

На правах рукописи



Лисовая Дарья Николаевна

**Эпоксизонидолы, конденсированные с гидрированным
гетероазольным, гетероазиновым и бензодиазепиновым фрагментами**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

18 МАЙ 2016

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



006649637

Москва

2016

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: **Зубков Фёдор Иванович**
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Мажуга Александр Георгиевич**
доктор химических наук,
доцент кафедры органической химии
Химического факультета ФГОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова»

Кучуров Илья Владимирович
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник лаборатории
тонкого органического синтеза №11
ФГБУН Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Ведущая организация: ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский
федеральный университет»

Защита диссертации состоится «21» июня 2016 г. в 15 час. 30 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.203.11 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д.3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук, доцент



В. В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Разработка малостадийных методов синтеза труднодоступных или практически важных гетероциклических соединений на основе легкодоступного, желательно возобновляемого, исходного сырья – одна из стратегических задач органической химии. В этом контексте, синтезы на основе фурфурола и его, доступных в одну-две стадии, производных являются перспективным направлением, так как фурфурол может быть легко получен практически в неограниченном количестве из пентанозосодержащих отходов сельского хозяйства и деревообрабатывающей промышленности (початки и стебли кукурузы, стебли и луга подсолнечника, солома и т.д.).

В настоящей работе разрабатывается универсальный метод построения на основе фурфурола эпоксиизоиндолов, конденсированных с различными азот-, кислород- и серусодержащими гетероциклами: оксазином, оксазолом, тиазинном, тиазолом, хиноксилином, пиримидином, их бензоаннелированными аналогами, а также с пирроло[2,1-с]хиноксалином и пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазелином. Таким образом, предложенный, базирующийся на возобновляемом и/или легкодоступном сырье, подход делает доступными для практического изучения перечисленные выше гетероциклические системы, которые являются либо новыми, либо труднодоступными иными способами.

Стратегия синтеза включает в себя две стадии: получение на основе фурфурола азагетероциклов, содержащих α -фуриламиновый фрагмент и их последующая реакция tandemного ацилирования / циклоприсоединения с ангидридами α,β -непредельных карбоновых кислот. Исследование механизма, регио- и стерсонаправленности последней реакции носит фундаментальный характер и систематически изучается на кафедре органической химии РУДН начиная с 2004 года в рамках проектов РФФИ. Данная работа выполнена в соответствии с планом НИР РУДН – тематический план Министерства образования и науки РФ и поддержана грантами РФФИ № 13-03-00105-а (2013-15 гг), 13-03-90400_Укр_ф_а (2013-14 гг).

Цель работы

1. Разработка методов получения гидрированных α -(фур-2-ил)-замещенных оксазолов, оксазинов, тиазолов, тиазинов, хиноксалинов, пиримидинов, их бензоаннелированных аналогов, а также пирроло[1,2-а]хиноксалинов и пирроло[1,2-а][1,4]дiazелинов;
2. Систематическое изучение реакции *N*-ацилирования перечисленных выше гетероциклов ангидридами и хлорангидридами α,β -непредельных карбоновых кислот с последующим tandemным [4+2]-внутримолекулярным циклоприсоединением алкенильного радикала к фурановому кольцу;

3. Исследование регио- и стереонаправленности реакции внутримолекулярного циклоприсоединения в зависимости от заместителей, имеющих в исходных субстратах и условий синтеза.

Научная повизна работы

Все полученные в диссертации результаты являются оригинальными и не описывались ранее.

На основе последовательного ацилирования / внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера между α -фуриллазагетероциклами и ангидридами α,β -ненасыщенных кислот разработан общий подход к синтезу изоиндолов, аннелированных с широким набором азот-, серу- и кислородсодержащих гетероциклов.

На основе этой стратегии впервые были получены системы эпокси[1,3]тиазоло[2,3-*a*]изоиндола, эпокси[1,3]тиазино[2,3-*a*]изоиндола, эпоксиизоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензотиазола, эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]перимидина, эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]пирроло[2,1-*c*]хиноксалина и эпоксиизоиндоло[1,2-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепина.

Впервые этот подход был использован для синтеза 8,10-эпокси[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндолов. Показано, что получить тем же способом эпоксиизоиндоло[1,3]оксазолы и бензоксазолы не представляется возможным. В результате последовательности стадий конденсации / ацилирования / циклоприсоединения были впервые получены эпокси[1,3]тиазоло[2,3-*a*]изоиндол-, эпоксиизоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензотиазол-и эпокси[1,3]тиазино[2,3-*a*]изоиндолкарбоновые кислоты.

Предложенный метод оказался особенно эффективным для получения систем, содержащих хиназолиновый и перимидиновый фрагменты. Показано, что продукты конденсации фурфуролов с *орто*-аминобензиламином и 1,8-диаминонафталином – α -фурилзамещенные тетрагидрохиназолины и тетрагидроперимидины, существуют только в циклической форме, что увеличивает выход целевых 2,4-эпоксиизоиндоло[1,2-*b*]хиназолинов и 7b,10-эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]перимидинов до 90 %. Вследствие высокой склонности к окислению связи $\text{CH}_2\text{-NH}$ в 2-фурилпирроло[1,2-*a*]хиноксалинах и 4-фурилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинах, для синтеза соответствующих эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]пирроло[2,1-*c*]хиноксалинов и эпоксиизоиндоло[1,2-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов был разработан одnoreакторный подход, позволивший в полтора раза увеличить выход целевых аддуктов.

