



**Прохоров Антон Михайлович**

**РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА  
В АЗИН-N-ОКСИДАХ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ  
СОЕДИНЕНИЯМИ КАК МЕТОД ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АЗИНОВ**

**02.00.03. - Органическая химия**

**автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук**

**Екатеринбург  
2004**

Работа выполнена на кафедре органической химии Уральского государственного технического университета - УПИ

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук, профессор  
Русинов Владимир Леонидович

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: кандидат химических наук, доцент  
Кожевников Дмитрий Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор  
Варламов Алексей Васильевич  
Российский Университет Дружбы Народов  
кандидат химических наук, доцент  
Моржерин Юрий Юрьевич  
Кафедра технологии органического синтеза  
УГТУ-УПИ

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Институт элементоорганических соединений им.  
А.Н. Несмеянова РАН, Москва

Защита состоится 21 мая 2004 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете - УПИ по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета

Автореферат разослан «20» апреля 2004 года

Учёный секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук, с.н.с.

*Тосен*

Поспелова Т.А.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нуклеофильное замещение водорода ( $S_N^H$ ) в электронодефицитных ароматических системах представляет собой удобный инструмент функционализации путем прямого введения остатков различных нуклеофилов с образованием новых *C-C*, *C-Hg*, *C-N*, *C-O*, *C-P*, *C-S* и других связей. Особенно эффективно методология  $S_N^H$  может применяться в ряду  $\pi$ -дефицитных гетероциклов.

Реакции  $S_N^H$  представляют собой двустадийный процесс, включающий присоединение нуклеофилов к электрофильным аренам, или гетероаренам и последующую ароматизацию промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов, которая не может протекать самостоятельно с отщеплением гидрид-аниона из-за нестабильности последнего. Использование N-оксидов азинов, с этой точки зрения, выглядит крайне привлекательно, т.к. наличие N-оксидной группы в субстрате делает возможным ароматизацию  $\sigma^H$ -аддуктов путем отщепления водорода вместе с N-хлородсодержащим фрагментом в виде молекулы воды, спирта или карбоновой кислоты.

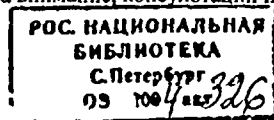
Основным преимуществом методологии  $S_N^H$  является возможность сравнительно легкой модификации гетероаренов введением в цикл разнообразных функций. На ее основе могут быть разработаны эффективные подходы к целенаправленному синтезу соединений с заданными свойствами. Среди последних можно выделить соединения би- и терпиридинового ряда и их азотистые аналоги, которые хорошо зарекомендовали себя как эффективные лиганды для переходных и постпереходных металлов, а также гетероциклических производных карборанов - перспективных препаратов для борной нейтрон-захватной терапии опухолей (BNCT).

Перспективными реагентами для решения таких задач выглядят металлоорганические соединения. Они являются активными нуклеофилами (реакции присоединения металлоорганических соединений к электрофилам, в том числе, четвертичным азиниевым солям чрезвычайно распространены), однако до сих пор не нашли должного применения в реакциях  $S_N^H$ . Примеры таких реакций разрозненны и не позволяют однозначно определить их применимость и синтетический потенциал.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение реакций нуклеофильного замещения водорода в ряду азин-N-оксидов с металлоорганическими соединениями, особенностей их протекания в зависимости от природы связи углерод-металл, определение применимости и ограничений данного метода для получения функциональных производных азинов. Использование разработанных подходов для синтеза новых азагетероциклических лигандов и изучение их комплексообразования с переходными металлами, а также люминесцентных и каталитических свойств.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. В результате исследований реакций  $S_N^H$  азин-N-оксидов с металлоорганическими соединениями показано, что на характер реакции помимо относительной электрофильности гетероциклического субстрата значительное влияние оказывает природа металлоорганического соединения. В зависимости от характера связи

Выражаю глубокую благодарность академику О.Н. Чупахину за внимание, консультации и неоценимую помощь в руководстве моей работой.



C-металл в исходном нуклеофиле (полярная ковалентная или ионная связь) реакции протекают или по пути присоединения и авто-ароматизации  $\sigma$ -аддуктов дегидратацией (калиевые соли кетонов и ацетиленов), или по пути присоединения, ацилирования  $\sigma$ -аддуктов и, наконец, их ароматизации элиминированием карбоновой кислоты (литий- и магнийорганические соединения). Результатом реакции в обоих случаях становятся соответствующие замещенные азины. Наиболее активными из всех исследованных азинов, являются 1,2,4-триазин-4-оксиды.

Впервые разработан подход прямого введения в азиновый цикл тройной C,C-связи напрямую в результате дезоксигенативного замещения водорода азин-N-оксидов с литиевыми или калиевыми производными ацетиленов.

Разработан не имеющий аналогов метод прямого введения в азиновый цикл остатков карборанов в результате  $S_N^H$  реакций 1,2,4-триазин-4-оксидов с C-литийкарборанами. Показано, что электроноакцепторный характер гетероцикла в полученных 1,2,4-триазинилкарборанах с одной стороны значительно облегчает протекание реакций деборирования карборанового фрагмента, активируя к нуклеофильной атаке атом бора в положении 3. С другой стороны, электроноакцепторные свойства карборанового каркаса облегчают протекание реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями по триазиновому кольцу, которые стали оригинальным методом получения пиридилкарборанов.

Открыт новый тип трансформации 1,2,4-триазинового цикла, включающий неожиданный разрыв C,C-связи вместо ожидаемого разрыва одной C,N-связей и приводящий к 1-ароил-5-карборанил-4,5-дигидро-1,2,4-триазиолам. Предложен наиболее вероятный механизм протекания обнаруженной трансформации.

Обнаруженные реакции стали основой оригинальной стратегии синтеза би- и терпиридинов и их азааналогов, несущих остатки карборанов, кетонов, ацетиленов, а также новые алкильные и арильные заместители - новых лигандов для синтеза молекулярных материалов, катализаторов, экстрактантов. Показано, что 5-ацилметил-3-пиридил-1,2,4-триазины селективно образуют биядерные комплексы с  $CuCl_2$  различной архитектуры в зависимости от введенного в триазиновый цикл остатка кетона.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ.** Разработаны удобные методики синтеза 5-алкил-, 5-арил-, 5-карборанил-, 5-ацилметил-1,2,4-триазинов. Предложен альтернативный кросс-сочетанию метод синтеза ряда гетарилацетиленов. Синтезированы новые лиганды би- и терпиридинового ряда, в том числе, несущие карборановый каркас, проявившие каталитическую активность в реакциях сополимеризации олефинов с монооксидом углерода.

**ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.** Основные материалы диссертации опубликованы в 6 статьях. Результаты работы доложены и обсуждены в виде сообщений на международных и российских конференциях по органической и гетероциклической химии (Европейский коллоквиум по гетероциклической химии, Стокгольм, 2002; Молодежная научная школа по органической химии, Екатеринбург 2000, 2002; Новосибирск 2001; XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Казань, 2003).

Работа выполнена в рамках проектов РФФИ (гранты 99-03-33034, 02-03-32635, 02-03-96464) и Научно-Образовательного Центра «Перспективные материалы» (REC-005), а также при поддержке международной ассоциации INTAS (индивидуальный грант №YSF 2002-103) и Министерства Образования РФ (индивидуальный грант АОЗ-2.11-612).

