

13



004614558

На правах рукописи

Андреенко

**АНДРИЕНКО АННА ВАЛЕРИЕВНА**

**СИНТЕЗ АЗАЦИКЛОПЕНТА[*c,d*]ФЕНАЛЕНОВ НА  
ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ШМИДТА И ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО  
АМИНИРОВАНИЯ АЗИДОМ НАТРИЯ В  
ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЕ**

**02.00.03 – органическая химия**

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

**- 2 ДЕК 2010**

**Астрахань - 2010**

Работа выполнена в Ставропольском государственном университете

**Научный руководитель:**

доктор химических наук, профессор  
**Аксенов Александр Викторович**

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, доцент  
**Воскресенский Леонид Геннадиевич**

доктор химических наук, профессор  
**Великородов Анатолий Валерьевич**

**Ведущая организация:**

Кубанский государственный технологический университет

Защита диссертационной работы состоится « 26 » ноября 2010 года в 14<sup>00</sup> 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, 2-ой учебный корпус, ауд. 201

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

Автореферат разослан 23 октября 2010 г.

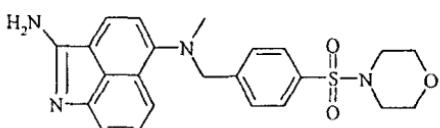
Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук, доцент



**Шинкарь Е. В.**

### Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Ароматические *peri*-аннелированные карбо- и гетероциклические системы, отличающиеся от обычных конденсированных систем тем, что имеют общий атом (или атомы), принадлежащий трем циклам, и особое распределение  $\pi$ -электронной плотности, чем действительно качественно отличаются от обычных "ортого"-аннелированных ароматических и гетероароматических систем. Сведения о таких системах немногочисленны, но крайне интересны как в теоретическом - развитие теории химической связи, так и синтетическом отношениях - необычность протекания многих "тривиальных" реакций с участием *peri*-аннелированных соединений. Весьма интересными являются соединения с *peri*-аннелированным пятичлененным циклом, особенно пиррольным. Схожесть строения с пирролохинолинами и другими подобными соединениями, например «Glucurionate» (AG 331), делает их перспективными для поиска новых противоопухолевых препаратов.



### Glucuronate (AG 331)

Кроме того, полиядерные ароматические соединения с разделенным донорным и акцепторным гетероциклическим ядром могут обладать интересными люминесцентными свойствами. Эти обстоятельства и обуславливают актуальность исследований в данном направлении.

Методы синтеза таких соединений, как правило, многостадийны и требуют последовательного проведения нескольких реакций функционализации в ходе гетероаннелирования. Более того, многие производные подобных соединений вообще до настоящего времени не синтезированы. Это связано, в первую очередь, с отсутствием удобных методов *перианнелирования* гетероциклических ядер к феналенам и азафеналенам.

В нашей лаборатории накоплен большой опыт в разработке методов *peri*-аннелирования. Так, например, ряд таких методов был создан на основе ацилирования перимидинов найденной нами системой реагентов 1,3,5-триазины/ПФК. Эти исследования позволили разработать простые, одностадийные методы *peri*-аннелирования различных циклов к феналенам и азafenаленам, которые, как показали последующие исследования, носят общий характер. Были разработаны методы *peri*-аннелирования

карбоциклического,  $[c,d]$ пиридинового и пириазинового ядра. В последнем случае найденные методы, как выяснилось, не носят общего характера. Таким образом, эффективные методы *peri*-аннелирования циклов, содержащих гетероатом, связанный с *peri*-положением нафталиновой системы, практически отсутствуют. Эти обстоятельства послужили толчком для дальнейшего развития методологии *peri*-аннелирования.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 10-03-00193а).

**Цель работы:** разработка методов *peri*-аннелирования пиррольного, тиофенового, фуранового и пиразольного цикла к перимидинам и 1,2,3-триазафеналену.

#### **Научная новизна и практическая значимость.**

Показано, что результатом реакции 1,4,5-триаминонафталина с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте (ПФК) является последовательное *peri*-аннелирование двух гетероколец: пирамидинового и пиррольного, что позволило разработать метод синтеза представителей ранее неизвестной гетероциклической системы - 1*H*-1,5,7-триазациклогептена  $[c,d]$ феналенов.

Впервые исследованы tandemные превращения с участием ацилперимидинов (реакция Шмидта - ацилирование – гетероциклизация) и перимидинов (электрофильное аминирование азидом натрия в ПФК – ацилирование –гетероциклизация). Выяснено, что в качестве ацилирующих реагентов в этих реакциях, могут использоваться 1,3,5-триазины и карбоновые кислоты. Установлено, что они эффективны для синтеза 1*H*-1,5,7-триазациклогептена  $[c,d]$ феналенов.

Найдена новая мультикомпонентная реакция ацилазафеналенов с азидом натрия и 1,3,5-триазинами в ПФК, которая позволяет *peri*-аннелировать к ним пиррольный цикл. На основании этой реакции разработаны методы синтеза 1*H*-1,5,7-триазациклогептена  $[c,d]$ феналенов и ранее неизвестных 1*H*-1,5,6,7-тетраазациклогептена  $[c,d]$ феналенов.

Разработаны методы синтеза неизвестных ранее 1-окса-5,7-диазациклогептена  $[c,d]$ феналенов и 1-тиа-5,7-диазациклогептена  $[c,d]$  феналенов, основанные на реакции 6(7)-гидроксиперимидинов и перимидин-6(7)-тиолов с 1,3,5-триазинами или карбоновыми кислотами в ПФК.

Найдена новая мультикомпонентная реакция *peri*-аннелирования пиррольного цикла к перимидинам, в основе которой лежит их взаимодействие с азидом натрия и 1,3,5-триазинами в ПФК, используя которую, был разработан метод синтеза 1*H*-1,5,7-триазациклогептена  $[c,d]$ феналенов.

