $R = \text{CH}_3$; $R^1 = \text{Cl}$.

Схема 4

1.3. Дигетарилэтены с имидазопиридиновым и имидазолоновым “мостиками”.

Реакция арилглиокселей с дикарбонильными и аминными компонентами была также успешно распространена на синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов **13**. Конденсация легко протекает при кипячении в уксусной кислоте и не требует использования катализаторов и микроволнового облучения, в отличие от данных литературы.

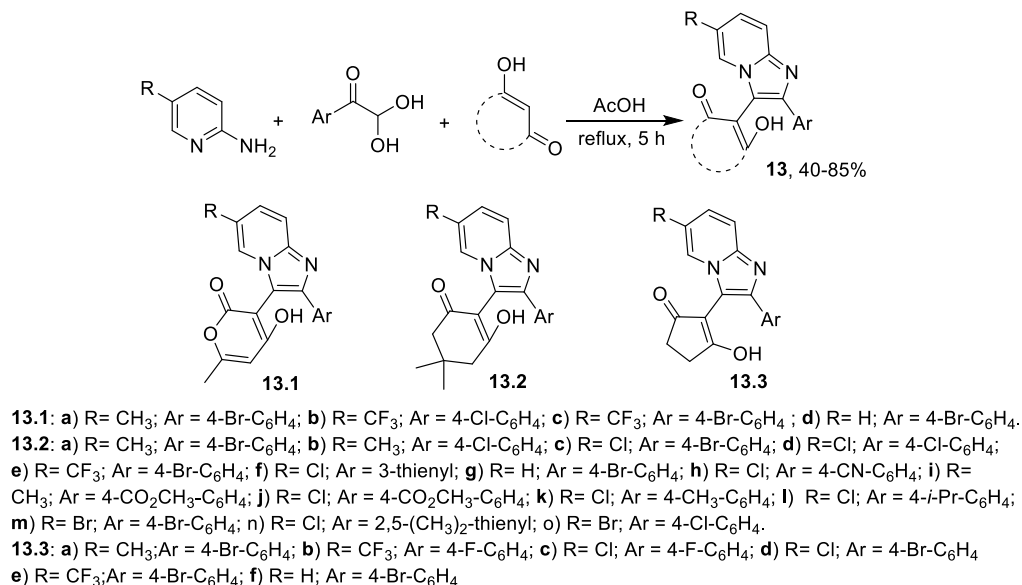


Схема 5

Практически аналогично были синтезированы производные имидазол-2-онов **14**, в качестве бинуклеофила использовалась 1,3-диметилмочевина **15** (схема 6).

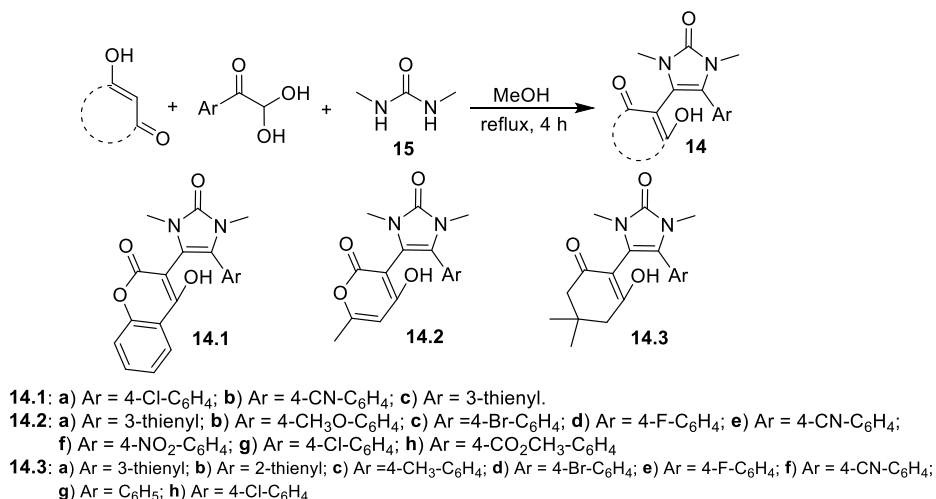


Схема 6

Таким образом, можно констатировать, что трехкомпонентные конденсации с участием арилглиокселей, дикарбонильных соединений и бифункциональных аминов являются эффективным инструментом создания терариленов с азотсодержащими мостиками и гидроксильными группами при реакционных центрах.

1.4. Дигетарилэтены с имидазольным “мостиком”.

Ранее в нашей лаборатории было исследовано взаимодействие гетероциклических енолов с арилглиокселями, приводящее к образованию конденсированных фуранов **16**.

Ключевой стадией метода являлось образование пиридиниевых солей **17**, которые далее взаимодействовали с ароматическими енолами (схема 7).

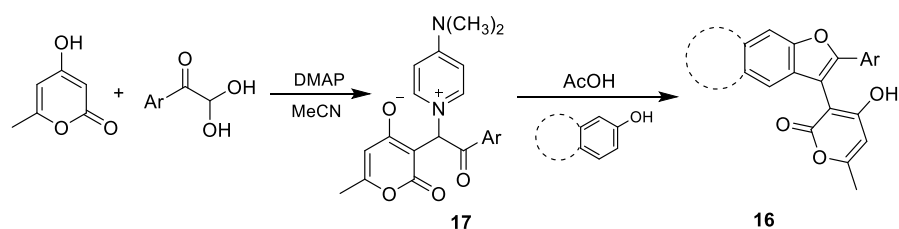


Схема 7

Мы распространили этот метод на взаимодействие 5-гидрокси-2-метил-4*H*-пиран-4-она **18** с арилглиоксальми **2** и обнаружили, что он приводит к образованию 1,2-дикетонов **19** — удобных синтонов для последующих превращений (схема 8).

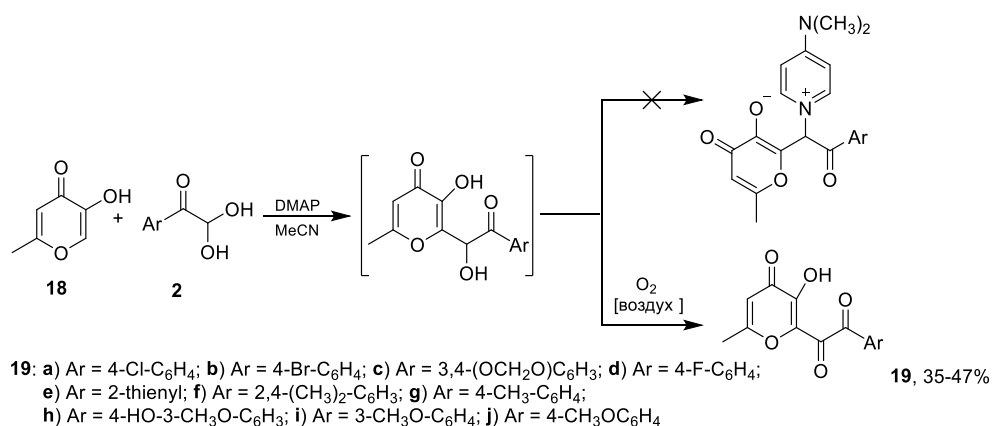
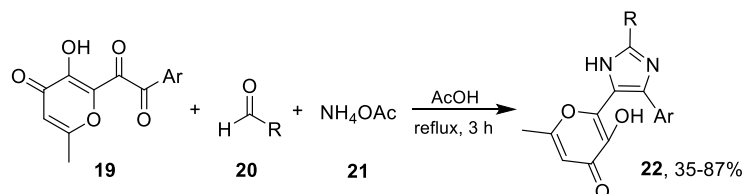


Схема 8

Взаимодействие алломальтола **18** с арилглиоксальми проводили в кипящем ацетонитриле в присутствии *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве основания. В результате впервые были получены 1,2-дикетоны **19**, содержащие 3-гидроксипиран-4-оновый фрагмент.

