

На правах рукописи

**ТУХВАТУЛЛИН ОЛЕГ РАШИТОВИЧ**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
С ФТАЛАЗИНДИОНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ**




003455377

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

05 ДЕК 2008

Уфа – 2008

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра  
Российской академии наук.

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Галин Ф.З.
Официальные оппоненты.	доктор химических наук, профессор Докичев В.А. кандидат химических наук, доцент Вершинин С.С.

Ведущая организация:	Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
----------------------	--------------------------------------------------------

Защита диссертации состоится «19» декабря 2008 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, факс: (347) 235-60-66, e-mail: chemorg@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат диссертации разослан «18» ноября 2008 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук, профессор

Валеев Ф.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Соединения с фталазиндионом фрагментом обладают биологической активностью, в частности, проявляют ярко выраженную иммуностимулирующую активность. Так, производные 2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона – натриевые соли 2-амино- и 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (препарат «галавит») являются иммуномодуляторами нового поколения синтетического происхождения, которые с успехом применяются для лечения острых инфекционных и хронических воспалительных заболеваний. Рациональным подходом к синтезу фармакологически перспективных гетероциклов является внутримолекулярная циклизация фталимидсодержащих илидов серы и фосфора, впервые обнаруженная в ИОХ УНЦ РАН. Проведение целенаправленных изысканий по синтезу новых гетероциклических систем на основе диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора представляет, безусловно, научный и практический интерес.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме «Химические трансформации и синтез аналогов биологически активных терпеноидов» (№ Гос. регистрации 01.2.00500681) при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8, грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и программы “ведущие научные школы” (РФ НШ –4434.2006.3, НШ –1725.2008.3).

**Цель работы.** Синтез гетероциклических соединений с фталазиндионом фрагментом с использованием диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора.

**Научная новизна и практическая значимость.** Впервые осуществлен синтез соединений пирролофталазиндионоидной структуры внутримолекулярной циклизацией кетостабилизированных илидов серы и фосфора с N-бензилфталазидразидным фрагментом и соединений изохинофталазиндионоидной структуры внутримолекулярной циклизацией 3-[2-((трифенилфосфоранилиден)метил)-бензоил]-1,4-фталазиндиона.

Установлено, что гетероциклические соединения с пирролопиридазиноизохинолидиноидной и изохинолопиридазинохинолидиноидной структурами образуются региоспецифично в результате внутримолекулярной циклизации илидов фосфора, содержащих пирролопиридазиндионоидный или пиридазинохинолидиноидный фрагменты.

Разработана схема получения гетероциклических соединений с бис(изохино)пиридазинофталазинтетраоноидной структурой на основе пиридазинофталазинтетраоноидсодержащих бисилидов фосфора.

Практическая значимость работы заключается в разработке препаративного метода получения новых гетероциклических систем с фталазиндионовым фрагментом на основе катализированной “ионной жидкостью”  $[bmim][BF_4]$  внутримолекулярной реакции Виттига диоксофталазинсодержащих илидов фосфора.

**Публикации и апробация работы.** По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и тезисы 5 докладов на конференциях. Результаты исследований представлены на XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Москва, 2007 г.); X Молодежной конференции по органической химии (г. Уфа, 2007 г.); VI Всероссийском научном семинаре с Молодежной научной школой (г. Уфа, 2007 г.); Международной научно-технической конференции “Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации” (г. Харбин-Санья, 2008 г.); Международной конференции молодых ученых по фундаментальным наукам “Ломоносов – 2008” (г. Москва, 2008 г.)

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 118 наименований. Объем работы составляет 118 страниц компьютерного набора (формат А4), в том числе 7 таблиц.

Сискатель выражает глубокую признательность кандидату химических наук Сахаутдинову И.М. за консультации при выполнении исследований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Производные 2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона проявляют ярко выраженную иммуностимулирующую активность.

Основное направление работы посвящено разработке схем синтеза новых гетероциклических систем с фталазиндионовой структурой с использованием внутримолекулярной циклизации диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора.

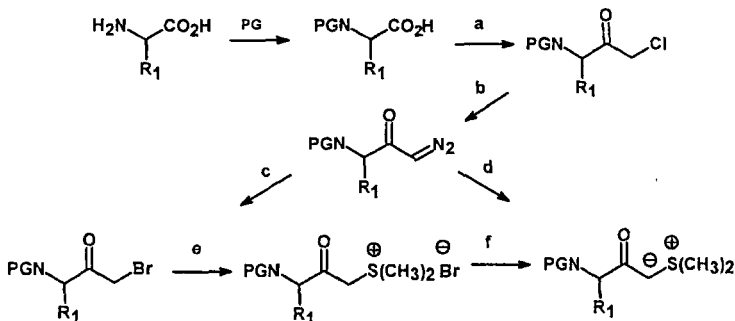
### 1. Синтез гетероциклических соединений с пирролофталазиндионовой структурой на основе диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора

С целью получения новых гетероциклических систем с пирролофталазиндионовой структурой нами исследована реакция внутримолекулярной циклизации кетостабилизированных диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора.

#### 1.1. Синтез 1-(метилтио)-5-бензил-пирроло[2,1-а]фталазин-2,6-диона с использованием кетостабилизированного илида серы

Ранее в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН была разработана схема получения пирролизидиндионов из  $\alpha$ -аминокислот, основанная на реакции внутримолекулярной циклизации фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы (схема 1).

Схема 1



PG-защитная группа

Реагенты и условия: а.  $\text{SOCl}_2, \text{C}_6\text{H}_6$ ; б.  $\text{CH}_2\text{N}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; в.  $\text{HBr}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; д.  $\text{Me}_2\text{S}, \text{kat.}$ ; е.  $\text{Me}_2\text{S}, (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ; ф.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 12.5 и.  $\text{NaOH}, \text{CHCl}_3$ .

