



005002664

Белоусова Людмила Викторовна

**Циклизации производных
орто-формилбензойной кислоты и соединений с
активными *N,O*-содержащими *орто*-группировками**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

17 НОЯ 2011

Ростов-на-Дону
2011

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте физической и органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Ухин Лев Юрьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
заведующий кафедрой
Курбатов Сергей Васильевич

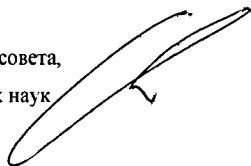
доктор химических наук,
профессор
Аксенов Александр Викторович

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

Защита диссертации состоится: «08» декабря 2011 года в «14» часов на заседании диссертационного совета Научно-исследовательского института физической и органической химии ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет»

Автореферат разослан: 25 ноября 2011 г.

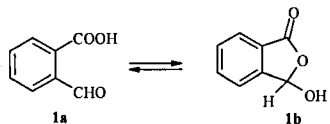
Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук



А.С.Морковник

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ароматические соединения с активными *орто*-группировками – идеальные исходные в синтезах конденсированных гетероциклических систем. Одним из таких соединений является *о*-формилбензойная кислота. Способная к кольчато-цепной таутомерии, она существует в твердом виде и в растворах, преимущественно в циклической 3-гидроксифталидной форме **1b**.



Возросший в последнее время интерес химиков к этому соединению объясняется его высокой реакционной способностью и большим разнообразием получаемых из него продуктов, многие из которых проявляют биологическую активность. Известно, например (M.Ghelardoni, V.Pestelini, *Annali di Chimica*, 1974, 64, 445), что ее нагревание с гидразидом антралиновой кислоты в диэтилацетамиде приводит к образованию смеси двух веществ (см. ниже), одно из которых оказалось активным анальгетиком, а некоторые его производные проявили противовоспалительную активность.

Изучение реакций *о*-формилбензойной кислоты, а также других соединений с активными *орто*-группировками позволяло рассчитывать на получение новых биологически активных производных, перспективных в плане создания новых лекарств.

Цель работы. Разработка оригинальных синтетических подходов к новым, потенциально биологически активным гетероциклам из ароматических соединений с активными *орто*-группировками.

Научная новизна и практическая значимость. Предложен модифицированный вариант синтеза 13,13а-дигидро-6Н-фталазино[1,2-*b*]хиназолин-5,8-диона и 6-амино-6,6а-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5,11-диона, не требующий дополнительных операций по их разделению. Разработан новый метод синтеза биологически активных 5-метил- и 5-фенилфталазино-[1,2-*b*]хиназолин-8-онов. Получен первый представитель новой конденсированной гетероциклической системы 6,12-дигидро-5Н-изоиндоло[2,1-*a*][1,3,4]бензотриазепина – его 5-оксипроизводное, строение которого доказано рентгеноструктурным исследованием его *N*-изопропильного производного.

Разработан новый метод синтеза фталимидинов из ариламинофталидов или ацилгидразонов *о*-формилбензойной кислоты взаимодействием с ангидридами карбоновых кислот и другими ацилирующими агентами. Показано, что π-избыточные структуры, такие как 2,6-ди-*трет*-бутилфенол и индол в CF₃COOH

гладко амидометируются 2-арил-3-ацетоксифталиимидами в положения 4 и 3 соответственно.

Найдено, что *o*-формилбензойная кислота легко реагирует с замещенными 2-аминотиофенами, образуя соответствующие аминокфалиды. Часть из них была превращена нагреванием с As_2O в 3-ацетоксифталиимины с тиофен-2-ильными заместителями во втором положении. ИК-спектры полученных из них производных с 4-гидрокси-3,5-ди-*мет*-бутилфенильными заместителями в положениях 3 имеют сильно уширенные полосы валентных колебаний OH, смещенные в низкочастотную область (~ 3400 cm^{-1}). Рентгеноструктурное исследование показало, что пространственно-затрудненные гидроксигруппы образуют водородные связи с карбонильными кислородами. Аналогичное явление было обнаружено в кристаллах полученного нами 4-(2,3-дигидро-5(1*H*)-феназинил)-2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенола, в котором акцептором протона выступает атом азота феназинового цикла. В обоих случаях молекулы за счет водородных связей образуют цепочки, вытянутые вдоль кристаллографического направления *a*.

Разработан метод синтеза фталииминов, связанных амидным мостиком с производными хиолина, структурно соответствующих принятому в современной медицинской химии термину «двойные лекарства» (twin drugs). Получены новые пентациклические системы с 1,4-дибензодиазепиновыми и изоиндолиновыми фрагментами. Разработан метод синтеза ранее неизвестных тетрагидрофеназинов с 4-гидрокси-3,5-ди-*мет*-бутилфенильными заместителями.

Описана новая реакция образования неизвестных ранее макролактонов оксоинового ряда из 3-(2-аминофениламино)-5,5-диметил-2-циклогексен-1-она и *o*-хинонов.

Предложены и обоснованы возможные механизмы найденных новых реакций.

Апробация работы. Отдельные части материалов диссертации были представлены на I и II Международных конференциях «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г., г. Железноводск, 25-30 мая 2011 г. и на X Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), г. Ростов-на-Дону, 2-7 марта 2010 г.

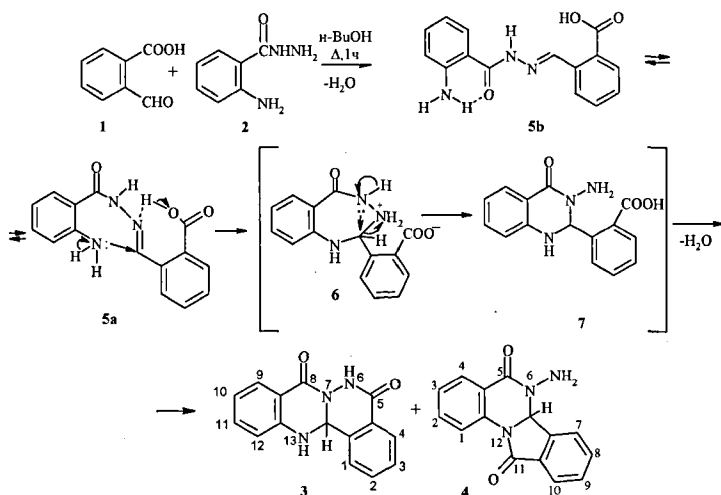
Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в 8 научных статьях и 4 тезисах докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация включает список условных сокращений, введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 117 наименований. Работа изложена на 147 страницах печатного текста, содержит 82 схемы, 15 таблиц и 23 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции *o*-ацилбензойных кислот и *o*-фталевого альдегида с гидразидом антралиновой кислоты в синтезе поликонденсированных *N*-содержащих гетероциклов

Разработан модифицированный вариант синтеза известных конденсированных гетероциклических соединений **3,4**, исходя из *o*-формилбензойной кислоты и гидрида антралиновой кислоты в бутаноле, не требующий дополнительных операций по их разделению. Было найдено, что в этих условиях (в отличие от проведения реакции в диметилацетамиде), реакция протекает аналогично и с высоким выходом, а продолжительность реакции сокращается с 3-х до 1 часа. Соединение **3** не растворимо в кипящем бутаноле и выпадает из него в аналитически чистом виде, а продукт **4** выпадает из фильтрата при его охлаждении в практически чистом виде. Предполагаемая схема реакции включает в качестве начальной стадии образование соответствующего ацилгидразона **5b** и каскад двух последующих процессов гетероциклизации.