Практическая значимость работы состоит в разработке на основе продуктов переработки отходов сельского хозяйства – фурфурола и его производных, простых методов синтеза эпоксиизоиндолов, конденсированных с

оксазиновым, тиазольным, тиазиновым, хипазолиповым, перимидиновым, пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновым и пирроло[1,4]дизапиновым фрагментами.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием ряда физико-химических методов: ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , хроматомасс- и масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы

Результаты работы докладывались на Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (23 – 26 мая 2013 года, Иркутск), Третьей Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (21 – 25 апреля 2014 года, Москва), первом Междисциплинарном Симпозиуме по Медицинской, Органической и Биологической Химии «МОБИ-Хим» (25–28 мая 2014 года, Новый Свет, Крым).

Публикации

Основное содержание диссертационной работы отражено в 6 научных публикациях, в том числе 3 статьях в изданиях, рекомендовавших ВАК для размещения материалов диссертаций, и 3 тезисах докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы

Диссертация объемом 218 страниц состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов работы, экспериментальной части и выводов. Содержит 41 таблицу, 120 схем, 15 рисунков. Библиография включает 107 наименований. Литературный обзор работы посвящен получению 7-оксабицикло[2.2.1]гептенов, ангелированных с различными гетероциклами, на основе внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера (IMDAF). В литературном обзоре приведены данные, опубликованные после 2005 года. В обсуждении результатов рассматриваются собственные достижения исследования автора, интерпретация спектров и обоснование сделанных автором выводов. Экспериментальная часть включает описание методик синтеза и очистки исходных и целевых соединений, а также физико-химические константы синтезированных продуктов.

Основное содержание работы

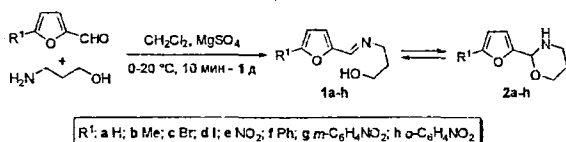
1. Синтез эпоксиизоиндолов, конденсированных с оксазином, оксазинам, тиазолами и тиазинами

Использованный в работе подход к 3а,6-эпоксиизоиндолам, конденсированным с иными гетероциклами, заключается в конденсации фурфуролов с азотистыми бинуклеофилами и последующей трансформации образующихся при этом α -фуриллазетероциклов под действием ангидридов непредельных карбоновых кислот в целевые вещества.

Для синтеза эпоксиизоиндолов, конденсированных с оксазиновым и оксазольным фрагментами такой подход кажется неприемлемым, т.к. известно, что 2-фурил-1,3-оксазины и 2-фурил-1,3-оксазолидины находятся в растворах в виде таутомерных смесей с соответствующими основаниями Шиффа, а положение равновесия в большинстве случаев сильно смещено в сторону цепной формы. В первой части работы мы показали, что такие таутомерные смеси возможно использовать для получения эпоксиизоиндолов с приемлемыми выходами.

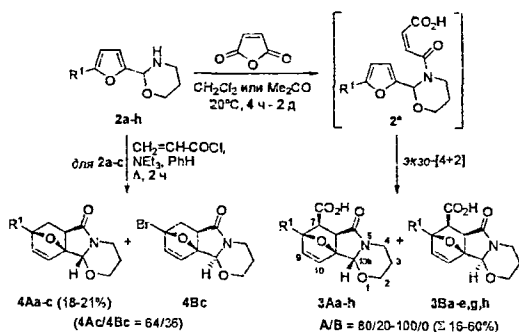
Реакция 3-аминопропанола с 5- R^1 -фурфурами при комнатной температуре в присутствии безводного $MgSO_4$ давала равновесные таутомерные смеси оснований Шиффа **1a-h** и 2-фурилоксазинов **2a-h**, в которых содержание циклической формы **2a-h** колебалось в пределах 12-27% (схема 1). Влияние заместителя R^1 определяло скорость взаимодействия фурфуролов с пропаноламином. 5-Нитрофурфуrol реагировал за 10 мин при 0 °C, 5-арилзамещенные – при 20 °C за сутки, а 5-метоксифурфуrol не удалось ввести в реакцию.

Схема 1



При взаимодействии таутомерных смесей $1 \rightleftharpoons 2$ с малеиновым ангидридом или акрилоилхлоридом в реакцию вступали 2-фурил-1,3-оксазины **2a-h** (схема 2).

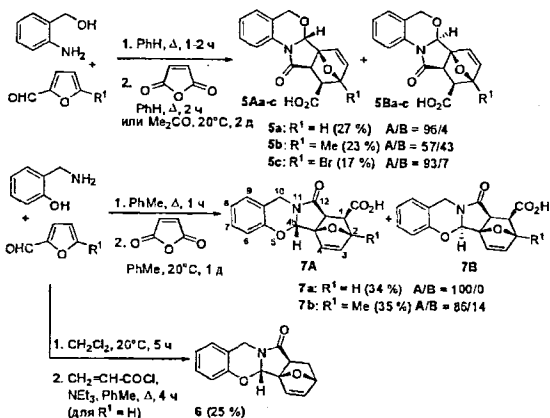
Схема 2



Реакция протекала через образование *N*-ацилированного промежуточного продукта **2*** как внутримолекулярное *экзо*-[4+2]-циклоприсоединение маленинамидного диенофила к фурановому диену. С малениновым ангидридом таутомеры **1,2a-h** и в дихлорметане, и в ацетоне образовывали смеси изомеров **3A** и **3B** с соответственно *цис*- и *транс*-расположением эпоксидного мостика относительно протона Н-10b, с суммарными выходами 16-60%. Содержание диастереоизомера **3A** колебалось от 80% до 100%. С акрилоилхлоридом фурфуриламины **2a,b** реагируют стереоспецифично, образуя изомеры **4Aa,b**, а с бромсодержащим **2c** - стереоселективно, давая смесь изомеров **4Ac/4Bc** в соотношении 64/36 (схема 2).¹