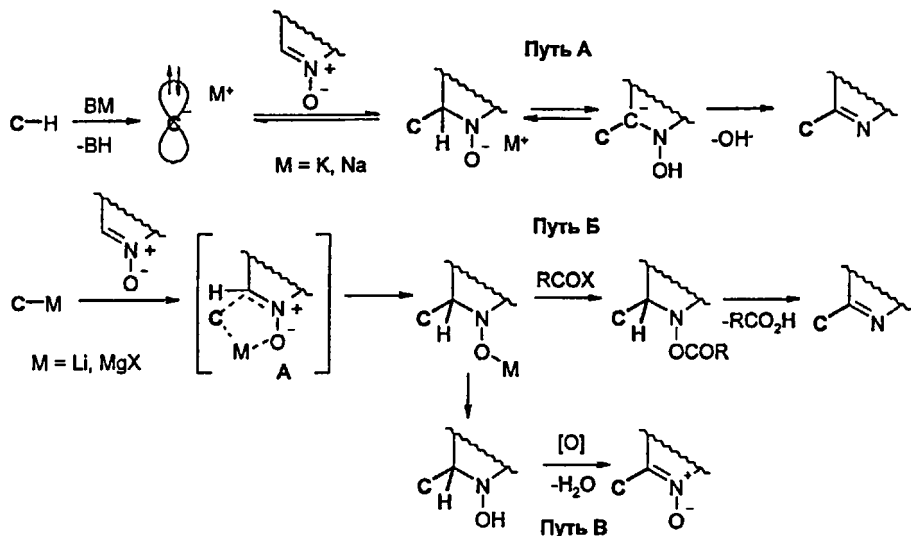
**СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ.** Диссертационная работа общим объемом 106 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, выводов и экспериментальной части. Библиографический список - 85 работ. Диссертация содержит 58 схем, 3 таблицы и 18 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Выбор объектов исследования был сделан с целью изучить влияние природы металла и остатка нуклеофила на характер протекания реакции. В работе использованы активные металлоорганические (АМО) реагенты, имеющие прямую связь углерода с щелочным или щелочноземельным металлом: построенные ионно, реакционным началом которых служит стабильный карбанион (соединения K, Na), и имеющие ковалентную связь C-M (соединения Li, Mg, и др.) (табл. 1). Можно предположить что, характер связи с металлом определяет способ протекания реакции. Так, реакции азин-N-оксидов с АМО-реагентами с ионной связью - калиевыми или натриевыми солями кетонов и ацетиленов протекают по пути *авто*-ароматизации  $\sigma^H$ -аддуктов. В то же время, ковалентный характер связи углерод-металл в литий- и магнийорганических соединениях заставляет использовать ацилирующие агенты для опосредованной ароматизации с-аддуктов (схема 1).

Присоединение АМО-реагентов первого типа к электрофильным азином скорее будет происходить в результате прямой нуклеофильной атаки карбаниона с образованием **с-аддукта** анионного характера. Последние ароматизуются в результате дегидратации по E1cb механизму (перенос протона от  $sp^3$ -гибридного атома углерода на кислород N-оксидного фрагмента с последующим отщеплением гидроксид-аниона) (схема 1, путь А). С другой стороны, неспособные к диссоциации связи C-металл АМО-реагенты второго типа присоединяются к азин-N-оксидам по пути 1,3-диполярного циклоприсоединения, через 6-электронное переходное состояние А с одновременным образованием **C,C- и O,M-связей**. Такой процесс будет практически необратим, т.к. обратная реакция должна протекать через то же переходное состояние, образование которого будет связано с изменением конформации **с-аддукта**. Образование переходного состояния А могло бы объяснить также высокую региоселективность присоединения АМО-реагентов к N-оксидам азинов в  $\alpha$ -положение относительно N-оксидной группы. Кроме того, в **с-аддуктах** азинов с магний- или литийорганическими соединениями образовавшиеся **O-Li или O-Mg** связи также можно отнести к малодиссоциируемым, что делает невозможным ароматизацию  $\sigma^H$ -аддукта дегидратацией. Для ароматизации интермедиатов в этом случае будет необходимо O-ацилирование. Элиминирование молекулы карбоновой кислоты даст конечный замещенный азин (схема 1, путь Б).

Схема 1



В случае, если из реакционной массы удастся выделить  $\sigma$ -аддукт, возможно проведение окислительной ароматизации, что дает замещенный азин-N-оксид (схема 1, путь В).

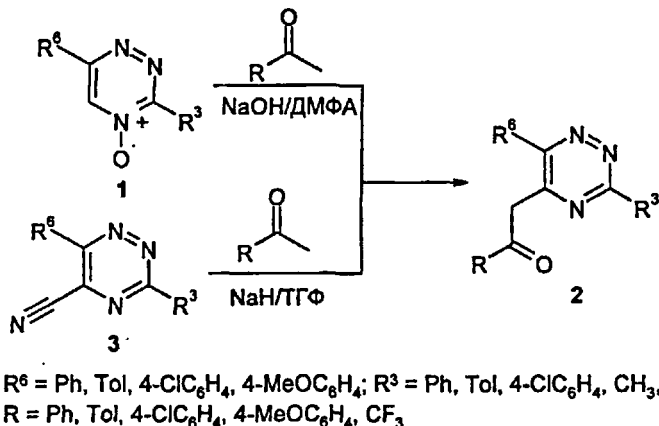
Кроме характера связи O-M, на способ протекания реакции будет влиять характер органического остатка АМО-нуклеофила. Для изучения этого влияния был подобран ряд металлоорганических соединений с различной гибридизацией атома углерода, связанного с металлом, и различной электрооакцепторностью вводимого остатка - от донорных алкильных до сильно акцепторных карборановых. С учетом указанных критериев отбора использованные в работе реагенты сведены в таблицу 1.

Таблица 1.

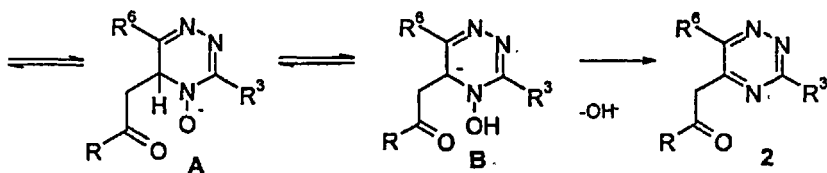
АМО-реагент	Металл	Способна ли связь С-М к диссоциации	Характер протекания реакции с N-оксидами
<b>1. АМО-реагенты с ионной связью углерод-металл</b>			
Соли СН-активных соединений	K, Na	Да	Ауто-ароматизация
Соли ацетиленов	K, Na	Скорее да	Ауто-ароматизация
<b>2. АМО-реагенты с полярной ковалентной связью углерод-металл</b>			
Соли ацетиленов	Li	Скорее нет	Ароматизация только после ацилирования
Реактивы Гриньяра	MgX	нет	После ацилирования
С-литиевые производные аренов и гетаренов	Li	нет	Ароматизация только после ацилирования
С-литиевые производные карборанов	Li	нет	Ароматизация только после ацилирования

## 1. Реакции $S_N^H$ 1,2,4-триазин-4-оксидов с анионами кетонов

Взаимодействие N-оксидов со стабильными карбанионами было исследовано на примере реакций 1,2,4-триазин-4-оксидов 1 с натриевыми солями кетонов. Так, действие на триазины 1 ацетофенонами или трифторацетоном в сухом ДМФА в присутствии щелочи приводит к образованию 5-ацилметил-1,2,4-триазинов 2 с выходом 50-70%.



Реакция протекает по пути А (схема 1), т.е. включает авто-ароматизацию  $\sigma$ -аддуктов Елсб-дегидратацией. В этом случае электроноакцепторный характер триазинового цикла делает протон у  $sp^3$ -гибридного атома углерода аддукта А достаточно подвижным. Миграция этого протона на атом кислорода приведет к аниону В, который ароматизуется отщеплением гидроксид-аниона.

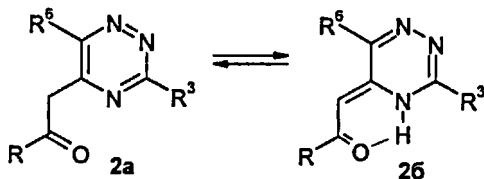


Оптимизация условий показала, что более гладко и с большими выходами реакция протекает в ТГФ с натриевыми солями, полученными *in situ* взаимодействием гидроксида натрия с соответствующим карбонильным соединением.

Строение продуктов 2 установлено на основании данных ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, а также подтверждено встречным синтезом путем *ipso*-замещения цианогруппы в 5-циано-1,2,4-триазине 3.

На основании  $^1\text{H}$  ЯМР спектров полученных соединений было предположено, что полученные соединения существуют в растворе в виде двух таутомеров - ацилметил-1,2,4-триазина 2а и ацилметилен-4,5-дигидро-1,2,4-триазина 2б. Например, для соединения 3,6-дифенил-5-фенацилметил-1,2,4-триазина в спектре наблюдается синглет с химсдвигом 4.74 м.д., который можно приписать метиленовым протонам формы 2а, синглет на 6.32 м.д.,

соответствующий метановому протону, двойной набор ароматических протонов и уширенный синглет в области 15 м.д. позволяющий отнести его протону при атоме азота формы 2б. Интегральные плотности пиков позволяют заключить о нахождении в растворе форм 2а и 2б в соотношении 20:80.