В пользу этой схемы свидетельствует тот факт, что при комнатной температуре в диоксане соединение **1** реагирует с эквимольным количеством гидрида **2**, образуя гидразон **5**, способный при последующем нагревании в диметилацетамиде превращаться в соединение **3**. Т.е. гидразон **5** – промежуточный продукт образования соединения **3**. Реакция идет с атакой углерода гидразонной иминогруппы

аминогруппой остатка антралиновой кислоты с последующей атакой указанного атома sp^3 -атомом гидразонового фрагмента, приводящей к разрыву связи C-N. В результате образуется хиназолоновый интермедиат **7**, имеющего два варианта для завершающей циклизации через внутримолекулярное N-ацилирование.

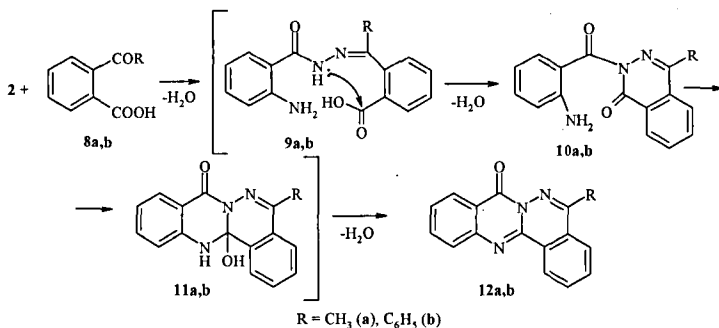
Предполагается, что циклизация сопровождается характерным для аминокислот переносом протона карбоксигруппы на атом азота – в данном случае – гидразонный. Наиболее подходящей для такого переноса структурой обладает конформер **5a** с водородной связью между карбоксильной группой и гидразонным атомом азота. Реакция может протекать с генерированием у соседнего атома углерода карбокатионного центра, реагирующего далее с *o*-аминогруппой. В образующейся цвиттерной структуре **6** положительный заряд на N(3) повышает электрофильность соседнего углерода C(2) и облегчает его взаимодействие с N(4), приводящее к сужению цикла и образованию экзоциклической аминогруппы. В возникающем тетрагидрохиназолине **7** внутримолекулярная дегидратация может протекать с отщеплением протона либо от NH_2 , либо от NH. В первом случае образуется соединение **3**, во втором – **4**.

Квантово-химические расчеты методом DFT (B3LYP/3-21G)* показали, что все структуры **5-7** отвечают энергетическим минимумам ($\lambda=0$) на поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Наиболее устойчивой формой является конформер **5b**, образующийся из соединений **1** и **2** экзотермически ($\Delta E = 9.2$ ккал/моль в отсутствие сольватации). Это объясняет спонтанное протекание реакции при комнатной температуре с образованием **5b**. Наиболее вероятный предшественник циклизации интермедиата **6** – конформер **5a** – дестабилизирован относительно **5b** на 17.5 ккал/моль, что исключает возможность самопроизвольного протекания реакции на первых стадиях в соответствии с предполагаемым механизмом. Однако он может быть реализован в высокотемпературных условиях, что и наблюдается в эксперименте.

Гидразид **2** был использован нами также в новом синтезе 5-метил- (**12a**) и 5-фенилфалазино[1,2-*b*]хиназолин-8-она (**12b**) конденсацией с *o*-ацетил- (**8a**) и *o*-бензоилбензойной (**8b**) кислотами. Необходимым условием успешного протекания реакции конденсации является проведение ее в кипящем этиленгликоле. Исходя из известного факта, что *o*-ацетилбензойные кислоты легко конденсируются с

* Все квантово-химические расчеты выполнены д.х.н. Т.Н.Грибановой, НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону

гидразинами в 2-замещенные фталазоны, предполагается, что реакция проходит через стадию образования гидразонов **9a,b** и фталазонов **10a,b**, циклизующихся в гидрированные производные **11a,b**, дегидратирующиеся в условиях реакции в конечные продукты **12a,b**.



Строение соединения **12b** доказано рентгеноструктурным исследованием (Рис. 1).

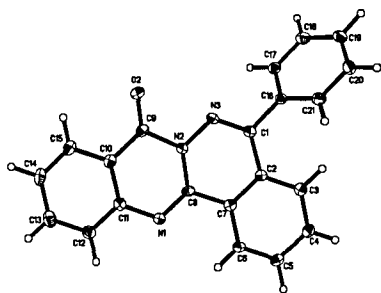


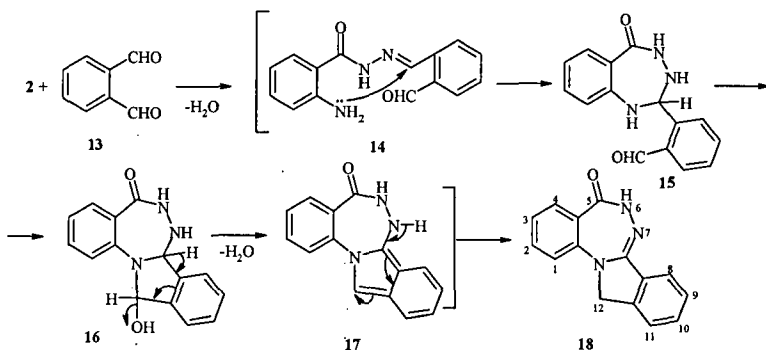
Рис. 1. Строение молекулы **12b**. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

(Выполнено д.х.н. Л.Г.Кузьминой, ИОНХ РАН им. Н.С.Курнакова, г. Москва)

Значительный синтетический потенциал гидразида **2** в реакциях гетероциклизации был продемонстрирован обнаруженной нами реакцией с *o*-фталевым альдегидом. Был получен первый представитель новой конденсированной гетероциклической системы 6,12-дигидро-5*H*-изоиндоло[2,1-*a*][1,3,4]-бензотриазепин-5-она с выходом > 35 %. Предполагаемая схема реакции изображена ниже.

Как и в предыдущих случаях, реакция начинается с образования гидразона **14**. По данным квантово-химического расчета методом DFT (B3LYP/3-21G*), наиболее устойчивым является конформер **14a** (рис. 2), в котором аминогруппа ориентирована по отношению к связи C=N таким образом, что система оказывается структурно подготовленной к дальнейшей циклизации **14a** → **15**, протекающей с переносом

протона от NH₂-группы к гидразонному sp²-атому азота и формированием новой связи C-N.



В соединении **15** альдегидная группа может взаимодействовать с NH в положениях 1 или 3 тетрагидротриазепинового кольца. Проведенный расчет показал, что триазепинон **15** также может существовать в виде нескольких конформеров, наиболее устойчивым из которых является конформер **15a**. Альдегидная группа в нем ориентирована в направлении атома N(1), с протоном которого образуется достаточно прочная (1.792 Å) водородная связь N(1)H...O. При этом конформер **15b** с ориентацией альдегидной группы в направлении атома N(3) значительно дестабилизирован относительно **15a** на 12.2 ккал/моль (рис. 2).

