

На правах рукописи



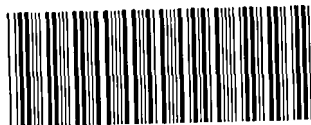
Червякова Татьяна Михайловна

**Превращения конденсированных тетра- и дигидропиридинов и
пирролобензодиазепинов в домино-реакциях с активированными алкинами**

(02.00.03-органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



006659570

2 НОЯ 2016

Москва
2016

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

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Борисова Татьяна Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Теренин Владимир Ильич (МГУ имени
М.В. Ломоносова)

доктор химических наук, профессор

Кравченко Ангелина Николаевна
(ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН)

Ведущая организация:

Федеральное государственное
автономное образовательное учреждение
высшего профессионального
образования "Северо-Кавказский
федеральный университет"

Защита диссертации состоится 27 декабря 2016 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 «22» ноября 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент



В. В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Систематическое изучение новых реакций, установление закономерностей их протекания и синтетических границ является актуальной задачей органической химии. Кроме получения новых фундаментальных знаний, расширения экспериментального потенциала, решение указанных выше задач делает доступными для изучения свойств новые типы и классы органических соединений. Несколько лет назад на кафедре органической химии РУДН была впервые описана домино-реакция конденсированных тетрагидропиридинов с алкинами, активированными электроноакцепторными заместителями, что позволило осуществлять эффективный синтез азоцинов, конденсированных с ароматическим и гетероциклическими фрагментами. Возможность расширения диазепинового кольца до девятичленного была продемонстрирована на примере синтеза пирролобензодиазонинов. Изучаемая нами домино-реакция начинается с образования в результате присоединения по Михаэлю цвиттер-иона аммонийного типа, трансформации которого определяются типом растворителя, строением и электронными эффектами заместителей, порядком сочленения гидрированного аза- и ароматического фрагментов. Так было показано, что тетрагидрогено[2,3-с]пиридины под действием алкинов с высоким выходом превращались в тетрагидротieno[3,2-д]азоцины, а их изомеры по сочленению тиофенового и тетрагидропиридинового колец тетрагидротieno[3,2-с]пиридины давали только продукты расщепления тетрагидропиридинового кольца с невысоким выходом. Если тетрагидроазониноиндолы из азепиноиндолов образовывались с высоким выходом, то получить диазоцины домино-реакцией пирролобензодиазепинов удалось с большим трудом и с малыми выходами 3-28%.

Было показано, что азоцины и азонины, конденсированные с ароматическим и гетероциклическим фрагментом обладают способностью ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а следовательно, изучение биологических и химических свойств таких систем представляет практический интерес.

Важным для понимания механизма изучаемой нами домино-реакции является установление влияния заместителей в α -положении гидрированного пиридинового фрагмента на легкость и направление протекания реакции.

Таким образом, по-прежнему, важно и актуально изучение домино-реакций алкинов с новыми гетероциклическими системами, оптимизация уже осуществленных превращений с целью сделать доступными для изучения конденсированные средние гетероциклы. Работа

выполнена по плану при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-9431 Укр_фа и № 14-03-00311).

Цель работы состояла в следующем:

1. Осуществить и оптимизировать синтез тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцинов домино-реакцией с активированными алкинами.
2. Оптимизировать синтетические подходы к получению пирролобензодиазонинов и 6-арилиндоло[5,4-*b*]азоцинов на основе домино-реакций дигидропирролобензодиазепинов и 1-арилзамещенных тетрагидро- β -карболинов с алкинами.
3. Провести и оптимизировать превращения с активированными алкинами дигидропроизводных по пиридиновому фрагменту тиенопиридинов, β -карболинов и изохинолинов.

Научная новизна работы. Впервые изучены и оптимизированы домино-превращения 4-замещенных тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридинов с алкинами, активированными электроноакцепторными заместителями. Установлена зависимость направления трансформации от типа заместителя в положении 4. В реакциях 4-арилзамещенных тиенопиридинов с высокими выходами образуются тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцины. Реакции 4-метилзамещенного тетрагидротиенопиридина протекают сложно: в ацетонитриле образуются многокомпонентные смеси, из реакции в трифторэтаноле с малым выходом получен соответствующий 4-метилтетрагидротиено[2,3-*d*]азоцин. В метаноле происходит расщепление тетрагидропиридинового кольца с образованием 3-(метоксэтил)тиофенов, которые превращены в 4-метилтиено[2,3-*d*]азоцины действием триметилсилiltrифлата.