Существование в форме 2б обуславливается возможностью стабилизации за счет водородной связи между атомом водорода при атоме N(4) и атомом кислорода карбонильной группы. Соотношение в растворе 2а форм и 2б варьируется от 30:70 до 0:100, в зависимости от заместителей. Хотя некоторые из этих соединений были описаны ранее, подобная таутомерия в растворах соединений 1 в литературе описана не была и обнаружена в данной работе.

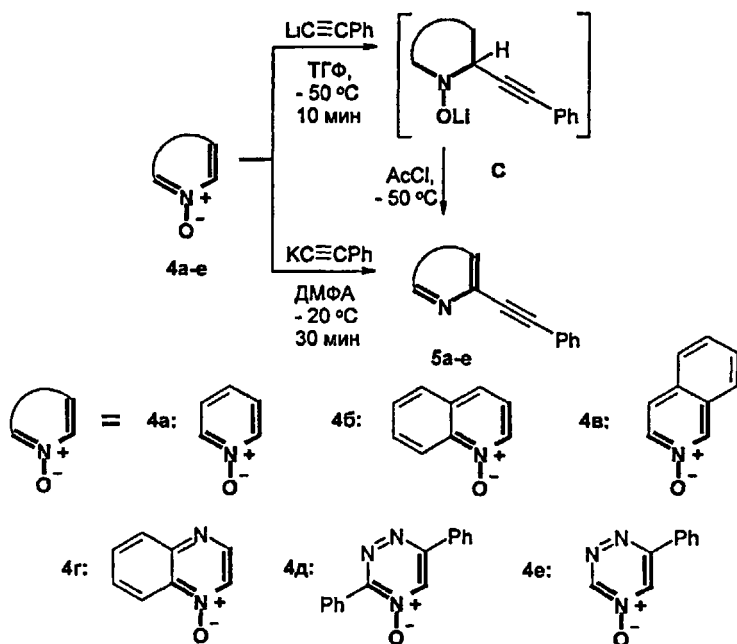
## 2. Прямое введение остатков ацетиленов в азины \*

На настоящий момент основным методом синтеза гетарилацетиленов являются реакции кросс-сочетания, заключающиеся в сочетании подходящего галогензамещенного гетероцикла с ацетиленами в присутствии палладиевых катализаторов. Недостатками этого метода являются труднодоступность подходящих исходных галогензамещенных гетаренов, а также высокая стоимость применяемых катализаторов. Поэтому возможность прямого введения ацетиленов в незамещенные гетарены очень привлекательна. Нам удалось разработать новый синтетический подход к этинилазинам, а именно, введение остатков ацетиленов в азиновое ядро напрямую в результате реакции нуклеофильного замещения водорода.

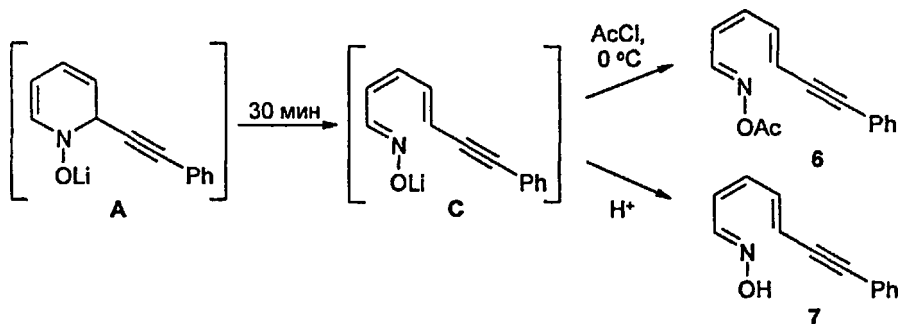
Реакции N-оксидов с использованием в качестве металлоорганических производных солей ацетиленов применимы для синтеза, как нами показано, широкого ряда этинилазинов. Установлено, что N-оксиды пиридина, хинолина, изохинолина, хиноксалина, 1,2,4-триазина 4а-е достаточно легко вступают в реакцию с ацетиленидными лития в тетрагидрофуране при - 50 °С с образованием промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов С, которые затем под действием ацилирующих агентов легко ароматизируются с образованием соответствующих этинилазинов 5а-е с выходами от 20% для пиридиноксида и до 70% для триазиноксидов. Строение полученных соединений было доказано на основании ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а также сравнением физико-химических свойств соединений 5а-г с описанными в литературе.

\* Раздел выполнен в Институте органической химии Польской Академии Наук, Варшава. Выражаю признательность профессору Мечиславу Макоше за постоянное внимание, помощь в работе и предоставленную возможность осуществления описанных исследований.





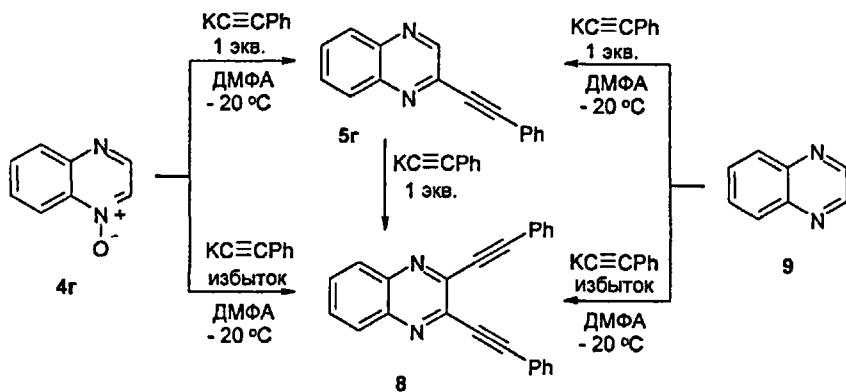
В случае пиридинооксида увеличение выдержки реакционной массы перед ацилированием или же повышение температуры приводит к образованию открыто-цепного продукта С, обработка которого ацетил хлоридом в последствии приводит к открыто-цепному продукту 6, а нейтрализация уксусной кислотой - к продукту 7. Но было установлено, что добавление ацилирующего агента сразу после смешения реагентов ведет к ароматическому продукту 5а.



Замена лития на калий при использовании солей ацетиленов вызывает изменение протекания реакции - образование ароматических продуктов 5 происходит самопроизвольно без добавления ацетил хлорида. Так нами было показано, что N-оксиды 4а-е легко реагируют с фенилацетиленом в сухом ДМФА в присутствии 2-3<sup>к</sup> кратного избытка трет-бутилата калия с

образованием этинилазинов **5a-e** с выходами 40-60 %. В результате реакции пиридиноксида в этих условиях протекает не раскрытие цикла, а авто-ароматизация. Для таких реакций постулируется E1cb-механизм (см. стр. 7). Акцепторный характер азотсодержащего цикла и ацетиленового заместителя делает протон у  $sp^3$ -гибридного атома углерода в  $\alpha$ -положении подвижным. Миграция этого протона приводит к аниону, который может ароматизовываться с отщеплением гидроксид-аниона, что и является движущей силой реакции. Полярный же растворитель способствует этой реакции, благодаря эффективной сольватации образующегося аниона. В случае же реакции с ацетиленидом лития из-за ковалентного характера связи O-Li, отщепление этой частицы представляется маловероятным, поэтому для быстрой и легкой ароматизации необходимо добавлять ацилирующий агент.

При проведении реакции с N-оксидом хиноксалина **4г** оказалось, что использование двойного избытка фенилацетилена обуславливает образование 2,3-дифенилэтинилхиноксалин **8**. Дальнейшие исследования показали, что обработка монозамещенного хиноксалина **5г** эквивалентом фенилацетилена в аналогичных условиях ведёт к дизамещенному хиноксалину **8** с выходом 50 %. Неожиданно оказалось, что сам хиноксалин **9**, не содержащий N-оксидной группы, в реакции с эквивалентом фенилацетилена дает продукт монозамещения **5г**, а с избытком фенилацетилена - продукт дизамещения **8** (выход 50%).

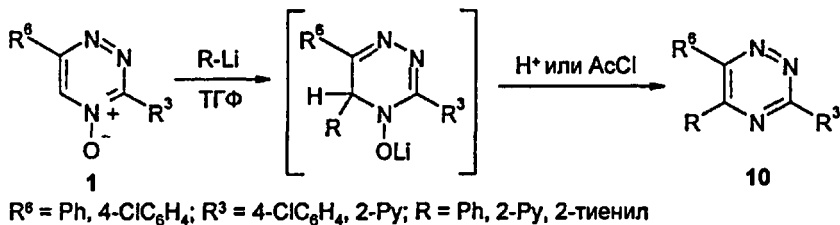


Таким образом, в случае хиноксалина нет необходимости в N-оксидной группе. Повторение реакций в условиях изоляции реагентов и растворителей от воздуха привело к значительным снижениям выходов, что позволяет предположить протекание ароматизации за счет окисления кислородом воздуха.