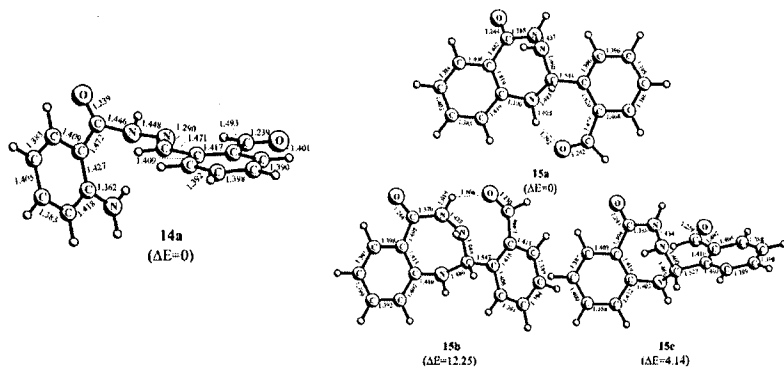


Рис. 2. Геометрические характеристики наиболее устойчивых конформера **14a** и конформеров системы **15**, рассчитанные методом B3LYP/3-21G*. (Длины связей даны в ангстремах).

Таким образом циклизация триазепинона **15** в структуру **16** является более предпочтительным, к тому же – экзотермическим ($\Delta E = 7.1$ ккал/моль) направлением реакции. Соединение **16** дегидратируется в результате орбитально разрешенного 1,5-

сдвига протона. Однако при этом образуется соединение **17** с неароматической изоиндольной структурой, которое может стабилизироваться при переходе в результате еще одной прототропной изомеризации в конечное соединение **18**.

Соединение **18** гладко алкилируется по атому N(6) при комнатной температуре галоалкилами в ДМСО или ДМФА в присутствии NaOH или NaN, однако не вступает в реакции с ацилирующими агентами. Строение **18** доказано рентгеноструктурным исследованием его N(3)-изопропильного производного (рис. 3).

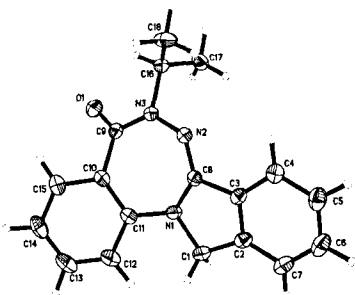


Рис. 3. Строение молекулы **18** и нумерация атомов в ней.

(Выполнено д.х.н. Л.Г.Кузьминой, ИОНХ РАН им. Н.С.Курнакова, г. Москва)

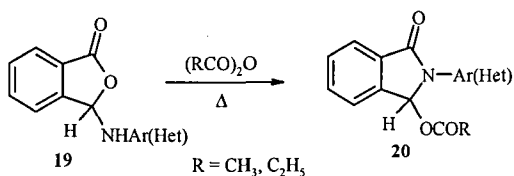
2. *o*-Формилбензойная кислота в новом синтезе фталимидинов

Фталимидины (изоиндолоны), впервые описанные С. Graebe в 1884 г., в последнее время привлекают все большее внимание исследователей. Существенную роль в возрождении интереса к этим соединениям играет то, что среди них найдены вещества, проявляющие различные виды биологической активности. Одним из первых методов синтеза фталимидинов было взаимодействие фталида (3Н-1,3-дигидроизобензофуран-1-она) с аммиаком или первичными аминами, приводящее к замене фталидного атома кислорода атомом азота.

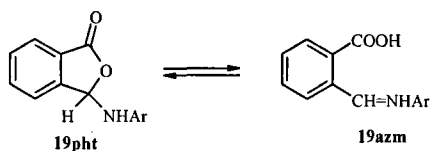
Совершенно иначе реагирует с аминами гидроксильный аналог фталида – таутомерная *o*-формилбензойная кислота. С первичными ароматическими аминами она образует 3-ариламинофталиды, т.е. обменивает гидроксил на аминный остаток, сохраняя исходную фталидную структуру. В то же время в реакциях с гидразидами кислот *o*-формилбензойная кислота образует нормальные гидразоны, т.е. производные раскрытой таутомерной формы **1а**.

Мы показали, что нагревание 3-ариламинофталидов **19** в уксусном или пропионовом ангидридах приводит к их рециклизации с образованием 2-арил-3-ацилоксифталимидинов **20**. Точно так же реагируют с ангидридами 3-

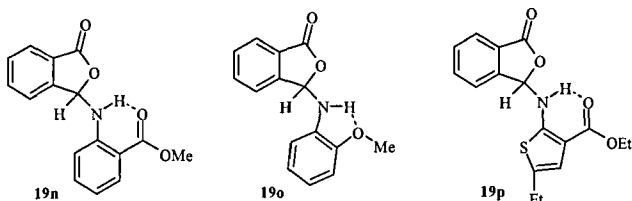
гетариламинофталиды, полученные из *o*-формилбензойной кислоты и производных 2-аминотиофена.



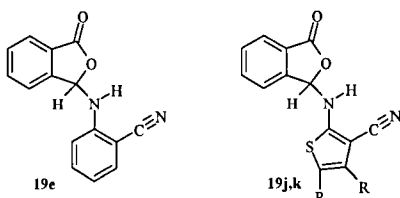
Было обнаружено также, что некоторые 3-ариламинофталиды не вступают в эту реакцию, что могло бы быть следствием как электронных, так и пространственных факторов. В частности, рециклизации препятствуют *o*-заместители по отношению к аминогруппе – и электроноакцепторные ($-\text{COOCH}_3$), и электронодонорные ($-\text{OCH}_3$). В то же время аминофталид, полученный с мезидином, гладко рециклизуется во фталимидин, т.е. два метила в *ortho*-положениях не являются препятствием для рециклизации. Все эти факты можно объяснить, если предположить, что в реакцию вступает не аминофталид **19pht**, а его раскрытая азометиновая таутомерная форма **19azm**.



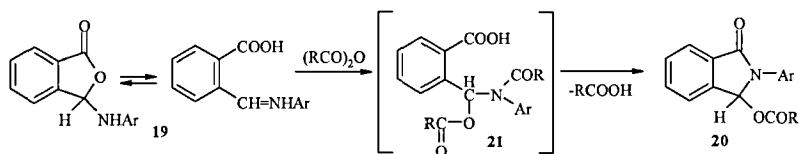
Возможность такой кольчато-цепной таутомерии аминофталидов известна из литературы. Если же аминофталид **19pht** по каким-либо причинам не способен переходить в таутомерную азометиновую форму **19azm**, то рециклизация не происходит. По нашему мнению, во всех случаях, когда реакция не идет, препятствием для нее может быть связывание протона NH-группы внутримолекулярной водородной связью с атомами кислорода *ortho*-группировок в арильном фрагменте в шести- или пятичленные циклы:



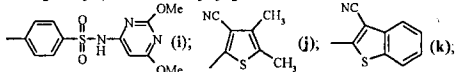
В случае аминфталидов, содержащих *o*-цианогруппу, образование такой ВВС невозможно в силу ее геометрии и соединения **19e,j,k** гладко рециклируются при нагревании в As_2O в соответствующие фталимидины.



