

25

На правах рукописи

*Shu*



Данг Ван Ши

**СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ  
АЛКИНИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИМЕТИЛЛУМАЗИНА**

02 00 03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Ростов-на-Дону  
2007

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета  
Южного федерального университета

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор <b>Гулевская Анна Васильевна</b>
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор <b>Аксенов Александр Викторович</b>  кандидат химических наук <b>Бичеров Александр Викторович</b>
Ведущая организация	Южно-Российский государственный технический университет (НПИ)

Защита состоится '11' мая 2007 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212 208 14 при Южном федеральном университете по адресу 344090 г Ростов-на-Дону, пр Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Южного федерального университета по адресу 344006 г Ростов-на-Дону, ул Пушкинская, 148

Автореферат разослан "4" апреля 2007 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук



Г А Душенко

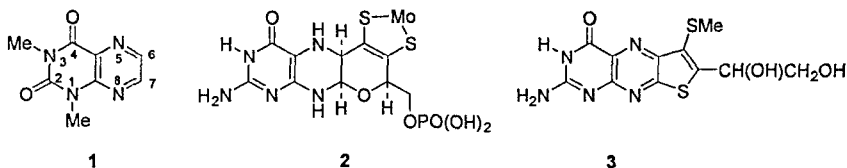
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В последние годы все большее применение в синтезе конденсированных гетероциклов находят производные ацетилена. В общем случае к замыканию гетерокольца ведет присоединение нуклеофильной группировки к  $\pi$ -связи углерод-углеродной связи в соответствии со схемой 1, при этом возможно образование как продуктов *endo-dig*-циклизации, так и гетероциклов с экзоциклической C=C связью



Nu = NH<sub>2</sub>, O, S и др.  
X = H или другая уходящая группа

Нам казалось, что этот метод может быть с успехом применен в ряду 6- и 7-алкинилпроизводных 1,3-диметилптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1,3-диметиллумазина, **1**). Выбор объекта исследования был продиктован двумя обстоятельствами: во-первых, лумазин является метаболитом фолиевой кислоты, во-вторых, гетероаннелирование на его основе позволило бы получить конденсированные соединения, близкие по структуре к таким природным птеридинам, как кофактор молибдоэнзимов молибдоптерин **2** и его метаболит уротион **3**.



Еще одной отправной точкой диссертации послужила циклизация Бергмана - термическое или фотохимическое замыкание *cis*-3-гексен-1,5-динов в 1,4-арены, которые в присутствии доноров атомов водорода или других свободных радикалов превращаются в соответствующие арены (схема 2)

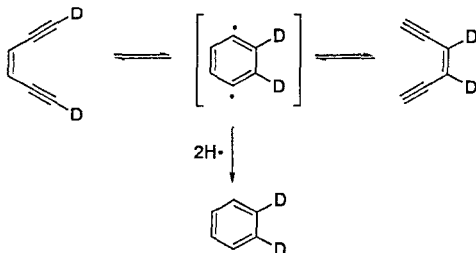
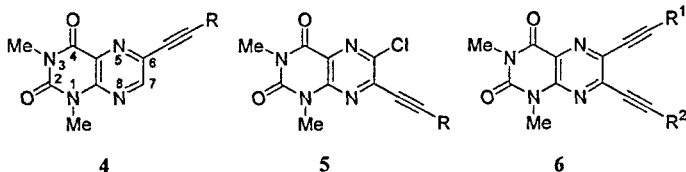


Схема 2

Это превращение лежит в основе механизма биологического действия так называемых ендиновых антибиотиков, содержащих в своей структуре *цис*-3-гексен-1,5-динный фрагмент. На биологическом уровне роль донора атомов водорода выполняет молекула ДНК, что приводит к ее деструкции. Это определяет противовирусную и противораковую активность данных антибиотиков. Осуществление циклизации Бергмана в ряду 6,7-диалкиниллумазинов позволило бы получить производные биологически значимой молекулы - аллоказина, что представлялось весьма интересным.

**Цель настоящей диссертации** состояла в синтезе и исследовании реакций гетеро- и карбодиклоридации 6-алкинил-, 7-алкинил-6-хлор- и 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазинов 4-6



**Научная новизна и практическая значимость.** Разработан эффективный метод получения ранее неизвестных 6-алкинил-, 7-алкинил-6-хлор- и 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазинов, основанный на реакции Соногаширы.

Алкиниллумазины впервые использованы в качестве исходных веществ в синтезе пирроло[3,2-*g*]-, пирроло[2,3-*g*]-, тиено[3,2-*g*]-, фуфо[2,3-*g*]-, пиридо[3,4-*g*]-, пирано[2,3-*g*]-, пирано[3,4-*g*]-, 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[4,3-*g*]- и 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]-пиридо[3,4-*g*]птеридинов, структурно аналогичных некоторым природным птеридинам. Пиридо[3,4-*g*]-, пирано[2,3-*g*]-, пирано[3,4-*g*]-, 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[4,3-*g*]- и 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[3,4-*g*]птеридины являются новыми гетероциклическими системами.

Найден новый метод синтеза [с]-конденсированных пиридинов и пиранов, заключающийся в катализируемой основанием циклизации *o*-(β-аминовинил)- и *o*-(β-гидроксивинил)гетарилацетиленов соответственно.

Обнаружена неизвестная ранее тандемная циклизация 6,7-диалкиниллумазинов в 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[4,3-*g*]птеридины и изомерные им 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]-пиридо[3,4-*g*]птеридины, протекающая под действием азид-иона натрия и включающая 1,3-диполярное циклоприсоединение азид-иона к C≡C связи и внутримолекулярную анионную циклизацию с участием второй C≡C связи.

Большинство разработанных методов имеет препаративную значимость и позволяет синтезировать новые конденсированные птеридины, биоскрининг которых может дать практически полезные результаты.

**Апробация работы и публикации** Основные результаты работы докладывались на V Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002) и 9 Международном симпозиуме по химии и фармакологии пиридазинов (Антверпен, Бельгия, 2004) [9th International Symposium on the Chemistry and Pharmacology of Pyridazines, Antwerpen – Belgium, 30th June -3rd July 2004] По материалам работы опубликовано 3 статьи и тезисы 2 докладов

**Структура и объем диссертации** Диссертационная работа общим объемом 109 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка литературы (130 наименований) и содержит 11 таблиц, 10 рисунков и 10 приложений

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

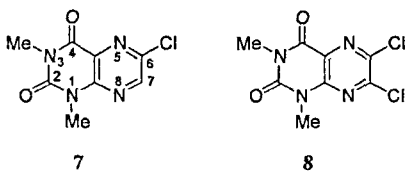
### 1. Синтез гетероконденсированных птеридинов (литературный обзор)

В литературном обзоре, содержащем 101 ссылку, представлены сведения о природных птеридинах, конденсированных с гетерокольцом, и обобщены данные по синтезу гетероконденсированных птеридинов в соответствии с типом синтезируемой гетеросистемы

