

На правах рукописи

МАЛИКОВА ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА



**ПРИМЕНЕНИЕ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ В ПОЛИФОСФОРНОЙ
КИСЛОТЕ В СИНТЕЗЕ БИСГЕТЕРОЦИКЛОВ И
РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Астрахань - 2009

Работа выполнена в Ставропольском государственном университете

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Аксенова Инна Валерьевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, доцент
Тырков Алексей Георгиевич

кандидат химических наук, доцент
Бичеров Александр Викторович

Ведущая организация:

Южно-российский государственный технический университет (НПИ).

Защита диссертационной работы состоится «19» июня 2009 года в 14⁰⁰ 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 «14» мая 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 методов синтеза новых и известных соединений. Это связано с тем, что появляются новые возможности синтеза соединений, которые представляют интерес для теоретической и прикладной химии.

Как было показано ранее, среди хинолинов эффективными модельными соединениями для изучения реакций одноэлектронного переноса, нуклеофильного и электрофильного замещения являются бихинолины, которые позволяют сравнить реакционную способность двух замещенных гетероциклов в рамках одной молекулы, и образуют относительно устойчивые анион-радикалы и дианионы. Все это в полной мере относится и к аналогам бихинолинов.

Кроме того, многие производные гетероциклов, и в частности таких соединений, обладают рядом полезных свойств. Многие из них обладают биологической активностью, на их основе синтезируют средства защиты растений, красители, органические люминофоры. Подобные соединения являются излюбленным объектом исследования в координационной химии.

Недавно в нашей лаборатории была найдена новая система реагентов 1,3,5-триазины/полифосфорная кислота (ПФК) и показана ее эффективность для синтеза широкого спектра карбонильных соединений нафталинового ряда и полиазапиренов. Близость электронного строения непредельных соединений производных азинов и азолов с азафеналенами позволила предположить, что эту методологию можно перенести на синтез 3-гетарилпиридинов, 3-гетарилхинолинов и родственных им соединений.

Цель работы: разработка способов методов синтеза 3- гетарилпиридинов, 3-гетарилхинолинов, используя систему реагентов 1,3,5-триазины в полифосфорной кислоте (ПФК).

Научная новизна и практическая значимость. Определена региоселективность реакций 4-хинолонов, пиридинов и хинолинов, содержащих кратную связь в боковой цепи, β -гетарил-2-аминостиролов с 1,3,5-триазинами в ПФК в зависимости от температуры, наличия дополнительного реагента.

Показано, что основываясь на реакции 2-метил-4-гидроксихинолина с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте можно получить или продукты ацилирования (формилирования) или гетероциклизации. В отсутствие дополнительного реагента образуются продукты ацилирования (формилирования) – 2-метил-3-ацитил-4- гидроксихинолины, на основании чего разработан их метод синтеза. В присутствии триэтоксиметана или ароматических альдегидов образуются 5*H*-бензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-оны, на основании чего разработан их метод синтеза.

Установлено, что реакция пиридинов и хинолинов, содержащих кратную связь в боковой цепи, с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте, в результате аннелирования пиридинового цикла, приводит к образованию бипиридилов и пиридилхинолинов. На основании чего разработан метод их синтеза.

Показано, что реакция спиртов с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте включает стадию дегидратации и приводит к замещенным пиридинам, на основании чего разработан их метод синтеза.

Установлено, что реакция β -гетарил-2-аминостиролов с 1,3,5- триазинами в полифосфорной кислоте приводит к гетероциклизации с образованием 3-гетарилхинолинов.

Апробация работы. XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», Саратов, 2008 г.; Всероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов», Астрахань, 2009 г.; 1 Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск, 2009 г.; на 52-54 научных конференциях преподавателей и студентов Ставропольского государственного университета, 2007-2009 г.г.

Публикации¹. Результаты работы представлены в 7 публикациях, включая 1 статью в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов кандидатской диссертации.

Достоверность полученных результатов. Строение полученных соединений подтверждено с помощью ¹H ЯМР и ИК-спектроскопии, данными элементного анализа, в ряде случаев масс-спектрометрии и встречным синтезом.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 113 страницах, иллюстрирована 84 схемами, 10 таблицами и 4 рисунками. Библиография содержит 157 литературных источников.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены данные по применению 1,3,5-триазинов в органическом синтезе. Вторая глава – обсуждение полученных результатов, третья – экспериментальная часть.

