



003463502

На правах рукописи

**ВОРОНЬКО Мария Николаевна**

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
*орто*-ДИКАРБОНИТРИЛОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ БЕНЗОТИАЗОЛЬНЫЙ,  
БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫЙ И БЕНЗОКСАЗОЛЬНЫЙ  
ФРАГМЕНТЫ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

12 МАР 2009

Ярославль – 2009

Работа выполнена на кафедре «Общая и физическая химия» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет».

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент **Абрамов Игорь Геннадьевич**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, доцент Ярославского Государственного Университета им. П.Г. Демидова **Котов Александр Дмитриевич**

доктор химических наук, профессор Ивановского Государственного химико-технологического университета **Семейкин Александр Станиславович**


Ведущая организация: **Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова**

Защита состоится 5 марта 2009 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.308.01 при Ярославском государственном техническом университете по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр-т 88, аудитория Г-219.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ярославского государственного технического университета.

Автореферат разослан 4 февраля 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

 **Ильин А.А.**

**Актуальность работы.** Развитие тонкого органического синтеза относится к важнейшим направлениям приоритетных исследований в химии и химической технологии. Основное внимание уделяется созданию новых веществ и материалов, применение которых способно существенно сказаться на развитии ряда отраслей науки и техники. В настоящее время большой интерес вызывают конденсированные ароматические и гетероциклические системы, на основе которых возможно создание эффективных и относительно простых в производстве люминесцирующих материалов. К ним относятся *орто*-дикабонитрилы, конденсированные с различными гетероциклическими фрагментами. Использование реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения атома брома и нитрогруппы в 4-бром-5-нитрофталонитриле (БНФН) моно- и бифункциональными *S*-, *N*-нуклеофилами, а также функционализация синтезированных 4,5-диамино-, 4-гидрокси-5-амино- и 4-амино-5-(*N*-алкиламино)фталонитрилов открывают широкие возможности для получения гетероциклических *орто*-дикарбонитрилов и создания на их основе высокоэффективных флуорофоров и хромофоров, полимеров, лекарственных препаратов, а также материалов, обладающих жидкокристаллическими и нелинейно-оптическими свойствами.

Данная работа является продолжением научных исследований, проводимых в Ярославском государственном техническом университете в рамках заданий федерального агентства по образованию: «Исследование основных закономерностей и механизма направленного синтеза и функционализации сложных азот-, кислород и серосодержащих органических соединений» на 2001-2005 гг. (№ госрегистрации НИР: 01.2.00102406); и «Теоретические и экспериментальные исследования закономерностей кинетики и механизма синтеза полифункциональных органических соединений многоцелевого назначения» на 2006-2007гг. (№ госрегистрации НИР: 0120.0 604209).

#### **Цель работы:**

1. Исследование  $S_NAr$ -реакции взаимодействия БНФН с бифункциональными *N*, *S*-нуклеофилами в присутствии карбоната калия.

2. Разработка методов синтеза *орто*-дикарбонитрилов, содержащих различные тиазольные и бензотиазольные фрагменты.

3. Разработка на основе БНФН методов синтеза *орто*-дикарбонитрилов, содержащих бензимидазольные и бензоксазольные фрагменты с заместителями различной природы при С-2 атоме и их последующая функционализация.

#### Научная новизна и практическая значимость работы:

Впервые изучена реакция активированного ароматического нуклеофильного замещения атома брома и нитрогруппы в БНФН бифункциональными *N, S*-содержащими гетероциклическими нуклеофилами. Определена их относительная реакционная способность и представлена схема взаимодействия, протекавшего на поверхности  $K_2CO_3$ . На основе полученных результатов разработан высокоэффективный метод синтеза *орто*-дикарбонитрилов, содержащих тиазольный и бензотиазольный фрагменты.

Впервые изучена реакция взаимодействия БНФН с нитрит-ионом, приводящая к образованию 4-гидрокси-5-нитрофтальонитрила, а также реакция восстановления последнего до 4-амино-5-гидроксифтальонитрила. В результате этого предложены высокоэффективные методы синтеза указанных продуктов.

На основе полупродуктов, полученных из БНФН, разработаны способы синтеза новых гетероциклических *орто*-дикарбонитрилов, содержащих бензимидазольный и бензоксазольный фрагменты, с заместителями различной природы при С-2 атоме. Показана возможность дальнейшей функционализации полученных соединений.

Впервые разработаны способы получения бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила.

В ходе исследований синтезировано и идентифицировано более 70 соединений, ранее не описанных в литературе.

Проведённые с рядом специализированных организаций (ИНЭОС РАН, ИСПМ РАН, ИГХТУ) совместные исследования и испытания синтезированных соединений позволили определить круг производных, наиболее

перспективных с точки зрения их практического использования в микроэлектронике, оптической технике, полимерной химии, фармакологии и т.д.

**Апробация работы.** Результаты исследований доложены на III Международной конференции «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, г. Черногловка (июнь, 2006 г); межрегиональной конференции по органической химии, г. Санкт-Петербург (июль, 2006 г); городском конкурсе научных работ «Ярославль на пороге тысячелетия», г. Ярославль (октябрь, 2006 г); конференции «Крестовские чтения», г. Иваново (ноябрь, 2006); Всероссийской научно-технической конференции студентов и аспирантов «Молодые исследователи - регионам», г. Вологда (апрель, 2007 г.); XXIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (сентябрь, 2007 г); III Международной научно-технической конференции «Полимерные композиционные материалы и покрытия «Polymer 2008», Ярославль (май, 2008 г).

**Публикации.** По теме работы опубликовано 5 статей в Российских журналах и 6 тезисов докладов на международных и Всероссийских конференциях, получен патент РФ.

**Вклад автора** состоит в определении целей, теоретическом обосновании, планировании и проведении экспериментов, синтезов исходных и целевых продуктов, обсуждении, интерпретации полученных результатов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

Представления о закономерностях протекания  $S_NAr$ -реакции с участием активированного субстрата – БНФН с бифункциональными *N*, *S*-нуклеофилами, приводящей к образованию тиазолсодержащих систем.

Методы синтеза *орто*-дикарбонитрилов, содержащих тиазольный фрагмент, а также бензимидазольный и бензоксазольный циклы с заместителями различной природы при C-2 атоме.

