



*На правах рукописи*

A handwritten signature in black ink, written in a cursive style. The signature is somewhat stylized and difficult to read, but appears to be a personal name.

**ГОЛОВЧЕНКО АЛЛА СЕРГЕЕВНА**

**СИНТЕЗ ПОЛИАДЕРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА  
ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРИМИДИНА  
С АЗО- И ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯМИ**

**02.00.03 – органическая химия**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата химических наук**

23 МАЯ 2013

**Астрахань - 2013**

A small, handwritten mark or signature in the bottom right corner of the page, consisting of a few loops and a horizontal line.

Работа выполнена в ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет»  
на кафедре химии

**Научный  
руководитель:** доктор химических наук,  
профессор  
**Аксенов Александр Викторович**

**Официальные  
оппоненты:** доктор химических наук,  
профессор  
**Великородов Анатолий Валериевич**  
(ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный универ-  
ситет», заведующий кафедрой органической и фармацев-  
тической химии)

кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
**Лукьянов Борис Сергеевич**  
(научно-исследовательский институт физической и органи-  
ческой химии ФГОУ ВПО "Южный федеральный уни-  
верситет", заместитель директора)

**Ведущая  
организация:** **ФГБУН «Институт технической химии Уральского  
отделения Российской академии наук»** (г. Пермь)

Защита диссертационной работы состоится «6» июня 2013 года в 12<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 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 «29» апреля 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук, доцент



**Шинкарь Е. В.**

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Хорошо известна роль, которую играют в современной теоретической и прикладной химии полиядерные ароматические соединения. Среди них свою нишу занимают производные пирена и его азааналоги. К таким веществам относятся некоторые красители, органические люминофоры. На основе азапиренов удалось получить ряд лекарственных препаратов, причем наиболее важное место из них занимают люминесцентные интеркаляторы. Несмотря на то, что возможно огромное количество различных структур азапиренов (порядка 300), в настоящее время синтезировано только небольшое количество их представителей. Такое положение связано с тем, что отсутствуют удобные синтетические методы их получения.

В нашей лаборатории удалось накопить значительный опыт разработки методов *пери*-аннелерования. Среди них особо представлены методы, созданные на основе ацилирования азафеналенов посредством системы реагентов 1,3,5-триазины в ПФК, которая была найдена в нашей лаборатории. С помощью этой системы реагентов удалось создать одностадийные методы *пери*-аннелирования циклов различного размера к перимидинам, другим азафеналенам, феналенам, которые легко реализуются, так как в их основе лежат простые методики, являющиеся общими для широкого спектра производных нафталина. Эта методика дала возможность разработать способы *пери*-аннелирования [с,d]пиридинового, карбоциклического, а так же пиридазинового ядра. К сожалению данный метод, как было установлено, не носит общий характер. Исходя из вышесказанного, дальнейшее развитие методологии *пери*-аннелирования, особенно пиридазинового ядра, представлялось важным. Именно решению этой проблемы посвящена диссертация.

Так, очевидно, что применение новых *N*-электрофилов, таких как диэтилазодикарбоксилат (DEAD) даст возможность ввести в *пери*-положение нафталиновой системы атом азота или фрагмент N-N. Применение таких новых реагентов открывает перспективы создания неописанных в литературе методов *пери*-аннелирования, в том числе гетероциклических фрагментов, о которых говорилось выше.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009 - 2013 годы" (грант № 2010-1.2.1-102-020-013) и при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 10-03-00193а).

**Цель работы:** разработка на основе аза- и диазасоединений методов *пери*-аннелирования пяти-, шести- и семичленных циклов, содержащих атомы азота, связанные с *пери*-положением нафталинового фрагмента.

### **Задачи исследования.**

1. Исследование поведения перимидинов, в том числе содержащих различные заместители: карбонильную или ацетаминo группу в *пери*-положении, в реакции с DEAD в ПФК;
2. Выяснение поведения перимидинов в синтетической последовательности: реакция с DEAD в ПФК - ацилирование - гетероциклизация;
3. Изучение синтетической последовательности: электрофильное аминирование азидом натрия в ПФК – реакция с гидразидами кислот;
4. Выявление возможности синтеза азепинов – производных перимидина с помощью последовательности реакции Шмидта и конденсации с карбонильными соединениями;
5. Определение возможностей создания методов *пери*-аннелирования, используя продукты азосочетания альдегидов и кетонов перимидинового ряда;
6. Установление строения синтезированных соединений.

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

Разработан метод синтеза диэтил-1-(перимидин-6(7)-ил)-1,2-гидразиндикарбоксилатов, основанный на реакции соответствующих перимидинов с диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) в полифосфорной кислоте. Эта комбинация реагентов ранее не применялась.

Показано, что данная комбинация реагентов эффективна для *пери*-аннелирования шести- и семичленных азотсодержащих гетероколец к азафеналенам. Так, при наличии в *пери*-положении перимидина карбонильной группы применение DEAD в ПФК позволяет получить 1,2,6,8-тетразапирены. В случае ацетаминoперимидинов эта система реагентов позволяет аннелировать семичленный – 1,2,4-триазепиновый цикл.

Найдена новая мультикомпонентная реакция перимидинов с 1,3,5-триазинами и диэтилазодикарбоксилатом в полифосфорной кислоте, приводящая к *пери*-аннелированию пиридазинового кольца.

Установлено, что ранее найденная в нашей лаборатории система реагентов азид натрия в ПФК является эффективной для *пери*-аннелирования пиридазинового цикла. Показано, что последовательность электрофильного аминирования перимидинов избытком азида натрия в ПФК и последующая *one pot* реакция с гидразидами кислот приводит к образованию аминoпроизводных 1,2,6,8-тетразапиренов.

Разработан метод аннелирования азепинового ядра на основе синтетической последовательности: реакция Шмидта – алкилирование карбонильными соединениями.

Показана возможность применения реакции азосочетания перимидинов для *пери*-аннелирования пяти- и шестичленных циклов. Найдено, что последовательное азосочетание карбонильных соединений перимидино-

вого ряда и восстановление цинком в уксусной кислоте приводит к 1*H*-1,5,7-триазапента[с,*d*]феналенам. Реакция продуктов азосочетания с гидразин-гидратом приводит к 1,2,6,8-тетразапиренам.

**Методология и методы.** Использовались классические методы синтетической органической химии, а также современные физико-химические методы установления структуры новых соединений.