### 3. Взаимодействие с арил- и гетариллитием

Использование литиевых производных аренов в реакциях с 1,2,4-триазин-4-оксидами **1** также приводит к продуктам нуклеофильного замещения водорода- 5-арил-1,2,4-триазином **10**. При проведении реакций с литийорганикой  $\sigma^H$ -аддукты не выделялись, ацилирующий агент

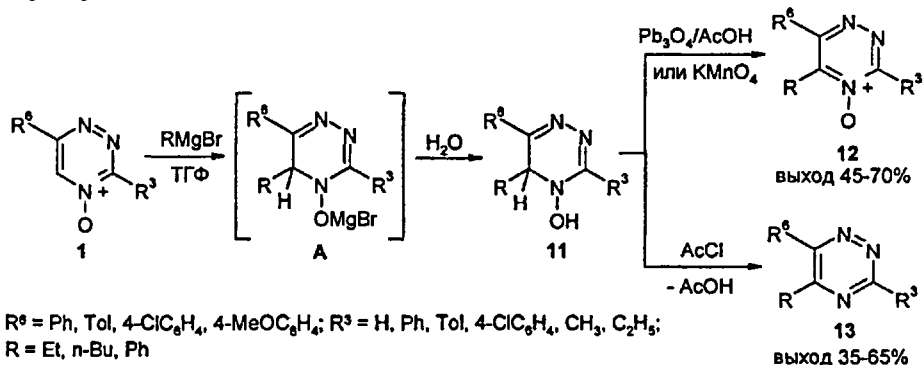
добавлялся непосредственно в реакционную массу. В качестве литийорганических реагентов использовались производные аренов — бензола, тиофена, пиридина.



Проведение этих реакций требует низких температур и тщательной изоляции от окружающей атмосферы (использование процедуры Шленка). Однако все равно, продукты реакции образуются, к сожалению, с небольшими выходами (10-30%). Далее будет показано, что более эффективным для введения в 1,2,4-триазиновый цикл алкильных и арильных остатков является использование реактивов Гриньяра.

#### 4. Взаимодействие 1,2,4-триазин-4-оксидов с реактивами Гриньяра

Как правило, N-оксиды в реакциях с реактивами Гриньяра используются в активированном виде - в виде их O-ацильных солей. Однако нами было обнаружено, что 5-незамещенные 1,2,4-триазин-4-оксиды **1** реагируют с реактивами Гриньяра без дополнительной активации при комнатной температуре в растворе ТГФ. В результате образуются стабильные  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукты **A**, которые могут быть выделены в «свободной» форме **11** с выходом 60-80% и охарактеризованы.



Стабильность  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов можно объяснить следующим образом. Во-первых, ковалентный характер связи O-Mg и проведение реакции в неполярном растворителе препятствуют как реализации авто-ароматизации по E1cb механизму (как это происходит в реакциях с натриевыми солями кетонов), так и протеканию обратной реакции с образованием исходных реагентов. Во-вторых, в образующихся  $\sigma$ -аддуктах протон при  $sp^3$ -гибридном атоме

углерода менее подвижен из-за положительного индуктивного эффекта алкильной группы, что также препятствует самопроизвольной ароматизации.

В случае реакции с **1,2,4-триазин-4-оксидами 1**, у которых свободно как 5, так 3 положение, присоединение протекает по положению 5 триазинового цикла. Это было доказано существенным различием всех физико-химических характеристик (включая ЯМР-спектры) выделенных  $\sigma^H$ -аддуктов и изомерных им **4-гидрокси-3-этил-3,4-дигидро-1,2,4-триазинов**, полученных альтернативным методом. Учитывая, что присоединение реактива Гриньяра можно считать необратимым процессом, полученные результаты подтверждают ранее выдвинутое предположение о кинетическом контроле нуклеофильной атаки в положение 5, в противоположность атаке по положению 3, которая протекает, как было установлено, в условиях термодинамического контроля.

Следующая стадия - ароматизация полученных аддуктов - может быть реализована двумя способами. Первый - окислительная ароматизация, для которой подходят, как было найдено, две альтернативные окислительные системы: либо свинцовый сурик в уксусной кислоте, либо перманганат калия в ацетоне; в результате образуются 5-замещенные 1,2,4-триазин-4-оксиды 12. Реакция представляет собой процесс дегидрирования  $\sigma^H$ -аддукта, который можно описать как формальное отщепление двух протонов и пары электронов. Второй путь - дезоксигенативный, для осуществления которого аддукты обрабатывались ацетил хлоридом. После чего, в результате последовательного 0-ацилирования и отщепления молекулы уксусной кислоты, образуются 5-замещенные 1,2,4-триазины 13.

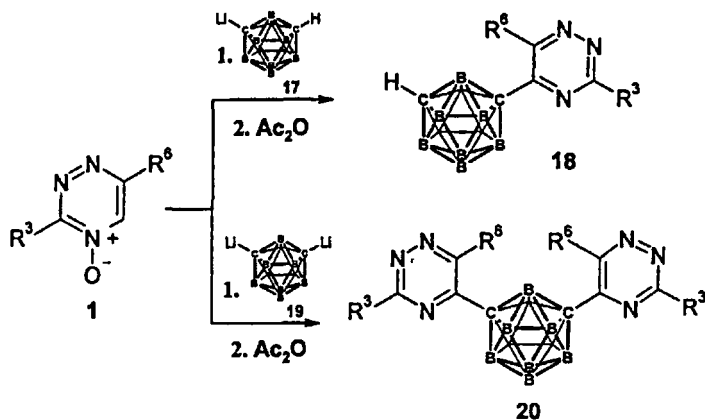
## 5. Введение в триазиновый цикл карборанового каркаса и его модификация

В этой работе для реакций  $S_N^H$  в **азин-N-оксидах** нами впервые в качестве металлоорганических нуклеофилов были применены литийкарбораны. Это позволило осуществить прямое введение карборанового каркаса в 1,2,4-триазины.

Так, 1,2,4-триазин-4-оксиды 1 легко вступают в реакцию с **1-литий-2-фенил-орто-карбораном 14** и **1-литий-орто-карбораном 15** в тетрагидрофуране при низких температурах с образованием  $\sigma^H$ -аддуктов А. Выделить и охарактеризовать промежуточные аддукты в свободном виде достаточно трудно, поскольку они неустойчивы и легко самопроизвольно ароматизируются с отщеплением молекулы воды и образованием соответствующего 1,2,4-триазинилкарборана 16. Такая легкая ароматизация образующихся аддуктов с карбораном неудивительна, поскольку карборановый каркас является сильным электроноакцептором, что приводит к значительному повышению подвижности водорода, связанного с  $sp^3$ -гибридным атомом углерода и легкому элиминированию молекулы воды.

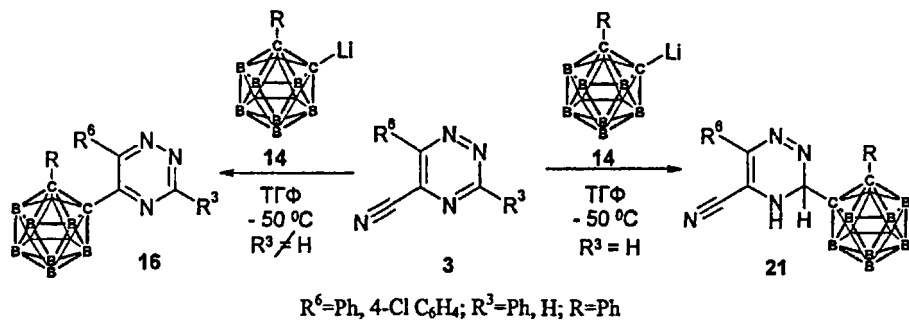
Еще легче ароматизация протекает при использовании мягких ацилирующих агентов, в качестве которых использовались диметилкарбамоилхлорид или уксусный ангидрид. В этом случае  $\sigma^H$ -аддукты не выделялись, ацилирующий агент добавлялся непосредственно в реакционную массу. Таким образом, был синтезирован широкий ряд ранее неопisanного класса соединений триазинилкарборанов 16 с выходами 20-55%.