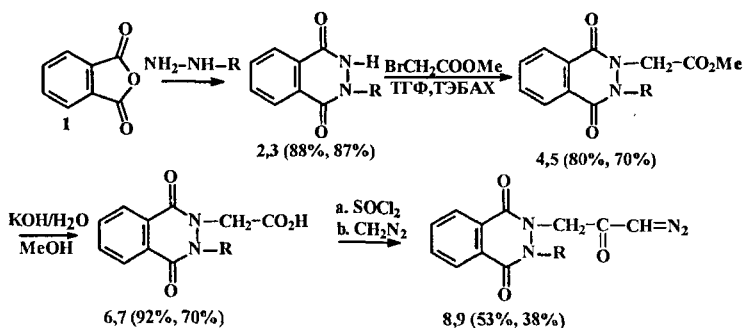
Согласно этой схеме, diaзокетон, полученный из фталимидсодержащей аминокислоты (по реакции Ардта-Айстерта) действием бромистоводородной кислоты превращается в  $\alpha$ -бромметилкетон, который при взаимодействии с диметилсульфидом образует сульфониевую соль. Депротонирование последней приводит к илиду серы.

Более короткий путь синтеза илида - каталитическое разложение диазокетона в присутствии  $\text{Me}_2\text{S}$ . В этом случае илид серы без выделения из реакционной массы вовлекается в реакцию внутримолекулярной циклизации. В качестве катализаторов, как правило, используются соединения переходных металлов, преимущественно родия или меди. Этот способ позволяет исключить стадии получения бромкетона, сульфониевой соли и ее депротонирования.

Синтез диоксофталазинсодержащих илидов серы мы решили осуществить депротонированием сульфониевых солей.

При прямом сплавлении фталевого ангидрида **1** с бензил- и фенилгидразином нами получены соответствующие производные 2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона **2** и **3** (схема 2). Алкилирование этих соединений метиловым эфиром  $\alpha$ -бромуксусной кислоты в условиях межфазного катализа приводит к образованию метиловых эфиров диоксофталазинсодержащих кислот **4** и **5** с выходами 27% и 34% соответственно.

Схема 2



R=Bn : 2, 4, 6, 8.

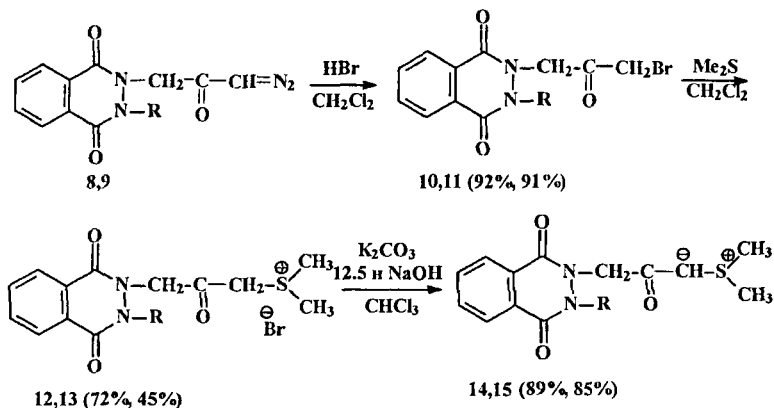
R=Ph : 3, 5, 7, 9.

Проведение этой реакции при ультразвуковом облучении позволяет повысить выхода продуктов **4** и **5** до 80% и 70% соответственно. Щелочной гидролиз в метаноле соединений **4** и **5** приводит к образованию диоксофталазинсодержащих кислот **6** и **7**. Кислоты **6** и **7** кипятили в бензоле с трехкратным избытком хлористого тионила. Далее хлорангидриды без выделения из реакционной массы превращали в соответствующие диазокетоны **8** и **9** действием диазометана. Структура полученных продуктов установлена спектральными методами: в ИК-спектрах присутствует интенсивная полоса поглощения диазогруппы при  $\nu$  2120  $\text{cm}^{-1}$ , а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал  $\text{CH}=\text{N}_2$  группы в диазокетонах **8** и **9** наблюдается в области  $\delta_{\text{H}}$  5.56 и 5.68 м.д. соответственно

После обработки диазокетонов **8,9** (схема 3) водным раствором  $\text{NH}_4\text{Br}$  в среде

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  получены бромкетоны **10** и **11** с выходами 92% и 91% соответственно, структура которых подтверждена спектрами ЯМР. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **10** и **11** наблюдаются синглетные сигналы 2-х протонов  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы в области  $\delta_{\text{H}}$  3.84 и 4.02 м.д. соответственно; а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  атомы углерода этой группы резонируют при  $\delta_{\text{C}}$  30.51 и 30.64 м.д. соответственно.

Схема 3



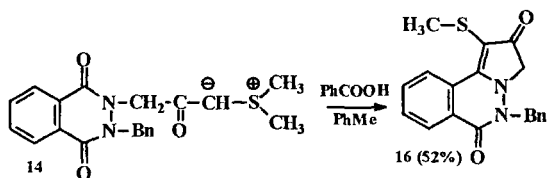
R=Bn : **8, 10, 12, 14.**

R=Ph : **9, 11, 13, 15.**

Взаимодействие бромкетонов **10,11** с диметилсульфидом в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит к сульфониевым солям **12** и **13** с выходами 72% и 45% соответственно. Следует отметить, что помимо хлористого метилена в качестве растворителя использовались также ацетон и бензол. В ацетоне сульфониевые соли не образуются, а в бензоле выход соединений **12** и **13** составляет 24% и 17% соответственно.

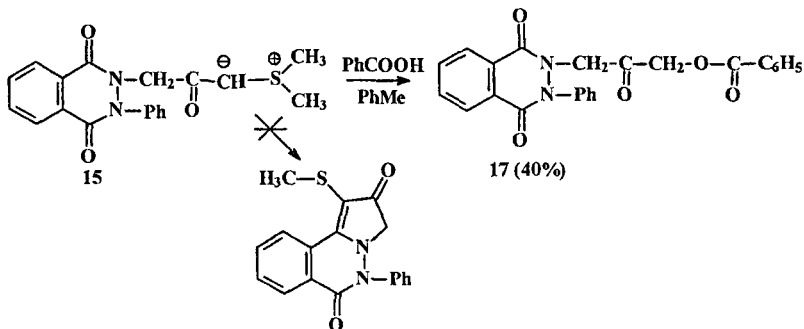
Депротонирование сульфониевых солей **12** и **13** смесью насыщенного раствора поташа и 12.5 н. раствора едкого натра приводит к образованию илидов серы **14** и **15** с выходами 89% и 85% соответственно.

