

На правах рукописи



Гуранова Наталья Игоревна

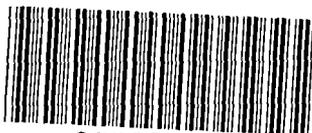
Арин-иницируемые трансформации конденсированных пирролидинов и пиридинов

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук



006659177

26 ОКТ 2016

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: Варламов Алексей Васильевич
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Ваиадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета ФГОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

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

Ведущая организация: Центр фотохимии РАН Федерального государственного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «06» декабря 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 и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «14» *октября* 2016 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук, доцент



В.В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Одной из актуальных задач современной органической химии является разработка направленных методов синтеза как новых, так и уже известных природных и синтетических гетероциклических соединений, обладающих широким спектром полезных свойств, на основе чрезвычайно реакционноспособных реагентов. Решение этой задачи позволяет установить синтетические границы изучаемых реагентов, выявить их преимущества и ограничения при получении того или иного соединения. При этом генерируются новые фундаментальные знания и становятся доступными для изучения новые классы органических соединений. В настоящей работе изучаются трансформации конденсированных с ароматическим фрагментом пирролинов, ди- и тетрагидропирридинов с аринами, которые, благодаря методу Кобаяши, стали доступными реагентами. Выбор аринов в качестве объекта исследования обусловлен тем, что на кафедре органической химии РУДН несколько лет назад была открыта домино-реакция конденсированных тетрагидропирридинов с активированными алкинами, которая позволила осуществить эффективный синтез азоцинов, аннелированных с ароматическими и гетероароматическими системами. Дегидробензол и его производные можно рассматривать, как синтетический аналог активированных алкинов. Представлялось интересным получить данные о трансформациях этих гетероциклов в условиях взаимодействия с аринами и сравнить их с результатами, полученными для активированных алкинов. В связи с этим в настоящей работе были исследованы, в основном, гетероциклические системы, ранее изучавшиеся в реакциях с активированными алкинами.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР РУДН и поддержана грантом РФФИ 12-03-31134, грантом Президента РФ МК-2367.2013.13.

Цель работы. Изучить реакционную способность дегидробензола, как активированного алкина, и его аналогов в реакциях с конденсированными азотсодержащими гетероциклами, такими как изонидолины, 5,6-дигидротieno[2,3-с]пирролы, тетрагидроизохинолины, 10-замещенные тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридины, пиридо[4,3-*d*]пиримидины, дигидроизохинолины. Провести анализ закономерностей трансформаций этих гетероциклов в реакциях с аринами и сравнить данные с ранее полученными результатами в реакциях с активированными алкинами.

Научная новизна. Впервые получена оригинальная информация о взаимодействии конденсированных с ароматическим и гетероциклическим фрагментами пирролинов, ди- и тетрагидропирридинов с аринами. Показано, что 4-гидроксиметилизоиндолины под действием аринов, также как и при действии активированных алкинов, перегруппировываются в бензо[*c*]фураны. В реакцию с аринами, в отличие от электрононедостаточных алкинов, вступают и индолины, содержащие ароматический заместитель у атома азота. Незамещенные изонидолины дают с дегидробензолом четвертичные аммонийные соли.

Дигидротieno[2,3-с]пирролы со вторичной алкильной группой у атома азота при действии дегидробензола неожиданно превращаются в азиридины.

Тетрагидроизохинолины, не содержащие активированных заместителей при атоме азота, образуют с аринами четвертичные соли. Тетрагидроизохинолины с $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$

заместителем при атоме азота образуют бензоазепины – продукты перегруппировки Стивенса.

Направление превращений 10-замещённых тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинов зависит от электроотрицательности заместителя. 10-Цианозамещённые бензонафтиридины в результате перегруппировки по Стивенсу образуют 1-алкил(арил)-2-арилбензонафтиридины, а 10-карбамоилзамещённые аналоги в результате гофмановского расщепления дают 2-винилхинолины. Тетрагидропирrido[4,3-*d*]пиримидины реагируют с дегидробензолом аналогичным образом, приводя к продуктам расщепления по Гофману – 7-винилпиримидинам, конденсированным с пятичленным азатетрациклом.

Реакция 1-замещённых дигидроизохинолинов и 4-арилдигидротieno[3,2-*c*]пиридинов с дегидробензолом в ацетонитриле сопровождается цианометилированием азометиновой связи с образованием 1-*R*-1-цианометил-2-фенилтетрагидроизохинолинов и 4-арил-4-цианометилтетрагидротienoпиридинов, соответственно.

1-Ароилзамещённые дигидроизохинолины взаимодействуют с дегидробензолом с образованием 12а-арилдиоксил[2,1-*a*]хинолинов. Реакция сопровождается миграцией арильного радикала ароильной группы в положение С-12а.

Расширен спектр гетероциклических соединений, являющихся нейтральными нуклеофилами, в реакциях с аринами. Открыты два новых, не имеющих аналогов в литературе, направления трансформаций под действием аринов: перегруппировка тиенопирролидинов в 2-тиеноазиридины и арин-индуцируемая миграция ариляниона в 1-ароилзамещённых дигидроизохинолинах с образованием малоизученного класса соединений – индоксилизохинолинов.

Практическая значимость. Полученные данные о закономерностях трансформаций пяти- и шестичленных конденсированных гетероциклов вносят вклад в фундаментальную органическую химию. Синтезированные индоксилизохинолины обладают флуоресцентными свойствами и умеренными квантовыми выходами, что даёт возможность использовать эти соединения в OLED технологиях. Биологические испытания индоксилизохинолинов показали, что два соединения демонстрируют хорошее значение IC₅₀ в отношении линии клеток KB и HepG2.

Положения, выносимые на защиту:

1. Закономерности трансформаций конденсированного пирролинового фрагмента в реакциях с аринами.
2. Результаты изучения трансформаций (гетеро)аннелированного тетрагидропиридинового фрагмента.
3. Трансформации дигидропиридинового фрагмента в зависимости от заместителя в 1-положении изохинолинового или 4-положении тиенопиридинового каркаса.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы представлены на III научной конференции Армянского химического общества «Успехи в области органической и фармацевтической химии» (Ереван, 3-6 октября, 2012 г.), Седьмой Всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2-5 апреля 2013 г.), Всероссийской научной конференции, посвящённой 80-летию химического факультета ИГУ «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» (Иркутск, 23-26 мая 2013 г.),

Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск 17-21 сентября 2013 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2014» (Иркутск, 26-28 мая 2014 г.), III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвящённой 55-летию РУДН (Москва, РУДН, 21-25 апреля 2014 г.), 14th Belgian Organic Synthesis Symposium BOSS XIV (Бельгия, г. Луван-ля-Нев, 13-18 июля 2014 г.), Зимней школе-конференции по органической химии для молодых учёных WSOC-2015 (Красновидово, 18-21 января 2015 г.), Всероссийской научной молодёжной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (п. Шергеш, Кемеровская обл., 21-27 Марта 2015 г.), I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, РУДН, 25-28 апреля 2016 г.).

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием ряда физико-химических методов: ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, хроматомасс- и масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

Публикации. По теме работы опубликовано 3 научных статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертации, и тезисы 14 докладов на научных конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 233 наименования. Работа изложена на 306 страницах, содержит 22 рисунка, 289 схем и 35 таблиц.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по превращениям некоторых азотсодержащих гетероциклов под действием аринов. Соискатель самостоятельно выполнял описываемые в диссертации химические эксперименты по взаимодействию изондолинов, 5,6-дигидротieno[2,3-*c*]пирролов, тетрагидроизохинолинов, 10-замещённых тетрагидробензоафтиридинов, пиридо[4,3-*d*]пиримидинов, дигидроизохинолинов и дигидротиенопиридинов. Диссертант провёл выделение и очистку конечных продуктов реакции, установил их строение с помощью спектральных методов анализа, осуществил обработку и интерпретацию полученных результатов. Соискатель осуществлял апробацию полученных работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

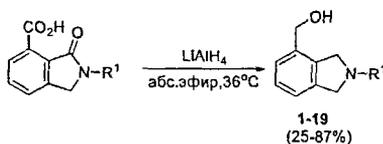
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

После разработки метода синтеза дегидробензола, основанного на расщеплении трифлата *орто*-триметилсилилфенола действием фторида цезия, он стал «обычным» реагентом органического синтеза. Рассматривая дегидробензол, как аналог активированных алкинов, представлялось интересным для установления химических особенностей изучить взаимодействие дегидробензола и его аналогов с [с]-конденсированными гидрированными азгетероциклами, которые уже исследовались ранее в реакциях с активированными электроноакцепторными заместителями алкинами.