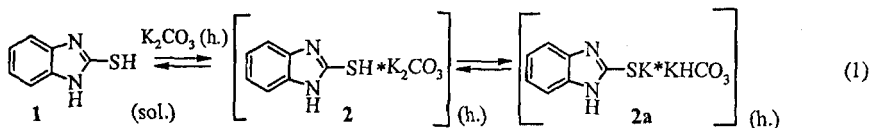
Методы синтеза бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила с использованием в качестве исходного реагента БНФН.

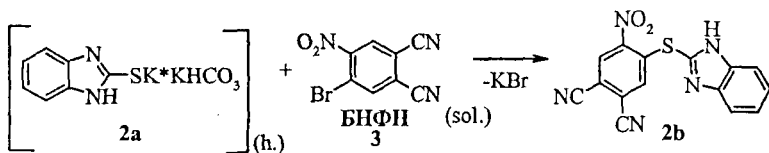
**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов, списка использованной литературы. Работа изложена на 145 страницах, включает 15 таблиц, 12 рисунков. Список литературы включает 170 источников. Документы, подтверждающие практическую ценность разработок, приведены в приложении.

В литературном обзоре рассмотрены некоторые аспекты реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения, наиболее характерные методы синтеза бензимидазольных и бензоксазольных систем, а также рассматриваются методы синтеза ряда *орто*-дикарбонитрилов, проводится анализ предшествующих работ по их синтезу и практическому применению. В химической части изложены основные результаты и выводы работы. Экспериментальная часть содержит описание методик проведения физико-химических исследований, методик синтеза, очистки и анализа исходных веществ, промежуточных и целевых продуктов.

### 1. Исследование $S_NAr$ -реакции, протекавшей между БНФН и 2-меркапто-1*H*-1,3-бензимидазолом

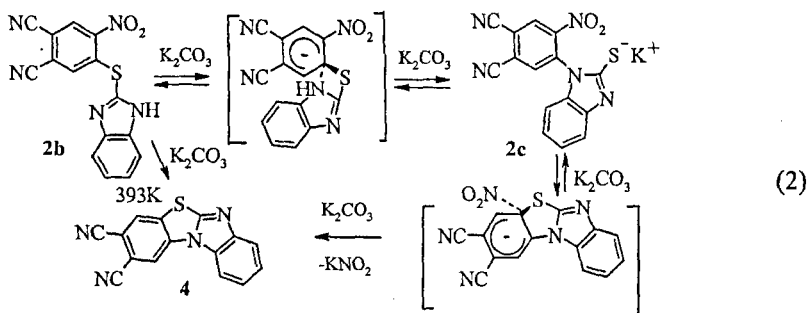
Реакция взаимодействия БНФН с 1*H*-1,3-бензимидазол-2-тиолом была выбрана нами в качестве модельной для изучения основных закономерностей процесса. В качестве депротонирующего агента, генерирующего *in situ* нуклеофильный реагент, был использован  $K_2CO_3$ . Изучены два варианта протекания реакции – в 100 %-ном и 75% - ном водном ДМФА. Результаты, полученные нами, а также данные предыдущих исследований, в совокупности свидетельствуют о том, что рассматриваемая реакция в обоих случаях начинается с координации 2-меркапто-1*H*-1,3-бензимидазола **1** с  $K_2CO_3$  с последующей депротонизацией **1** и завершается образованием комплекса **2a**.





В образовавшемся реагенте **2a** большей нуклеофильностью обладает *S*-реакционный центр. Вследствие этого, на поверхности карбоната калия первым протекало взаимодействие *S*-нуклеофила **2a** с атомом углерода, связанным с атомом брома в молекуле БНФН **3**, приводившее к образованию продукта монозамещения **2b**.

В выбранных условиях  $S_MAg$ -реакция замещения атома брома в БНФН *S*-нуклеофилом протекала с очень высокой скоростью. В образовавшемся продукте монозамещения **2b** в присутствии  $K_2CO_3$  сразу же начиналась реакция денитроциклизации, которая, как мы предполагаем, протекала через перегруппировку Смайлса, приводившую к образованию соединения **2c** и далее завершавшуюся образованием целевого продукта – бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-1,2-дикарбонитрила **4**:



За ходом реакции следили полярографически по уменьшению концентрации нитрогруппы в продукте монозамещения **2b**. Кроме того, именно по изменению угла наклона и расширению формы *S*-образной полярографической кривой нами был сделан вывод об образовании продукта **2c** и о протекании перегруппировки Смайлса.

По данным полярографии и ТСХ, полная конверсия исходного субстрата достигалась за 0.1...0.5 ч при 70...95 °С. Установлено, что в исследуемой системе соблюдалась линейность в координатах  $1/[C]$  – время до определенной конверсии субстрата, равной, как правило, 40...50 %, что соответствует второму порядку реакции (Рис. 1).

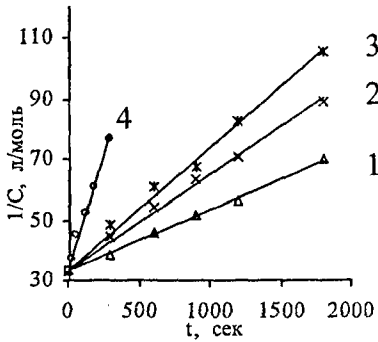


Рис. 1. Изменение величины обратных концентраций продукта **2b** во времени 1 - 368К, 2 - 373К, 3 - 383К, 4 - 393К 100 %-ный ДМФА

$$/ [БНФН]_0 : [I]_0 = 0,03 : 0,03 \text{ моль/л}, [K_2CO_3]_0 = 0,06 \text{ моль/л} /$$

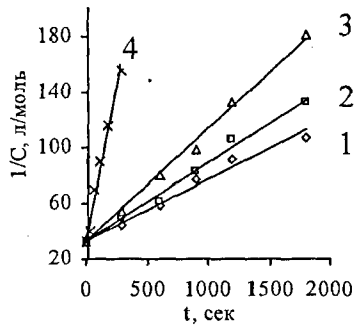


Рис. 2. Изменение величины обратных концентраций продукта **2b** во времени 1 - 368К, 2 - 373К, 3 - 383К, 4 - 393К 75 %-ный ДМФА

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что присутствие воды в реакционной системе приводило к ускорению  $S_NAg$ -реакции в 2-3 раза.

