

**Химия и биологическая активность
синтетических и природных соединений**

**АЗОТИСТЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ
И АЛКАЛОИДЫ**

*Под редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева
и акад. Г.А. Толстикова*

Том 1

Москва 2001

Компания InterBioScreen Ltd.
Благотворительный фонд "Научное партнерство"
Российская Академия Наук
Московский Государственный Университет

Материалы Первой Международной конференции
**"Химия и биологическая активность
азотистых гетероциклов и алкалоидов"** (том 1)

Москва, 9-12 октября 2001г.

Генеральный спонсор и организатор конференции – компания InterBioScreen Ltd.

Редакционная коллегия

Аветисян А.А.	(Армения)	Кемертелидзе Э.П.	(Грузия)
Андронати С.А.	(Украина)	Кухарь В.П.	(Украина)
Ахрем А.А.	(Беларусь)	Лозинский М.О.	(Украина)
Белецкая И.П.	(Россия)	Минкин В.И.	(Россия)
Влад П.Ф.	(Молдова)	Пирузян Л.А.	(Россия)
Зефилов Н.С.	(Россия)	Толстиков Г.А.	главн. редактор, (Россия)
Еляков Г.Б.	(Россия)	Трофимов Б.А.	(Россия)
Карцев В.Г.	зам. главн. редактора, (Россия)	Чупахин О.Н.	(Россия)

Региональные члены редколлегии:

Абдувахабов А.А.	(Узбекистан)	Поройков В.В.	(Россия)
Адекенов С.М.	(Казахстан)	Пралиев К.Д.	(Казахстан)
Граник В.Г.	(Россия)	Серкерев С.В.	(Азербайджан)
Григорьев И.А.	(Россия)	Станкявичус А.П.	(Литва)
Довлатян В.В.	(Армения)	Страков А.Я.	(Латвия)
Ивин Б.А.	(Россия)	Хиля В.П.	(Украина)
Костяновский Р.Г.	(Россия)	Хоштария Т.Е.	(Грузия)
Лахвич Ф.А.	(Беларусь)	Шахидоятов Х.М.	(Узбекистан)
Мнацаканян В.А.	(Армения)	Юнусов М.С.	(Башкирия)
Нейланд О.Я.	(Латвия)	Юсупов М.К.	(Узбекистан)
Норавян А.С.	(Армения)		

Ответственный секретарь: **Семенова Л.Ф.**, к.х.н.

Редакторы: **Евреинов В.И.**, к.х.н.
Серов А.Б., к.х.н.
Шекк Ю.Б., к.ф.-м.н.

Корректор: **Яковлева Г.Н.**

Компьютерный дизайн: **Закиева И.С.**

Компьютерный отдел: **Чернышева Т.Е.**
Кулакова М.А.

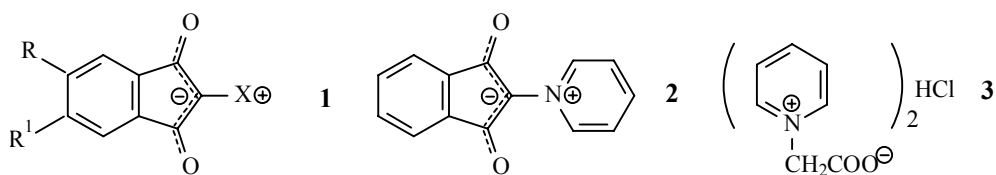
Использование солей N-карбоксиметилазиния и диазолия в синтезах 2-ониум производных индан-1,3-диона

Нейландс О.

Рижский технический университет, кафедра органической химии
ул. Азенес, 14/24, LV-1048, Рига, Латвия

