

На правах рукописи

Матвеева Мария Дмитриевна

**Домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием
электронодефицитных алкинов и алкенов**

(02.00.03-органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва

2019

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:

Борисова Татьяна Николаевна

кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии факультета Физико-математических и естественных наук «Российского университета дружбы народов»

Официальные оппоненты:

Дильман Александр Давидович

доктор химических наук, профессор РАН
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Зык Николай Васильевич

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета ФГОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Ведущая организация:

Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова

Защита диссертации состоится «28» мая 2019 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 « » _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент



В. В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Химия гетероциклических соединений один из наиболее динамично развивающихся разделов органической химии. Это, прежде всего, связано с той ролью, которую гетероциклические соединения играют в природе, науке и технике. Примерно 70% лекарственных препаратов, используемых в медицине, содержат атом азота. Азотсодержащие циклы являются ядром многих природных соединений таких, как алкалоиды, пуриновые и пиримидиновые основания нуклеиновых кислот, коферменты. Разработка новых методов синтеза уже известных биологически активных структур, а также новых гетероциклических соединений является актуальной задачей тонкого органического синтеза. Скелетон пирроло[2,1-*a*]изохинолина достаточно распространен в природных молекулах. Например, он является структурной основой алкалоидов *Crispine A*, *Trolline*, и *Oleracein E*, а также морских алкалоидов ряда *Lamellarins*, обладающих разнообразной биологической активностью. В научной литературе представлены два подхода к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов – аннелирование пиррольного кольца к изохинолиновому, либо построение изохинолинового фрагмента из производных пиррола. Первый метод используется наиболее часто. Например, пиррольное кольцо может быть аннелировано к изохинолиновому по реакции Чичибабина действием бромацетофенонов, оксалилхлорида, этилтрифторметилпирувата и *n*-хинонов. Нами показана принципиальная возможность синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и активированных электроноакцепторными группами алкенов и алкинов. Разработке этого нового подхода, его оптимизации и определению синтетических границ посвящена данная работа. Работа выполнена в соответствии с планом НИР РУДН, поддержанным в рамках программы повышения конкурентоспособности РУДН «5-100» и грантами РФФИ 14-03-00311, 17-03-00605 и 17-53-54001.

Цели и задачи работы. Синтезировать 1-ароилзамещенные 3,4-дигидроизохинолины и изучить их реакции с электронодефицитными алкинами и алкенами, оптимизировать эти процессы, определить их синтетические границы.

Научная новизна работы. Проведено систематическое исследование превращений 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов и алкенов. Трансформации относятся к домино-реакциям, первым этапом которых является присоединение по Михаэлю атома азота имино-кетонного фрагмента

изохинолина к кратной связи непредельного соединения и генерация цвиттер-ионов. Далее следует замыкание пятичленного цикла за счет нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Затем в реакциях терминальных алкинов происходит присоединение молекулы растворителя и дегидратация. Образующиеся функционально замещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины являются результатом трехкомпонентной реакции. После замыкания пиррольного кольца в случае цвиттер-ионов, образованных симметричными алкинами, следует миграция арильного радикала из ароильного фрагмента в положение С-10b, что приводит к синтезу 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Взаимодействие 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с α,β -непредельными альдегидами, кетонами, нитро- и цианопроизводными приводит к образованию 2-формил-, кето-, нитро- и цианозамещенным пирроло[2,1-*a*]изохинолином. Найдены условия для избирательного аннелирования пиррольного кольца к 1-ароилзамещенным 3,4-дигидроизохинолинам при действии винилэтинилкетонс. Аннелирование в трифторэтаноле идет по более активной двойной связи с образованием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Для реакции по тройной связи требуются катализаторы, содержащие медь. При этом образуются 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолины с винилкарбонильной группой в положении С-2.

Практическая значимость работы. Разработаны методы синтеза функционально замещенных по пиррольному кольцу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Изучена цитотоксическая активность 20 синтезированных соединений, из которых 8 соединений показывают выраженный эффект, и являются перспективным для дальнейшего изучения.

Положения, выносимые на защиту.

1. Закономерности взаимодействия 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов с терминальными и симметричными алкинами.
2. Закономерности трансформаций 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными α,β -непредельными соединениями (альдегидами, кетонами, винилэтинилкетонами, нитросоединениями, нитрилами).

Апробация работы. Результаты работы докладывались на II Зимней конференции молодых ученых по органической химии «WSOC», (16-21 января 2016, Красновидово), Dombay organic conference cluster «DOCC-2016» (29 мая-03 июня 2016, Домбай), The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (24-28 апреля 2017, Москва), Всероссийской «Байкальской школе-

конференции по химии – 2017» (15-19 мая 2017, Иркутск), V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (23-26 октября 2017, Пермь), конференции «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (27-29 ноября 2017, Астрахань), 16th Belgian Organic Synthesis Symposium «BOSS-XVI» (8-13 июля 2018, Брюссель), 5th Russian Organic Chemistry Conference, «ROCC-V» (10-14 сентября 2018, Владикавказ), Марковниковские Чтения «Органическая химия: от Марковникова до наших дней» «WSOC», (18-21 января 2019, Красновидово).

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов работы подтверждается исследованиями с помощью ряда физико-химических методов: ИК-спектроскопией, спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C , хромато-масс-спектрометрией, элементным анализом и рентгеноструктурным анализом.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в реферируемых журналах и 10 тезисов докладов на конференциях, получен 1 патент.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 223 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 178 наименований; содержит 140 схем, 35 таблиц и 24 рисунка.

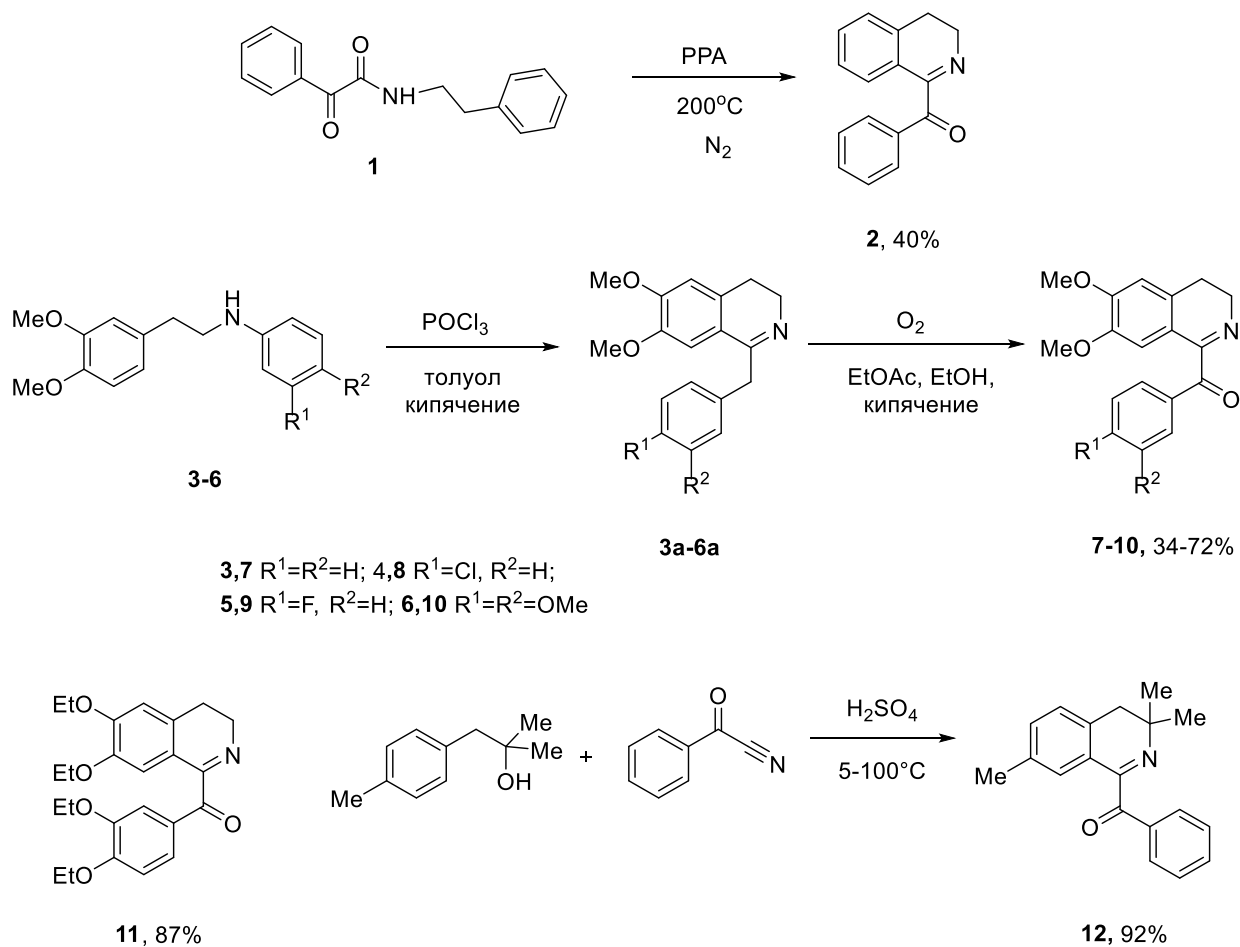
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме диссертации. Соискатель самостоятельно выполнила синтез исходных соединений и необходимые для выполнения работы эксперименты. Диссертант провела выделение и очистку конечных продуктов реакции, установила их строение с помощью спектральных методов анализа и осуществила их идентификацию. Соискатель осуществила апробацию полученных результатов на конференциях, подготовку материала к публикациям.