Предложенный нами простой и эффективный метод синтеза 1,2-дикетонов **19** открывает доступ к разнообразным гетероциклическим системам. Так, при конденсации соединений **19** с альдегидами **20** в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония **21**, с хорошими выходами были получены имидазолы **22**, содержащие гидроксильные группы при реакционном центре (схема 9).



- 22.1 R = 2,3,4-(CH₃)₃-C₆H₂: a) Ar = 4-Cl-C₆H₄; b) Ar = 4-Br-C₆H₄; c) Ar = 4-F-C₆H₄;
d) Ar = 4-CH₃O-C₆H₄; e) Ar = 2-thienyl; f) Ar = 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃.
22.2 R = 2,4,5-(CH₃)₃-C₆H₂: a) Ar = 4-Cl-C₆H₄.
22.3 R = 3,4,5-(CH₃)₃-C₆H₂: a) Ar = 4-Cl-C₆H₄.
22.4 R = 4-Br-C₆H₄: a) Ar = 4-Br-C₆H₄; b) Ar = 3,4-(CH₃)₂-C₆H₃.
22.5 R = 2-thienyl; a) Ar = 4-Cl-C₆H₄; b) Ar = 4-Br-C₆H₄; c) Ar = 2-thienyl.

Схема 9

Структура синтезированных производных была однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **22.1a** (CCDC 1921984).

Аналогично, конденсацией diketонов **19** с 1,2-фенилендиаминем **23** с выходами 72-80% были получены хиноксалины **24**, имеющие 1,3,5-гексатриеновую систему и гидроксильную группу при реакционном центре (схема 10).

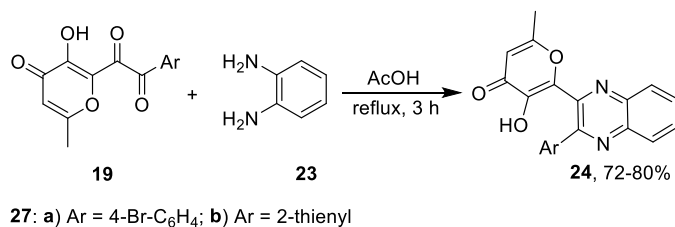


Схема 10

Таким образом, нами был синтезирован широкий круг дигетарилэтенон с азотсодержащим мостиком и гидроксильной группой при реакционном центре на основе конденсаций с участием арилглиокселей. В большинстве случаев продукты получались по аналогии с литературными методиками, однако, в ряде случаев мы столкнулись с неожиданными отклонениями.

1.5. Синтез дигидропирролонов и пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионов.

Из литературы известно, что легко доступный амид **25** принимает участие в циклизации с ацетатом аммония, образуя имидазол **26**, что побудило нас подробно изучить эту реакцию как альтернативный, исключительно простой метод синтеза имидазольных тарпиленов.

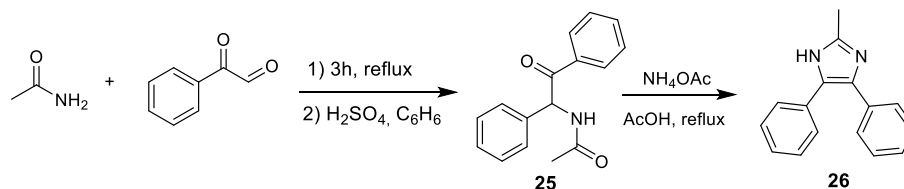
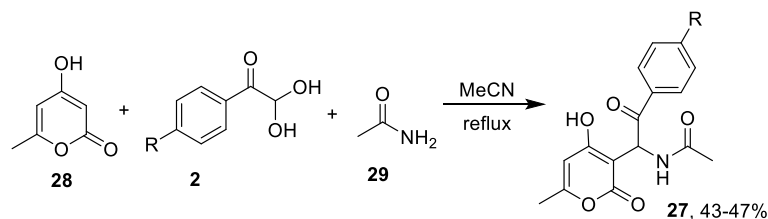


Схема 11.

В литературе описано также получение интересующих нас предшественников **27** на основе *one-pot* трехкомпонентной реакции 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она **28**, арилглиокселей **2** и ацетамида **29** в присутствии гетерогенного катализатора SnCl₂-SiO₂. Мы воспроизвели данную конденсацию и установили, что она легко протекает без использования катализатора (схема 12).



30: a) R = 4-Cl; b) R = 4-Br; c) R = 4-F; d) R = 4-CH₃; e) R = 4-CH₃O.

Схема 12

Естественно было предположить, что взаимодействие производных **27** с аминами **30** при кипячении в этаноле приведет к целевым имидазолам **31**. Однако, в результате реакции происходит рециклизация пиронового кольца с образованием производных дигидропирролона **32** (схема 13).

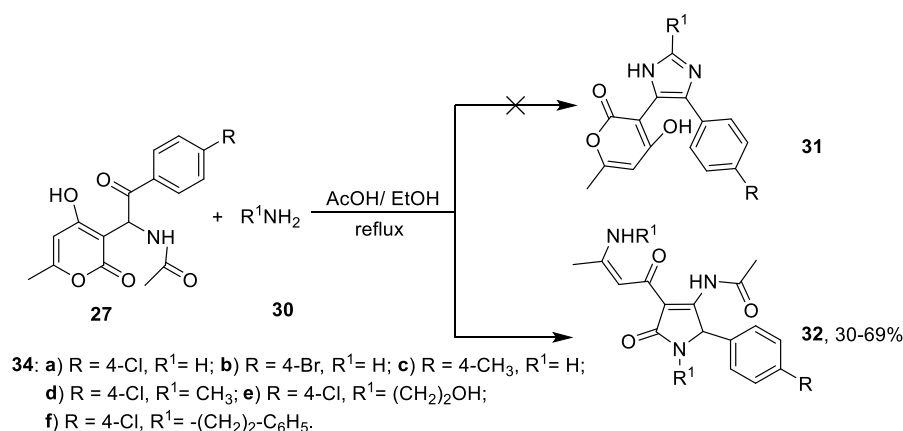


Схема 13

Мы предположили, что под действием кислотных реагентов такие полифункциональные соединения должны подвергаться внутримолекулярным циклизациям. Действительно, нами было показано, что нагревание енаминонов **32** в смеси уксусной и соляной кислот (1:1) приводит к конденсированным пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионам **33**. По-видимому, на первой стадии реакции происходит внутримолекулярная циклизация с отщеплением молекулы амина и образованием *N*-ацетильного производного **34**, последующий кислотный гидролиз которого приводит к конечным продуктам **33** (схема 14).