Использование двойного избытка *трем*-BuLi и 1,2,4-триазин-4-оксида 1 с последующей обработкой реакционной массы уксусным ангидридом приводит к 1,7-бистриазинил-метакборану 20. Строение последнего также было подтверждено методом ПСА.

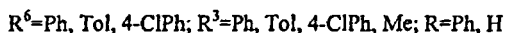
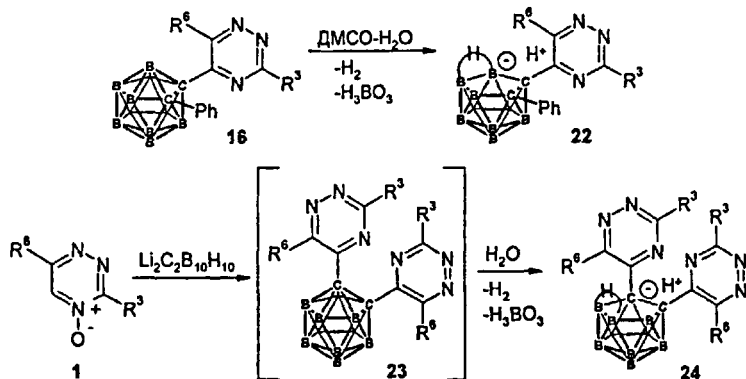
Для доказательства строения 1,2,4-триазинилкарборанов 16 был осуществлен их альтернативный синтез путем *ipso*-замещения цианогруппы в 5-циано-1,2,4-триазине 3.



Интересным результатом стало то, что в случае 3-незамещенного 5-циано-1,2,4-триазина 3 вопреки ожиданиям происходит не замещение цианогруппы, а присоединение карборана в положение 3 цикла с образованием устойчивых аддуктов - 5-циано-3,4-дигидротриазинилкарборанов 21. Их строение было доказано на основании  $^1\text{H}$  ЯМР спектров, в которых, кроме сигналов ароматических протонов и протонов карборана, наблюдается сигнал протона при  $sp^3$ -гибридном углероде и уширенный синглет в слабом поле, и ИК-спектров, которые подтверждают наличие в молекуле цианогруппы. Причиной атаки по положению 3 скорее являются стерические затруднения. Объемная молекула карбораниллития, несущая отрицательный заряд по всей поверхности молекулы из-за электростатического отталкивания с цианогруппой не может достаточно легко подойти для нуклеофильной атаки.

Объединение электроакцепторного триазинового цикла и карборанового каркаса не проходит даром для последнего – его свойства значительно изменяются. При снятии спектров  $^1\text{H}$  ЯМР триазинилкарборанов **16** в растворе  $\text{DMCO-d}_6$  было неожиданно обнаружено их медленное превращение в новые соединения, которые оказались продуктами реакции деборирования – 7-(1,2,4-триазин-5-ил)-8-фенил-7,8-дикарба-*nido*-ундекаборанами **22**. Реакция деборирования триазинилкарборанов **16** протекает очень легко уже при их непродолжительном нагревании во влажном (менее 5 об. % воды)  $\text{DMCO}$ . За этим процессом оказалось удобным наблюдать с использованием  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. При этом характеристичными сигналами в спектрах являются сильнополюсный сигнал ( $-2.75\text{--}2.85$  м.д.) мостикового водорода и слабополюсный сигнал (10 м.д.) «кислого» протона. Более того, подтверждением протекания реакции деборирования является регистрация в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сигнала молекулярного водорода, который выделяется в ходе этой реакции. Сигнал с таким же химическим сдвигом (4.61 м.д.) был зарегистрирован в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре  $\text{DMCO-d}_6$  после пропускания газообразного водорода. Было установлено, что при комнатной температуре деборирование в  $\text{DMCO-d}_6$ , содержащем 5%, воды полностью протекает менее чем за сутки. Нагревание реакционной массы или увеличение концентрации воды до 20% резко увеличивает скорость реакции. Легкость протекания реакции деборирования триазинилкарборанов объясняется высокими электроакцепторными свойствами 1,2,4-триазинового цикла, т.к. облегчает нуклеофильную атаку молекулы воды на соседний с атомом углерода атом бора. Аналогичные наблюдения встречаются в литературе для карборанов, несущих другие электроакцепторные заместители (карбонил, алкоксикарбонил и другие).

Введение в *орто*-карборан двух остатков 1,2,4-триазина приводит к тому, что бис-(1,2,4-триазинил)-карборан практически не может быть выделен в *closo*-форме. Образующийся в результате реакции 1,2,4-триазин-4-оксида **1** с дилитий-*орто*-карбораном, полученным из *орто*-карборана и двойного избытка *трет*-бутиллития, 1,2-бис(1,2,4-триазин-3-ил)-1,2-дикарба-*closo*-додекаборан **23** сразу превращается в ходе выделения в 7,8-бис[3-фенил-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-ил]-7,8-дикарба-*nido*-ундекаборан **24**.



Окончательным подтверждением протекания деборирования стал рентгено-структурный анализ одного из продуктов.

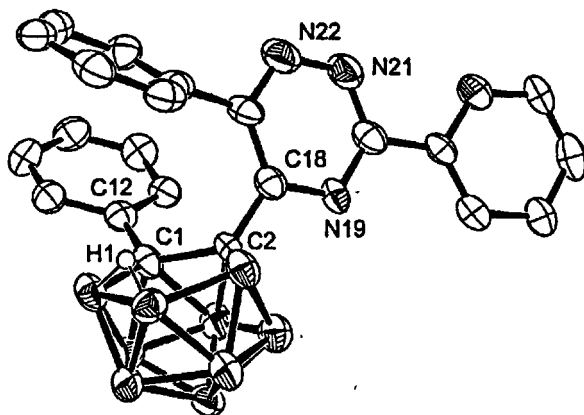
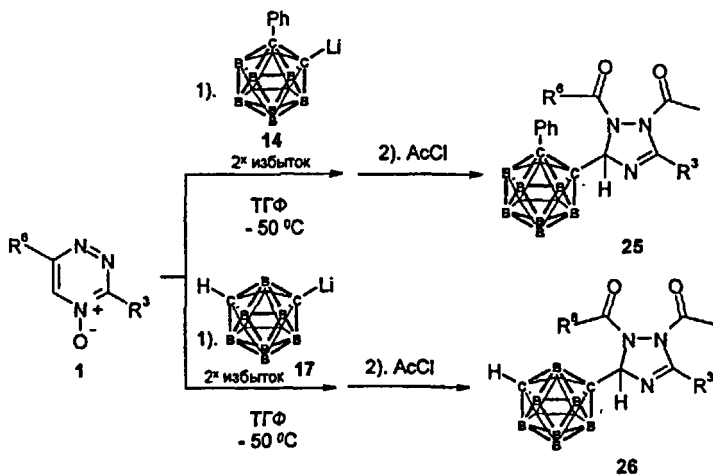


Рис. 2. Кристаллическая структура деборированного триазилилкарборана 22

### 6. Трансформация триазинового цикла в реакциях с литийкарборанами

В ходе исследований реакций **1,2,4-триазин-4-оксидов** 1 с литийкарборанами неожиданно было обнаружено, что в случае замены ацилирующего агента на более жесткий - ацетил хлорид, образуются не ожидаемые продукты нуклеофильного замещения водорода 16. Рентгено-структурный анализ одного из полученных продуктов вместе с остальными данными ( $^1\text{H}$  ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа) позволил приписать ему структуру **1-(2-ацетил-3-толил-1-толуоил-1,2,4-триазолин-5-ил)-2-фенил-орто-карборана** 25 (рис. 3).





