На правах рукописи

003468565

АКСЕНОВА ИННА ВАЛЕРЬЕВНА

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ В СИНТЕЗЕ КАРБОНИЛЬНЫХ И ПОЛИЯДЕРНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

30 АПР 2009

Астрахань - 2009

Работа выполнена в Ставропольском государственном университете

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Граник Владимир Григорьевич

доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна

доктор химических наук, с.н.с.
Бутин Александр Валерианович

Ведущая организация: **Российский университет дружбы народов**

Защита диссертационной работы состоится 20 июня 2009 года в 14^{00} часов на заседании объединенного диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДМ 307.001.04. при Астраханском государственном техническом университете (АГТУ) по адресу: 414025, г. Астрахань, ул. Татищева, 16, АГТУ, главный учебный корпус, ауд. 309

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АГТУ (ул. Татищева, 16, АГТУ, главный учебный корпус).

Автореферат разослан 2 апреля 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент *Шинкарь Е. В.*

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Одной из фундаментальных задач, стоящих перед химиками-органиками, является создание новых эффективных синтетических методов. Это связано с тем, что открываются дополнительные синтетические возможности использования известных реагентов, особенно в их новых, порой неожиданных комбинациях. Эти дополнительные возможности открывают пути синтеза ранее неизвестных веществ, обладающих полезными свойствами.

К таким веществам относятся полиядерные ароматические и гетероароматические соединения, в том числе, производные пирена и их гетероциклические аналоги. На их основе созданы многие органические люминофоры, красители, найдены эффективные лекарственные препараты. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в первую очередь как люминесцентным интеркаляторам, а также в связи с развитием нанотехнологий, как к потенциальным «строительным блокам» для конструирования различных наноструктур. Несмотря на многообразие возможных структур азапиренов (около 300) в настоящее время синтезированы лишь некоторые представители, как правило, не содержащие функциональных групп. Это связано, в первую очередь, с отсутствием удобных методов *пере*-аннелирования карбоциклических и гетероциклических ядер к феналенам, азафеналенам и другим производным нафталина. По этой же причине малодоступными являются и многие азафеналены.

Важной особенностью ароматических гетероциклов является их склонность (в отличие от карбоциклов) к реакциям гетеролитического раскрытия кольца по связи углерод – гетероатом. Образующийся при этом ациклический фрагмент способен вступать в различные превращения, в том числе и замыкаться в новый цикл. Примеры таких реакций хорошо известны: реакция Юрьева, реакция Гафнера, перегруппировки Димрота, Коста-Сагитуллина, Боултона-Катрицкого и т.д. Все это в полной мере относится и к 1,3,5-триазинам. Тем не менее, синтетический потенциал этих реагентов был использован достаточно ограниченно. До начала наших работ существовали единичные примеры рециклизации замещенных 1,3,5-триазинов, в литературе полностью отсутствовали сведения о применении рециклизаций 1,3,5-триазинов для *пери*-аннелирования карбоциклических и гетероциклических колец к производным нафталина.

Цель работы состояла в разработке новых методов региоселективного моно- и диацилирования (формилирования) соединений, содержащих нафталиновый фрагмент, с использованием неизвестной ранее комбинации реагентов: 1,3,5-триазины/полифосфорная кислота (ПФК). Создание на их основе стратегий аннелирования карбо- и гетероциклических ядер.

Исследование особенности строения и свойств полученных соединений. Для достижения этой цели поставлены следующие *задачи*:

1. Создание методов региоселективного моно- и диацилирования (формилирования) производных нафталина, с использованием новой системы реагентов: 1,3,5-триазины/ПФК.
2. Поиск на их основе методов аннелирования карбоциклического, пиринового и пиридазинового ядра к замещенным нафталинам, включая феналены и азафеналены, замещенным пиридинам и хинолинам.
3. На основе новой системы реагентов – 1,3,5-триазины/ПФК –создание методов аннелирования двух циклов к замещенным нафталинам.
4. Исследование особенностей строения полученных соединений.

Научная новизна. Найдена новая система реагентов - 1,3,5-триазины/ПФК. На примере замещенных нафталинов, азафеналенов, замещенных пиридинов и хинолинов исследована ее эффективность, в том числе, в комбинации с различными реагентами: карбонильными соединениями, нитрилами и нитритом натрия. Определено направление реакции в зависимости от соотношения реагентов, температуры, природы дополнительного реагента.

Показано, что в зависимости от температуры можно осуществлять региоселективное моно- или диацилирования (формилирования) замещенных нафталинов и азафеналенов. Установлено, что варьируя соотношение реагентов, можно изменять направление диацилировавния (формилирования), в эквимолярных оно осуществляется по положениям 1 и 8, с 2.5-кратным избытком 1,3,5-триазинов, в зависимости от положения донорного заместителя – 1 и 4 или 1 и 6. Показана, эффективность новой системы реагентов для синтеза широкого спектра альдегидов и кетонов производных нафталина, азафеналенов, хинолонов.

При наличии в заместителе исходного субстрата дополнительного нуклеофильного центра процесс сопровождается гетероциклизацией, что позволило осуществить аннелирования дополнительного цикла к бензо[*f*] хиназолинам, синтез 3-гетарилхинолинов и 5-RCO-1*H*-бензо[*g*]индазолов.

Разработаны методы аннелирования [*c,d*]пиридинового и [*d,e*]пиридазинового ядра, основанные на реакции азафеналенов содержащих карбонильную, азо- или нитрозогруппу с 1,3,5-триазинами в ПФК и взаимодействии замещенных нафталинов, включая азафеналены, содержащие в соседних *пери*-положениях карбонильную и нитрогруппу с гидразином. Показана, эффективность этой методологии для синтеза различных азапиренов, структура которых включает пиридиновый и пиридазиновый фрагмент.

Выяснено, что система реагентов 1,3,5-триазины – ПФК является эффективной для аннелирования [*c,d*]пиридинового ядра к феналенам, азафеналенам, их дигидропроизводным, нафталинам, аллил- и винилпиридинам и хинолинам. Установлено, что реакция может сопровождаться дезалкилированием или циклодимеризацией. Показана эффективность этой методологии для синтеза широкого спектра полиядерных ароматических соединений, включая азафеналеноны, азапирены, диазадибензоперилены, бипиридилы, пиридилхинолины. Впервые для пери-аннелирования [*c,d*]пиридинового ядра применена реакция Геша.

Открыта новая трехкомпонентная реакция азафеналенов с 1,3,5-триазинами в ПФК в присутствие карбонильных соединений (нитрилов, триэтоксиметана). В зависимости от строения 1,3,5- триазина и карбонильного соединения, эта реакция, позволяет аннелировать два типа кабоциклических ядер и [c,d]пиридиновое.

Разработаны подходы последовательного аннелирования двух ядер к замещенным нафталинам: используя *пери*-положения (или заместители находящиеся в них) исходной нафталиновой системы или создаваемой в ходе первой стадии феналеновой.

Показано, что реакция 1,2,3-триазафеналенов, содержащих карбонильную группу, с винилбутиловым эфиром приводит к производным 1-азафеналенов.

Разработаны методы синтеза 1,3-ди- и 1,2,3-триазапиренов, основанные на реакции 1,8-нафтилендиамина, перимидинов и 1,2,3-триазафеналенов с карбонильными соединениями.

Установлено наличие медленной во времени ЯМР аннулярной таутомерии производных 1,2,3-триазафеналена.

Практическая значимость. В ходе работы созданы принципиальные подходы к региоселективному моно- и диацилированию замещенных нафталинов, аннелированию карбоциклических, пиридиновых и пиридазиновых ядер к феналенам, азафеналенам, непредельным пиридинам и хинолинам, надстраиванию двух циклов к замещенным нафталинам. Получены представители 9 неизвестных ранее классов гетероциклических соединений: 1,7-диазапиренов, 1,2,7-, 1,3,4- и 1,3,7-триазапиренов, 1,2,3,7- и 1,2,6,8-тетраазапиренов, 1,2,3,6,7-пентаазапиренов, бензо[*d,e*]изохинолин-4-онов, бензо[*d,e*]изохинолин-6-онов. Разработано более 75 методов синтеза соединений различного типа, которые были ранее труднодоступными или не могли быть синтезированы иными способами. Многие из полученных веществ представляют интерес как для теоретических исследований (ароматичность, механизм нуклеофильного замещения, стабильность ион-радикалов и др.), так и для практического. Азапирены имеют высокие

квантовые выходы флуоресценции и могут найти применение в качестве люминофоров или люминисцентных интеркаляторов.

Автор защищает новое перспективное научное направление в химии гетероциклических соединений - синтез полиядерных гетероциклических соединений, на основе рециклизации 1,3,5-триазинов в полифосфорной кислоте.

Апробация работы. Результаты исследований доложены и обсуждались на международной конференции "Advanced Science in Organic Chemistry" (Судак, 2006), VIII и IX международном семинаре по магнитному резонансу "Спектроскопия, томография и экология" (Ростов-на-Дону, 2006 и 2008), международной научной конференции "Advances in Synthetic and Medical Chemistry" (Санкт-Петербург, 2007), X молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), 2-й международной научной конференции "Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии" (Астрахань, 2008), XI Всероссийской конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 2008) и других.

Публикации[1]**.** Результаты работы представлены в 59 публикациях, включая 27 статей в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов докторской диссертации.

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. При этом автор определял как цель и задачи научного направления исследований, так и разрабатывал методы их решения, проводил описание и интерпретацию результатов, формулировал выводы. Диссертация обобщает результаты многолетних теоретических и прикладных работ, проведенных соискателем и соавторами, включая экспериментальные данные ряда кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, восьми глав, выводов, списка литературы. Работа изложена на 281 странице, иллюстрирована 194 схемами, 57 таблицами и 23 рисунками. Библиография содержит 310 литературных источников.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрена литература по синтетическим методам на основе рециклизации 1,3,5-триазинов. В главах 2-7 обсуждаются полученные результаты. Глава 8 – экспериментальная часть.

Строение полученных соединений подтверждено данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, в ряде случаев встречным синтезом.

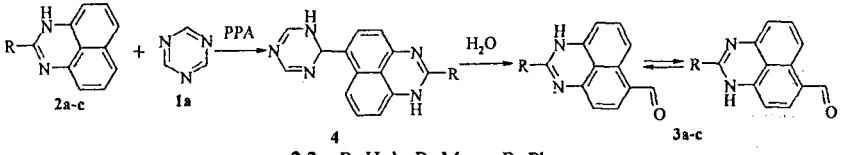
---

[1] Автор выражает благодарность своему научному консультанту: проф. Аксенову А.В. за помощь в работе.

Основное содержание работы

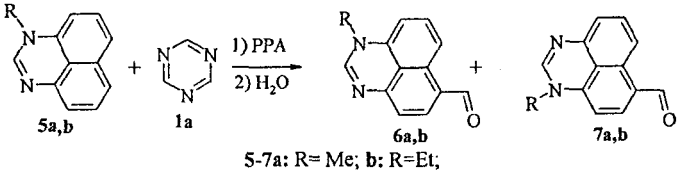
Моноацилирование (формилирование) системой 1,3,5-триазины/ПФК

Ранее сообщалось о формилировании перимидинов по реакции Вильсмайера. Однако выход перимидин-6(7)-карбальдегидов **3** в данном случае составляет всего 1-7%, причем образуется смесь моно- и диформильных производных. С другой стороны, известно использование 1,3,5-триазина (**1a**) в синтезе различных ароматических альдегидов. Реакцию проводят или в отсутствие катализатора, или в присутствии кислот Льюиса в зависимости от активности ароматического соединения. Поэтому мы решили разработать эффективный метод формилирования производных перимидина, используя триазин **1a**. В условиях, описанных в литературе, формилирование перимидинов **2** осуществить не удалось. Поэтому необходимо было подобрать другую систему реагентов, включающую кислотный катализатор, который не реагировал бы с триазином **1a**, в реакционной смеси должны достаточно хорошо растворяться как сами перимидины **2a-c**, так и их соли. В качестве такого кислотного катализатора мы предложили использовать полифосфорную кислоту (ПФК) с содержанием P_2O_5 86%. Можно было предположить, что реакция будет протекать при соотношении **1a**:**2a** равном 1:3. Но даже используя в этой реакции 1.2-1.5-кратный избыток триазина **1a** по отношению к соединению **2a**, при 55-60°C искомые альдегиды не удалось получить с выходом более 40%. Увеличение избытка до 2.5-3-кратного при 55-60°C позволило увеличить выход до близкого количественному:



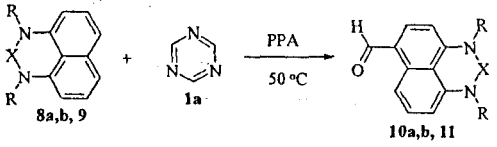
2,3a: R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph;

Вероятно, реакция протекает по механизму, включающему первоначальное взаимодействие триазина **1a** с нуклеофилом, которым служит перимидин **2**. В образующихся дигидротриазинах **4** раскрытие цикла происходит под действием второго нуклеофила – воды. Активация триазина **1a** осуществляется за счет протонирования. С 1-алкилперимидинами **5a,b** образуется смесь изомеров ***6a,b*** и ***7a,b*** в соотношении 1:3:



5-7a: R= Me; **b:** R=Et;

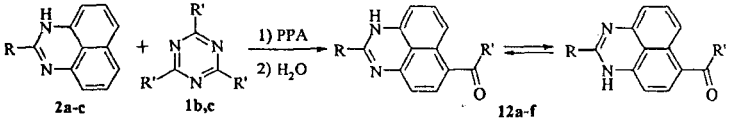
Как и ожидалось, преобладает термодинамически более устойчивый 7-изомер **7**. Эта методология была успешно применена для синтеза других альдегидов и кетонов перимидинового ряда:



8,10a R = H, X = C=O; **b**: R = Me, X = C=O; **9, 11** R = Me, X = CH_2

Из соединения **9** с выходом 89% был получен альдегид **11**, который ранее получен по реакции Вильсмайера с выходом 18%.

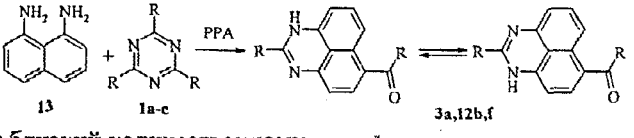
О С-ацилировании ароматических соединений замещенными 1,3,5-триазинами **1b,c** ранее не сообщалось. Поэтому далее исследовалась реакция перимидинов **2** с замещенными триазинами **1b,c** в ПФК. Мы показали, что ее можно осуществить, используя 2.5-кратный избыток 2,4,6-триметил- (**1b**) или 2,4,6-трифенил-1,3,5-триазина (**1c**) в ПФК, но при более высокой, чем в случае формилирования, температуре, 70-75°С, что, вероятно, связано со стерическими факторами.