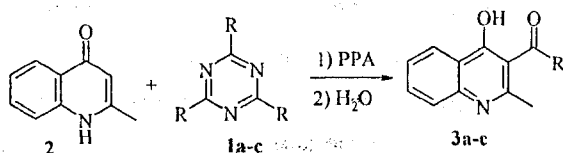
¹ Автор выражает благодарность своему научному консультанту д.х.н., проф. Аксенову А.В.

Основное содержание работы

1. Реакция 1,3,5-триазинов с хинолонами

1,3,5-Триазин (1a) использовался в синтезе различных ароматических альдегидов. Реакция проводится или в отсутствие катализатора, в присутствии кислот Льюиса или в ПФК в зависимости от активности ароматического соединения. Поэтому в первой части нашей работы, мы решили изучить эффективность этой системы для моноацилирования (формилирования) хинолонов.

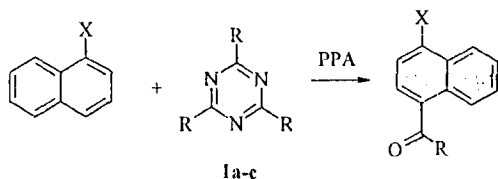
Оказалось, что система реагентов 1,3,5-триазины – ПФК эффективна для ацилирования (формилирования) 4-хинолонов. Так, нагревание соединения 2 с 1,3,5-триазинами 1a-c 100-110⁰С в случае 1a и 110-120⁰С в случае 1b,c приводит к карбонильным соединениям 3a-c с выходом близком количественному:



1,3a: R=H; b: R=Me;

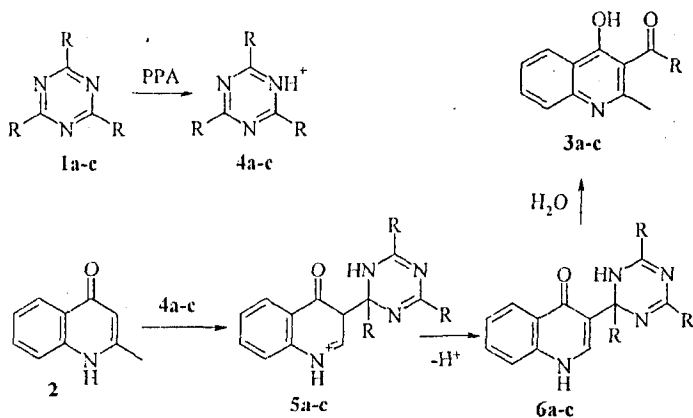
c: R=Ph;

Аналогичным образом реакция протекает нафталином и 1-нафтолом.



R=H, Me, Ph; X=H, OH;

Вероятно, реакция протекает в соответствии со следующим механизмом:



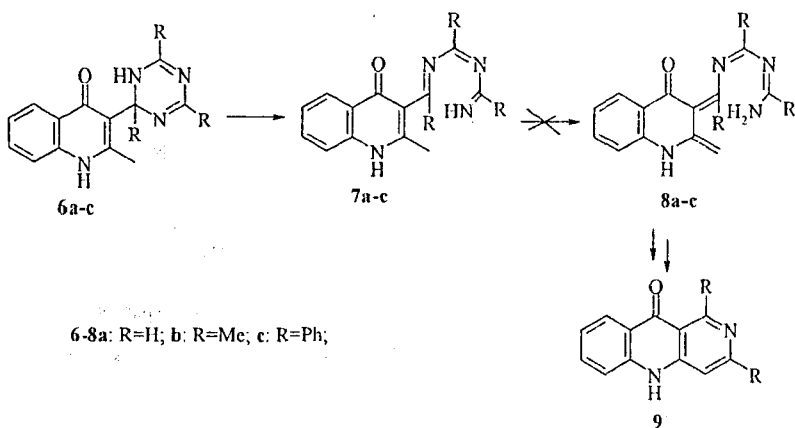
1,3-6a: R=H; b: R=Me; c: R=Ph;

Он включает протонирование 1,3,5-триазинов с образованием солей 4. Далее, протонированные триазины 4 взаимодействуют с хинонами 2, образуя промежуточные 5. Последние, теряя протон, превращаются в дигидротриазины 6. Их гидролиз, приводит к карбонильным соединениям 3.

С изомерным 4-метил-2-гидроксихинолином реакцию осуществить не удалось даже при температуре 170⁰С.

