

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы.

Синтез гетероциклов с участием функционально замещенных ацетиленов – актуальная и интенсивно развивающаяся область органической химии. Синтетический потенциал этих соединений обусловлен возможностью конструирования на их основе самых разнообразных гетероциклических систем в реакциях циклизации, циклоконденсации и циклоприсоединения. Гетероциклизация 2-этинилзамещенных функционализированных ароматических и гетероароматических соединений приобретает все более возрастающее значение как метод синтеза конденсированных полиядерных гетероциклов, которые трудно получить другими методами. В отличие от моноацетиленов, известны лишь немногочисленные примеры реакций гетероциклизации с участием функциональных производных диенов, это обусловлено их малой доступностью. Поэтому представляется достаточно актуальным разработка методов синтеза функционализированных диацетиленовых соединений и исследование общих закономерностей циклизации с их участием, как для разработки новых синтетических подходов к получению моно- и полиэтинилзамещенных гетероциклов, так и для выявления корреляции структура – свойства. На основе таких производных можно изучать закономерности реакций внутримолекулярной гетероциклизации, определять влияние внутренних и внешних параметров на направление их протекания. Также представляется возможной разработка методов синтеза различных полициклических аннелированных систем с целью получения биологически активных соединений с регулярно изменяющейся структурой.

Цель диссертационной работы.

Разработка методов синтеза функционализированных диацетиленов, в первую очередь, 2-бутадиинилзамещенных ариламинов и енаминов с использованием реакции “ацетиленовой молнии” как метода получения 1,3-диенов и генерации *in situ* 1-литийо-1,3-диенов. Исследование их превращений с образованием гетероциклов, установление влияния заместителей и условий на направление протекания реакции, размер и природу образующегося гетероцикла.

Научная новизна исследования:

- впервые исследовано взаимодействие 1-литийо-1,3-диенов с различными нитрилами, определены возможности и ограничения данного подхода к синтезу 1-арил-2-бутадиниленаминов и пиридинов.
- впервые показано, что реакции Pd/Cu – катализируемого кросс-сочетания алка-1,3-диенов с арил(гетарил)иодидами проходят гладко, независимо от природы заместителя в ароматическом ядре, с образованием функционализированных 1-арил(гетарил)-1,3-диенов.
- впервые изучено поведение *орто*-алкадиинилзамещенных ариламинов в условиях реакции Рихтера, определено влияние условий реакции на направление протекания и выход образующихся гетероциклических соединений.

Практическая ценность работы.

Показано, что реакция 1-лито-1,3-динов с нитрилами, имеющими электронодонорные заместители в ароматическом ядре, является удобным методом синтеза 2,6-диарил-3-(алка-1,3-диинил)-4-(алк-2-инил)пиридинов. Разработан новый метод синтеза функционализированных 1-арил(гетарил)-1,3-динов, в том числе, 2-алкадиинилзамещенных ариламинов, поли(алкадиинил)замещенных аренов и гетаренов, основанный на использовании комбинации реакции “ацетиленовой молнии” как метода получения алка-1,3-динов с реакцией Pd/Cu–катализируемого кросс-сочетания с арил(гетарил)галогенидами. Предложен новый удобный метод синтеза 4-галоген-3-этинилзамещенных циннолинов – реакционноспособного класса соединений.

Положения выносимые на защиту:

- влияние природы нитрила на структуру и выход продуктов в реакции с 1-лито-1,3-диинами, образующимися *in situ* в реакции многопозиционной прототропной изомеризации, возможности и ограничения данного подхода к синтезу 1-арил-2-бутадииниленаминов и пиридинов.
- использование комбинации реакций “ацетиленовой молнии” с реакцией Соногаширы – как удобный метод синтеза функционализированных 1-арил(гетарил)-1,3-динов.
- реакция Рихтера в ряду *орто*-диинилзамещенных арилдиазониевых солей – как новый подход к синтезу 4-галоген-3-этинилзамещенных циннолинов.

Апробация работы.

Материал диссертации представлялся на 7 Российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликованы 2 статьи и тезисы 8 докладов.

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 143 страницах. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 99 наименований и приложения.

В литературном обзоре рассмотрены данные по использованию как моно-, так и диацетиленовых соединений в синтезе 5-ти и 6-ти членных ароматических азотистых гетероциклов.

В первом разделе второй части работы рассматриваются результаты исследования реакций 1-лито-1,3-динов с нитрилами, а также показана принципиальная возможность использования 1-арил-2-бутадииниленаминов в синтезе алкинил- и алкадиинилзамещенных гетероциклических систем. Во втором разделе обсуждаются результаты, полученные при исследовании реакции Pd/Cu–катализируемого кросс-сочетания 1,3-динов с арил(гетарил)галогенидами. Далее описываются результаты изучения реакций *орто*-алкадиинилзамещенных ариламинов. Основное внимание в этой части работы уделено исследованию их поведения в условиях реакции Рихтера.

В третьей части работы представлены методики синтезов новых соединений, их физические и спектральные характеристики.

2. Основные результаты и их обсуждение

Строение соединений синтезированных в работе устанавливалось на основании анализа данных ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, а их состав подтвержден элементным анализом.

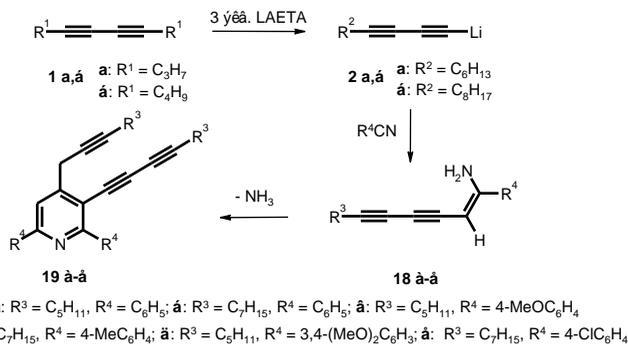
2.1. Реакции 1-литио-1,3-дииннов с нитрилами

Реакция «ацетиленовой молнии» дизамещенных диацетиленов служит не только удобным методом синтеза терминальных дииннов, но одновременно и способом генерации *in situ* 1-литио-1,3-дииннов. Их последовательные реакции с электрофильными реагентами позволяют функционализировать диацетилены, исключая стадии выделения и металлирования лабильных промежуточных соединений. Было обнаружено, что при использовании в качестве электрофильной компоненты бензонитрила вместо ожидаемого кетона был выделен 1-фенилундец-1-ен-3,5-дииниламин, содержащий первичную аминогруппу, который при хроматографировании на силикагеле или в присутствии минеральных кислот превращался в замещенный пиридин - 3-(нона-1,3-диинил)-4-(окт-2-инил)-2,6-дифенилпиридин, содержащий три тройных связи в заместителях при ароматическом ядре. Детальное исследование данной реакции, возможности использования высоко реакционноспособных эндииниламинов в процессах образования гетероциклов не проводилось.