Разработан метод синтеза 1*H*-1,2,5,7-тетраазацикlopента [*c,d*] феналенов из 6(7)-ацилперимидинов, основанный на последовательности: реакция Шмидта – нитрозирование – гетероциклизация.

В ходе выполнения диссертации синтезированы представители 5-ти ранее неизвестных гетероциклических систем.

**Апробация работы.** Отдельные результаты работы докладывались на Всероссийской конференции по органической химии посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009), X-ом международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Азов, 2010), II-й международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010), международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry» (Мисхор, 2010), 53-55 научных конференциях преподавателей и студентов Ставропольского государственного университета, 2008-10 г.г.

**Публикации<sup>1</sup>.** Основное содержание работы опубликовано в 4 статьях перечня ВАК и 4 статьях в сборниках и тезисах докладов конференций.

**Достоверность полученных результатов.** Строение полученных соединений подтверждено с помощью <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР (в том числе двумерной C-H) и ИК - спектроскопии, данными элементного анализа, в ряде случаев встречным синтезом.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 117 страницах, иллюстрирована 101 схемой, 14 таблицами и 3 рисунками. Библиография содержит 147 литературных ссылок.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены данные по реакциям *peri*-аннелирования пяти- и шестичленных азот-, кислород и серосодержащих циклов. Вторая глава – обсуждение полученных результатов, третья – экспериментальная часть.

### Основное содержание работы

#### 1. Синтез 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналенов

Трудно переоценить значение производных индола среди биологически активных веществ. Не являются исключением и бенз[*cd*]индолы, структурная аналогия которых с алкалоидами индольного ряда и пирролохинолинами делает их перспективными для поиска соединений, обладающих про-

<sup>1</sup> Автор выражает благодарность своему научному консультанту к.х.н. Ляховненко А.С.

тивоопухлевой активностью. Как отмечалось выше, среди таких соединений найдены эффективные ингибиторы тимидилат синтезы, например AG 331.

Стандартными методами синтеза подобных соединений является аннелирование бензольного ядра, пиррольного исходя из 1-нафиламинов, содержащих в соседнем положении карбонильную или цианогруппу. При наличие в положении 5 донорной группы карбонильную можно ввести в ходе реакции. До начала наших работ бенз[с]индолы производные перимидина известны не были. Это, в первую очередь, связано с малой доступность перимидинов, содержащих в *peri*-положении аминогруппу, вследствие низкого выхода соответствующих нитропроизводных.

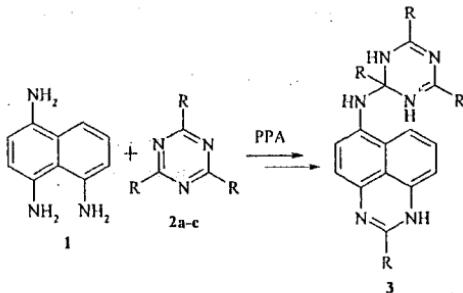
В настоящей работе мы предлагаем ряд методов синтеза таких соединений, в основе которых лежит применение гетероциклизации 1,4,5-триаминонафталина, реакции Шмидта, электрофильного аминирования перимидинов:

### 1.1. Синтез 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналенов из 1,4,5-триаминонафталина

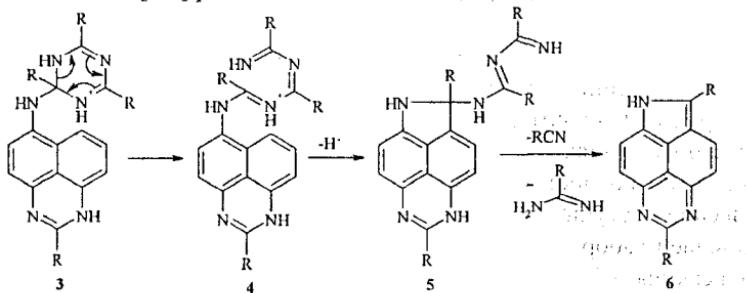
Ранее мы разработали ряд методов синтеза азапиренов на основе системы реагентов 1,3,5-триазины 2 в ПФК. В качестве исходных соединений использовались доступные производные нафталина: азafenалены, ацила-зafenалены, 1,8-нафтилендиамин.

Для *peri*-аннелирования пиррольного ядра необходимо производное нафталина со свободным *peri*-положением и содержащее в соседнем амино- или ацетаминогруппу. Таким доступным соединением является 1,4,5-триаминонафталин (1).

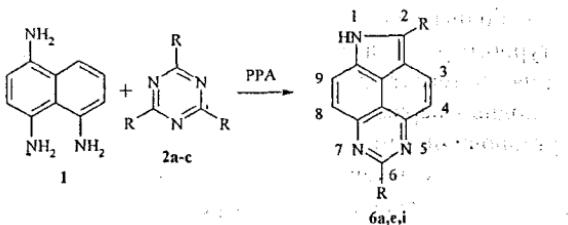
Основываясь на предыдущих работах, мы предположили, что в реакции амина 1 с триазинами 2а-с в ПФК в результате ряда описанных в предыдущих работах последовательных превращений будут образовываться промежуточные соединения 3:



Далее эти интермедиаты должны подвергаться раскрытию дигидротриазинового цикла с образованием промежуточных катионов **4**, которые могут циклизоваться с образованием соединений **5**. Последние, теряя молекулу соответствующего амидина и нитрила, дадут искомые 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналены **6**.