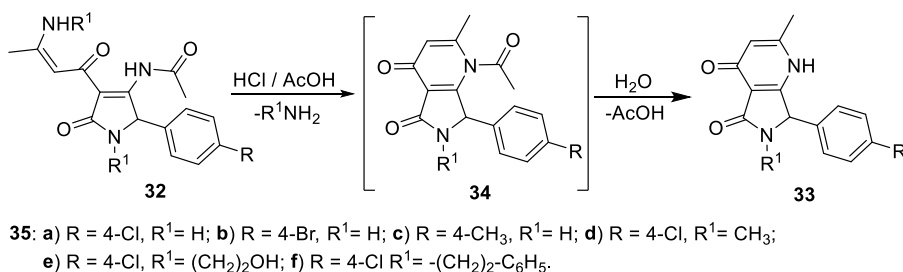


Схема 14

Следует отметить, что превращение исходных ацетамидов **27** в пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионы **33** может быть проведено в одну синтетическую стадию без выделения промежуточных енаминонов **32**. В этом случае после взаимодействия соединений **30** с аминами реакцию массу упаривали и обрабатывали смесью кислот. В результате одностадийного синтеза также были получены бициклические продукты **33**. Несомненным преимуществом *one-pot* подхода является более высокий суммарный выход конечных пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионов **33**, так как в этом случае исключаются потери на стадии выделения и очистки промежуточных соединений **32** (схема 15).

Структура бициклических производных **33** была установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии (HSQC и HMBC) и однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **33.2a** (CCDC 1921613).

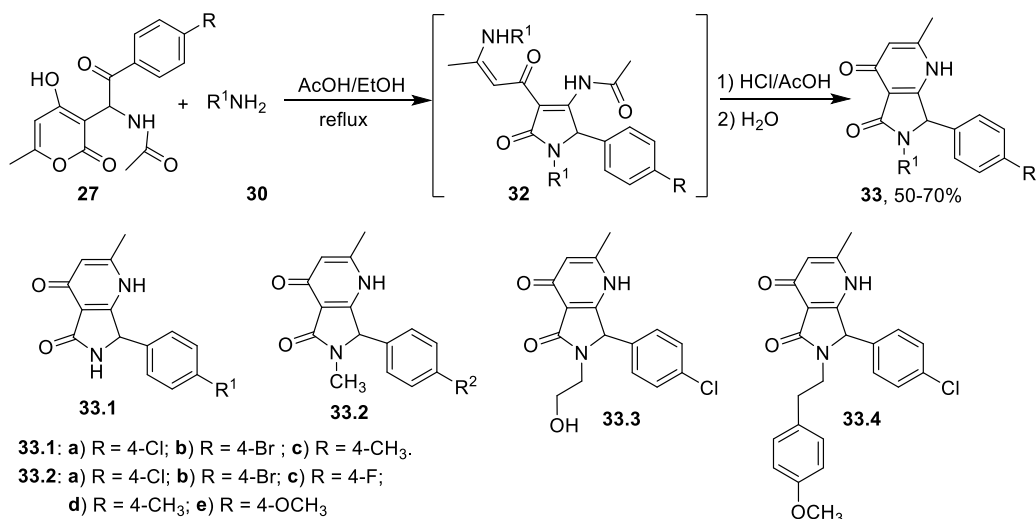


Схема 15

2. Фотоциклизация дигетарилэтенон – как метод синтеза полициклических ароматических соединений.

2.1. Традиционные превращения.

Все синтезированные терарилены подвергались облучению ультрафиолетовым светом с целью получения полициклических продуктов в результате электроциклизации 1,3,5-гексатриеновой системы с последующим элиминированием молекулы воды (схема 16), а также в надежде на обнаружение соединений, перспективных для использования в устройствах оптической памяти или в качестве биологически активных веществ.

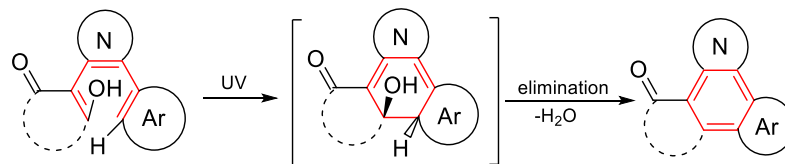


Схема 16

Феноменология процесса первоначально изучалась на примере фотооблучения производных пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов **9a** и **9c**. В связи с низкой растворимостью изучаемых соединений в большинстве органических растворителей, фотореакция проводилась в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP), который обладает отличной растворяющей способностью и позволяет создавать достаточно высокие, в сущности, препаративные концентрации облучаемых растворов. Облучение проводили с помощью лампы Vilber Lourmat VL-6.LM (365 nm, 6 W) при комнатной температуре, в атмосфере окружающей среды (без применения инертных газов или вакуума!), в сосудах из обычного стекла (без использования кварцевой посуды!) в течение 8 часов. Эти условия (с варьированием времени процесса) были в дальнейшем распространены на все нижеописанные процессы. В обоих случаях с хорошими выходами образовывались полициклические продукты **35a** и **35c**. При этом растворимость последних в NMP оказалась ниже таковой для исходных соединений, что привело к выпадению кристаллов полициклических продуктов **35a** и **35c** и существенному упрощению их выделения, включающим только фильтрацию (схема 17).

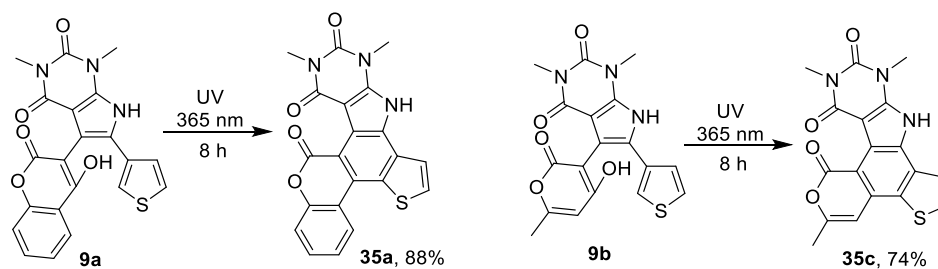


Схема 17

Реакция оказалась, однако, чувствительной к структурным факторам. Так, длительное облучение растворов соединений **9b** и **9d**, содержащих 2-тиенильный фрагмент не привело к фотоиндуцированной электроциклизации их 1,3,5-гексатриеновых систем: вместо ожидаемых полициклических продуктов практически количественно вернулись исходные соединения. Не удалось, также, осуществить циклизацию хиноксалинов **24**, которые содержат в своей структуре фрагмент алломальтола. В результате УФ-облучения данных соединений были выделены исходные соединения **24** (схема 18).