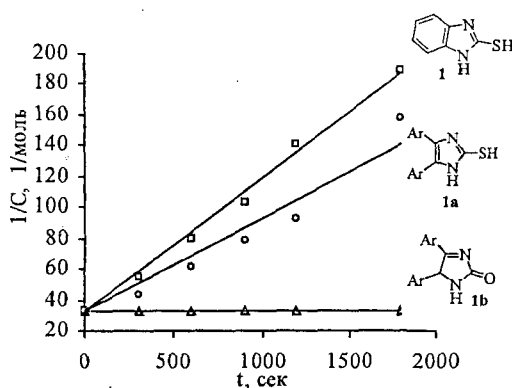
В обоих случаях, скорость реакции оценивалась по константе скорости  $k_0$ , рассчитанной для прямолинейных начальных участков зависимостей. Ускоряющее действие воды можно объяснить тем, что в 75 %-ном ДМФА происходила диссоциация комплекса  $2b \cdot K_2CO_3$ , реакция протекала в гомофазных условиях, а её скорость определялась основностью **2b**.

Также установлено, что в обоих случаях при повышении температуры от 368 К до 383 К скорость реакции постепенно возрастала, а при температуре 393 К эта тенденция проявилась наиболее резко. Этот факт можно объяснить тем, что реакция внутримолекулярной денитроциклизации при повышенной



температуре протекает без перегруппировки Смайlsa, т.е. в этих условиях в присутствии  $K_2CO_3$  *N*-нуклеофильный центр бензимидазола эффективно атаковал атом углерода, связанный с нитрогруппой.

Полученные расчётные значения энтропии активации (для 75%-ного и 100%-ного ДМФА) говорят о том, что переходное состояние, образующееся на лимитирующей стадии процесса, более упорядочено (компактно), чем исходная система. Этот факт не противоречит предположению о том, что образующийся спиро-  $\sigma$ -комплекс в перегруппировке Смайlsa является лимитирующей стадией процесса.

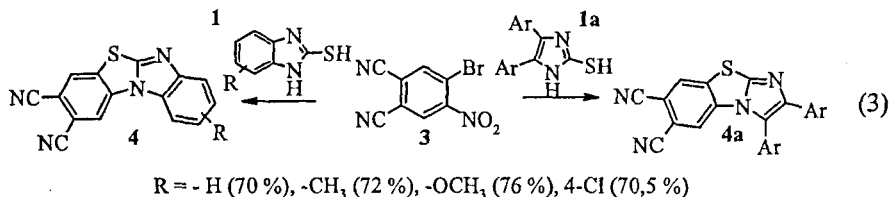


При использовании в исследуемой реакции в качестве реагента 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-тиола **1a** зафиксирована более низкая скорость реакции в сравнении с реагентом **1**, а с 4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-оном **1b** реакция не идет вообще.

Рис. 3. Изменение величины обратных концентраций различных реагентов во времени /75 %- ный ДМФА, 383К,  $[K_2CO_3] = 0,06$  моль/л  $[БНФН] = [reagent] = 0,03$  моль/л /  
 $k_{01} \cdot 10^2 = 4,35 \pm 0,41$  л/(моль·с),  
 $k_{02} \cdot 10^2 = 3,40 \pm 0,29$  л/(моль·с),  $k_{03} \cdot 10^2 = 0$

Это свидетельствует о низкой реакционной способности *O*-нуклеофильного центра используемого реагента.

Результаты проведенных исследований позволили разработать эффективные методы синтеза и получить на основе БНФН с хорошими выходами различные *орто*-дикарбонитрилы, конденсированные с тиазольными и бензотиазольными системами **4**, **4a**:



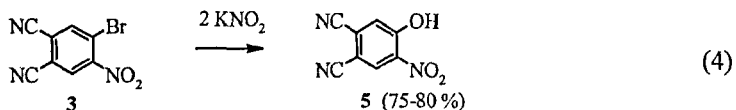
Синтезированные продукты были переданы на испытания в ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, где на их основе были получены гексазоцикланы, которые использовались для синтеза различных моно- и бифлуорофоров, обладающих интенсивной флуоресценцией.

## 2. Синтез *орто*-дикарбонитрилов, содержащих бензимидазольный и бензоксазольный фрагменты

### 2.1 Синтез 4-гидрокси-5-амино- и 4,5-диаминифталонитрилов

Для получения гетероциклических систем ряда бензимидазола и бензоксазола, содержащих в положении 5 и 6 две цианогруппы, были разработаны методы синтеза исходных субстратов, содержащих группы OH и NHR.

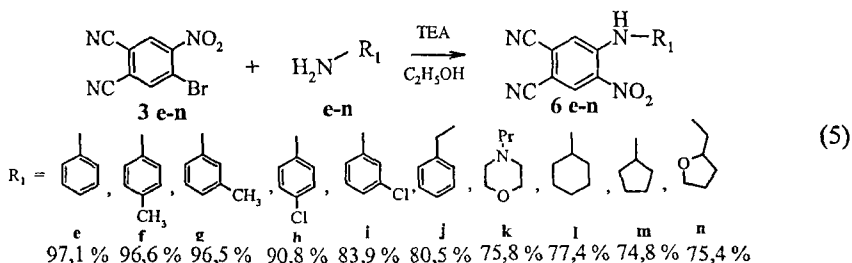
Установлено, что 4-гидрокси-5-нитрофталонитрил **5** образуется с выходом 75 – 80 % в результате взаимодействия БНФН **3** и KNO<sub>2</sub>:



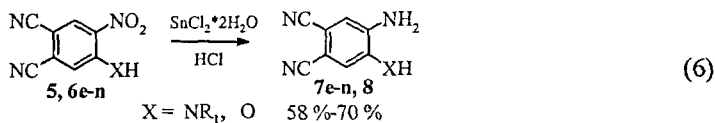
Нуклеофильным реагентом в данной реакции является KNO<sub>2</sub>. При *о*-атаке данного нуклеофила образуется неустойчивый эфир азотистой кислоты, который распадается с образованием феноксида. Таким образом, под действием нитрит-иона удалось заместить атом брома в БНФН на гидроксильную группу.