Дизамещенные диацетилены **1a,б** были использованы в качестве исходных соединений для получения 1-литио-1,3-дииннов **2a,б** *in situ* в реакции «ацетиленовой молнии» при действии трехкратного избытка 2-аминоэтиламида лития (LAETA) в смешанном растворителе (бензол, гексан, ТГФ). Был проведен ряд экспериментов с набором нитрилов у которых нитрильная группа находится при sp^3 , sp^2 и sp гибридных углеродных атомах: бензонитрил (**4**); 4-метоксибензонитрил (**5**); 2-метилбензонитрил (**6**); 4-метилбензонитрил (**7**); пиридин-2-карбонитрил (**8**); 3,4-диметоксибензонитрил (**9**); 4-хлорбензонитрил (**10**), 4-диметиламинобензонитрил (**11**), 4-иодбензонитрил (**12**), нитрил фенилпропиновой кислоты (**13**); 4-метил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)пент-2-инилнитрил (**14**); нитрил кротоновой кислоты (**15**), *O*-тетрагидропирилацетонциангидрин (**16**); 2,3-дигидробензотиофен-2-карбонитрил (**17**). Результаты представлены на схеме 1 и в табл. 1.

На первом этапе с целью отработки и усовершенствования методики были повторены реакции 1-литиодека-1,3-диина (**2a**), 1-литиододека-1,3-диина (**2б**) с бензонитрилом, 1-литиодека-1,3-диина (**2a**) с 4-метоксибензонитрилом. В диссертационной работе Морозкиной С.Н. был использован трехкратный избыток нитрила, исходя из того, что нитрил может взаимодействовать с избытком LAETA. При воспроизведении условий реакции было обнаружено, что значительное количество нитрила возвращается из реакции. В последующих опытах количество нитрила уменьшили до 1 эквивалента по отношению к углеводороду. В этом случае нитрил реагировал полностью, что значительно упростило процедуру хроматографического выделения и привело к небольшому увеличению препаративного выхода.

Схема 1



Выделить в индивидуальном виде, как и в более ранних работах, удалось лишь эндииниламин **18a**. В отличие от опытов с 1-литодека-1,3-дином (**2a**), в реакциях 1-литодедека-1,3-диина (**2б**) с бензонитрилом при хроматографическом разделении реакционной смеси с выходом 70% был получен пиридин **19б** (опыт 2 табл. 1).

Таблица 1. Выходы эндииниламинов (18) и пиридинов (19)

№ опыта	1-лито-1,3-динн	R^4-CN	эндииниламины	пиридины
1	2a	C_6H_5	18a (78%)	
2	2б	C_6H_5	в смеси с 19б	19б (70%)
3	2a	4-MeOC ₆ H ₄	в смеси с 19в	19в (90%)
4	2б	4-MeC ₆ H ₄	-	19г (69%*)
5	2a	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	-	19д (59%*)
6	2б	4-ClC ₆ H ₄	-	19е (3%)
7	2б	4-ClC ₆ H ₄	-	19е (13%)

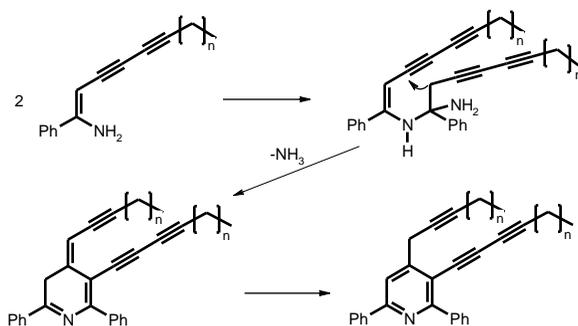
* Выход с учетом вернувшегося из реакции углеводорода

Эндииниламины **18б,в** удалось выделить лишь в смеси с продуктом циклизации, модифицировав процедуру хроматографического выделения. Во всех остальных опытах образование эндииниламинов **18г-е** зафиксировано лишь по данным спектров ЯМР и масс-спектров реакционной смеси. В реакции **2a** с 4-метоксибензонитрилом пиридин **19в** был выделен с выходом 90% (опыт 3 табл. 1). Выходы пиридинов **19г** и **19д**, полученных при взаимодействии 4-метилбензонитрила с 1-литодедека-1,3-дином (**2б**) и 3,4-диметоксибензонитрила с 1-литодека-1,3-дином (**2a**) составили 69% и 59% соответственно (опыты 4 и 5). В обоих случаях значительное количество додека-1,3-диина, 21% и 17% соответственно, было выделено из реакционной смеси. Умеренный выход в случае пиридина **19д** связан с низкой стабильностью продукта. Реакция 1-литодедека-1,3-диина (**2б**) с 4-хлорбензонитрилом при температуре от -5 до $-10^{\circ}C$ привела к образованию амида 4-хлорбензойной кислоты как основного продукта (58%), а выход пиридина **19е** составил 3% (опыт 6). Наличие акцепторного заместителя в бензольном ядре, вероятно, снижает селективность реакции ацетиленида лития с нитрилом в присутствии избытка 2-аминоэтиламида лития. Образование амида 4-

хлорбензойной кислоты можно объяснить как результат конкурентной реакции присоединения к нитрильной группе амида лития и гидролиза амидина при выделении. При понижении температуры реакции до -20°C образование амида не наблюдалось, но пиридин **19e** удалось выделить лишь с выходом 13% (опыт 7), кроме него из реакционной смеси был выделен продукт полимерного характера, в ПМР спектре которого присутствовали сигналы атомов водорода ароматических и алифатических фрагментов. Полученные результаты свидетельствуют, что при введении дополнительного электронодонорного заместителя в ароматическое ядро исходного нитрила уменьшается реакционная способность по отношению к реакциям нуклеофильного присоединения, вследствие чего реакция протекает селективно и приводит к образованию ендииниламинов. В случае наличия электроноакцепторного заместителя в молекуле бензонитрила происходит понижение селективности взаимодействия, и образуется набор побочных продуктов взаимодействия с амидом лития.

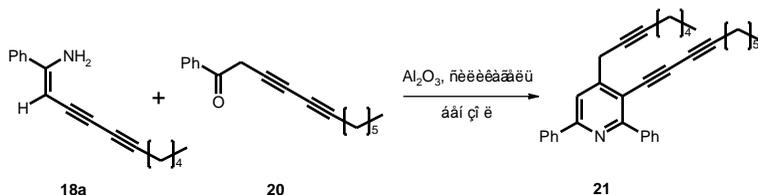
В процессе выделения или под действием следов кислоты или при хроматографировании на силикагеле ендииниламины димеризуются и претерпевают циклизацию с образованием термодинамически устойчивого производного пиридина. При этом одна молекула ендииниламина выступает в качестве C_3 , а вторая, в качестве NC_2 компоненты (схема 2).

Схема 2



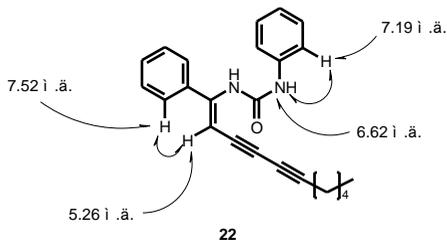
Пиридин **21**, аналогичный продуктам **196-e**, был получен с выходом 48% при конденсации ендииниламина **18a** с 1-фенилдодека-3,5-диин-1-оном (**20**).