1. Взаимодействие аринов с 4-гидроксиметилзамещёнными изоиндолинами

4-Гидроксиметилизоиндолины **1-19** были получены по ранее разработанной на кафедре органической химии РУДН методике, последняя стадия которой включала восстановление изоиндолон-4-карбоновых кислот алюмогидридом лития при кипячении в абсолютном эфире (схема 1).

Схема 1



1 R¹ = Et; **2** R¹ = *i*-Pr; **3** R¹ = *n*-Pent; **4** R¹ = (CH₂)₃OMe; **5** R¹ = *c*-C₃H₅; **6** R¹ = *c*-C₅H₉; **7** R¹ = Ph; **8** R¹ = 2-Me-C₆H₄; **9** R¹ = 4-*i*-Pr-C₆H₄; **10** R¹ = 4-MeO-C₆H₄; **11** R¹ = 4-F-C₆H₄; **12** R¹ = 3-CF₃-C₆H₄; **13** R¹ = 2-Cl-C₆H₄; **14** R¹ = Bn; **15** R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂; **16** R¹ = 2,3-(Cl)₂C₆H₃CH₂; **17** R¹ = (CH₂)₂C₆H₄; **18** R¹ = 4-(Me₂N)C₆H₄CH₂; **19** R¹ = 4-MeO-C₆H₄-CH(Et)

4-Гидроксиметилзамещённые изоиндолины **1-14**, **16**, **17** реагируют с аринами в ацетонитриле, давая 3-фениламинометилдигидробензо[с]-фураны **20-40** с выходом 28-89% (схема 2). Взаимодействие изоиндолинов **18**, **19** с дегидробензолом приводит к образованию трудноразделимых смесей.

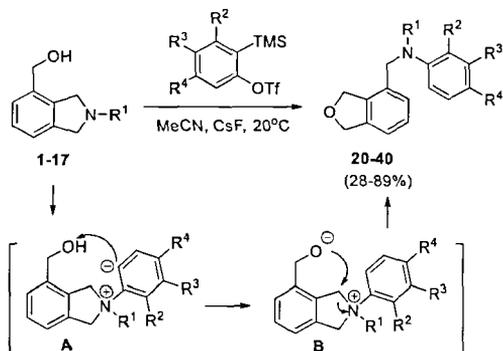
Реакция начинается с образования цвиттер-иона **A** за счёт присоединения атома азота изоиндолина к генерируемому *in situ* арину. Депротонирование гидроксильной группы анионным центром этого цвиттер-иона приводит к оксаниону **B**, который рециклизуется в бензо[с]фураны **20-40** (схема 2).

Показано, что взаимодействие с дегидробензолом изоиндолина **15**, содержащего диметоксibenзильный заместитель у атома азота, сопровождается дебензилированием и образованием фталана **26**. По-видимому, дебензилирование происходит в цвиттер-ионе **A**, а образующийся *N*-фенилзамещённый изоиндолин реагирует далее с дегидробензолом.

На примере превращений *N*-изопропилзамещённого изоиндолина **2** с дегидробензолом установлено, что изменение температуры реакции от 5°C до 65°C влияет на продолжительность процесса, но практически не оказывает влияния на выход целевого фталана **21**. Микроволновое излучение также не оказывает существенного влияния на выход изобензофурана **21**. Установлено, что лучшие выходы достигаются при использовании

ацетонитрила в качестве растворителя и CsF, как катализатора генерации ариона, по сравнению с ТГФ и другими источниками ионов фтора.

Схема 2



20-35 $R^2=R^3=R^4=H$; 20 $R^1=Et$; 21 $R^1=i-Pr$; 22 $R^1=n-Pent$; 23 $R^1=(CH_2)_3OMe$;
 24 $R^1=c-C_3H_5$; 25 $R^1=c-C_3H_9$; 26 $R^1=Ph$; 27 $R^1=2-Me-C_6H_4$; 28 $R^1=4-i-Pr-C_6H_4$;
 29 $R^1=4-MeO-C_6H_4$; 30 $R^1=4-F-C_6H_4$; 31 $R^1=3-CF_3-C_6H_4$; 32 $R^1=2-Cl-C_6H_4$; 33 $R^1=Bn$;
 34 $R^1=2,3-(Cl)_2C_6H_3CH_2$; 35 $R^1=(CH_2)_2C_6H_4$; 36 $R^1=i-Pr$, $R^2=H$, $R^3=OMe$, $R^4=H$;
 37 $R^1=i-Pr$, $R^2=H$, $R^3=R^4=OMe$; 38 $R^1=i-Pr$, $R^2=H$, $R^3=R^4=-CH=CH-CH=CH-$;
 39 $R^1=Bn$, $R^2=H$, $R^3=R^4=OMe$; 40 $R^1=3,4-(MeO)_2C_6H_3CH_2$, $R^2=H$, $R^3=R^4=OMe$

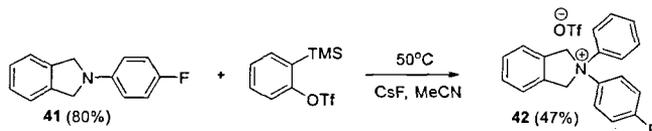
В отличие от активированных алкинов, с аринами также реагируют изоиндолы, содержащие ароматические заместители у атома азота, что свидетельствует о высокой электрофильности аринов, способствующей присоединению даже к слабым нуклеофилам.

2. Взаимодействие дегидробензола с изоиндоллинами, не содержащими заместитель в своем структурном фрагменте

Незамещенные по бензольному фрагменту дигидроизоиндолы оказались инертными в реакциях с активированными алкинами.

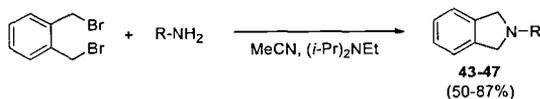
Изоиндолин **41**, получаемый восстановлением соответствующего изоиндолона $LiAlH_4$ по вышеописанной методике, взаимодействует с дегидробензолом с образованием четвертичной соли **42** (схема 3).

Схема 3



С целью оценки влияния заместителя при атоме азота на направление трансформаций незамещённых изоиндолинов нами был осуществлён синтез соединений **43-47** по описанным в литературе методикам (схема 4).

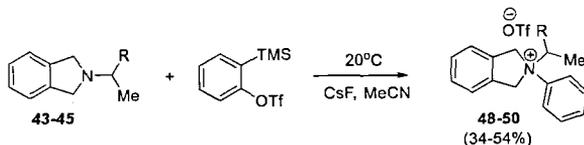
Схема 4



43 R = *i*-Pr; **44** R = -CH(Me)Et; **45** R = -CH(Me)Ph; **46** R = Bn; **47** R = -CH₂C₆H₃-3,4-(OMe)₂

Полученные изоиндолины **43-47** вводились в реакцию с дегидробензолом при комнатной температуре в условиях генерации арина в ацетонитриле в присутствии CsF (схема 5). Было установлено, что в случае алифатических заместителей реакция не требует нагревания. Однако заместитель не оказывает влияния на направление процесса: как и в случае с изоиндолином **41**, основным продуктом реакции являются четвертичные соли **48-50**. Реакции изоиндолинов **46, 47** с дегидробензолом приводят к образованию трудноразделимых многокомпонентных смесей.