Для синтеза субстратов, содержащих группу NHR, была исследована реакция БНФН **3** с алифатическими и ароматическими первичными аминами (*е-п*), протекавшая в мягких условиях и характеризующаяся хорошими выходами целевых *о*-аминонитрофталонитрилов **6 е-п** (схема 5):

(e-n), протекавшая в мягких условиях и характеризующаяся хорошими выходами целевых *o*-аминонитрофталонитрилов **6 e-n** (схема 5):



Нитрогруппа в синтезированных 4-гидрокси- **5** и 4-(*R*-амино)-5-нитрофталонитрилах **6 e-n** была восстановлена до аминогруппы химическим способом по схеме 6:

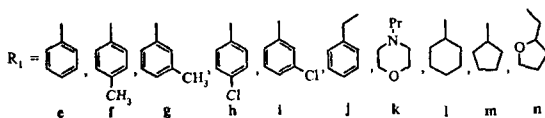
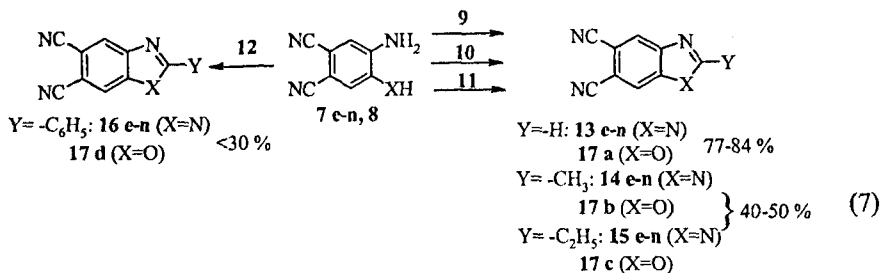


Показано, что наибольшие выходы целевых продуктов (**7 e-n**, **8**) достигаются при проведении реакции в течение 4...5 ч в среде кипящего этанола и при использовании  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в присутствии концентрированной  $\text{HCl}$ .

## 2.2 Синтез 1*H*-1,3-бензимидазол- и бензоксазол-5,6-дикарбонитрилов с алкильными и арильными заместителями при C-2

Полученные 4-гидрокси- **8** и диаминофталонитрилы **7 e-n** были использованы для синтеза гетероциклических *орто*-дикарбонитрилов, содержащих бензимидазольный (**13-16**) e-n и бензоксазольный фрагменты **17**. С целью определения лучших условий проведения реакции было исследовано взаимодействие указанных субстратов с триэтил-*орто*-формиатом **9**, уксусным **10** и пропионовым **11** ангидридами, а так же с бензойной кислотой **12**. Установлено, что присутствие в субстрате различных по своей природе заместителей не оказывало существенного влияния на скорость реакции, про-

текавшей при 145 °С в ДМФА в присутствии *para*-толуолсульфокислоты в качестве мягкого протонирующего агента.



Взаимодействие 4-арил(алкил)амино-5-аминофтalonитрилов и 4-амино-5-гидроксифтalonитрила с бензойной кислотой проводили в расплаве последней в присутствии полифосфорной кислоты, выступающей в роли соразтворителя и дегидратирующего агента.

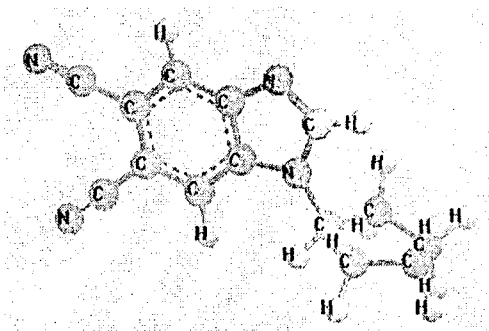


Рис. 4 Пространственное строение молекулы 1-циклопентил-1*H*-бензимидазол-5,6-дикарбонитрила 13 м

Строение полученных гетероциклических *орто*-дикарбонитрилов доказано методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии. Для уточнения строения некоторых структур дополнительно было проведено 3d-моделирование (рис. 4) и записаны двумерные  $^1H$ - $^1H$  NOESY спектры (рис. 5), результаты анализа которых согласуются с экспериментальными данными.

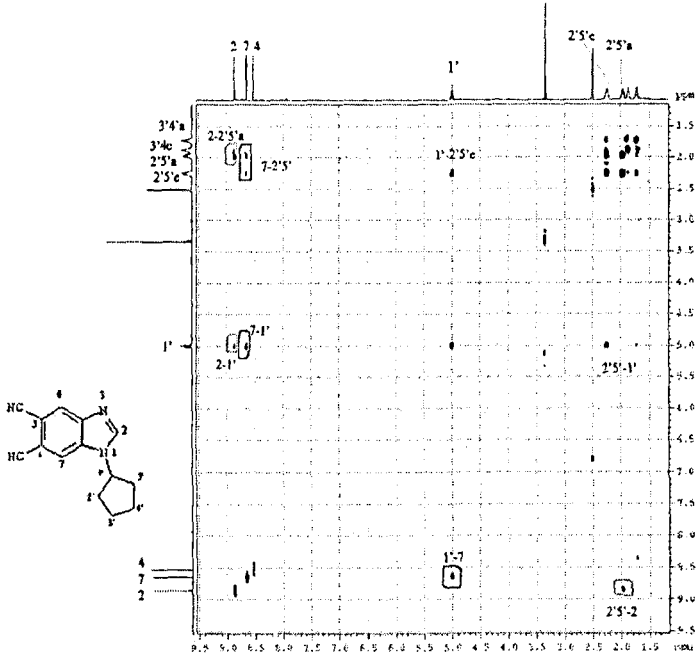
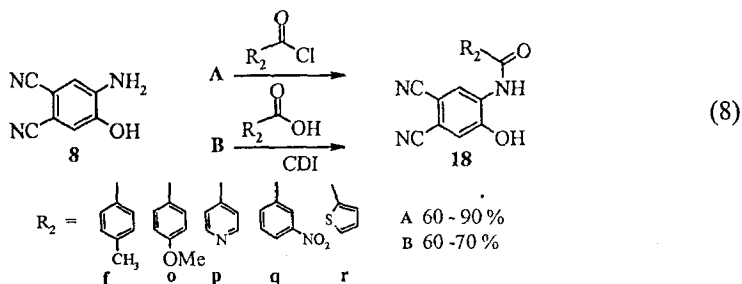


Рис. 5 Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY-спектр 1-циклопентил-1H-бензимидазол-5,6-дикарбонитрила **13 m**

С целью расширения круга *орто*-дикарбонитрилов с различными заместителями при С-2 атоме углерода нами разработаны ещё два способа получения указанных соединений. На первой стадии из 4-гидрокси-5-аминофталонитрила были получены соответствующие амиды **18 f**, *о-г*, которые в присутствии дегидратирующих агентов подвергались циклизации. Для синтеза этих амидов, в свою очередь, были разработаны также два способа получения.