Схема 3



Для установления конфигурации двойной связи ендииниламина **18a** в реакции с фенилизотиоцианатом был получен карбамид **22** (31%). Наряду с карбамидом **22** из

реакционной смеси был выделен также продукт циклизации – пиридин **19a** (43%). В спектрах NOESY карбамида **22** отсутствовали кросс пики между протоном при двойной связи и амидными атомами водорода. Эффект Оверхаузера (порядка 10%) наблюдался для *ortho*-протонов бензольного кольца, связанного с амидной группой, при возбуждении соответствующего амидного протона и *ortho*-протонов бензольного кольца исходного ендииниламина при возбуждено протона при двойной связи. Полученные данные свидетельствуют в пользу *Z*-конфигурации исходного ендииниламина **18a**.



Синтетическое применение реакции оказалось ограниченным. Взаимодействие ацетиленида лития **26** с 2-метилбензонитрилом, 4-диметиламинобензонитрилом, 4-иодбензонитрилом, нитрилом кротоновой кислоты, нитрилом фенилпропиновой кислоты, пиридин-2-карбонитрилом сопровождалось значительным смолообразованием; в некоторых случаях образование продуктов было зафиксировано с помощью ТСХ, но выделить и охарактеризовать их не удалось. В реакциях **26** с *O*-тетрагидропиранильным производным ацетонциангидрина и 2,3-дигидробензотиофен-2-карбонитрилом, в которых нитрильная группа находится при sp^3 гибридном атоме углерода, даже при нагревании до $65^{\circ}C$ образование продуктов не наблюдалось, исходные нитрилы и додека-1,3-диин (**36**) были выделены из реакционной смеси.

В связи с обнаруженными ограничениями в отношении нитрилов для дальнейших исследований реакций ацетиленидов лития с нитрилами был выбран диацетиленовый спирт. Работы по изомеризации диацетиленовых спиртов также проводились ранее в нашей лаборатории. Изомеризация проводилась в среде ЭДА и ТГФ. Лучшие выходы были получены при изомеризации третичных спиртов. Последовательные реакции ацетиленидов лития, образующихся при изомеризации диацетиленовых спиртов в терминальные изомеры, с электрофилами никогда ранее не исследовались.

Поскольку предполагалось использовать образующиеся ацетилениды лития в реакции с бензонитрилом, было решено провести изомеризацию спирта без использования ЭДА в качестве растворителя в условиях, аналогичных изомеризации углеводородов. Для подбора условий изомеризации в терминальный изомер в качестве объекта был выбран 2-метилдека-3,5-диин-2-ол (**23**), изомеризация которого раньше не проводилась. Во всех опытах концентрация амида составила 1.38М, соотношение амид:спирт 4:1 (один эквивалент амида использовался на образование алкоголята), температура $20-22^{\circ}C$. Данные по изомеризации представлены в табл. 2 и на схеме 4.

Схема 4

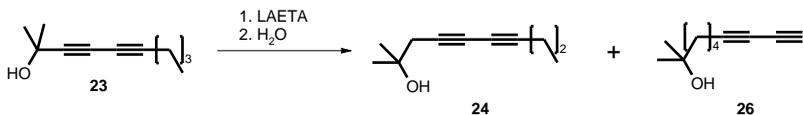


Таблица 2. Соотношение изомеров по данным ЯМР 1H

№ Опыта	Соотн. раств. ЭДА : ТГФ (мл)*	24	26
1	0:14.5	100% **	-----
2	1.58:12.82	50%	50%
3	3.16:11.24	50%	50%
4	4.74:9.66	следы	~ 100%

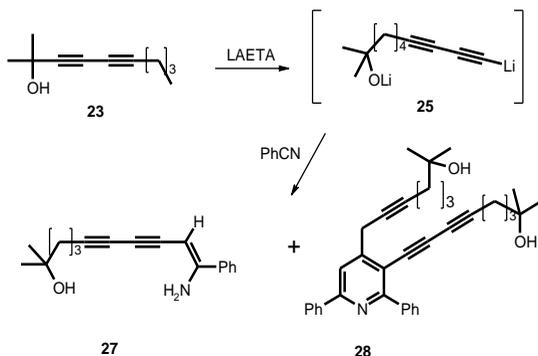
* Все реакции проведены с 5 ммоль спирта **23**, C_{LAETA}=1.38M, T=20-22°C

** Препаративный выход 24 - 86%

При проведении реакций в среде ТГФ, как оказалось, единственным продуктом является 2-метилдека-4,6-диин-2-ол (**24**) - гомопропаргильный изомер, препаративный выход которого составил 86%. При изомеризации диацетиленовых спиртов гомопропаргильный изомер как единственный продукт реакции был получен впервые. С целью получения терминального спирта было проведено несколько опытов с добавлением ЭДА как растворителя. При добавлении 12 эквивалентов ЭДА (условия опыта 4) были зафиксированы лишь следовые количества изомера **24**, основным продуктом являлся терминальный изомер.

В этих условиях изомеризация третичного диацетиленового спирта 2-метилдека-3,5-диин-2-ола (**23**) и последующая реакция полученного *in situ* 10-лито-2-метилдека-7,9-диин-2-оля лития (**25**) с бензонитрилом привела к образованию эндииниламина **27**, который был выделен с выходом 15%. Наряду с аминоспиртом **27** с выходом 5% был также выделен соответствующий пиридин **28**.

Схема 5



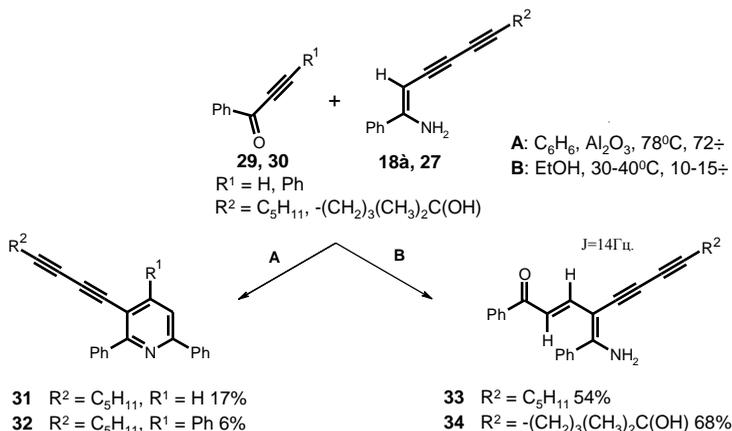
Диацетиленовые спирты являются менее устойчивыми по сравнению с углеводородами в условиях реакции изомеризации. Кроме того, ацетиленид-алкоголят терминального диацетиленового спирта сильно ассоциирован. Разбавление реакционной

смеси перед добавлением нитрила равным объемом ТГФ позволило увеличить выход эндииниламина **27** с 15% до 29%. Дальнейшее разбавление не привело к увеличению выхода.