2-Фурилбензоксазины - продукты конденсации фурфурилов и бензоаннелированных 1,3-аминопропанолов (2-гидроксиэтиламина и 2-аминометилфенола), реагируют с малениновым ангидридом аналогично, приводя к смесям изомерных по взаимному расположению эпоксидного мостика и протона Н-5a и Н-4b, соответственно, эпоксизиндоло[2,1-*a*][3,1]бензоксазин-10-карбоновых кислот **5Aa-c** и **5Ba-c** или эпоксизиндоло[1,2-*b*][3,1]бензоксазин-1-карбоновых кислот **7Aa,b** и **7Ba,b** (схема 3). Акрилоилхлорид также способен вступать в реакцию с продуктами конденсации на основе 2-гидроксибензиламина и фурфурилола, давая карбоксилсодержащий аддукт **6**.

Схема 3



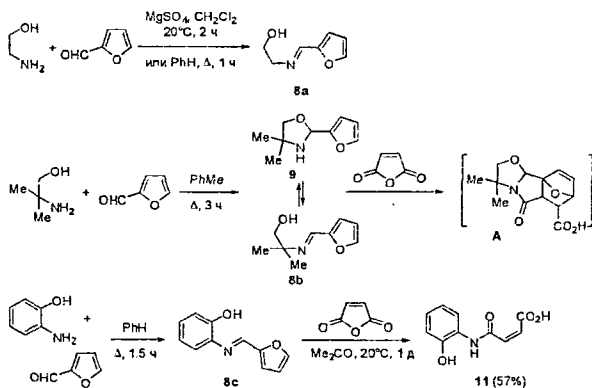
Отметим, что промежуточные продукты конденсации фурфурилов и 1,3-биснуклофилов (схемы 2 и 3) нами в индивидуальном виде не выделялись, а выходы аддуктов **3-7** приведены на исходные аминоспирты.

Получить этим методом эпоксизиндолооксазины или их бензоаннелированные производные на основе 2-фурилкетонов не удастся.

¹ Здесь и далее ориентацию "узлового" протона в изомерах А и В определяли либо методом РСА, либо с использованием двумерных спектров ЯЭО.

Мы попытались распространить методику на синтез эпокси[1,3]оксазоло[2,3- α]изоиндиолов. С этой целью в реакции с фурфуролом был изучен ряд 1,2-аминоспиртов: коламин, 2-амино-2-метилпропанол и *орто*-аминофенол. Все реакции циклоприсоединения образующихся при этом азометинов **8** проводили с малеиновым ангидридом в дихлорметане при 20 °С или в кипящем бензоле (схема 4).

Схема 4

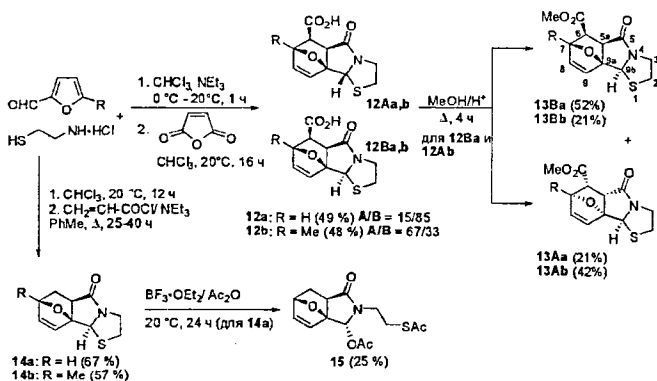


По данным ЯМР ^1H при конденсации этаноламина и фурфурола образуется только цепной таутомер - альдимин **8a**, реакция 2-метил-2-аминопропанола с фурфуролом в кипящем бензоле дает таутомерную смесь 1,3-оксазолидина **9** и основания Шиффа **8b** в соотношении 38:62. Из *орто*-аминофенола образуется только азометин **8c**. При действии малеинового ангидрида основание Шиффа **8a** полимеризуется, смесь **9** и **8b** превращается в неразделимую хроматографически реакционную массу, в которой, по данным ЯМР, содержатся лишь следы ожидаемого оксазолоизоиндиолола **A**, а имин **8c** превращается в малеинимид **11** (схема 4).

Известно, что 2-аминоэтантолы и 3-аминопропантолы при реакции с ароматическими альдегидами образуют с высоким выходом продукты конденсации, которые существуют исключительно в циклической тиаминальной форме. Это побудило нас осуществить конденсацию этантиола с фурфуролом и его 5-метилзамещенными и малеиновым ангидридом или акрилоилхлоридом в режиме *one-pot*. В результате с достаточно высокими выходами были получены [1,3]тиазоло[2,3- α]изоиндолы **12** и **13**. Реакция протекает как домино ацилирование-внутримолекулярное *экзо*-[4+2]-циклоприсоединение (схема 5). Тиазолоизоиндолокарбоновые кислоты **12a,b** получены в виде смесей геометрических изомеров **A** и **B** с *цис*- и *транс*-расположением эпоксидного мостика относительно протона Н-9b. Мажорные изомеры карбоновых кислот **12Ba** и **12Ab** были выделены в индивидуальном виде дробной кристаллизацией из этанола. При их этерификации метанолом в присутствии серной кислоты

образовывались смеси изомерных эфиров **13Аa,b/13Вa,b**, что свидетельствует, по нашему мнению, о ретро-реакции Дильса – Альдера образовавшихся эфиров.

