

На правах рукописи



**Тюрин Роман Вениаминович**

**СИНТЕЗ *ОРТО*- И *ПЕРИ*-АННЕЛИРОВАННЫХ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ  
1,5-НАФТАЛИНДИОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Ростов-на-Дону**

**2005**

Работа выполнена в отделе химии гетероциклических соединений НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета

Научный руководитель      доктор химических наук, профессор  
**Межерцкий Валерий Владимирович**

Официальные оппоненты    доктор химических наук, профессор, СГУ  
**Боровлев Иван Васильевич**

кандидат химических наук,  
научный сотрудник, ЮНЦ РАН  
**Шепсленко Евгений Николаевич**

Ведущая организация        Кубанский государственный технологический университет

Защита состоится "09" декабря 2005 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212 208 14 в НИИ физической и органической химии РГУ по адресу 344090, г Ростов-на-Дону, пр Стачки, 194/2, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РГУ (ул Пушкинская, 148)

Автореферат разослан 8 ноября 2005 года

Ученый секретарь диссертационного совета

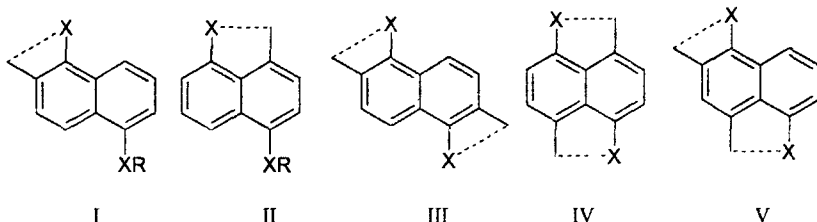
доктор химических наук, профессор



И Д Садеков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Полиядерные *орто*- и *пери*-аннелированные гетероциклические соединения благодаря характерным свойствам, появляющимся у них за счет аннелирования, являются важными объектами как для изучения и решения фундаментальных проблем органической химии, так и в плане поиска новых люминесцентных, хромофоров и других материалов, используемых в качестве рабочих веществ в запоминающих устройствах, молекулярных переключателях, хемосенсорах и т.п. Своеобразной матрицей для построения таких соединений может стать структура 1,5-нафталиндиола, что обусловлено специфическим расположением гидроксигрупп, когда *пара*-положение к одной одновременно является *пери*-положением для другой, благодаря чему при взаимодействии его с электрофильными реагентами различной природы могут получаться сразу *орто*- или *пери*-аннелированные гетероциклы, либо их потенциальные *орто*- или *пери*-гидроксизамещенные карбонильные предшественники. Эта структурная особенность 1,5-нафталиндиола предполагает возможность «сборки» на его молекулярном «каркасе» моно-*орто*-, моно-*пери*-, бис-*орто-орто*-, бис-*пери-пери*- и смешанных бис-*орто-пери*-аннелированных гетероциклических систем (I-V).



В настоящее время прямой синтез гетероциклических соединений из 1,5-нафталиндиола и его производных представлен лишь отдельными примерами, а строение продуктов, особенно в ранних работах, зачастую можно считать скорее постулированным чем строго доказанным.

**Цель работы.** Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования стало изучение возможности построения новых моно- и бис- *орто*- и *пери*-аннелированных гетероциклических систем из 1,5-нафталиндиола и его производных.

**Научная новизна.** При получении 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиола выделено новое вещество - 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-нафтохинон – *трет*-бутильный аналог природного юглона.

Изучены реакции 1,5-нафталиндиола и его производных с  $\beta$ -дикарбонильными и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными соединениями в условиях кислотного катализа и получены новые производные бензо[с]кумарина, дигидробензо[с]кумарина и солей нафто[1,2-*b*]пиридия.

Обнаружено, что гидрированное  $\alpha$ -пироновое кольцо легко подвергается аминолизу в отличие от  $\alpha$ -пиронового кольца, содержащего двойную связь.

Разработан новый путь достройки *периданнелированного* фуранового гетерокольца, основанный на реакции амина с альдегидами с производными 1,5-нафталиндиазола содержащими блокирующими заместителями в положениях 2 и 6. Показано, что в условиях описанной выше реакции 1,5-нафталиндиазол и его монометиловый эфир образуют моно-*орто* и бис-*орто-орто*-замещенные основания Манниха.

Обнаружено, что непосредственное взаимодействие 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиазола с ароматическими альдегидами приводит к образованию молекулярных комплексов.

Наилучше в присутствии триэтиламина ариленмалонодинитрилы реагируют с 5-метокси-1-нафтолом и 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиазолом, образуя моно-*орто*- или моно-*периданнелированные* гетероциклические системы, соответственно.

Получен ряд новых производных нафталина, содержащих *периданнелированную* гидроксикарбонильную группировку – ключевых соединений в синтезе *периданнелированных* гетероциклов.

Методом рентгеноструктурного анализа исследованы особенности пространственного строения 6-ацетил-5-гидроксиапто[1,8-*bc*]фурана и изучена возможность его использования в синтезе бис-*периданнелированных* гетероциклов.

Обнаружены необычные многоступенчатые превращения 5-гидрокси-4,8-ди-*трет*-бутил-2-арил-2,1,1-напто[1,8-*bc*]фуранов в условиях реакции Пехмана.

**Практическая значимость.** Большинство найденных реакций имеет препаративную значимость и позволяет синтезировать ранее неизвестные производные нафталина, являющиеся интересными объектами для физико-химических и биологических исследований.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты работы были представлены стендовыми докладами на следующих конференциях и симпозиумах: IV Всероссийском семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия и томография), Ростов-на-Дону, 1999; школе молодых ученых “Органическая химия в XX веке”, Звенигород, 26-29 апреля, 2000; 1-й Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коса, Суздаль, 19-23 сентября, 2000; X Всероссийской конференции “Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов” посвященной 75-летию химического факультета СГУ, Саратов, 20-24 сентября, 2004; VII Всероссийском семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия и томография), Ростов-на-Дону, 6-9 сентября, 2004. По материалам работы опубликованы 4 статьи в российских и зарубежных журналах.

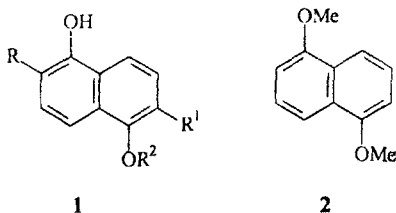
**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. В первой главе обобщены сведения о химии 1,5-нафталиндиазола и его эфиров. Вторая глава содержит результаты собственных исследований автора. Третья глава – экспериментальная часть.

Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, содержит 63 схемы, 6 таблиц и 20 рисунков. Библиография насчитывает 90 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Исходные вещества.

Исходными веществами для проведения задуманного исследования стали 1,5-нафталиндиол **1a** его монометилловый **1b** и диметилловый **2** эфиры 2,6-дизамещенные производные 1,5-нафталиндиола **1c, d** и 2-бром-5-метокси-1-нафтол **1e**.



**1**, R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**b**), R=R<sup>1</sup>=t-Bu, R<sup>2</sup>=H (**c**), R=R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H (**d**), R=Br, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**e**)

При получении 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиола **1c** помимо него было выделено новое вещество, описание которого отсутствовало в оригинальной работе. На основании спектральных данных ему была приписана структура 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-нафтохинона **3** – *трет*-бутильного аналога природного юглона. Нафтохинон **3** легко образуется в результате окисления нафтола **1c** при стоянии на воздухе и еще быстрее при нагревании его растворов в органических растворителях.