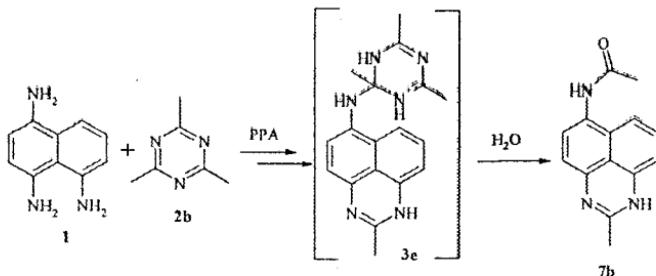


Оказалось, что нагревание соединения **1** с триазинами **2a-c** в ПФК сначала при 80-90 °C, а затем 130-140 °C действительно приводит к индолам **6a,e,i** с выходом 38-48%:



2,6a: R = H; 2b, 6e: R = Me; 2c, 6i: R = Ph;

В пользу приведенного выше механизма говорит тот факт, что если реакционную смесь обработать после нагревания 80-90 °C, то можно получить амиды **7**, например, с выходом 74% соединение **7b**, которые образуются в результате гидролиза промежуточных **3**:



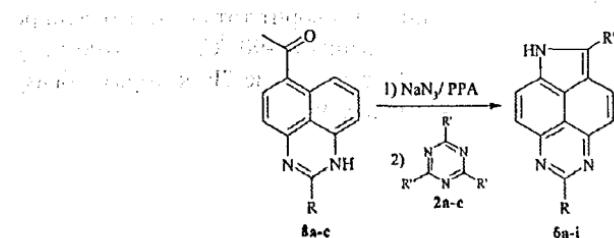
Таким образом, был разработан метод синтеза ранее неизвестных 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналенов 6а,е,и, основанный на реакции 1,4,5-триаминонафталина 1 с 1,3,5-триазинами 2а-с в ПФК.

## 1.2. Синтез 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналенов из ацилперимидинов

Представленный выше метод позволяет синтезировать только 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналены 6, содержащие одинаковые заместители в положениях 2 и 6. Поэтому мы решили разработать методы, лишенные этого недостатка.

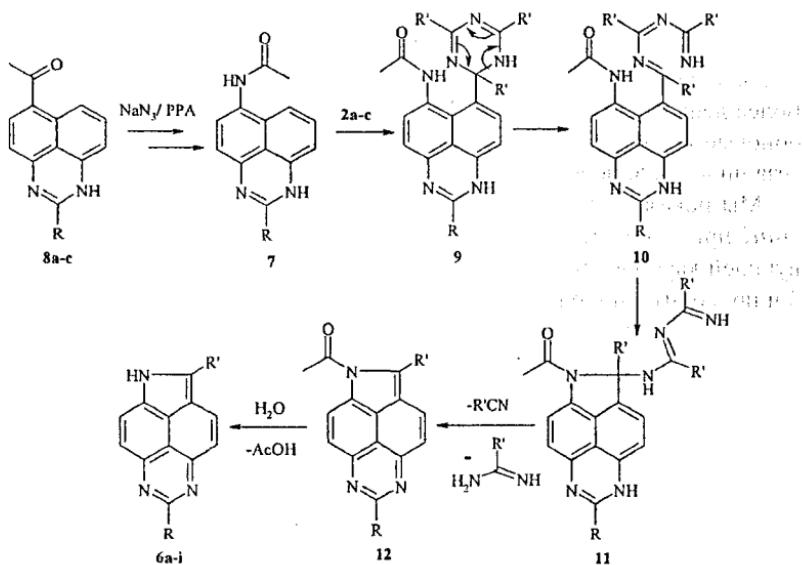
Весьма доступными соединениями являются ацилперимидины. Недавно в нашей лаборатории было найдено, что эти соединения легко вступают в реакцию Шмидта при действии азотида натрия в ПФК. При этом практически с количественным выходом образуются амиды 7. Мы решили использовать этот факт для создания метода синтеза индолов 6. Необходимо было учесть, что, как было показано ранее, амиды 7 при температурах выше 130 °С подвергаются термической циклизации. Поэтому такой возможный побочный процесс необходимо было учитывать при подборе температурного режима. В случае ацетильных производных термическая циклизация протекает труднее, чем с бензоильными, следовательно, в качестве исходных первые оказались более подходящими, чем вторые.

Мы установили, что реакция ацетилперимидинов 8а-с с азотидом натрия в ПФК при 55-60 °С в течение 1 ч, при последующем добавлении соответствующего 1,3,5-триазина 2а-с и нагревании в течение еще 3 ч при 90-100 °С (2а) или 110-120 °С (2б,с) приводит к индолам 6а-и с выходом 65-77%:



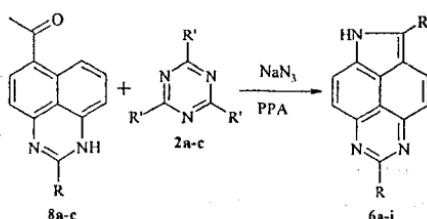
6а: R = R' = H; б: R = Me, R' = H; с: R = Ph, R' = H; д: R = H, R' = Me; е: R = R' = Me; ф: R = Ph, R' = Me; г: R = H, R' = Ph; х: R = Me, R' = Ph; и: R = R' = Ph; 8а: R = H; б: R = Me; с: R = Ph;

Механизм реакции, вероятно, включает следующую последовательность стадий:



В результате реакции Шмидта из кетонов **8a-c** образуются амиды **7**, которые в результате реакции с 1,3,5-триазинами **2a-c** превращаются в промежуточные соединения **10**. Далее эти интермедиаты подвергаются раскрытию дигидротриазинового цикла с образованием промежуточных соединений **11**. Последние, теряя молекулу соответствующего амидина и нитрила, дают индолы **12**, которые в результате гидролиза при обработке реакционной смеси водой превращаются в 1*H*-1,5,7-триазацикlopента[*c,d*]феналены **6a-i**.

Далее мы выяснили, что это превращение можно осуществить как многокомпонентную реакцию, используя тот же температурный режим, при этом выход существенно не изменяется.