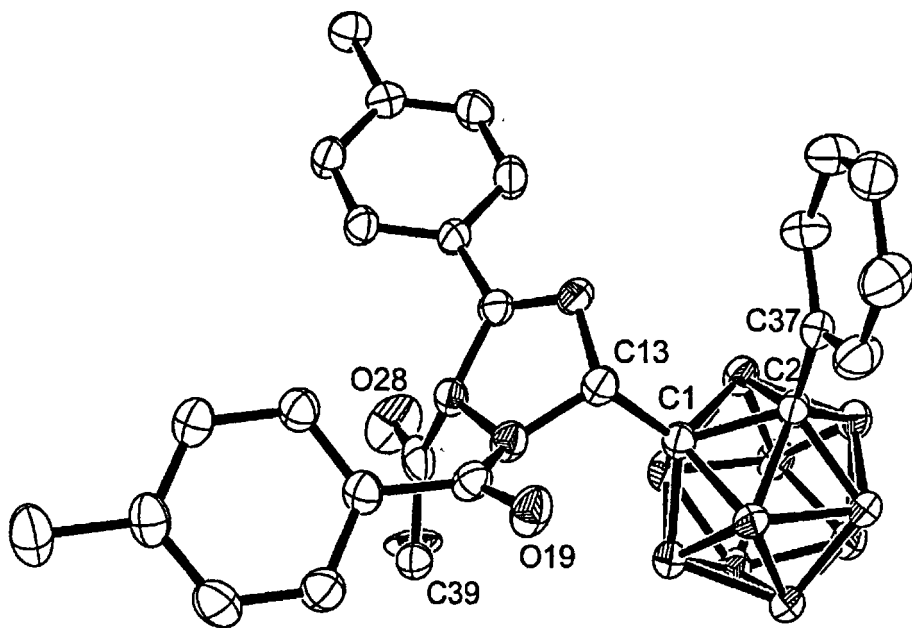
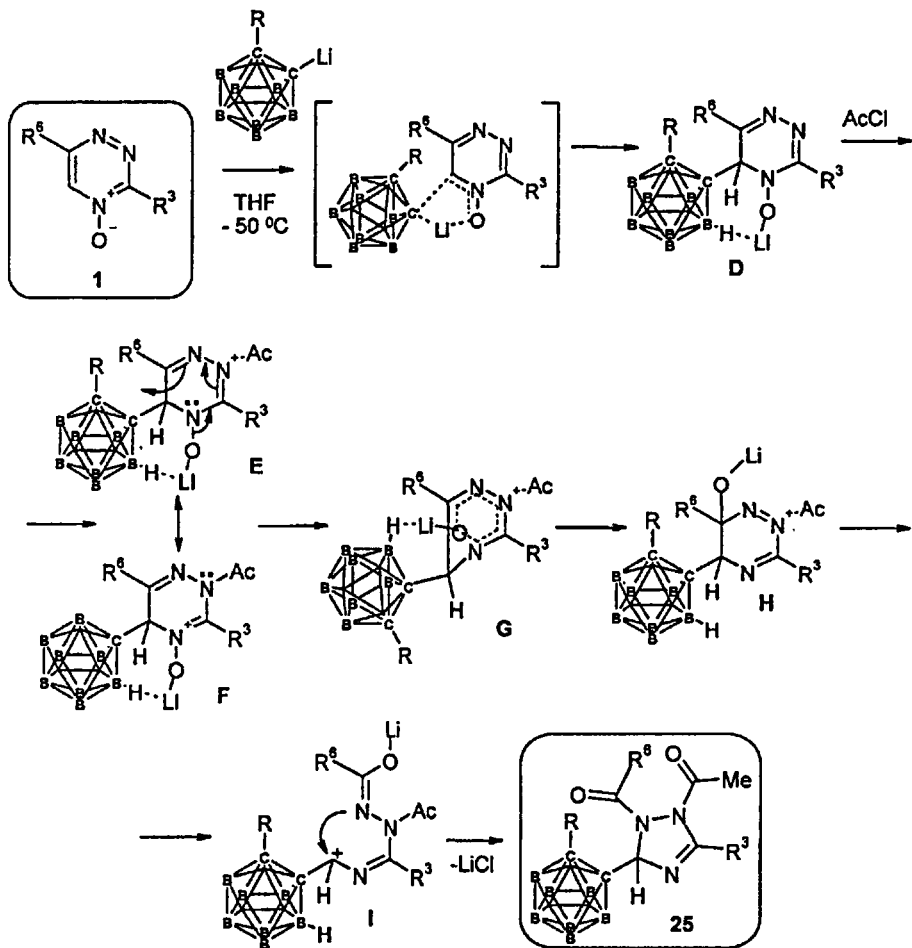


Рис. 3. Кристаллическая структура триазолинилкарборана 25

Было установлено, что для протекания реакции **1,2,4-триазин-4-оксидов** **1** с литийкарборанами по пути трансформации в триазолиновый цикл с образованием 1,2,4-триазолинилкарборанов **25**, **26** необходимы следующие условия: а) ацетил хлорид в качестве ацилирующего агента; б) 1.5-2-х кратный избыток литийкарборана. Учитывая факты, что подобная трансформация наблюдается только для реакций с литийкарборанами, можно предположить механизм, включающий в себя образование промежуточного  $\sigma^H$ -аддукта **D** в результате присоединения литийкарборана к 1,2,4-триазину, дальнейшее превращение **E**  $\rightarrow$  **H** как сигматропный сдвиг частицы OLi, протекающий через переходное состояние **G**, и последующий разрыв **C-5-C-6-связи**, приводящий к открыто-цепному интермедиату **I**, в котором отрицательный заряд на атоме углерода, связанном с карбораном, стабилизируется за счет отрицательного индуктивного эффекта последнего. Наконец, нуклеофильная атака этого углерода на атом азота приводит к конечному триазолину **25**.



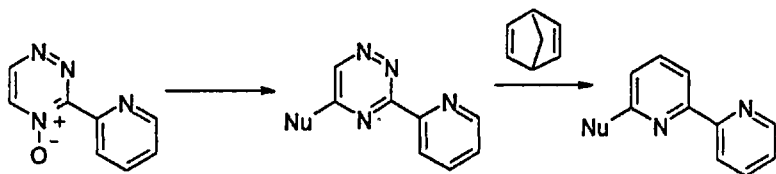
Было установлено, что реакция протекает одинаково как с *орто*-, так и с *метта*-карборанами.

Следует подчеркнуть, что описанная трансформация представляет собой первый пример процесса превращения азинового цикла, включающего разрыв C,C-связи, а не C,N-связи.

## 2. Оригинальная стратегия синтеза функционализированных би- и терпиридинов и их азааналогов

Разработанные в ходе работы методы функционализации азидов легли в основу оригинальной стратегии синтеза различных соединений би- и терпиридинового ряда,

основанной на последовательном введении в 1,2,4-триазиновый цикл различных заместителей в результате реакций нуклеофильного замещения водорода и дальнейшего превращения триазинового цикла в пиридиновый. Данный подход выглядит привлекательным из-за возможности широкого варьирования заместителей, связанных с гетероциклом С,С-связью. Тем более, если учесть, что исходные субстраты - **3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-4-оксиды 26** и **бис(1,2,4-тризин-4-оксид-3-ил)пиридины 30** доступны, благодаря разработанным ранее методам их синтеза.



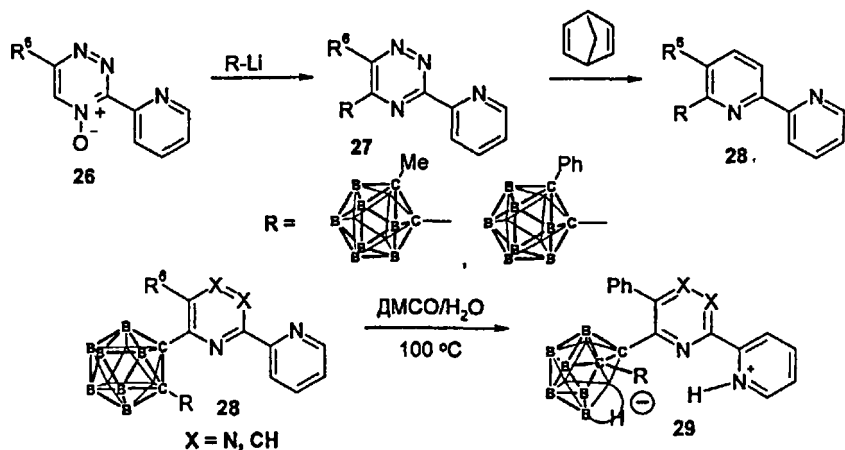
Анализ выявленных закономерностей протекания реакций показал, что наиболее привлекательными нуклеофильными агентами для такого подхода являются литийкарбораны и соли ацетиленов. Так, реакцией **3-пиридил-1,2,4-триазин-4-оксидов** с литиевыми производными орто-карборанов в описанных выше условиях были получены **5-карборанил-3-пиридил-1,2,4-триазины 27**, которые представляют, с точки зрения их координационных свойств, самостоятельный интерес как азааналоги бипиридина. С другой стороны, электрооакцепторные свойства карборанового и пиридинового фрагментов облегчают реакцию Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями. Действительно, триазирилкарбораны **27** легко реагируют с норборнадиеном с образованием бипиридинов **28**, несущих остаток карборана. Стоит подчеркнуть, что получение данных соединений другими известными методами выглядит крайне проблематично.