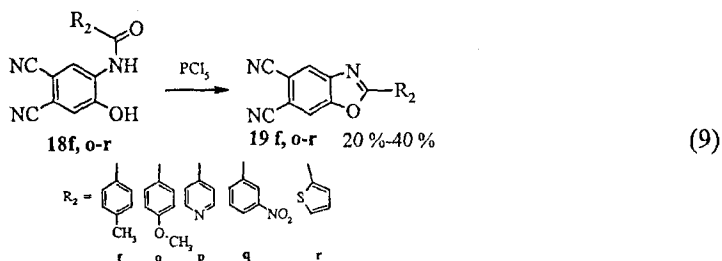
Способ **A** синтеза амидов предполагает взаимодействие 4-амино-5-гидроксифталонитрила **8** с хлорангидридами карбоновых кислот. Показано, что в присутствии дегидратирующих агентов первой вступает в реакцию аминогруппа субстрата, что связано со сравнительно более низкой активностью *O*-нуклеофильного центра из-за сильного электроноакцепторного влия-

ния двух цианогрупп. Установлено, что наиболее эффективно рассматриваемая реакция протекала в среде ДМФА в присутствии пиридина, который использовался в качестве акцептора хлороводорода.



Способ В синтеза амидов – взаимодействие реагентов в присутствии карбонилдиимдазола (CDI). Реакция протекала в более мягких условиях. Выходы целевых продуктов оказались несколько ниже, что, по-нашему мнению, связано с низкой активностью 4-амино-5-гидрокси-5,6-дикарбонитрила.

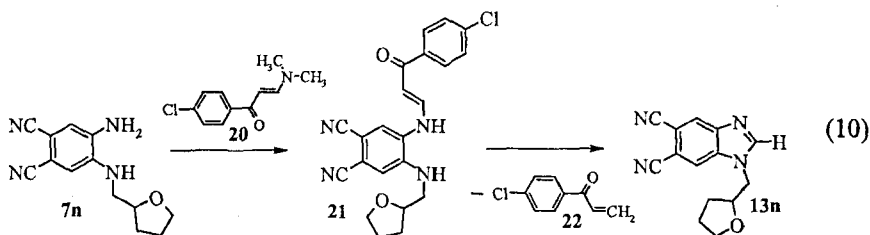
Бензоксазол-5,6-дикарбонитрилы с ароматическими и гетероциклическими заместителями в положении 2 **19 f, o-r** удалось получить только при использовании в качестве дегидратирующего агента  $\text{PCl}_5$ . Лучшие результаты достигнуты при сплавлении исходных амидов (**18 f, o-r**) с двукратным избытком  $\text{PCl}_5$ :



Установлено, что значительный избыток дегидратирующего агента приводил к увеличению количества продуктов осмоления, а при меньшем количестве  $\text{PCl}_5$  в реакционной массе оставался исходный аминифенол. Бензоксазолы с алифатическими и бензильными заместителями в положении 2

получить не удалось, по-видимому, из-за повышенной склонности их к осмо-  
лению в жестких условиях синтеза.

К неожиданным результатам привела реакция взаимодействия 4-  
амино-5-(тетрагидро-2-фурилиамино)фталонитрила **7n** с 1-(4-хлорфенил)-3-(  
диметиламино)-2-пропен-1-оном **20**, специально полученным из ацетофено-  
на и диметилацеталя диметилформамида. Из этих реагентов планировалось  
получить замещённый бензодиазепин-7,8-дикарбонитрил. Синтез проводили  
в течение 3-4 ч при 100 °С в уксусной кислоте, являющейся растворителем,  
обладающим свойствами мягкого протонирующего агента. Однако, по дан-  
ным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии установлено, что структура продукта реакции,  
полученного с выходом 44 %, соответствовала 1-(тетрагидрофуран-2-ил-  
метил)-1*H*-бензимидазол-5,6-дикарбонитрилу **13n**, а не предполагаемому  
производному диазепина. Для уточнения структуры полученного бензимидазо-  
ла **13n** был осуществлен его встречный синтез из соответствующего диа-  
мина и триэтил-*орто*-формиата.



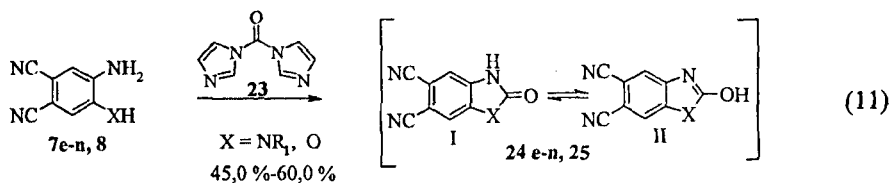
Мы предполагаем, что на направление протекания данной реакции  
существенное влияние оказывает электронный фактор. Очевидно, что моле-  
кула выбранного нами субстрата **20**, имеет два реакционных центра: карбо-  
нильный атом углерода и атом углерода при кратной связи  $-C=C-$ . В услови-  
ях проведения данной реакции, происходит перераспределение электронной  
плотности в молекуле субстрата. Это приводит к тому, что атом углерода при  
двойной связи становится более доступным для атаки *N*-нуклеофилом – ато-  
мом азота первичной аминогруппы фталонитрильного фрагмента. В выбран-

ных условиях образовавшийся промежуточный 4-[3-оксо-3-фенил-1-пропенил]-амино-5-[(тетрагидро-2-фуранилметил)амино]фталонитрил **21** самопроизвольно замыкается в термодинамически устойчивый бензимидазольный цикл с элиминированием 1-(4-хлорфенил)-2-пропен-1-она **22**.