Основное содержание работы

1. Синтез исходных 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов

Синтез исходных 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **2**, **7-10** осуществляли по реакции Бишлера-Напиральского. Для получения изохинолина **2** использовали превращение *N*-фенилэтиламида бензоилмуравьиной кислоты **1** под действием полифосфорной кислоты. Для синтеза 1-бензоил-3,4-дигидро-6,7-диметоксиизохинолинов **7-10** было использовано окисление кислородом воздуха 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов **3а-6а**, полученных из *N*-2,3-диметоксифенетиламидов фенил-, 4-хлор-, 4-фтор-, 3,4-диметоксифенилуксусных кислот под действием POCl_3 . Изохинолин **11** выделяли из коммерчески доступного гидрохлорида *дротаверина* обработкой 30% раствором KOH . 3,3-Диметилзамещенный 1-бензоилизохинолин **12** синтезировали по описанной методике по реакции Риттера из *n*-толилметилдиметилкарбинола и нитрила бензоилмуравьиной кислоты (схема 1).

Схема 1



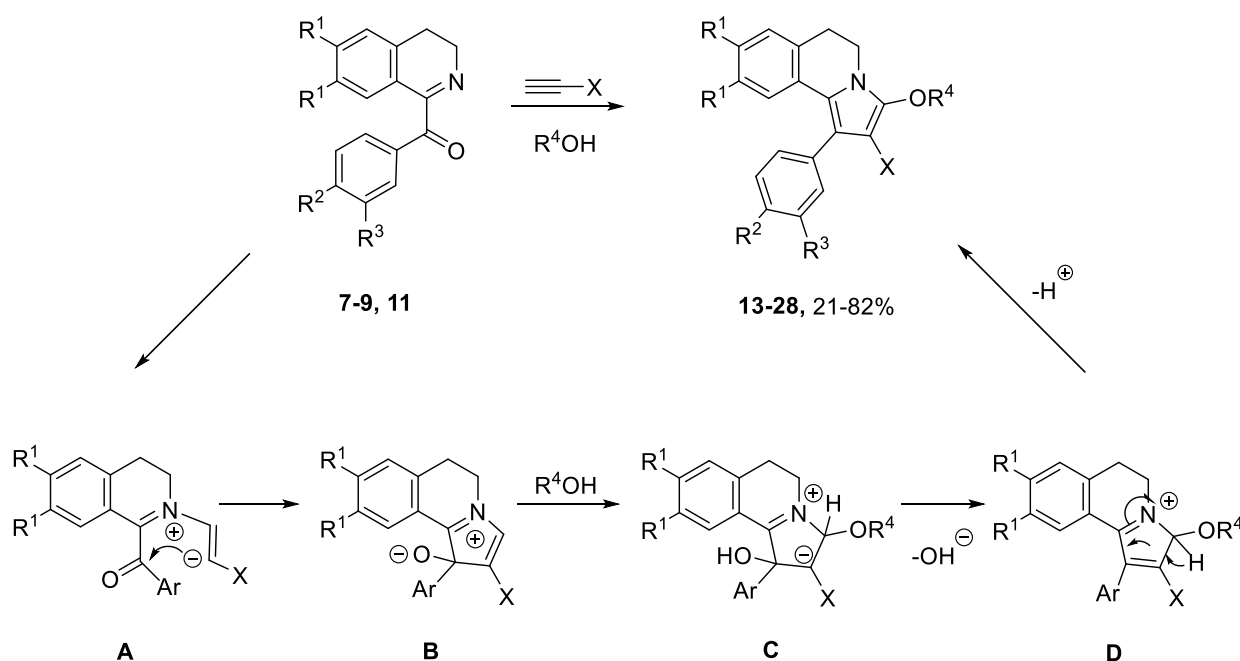
2. Разработка методов синтеза пирроло[2,1-а]изохинолинов

Систематически изучены домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с активированными электроноакцепторными заместителями алкинами и алкенами с целью аннелирования пиррольного кольца к изохинолиновому. Скелетон пирроло[2,1-а]изохинолина является ядром нескольких рядов алкалоидов.

2.1 Взаимодействие 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными алкинами

Изохинолины **7-9**, **11** взаимодействуют с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в кипящих спиртах (метанол, этанол, трифторэтанол) с образованием 3-алкоксипирролоизохинолинов **13-28** с выходами 21-82% (схема 2). Исключение составили реакции 1-бензоилизохинолина **7** с метилпропиолатом в метаноле и с ацетилацетиленом в 2,2,2-трифторэтаноле, они осуществлялись при 5°C, так как при кипячении наблюдалось образование многокомпонентных смесей. Превращения в трифторэтаноле проходили значительно быстрее и с более высокими выходами продуктов.

Схема 2



- 13** R¹=OMe, R²=R³=H, R⁴=Me, X=CO₂Me; **14** R¹=OMe, R²=R³=H, R⁴=Et, X=CO₂Me;
15 R¹=OMe, R²=R³=H, R⁴=CH₂CF₃, X=CO₂Me; **16** R¹=OMe, R²=R³=H, R⁴=CH₂CF₃, X=COMe;
17 R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Me, X=CO₂Me; **18** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Et, X=CO₂Me;
19 R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=CH₂CF₃, X=CO₂Me; **20** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=CH₂CF₃, X=COMe;
21 R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=Me, X=CO₂Me; **22** R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=Et, X=CO₂Me;
23 R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=CH₂CF₃, X=CO₂Me; **24** R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=CH₂CF₃, X=COMe;
25 R¹=OEt, R²=R³=OEt, R⁴=Me, X=CO₂Me; **26** R¹=OEt, R²=R³=OEt, R⁴=Et, X=CO₂Me;
27 R¹=OEt, R²=R³=OEt, R⁴=CH₂CF₃, X=CO₂Me; **28** R¹=OEt, R²=R³=OEt, R⁴=CH₂CF₃, X=COMe

На примере превращения изохинолина **11** в пирролоизохинолин **25** процесс был оптимизирован. Было показано, что в эфире, ацетонитриле, бензоле и ДХМ реакция не протекает. При нагревании в метаноле в присутствии 10% мольных CuI выход **25** не превышал 23%. При использовании 10% мольных Cu(OAc)₂ выход **25** составил 42%. Самым эффективным подходом оказалось нагревание при 150°C в условиях микроволновой активации, где выход целевого пирролоизохинолина **25** составил 52%. Однако, проведение остальных реакций в найденных условиях, а также при добавлении CuI или Cu(OAc)₂, приводило к снижению выходов продуктов. Мы полагаем, что в результате Михаэлевского присоединения образуется цвиттер-ион **A**, в котором происходит замыкание пиррольного кольца. Интермедиат **B** присоединяет молекулу спирта и через промежуточные соединения **C** и **D** происходит превращение в целевые продукты **13-28**. ЯМР ¹H спектры характеризуются синглетными сигналами метокси- и ацетильных групп в области 3.80-3.83 м.д., а также сигналами протонов алкокси-групп при C-3. Строение соединения **25** дополнительно подтверждено методом РСА (рис.1).