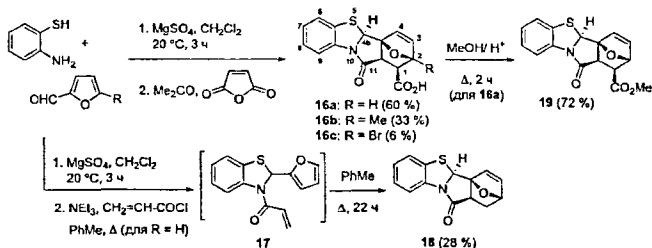
Схема 5



Последовательная реакция фурфуролов с гидрохлоридом 2-аминоэтанглиола в присутствии Et_3N в CHCl_3 (20 °С) и затем с акрилоилхлоридом в толуоле при кипячении дает один изомер тиазолоизоиндолов **14a,b** с *trans*-расположением эпоксидного мостика и протона Н-9b (схема 5). Тиазольное кольцо в тиазолоэпоксизоиндоле **14a** при действии уксусного ангидрида в присутствии эфирата трехфтористого бора расщепляется, превращаясь в 3-ацетоксиизоиндолон **15**.

Аналогично аминотиолу в режиме *one-pot* реагирует с фурфуролами и малениновым ангидридом (акрилоилхлоридом) его ароматический аналог 2-амиптоиофенол (схема 6).

Схема 6



Реакция промежуточного 2-фурил-2,3-дигидро-1,3-бензотиазола с малениновым ангидридом протекает при 20 °С и приводит к образованию изоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензотиазолокарбоновых кислот **16a-c** с *trans*-расположением эпоксидного мостика относительно протона Н-4b. В случае 5-бромзамещенного фурфурола реакция конденсации, вероятно, из-за конкурирующих процессов нуклеофильного замещения атома брома,

сопровождается сильным осмолением и выход целевого аддукта **16c** не превышал 6 %.

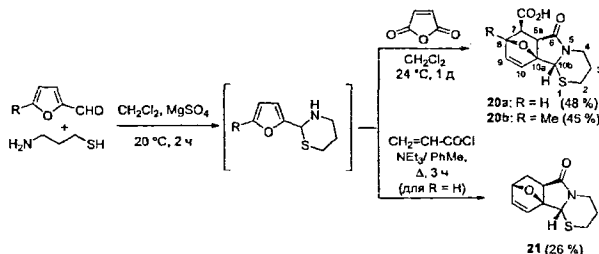
При последовательном действии на 2-аминотиофенол фурфурола и акрилоилхлорида из реакционной смеси хроматографически кроме изоиндолобензотиазола **18** (20%) был выделен промежуточный *N*-акрилоил-2-фурилбензотиазол **17** (15%). Увеличение продолжительности кипячения в толуоле приводит к увеличению выхода циклоаддукта **18** до 28%.

Кислота **16a** (R = H) была проэтерифицирована метанолом до эфира **19** (схема б). При этом в отличие от этерификации кислот **12Ba** и **12Ab** протекания ретро-диенового распада не наблюдалось.

Реакция 3-аминопропантиола с фурфурами и ангидридами α,β -непредельных кислот в режиме *one-pot* протекает диастереоселективно, как внутримолекулярное *экзо*-[4+2]-циклоприсоединение с образованием эпокси[1,3]тиазино[2,3-*a*]изоиндолов **20a,b** и **21** с умеренными выходами (схема 7).

В полученных тиазиноизоиндолах **20** и **21**, в отличие от ранее описанных на схеме 6 тиазолизоиндолов **16**, **18**, протон Н-10b и эпоксидный мостик имеют *цис*-ориентацию.

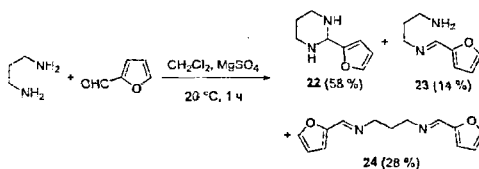
Схема 7



2. Эпоксиизоиндолы, конденсированные с пиримидинами и хиноксалинами.

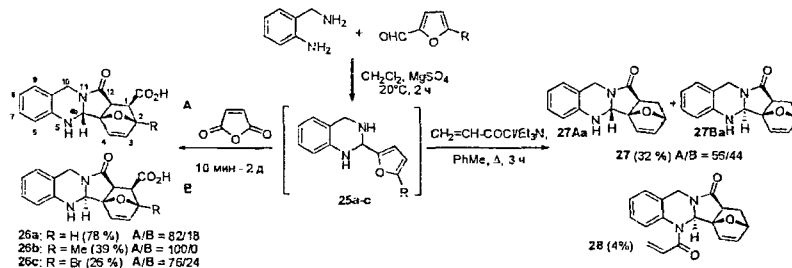
Гетероциклические соединения, содержащие пиримидиновый и хиноксалиновый фрагменты, являются основными структурными мотивами алкалоидов и лекарственных препаратов, проявляющих различную биологическую активность. Для синтеза эпоксиизоиндолопиримидинов мы, по аналогии с амино- и тиоспиртами, осуществили реакцию 1,3-диаминопропана с фурфуриолом в хлористом метиле в присутствии безводного MgSO_4 . По данным ЯМР ^1H была получена смесь трех продуктов конденсации **22-24**, среди которых преобладал фурилзамещенный пиримидин **22**.