Оптимизированы условия проведения реакций расширения тетрагидропиридинового кольца в 1-арилзамещенных β -карболинах под действием алкинов. Изучено влияние растворителей, заместителей в алкине и арильном радикале положения 1, а также катализаторов на выход целевых азоциноиндолов.

Показано, что в присутствии ледяной уксусной кислоты превращения 4-арилзамещенных пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в пирролобензодиазонины в ацетонитриле идут региоселективно. Установлено, что выход пирролобензодиазонинов зависит от количества уксусной кислоты и соотношения метилпропиолат : диазепин.

Изучены реакции дигидротриенопиридинов, дигидро- β -карболинов и дигидроизохинолинов с активированными алкинами. Разработан оригинальный подход к синтезу 2-функционально замещенных 3-алкокситетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, который является трехкомпонентной реакцией 1-аройлдигидроизохинолинов, терминальных алкинов и спиртов.

Практическая значимость работы. Впервые осуществлен синтез тетрагидротриено[2,3-*d*]азоцинов. Оптимизированы методы получения 6-арилазоциноиндолов и 9-арилпирролобензодиазонинов, что делает их доступными для изучения химических свойств и биологической активности. Разработан метод синтеза замещенных по пиррольному кольцу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Изучена способность 6-арилазоциноиндолов, тетрагидротриено[2,3-*d*]азоцинов и 9-арилпирролобензодиазонинов ингибировать ацетилхолинэстеразу. Исследована цитотоксичность пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на VI Международной конференции по химии азотсодержащих гетероциклов (12-16 ноября 2012 года, Харьков), Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ (23-26 мая 2013, Иркутск), на XIV Европейском симпозиуме по органической активности (1-6 сентября 2013, Прага), на Третьей международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (17-21 сентября 2013 года, Пятигорск), III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (21-25 апреля 2014, Москва), на 8-ой Евразийской конференции по химии гетероциклов (20-24 сентября 2014, Тбилиси), и на IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934-2000) (20-24 октября 2014, Пермь).

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и 9 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Работа объемом 120 страниц состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, содержащего 123 ссылки.

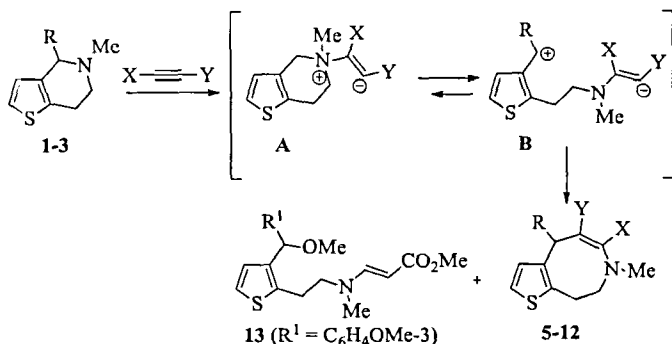
Основное содержание работы

1. Синтез тетрагидротieno[2,3-*d*]азоцинов.

Азоцины, конденсированные с ароматическим или гетероциклическим фрагментами, проявляют высокую разнообразную биологическую активность. В РУДН разрабатывается подход к синтезу такого рода гетероциклических систем, основанный на трансформации конденсированных тетрагидропиридинов под действием активированных алкинов. Было показано, что тетрагидротieno[2,3-*c*]пиридины реагируют с алкинами, содержащими электроноакцепторные заместители, легко превращаясь в тетрагидротieno[3,2-*d*]азоцины. Однако их структурный аналог, 2-хлорбензилтетрагидротieno[3,2-*c*]пиридин и его 2-формилзамещенное производное реагировали с алкинами только в кипящих метаноле и изопропанолe, давая смеси продуктов расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы растворителя и продукты дебензилирования. Соответствующие тieno[2,3-*d*]азоцины получены не были. Было показано, что взаимодействие 1-арилзамещенных бензотиено[2,3-*c*]пиридинов с активированными алкинами, которое приводит к бензотиеноазоцинам и спиро[бензотиено-3,4'-тетрагидропиридинам], протекает через образование нециклического цвиттер-иона в результате расщепления тетрагидропиридинового фрагмента. Это позволило сделать предположение, что введение в положение 4 тетрагидротieno[3,2-*c*]пиридинов арильного заместителя позволит получить неизвестные ранее тieno[2,3-*d*]азоцины.