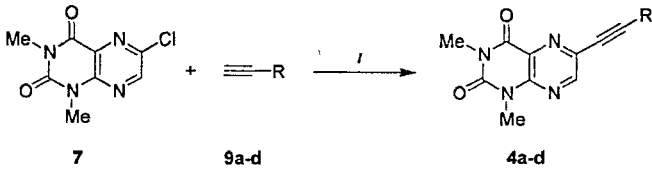
### 2. Синтез алкинилпроизводных 1,3-диметиллумазина и гетероциклизации на их основе

#### 2.1 Синтез 6-алкинил-, 7-алкинил-6-хлор- и 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазинов

Алкиллумазины **4-6** были синтезированы из 1,3-диметил-6-хлорлумазина **7** и 1,3-диметил-6,7-дихлорлумазина **8** по реакции Соногаширы



Взаимодействие хлорида **7** с терминальными алкинами **9a,b,d** в ДМФА в атмосфере аргона в присутствии комплексов палладия и каталитических количеств CuI и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> дает 6-алкинилпроизводные **4a,b,d** (56-79%) Сочетание **7** с летучим триметилсилилацетиленом **9c** проводили в запаянной ампуле в отсутствии растворителя, используя систему Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> в качестве катализатора (dba – дибензилиденацетон) и Et<sub>3</sub>N как основание

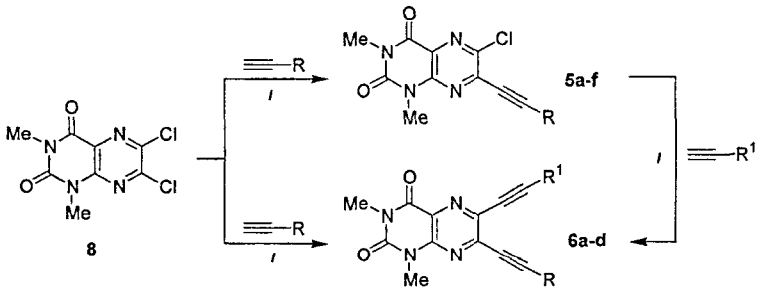


$I = \text{Pd}_2\text{dba}_3, \text{PPh}_3, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{CuI}, \text{DMF}, 90\text{-}100^\circ\text{C}, \text{Ar}$

**4, 9** R = Ph (a), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (b), SiMe<sub>3</sub> (c), 1-пиперидиноциклогексил-1 (d)

Гетарилацетилены **4** - практически бесцветные вещества с  $\lambda_{\text{max}}$  353-369 нм. В их ИК спектрах присутствует малоинтенсивная полоса поглощения  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  при 2167-2207  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдаются синглеты двух *N*-метильных групп при  $\delta$  3.5 и 3.7 м.д., а также сигналы алкинильного фрагмента и протона Н(7) при  $\delta$  8.6-8.7 м.д. В масс-спектрах соединений **4** зарегистрированы пики молекулярных ионов интенсивностью 30-100%.

Различная подвижность атомов хлора в 1,3-диметил-6,7-дихлорлумазине **8** позволяет проводить как их моно-, так и дивалентное замещение. Взаимодействие соединения **8** с эквимолярным количеством 1-алкина в условиях реакции Соногаширы при 20-30 °С приводит к образованию 7-алкинилпроизводных **5a-f** (20-64%). Реакция дихлорлумазина **8** с двукратным избытком фенил- или триметилсилилацетилена при более высокой температуре (90-100 °С) дает 6,7-диалкиниллумазины **6a,b** (23-33%). Сочетанием 7-фенилэтиниллумазина **5a** с (1-пиперидиноциклогексил-1)ацетиленом и 1-октином при 90-100 °С получены соединения **6c,d** (37-54%).

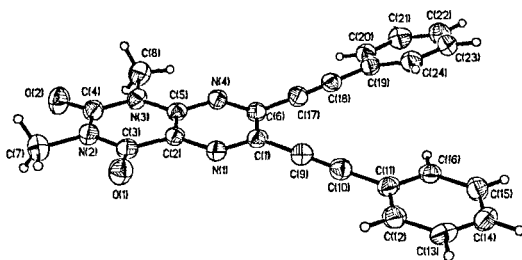


$I = \text{Pd}_2\text{dba}_3, \text{PPh}_3, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{CuI}, \text{DMF}, \text{Ar}$

**5** R = Ph (a), 1-гидроксициклогексил-1 (b), 1-пиперидиноциклогексил-1 (c), CH<sub>2</sub>OH (d), C(OH)Me<sub>2</sub> (e), *o*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (f)

**6** R = R<sup>1</sup> = Ph (a), R = R<sup>1</sup> = SiMe<sub>3</sub> (b), R = Ph, R<sup>1</sup> = 1-пиперидиноциклогексил-1 (c), R = Ph, R<sup>1</sup> = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (d)

Строение соединений **5** и **6** подтверждено спектральными данными и элементным анализом. В ИК спектрах моноацетиленов **5** присутствует полоса  $\nu_{C\equiv C}$  средней интенсивности при 2207-2223  $\text{cm}^{-1}$ . В ИК спектрах диалкиниллумазинов **6** наблюдаются два различных сигнала тройных связей умеренной интенсивности, в случае триметилсилильного производного **6b** подобные сигналы отсутствуют. Выполнен рентгеноструктурный анализ диацетиленов **6a** (рис 1) \*



**Рис 1.**  
Молекулярная структура  
1,3-диметил-6,7-ди(фенил-  
этинил)лумазина

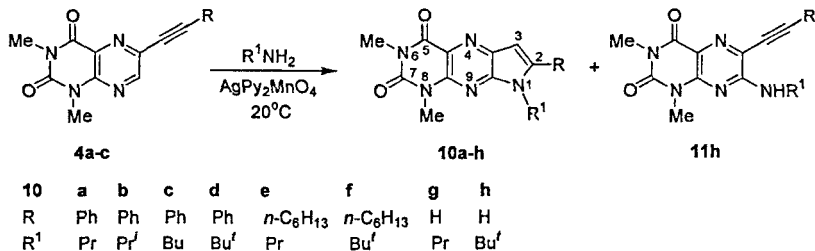
Предлагаемый нами синтез 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазинов **6**, несмотря на умеренные выходы, имеет некоторые преимущества перед недавно описанным способом, основанным на циклизации 5,6-диаминоурацила с диэтинил-1,2-дикетонами [N Chou, K C Russell, *Heterocycles*, 1999, 51, 13-16], поскольку позволяет последовательно вводить в молекулу **8** различные алкильные группы