Схема 8

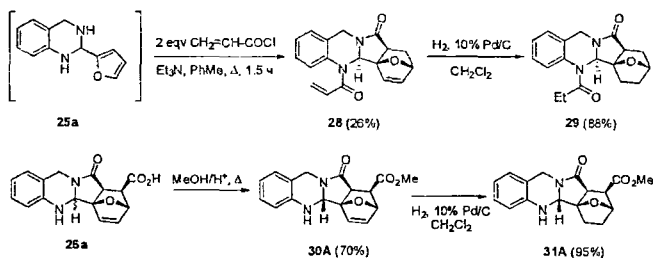


Однако нам не удалось подобрать условия для осуществления трансформации этой смеси в целевые эпоксипиримидо[2,1-*a*]изоиндолы. И в случае малеинового ангидрида, и в случае акрилоилхлорида образовывались многокомпонентные смеси, выделить из которых ожидаемые продукты не удалось. Попытки осуществить аналогичные превращения с 1,4-диаминобутаном и 1,2-этилендиамином также оказались неудачными. Напротив, беззоаннелированный 1,3-диаминопропан - *орто*-аминометиланитин, при конденсации с фуффурами приводил с хорошими выходами к 2-фурилхиназолинам **25a-c**, которые под действием малеинового ангидрида или акрилоилхлорида в результате хемоселективного ацилирования по атому азота N-3 и последующего экзо-[4+2]-циклоприсоединения, превращались в смеси изомерных изоиндоло[1,2-*b*]хиназолинов **26a-c** и **27** (схема 9).

Схема 9

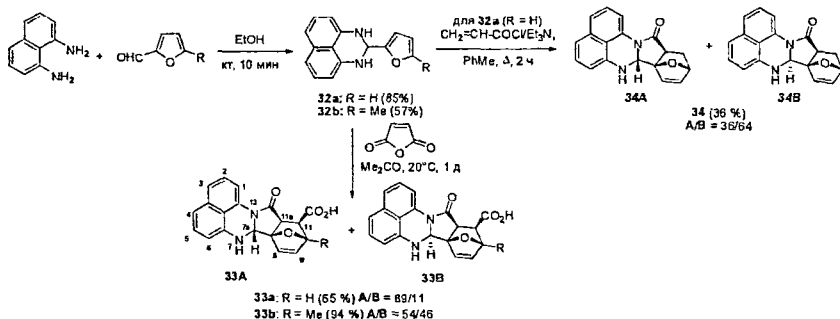


Выход и соотношение изомеров **A** и **B** в случаях образования аддуктов **26a-c** зависят от радикала **R** в положении 2, температуры реакции и растворителя, но, как правило, изомеры **A** с *цис*-расположением Н-4b и эпоксидного мостика преобладают. При взаимодействии 2-фурилхиназолина **25a** с избытком акрилоилхлорида был выделен, кроме незамещённого по 5-ому положению пентацикла **27**, еще и продукт двойного ацилирования **28**, который с помощью проточного гидрирующего реактора «H-Cube Pro»TM был превращен в хиназолин **29**. Кислота **26a** в виде смеси изомеров была превращена в метиловый эфир. Преобладающий изомер эфира **30A** был выделен кристаллизацией и селективно восстановлен в изоиндоло[1,2-*b*]хиназолин **31A** (схема 10).



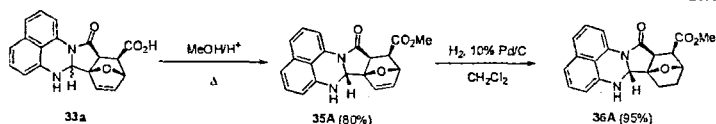
Далее в домино-реакции с малениновым ангидридом (акрилоилхлоридом) были исследованы фурилзамещенные перимидины 32a,b, которые образуются при взаимодействии 1,8-диаминонафталина с фурфурилом или 5-метилфурфурилом.

Схема 11



2-Фурил-2,3-дигидро-1*H*-перимидины 32a,b легко вступают в домино-реакцию с малениновым ангидридом или акрилоилхлоридом, образуя смеси изомерных 7b,10-эпоксизоиндоло[2,1-*a*]перимидинов 33a,b и 34. В кислоте 33a, полученной при 20 °С, изомер А с *цис*-расположением протона Н-7а и эпоксидного мостика преобладает. Диастереоселективность образования аддуктов 33b и 34 при 20 °С невысока, а повышение температуры процесса повышает выход аддуктов, но уменьшает селективность. Мажорные изомеры 33Аа и 34В выделены в индивидуальном виде после дробной кристаллизации из смеси *i*-PrOH-ДМФА или хроматографирования.