Ранее альдегид **3a** был получен реакцией Реймера-Тимана, кетоны **3b,c** циклизацией эфиров атраниловых кислот и бензоилированием по Фриделю-Крафтсу.

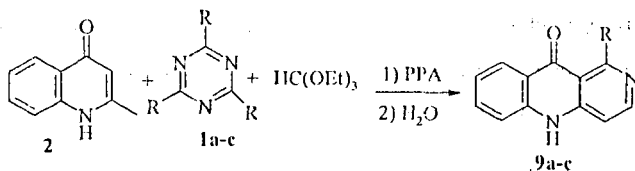
Как было показано ранее, при увеличении температуры дигидротриазины такие как **6** способны раскрываться, образуя соединения аналогичные **7**, что в результате последующих реакций приводит к продуктам аннелирования пиридинового кольца:



Можно было ожидать, что такая реакция будет протекать и в случае промежуточных **6**. Но даже при длительном кипячении (8 ч) при 170°C 5H-бензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-оны **9** получить не удалось.

Мы предположили, что это может быть связано или с низкой эффективностью образования промежуточных **8**, или их дальнейших превращений, например, невозможность принять нужную конформацию из-за внутримолекулярной водородной связи. Если промежуточное **8** образуется, то проблему можно решить, добавив в реакционную смесь дополнительный реагент. В качестве такого реагента, использовался триэтоксиметан.

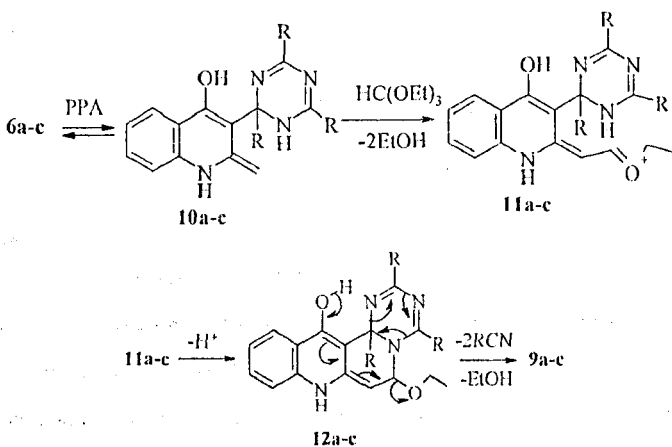
Оказалось, что последовательное нагревание хинолона **2** с 1,3,5-триазидами **3** ч при 85-90°C далее 5 ч при 100-110°C и далее, добавив триэтоксиметан, еще 5 ч при той же температуре приводит к 5H-бензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-ону (**9a**) с выходом 24%:



1,9a: R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph;

Аналогично реакция протекает с триазидами **1b,c**. Выход **21** и 14% соответственно.

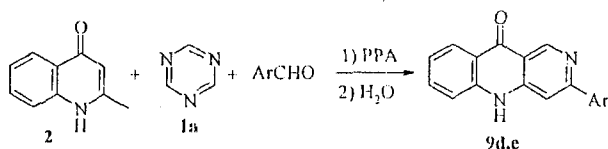
Вероятно, реакция протекает по механизму:



6,9-12a: R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph;

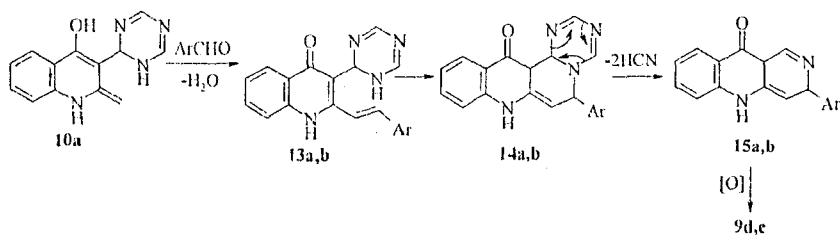
В результате реакции протонированных триазинов **4a-c** с хинолоном **2**, как и при ацилировании последовательно образуются промежуточные **5** и **6**. Последнее, находится в равновесии с **10**, которое реагирует с ортоэфиром, превращаясь в **11**. Замыкание цикла и последовательное элиминирование двух молекул нитрила и молекулы спирта дает азаакридоны **9**.