## 2.2 Гетероциклизация 6-алкинил-1,3-диметиллумазинов

Известно, что 1,3-диметиллумазин **1** легко аминируется аммиаком и алкиламинами в присутствии окислителя, образуя соответствующие 7-аминопроизводные [А В Гулевская, А Ф Пожарский, Л В Ломаченкова, *XTC*, 1990, 1575-1576]. Мы предположили, что окислительное аминирование 6-алкиниллумазинов **4** позволит получить 7-амино-6-алкиниллумазины **11**, циклизация которых в присутствии основания или другого катализатора приведет к конденсированным пирролам. Однако единственным продуктом реакции 6-алкиниллумазинов **4a,b** с первичными алкиламинами и  $\text{AgPu}_2\text{MnO}_4$  оказались 1- $R^1$ -2- $R$ -6,8-диметилпирроло[3,2- $g$ ]птеридин-5,7(6*H*,8*H*)-дионы **10a-f** (32-75%). При обработке триметилсилилацетиленов **4c** пропиламинном вместо ожидаемого пиррола был выделен продукт его десилилирования **10g** (74%). Соединения **4a,b** не реагируют с  $\text{KNH}_2$  в

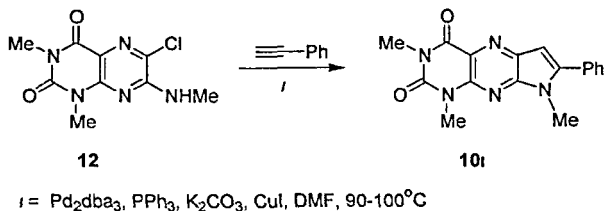
\* РСА выполнен З А Стариковой, ИНЭОС РАН, г Москва

жидком аммиаке в присутствии  $\text{KMnO}_4$  при  $-60$ – $-55$  °С Триметилсилилпроизводное **4с** в этих условиях, по-видимому, подвергается десилилированию и полимеризации



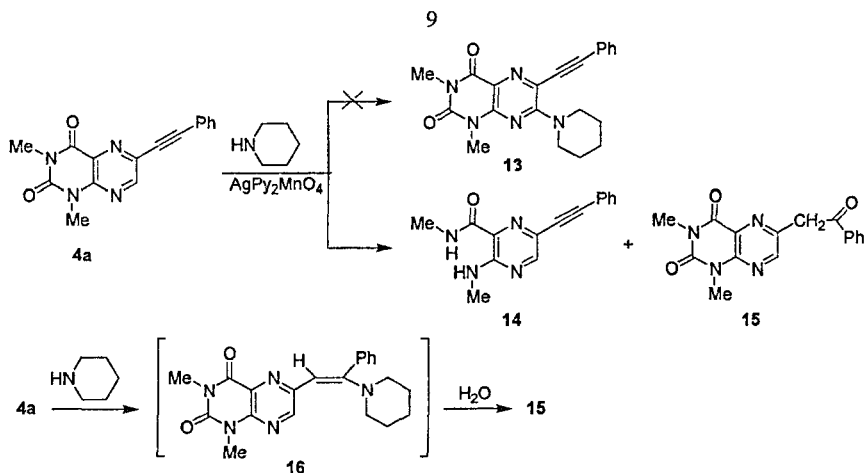
Легкость обнаруженной гетероциклизации ацетиленов **4** зависит от объема используемого амина и заместителя R. Реакция **4a,b** с *трет*-бутиламином более продолжительна и протекает с низким выходом. При действии *трет*-бутиламина на соединение **4с** образуется смесь пиррола **10h** и *о*-аминоацетилена **11h** в соотношении 1 : 0,85 (по данным ЯМР)

Логично предположить, что превращение **4** → **10** является результатом гетероциклизации промежуточных *о*-аминогетарилацетиленов **11**. В пользу этого свидетельствует тот факт, что сочетание 7-метиламино-6-хлорлумазина **12** с фенилацетиленом в вышеописанных условиях дает исключительно пиррол **10i** (81%)



Однако нельзя отрицать и иной механизм, включающий первоначальное присоединение амина по тройной связи с образованием соответствующего енамина и последующее замыкание пиррольного кольца. Так, при обработке ацетилена **4а** пиперидином в присутствии окислителя вместо ожидаемого аминопроизводного **13** был выделен продукт раскрытия урацильного кольца – карбоксамид **14** (7%) и кетон **15** (10%). Образование последнего можно представить только как результат гидролиза енамина **16**. Относительно соединения **14**, следует заметить, что разрушение урацильного кольца под действием нуклеофилов – одна из самых распространенных реакций урацилсодержащих соединений



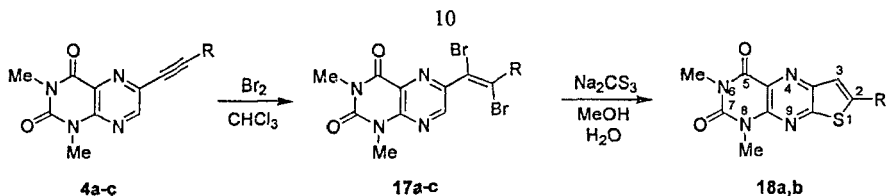


Пирролоптеридины **10** - вещества бледно-желтого цвета с  $\lambda_{\max}$  343-381 нм. В их ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения  $\nu_{\text{C=O}}$  1650-1710  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сигнал протона Н(3) пиррольного ядра в области  $\delta$  6.54-6.82 м.д. характерен для конденсированных пирролов. Протоны групп  $\alpha\text{-CH}_2$  и  $\alpha\text{-CH}$  заместителя при N(1) в соединениях **10** дезэкранированы азагруппой N(9) и проявляются в слабом поле при  $\delta$  4.18-4.67 м.д. В масс-спектрах пирролов **10** зарегистрированы пики молекулярных ионов, которые в случае **10a-c-g** являются самыми интенсивными.

Структурной основой уротина **3** является тиено[3,2-*g*]птеридин. Мы попытались аннелировать тиафеновое кольцо к полученным 6-алкиниллумазинам **4** недавно описанным методом, который включает присоединение брома к тройной связи гетарилацетилена и последующее викаринное нуклеофильное замещение водорода под действием триэтилокарбоната натрия [M. Armengol, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 154-158].

Было найдено, что 6-алкиниллумазины **4a-c** легко присоединяют бром в растворе хлороформа, образуя дибромвинилпроизводные **17a-c** (70-88%). При этом в большинстве случаев образуется только один стереоизомер, очевидно, *E*-форма. Реакция **4c** с бромом дает смесь *E*- и *Z*-дибромидов **17c** в соотношении 2:1. Полученную смесь не разделяли, поскольку оба изомера могут использоваться в реакции с  $\text{Na}_2\text{CS}_3$ .

Взаимодействие соединений **17a,b** с триэтилокарбонатом натрия в водно-метанольном растворе приводит к образованию 2-*R*-6,8-диметилтиено[3,2-*g*]птеридин-5,7-(6*H*,8*H*)-дионов **18a,b** (58-61%). Реакция **17c** с  $\text{Na}_2\text{CS}_3$  дает сложную смесь продуктов, что, по-видимому, связано с быстрым десилилированием исходного вещества и дальнейшей полимеризацией.