В реакциях с метилпропиолатом, ацетилацетиленом и ДМАД были изучены 4-фенил-, 4-(3-метоксифенил)- и 4-(4-метоксифенил)-5-метилтетрагидротieno[3,2-*c*]пиридины (1-3), а также 4,5-диметилтетрагидротieno[3,2-*c*]пиридин (4). Тienoпиридины 1, 3 получены по методикам, описанным в литературе, а 2, 4 были переданы нам Институтом углеродной химии НАН Украины в рамках выполнения работ по совместному гранту РФФИ¹.

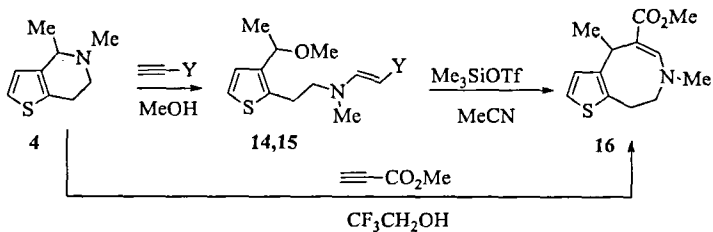
¹ Автор выражает благодарность д.х.н. Толкунову С.В. за предоставленные образцы соединений 2, 4.



1,5,6,7 R=Ph; **5,6** X=H; **5** Y=Ac; **6** Y=CO₂Me; **7** X=Y=CO₂Me
2,8,9 R=C₆H₄OMe-3; **8,9** X=H; **8** Y=Ac; **9** Y=CO₂Me
3,10,11,12 R=C₆H₄OMe-4; **10,11** X=H; **10** Y=Ac; **11** Y=CO₂Me; **12** X=Y=CO₂Me

Реакции тиенопиридинов 1-4 с активированными алкинами (ацетилацетиленом, метилпропиолатом и ДМАД) проводили в дихлорметане, ацетонитриле и трифторэтаноле. Наиболее эффективным для 1-3 оказался трифторэтанол, где реакции протекали в среднем 3-4 часа. Тиенопиридины 5-12 были получены, как правило, с выходом более 70%. Однако, при взаимодействии тиенопиридина 3 с ДМАД в трифторэтаноле образовалась многокомпонентная смесь, при этом в ацетонитриле ожидаемый тиеноазоцин 12 был получен с выходом 72%. Химизм процесса трансформации включает в себя генерацию цвиттер-иона А (схема 1), его расщепление с образованием нециклического цвиттер-иона В и последующую циклизацию в тиеноазоцины 5-12. При трансформации тиенопиридина 2 с метилпропиолатом в метаноле, кроме тиеноазоцина 8, был получен тиофен 13 с выходом 29%, что может служить доказательством образования цвиттер-иона В.

В реакции 4-метилзамещенного тетрагидротиенопиридина 4 с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в ацетонитриле и дихлорметане образуются многокомпонентные неразделимые смеси. В трифторэтаноле с метилпропиолатом с выходом 15% получен тиеноазоцин 16. Реакция 4 с ацетилацетиленом и метилпропиолатом в метаноле сопровождалась расщеплением тетрагидропиридинового кольца и образованием 3-метоксизтиламещенных тиофенов 14, 15 с высокими выходами (схема 2). При циклизации метоксизтилатиофена 15 под действием триметилсилилтрифлата хроматографически выделен тиеноазоцин 16 с выходом 30%.

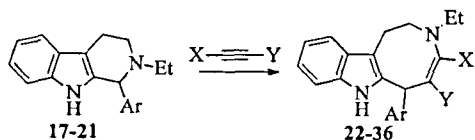


14 X=Ac; 15 X=CO₂Me

Таким образом, нами разработан синтетический подход к получению 4-арил-, замещенных тетрагидроиндено[2,3-*d*]азоцинов.