**На защиту выносятся.**

1. Новый подход к синтезу *пери*-аннелированных гетероциклов, в основе которого лежит применение диэтилазодикарбоксилата в полифосфорной кислоте и заместителя в соседнем *пери*-положении, который может присутствовать в исходной молекуле или вводиться в ходе реакции.
2. Новый метод *пери*-аннелирования пиридазинового кольца на основе неизвестной ранее синтетической последовательности: реакция перимидинов с азидом натрия в ПФК и последующая *one pot* реакция с гидразидами кислот.
3. Метод *пери*-аннелирования азепинового ядра на основе синтетической последовательности: реакция Шмидта – алкилирование карбонильными соединениями.
4. Методы *пери*-аннелирования пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов с использованием продуктов азосочетания альдегидов и кетонов перимидинового ряда.

**Достоверность полученных результатов.** Строение полученных соединений подтверждено с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР (в том числе COSY и НМРС) и ИК-спектроскопии, данными элементного анализа, в ряде случаев встречным синтезом.

**Апробация работы.** Отдельные результаты работы докладывались на X 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), III международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста (Москва, 2010), I-ой и II-ой всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011, 2012), Второй Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» посвященной всемирному году химии и 80-летию СГУ (Железноводск, 2011), XIV-й молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2011), XV Молодежной школы - конференции по органической химии (Уфа, 2012), 54-57 научных конференциях преподавателей и студентов Ставропольского государственного университета, 2009-2012 г.г.

**Публикации**<sup>1</sup>. Основное содержание работы опубликовано в 4 статьях перечня ВАК, 1 статье в сборнике научных трудов и 9 тезисах докладов конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 122 странице, иллюстрирована 103 схемами, 13 таблицами и 4 рисунками. Библиография содержит 269 литературных ссылок.

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

## Основное содержание работы

### 1. Реакция производных перимидина с диэтилазодикарбоксилатом в полифосфорной кислоте

Арилгидразины являются широко используемыми интермедиатами в синтезе различных веществ, обладающих полезными свойствами: индолы, пиразолы и многие другие. До начала наших работ гидразины перимидинового ряда известны не были, хотя разработка метода синтеза таких соединений позволила бы получить как перимидины с гетарильным заместителем в положении б(7), так и создать новые методы *пери*-аннелирования азотсодержащих гетероколец.

Как известно, стандартным способом получения арилгидразинов является следующая синтетическая последовательность: нитрование – восстановление – диазотирование – восстановление. Эта последовательность мало подходит для синтеза гидразинов, производных перимидина **1a** из-за трудностей реализации нитрозирования соответствующих аминов (например, вследствие внутримолекулярного азосочетания по соседнему *пери*-положению), низкий выход по причине многостадийности процесса.

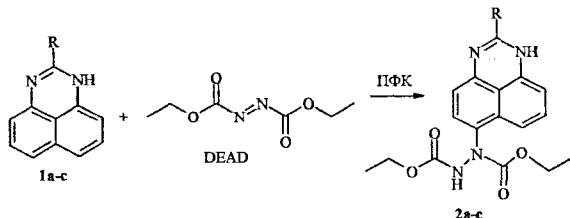
Исходя из этого было интересно снизить число стадий и разработать одно- или двухстадийный метод получения таких соединений. Как следует из литературного обзора, в последнее время были разработаны одностадийные методы получения алкил- и арилгидразинов, основанные на использовании диэтилазодикарбоксилата (DEAD). В качестве катализаторов авторы процитированных работ применяли кислоты Льюиса или Бренстеда. Исходными соединениями были не только арены, но и различные металлоорганические соединения.

---

<sup>1</sup> Автор выражает благодарность своим научным консультантам к.х.н. Ляховненко А.С. и проф. Гончарову В.И.

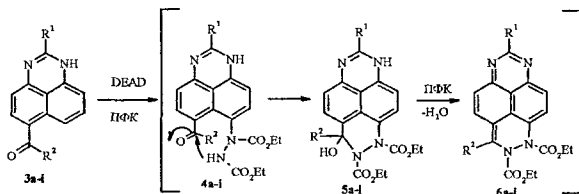
Мы решили модифицировать методологию с использованием DEAD, адаптировав её к синтезу гидразинов перимидинового ряда. Важным дополнительным требованием к методу являлась перспектива одновременного использования реакции с последующим алкилированием и ацилированием.

Таким реагентом было решено использовать DEAD в полифосфорной кислоте. Оказалось, что взаимодействие при 65-70 °С перимидинов **1 а-с** с DEAD в мольном соотношении 1:1.15 в присутствии полифосфорной кислоты, которая содержит 80% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, приводит к ранее недоступным диэтил-1-(перимидин-6(7)-ил)-1,2- гидразиндикарбоксилатам **2а-с** с выходом 36-43%.



**1, 2a:** R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph;

Далее необходимо было определить возможность протекания такой реакции при наличии карбонильной группы в *пери*-положении перимидина. В этом случае можно было ожидать, что после гидразинирования таких соединений с помощью DEAD будет происходить замыкание шестичленного гетероциклического кольца.

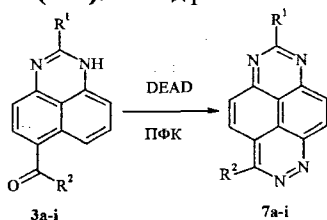


**3-6 а:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **b:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **c:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; **d:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me;  
**e:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; **f:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me; **g:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; **h:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me;  
**i:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph;

Тетрагидротетразапирины **5а-і**, которые образуются при этом, могут превращаться в дигидротетразапирины **6а-і**, теряя молекулу воды.

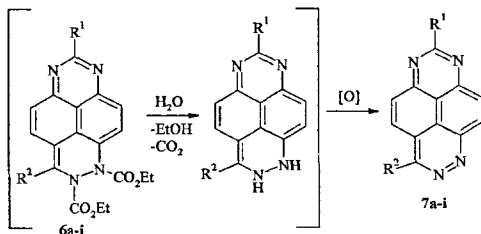
Оказалось, что реакция двукратного мольного избытка DEAD с 6(7)-формилперимидинами (**3а-с**) в полифосфорной кислоте при 80-90 °С (продолжительность реакции 3 ч) с последующим кипячением после разбавления водой с раствором фосфорной кислоты в течение 1 ч приводит к

1,2,6,8-тетраазапиренам **7a-c**. Таким же образом ведут себя 6(7)-ацетил- и 6(7)-бензоилперимидины (**3d-i**). Выход равен 32-39%.