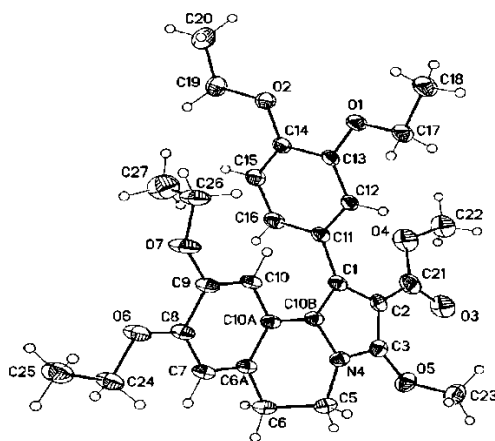


Рис.1. Молекулярная структура соединения **25**

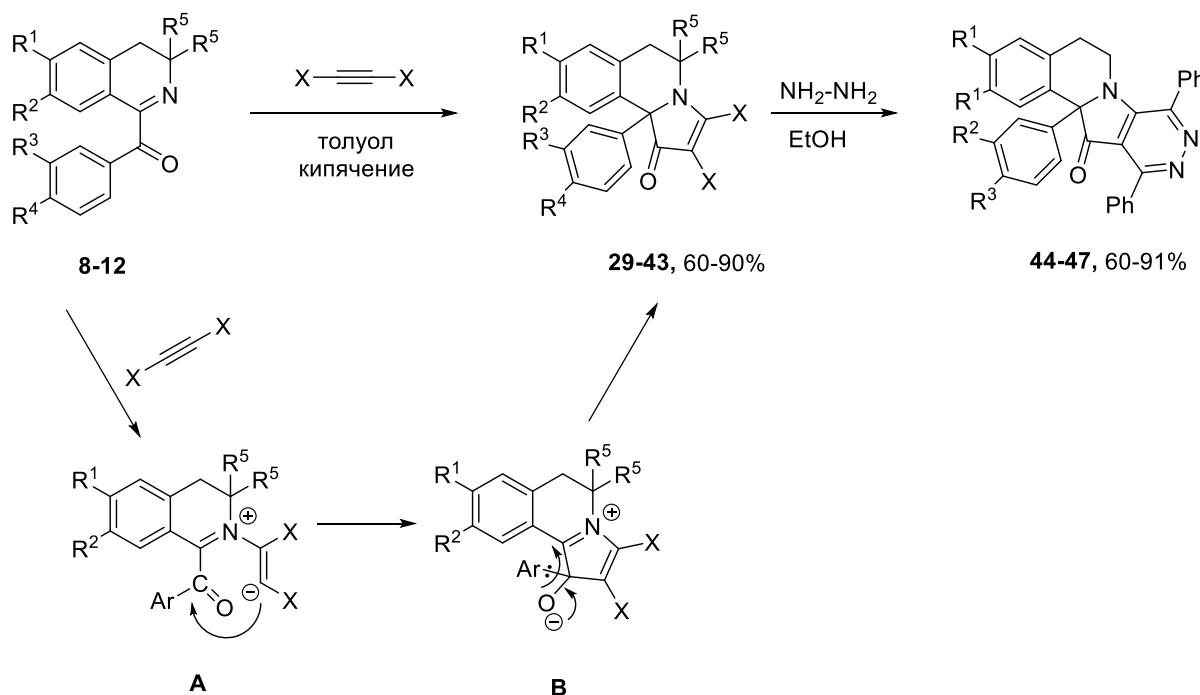
Иное протекание трансформаций характерно для реакций изохинолинов **8-12** с симметричными электронодефицитными алкинами – диметил- и диэтилацетилендикарбоксилатами и дибензоилацетиленом. В присутствии спиртов они образуют многокомпонентные смеси. В апротонных растворителях (эфир, бензол, толуол) получены 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолины **29-43**, выход которых в кипящем толуоле составил 60-90% (схема 3).

Ключевой стадией процесса является образование цвиттер-иона **A**, замыкание пиррольного цикла в котором (интермедиат **B**) сопровождается миграцией арильного радикала ароильной группы в положение 10b пирролоизохинолина. Такого рода

перегруппировки наблюдались нами ранее. Спектры ЯМР ^1H характеризуются наличием набора четырех плохо разрешенных сигналов протонов этанового фрагмента молекулы, что связано со значительным искажением тетрагидропиридинового фрагмента из-за присутствия арильной группы в положении 10b. Такие данные хорошо согласуются с результатами РСА для соединений **31** и **38** (рис. 2,3). Центральное тетрагидропиридиновое кольцо в обеих молекулах принимает конформацию «полукресла» в сравнении с более плоской конформацией пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **13-28**.

С целью синтеза новых конденсированных производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов были проведены реакции конденсации пирролоизохинолинов **31**, **34**, **37**, **40** с гидразином в этаноле. Пиридазин-4,5-пирроло[2,1-*a*]изохинолины **44-47** были выделены кристаллизацией из реакционных масс после удаления растворителя с хорошими выходами. Строение пиридазопирролоизохинолинов **44-47** подтверждено комплексом спектральных данных, а также с помощью метода РСА для соединения **44** (рис. 4).

Схема 3



29 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{Cl}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Me}$; **30** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{Cl}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$;
31 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{Cl}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{COPh}$; **32** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{F}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Me}$;
33 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{F}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$; **34** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{F}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{COPh}$;
35 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{OMe}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Me}$; **36** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{OMe}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$; **37** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{OMe}$,
 $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{COPh}$; **38** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{OEt}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Me}$; **39** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{OEt}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$;
40 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{OEt}$, $\text{R}^5=\text{H}$, $\text{X}=\text{COPh}$; **41** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^5=\text{Me}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Me}$; **42** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$,
 $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^5=\text{Me}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$; **43** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^5=\text{Me}$, $\text{X}=\text{COPh}$

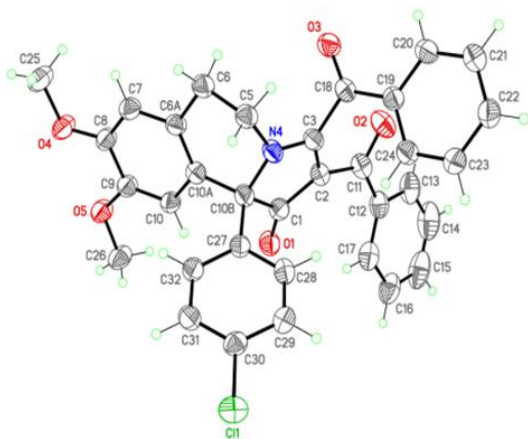


Рис.2. Молекулярная структура соединения **31**

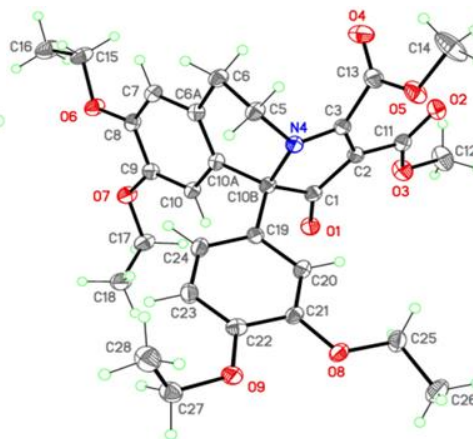


Рис.3. Молекулярная структура соединения **38**

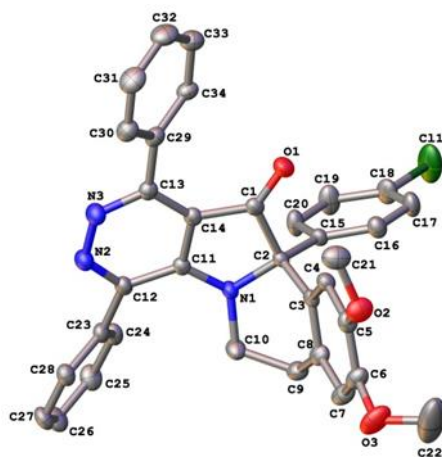


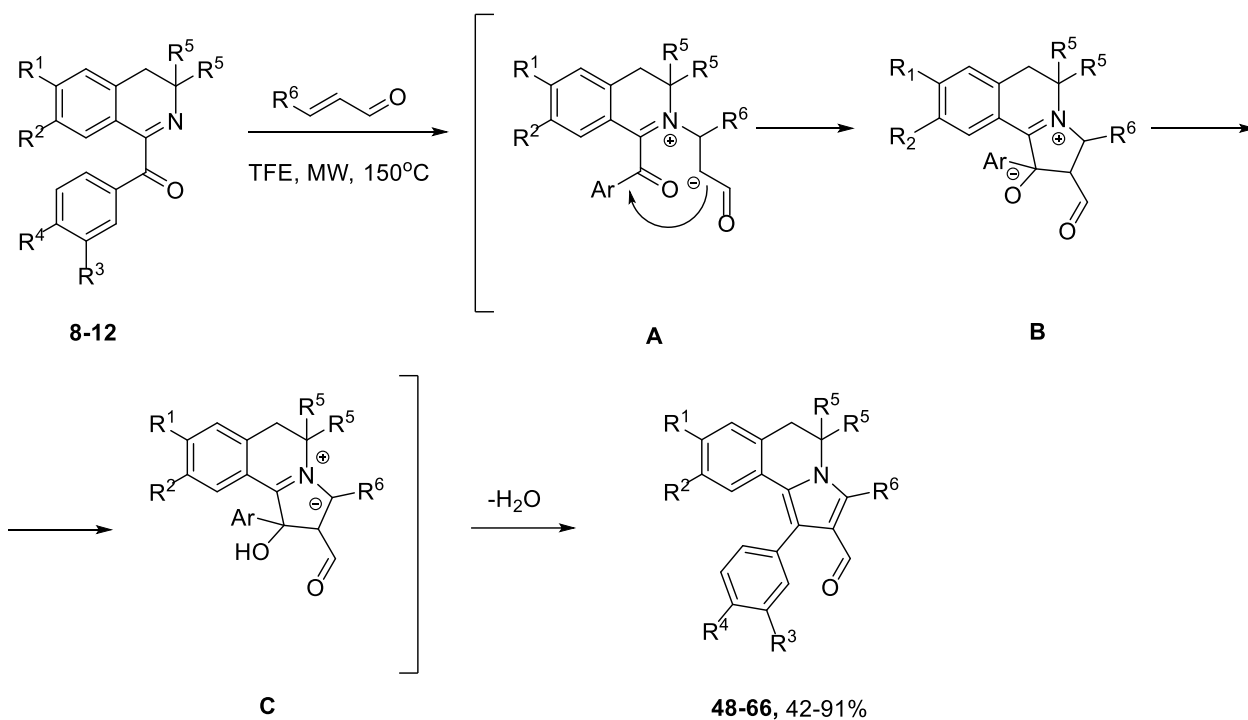
Рис.4. Молекулярная структура соединения **44**