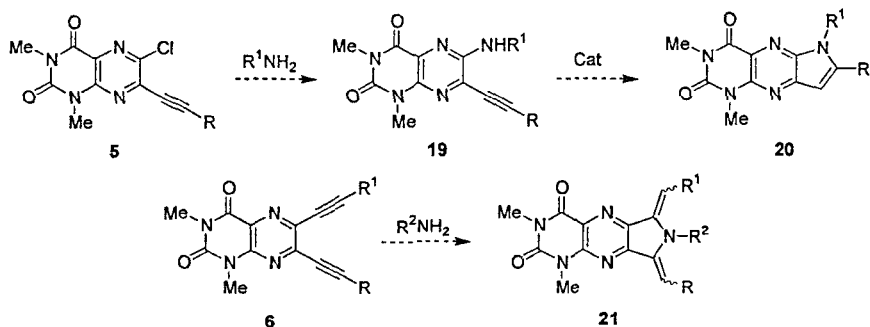


R = Ph (a), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (b), SiMe<sub>3</sub> (c)

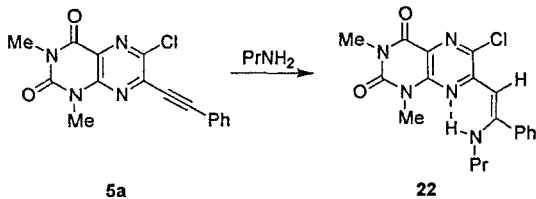
Тиеноптеридины **18** – желтые вещества с  $\lambda_{\text{max}}$  374-392 нм. Полосы поглощения C=O групп в их ИК спектрах наблюдаются при 1657-1717 см<sup>-1</sup>. В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах присутствуют сигналы протонов двух N-CH<sub>3</sub> групп ( $\delta$  3.5 и 3.8 мд), заместителя R, а также характерный для конденсированных тиофенов сигнал протона H(3) в области  $\delta$  7.26-7.79 мд. В масс-спектрах соединений **18** обнаруживаются два пика молекулярных ионов, отвечающих изотопам <sup>32</sup>S и <sup>34</sup>S, с относительной интенсивностью 100:4. Типичные для фрагментации тиофенов ионы [M-S]<sup>+</sup> и [M-SH]<sup>+</sup> имеют интенсивность < 5%.

### 2.3. Гетероциклизации 7-алкинил-6-хлор- и 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазинов

Мы предположили, что замещение атома хлора аминогруппой в 7-алкинил-6-хлор-1,3-диметиллумазинах **5** и последующая гетероциклизация *o*-аминогетарилацетиленов **19** приведет к пирроло[2,3-*g*]птеридин-6,8(5*H*,7*H*)-дионам **20**, изомерным полученным соединениям **10**. Взаимодействие 6,7-диалкиниллумазинов **6** с аминами, в свою очередь, позволит получить [*c*]-конденсированные пирролы **21**.



Однако мы установили, что как при 20 °С, так и при кипячении 7-фенилэтил-6-хлорлумазина **5a** в пропиламин вместо ожидаемого аминопроизводного **19** (R = Ph, R<sup>1</sup> = Pr) с выходом 93% образуется снанин **22**.



Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **22** (рис 1) помимо сигналов протонов N-CH<sub>3</sub> групп, пропильного и фенильного заместителей содержит однопротонный синглет винильного протона при 5.73 м д и сигнал протона NH-группы в виде слаборазрешенного триплета при 10.13 м д. Величина химсдвига последнего свидетельствует о наличии в молекуле **22** внутримолекулярной водородной связи между атомом азота N(8) лумазинового ядра и NH-протоном алкиламиногруппы. Образованию енамина **22**, очевидно, способствует то обстоятельство, что алкинильная группа в соединении **5a** сопряжена с карбонилем C(4)=O и, таким образом, активирована к нуклеофильной атаке, в то время как атом хлора пассивирован за счет донорного влияния гетероатома пиррольного типа N(1).

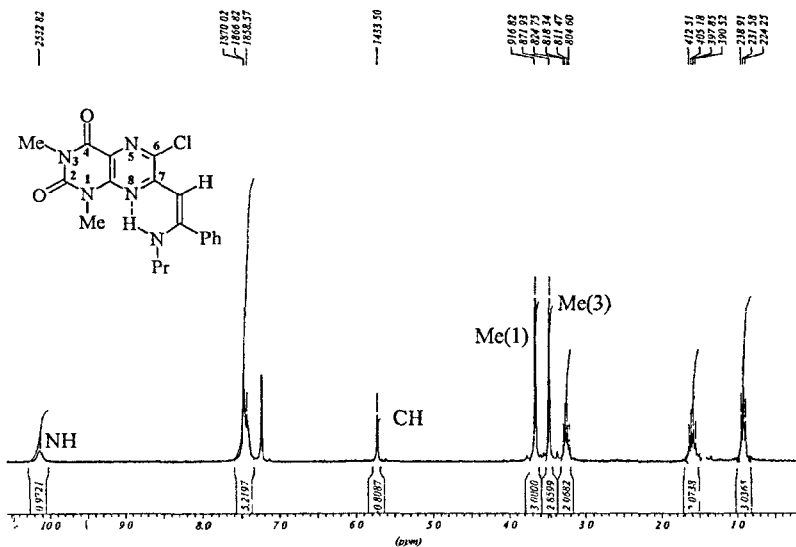
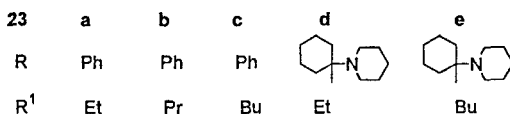
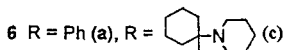
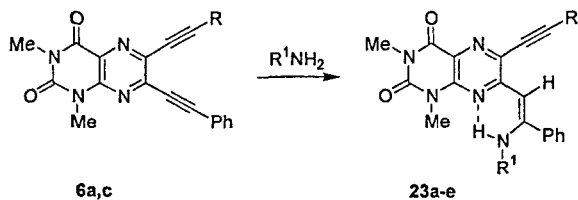


Рис 1 Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 1,3-диметил-7-(2-пропиламино-2-фенилвинил)-6-хлорлумазины **22** (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц)

6,7-Диалкиниллумазины **6a,c** взаимодействуют с алкиламинами аналогично, образуя уже при -10–25 °С енамины **23a-e**



В ИК спектрах енаминов **23** полосы поглощения C=C связи чрезвычайно слабы или вовсе отсутствуют. Однако сравнение спектров <sup>13</sup>C ЯМР диацетиленов **6a** и продукта присоединения **23c** не оставляет сомнений в правильности предложенной структуры **23**. Так, в спектре 6,7-ди(фенилэтинил)лумазина **6a** (рис. 2) присутствуют четыре сигнала *sp*-гибридных углеродов двух C≡C связей: два синглета при 85,4 и 86,3 мд и два триплета при 96,0 мд (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub> = 5,8 Гц) и 99,9 мд (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub> = 4,9 Гц), отнесенных к атомам углерода, непосредственно связанным с фенильным кольцом и взаимодействующим с его *орто*-протонами. В спектре енамина **23c** (рис. 3) наблюдается синглет при 86,0 Гц и триплет при 94,5 мд (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub> = 5,3 Гц) от ацетиленовых углеродов 6-алкинильной группы, а также дублет метинового углерода при 93,2 мд (<sup>1</sup>J<sub>C,H</sub> = 163,7 Гц) и дублет при 132,4 мд (<sup>2</sup>J<sub>C,H</sub> = 3,6 Гц) от другого углерода винильной группы. Весьма характерен для понимания структуры **20c** сигнал мостикового углерода C(4a), проявляющийся при 156,89 мд как дублет с константой <sup>3</sup>J<sub>C,H</sub> = 3 Гц, что свидетельствует о наличии внутримолекулярной водородной связи и взаимодействии ядра C(4a) и NH-протона алкиламиногруппы.