На следующем этапе были исследованы реакции гетероциклизации полученных эндииниламинов **18a** и **27** с α -ацетиленовыми кетонами: 1-фенил-2-пропин-1-оном (**29**) и 1,3-дифенил-2-пропин-1-оном (**30**). Было обнаружено влияние условий реакции на образующиеся продукты.

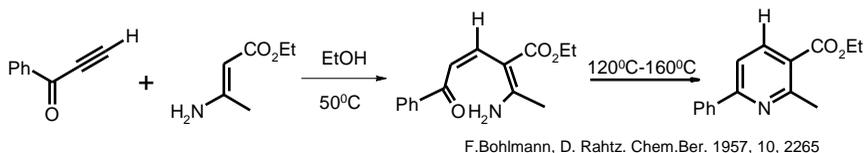
При проведении реакции в бензоле в присутствии каталитических количеств кислого Al_2O_3 и силикагеля в качестве катализаторов (схема 6), были выделены продукты конденсации – соответствующие алкинилзамещенные пиридины (**31**, **32**).

Схема 6



Синтез замещенных пиридинов, предложенный Больманом (схема 7), является наиболее близким аналогом подобной конденсации.

Схема 7



Больман в своей работе отмечал, что если тройная связь кетона дизамещенная, то образования продуктов не происходит. Оказалось, что в нашем случае наличие фенильного заместителя при тройной связи не мешает образованию пиридинового кольца.

Низкий выход пиридинов **31** (17%) и **32** (6%) предположительно обусловлен необратимой сорбцией продуктов на силикагеле и Al_2O_3 , используемых в качестве катализаторов. Были проведены опыты без использования катализаторов. В этих условиях образование продуктов не наблюдалось. При использовании соляной кислоты в качестве

катализатора реакционная смесь подвергалась сильному осмолению, выделить продукты не удалось.

Реакции ендииниламинов **18a** и **27** с 1-фенилпроп-2-ин-1-оном (**29**) в этаноле без катализаторов при небольшом нагревании привели к образованию продуктов сопряженного присоединения: (2*E*,4*Z*)-4-(α -аминобензилиден)-1-фенилтридец-2-ен-5,7-диин-1-она (**33**) и (2*E*,4*Z*)-4-(α -аминобензилиден)-12-гидрокси-12-метил-1-фенилтридец-2-ен-5,7-диин-1-она (**34**) соответственно.

Аналогичный аддукт присоединения енамина был выделен Больманом. Автор приписывал интермедиату *цис*-структуру, необходимую для дальнейшей циклизации. Нами же были сделаны выводы о *транс*-расположении протонов при двойной связи в аддуктах **33** и **34**. Константа спин-спинового взаимодействия протонов при двойной связи на основании данных ЯМР ^1H спектра составила 14.3 Гц, в случае **33**, и 14.5 Гц в случае **34**. Были предприняты попытки циклизации полученных продуктов **33** и **34** в соответствующие пиридины путем нагревания в высококипящем спирте в присутствии каталитических количеств соляной кислоты, но это привело к полному осмолению исходных аминокетонов.

Данные примеры показывают принципиальную возможность использования ендииниламинов подобного строения в синтезе алкинил- и алкадиинилзамещенных гетероциклических систем. К сожалению, из-за низких выходов препаративное значение данных реакций невелико.

2.2. Синтез и превращения *орто*-алкадиинилзамещенные арил(гетарил)аминов

Обнаружив существенные ограничения применения ендииниламинов **18** и **27** в реакциях построения гетероциклов, связанные с их низкой стабильностью и склонностью к димеризации с образованием пиридинов, мы решили обратить внимание на *орто*-алкадиинилзамещенные арил(гетарил)амины.

Эти соединения формально содержат ендииниламинный фрагмент, но двойная связь оказывается включенной в ароматическую π -систему и становится неактивной в реакциях циклизации в качестве NC_2 компоненты, что несколько снижает синтетический потенциал, но одновременно увеличивает их стабильность, кроме того, позволяет получать бензоконденсированные гетероциклы.

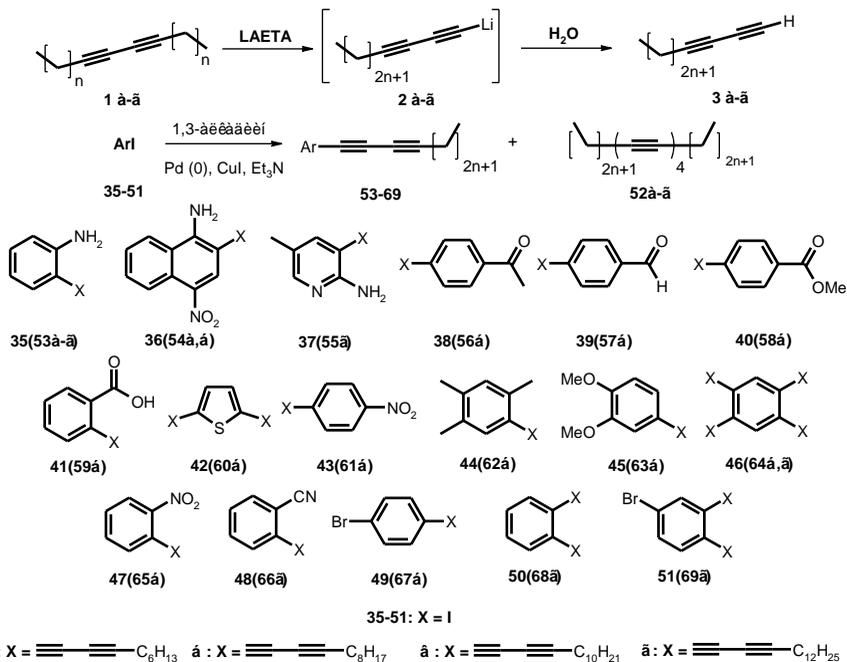
Наиболее удобным методом синтеза арилацетиленов в настоящее время является реакция Pd/Cu-катализируемого сочетания арилгалогенидов с терминальными ацетиленами – реакция Соногаширы. Примеров синтеза арилдиацетиленов с использованием данной реакции на момент начала исследования существовало лишь небольшое количество. Поэтому одной из задач данной работы была разработка метода синтеза *орто*-алкадиинилзамещенных арил(гетарил)аминов.

Метод получения *орто*-алкадиинилзамещенных арил(гетарил)аминов был разработан с использованием комбинации реакции “ацетиленовой молнии”, как метода получения алка-1,3-диенов, с реакцией Соногаширы. С хорошими выходами (70-95%) был получен ряд производных *орто*-иоданилина **53a-г**, 2-иод-4-нитро-1-нафтиламина - **54a,б** и

2-амино-3-иод-5-метилпиридина - **556** (схема 8). 2-Алкадиинилзамещенные анилины **53a-г** были выделены также в виде гидрохлоридов. Выходы гидрохлоридов несколько меньше выходов соответствующих свободных оснований и составляют 65-70%, но в этом случае не требуется хроматографического разделения. Это значительно упрощает процедуру выделения, и соединения оказываются более устойчивыми при хранении.