**3, 7 a:**  $R^1 = R^2 = H$ ; **b:**  $R^1 = Me, R^2 = H$ ; **c:**  $R^1 = Ph, R^2 = H$ ; **d:**  $R^1 = H, R^2 = Me$ ;  
**e:**  $R^1 = R^2 = Me$ ; **f:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ; **g:**  $R^1 = H, R^2 = Ph$ ; **h:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ;  
**i:**  $R^1 = R^2 = Ph$ ;

Вероятно, при кипячении в воде дигидротетраазапирены **6a-i** подвергаются гидролизу и после окисляются кислородом воздуха.



**6, 7a:**  $R^1 = R^2 = H$ ; **b:**  $R^1 = Me, R^2 = H$ ; **c:**  $R^1 = Ph, R^2 = H$ ; **d:**  $R^1 = H, R^2 = Me$ ;  
**e:**  $R^1 = R^2 = Me$ ; **f:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ; **g:**  $R^1 = H, R^2 = Ph$ ; **h:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ;  
**i:**  $R^1 = R^2 = Ph$ ;

Не исключено, что в качестве окислителя выступает избыток DEAD. Такие процессы, как отмечалось в литературном обзоре, хорошо известны.

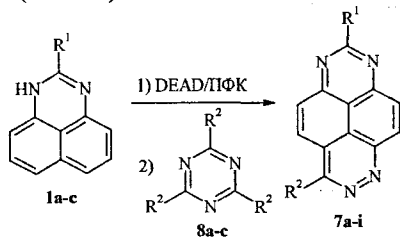
Разработанный метод оказался в целом эффективным для синтеза 1,2,6,8-тетраазапиренов **7a-i**, но у него есть существенный недостаток – необходимость предварительного формилирования или ацилирования перимидинов **1a-c**. Поэтому было принято решение разработать метод, лишённый такого недостатка.

В более ранних исследованиях было установлено, что перимидины легко реагируют с 1,3,5-триазидами **8a-c** в ПФК с образованием продуктов формилирования и ацилирования. Очевидно было предположить, что эту реакцию можно совместить с гидразинированием с помощью DEAD в ПФК.

Было установлено, что реакция перимидинов (**1a-c**) с 2-х кратным молярным избытком DEAD в полифосфорной кислоте при 65-70 °С, после-

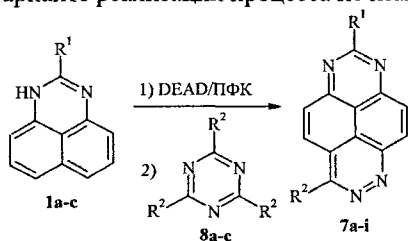


дующей one pot реакцией с 1,3,5-триазидами **8a-c** при температуре 100–110 °С приводит к образованию 1,2,6,8-тетраазапиренов **7a-i** с удовлетворительными выходами (38-52%).



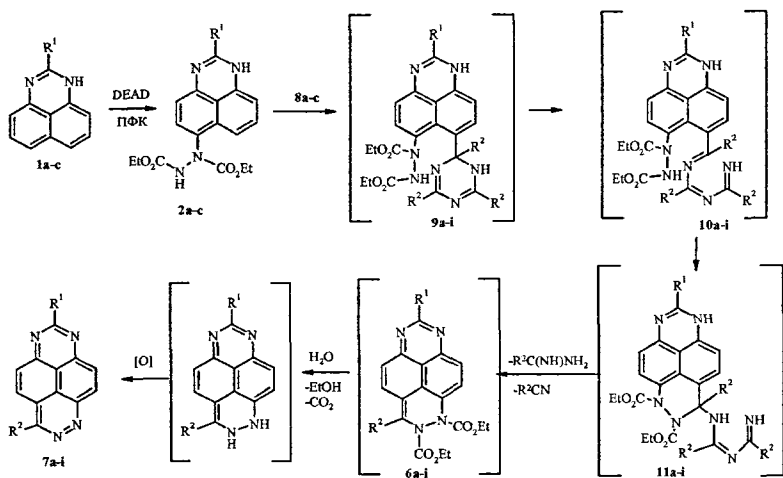
**1a:** R<sup>1</sup> = H; **b:** R<sup>1</sup> = Me; **c:** R<sup>1</sup> = Ph;  
**7a:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **b:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **c:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; **d:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me;  
**e:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; **f:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me; **g:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; **h:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me;  
**i:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph; **8a:** R<sup>2</sup> = H; **b:** R<sup>2</sup> = Me; **c:** R<sup>2</sup> = Ph;

Далее мы выяснили, что превращение можно реализовать как мультикомпонентную реакцию, нагревая реакционную смесь сначала при 65-70 °С в течение 3 ч, а затем, повысив температуру до 100–110 °С - еще 5 ч. Выход при таком варианте реализации процесса не изменяется.



**1a:** R<sup>1</sup> = H; **b:** R<sup>1</sup> = Me; **c:** R<sup>1</sup> = Ph;  
**7a:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **b:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **c:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; **d:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me;  
**e:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; **f:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me; **g:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; **h:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me;  
**i:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph; **8a:** R<sup>2</sup> = H; **b:** R<sup>2</sup> = Me; **c:** R<sup>2</sup> = Ph;

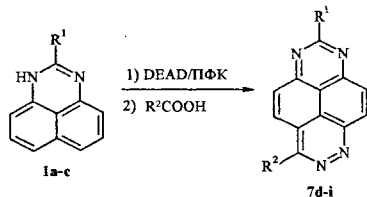
Наиболее вероятный механизм может включать образование гидразидов **2a-c**, их последующую реакцию с триазидами **8a-c** по свободному *перри*-положению. Далее происходит гетероциклизация в результате раскрытия триазинового цикла в промежуточных соединениях **9a-i** с образованием интермедиатов **10a-i**. Циклизация этих веществ дает промежуточные **11a-i**, которые, в результате потери молекулы соответствующих амидина и нитрила, образуют дигидропроизводные **6a-i**. Из этих веществ образуются тетраазапирены по схеме, описанной выше.