Установлено, что нагревание илида серы **14** в кипящем толуоле в присутствии эквивалентного количества бензойной кислоты приводит к образованию трициклического продукта **16** с пирролофталазиндионовой структурой с выходом 52% (схема 4). Структура полученного соединения **16** подтверждена спектральными методами анализа: в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается синглетный сигнал 3-х протонов триметильной группы в области  $\delta_{\text{H}}$  2.41 м.д.; а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  C-атомы при двойной связи резонируют при  $\delta_{\text{C}}$  123.59 и 147.01 м.д. соответственно.



Однако нагревание ильда серы **15** в кипящем толуоле в присутствии эквимолярного количества бензойной кислоты не дает ожидаемого циклического продукта. Основным продуктом в этом случае является кетобензоат **17** с выходом 40% (схема 5). Структура соединения **17** следует из спектральных данных: в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается синглетный сигнал 2-х протонов метиленового фрагмента при сложнойэфирной группе в области  $\delta_{\text{H}}$  5.12 м.д.; в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  углеродный атом сложнойэфирной группы резонирует при  $\delta_{\text{C}}$  165.79 м.д.

Схема 5



## 1.2. Синтез производного пирроло[2,1-а]фталазин-2,6-диона с использованием кетостабилизированного ильда фосфора

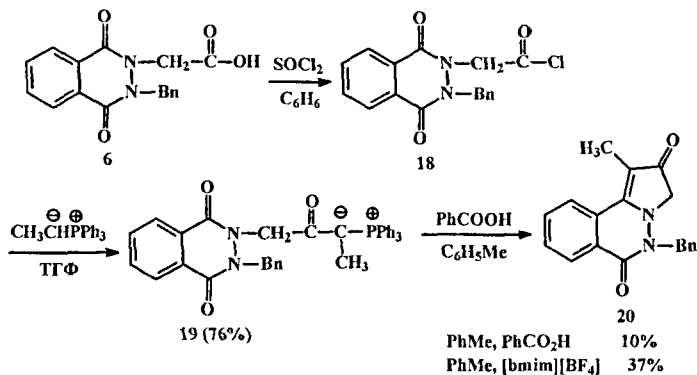
Кетостабилизированные ильды фосфора, наряду с солевым и карбеновым методами, могут быть также получены методом переилидирования, при котором образование сложного ильда происходит при ацилировании легкодоступного ильда фосфора соответствующим хлорангидридом.

Кислоту **6**, полученную алкилированием бензилзамещенного 2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона **2** метилбромацетатом и последующим щелочным гидролизом, трансформировали в хлорангидрид **18** действием хлористого тионила (схема 6). Полученный хлорангидрид **18** без выделения из реакционной массы обрабатывали 2-х



кратным количеством этилтрифенилфосфоранилидена. В результате реакции образуется диоксофталазинсодержащий ирид фосфора **19** с выходом 76 %.

Схема 6



Установлено, что при нагревании ирида фосфора **19** в кипящем толуоле в присутствии каталитического количества бензойной кислоты образуется трициклический продукт **20** с выходом 10%, структура которого подтверждена спектрами ЯМР. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  отсутствует сигнал одной карбонильной группы фталазиндионного фрагмента, и появляются сигналы атомов углерода образовавшейся краткой связи при  $\delta_c$  115.27 и 136.33 м.д. соответственно, а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наиболее информативным является синглетный сигнал 3-х протонов метильной группы в области  $\delta_H$  1.19 м.д.

В последние годы широкое применение в органическом синтезе находят ионные жидкости, которые, являясь хорошими растворителями для многих органических и неорганических соединений, зачастую создают оптимальную среду для их взаимодействия, тем самым, снижая температуру и длительность протекания многих реакций. Известно также, что именно использование "ионной жидкости" существенно увеличивает выход продукта реакции Виттига.

Нами проведены исследования по оптимизации реакции циклизации с использованием 1-бутил-3-метил-имидазолий тетрафторбората ([bmim][BF<sub>4</sub>]). Обнаружено, что использование каталитического количества ([bmim][BF<sub>4</sub>]) при нагревании диоксофталазинсодержащего ирида фосфора **19** в толуоле повышает выход продукта **20** до 37%.

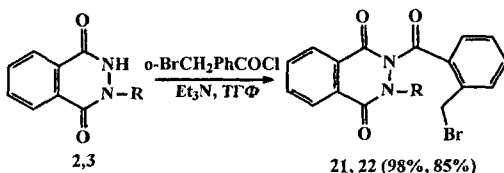
## 2. Синтез гетероциклических соединений с изохинофталазиндионной структурой на основе диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора

С целью получения гетероциклических соединений с изохинофталазиндионной структурой нами исследована реакция внутримолекулярной циклизации илидов серы и фосфора, содержащих фталазиндионный фрагмент.

### 2.1. Синтез производного изохино[3,2-а]фталазин-5,8-диона на основе диоксофталазинсодержащего илида серы

Ацилирование бензил- и фенилзамещенных 2,3-дигидро-1,4-фталазиндионов **2** и **3** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты приводит с выходами 98% и 85% соответственно к бензилбромидам **21** и **22**, структура которых подтверждена спектральными данными (схема 7).