В дальнейшем, с целью установления влияния природы заместителя в ароматическом ядре, условий проведения и каталитической системы на выход, скорость и селективность замещения, было проведено детальное исследование данной реакции. В качестве объектов исследования были выбраны диацетиленовые углеводороды **1a-г** и арилиодиды имеющие как донорные, так и акцепторные заместители в ароматическом ядре. Были использованы каталитические системы на основе Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ в присутствии CuI, PPh₃ и Et₃N. Терминальные диацетилены (**3a-г**) были синтезированы в результате реакции "ацетиленовой молнии" из дизамещенных диацетиленов под действием 2-аминоэтиламида лития (LAETA). С целью превращения образующегося в результате реакции ацетиленид лития (**2a-г**) в терминальный диин (**3a-г**) было добавлено 3 эквивалента (по отношению к углеводороду) воды. Без дальнейшей обработки полученный раствор терминального диина использовался в реакции Pd/Cu-катализируемого сочетания с арилиодидами.

Схема 8



Все реакции проводились в атмосфере аргона при комнатной температуре или небольшом нагревании до 30-40⁰С. В первых опытах мы использовали эквивалентное

количество иодида по отношению к взятому в реакцию углеводороду. В этих условиях в реакционной смеси присутствовали непрореагировавшие иодиды и продукты окислительной димеризации терминальных диацетиленов - тетраины (**52a-r**). Последние были выделены из реакционной смеси с выходами 8-14% из расчета на взятый в реакцию углеводород. Образование подобных продуктов для моноацетиленов в условиях реакции Соногаширы, а также механизм данного превращения рассматривались в литературе. С целью увеличения выхода целевых продуктов и уменьшения выхода тетраинов были проведены опыты, в которых варьировалось соотношение диин + иодарен. Оптимальным для большинства случаев оказалось соотношение 1.25 ÷ 1, при котором удалось достичь полной конверсии исходного арилиодида и уменьшить количество тетраина до 1-4%. Исключением являлись реакции Pd/Cu–катализируемого сочетания с гексадека-1,3-дином, в которых полной конверсии иодидов удавалось достичь только при 1.5 кратном избытке углеводорода.

Первоначально синтеза проводили как “one-pot” процесс (методика А), в этом случае реакционная смесь содержит этилендиамин. Из литературы известно, что Pd(II) способен образовывать устойчивые комплексы с этилендиамином. С целью проверки влияния присутствия этилендиамина на ход реакции Pd/Cu – катализируемого сочетания с додека-1,3-дином были проведены эксперименты с предварительной обработкой реакционной смеси водой и отделением органического раствора терминального диина (методика В). В качестве модельных соединений были выбраны иодиды **35** и **39**. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние условий реакции и температуры на выход продуктов 536, 576*.

№ опыта	AgI	Время реакции	T, °C	Метод	Выход 526, %	Выход 1-арилалка-1,3-диина, %
1,2	35	12 ч	16-18	А	2-4	93-95
3	35	10 ч	40	А	4	77
4	35	6 ч	16-18	В	3	81
5	35	30 мин	40	В	2	92
6	39	12 ч	40	А	6	63
7	39	10 мин	16-18	В	2	71

* Соотношение арилиодид : диин – 1 : 1.25.

Из представленных результатов можно сделать вывод, что в опытах, где предварительно был удален этилендиамин, реакция протекала при меньших температурах и полная конверсия исходного арилиодида происходила значительно быстрее. Кроме того, наблюдалось небольшое увеличение выходов целевых 1-арилалка-1,3-динов. Несмотря на вышеизложенное, простота одnoreакторного метода делает эту методику предпочтительной для большинства арилиодидов. Однако в случае менее активных арилиодидов (содержащих несколько электронодонорных групп) и полииодаренов необходимо применение методики В.

По отработанным методикам целевые продукты - 1-арилалка-1,3-диины (**53-69**) были получены с высокими выходами (табл. 4). Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что природа заместителей в ароматическом кольце не оказывает существенного влияния на ход реакции Pd/Cu – катализируемого сочетания.

Таблица 4 Сочетание 1,3-диinov 3а-г с арилиодидами 35-51 в присутствии Pd(OAc)₂

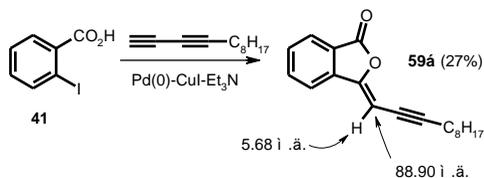
№ опыта	ArI	Продукт реакции	Методика	Соотношение ArI : 3а-г	Выход, %
1	35	53б	A	1:1	72
2	36	54а	B	1:1.25	88
3	36	54б	B	1:1.25	92
4	37	55г	B	1:1.5	67
5	38	56б	A	1:1	86
6	39	57б	A	1:1	49
7	40	58б	A	1:1	69
8	35	53б	A	1:1.25	93-95
9	35	53а	A	1:1.25	77-87
10	41	59б	B	1:1.5	27
11	42	60б	B	1:2.5	99
12	39	57б	A	1:1.25	77
13	43	61б	A	1:1.25	72
14	44	62б	B	1:1.25	99
15	45	63б	B	1:1.25	98
16*	46	64б	A	1:5	93
17	47	65б	A	1:1.25	80
18	49	67б	B	1:1.25	96
19**	49	67б	B	1:1.5	95
20	48	66г	A	1:1.5	90
21	35	53г	A	1:1.5	67
22	35	53в	B	1:1.5	72
23	46	64г	B	1:5	91
24	50	68г	B	1:1.5	84
25	51	69г	B	1:1.5	81

* Катализатор Pd(PPh₃)₄; ** катализатор PdCl₂(PPh₃)₂.

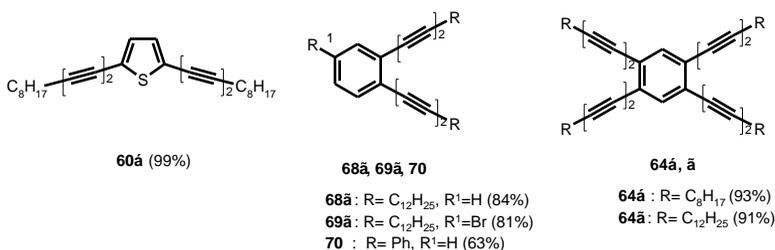
Единственным исключением являлась реакция додека-1,3-диина с 2-иодбензойной кислотой (**41**). В условиях методики **B** реакция протекала за 10 мин, но вместо ожидаемого продукта замещения из реакционной смеси было выделено соединение, которому по данным спектроскопии ЯМР была приписана структура 3-(ундец-2-инилиден)фталида (**59б**), его выход составил 27%. Также из реакции был выделен тетраин **52б** с выходом

15%. Образование **59b** является результатом последующей циклизации функциональной группы и тройной связи в условиях реакции.