1b: R=Me; **1c:** R=Ph; **2a:** R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph; **12a**: R=H, R'=Me; **b**: R=R'=Me; **c**: R=Ph, R'=Me; **d**: R=H, R'=Ph; **e**: R=Me, R'=Ph; **f**: R=R'=Ph;

Вероятно, по этой же причине выход несколько ниже, чем в случае альдегидов (64-83%). Механизм аналогичен.

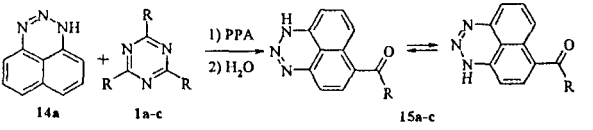
Известно, что при нагревании 1,8-нафтилендиамина (**13**) с триазином **1a** образуется перимидин **2a**. Мы показали, что реакции образования перимидинов **2** и их формилирование (ацилирование) можно объединить:



Выход близкий количественному.

До начала наших работ, карбонильные соединения **15**, производные 1*H*-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазинов (1,2,3-триазафеналенов) **14** известны не были. Аналогия их строения с производными перимидина **3** и **12**, предполагала наличие необычных свойств. Поэтому представляло интерес разработать метод их синтеза. Мы показали, что реакция соединения **14a** с 3-

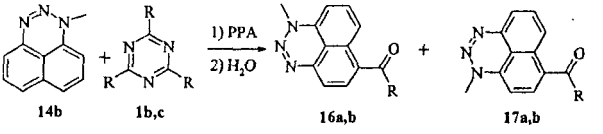
кратным избытком триазинов **1a-c** в ПФК при 40 – 45°С приводит к смеси таутомеров **15a-c** с выходами 52–71 %.



15a: R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph;

Более низкий выход по сравнению с перимидинами отчасти связан с частичным разложением 1,2,3-триазафеналенов **14a** и **15** под действием ПФК. Особенностью строения соединений **15a-c** является наличие медленной во времени ЯМР аннулярной таутомерии. Наличие этого явления было зафиксировано и для соединения **14a**.

Аналогично протекает реакция с 1-метилтриазафеналеном **14b**. Образуется смесь изомеров: соединений **16** и **17**:

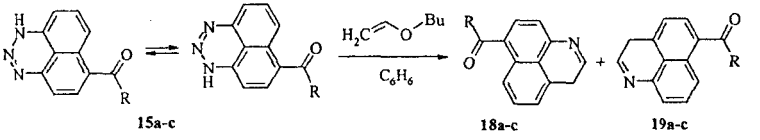


16,17a: R=Me; **b:** R=Ph;

Неожиданно основным продуктом оказался *6-изомер* **16**, *причем*, если при бензоилировании соотношение **16**:**17** составило 3:2, то при ацетилировании это соотношение составило 7:1.

Кетоны **15b,c** также были получены по реакции Фриделя – Крафтса. Выход близок к количественному. В случае **14b** с количественным выходом образуется смесь изомеров: **16** и **17**. Соотношение (по данным ЯМР ^{1}H) **16**:**17** при ацетилировании составило 8:1, при бензоилировании 3:2.

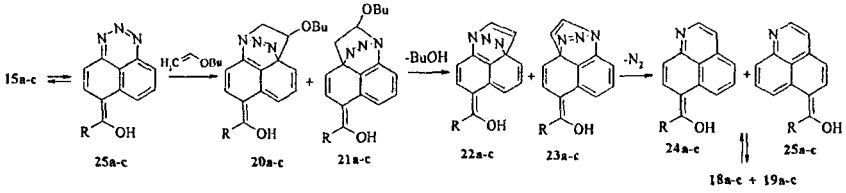
Карбонильные соединения **15** оказались удобными исходными для синтеза производных 1-азафеналена. Нагревание **15** с 3-х кратным избытком винилбутилового эфира в бензоле приводит с количественным выходом к смеси альдегидов и кетонов **18** и **19**, в соотношении близком 1:1:



18,19a: R=Me; **b:** R=Ph;

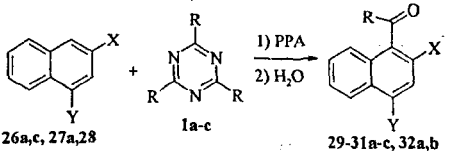
Разделить смесь изомеров нам не удалось из-за их близкой хроматографической подвижности. Ранее был описан только фотохимический вариант подобного превращения. Вероятно, реакция протекает через сле-

дующую последовательность стадий:



Этот механизм подтверждается тем, что триазафенален **14a**, который не может образовывать структуру аналогичную **25**, в этих условиях в реакцию с винилбутиловым эфиром не вступает. Особенностью строения соединений **18** и **19** является то, что они находятся в 3*H*-форме, а не в полностью сопряженной 1*H*, как этого следовало ожидать.

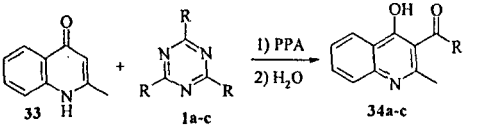
Все субстраты, которые мы рассмотрели, объединяет наличие двух донорных заместителей в *пери*-положениях нафталиновой системы. Оставалась невыясненной возможность протекания подобных превращений при отсутствии в нафталиновом ядре донорных групп или наличие только одной. Мы показали, что ацилирование 2-этоксинафталина (**26c**) в системе 1,3,5-триазины/ПФК протекает уже при комнатной температуре и завершается при 40-45°C в случае **1a** и 45-50°C в случае **1b,c** в течение 1 ч. Выход **29a-c** в этих условиях составляет 81%, 85% и 74% соответственно:



26a,29a-c:X=OH, Y=H; **26c, 30a-c**: X=OEt, Y=H; **27a, 31a-c**: X=H, Y=OH; **28, 32a,b**: X=Y=H; **29-32a**: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

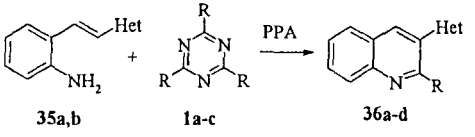
Аналогично реагирует 1- и 2-нафтол. Реакция с нафталином требует более высокой температуры - 65-70^{0}C. 1-Нитронафталин в реакцию не вступает.

Система реагентов 1,3,5-триазины/ПФК эффективна не только для ацилирования нафталинов, но и 4-хинолонов. Так, соединения **33** с триазинами **1a-c** (100-110^{0}C в случае **1a** и 110-120^{0}C в случае **1b,c**) образуют карбонильные соединения **34a-c** с выходом близким к количественному:



34a:R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

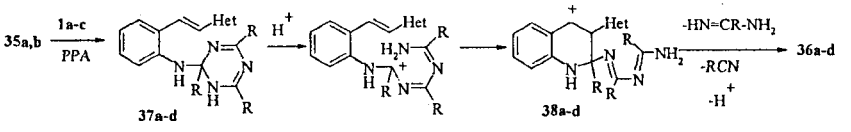
В предыдущих разделах мы рассмотрели ацилирование (формилирование) при отсутствии в субстрате дополнительного нуклеофильного центра. Известно, что при наличии второго нуклеофильного центра может замыкаться пяти- или шестичленный цикл. Ранее, в подобных реакциях использовались диамины, хотя есть единичные примеры, когда одним нуклеофильным центром является атом углерода. В этой части работы исследовалась эффективность системы 1,3,5-триазины – ПФК в подобных превращениях. В качестве модели был выбран синтез 3-гетарилхинолинов. Оказалось, что *о*-аминостиролы **35a,b**, содержащие в β-положении гетарильный заместитель, с триазинами **1a-c** в ПФК с хорошим выходом 53-62% образуют гетарилхинолины **36a-d**.



35a,b **1a-c** **36a-d**

35,36a, 36d: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph; **35a, 36a-c**: Het=2-хинолил; **35b, 36d**: Het= 2-пиридил;

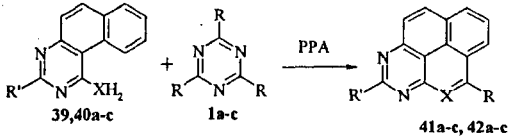
Реакция, вероятно, протекает по следующему механизму:



В основе существовавших до наших работ методов синтеза 1,3-диазапиренов лежало взаимодействие перимидинов с акролеином и другими α,β-непредельными кетонами или кислотами. Методов, включающих образование связей C_4-C_5, не существовало. 1,3,4-Триазапирены вообще не были известны. Поэтому следующая часть работы была посвящена проверке эффективности системы 1,3,5-триазины/ПФК для аннелирования дополнительного цикла к бензо[*f*]хиназолинам **39** и **40**. В предыдущем разделе показано, что триазины последовательно реагируют с C,N-1,5-бинуклеофилами, в результате замыкается пиридиновый цикл.

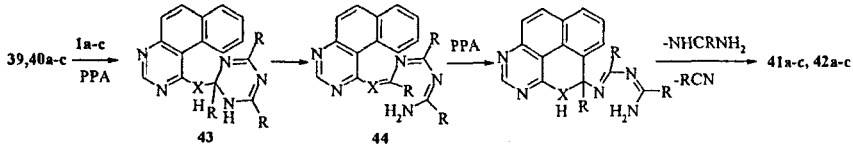
Эту методологию можно использовать, если в качестве C-нуклеофильного центра выступает ароматическое ядро. Так, соединения **39** в ПФК реагируют при 85-90^{0}C с триазинами **1a-c**, образуя с выходом 46-92% ранее неизвестные триазапирены **41a-c**. Если примеры внутримолекулярных циклизаций с участием N- и C-нуклеофильных центров в литературе известны, примеров подобных процессов с участием двух C-нуклеофильных центров до начала наших работ не было. Поэтому мы решили реализовать такое превращение. Оказалось, что триазин **1a** в ПФК образует с бензохиназолинами **40a-c** при 140°C диазапирены **42a-c**. Выход составил 22-31%,

что значительно ниже, чем в случае триазапиренов **41**. С замещенными триазинами **1b,c** реакцию осуществить не удалось.



39,41a-c: X=N, R'=H; **40a-c, 42a-c:** X=CH, R=H;**41a**: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph; **40,42a**: R'=H; **b**: R'=Me; **c**: R'=Ph;

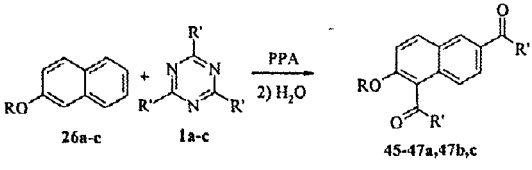
Вероятно, реакция протекает в соответствие со следующим механизмом:



Диацилирование (формилирование) нафталинов системой 1,3,5-триазины – ПФК

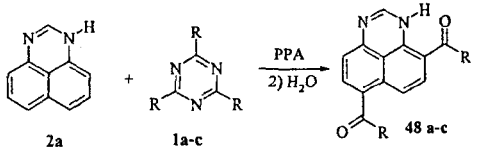
Продукты моноацилирования, синтез которых рассматривался в предыдущей главе, часто доступны другими, более дешевыми способами. Поэтому многие из приведенных в предыдущей главе примеров не являются яркой иллюстрацией преимуществ новой системы реагентов. В то же самое время существуют только единичные примеры диацилирования производных нафталина, поэтому следующая часть нашего исследования была посвящена решению этой задачи. В качестве моделей были выбраны 1- и 2-нафтолы, их эфиры, перимидин. Достоинство избытка 1,3,5-триазинов в качестве реагентов для диацилирования (формилирования) заключается в том, что в отличие от классических реагентов, после первой стадии образуется не карбонильное соединение, а аминаль. Поэтому вторая атака электрофильного реагента должна протекать в этом случае легче.

Действительно, реакция соединений **26a-c** с 2.5-3-кратным избытком триазинов **1a-c** при 75-80^{0}C приводит к нафталин-1,6-дикарбальдегидам **45-47a** с выходами 85-91% или дикетонам **47b,c** соответственно 64 и 59%:



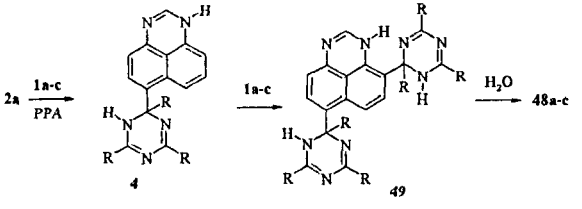
45-47a: R'=H; **47b**: R'=Me; **c**: R'=Ph; **45**: R = H; **46**: R = Me; **47a-c**: R = Et;

Выше было показано, что при взаимодействии соединения **2a** с 2.5-3-кратным избытком 1,3,5-триазинов в 80% ПФК при 70-75°С в случае триазинов **1b,c** и при 55-60°С в случае триазина **1a** образуются продукты моноацилирования (формилирования). Как и в случае 2-нафтола и его эфиров мы решили увеличить температуру и время реакции. Оказалось, что увеличение температуры до 70-75°С в случае **1a** и 85-90°С в случае **1b,c** в течение 2.5-3 ч приводит к продуктам 4,9-диацилирования (диформилирования) **48a-c** с выходом 41-82%.



48a: R=H; b: R=Me; c: R=Ph;

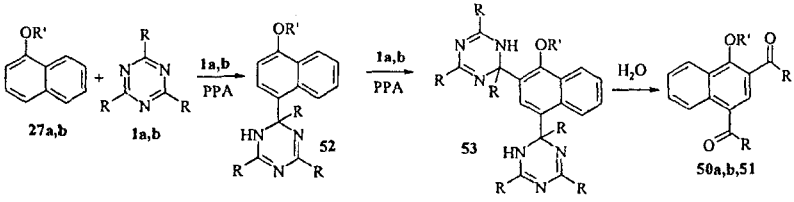
Вероятно, 1,6-диацилирование перимидина **2** протекает по следующему механизму, аналогичному процессу, предложенному для 2-замещенных нафталинов:



На первой стадии образуются соединения **4**, которые далее вследствие стерических препятствий со стороны заместителя в *пери*-положении, реагируют с триазинами **1**, образуя соединения **49**. Их гидролиз дает соединения **48a-c**.

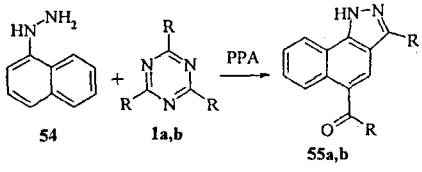
Таким образом, при наличии двух донорных заместителей в *пери*-положениях региоселективность диацилирования избытком триазинов 1 аналогична таковой для 2-замещенных нафталинов.

Оставалось выяснить, изменится ли региоселективность при наличии только одного донорного заместителя в положении 1. В качестве модели использовался 1-нафтол (**27a**) и его этиловый эфир (**27b**). Неожиданно оказалось, что в этом случае второе ацилирование осуществляется в то же кольцо, в *о*-положение по отношению к донорному заместителю. Так, реакция 1-нафтола (**27a**) с 2.5-3-кратным избытком триазинов **1** в ПФК приводит к диальдегиду **50a** (87%) или дикетону **50b** (81%). Аналогично протекает реакция с 1-этоксинафталином **27b**. Выход 74%.