Схема 12



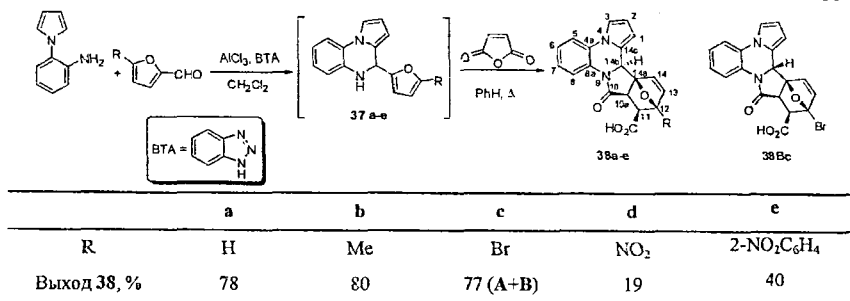
После этерификации метанолом смеси изомерных кислот 33a преобладающий изомер эфира 35А был выделен в индивидуальном виде

кристаллизацией (схема 12). Его гидрирование в проточном реакторе на 10% Pd/C протекало селективно по кратной связи оксабициклопентенового фрагмента с образованием производного 36А.

3. Эпоксинизонидолы, конденсированные с пирролобензхиноксалиновым фрагментом

4-Фурилпирроло[1,2-*a*]хиноксалины **37a-e** были синтезированы по описанной методике из *N*-(*o*-аминофенил)пиррола, 5-замещенных фурфуролов в присутствии AlCl₃ и бензотриазола (BTA), и без выделения сразу же вводились в реакцию с малеиновым ангидридом. Выбор такого подхода был обусловлен высокой склонностью хиноксалинового кольца к ароматизации за счёт окисления по связи C4-N5.

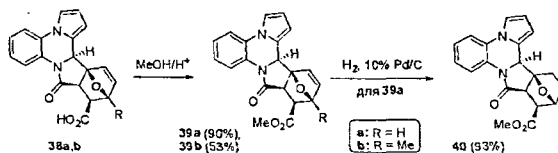
Схема 13



При нагревании в бензоле реакция протекала диастереоселективно с образованием кислот **38a-e**, имеющих *trans*-расположение протона Н-14b и эпоксидного мостика. Электроноакцепторная нитрогруппа в исходном **37d** и стерически объёмная нитрофенильная в пирролохиноксалине **37e** значительно снижают выход целевых алдутов **38d** и **38e**.

Только бромзамещенная кислота **38c** образуется в виде смеси двух диастереоизомеров, в которой преобладает *trans*-изомер **38cA**, соотношение **38cA/38cB** ~ 64/36. Полученные кислоты **38a-e** представляют собой труднорастворимые даже в ДМСО порошки. Поэтому с целью повышения их растворимости кислоты **38a,b** были превращены в метиловые эфиры **39a,b** (схема 14).

Схема 14



Пространственное строение одного из продуктов этерификации было однозначно установлено с помощью РСА² (рисунок 1). Метилловый эфир **39а** затем был хемоселективно восстановлен водородом на 10% Pd/C до эпоксиизоиндолохиноксалина **40**.

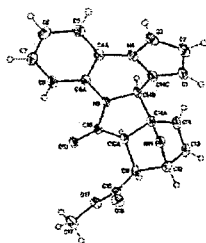
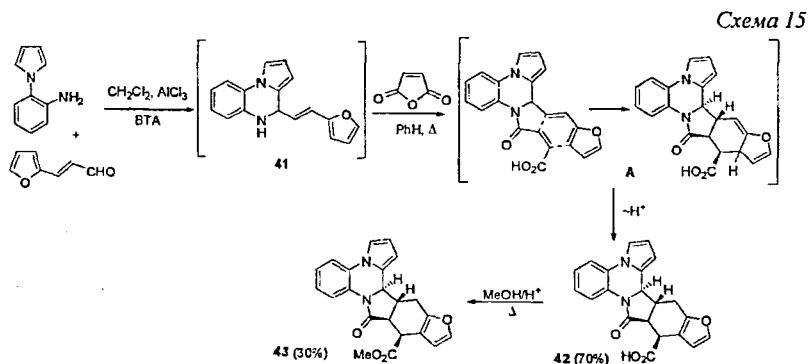


Рисунок 1. Молекулярная структура метилового эфира (10aRS, 11SR, 12RS, 14aSR, 14bRS)-10-оксо-10,10,11,12-тетрагидро-14bH-12,14a-эпоксиизоиндоло[2,1-а]пирроло[2,1-с]хиноксалин-11-карбоновой кислоты **39а**.

Пирролохиноксалин **41** с фурилвинильным заместителем был синтезирован из пирролоанилина и фурилакролена аналогично соединениям **37** и без выделения был введён в реакцию с малеиновым ангидридом в кипящем бензоле. Реакция протекала легко через образование *N*-ацильного производного, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в котором приводила к системе фуро[3',2':5,6]изоиндо[2,1-а]пирроло[2,1-с]хиноксалина **42** с выходом 70% (схема 15).



Кислотно-катализируемая этерификация кислоты **42** метанолом протекала трудно. Соответствующий метилловый эфир **43** был получен с выходом 30%, его строение было подтверждено методом РСА.

² Автор выражает благодарность д.х.н. Хрустеву В. И. за съёмку и интерпретацию данных РСА образцов **39а**, **43**, **48**

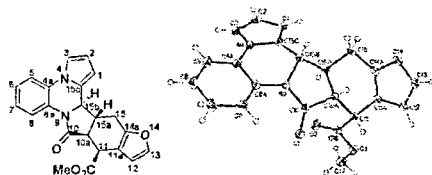
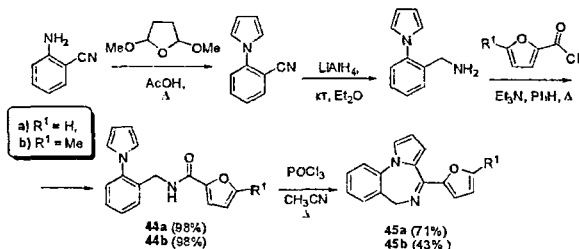


Рисунок 2. Молекулярная структура метилового эфира (10aSR, 11SR, 15aRS, 15bRS)-10-оксо-10,10a,11,15,15a,15b-гексагидрофуоро[3',2':5,6]изоиндоло[2,1-a][2,1-c]хиноксалин-11-карбоновой кислоты 43.