### 2.3 Синтез бензимидазолонов и бензоксазолонов

Синтезированные *N*-замещённые диамино- **7 e-n** и 4-гидрокси-фталонитрилы **8** были использованы в качестве исходных субстратов для синтеза новых азотсодержащих пятичленных гетероциклических систем. В качестве реагента для данной  $S_NAr$ -реакции, протекавшей в среде безводного диоксана при температуре 100 °С, был выбран карбонилдиимидазол **23**.

Продукты реакции **24 e-n** и **25** могут находиться в двух таутомерных формах (**I** и **II**). В нашем случае, согласно данным ИК спектроскопии (соединения находятся в кристаллическом состоянии), во всех полученных бензимидазолонах преобладает кето-форма, о чем свидетельствуют характерные полосы поглощения валентных колебаний связей C=O в области 1721  $\text{cm}^{-1}$  и NH в области 3307  $\text{cm}^{-1}$



Доказательством доминирования кето-формы в растворах полученных бензимидазолонов и бензоксазолонов послужил  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр соединения **24 j** (рис. 7). Анализ спектра показал наличие кросс-пика слабой интенсивности между протоном 4-Н и протоном при 12 м.д., который может соответствовать только сигналу N-Н. Кроме того, наблюдаются четкие контакты между протоном Н-7 и метиленовыми протонами  $\text{CH}_2$ -7, а также между протоном Н-7 и протонами бензильного цикла, что исключает иную интерпретацию спектра.



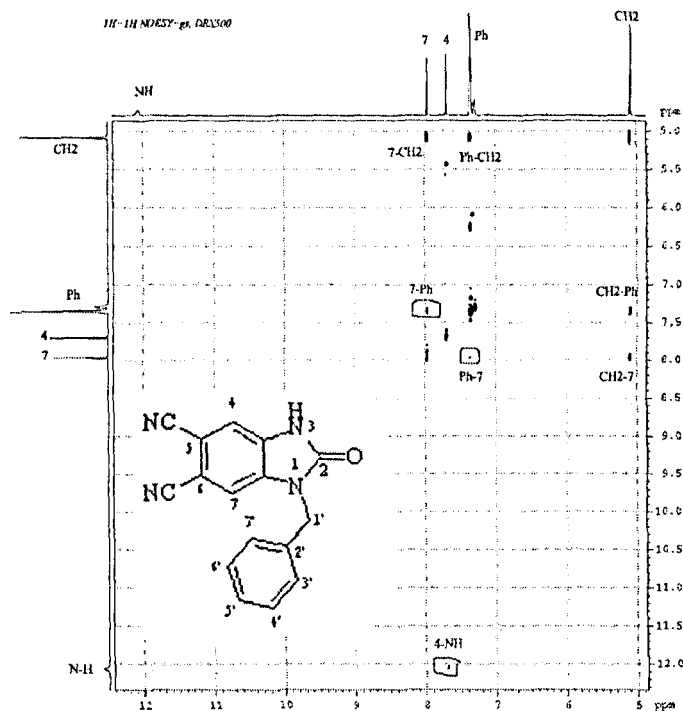
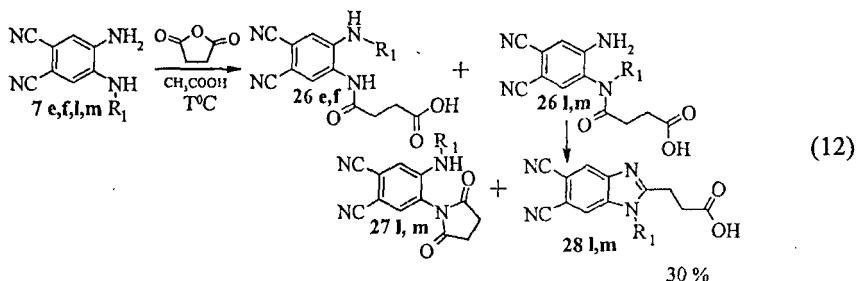


Рис. 7 Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY-спектр 1-бензил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5,6-дикарбо-нитрила **24 j**

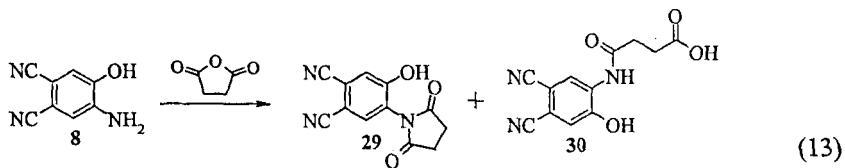
#### 2.4 Синтез 2-карбоксыпроизводных на основе бензимидазол- и бензоксазол-орто-5,6-дикарбонитрилов

С целью получения не описанных в литературе гетероциклических производных пропионовой кислоты синтезированные *N*-замещённые диаминофталонитрилы **7 e, f, l, m** обрабатывали янтарным ангидридом в среде уксусной кислоты (схема 12). Установлено, что в указанную реакцию вступают только 4,5-диаминофталонитрилы, имеющие донорные заместители у одной из аминогрупп **7 l-m**, что приводит к образованию целевых продуктов **28 l-m**.

В качестве побочных продуктов в этой реакции зафиксировано образование имида **27 l, m** и продуктов моноацилирования **26 e, f, l, m** соответствующих диаминов, о чем свидетельствуют данные ПМР и ИК спектроскопии.