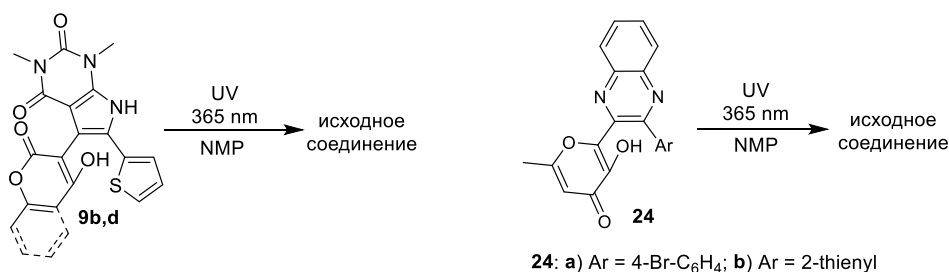


Схема 18

В ряде случаев мы столкнулись с разложением исходных веществ или продуктов превращения в условиях фотооблучения. Так, при исследовании воздействия ультрафиолетового света на производные пиррола **1** и **5** в течение 6 - 20 часов фиксировалась только фотодеградация соединений с образованием неразделимой смеси продуктов (схема 19).

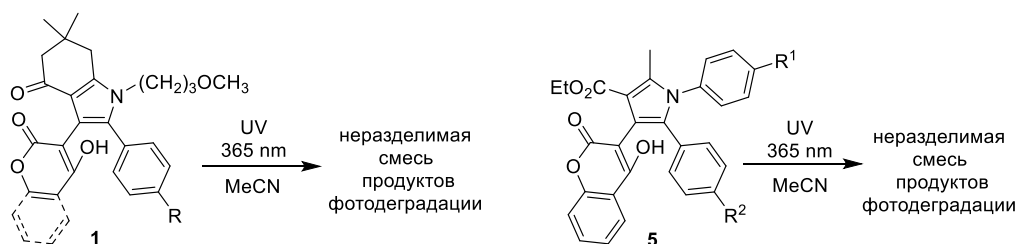


Схема 19

Вместе с тем использование более стабильных и менее функционализированных индольных (**11**) и имидазопиридиновых (**13**) терариленов позволило направить процесс в нужном направлении. Синтезированные нами ранее индолы **11** подвергали УФ-облучению в растворе NMP при комнатной температуре и атмосфере окружающей среды в течение 25 часов. В результате фотореакции образуются стабильные полициклические ароматические производные **36** (схема 20).

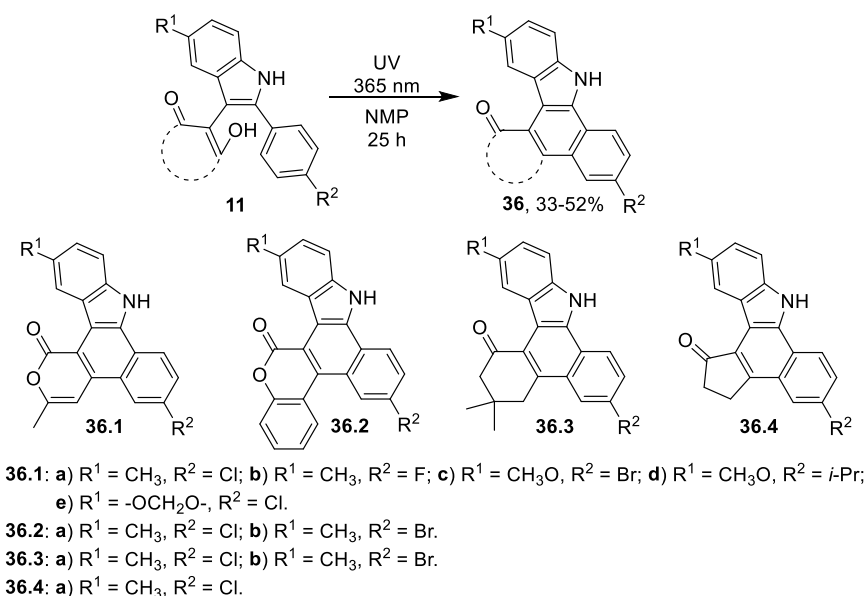


Схема 20

Несомненными достоинствами продемонстрированной фотореакции являются селективность, отсутствие необходимости использования специальных реакторов и кварцевой посуды, инертной атмосферы, а также хроматографической очистки для выделения фотопродуктов. Кроме того, концентрация облучаемых растворов составляет $2.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, что сопоставимо с концентрациями в обычном органическом синтезе.

Структура всех полициклических фотопродуктов была установлена с помощью ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрией высокого разрешения, а также однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **36.3b** (CCDC 1896012).

Облучение соединений **13** проводили в NMP при комнатной температуре и атмосфере окружающей среде в открытых чашках Петри при длине волны 365 нм в течение 40 часов. В большинстве случаев наблюдалось образование кристаллов фотопродуктов. По окончании времени облучения, реакционная масса разбавлялась водой и оставлялась на ночь для окончательного формирования осадка (схема 21).

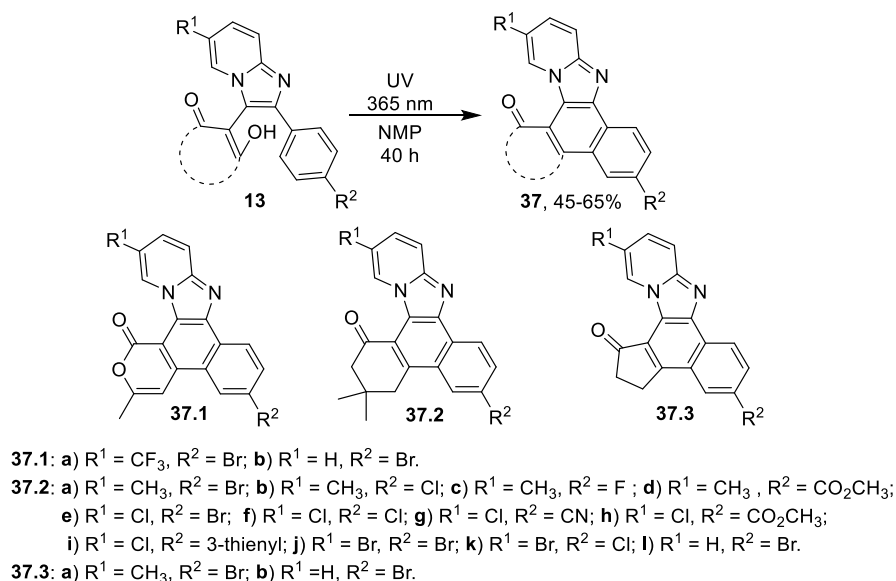


Схема 21

Очистку полученных фотопродуктов проводили с помощью перекристаллизации из этанола, при этом их выходы составили 45-65%. В данном случае фотореакция протекает селективно с образованием только полициклических продуктов **37**, выходы которых практически не зависят от электронных эффектов заместителей в исходных соединениях, а связаны в большинстве случаев исключительно с растворимостью в NMP и его смеси с водой. Концентрация облучаемых растворов, также, как и в предыдущих опытах, составляла $2.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, что сопоставимо с концентрациями в обычном органическом синтезе. Близкие аналоги синтезированных фотопродуктов **37**, обладающие жестким π -конъюгированным скелетом с хорошими транспортными свойствами и термической стабильностью, используются в OLED и солнечных батареях. Однако известные методы синтеза таких соединений многостадийны, нетехнологичны, требуют использования различных катализаторов и большого количества растворителей. В связи с этим, предложенный в диссертации двухстадийный метод синтеза полициклических имидазо[1,2- α]пиридинов имеет несомненные перспективы.