Эти факты позволили предложить следующий механизм рециклизации, включающий присоединение As_2O по связи $C=N$ азотинной формы **19azm** и последующее внутримолекулярное переацилирование атома азота карбоксильной группой с отщеплением кислоты от промежуточного соединения **21**.



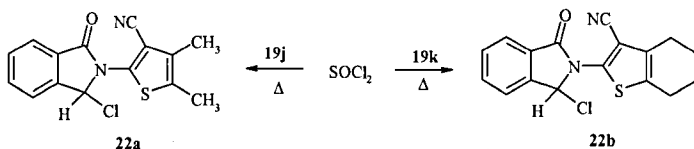
$R = CH_3$: Ar = C_6H_5 (a), 2- $Cl_2C_6H_4$ (b), 2,4- $Cl_2C_6H_3$ (c), 3- $O_2NC_6H_4$ (d), 2- NCC_6H_4 (e), 4- $CO_2HC_6H_4$ (f), 4- $CO_2MeC_6H_4$ (g), 2,4,6- $Me_3C_6H_2$ (h)



$R = C_2H_5$: Ar = C_6H_5 (l); (m)

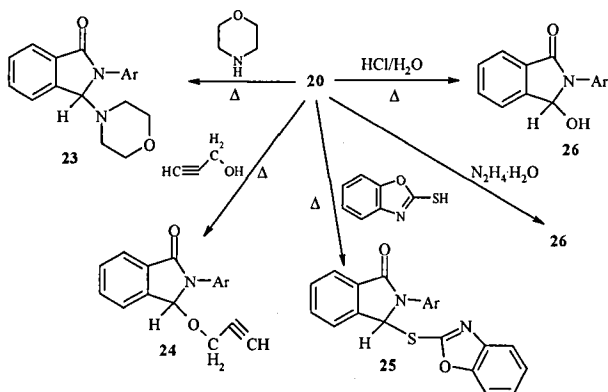
Не рециклируются фталиды с Ar = 2- $CO_2MeC_6H_4$ (n), 2- $MeOC_6H_4$ (o), (p)

Для рециклизации аминфталидов во фталимидины можно использовать и другие ацилирующие агенты, например, хлорангидриды, что позволяет синтезировать *N*-арилзамещенные 3-хлорпроизводные фталимидинов.

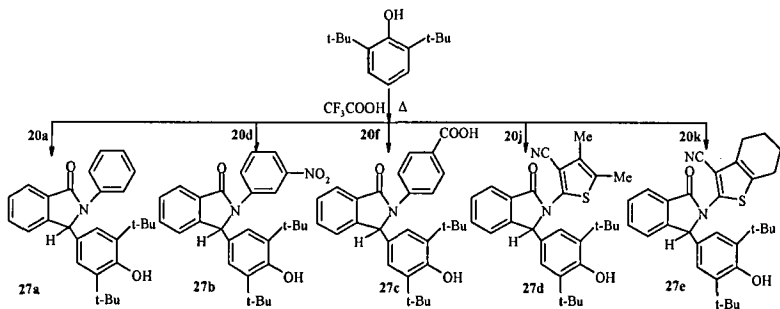


Характерным свойством фталимидинов **20** является способность к легкому нуклеофильному замещению ацилосигруппы в реакциях с *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилами.

Это может быть использовано для получения фталимидинов с фармакоформными группировками или структурными фрагментами известных лекарственных средств.



В CF₃COOH фталимидины **20** ведут себя как весьма активные электрофилы в реакциях с *C*-нуклеофилами, в частности, с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом и индолом. Образующиеся продукты представляют интерес как потенциальные биоактивные вещества, поскольку содержат в своем составе привилегированную индолильную группировку и придающий молекулам антиоксидантные свойства ди-*трет*-бутилфенольный фрагмент.



Интересными оказались и структурные особенности двух синтезированных таким образом фталимидинов **27d** и **27e**. В них, как показали ИК спектры, гидроксильная группа фрагмента пространственно-затрудненного фенола, несмотря на мощное экранирующее влияние двух соседних *трет*-бутильных групп, оказывается способной к образованию межмолекулярных водородных связей, что было в дальнейшем подтверждено РСА.

Симметрично независимая часть элементарной ячейки **27d** содержит одну молекулу, а **27e** – две, обозначенные как А и В. **27e(A)** и **27e(B)** отличаются различной конформацией циклогексена – полукресло и конверт, соответственно. В обеих структурах гидроксигруппы участвуют в водородной связи с атомом О1. В обеих структурах **27d** и **27e** цепочки вытянуты вдоль оси *a* и молекулы связаны трансляцией вдоль этой оси, причем в **27e** Н-связи образуются между молекулами одного сорта А...А, В...В (рис. 4).*

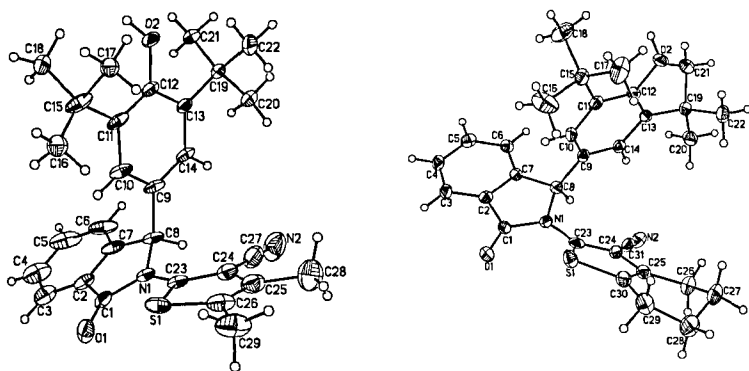
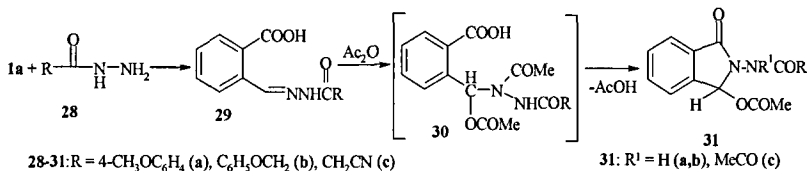


Рис. 4. Общий вид молекул **27d** и **27e(A)** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью.

3. Синтез фталимидинов из ацилгидразонов *o*-формилбензойной кислоты

Учитывая постулированную в предыдущем разделе возможность участия в реакции промежуточных таутомерных азометиновых структур **19azm**, мы предположили, что фталимидины могут быть получены и из близких структурных аналогов - гидразидов *o*-формилбензойной кислоты. И действительно, нами было обнаружено, что соединения **29**, полученные из *o*-формилбензойной кислоты и ацилгидразинов **28**, при нагревании в As_2O тоже образуют соответствующие фталимидины **31** со свободной или ацилированной N-аминогруппой.