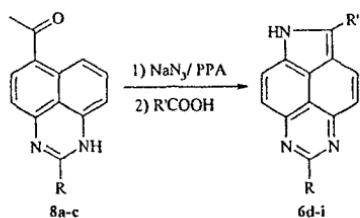
**6a:** R = R' = H; **b:** R = Me, R' = H; **c:** R = Ph, R' = H; **d:** R = H, R' = Me;

**e:** R = R' = Me; **f:** R = Ph, R' = Me; **g:** R = H, R' = Ph; **h:** R = Me, R' = Ph;

**i:** R = R' = Ph; **8a:** R = H; **b:** R = Me; **c:** R = Ph;

Несмотря на удобство разработанного метода, он имеет один существенный недостаток – 1,3,5-триазины – достаточно дорогие соединения. Более дешевыми и доступными ацилирующими реагентами являются карбоновые кислоты. Поэтому представляло интерес разработать метод синтеза индолов **6**, используя эти соединения.

Мы показали, что реакция ацетилперимидинов **8a-c** с азидом натрия в ПФК при 55-60 °C в течение 1 ч, последующем добавлением соответствующей карбоновой кислоты и нагревании при 110-120 °C в течение еще 3 ч приводит к индолам **6d-i** с выходом 72-81%:



**6d:** 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; **8a:** R = H; **b:** R = Me; **c:** R = Ph;

Следует отметить, что выход в случае карбоновых кислот несколько возрастает. Тем не менее, метод имеет существенный недостаток по отношению к предыдущему, им нельзя получить индолы **6a-c** без заместителя в пиррольном кольце.

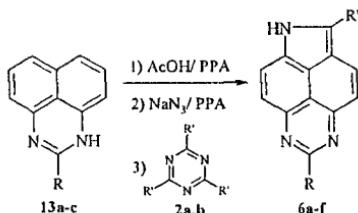
Таким образом, были разработаны 3 метода синтеза 1*H*-1,5,7-триазазиклопента[*c,d*]феналенов **6a-i**, основанные на реакции Шмидта с участием ацилперимидинов **8a-c**.

### 1.3. Синтез 1*H*-1,5,7-триазазиклопента[*c,d*]феналенов из перимидинов

Более доступными соединениями, чем 1,4,5-триаминонафталин (1) и ацетилперимидины **8a-c** являются перимидины **13a-c**. Поэтому далее был разработан ряд методов синтеза 1*H*-1,5,7-триазазиклопента[*c,d*]феналенов **6a-i** с использованием соединений **13a-c** в качестве исходных.

Известно, что кетоны **8a-c** можно получить из перимидинов **13a-c** реакцией последних с карбоновыми кислотами в ПФК в условиях кинетического контроля (T = 70-75 °C). Основываясь на этом, мы разработали *in one pot* метод получения амидов **6a-f** из перимидинов **13a-c**, используя после-

довательность: ацилирование уксусной кислотой в ПФК, реакция Шмидта, *пери*-аннелирование пиррольного цикла 1,3,5-триазинами 2a,b.

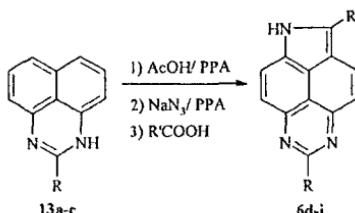


6a: R = R' = H; b: R = Me, R' = H; c: R = Ph, R' = H; d: R = H, R' = Me; e: R = R' = Me; f: R = Ph, R' = Me; 13a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph;

Мы показали, что реакция 13a-c с 1.2-кратным избытком уксусной кислоты при 70-75<sup>0</sup>С в течение 2 ч, далее при 55-60<sup>0</sup>С 1 ч, добавив азид натрия, и наконец 3 ч при 110-120<sup>0</sup>С (90-100<sup>0</sup>С в случае 2a), добавив соответствующий 1,3,5-триазин (2a,b), приводит к 1H-1,5,7-триазациклопента [c,d]феналенам (6a-f) с выходом 58-68%.

Выход в этом случае несколько ниже из-за образования в ходе первой стадии 9-ацитилперимидинов.

Аналогичное превращение можно осуществить, используя вместо 1,3,5-триазинов 2 карбоновые кислоты:

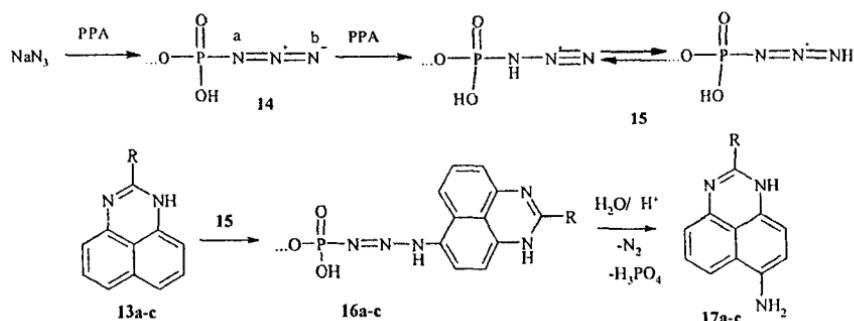


6d: R = H, R' = Me; e: R = R' = Me; f: R = Ph, R' = Me; g: R = H, R' = Ph; h: R = Me, R' = Ph; i: R = R' = Ph; 13a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph;

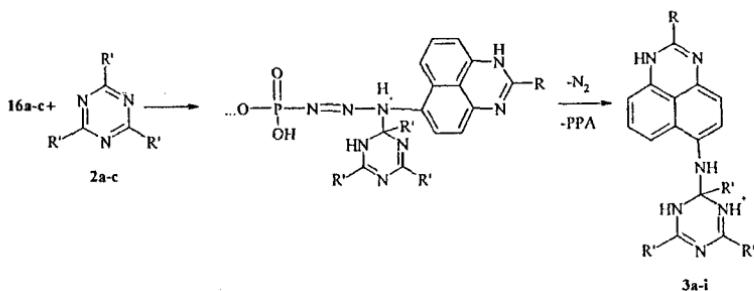
В этом случае нельзя получить индолы без заместителя в положении 2.