2.2. Синтез имидазо[1,5- α]пиридин-5,8-дионов. “Неканоническая” реакция.

Можно было ожидать, что в ряде случаев 6 π -электроциклическая фотоциклизация/элиминирование дигетарилэтенон будет конкурировать с побочными процессами, вызванными превращениями составляющих их фрагментов под действием света. С таким явлением мы столкнулись при изучении имидазольных производных **22**, растворы которых подвергались УФ-облучению в NMP в течение 30 часов в чашках Петри при комнатной температуре и атмосфере окружающей среды.

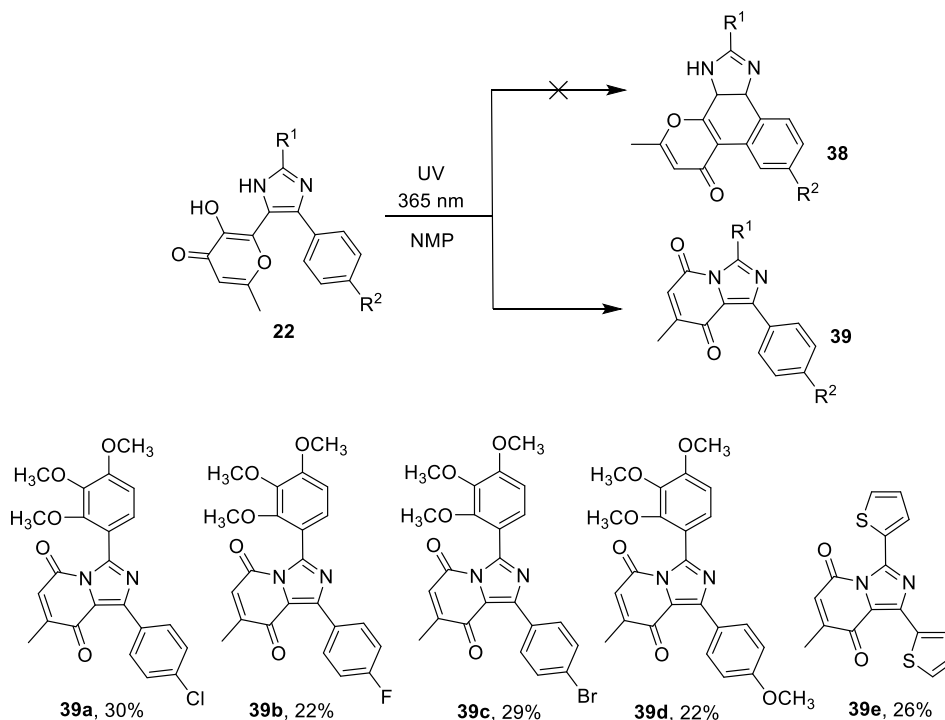


Схема 22

Вместо ожидаемых полициклических продуктов **38**, нами были с умеренными выходами выделены соединения **39** (схема 22). Процесс реализуется только при наличии сильных электронодонорных заместителей (2,3,4-триметоксифенильного и 2-тиенильного) в положении 2 имидазольного кольца. Во всех других случаях после облучения выделялись

исходные имидазолы в смеси с неидентифицируемыми продуктами фоторазложения. Природа *орто*-заместителя арильного фрагмента в положении 4 имидазольного кольца не оказывает существенного влияния на протекание фотореакции. Невысокие выходы продуктов связаны, по-видимому, с параллельно протекающими процессами фотодеградации.

Строение фотопродуктов **39** устанавливалось с помощью ^1H , ^{13}C и 2D ЯМР эксперимента HMBC, а также масс-спектрометрией высокого разрешения. Однозначно доказать строение соединений **39** удалось методом рентгеноструктурного анализа соединения **39a** (CCDC 1921614).

В диссертации специально не изучался механизм образования фотопродуктов **39**, предложен вариант, основанный на литературных данных.

В целом, можно констатировать, что в диссертации разработан удобный, эффективный и экологически чистый метод синтеза полициклических производных имидазо[1,2- α]пиридинов на основе фотоиндуцированной электроциклизации гексатриеновой системы. Кроме того, была продемонстрирована фотохимическая трансформация производных имидазола, содержащих фрагмент алломальтола, в результате которой были впервые получены имидазо[1,5- α]пиридин-5,8-дионы с умеренными выходами.

3. Поиск флуоресцирующих соединений для устройств оптической архивной памяти.

Накопленный ранее в Лаборатории опыт работы с флуоресцирующими веществами, и успешная разработка методов синтеза поликонденсированных продуктов фотоциклизацией гидроксилсодержащих терариленов побудили нас к поиску потенциальных элементов оптической памяти среди этих соединений. Рассматривалось два подхода к решению этой задачи. В соответствии с первым, предполагалось синтезировать терарилены, обладающие флуоресценцией, но теряющие ее в результате фотоциклизации. Результатом второго подхода должно было быть получение соединений, которые в исходном состоянии не обладают флуоресценцией, а при облучении УФ-светом претерпевали фотоциклизацию с образованием флуоресцирующих продуктов.

К сожалению, в литературе отсутствовала четкая руководящая идея для направленного создания подобных пар веществ, претерпевающих фотоиндуцированное изменение флуоресценции. Было понятно лишь, что в качестве мостиков следует использовать фрагменты, стабильные в условиях УФ-облучения, тогда как связанные с ними циклизующиеся остатки должны содержать двойные связи и неопределенные группы, традиционно обеспечивающие флуоресценцию.

Во всех случаях в качестве универсального мостика использовался диметилированный имидазолон. При реализации первого подхода этот гетероцикл был связан с *пара*-замещенным арильным или тиенильным фрагментами, а также с 4-гидроксикумарином – традиционным флуоресцентом (схема 23).

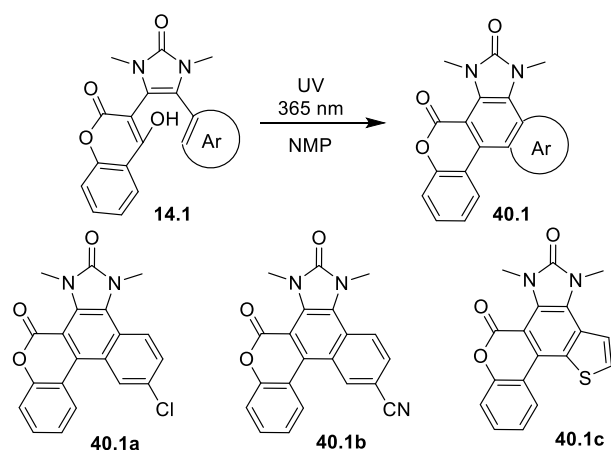


Схема 23

Мы показали, что исходные имидазол-2-оны **14.1** обладают флуоресценцией. Растворы имидазол-2-онов **14.1** в NMP подвергали облучению УФ-светом при длине волны 365 нм в течение 15 часов. На протяжении фотореакции наблюдалось образование флуоресцирующего продукта в виде игольчатых кристаллов. Реакционную массу обрабатывали аналогично ранее описанным способом и получили продукты **40.1** с выходами 46-61%. Выяснилось, однако, что флуоресценцией обладали не только исходные соединения **14.1**, но и фотопродукты **40.1**, что делает их бесперспективными с точки зрения оптической памяти.