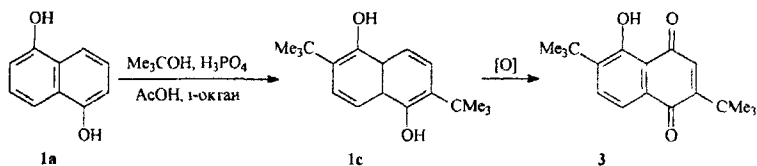
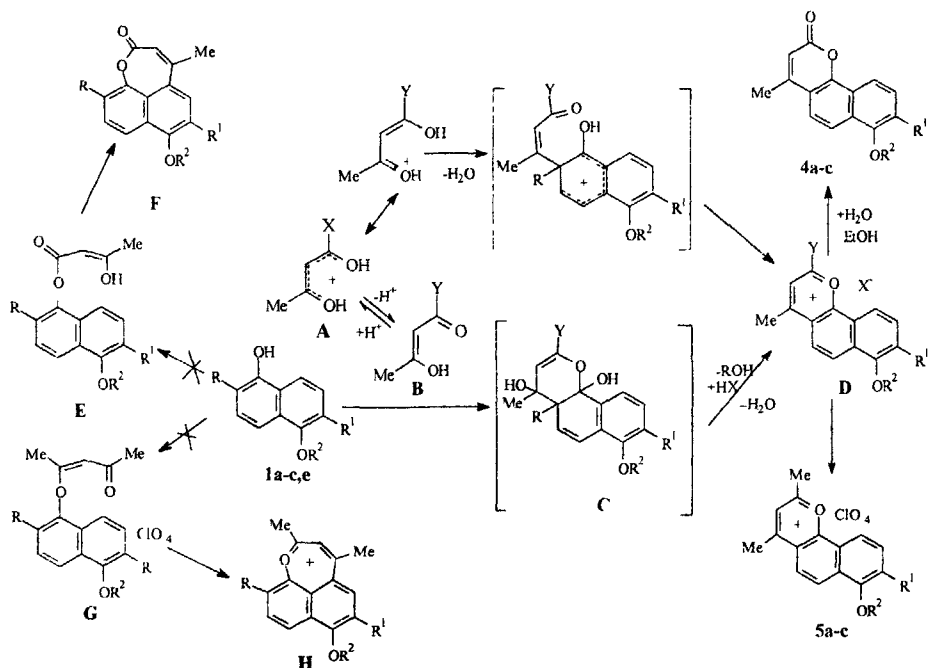


Схема 1

## 2. Изучение возможности построения аннелированных гетероциклов (I-V) из 1,5-нафталиндиола и его производных **1a-e**, **2**.

### 2.1. Конденсации с β-дикарбонильными соединениями.

Изучены реакции 1,5-нафталиндиола и его производных **1a-e** с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром в условиях кислотного катализа. Предполагается, что одним из возможных результатов взаимодействия компонентов может стать образование *перу*-аннелированных производных оксепина **F** и **H**, которое не учитывалось в ранних работах посвященных этим реакциям. Как показал эксперимент, при взаимодействии нафтолов **1a-e** с ацетоуксусным эфиром или ацетилацетоном в условиях кислотного катализа, как при наличии так и при отсутствии *орто*-заместителей R, R<sup>1</sup> образуются исключительно бензокумарины **4** или соли нафтопирилия **5**, соответственно.



$R^1=R^2=H$  (a),  $R^1=H$   $R^2=Me$  (b)  $R^1=t-Bu$ ,  $R^2=H$  (c)

Схема 2

Решающим аргументом в пользу *орто*-, а не *пери*-аннелирования в этом превращении является установленный нами факт элиминирования 2-*трет*-бутильной группы при взаимодействии 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиола **1e** с ацетоуксусным эфиром и хлористым водородом в спирте то есть в тех же условиях, которые применялись для синтеза бензокумарина **4a**.

На основании полученных результатов предложены альтернативные механизмы протекания изученных реакций. Высказано предположение о возможности электроциклического механизма (схема 2)

Аналогично с вытеснением атома брома, реагирует с ацетоуксусным эфиром 2-бром-5-метокси-1-нафтол **1e**. В результате этой реакции образуется бензокумарин **4b**, который идентичен образцу, синтезированному из 5-метокси-1-нафтола **1b**.

Перхлораты нафто[1.2-*b*]пирилия **5a-c** получены с хорошими выходами при нагревании 1,5-нафталиндиола и его производных с ацетилацетоном и хлорной кислотой в растворе уксусной кислоты. Так же, как и в случае бензокумаринов **4**, факт *орто*-аннелирования установлен по

результату реакции 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиола с ацетилацетоном протекающей с элиминированием одной *трет*-бутильной группы и завершающейся образованием перхлората 8-*трет*-бутил-7-гидрокси-2,4-диметилнафто[1,2-*b*]пирилия **5с**, строение которого однозначно доказано с помощью спектральных методов

## 2.2. Конденсации с $\alpha,\beta$ -ненасыщенными соединениями.

Соединения, содержащие  $\alpha$ -пироновое гидрированное кольцо, получены нами конденсацией  $\alpha$ -нафтолов **1а, б** и **4а** с *пара*-метоксикоричной кислотой в трифторуксусной кислоте (схема 3). Реакция протекает гладко, в некоторых случаях требуя нагревания, и приводит к пестрым продуктам **6-8** с выходами близкими к количественным

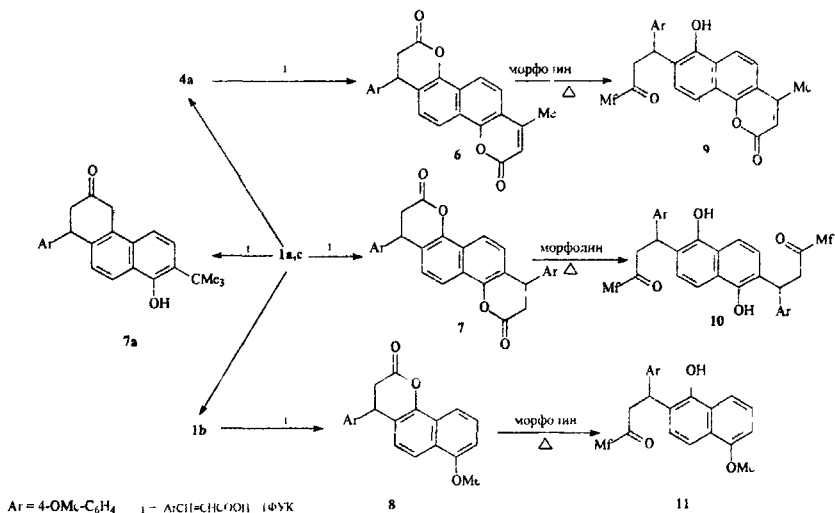


Схема 3

Взаимодействие 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиола **1с** с *пара*-метоксикоричной кислотой в соотношении 1:1 приводит к моно-*орто*-аннелированному гетероциклу **7а** в то время как при соотношении 1:2 образуется бис-*орто*-аннелированный гетероцикл структура которого в соответствии со спектральными данными идентична структуре соединения **7**. Таким образом в ходе этих реакций, как и в случае с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями происходит элиминирование одной или обеих *трет*-бутильных групп, что является химическим доказательством протекания *орто*-циклизации.

Как оказалось, гидрированное  $\alpha$ -пироновое кольцо соединений **6-8** легко подвергается аминолиту в отличие от  $\alpha$ -пиронового кольца, содержащего двойную связь. Этот факт наглядно проиллюстрирован на примере соединения **6**, которое при непродолжительном нагревании в

морфолине превращается в бензокумарин 9 с функциональным заместителем в *орто*-положении к гидроксигруппе

Таким образом расщепление сложноэфирной компоненты вышеупомянутых соединений 6-8 дает возможность осуществления синтеза *орто*-замещенных производных  $\alpha$ -нафтолов с разнообразными заместителями в боковой цепи что существенно расширяет синтетические возможности химии 1,5-нафталиндиола

### 2.3. Реакция 1,5-нафталиндиола и его производных с аминами ароматических альдегидов как способ построения нафто[1,8-*bc*]фуранового ядра.