Схема 5



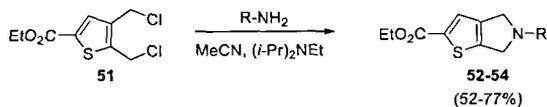
48 R = Me; **49** R = Et; **50** R = Ph

При реакциях аринов с изоиндолинами, также как и в случае активированных алкинов, получить продукты расширения пятичленного фрагмента не удалось.

3. Взаимодействие 5,6-дигидротieno[2,3-с]пирролов с дегидробензолом

Синтез необходимых для настоящего исследования дигидротienoпирролов **52-54** осуществляли из бисхлорметилтиофен-2-карбоксилата **51** по вышеописанной для дигидроизоиндолов методике (схема 6).

Схема 6

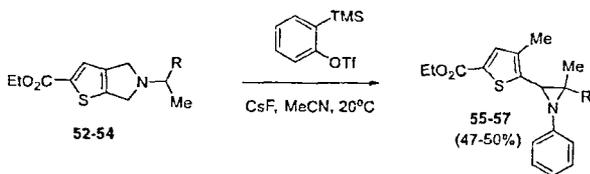


52 R = *i*-Pr; **53** R = -CH(Me)Et; **54** R = -CH(Me)Ph

5,6-Дигидротieno[2,3-с]пирролы не реагируют с активированными алкинами даже при нагревании. Нами установлено, что взаимодействие дигидротieno[2,3-с]пирролов, содержащих при атоме азота вторичную алкильную группу, с дегидробензолом приводит к образованию замещённых азиридинов **55-57** (схема 7). Образование соединения **57**

зафиксировано в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси, однако выделить в чистом виде его не удалось.

Схема 7

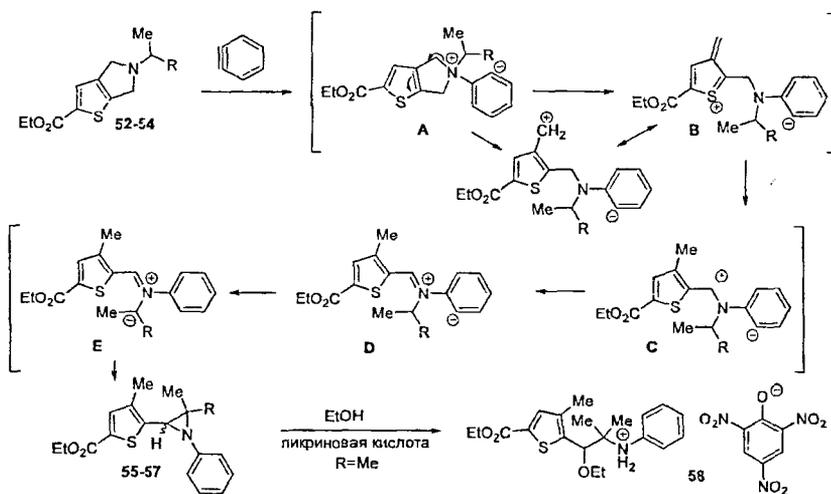


55 R = Me; 56 R = Et; 57 R = Ph

Реакция протекает с расщеплением дигидропиррольного кольца в продукте Михаэлевского присоединения дегидробензола к атому азота. Мы предполагаем следующий химизм реакции, представленный на схеме 8.

Азиридин 55 под действием пикриновой кислоты в спирте расщепляется в аминоэтанол 58.

Схема 8



Азиридин 56 образуется в виде двух геометрических изомеров с *цис*- и *транс*-конфигурацией протона Н-3 и метильной группы при С-2 в соотношении 5:1. Геометрия 56А и 56В установлена с помощью корреляционных спектров COSY, NOESY, HSQC, HMBC. Структура азиридина 55, а также его пикрата 58 подтверждена с помощью PCA¹ (рисунок 1).

¹ Автор выражает благодарность д.х.н. Хрусталёву В.Н. за съёмку и интерпретацию данных PCA образцов 55, 58, 85, 138, 172

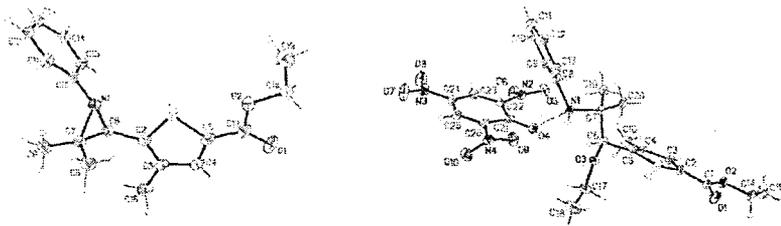


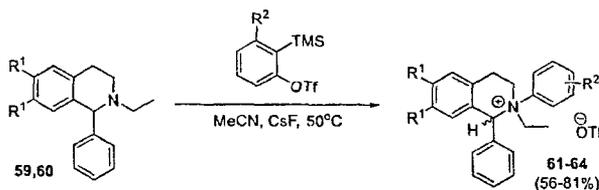
Рисунок 1. Структура соединений 55 и 58

Спектры ^1H ЯМР соединений 55-57 характеризуются наличием синглетного сигнала протонов метильной группы в β -положении тиофенового кольца в области 2.26 м.д. и азиридинового протона с химическим сдвигом 3.13-3.15 м.д. (δ шкала).

4. Взаимодействие тетрагидроизохинолинов с аринами

Реакция аринов с тетрагидроизохинолинами, в отличие от реакций с активированными алкинами, где имеет место расширение пиридинового кольца до азонинового, неожиданно останавливается на стадии образования четвертичных трифлатных солей 61-64, которые получаются в виде двух изомеров (схема 9).

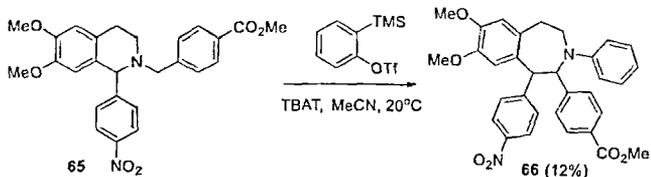
Схема 9



59 $\text{R}^1=\text{H}$; 60 $\text{R}^1=\text{OMe}$; 61 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$; 62 $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; 63 $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{OMe}$; 64 $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{H}$

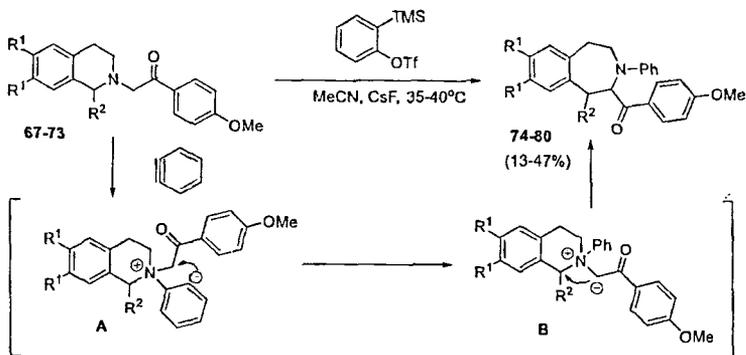
Взаимодействие тетрагидроизохинолина 65, содержащего нитро-группу в *para*-положении ароматического заместителя при С-1 изохинолинового фрагмента, с дегидробензолом в присутствии тетрабутиламмонийдифтортрифенилсиликата (ТВАТ) в ацетонитриле уже при комнатной температуре приводит к образованию многокомпонентной смеси, из которой с небольшим выходом был выделен продукт перегруппировки Стивенса – азепин 66 (схема 10).