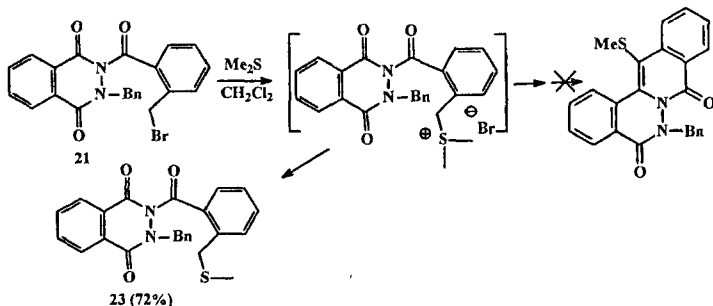
Схема 7



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  для соединений **21** и **22** появляются сигналы 2-х протонов  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы в области  $\delta_{\text{H}}$  5.32 и 5.12 м.д. соответственно, а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  данные атомы углерода резонируют при  $\delta_{\text{C}}$  30.80 и 29.94 м.д. соответственно.

Установлено, что сульфониевая соль, образующаяся при взаимодействии бензилбромида **21** с избытком  $\text{Me}_2\text{S}$  в среде хлористого метилена, сразу претерпевает дезалкилирование, приводя к образованию линейного сульфида **23** с выходом 72% (схема 8).

Схема 8



Структура полученного в ходе реакции соединения **23** подтверждена спектрами

ЯМР. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается синглетный сигнал трех протонов тиометильной группы в области  $\delta_{\text{H}}$  2.05 м.д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  данный углеродный атом резонирует при  $\delta_{\text{C}}$  15.39 м.д.

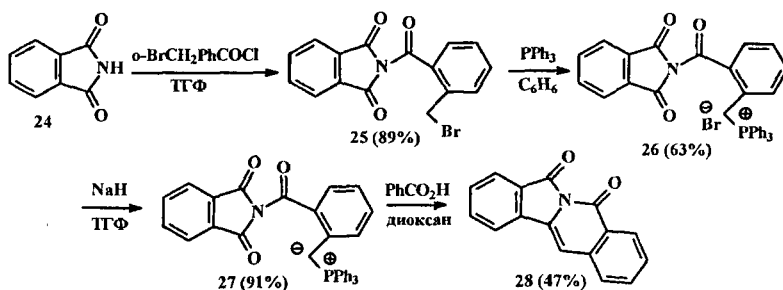
Таким образом, попытка синтеза сульфониевого илида для получения потенциально возможного гетероциклического соединения оказалась безуспешной.

## 2.2. Синтез изоиндоло[2,1-b]изохинолиин-5,7-диона

С целью разработки оптимальных условий получения диоксофталазинсодержащих илидов фосфора и исследования возможности вовлечения их в реакцию внутримолекулярной циклизации, мы решили предварительно отработать схему на более простом объекте - фталимиде.

Ацилированием фталимида **24** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты получен бензилбромид **25** с выходом 89%, структура которого подтверждена спектральными данными (схема 9).

Схема 9



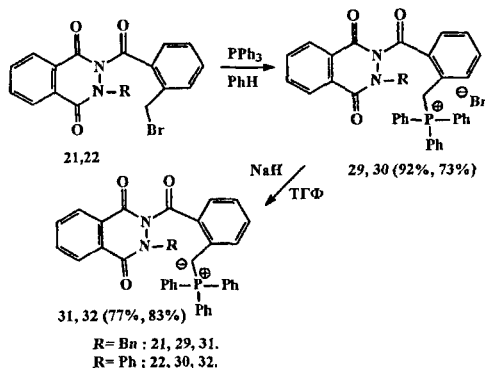
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **25** наблюдается сигнал 2-х протонов  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы в области  $\delta_{\text{H}}$  5.01 м.д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  углеродный атом этой группы резонирует при  $\delta_{\text{C}}$  30.34 м.д. Взаимодействие бензилбромид **25** с  $\text{PPh}_3$  в среде сухого бензола дает фосфониевую соль **26** с выходом 63%. Следует отметить, что помимо бензола в этой реакции в качестве растворителя исследовались ацетон и хлористый метилен. В ацетоне фосфониевая соль не образуется, а в хлористом метиле ее выход составляет 13%. Депротонирование полученной соли гидридом натрия в среде сухого тетрагидрофурана приводит с выходом 91% к илиду фосфора **27**, который уже при комнатной температуре частично претерпевает самопроизвольную внутримолекулярную циклизацию с образованием изоиндоло[2,1-b]изохинолиин-5,7-диона **28**. Нагревание илида фосфора **27** в кипящем диоксане в присутствии каталитического количества бензойной кислоты приводит к образованию тетрациклического продукта **28** с выходом 47%, структура которого подтверждена

спектральными характеристиками. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативным является нарушение симметрии двух мультиплетных сигналов четырех протонов фталильного фрагмента в области  $\delta_{\text{H}}$  7.68-8.35 м.д. и появление синглетного сигнала протона при двойной связи в области  $\delta_{\text{H}}$  6.61 м.д.

### 2.3. Синтез производного изохино[3,2-а]фталазин-5,8-диона на основе диоксофталазинсодержащего илида фосфора

При взаимодействии с  $\text{PPh}_3$  в среде сухого бензола бензилбромиды **21**, **22** образуют фосфониевые соли **29** и **30** (схема 10). При депротонировании солей **29**, **30** гидридом натрия получены диоксофталазинсодержащие илиды фосфора **31** и **32** с выходами 77% и 83% соответственно.

Схема 10

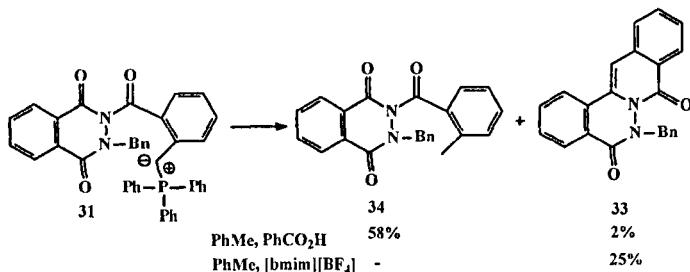


Обнаружено, что нагревание илида фосфора **31** в кипящем толуоле в присутствии каталитического количества бензойной кислоты приводит к образованию тетрациклического продукта внутримолекулярной циклизации **33** с изохинофталазиндионовой структурой с выходом 2% и соединения **34** с выходом 58% (схема 11). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **34** наблюдается сигнал трех протонов метильной группы в области  $\delta_{\text{H}}$  2.69 м.д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  данный углеродный атом резонирует при  $\delta_{\text{C}}$  22.00 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **33** отсутствует сигнал одной карбонильной группы фталазиндионового фрагмента и появляются сигналы углеродных атомов кратной связи при  $\delta_{\text{C}}$  105.80 м.д. и 132.25 м.д. соответственно. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативным является синглетный сигнал протона образовавшийся двойной связи в области  $\delta_{\text{H}}$  6.62 м.д.