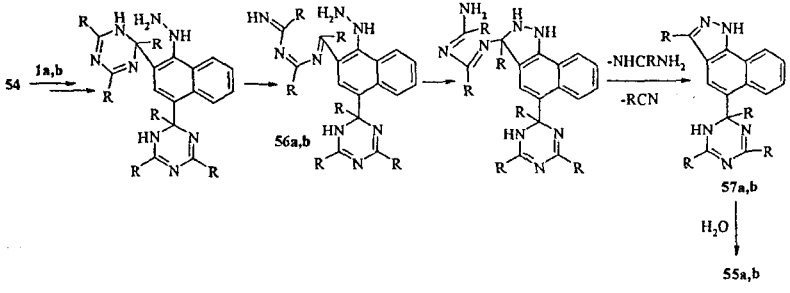
27a, 50a,b: R' = H; **27b, 51**: R'=Et; **50a, 51**: R=H; **50b**: R=Me;

Известно, что гидразины реагируют с 1,3,5-триазинами **1** с образованием триазолов. Мы решили выяснить, изменится ли региоселективность в наших условиях. Оказалось, что реакция 1-нафтилгидразина (**54**) с 2.5-кратным избытком соединения **1** в ПФК приводит к 1*H*-бензо[*g*]индазол-5-карбальдегиду (**55a**) с выходом 82%, с триазином **1b** образуется кетон **55b**:

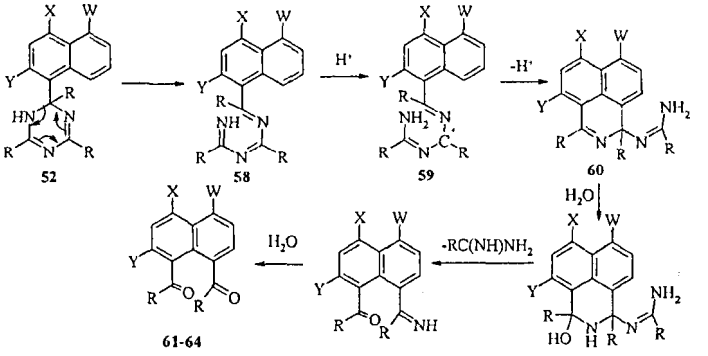


55a: R=H; **b**: R=Me;

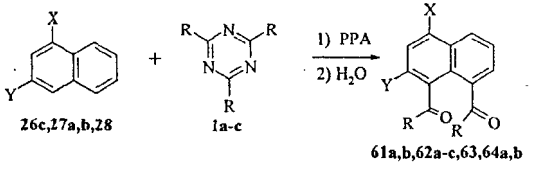
Следовательно, региоселективность аналогична той, которая наблюдается при наличии в положение 1 нафталина других донорных заместителей. Реакция, вероятно, протекает по следующему механизму:



Региоселективное 1,6- и 2,4-диацилирование производных нафталина реализуется при использовании избытка 1,3,5-триазинов. Мы предположили, что можно изменить региоселективность диацилирования, раскрыв дигидротриазиновый цикл в интермедиатах **52**, при этом образуются интермедиаты **58**, которые в результате внутримолекулярного электрофильного замещения дают соединения **59**. Последние в результате гидролиза образуют продукты 1,8-диацилирования **61-64**:



Действительно, нагревание эфира 2-нафтола **26c** сначала в течение 1 ч при 40-45°C и далее еще 2 ч при 60-65°C в случае триазина **1a** и 65-70°C в случае **1b** приводит после гидролиза к продуктам диформилирования (ацилирования) **61a,b**. Выход 63 и 79% соответственно:



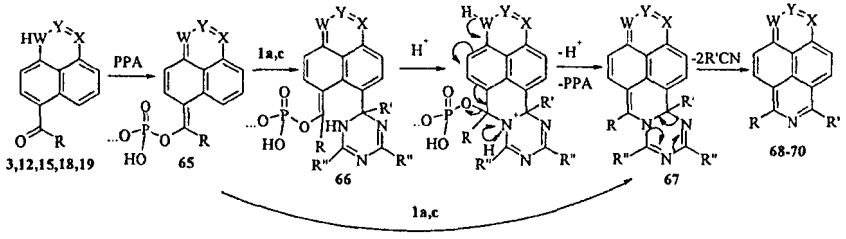
26c,61a,b: X=H, Y=OEt; **27a,62a-c**: X=OH, Y=H; **27b,63**: X=OEt, Y=H; **28,64a,b**: X=H, Y=H; **63**: R=H; **61,62,64a**: R=H; b: R=Me; **62c**: R=Ph;

Аналогично протекает реакция с 1-нафтолом (**27a**) и его эфиром **27b**. Выход: 29-54%. С нафталином требуются более жесткие условия (3 ч при 65-70^{0}C, затем 2 ч при 85-90^{0}C). Выход: **64a** (32%), **64b** (26%). Дополнительные трудности возникают из-за возгонки нафталина в ходе реакции.

Реакции 1,3,5-триазинов с азафеналенами в ПФК при наличии в соседнем положении функциональной группы (1,3,5-триазины в качестве источника фрагмента C=N)

С целью дальнейшего исследования синтетических возможностей новой системы реагентов, мы решили ввести в реакцию 6(7)-карбонильные производные азафеналенов. С одной стороны, можно было предположить, что наличие акцепторного заместителя затруднит первую стадию - электрофильную атаку ацил(формил)перимидина катионом 1,3,5-триазиния. С другой стороны, особенности строения феналеновой системы таковы, что в результате фосфорилирования могут образовываться **65**, в которых свободное *пери*-положение будет активировано для электрофильной атаки. Соединения **66** в результате протонирования и последующей нуклеофиль-

ной атаки, элиминирования ПФК и депротонирования превращаются в интермедиаты **67**, которые в результате циклоэлиминирования R'CN дадут азапирены **68-70**:



68: W=X=N, Y=CR''; **69**: X=Y=W=N; **70**: X=Y=CH, W=N; **68a**: R=R'=R''=H; **d**: R=R''=H, R'=Ph; **e**: R=Ph, R'=H, R''=Me; **f**: R=R''=Ph, R'=H; **69a**: R=R'=H; **b**: R=R'=Me; **c**: R=R'=Ph; **d**: R=H, R'=Ph; **e**: R=Me, R'=Ph; **70a**: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

Не исключена возможность образования соединений **67** из **65** в результате циклоприсоединения.

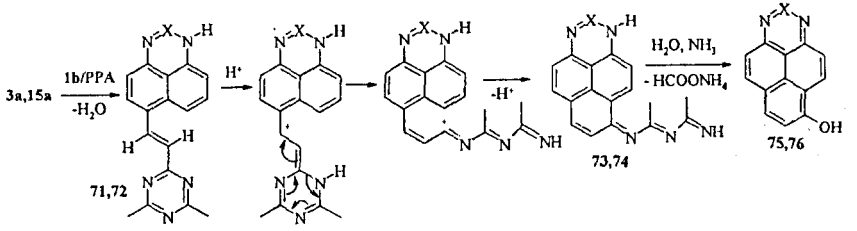
Как мы и предполагали, ацил(формил)перимидин **3** и **12** реагируют с 1,3,5-триазинами **1a,c** в ПФК, при этом с выходом 22-31% были получены 1,3,7-триазапирены **68a,d-f**. Ранее частично гидрированные производные этого гетероцикла были синтезированы многостадийным путем. Ароматические триазапирены **68** до начала наших работ оставались неизвестными.

Аналогично, нагревание соединений **15a-c** с триазинами **1a-c** в ПФК приводит к ранее неизвестным тетраазапиренам **69a-e** с выходами 22-31%. Хотелось бы отметить, что как и в случае перимидинов, при наработке соединений **69d** и **69e** лучше исходить из 6(7)-бензоил-1,2,3-триазафеналена (**15c**), так как в этом случае облегчается выделение продукта реакции.

Как было показано выше, весьма доступной является смесь 7- и 6-замещенных 1-азафеналенов **18** и **19**. Мы использовали эту смесь в качестве исходных соединений в синтезе представителей неизвестной ранее гетероциклической системы 1,7-диазапиренов **70**. Во избежание образования изомерных диазапиренов смесь веществ **18a** и **19a** вводили в реакцию с 1,3,5-триазином **1**, содержащим тот же заместитель, что и у карбонильной группы в соединениях **18** и **19**. В результате реакции смеси соединений **18a-c** и **19a-c** с 1,3,5-триазинами **1a-c** в ПФК с выходом 18-33% были получены 1,7-диазапирены **70a-c**.

Известно, что альдегиды легко конденсируются с 1,3,5-триазинами, содержащими в качестве одного из заместителей метильную группу. Исходя из этого можно предположить, что реакция альдегидов **3a** и **15a** с 2,4,6-триметил-1,3,5-триазином (**1b**) может протекать иначе, через образование соединений **71** и **72**, которые в результате внутримолекулярного

ацилирования дают интермедиаты **73** и **74**. В результате гидролиза последних получаются 6-гидрокси-1,3-ди-(1,2,3-три)азапирены **75,76**:

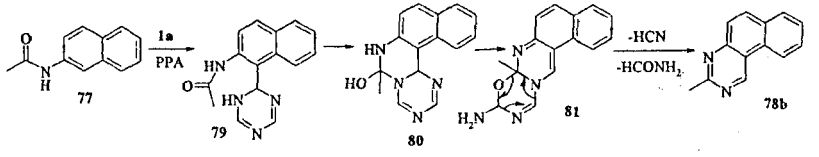


71,73,75: X=CH; **72,74,76**: X=N;

Мы показали, что реализуется именно этот путь. При температурах 40 – 50^{0}C происходит конденсация альдегида **3a** с триазином **1b**, образуется соединение **71**, которое было выделено и охарактеризовано. При 65 – 70^{0}C протекает внутримолекулярная циклизация с образованием соединения **75**, выход которого составил 28 %. Соединение **71** превращается в условиях предыдущей реакции в диазапирен **75**.

Аналогично, реакция альдегида **15a** с триазином **1b** приводит к ранее неизвестному 6-гидрокси-1,2,3-триазапирену (**76**). Промежуточное соединение **72** также было выделено и охарактеризовано.

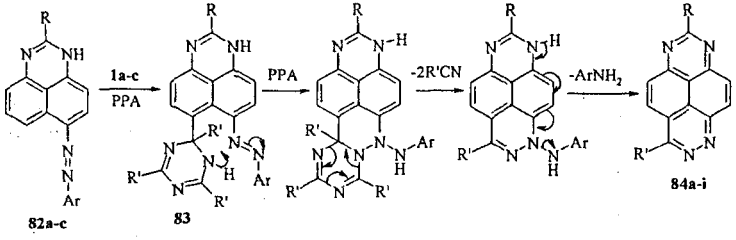
Амиды 2-нафтиламина являются аналогами карбонильных соединений нафталинового ряда, в которых роль заместителя в *пери*-положении выполняет атом азота. Мы показали, что взаимодействие амида **77** с триазином **1a** приводит к образованию 3-метилбензо[*f*]хиназолина (**78b**) с выходом 89%:



Существовавшие до наших работ методы аннелирования пиридазинового ядра к производным нафталина включали взаимодействие с гидразинами соединений, содержащих в соседних *пери*-положениях карбонильную и гидроксильную группу или галоген. Методы, включающие образование связей с ароматическим ядром, отсутствовали. Мы разработали ряд таких методов, используя триазины **1** в качестве источника фрагмента C=N.

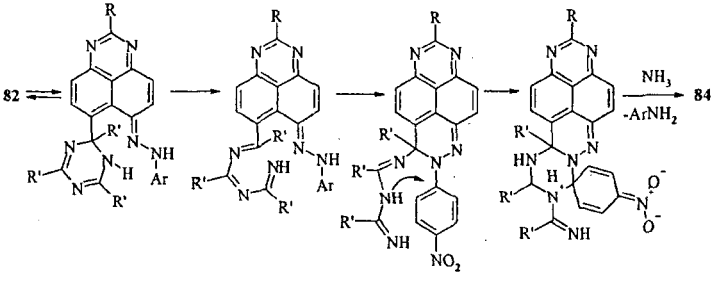
Чтобы перенести методологию, о которой говорится в этом разделе на *пери*-аннелирование пиридазинового ядра к перимидинам **2**, в качестве исходных соединений необходимо было использовать доступные их про-

изводные, содержащие в *пери*-положении заместитель, связанный с ним атомом азота, например соединение **82**. Основываясь на предыдущих исследованиях, мы предположили, что 1,3,5-триазины **1** будут реагировать с доступными азосоединениями **82**, образуя продукты ацилирования **83**, которые в результате нуклеофильного присоединения по связи N=N с последующим отщеплением двух молекул соответствующего нитрила и 4-нитроанилина будут образовывать неизвестные ранее 1,2,6,8-тетраазапирены **84**:



82a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph; Ar=4-NO_2-C_6H_4; **84a**: R=R'=H; **b**: R=Me, R'=H; **c**: R=Ph, R'=H; **d**: R = H, R'=Me; **e**: R=R'=Me; **f**: R=Ph, R'=Me; **g**: R=H, R'=Ph; **h**: R=Me, R'=Ph; **i**: R=R'=Ph;

Действительно, нагревание соединений **82a-c** с триазинами **1a-c** в ПФК приводит с выходом 24-44% к тетраазапиренам **84a-i**. Наиболее легко реакция протекает при наличии нитрогруппы в *пара*-положении арильного фрагмента. Это может быть связано с легкостью протекания нуклеофильного присоединения по связи N=N или с тем, что стадия циклизации протекает по другому механизму[2]:



С производными 1,2,3-триазафеналенов эта реакция не идет.

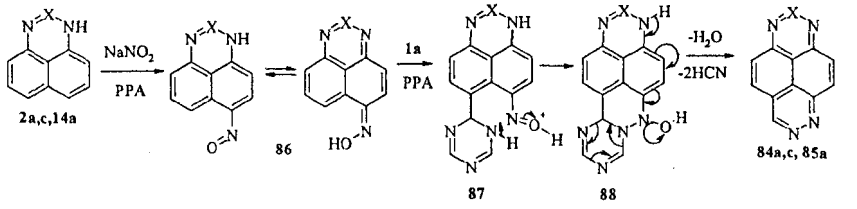
Азааналогом карбонила является нитрозогруппа. Поэтому мы исследовали реакцию 1,3,5-триазинов с нитрозосоединениями, получаемыми *in situ*. Известно, что перимидины в растворах минеральных кислот или ледя-

---

[2] Автор выражает благодарность проф. А.Ф. Пожарскому и другим сотрудникам кафедры органической химии ЮФУ за помощь в более детальном понимании механизма.