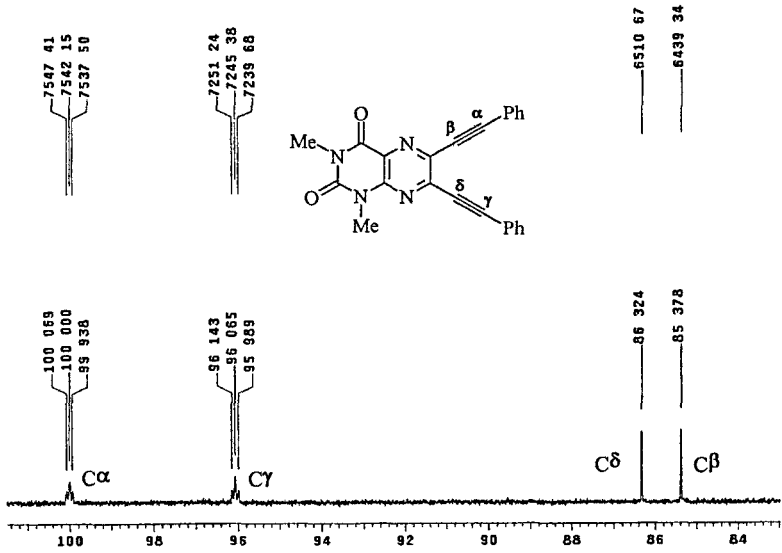


Рис. 2 Фрагмент спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР 1,3-диметил-6,7-ди(фенилэтинил)лумазина 6a ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц)

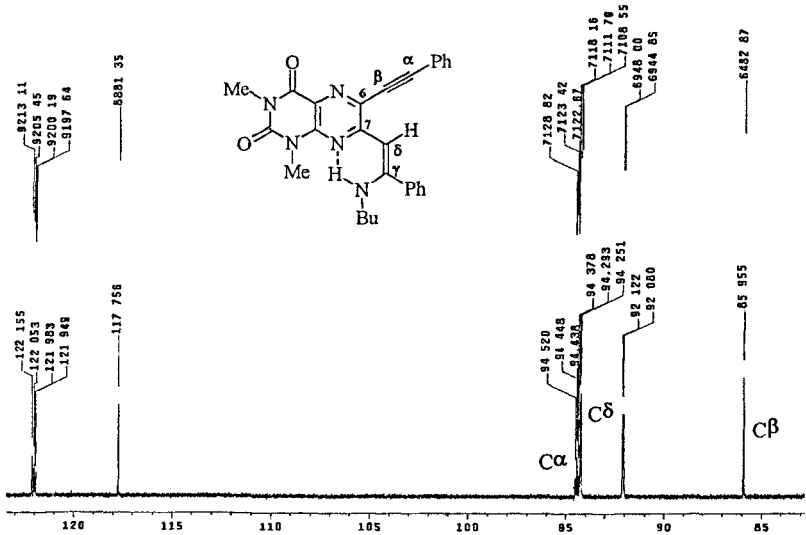
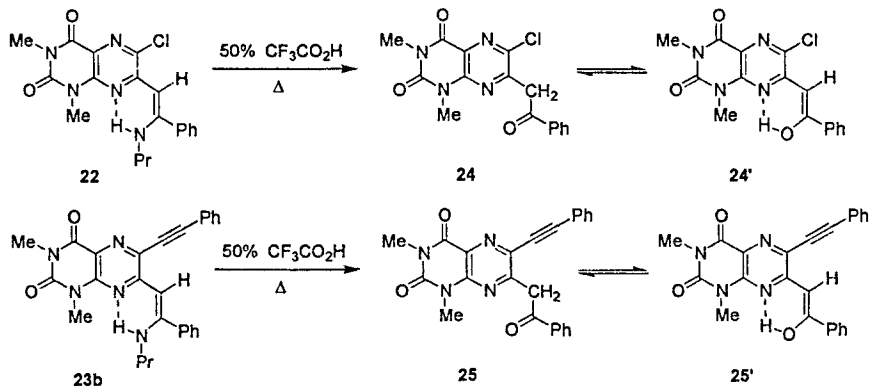
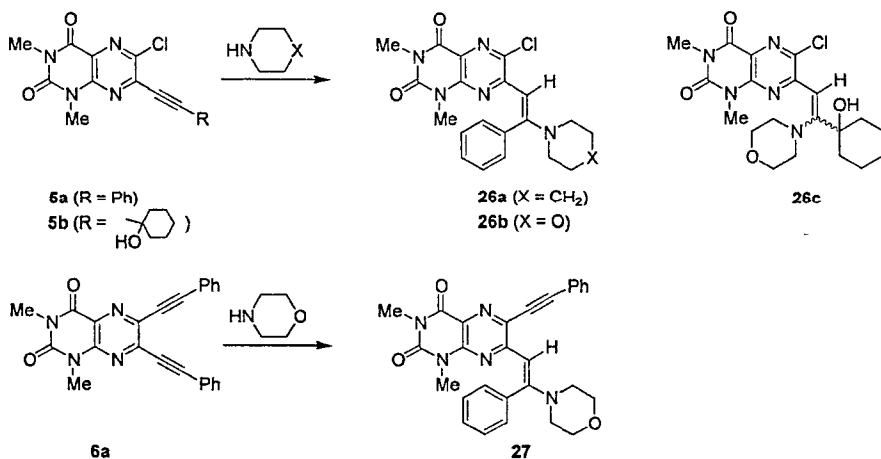


Рис. 3 Фрагмент спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР 7-(2-бутиламино-2-фенилэтинил)-1,3-диметил-6-фенилэтиниллумазина 23c ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц)

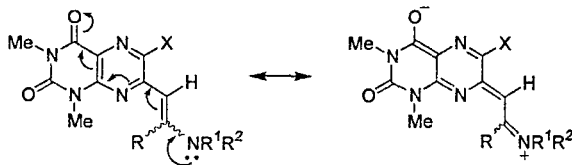
Енамины **22** и **23** - весьма стабильные вещества, не гидролизующиеся даже при кипячении в 20%-ном растворе  $H_2SO_4$ . Однако при нагревании соединений **22** и **23b** в 50%-ной  $CF_3COOH$  образуются кетоны **24** и **25**, находящиеся в растворе в равновесии с енолами **24'** и **25'** соответственно. По данным  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ) соотношение **24** : **24'** равно 1 : 6, а для **25** : **25'** - 1 : 4,8.