В основе другого подхода к синтезу индолов 6 из перимидинов 13 лежит недавно найденное нами их электрофильное аминирование системой реагентов азид натрия/ПФК.

Как отмечалось ранее (ХГС, 2009, С. 147), реакция перимидинов **13a-c** с трехкратным избытком азота натрия в ПФК при 80-90 °С приводит к соответствующим 6(7)-аминоперимидинам (**17a-c**) с высоким выходом. Предложенный механизм включает образование промежуточных **16** и их последующий гидролиз:



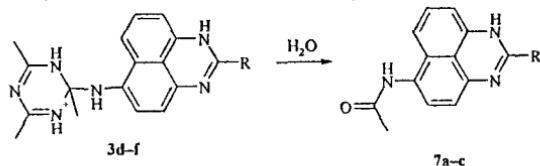
Мы предположили, что промежуточные **16a-c** могут не только протонироваться, но и реагировать с другими электрофильными реагентами, например 1,3,5-триазинами **2a-c**. В этом случае реакция должна протекать, как представлено ниже:



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

Дальнейшие превращения соединений **3a-i** зависят от условий реакции.

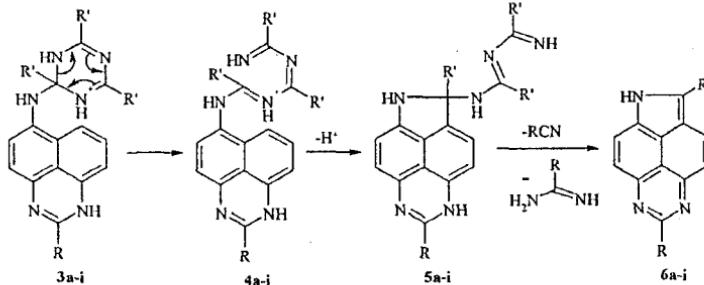
Если после прибавления триазинов **2** реакционную смесь выдержать 2 ч при температуре 70–80 °C и обработать водой, то продуктами реакции будут соответствующие амиды **7a–c**:



3d, 7a: R = H, 3e, 7b: R = Me, 3f, 7c: R = Ph

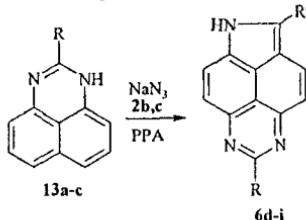
Выход амидов **7a–c** составил 72–79%.

При увеличении температуры до 100–110 °C и времени реакции до 5 ч замыкается пятичлененный цикл, и с удовлетворительным выходом (38–47%) образуются 1*H*-1,5,7-triazacyclononene[*c,d*]феналены **6a–i**.



3–6a: 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 = Ph, R' = Me; i: R = R' = Ph;

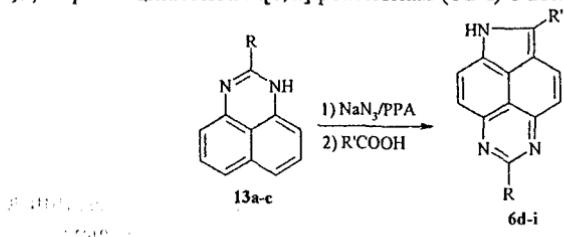
В случае триазинов **2b** и **2c** реакцию можно осуществить как мультикомпонентную, при этом выход уменьшается незначительно.



13a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph; 6d: R = H, R' = Me; e: R = R' = Me; f: R = Ph, R' = Me; g: R = H, R' = Ph; h: R = Ph, R' = Me; i: R = R' = Ph;

Как и в методе, основанном на реакции Шмидта, 1,3,5-триазины 2b,c можно заменить на карбоновые кислоты.

Мы показали, что реакция перимидинов (13a-c) с 3-х кратным  $\text{NaN}_3$  в ПФК при 80-90°C в течение 4 ч с последующим добавлением соответствующих карбоновых кислот и нагреванием 5 ч при 110-120°C приводит к 1*H*-1,5,7-триазацикlopenta[c,d]феналенам (6d-i) с выходом 48-67%.



13a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph; 6d: R = H, R' = Me; e: R = R' = Me; f: R = Ph, R' = Me; g: R = H, R' = Ph; h: R = Ph, R' = Me; i: R = R' = Ph;

Таким образом, в данной части работы на основе электрофильного аминирования азидом натрия в ПФК и последовательности: ацетилирование – реакция Шмидта – ацилирование, продемонстрирована возможность *peri*-аннелирования пиррольного кольца к перимидинам.

#### 1.4. Особенности строения 1*H*-1,5,7-триазацикlopenta[c,d]феналенов

Особенностью строения 1*H*-1,5,7-триазацикlopenta[c,d]феналенов 6 является то, что они существуют исключительно в 1*H*-форме. Это подтверждаются следующие экспериментальные данные:

- (1) Один набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ;
- (2) В ИК-спектрах отсутствуют сигналы азометиновой группы (1630-1700  $\text{cm}^{-1}$ ), а присутствуют только сигналы NH (3300 - 3500  $\text{cm}^{-1}$ );
- (3) В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах перимидинов сигнал протона в положении 2 находится в области 7.2-7.7 м.д. даже при наличии электронодакцепторных групп, например карбонильной. Сигналы протонов в положении 2 азапиренов, например 1,3-диаза- и 1,3,7-триазапирена, проявляются при 9.3-9.9 м.д. В случае соединений 6, сигналы протонов в положении 6, которое соответствует положению 2 азапиренов и перимидинов, находятся в области 9.3-9.4 м.д.
- (4) Константы спин-спинового взаимодействия нафталинового фрагмента перимидинов составляют 7.5-8.1 Гц, азапиренов – 9.2-9.5 Гц, индоллов 6 – 8.7-9.0 Гц.