Схема 10



Тетрагидроизохинолины **67-73**, содержащие при атоме азота $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}$ заместитель, в условиях взаимодействия с дегидробензолом при умеренном нагревании до 40°C претерпевают расширение тетрагидропиридинового кольца до азепинового. Мы предполагаем, что реакция начинается с михаэлевского присоединения атома азота по образующемуся *in situ* дегидробензолу, приводя к интермедиату **A**, анионный центр которого отщепляет кислый протон от метиленовой группы заместителя при атоме азота с образованием илида **B**, далее претерпевающего перегруппировку Стивенса с расширением тетрагидропиридинового кольца до семичленного цикла с образованием соответствующих бензоазепинов **74-80** (схема 11).

Схема 11



67, 74 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; **68, 75** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **69, 76** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **70, 77** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; **71, 78** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4$; **72, 79** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$; **73, 80** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{-C}_6\text{H}_2$

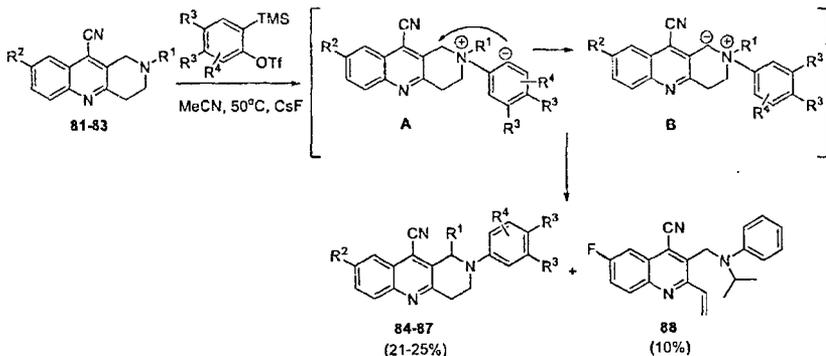
5. Взаимодействие 10-замещённых тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинов с аринами

Установлено, что направление трансформаций 10-замещённых тетрагидробензоафтиридинов зависит от величины электронных эффектов заместителей при С-10.

10-Цианозамещённые тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридины **81, 82** взаимодействуют с аринами, давая 2-арилзамещённые бензоафтиридины **84-87** с невысоким выходом (21-25%). В случае фторзамещённого нафтиридина **81** из реакционной смеси, кроме соединения **84**, с

выходом 10% был выделен продукт гофмановского расщепления – 2-винилхинолин **88** (схема 12). *N*-Метилзамещённый тетрагидробензоафтиридиин **83** реагирует с дегидробензолом с образованием неразделимой смеси продуктов перегруппировки по Стивенсу и расщепления по Гофману.

Схема 12



81 $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{F}$; **82** $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$; **83** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; **84** $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{F}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$;
85 $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; **86** $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$; $R^4 = \text{H}$; **87** $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$,
 $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{OMe}$

Можно полагать, что арилы образуют с нафтиридинами цвиттер-ион **A** (схема 12), анионный центр которого элиминирует протон метиленовой группы в положении 1, давая ирид **B**, перегруппировка Стивенса последнего приводит к 2-арилнафтиридинам **84-87**. Вероятно, атом фтора в положении 8 соединения **81** уменьшает кислотность атомов водорода метиленовой группы в С-1, что обуславливает альтернативный процесс образования винилхинолина **88**.

Структура соединения **85** была однозначно установлена с помощью РСА (рисунок 2).

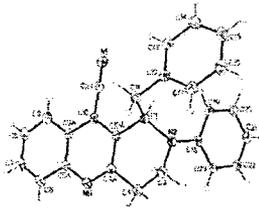
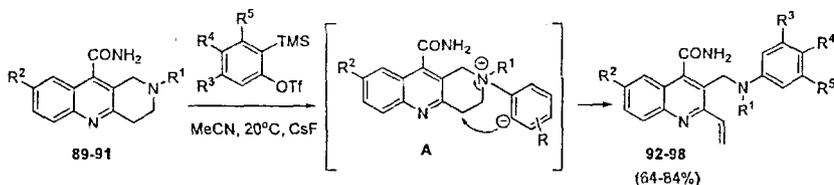


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **85**

В случае 10-карбамоилзамещённых нафтиридинов **89-91** влияние электронного эффекта заместителя при С-10 на СН-кислотность метиленовой группы в положении С-1 существенно ниже, чем в случае 10-цианозамещённых аналогов, в силу чего основным направлением трансформации первоначального цвиттер-иона **A** является расщепление по Гофману, приводящее к 2-винилхинолинам **92-98** (схема 13).



89 R¹ = Me, R² = H; 90 R¹ = *i*-Pr, R² = H; 91 R¹ = *i*-Pr, R² = F; 92 R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; 93 R¹ = *i*-Pr, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; 94 R¹ = *i*-Pr, R² = F; R³ = R⁴ = R⁵ = H; 95 R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = H, R⁵ = OMe; 96 R¹ = Me, R² = H; R³ = R⁴ = OMe, R⁵ = H; 97 R¹ = Me, R² = R³ = H, R⁴ = R⁵ = -CH=CH-CH=CH-; 98 R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = H, R⁵ = Me

При взаимодействии нафтиридина 89 с 3-метилдегидробензолом получена смесь винилхинолинов 98А и 98В с *орто*- и *мета*-толильными заместителями при атоме азота в соотношении 1.0: 1.3.

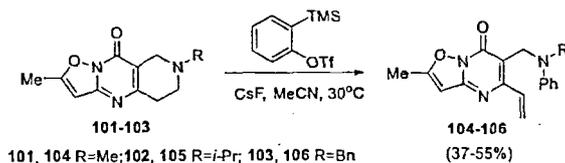
Следует отметить, что расщепления тетрагидропиридинового кольца по Гофману в реакциях нафтиридинов 89-91 с активированными алкинами не наблюдалось.

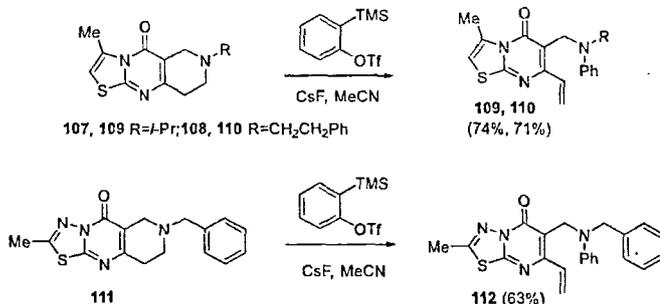
10-Метил-2-изопропил- и 2,10-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[1,6] нафтиридины 99, 100 реагировали с дегидробензолом медленнее, чем циано- и карбоамилзамещенные аналоги, при этом образовывались многокомпонентные смеси. По спектрам ЯМР ¹H реакционных масс можно говорить об образовании продуктов расщепления – 2-винилхинолинов, однако выделить их в чистом виде не удалось. Строение замещенных нафтиридинов и 2-винилхинолинов однозначно установлено с помощью комплекса физико-химических методов анализа.

6. Взаимодействие конденсированных пиридо[4,3-*d*]пиримидинов с дегидробензолом

Пиридо[4,3-*d*]пиримидины, конденсированные с изоксазольным, тиазольным, тиадiazольным и триазольным циклами под действием активированных алкинов претерпевают расщепление пиридинового кольца по Гофману, что приводит к образованию 7-винилзамещенных гетероаннелированных пиримидонов. Показано, что аналогичное расщепление имеет место и при реакции с дегидробензолом. Соответствующие 7-винилзамещенные гетарилпиримидиноны получены с выходами от умеренных до высоких (схема 14).

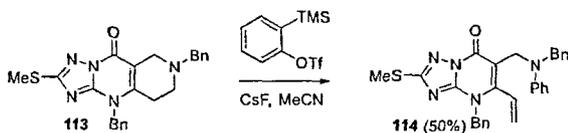
Схема 14





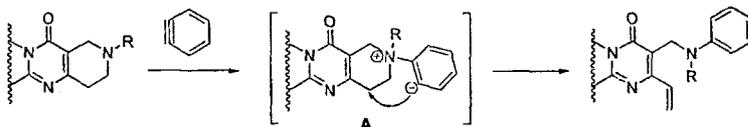
Аналогично протекает реакция пириmidона **113**, конденсированного с триазольным циклом, с дегидробензолом. Как и в случае реакции с активированными алкнами образуется продукт расщепления по Гофману (схема 15).