2.2 Взаимодействие с электронодефицитными α,β -алкенами

В работе для проведения превращений были использованы α,β -ненасыщенные альдегиды, кетоны, нитросоединения, нитрилы и винилэтинилкетоны.

2.2.1 Взаимодействие с α,β -непредельными алкенами

1-Ароилизохинолины **8-12** реагируют с акролеином, кротоновым, коричным, 3-метокси- и 4-метоксикоричным альдегидами в трифторэтаноле с образованием 2-формилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов **48-66** (схема 4).



48 $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=Cl$, $R^5=H$, $R^6=H$; **49** $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=Cl$, $R^5=H$, $R^6=Me$;
50 $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=Cl$, $R^5=H$, $R^6=Ph$; **51** $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=Cl$, $R^5=H$, $R^6=3-MeOC_6H_4$;
52 $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=Cl$, $R^5=H$, $R^6=4-MeOC_6H_4$; **53** $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=F$, $R^5=H$, $R^6=H$;
54 $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=F$, $R^5=H$, $R^6=Me$; **55** $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=F$, $R^5=H$, $R^6=Ph$; **56** $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$,
 $R^4=F$, $R^5=H$, $R^6=3-MeOC_6H_4$; **57** $R^1=R^2=OMe$, $R^3=H$, $R^4=F$, $R^5=H$, $R^6=4-MeOC_6H_4$; **58** $R^1=R^2=R^3=R^4=OMe$,
 $R^5=R^6=H$; **59** $R^1=R^2=R^3=R^4=OMe$, $R^5=H$, $R^6=Me$; **60** $R^1=R^2=R^3=R^4=OMe$, $R^5=H$, $R^6=Ph$; **61** $R^1=R^2=R^3=R^4=OMe$,
 $R^5=H$, $R^6=4-MeOC_6H_4$; **62** $R^1=R^2=R^3=R^4=OEt$, $R^5=R^6=H$; **63** $R^1=R^2=R^3=R^4=OEt$, $R^5=H$, $R^6=Me$;
64 $R^1=R^2=R^3=R^4=OEt$, $R^5=H$, $R^6=Ph$; **65** $R^1=R^2=R^3=R^4=OEt$, $R^5=H$, $R^6=4-MeOC_6H_4$; **66** $R^1=H$, $R^2=Me$,
 $R^3=R^4=H$, $R^5=Me$, $R^6=H$

На примере изохинолина **11** и коричневого альдегида реакция была оптимизирована. В кипящих метаноле, этаноле, трифторэтаноле и гексафторизопропанолe выход целевого продукта **64** не превышал 69%. Микроволновая активация при 150°C существенно сокращает время реакции и увеличивает выход **64** до 80%. Кислотный катализ ледяной уксусной кислотой оказался неэффективным. Выход 2-формилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов **48-66** в найденных условиях (трифторэтанол, MW, 150°C) составил 60-90%, время реакции 15-90 мин. Скорость реакции зависит от величины дефицита электронной плотности в β -положении альдегида. Очевидно, что реакция начинается с образования цвиттер-иона **A**, затем через замыкание пиррольного цикла и дегидратацию (интермедиаты **B** и **C**) образуются целевые 2-формилпирролоизохинолины **48-66**. В спектрах ЯМР 1H соединений **48-66** присутствуют слабополярные синглеты от протона карбонильной

группы в интервале 9.60-9.65 м.д. Данные РСА анализа, подтверждающие строение этого класса пирролоизохинолинов, получены для соединения **52** (рис.5).

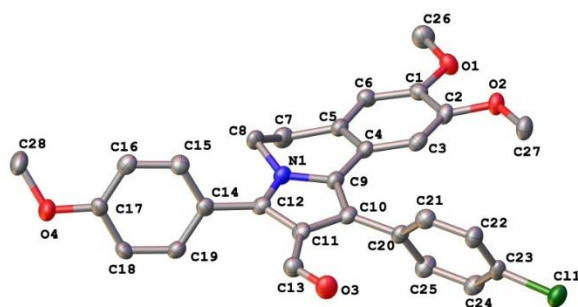
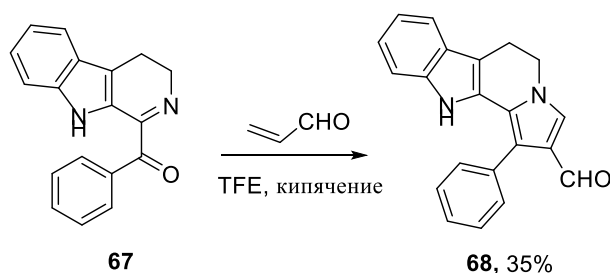


Рис.5. Молекулярная структура соединения **52**

На примере 1-бензоил-3,4-дигидро- β -карболина **67** показано, что реакция носит общий характер. Индолоиндолизин **68** образуется с выходом 35% (схема 5).

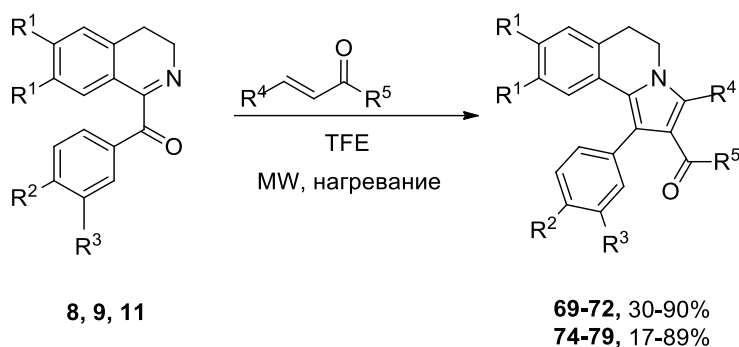
Схема 5



2.2.2 Взаимодействие с α,β -непредельными кетонами

В реакциях с 1-аролизохинолинами **8,9,11** в трифторэтаноле были изучены метилвинилкетон, (2*E*)-1,3-дифенил-2-пропен-1-он **73a**, (*E*)-3-(3-метоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он **73b** и (1*E*,4*E*)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он **73c**.

Взаимодействие с метилвинилкетонами протекает в условиях микроволновой активации при 150°C в трифторэтаноле, с умеренными выходами образуются 2-ацетилзамещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины **69-72**. Халконы **73a,b** и дибензальацетон **73c** реагируют при 160°C в условиях микроволновой активации за 40-150 минут (схема 6).