Вместо ортоэфира можно использовать ароматические альдегиды, но в этом случае требуется более высокая температура, 160-170°C. Выход несколько ниже: 14-17%:



9d: Ar=Ph; **e**: Ar=C₆H₄NO₂;

Механизм аналогичен приведенному выше для триэтоксиметана:



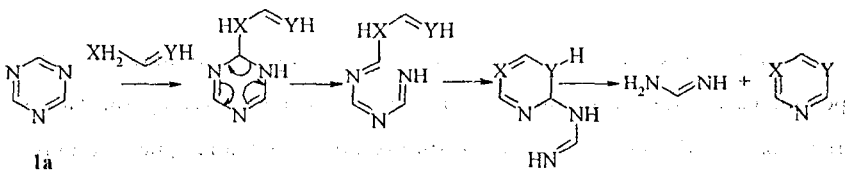
9d,13-15a: Ar=Ph; **9e,13-15b**: Ar=C₆H₄NO₂;

Промежуточное **10a** конденсируется с ароматическим альдегидом, образуя **13a,b**. В результате присоединения по Михаэлю и элиминирования двух молекул HCN образуются промежуточные **15**, которые, вероятно, окисляются кислородом воздуха в ходе реакции или в ходе выделения.

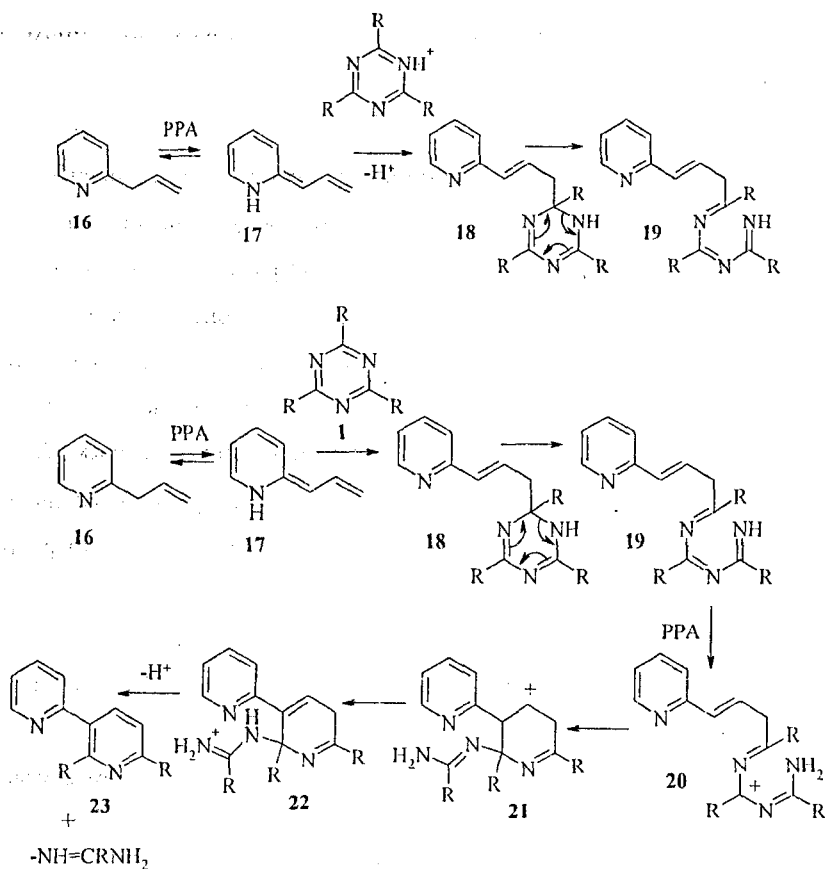
2. Ащеллирование пиридинового ядра к замещенным пиридинам и хинолинам

Ранее был разработан метод синтеза аминопиридинов реакцией хлор-гидратов енаминов с 1,3,5-триазином (см. лит. обзор). Данная реакция ограничивалась синтезом 4-аминопиридинов, содержащих в положении 3 карбонильную группу. В предыдущем разделе мы попытались осуществить аннелирование цикла к гетероциклическому аналогу енаминов, которые использовались для синтеза 4-аминопиридинов, но оказалось, что с такими субстратами как **2** реакция ограничивается ацилированием. Другими потенциальными субстратами для этих целей могут быть замещенные пиридины, содержащие кратную связь в боковой цепи, например аллилпиридины.