Схема 15



По аналогии с 10-цианозамещёнными нафтиридинами реакция конденсированных пиридопиримидонов с дегидробензолом начинается с михаэлевского присоединения атома азота тетрагидропиридинового фрагмента по генерируемому *in situ* арилу с образованием цвиттер-иона А, который отщепляет протон из β-положения, превращаясь в соответствующие винилзамещённые пиримидины (схема 16).

Схема 16

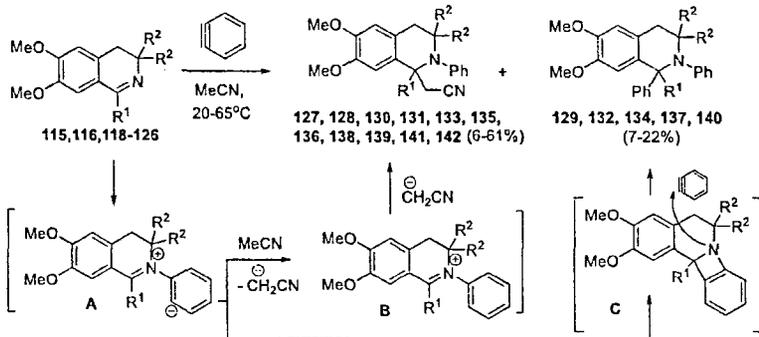


Таким образом, конденсированные с изоксазольным, триазольным, тиадiazольным и триазольным циклами пиридопиримидины в реакциях с дегидробензолом ведут себя аналогично 10-карбамонилзамещённым нафтиридинам, претерпевая расщепление тетрагидропиридинового цикла с образованием винилзамещённых пиримидонов.

7. Взаимодействие дигидроизохинолинов и дигидротieno[3,2-с]пиридинов с дегидробензолом

Известно, что изохинолины и пиридины в реакциях с аринами и замещёнными ацетонитрилами превращаются в *N*-арил-1-цианометил- и 2-цианометил-1,2-дигидроизохинолины и пиридины, соответственно. Дигидроизохинолины в реакциях с аринами не изучались. Нами осуществлён синтез 1-замещённых 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов **115-122** и изучены их превращения под действием дегидробензола.

Схема 17

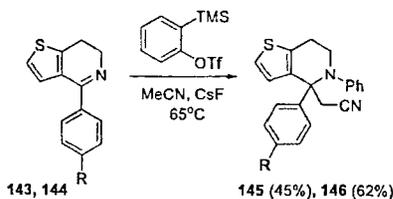


115, 127 $R^1 = R^2 = H$; **116, 128, 129** $R^1 = Me, R^2 = H$; **118, 130** $R^1 = \text{тиенил-2}, R^2 = H$; **119, 131, 132** $R^1 = 4-Me-C_6H_4, R^2 = H$; **120, 133, 134** $R^1 = 4-MeO-C_6H_4, R^2 = H$; **121, 135** $R^1 = 4-NO_2-C_6H_4, R^2 = H$; **122, 136, 137** $R^1 = 4-F-C_6H_4, R^2 = H$; **123, 138** $R^1 = \text{фурил-2}, R^2 = H$; **124, 139, 140** $R^1 = Ph, R^2 = H$; **125, 141** $R^1 = Ph, R^2 = Me$; **126, 142** $R^1 = Me, R^2 = (CH_2)_5-$

В этих реакциях с умеренным выходом были получены 1-*R*-1-цианометилтетрагидроизохинолины **127, 128, 130, 131, 133, 135, 136, 138, 139, 141, 142** (схема 17). Выход 1-*R*-1,2-дифенилзамещённых тетрагидроизохинолинов, в качестве побочных продуктов, не превышал 22%.

Реакция начинается с образования цвиттер-иона **A**, который, депротонируя ацетонитрил, через катион **B** превращается в 1-цианометилзамещённые изохинолины. Альтернативно цвиттер-ион **A** в результате [2+2]-циклоприсоединения дегидробензола превращается в азетидин **C**, взаимодействие которого со второй молекулой дегидробензола приводит к 1,2-дифенилзамещённым изохинолинам **129, 132, 134, 137, 140** (схема 17).

В аналогичных условиях изучено поведение 4-арил-6,7-дигидротieno[3,2-с]пиридинов **143, 144** (схема 18). 4-Арилзамещённые дигидротieno[3,2-с]пиридины **143, 144** оказались более активны в реакции с дегидробензолом. Взаимодействие протекало за сутки при 65°C и приводило к образованию 5-фенил-4-арил-4-цианометилтетрагидротieno[3,2-с]пиридинов **145, 146**.



143, 145 R = H; 144, 146 R = OMe

Строение 1-цианометилзамещённых изохинолинов и 4-цианометилзамещённых тиапиридинов подтверждено комплексом физико-химических методов исследования. В ИК спектрах имеются полосы поглощения в области $2200 - 2251 \text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям циано-группы. Спектры ЯМР ^1H соединений **127**, **128**, **130**, **131**, **133**, **135**, **136**, **138**, **139**, **141**, **142** характеризуются наличием сигнала от протонов цианометиленовой группы в виде АВ системы в области 3.05-3.15 и 3.30-3.55 м.д. Строение соединения **138** было дополнительно подтверждено методом РСА (рисунок 3).

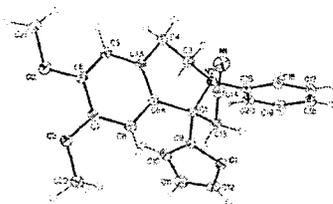
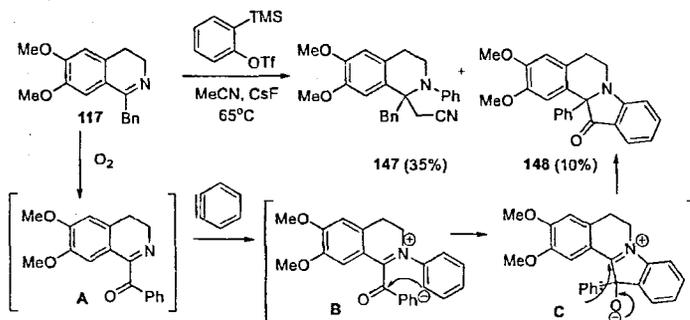


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **138**

1-Бензилзамещённый изохинолин **117** реагирует с дегидробензолом несколько по-иному (схема 19). В этой реакции кроме ожидаемого 1-цианометилзамещённого изохинолина **147**, с выходом 10% был выделен индоксил[2,1-*a*]изохинолин **148**.

Схема 19



Образование последнего может быть объяснено лёгкостью окисления бензилиминного фрагмента в процессе реакции кислородом воздуха до бензоилиминного с образованием 1-бензоилзамещённого дигидроизохинолина А, который также может взаимодействовать с дегидробензолом, давая цвиттер-ион В, далее циклизующийся в окс-анион С. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение в последнем сопровождается миграцией фенила в положение 1 изохинолинового фрагмента, что и приводит к образованию индоксилизохинолина 148.

8. Взаимодействие 1-аронлзамещённых дигидроизохинолинов с аринами

Выделение из реакции 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина 117 с дегидробензолом индоксил[2,1-а]изохинолина 148 и предположения о путях его образования побудили нас изучить поведение арилзамещённых дигидроизохинолинов 149-154 с аринами (рисунок 4).