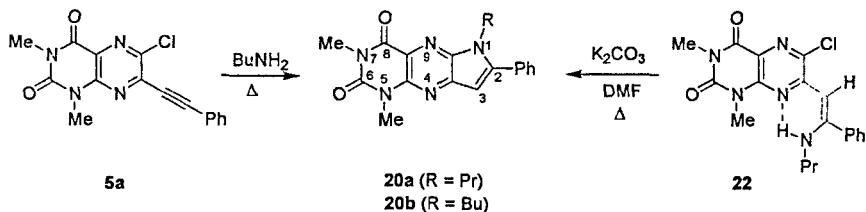
7-Алкинил-6-хлор- и 6,7-диалкиниллумазины **5a,b** и **6a** образуют стабильные енамины **26a-c** и **27** соответственно и при действии вторичных аминов (пиперидина и морфолина). Однако в отличие от енаминов **22** и **23** соединения **26a,b** и **27** имеют *E*-конфигурацию, о чем можно судить по  $^1H$  ЯМР спектрам. Так, сигнал протонов N(1)-метильной группы в соединениях **26a,b** и **27** ( $\delta$  2,6 м.д.) лежит на ~1 м.д. в более сильном поле, чем в лумазинах **5,6,22** и **23**, что может быть связано с экранирующим эффектом бензольного кольца.



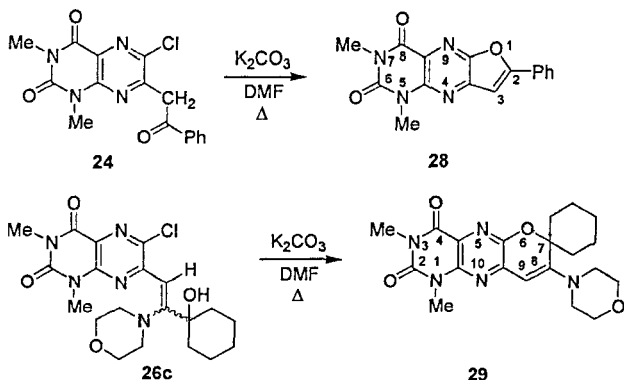
Из вышесказанного следует, что устойчивость enamинов **22**, **23**, **26** и **27** является, в основном, результатом сопряжения аминогруппы с гетерокольцом, а не образования внутримолекулярной водородной связи между азагруппой и NH-протоном аминного остатка



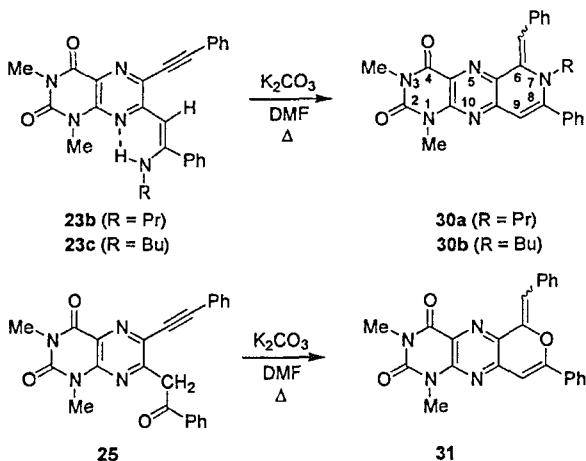
Далее мы установили, что длительное кипячение 7-фенилэтинил-6-хлорлумазина **5a** в бутиламинe, в отличие от реакции в пропиламинe, дает 1-бутил-5,7-диметил-2-фенилпирроло[2,3-*g*]птеридин-6,8(5*H*,7*H*)-дион **20b** (73%). При нагревании enamина **22** с  $K_2CO_3$  в диметилформамиде образуется пирролоптеридин **20a** (60%)



Кетон **24** и enamин **26c** в тех же условиях циклизируются в фуро[2,3-*g*]птеридин **28** (65%) и пирано[2,3-*g*]птеридин **29** (55%) соответственно



При нагревании enamинов **23b,c** с  $K_2CO_3$  в диметилформамиде вместо ожидаемых пирролов **21** были выделены пиридо[3,4-*g*]птеридины **30a,b** (85-88 %). В тех же условиях соединение **25** превращается в пирано[3,4-*g*]птеридин **31** (67%)

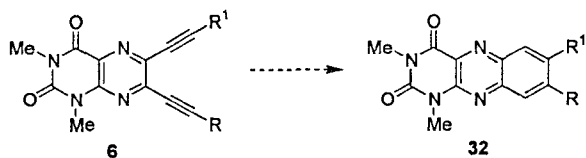


Брутто-состав исходных веществ и продуктов в каждой из реакций **23**→**30** и **25**→**31** одинаков. Однако их ИК, УФ,  $^1H$  ЯМР и масс-спектры существенно различаются. Наиболее ярко эти отличия проявляются в УФ спектрах гетарилацетиленов **23** и **25** – оранжевые вещества ( $\lambda_{max}$  450-470 нм), а пиридоптеридины **30** и пираноптеридин **31**, имеющие структуру ангидрооснований, окрашены в глубокий пурпурный цвет ( $\lambda_{max}$  498-520 нм).

Катализируемые основанием гетероциклизации *o*-( $\beta$ -аминовинил)- и *o*-( $\beta$ -гидроксвинил)гетарилацетиленов типа **23**→**30** и **25**→**31** являются новым методом синтеза [с]-конденсированных пиридинов и пиранов. Соединения **29**, **30** и **31** являются производными ранее не описанных гетеросистем пирано[2,3-*g*]-, пиридо[3,4-*g*]- и пирано[3,4-*g*]птеридина. Пираны **29** и **31** имеют гетеросистему изомерную той, которая лежит в основе кофермента мочибдоптерина **2**.

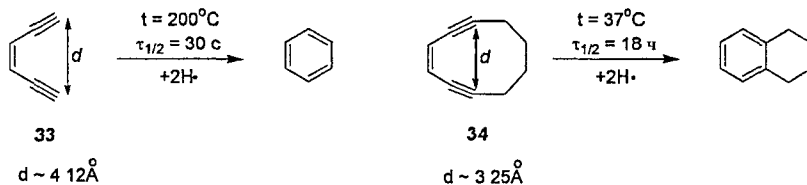
#### 2.4. Взаимодействие 6,7-диалкилнил-1,3-диметиллумазинов с азидом натрия

Одной из целей диссертационной работы было осуществление термической циклизации Бергмана в ряду 6,7-диалкилниллумазинов **6**, что позволило бы получить производные аллоксазина **32**.