* Выполнено к.х.н. К.Ю.Супоницким, ИНЭОС РАН им. А.Н.Несмеянова, г. Москва



Строение соединений **31a,b** подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H и масс-спектров. Сложнее оказалась ситуация с соединением **31c**. В его масс-спектре отсутствовали пики с массой больше, чем 273. В то же время его ЯМР ^1H спектр свидетельствовал в пользу структуры **31c**. Дальнейшее исследование методом РСА позволило подтвердить эту структуру. Особенности масс-спектра **31c** можно объяснить очень низкой стабильностью молекулярного иона, который в условиях электронного удара легко отщепляет ацетильную группу в виде ацетилиевого катиона. Его пик при $m/z = 43$ оказывается наиболее интенсивным.

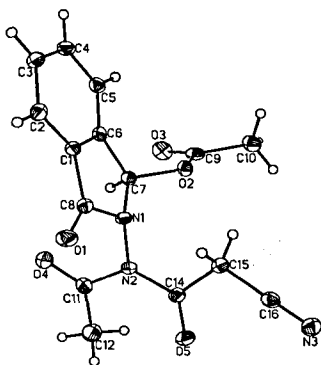
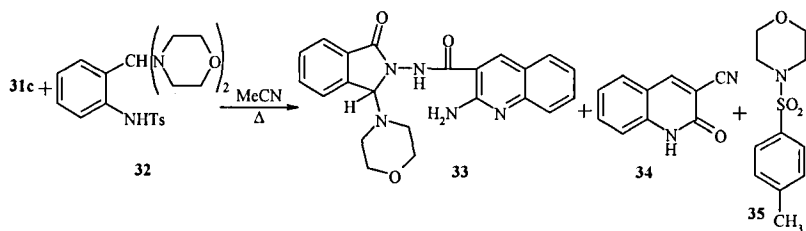


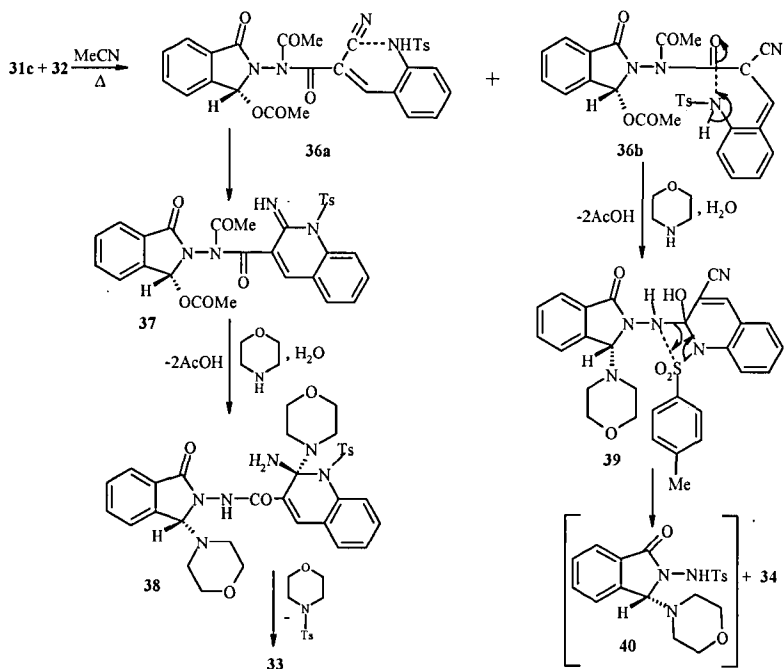
Рис. 5. Общий вид молекулы **31c** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами атомных смещений с 50%-ной вероятностью.

(Выполнено к.х.и. К.Ю.Супоницким, ИНЭОС РАН им. А.Н.Несмеянова, г. Москва)

Соединение **31c** было использовано нами в новом варианте синтеза Фридлендера с целью получения фталимидина, содержащего связанный амидным мостиком 2-аминохинолиновый фрагмент, т.е. структуры, обозначаемой в современной медицинской химии термином “twin drugs” (двойные лекарства). Однако при взаимодействии **31c** с морфолином *o*-тозиламинобензальдегида **32** была получена смесь двух соединений – ожидаемого 2-амино-*N*-[1,3-дигидро-1-(4-морфолил)-3-оксо-2*H*-изондоло-2-ил]-3-хинолинкарбоксамида **33** и 1,2-дигидро-2-оксо-3-хинолинкарбонитрила **34**:



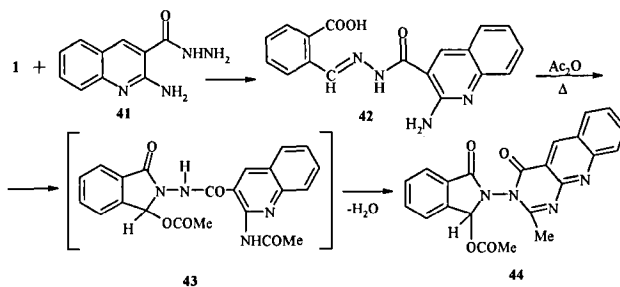
Квантово-химический анализ термодинамических характеристик взаимодействия **31c** и **32** (метод B3LYP/3-21G*) позволил объяснить такое протекание реакции. Продукт первой стадии **36** может существовать в виде двух конформеров **36a** и **36b**, являющихся наиболее вероятными предшественниками соединений **33** и **34**, соответственно. В ходе синтеза они реагируют по двум направлениям приведенной ниже общей схемы реакции.



Аналогично морфолинию **32**, но с более высоким выходом фталимидина реагирует с **31c** морфолиньезиламинобензальдегида.

Теоретически существовала еще одна возможность синтеза фталимидинов, содержащих связанный амидным мостиком 2-аминохинолиновый фрагмент –

циклизация в уксусном ангидриде N-ацилгидразона **42**, полученного из *o*-формилбензойной кислоты (**1**) и гидразида 2-аминохиолин-3-карбоновой кислоты **41**.



Однако в этой реакции вместо ожидавшегося соединения **43** был выделен продукт его дальнейшей циклизации с замыканием пиримидинового цикла **44**, строение которого доказано рентгеноструктурным анализом (рис. 6).

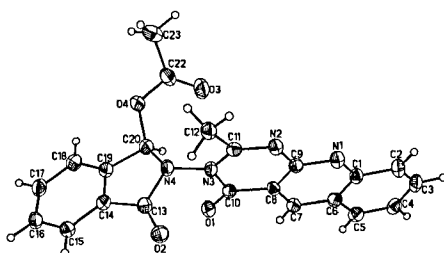


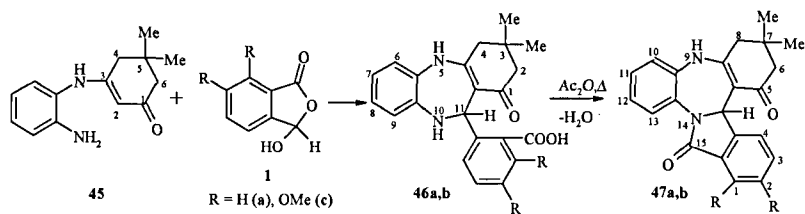
Рис. 6. Общий вид молекулы **44** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью.