Как было показано выше, карборановый фрагмент в триазирилкарборанах **27** легко вступает в реакции деборирования уже при растворении во влажном ДМСО. Однако, переход от триазина ( $X = N$ ) к пиридину ( $X = CH$ ) снижает электрооакцепторность гетероцикла. Как результат, наблюдается резкое снижение скорости реакции деборирования. Бипиридилкарбораны **28** теряют бор только после нагревания во влажном ДМСО в течение суток.

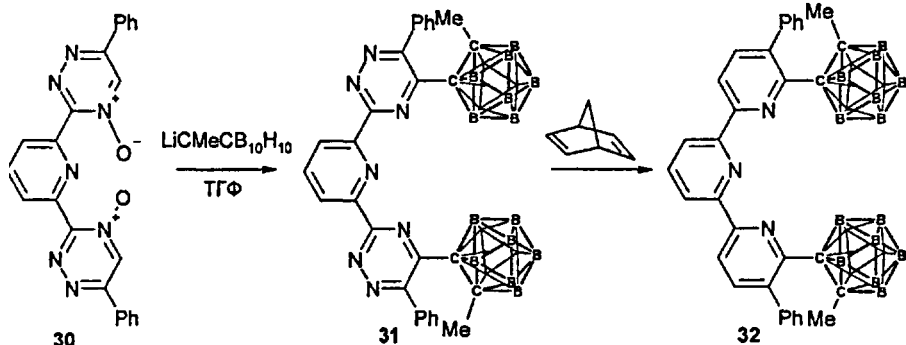
Палладиевые комплексы пиридилтриазирилкарборанов **27** показали каталитическую активность в реакциях сополимеризации олефинов с монооксидом углерода. При этом скорость полимеризации была сравнима с известными ранее катализаторами на основе бидентатных фосфиновых лигандов и составила около 1,5 кг на г Pd в час\*. Катализаторы на основе лигандов подобной структуры ранее не использовались в чередующейся сополимеризации олефинов с монооксидом углерода, поэтому их синтез и исследование каталитических особенностей представляет как научный, так и практический интерес.

\* Выражаю благодарность профессору Г.П. Белову и его группе (Институт проблем физической химии, Черноголовка) за проведенные исследования каталитической активности.

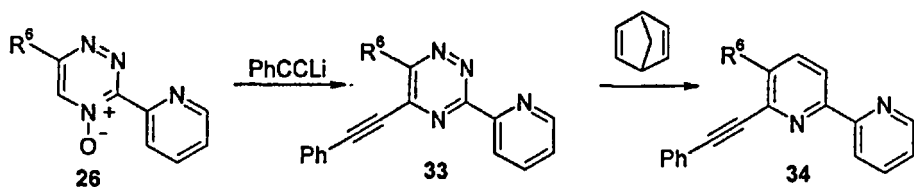
20



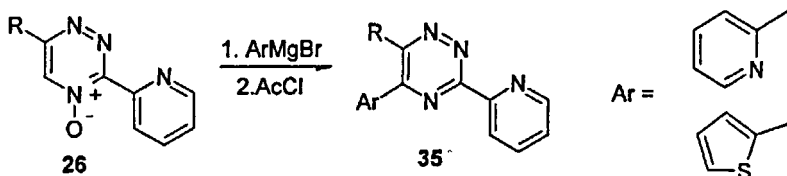
Аналогичный подход был реализован и для синтеза **6,6''-бискарборанилтерпиридинов** 32. В этом случае реакцией **бистриазинилпиридин-*N,N'*-диоксида** 30 с метил-*орто*-карбораном был получен бис (карборанилтриазинил)-пиридин 31 - азааналог карборансодержащего терпиридина 32. Дальнейшее нагревание в толуоле с норборнадиеном дало желаемый бискарборанилтерпиридин 32.



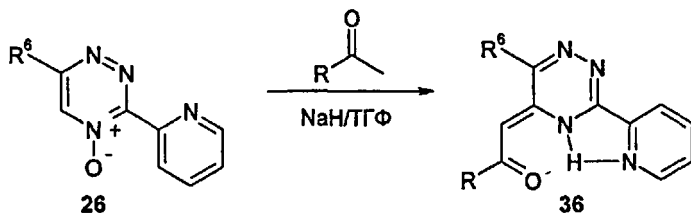
Предложенная стратегия синтеза оказалась приемлемой и при использовании фенилацетилена в качестве нуклеофила. В результате цепочки реакций, описанной выше, были получены сначала **3-(пиридил-2)-5-фенилэтинил-6-фенил-1,2,4-триазин** 33, а затем и ацетиленовый аналог бипиридина 34. Однако, в отличие от карборановых аналогов, для превращения этинилтриазина в этинилбипиридин требуется более продолжительное кипячение в толуоле.



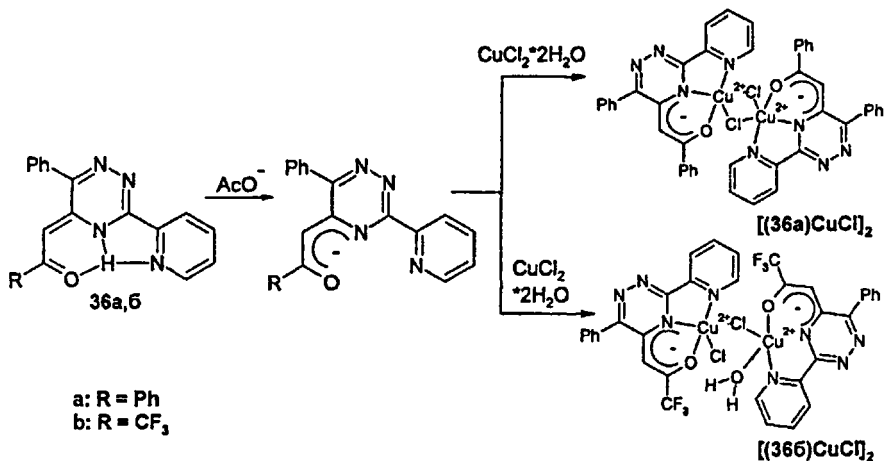
Использование реактивов Гриньяра для реализации предложенной стратегии синтеза также оказалось приемлемым. Для этих целей были взяты 2-бромпиридин и 2-бромтиофен, которые были источником соответствующих мапшйорганических соединений. Использование в качестве субстрата **3-пиридил-1,2,4-триазин-4-оксида** 26 позволило в этом случае получить гетероциклические ансамбли 35 на основе **1,2,4-триазина**. Дальнейшая реакция циклоприсоединения дала соответствующие би- и терпиридины с уникальным расположением ароматического заместителя в центральном кольце. Стоит отметить, что мы применили не совсем обычную методику получения реактивов Гриньяра - непосредственно во время реакции, добавлением металлического магния к смеси триазиноксида и бромгетарена в ТГФ.



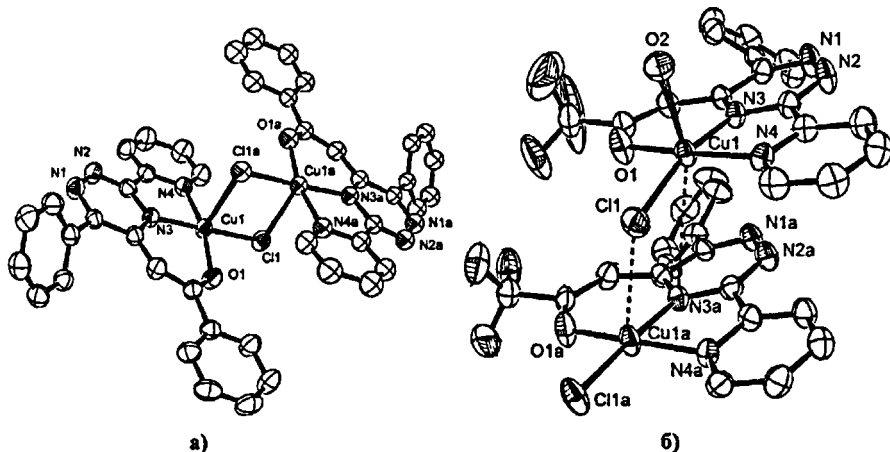
Применение разработанного метода введения в **1,2,4-триазин-4-оксиды** кетонов (ацетофенонов, трифторацетона) в результате дезоксигенативного замещения водорода позволило получить новый тип лигандов **5-ацилметилден-3-(2-пиридил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазинов** 36. По данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии эти соединения находятся в растворе исключительно в енаминной форме, что можно объяснить дополнительной стабилизацией за счет внутримолекулярных водородных связей. Такое строение молекулы делает невозможным протекание описанной выше реакции Дильса-Альдера. Действительно, нам, к сожалению, не удалось реализовать трансформацию триазинового цикла в пиридиновый.