Такие соединения в следствие прототропии могут выступать в качестве 1,3-бинуклеофилов. Как ранее было показано в реакциях 1,3,5- триазинов с 1,3-бинуклеофилами участвует две азаформильные группы 1,3,5- триазина. В результате замыкается пиридиновый цикл. В общем случае реакция протекает в соответствии со схемой:



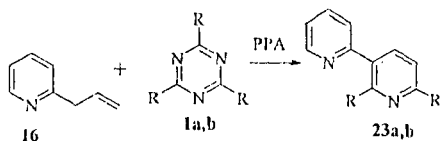
Реакция 2-аллилпиридина **16** также может протекать по этой схеме:



Образующееся в результате прототропии промежуточное 17 может реагировать с 1,3,5-триазином 1, приводя к дигидротриазину 18. Раскрытие цикла в 18 и последующее внутримолекулярное ацилирование приведет к 22. Последнее, теряя молекулу соответствующего амидина будет превращаться в бипиридил 23.

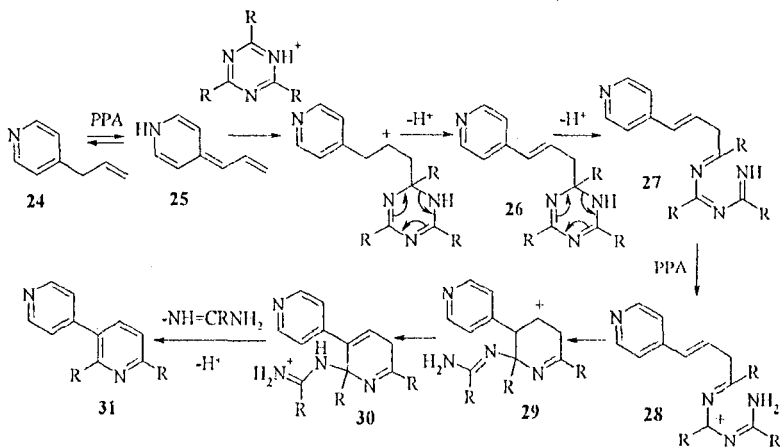
Мы показали, что нагревание 2-аллилпиридина 16 с 1.2 кратным избытком триазинов 1a,b в ПФК с начала 1 ч при 55-60°C и затем 7 ч при

120-130°C приводит к дипиридилам **23a,b** с выходом 41 и 33%:



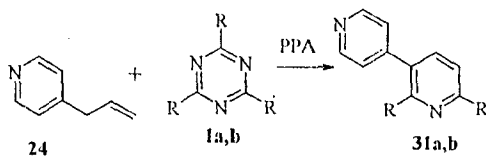
1,23a: R=H; **b:** R=Me;

Аналогично можно было предположить, что и 4-аллирпиридин **24** так же может вступать в реакцию с 1,3,5-триазидами **1a,b**. В этом случае механизм реакции будет подобный:



В этом случае, так же как и в предыдущем, в результате прототропии в равновесии будет присутствовать форма **25**. Ее реакция с 1,3,5-триазидами, раскрытие цикла в дигидротриазине **26** и внутримолекулярного ацилирования с последующим отщеплением молекулы соответствующего амидина, должна приводить к 3,4-бипиридилам **31**.

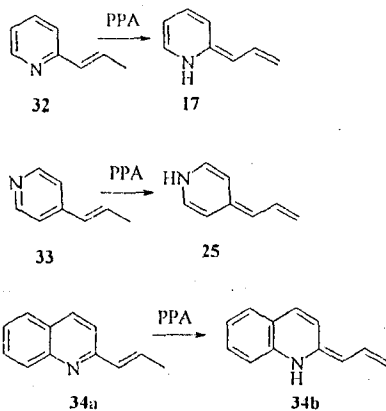
Действительно, нагревание 4-аллилпиридина **24** с 1.2 кратным избытком триазинов **1a,b** в ПФК с начала 1 ч при 55-60°C и затем 7 ч при 120-130°C приводит к дипиридилам **31a,b** с выходом 44 и 32% соответственно:



1,31a: R=H; **b:** R=Me;

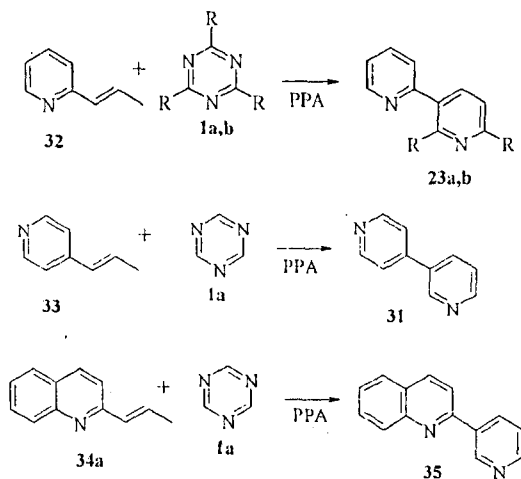
Таким образом, в отличие от хинолонов **2**, 2- и 4- аллилпиридины способны к аннелированию пиридинового цикла в боковой цепи с образованием соответствующих бипиридилов.