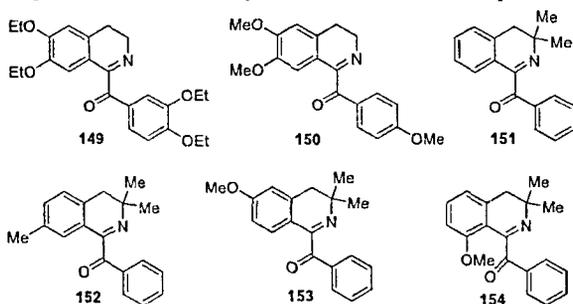
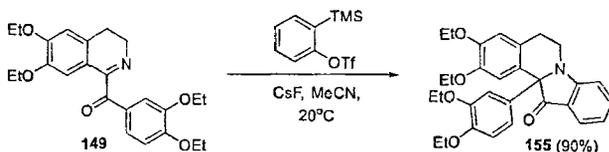


Рисунок 4. Структурные формулы изучаемых 1-аронл-3,4-дигидроизохинолинов

Учитывая, что взаимодействие аринов с азотсодержащими соединениями начинается с присоединения атома азота по тройной связи арина, анионный центр образующегося при этом цвиттер-иона может присоединяться к электрофильной группе $-N=C(O)-$.

1-(3,4-Дитоксифенил)-6,7-дитоксифенил-3,4-дигидроизохинолин (*дротаверальдин*) 149 был получен в результате окисления дротаверина кислородом воздуха в процессе его выделения из коммерчески доступного гидрохлорида; соединение 150 было также получено в результате окисления. 1-Бензоил-3,3-диметилзамещённые аналоги 151-154 были синтезированы по описанной в литературе методике. Соединения 153 и 154 были получены из 3-метоксифенил-2-метилпропан-2-ола и представляют собой неразделимую смесь региоизомеров, и были использованы в реакции в таком виде.

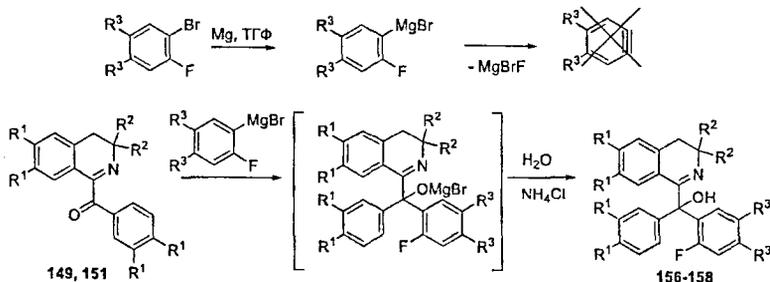
Модельный эксперимент с *дротаверальдином* и дегидробензолом при комнатной температуре в ацетонитриле с использованием фторида цезия проходил гладко с образованием необычного индоксилизохинолинона 155 с выходом 90% (схема 20).



На примере *дротаверальдина* нами были изучены различные катализаторы генерации аринов и условия проведения реакции, с целью уменьшения времени реакции, а также изучены различные арины для проверки универсальности выбранных условий, и различные методы генерации аринов. Лучший выход получен в ацетонитриле при генерации арина с помощью фторида цезия. Генерация дегидробензола с помощью тетрабутиламмонийдифтортрифенилсиликата способствует протеканию реакции, сокращая время взаимодействия, однако выход целевого соединения в этих условиях снижается. Проведение процесса в микроволновом реакторе, в общем случае, даёт существенно более низкие выходы и сопровождается осмолением.

Известно, что дегидробензол можно генерировать из антралиновой кислоты и алкилнитрита. *Дротаверальдин* взаимодействовал с образующимся *in situ* из антралиновой кислоты и изоамилонитрита в ацетонитриле при 110°C дегидробензолом за 10 минут в условиях микроволнового излучения, давая многокомпонентную смесь, из которой с выходом 20% был выделен целевой индоксилизохинолин. При генерации дегидробензола по методу Виттига из доступных *орто*-бромфторбензолов в присутствии магниевой стружки в ТГФ были выделены третичные спирты 156-158 (схема 21).

Схема 21



149, 156 R¹=OEt, R²=H, R³=H; 151, 157 R¹=H, R²=Me, R³=H; 158 R¹=OEt, R²=H, R³=F

Очевидно, первоначально образующийся *орто*-фторфенилмагнибромид предпочтительно реагирует с карбонильной группой, чем элиминирует атом фтора с образованием дегидробензола.

Дальнейшее изучение границ применимости реакции 1-аролизамещённых дигидронзохинолинов с аринами решено было проводить в ацетонитриле в присутствии CsF при комнатной температуре, если не указано иное.

Изучаемые в работе дегидробензол, 3-метил- и 4-метилдегидробензолы, 3-метокси и 4-метоксибензины, 4,5-диметоксидегидробензол, 1,2- и 3,4-дегидронафталины получали расщеплением трифлатов соответствующих *орто*-триметилсилилфенолов и нафтолов CsF в ацетонитриле.

При взаимодействии арилзамещённых дигидроизохинолинов 149-154 с аринами были получены 12а-арилиндоксизохинолины 155-175 (таблица 1). Мы предполагаем, что реакция начинается с нуклеофильной атаки атома азота изохинолинового цикла на генерируемый *in situ* арин, приводя к образованию цвиттер-иона А, анионный центр которого далее атакует арильный карбонил, давая оксанон В. Последний в результате нуклеофильной атаки электронной пары, приводящей к миграции арильного заместителя в положение С-12а превращается, в индоксизохинолины 155, 159-175 (схема 22).

Схема 22

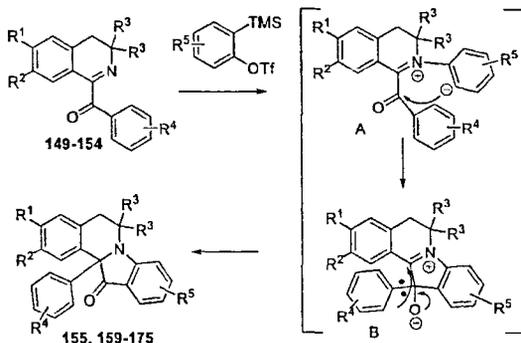
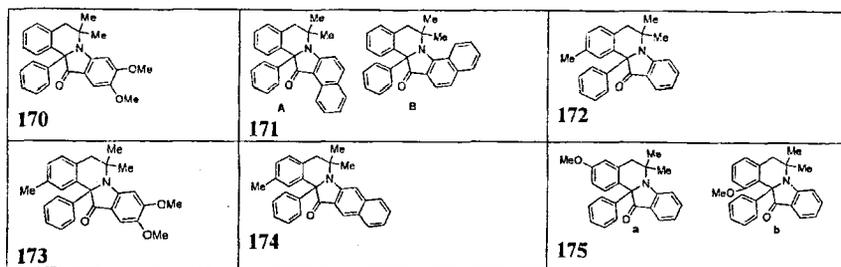


Таблица 1. Структурная формула индоло[2,1-а]изохинолинов 155, 159-175

<p>155</p>	<p>159</p>	<p>160</p>
<p>161</p>	<p>162</p>	<p>163</p>
<p>164</p>	<p>165</p>	<p>166</p>
<p>167</p>	<p>168</p>	<p>169</p>



Поскольку взаимодействие начинается с атаки атома азота на тройную связь арина, то электронные и стерические эффекты заместителей в ароматическом кольце будут влиять на направление первоначальной атаки и в случае несимметрично замещённых аринов приводить к образованию изомеров. Симметрично замещённые арины, очевидно, дают один изомер. 3-Метил- и 4-метилзамещённые дегидробензолы образуют смеси изомеров в соотношениях 3:1 и 1.1:1, соответственно, с преобладанием 9-метилзамещённых продуктов. Взаимодействие 3-метоксидегидробензола с дромаверальдином приводит к образованию исключительно одного изомера, а в случае 4-метоксидегидробензола образуется смесь региоизомеров в соотношении близком к 1:1.

Метоксизамещённые изохинолины **153** и **154** использовались в реакции с дегидробензолом в виде смеси изомеров по расположению метоксильной группы. Индивидуальные индоксилизохинолины **175a** и **175b** выделены хроматографически, их соотношение составляет 2.8:1 по данным ЯМР ^1H .