(Выполнено к.х.н.
К.Ю.Супониким, ИНЭОС
РАН им. А.Н.Несмеянова, г.
Москва)

4. *o*-Формилбензойная и опиановая кислоты в синтезе пентациклических систем с сочлененными 1,4-дибензодиазепиновым и изоиндолиновым фрагментами

Известен синтез соединений дибензодиазепинового ряда циклизацией 3-(2-аминофениламино)-5,5-диметил-2-циклогексен-1-она (**45**) с альдегидами. Используя в качестве альдегидов *o*-формилбензойную (**1a**) и 5,6-диметокси-2-формилбензойную (опиановую) (**1c**) кислоты, мы получили аналоги этих соединений, структуры **46a,b** с *o*-карбоксифенильными фрагментами, связанных с атомом C(11). В кипящем уксусном или пропионовом ангидридах соединения **46a,b** конденсируются с образованием представителей ранее неизвестной

пентациклической системы 7,8-дигидро-6*H*-бенз[*b*]изоиндоло[2,1-*d*][1,4]бензодиазепина (соединения 47а,б).



Строение соединений 46б и 47а однозначно доказано рентгеноструктурным анализом (рис. 7,8)* и масс-спектрометрическими данными.

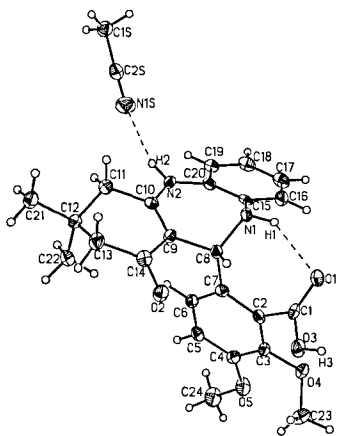


Рис. 7. Общий вид молекулы 46б в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50%-ной вероятностью (соливат с молекулой ацетонитрила)

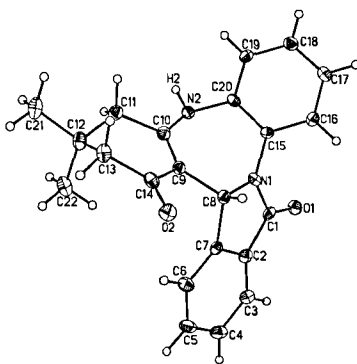


Рис. 8. Общий вид молекулы 47а в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50%-ной вероятностью

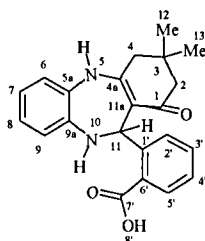
Спектры ^1H ЯМР соединений 46а,б в DMSO-d_6 в целом весьма близки к спектру ^1H ЯМР их известного аналога с фенильным заместителем у атома углерода C(11). Однако наличие карбоксильной группы в *o*-положении фенильного заместителя вносит в них определенную специфику.

В спектре $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$ НМВС (DMSO-d_6) наблюдается кросс-пик атома N(5), взаимодействующего со связанным с ним протоном, в виде дублета с $J_{\text{N(5)-H(5)}} = 90$ Гц.

* Выполнено к.х.н. К.Ю.Супониким, ИНЭОС РАН им. А.Н.Несмеянова, г. Москва

Отсутствие кросс-пиков в двумерном спектре $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$ HMBC связанных с атомом азота N(10), вероятно, можно объяснить наличием обменного процесса между протонами групп O(8')H 13.25 м.д., N(10)H 5.56 м.д. и протонами H_2O 3.37 м.д., присутствующих в растворителе, сигналы которых в спектре ^1H проявляются в уширенном виде. Обменный процесс зафиксирован с использованием эксперимента EXSY (обменная спектроскопия). Кросс-пики в спектре EXSY наблюдаются между тремя группами протонов – O(8')H, N(10)H и H_2O , участвующих в обмене (рис 9).

Таблица 1. Химические сдвиги ^1H , ^{13}C , ^{15}N соединения 46а в DMSO-d_6



Соед.	Ядро	1	2	3	4	5(^{15}N)	6	7	8	9	10(^{15}N)	11	11a	
46а	^1H		2.09		2.64	8.96	7.04	6.64	6.56	6.25	5.56	6.20		
	$^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$	192.31	49.53	31.84	44.22	122.00	120.11	120.37	123.03	120.63	82.10	54.96	109.36	
Соед.		4а	5а	9а	2'	3'	4'	5'	6'	1'	7'	8'	13	
46а					6.77	7.15	7.13	7.79				13.25	1.08	1.01
		155.13	131.39	137.47	126.36	131.07	126.38	130.46	130.03	145.09	169.68		28.23	27.44

Чтобы понять, связано ли такое поведение соединения 46а с наличием карбоксильной группы именно в *орто*-положении фенильного заместителя, был синтезирован его аналог 46с с карбоксильной группой в *пара*-положении (схема 2). Как оказалось, 46с имеет нормальный спектр ^1H ЯМР, в котором фрагмент N(10)H-C(11)H представлен двумя дублетами. Это позволяет считать, что аномалии в спектрах ^1H и ^{15}N ЯМР соединения 46а – результат быстрого обмена протонов с участием *о*-карбоксильной группировки и воды у атома N10.

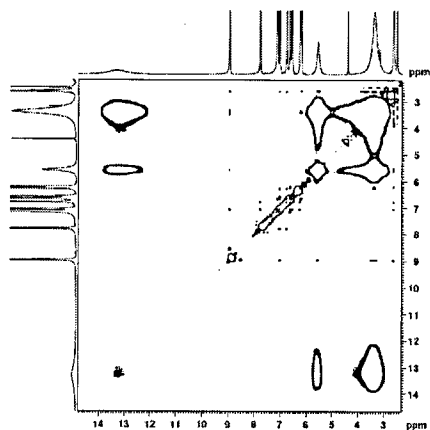
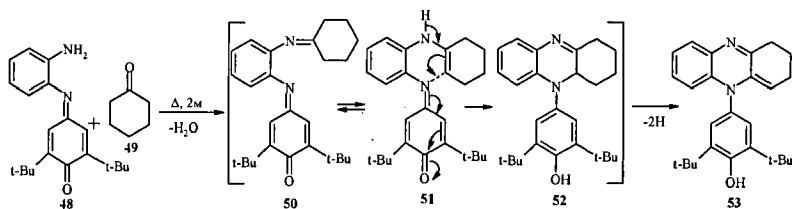


Рис. 9. Двумерный EXSY-спектр межмолекулярного обменного процесса между протонами групп O(8')H 13.25 м.д., N(10)H 5.56 м.д. и протонами H₂O 3.37 м.д. 46а.