Схема 9



С целью расширения применения данного подхода к синтезу поли(алкадиинил)замещенных аренов и гетаренов, была исследована реакция додека-1,3-диена с 2,5-диодтиофеном (**42**). Целевой продукт 2,5-бис(додека-1,3-диинил)тиофен (**60b**) были выделен с хорошим выходом (опыт 11, табл. 4). Также были получены *орто*-бисдиинильные производные в ряду бензола (**68g**, **69g**, **70**), и тетракисалкадиинилзамещенные бензолы (**64a, a**).



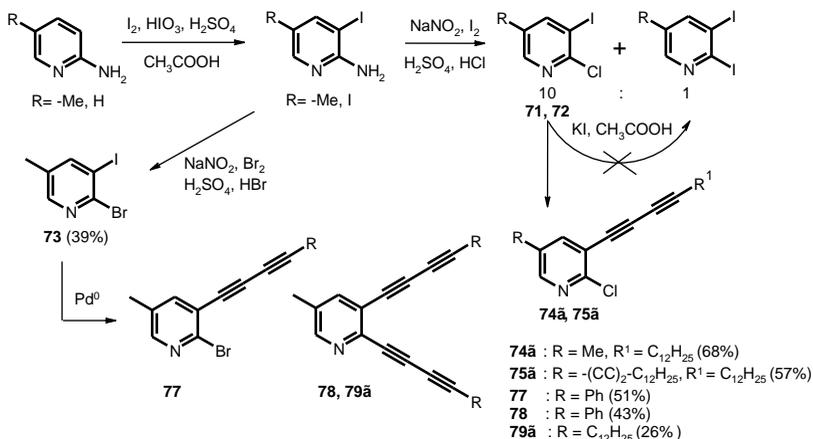
Реакции протекали быстро при комнатной температуре. Выходы варьировались в интервале 80-99%. При определении температуры плавления **64g** было отмечено, что восстановление кристаллической структуры происходит с изменением окраски от бесцветной до синей, а при растворении образца, имеющего синюю окраску, в хлористом метиле был получен ярко малиновый раствор. Все это свидетельствует об активности соединения в реакции твердофазной topoхимической полимеризации, хорошо изученной для диацетиленов.

Кроме того, были получены *виц*-бисдиинильные производные в ряду пиридина, содержащие ентетраиновый фрагмент. В качестве исходных для получения *виц*-дигалогенпроизводных пиридина (**71-73**) были выбраны 2-аминопиридин и 2-амино-5-метилпиридин (схема 10).

Из литературы известно, что реакционная способность атома галогена в замещенных пиридинах в условиях реакции Соногаширы зависит как от природы галогена, так и от его положения в пиридиновом кольце. Атомы галогена во 2-м и 4-м положениях пиридинового кольца являются более реакционноспособными, в тоже время реакционная способность убывает в ряду иод – бром – хлор. Для сравнения реакционной способности атомов галогена в зависимости от их положения в пиридиновой системе был проведен ряд

экспериментов. Кросс-сочетание 2-хлор-3-иодпиридинов **71** и **72** с алка-1,3-диинами в условиях реакции Соногаширы, даже при использовании в качестве катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и нагревании реакционной смеси до 65°C , приводит лишь к продуктам замещения иода в положениях 3 и 5 (**74г**, **75г**). При исследовании реакции Pd/Cu – катализируемого сочетания 2-бром-3-иод-5-метилпиридина (**73**) с фенилбутадином (**76**), полученным по обратной реакции Фаворского из соответствующего третичного диацетиленового спирта, было показано, что использование $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ при температуре 20°C приводит к образованию 3-диинилпроизводного (**77**). Продукты замещения как иода, так и брома (**78**, **79г**) были получены только в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ при повышении температуры до 45°C . В результате проведенных исследований изучена сравнительная реакционная способность иода в 3-м, хлора и брома во 2-м положении пиридинового цикла и возможность селективного введения бутадиинильных заместителей в пиридиновый цикл.

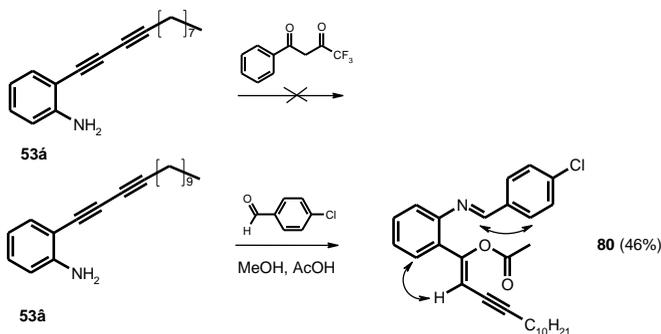
Схема 10



Таким образом, было установлено, что сочетание реакции “диацетиленовой молнии” как метода получения алка-1,3-диенов, с реакцией Соногаширы является удобным препаративным методом синтеза 1-арилалка-1,3-диенов с различными функциональными группами, в том числе и диацетиленовых производных арил(гетарил)аминов.

Для полученных на предыдущем этапе работы 2-(алка-1,3-диинил)анилинов **53а-г** были исследованы реакции конденсации с карбонильными и дикарбонильными соединениями (схема 11). В реакции **53б** с 1-фенил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионом в условиях как основного, так и кислотного катализа, при нагревании вплоть до 50°C образование продуктов не наблюдалось. Дальнейшее повышение температуры привело к резкому осмолению реакционной смеси в обоих случаях.

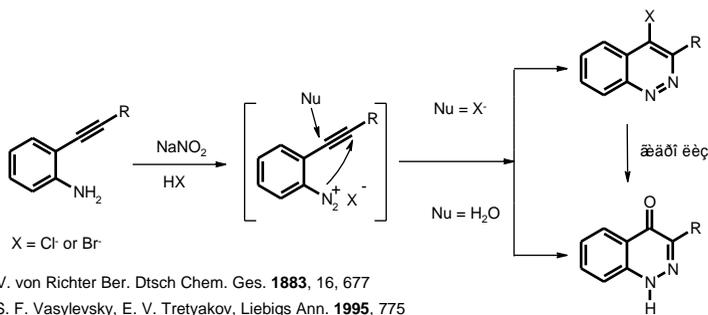
Схема 11



Реакция **53в** с 4-хлорбензальдегидом в присутствии уксусной кислоты привела к образованию продукта присоединения молекулы уксусной кислоты по тройной связи имина, полученного при взаимодействии 4-хлорбензальдегида с исходным амином.

В дальнейшем основное внимание было сфокусировано на исследовании реакции Рихтера в ряду 2-(алка-1,3-диин)анилинов.