В результате исследований комплексообразования было установлено, что полученные ацилметилентриазины 36 выступают как тердентатные лиганды в реакциях с  $\text{CuCl}_2$ , образуя биядерные металлокомплексы димерного строения.



Рентгеноструктурный анализ кристаллов полученных комплексов показал, что геометрия супрамолекулы изменяется в зависимости от заместителей. В случае 5-бензоилметил-3-(2-пиридил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазина 36а комплекс имеет структуру centrosymmetric димера (рис. 4, а). Замена бензоильной группы на трифторацетильную существенно изменяет структуру комплекса. Он остается биядерным димером, в котором плоскости, образованные пиридиновым, триазиновым кольцами, остатком трифторацетона и атомом меди каждого из мономеров параллельны друг другу и практически зеркальны друг другу (рис. 4, б).



**Рис. 4.** Кристаллическая структура комплекса [(36а)CuCl]<sub>2</sub> (а) и [(366)CuCl]<sub>2</sub> (б)

Строение комплексов и расположение молекул в кристаллической решетке позволяют ожидать от таких соединений свойств молекулярных магнетиков.

## ВЫВОДЫ

1. В результате работы показано, что металлоорганические соединения (реактивы Гриньяра, литиевые и калиевые соли ацетиленов, литиевые производные карборанов, калиевые или натриевые соли кетонов) являются активными нуклеофилами в реакциях нуклеофильного замещения водорода в ряду **азин-N-оксидов** - удобным в препаративном плане подходе к целенаправленной функционализации азинов.

впервые показано, что в азиновое ядро можно вводить остатки ацетиленов в одну стадию реакцией дезоксигенативного замещения водорода **азин-N-оксидов** с соответствующими литиевыми или калиевыми производными ацетиленов;

предложен не имеющий аналогов метод прямого введения в азиновый цикл остатков *орто*- и *мета*- карборанов в результате реакции **азин-N-оксидов** с литийкарборанами;

найлены простые методы прямого введения кетонных и алкильных фрагментов в 1,2,4-триазиновый цикл при взаимодействии **1,2,4-триазин-4-оксидов** с натриевыми солями кетонов и реактивами Гриньяра;

2. Установлено, что характер протекания реакции зависит от природы металла:

- в случае калиевых производных кетонов или ацетиленов связь углерод-калий в нуклеофиле носит ионный характер, в реакцию с азин-N-оксидами вступает стабилизированный карбанион, связь кислород-металл в промежуточном  **$\sigma$ -аддукте** легко диссоциирует, что приводит к легкой авто-ароматизации  **$\sigma$ -аддуктов** путем дегидратации по **E1cb** механизму с образованием соответствующих замещенных азинов;

- ароматизация  $\sigma$ -аддуктов магнийорганических и литийорганических (литийарены, С-литийкарбораны, литиевые производные ацетиленов) соединений с **азин-N-оксидами** возможна лишь при использовании ацилирующих агентов элиминированием молекулы карбоновой кислоты;

3. Открыт новый тип трансформации **1,2,4-триазинового** цикла в результате реакции **1,2,4-триазин-4-оксидов** с литийкарборанами, включающей в себя разрыв C-C связи и приводящей к образованию 1,2,4-триазолинилкарборанов.

4. На основе проведенных исследований была разработана новая стратегия синтеза функционализированных **би- и терпиридинов – перспективных** лигандов для координационной химии, включающая синтез **3-пиридил-1,2,4-триазин-4-оксидов**, последующее введение в триазиновый цикл остатков ацетиленов, карборанов юга подходящих гетаренов реакцией  $S_N^H$  и, наконец, превращение триазинового цикла в пиридиновый реакцией Дильса-Альдера с норборнадиеном. Основное преимущество предложенного подхода связано с возможностью легкого варьирования заместителей при использовании различных исходных кетонов в реакциях  $S_N^H$ , что позволяет управлять архитектурой получаемых полиядерных металлокомплексов.

5. Показано, что функционализированные **1,2,4-триазиновые** аналоги би- и терпиридинов представляют самостоятельный интерес как лиганды для переходных металлов. **5-Ацилметил-3-пиридил-1,2,4-триазины** выступают как тридентатные лиганды, образуя полиядерные комплексы с Cu(II) димерного строения.

6. Обнаружена каталитическая активность палладиевых комплексов триазинилкарборанов в реакциях сополимеризации олефинов с монооксидом углерода.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

*Статьи:*

1. D. N. Kozhevnikov, A. M. Prokhorov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, Auto-aromatization of the a<sup>H</sup>-adducts of 1,2,4-triazine 4-oxides with carbanions in reactions of nucleophilic substitution of hydrogen // *Mendeleev Communications*. - **2000**. - P. 227 - 228.
2. Д. Н. Кожевников, А. М. Прохоров, И. С. Ковалев, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин. Реакции SN<sup>H</sup> пиазин-1-ОКСИДОВ И 1,2,4-триазин-4-оксидов с СН-активными соединениями // *Изв. АН. Серия Хим.* - 2003. - № 7, С. 1504-1510.
3. А. М. Прохоров, Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин. Нуклеофильное замещение или 1,3-диполярное циклоприсоединение в реакциях цианамидов с 4-арилпириимидин-1-оксидами // *Изв. АН. Серия Хим.* - **2003**. - № 5, С. 1131-1133.
4. O.N. Chupakhin, A.M. Prokhorov, D.N. Kozhevnikov, V.L. Rusinov, V.N. Kalinin, V.A. Olshevskaya, I.V. Glukhov. M.Yu. Antipin. 1,2,4-Triazinylcarboranes: a new approach to the synthesis and the crystal structures of 1-(3,6-ditolyl-1,2,4-triazin-5-yl)-2-phenyl-1,2-dicarba-closo-dodecaborane and 1,7-bis[6-phenyl-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-triazin-5-yl]-1,7-dicarba-closo-dodecaborane // *Mendeleev Communications*. - **2003**. — P. 165-167.
5. А. М. Прохоров, Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Aromatic nucleophilic substitution in 1,2,4-triazine 4-oxides with Grignard reagents. // *Polish J. Chem.* - 2003. - P. 1157-1161.
6. А.М. Прохоров, А.А. Шумкова, М.М. Устинова, Д.Н. Кожевников, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин Введение в 1,2,4-триазины фторалкильных фрагментов // *Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая* - **2003**. - № 3 (23), С. 82-84
7. А.А. Шумкова, А.М. Прохоров, В.Н. Кожевников, Д.Н. Кожевников, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, Реакции трансформаций цикла- 1,2,4-триазин-4-оксидов, инициируемые атакой нуклеофилов. // *В сб. «Достижения в органическом синтезе»*, ред. О.Н. Чупахин и Ю.Ю. Моржерин, Екатеринбург, УрО РАН. - 2003. - С. 203-213.

*Тезисы докладов на конференциях:*

8. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Kozhevnikov D.N., Prokhorov A.M. Nucleophilic substitution of hydrogen vs 1,3-dipolar cycloaddition in reactions of azine N-oxides with cyanamide. // XXth European Colloguium on Heterocyclic Chemistry, Stockholm, Sweden, 2002. - P. 34.
9. Прохоров А.М., Кожевников Д.Н.. Два пути реакции азин<sup>^</sup>-оксидов с цианамидом // Тез. докл. V научной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург. - 2002. - С. 365.
10. Прохоров А.М., Шумкова А.А., Кожевников Д.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Б.Кёниг. Новые лиганды - 5-ароилметил-1,2,4-триазины: димерные комплексы с Си (II) на их основе // Тез. докл. XVII Менделеевского съезда по общ. и прикл. химии, Казань. - 2003. - С. 197.