Вместе с тем, нельзя не отметить эффективность продемонстрированного метода синтеза поликонденсированных веществ, препаративную простоту его реализации и выделения продуктов.

Полученные результаты побудили нас сконцентрироваться на втором подходе. При этом, было принято решение синтезировать и исследовать соединения, в которых кумариновый фрагмент будет заменен на систему с меньшей цепью сопряжения, в расчете на отсутствие флуоресценции в исходном состоянии.

Нами были получены производные имидазол-2-онов **14.2** с 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-оновым и **14.3** с димедоновым фрагментами вместо кумаринового цикла (описание их синтеза представлено в первой части обсуждения результатов) и установили, что они в отличие от соединений **14.1** не обладают флуоресценцией.

Исходные имидазол-2-оны были подвержены УФ-облучению при длине волны 365 нм в растворе NMP в течение 6-20 часов. Во всех случаях наблюдалось образование одного типа полициклического продукта. Фотохимические реакции контролировали с помощью ^1H ЯМР спектроскопии.

Подчеркнем еще раз, что для проведения фотореакции не требуется использование специальных фотохимических реакторов, кварцевой посуды и создания инертной атмосферы. Благодаря тому, что циклизация протекает селективно, все продукты были выделены без использования хроматографии, что в свою очередь позволяет существенно сократить потребление органических растворителей. Важно отметить и тот факт, что в случае димедон-содержащих соединений, также, как и в случае фотопродуктов индолов **36.3-36.4** и имидазо[1,2- α]пиридинов **37.2-37.3** одна из двойных связей 1,3,5-гекстариеновой

системы представлена β -дикетонным фрагментом. Фотоциклизация подобных систем показана нами впервые. Суммарные результаты представлены на схеме 24.

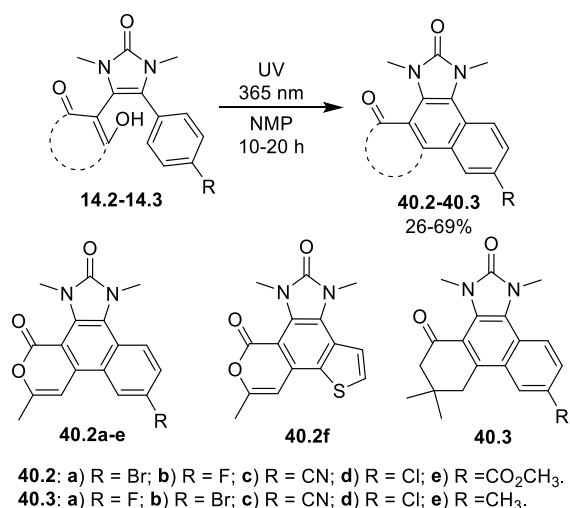


Схема 24

Все полициклические продукты были охарактеризованы полным набором физико-химических методов. Структура фотопродуктов **40.3d** (CCDC 1817994) и **40.3b** (CCDC 1817993) была однозначно доказана с помощью метода рентгеноструктурного анализа.

Принципиально важно подчеркнуть, что соединения **14.2-14.3**, как выше отмечалось, не проявляют флуоресценции, тогда как все фотопродукты **40.2-40.3** являются флуоресцентами. Спектральные и флуоресцентные свойства как исходных имидазол-2-онов **14.2-14.3**, так и продуктов их фотопревращения **40.2-40.3** отражены на рис.1-3 и в табл. 1-3.

На рис. 1 приведены спектры поглощения соединения **14.3f** (кр.1), фотопродукта **40.3a** (кр.2), а также его спектры возбуждения флуоресценции (кр.3) и флуоресценции (кр.4), свидетельствующие о том, что по сравнению с исходным соединением в спектре поглощения фотопродукта проявляется дополнительная полоса поглощения в видимой области спектра с максимумом при 415 нм. В отличие от исходного вещества полицикл характеризуется полосой флуоресценции с максимумом при 507 нм, принадлежность которой фотопродукту подтверждается спектром возбуждения флуоресценции. Важно отметить также, что для этого соединения характерен большой сдвиг Стокса (более 90 нм) (табл.1).

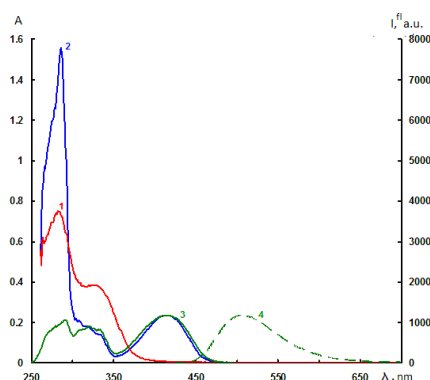


Рис. 1. Спектры поглощения (1,2) и возбуждения флуоресценции, измеренные при $\lambda = 507$ нм (3), а также спектры флуоресценции при $\lambda_{\text{ex}} = 415$ нм (4) для соединений **14.3f** (1) и **40.3a** (2,3,4) в NMP.

Таблица 1. Спектральные и флуоресцентные характеристики производных имидазол-2-онов, содержащих фрагмент димедона, **19.3** и **45.3** в N-метил-2-пирролидоне.

Соединение	λ^{abs} , нм	ϵ , Л моль ⁻¹ см ⁻¹	λ^{fl} , нм	$\Delta\lambda$, нм	ϕ^{fl}
14.3f	282	11250	-	-	-
40.3a	284 415	29000 6000	507	92	0.42
14.3d	287 330	18250 9000	-	-	-
40.3b	287 415	27250 4500	525	110	0.13
14.3h	284 330	18750 9500	-	-	-
40.3d	286 315 415	39000 4500 6000	505	90	0.31
14.3f	280 382	16000 11000	-	-	-
40.3c	290 365 405	51750 8750 4750	503	98	0.14
14.3c	284	17500	-	-	-
40.3e	284 410	28500 4500	500	90	0.32

Примечание: λ^{abs} , λ^{fl} – максимумы поглощения и флуоресценции, соответственно; ϵ – молярный коэффициент поглощения; $\Delta\lambda = \lambda^{fl} - \lambda^{abs}$ – сдвиг Стокса; ϕ^{fl} – абсолютный квантовый выход флуоресценции.

Анализ спектрально-флуоресцентных характеристик имидазол-2-онов **40.3** показывает, что наблюдается их незначительная зависимость от природы заместителей, тем не менее, отметим, что наименьшая интенсивность флуоресценции зафиксирована для соединений с электроноакцепторными заместителями -Br (**40.3b**) и -CN (**40.3c**).