- 1a:**  $R^1 = H$ ; **b:**  $R^1 = Me$ ; **c:**  $R^1 = Ph$ ;  
**6, 7, 9-11a:**  $R^1 = R^2 = H$ ; **b:**  $R^1 = Me, R^2 = H$ ; **c:**  $R^1 = Ph, R^2 = H$ ; **d:**  $R^1 = H, R^2 = Me$ ;  
**e:**  $R^1 = R^2 = Me$ ; **f:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ; **g:**  $R^1 = H, R^2 = Ph$ ; **h:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ;  
**i:**  $R^1 = R^2 = Ph$ ; **8a:**  $R^2 = H$ ; **b:**  $R^2 = Me$ ; **c:**  $R^2 = Ph$ ;

Несмотря на удобство, разработанный метод также имеет один достаточно существенный недостаток – использование 1,3,5-триазинов – достаточно дорогостоящих соединений, большинство из которых коммерчески недоступны, в отличие от альтернативных ацилирующих реагентов, способных работать в ПФК, которыми являются карбоновые кислоты. Поэтому была поставлена задача разработки метода синтеза тетразапиренов **7a-i** с использованием этих соединений.

Мы показали, что реакция перимидинов (**1a-c**) с 2-х кратным молярным избытком DEAD в полифосфорной кислоте при 65-70 °С, последующая one pot реакция с уксусной или бензойной кислотой при температуре 110-120 °С приводит с удовлетворительным выходом (44-58%) к образованию 1,2,6,8-тетразапиренов.



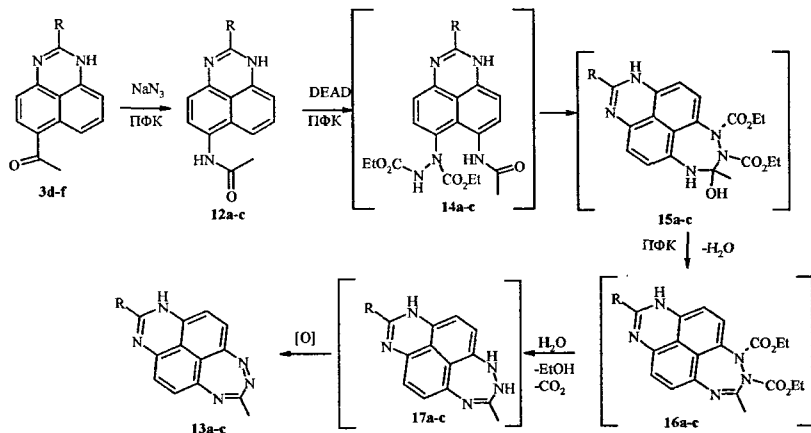
- 1a:**  $R^1 = H$ ; **b:**  $R^1 = Me$ ; **c:**  $R^1 = Ph$ ;  
**7d:**  $R^1 = H, R^2 = Me$ ; **e:**  $R^1 = R^2 = Me$ ; **f:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ; **g:**  $R^1 = H, R^2 = Ph$ ;  
**h:**  $R^1 = Ph, R^2 = Me$ ; **i:**  $R^1 = R^2 = Ph$ ; **8a:**  $R^2 = H$ ; **b:**  $R^2 = Me$ ; **c:**  $R^2 = Ph$ ;

Реакция с карбоновыми кислотами протекает так же как с 1,3,5-триазидами по аналогичному механизму. Этот механизм включает образование гидразинов **2a-c**, последующую реакцию этих соединений с карбоновыми кислотами по свободному *peri*-положению. Циклизация промежуточно образующихся кетонов и последующая дегидратация приводит к дигидропроизводным **6d-i**, которые образуют тетраазапирены **6d-i** путем гидролиза и последующего окисления, как описано выше.

Многие производные азепинов, как известно, обладают высокой биологической активностью. В тоже время триазепины, конденсированные с азафеналенами, являющиеся аналогами природных соединений, например, плеадиена, оставались, до начала наших работ неизвестными.

Выше было показано, что реакция замыкания шестичленного пиридазинового ядра реализуются как тандем: электрофильное гидразинирование перимидинов DEAD в ПФК - конденсация по карбонильной группе с образованием энгидразонов (тетрагидропроизводных 1,2,6,8-тетраазапирена **6a-i**). Мы предположили, что если увеличить длину линкера, связывающего *peri*-положение с карбонильной группой, то используя этот подход, можно будет разработать методы *peri*-аннелирования циклов большего размера, чем шестичленный. Например, если в качестве линкера использовать аминогруппу, то можно получить 1,2,4-триазепины **12a-c**.

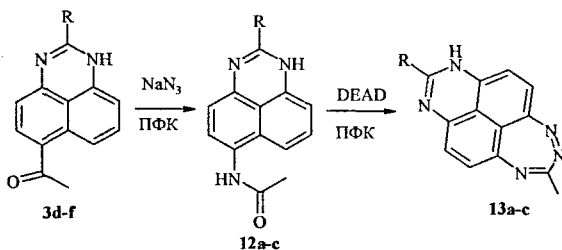
Ранее, было показано, что ацетилперимидины **3d-f** легко вступают в реакцию Шмидта с азидом натрия в ПФК, образуя ацетамиды **13a-c**. Именно это превращение и стало основой этой части работы и использовалось при создании необходимого линкера.



3d, 12-17a: R = H; 3e, 12-17b: R = Me; 3f, 12-17c: R = Ph;

Последующие превращения аналогичны приведённым на схемах образования 1,2,6,8-тетраазапиренов 7а-і. В результате реакции Шмидта образуются ацетамиды 12а-с, которые реагируют с DEAD с образованием гидразинов 14а-с. Последние способны внутримолекулярно ацилироваться. Последующий гидролиз и окисление дают искомые полициклические соединения 13а-с.

Оказалось, что реакция ацетилперимидина 3д с 1.05-кратным избытком азидата натрия в ПФК с 87%-ным содержанием P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и далее с 2-кратным избытком DEAD приводит к 1,2,4-триазепину 13а-с с выходом 43-47%

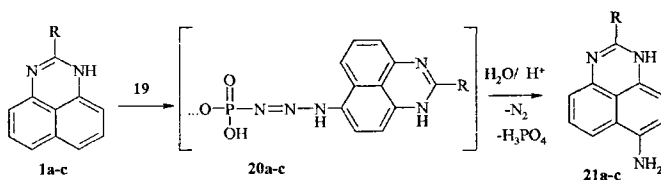
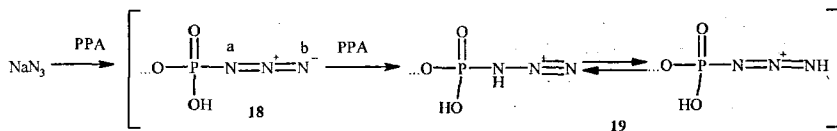


3d, 12, 13a: R = H; 3e, 12, 13b: R = Me; 3f, 12, 13c: R = Ph;

Таким образом, нам удалось разработать эффективный метод синтеза гидразинов перимидинового ряда 2а-с. На его основе удалось разработать ряд подходов к *пери*-аннелированию пиридазинового ядра к перимидинам, которые включают гидразинирование альдегидов и кетонов перимидинового ряда, последовательность реакций перимидинов с DEAD и 1,3,5-триазидами или карбоновыми кислотами в ПФК. Был разработан подход к синтезу 1,2,4-триазепинов перимидинового ряда на основе последовательности: реакция Шмидта - реакция с DEAD в ПФК.