Можно было предположить, что промежуточные **17** и **25**, а так же подобное им **34b**, могут быть получены из винилпиридинов **32**, **33** и винилхинолина **34a**:



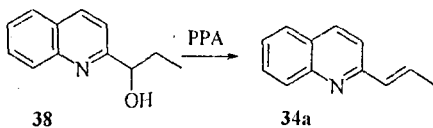
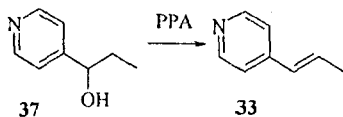
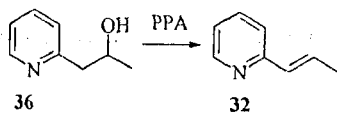
Далее, реакция будет протекать аналогично.

Действительно, при нагревании соединений **32** и **33** с триазинами **1a,b** в ПФК образуются 2,3'-бипиридилы **23a,b** и **31a** с выходом 34-36%:

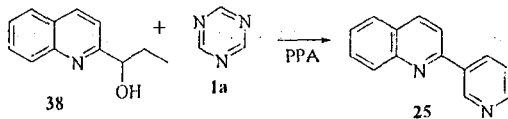
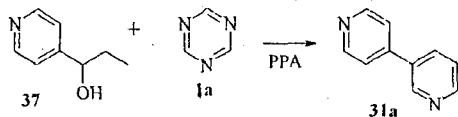
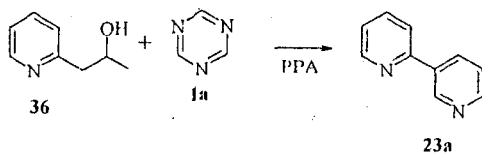


Достоинством этого метода является большая доступность соединений **32-34a** по сравнению с **16** и **24**.

Общеизвестно, что ПФК является эффективным дегидратирующим реагентом. Поэтому мы предположили, что вместо непредельных соединений можно использовать их предшественники – спирты. В этом случае можно было ожидать, что в результате отщепления молекулы воды от спиртов **36-38** будут образовываться винилпиридины **32**, **33** или винилхинолин **34a**, и далее, реакция будет протекать как в предыдущих случаях:

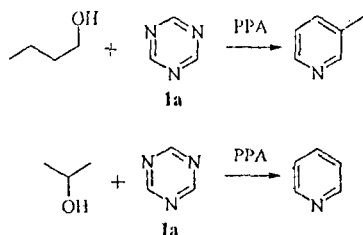


Выяснилось, что реакция спиртов **36** и **37** с триазином **1a** в ПФК приводит к 2,3'-бипиридилам **23a** и **31a**, а спирта **38** к 2-(3- пиридил)хинолину (**35**) с выходом 35-57%:



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

Аналогично реакция протекает с алифатическими спиртами. Так, нагревание бутанола с 1,3,5-триазином в ПФК по данным хромато-масс-спектрометрии приводит к 3-метилпиридину:



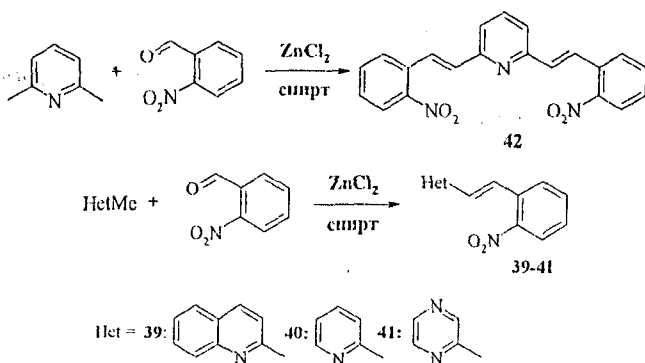
Аналогично из 2-пропанола образуется пиридин.