2. Азоцино[5,4-*b*]индолы.

Азоциноиндолы, содержащие два фармакофорных фрагмента, обладают высокой и разнообразной биологической активностью, входят в состав большого числа алкалоидов. Методы синтеза азоциноиндолов немногочисленны и дают, как правило, невысокий выход целевых продуктов. Недавно на кафедре органической химии РУДН тетрагидроазоцино[5,4-*b*]- и [4,5-*b*]индолы были синтезированы домино-реакцией тетрагидро- β -карболинов с активированными алкнами. Однако, выход целевых продуктов составлял 40-52%. Химические трансформации азоцино[5,4-*b*]индолов до сих пор не исследованы. По этой причине была поставлена задача оптимизировать метод получения 6-арилзамещенных азоцино[5,4-*b*]индолов и сделать их доступными для изучения. С этой целью были изучены трансформации 1-фенил-, 4-метоксифенил-, 3-метоксифенил-, 4-фторфенил- и 3-фторфенил-2-этилтетрагидрокарболинов 17-21 с ДМАД, метилпропиолатом, ацетилацетиленом в дихлорметане, ацетонитриле, трифторэтаноле без катализаторов, а также в присутствии 30 мол. % CuI и 1-метилпиррола (схема 3). Выходы азоциноиндолов в зависимости от условий проведения реакции представлены в таблице 1.



17, 22-24 Ar=Ph; 18, 25-27 Ar=C₆H₄-OMe-4; 19, 28-30 Ar=C₆H₄-OMe-3;
 20, 31-33 Ar=C₆H₄-F-4; 21, 34-36 Ar=C₆H₄-F-3;
 22, 25, 28, 31, 34 X=H, Y=CO₂Me; 23, 26, 29, 32, 35 X=H, Y=Ac;
 24, 27, 30, 33, 36 X=Y=CO₂Me

Таблица 1. Выходы азоциноиндолов 23-36 в зависимости от условий проведения реакции.

№ опыта	Карболин	Алкин	Растворитель	Кат.	Время реакции	Азоцин (выход, %)	
1	17	Метилпропиолат	CH ₂ Cl ₂	-	7 д	22 (73)	
2			CH ₂ Cl ₂	1-метилпиррол	10 д	22 (61)	
3			CH ₂ Cl ₂	CuI (30% мол)	10 д	22 (83)	
4		Ацетилацетилен	CH ₂ Cl ₂	-	2 д	23 (54)	
5			MeCN	-	2 д	23 (65)	
6			ДМАД	CH ₂ Cl ₂	-	15 д	24 (25)
7	18	Метилпропиолат	CH ₂ Cl ₂	-	8 д	25 (75)	
8			CH ₂ Cl ₂	1-метилпиррол	10 д	25 (86)	
9			CF ₃ CH ₂ OH	-	1 ч	25 (29)	
10		Ацетилацетилен	CH ₂ Cl ₂	-	2 д	26 (92)	
11	19	ДМАД	CH ₂ Cl ₂	-	15 д	27 (7)	
12		Метилпропиолат	CH ₂ Cl ₂	-	3 д	28 (31)	
13			CH ₂ Cl ₂	1-метилпиррол	5 д	28 (72)	
14	CH ₂ Cl ₂		CuI (30% мол)	3 д	28 (75)		
15	20	Ацетилацетилен	MeCN	-	3 д	28 (71)	
16		CH ₂ Cl ₂	-	2 д	29 (76)		
17		ДМАД	CH ₂ Cl ₂	-	15 д	30 (2)	
18	21	Метилпропиолат	CH ₂ Cl ₂	-	4 д	31 (84)	
19		Ацетилацетилен	CH ₂ Cl ₂	-	4 д	32 (77)	
20		ДМАД	CH ₂ Cl ₂	-	9 д	33 (9)	
21	22	Метилпропиолат	CH ₂ Cl ₂	-	2 д	34 (56)	
22			CH ₂ Cl ₂	1-метилпиррол	7 д	34 (47)	
23			CH ₂ Cl ₂	CuI (30% мол)	7 д	34 (78)	
24		Ацетилацетилен	CF ₃ CH ₂ OH	-	4,5 ч	34 (62)	
25			MeCN	-	7 д	34 (89)	
26			CH ₂ Cl ₂	-	3 д	35 (45)	
27		23	Ацетилацетилен	CF ₃ CH ₂ OH	-	1 ч	35 (60)
28			MeCN	-	7 д	35 (44)	
29			ДМАД	CH ₂ Cl ₂	-	11 д	36 (27)