Известные способы получения производных нафто[1,8-*bc*]фурана базируются на трансформации группы, находящихся в 1,8-положениях нафталинового ядра, либо на кислотнокатализируемом введении карбонильной группы в *пери*-положение к уже имеющейся гидроксильной функции

Нами разработан принципиально новый путь достройки пятизвенного гетерокольца, основанный на реакции аминалей альдегидов с производными 1,5-нафталиндиола в которых положения 2,6 блокированы заместителями, препятствующими *орто*-замещению

В качестве объекта исследований был выбран описанный ранее 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиол

Следует отметить, что непосредственное взаимодействие 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталиндиола 1с с анисовым альдегидом в жестких условиях (плавление с двумя молями альдегида при температуре 170°C), приводит к образованию продукта 12 с четкой температурой плавления кристаллизующегося из гексана и проявляющегося одним пятном при хроматографировании на силихроме (элюент - толуол)

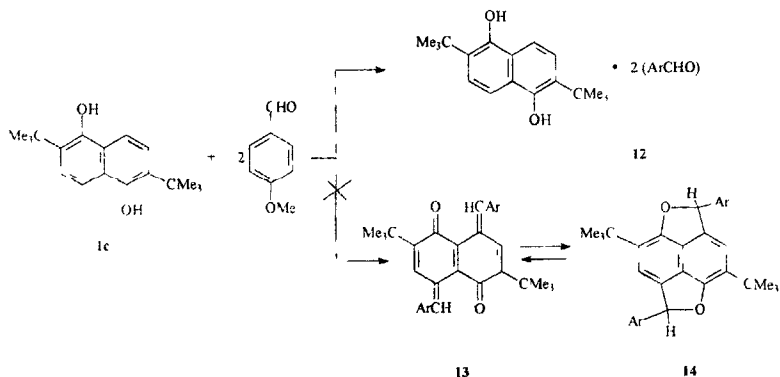


Схема 4

Спектры продукта 12 являются аддитивной суперпозицией спектров соединения 1с и анисового альдегида в соотношении 1 : 2, из чего следует что он представляет собой



молекулярный комплекс Это подтверждается и его реакцией с уксусным ангидридом и хлорной кислотой, которая приводит к образованию 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-диацетоксинафталина Вызывает удивление не только сам факт прочности этого комплекса, но и его инертность в условиях кислотного катализа, когда тесный контакт должен содействовать возникновению С-С связей и образованию соединений типа **13** или **14** Как оказалось, этот же комплекс образуется в растворе при простом смешении компонентов при комнатной температуре

Взаимодействие 2,6-ди-*трет*-бутил-1,5-нафталинддиола с морфолиналями ароматических альдегидов даёт иные результаты

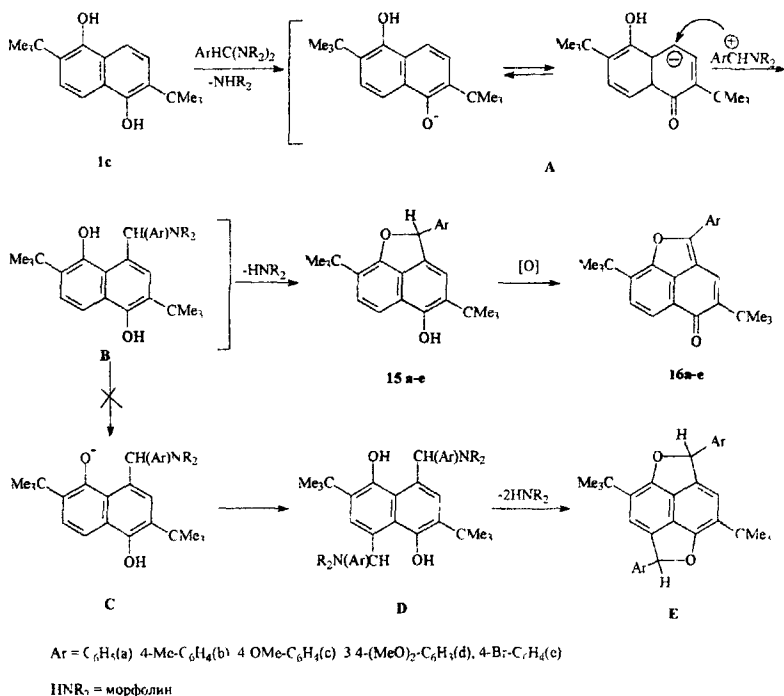


Схема 5

Реакция протекает при плавлении реагентов в отсутствие растворителя при 160-170°C При непродолжительном нагревании в условиях дефицита атмосферного кислорода доминирующими продуктами являются 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фураны **15**. Другими выделяемыми соединениями являются вещества **16**, которые представляют собой продукты окисления первичных 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фуранов **15**. Возможность трансформации дигидропроизводных **15** в хинонметиды **16** была подтверждена окислением первых ферроцианидом калия Механизм описанного превращения предложен на схеме 5

В реальном эксперименте всегда образуются оба вещества **15** и **16**, соотношение которых зависит в первую очередь от природы и положения функциональных групп в 2-арильном заместителе а также варьируется условиями реакции (температурный режим степень контакта с кислородом воздуха и т.д.) Более устойчивыми оказываются *2H*-нафто[1,8-*bc*]фураны **15** с электронодонорными заместителями в 2-арильном радикале ИК спектры соединений **15** характеризуются наличием полосы колебаний группы OH в области 3480-3510 см<sup>-1</sup>, и положением сигнала ее протона в спектре ЯМР <sup>1</sup>H при 5.3-6.5 м д

Следует отметить что в условиях описанной выше реакции 1,5-нафталиндиол **1a**, его монометильовый эфир **1b**, а также кумарин **4a** со свободными *орто*-положениями образуют моно- и бис-*орто*-замещенные основания Манниха **17, 18** и **19**

Полученные результаты указывают на обязательность возникновения фенолят-анионных интермедиатов в этих реакциях, тогда как электронодонорного эффекта создаваемого метоксигруппой в условиях основного катализа оказывается недостаточно для их протекания

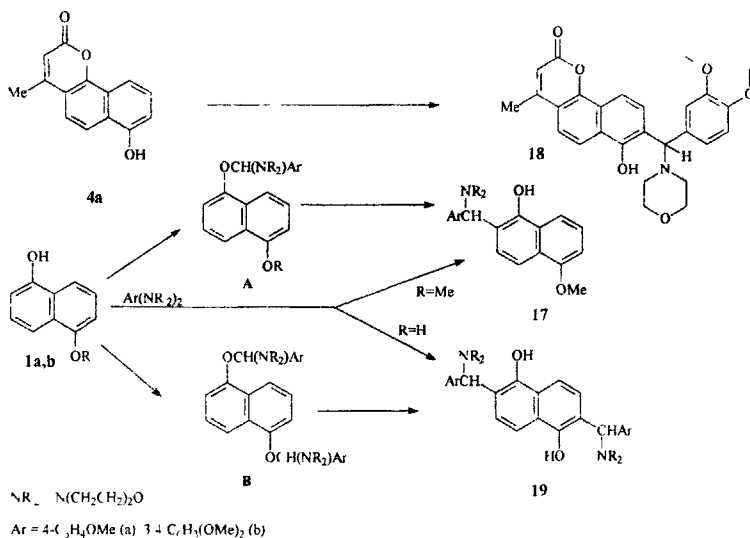


Схема 6

Возможно что основаниям Манниха **17, 18** и **19** предшествуют *О*-алкилированные интермедиаты **A** и **B**, диссоциирующие с образованием тесных ионных пар – иммониевого катиона  $\text{ArHC}=\text{NR}_2^+$  и соответствующих нафтолят-анионов

#### 2.4 Реакция с ариденмалонитрилами.

Известно, что фенолы в условиях основного катализа реагируют с ариденмалонитрилами с образованием бензопиранов, содержащих *орто*-аминитрильную и руппировку, широко используемую для достройки разнообразных азотистых гетероциклов

Применение в этой реакции 1,5-нафталиндиола и его производных открывает широкие перспективы для синтеза новых полиядерных гетероциклических систем. Нами найдено, что в присутствии триэтиламина ариліденмалодинитрилы реагируют с 5-метокси-1-нафтолом и 2,6-ди-*tert*-бутил-1-5-нафталиндиолом, образуя моно-*орто*- **21** или моно-*пери*- **15** аницированные гетероциклические системы, соответственно.