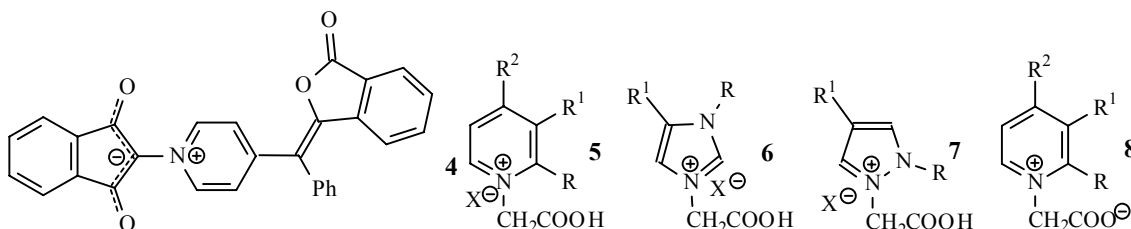
Введение

2-Ониум-(онио-)производные индан-1,3-диона представляют собой соединения, содержащие в молекуле одновременно анион индан-1,3-диона и ониевый катион (пиридиный, сульфоний или другой), которые непосредственно связаны сигма-связью. В общем виде соединения изображаются формулой **1**, где X может быть катион азиния, диазолия, сульфония, фосфония и др. Соединения называются индан-1,3-дион-2-ил-ониум(онио)бетаинами или 2-ониум(онио)индан-1,3-дионил-2-идами. Настоящий обзор посвящен производным пиридина, бензопиридинов, диазинов и имидазола, которые названы N-(индан-1,3-дион-2)азиний(имидазолий)бетаинами. Производное пиридина **2** впервые было получено в 1951 г. из 2,3-дихлорнафтохинона и Py реакцией сужения цикла [1]. Вскоре было показано, что это соединение получается из 2-бром- или 2,2-диброминдан-1,3-диона и Py [2, 3]. Нами было показано, что оно образуется расщеплением фенилиодониевого бетаина (**1**, X = PhI) в присутствии Py [4, 5]. Но упомянутые выше методы требуют в качестве исходного сам индан-1,3-дион, что весьма затрудняет их практическое использование.



ИПБ реакцией солей или бетаина N-карбоксиметилпиридиния с фталевым ангидридом

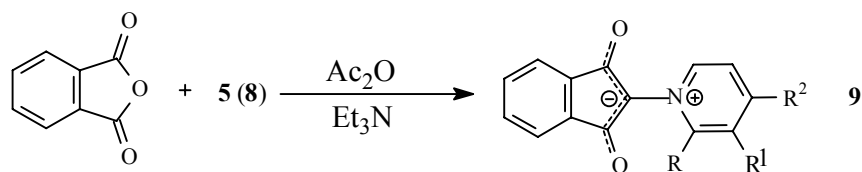
В 1967 г. нами впервые было показано, что **2** может быть получен из фталевого ангидрида [6, 7]. Оказалось, что при реакции фталевого ангидрида с двойной солью хлорида N-карбоксиметилпиридиния с бетаином **3** в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина получается искомое желтое соединение с выходом 60%. Реакция соли N-карбоксиметил-4-бензилпиридиния привела к продукту конденсации **4** [7].



ИПБ производные от солей N-карбоксиметилазиниев и N-карбоксиметилдиазолиев

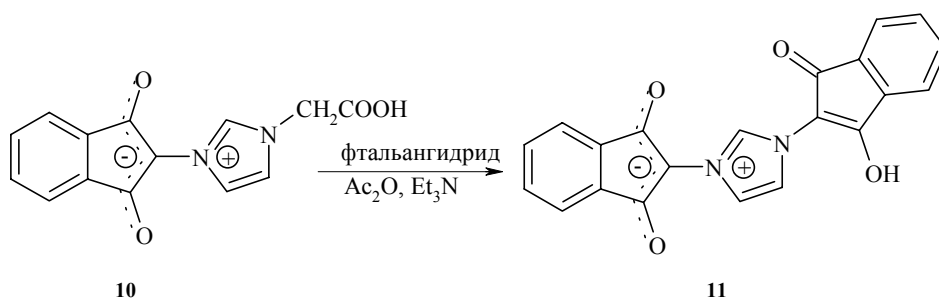
Соли N-карбоксиметилазиния (пиридиния, хинолиния, изохинолиния) **5** или N-карбоксиметилимидазолия **6** и N-карбоксиметилпиразолия **7** содержат активную метиленовую группу,

способную вступать в реакции конденсации с подходящими электрофильными компонентами в присутствии основания (триэтиламин или другие сильные органические основания). Вместо N-карбоксиметилазиниевых солей могут быть использованы бетаины (внутримолекулярные соли) **8**.