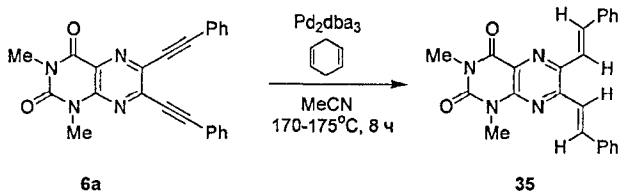


Экспериментальные данные свидетельствуют об определенной взаимосвязи расстояния  $d$  между концевыми атомами углерода ацетиленовых групп ендина и температуры, при которой становится возможной циклизация Бергмана. Если оно велико, то реакция протекает в очень жестких условиях или не идет совсем. Так, *цис*-3-гексен-1,5-диин **33** циклизуется лишь при 200°C (период полураспада  $\tau_{1/2} = 30$  с), а циклизация 3-циклодецен-1,5-дина **34** начинается уже при 37°C ( $\tau_{1/2} = 18$  ч). Критическая дистанция  $d$ , при которой циклизация происходит при комнатной температуре, составляет 290-340 нм [K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Acc Chem Res*, 1992, 25, 497-503; H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42, 502-528].

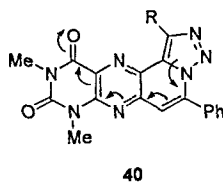
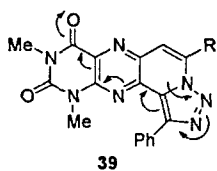


Рентгеноструктурный анализ 6,7-ди(фенилэтинил)-1,3-диметилгуазаина **6a** (рис 1) показал, что расстояние  $d$  между терминальными атомами углерода двух ацетиленовых групп в нем составляет 4 095 Å. На этом основании мы предположили, что реакция Бергмана в этом соединении будет протекать не самопроизвольно, а при нагревании. Однако при нагревании 6,7-диалкинил-1,3-диметилгуазаинов **6a, c** до 160-170 °C в ДМСО, ацетонитриле или без растворителя в присутствии 100-кратного избытка 1,4-циклогексадиена образовывалась сложная смесь продуктов, которую не удалось разделить.

Попытки понизить температурный барьер циклизации добавками каталитических количеств комплексов палладия (за счет координации и сближения тройных углерод-углеродных связей в исходных молекулах) не дали желаемого результата, а привели лишь к восстановлению тройных углерод-углеродных связей и образованию соединения **35**.



В некоторых случаях циклизацию Бергмана инициируют нуклеофильные реагенты. Недавно было показано, что при нагревании ендинов **36** с азидом натрия в апротонных диполярных растворителях образуется смесь изомерных бензотриазолов **37** и **38** [Zh.-Y. Chen, M.-J. Wu, *Org Lett*, 2005, 7, 475-477]. Механизм превращения включает 1,3-диполяр-



Оба типа продуктов превращения **6**→**39,40** являются производными ранее неизвестных гетероциклических систем и представляют интерес для дальнейшего изучения, как с точки зрения потенциальной биологической активности, так и необычных химических и физико-химических свойств

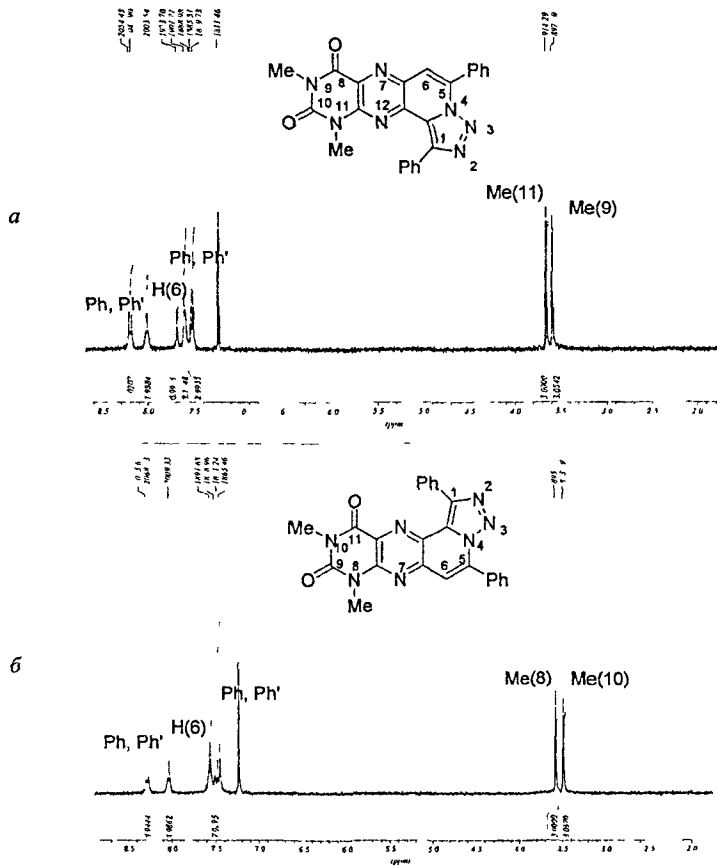
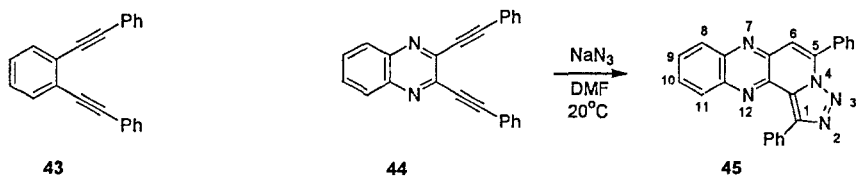


Рис. 5  $^1\text{H}$  ЯМР спектры соединений **39а** (*а*) и **40б** (*б*) ( $\text{CDCl}_3$ , 250МГц)

Обнаруженная нами tandemная гетероциклизация диалкинилаларенов в триазолопиридоарены не была известна ранее. Чтобы проверить границы применимости этой реакции мы синтезировали 1,2-ди(фенилэтинил)бензол **43** из *o*-дихлорбензола и 2,3-ди(фенилэтинил)хиноксалина **44** из 2,3-дихлорхиноксалина по методу Соногаширы и ввели их во взаимодействие с азидом натрия.

Мы нашли, что диалкинилхиноксалин **44** легко реагирует с азидом натрия в растворе диметилформамида при комнатной температуре, образуя с выходом 77% 1,5-дифенил-1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[3,4-*b*]хиноксалин **45**. В отличие от этого диалкинилбензол **43** оказался инертным к действию азидов натрия, реакция не протекала даже при длительном нагревании реакционной смеси до 80°C.