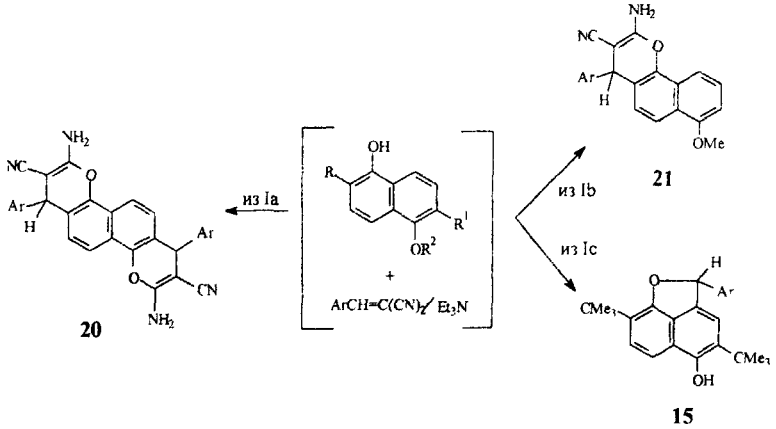


Схема 7

Благодаря специфике выбранных для исследования объектов полученные результаты, несмотря на их кажущуюся очевидность и предсказуемость, тем не менее, весьма важны для понимания последовательности и механизма этой широко используемой в органическом синтезе реакции. На схеме 8 представлены механизмы исследованных нами реакций применительно к производным 1,5-нафталиндиола.

Реакция начинается с атаки метиновым атомом ариліденмалодинитрила *орто*- (при  $R=H$ ) или *пара*- (при  $R \neq H$ ,  $R' \neq H$ ) положения амбидентных нафтолят-анионов **A** или **B** с последующей гетероциклизацией возникающих в условиях основного катализа интермедиатов **C, D** или **F, G**, которая протекает по различным маршрутам в зависимости от взаимного расположения фрагментов участвующих в этом внутримолекулярном процессе.

Так, при *орто*-расположении (интермедиат **D**) происходит внутримолекулярная атака нитрильной группы нафтолят-анионом с замыканием пиранового кольца (**D** → **E**) при *пери*-расположении – внутримолекулярное  $S_N2$ -замещение с вытеснением аниона малодинитрила и замыканием пятичленного гетероцикла (**G** → **15**). То обстоятельство, что с 5-метокси-1-нафтолом **1b**, несмотря на электронодонорный эффект, создаваемый 5-метоксигруппой в *пара*-положении (оно же *пери*-положение), реакция протекает исключительно как *орто*- (путь I), а не как *пери*- (путь II) гетероциклизация однозначно свидетельствует об обязательности участия амбидентного

нафтолят-аниона **A** создающего эффективный отрицательный заряд в *орто*-положении к гидроксигруппе

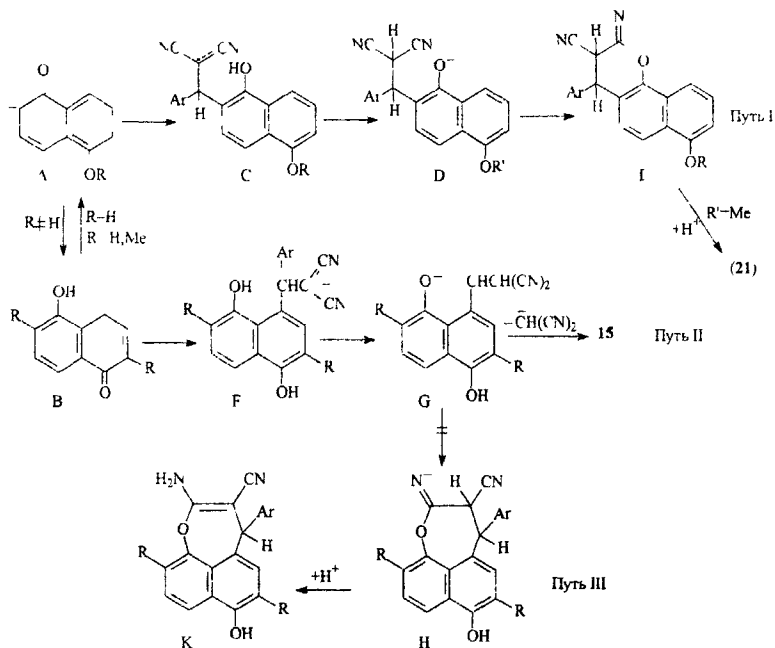


Схема 8

С другой стороны установленный нами факт образования нафто[1,8-*bc*]фурана **15** (путь II) говорит во-первых, об обязательности участия амбидентного нафтолял-аниона **B** и во-вторых о первичности возникновения связи C-C, благодаря чему исключается альтернативный механизм межмолекулярного взаимодействия нафтолял-аниона с группой CN арилиденмалондинитрила, который должен был бы приводить к замыканию семизвеного гетероцикла **H**.

Замыкание семичленного гетерокольца тем не менее, следует ожидать если допустить возможность внутримолекулярного взаимодействия нафтолят-аниона с цианогруппой малондинитрильного фрагмента ( $G \rightarrow H \rightarrow K$ , путь III). Однако в этом случае решающую роль по-видимому играет энтропийный фактор, в результате чего замыкается пятичленное кольцо ( $G \rightarrow 15$ , путь II).

### 3. Синтез *пери*-гидроксикарбонильных соединений – потенциальных предшественников *пери*-аннелированных гетероциклов (II и IV).