Схема 12

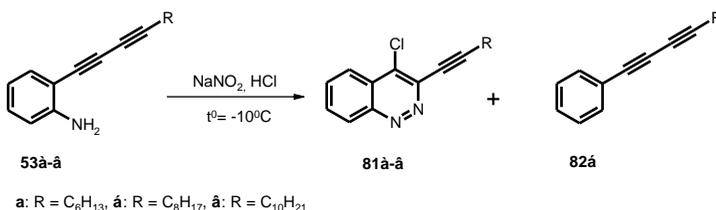


Реакция Рихтера – диазотирование ариламинов, имеющих в орто-положении ацетиленовый заместитель и последующая циклизация арилдиазониевых солей, довольно подробно изучена на примерах моноацетиленовых производных; установлено, что основными продуктами данной реакции являются 4-галогенциннолины и/или 1(Н)циннолин-4-оны. В то же время, для поиска новых подходов к синтезу конденсированных гетероциклов довольно перспективным оказывается проведение реакции Рихтера в ряду *орто*-замещенных диацетиленилариламинов. В литературе известен лишь один пример проведения данной реакции на примере диацетиленового производного анилина. Выход конечного 3-алкинил-4-галогенциннолина составил 18%. «Невнимание» к диацетиленилариламинам связано, прежде всего, с трудной доступностью исходных соединений. Поскольку разработанный метод синтеза *орто*-алкадиинилзамещенных арил(гетарил)аминов сделал доступными исходные соединения,

дальнейшей целью работы стало исследование поведения полученных производных 2-иоданилина (**53a-г**) в условиях реакции Рихтера.

На первом этапе было решено провести диазотирование **53б** в условиях, описанных в литературе: нитритом натрия в концентрированной соляной кислоте при температуре от -15°C до -5°C (схема 13 (A)). В этих условиях была получена смесь продуктов: 3-(дец-1-инил)-4-хлор-циннолина (**81б**) с выходом 23% и додека-1,3-диинилбензола (**82б**) - продукта восстановительного дезаминирования с выходом 7%. При помощи ТСХ было зафиксировано образование полярного продукта, выделить в индивидуальном виде и охарактеризовать который первоначально не удалось.

Схема 13



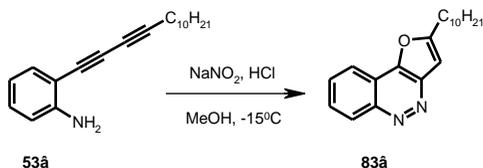
При проведении реакции в стандартных условиях (A) исходные диацетиленовые производные анилинов плохо растворимы, что значительно увеличивает время реакции и смолообразование. Для оптимизации условий были исследованы реакции диазотирования в присутствии органических растворителей.

Методика реакции была отработана в присутствии смеси - диэтиловый эфир: гексан в соотношении 1:1 (методика B). Кроме того, для уменьшения вероятности гидролиза 4-галогенциннолина была изменена процедура выделения. Реакционную смесь выливали в воду, а не в щелочной раствор, как это было описано в литературе. После проведения экстракции объединенные органические слои промывали водой или разбавленным раствором соды. В этих условиях 4-хлор-3-(дец-1-инил)циннолин (**81б**) был выделен с помощью флеш-хроматографии с выходом 54%. В дальнейшем с использованием данной методики были проведены реакции с диацетиленовыми производными анилина **53a** и **53в** (схема 13). 3-(Алк-1-инил)-4-хлорциннолины (**81a** и **81в**) были получены с выходами 29-36%.

Далее диазотирование **53в** было проведено с использованием метанола как растворителя. Процедура выделения также была модифицирована: реакцию смесь выливалась в 10% водный раствор аммиака. В этом случае как единственный был выделен продукт, образование которого было зафиксировано в предыдущих экспериментах, но выделить в индивидуальном виде и охарактеризовать его не удалось. Подробное спектральное исследование показало, что продукт имеет структуру 2-децилфуоро[3,2-с]циннолина (**83в**), его выход составил 39% (схема 14). Образование хлорциннолина или других продуктов реакции не наблюдалось. В спектре ПМР **83в** характеристичным является сигнал атома водорода в фурановом кольце - синглет 7.08 м.д., в спектре ЯМР ¹³C ему соответствует сигнал 103 м.д. Также в спектрах ¹H и ¹³C присутствовали сигналы

алкильного заместителя и циннолиновой системы. В ИК спектре **83в** отсутствовала полоса поглощения тройной связи.

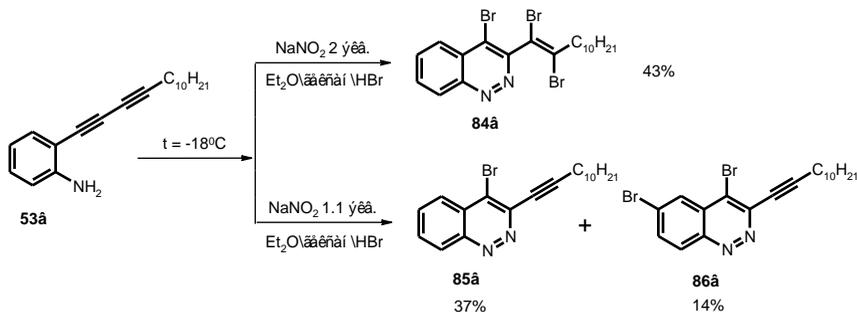
Схема 14



По всей видимости, при проведении диазотирования диацетиленового производного анилина **53в** в среде метанола образующийся первоначально 3-алкинил-4-метоксициннолин при обработке гидролизался до 3-алкинил-4-гидроксициннолина, который претерпел последующую циклизацию с участием тройной связи и соседней гидроксильной группы.

Следующим этапом было исследование реакции диазотирования в среде HBr с целью получения соответствующего 3-алкинил-4-бромциннолина, который должен в меньшей мере подвергаться гидролизу в условиях реакции, что должно было повысить его выход по сравнению с хлорциннолином. Отработанная ранее методика **В** проведения реакции в смешанном растворителе Et_2O :гексан: HBr (48%) в соотношении 1:1:6, была применена в этом случае.

Схема 15

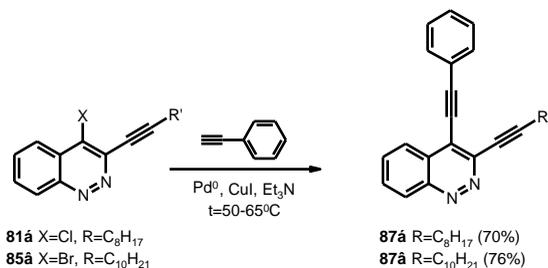


При использовании двукратного по отношению к амину избытка NaNO_2 , добавленного в твердом виде был выделен продукт, которому на основании данных ЯМР спектроскопии и элементного анализа была приписана структура 4-бром-3-(1,2-дибромдодец-1-енил)циннолина (**84в**). Молекулярный бром, образующийся при окисления бромид-иона катионом нитрозония, присоединился по тройной связи 4-бром-3-(додец-1-инил)циннолина. Принимая во внимание результаты предыдущего эксперимента, был поставлен опыт с 10% избытком NaNO_2 . По данным ТСХ реакционная смесь содержала 2 продукта. Анализ спектральных данных выделенных с помощью колоночной хроматографии продуктов показал, что основным является 4-бром-3-(додец-1-инил)циннолин (**85в**) его выход составил 37%, вторым оказался продукт замещения атома

водорода в бензольном кольце на бром – 4,6-дибром-3-(додец-1-инил)циннолин (**86в**). Его выход составил 14% (схема 15).