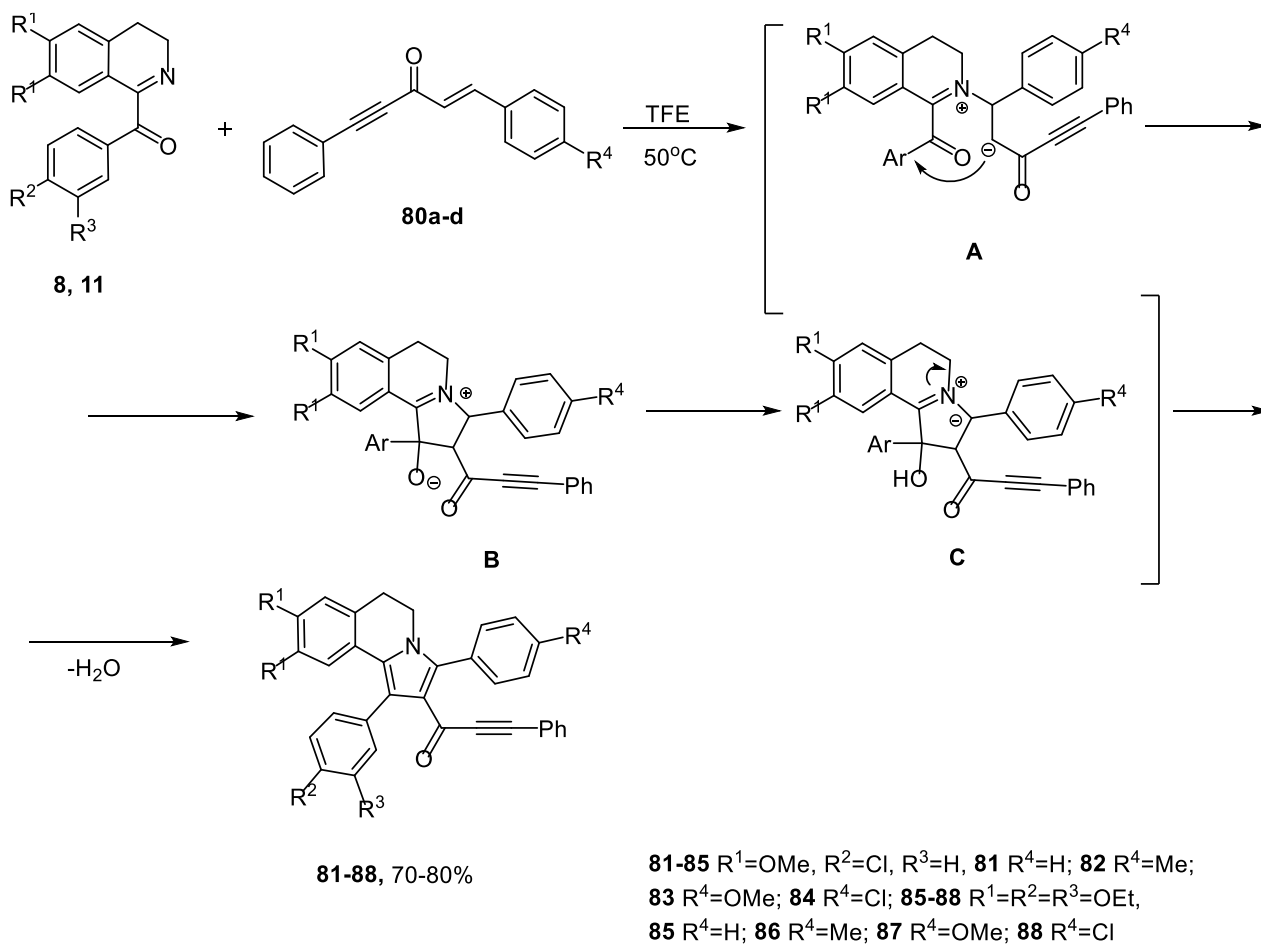
69 R¹=OMe, R²=R³=H, R⁴=H, R⁵=Me; **70** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=H, R⁵=Me; **71** R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=H, R⁵=Me; **72** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=H, R⁵=Me; **74** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=R⁵=Ph; **75** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=3-MeOC₆H₄, R⁵=Ph; **76** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=R⁵=Ph; **77** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=3-MeOC₆H₄, R⁵=Ph; **78** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Ph, R⁵=CH=CHPh; **79** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=Ph, R⁵=CH=CHPh

Для увеличения выхода пирролоизохинолина **77** были применены соли меди и серебра. Другие соли - Cu(OTf)₂, Cu(OAc)₂, Ag(OTf)₂, взятые в количестве 10 мольных %, оказались малоэффективными. Использование Ag(OAc)₂ повысило выход до 60% для **77** и 47% для **75**. Ключевым этапом, как и в случае реакции с непредельными альдегидами, является образование цвиттер-иона за счёт Михаэлевского присоединения.

2.2.3 Взаимодействие с винилэтинилкетонами

Винилэтинилкетоны способны взаимодействовать с 1-ароилизохинолинами с участием как двойной, так тройной связи и образованием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с винил- и этинилкетонными группами в положении 2 пиррольного фрагмента молекулы. Данный раздел работы посвящен поиску условий альтернативного протекания реакции по каждой из кратных связей. Необходимые для проведения исследования (*E*)-1,5-диарил-1-ен-4-ин-1-оны **80a-d** и (4*E*,6*E*)-1,7-дифенилпента-4,6-диен-1-ин-3-он (**80e**) были синтезированы старшим научным сотрудником, доцентом Головановым А.А. из Тольяттинского государственного университета.

Нами установлено, что винилэтинилкетоны **80a-d** реагируют в трифторэтаноле с изохинолинами **8,11** при 50°C с участием двойной связи и образованием пирроло[2,1-*a*]зохинолинов **81-88** с фенилэтинилкетонной группой в положении 2 с выходами 60-80% (схема 7).



Лучшим растворителем является трифторэтанол, в этаноле и гексафторизопропаноле выходы целевых продуктов существенно ниже. Структура соединений **81-88** доказана с помощью спектральных методов и достоверно подтверждена методом РСА для соединения **84** (рис.6).

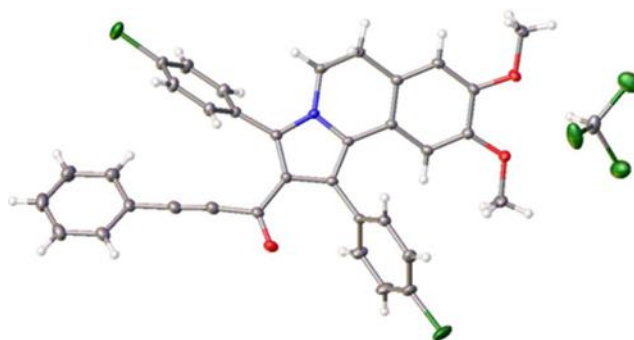
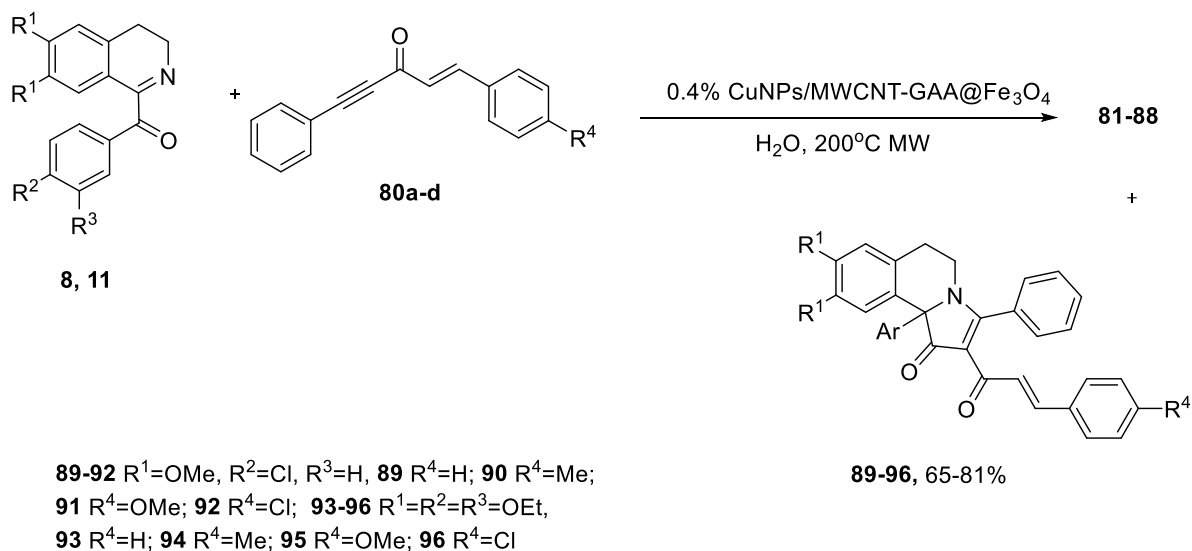


Рис.6. Молекулярная структура соединения **84**

Реакции 1-ароилизохинолинов **8,11** по тройной связи винилэтинилкетонов **80a-d** протекают при микроволновой активации и в присутствии медь-содержащих катализаторов. Основными продуктами реакции являются 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолины **89-96**. В минорных количествах в пределах 4% образуются фенилэтинилкетозамещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины **81-88** (схема 8).