#### 3.1 Синтез и некоторые превращения 4,8-дibenзоил-1,5-нафталидиола.

Как же, как *пери*-гидроксизамещенные карбонильные производные нафталина являются потенциальными предшественниками *пери*-аннелированных гетероциклов, бис-*пери*-

гидроксинафтоильные соединения могут стать ключевыми исходными веществами в синтезе самых разнообразных представителей практически неизвестного класса бис-*peri*-аннелированных гетероциклических систем (IV)

Одной из задач настоящей диссертационной работы стал поиск подходов к синтезу бис-*peri*-гидроксидикетонов и некоторых их производных

Возможным путем получения искомым соединений является дезалкилирование соответствующих бис-*peri*-метоксидикетонов. Показано, что при обработке 1,5-дифенил-4,8-диметоксинафталина **22**, полученного ацилированием 1,5-диметоксинафталина **2**, безводным хлоридом алюминия при нагревании в тетрахлорэтаноле образуется смесь продуктов деметилирования **23-25**, соотношение которых определяется температурным режимом этого процесса

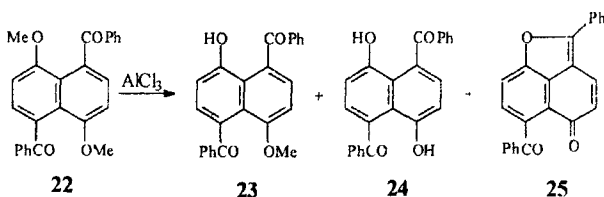


Схема 9

Так, при комнатной температуре основным продуктом реакции является частично деметилированный гидроксиметоксидикетон **23**, тогда как при  $90^\circ\text{C}$  доминирует исчерпывающее деметилирование с образованием хинонметида **25**. Дигидроксидикетон **24** в следовых количествах присутствует в реакционной смеси при обоих режимах деметилирования. Хинонметид **25** является продуктом кислотно-катализируемой дегидратации дигидроксидикетона **24**. Обратное превращение (**25**→**24**) происходит при действии хлорной кислоты на раствор хинонметида **25** в уксусной кислоте с последующим добавлением воды. В этом случае дигидроксидикетону **24** предшествует нафто[1,8-*bc*]фурилийевая соль **26**, которую можно выделить в кристаллическом состоянии и которая быстро гидролизуется атмосферной влагой.

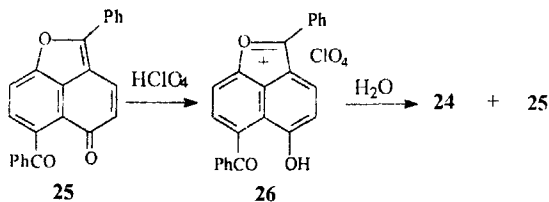


Схема 10

Попытка получить и выделить в кристаллическом состоянии 5-этокси- или 5-ацетоксизамещенные соли нафто[1,8-*bc*]фурилия **27**, **28** реакцией хинонметида **25** с этилортоформиатом или уксусным ангидридом в присутствии эфира или ацетата

гексфтористого бора не привела к желаемому результату. При разбавлении реакционных смесей эфиром ожидаемые соли **27** и **28** не кристаллизуются, однако об их образовании свидетельствуют продукты гидролиза.

Так, при взаимодействии хинонметида **25** с этилортоформиагом (схема 11), по-видимому, образуется смесь О-протонированного **26** и О-этилированного **27** катионов с существенным преобладанием последнего. Взаимодействие катиона **27** с водой протекает однозначно, приводя к раскрытию гетероцикла с образованием diketона **29**, тогда как гидролиз катиона **26** протекает по схеме 10, образуя смесь дигидроксидикетона **24** и хинонметида **25**. Результат гидролиза ацетоксикатиона **28** зависит от условий его проведения. Так, при разбавлении водой раствора соли **28** в уксусном ангидриде получена смесь гидроксиацетоксидикетона **30** и хинонметида **25** с преобладающим содержанием первого. Иными словами объектами атаки молекулами воды выступающими здесь в роли нуклеофила, становятся углеродные атомы в положении 2 или 5 гетероциклического катиона **28**.

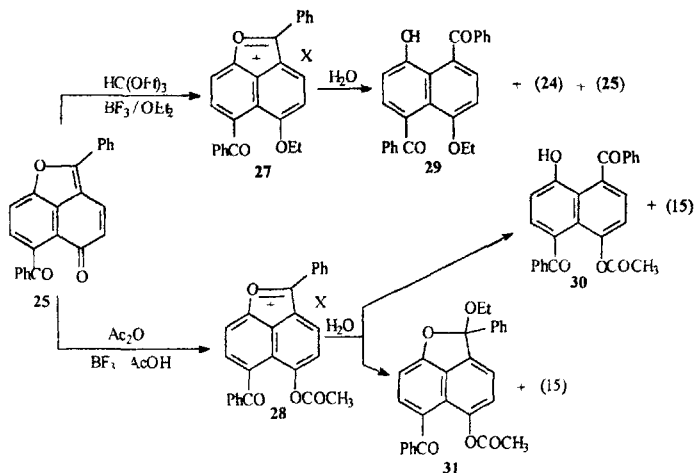


Схема 11

Гидролиз предварительно разбавленной эфиром реакционной смеси содержит ацетоксизамещенную соль **28**, происходит на границе раздела эфирной и водной фаз и приводит к смеси 2-этоксинафто[1,8-*bc*]фурана **31** (доминирующий продукт) и хинонметида **25**. Образование оксипроизводного **31** мы объясняем реакцией ацетоксикатиона **28** с содержащимся в эфире этиловым спиртом, так как это же соединение было получено при обработке реакционной смеси этиловым спиртом.

### 3.2 Кислотнокатализируемые реакции *орто*-блокированных $\alpha$ -нафтолов с электрофильными реагентами.

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод синтеза *peri*-гидроксинафтоильных соединений суть которого состоит в направленном введении формильного или ацильного заместителя в *peri*-положение к ацилоксигруппе с последующим расщеплением сложэфирной группы. Для изучения влияния *орто*-блокирующего заместителя на протекание вышеупомянутых реакций в качестве модельного соединения нами был использован описанный ранее 2-бромзамещённый аналог 5-метоксинафтола **1e**, из которого и был получен его сложный эфир **32** необходимый для проведения дальнейших превращений.

Ацилирование 1-бензоилокси-2-бром-5-метоксинафталина **32** уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты или хлористым бензоилом в присутствии хлористого алюминия происходит в более жестких условиях чем в случае монометилитового эфира **1b**. Так реакцию с уксусным ангидридом проводили при температуре 70-80°C, а с хлористым бензоилом – увеличили время реакции в два раза. Данные факты, скорее всего, говорят о возникающих стерических затруднениях, вызываемых атомом брома, для возникновения оптимальной геометрии молекулы при атаке электрофильной частицы.

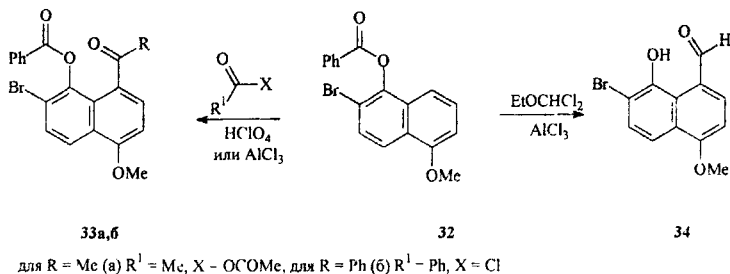


Схема 12

Синтез 4-метокси-7-бром-8-гидрокси-1-нафталяльдегида **34** был проведён в условиях реакции Рихе (дихлорметилэтиловый эфир в присутствии хлористого алюминия) протекающей с элиминированием сложноэфирной группы.

В результате исследования нами обнаружено, что в результате ацилирования 2,6-дизамещённых 1-нафталиноидов **1c** и **1d** уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты образуются исключительно продукты *O*-ацилирования **35** а при использовании хлористого бензоила в присутствии хлористого алюминия наряду с образующимися продуктами *O*-ацилирования **35a-d** в незначительных количествах был выделен хинонмегид **16a**.