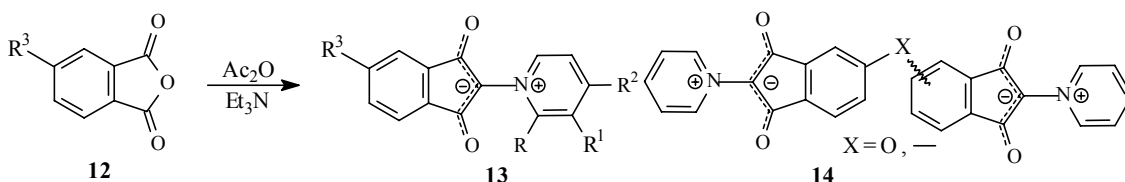
Известно, что фталевый ангидрид легко реагирует с арилуксусными кислотами в присутствии уксусного и солями N-карбоксиметилпиридиния с образованием 2-арилндан-1,3-дионов. Упомянутая выше реакция расширяет область синтетических методов получения 2-замещенных индан-1,3-дионов. Реакция может быть также проведена между фталевым ангидридом и замещенными солями N-карбоксиметилпиридиния, например, 3- или 4-метил-, 3- или 4-карбоксо-, 4-циано- или 4-диметиламинозамещенными. Были получены соответствующие замещенные бетаины **9**. Для упомянутого синтеза могут быть использованы также соли N-карбоксиметилизохинолина [6, 7].

Реакция N-карбоксиметилимидазолиевых **6** и N-карбоксиметилпиразолиевых **7** солей с фталевым ангидридом изучена до сих пор значительно меньше. Нами показан интересный пример такой реакции. При реакции N-(индан-1,3-дион-2-ил)имидазолиумуксусной кислоты **10** с фталевым ангидридом в присутствии уксусного ангидрида и триэтилмина был получен бетаин N,N'-(имидазолиден)-дииндандиона **11** [8].

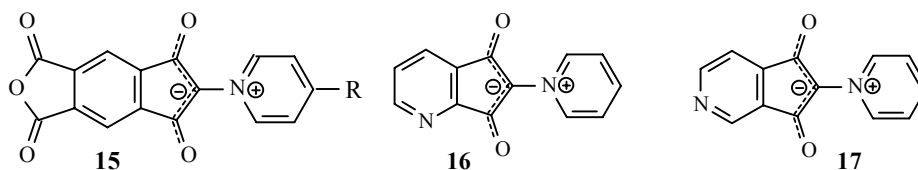


ИПБ от замещенных фталевых ангидридов и диангидридов арентетракарбоновых кислот

Замещенные фталевые ангидриды **12** ($R^3 = C_nH_{2n-1}$, где $n = 12, 17$; PhO, Cl, Br, Me_4N^+ , NO_2) способны вступать в реакцию с N-карбоксиметилазиниевыми солями **3**, **5** или бетаинами **8** с образованием соответствующих замещенных **13** [9, 10, 11]. Необычно легко реагируют 4-нитрофталевый ангидрид или 4-нитрофталевая кислота [9] даже в CH_3COOH или CH_3CN с образованием 5-нитроиндандионилпиридиниобетаинов **13** ($R^3 = NO_2$) с высоким выходом.



В случае применения диангидридов дифенилоксид- или бифенилтетракарбоновых кислот были получены изомерные бис-производные **14** [12]. Особенно привлекательна эта реакция в случае применения диангидрида пиромеллитовой кислоты. Реакция протекает неожиданно легко в CH_3COOH или ДМФА, и выход малорастворимых бетаинангидридов **15** является высоким [13].

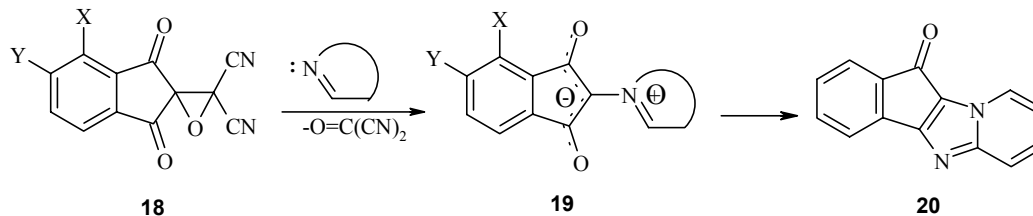


Аза-ИПБ от азафталевых кислот и ангидридов

Ангидриды хинолиновой и цинхомероновой кислот являются исходными для синтеза N-(азаиндан-1,3-дион-2-ил)пиридиинобетаинов **16** и **17** [14]. Кстати, этот метод является единственным для получения аза-производных, так как соответствующие азаиндан-1,3-дионы неизвестны. По нашему мнению, в рассматриваемые выше реакции конденсации может вступать любая ароматическая или гетероароматическая о-дикарбоновая кислота в форме ангидрида или кислоты и соль незамещенного или замещенного N-карбоксиметилпиридиния (хинолиния).