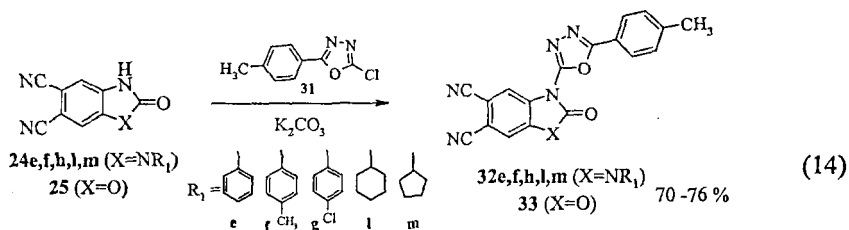
Установлено, что основная реакция образования 2-карбоксыпроизводных бензимидазолов на основе 4,5-диаминофталонитрилов, содержащих при *N*-атоме электрооакцепторные заместители 7 *e, f*, и реакция образования 2-карбоксыпроизводных бензоксазолов на основе 4-амино-5-гидрокси аминофталонитрила, в выбранных условиях не протекали. Показано, что в этих случаях, после образования продуктов моноацилирования при получении амидов, протекала другая реакция – образование соответствующих иминов янтарной кислоты 29 (схема 13), о чем свидетельствуют данные ПМР и ИК спектроскопии. Даже после длительного нагревания в указанных условиях, а также при сплавлении 4-гидрокси-5-аминофталонитрила 8 с янтарным ангидридом, было зафиксировано образование только имида 29 и соответствующих продуктов моноацилирования 30:



### 2.5 Взаимодействие бензоксазолов- и бензимидазолов-5,6-дикарбонитрилов с 2-хлор-5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазолом

Синтезированные бензимидазолы и бензоксазолов-5,6-дикарбонитрилы содержат сравнительно активный *N*-нуклеофильный центр, который в присутствии депротонирующих агентов способен вступать в  $S_NAr$ -

реакции с различными активированными галоген- и нитроароматическими субстратами. В качестве модельного соединения для проведения этой реакции нами был выбран предварительно синтезированный 2-хлор-5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол **31**, содержащий потенциально фармакофорную группировку – 1,3,4-оксадиазольный цикл. Реакция протекала по схеме 14:



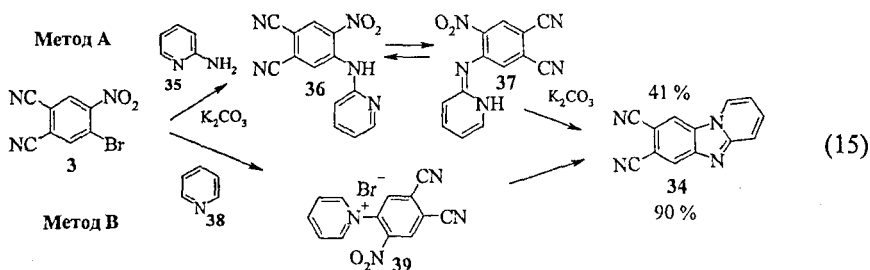
В результате проведённых исследований установлено, что максимальные выходы целевых продуктов **32 e,f,h,l,m** и **33** достигались при кипячении исходных реагентов в течение 4 ч в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

## 2.6 Синтез бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила

С целью получения целевых *орто*-дикарбонитрилов нами изучены два возможных способа получения бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила **34**. В обоих случаях в качестве исходного субстрата был использован БНФН **3**.

По методу **A** в качестве исходного *N*-нуклеофила был выбран 2-аминопиридин **35**. Синтез проводили при нагревании исходных реагентов в безводном ДМФА в присутствии депротонирующего агента –  $\text{K}_2\text{CO}_3$  по схеме 15. Установлено, что в выбранных условиях в БНФН **3** сначала происходило замещение атома брома, активируемого нитрогруппой, находящейся в *орто*-положении к нему. Присутствовавшие в субстрате две циангруппы усиливали это влияние и способствовали дальнейшему замещению самой нитрогруппы. Реакция межмолекулярного нуклеофильного замещения атома

галогена приводила к образованию интермедиата **36**, находящегося в равновесии с таутомером **37**, одновременно содержавшего нитрогруппу и *N*-нуклеофильный центр, достаточно активные для дальнейшего замещения. Последующее внутримолекулярное замещение нитрогруппы депротонированным *N*-нуклеофилом завершало формирование имидазольного кольца и приводило к образованию бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила **34**.



Необходимо отметить, что хотя использование высокоактивированного БНФН и ДМФА вместо *N,N*-диметиланилина и позволило снизить температуру реакции со 195°C до 140°C, но малодоступность замещенных 2-аминопиридинов и сравнительно жесткие условия проведения реакции являются существенными недостатками данного метода синтеза замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридинов.

Указанных недостатков лишен метод **В**, основанный на восстановительном аминировании солей пиридиния **39**, полученных при взаимодействии пиридина **38** и БНФН. Эти работы проводились совместно с Ярославским государственным университетом им. П.Г. Демидова. Реакция БНФН **3** с пиридином **42**, являющимся одновременно и растворителем и реагентом, протекала при 20 °С в течение 1 ч. Присутствие в полученной соли пиридиния **39** формального положительного заряда на атоме азота усиливало склонность пиридина к нуклеофильной атаке и облегчало проведение процесса. Последующее внутримолекулярное восстановительное аминирование *N*-(2-нитро-4,5-дицианофенил)пиридиний бромид **39**, протекавшее в этаноле в

присутствии  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  и 3 %-ной  $\text{HCl}$  при 20 °С в течение 0,12 ч, приводило к получению целевого продукта **34** с выходом 90 %.

## ВЫВОДЫ

1. Исследована реакция активированного ароматического нуклеофильного замещения атома брома и нитрогруппы в БНФН *N* и *S*-би-функциональными гетероциклическими нуклеофилами, протекавшая в 100 % - ном и 75 % - ном водном ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и приводящая к образованию *орто*-дикарбонитрилов, содержащих тиазольный и бензотиазольный фрагменты. Показано, что благодаря высокой активности БНФН, в указанной реакции могут принимать участие малоактивные нуклеофильные реагенты, содержащие электроноакцепторные гетероциклические фрагменты. Установлено, что в субстрате в первую очередь происходит замещение атома брома. Представлена схема взаимодействия субстрата с 2-меркапто-1*H*-1,3-бензимидазолом, которое протекало на поверхности  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

2. Предложены шесть способов получения гетероциклических *орто*-дикарбонитрилов с заместителями различной природы при С-2 атоме, установлены их границы применимости и возможности дальнейшей функционализации:

- синтез на основе БНФН *орто*-дикарбонитрилов, конденсированных с тиазольными и бензотиазольными системами;

- синтез на основе 4-амино-5-гидрокси-5,6-фталонитрилов соответствующих амидов и последующая их циклизация в присутствии дегидратирующего агента;

- взаимодействие amino- и гидроксинитрофенил-*орто*-дикарбонитрилов с *орто*-эфирами в присутствии *пара*-толуолсульфокислоты;

- взаимодействие 4-амино-5-(тетрагидро-2-фурилиамино)фталонитрила и 1-(4-хлорфенил)-3-диметиламино-2-пропен-1-оном в уксусной кислоте;

- синтез бензимидазолонов и бензоксазолонов реакций amino- и гидроксинитрофенил-*орто*-дикарбонитрилов с КДИ;

-взаимодействие указанных субстратов с янтарным ангидридом в уксусной кислоте, приводящее к образованию производных пропионовых кислот.