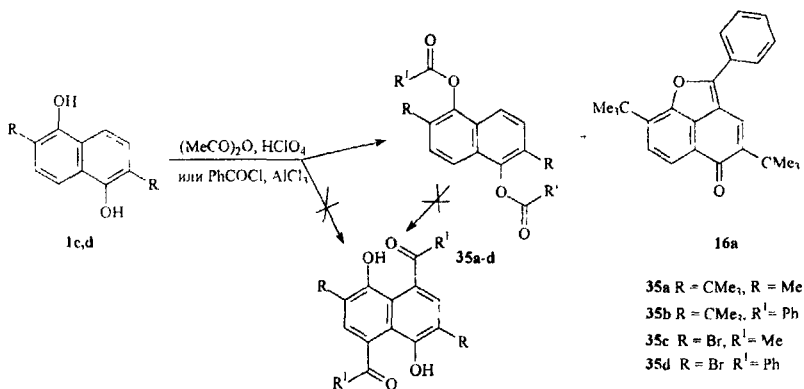


Схема 13

В случае формилирования соединений **1c,d** по Рихе образуется неразделимая смесь осмо тических продуктов. При формилировании по Вильсмайеру выделяются вещества с высокой температурой плавления, изменяющейся в зависимости от времени выдерживания реакционной смеси, структуру которых нам не удалось установить.

Своеобразными примерами *орто*-блокированных нафтолов могут служить описанные нами выше дигидрокумарин **8** и продукт его взаимодействия с морфолином **11**, представляющие интерес как объекты для создания *перо*-гидроксикарбонильной группировки.

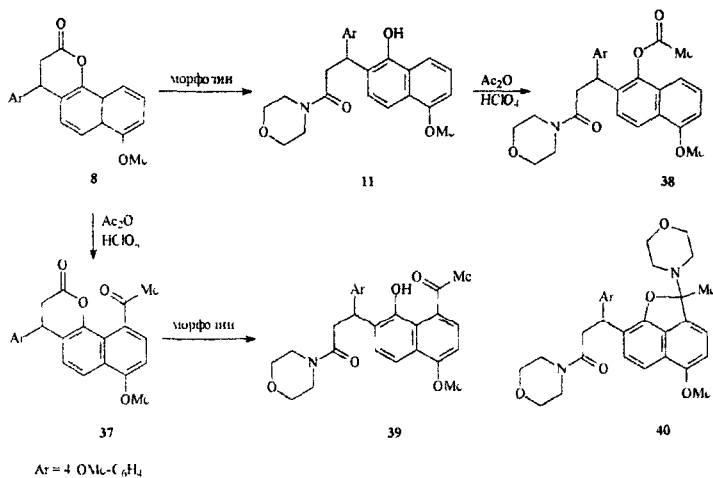


Схема 14



Как оказалось соединение **8** легко подвергается ацилированию в нафталиновое ядро уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты, давая целевой продукт **37** с хорошим выходом

В тех же условиях соединение **11** образует исключительно продукт О-ацилирования **38**. Это же соединение получено и в случае непродолжительного нагревания реакционной смеси на водяной бане, что хорошо согласуется с результатами ацилирования соединения **1e**. Наличие более объемного заместителя в *орто*-положении к гидроксигруппе, чем атом брома загрундует атаку электрофильной частицы в значительно большей степени

При обработке соединения **37** морфолином нам удалось выйти к желаемой *пери*-гидроксикарбонильной группировке, при этом наряду с образованием *пери*-гидроксикетона **39** нами было выделено соединение которому на основании спектральных данных была приписана структура полуаминала **40**.

### 3.3 Построение *пери*-гидроксикарбонильной группировки на ядре 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана.

В предыдущих работах нашей лаборатории для получения *пери*-гидроксинафталильной группировки исходили из 1-ацилокси-5-метоксинафталинов

В настоящей работе мы надеялись создать требуемую *пери*-гидроксикарбонильную группировку на ядре 2-арил-4,8-ди-*трет*-бутил-5-гидрокси-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фуранов основываясь на том, что электронодонорный эффект кислородного гетероатома фуранового кольца в совокупности с наличием гидроксигруппы в положении 5 и *трет*-бутильных заместителей в положениях 4,8 создают предпосылку для введения карбонильной группы именно в положение 6

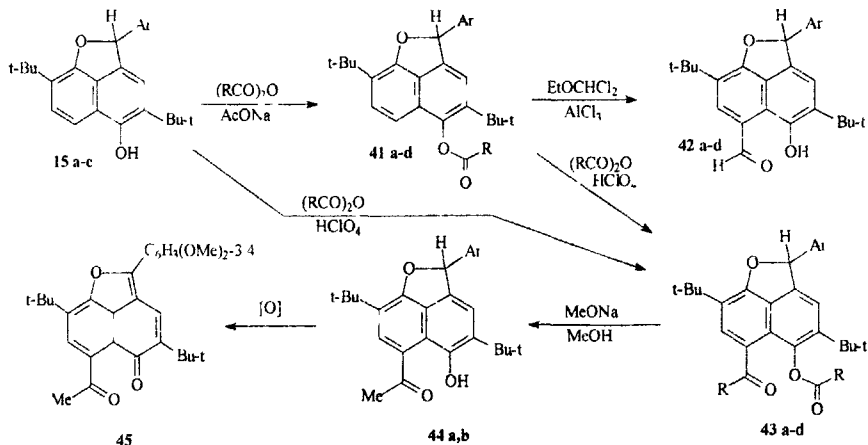
Однако формилирование по Рихе и ацилирование хлорангидридами ароматических кислот в присутствии хлорида алюминия приводили к сложным смесям трудноразделимых продуктов реакций, из которых практически невозможно было выделить индивидуальные вещества в количествах, позволяющих проводить дальнейшие синтетические исследования

Существенно лучше в условиях реакции Рихе ведут себя О-ацетильные производные **41** полученные кипячением соответствующих нафтолов **15** в уксусном ангидриде с ацетатом натрия. Так, при введении в реакцию 2-олилпроизводного 5-ацетоксинафто[1,8-*bc*]фурана **41a** с высоким выходом был выделен продукт формилирования **42a**

Интересно что в условиях реакции формилирование сопровождается расщеплением сложноэфирной группы благодаря чему из реакционной смеси сразу выделяется *пери*-гидроксиформильное производное **42a**

При замене *пара*-метильной группы в составе 2-арильного заместителя более электронодонорной *пара*-метоксигруппой наблюдается бис-формилирование (в положение 6 нафтофуранового ядра и в положение 3 арильного заместителя). Так, из 2-(4-метоксифенил)-производного **41b** получен диальдегид **42b**. При формилировании 2-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-

нафто[1,8-*bc*]фурана **41с** образуется смесь моно-формил- **42с** и бис-формил- **42д** производных из которой хроматографически удалось выделить некоторое количество индивидуального соединения **42с**



15 Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), 41,43 R = Me, Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), R = Et, Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 42 Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 3-CHO-4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), 2-CHO-3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (d), 44 Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b)

### Схема 15

Смесь соединений **42с** и **42д** охарактеризована спектроскопическими методами

Ацилирование 6-ацилосинафто[1,8-*bc*]фуранов **41** ангидридами алифатических кислот (уксусной пропионовой) в присутствии хлорной кислоты приводит к соответствующим *peri*-ацилосикетонам **43**. В этих условиях при ацетилировании пропионилосипроизводного **41д** происходит перэстерификация сложноэфирной группы с образованием *peri*-ацетосикетона **43а**. Интересно, что *peri*-ацилосикетоны **43** могут быть получены непосредственно из 5-гидроксинафто[1,8-*bc*]фуранов **15** и ангидридов алифатических кислот в присутствии хлорной кислоты. В этом случае С-ацилированию предшествует ацилирование нафтольного гидроксила.

При деацилировании синтезированных *peri*-ацилосикетонов **43а,б** метилатом натрия с хорошими выходами образуются целевые *peri*-гидроксикетоны **44а,б**. На примере соединения **44б** показана возможность превращения *peri*-гидроксикетонов в хинонметидную форму **45**, которое легко происходит под действием ферроцианида калия.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа и спектроскопическими методами. Строение *peri*-гидроксикетона **44а** проанализировано методом РСА (рис. 1).