При нагревании в кипящем толуоле диоксофталазинсодержащего илида фосфора **31** в присутствии каталитического количества "ионной жидкости" ( $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ ) выход

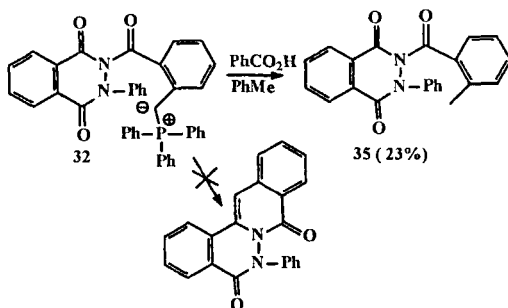
циклического продукта **33** повышается до 25%.

Схема 11



В аналогичных условиях внутримолекулярная циклизация илида фосфора **32** не протекает (схема 12).

Схема 12



В результате реакции образуется сложная смесь продуктов, идентифицировать которые не удалось

Нагревание илида фосфора **32** в толуоле в присутствии каталитического количества бензойной кислоты приводит к образованию соединения **35** с выходом 23%, структура которого подтверждена спектральными данными. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H наблюдается сигнал трех протонов метильной группы в области δ<sub>H</sub> 2.60 м.д.

### 3. Синтез гетероциклических соединений с пиридопиридазинноизохинолин-дионовой и изохинопиридазинноизохинолиндионовой структурами

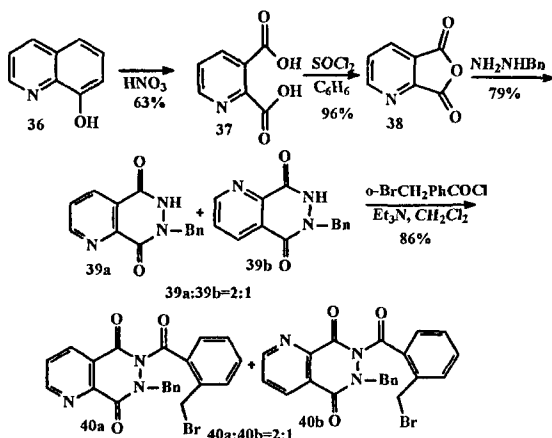
#### 3.1. Синтез 6-бензил-6H-пиридо[3',2':4,5]пиридазино-[1,6-b]изохинолин-5,8-диона

Представлялось интересным осуществить синтез производных пиридо[3',2':4,5]пиридазино[1,6-b]изохинолин-5,8-диона на основе илидов фосфора,

содержащих пиридопиридазинионовый фрагмент, используя разработанную ранее схему для получения соединений с изохинофталазинионовой структурой.

Ангидрид пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты **38** получали по известной методике окислением 8-оксихинолина **36** и кипячением образовавшейся пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты **37** в бензоле с избытком хлористого тионила. Сплавление ангидрида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты **38** с бензилгидразином при температуре 150-160 °С приводит к смеси региоизомерных 2,3-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-дионов **39a** и **39b** с общим выходом 79% (схема 13).

Схема 13



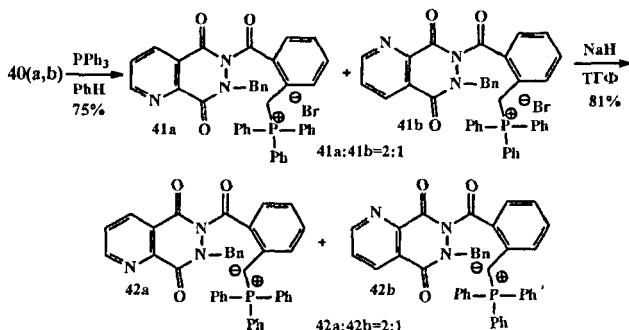
Структура продуктов подтверждена спектральными данными. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативными являются сигналы 2-х протонов метиленовой группы бензильного фрагмента в области  $\delta_{\text{H}}$  5.23 м.д. в случае соединения **39a** и 5.21 м.д. для **39b**, а также сигналы протона NH- группы при  $\delta_{\text{H}}$  9.02 и 8.68 м.д. для **39a** и **39b** соответственно.

Ацилирование смеси бензилзамещенных 2,3-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-дионов **39a** и **39b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты приводит к бензилбромидам **40a** и **40b** с общим выходом 86%, структура которых подтверждена спектрами ЯМР. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  появляется сигнал 2-х протонов  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы в области  $\delta_{\text{H}}$  4.79 м.д. для соединений **40a** и **40b** соответственно; а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  данный атом углерода резонирует при  $\delta_{\text{C}}$  31.33 м.д.

При взаимодействии с трифенилфосфином в среде бензола бензилбромиды **40a,b** образуют фосфониевые соли **41a** и **41b**. Депротонированием последних гидридом натрия получены илidy фосфора **42a** и **42b** с общим выходом 81% (схема 14).