3. Синтез 3-гетарилхинолинов

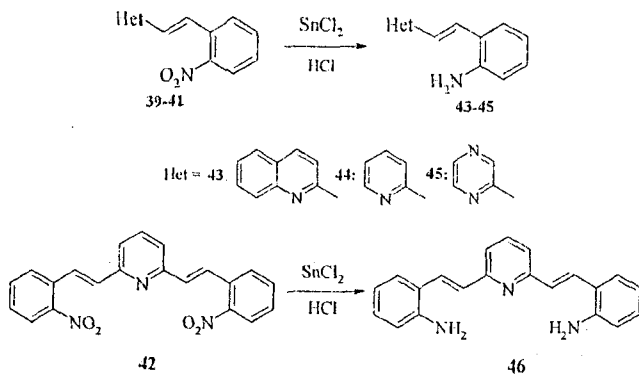
В предыдущих разделах мы рассмотрели реакции замещенных пиридинов и хинолинов с 1,3,5-триаминами при наличии двух С- нуклеофильных центров расположенных 1,3 по отношению друг к другу. В настоящей главе мы рассмотрим реакции с 1,5- бинуклеофилами. Как следует из литературного обзора, как правило, в качестве подобных нуклеофилов 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.

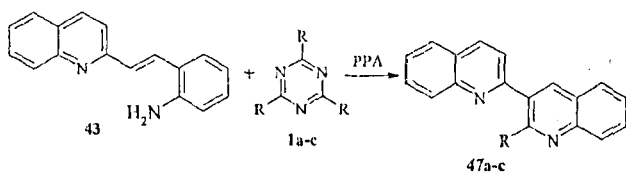
Для реализации этой цели были синтезированы: β -(2-хинолил)-2-нитростирол (39), β -(2-пиридил)-2-нитростирол (40), β -(2-пиранил)-2-нитростирол (41), и 2,6-(β -2-нитростирил) пиридин (42)



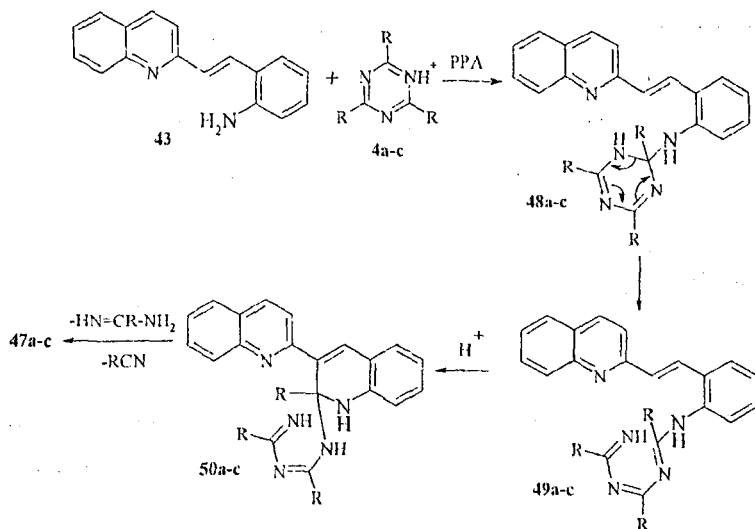
Восстановлением нитросоединений (39-42) $SnCl_2$ в HCl с выходом близким количественному были получены соответствующие амины (43-46).



Мы показали, что при нагревании β -(2-хинолил)-2-аминостирола (43) с триазинами Ia-e в ПФК с хорошим выходом 53-62% образуются 2,3-бихинолины 47a-c:



Реакция, вероятно, протекает по следующему механизму:

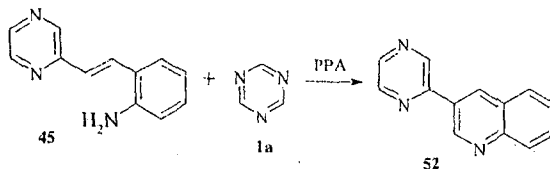


1,47-50a: R=H; b: R=Me; c: R=Ph;

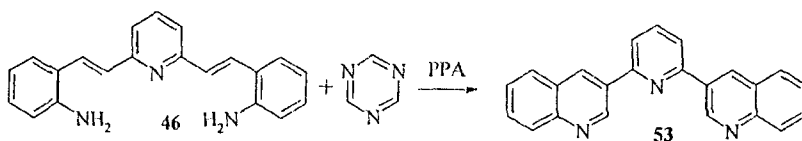
На первой стадии в результате реакции протонированных триазинов с соединениями 43 образуются дигидротриазины 48. Раскрытие цикла в соединениях 48 приводит промежуточным 49, которые в результате внутримолекулярного электрофильного замещения образуют дигидрохинолины 50. Из последних образуются соединения 47.