## 2. Синтезы на основе реакций производных перимидина с азидом натрия в полифосфорной кислоте

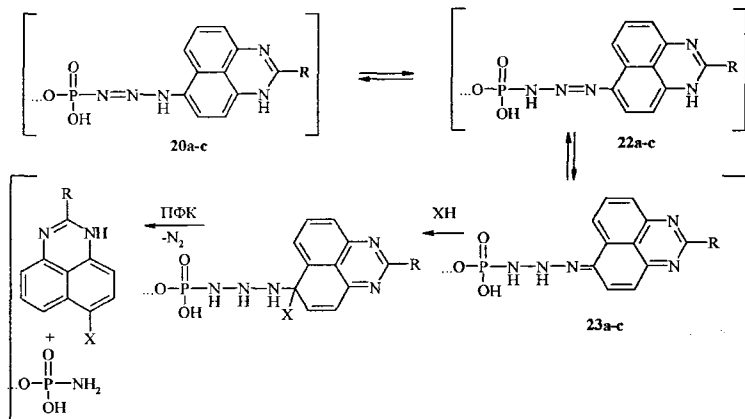
Ранее в нашей лаборатории для перимидинов был разработан метод прямого электрофильного аминирования азидом натрия в ПФК. Предложен механизм этого превращения, который включал образование азида ПФК 18, его протонирование и последующее азосочетание с перимидинами 1а-с. В результате чего образуются промежуточные соединения 20а-с, подвергающиеся гидролизу с получением соединений 21а-с.



1, 20, 21a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph;

Было показано, что такие промежуточные соединения могут вступать в реакции с различными электрофильными реагентами, в том числе ацилирующими, давая продукты *peri*-аннелирования пяти- и шестичленных циклов, в зависимости от расположения электрофильного центра относительно *peri*-положения, по которому происходит сочетание.

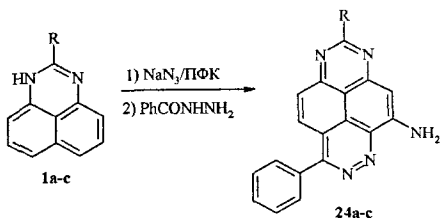
Мы предположили, что вследствие таутомерии, приведенной на схеме ниже, соединения 20a-c могут вступать в реакции не только с электрофильными, но и нуклеофильными реагентами.



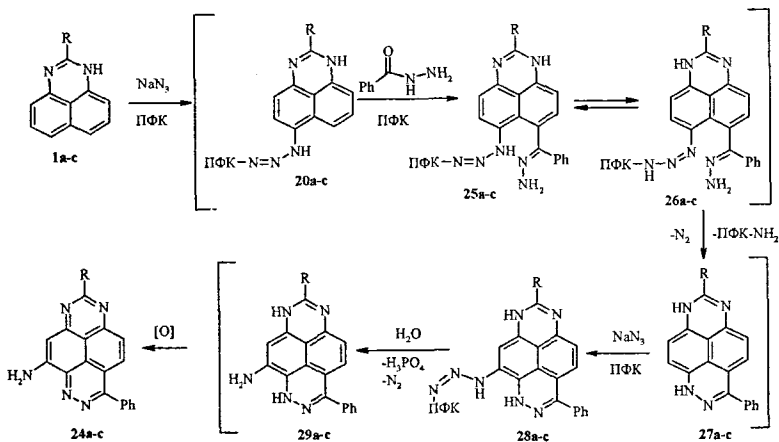
20, 22, 23a: R = H; b: R = Me; c: R = Ph;

Это предположение было решено использовать для разработки метода синтеза 1,2,6,8-тетразапиренов 7. Для этого необходим был реагент с С-электрофильным и N-нуклеофильным центром. В качестве такого реагента решено было использовать бензоилгидразин.

Оказалось, что в реакции соответствующего перимидина **1a-c** с  $\text{NaN}_3$  в мольном соотношении 1 : 3 в ПФК при 70-80 °С и далее с эквимольным с перимидинами количеством бензоилгидразина при 125-135 °С неожиданно образуются ранее неизвестные 10-амино-1,2,6,8-тетразапирены (**24a-c**) с выходом 34-41%.



Для данного превращения можно представить вероятный механизм, который приведен на схеме:

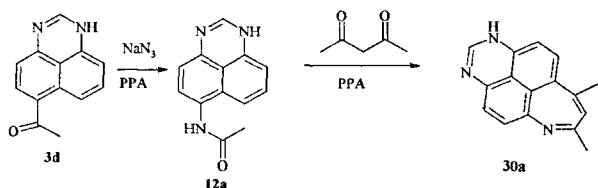


Согласно этому механизму, реакция включает ацилирование **20a-c** бензоилгидразином с образованием соединений **25a-c**, находящихся в равновесии с **26a-c**. Последние, посредством внутримолекулярного нуклеофильного замещения, превращаются в 1,8-дигидро-1,2,6,8-тетразапирены **27a-c**. Эти соединения аминируются по механизму, аналогичному для аминирования перимидинов, образуя амины **24a-c** после гидролиза и окисления, вероятно кислородом воздуха, дигидропроизводных **29a-c**. В пользу этого механизма говорит тот факт, что при уменьшении времени реакции наряду с аминотетразапиренами **24a-c** могут быть выделены соответствующие тетразапирены **7g-i**.

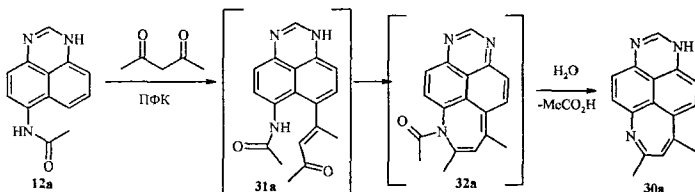
Как отмечалось выше, триазепины – производные азафеналенов, являются аналогами природного соединения плеадиена. Сказанное относится и к подобным азепинам, которые до начала наших работ оставались практически неизвестными.