Синтез ИПБ и его аналогов с использованием оксида 2-дицианометилениндан-1,3-диона

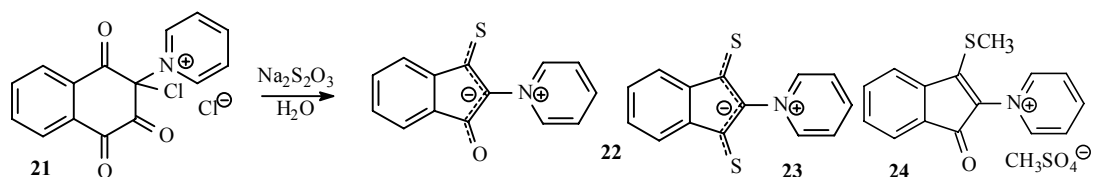
2-Дицианометилениндан-1,3-дионы, легко получаемые конденсацией индан-1,2,3-трионов (в виде их гидратов, нингидринов) с малонитрилом, при окислении H_2O_2 дают оксиды **18**. Эти соединения активно реагируют с Py с образованием соответствующих производных [15]. Нами было показано, что оксиды **18** применимы для получения целого ряда бетаинов **19** [16, 17]. Реакции осуществлены с пиридинами ($\text{X} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}; \text{Y} = \text{H}, \text{Cl}$), 3- и 4-пиколинами, 4-циано-пиридином, 2-, 3-, 4-аминопиридинами¹⁸, 4-диметиламино-пиридином, 3- и 4-пиридинкарбонными кислотами [18], 4-хлорпиридином, 4-триметилсилилокси-пиридином [12], хинолином, изохинолином, циннолином, пиразином, 4,4'-дипиридиллом, тиазолом, имидазолом и пиразолом [17, 19]. Интересно отметить, что в реакции с 2-аминопиридином получается продукт циклизации **20**.

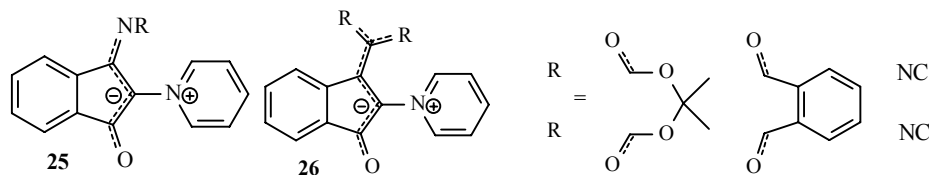


Данная реакция имеет весьма широкий спектр применения, но все-таки она лимитируется малой доступностью исходных индан-1,2,3-трионов из-за сложности их синтеза. Исключение составляет незамещенное соединение - нингидрин. Большинство из названных выше бетаинов могут быть синтезированы конденсацией фталевого ангидрида или его хлор- и бром-производных с солями N-карбоксиметилгетероциклов.

Тио- и дитио-ИПБ и их превращения

М.М. Шемякиным с сотрудниками в 1951 г. [1] было показано, что пиридииниевое производное тетралинитриона **21** при взаимодействии с тиосульфатом образует красное вещество, которому было приписано строение, соответствующее соединению **22**.