Таким образом, спектральные характеристики соединений **6** ближе к таковым для азапиренов, которым соответствует *1H*-форма, но не перимидинов, структурный фрагмент которых содержит *5H*- и *7H*-формы.

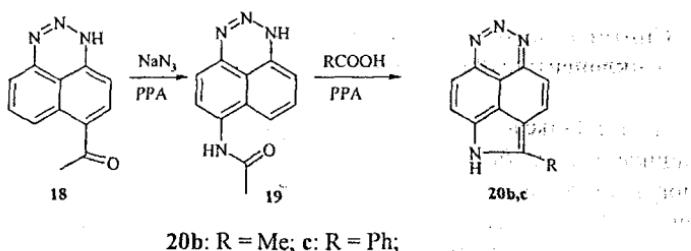
## 2. Синтез *1H*-1,5,6,7-тетраазацикlopента[*c,d*]феналенов

Интересно было выяснить, насколько общий характер имеют методы, представленные в предыдущем разделе. Поэтому далее, мы решили разработать методы синтеза *1H*-1,5,6,7-тетраазацикlopента[*c,d*]феналенов (**20a-c**).

Как и в случае перимидинов доступными производными 1,2,3-триазафеналена является кетон **18**. Поэтому их было решено использовать в качестве исходных соединений.

Основная проблема, с которой мы столкнулись в ходе выполнения этой части работы, – низкая устойчивость производных 1,2,3-триазафеналена, содержащих донорный заместитель, в ПФК.

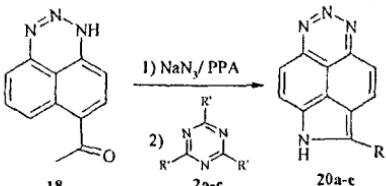
Оказалось, что реакция 1 ммоль кетона **18** и 1.08 ммоль  $\text{NaN}_3$  в 2-3 г ПФК при 60-70  $^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, последующем добавлении 2 ммоль уксусной или бензойной кислоты и нагревании при 100-110  $^{\circ}\text{C}$  в течении 4 ч приводит к неизвестным ранее индолам **20b,c** с выходом 41 и 34% соответственно:



**20b: R = Me; c: R = Ph;**

Промежуточный амид **19** можно выделить с выходом 51%, если реакцию остановить после нагревания при 60-70  $^{\circ}\text{C}$ .

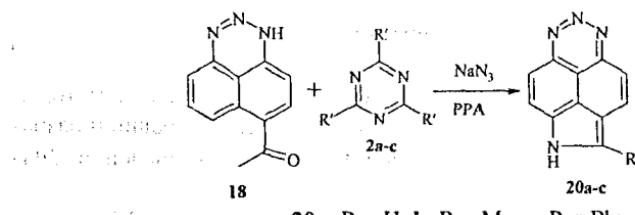
Вместо карбоновых кислот можно использовать 1,3,5-триазины:



**20a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph;**

В этом случае выход индолов 20a-c составил 27-38%.

Более удобным методом синтеза этих соединений оказалась много-компонентная реакция кетона **18** с азидом натрия и 1,3,5-триазинами **2a-c**:



Выход соединений 20a-с в этом случае несколько выше и составляет 29-44%.

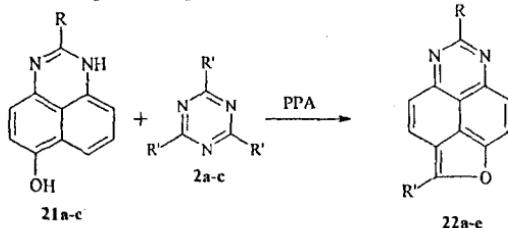
Особенностью строения  $1H$ -1,5,6,7-тетраазацикlopента[*c,d*]феналенов (20а-с), как и в случае индолов 6, является их существование исключительно в  $1H$ -форме, что подтверждают данные ЯМР и ИК-спектроскопии.

Таким образом, в результате выполнения этой части работы были разработаны методы синтеза неизвестных ранее 1*H*-1,5,6,7-тетраазацикло-пента[*c,d*]феналенов (20а-с).

### 3. Синтез 1-окса-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналенов и 1-тиа-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналенов

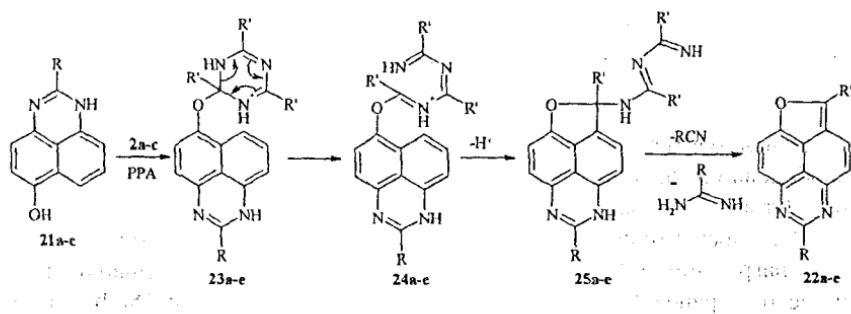
Ранее 1-окса-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналены (22) и 1-тиа-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналены (28) известны не были, хотя эти соединения могут представлять интерес для создания новых люминесцентных материалов. Поэтому мы решили разработать методы их синтеза.

В качестве исходных для получения фуранов 22 использовались известные ранее 6(7)-гидроксиперимидины (21).