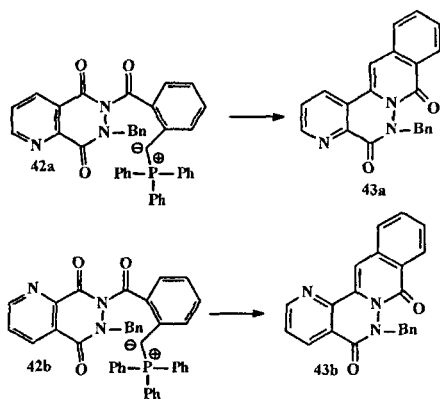
Наличие пиридопиримидинового фрагмента в илидах фосфора **42a** и **42b** дает принципиальную возможность образования при внутримолекулярной циклизации двух продуктов циклизации (схема 15).

Схема 14



Однако, принимая во внимание нуклеофильный характер илидов фосфора, можно предположить, что предпочтительным является взаимодействие карбаниона с более электронодефицитным карбимидным атомом углерода, находящимся в  $\beta$ -положении к атому азота пиридинового кольца и, как следствие, образование только одного тетрациклического соединения **43b**.

Схема 15

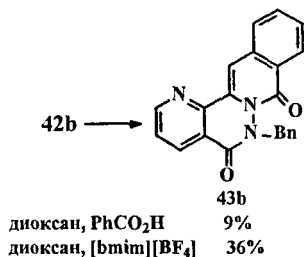


Обнаружено, что нагревание смеси илидов фосфора **42a** и **42b** в кипящем диоксане в присутствии каталитического количества бензойной кислоты региоспецифично приводит к образованию тетрациклического продукта **43b** с выходом 9% (схема 16). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **43b** отсутствует сигнал одной

карбонильной группы пиридопиридазиндионного фрагмента и появляются сигналы углеродных атомов кратной связи при  $\delta_c$  105.86 и 132.74 м.д. соответственно; а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативным является синглетный сигнал протона образовавшийся двойной связи в области  $\delta_H$  6.62 м.д.

Использование каталитического количества “ионной жидкости” ([bmim][BF<sub>4</sub>]) позволяет увеличить выход продукта циклизации **43b** до 36%.

Схема 16

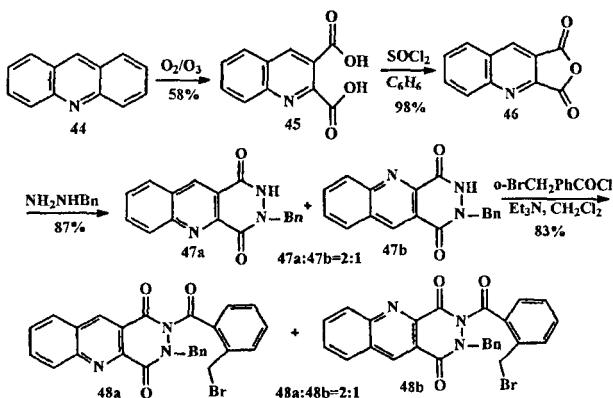


### 3.2. Синтез 7-бензил-5Н-изохино[2',3':2,3]пиридазино-[4,5-б]хинолин-5,8-диона

Синтез пентациклических соединений с изохинопиридазинохинолинидионной структурой осуществлен по вышеописанной схеме.

Ангидрид хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты **46** получали по известной методике озонлизом акридина **44** и последующим кипячением образовавшейся хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты **45** в бензоле с 3-х кратным избытком хлористого тионила (схема 17).

Схема 17



При сплавлении бензилгидразина с ангидридом хинолин-2,3-дикарбоновой

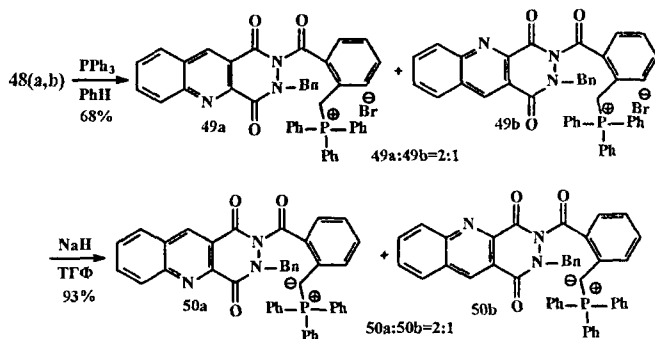


кислоты **46** образуется смесь 2-х региоизомеров **47a** и **47b** в соотношении 2:1 с общим выходом 87%, структура которых установлена на основании спектральных данных. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативными являются сигналы 2-х протонов метиленовой группы бензильного фрагмента в области  $\delta_{\text{H}}$  5.29 м.д. в случае соединения **47a** и 5.21 м.д. для **47b**, а также сигналы протона NH-группы при  $\delta_{\text{H}}$  9.28 и 8.83 м.д. для **47a** и **47b** соответственно.

Ацилирование смеси бензилзамещенных 2,3-дигидропиридино[4,5-*b*]хинолин-1,4-дионов **47a** и **47b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты приводит к бензилбромидам **48a** и **48b** с выходом 83%, структура которых подтверждена спектрами ЯМР. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  появляется сигнал 2-х протонов  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы в области  $\delta_{\text{H}}$  5.28 м.д. для соединений **48a** и **48b** соответственно; а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  данный атом углерода резонирует при  $\delta_{\text{C}}$  30.78 м.д.

Бензилбромиды **48a** и **48b** при взаимодействии с  $\text{PPh}_3$  в среде сухого бензола образуют фосфониевые соли **49a** и **49b**. Депротонирование солей гидридом натрия дает илidy фосфора **50a** и **50b** с общим выходом 93% (схема 18).

Схема 18



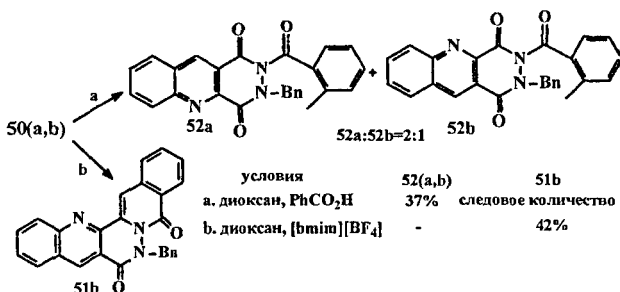
Наличие пиридинохинолинового фрагмента дает принципиальную возможность образования двух гетероциклических продуктов при внутримолекулярной циклизации смеси илдов фосфора **50a** и **50b**. Так же, как и в случае соединений с пиридопиридинодионовой структурой, более вероятно образование только одного пентациклического соединения **51b** (схема 19).