Спектрально-флуоресцентные характеристики соединений **14.2d** и **40.2b** представлены на рис. 2, а для остальных производных **14.2** и **40.2** приведены в Приложении к диссертации.

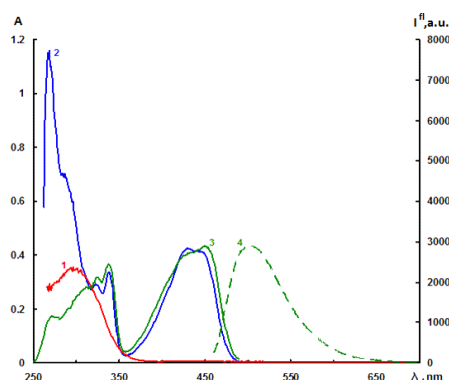


Рис.2. Спектры поглощения (1,2) и возбуждения флуоресценции, измеренные при $\lambda = 500$ нм (3), а также спектры флуоресценции при $\lambda_{ex} = 450$ нм (4) для соединений **14.2d** (1) и **40.2b** (2,3,4) в NMP.

В отличие от соединений **14.3**, производные **14.2**, содержащие фрагмент 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, характеризуются bathochromно сдвинутыми полосами поглощения фотопродукта, и несколько меньшими сдвигами Стокса (55-63 нм). При этом положение полос флуоресценции этих соединений незначительно зависит от природы заместителей и практически совпадает с положением полос флуоресценции фотопродуктов **40.3** (табл.2).

Таблица 2. Спектральные и флуоресцентные характеристики производных имидазол-2-онов **14.2** и **40.2** в N-метил-2-пирролидоне.

Соединение	λ^{abs} , нм	ϵ , Л моль ⁻¹ см ⁻¹	λ^{fl} , нм	$\Delta\lambda$, нм	ϕ^{fl}
14.2d	295	8750	-	-	-
40.2b	269 287 _{пл} 324 338 430 445 _{пл}	29000 17500 7250 8500 10500 10250	503	58	0.38
14.2c	296 325 430	9500 9000 250	-	-	-
40.2a	268 290 340 _{пл} 350 430 445	30250 20500 7250 9500 8500 8250	503	58	0.13
14.2d	294 325	8750 8500	-	-	-
40.2d	267 290 336 _{пл} 430 445	21250 13000 4750 5750 5750	500	55	0.46
14.2e	295 380 450	6250 7000 425	-	-	-
40.2c	268 393 382 424 440 _{пл}	25000 18500 9250 6000 5500	503	63	0.20
14.2h	295 377 435	56000 7750 8000	-	-	-
40.2e	265 290 382 415 _{пл} 436 _{пл}	19250 13000 5750 4250 3750	497	61	0.18

При планировании синтеза следует, на наш взгляд, учитывать, что Стоксов сдвиг для тиенильного производного **40.2f** уступает таковым для двух предыдущих систем (рис.3, табл. 3).

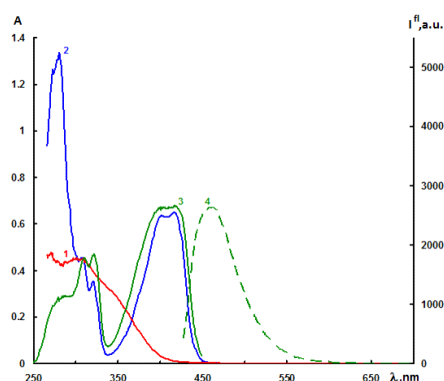


Рис. 3. Спектры поглощения (1,2) и возбуждения флуоресценции, измеренные при $\lambda = 459$ нм (3), а также спектры флуоресценции при $\lambda_{\text{ex}} = 417$ нм (4) для соединений **14.2a** (1) и **40.2f** (2,3,4) в NMP.

Таблица 3. Спектральные и флуоресцентные характеристики тиенил производных имидазол-2-онов **14.2a** и **40.2f** в *N*-метил-2-пирролидоне.

Соединение	λ^{abs} , нм	ϵ , Л моль ⁻¹ см ⁻¹	λ^{fl} , нм	$\Delta\lambda$, нм	ϕ^{fl}
14.2a	270	12000	-	-	-
	308	11250			
40.2f	280	33250	459	42	0.33
	308	11250			
	322	8750			
	402	15750			
	417	16250			

Подводя итоги этого раздела диссертации, можно констатировать, что предложен общий, простой и эффективный метод синтеза полициклических производных имидазолонов из легкодоступных исходных соединений. Ключевой стадией разработанного метода является фотоиндуцированная циклизация, сопровождающаяся элиминированием молекулы воды. При этом, в отличие от исходных соединений, все фотохимически синтезированные полициклические продукты обладают интенсивной флуоресценцией, квантовый выход которой незначительно зависит от природы заместителей. Сдвиги Стокса соединений достигают 110 нм, что в совокупности позволяет, на наш взгляд, рассматривать полученные в настоящей работе имидазол-2-оны в качестве потенциальных элементов архивной оптической памяти.

4. Биологическая активность синтезированных дигетарилэтеннов.

Ранее в нашей лаборатории были синтезированы дигетарилэтены, которые показали значительную ингибирующую активность по отношению к микобактериальным протеинкиназам, превосходящую таковую для эталонного малеинимида **41** (в настоящее время материал находится на стадии патентования).

В продолжение этого цикла исследований в Отделе генетических основ биотехнологии Института общей генетики РАН (зав. отделом проф. В. Н. Даниленко) были изучены в качестве ингибиторов протеинкиназ производные пиррола **1** и **5** (схема 25).

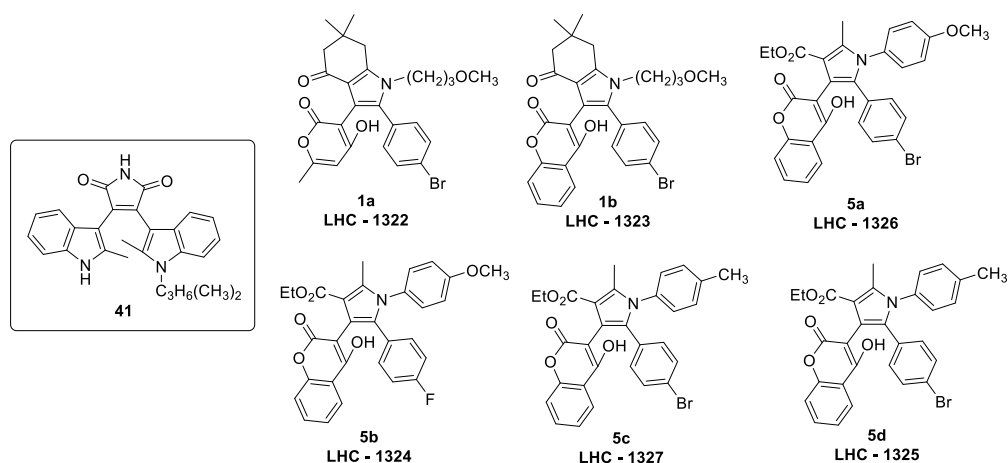


Схема 25

В диссертации подробно описываются методы исследования и их результаты, основным выводом которых является заключение о том, что образец LHC – 1326 (**5a**), проявляет себя не только, как ингибитор протеинкиназ (тест с канамицином), но и как антибактериальный агент с иным механизмом действия (подавляет рост бактериальной культуры в пробе без добавления канамицина), что свидетельствует о целесообразности направленного изучения дигетарилэтонов в качестве биологически активных соединений.