Соединение **45** – ярко-желтое кристаллическое вещество с  $\lambda_{\text{max}}$  427 нм, раствор которого в хлороформе обладает зеленой флуоресценцией. В его  $^1\text{H}$  ЯМР спектре помимо сигналов протонов двух фенильных групп и хиноксалинового фрагмента появляется синглет при  $\delta$  7.51 м.д., отвечающий протону Н(6) пиридинового кольца. Масс-спектр не содержит пика молекулярного иона, наиболее интенсивным является пик  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$ .

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что для осуществления гетероциклизации диалкинилаларенов в триазолопиридоарены необходимо, чтобы обе тройные углерод-углеродные связи алкинильных фрагментов были активированы сопряженными электроноакцепторными группами. Что касается циклизации сдвинутых **36** в бензотриазолы **37,38**, то решающим фактором, обеспечивающим ее протекание, является, по-видимому, высокая ароматичность продуктов.

### Выводы

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных 6-алкинил-1,3-диметиллумазинов взаимодействием 1,3-диметил-6-хлорлумазинов с 1-алкинами в условиях реакции Соногаширы. Установлено, что сочетание 1,3-диметил-6,7-дихлорлумазина с алкинами при 20°C приводит к образованию 7-алкинил-6-хлорлумазинов, а при нагревании до 90-100°C и действии избытка алкина дает 6,7-диалкинилпроизводные. Последние могут быть также получены из 7-алкинил-6-хлорлумазинов.

- 2 Показано, что окислительное аминирование 6-алкинил-1,3-диметиллумазинов первичными алкиламинами сопровождается самопроизвольным замыканием пиррольного кольца в промежуточных 7-алкиламинопроизводных и образованием 1-R<sup>1</sup>-2-R-6,8-диметилпирроло[3,2-g]птеридин-5,7(6*H*,8*H*)-дионов
- 3 Предложен эффективный метод синтеза 2-R-6,8-диметилптеридино[3,2-g]птеридин 5,7(6*H*,8*H*)-дионов, включающий присоединение брома к тройной связи 6-алкинил-1,3-диметиллумазинов и последующее викариозное нуклеофильное замещение водорода Н(7), протекающее под действием тритиокарбоната натрия
- 4 Найдено, что 7-алкинил-6-хлор- и 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазины легко присоединяют первичные и вторичные алкиламины по С(β)-атому 7-алкинильной группы, образуя устойчивые енамины Гидролиз последних протекает лишь в жестких условиях и даст соответствующие кетоны
- 5 Нагревание 7-(β-алкиламинovinил)-6-хлор-1,3-диметиллумазинов в присутствии основания ведет к замыканию пиррольного кольца и образованию 1-R<sup>1</sup>-2-R-5,7-диметилпирроло[2,3-g]птеридин-5,7(6*H*,8*H*)-дионов В тех же условиях 7-(β-гидрокси-β-фенилвинил)-6-хлор-1,3-диметиллумазин циклизуется в 2-фенил-5,7-диметилфуро[2,3-g]птеридин 5,7(6*H*,8*H*)-дион
- 6 Осуществлена гетероциклизация 1,3-диметил-7-[2-морфолино-2-(1-гидроксициклогексил-1)винил]-6-хлорлумазина в 1,3-диметил-8-морфолино-2,4-диоксо-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,7*H*-пирано[2,3-g]птеридин-7-спироциклогексан Последний является производным новой гетероциклической системы
- 7 Предложен новый метод синтеза [с]-конденсированных пиридинов и пиранов, заключающийся в катализируемой основанием циклизации *o*-(β-аминовинил)- и *o*-(β-гидроксивинил)гетарилацетиленов соответственно Получены производные ранее неизвестных гетероциклических систем пиридо- и пирано[3,4-g]птеридина
- 8 Обнаружена ранее неизвестная tandemная циклизация 6,7-диалкиниллумазинов в 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[4,3-g]птеридины и изомерные им 1*H*-1,2,3-триазоло[1',5',1,2]пиридо[3,4-g]птеридины, протекающая под действием азид-иона натрия и включающая 1,3-диполярное циклоприсоединение азид-иона к С≡С связи и внутримолекулярную анионную циклизацию с участием второй С≡С связи Продукты превращения являются производными новых гетероциклических систем Обсуждены границы применимости данной гетероциклизации

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

- 1 А В Гулевская, Данг Ван Ши, А Ф Пожарский Пурины, пиримидины и конденсированные системы на их основе 20 Гетероциклизации в ряду 6-алкинил-1,3-диметиллумазинов Синтез пиррольных и тиофеновых аналогов некоторых природных птеридинов *Известия АН Сер хим*, 2003, № 6, с 1328-1334
- 2 Данг Ван Ши, А В Гулевская, А Ф Пожарский, Р В Котелевская Пурины, пиримидины и конденсированные системы на их основе 22 Синтез и гетероциклизации 7-алкинил- и 6,7-диалкиниллумазинов *ХГС*, 2005, № 1, с 140-152
- 3 A V Gulevskaya, Dang Van Shee, A F Pozharskii Synthesis and Heterocyclizations of 3-Alkynyl-6,8-dimethylpyrimido[4,5-c]pyridazine-5,7(6H,8H)-diones and Their Lumazine Analogues *J Heterocyclic Chem*, 2005, vol 42, p 413-419
- 4 В В Горюненко, Данг Ван Ши, А В Гулевская, А Ф Пожарский Синтез новых гетероциклических систем пирроло[2',3',5,6]пиридазино[3,4-d]пиримидина и пирроло[3',2',5,6]пиридино[2,3-d]пиримидина *V Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Екатеринбург, 22-26 апреля 2002 г) Тезисы докладов* Екатеринбург УрО РАН, 2002, с 142
- 5 A V Gulevskaya, V V Gorunencko, Dang Van Shee, A F Pozharskii Synthesis and Heterocyclizations of 3-Alkynyl-6,8-dimethylpyrimido[4,5-c]pyridazine-5,7(6H,8H)-diones and their Lumazine Analogues *9th International Symposium on the Chemistry and Pharmacology of Pyridazines, 30th June -3rd July 2004, Antwerpen – Belgium University of Antwerpen, Book of Thesis*, OC2, p 33

**Благодарность** Автор выражает глубокую благодарность заведующему кафедрой органической химии Южного федерального университета профессору Александру Феоровичу Пожарскому за научную консультацию при выполнении диссертационной работы, а также Анне Владимировне Ткачук, Валентине Александровне Исаджанян и Геннадью Сергеевичу Бородкину за запись ЯМР и ИК спектров

Издательство ООО «ЦВВР» Лицензия ЛР № 65-36 от 05 08 99 г  
 Сдано в набор 27 03 07 г Подписано в печать 27 03 07 г Формат 60\*84 1/16  
 Заказ № 827 Бумага офсетная Гарнитура «Гаймс»  
 Оперативная печать Тираж 100 экз Печ Лист 1,0 Усл печ л 1,0  
 Типография Издательско-полиграфическая лаборатория УНИИ Валеологии  
 «Южный федеральный университет»  
 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