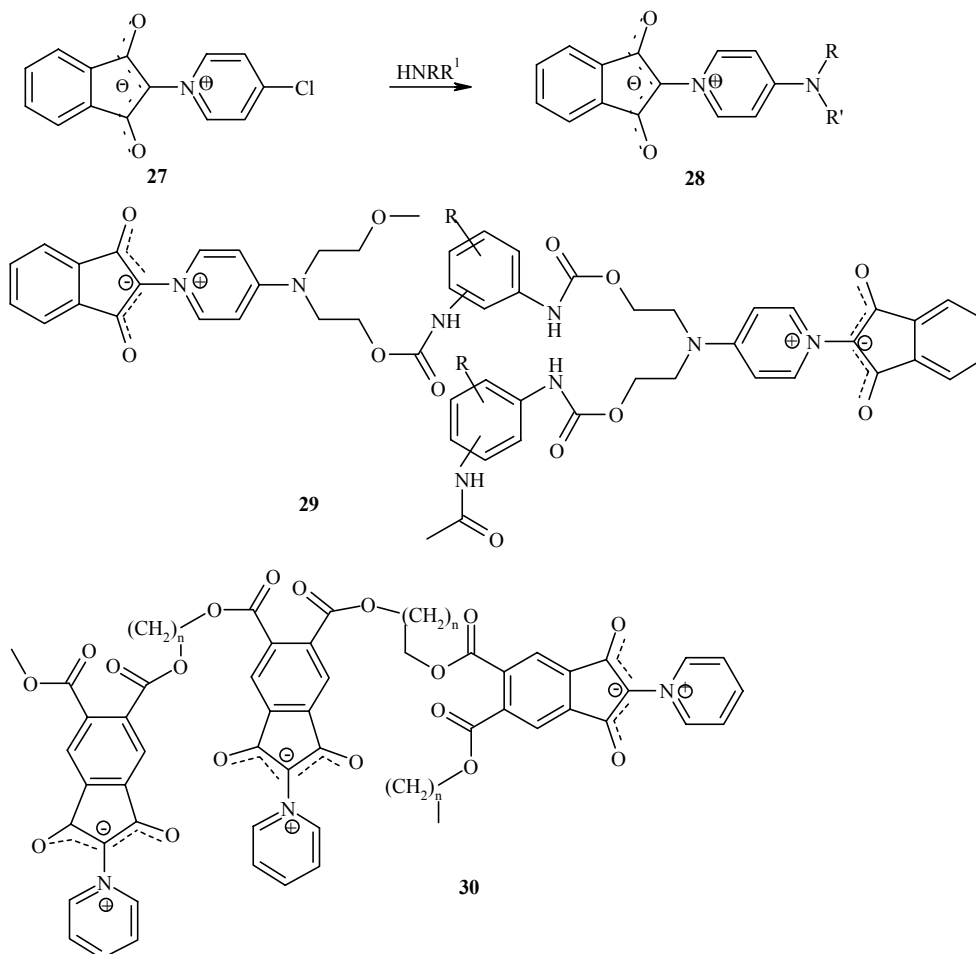




Нами было показано [20], что тиобетаин наряду с малоустойчивым синим дитиобетаином **23** образуется при взаимодействии с P_2S_{10} в Ру. Тиобетаин легко алкилируется с образованием метилсульфата N-(3-метилтиоинден-1-он-2-ил)пиридиния **24**, который является прекрасным электрофильным реагентом. При взаимодействии с аммиаком или первичными аминами были получены необычные бетаины **25** - производные 3-амино-инден-1-она. Реакция с некоторыми β -дикарбонильными соединениями и малонитрилом привела к бетаинам **26** - производным продуктов конденсации индан-1,3-диона.

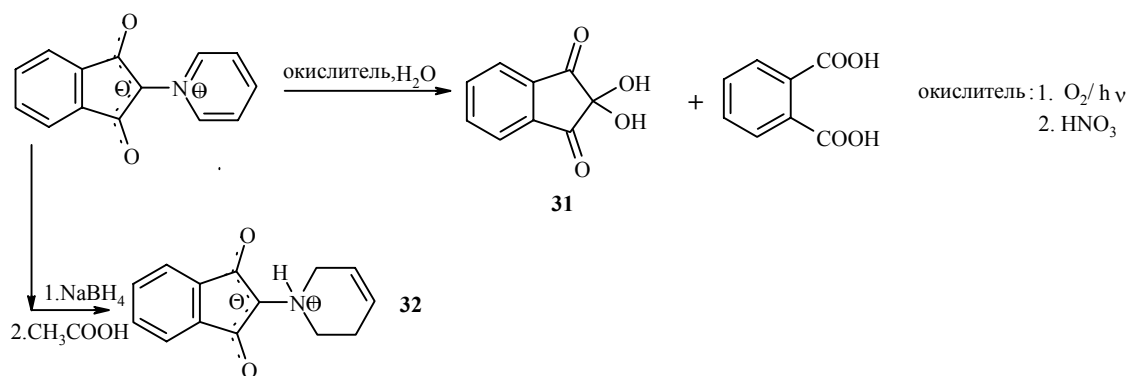
Превращения производных ИПБ путем изменения функций