Обнаружено, что нагревание илдов фосфора **50a** и **50b** в кипящем диоксане в присутствии каталитического количества бензойной кислоты приводит к образованию соединений **52a** и **52b** с общим выходом 37% и продукта внутримолекулярной циклизации **51b** лишь в следовом количестве. Структура соединений **52a** и **52b**

подтверждена спектрами ЯМР В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается сигнал трех протонов метильной группы в области  $\delta_{\text{H}}$  2.72 м.д. для **52a** и 2.73 м.д. для **52b**, а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  данные углеродные атомы резонируют при  $\delta_{\text{C}}$  21.98 и 21.54 м.д. соответственно.

Нагревание смеси илидов фосфора **50a** и **50b** в кипящем диоксане в присутствии каталитического количества  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  приводит к повышению выхода продукта **51b** до 42%. Структура полученного соединения **51b** подтверждена на основании спектральных данных. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативным является синглетный сигнал протона образовавшейся двойной связи в области  $\delta_{\text{H}}$  6.62 м.д.; а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  отсутствует сигнал одной карбонильной группы пиридазинохинолидинового фрагмента и появляются сигналы углеродных атомов кратной связи при  $\delta_{\text{C}}$  105.89 и 132.75 м.д. соответственно.

Схема 19



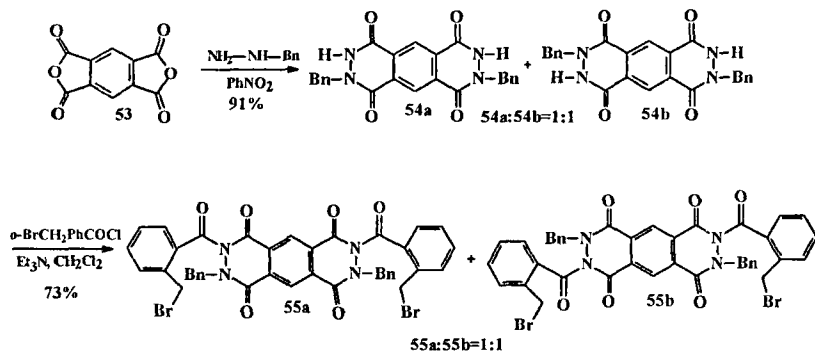
#### 4. Синтез полигетероциклических соединений с

##### бис(изохино)пиридазинофалазинтетраоновой структурой

Для получения гетероциклических соединений с пиридазинофалазинтетраоносоодержащим фрагментом в качестве исходного нами использован продукт конденсации пиромеллитового диангирида **53** с 2-х кратным количеством бензилгидразина. В нитробензоле образуется смесь 2-х изомеров **54a** и **54b** с общим выходом 91% в соотношении 1:1 (схема 20). Ацилирование бензилзамещенных тетрагидропиридазино[4,5-*g*]фалазинтетраонов **54a,b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты приводит к образованию бромпроизводных **55a** и **55b** с выходом 73%. Структура полученных соединений **55a** и **55b** подтверждена спектральными данными. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  информативными являются различающиеся сигналы 2-х протонов пиридазинофалазинтетраонового фрагмента в области  $\delta_{\text{H}}$  8.40 м.д. и 8.42 м.д. для **55a** и одинаковые сигналы для **55b** при

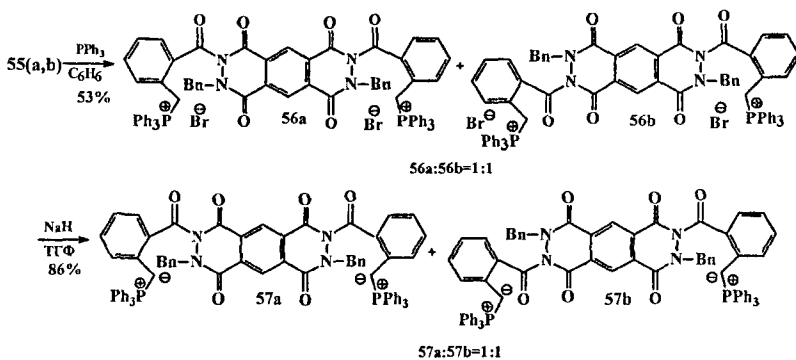
$\delta_n$  8.83 м.д., а также появляются сигналы протонов  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы в области  $\delta_n$  5.09 м.д. для соединений **55a** и **55b**. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  бромидов **55a** и **55b** углеродные атомы  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы резонируют при  $\delta_c$  44.03 м.д. соответственно.

Схема 20



Взаимодействие соединений **55a** и **55b** с 2-х кратным избытком трифенилфосфина в среде сухого бензола приводит к образованию фосфониевых солей **56a** и **56b**, при депротонировании которых с выходом 86% получают пиридазино-фталазинтетраосодержащие бисилиды фосфора **57a** и **57b** (схема 21).

Схема 21

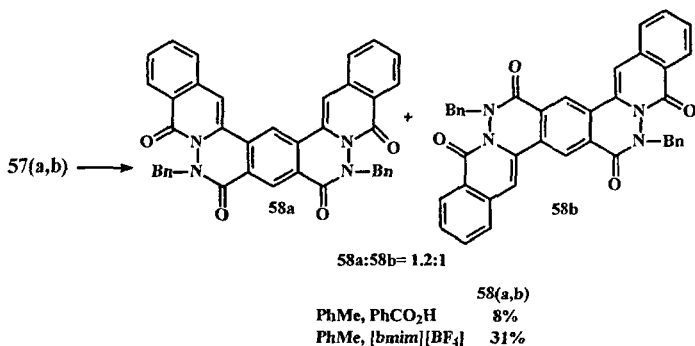


Обнаружено, что нагревание бисилидов фосфора **57a** и **57b** в кипящем толуоле в присутствии каталитического количества бензойной кислоты приводит к образованию смеси продуктов внутримолекулярной циклизации **58a** и **58b** в соотношении 1.2:1 с общим выходом 8% (схема 22). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наиболее информативными являются синглетные сигналы протона образовавшейся двойной связи в области  $\delta_n$  6.63 и 6.97 м.д. для **58a** и **58b** соответственно, а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  углеродные атомы

кратной связи резонируют: при  $\delta_c$  99.00 и 130.06 м.д. для соединения **58a**; при  $\delta_c$  94.95 и 130.68 м.д. для соединения **58b**.