ной уксусной кислоте нитруются нитритом натрия. Неожиданно оказалось, что в ПФК происходит нитрозирование, продукты нитрования не образуются. Было решено это использовать для синтеза тетра- и пентаазапиренов **84,85**.

Выяснилось, что тетраазапирены **84** могут быть получены с низким выходом (12-16%) в результате реакция перимидинов **2a,c** с триазином **1a** в присутствие нитрита натрия при 60-70^{0}C:

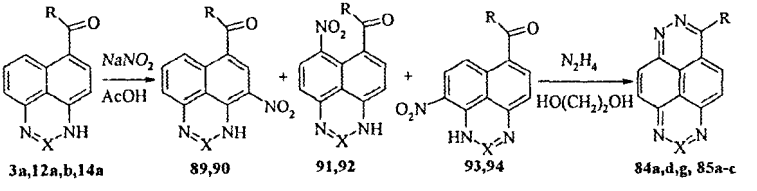


84a: X=CH; b: X=CPh; **85a**: X=N;

С 2,4,6-триметил-1,3,5-триазином (**1b**) тетраазапирены **84** не были получены вообще, вероятно, из-за нитрозирования самого триазина **1b**.

Реакция соединения **14a** с триазином **1a** и нитритом натрия в ПФК была реализована в двух вариантах: как трехкомпонентный синтез и превращение *in one pot*. Выяснилось, что более эффективным является второй вариант, так как выход составил: 11 %, а в трехкомпонентном синтезе 7 %. Дополнительные трудности с выделением возникают вследствие высокой растворимости пентаазапирена в воде.

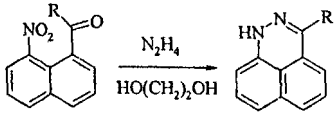
Был также разработан альтернативный путь синтеза тетраазапиренов **84** и пентаазапиренов **85** исходя из карбонильных производных перимидина и триазафеналена. Он включает следующую последовательность стадий: нитрование нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте и кипячение образующейся смеси нитропроизводных с гидразингидратом в этиленгликоле:



84: X=CH; **85**: X=N; **84a,85a**: R=H; **84d,85b**: R=Me; **84g,85c**: R=Ph;

Выход 1,2,6,8-тетраазапиренов **84** составил 18-22%, 1,2,3,6,7-пентаазапиренов **85** 15-22%,что, вероятно, связано с низкой селективностью образования соединений **91** и **92**.

Ранее сообщалось о синтезе 1,2-диазафеналенов **96** циклизацией 8-RCO-1-нафтолов под действием гидразингидрата. Основываясь на предыдущем исследовании, мы решили модифицировать этот метод, используя в качестве исходных весьма доступные 1-RCO-8-нитронафталины **95**. Мы показали, что кипячение соединений **95** с избытком гидразингидрата в этиленгликоле приводит с выходом 62-87% к диазафеналенам **96**:



95a-c **96a-c**

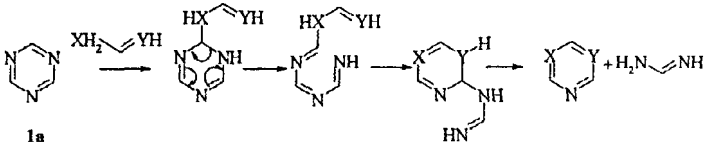
95,96a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

Вероятно, реакция включает атаку по карбонильной группе и замещение нитрогруппы.

Аннелирование пиридинового ядра. 1,3,5-Триазины в качестве источников фрагмента CR-N=CR

До начала наших работ единственным примером *пери*-аннелирования пиридинового ядра к феналенам и азафеналенам являлась реакция феналена с перхлоратом 3-диметиламино-2-азапропенилиденаммония и метилатом натрия в пиридине.

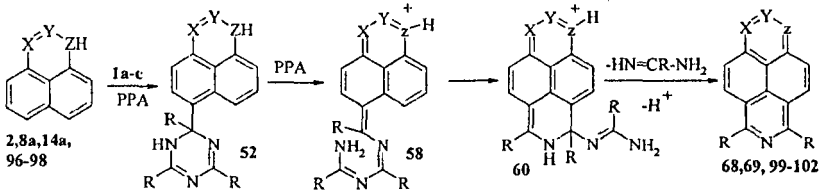
В предыдущих разделах мы исследовали реакции 1,3,5-триазинов с моно-, 1,4- и 1,5-бинуклеофилами. В этой главе мы рассмотрим реакции с 1,3-бинуклеофилами. В случае 1,3-бинуклеофилов в реакции участвует две азаформильные группы 1,3,5-триазина. В результате замыкается пиридиновый цикл. В общем случае реакция протекает в соответствии со следующей схемой:



1a

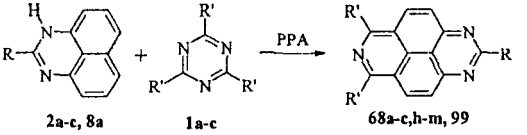
До начала наших работ существовало 4 примера таких реакций: синтез монозамещенных 1,3,5-триазинов, пиримидинов, 4-аминопиридинов, 4-гидроксипиридинов. Все приведенные реакции ограничены использованием лишь самого 1,3,5-триазина (**1a**). Исходя из приведенного выше механизма, можно было предположить, что 1,3,5-триазин является подходящим реагентом для *пери*-аннелирования [*c,d*]пиридинового кольца к феналенам и азафеналенам. В качестве X и Y будут выступать *пери*-

положения феналенов:



Однако в приведенных выше условиях реакция не протекает. Поэтому было решено использовать комбинацию реагентов: 1,3,5-триазин/ПФК.

Оказалось, что нагревание перимидина (**2a**), 2-метил- (**2b**) и 2-фенилперимидина (**2c**) с 1.5-молярным избытком 1,3,5-триазина (**1a**) в ПФК при 90-100 °С приводит к 1,3,7-триазапиренам **68a-c**:

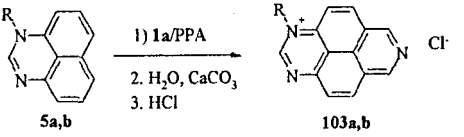


68a: R=R'=H; **b**: R=Me, R'=H; R=Ph, R'=H; **h**: R=H, R'=Me; **i**: R=R'=Me; **j**: R=Ph, R'=Me; **k**: R=H, R'=Ph; **l**: R=Me, R'=Ph; **m**: R=R'=Ph; **99**: R=OH, R'=H;

Как выяснилось далее, не только 1,3,5-триазин, но и его 2,4,6-триметил- (**1b**) и 2,4,6-трифенилзамещенные (**1c**) также вступают в эту реакцию с образованием соответствующих 1,3,7-триазапиренов **68h-m**. Следует отметить, однако, что реакции перимидинов с триазинами **1b,c** протекают в более жестких условиях (140 °С для **1b** и 180 °С для **1c**).

*Реакция легко протекает и с перимидоном **8a**. Однако в этом случае* выход составляет только 34%.

Как и в случае незамещенного перимидина, реакция 1-алкилперимидинов **5a,b** с 1,3,5-триазином протекает аналогично и завершается образованием солей, которые мы выделили в виде хлоридов **103**:

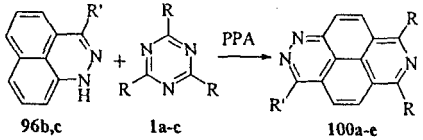


103a: R=Me; **b**: R=Et;

Однако, вследствие гидролитической неустойчивости солей **103** и связанных с этим потерь в ходе выделения, выходы составили лишь 46 и 39%.

Мы показали, что реакция носит общий характер и может быть ис-

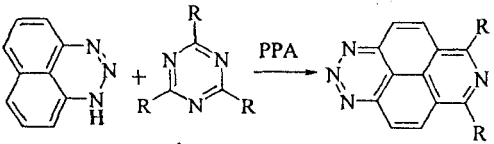
пользована для синтеза не только соединений **68**, но и других азапиренов. Так, при взаимодействии 1*H*-бензо[*de*]циннолинов **96b,c** с триазинами **1a-c** с выходом 24–36% были получены ранее неизвестные 1,2,7-триазапирены **100**.



96b,c **1a-c** **100a-e**

100a: R=H, R'=Me; **b**: R=H, R'=Ph; **c**: R=R'=Me; **d**: R=Me, R'=Ph; **e**: R=R'=Ph.

Реакция применима не только для аннелирования пиридинового ядра к диазафеналенам, но и к триазафеналенам, например **14a**, выход 55-68%:

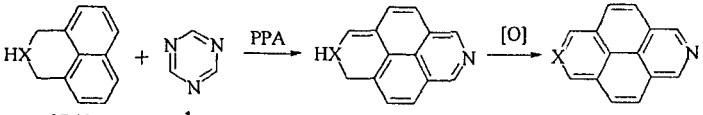


14a **1a-c** **69a-e**

69a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

В некоторых случаях, например, реакция с феналеном и 2-азафеналеном, возникают трудности с обеспечением нужной региоселективности и реакционной способности. В этом случае эффективным приемом может быть переход от феналенов к их дигидропроизводным (замена акцепторной карбонильной на донорную алкильную группу). Поэтому далее мы исследовали реакцию 1,3,5-триазинов с дигидрофеналенами **97** и **98**.

Мы показали, что реакция дигидрофеналенов **97** и **98** с триазином в ПФК при 140^{0}С приводит к 2-азапирену **101** с выходом 74 % и 2,7-диазапирену **102** с выходом 55 %:



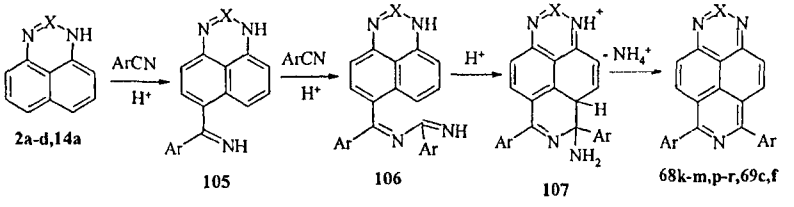
97,98 **1a** **101, 102**

97,101: X=CH; **98,102**: X=N;

В этом случае промежуточные дигидропроизводные окисляются в ходе реакции до соответствующих азапиренов:

Нитрилы являются предшественниками 1,3,5-триазинов. Известно, что в условиях кислотного катализа с производными нафталина реализуется реакция Геша, в результате которой образуются кетимины. Об этой реак-

ции в ПФК ранее не сообщалось. Поэтому в этой части работы мы изучили реакцию азафеналенов **2** и **14a** с нитрилами **104**. Неожиданно, при нагревании перимидинов **2a-d** с 2.4-мольным избытком бензонитрилов **104a-c** в ПФК при 150^{0}C с хорошим выходом были выделены 6,8-диарил-1,3,7-триазапирены **68a-f**:



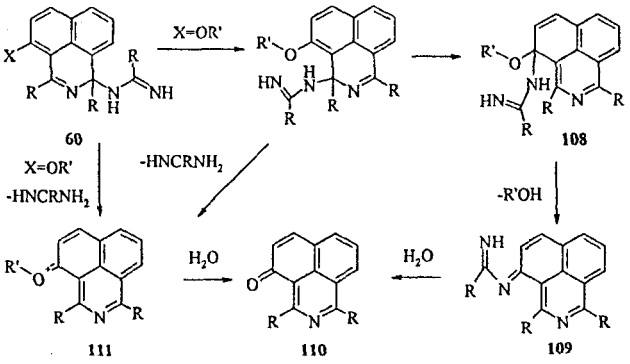
68k: X=CH, Ar=Ph; **l**: X=MeC, Ar=Ph; **m**: X=PhC, Ar=Ph; **p**: X=CH, Ar=4-BrC$_6$H$_4$; **q**: X=CH, Ar=4-NO$_2$C$_6$H$_4$; **r**: X=4-BrC$_6$H$_4$C, Ar=4-BrC$_6$H$_4$; **69c**: X=N, Ar=Ph; **f**: X=N, Ar=4-NO$_2$C$_6$H$_4$;

Аналогично протекает реакция с 1,2,3-триазафеналеном **14a**. С 2.4-молярным избытком бензонитрилов **104** в ПФК при 150^{0}C были выделены 6,8-диарил-1,2,3,7-тетраазапирены **69c,f** с выходом 61 и 23%.

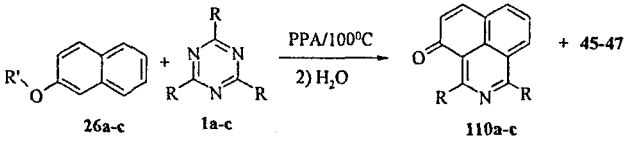
Попытка использовать ацетонитрил в реакции с перимидинами **2** и триазафеналеном **14a** не увенчалась успехом, поскольку температуру реакционной смеси невозможно поднять выше 80^{0}C из-за отгонки MeCN. Другой причиной может быть то, что ацетонитрил хуже чем ароматические нитрилы образует π-комплекс с субстратом.

Выше представлен возможный механизм. Другой возможный маршрут этой реакции – тримеризация нитрилов и последующее взаимодействие азафеналенов **2** или **14a** с 2,4,6-триарил-1,3,5-триазином (**1c**) – пришлось отвергнуть, поскольку, как мы показали, в отсутствие азафеналенов бензонитрил образует в тех же условиях бензамид.

Мы решили выяснить, возможно, ли осуществить *пери*-аннелирование нафталина и монозамещенных нафталинов. Очевидно, что для реализации этой задачи необходимо было увеличить температуру в реакции их 1,8-диацилирования. Так, в случае 2-нафтола (**32a**) и его эфиров **32b,c**, можно было ожидать, что такое изменение условий реакции может привести к отщеплению в интермедиате **60** соответствующего амидина или миграцию такого фрагмента, что в результате двух последовательных [3,3]-сигматропных перегруппировок приведет к соединению **108**, которое, теряя молекулу воды или спирта, превратится в соединение **109**. В любом случае в результате гидролиза как **111**, так и **109** образуются бензо[*d,e*]изохинолин-4-оны **110**.