Нитропроизводные **13** ($R^3 = NO_2$) легко восстанавливаются до соответствующих аминов, которые, в свою очередь, могут быть метилированы до диметиламинопроизводных [10]. Хлорпроизводное **27** легко вступает в реакции замещения с нуклеофильными реагентами. Так, при реакции с аминокислотами получают продукты замещения **28** ($R = H, R^1 = CHR^2COOH$) [12], а с диэтанол-амином - бетаин **28** ($R = R^1 = HOCH_2CH_2$) [21]. Упомянутое диэтаноламинопроизводное является прекрасным мономером и при реакции с фенилендиизоцианатами образует полиуретаны **29** [21]. Бетаинангидрид **15** легко реагирует с первичными аминами и превращается в бетаинимиды, а с гликолями способен давать полиэфиры **30** [22].



Химические превращения ИПБ, разрушающие пиридинийбетаиновую структуру

Для соединений с пиридинийбетаиновой структурой характерна нестабильность в растворах на свету. Желтый цвет растворов при хранении на свету постепенно исчезает. Быстро этот процесс происходит в неводных малополярных растворителях, но в спиртах идет медленнее. В водных растворах вышеупомянутые соединения, по-видимому, наиболее стабильны. Первое наблюдение их фотопревращений в растворе бензола в присутствии малых количеств воды было описано в 1975 г. [23]. Одним из продуктов фотореакции оказался нингидрин **31**, выход которого не указан. Это означало, что на свету произошло фотоокисление. Нами было предпринято изучение процесса фотоокисления с целью разработки препаративного метода получения нингидрина [24]. Образование нингидрина было доказано цветной реакцией и продуктом конденсации с о-фенилендиамином. Чистого нингидрина выделить не удалось. Вторым продуктом реакции является фталевая кислота. Более успешной оказалась реакция химического окисления азотной кислотой в растворе уксусной кислоты. Выход чистого нингидрина **31** достигает 35%.



Восстановление упомянутых выше соединений происходит трудно, воздействие NaBH_4 привело к бетаину N-индандионилтетрагидропиридина **32** [12]. Полярнографические исследования показали, что 1-й стадией электровосстановления является образование анион-радикала, а потом следует разрыв связи C-N [25].

Образование комплексов с переносом заряда (КПЗ)

Все рассмотренные соединения являются электронодонорными, их энергии ионизации в зависимости от заместителей меняются в интервале от 7,95 до 6,70 эВ [10, 18], а с электроноакцепторными соединениями они образуют глубокоокрашенные комплексы с переносом заряда [26].

Кристаллическое и π -электронное строение ИПБ

Рентгеноструктурный анализ моноклинной модификации данных соединений показал наличие бесконечных стопок из плоских молекул, причем наблюдается способ упаковки, когда донорная часть одной молекулы находится над акцепторной частью другой. Наблюдаются внутримолекулярные водородные связи C-H...O [27]. Существование таких связей обнаружено также в растворах методом ПМР [28].

Своеобразные особенности имеет π -электронное строение рассматриваемых соединений. Квантово-химические расчеты [29-32] показали, что ВЗМО строго локализована на индандиононой части, а НВМО - на пиридиниевой части. Это определяет огромное изменение дипольного момента при возбуждении светом, что, в свою очередь, позволяет предвидеть нелинейные оптические свойства. Интенсивное поглощение в области 350-450 нм связано с внутримолекулярным переносом электрона [30, 33] (дипольный момент в основном состоянии равен 4,5 D [34]).

Кристаллическое состояние рассматриваемых соединений характеризуется необычно высокой фотопроводимостью [35, 36] и фоторефракцией [37]; они способны показывать нелинейные оптические свойства, что проявляется в генерации вторичной гармоники. Нелинейные оптические свойства были обнаружены в случае тонко-пленочных систем 5-гептадецил-2 [11] и в пленках на основе полимера 29 [21, 38].