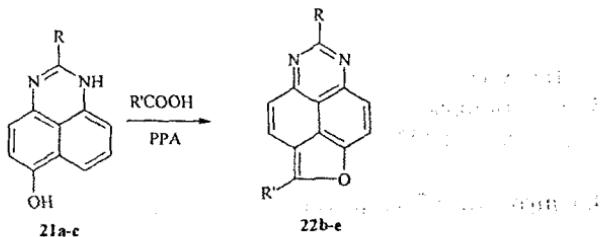
**21a:**  $R = H$ ; **b:**  $R = Me$ ; **c:**  $R = Ph$ ; **22a:**  $R = Me$ ,  $R' = H$ ; **b:**  $R = Ph$ ,  $R' = Me$ ; **c:**  $R = H$ ,  $R' = Ph$ ; **d:**  $R = Me$ ,  $R' = Ph$ ; **e:**  $R = R' = Ph$ ;

Мы показали, что реакция 1 моль гидроксиперимидина **21** и 2 моль соответствующего 1,3,5-триазина при 100-110°C в течение 4 ч приводит к неизвестным ранее фуранам **22a-e** с выходом 46-63%. Ее механизм, вероятно, включает следующую последовательность стадий:



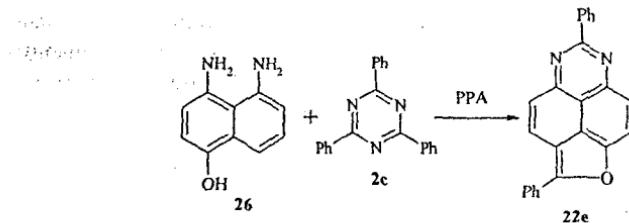
На первой стадии в результате реакции гидроксиперимидинов **21** с триазинами **2** образуются промежуточные **23**. Далее, эти интермедиаты должны подвергаться раскрытию дигидротриазинового цикла с образованием промежуточных катионов **24**, которые могут циклизоваться с образованием соединений **25**. Последние, теряя молекулу соответствующего амида, дадут искомые фураны **22**.

1-Окса-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналены **22** также можно получить, используя в качестве ацилирующего реагента карбоновые кислоты. Выход при этом существенно не меняется:



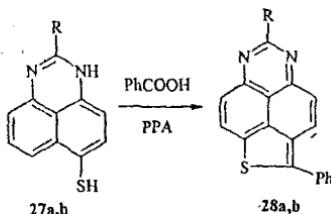
**21a:** R = H; **b:** R = Me; **c:** R = Ph; **22b:** R = Ph, R' = Me; **c:** R = H, R' = Ph;  
**d:** R = Me, R' = Ph; **e:** R = R' = Ph;

Вместо перимидинов **21** можно использовать их предшественник 4,5-диамино-1-нафтол (**26**). В этом случае требуется использование 3-х кратного избытка соответствующего триазина **2**:



Используя методологию ацилирования 6(7)-замещенных перимидинов карбоновыми кислотами, мы разработали метод синтеза ранее неизвестных 1-тиа-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналенов 28.

Оказалось, что реакция 1 ммоль тиолов 27 и 2 ммоль бензойной кислоты и нагревания в 2-3 г ПФК при 100-110°C в течении 4 ч приводит к неизвестным ранее 1-тиа-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналенам 28a,b с выходом 78 и 82% соответственно:



27,28a: R = H; b: R = Me;

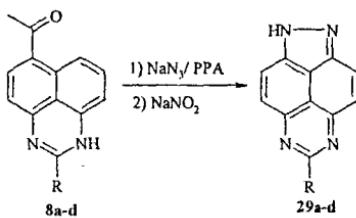
Таким образом, в результате выполнения этой части работы мы разработали методы синтеза ранее неизвестных 1-окса-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналенов (22) и 1-тиа-5,7-диазацикlopента[*c,d*]феналенов (28).

#### 4. Синтез 1,2,5,7-тетраазацикlopента[*c,d*]феналенов

В последней части нашей работы мы попытались распространить представленную выше методологию для *peri*-аннелирования пятичлененного диазакольца.

Известно, что азааналогами карбонильной группы являются нитрозогруппы. Поэтому для решения поставленной задачи использовалось tandemное превращение: реакция Шмидта – нитрозирование – гетероциклизация.

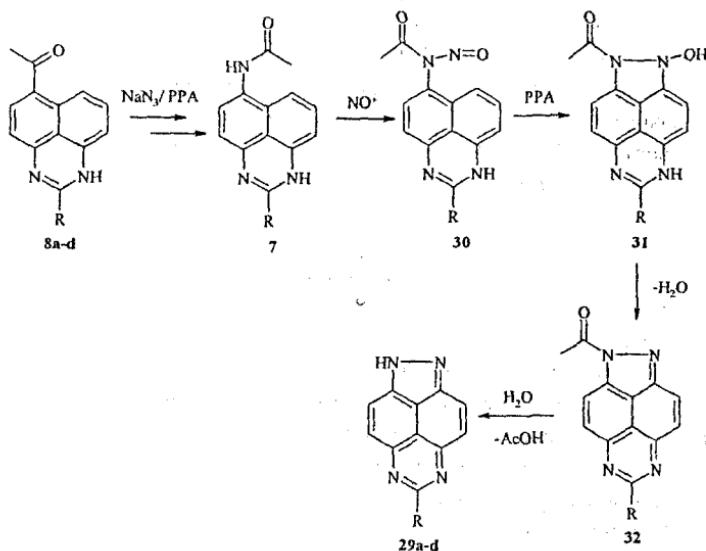
Мы нашли, что реакция 1 ммоль кетонов **8** и 1.07 ммоль  $\text{NaN}_3$  в 2-3 г ПФК при 55-60  $^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, при последующем добавлении 2 ммоль нитрита натрия и нагревании при 70-80  $^{\circ}\text{C}$  в течении 7 ч приводит к неизвестным ранее 1,2,5,7-тетраазацикlopента[*c,d*]феналенам (**29a-d**):



**8, 29a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph; d: R = 4-Me<sub>2</sub>NPh;**

Выход составил 12-19%.