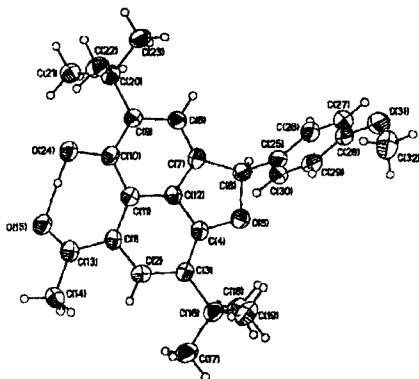


Рис 1 Кристаллографическая структура 4,8-ди-*tert*-бутил-2-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-6-ацетил-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана **25a**

Согласно этим данным, в почти плоской молекуле (наибольшие отклонения от плоскости не превышают  $6^\circ$ ) реализуется эффективная ВВС между находящимися в *peri*-положении друг к другу гидроксильной и карбонильной группами. Так, двугранный угол  $C13-O15-O24-C10$  равен  $7.68^\circ$ , расстояние O-H...O составляет  $2.493 \text{ \AA}$ , угол O-H...O —  $170.7^\circ$ . Валентные углы в нафталиновом ядре существенно отклоняются от классических значений ( $120^\circ$ ). Наибольшие искажения имеют место при мостиковых атомах углерода  $\angle C4-C12-C7 = 109.81^\circ$ ,  $\angle C1-C11-C10 = 132.54^\circ$ , что приводит к изменениям расстояний между атомами углерода в *peri*-положениях, которые в отличие от идеального случая ( $2.45 \text{ \AA}$ ), становятся равными  $2.651 \text{ \AA}$  (C1-C10) и  $2.285 \text{ \AA}$  (C4-C7). Вышеперечисленные деформации нафталинового скелета очевидно связаны с наличием фуранового кольца.

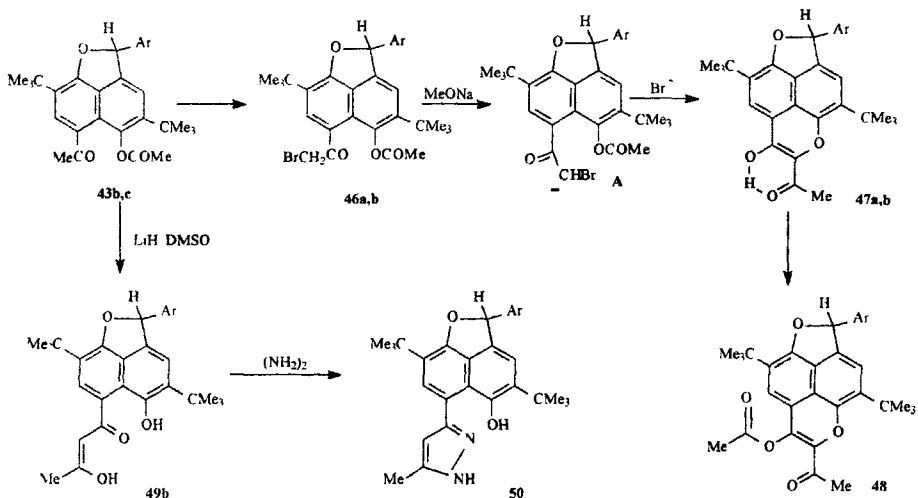
Дополнительным фактором, стабилизирующим семичленный цикл с ВВС, очевидно, является принудительная деформация валентных углов нафталинового ядра аннелированным фурановым циклом.

Хорошо согласуются с рентгеноструктурными данными спектральные характеристики. Так, сигналы гидроксильных протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  *peri*-гидроксикетонов **44** как и в случае *peri*-гидроксиафтадекидов **42**, находятся в слабopольной области.

#### 4. Реакции гетероциклизации *peri*-гидроксикарбонильных производных нафто[1,8-*bc*]фурана.

Мы полагаем что удобными синтонами для конструирования бис-*peri*-аннелированных гетероциклов нафталинового ряда могут стать 2-арил-4,8-ди-*tert*-бутил-5-ацетокси-6-ацил-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фураны **43**, синтез которых описан выше

Так нами обнаружено, что при взаимодействии метилкетонов **43** с диоксандибромидом происходит бромирование в боковую цепь с образованием монобромидов **46** обработка которых метилатом натрия приводит через интермедию **A** к замыканию пиранового цикла. При этом образуется бис-*peri*-аннелированная гетероциклическая система **47**, содержащая β-дикарбонильную группировку, находящуюся в keto-енольной форме, что подтверждено наличием слабого сигнала гидроксильного протона в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , а также реакцией ацилирования соединения **47** уксусным ангидридом, приводящей к соответствующему ацтату **48**



Ar = 4 OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a) Ar = 3,4 (OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b)

Схема 16

Трансформацией *peri*-ацетоксиацетильной группировки соединений структуры **43** под действием гидрида лития в ДМСО был получен дикетон **49**, строение которого подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Дополнительным доказательством строения дикетона является его реакция с гидразин-гидратом в результате которой образуется пиразол **50**, строение которого подтверждено масс-спектрометрически, а также с помощью ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

При взаимодействии кетонов **43** с гидразин-гидратом в этаноле образуются гидразоны **51**, нагревание которых в уксусной кислоте приводит к образованию ярко-красных продуктов **53**. Их спектральные данные не противоречат бис-*peri*-анниелированной структуре соединения **52** однако данные масс-спектрометрии и элементного анализа позволяют сделать вывод об иной структуре.

Как оказалось масса этих соединений совпадает с массой *peri*-гидроксикетонов **44**, однако существенные отличия физических параметров соединений **53** и **44** (цвет и температура плавления), а также совокупность спектральных данных (ИК ЯМР  $^1\text{H}$ ), однозначно свидетельствуют об изомерной структуре соединений **44** и **53**.

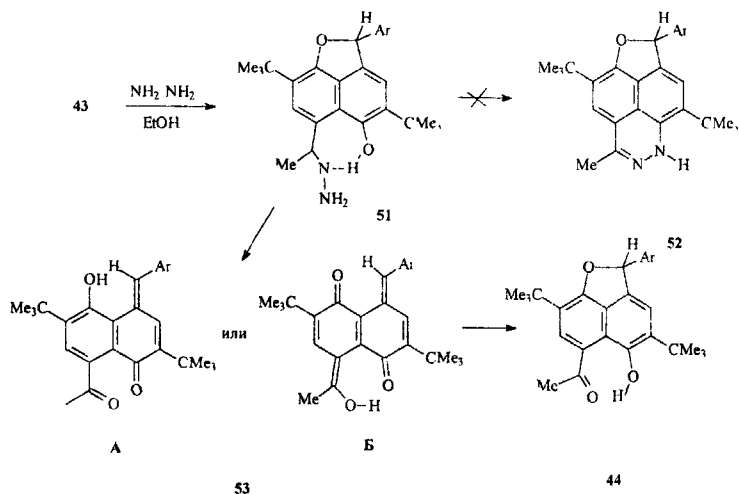
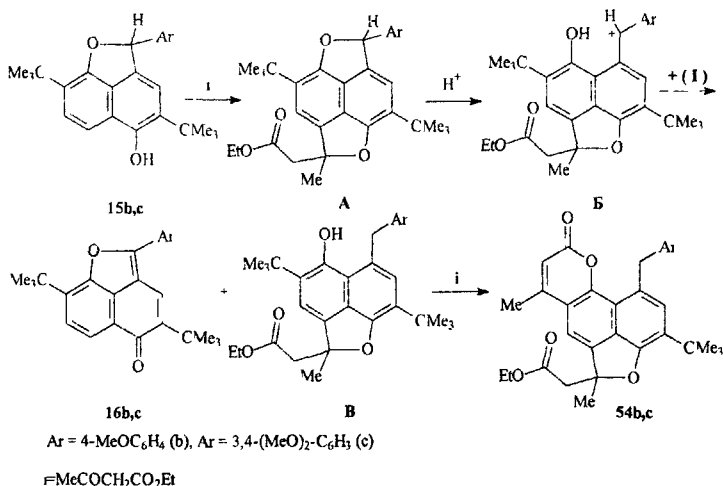


Схема 17

Из двух возможных структур **A** и **B** соединения **53**, изомерных описаным выше соединениям **44**, полученным спектральным данным соответствует структура **B**. Так в ИК спектре этого соединения отсутствуют полосы карбонильного поглощения *peri*-оксоацетильной группировки в области  $1630$  и  $1700\text{ см}^{-1}$ , характерные для соединений **25** и **45** обладающих такой же группировкой. В пользу хиноидной структуры **B** также свидетельствует глубокая окраска не характерная для соединений **25** и **45**. Трансформация **53**→**44** проведена в хлороформном растворе при облучении ультрафиолетом.