Строение индоксилизохинолинов **155**, **159-175** подтверждено комплексом спектральных данных, в том числе с помощью корреляционных спектров. В спектрах ЯМР ^1H протон Н-8 из-за анизотропного эффекта С=О группы индоксильного кольца наблюдается в слабом поле в области 7.69-8.25 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C всех соединений наблюдаются характеристичные сигналы четвертичного атома углерода С-12а в области 74.0-75.7 м.д. и углерода карбонильной группы в области 196.2-201.7 м.д. Строение индоксилизохинолина **172** подтверждено также методом PCA (рисунок 5).

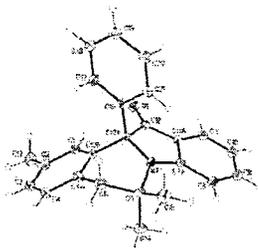


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения **172**

Все синтезированные в настоящей работе индоксилизохинолины обладают флуоресцентными свойствами, как в твёрдом состоянии, так и в растворах. С целью

исследования оптических свойств полученных соединений нами были зарегистрированы спектры поглощения и эмиссии и рассчитан квантовый выход с использованием *p*-HOBDF-BF₂ в качестве стандарта (рисунок 6).

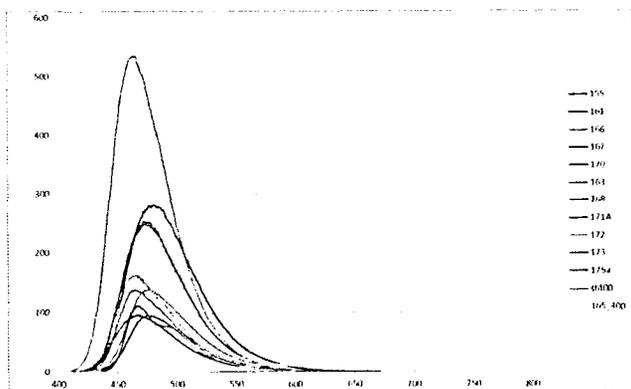


Рисунок 6. Спектр эмиссии индоло[2,1-*a*]изохинолинонов в MeCN

Как видно из рисунка 6 положения максимумов эмиссии находятся в одной области и не сильно отклоняются в одной серии.

Таблица 2. Спектральные свойства индоло[2,1-*a*]изохинолинонов в MeCN

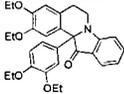
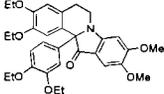
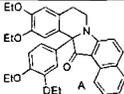
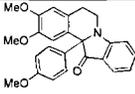
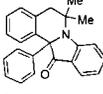
Соединение	Abs	Em	QY
155	399 (4200) ^a	474	0.24
161	389 (3600)	466	0.22
163	398 (6300)	479	0.26
165	463 (1700)	581	0.26
166	399 (3900)	478	0.38
167	397 (5500)	481	0.42
168	414 (4100)	465	0.23
170	413 (5500)	476	0.36
171A	423 (4400)	467	0.26
172	413 (3800)	464	0.42
173	413 (4800)	477	0.26
175a	413 (3600)	465	0.25

^aМаксимум пика в нм (коэффициент экстинкции (моль см)⁻¹)

Соединения **155**, **163**, **164**, **166**, **168** были отправлены во Вьетнамскую Академию наук и технологий (VAST), г. Ханой, Вьетнам для исследования биологической активности.

Установлено, что соединения **166**, **168** проявляют биологическую активность в отношении линий клеток KB и HepG2 (таблица 3).

Таблица 3. IC₅₀ соединений **155**, **163**, **164**, **166**, **168** на линии клеток KB и HepG2

Структура	IC ₅₀ (мкг/мл)	
	KB	HepG2
 <p>155</p>	>128	>128
 <p>163</p>	>128	>128
 <p>164</p>	>128	>128
 <p>166</p>	2,6	2,32
 <p>168</p>	15,53	16,61
Эллиптицин	0,41	0,42

Таким образом, нами был разработан удобный и эффективный метод синтеза нового класса флуоресцентных 12a-арилзамещённых индоксизохинолинов посредством взаимодействия аринов с 1-арил-3,4-дигидроизохинолинами, приводящего к аннелированию индолинонового фрагмента, сопровождающегося миграцией арильного заместителя от карбонильной группы изохинолина. Насколько нам известно, это первый пример арин-индуцируемой миграции арил-аниона.

ВЫВОДЫ

1. В работе были изучены трансформации некоторых $[c]$ -конденсированных пирролинов и гидрированных пиридинов под действием генерируемых *in situ* аринов. Проведён сравнительный анализ поведения этих систем в реакциях с активированными алкнами и дегидробензолом.
2. Установлено, что, независимо от типа заместителя у атома азота, 4-гидроксиметилзамещённые индолины в реакциях с аринами претерпевают рециклизацию пирролинового фрагмента с образованием бензо[c]фуранов. Незамещённые индолины дают в условиях реакции четвертичные трифлатные соли.
3. Впервые показано, что дегидротиено[2,3- c]пирролы со вторичной алкильной группой при атоме азота под действием дегидробензола превращаются в тиофензамещённые азиридины.
4. Тетрагидроизохинолины, содержащие $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$ фрагмент в реакциях с дегидробензолом претерпевают перегруппировку Стивенса с образованием продуктов расширения шестичленного кольца до азапина. *N*-Этилзамещённые тетрагидроизохинолины в этих условиях дают четвертичные трифлатные соли.
5. Установлено, что направление трансформаций 10-замещённых тетрагидробензо[b][1,6]нафтиридинов зависит от величины электроотрицательности заместителя в положении С-10. В случае 10-цианозамещённых бензонафтиридинов в результате перегруппировки Стивенса промежуточного иллада образуются 2-фенилзамещённые тетрагидробензонафтиридины. В случае 10-карбамоилзамещённых нафтиридинов происходит образование продуктов расщепления тетрагидропиридинового кольца – 2 винилхинолинов. 10-Метилзамещённые нафтиридины в реакциях с аринами не активны.
6. Тетрагидропиридо[4,3- d]пиримидины, конденсированные с азольным кольцом, при действии дегидробензола расщепляются по Гофману с образованием винилзамещённых азолопиримидинов.
7. Взаимодействие 1-замещённых дигидроизохинолинов с дегидробензолом приводит к образованию 1-*R*-1-цианометил-2-фенилтетрагидроизохинолинов. В качестве побочных продуктов с выходом до 22% образуются 1-*R*-1,2-дифенилтетрагидроизохинолины.
8. Впервые установлено, что 1-арил-3,4-дигидроизохинолины под действием аринов превращаются в 12а-арилндоксил[2,1- a]изохинолины. Реакция сопровождается миграцией арила арильного заместителя в положение 1 изохинолинового кольца.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Н.И. Гуранова, Л.Г. Воскресенский, А.В. Листратова, Т.Н. Борисова, В.Н. Хрусталёв, А.А. Титов, А.В. Варламов. Трансформации 10-замещённых тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинов под действием дегидробензола. // ХГС, 2014., № 2, С. 291-298. [Chemistry of heterocyclic compounds. Transformations of 10-substituted tetrahydrobenzo[*b*][1,6]naphthyridines through interaction with dehydrobenzene 2014, Vol. 50, № 2, p. 264-270].
2. A.V. Varlamov, N.I. Guranova, T.N. Borisova, Flavien A.A. Toze, M.V. Ovcharov, S. Kristancho, L.G. Voskressensky. The interaction of 4-hydroxymethyl isoindolines with dehydrobenzene. // Synthesis of 3-phenylaminomethylidihydrobenzo[*c*]furanes. Tetrahedron, 2015, Vol. 71, 1175-1181.
3. A.V. Varlamov, N.I. Guranova, R.A. Novikov, V.V. Ilyushenkova, V.N. Khurstalev, N.S. Baleeva, T.N. Borisova, L.G. Voskressensky. Synthesis of novel fluorescent 12a-aryl substituted indoxylisoquinolines via aryne-induced domino process.// RSC Adv 2016, Vol. 6, P. 12642-12646.
4. Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, Л.Г. Воскресенский. Взаимодействие изохинолинов с дегидробензолом.// Сборник тезисов III научной конференции Армянского химического общества «Успехи в области органической и фармацевтической химии», Ереван, 2012 г., С. 60.
5. Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, А.В. Варламов. Дегидробензол как активированный алкин в домино-реакциях с конденсированными тетрагидропиридинами.// Сборник тезисов «Менделеев 2013» Седьмой всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям Санкт-Петербургский государственный университет, 2-5 апреля 2013г., С.144-145.
6. Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, А.В. Варламов. Неожиданные трансформации (гетеро)анслированных (ди) и тетрагидропиридинов под действием производных дегидробензола.// Сборник тезисов конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи», г. Иркутск, 2013, С. 92-93.
7. Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, М.В. Монсева. Дегидробензол как активированный алкин в реакциях с гидрированными азотсодержащими гетероциклами.// Сборник тезисов Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Пятигорск, 2013, С. 152.
8. Н.И. Гуранова, В.В. Ильюшенкова, А.В. Листратова, А.В. Варламов. Трансформации [с]-конденсированных тетрагидропиридинов под действием дегидробензола.// Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи», Иркутск, 2014 г. С. 82-83.
9. В.В. Ильюшенкова, Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, А.В. Варламов. Доминио-реакция 1-замещённых 3,4-дигидроизохинолинов с дегидробензолом и ацетонитрилом. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи», Иркутск, 2014 г. С. 92-93.
10. Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, В.В. Ильюшенкова, Е.М. Усова, А.В. Варламов. Трансформации гидрированных азотсодержащих гетероциклов под действием