4. Эпоксизиндолы, конденсированные с пирролобензодиазепиновым фрагментом.

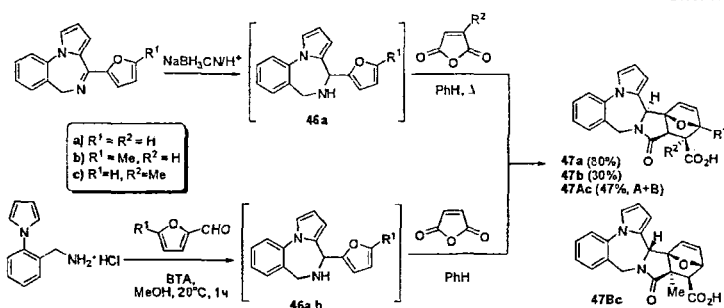
4-Фурилпирролобензодиазепины 45 получены по реакции Биллера-Напиральского действием POCl_3 в ацетонитриле из соответствующих амидов 44a,b, синтезированных из хлорангидридов пирролизевых кислот и 2-пирролидибензиламина. Последний получен по литературной методике в две стадии из нитрила антраиловой кислоты и 2,5-диметокситетрагидрофурана.

Схема 16

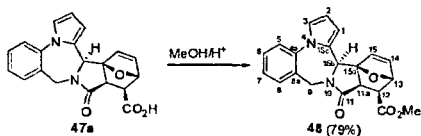


Полученный таким образом фурилзамещенный пирролобензодиазепин 45a был восстановлен цианоборгидридом натрия в кислой среде до соответствующего дигидропроизводного 46a. Его не выделяли в виду высокой склонности к окислению по связи C4-N, а вводили в реакцию с малеиновым или цитраконовым ангидридами. Первоначальное ацилирование сопровождается последующим экзо-[4+2]-циклоприсоединением в результате чего образуются эпоксизиндоло[1,2-c]пирроло[1,2-a][1,4]бензодиазепин-12-карбоновые кислоты 47a-c в виде единственного изомера и с хорошим выходом (схема 17). Положение метильной группы в аддукте 47c приписано по аналогии с нашими предыдущими работами³.

³ Vladimir P. Zaytsev, Fedor I. Zubkov, Flavicn A. A. Toze, Daria N. Orlova (Lisovaya), Maria N. Eliseeva, Dmiury G. Grudimin, Eugenia V. Nikitina, and Alexey V. Varlamov. "5-Amino- and 5-Amino-Substituted Epoxyisoindolo[2,1-a]tetrahydroquinolines and 10-Carboxylic Acids: Their Synthesis and Reactivity". *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2013, 50 (1), 18-38.



Пространственное строение метилового эфира **48** было однозначно установлено методом РСА (рисунок 3).



Учитывая невысокий выход целевых продуктов **47** после всех стадий, мы попытались упростить синтез пирролобензодиазепинкарбоновых кислот **47**. Исходя из гидрохлорида 2-пирролобензиламина и фурфуrolов, в присутствии бензотриазола, в одну стадию были получены бензодиазепины **46a,b** (схема 17). Затем эти соединения без выделения вводились в реакцию с маленовым ангидридом. Выход конечных кислот **47a,b** в этой схеме составил 40% в пересчёте на исходный бензиламин, что на ~ 10-20 % выше, чем в четырёхстадийном процессе.

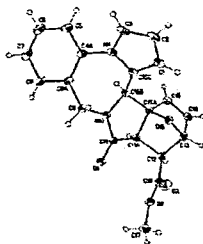


Рисунок 3. Молекулярная структура метилового эфира (11aRS,12SR,13RS,15aSR,15bSR)-11-оксо-11,11a,12,13-тетрагидро-9H,15bH-13,15a-эпоксизоиндоло[1,2-c]пирроло[1,2-a][1,4]бензодиазепин-12-карбоновой кислоты **48**.

В обобщение полученных данных, можно сказать, что диастереоселективность IMDAF реакции сильно и труднопредсказуемо зависит от природы диена, содержащего гетероциклический фурфуриламиновый фрагмент. Очевидно, это связано как с положением таутомерного равновесия в исходных, так

и с конформационными особенностями исследованных α -фурилзагетероциклов. Кроме этого в случае взаимодействия 2-фурилзамещённых азгетероциклов с малениновым ангидридом, влияние на стереоселективность образующихся продуктов оказывает не только природа второго гетероатома в цикле, но и температура, при которой проводится реакция циклоприсоединения. О влиянии природы диенофила на диастереоселективность реакции говорить ещё более сложно, так нами в качестве модельных были испытаны только малениновый ангидрид и акрилоилхлорид. При этом выходы целевых аддуктов в случае использования последнего оказались невысоки.

Выводы

1. Установлено, что циклические таутомерные формы продуктов конденсации фурфуролов с 1,2- и 1,3-азабинуклеофилами способны вступать в реакцию последовательного ацилирования / внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения под действием ангидридов α,β -непредельных кислот (IMDAF реакция) с образованием аннелированных 3а,6-эпоксизоиндолов.