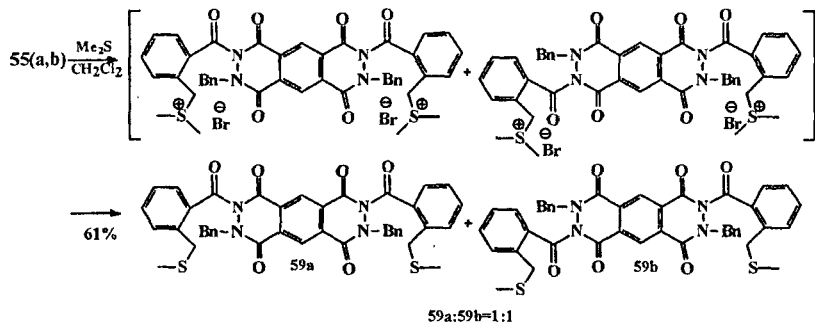
Использование каталитического количества  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  при нагревании бисилидов фосфора **57a** и **57b** в кипящем толуоле повышает выход циклических продуктов **58a** и **58b** до 31%.

Схема 22



Представлялось интересным исследовать возможность получения придиазинифталазинтетраонсодержащих бисилидов серы взаимодействием бромидов **55a,b** с диметилсульфидом (схема 23). Установлено, что образующиеся сульфониевые соли в ходе реакции претерпевают дезалкилирование, приводя к линейным сульфидам **59a** и **59b** с выходом 61%. Для **59a** и **59b** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  появляются совпадающие синглетные сигналы 6-ти протонов двух тиометильных групп в области  $\delta_c$  2.00 м.д. соответственно, а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  углеродные атомы 2-х  $\text{SCH}_3$ -групп резонируют при  $\delta_c$  14.84 м.д. для **59a** и **59b** соответственно.

Схема 23



**Выводы.**

1. Разработана схема синтеза новых гетероциклических систем, содержащих фталазиндионовый фрагмент, с использованием реакции внутримолекулярной циклизации диоксофталазинсодержащих илидов серы и фосфора.
2. Установлено, что внутримолекулярная циклизация кетостабилизированных илидов и серы и фосфора, содержащих N-бензилфталгидразидный фрагмент, приводит к образованию соединений пирролофталазиндионовой структуры, а внутримолекулярная циклизация 3-[2-[(трифенилфосфоранилиден)метил]-бензоил]-1,4-фталазиндиона - к соединению с изохинофталазиндионовой структурой.
3. Разработана схема синтеза гетероциклических соединений с пиридопиридино-изохинолиндионовой и изохинопиридинохинолиндионовой структурами путем региоспецифичной внутримолекулярной циклизации илидов фосфора, содержащих пиридопиризиндионовый или пиридинохинолиндионовый фрагменты.
4. Осуществлен синтез гетероциклических систем с бис(изохино)пиридинофталазинтетраоной структурой на основе пиридинофталазинтетраонсодержащих бисилидов фосфора.
5. Установлено, что использование каталитического количества "ионной жидкости" [bmim][BF<sub>4</sub>] повышает выход продуктов внутримолекулярной циклизации диоксофталазинсодержащих илидов фосфора.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Галин Ф.З., Сахаутдинов И.М., Тухватуллин О.Р. Синтез производного пирроло[2,1-а]фталазин-2,6-диона из диоксофталазинсодержащего илида серы. //Изв. АН. Сер. Хим.- 2007.- № 11.- С. 2227-2229.
2. Халиков И.Г., Галин Ф.З., Сахаутдинов И.М., Тухватуллин О.Р. Синтез изоиндол[2,1-а]хинолин-5,11-диона с использованием фталимидсодержащего кетостабилизированного илида фосфора. //Башкирский химический журнал.- 2007.-Т.14. - №1.- С. 20-22.
3. Тухватуллин О.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез 6-бензил-9,12-дигидро-6H-изохино[3,2-а]фталазин-5,8-диона в "ионной жидкости". // Вестник Башкирского университета.-2008.- Т.13.- №2.- С.254-255.
4. Тухватуллин О.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез новых кетостабилизированных диоксофталазинсодержащих илидов серы и изучение продуктов их термоллиза. // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии.- Москва- 2007.- Т.1.- С. 475.
5. Тухватуллин О.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез 2-бензил-3-(2-[(метилтио)метил]бензоил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона. // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии – Уфа.- 2007. - С. 290.
6. Тухватуллин О.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез производного пирроло[2,1-а]фталазин-2,6-диона из кетостабилизированного диоксофталазинсодержащего илида фосфора. // Тезисы докладов VI Всероссийского научного семинара с Молодежной научной школой " Химия и медицина " . – Уфа.- 2007.- С. 233.
7. Тухватуллин О.Р., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез 3-бензил-3-(2-метилбензоил)-2,3-дигидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,4-диона. //Тезисы докладов международной научно-технической конференции "Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации".-Харбин-Санья.-2008.- С.69.
- 8.Тухватуллин О. Р., Сахаутдинов И.М. Синтез производного изохино[3,2-а]фталазин-5,8-диона из диоксофталазинсодержащего илида фосфора //Тезисы докладов Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2008"- Москва.- 2008.- С.520.



Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Принт+»,  
заказ № 174, тираж 120, печать л. 2,0, 450054, пр. Октября, 71.