Очевидным путем синтеза таких соединений в ряду перимидина является реакция amino- (21) или ацетаминоперимидинов **12a-c** с 1,3-дикарбонильными соединениями.

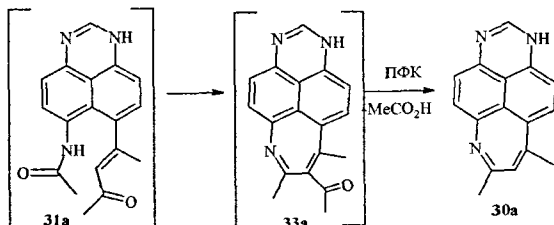
Это дало повод изучить синтетическую последовательность: реакция Шмидта – алкилирование карбонильными соединениями. Оказалось, что реакция ацетилперимидина **3d** с практически эквимольным количеством азид натрия в ПФК с 87%-ным содержанием  $P_2O_5$  и далее с 1.2-кратным молярным избытком ацетилацетона, как и ожидалось, приводит к азепину **30a** с выходом 51%.



Образование соединения **30a** включает, вероятно, конденсацию ацетаминоперимидина **12a** с ацетилацетоном и затем дезацилирование соединения **32a** в результате гидролиза.

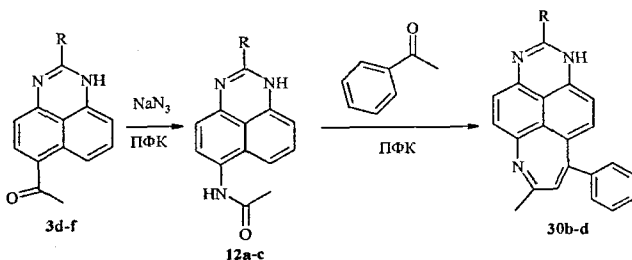


Нам показался возможным и альтернативный механизм, а именно внутримолекулярная реакция Вильсмайеровского типа промежуточного **31a** и расщепление кетона **33a** ПФК. Примеры дезацилирования подобных кетонов в ПФК хорошо известны в литературе.



Если наши предположения о механизме являются правильными, то реакцию можно реализовать не только с 1,3-дикарбонильными соединениями, но и с другими кетонами, например, ацетофеноном.

Подтверждением правильности наших предположений явилось то, что, реакция ацилперимидина **3d-f** с практически эквимолярным количеством азид натрия в ПФК с 87%-ным содержанием  $P_2O_5$  при 60-70 °С и далее с 1.2-кратным избытком ацетофенона при 110-120 °С приводит к азапинам **30b-d** с выходом 48-61%.



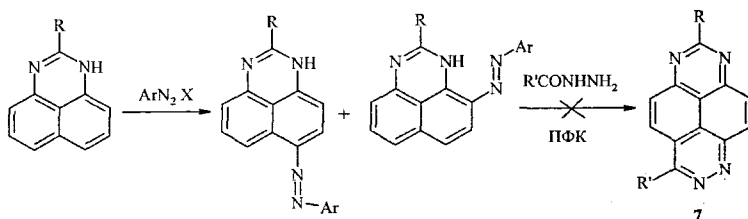
**3d, 12a, 30b:** R = H; **3e, 12b, 30c:** R = Me; **3f, 12c, 30d:** R = Ph;

Таким образом, результаты, полученные при выполнении этой части работы, позволяют продемонстрировать новые подходы к *пери*-аннелированию пиридазинового и азапинового ядра на основе реакций производных перимидина с азидом натрия. При аннелировании пиридазинового ядра наряду с *пери*-аннелированием происходит аминирование.

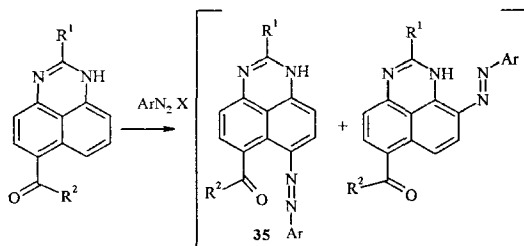


### 3. *пер*-Аннелирование на основе азосочетания с участием альдегидов и кетонов перимидинового ряда

Как было показано в предыдущем разделе, азосочетание с использованием системы реагентов  $\text{NaN}_3/\text{ПФК}$  приводит к аминопроизводным 1,2,6,8-тетраазапиренов, но не позволяет получить такие соединения без аминогруппы. Важным синтетическим подходом, позволяющим вводить азотсодержащую функцию в ароматические соединения, является реакция азосочетания с участием ароматических диазосоединений. Поэтому следующая часть нашей работы была посвящена исследованию синтетического потенциала продуктов азосочетания перимидинов. Известно, что азосочетание перимидинов протекает неселективно и приводит к смеси 6(7)- и 4(9)-изомеров с преобладанием первых.



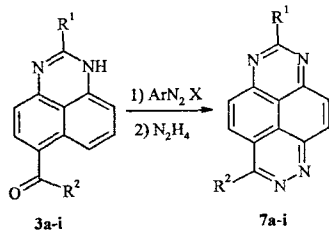
Тем не менее, эта смесь изомеров могла использоваться для получения тетраазапиренов 7, так как 4(9)-изомер не может образовывать таких соединений. В то же время продукты азосочетания перимидинов не реагируют с бензоилгидразином в ПФК даже при температуре  $150^\circ\text{C}$ . Поэтому мы решили изучить реакцию азосочетания перимидинов при наличии в одном из *пер*-положений карбонильной группы.



Оказалось, что формил-, ацетил- и бензоилперимидины вступают в реакцию азосочетания, образуя смесь 6(7)- и 4(9)-изомеров с преобладанием первых.

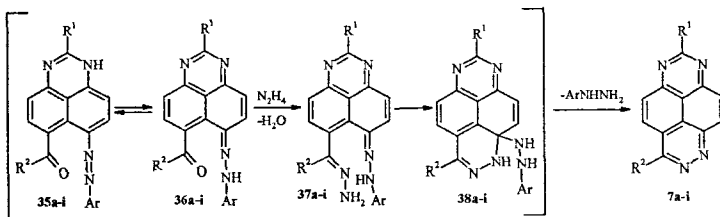
Можно было предположить, что получаемую смесь можно использовать для получения тетраазапиренов **7**, предварительно не разделяя. Для удобства разделения смеси в качестве диазосоединения использовались производные сульфоновой кислоты.