(Исследование выполнено к.х.и. Г.С.Борджиним, НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону)

5. Гетероциклизации производных *o*-фенилендиамина с циклоалканонами и хинонами в конденсированные производные хиноксалина

Широкие возможности для синтеза гетероциклических соединений открывает использование производных *o*-фенилендиамина, содержащих дополнительные реакционноспособные фрагменты. Первой из этих реакций было взаимодействие монохинонимина **48** с циклогексаноном **49**. Как и ожидалось, образующееся на первой стадии основание Шиффа **50** реагировало в снаминной форме **51**, замыкаясь в феназиновое производное **52**, дегидрирующееся в производное **53** с ди-*tert*-бутилгидроксифенильным заместителем у атома азота,:



Строение соединения **53** установлено методом РСА, который показал, что молекулы в кристалле связаны межмолекулярными водородными связями, образуемыми пространственно экранированным гидроксилом и sp^3 -атомом азота феназинового цикла (рис. 10).

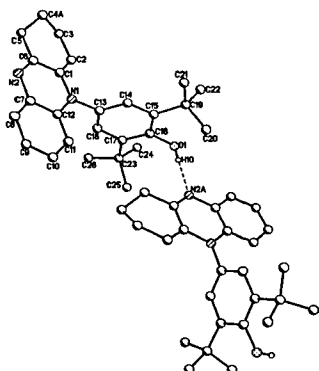
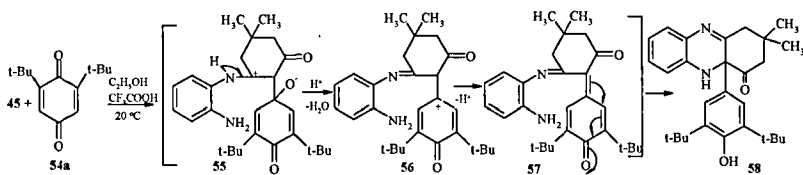


Рис. 10. Фрагмент цепочки в кристалле соединения **53** с водородной связью O(1)–H(1O)…N(2).

(Выполнено к.х.н. К.Ю.Супоницким, ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова, г. Москва)

Ту же стратегию формирования в одной молекуле необходимых для гетероциклизации *орто*-енаминного и хинониминного фрагментов, мы попытались распространить на уже содержащий енаминный фрагмент и свободную аминогруппу 3-(2-аминофениламино)-5,5-диметил-2-циклогексен-1-он **45**. Хинониминный фрагмент предполагалось ввести в эту молекулу путем конденсации с 2,6-ди-*tert*-бутил-1,4-бензохиноном. Однако, взаимодействие пошло не по аминогруппе, а по енаминному β -углеродному атому. В результате была обнаружена новая реакция, приводящая к феназину **58**, представителю ранее неизвестных производных феназинового ряда с ди-*tert*-бутилгидроксифенильным заместителем у хирального атома углерода. Предполагается, что ключевыми интермедтатами являются карбокатионы **55**, **56** и метиленхиноновое производное **57**.



Строение 4-(1,2,3,4,10,10-гексагидро-3,3-диметил-1-оксо-феназин-10а-ил)-2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол **58** (рис. 11) доказано методом рентгеноструктурного анализа.

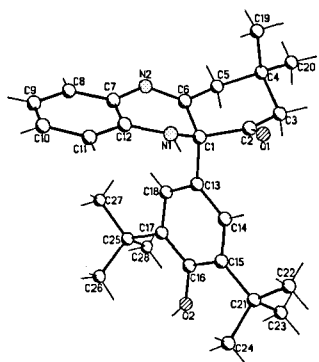


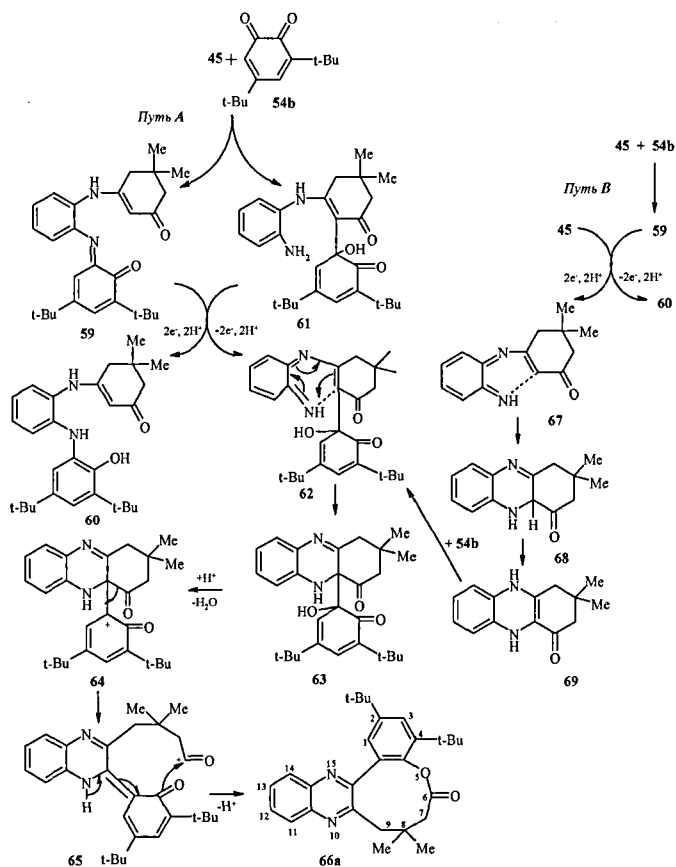
Рис. 11. Общий вид молекулы **58** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50%-ой вероятностью

(Выполнено к.х.и. К.Ю.Супоницким, ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова, г. Москва)

Замена *n*-хинона **54a** на изомерный 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинон **54b** с целью получения аналога феназина **58**, неожиданно привела к открытию нового метода синтеза оксонинов, содержащих конденсированный с 9-членным макроциклом хиноксалиновый бицикл.

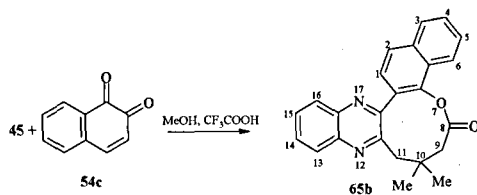
Из реакции были выделены макролактон 8,8-диметил-7,8,9-тригидро-(2,4-бис(1,1-диметилэтил)бензо)[2,3]оксонино[4,5-*b*]хиноксалин-6-он (**65a**) – продукт присоединения хинона по атому углерода енаминного фрагмента **45**, и 3-[2(2-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фениламино)]-5,5-диметил-2-циклогексен-1-он (**60**) – продукт реакции по аминогруппе. Такой состав продуктов приводит к выводу, что рассматриваемая реакция представляет собой окислительно-восстановительный процесс, роль окислителя в котором играет хинонимин **59**, промежуточный продукт образования соединения **61**.

Труднее решить, какое соединение окисляется в цепочке **45**→**66a**. Если реакции образования **65a** и **61** идут параллельно, это может быть продукт присоединения **54b** к енаминному фрагменту **45**, т.е. промежуточное соединение **61** (*путь А*). Однако окисляться может и исходное соединение **45** в промежуточный феназин **67**, который подвергается электроциклизации. Производное феназина **68** после таутомерного сдвига водорода, образует **69** и обработка последнего хиноном **54b** может давать тот же продукт присоединения **63**, что и в случае параллельных реакций (*путь В*). В обоих случаях девятичленный лактон формируется в результате разрыва С-С-связи в циклогексанановом кольце и внедрения в нее одновременно образующегося хинометидного фрагмента (промежуточные **64**, **65**).