3. Установлено, что для гидроксипроизводных при С-2 атоме замещенных 4-амино- и 4-гидрокси-5-амино-*орто*-дикарбонитрилов наблюдается таутомерное равновесие между гидроксо- и кетогруппами. Анализ  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектра соединения - 1-бензил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-5,6-ди-карбонитрила показал, что кето-форма полученных бензимидазолонов и бензоксазолонов доминирует в растворах.

4. На основе БНФН разработаны два способа получения бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила. Показаны ограничения каждого метода и предложены наилучшие условия, приводящие к получению продукта с максимальным выходом.

5. Совместные исследования, проведенные с рядом специализированных организаций, позволили определить круг фталонитрильных производных, наиболее перспективных с точки зрения их практического использования в микроэлектронике, оптической технике, в полимерной химии и ряде других областей, о чем свидетельствуют акты испытаний.

### 3. Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Воронько, М.Н. Возможности 4-(диалкиламино)-5-нитрофталонитрилов в реакции ароматического нуклеофильного замещения / Воронько М.Н., Абрамов И.Г., Смирнов А.В., Сапегин, А.В., Плахтинский В. В., Амазаспян Г.С., Арутюнян Г.Л. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. 2006.- Т. 49, вып. 9. - С. 89 - 93.

2. Воронько, М.Н. Подходы к синтезу бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила / Воронько М.Н., Абрамов И.Г., Лысков В.Б., Маковкина О.В., Бегунов Р.С., Разванович Г.А. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология.- 2007.- Т. 50, вып. 4. - С. 6 - 8.

3. Воронько, М.Н. Синтез производных бензоксазола и бензимидазола на основе 5-бром-4-нитрофталонитрила / Воронько М.Н., Воронов С.В., Ерёми-

на С.В., Данилова А.С., Абрамов И.Г. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология.- 2008.- Т. 51, вып. 4. - С. 54 - 55.

4. **Воронько, М.Н.** Синтез 4-(бензотриазолил)-5-[4-(1-метил-1-фенилэтил)феноксифталонитрила и фталоцианинов на его основе / Знойко С.А, Майзлиш В.Е., Шапошников Г.П., Воронько М.Н., Абрамов И.Г. // Журн. общей химии. - 2007.- Т.77, Вып.9.- С. 1551 - 1554.

5. **Воронько, М.Н.** Синтез и свойства бензотриазолилзамещенных фталоцианинов меди, содержащих замещенные феноксигруппы / Знойко С.А, Майзлиш В.Е., Шапошников Г.П., Воронько М.Н., Абрамов И.Г. // Жидкие кристаллы и их практическое использование. - 2007. – вып. 1 (19). - С.30-40.

6. Пат. РФ № 2303599 Россия. Способ получения замещённых пирrido[3',2':4,5]имидазо[1,2-α]пиридинов / Воронько М.Н., Бегунов Р.С., Рызванович Г.А., Ноздрачёва О.И., Плахтинский В.В., Абрамов И.Г. – опубл. 27.07.2007. Бюл. № 21

7. **Знойко, С.А.** Синтез и свойства бензотриазолилзамещенных фталоцианинов меди / Знойко С.А, Федотова А.И., Майзлиш В.Е., Шапошников Г.П., Воронько М.Н., Абрамов И.Г. // Сб. тез. докл. Межрег. конф. по орган. химии «От Бутлерова и Бейльштейна до современности» - Санкт-Петербург. - 2006г. – С. 47-48.

8. **Знойко, С.А.** Металлокомплексы тетра-4-(1-бензотриазолил)-тетра-5-(нафтокси)фталоцианинов / Знойко С.А, Майзлиш В.Е., Шапошников Г.П., Воронько М.Н., Абрамов И.Г. // Сб. тез. докл. «Крестовские чтения». - Иваново, 2006 г. – С. 123-124.

9. **Воронов, С.В.** Синтез замещённых бензоксазол-5,6-дикарбонитрилов» / Воронов С.В., А.Н. Котерин, М.Н Воронько // Сб. тез. докл. Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов «Молодые исследователи–регионам». - Вологда. - 2007. – С. 56-57.

10. **Знойко, С.А.** Металлокомплексы тетра-4-(1-бензотриазолил)-тетра-5-(R-фенокси) фталоцианинов / Знойко С.А, Майзлиш В.Е., Шапошников Г.П., Воронько М.Н., Абрамов И.Г. // Сб. тез. докл. "XXIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии". - 2007.- С. 42-422.

11. Воронько, М.Н. Синтез и дальнейшая функционализация фталонитринов, конденсированных с циклоалифатическими диаминами / Сапегин А.В., Воронько М.Н., Зейфман А.А., Бухреев П.Б., Плахтинский В. В. // Сб. тез. докл. III Междунар. конф. «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы». - Черноголовка. - 2006. – Т. 2. - С. 8.

12. Воронько, М.Н. Синтез сверхразветвленных полиэфиримидов одностадийным синтезом по схеме  $(A_3+B_2)$  / Воронько М.Н., Филимонов С.И., Абрамова М.Б., Красовская Г.Г., Абрамов И.Г., Яблокова М.Ю., Водолазкина О.Г., Кузнецов А.А. // Сб. тез. докл. III Международной научно-технической конференции «Полимерные композиционные материалы и покрытия «Polymer 2008». – Ярославль. – 2008. – с. 152-153.



Подписано в печать 02.02.09.

Печ. л. 1. Печать ризограф

Заказ 64. Тираж 100.

Отпечатано в типографии Ярославского государственного  
технического университета

г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.