Мы выяснили, что реакция соответствующего 6(7)-формил(бензоил)перимидина **3a-i**, с 1.5 мольным избытком диазобензолсульфокислоты в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с последующим добавлением 10-ти кратного мольного избытка гидразин-гидрата и кипячением в течение 8 ч приводит к образованию 1,2,6,8- тетраазапиренов **7a-i** с выходом 32-41%.



**3,7a:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ; **b:**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **c:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **d:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  
**e:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ; **f:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ; **g:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ; **h:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  
**i:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ; **8a:**  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **b:**  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ; **c:**  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ;  $\text{Ar} = 4\text{-O}_3\text{SC}_6\text{H}_4$

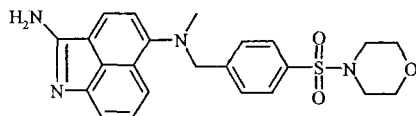
Реакция промежуточных соединений **35a-i**, вероятно, протекает следующим образом:



**7, 35-38a:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ; **b:**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **c:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **d:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  
**e:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ; **f:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ; **g:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ; **h:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  
**i:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ; **8a:**  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **b:**  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ; **c:**  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ;  $\text{Ar} = 4\text{-O}_3\text{SC}_6\text{H}_4$ ;

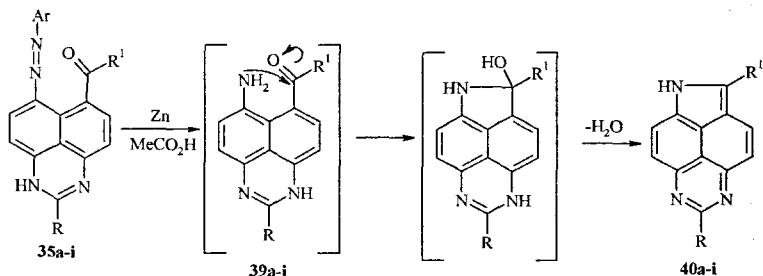
Многие производные индола, безусловно, являются веществами, обладающими высокой биологической активностью, поэтому их значение трудно переоценить. Это в полной мере относится и к бенз[с,д]индолам.

Их близость строения с алкалоидами индольного ряда, а также обладающими высокой противоопухолевой активностью пирролохинолинами делает эти вещества перспективными для поиска новых препаратов. Среди таких веществ уже удалось найти эффективные ингибиторы тимидилат синтеза. Это препарат AG 331.



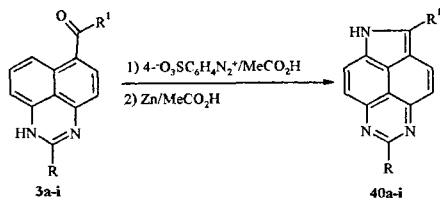
Glucuronate (AG 331)

Поэтому в последней части работы, мы изучили возможность применения продуктов азосочетания **35a-i** для получения таких соединений. Известно, что провести замену азогруппы на аминогруппу можно, осуществив восстановление, например, цинком в уксусной кислоте. Тогда образующиеся в результате этой реакции аминокарбонильные соединения **39a-i** в результате внутримолекулярной конденсации аминогруппы по карбонильной образуют 1*H*-1,5,7- триазациклопента[*c,d*]феналены **40a-i**:



**35, 39, 40a:** R = R<sup>1</sup> = H; **b:** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **c:** R = Ph, R<sup>1</sup> = H; **d:** R = H, R<sup>1</sup> = Me;  
**e:** R = R<sup>1</sup> = Me; **f:** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; **g:** R = H, R<sup>1</sup> = Ph; **h:** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph;  
**i:** R = R<sup>1</sup> = Ph;

Действительно, реакция соответствующего 6(7)-формил(бензоил) пиримидина **3a-i**, с 1.5 ммольным избытком диазобензолсульфокислоты в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с дальнейшим прибавлением пятикратного молярного избытка цинковой пыли в расчете на исходное соединение **3a-i** при кипячении в течение 1 ч приводит к 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]феналенам **40a-i** с выходом 34-47%:



40a: R = R<sup>1</sup> = H; b: R = Me, R<sup>1</sup> = H; c: R = Ph, R<sup>1</sup> = H; d: R = H, R<sup>1</sup> = Me;  
 e: R = R<sup>1</sup> = Me; f: R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; g: R = H, R<sup>1</sup> = Ph; h: R = Me, R<sup>1</sup> = Ph;  
 i: R = R<sup>1</sup> = Ph;

Таким образом, на основе реакции азосочетания перимидинов были разработаны методы синтеза 1,2,6,8-тетразапиренов и 1*H*-1,5,7-триаза-циклопента[с, d]феналенов.

\*\*\*

На примере перимидинов в ходе выполнения работы показана эффективность использования различных азосоединений, а именно: диэтилазодикарбоксилата в полифосфорной кислоте, азида полифосфорной кислоты в комбинации с гидразидами кислот и продуктов азосочетания альдегидов и кетонов перимидинового ряда при создании методов *пери*-аннелирования пяти-, шести- и семичленных циклов.

Диэтилазодикарбоксилат в полифосфорной кислоте оказался эффективным реагентом для *пери*-аннелирования семи- и шестичленных циклов в зависимости от длины линкера.

Азид полифосфорной кислоты позволяет аннелировать пиридазиновый цикл и вводить аминогруппу в образующийся тетразапирен.

Используя азид натрия в полифосфорной кислоте, удалось разработать метод *пери*-аннелирования семичленных циклов к перимидинам.

Применяя азосочетание альдегидов и кетонов перимидинового ряда, удалось разработать *опе роф* методы *пери*-аннелирования пяти- и шестичленных азотсодержащих циклов.

### Выводы

1. На основе реакции перимидинов с диэтилазодикарбоксилатом в полифосфорной кислоте разработан метод синтеза диэтил-1-(перимидин-6(7)-ил)-1,2-гидразиндикарбоксилатов.
2. Показана эффективность комбинации реагентов: диэтилазодикарбоксилат в полифосфорной кислоте для *пери*-аннелирования шести- и семичленных азотсодержащих гетероколец к азафеналенам, в

зависимости от заместителя в соседнем *peri*-положении. При наличии карбонильной группы образуются 1,2,6,8- тетраазапирены, в случае ацетаминоперимидинов аннелируется семичленный – 1,2,4- триазепиновый цикл.