Выводы

1. Предложен общий подход к синтезу терариленов с азотсодержащими “мостиками” и гидроксильными группами у реакционного центра на основе конденсаций с участием арилглиокселей. Разработан метод синтеза неизвестных ранее 1,2-дикетонов с 3-гидроксипиран-4-оновым фрагментом, открывающий доступ к различным гетероциклическим системам.

2. Изучено взаимодействие *N*-(2-арил)-1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-оксоэтил)ацетамидов с аминами и предложен метод синтеза неизвестных ранее производных пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионов.

3. Исследовано поведение синтезированных дигетарилэтен (терариленов) при УФ-облучении. Показано, что фотоциклизация терариленов, содержащих 1,3,5-гексатриеновые системы и гидроксильные группы у реакционных центров носит довольно общий характер, что позволяет считать ее эффективным препаративным методом синтеза полициклических ароматических соединений.

4. Обнаружена фотохимическая трансформация производных имидазола, содержащих 5-гидрокси-2-метил-4*H*-пиран-4-оновый фрагмент, позволившая разработать метод синтеза неизвестных ранее имидазо[1,5-*a*]пиридин-5,8-дионов.

5. Проведены исследования спектрально-флуоресцентных свойств синтезированных терариленов. Продемонстрировано, что как исходные терарилены, содержащие кумариновые фрагменты, так и продукты их фотоциклизации являются флуоресцентами. Установлена фотоиндуцированная флуоресценция производных имидазол-2-онов, содержащих в своей структуре фрагменты 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диола, в то время как исходные терарилены не обладали люминесценцией, что свидетельствует об целесообразности их дальнейшего изучения в качестве элементов оптической памяти.

6. Показано, что ряд дигетарилэтен с пиррольным и 4,5,6,7-тетрагидроиндольным “мостиками” являются ингибиторами протеинкиназ и проявляют антибактериальные свойства.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. **Мелехина В.Г.** Конденсация 5-гидрокси-2-метил-4*H*-пиран-4-она с арилглиокселями. Синтез и свойства 2-арил-1-(3-гидрокси-6-метил-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)этан-1,2-дионов / **Мелехина В.Г.**, Митянов В.С., Комогорцев А.Н., Личицкий Б.В., Дудинов А.А., Ширинян В.З., Краюшкин М.М. // *Изв. АН Сер. Хим.* – **2018**. – Т. 10. – С. 1873- 1877.

2. **Melekhina V.G.** Dihetarylethenes photocyclization as a synthetic route to fluorescent compounds / **Melekhina V.G.**, Mityanov V.S., Fakhrutdinov A.N., Lyssenko K.A., Barachevsky V.A., Valova T., Martynov I., Ayt A., Krayushkin M.M. // *J. Photochem. Photobio., A*. – **2019**. – V. 369. – P. 34-43.

3. **Melekhina V.G.** Synthesis of benzocarbazole derivatives by photocyclization / **Melekhina V.G.**, Mityanov V.S., Lichitsky B. V., Komogortsev A.N., Lyssenko K.A., Krayushkin M.M. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 6. – P. 1335-1340.

4. **Melekhina V.G.** Ultraviolet irradiation of terarylenes: A facile, efficient, and environmentally friendly method for the synthesis of fused polycyclic products / **Melekhina V.G.**, Mityanov V.S., Lichitsky B. V., Komogortsev A.N., Fakhrutdinov A.N., Daeva E.D., Krayushkin M.M. // *Tetrahedron Lett.* – **2019.** - V. 60. – I. 26. - P. 1745-1747.
5. **Melekhina V.G.** Unexpected photochemical transformation of imidazole derivatives containing the 5-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one moiety. Environmentally friendly method for the synthesis of substituted imidazo[1,5-a]pyridine-5,8-diones / **Melekhina V.G.**, Komogortsev A.N., Lichitsky B. V., Mityanov V.S., Fakhrutdinov A.N., Dudinov A.A., Migulin V.A., Nelyubina Yu. V., Melnikova E.K., Krayushkin M.M. // *Tetrahedron Lett.* – **2019.** - V. 60. – I. 39. – 151080.
6. **Мелехина В.Г.** Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе арилглиокселей / **Мелехина В.Г.**, Тарасов А.В., Митянов В.С., Краюшкин М.М. // *Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*, Уфа – **2016.** - С.43-44
7. **Мелехина В.Г.** Фотоиндуцированная циклизация 4,5-диарилимидазол-2-онов / **Мелехина В.Г.**, Тарасов А.В., Митянов В.С., Краюшкин М.М. // *VII Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва – **2017.** - С. 127.
8. **Мелехина В.Г.** Фотоиндуцированная циклизация как метод синтеза полициклических соединений / **Мелехина В.Г.**, Митянов В.С., Краюшкин М.М. // *Сборник тезисов Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений»*, Уфа – **2017.** - С. 85-86.
9. Krayushkin M. Photocyclization as a Method for Synthesis of Condensed Compounds and Creating Recording Media for Optical Memory Devices / Krayushkin M., Mityanov V., **Melekhina V.**, Migulin V., Chudov K., Levchenko K., Yarovenko V., Barachevsky V., Lyssenko K. // *The International Conference on Pure and Applied Chemistry (ICPAC-2018)*, Mauritius – **2018.** – P. 124.
10. **Мелехина В.Г.** Синтез 11Н-бензо[*b*]карбазолов на основе фотоиндуцируемой циклодегидратации / **Мелехина В.Г.**, Митянов В.С., Краюшкин М.М. // *Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы органической химии»*, Новосибирск-Шерегеш – **2018.** - С. 143.
11. **Melekhina V.G.**, Unexpected rearrangement of derivatives of 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one to 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones. Synthesis of pyrrolo[3,4-*b*]pyridine-4,5-dione / **Melekhina V.G.**, Mityanov V.S., Komogortsev A.N., Lichitsky B.V., Krayushkin M.M. // *V Международная научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Moscow – 2019. – P. 190.
12. Krayushkin M. Ultraviolet irradiation as an effective method for a cyclization of organic substances into condensed compounds and creating recording media for optical memory devices (multilayer optical discs) / Krayushkin M., Migulin V., **Melekhina V.**, Mityanov V., Barachevsky V. // *20th Tetrahedron Symposium*, Bangkok, Thailand – **2019.** – P. 2.069
13. **Melekhina V.G.** Unexpected photochemical transformation of imidazole derivatives containing the 5-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one moiety. Environmentally friendly method for the synthesis of substituted imidazo[1,5-a]pyridine-5,8-diones / **Melekhina V.G.**, Komogortsev A.N., Lichitsky B.V., Krayushkin M.M. // *Международная конференция «Катализ и органический синтез»*, Москва – **2019.** – С. 184.