Схема 8



На примере реакции дротаверальдина **11** и винилэтинилкетона **80d** проведена оптимизация процесса. При использовании золото- и серебросодержащих катализаторов Au(PPh)₃Cl, Au(PPh)₃Cl/AgOTf и Au(PPh)₃Cl/AgF₆Sb выход пирроло[2,1-*a*]изохинолина **95** не превысил 34%. Медные катализаторы - CuI, CuBr, CuCl, нанокатализаторы Cu/MWCNT-GAA@Fe₃O₄, Cu-CsNPs/MWCNT-GAA@Fe₃O₄ оказались значительно эффективнее. Мы выражаем благодарность за предоставленные нанокатализаторы Ахмаду Шаабани, профессору Университета имени Шахида Бехешти (Иран). Оптимальные результаты были получены при использовании Cu/MWCNT-GAA@Fe₃O₄ в воде, где выход продукта **95** составил 81%, при этом выход минорного пирролоизохинолина **87** снизился до 0.6%. В найденных условиях выходы пирролоизохинолинов **89-96/81-88** составили 65-81/1-4%. Возможный механизм медь-катализируемой домино-реакции представлен на схеме 9. На первом этапе происходит активация винилэтинилкетонов медным катализатором с образованием интермедиата **A**, дальнейший путь домино-процесса от Михаэлевского присоединения до переноса арильной группы в положение 10b ранее был уже описан в реакциях с симметричными алкинами. На финальном этапе

происходит элиминирование катализатора. Структура подтверждено данными РСА для соединения **89** (рис. 7).

Схема 9

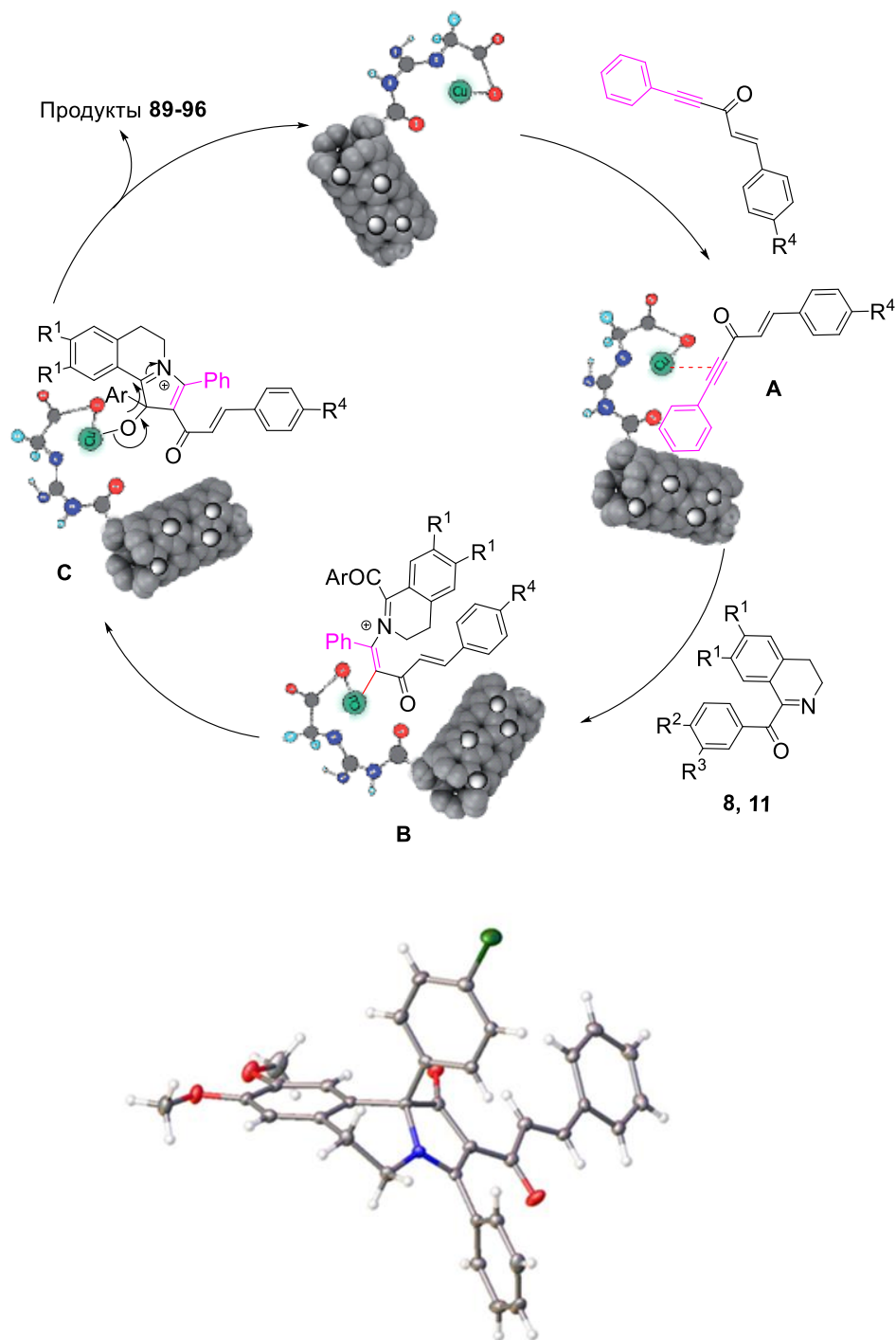
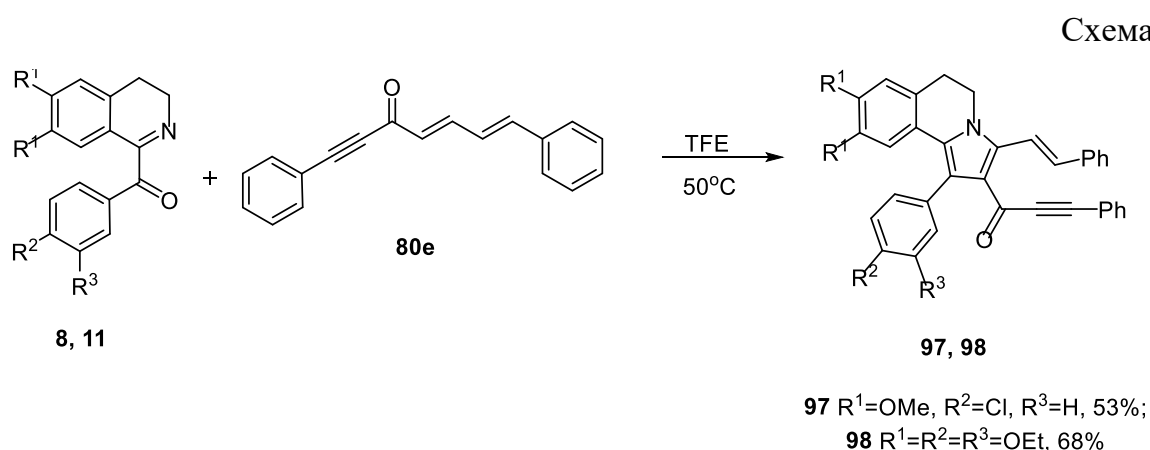


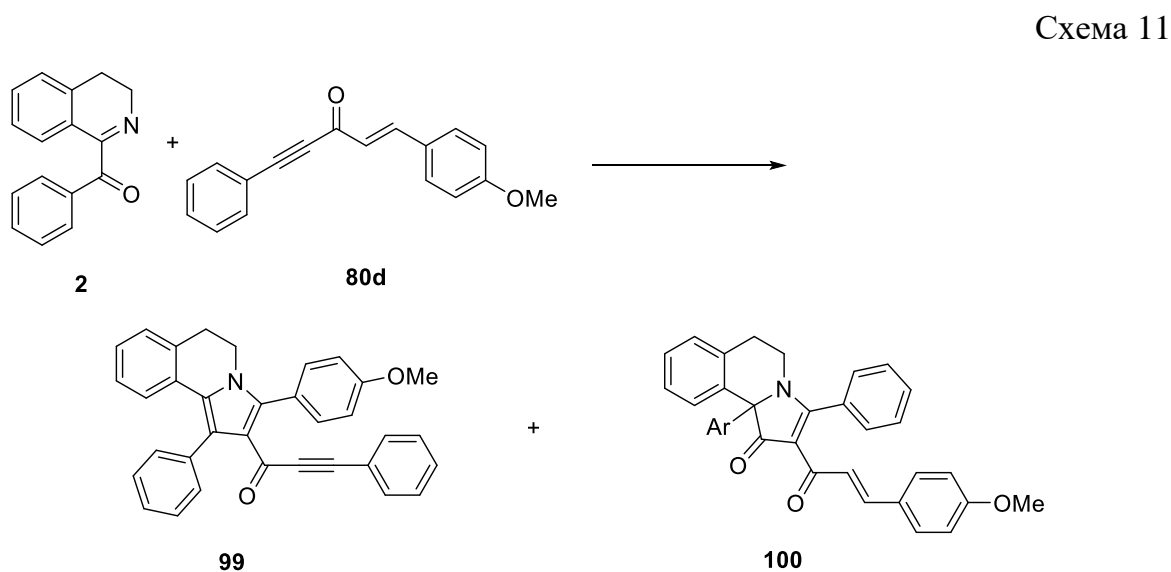
Рис.7. Молекулярная структура соединения **89**

Помимо винилэтинилкетонов **80a-d** было проведено изучение поведение дивинилэтинилкетона **80e** в реакциях с изохинолинами **8, 11**. В трифторэтанол при 50°C синтез протекает длительно, кипячение сокращает время реакции до 2-х дней. В результате были получены пирролоизохинолины **97, 98** с выходами 53 и 68%

соответственно (схема 10). При проведении реакции в присутствии медных катализаторов не удалось выделить ожидаемые продукты в индивидуальном виде.