3. Найдена новая мультикомпонентная реакция перимидинов с 1,3,5- триазидами и диэтилазодикарбоксилатом в полифосфорной кислоте, приводящая к *peri*-аннелированию пиридазинового кольца.
4. Установлена эффективность системы реагентов - азид натрия в ПФК для *peri*-аннелирования пиридазинового цикла. Показано, что последовательность электрофильного аминирования перимидинов избытком азидата натрия в ПФК и последующая *one pot* реакция с гидразидами кислот приводит к образованию 10-амино-1,2,6,8-тетраазапиренов.
5. Разработан метод *peri*-аннелирования азепинового ядра на основе синтетической последовательности: реакция Шмидта – алкилирование кетонами.
6. Показано, что последовательное азосочетание карбонильных соединений перимидинового ряда и восстановление цинком в уксусной кислоте приводит к 1*H*-1,5,7-триазацклопента[*c,d*]феналенам.
7. Установлено, что последовательное азосочетание карбонильных соединений перимидинового ряда и реакция с гидразин-гидратом приводит к 1,2,6,8-тетраазапиренам.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

*Статьи в журнале перечня ВАК.*

1. Ляховненко, А. С. Необычная реакция 1*H*-перимидинов с азидом натрия и бензоилгидразином в полифосфорной кислоте. / А.С. Ляховненко, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров, И.В. Аксенова, А.В. Аксенов // ХТС. – 2012. – № 8. – С. 1366.

2. Колесникова (Головченко), А. С. Синтез диэтил-1-(перимидин-6(7)-ил)-1,2- гидразиндикарбоксилатов. / А.С. Колесникова (Головченко), А.М. Жиров, И.В. Аксенова, А.С. Ляховненко, А.В. Аксенов // ХТС. – 2012. – № 9. – С. 1513.

3. Ляховненко, А.С. Новый *one pot* метод синтеза 1*H*-1,5,7-триазацклопента[*c,d*]феналенов. / А.С. Ляховненко, Н.А. Аксенов, А.С. Колесникова (Головченко), И.В. Аксенова, А.В. Аксенов // Известия РАН. Серия «Химическая» – 2013. – № 3. – С. 854-855.

4. Жиров, А.М. Синтез 1,2,6,8-тетраазапиренов на реакции альдегидов и кетонов 1*H*-перимидинового ряда с диэтилазодикарбоксилатом в ПФК /

А.М. Жиров, А.С. Колесникова (Головченко), И.В. Аксенова, А.С. Ляховненко, А.В. Аксенов // Известия РАН. Серия «Химическая» – 2013. – № 4. – С. 1125-1126

*Статьи в сборниках и тезисы докладов.*

5. Ляховненко, А. С. Синтез азепинов перимидинового ряда на основе реакции Шмидта. / А.С. Ляховненко, А.В. Аксенов, А.С. Колесникова (Головченко)// Материалы X международного семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) – Ростов-на-Дону: ЮФУ, – 2010. – С. 67.

6. Аксенов, А.В. Реакция Шмидта в синтезе азепинов перимидинового ряда. / А.В. Аксенов, А.С. Ляховненко, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров // Сборник статей II –й международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», Т. 1, «Органическая химия и гетерогенные процессы», Пермь: ПС «Гармония», – 2010. – С. 239-240.

7. Колесникова (Головченко), А.С. Синтез производных 1,2,6,8-тетраазапиренов с помощью азид натрия и гидразидов кислот в ПФК. / А.С. Колесникова (Головченко), А.С. Ляховненко, В.И. Гончаров, А.В. Аксенов // Тезисы докладов международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry» – Мисхор, – 2010. – С. 189.

8. Ляховненко, А.С. Синтез производных 1,2,6,8-тетраазапирена с использованием гидразидов кислот в ПФК. / А.С. Ляховненко, А.В. Аксенов, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров // Сборник тезисов докладов III международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста, – М: МГУ. – 2010. – С 128.

9. Ляховненко, А.С. Синтезы на основе реакции перимидинов с азидакарбонovým эфиром в ПФК. / А.С. Ляховненко, А.В. Аксенов, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров // Успехи синтеза и комплексообразования: Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной всемирному году химии. – М: РУДН. – 2011. – С. 177.

10. Аксенов, А.В. Аннелирование пиридазинового ядра к перимидинам с помощью азидакарбонového эфира в полифосфорной кислоте. / А.В. Аксенов, А.С. Ляховненко, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров, И.В. Аксенова // Новые направления в химии гетероциклических соединений Вторая Международная научная конференция. – Ставрополь: Графа, – 2011. – С. 166.

11. Аксенов, А. В. Новый метод *peri*-аннелирования пиридазинового ядра к перимидинам. / А.В. Аксенов, А.С. Ляховненко, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров // Тезисы докладов XIV молодежной конференции по органической химии, Екатеринбург: ИОС РАН. – 2011. – С. 78.

12. Жиров, А.М. Новый метод синтеза гидразинов перимидинового ряда и их реакция с 1,3,5-триазином. / А.М. Жиров, А.В. Аксенов, А.С. Колесникова (Головченко), И.В. Аксенова // Успехи синтеза и комплексобразования: Тезисы докладов II-й Всероссийской научной конференции с международным участием. 23-27 апреля 2012 г. Ч. 1. Секция «Органическая химия» – М: РУДН, – 2012. – С. 113.

13. Жиров, А.М. Азидкарбонный эфир в синтезе полиядерных соединений. / А.М. Жиров, А.С. Колесникова (Головченко), А.В. Аксенов, И.В. Аксенова // Тезисы докладов XV Молодежной школы - конференции по органической химии. – Уфа: Гилем, – 2012. – С. 133.

14. Жиров, А.М. Синтез гидразинов перимидинового ряда и 1,2,6,8-тетраазапиренов на основе реакции перимидинов с азидкарбонным эфиром. / А.М. Жиров, А.В. Аксенов, А.С. Колесникова (Головченко), В.И. Гончаров // Тезисы докладов Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология», – Екатеринбург: УрФУ. – 2012. – С. 29.



**Головченко Алла Сергеевна**

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

---

Подписано в печать 27.04.13

Формат 60x84 1/16

Усл.печ.л. 1,4

Уч.-изд.л. 1,16

Бумага офсетная

Тираж 100 экз.

Заказ 323

---

Отпечатано в полном соответствии  
с качеством предоставленного электронного оригинала-макета  
в ООО «Ветеран»