### 5. Многоступенчатые превращения 5-гидрокси-4,8-ди-*трет*-бутил-2-(4-метоксифенил)-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана в условиях реакции Пехмана.

Мы изучили взаимодействие синтезированных нами 2*H*-2-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-4,8-ди-*трет*-бутилнафто[1,8-*bc*]фуранов **15** с ацетоуксусным эфиром в условиях реакции Пехмана



**Схема 18**

Так после выдерживания перечисленных компонентов в насыщенном хлористым водородом спиртовом растворе хроматографически выделяются два вещества, одно из которых является описанным выше производным нафто[1,8-*bc*]фуран-5-она **16**, а другое - **54** - новой полиядерной гетероциклической системой, содержащий 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурановый фрагмент, сочлененный с кольцом  $\alpha$ -пирона

Наблюдаемое превращение, изображенное на схеме 18, по-видимому, начинается с алкилирования ацетоуксусным эфиром по углеродному атому в положении 6 нафто[1,8-*bc*]фуранового ядра с последующим замыканием одного и протолитическим размыканием другого пятичленного гетерокольца (**15b,c**→**A**→**B**). Возникающий при этом кагонионный интермедиат **B** стабилизируется путем отрыва гидрид-аниона от исходного нафто[1,8-*bc*]фурана **15b,c**. В результате этой *ред-окс* реакции образуется нафто[1,8-*bc*]фуран-5-он **16b,c** и 4-метоксибензилзамещенный нафто[1,8-*bc*]фурановый интермедиат **B** трансформирующийся в условиях реакции Пехмана в конечное соединение **54**, причем замыкание  $\alpha$ -пиронového цикла происходит с замещением *трет*-бутильной группы

## ВЫВОДЫ

1 Использование 1,5-нафталиндиола и его производных с «реперными» заместителями позволило однозначно установить направление гетероциклизации при их взаимодействии с  $\beta$ -дикарбонильными и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными соединениями

2 Установлено что наличие заместителя в *орто*-положении к нафтольной гидроксигруппе во-первых, не является препятствием для замыкания пиранового кольца, протекающего с элиминированием этого заместителя, и, во-вторых, не способствует замыканию семизвеного гетероцикла, несмотря на повышенную нуклеофильность *перо*-положения за счёт электронодонорного эффекта, создаваемого 5-гидрокси- или 5-метоксигруппой

3 Показано, что в результате реакции аминалей альдегидов с 2,6-дизамещенными производными 1,5-нафталиндиола происходит *перо*-аннелирование фуранового гетерокольца

4 Получен ряд *перо*-гидроксикарбонильных соединений на основе нафталина и 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана, изучено их тонкое строение. Обнаружено, что 2-арильный заместитель способен конкурировать в реакции ацилирования с нафталиновым фрагментом, что в ряде случаев приводит к образованию смеси продуктов формилирования и ацилирования 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана

5 Показана возможность получения бис-*перо*-аннелированных гетероциклов из 6-ацил-5-ацилокси-4,8-ди-*трет*-бутил- производных 2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана

6 Необычный характер взаимодействия 4,8-ди-*трет*-бутил-5-гидрокси-2-арил-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фуранов с ацетоуксусным эфиром приводит к образованию новой полиядерной системы в ходе многоступенчатого превращения

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

- 1 Межеричкий В В, Тюрин Р В, Миняева Л Г // Синтез 4,8-добензоил-1,5-дигидроксиафталина и некоторых его производных // ЖОрХ, 2001, 37(4), 548-551
- 2 Тюрин Р В, Миняева Л Г, Межеричкий В В // Новый способ достройки пятизвеного гетероцикла, как путь конструирования системы нафто[1,8-*bc*]фурана // ЖОрХ, 2004, 40(9), 1349-1351
- 3 Тюрин Р В, Антонов А Н, Миняева Л Г, Межеричкий В В // Специфический характер взаимодействия 2-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-4,8-ди-*трет*-бутил-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фурана с ацетоуксусным эфиром в условиях реакции Пехмана // ЖОрХ, 2004, 40(12), 1874-1875.

№ 2 1 3 8 6

- 4 Тюрин Р В Антонов А Н, Миняева Л Г  
*гидроксинафтоильной группировки на ядре 2F*  
237-242
- 5 Тюрин Р В, Миняева Л Г, Межеричский В  
*bc}фуранов*, Материалы IV Всероссийского  
(спектроскопия и томография) Ростов-на-Дону
- 6 Тюрин Р В, Миняева Л Г, Межеричский  
*гидроксинафтоильной группировки* // Материалы школы молодых ученых «Химия в ХХ веке» Звенигород, 26-29 апреля, 2000. Тезисы докладов
- 7 Тюрин Р В, Миняева Л Г, Межеричский В В // Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов 2000», Москва, 2000 Тезисы докладов (секция «Химия»), с 139
- 8 Тюрин Р В, Миняева Л Г, Межеричский В В // *Синтез пери-аннелированных диазинов* // Тезисы докладов I<sup>ю</sup> Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А Н Коста, Суздаль, 2000. Тезисы докладов, с 392
- 9 Тюрин Р В // Тезисы докладов Первой международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов», Москва, 2001, с 449
- 10 Тюрин Р В, Антонов А Н, Миняева Л Г, Межеричский В В // *Исследование реакции α-нафтолов с ацетоуксусным эфиром* // X Всероссийская конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», посвященная 75-летию химического факультета СГУ «Научная книга», Саратов, 20-24 сентября, 2004 Тезисы докладов, с 11-13
- 11 Антонов А Н, Тюрин Р В, Миняева Л Г, Межеричский В В // *Специфический характер взаимодействия 2-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-4,8-ди-трет-бутил-2Н-нафто[1,8-bc}фурана с ацетоуксусным эфиром в условиях реакции Пехмана* // VII Международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия и томография и экология), Ростов-на-Дону 2004 Тезисы докладов, с 292

РНБ Русский фонд

2006-4

20124

Издательство ООО «ЦВВР» Лицензия ЛР № 65-36 от 05.08.99 г  
Сдано в набор 2.11.05 г Подписано в печать 2.11.05 г Формат 60\*84 1/16  
Заказ № 662 Бумага офсетная Гарнитура «Таймс»  
Оперативная печать Тираж 100 экз Печ Лист 1,0 Усл печ л 1,0  
Типография Издательско-полиграфический комплекс «Биос» РГУ  
344091, г Ростов-на-Дону, ул Зорге, 28/2, корп 5 «В», тел (863) 247-80-51  
Лицензия на полиграфическую деятельность № 65-125 от 09.02.98 г