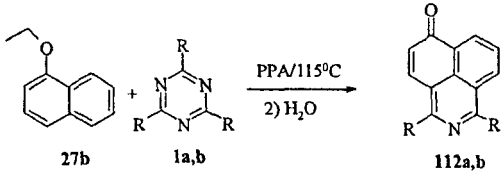


Мы показали, что при температуре 95-100^{0}C, с использованием 1.2 кратного избытка триазинов **1**, изохинолоны **110** могут быть получены с выходом 83-89% из эфиров **26b,c** и 26% из нафтола **26a**. В качестве побочных продуктов образуются соединения **45** (56%) и **46,47** (9-12%):



110a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

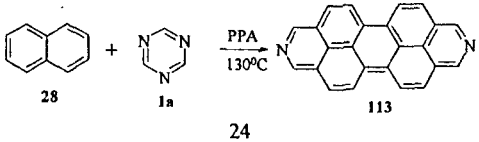
Аналогично протекает реакция с 1-этоксинафталином (**60**). Выход бензо[*d,e*]изохинолин-6-онов (**112a,b**) составил 85 и 74% соответственно:



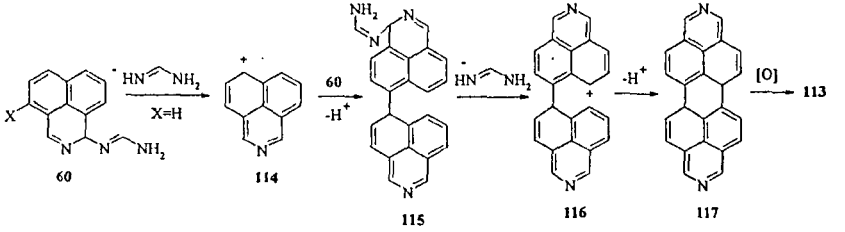
112a: R=H; **b**: R=Me;

С 1-нафтолом образуется сложная смесь веществ.

А что будет происходить при увеличении температуры реакции нафталина (**28**) с 1,3,5-триазином (**1a**)? Неожиданно нагревание нафталина с триазином **1a** сначала в течение 2 ч при 70-75^{0}C и затем 6 ч при 130^{0}C привело к соединению **113** с выходом 22%.

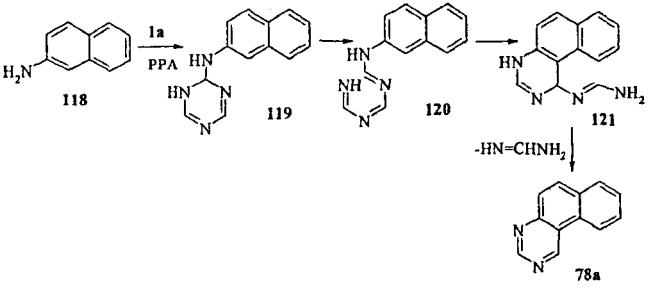


Ниже представлен вероятный механизм этой реакции:



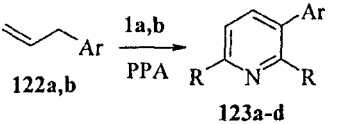
Вероятно, интермедиат **117** окисляется кислородом воздуха.

Мы показали, что с 2-нафтиламином (**118**), как и с N-ацетил-2- нафтиламином, реакция не останавливается на стадии формилирования. В результате с выходом 92% образуется бензо[*f*]хиназолин (**78a**):



Эта реакция может служить примером аннелирования пиримидинового кольца с использованием системы 1,3,5-триазины/ПФК.

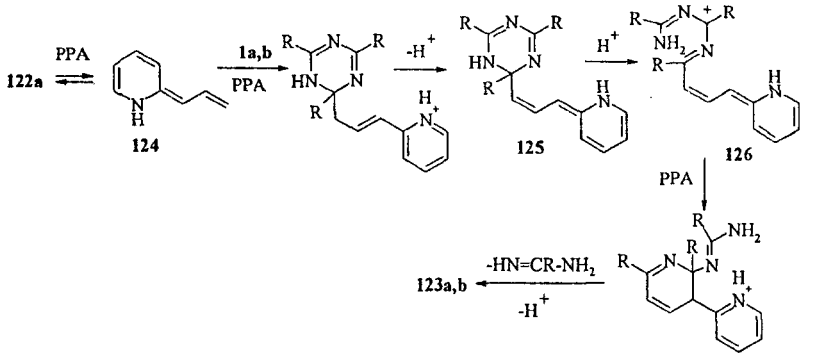
Как отмечалось выше, 1,3,5-триазины использовались в синтезе пиридинов. Их применение ограничивалось синтезом 4-аминопиридинов, содержащих в положении 3 карбонильную группу. Мы предположили, что для синтеза замещенных пиридинов можно использовать систему реагентов 1,3,5-триазины/ПФК. Мы показали, что нагревание аллилпиридинов **122a,b** с 1.2-кратным избытком триазинов **1a,b** в ПФК с начала 1 ч при 55-60°C и затем 7 ч при 120-130°C приводит к дипиридилам **123a-d** с выходом 32-44%.



122a,b **123a-d**

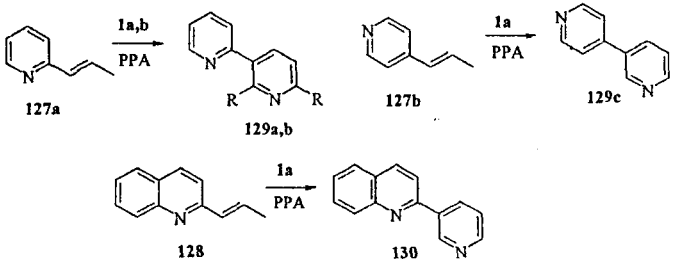
122a: Ar=2-пиридил; **b**: Ar=4-пиридил; **123a**: R=H, Ar = 2-пиридил; **b**: R=Me, Ar = 2-пиридил; **c**: R=H, Ar = 4-пиридил; **d**: R=Me, Ar = 4-пиридил;

Вероятно, механизм реакции следующий (на примере **122a**):



Ключевой стадией является образование соединения **124**. Аналогичное ему соединение может быть получено из винилпиридинов **127** и винилхинолинов **128**. Далее, реакция будет протекать аналогично.

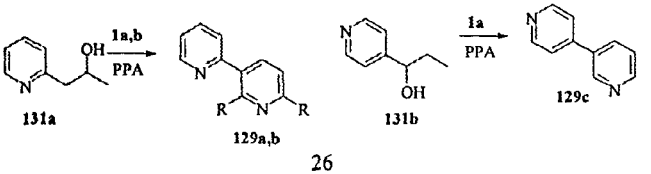
Действительно, при нагревании соединения **127** с триазинами **1a,b** в ПФК образуются 2,3'-бипиридилы **129a-c** с выходом 34-36%. Аналогично, из соединения **128** образуется 2-(3-пиридил)хинолин (**130**):

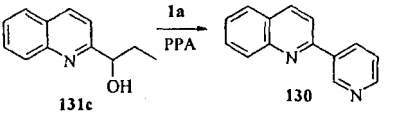


129a: R=H; b: R=Me;

Достоинством этого метода является большая доступность соединений **127** и **128** по сравнению с исходным **122**.

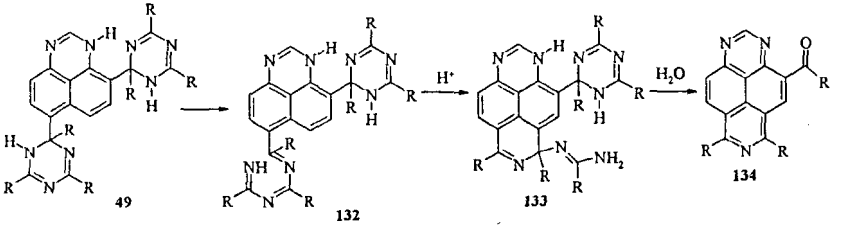
Общеизвестно, что ПФК является эффективным дегидратирующим реагентом. Поэтому мы предположили, что вместо непредельных соединений можно использовать их предшественники – спирты. Мы выяснили, что реакция спиртов **131a-c** с триазином **1a** в ПФК приводит к 2,3'-бипиридилам **129** и 2-(3-пиридил)хинолину (**130**) с выходом 35-57%:



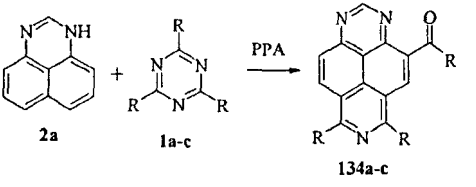


Таким образом, система реагентов является эффективной не только для *пери*-аннелирования пиридинового ядра к азафеналенам, но и для синтеза 3-замещенных пиридинов.

Выше было показано, что с избытком 1,3,5-триазинов перимидин **2a** может диацилироваться в положения 6 и 9. В качестве промежуточного постулировалось образование соединения **49**. Можно было предположить, что при увеличении температуры реакции соединение **49** будет превращаться в **132**, циклизация которого приведет к интермедиату **133**, а его гидролиз даст 4-замещенные триазапирены **134**.



Действительно, нагревание перимидина **2a** с избытком 1,3,5-триазинов **1a-c** сначала при 70-75^{0}C в случае **1a** и 85-90^{0}C в случае **1b,c** в течение 2.5-3 ч и затем 6 ч при 150-160^{0}C приводит к карбонильным соединениям **134** с выходом 35-40%:



134a: R=H; b: R=Me; c: R=Ph;

По-сути приведенная реакция представляет собой пример триформилирования(ацилирования) нафталинов. Другого подобного примера нам не известно.

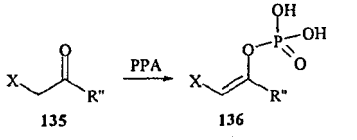
Новая трехкомпонентная реакция азафеналенов с 1,3,5-триазинами в ПФК в присутствие карбонильных соединений (нитрилов)

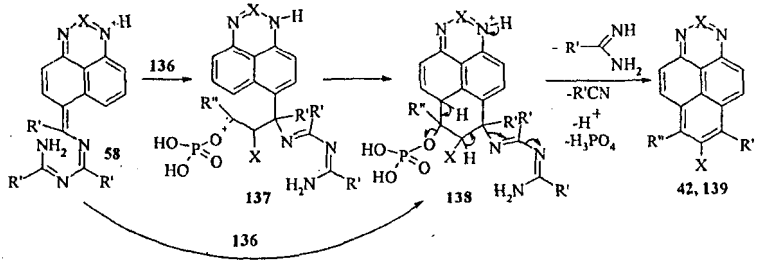
В предыдущих разделах речь шла о реакциях, в которых 1,3,5-триазин использовался в качестве единственного реагента. В настоящей главе мы

рассмотрим принципиально новый подход, который заключается в наращивании цепи в ходе реакции: преобразовании 1,3-бинуклеофила в 1,5-, замене нуклеофильных центров электрофильным и модификации исходного реагента.

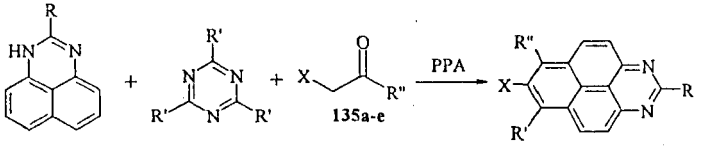
В литературе описан ряд методов *пери*-аннелирования карбоциклического ядра к нафталинам и феналенам, которые позволяют синтезировать феналены и пирены, в том числе, 1,3-диазапирены. Эти методы включают реакцию нафталинов или феналенов с α,β-ненасыщенными карбонильными соединениями или конденсацию двух карбонильных соединений с последующим замыканием цикла.

Исходя из приведенных выше механизмов ацилирования и *пери*-аннелирования азафеналенов, мы предположили, что направление реакции можно изменить в сторону аннелирования карбоциклического ядра, добавив в реакционную смесь карбонильное соединение **135**, которое может взаимодействовать с интермедиатами **58**. В этом случае реакция будет протекать по схеме, включающей енолизацию карбонильного соединения под действием ПФК с образованием **136**, последующую его реакцию с интемедиатами **58**, которая может протекать как присоединение по Михаэлю с образованием фосфорилированного енола **137** с последующим замыканием цикла путем электрофильной атаки, или в результате циклоприсоединения. В любом случае образуется интермедиат **138**, который далее превращается в диазапирены **42** или ранее неизвестные 1,2,3-триазапирены **139**:



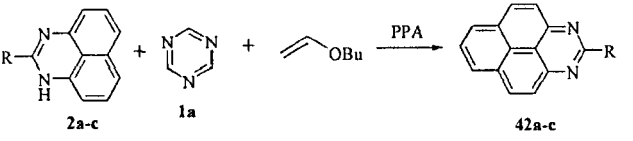


Действительно, реакция 1 ммоль перимидинов **2a-c** с 2 ммоль триазинов **1a-c** и 3 ммоль карбонильного соединения **135a-e** в ПФК приводит к диазапиренам **42d-n** с выходом 43-75%:



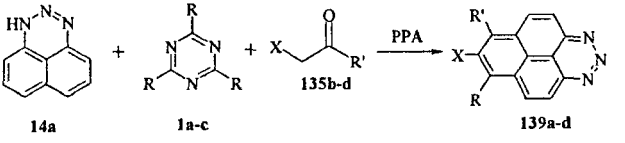
135a: X =H, R''=Me; **b**: X=H, R''=Ph;**c**: X=COMe, R''=Me; **d**: X=CO_2Et, R''=Me; **e**: X = COPh, R'' =Me; **42d**: R=R'=X=H, R''=Me; **e**: R=X=H, R'=R''=Me; **f**: R=R'=X=H, R''=Ph; **g**: R=R'=H, X=COMe, R'' = Me; **h**: R=R'=H, R''=Me, X=COOEt; **i**: R=X=H, R'=Me, R''=Ph; **j**: R=X=H, R'=R''=Ph; **k**: X= CO_2Et, R=R''=Me, R'=H; **l**: R=R'=R''=Ph, X=H; **m**: X=COMe, R=H, R'=R''=Me; **n**: X=COMe, R=R'=H, R''=Ph;

Вместо карбонильных соединений в реакции можно использовать винилбутиловый эфир, но выход в этом случае значительно ниже:



42a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

Как и в случае перимидинов, реакция 1 ммоль 1,2,3-триазафеналена (**14a**) с 2 ммоль триазинов **1a,b** и 3 ммоль карбонильного соединения **135b-d** в ПФК приводит к ранее неизвестным триазапиренам **139a-d** с выходом 18 – 35%:



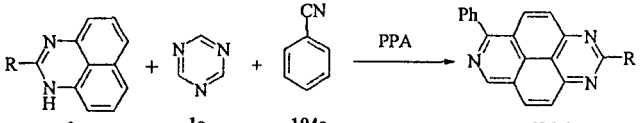
139a: R=X=H, R'=Ph; **b**: R=Me, R'=Ph, X=H; **c**: R=H, R'=Me, X=COMe; **d**: R=H, R'=Me, X=CO_2Et.

Более низкий выход соединений **139** по сравнению с **42**, вероятно, связан с разложением триазафеналена **14a** в ПФК.

Приведенные выше методы синтеза 1,3,7-триазапиренов и 1,2,3,7-тетраазапиренов имеют ряд недостатков. *пери*-Аннелирование с помощью 1,3,5-триазинов или нитрилов позволяет получить только полиазапирены **68** и **69** с одинаковыми заместителями в положениях 6 и 8. Метод, основанный на использовании карбонильных соединений, производных азафеналенов требует предварительного введения карбонильной группы в одно из *пери*-положений. Реализация трехкомпонентной реакции позволила создать метод, лишенный этих недостатков.