Реакция, вероятно, протекает по следующей схеме:



В результате реакции Шмидта из кетонов **8a-d** образуются амиды **7**, которые в результате нитрования превращаются промежуточные соединения **30**. Далее, эти интермедиаты циклизуются по соседнему *peri*-положению с образованием промежуточных соединений **31**. Последние, теряя молекулу воды, дают пиразолы **32**, которые в результате гидролиза

при обработке реакционной смеси водой превращаются в 1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналены 29а-д.

Особенностью строения 1*H*-1,5,6,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенов (29а-д), как и в случае индолов 6, является их существование исключительно в 1*H*-форме, что подтверждают данные ЯМР и ИК-спектроскопии.

Таким образом, в результате выполнения этой части работы мы разработали метод синтеза ранее неизвестных 1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенов (29).

\*\*\*

В ходе выполнения работы найден ряд новых тандемных превращений: (1) реакция Шмидта – ацилирование, (2) ацилирование – реакция Шмидта – ацилирование, (3) электрофильное аминирование новой системой реагентов - азид натрия в ПФК – ацилирование, (4) реакция Шмидта – нитрозирование. Эти тандемные превращения оказались эффективны для синтеза ряда новых гетероциклических систем: 1*H*-1,5,6,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенов, 1*H*-1,5,6,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенов, 1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*] феналенов.

Используя реакцию ацилирования 6(7)-замещенных перимидинов 1,3,5-триазинами и карбоновыми кислотами в ПФК, удалось получить ранее неизвестные 1-окса-5,7-диазациклопента [*c,d*]феналены и 1-тиа-5,7-диазациклопента[*c,d*]феналены.

## Выводы

1. Показано, что результатом реакции 1,4,5-триаминофталина с 1,3,5-триазинами в полифосфорной кислоте (ПФК) является последовательное *peri*-аннелирование двух гетероколеи: пиримидинового и пиррольного, на основании, чего разработан метод синтеза представителей ранее неизвестной гетероциклической системы – 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]феналенов.

2. Установлено, что тандемные превращения с участием ацилперимидинов (реакция Шмидта - ацилирование – гетероциклизация) и перимидинов (электрофильное аминирование азидом натрия в ПФК – ацилирование –гетероциклизация) приводят к образованию 1*H*-1,5,7- триазациклопента[*c,d*]феналенов. Выяснено, что в качестве ацилирующих реагентов в этих реакциях, могут использоваться 1,3,5-триазины и карбоновые кислоты.

3. Найдены 2 новые мультикомпонентные реакции *peri*-аннелирования пиррольного цикла к азафеналенам, в основе которых лежит: (а) их взаимодействие с азидом натрия и 1,3,5-триазинами в ПФК; (б) взаимодействие ацилазафеналенов с азидом натрия и 1,3,5-триазинами в ПФК. На основании этих реакций разработаны методы синтеза 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]феналенов и ранее неизвестных 1*H*-1,5,6,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенов.

4. Показано, что реакция 6(7)-гидроксиперимидинов и перимидин-6(7)-тиолов с 1,3,5-триазинами или карбоновыми кислотами в ПФК приводит к ранее неизвестным 1-окса-5,7-диазациклопента[*c,d*]феналенам и 1-тиа-5,7-диазациклопента[*c,d*]феналенам, что позволило разработать методы их синтеза.

5. Установлено, что последовательность: реакция Шмидта – нитрорирование – гетероциклизация, с участием 6(7)-ацилперимидинов приводит к ранее неизвестным 1*H*-1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенам, на основании чего разработан их метод синтеза.

6. В ходе выполнения диссертации синтезированы представители 5-ти ранее неизвестных гетероциклических систем.

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

Статьи в журналах перечня ВАК:

1. Aksenov A.V. Lyakhovnenko A.S., Andrienko A.V., Levina I.I. A new method for pyrrole *peri*-annulation: synthesis of 1*H*-1,5,7- triaza-cyclopenta[*c,d*]phenalenes from 1*H*-perimidines // *Tetrahedron Lett.*, – 2010. – V. 51, – P. 2406–2408.
2. Ляховненко А.С., Аксенов А.В., Андриенко А.В. Синтез новой гетероциклической системы – 6*H*- пирроло[2',3',4':4,5]нафто[1,8-*d,e*][1,2,3]триазинов. // *ХГС*. – 2010. – № 3. – С. 462-463.
3. Ляховненко А.С., Аксенов А.В., Андриенко А.В., Аксенова И.В. Синтез новой гетероциклической системы – 1-тиа-5,7-диазациклопента[*c,d*]феналенов. // *ХГС*. – 2010. – № 8. – С. 1268 -1269.
4. Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Андриенко А.В. Синтез 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]феналенов на основе электрофильного аминирования перимидинов азидом натрия в ПФК. // *ХГС*. – 2010. – № 10. – С. 1563 -1568.

Статьи в сборниках и тезисы докладов:

5. Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Андриенко А.В. Новый метод *пери*-аннелирования пиррольного кольца к азафеналенам. // Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН – М: 2009. – С. 88.
6. Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Андриенко А.В. Аннелирование азотсодержащих пятичленных циклов к перимидинам. // Тез. докл. X международного семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. - 2010. - С. 15.
7. Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Андриенко А.В., Караванов Н.Ц., Синтез 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]феналенов. // Сборник статей II –й международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», Т. 1, «Органическая химия и гетероциклические процессы», Пермь: ПС «Гармония», - 2010. - С. 215-219.
8. Ляховненко А.С., Аксенов А.В., Андриенко А.В. Синтез производных 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]феналена и 1*H*-1,5,6,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналена. // Тезисы докладов международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry» - Мисхор, - 2010. - С. 228.

*Андреенко*

**Андринко Анна Валериевна**

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

Подписано в печать. 09.10.2010 г.  
Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Печать трафаретная.  
Усл. печ. л. 1,17. Уч. изд. л. 1,01.  
Заказ 806. 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).