По-видимому, нельзя исключить участие в реакции и других окислителей, кроме хинонимина **59**, например, избытка хинона или кислорода воздуха.

В реакции **45** с 1,2-нафтохиноном **54c** в тех же условиях был получен аналог **65a** – 10,10-диметил-9,10,11-тригидронафто[1,2-*b*]оксонино[4,5-*b*]хиноксалин-8-он (**65b**).



Строение соединений **65a,b** (рис. 12), а также **60** доказано рентгеноструктурным методом.

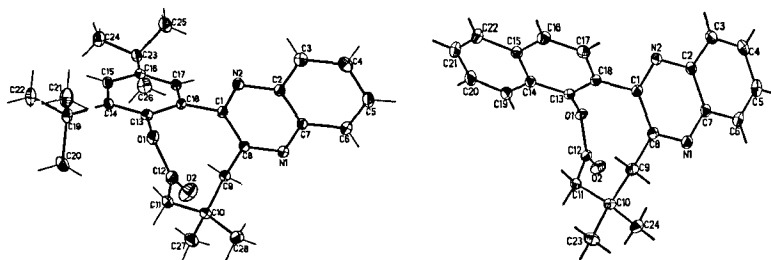


Рис. 12. Общий вид молекулы **65a** и **65b** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50%-ой вероятностью
(Выполнено к.х.н. К.Ю.Супоницким, ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова, г. Москва)

ВЫВОДЫ

1. Предложен модифицированный, удобный в препаративном отношении, вариант синтеза 13,13а-дигидро-6*H*-фталазино[1,2-*b*]хиназолин-5,8-диона и 6-амино-6,6а-дигидроиндолдо[2,1-*a*]хиназолин-5,11-диона и возможный механизм их образования.
2. Разработан новый метод синтеза 5-замещенных производных фталазино[1,2-*b*]хиназолин-8-она, исходя из *o*-ацилбензойных кислот и гидразида антралиловой кислоты.
3. Из фталевого альдегида и гидразида антралиловой кислоты получены первые представители новой конденсированной гетероциклической системы 12*H*-бензо[5,6][1,2,4]триазеино[3,4-*a*]изоиндол-5(6*H*)-она.
4. Разработаны новые методы синтеза фталимидинов, основанные на рециклизации 3-ариламинофталидов или циклизации ацилгидразонов *o*-формилбензойной кислоты при действии ацилирующих агентов.
5. Предложен новый подход к синтезу соединений, содержащих два потенциально биоактивных фрагмента - фталимидиновый и 2-аминохинолиновый, связанных амидным мостиком - аналогов двойных лекарств («*twin drugs*»).
6. Получены первые представители ранее неизвестных конденсированных пентациклических систем, содержащих сочлененные 1,4-добензодиазепиновый и изоиндолиновый фрагменты.

7. Разработаны оригинальные методы синтеза новых потенциальных биоантиоксидантов ряда тетра- и гексагидрофеназинов с пространственно-затрудненными фенольными заместителями.
8. Описан новый метод синтеза неизвестных ранее конденсированных макролактонов оксоинового ряда по реакции 3-(2-аминофениламино)-5,5-диметил-2-циклогексен-1-она с *o*-хинонами, в том числе, пространственно-затрудненными.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Л. Ю. Ухин, Л. Г. Кузьмина, Т. Н. Грибанова, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова. Гидразид антраиловой кислоты в синтезе конденсированных полициклических соединений с хинолиновыми фрагментами // Изв. АН, сер. хим. – 2008. - № 11. - С. 2294-2302.
2. Л. Ю. Ухин, Л. Г. Кузьмина, Т. Н. Грибанова, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова. Синтез и свойства новой конденсированной гетероциклической системы 12Н-бензо[5,6][1,2,4]триазепино[3,4-*a*]изоиндол-5(6Н)-она // Изв. АН, сер. хим. – 2008. - № 1. - С. 186-192.
3. Л. Ю. Ухин, К. Ю. Супоницкий, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова. Новый синтез фталимидинов // Изв. АН, сер. хим. – 2009. - № 12. – С. 2399-2407.
4. Л. Ю. Ухин, К. Ю. Супоницкий, Л. В. Белоусова, Т. Н. Грибанова. Синтез и кристаллическая структура 5(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,2,3,5-тетрагидрофеназина // Изв. АН, сер. хим. – 2009. - № 5. - С. 919-922.
5. Л. Ю. Ухин, К. Ю. Супоницкий, Т. Н. Грибанова, Л. В. Белоусова, Е. Н. Шепеленко. Синтез фталимидинов, связанных амидным мостиком с производными хинолина // Изв. АН, сер. хим. – 2010. - № 5. - С. 1000-1007.
6. Л. Ю. Ухин, Е. Н. Шепеленко, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова, Г. С. Бородкин, К. Ю. Супоницкий. Производные 2-аминотиофена в новом синтезе фталимидинов // Изв. АН, сер. хим. – 2011. - № 2. - С. 345-352.
7. Л. Ю. Ухин, К. Ю. Супоницкий, Е. Н. Шепеленко, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова, Г. С. Бородкин. Синтез и структура новой полициклической системы с 1,4-бензодиазепиновым и изоиндолиновым фрагментами // Изв. АН, сер. хим. – 2011. - № 8. – С. 1703-1707.
8. L. Yu. Ukhin, K. Yu. Suponitsky, E. N. Shepelenko, L. V. Belousova, G. S. Borodkin. Novel synthesis of oxonine derivatives from 3-[(2-aminophenyl)amino]-5,5-dimethyl-

2-cyclohexene-1-one and *o*-quinones // Tetrahedron Lett. – 2011. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.10.147.

9. Л. Ю. Ухин, К. Ю. Супоницкий, Е. Н. Шепеленко, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова, Г. С. Бородин. Синтез, структура и ЯМР спектры конденсированных систем с 1,4-дибензодиазепиновыми и изоиндолиноновыми фрагментами // Тез. докл. X Международного семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), г. Ростов-на-Дону, 2-7 марта 2010 г. – С. 193.
10. Л. Ю. Ухин, К. Ю. Супоницкий, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова. Новый подход к синтезу производных изоиндолин-1-она // Тез. докл. I Международной конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. – С. 463.
11. Л. Ю. Ухин, Е. Н. Шепеленко, Л. В. Белоусова, Ж. И. Орлова, В. А. Исаджания. Производные 2-аминотиофена в синтезе фталимидинов. // Тез. докл. X Международного семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), г. Ростов-на-Дону, 2-7 марта 2010 г. – С. 194.
12. Л. В. Белоусова, Л. Ю. Ухин, Е. Н. Шепеленко, К. Ю. Супоницкий. Синтез и структура 1*H*-3,3-диметил-2,3,4,10,10а-пентагидро-10а-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)феназин-1-она // Тез. докл. II Международной конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Железноводск, 25-30 апреля 2011 г. – С. 106.

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Формат 60x84/16. Объем 1,0 уч.-изд.-л,

Заказ № 2408. Тираж 120 экз.

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88