2. Предложена новая диастереоселективная стратегия синтеза 3а,6-эпоксизоиндолов, конденсированных с оксазиновым, тиазиновым, тiazольным, пиримидиновым, пиразинным и диазепиновым фрагментами.

3. Разработаны эффективные методы синтеза 4-фурилзамещённых пирролохиноксалинов и пирролобензодиазепинов, что позволило на основе IMDAF подхода получить системы эпоксиизоиндоло[2,1- α]пирроло[2,1- ϵ]хиноксалина и -[1,2- α][1,4]бензодиазепина.

4. Показано, что реакция между насыщенными α -винилфурилзамещёнными гетероциклами и ангидридами α,β -непредельных кислот не останавливается на стадии ацилирования, а сопровождается дальнейшей внутримолекулярной реакцией Дильса-Альдера, в которой в качестве диена участвует винилфурильный фрагмент.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Fedor I. Zubkov, Eugeniya V. Nikitina, Timur R. Galeev, Vladimir P. Zaytsev, Victor N. Khrustalev, Roman A. Novikov, Daria N. Orlova (Lisovaya), Alexey V. Varlamov. «General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations». *Tetrahedron*, 2014, 70, 1659-1690.

2. Vladimir P. Zaytsev, Daria N. Orlova (Lisovaya), Atash V. Gurbanov, Fedor I. Zubkov and Victor N. Khrustalev. «Crystal structure of *rac*-methyl (11aR*,12S*,13R*,15aS*,15bS*)-11-oxo-11,11a,12,13-tetrahydro-9H,15bH-13,15a-epoxyisoindolo[1,2- ϵ]pyrrolo[1,2- α][1,4]benzodiazepine-12-carboxylate». *Acta Cryst.*, 2014, E70, 1225–1226.

3. В. П. Зайцев, Ф. И. Зубков, Д. Ф. Мерцалов, Д. Н. Орлова (Лисовая), Е. А. Сорокина, Е. В. Никитина, А. В. Варламов. «Каталитическое гидрирование 3а,6-эпоксизоиндолов в потоке». *Изв. Акад. наук. Серия хим.*, **2015**, 112–125. (V. P. Zaytsev, F. I. Zubkov, D. F. Mertsalov, D. N. Orlova (Lisovaya), E. A. Sorokina, E. V. Nikitina, A. V. Varlamov. «Continuous-flow catalytic hydrogenation of 3a,6-epoxyisindoles». *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2015**, 64, 112-126).

4. Д. Н. Орлова (Лисовая), В. П. Зайцев, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов. «Первые представители 13,15а-эпоксизоиндола[1,2-с]пирроло[1,2а][1,4]бензодиазепин-12-карбоновых кислот». Всероссийская научная конференция, посвященная 80-летию химического факультета ИГУ «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи». Иркутск. Тез. докл. **2013**, с.120.

5. Д. Н. Орлова (Лисовая), В. П. Зайцев, Ф. И. Зубков. «Бензопирролопиразины в IMDAF реакции с малеиновым ангидридом». Первый междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим». Новый Свет, Крым. Тез. докл. **2014**, с. 110.

6. Е. Л. Ревуцкая, Д. Н. Орлова (Лисовая), В. П. Зайцев, Ф. И. Зубков. «Некоторые модификации кратной связи в эпоксизоиндолахиназолинах». Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва. Тез. Докл. **2014**, с. 269.

Лисовая Дарья Николаевна (Россия)

**Эпоксизоиндолы, конденсированные с гидрированным гетероазинным
и гетероазольным фрагментами**

В работе изучено взаимодействие α -фуриллазгетероциклов с ангидридами α,β -непредельных кислот. Показано, что реакция сопровождается спонтанным, внутримолекулярным [4+2]-циклоприсоединением *N*-алкенильного фрагмента к фурановому, которое приводит к образованию полигетероциклов, состоящих из эпоксизоиндольного фрагмента, конденсированного с оксазиновым, тиазиновым, тиазольным, пиримидиновым, пиразиновым и диазепиновым фрагментами. Установлено, что 1,3-аминоспирты в аналогичных условиях не превращались в целевые 7,9а-эпокси[1,3]оксазоло[2,3-*a*]изоиндолы. Разработан препаративный метод получения эпоксизоиндоло[2,1-*a*]пирроло[2,1-*c*]хиноксалин-11- и эпоксизоиндоло[1,2-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин-12-карбоновых кислот.

Lisovaya Daria Nikolaevna (Russia)

**Epoxyisoindoles fused with hydrogenated heteroazines and heteroazoles
moieties**

Interactions of α -furyll azaheterocycles with anhydrides of α,β -unsaturated acids were studied. It was established, that reaction undergoes spontaneous intramolecular [4+2]-cycloaddition of *N*-alkenyl fragment with furan ring, resulting heterocycles formed epoxyisoindol fragment, fused with oxazine, thiazine, thiazole, pyrimidine, pyrazine and diazepine moieties. Established that 1,3-aminoalcohols didn't transform into target 7,9a-epoxy[1,3]oxazolo[2,3-*a*]isoindoles in the same conditions. Synthesis of epoxyisoindolo[2,1-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]quinoxaline-11- and epoxyisoindolo[1,2-*c*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepine-12-carbonic acids was developed.

Подписано в печать: 20.04.2016

Заказ № 11339 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(977) 518-13-77 (499) 788-78-56

www.autoreferat.ru