- дегидробензола.// Сборник тезисов III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной 55-летию РУДН, 2014, С.57.
11. Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, Е.М. Усова, Т.Н. Борисова. Синтез дигидроизобензофуранов рециклизацией гидроксиметилизоиндолинов под действием дегидробензола.// Сборник тезисов III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной 55-летию РУДН, 2014, С.147.
 12. В.В. Ильюшенкова, Н.И. Гуранова, А.В. Листратова, А.В. Варламов. Трансформации ди- и тетрагидроизохинолинов под действием дегидробензола.// Сборник тезисов III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной 55-летию РУДН, 2014, С.180.
 13. N.I. Guranova, A.V. Listratova, A.V. Varlamov. The transformations of N-containing heterocycles in reactions with arynes.// Book of abstracts of 14th Belgian Organic Synthesis Symposium BOSS XIV. Бельгия, г. Луван-ля-Нев, С. 177.
 14. В.В. Ильюшенкова, Н.И. Гуранова, А.В. Варламов. Рециклизация 4-гидроксиметилизоиндолинов под действием дегидробензола.// Сборник тезисов Зимней школы-конференции по органической химии для молодых ученых WSOC-2015, Красновидово, 2015, С. 55.
 15. Н.И. Гуранова, В.В. Ильюшенкова, А.В. Варламов. Доминно-трансформации 3,4-дигидроизохинолинов под действием дегидробензола.// Сборник тезисов Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», п. Шерегеш, Кемеровская обл., С.108.
 16. В.В. Ильюшенкова, Н.И. Гуранова, А.В. Варламов. Взаимодействие конденсированных пирридопиримидинов с дегидробензолом.// Сборник тезисов Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», п. Шерегеш, Кемеровская обл., С.119.
 17. Н.И. Гуранова, Т.Н. Борисова, А.В. Варламов. Синтез индоксилизохинолинов посредством арин-индуцируемой домино-реакции.// Сборник тезисов докладов I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, РУДН, 2016, С. 110.

Гуранова Наталья Игоревна (Россия)
Арин-инициируемые трансформации конденсированных пирролидинов и пиридинов

В работе изучено поведение конденсированных азотсодержащих гетероциклов, таких как изоиндолины, 5,6-дигидротieno[2,3-*c*]пирролы, тетрагидроизохинолины, 10-замещенные тетрагидробензонфтиридины, пиридо[4,3-*d*]пиримидины и дигидроизохинолины в реакциях с дегидробензолом и его производными, рассматриваемыми в качестве аналогов активированных алкинов. Показано, что в реакциях 4-гидроксиметилзамещенных индолинов с аринами в результате рециклизации пирролинового фрагмента происходит образование бензо[*c*]фуранов. Незамещенные индолины дают в условиях реакции четвертичные трифлатные соли. Обнаружена новая, не имеющая аналогов в литературе, перегруппировка дигидротieno[2,3-*c*]пирролов со вторичной алкильной группой при атоме азота в тиофензамещенные азиридины под действием дегидробензола. Тетрагидроизохинолины в реакциях с аринами, в зависимости от заместителя при атоме азота либо претерпевают перегруппировку Стивенса с образованием продуктов расширения шестичленного кольца до азепина, либо дают четвертичные трифлатные соли. Показано, что направление трансформаций 10-замещенных тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинов в условиях взаимодействия с аринами зависит от электронного эффекта заместителя при С-10 и приводит либо к продуктам перегруппировки по Стивенсу, либо к расщеплению тетрагидропиридинового фрагмента с образованием 2-винилзамещенных производных. Тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидины, конденсированные с азольным кольцом, при действии дегидробензола расщепляются по Гофману с образованием винилзамещенных азолопиримидинов. Изучено взаимодействие аринов с дигидроизохинолинами. Установлено, что взаимодействие 1-замещенных дигидроизохинолинов с дегидробензолом приводит к образованию 1-*R*-1-цианометил-2-фенилтетрагидроизохинолинов и 1-*R*-1,2-дифенилтетрагидроизохинолинов. Впервые показано, что в 1-арилзамещенных дигидроизохинолинах под действием аринов происходит арин-инициируемая миграция ариланиона с образованием малоизученного класса соединений – индоксильзохинолинов, обладающих флуоресцентными свойствами и проявляющих биологическую активность в отношении линии клеток KB и HepG2.

Natalia. I. Guranova

Aryne-triggered transformations of fused pyrrolidines and pyridines

The reactions of fused *N*-containing compounds such as isoindolines, 5,6-dihydrothieno[2,3-*c*]pyrroles, tetrahydroisoquinolines, 10-substituted tetrahydrobenzonaphthyridines, pyrido[4,3-*d*]pyrimidines, and dihydroisoquinolines with benzyne and its derivatives, considered as activated alkynes, were studied. It was demonstrated that isoindolines bearing hydroxymethyl group at 4th position underwent recyclization of pyrroline ring with the formation of benzo[*c*]furans. The reaction of non-substituted indolines with arynes gives quaternary triflate salts. We found an unprecedented transformation of dihydrothieno[2,3-*c*]pyrroles containing secondary alkyl group at nitrogen atom into thiophen substituted aziridines through the interaction with dehydrobenzene. The reaction of tetrahydroisoquinolines with arynes depending on the nature of substituents leads either to azepines or to quaternary triflate salts. Transformations of 10-substituted naphthyridines depend on electron effect of the substituent at C-10 position, and can result whether in products of Stevens' rearrangement or in tetrahydroisoquinoline ring cleavage with the formation of 2-vinyl substituted derivatives. Tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidines annulated with azole ring underwent cleavage of tetrahydropyridine fragment giving rise to vinyl substituted azolopyrimidines. The interaction of arynes with dihydroisoquinolines was studied. It was found that the reaction of 1-substituted dihydroisoquinolines with benzyne gives 1-*R*-1-cyanomethyl-2-phenyltetrahydroisoquinolines and 1-*R*-1,2-diphenyltetrahydroisoquinolines. We found novel aryne-induced aryl anion migration in 1-*aroyl* substituted dihydroisoquinolines leading to formation of unique class of heterocycles – indoxylisoquinolines. Synthesized indolo[2,1-*a*]isoquinolines possess fluorescent properties, and show good IC₅₀ values against KB and HepG2 cell lines.

Подписано в печать: 05.10.2016

Заказ № 11594 Тираж - 120 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