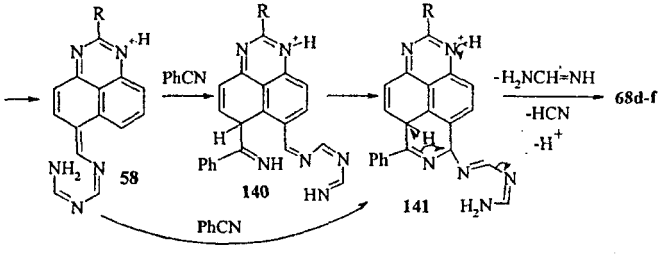
Наши исследования показали, что ароматические нитрилы являются с одной стороны подходящими реагентами для второго ацилирования, с другой стороны, менее реакционноспособны, чем триазины **1**. Поэтому они могут быть использованы в трехкомпонентной реакции.

Мы установили, что реакция 1 ммоль периминдинов **2a-c** с 2 ммоль триазина **1a** и 5 ммоль бензонитрила (**104a**) в ПФК действительно приводит к образованию тризапиренов **68d-f** с выходами 71-75%:



68a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Me;

Как и в случае синтеза 1,3-диазапиренов, образуется интермедиат **58**. Последующая его реакция с бензонитрилом, которая может протекать или постадийно с промежуточным образованием **140**, или в результате циклоприсоединения приводит к **141**, которое далее превращается в триазапирены **68**:

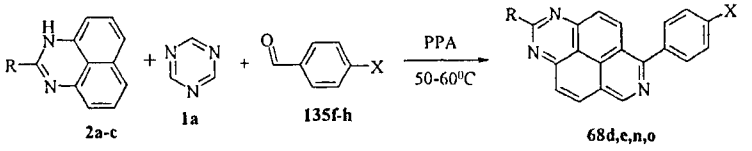


Недостаток этого метода – в качестве второго компонента можно использовать только бензонитрил. Скорость взаимодействия интермедиата **58** с другими нитрилами ниже, чем внутримолекулярной циклизации. Поэтому мы решили разработать более универсальную трехкомпонентную реакцию.

Для решения поставленной задачи необходимо использовать соединения, более реакционноспособные, чем нитрилы, например, альдегиды **135f-h**. Кроме того, интересно было выяснить, как будет протекать открытая нами реакция с неенолизующимися карбонильными соединениями. Поэтому далее была изучена реакция перимидинов **2** и 1,2,3-триазафеналена **14a** с триазином **1a** в присутствие ароматических альдегидов **135f-h**.

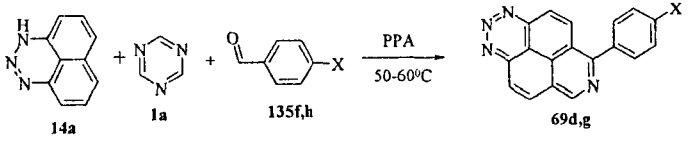
Оказалось, что реакция перимидинов **2** с 1,3,5-триазином (**1a**) в присутствие альдегидов **135f-h** протекает легче, чем с бензонитрилом и при-

водит с высокими выходами (83-91%) к триазапиренам **68d,e,n,o**:



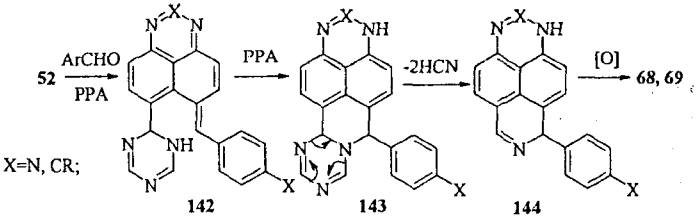
68d: R=X=H; **e**: R=Me, X=H; **n**: R=H, X=Br; **o**: R=H, X=NO_2;

Аналогично протекает реакция с триазином **1a** в присутствии ароматических альдегидов триазафеналена **14a**. Образуются тетраазапирены **69**, выход которых составил 27–42 %:



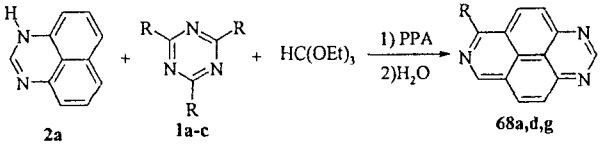
69d: X=H; **g**: X=NO_2.

Вероятно, эти превращения осуществляются по следующему механизму:



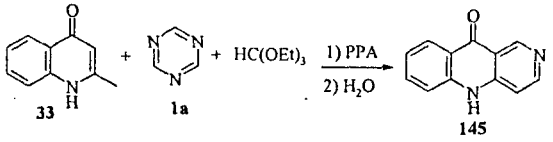
Промежуточное соединение **144**, вероятно, окисляется кислородом воздуха или в ходе реакции, или в ходе выделения.

Вместо ароматических альдегидов в реакции можно использовать триэтоксиметан. В этом случае триазапирены можно получить, используя любые триазины, включая **1b**. Выход составил 18-67%.

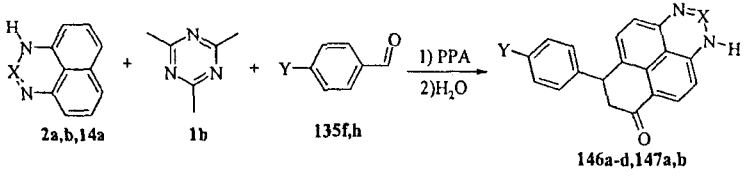


78a: R=H; **d**: R=Ph; **g**: R=Me;

Метод оказался эффективным для синтеза азаакридона **145**, выход которого составил 24%:

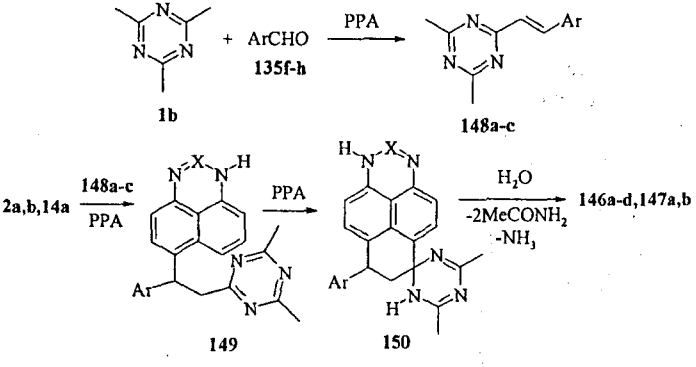


Реакция перимидинов **2** и 1,2,3-триазафеналена (**14a**) с 2,4,6-триметил-1,3,5-триазином **1b** в присутствии ароматических альдегидов протекает иначе. В этом случае из перимидинов **2** образуются 6(8)-оксо-8(6)-арил-1,6,7,8-тетрагидро-1,3-диазапирены **146**. Из 1,2,3-триазафеналена (**14a**) образуются 6(8)-оксо-8(6)-арил-1,6,7,8-тетрагидро-1,2,3-диазапирены **147**:



146a-d: X=CR; **146a**: R=Y=H; **b**: R=Me, Y=H; **c**: R=H, Y=Br; **d**: R=H, Y=NO_2;
147a,b: X=N; **147a**: Y=H; **b**: Y=NO_2;

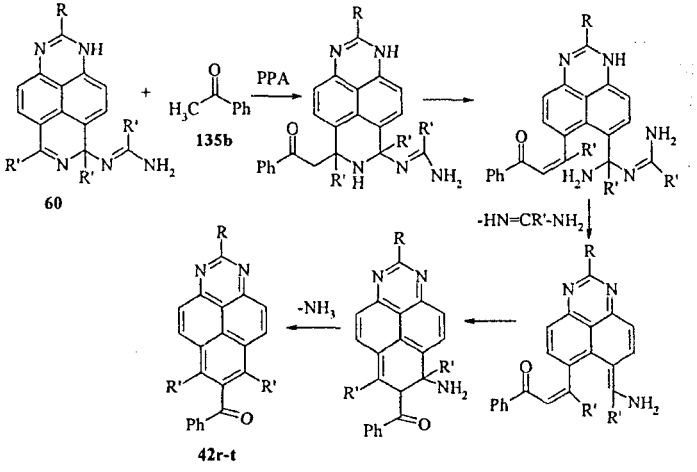
Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Альдегиды быстрее взаимодействует с триазином **1b**, нежели последний реагирует с азафеналенами **2** и **14a**. В результате образуются триазины **148**, который могут алкилировать соединения **2** и **14a** с образованием промежуточных соединений **149**. Дальнейшая циклизация приводит к спиросоединениям **150**, гидролиз которых дает производные 1,3-ди- или 1,2,3-триазапиренов **146** и **147**:



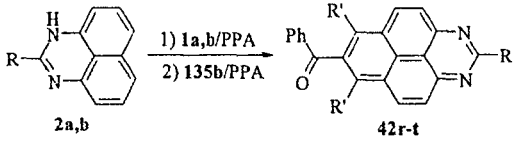
Выше сообщалось о методе синтеза 1,3,7-триазапиренов **68** реакцией перимидинов **2** с триазинами **1**. Оставалось непонятным происходит ли превращение промежуточного соединения **60** в триазапирены **68** в ходе

реакции или при обработке реакционной смеси водой. Поэтому была сделана попытка выяснить это.

Мы предположили, что если триазапирен **68** образуется при обработке реакционной смеси водой, то промежуточное вещество **60** можно будет в ходе реакции превратить в какое-либо другое соединение, добавив в реакционную смесь дополнительный реагент, например, карбонильное соединение:



В качестве такого карбонильного соединения использовался ацетофенон (**135b**). Мы показали, что при взаимодействии 1 ммоль перимидина **2a,b** с 1.5 ммоль 1,3,5-триазинов **1a,b** в ПФК и последующая обработка реакционной смеси ацетофеноном приводит к образованию 7-бензоил-1,3-диазапиренов **42r-t** с выходами 18-34%:

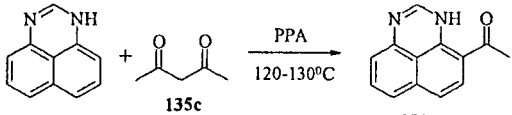


42r: R=R'=H; **s**: R=Me, R'=H; **t**: R=H, R'=Me;

Таким образом, наиболее вероятно, что триазапирены **68** образуются при обработке реакционной смеси водой.

Синтез азапиренов с использованием карбонильных соединений

Ранее сообщалось, что реакция перимидина (**2a**) с ацетилацетоном (**135c**) в ПФК с 80% содержанием P_2O_5 начинается только выше 100^{0}C и приводит к 4(9)-ацетилперимидину (**151**) с выходом 10%:

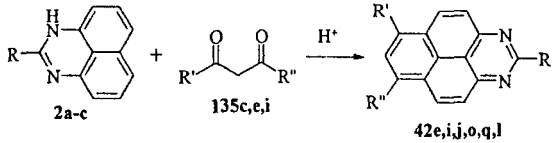


2a 135c 151

Авторы отмечали, что образование 1,3-диазапиренов **42** в этих условиях не наблюдается.

Как было показано, диазапирены **42** могут быть получены трехкомпонентной реакцией перимидинов **2** с карбонильными соединениями, включая ацетилацетон (**135c**) и 1,3,5-триазинами в ПФК с 86% содержанием P_2O_5. Поэтому можно было предположить, что изменив условия, первой реакции удастся разработать метод синтеза диазапиренов **42**.

Выяснилось, что увеличение содержания P_2O_5 в ПФК и снижение температуры реакции до 70-75^{0}C позволяет получить диазапирен **42e** с выходом 62%:

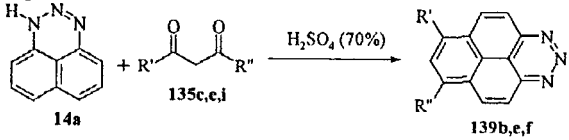


2a-c 135c,e,i 42e,i,j,o,q,l

42e: R=H, R'=R''=Me; **i**: R=H, R'=Me, R''=Ph; **j**: R=H, R'=R''=Ph; **l**; R=R'=R''=Ph; **o**: R=R'=R''=Me; **q**: R=Me, R'=R''=Ph;

Наряду с соединением **42e** с выходом 26% образуется кетон **151**. Уменьшение содержания P_2O_5 в ПФК до 80% при той же температуре приводит к увеличению доли дизапирена **42e**. Его выход составил 71%, кетона **151**– 11%. Таким образом, увеличение бренстедовской кислотности способствует *пери*-аннелированию, но не дезацилированию. Кроме того, при уменьшении концентрации P_2O_5 затрудняется побочная реакция ацилирования перимидинов **2**. Поэтому мы решили отказаться от ПФК. Замена ПФК на 70% серную кислоту, позволяет полностью избежать образования продуктов ацилирования и увеличить выход диазапирена **42e** до 82%. Аналогично реакция протекает с другими 1,3-дикарбонильными соединениями.

По аналогичной методике из 1,2,3-триазафеналена **14a** с 1,3-дикарбонильными соединениями в 70% серной кислоте, были получены производные 1,2,3-триазапирена **139b,e,f**:

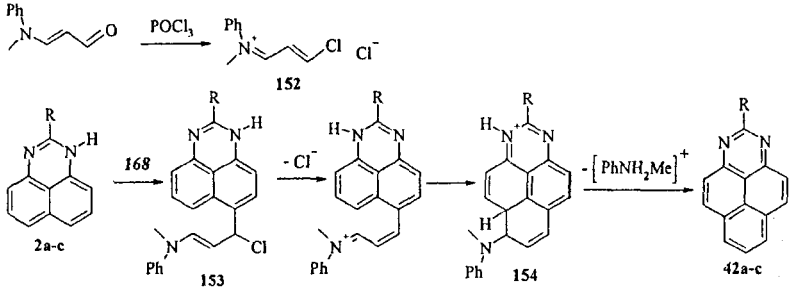


14a 135c,e,i 139b,e,f

139b: R'=Me, R''=Ph; **e**: R'=R''=Me; **f**: R'=R''=Ph;

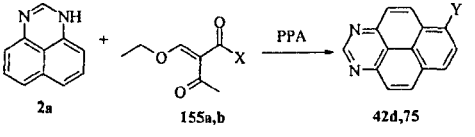
Данная реакция не позволяет получить 1,3-диазапирены, без заместителей в положениях 6 и 7. Поэтому был разработан метод синтеза 1,3-диазапиренов **42a-c,** основанный на винилформилировании.