С целью установления влияния электронодонорных заместителей в 1-ароилзамещенных изохинолинах на направление сочетания с винилэтинилкетонами нами осуществлена реакция полностью незамещенного изохинолина **2** с кетоном **80d** (схема 11).



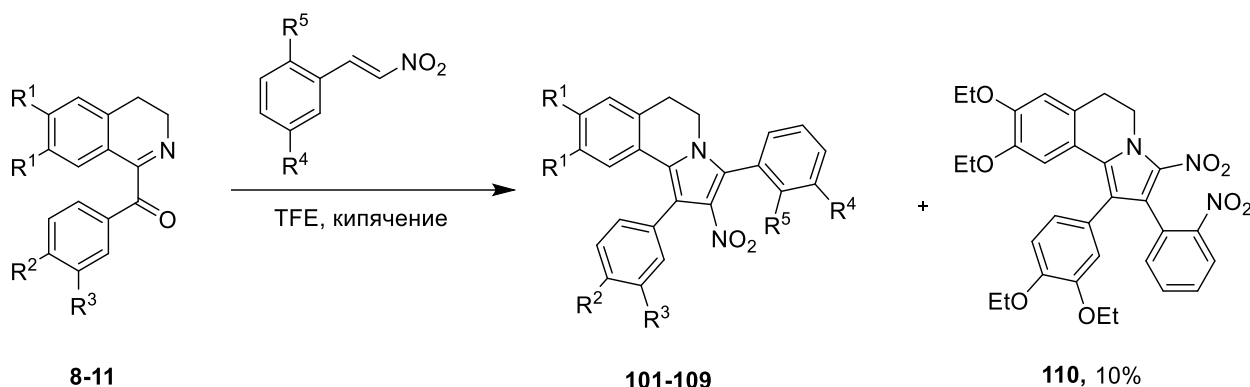
Оказалось, что при длительном кипячении в трифторэтаноле реакция не начинается. При добавлении 10 мольных % $\text{Ag}(\text{OAc})_2$ образуется смесь продуктов реакции с участием двойной и тройной связи кетона, соединения **99** и **100** получены с выходами 50% и 22%. В присутствии нанокompозита $\text{Cu}/\text{MWCNT}\text{-GAA}/\text{Fe}_3\text{O}_4$, в воде в условиях микроволновой активации при 200°C винилэтинилкетон **80d** реагирует преимущественно с участием тройной связи и образованием пирролоизохинолина **100** с выходом 61%, при этом выход **99** составил 4%.

2.2.4 Взаимодействие с нитроалкенами и непредельными нитрилами

Для установления синтетических границ изучаемых трансформаций и синтеза нитро- и цианозамещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, были проведены реакции 1-ароилизохинолинов **8-11** с фенилнитроэтенами, 3-(2-нитровинил)индолом и акрилонитрилом.

Реакции исходных соединений с участием фенил-, 3-метоксифенил- и 2-нитрофенилнитроэтенон проводили в кипящем трифторэтаноле. Выход целевых 2-нитрозамещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **101-109** составил 15-66% (схема 12).

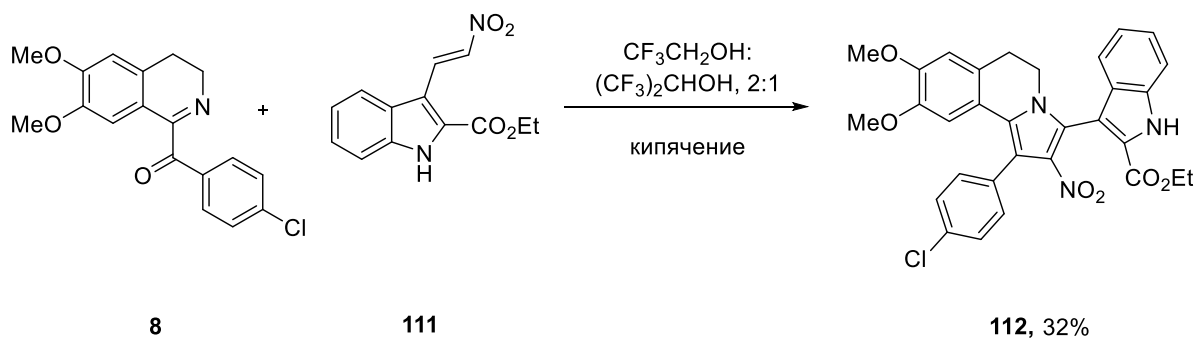
Схема 12



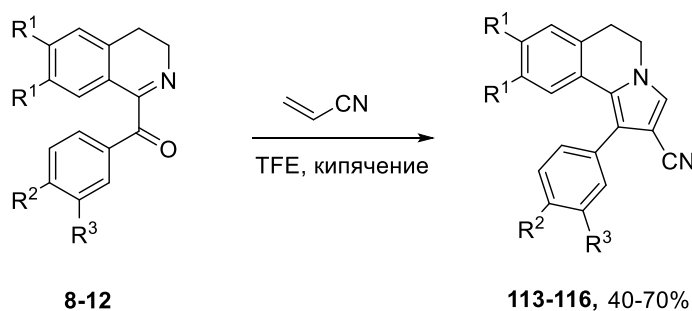
101 R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=R⁵=H; **102** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=OMe, R⁵=H;
103 R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=R⁵=H; **104** R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=OMe, R⁵=H;
105 R¹=R²=R³=OMe, R⁴=R⁵=H; **106** R¹=R²=R³=R⁴=OMe, R⁵=H; **107** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=R⁵=H;
108 R¹=R²=R³=OEt, R⁴=OMe, R⁵=H; **109** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=H, R⁵=NO₂

Использование в качестве растворителя метанола, этанола или применение микроволновой активации привело к уменьшению выхода целевых соединений. Следует отметить, что в случае 2-нитрофенилнитроэтена наблюдается альтернативное Михаэлевское присоединение по двойной связи, в результате чего образуется 3-нитрозамещенный пирролоизохинолин **110**.

При конденсации изохинолина **8** с 3-(2-нитровинил)индолом **111** в кипящей смеси трифторэтанол и гексафторизопропанола образуется 2-нитрозамещенный пирролоизохинолин **112** (схема 13).



Конденсацию 1-ароилизохинолинов **8-11** с акрилонитрилом осуществляли в кипящем трифторэтаноле. Цианозамещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины **113-116** получены с выходами 40-70% (схема 14). Кротонитрил и циннамоилнитрил оказались неактивными в этих превращениях.



113 $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^3=\text{H}$; **114** $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{F}$, $\text{R}^3=\text{H}$;
115 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{OMe}$; **116** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{OEt}$

3. Биологический скрининг полученных соединений

С целью поиска практического применения полученных соединений проведен их первичный биологический скрининг. Первые испытания на цитотоксичность были сделаны для соединений **38**, **40**, **47**, **62-65** на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома) и HeLa (аденокарцинома шейки матки) в совместной работе с Федеральным государственным бюджетным учреждением науки институтом физиологически активных веществ Российской академии наук. Мы выражаем благодарность за проведенные исследования старшему научному сотруднику, кандидату биологических наук Аникиной Л.В.

Анализ полученных данных показывает, что синтезированные пирролоизохинолины **38, 40, 47, 62-65** обладают цитотоксичностью, причём соединения **62** и **65** оказывают более выраженный эффект, что может быть перспективным для их дальнейшего изучения.

Дополнительные испытания цитотоксической активности были осуществлены в рамках сотрудничества с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина». Мы выражаем благодарность за проведенные исследования младшему научному сотруднику, кандидату биологических наук Бармашову А.Е. Первичная оценка цитотоксической активности соединений **19, 23, 27, 48, 50, 52, 53, 55, 57, 58, 62, 101, 103, 104** была реализована на 5 клеточных линиях опухолей человека: РС-3 (аденокарцинома простаты), НСТ-116 (карцинома толстой кишки), Jurkat (Т-клеточный лимфобластный лейкоз), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), A549 (карцинома легкого) в МТТ-тесте *in vitro*.

Полученные данные свидетельствуют, что цитотоксическая активность была обнаружена у 13 из 20 исследованных соединений: **19, 23, 27, 48, 53, 55, 57, 58, 62, 65, 101, 103, 104**. Наибольший цитотоксический эффект продемонстрировали 8 соединений из 18: **19, 23, 27, 48, 53, 58, 62, 65**. Из этого следует, что все 8 соединений в силу выраженной цитотоксической активности имеют перспективы в дальнейших исследованиях.