Аналогично из аминостирола 44 был получен 3-(2-пиридил)хинолин (51). Выход составил 58%:

Из β-(2-пиразинил)-2-аминостирола (**45**) с выходом 49% удалось получить 3-(2-пиразинил)хинолин (**52**):



Далее, мы показали, что эта методология может успешно применяться не только к синтезу бис, но и трисгетероциклов. Так, нагревание соединения **46** с четырехкратным избытком 1,3,5-триазины (**1a**) в ПФК с умеренным выходом 31% образуется 2,6-бис-(3-хинолил)пиридин (**53**):



В результате выполнения этой части работы, была показана возможность использования системы 1,3,5-триазины - ПФК для замыкания гетерокольца в замещенных хинолинах.

Таким образом, в результате проделанной работы показана эффективность системы реагентов 1,3,5-триазины/ПФК как самостоятельно, так и в комбинации с другими реагентами для ацилирования хинолонов, аннелирования к ним, а также пиридинам и хинолинам, содержащим кратную связь в боковой цепи дополнительного пиридинового цикла, а также создания хинолинового фрагмента из 2-аминостиролов.

Выводы

1. Определена региоселективность реакций 4-хинолонов, пиридинов и хинолинов, содержащих кратную связь в боковой цепи, β -гетарил-2-аминостиролов с 1,3,5-триазидами в ПФК в зависимости от температуры, наличия дополнительного реагента.

2. Выяснено, что реакция 2-метил-4-гидроксихинолина с 1,3,5-триазидами в полифосфорной кислоте приводит к образованию продуктов ацилирования (формилирования) – 2-метил-3-ацитил-4-гидроксихинолина, на основании чего разработан их метод синтеза.

3. Показано, что результатом реакции 2-метил-4-гидроксихинолина с 1,3,5-триазидами в полифосфорной кислоте в присутствии триэтоксиметана или ароматических альдегидов является гетероциклизация с образованием 5*H*-бензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-онов, на основании чего разработан их метод синтеза.

4. Установлено, что реакция пиридинов и хинолинов, содержащих кратную связь в боковой цепи, с 1,3,5-триазидами в полифосфорной кислоте, в результате аннелирования пиридинового цикла к заместителю в боковой цепи, приводит к образованию бипиридилов и пиридилхинолинов. На основании чего разработан метод их синтеза.

5. Показано, что реакция спиртов с 1,3,5-триазидами в полифосфорной кислоте включает стадию дегидратации и приводит к замещенным пиридинам, на основании чего разработан их метод синтеза.

6. Установлено, что реакция β -гетарил-2-аминостиролов с 1,3,5-триазидами в полифосфорной кислоте приводит к гетероциклизации с образованием 3-гетарилхинолинов, на основании чего разработан их метод синтеза.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

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

2. 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.

3. 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.

4. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Немькина 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.

5. Маликова И.В., Аксенова И.В., Аксенов А.В., Ацилирование хинолинов 1,3,5- триазинами в полифосфорной кислоте // *Сборник докладов Всероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов», - Астрахань: -2009. – С. 51-53.*

6. Маликова И.В., Аксенова И.В., Аксенов А.В., 1,3,5-Триазины в синтезе бисгетероциклов. // *Тез. докл. 1-й Международной конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Ставрополь: СГУ, – 2009. – С. 210-211.*

7. Аксенова И.В., Маликова И.В., Аксенов А.В., Ковяшникова Е.С., Синтез 3-гетарилхинолинов с помощью системы реагентов 1,3,5-триазины/ПФК // Тез. докл. 1-й Международной конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Ставрополь:СГУ, – 2009. – С. 250.

Отпечатано в авторской редакции

Подписано в печать 29.04.2009 г.

Формат 60x84 1/16 Усл. печ. л. – 1,5 Уч.- изд. л. – 1,0

Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ № 193 Тираж 120 экз.

ГОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный технический университет»
355028, г. Ставрополь, пр. Кулакова, 2

Издательство Северо-Кавказского государственного
технического университета

Отпечатано в типографии СевКавГТУ