Мы показали, что взаимодействие перимидинов **2a-c** с 3-(*N*-метил-*N*-фениламино)акролеином в дихлорэтане в присутствие $POCl_3$ приводит к соответствующим 1,3-диазапиренам с выходами 42-56%:



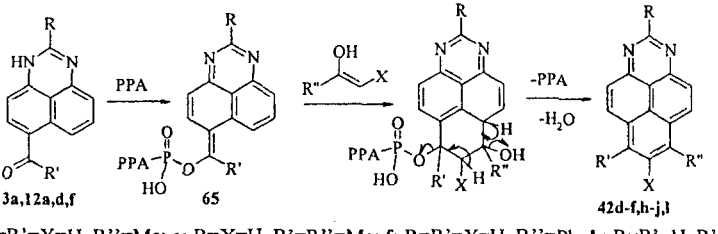
42a: R=H; **b**: R=Me; **c**: R=Ph;

Перимидин (**2a**) был также введен в реакцию с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (**155a**) и этоксиметиленацетилацетоном (**155b**) в ПФК при 75-80^{0}C. Неожиданно продуктами реакции оказались: 6-гидрокси-1,3-диазапирен (**75**, 28%) и 6-метил-1,3-диазапирен (**42d**, 34%), соответственно. Наряду с *пери*-циклизацией наблюдается дезацилирование:



155a: X=OEt; **b**: X=Me; **42b**: Y=Me; **75**: Y= OH;

Выше было показано, что карбонильные соединения перимидинового ряда **3a,12a,d,f** реагируют с 1,3,5-триазинами с образованием 1,3-диазапиренов.



42d: R=R'=X=H, R''=Me; **e**: R=X=H, R'=R''=Me; **f**: R=R'=X=H, R''=Ph; **h**: R=R'=H, R''=Me, X=COOEt; **i**: R=X=H, R'=Me, R''=Ph; **j**: R=H,R'=R''=Ph, X=H; **l**: R=R'=R''=Ph, X=H;

Легкость электрофильного замещения этих соединений по положению 7 объяснялась возможностью их фосфорилирования с образованием соединений **65**, в которых свободное *пери*-положение активировано для атаки электрофилом. Мы предположили, что енольные формы карбонильных соединений будут реагировать с фосфорным эфиром **65**, образуя в результате циклоприсоединения или последовательной электрофильной атаки диазапирены **42**.

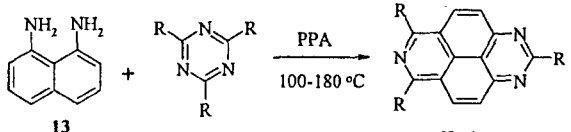
Действительно, реакция соединений **3a,12a,d,f** с карбонильными соединениями в ПФК приводит к диазапиренам **42** с выходами 21-67%.

Применение 1,3,5-триазинов для замыкания двух циклов в азапиренах

В предыдущих главах мы рассмотрели методы синтеза азапиренов, основанные на наращивании одного из ядер. В этой мы приведем примеры синтезов с замыканием двух циклов. Для этого необходимо, чтобы реализовался процесс по типу «домино», в результате аннелирования первого ядра возникало исходное соединение для аннелирования второго. Нам удалось реализовать ряд таких реакций.

Известно, что взаимодействие 1,8-диаминонафталина (**13**) с 1,3,5-триазином (**1a**) без катализатора приводит к перимидину, т.е. образуется субстрат для *пери*-аннелирования. Поэтому диамин **13** является подходящим исходным для синтеза азапиренов путем замыкания двух ядер в *пери*-положениях нафталиновой системы.

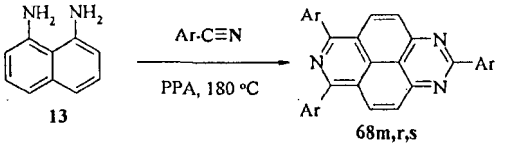
Мы предположили, что замыкание пиримидинового кольца можно осуществить в ПФК, причем в случае успеха первичной циклизации диамина **13** реакция будет сопровождаться надстройкой *пери*-азакольца. Действительно, при нагревании выше 100°С единственными продуктами реакции оказались триазапирены **68a,i,m**.



13 **1a-c** **68a,i,m**

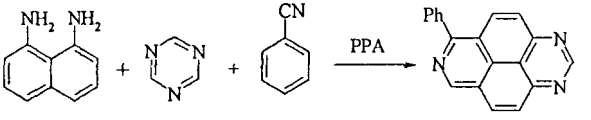
68a: R =H; i: R=Me; m: R=Ph;

Оказалось, что с нитрилами ароматических кислот в ПФК диамин **13** образует соответствующие 1,3,7-триазапирены **68m,r,s** с умеренными выходами:

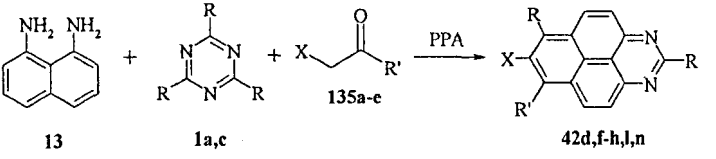


68m: Ar = Ph; **r**: Ar = 4-BrC_6H_4; **s**: Ar = 4-$O_2NC_6H_4$;

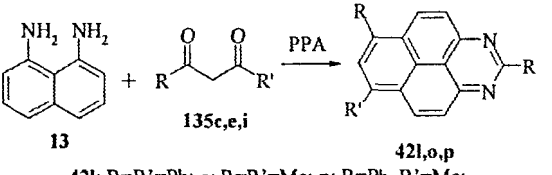
Учитывая, что реакцию диамина **13** с 1,3,5- тризинами **1a-c** можно остановить на стадии образования альдегидов и кетонов **3** и **12**, мы предположили, что трехкомпонентную реакцию с бензонитрилом **104a** можно реализовать, используя в качестве исходного диамин **13**. Выяснилось, что метод может быть реализован при использовании 3-кратного избытка триазина **1a**. Выход, по сравнению с перимидинами **2**, практически не изменяется.



Исходя из приведенных в предыдущем разделе рассуждений, было решено реализовать трехкомпонентную реакцию с кетонами, используя в качестве исходного соединения диамин **13**:

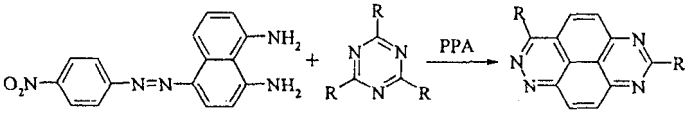


Ранее сообщалось, что реакция 1,8-нафтилендиамина (**13**) с карбонильными соединениями приводит к дигидроперимидинам. Неожиданно, при нагревании амина **13** с ацетилацетоном **135c** в ПФК нами был получен 2,6,8-триметил-1,3-диазапирен **42o** с выходом 78%. Аналогично реакция протекает с другими 1,3-дикетонами.



42l: R=R'=Ph; **o**: R=R'=Me; **p**: R=Ph, R'=Me;

При использовании этой идеологии нам удалось разработать метод синтеза 1,2,6,8-тетраазапиренов **84** из соединений **156**:

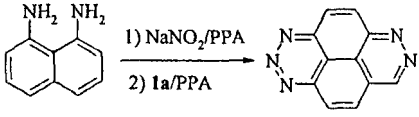


156 1a-c 84a,e,i

84a: R=H; **e**: R=Me; **i**: R=Ph;

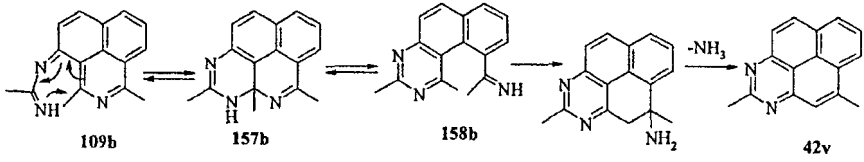
Вероятно, в результате реакции соединения **156** с триазинами **1** образуются продукты сочетания перимидинов **84**.

Известно, что 1,2,3-триазиновое кольцо в триазафеналене **14a** можно замкнуть, действуя на диамин **13** нитрозирующими реагентами. Мы использовали это для создания метода синтеза пентаазапиренов **85**. Оказалось, что реакция диамина **13** с нитритом натрия и далее, без выделения, с триазином **1a** приводит к пентаазапирену **85**, с выходом 8 %:



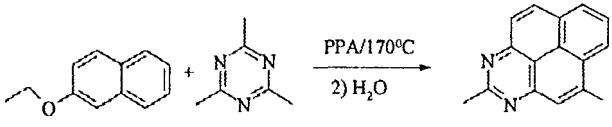
13 85

Если реакция триазинов с 2-этоксинафталином протекает через образование интермедиата **109b**, то можно предположить, что при R=Me дальнейшее нагревание может привести к замыканию нового гетерокольца по следующей схеме:



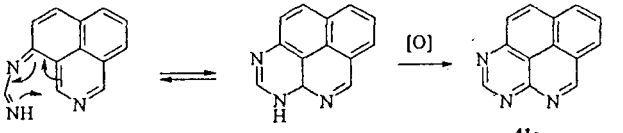
109b 157b 158b 42v

Действительно, при 170^{0}C диазапирен **42v** образуется с выходом 42%:



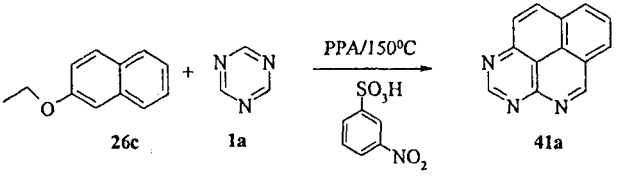
26c 1b 42v

По аналогии, мы решили разработать метод синтеза 1,3,4-триазапирена (**41a**). Для этого интермедиат **159a** необходимо окислить в ходе реакции:



109a 159a 41a

Синтез триазапирена **41a** удалось осуществить нагреванием эфира **26c** с триазином **1a** в ПФК при 50°С в течение 2 ч с последующим добавлением *м*-нитробензолсульфокислоты и с дальнейшим нагреванием при 150°С в течение 5 ч:



26c 1a 41a

Реакции, представленные на двух последних схемах, аналогично протекают с 2-метоксинафталином (**26b**).

***

Таким образом, в ходе работы на основе найденной системы реагентов 1,3,5-триазины/ПФК созданы принципиальные подходы к региоселективному моно- и диацилированию замещенных нафталинов, аннелированию карбоциклических, пиридиновых и пиридазиновых ядер к феналенам, азафеналенам, непредельным пиридинам и хинолинам, надстраиванию двух циклов к замещенным нафталинам.

Выводы

1. Создано новое перспективное научное направление в химии гетероциклических соединений - синтез полиядерных гетероциклических соединений, на основе рециклизации 1,3,5-триазинов в ПФК.

2. Найдена новая система реагентов - 1,3,5-триазины/ПФК. На примере замещенных нафталинов, азафеналенов, замещенных пиридинов и хинолинов продемонстрирована ее эффективность, в том числе, в комбинации с различными реагентами: карбонильными соединениями, нитрилами и нитритом натрия. Определено направление реакции в зависимости от соотношения реагентов, температуры, природы дополнительного реагента.

3. Показана эффективность системы реагентов для синтеза широкого спектра альдегидов и кетонов производных нафталина, азафеналенов, хинолонов. Установлено, что наличие дополнительного нуклеофильного

центра в положении 5 относительно первого позволяет замыкать шестичленный цикл, на основе чего были разработаны методы синтеза 3-гетарилхинолинов, 1,3-диазапиренов, 1,3,4- триазапиренов.

4. Показано, что карбонильные соединения производные 1-азафеналенов могут быть синтезированы реакцией 1,2,3-триазафеналенов, содержащих карбонильную группу, с винилбутиловым эфиром.

5. Установлено, что варьируя соотношение реагентов, можно осуществить региоселективное 1,8- и в зависимости от положения донорного заместителя - 1,4- или 1,6-диацилирование (формилирование) замещенных нафталинов. При наличии в заместителе дополнительного нуклеофильного центра процесс сопровождается гетероциклизацией.

6. Установлено, что при наличие в соседнем *пери*-положении азафеналена карбонильной азо- или нитрозогруппы 1,3,5-триазины выступают в качестве источника фрагмента C=N. В результате аннелируется пиридиновое или пиридазиновое ядро, на основе чего разработаны методы синтеза предствителей ранее неизвестных классов гетероциклических соединений 1,7-диазапиренов, 1,3,7-триазапиренов, 1,2,3,7- и 1,2,6,8-тетраазапиренов, 1,2,3,6,7-пентаазапиренов.

7. Разработаны методы аннелирования пиридазинового кольца, основанные на взаимодействии замещенных нафталинов, включая азафеналены, содержащие в соседних *пери*-положениях карбонильную и нитрогруппу с гидразином.

8. Установлено, что система реагентов 1,3,5-триазины – ПФК является эффективной для аннелирования [*c,d*]пиридинового ядра к феналенам, азафеналенам, их дигидропроизводным, нафталинам, аллил- и винилпиридинам и хинолинам. Показано, что в случае эфиров нафтолов *пери*-аннелирование сопровождается дезалкилированием, нафталина – циклодимеризацией. На этой основе, разработаны методы синтеза 1-аза-, 2,7-диаза-, 1,2,7- и 1,3,7-триаза-, 1,2,3,7- тетраазапиренов и их производных, бензо[*d,e*] изохинолин-4-онов, бензо[*d,e*]изохинолин-6-онов, бипиридилов, пиридилхинолинов, изохино [6',5',4':10,5,6]антра[2,1,9-*def*] изохинолина.

9. Показано, что реакция Геша может быть применена для *пери*-аннелирования [*c,d*]пиридинового кольца.

10. Открыта новая трехкомпонентная реакция азафеналенов с 1,3,5-триазинами в ПФК в присутствие карбонильных соединений (нитрилов, триэтоксиметана). В зависимости от строения 1,3,5- триазина и карбонильного соединения эта реакция позволяет аннелировать два типа кабоциклических ядер и [c,d]пиридиновое. На основе этой реакции разработаны методы синтеза 1,3-ди-, 1,2,3- и 1,3,7-три-, 1,2,3,7- тетраазапиренов,

5H-бензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-она, 6(8)-оксо-8(6)-арил-1,6,7,8- тетрагидро-1,3-диазапиренов, 6(8)-оксо-8(6)-арил-1,6,7,8- тетрагидро-1,2,3- триазапиренов.

11. Разработаны методы синтеза 1,3-ди- и 1,2,3-триазапиренов, основанные на реакции 1,8-нафтилендиамина, перимидинов и 1,2,3-триазафеналенов с карбонильными соединениями.

12. На основе использования системы реагентов – 1,3,5-триазины/ПФК, созданы методы аннелирования двух ядер к 1,8- нафтилендиамину и эфирам нафтола, что позволило получить, в том числе и недоступные другими способами, 5-замещенные 1,3-диазапирены.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов докторской диссертации.

1. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Применение рециклизации 1,3,5-триазинов в органическом синтезе // *ХГС*. - **2009**. - № 2. - С. 167-190. (обзор).

2. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Ляховненко А.С., Аксенова И.В., Ацилирование перимидина 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте // *ХГС*. – **2007**. – № 4. – С. 629-630.