Выводы

1. Впервые систематически изучены реакции 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными терминальными и симметричными алкинами, α,β -непредельными альдегидами, кетонами, винилэтинилкетонами, нитроалкенами и нитрилами. Проведена оптимизация синтезов.

2. Установлено, что 1-ароил-3,4-дигидроизохинолины в трехкомпонентной реакции с терминальными алкинами в спиртах образуют 3-алкоксипирроло[2,1-*a*]изохинолины. Для реакции с симметричными алкинами характерно протекание скелетной перегруппировки и образование 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

3. Оптимизированы реакции 1-ароилзамещенных изохинолинов с α,β -непредельными альдегидами и кетонами в трифторэтаноле в условиях микроволновой активации, 2-формилпирроло[2,1-*a*]изохинолины получены с высокими выходами. Выход продуктов аннелирования пиррольного кольца в случае α,β -непредельных кетонов ниже, особенно в ряду халконов, что связано с более низкой электрофильностью кратной связи.

4. Впервые показано, что винилэтинилкетоны могут селективно реагировать с 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинами по каждой из кратных связей. В трифторэтаноле реакция проходит с участием двойной связи и приводит к образованию пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с 2-этинилкетонной группой. В присутствии каталитических систем, содержащих медь или соли меди, реагирует тройная связь, и образуются 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолины с винилкетонной группой в положении 2. Найден наиболее эффективный катализатор.

5. Впервые установлено, что 1-ароил-3,4-дигидроизохинолины при действии α,β -непредельных нитроалкенов и нитрилов образуют 2-нитро- и 2-цианозамещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины.

6. Проведен первичный биоскрининг для ряда синтезированных соединений на наличие цитотоксической активности. Цитотоксическая активность была обнаружена у 13 из 20 исследованных соединений: **19, 23, 27, 48, 53, 55, 57, 58, 62, 65, 101, 103, 104**. Наибольший цитотоксический эффект продемонстрировали 8 соединений из 18: **19, 23, 27, 48, 53, 58, 62, 65**. Из этого следует, что все 8 соединений в силу выраженной цитотоксической активности имеют перспективы в дальнейших исследованиях.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. L.G. Voskressensky, T.N. Borisova, M.D. Matveeva, V.N. Khurstalev, A.V. Aksenov, A.A. Titov, A.E. Vartanova and A.V. Varlamov. Novel Multi-Component Approach to the Synthesis of Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives // *RCS Advances*, 2016, Vol. 6, P. 74068-74071.
2. L.G. Voskressensky, T.N. Borisova, M.D. Matveeva, V.N. Khurstalev, A.A. Titov, A.V. Aksenov, S.V. Dyachenko, A.V. Varlamov. A facile synthesis of 1-oxo-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines // *Tetrahedron Letters*, 2017, Vol. 58, P. 877-879.
3. M.D. Matveeva, T.N. Borisova, A.A. Titov, L.V. Anikina, S.V. Dyachenko, G.S. Astakhov, A.V. Varlamov and L.G. Voskressensky. Domino Reactions of 1-Aroyl-3,4-dihydroisoquinolines with α,β -Unsaturated Aldehydes // *Synthesis*, 2017, Vol. 49, P. 5251-5257.
4. Т.Н. Борисова, А.А. Варламов, Л.Г. Воскресенский, М.Д. Матвеева. Способ получения производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов // Патент РФ № 2656225, 2017.
5. A.A. Nevskaya, M.D. Matveeva, T.N. Borisova, M. Niso, N.A. Colabufo, A. Boccarelli, R. Purgatorio, M. de Candia, S. Cellamare, L.G. Voskressensky, C.D. Altomare. A New Class of 1-Aryl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives as Reversers of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance in Tumor Cells // *ChemMedChem*, 2018, Vol. 13, P. 1588-1596.
6. M.D. Matveeva, A.A. Golovanov, T.N. Borisova, A.A. Titov, A.V. Varlamov, A. Shaabani, A.Y. Obydennik, L.G. Voskressensky. Domino reactions of vinyl ethynyl ketones with 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines — Search for selectivity // *Molecular Catalysis*, 2019, Vol. 461, P. 67-72.
7. М.Д. Матвеева, Т.Н. Борисова, Г.С. Астахов, С.В. Дьяченко, Р.Р. Шигаев. Формирование пиррольного ядра в результате реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с активированными алкенами // Тезисы докладов Зимней конференции молодых ученых по органической химии «WSOC», Красновидово, МГУ, 2016, С. 166.
8. M.D. Matveeva, T.N. Borisova, A.E. Vartanova, S.V. D'yachenko. New approach to the synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines by the reaction of 1-aryol-3,4-dihydroisoquinolines with symmetric alkynes // Тезисы докладов Dombay organic conference cluster «DOCC-2016», Домбай, СКФУ, 2016, С. 207.

9. G.S. Astakhov, T.N. Borisova, A.V. Varlamov, M.D. Matveeva, L.G. Voskressensky. Synthesis of nitro-substituted pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines // Тезисы докладов The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва, РУДН, 2017, С. 100.
10. А.Е. Vartanova, T.N. Borisova, M.D. Matveeva. Transformations of 1-aroyl-3,4-dihydroisoquinolines via unsaturated ketones derivatives // Тезисы докладов The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва, РУДН, 2017, С. 221.
11. М.Д. Матвеева, Т.Н. Борисова, Г.С. Астахов. Реакционная способность 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов // Тезисы докладов Всероссийской «Байкальской школы-конференции по химии - 2017», Иркутск, 2017, С. 98-99.
12. Т.Н. Борисова, М.Д. Матвеева. Новый простой метод синтеза производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе», Пермь, 2017, С. 24.
13. М.Д. Матвеева, Т.Н. Борисова. Проявление амбидентности винилэтинилкетон в реакциях с 1-ароилизохинолинами // Тезисы докладов конференции «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии», Астрахань, 2017, С. 27-29.
14. M.D. Matveeva, T.N. Borisova, L.G. Voskressensky. Reactivity of 1-aroyl-3,4-dihydroisoquinolines // Тезисы докладов 16th Belgian Organic Synthesis Symposium «BOSS-XVI», Брюссель, 2018, С. 164.
15. М.Д. Матвеева, Т.Н. Борисова, А.Ю. Обыденник, Л.Г. Воскресенский, А.А. Голованов. Domino-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с кросс-сопряженными кетонами – поиск селективности // Тезисы докладов 5th Russian Organic Chemistry Conference, «РОСС-V», Владикавказ, 2018, С. 391.
16. М. Д. Матвеева, Т. Н. Борисова, А. Ю. Обыденник, Л. Г. Воскресенский, А. А. Голованов. Domino-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с кросс-сопряженными кетонами – поиск селективности // Тезисы докладов Марковниковские Чтения "Органическая химия: от Марковникова до наших дней" «WSOC», Красновидово, 2019, С. 63.

Матвеева Мария Дмитриевна (Россия)

**Домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием
электронодефицитных алкинов и алкенов**

В работе изучена реакционная способность 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов в домино-реакциях с электронодефицитными терминальными и симметричными алкинами, α,β -непредельными альдегидами, кетонами, винилэтинилкетонами, нитроалкенами и нитрилами. Показано, что 1-ароил-3,4-дигидроизохинолины в трехкомпонентной реакции с терминальными алкинами в спиртах образуют 3-алкоксипирроло[2,1-*a*]изохинолины, с симметричными алкинами в толуоле – 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолины. Установлено, что реакции 1-ароилзамещенных изохинолинов с α,β -непредельными альдегидами, кетонами, нитроалкенами и нитрилами протекают в трифторэтаноле с образованием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с функциональной группой в положении 2. Доказано, что винилэтинилкетоны могут селективно реагировать с 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинами по каждой из кратных связей.

Matveeva Maria Dmitrievna (Russia)

**Domino reactions of 1-aroil-3,4-dihydroisoquinolines with the participation of
electron-deficient alkynes and alkenes**

Reactivity of 1-aroil-substituted 3,4-dihydroisoquinolines in domino reactions with electron-deficient terminal and symmetric alkynes, α,β -unsaturated aldehydes, ketones, vinyl ethynyl ketones, nitroalkenes and nitriles was studied. It has been shown that 1-aroil-3,4-dihydroisoquinolines in a three-component reaction with terminal alkynes in alcohols form 3-alkoxy-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, and with symmetric alkynes in toluene, 1-oxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines. It has been established that the reactions of 1-aroil-substituted isoquinolines with α,β -unsaturated aldehydes, ketones, nitroalkenes and nitriles proceed in trifluoroethanol with the formation of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines with a functional group in position 2. It has been determined that vinyl ethynyl ketones can selectively react with 1-aroil-3,4-dihydroisoquinolines for each of the multiple bonds.