1. Д.П. Витковский, М.М. Шемякин, *ЖОХ*, **21**, 547 (1951).
2. W.H. Stafford, *J. Chem. Soc.*, 580 (1952).
3. G. Frangatos, A. Taurins, *Canadian J. Chem.*, **37**, 835 (1959).
4. О.Я. Нейланд, М.А. Силе, Б.Я. Кареле, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 217 (1965).
5. Б.Я. Кареле, О.Я. Нейланд, *ЖОрХ*, **2**, 1680 (1966).
6. О.Я. Нейланд, А.П. Паварс, Авт. свид. СССР 228669; *Бюлл. изобр.* (32) (1968).
7. О.Я. Нейланд, А.П. Паварс, *ЖОрХ*, **6**, 634 (1970).
8. И.К. Райскума, О.Я. Нейланд, Р.Б. Кампаре, *ХГС*, 771 (1991).
9. Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, Авт. свид. СССР 1023763.
10. Л.Л. Паулиньш, Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 612 (1985).
11. М.А. Rutkis, L.E. Gerca, E.A. Silinsh, O.Ya. Neilands, M.P. Roze, E.L. Berzinsh, A.V. Klimkans, S. Larssons, *Advanced Materials for Optics and Electronics*, **2**, 319 (1993).
12. О.Я. Нейланд, *неопубликованные данные*.
13. О.Я. Нейландс, Е.Б. Шебенина, Г.Г. Пукитис, *ХГС*, 1647 (1999).
14. О.Я. Нейланд, А.А. Краузе, *ХГС*, 1637 (1980).
15. H. Junek, D. Hermetter, H. Fischer-Colbrie, *Angew. Chemie*, **86**, 380 (1974).
16. О.Я. Нейланд, И.К. Райскума, Авт.свид. СССР 537067, *Бюлл. Изобр.* (44) (1976).
17. И.К. Райскума, Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, *ХГС*, 889 (1978).
18. О.Я. Нейланд, Д.Э. Прикуле, Б.Я. Адамсоне, В.Э. Кампар, Г.Г. Пукитис, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 663 (1980).
19. О.Я. Нейланд, И.К. Райскума, Р.Б. Кампаре, В.Э. Кампар, *ХГС*, 1082 (1982).
20. О.Я. Нейланд, Я.Я. Кацен, И.Э. Кампар, *Латв. химический журнал*, 156 (1991).
21. O. Dubrovich, M. Utinans, V. Zauls, O. Neilands, *Materials Science and Engineering C* **8/9**, 391 (1999).
22. О.Я. Нейланд, Е.Б. Шебенина-Янчишина, *неопубликованные данные*.
23. Th. Карпе, R. Khorkid-Zadeh, R. Steininger, *Zeitschr.Naturforsch.*, **30B**, 773 (1975).
24. О.Я. Нейланд, Г.Г. Пукитис, *неопубликованные данные*.
25. В.П. Кадыш, Я.П. Страдынь, Ю.А. Бендерс, О.Я. Нейланд, *ХГС*, 369 (1980).
26. В.Э. Кампар, И.Л. Лиена, Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 357 (1978).
27. В.Ф. Каминский, Р.П. Шибяева, О.Я. Нейланд, *Журн. структурной химии*, **17**, 898 (1976).
28. О.Я. Нейланд, Р.Б. Кампаре, Д.Э. Прикуле, Э.Э. Лиепиньш, *ХГС*, 379 (1979).
29. О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 85 (1971).
30. В.Э. Кампар, З.П. Бруверс, О. Я. Нейланд, *ХГС*, 658 (1981).
31. O. Neilands, M. Utinans, *SPIE Proceedings*, **2968**, 698 (1997).
32. M. Utinans, O. Neilands, *Advanced Materials for Optics and Electronics*, **9**, 19 (1999).
33. В.Р. Кокарс, В. Э. Кампар, О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 742 (1978).
34. В.Э. Кампар, Я.Я. Кацен, И.Б. Мажейка, О.Я. Нейланд, *Изв. АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 541 (1979).
35. I. Muzikante, E.I. Silinsh, L. Taure, O. Neilands, *Latvian Journ. Phys. Techn. Sciences*, 3 (1998).
36. O. Neilands, *Latvian Journ. Phys. Techn. Sciences*, 28 (1998).
37. С.П. Залетаев, Л.Ф. Тауре, *Изв. АН Латв. ССР, Сер. физ. техн.*, 15 (1977).
38. O. Dubrovich, M. Utinans, O. Neilands, V. Zauls, I. Muzikante, in *Multiphoton and Light Driven Multielectron Processes in Organics: New Phenomena, Materials and Applications*. Eds. F. Kajzar and M. V. Agranovich. *Kluwer Acad. Publ.* 475 (2000).