3. Аксенова И.В., Боровлев И.В., Ляховненко А.С., Писаренко С.В., Аксенов А.В., Неожиданный результат взаимодействия 1,8-диаминонафталина с ароматическими нитрилами в полифосфорной кислоте // *ХГС*. – **2007**. – № 5. – С. 788-790.

4. Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Аксенов А.В., Боровлев И.В., Синтез 1,3-диазапиренов винилформилированием перимидинов // *ЖОХ*. – **2007**. – Т 77. – вып. 9. – С. 1579-1580.

5. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Аксенова И.В., Ковалев Д.А., Синтез новой гетероциклической системы 1,2,3,7-тетраазапирена // *ХГС* –**2007**, – С. 1590 -1591.

6. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Ляховненко А.С., Аксенова И.В., Формирмилирование производных перимидина в системе 1,3,5-триазин – полифосфорная кислота // *ЖОрХ*. – **2007**. – Т 43. – вып. 10. – С. 1581-1582.

7. Боровлев И.В., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Писаренко С.В., 1,3,7-Триазапирены: неожиданные продукты реакции 1,8- диаминонафталина с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте. // *Изв. Акад. Наук. Серия хим.*, –**2007**. –№ 11. –С. 2275-2276.

8. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Аксенова И.В., А.А. Заморкин, Формилирование и ацетилирование 2-этоксинафталина 1,3,5-триазинами в

среде полифосфорной кислоты // *Изв. Акад. Наук. Серия хим.* – **2008.** – № 1. – С. 207-208.

9. Aksenov A.V., Borovlev I.V., Aksenova I.V., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., A new method for [*c,d*]pyridine peri-annelation: synthesis of azapyrenes from phenalenes and their dihydro derivatives. // *Tetrahedron Lett.* –**2008.** – Vol. 49. –P. 707-709.

10. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Ковалев Д.А., Синтез производных 1,3,7-триазапирена и 1,2,3,7-тетраазапирена как результат аномальной реакции Гёша // *Изв. Акад. Наук. Серия хим.* – **2008.** – № 1. – С. 209-210.

11. Аксенова И.В., Сапрыкина Н.Г., Аксенов А.В., Синтез 1*H*-бензо[*de*]циннолинов из нитронафталинов. // *ЖОрХ*, –**2008.** –Т. 44. –Вып.1, С. 149.

12. Аксенов А.В., Аксенова И.В., А.А. Заморкин, Боровлев И.В., Формирмилирование и ацилирование 1-нафтола в системе 1,3,5-триазин – полифосфорная кислота // *ЖОрХ.* – **2008.** – Т 44. – вып. 1. – С. 152-153.

13. Аксенова И.В., Аксенов А.В., А.А. Заморкин, Гончаров В.И., Синтез 1,3-диазапиренов из бензо[*f*]хиназолинов // *ХГС.* – **2008.** – № 2. – С. 260-262.

14. Aksenov A.V., Lyakhovnenko A.S., Aksenova I.V., Nadein O.N., Novel three-component *peri*-annelation reactions of carbocyclic and pyridine rings with perimidines – synthesis of 1,3- diazapyrenes and 1,3,7- triazapyrenes // *Tetrahedron Lett.* **2008.** 49. № 11. P. 1808-1811.

15. Аксенова И.В., Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Неожиданный результат реакции перимидинов с 1,3,5-триазином в присутствие нитрита натрия. // *ХГС,* – **2008,** – С. 947-948.

16. Аксенов А.В., Аксенова И.В., А.А. Заморкин, Неожиданный результат реакции 2-этоксинафталина с 2,4,6-триметил-1,3,5-триазином // *ХГС.* – **2008.** – № 6. – С. 948-950.

17. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Писаренко С.В., Аксенова И.В., Взаимодействие 6(7)-ацил(формил)перимидинов с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте. // *ХГС.* -**2008.** - № 7. -С. 1080-1084.

18. Аксенова И.В., Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Боровлев И.В., Неожиданная реакция 1,8-нафтилендиамина и перимидинов с 1,3,5-триазином в присутствии бензонитрила в полифосфорной кислоте. // *ХГС,* – **2008,** - № 7. – С. 1106 -1107.

19. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Щербаков С.В., Неожиданный результат реакции перимидинов с избытком 1,3,5-триазинов в полифосфорной кислоте. // *ХГС,* – **2008,** - № 7. – С. 1107-1109.

20. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Жиров А.М., Неожиданный результат реакции 6(7)-ацетил(бензоил)-1Н-нафто[1,8-*de*][1,2,3] триазинов с винилбутиловым эфиром. // *ХГС*, – **2008**, - № 8. – С. 1266 -1267.

21. Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Аксенова И.В., Аксенов Н.А., Неожиданный результат реакции 1,8- нафтилендиамина с триазином и карбонильными соединениями в полифосфорной кислоте // *ХГС*. **-2008**. - № 10. - С. 1584-1585.

22. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Аксенов Н.А., Синтез производных 1,3-диазапирена и 1,3,7- триазапирена реакцией 1,8- нафтилендиамина с триазином в присутствии карбонильных соединений или бензонитрила в полифосфорной кислоте. // *ХГС*. **-2008**. - № 11. -С. 1694-1698.

23. Боровлев И.В., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Неожиданный результат реакции 1,8- нафтилендиамина с 1,3- дикарбонильными соединениями в полифосфорной кислоте. // *ЖОХ* - **2008**. - Т. 78. – Вып. 11. - С. 1933-1934.

24. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Ляховненко А.С., Новые подходы к синтезу 1,3-диазапиренов. // *ХГС*. **-2009**. - № 1. -С. 79-82.

25. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Аксенов Н.А., Оригинальный подход к синтезу гетероциклической системы бензо[*g*]индазола. // *ХГС*. **-2009**. - № 1. -С. 137-138.

26. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Маликова И.В., Аксенов Н.А., Синтез дипиридилов реакцией аллипиридинов с 1,3,5-триазином в полифосфорной кислоте. // *Изв. Акад. Наук. Серия хим.* – **2009**. – № 1. – С. 251-252.

27. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Синтез новой гетероциклической системы 1,3,4-триазапирена. // *ХГС*. **-2009**. - № 1. -С. 139.

Статьи в сборниках и тезисы докладов конференций

28. Аксенова И.В., Караиванов Н.Ц., Аксенов А.В., Синтез перимидинов рециклизацией пирроло[1,2-*c*]хиназолинов // *Тезисы докладов международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry»* Судак. – **2006**. - С. 5.

29. Кугутов М.М., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Синтез производных перимидина из хиназолинов. // *Тез. докл. VIII международного семинара по магнитному резонансу* (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - **2006**. - С. 77.

30. Ляховненко А.С., Аксенова И.В., Аксенов А.В., Синтез производных 1,3-диазапиренов из бензо[*f*]хиназолинов. // *Тез. докл. VIII международного семинара по магнитному резонансу* (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - **2006**. - С. 78.

31. Ляховненко А.С., Аксенов А.В., Гончаров В.И., Аксенова И.В., Синтез 1,3-диазапиренов на основе 2- ацетилнафталина // *Фундаментальные и прикладные аспекты в исследованиях молодых ученых.* Материалы Международной научной конференции. Астрахань 10-12 сентября 2006. Изд. Дом «Астраханский университет». – **2006**. - С. 75.

32. Aksenov A.V., Borovlev I.V., Pisarenko S.V., Aksenova I.V., The synthesis of 1,3,7-triazapyrenes from perimidines - new method of [*c,d*]pyridine cycle *peri*-annelation. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medical Chemistry (ASMC St Petersburg 07), - St Petersburg, - **2007**, - P. 133.

33. Kovalev D.A., Aksenov A.V., Borovlev I.V., Aksenova I.V., The synthesis of 1,2,3,7-tetrazapyrenes from 1,2,3-triazaphenalens - new method of [*c,d*]pyridine cycle *peri*-annelation. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medical Chemistry (ASMC St Petersburg 07), - St Petersburg, - **2007**, - P. 218.

34. Lyakhovnenko A.S., Aksenov A.V., Borovlev I.V., Aksenova I.V., The synthesis of azapyrenes by reaction of perimidines with 1,3,5-triazines. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medical Chemistry (ASMC St Petersburg 07), - St Petersburg, - **2007**, - P. 224.

35. Zamorkin A.A., Aksenov A.V., Borovlev I.V., Aksenova I.V., Method of regioselective diacylation (diformilation) of β-naphthol ethers at system: 1,3,5-triazines — polyphosphoric acid. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medical Chemistry (ASMC St Petersburg 07), - St Petersburg, - **2007**, - P. 310.

36. Aksenov A.V., Saprikina N.G., Aksenova I.V., Borovlev I.V., The synthesis of 1,2,7-triazapyrenes from 1,2-diazaphenalens - new method of [*c,d*]pyridine cycle *peri*-annelation. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medical Chemistry (ASMC St Petersburg 07), - St Petersburg, - **2007**, - P. 314.

37. Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Боровлев И.В., Ковалев Д.А., Ацилирование 1,2,3-триазафеналенов системой 1,3,5-триазины в ПФК // *Тез. докл. X молодеж. Научн. школы-конференции по орг. хим.*, Уфа: Реактив. – **2007**. – С. 86.

38. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Боровлев И.В., А.А. Заморкин, Формилирование и ацилирование производных нафталина 1,3,5- триазинами // *Тез. докл. X молодеж. Научн. школы-конференции по орг. хим.*, Уфа: Реактив. – **2007**. – С. 164.

39. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Боровлев И.В., Ковалев Д.А., Синтез новой гетероциклической системы 1,2,3-триазапирена // *Тез. докл. X молодеж. Научн. школы-конференции по орг. хим.*, Уфа: Реактив. – **2007**. – С. 179.

40. Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Аксенова И.В., Боровлев И.В., Синтез новой гетероциклической системы 1,2,6,8- тетраазапирена // *Тез. докл. X молодеж. Научн. школы-конференции по орг. хим.*, Уфа: Реактив. – **2007.** – С. 213.

41. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Аксенова И.В., Писаренко С.В. Синтез новой гетероциклической системы 1,3,7-триазапирена. // *Тез. докл. X молодеж. Научн. школы-конференции по орг. хим.*, Уфа: Реактив. – **2007.** – С. 240.

42. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Сапрыкина Н. Г., Синтез новой гетероциклической системы 1,2,3,6,7-пентаазапирена. // *Тез. докл. X молодеж. Научн. школы-конференции по орг. хим.*, Уфа: Реактив. – **2007.** – С. 265.

43. Аксенов А.В., Боровлев И.В., Аксенова И.В., Заморкин А.А., Синтез альдегидов и кетонов на основе 2-нафтола в системе 1,3,5-триазины – полифосфорная кислота // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань: **-2008.** –С. 4.

44. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Ковалев Д.А., Новый трехкомпонентный метод синтеза 1,2,3,7- тетраазапирена // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008.** – С. 5.

45. Лобач Д. А., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Боровлев И.В., Синтез производных азапиренов на основе альдегидов и кетонов производных азафеналенов. // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008.** – С. 6.

46. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ацилирование, формилирование полиядерных ароматических соединений системой 1,3,5- триазины – ПФК и синтез гетероциклических соединений на ее основе. (пленарный доклад) // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008.** – С. 7-10.

47. Аксенов Н.А., Лобач Д.А., Сапрыкина Н.Г., Аксенова И.В., Аксенов А.В., Реакция нитрокарбонильных соединений нафталинового ряда с гидразином. // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008.** – С. 10-11.

48. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Лобач Д.А., Неожиданный результат реакции карбонильных соединений 1,2,3- триазафеналена с винилбутиловым эфиром. // *Тез. докл. 2-й Международной науч-*

ной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008**. – С. 12-13.

49. Жиров А.М., Ляховненко А.С., Кобозева Т.П., Аксенова И.В., Аксенов А.В., Синтез 7-бензоил-1,3-диазапиренов. // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008**. – С. 37-38.

50. Ляховненко А.С., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Боровлев И.В., Синтез азапиренов на основе ацилирования, формилирования перимидина 1,3,5-триазинами в ПФК. // *Тез. докл. 2-й Международной научной конференции* «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», Астрахань, – **2008**. – С. 74-77.

51. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Маликова И.В., Применение рециклизации 1,3,5-триазинов в синтезе карбонильных и полиядерных ароматических соединений. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр./ Под ред. проф. Кривенько А.П. - Саратов: Из-во «Научная книга» -**2008**. - С. 7-10.

52. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Применение карбонильных соединений прозводных 1,2,3- триазафеналенов (1Н-нафто[1,8-de][1,2,3]триазинов) и 1,3- диазафеналенов (1Н- перимидинов) в синтезе азапиренов. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр./ Под ред. проф. Кривенько А.П. - Саратов: Из-во «Научная книга» - **2008**. - С. 10-13.

53. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Синтез производных 1,2,6,8-тетраазапирена. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр./ Под ред. проф. Кривенько А.П. - Саратов: Из-во «Научная книга» -**2008**. - С. 14-16.

54. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Маликова И.В., Жиров А.М., Синтез пиридинов реакцией 1,3,5-триазинов со спиртами. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр./ Под ред. проф. Кривенько А.П. - Саратов: Из-во «Научная книга» -**2008**. - С. 16-18.

55. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Немыкина О.А., Маликова И.В., Синтез дипиридилов реакцией 1,3,5-триазинов с винилпиридинами. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр./ Под ред. проф. Кривенько А.П. - Саратов: Из-во «Научная книга» -**2008**. - С. 18-19.

56. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ковалев Д.А., Жиров А.М., Метод синтеза 1,2,3,7- тетраазапирена с различными заместителями в положениях 6,8. // *Тез. докл. IX международного семинара по магнитному резонансу* (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - **2008**. - С. 140.

57. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Лобач Д.А., Щербаков С.В., Синтез производных 1,7-диазапиренов // *Тез. докл. IX международного семинара по магнитному резонансу* (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - **2008**. - С. 146.

58. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Лобач Д.А., Синтез 4-формил-1,3,7-триазапирена. // *Тез. докл. IX международного семинара по магнитному резонансу* (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - **2008**. - С. 150.

59. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Заморкин А.А., Аксенов Н.А., Региоселективное 1,8-диацилирование (формилирование) производных нафталина. // *Тез. докл. IX международного семинара по магнитному резонансу* (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - **2008**. - С. 150.

31

Аксенова Инна Валерьевна

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Подписано в печать.16.03.2009 г.
Формат 60x84 $^{1}/_{16}$. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать трафаретная.
Усл. печ. л. 2,8. Уч. изд. л. 1,93.
Заказ 106. Тираж 100 экз.

Отпечатано с оригинал-макета, предоставленного заказчиком.

Государственное учреждение здравоохранения
«Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи».
355030, г. Ставрополь, ул. Семашко 1, (ул. Лермонтова, 208).