Была исследована реакционная способность полученных хлор(бром)алкинилциннолинов (**81б**, **85в**) в реакции Pd/Cu – катализируемого кросс-сочетания с фенилацетиленом (схема 16). Обнаружено, что при использовании Pd(OAc)₂ и PdCl₂(PPh₃)₂ в качестве катализатора хлоралкинилциннолины нереакционноспособны. Продукты кросс-сочетания удалось получить при проведении реакции в присутствии Pd(PPh₃)₄. Реакция проходит при нагревании до 65⁰С в течение 24 ч, приводя к образованию 3-(алк-1-инил)-4-(фенилэтинил)циннолинов. В этих условиях выход **87б** составил 70%. В случае 3-(дец-1-инил)-4-бромциннолина (**85в**) замещение происходило уже при 50⁰С в течение 5 часов даже при использовании PdCl₂(PPh₃)₂. Выход 3-(дец-1-инил)-4-фенилэтинилциннолина (**87в**) составил 76%.

Схема 16



Таким образом, впервые в ряду циннолинов были получены производные, содержащие эндиновый фрагмент.

4. Выводы

1. При исследовании реакции 1-литиио-1,3-дииннов, образующихся *in situ* в результате многопозиционной прототропной изомеризации диацетиленовых углеводородов и спиртов, с нитрилами установлено, что:

- в случае бензонитрилов реакция приводит к образованию малоустойчивых ендииниламинов, которые при выделении частично или полностью димеризуются и циклизуются в соответствующие 3-бутадиинил-4-этинил-2,6-бисдиарилпиридины. В случае ароматических нитрилов с донорными заместителями пиридины образуются с хорошими суммарными выходами.

- алифатические нитрилы неактивны в условиях данной реакции.

2. Структура продуктов взаимодействия 1-фенил-2-бутадииниленаминов с α -ацетиленовыми кетонами зависит от условий реакции:

- взаимодействие в бензоле в присутствии каталитических количеств кислого Al_2O_3 и силикагеля приводит к образованию этинилзамещенных пиридинов.

- в этаноле, без использования катализаторов, образуются аддукты присоединения по Михаэлю.

3. Реакция Pd/Cu-катализируемого кросс-сочетания 1,3-дииннов с арил(гетарил)иодидами проходят гладко, независимо от природы заместителя в ароматическом ядре, с образованием функционализированных 1-арил(гетарил)-1,3-дииннов. В случае 2-йодбензойной кислоты реакция сопровождается циклизацией с образованием 3-(алк-2-инилиден)фталида.

- Разработан метод синтеза 1-арил(гетарил)-1,3-дииннов, в том числе, 2-алкадиинилзамещенных ариламинов, поли(алкадиинил)замещенных аренов и гетаренов с использованием реакции “ацетиленовой молнии” как метода получения алка-1,3-дииннов.

- Изучена сравнительная реакционная способность галогенов в различных положениях пиридинового цикла в условиях Pd/Cu – катализируемого кросс-сочетания с 1,3-дииннами и показана возможность селективного введения бутадиинильных заместителей в пиридиновый цикл.

4. Основными продуктами реакции Рихтера в ряду 2-алкадиинилариламинов являются 3-алкинил-4-хлорциннолины. Наряду с ними, в зависимости от условий проведения диазотирования, образуются продукты восстановительного дезаминирования и 3-(алк-1-инил)-4-гидроксициннолины, претерпевающие в условиях реакции циклизацию в 2-алкилфуоро[3,2-*c*]циннолины. При диазотировании 2-алкадииниланилинов в среде HBr, наряду с 3-алкинил-4-бромциннолинами возможно образование продуктов их бромирования как по тройной связи, так и в бензольное ядро.

5. 3-Алкинил-4-хлорциннолины менее реакционноспособны в реакции Соногаширы по сравнению с 3-алкинил-4-бромциннолинами. Взаимодействие 3-алкинил-4-хлорциннолинов с терминальными ацетиленами проходит только при использовании Pd(PPh₃)₄ и длительном нагревании. В результате реакций впервые в ряду циннолинов получены производные, содержащие ендиновый фрагмент.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

1. *И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов, О.В. Виноградова, С.Ф. Василевский.* «Реакции «ацетиленовой молнии» и Pd-Cu катализируемого кросс-сочетания в синтезе вицинальных алка-1,3-диинилариламинов и аминопиридинов». // *ЖОрХ.* – **2003.** – т.39, – вып. 11, – С. 1683-1687.
2. *I.A. Balova, S.N. Morozkina, V.N. Sorokoumov, O.V. Vinogradova, S.F. Vasilevsky.* “A convenient Synthesis of Functionalised 1-Aryl-1,3-alkadiynes”. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2005.** – P. 882-888.
3. *И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов.* “Новый метод синтеза диацетиленилзамещенных пиридинов” // IV Международная молодежная научная школа-конференция по органической химии: Тезисы докладов. 2-6 Апреля **2001.** Новосибирск. С. 145.
4. *И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов.* “Реакция ацетиленовой молнии как метод синтеза 1-литиио-1,3-дииннов и их реакции с электрофильными реагентами”. // Санкт-Петербургский государственный университет. Международная конференция по органической химии “Механизмы и интермедиаты в органическом синтезе”. 10-14 июня **2001.** Санкт-Петербург. Тезисы докладов. С. 167.
5. *И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов.* «Диацетиленовые енамины в синтезе ацетиленилзамещенных пиридинов» // V Молодежная научная школа-конференция по органической химии: Тезисы докладов. 22-26 Апреля **2002.** Екатеринбург. С. 421.
6. *С.Н. Морозкина, И.А. Балова, С.Ф.Василевский, В.Н.Сорокоумов.* «Pd-Cu-катализируемое кросс-сочетание 1,3-дииннов с арилиодидами как одностадийный метод синтеза 1-(*tert*)арил-1,3-дииннов» // Третья международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. Материалы конференции. 24-27 Июня **2002.** Санкт-Петербург. С.138.
7. *В.Н.Сорокоумов, И.А.Балова, С.Н.Морозкина.* «Диацетиленовые енамины в синтезе ацетилензамещенных пиридинов» // Третья международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. Материалы конференции. 24-27 Июня **2002.** Санкт-Петербург. С. 170.
8. *S.N.Morozkina, I.A.Balova, V.N.Sorokoumov.* «Diacylene substituted enamines: synthesis and heterocyclization» // Second Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry". Novgorod the Great, Russia. September 14-17, **2002.** Abstracts, P. 54.
9. *Сорокоумов В.Н., И.А. Балова, О.В. Виноградова, С.Ф. Василевский.* «Реакции гетероциклизации 2-(алка-1,3-диинил)ариламинов – новый метод синтеза алкинилзамещенных гетероциклов». // Четвертый Всероссийский симпозиум по органической химии: тезисы докладов. 5-7 июля **2003г.** Москва. С. 152
10. *Vinogradova O.V., Sorokoumov V.N., Balova I.A., Vasilevsky S.F.* «The Richter Reaction in Series of *ortho*-Diacylenylaryldiazonium Salts» Четвертая международная конференция молодых ученых по органической химии. Материалы конференции. 27-30 Июня **2005.** Санкт-Петербург. С. 128.