Метилпропиолат и ацетилацетилен реагируют с карболинами 17-21 в дихлорметане при 20°С, давая азоцины 22-36 с выходами 31-92%. Добавка CuI позволяет повысить выход азоцинов 22, 28, 34 (опыты 3, 14, 23) до 75-83% (на 22-41%), а добавка 1-метилпиррола – выход азоциноиндолов 25 и 28 до 86% и 72% (опыты 8 и 13). Использование ацетонитрила

в качестве растворителя существенно повышает выход азоциноиндолов **28** и **34**. Выходы *пара*-арилзамещенных азоциноиндолов (опыты 7, 10, 18, 19) существенно выше, чем в случае *мета*-арилзамещенных (опыты 12, 16, 21, 26). Результаты, приведенные в таблице, хорошо согласуются с образованием в качестве интермедиата (индол-2-ил)арилметилкатиона. ДМАД реагирует с карболинами с трудом при нагревании и избытке алкина, образуя многокомпонентные смеси, из которых азоцины хроматографическим разделением выделены с невысокими выходами (опыты 6, 11, 17, 20, 29).

Таким образом, показано, что использование катализаторов, а также подбор растворителей позволяет получать тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолы с выходом более 70%, что делает их доступными для изучения реакционной способности и практически полезных свойств.

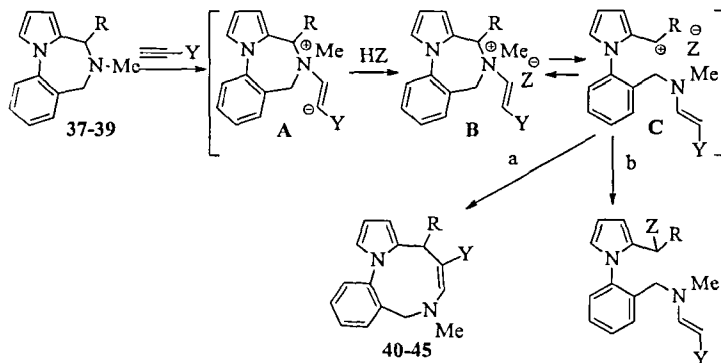
3. Пирроло[2,1-*c*][1,4]бензодиазонины.

Ранее на кафедре органической химии РУДН было показано, что 4-фенил- и 4-метилзамещенные дигидропирролобензодиазепины под действием активированных алкинов в дихлорметане превращаются в дигидропирролобензодиазонины, выход которых колебался от 2% до 28%. В присутствии СН, NH, SH кислот – предполагаемых промоторах реакции расширения семичленного кольца, желаемых девятичленных гетероциклов получить не удалось. Взаимодействие в дихлорметане сопровождалось расщеплением диазепинового цикла с участием молекулы кислоты и образованием 2-замещенных *N*-фенилпирролов, выход которых зависел от характера кислоты и радикала в положении 4 диазепина. Поскольку диазонины представляют интерес в качестве прекурсоров для построения потенциально биологически активных гетероциклических систем. Нами на примере реакций с активированными алкинами проведена оптимизация синтеза пирролобензодиазонинов и показано, что растворитель может радикально изменять направление превращения. Реакции пирролобензодиазонинов **37-39** с метилпропиолатом и сукцинимидом (NH-кислота) мы провели в трифторэтаноле и основными направлением реакции стали продукты расширения диазепинового кольца на два атома углерода – дигидропирролобензодиазонины **40, 42, 44**, а не продукты его расщепления. Реакция **37** с ацетилацетиленом и сукцинимидом в трифторэтаноле также привела к образованию диазонины **41**.

Взаимодействие **37-39** с алкинами начинается с образования цвиттер-иона А, протонирование анионного центра которого используемой NH, CH, OH кислотой приводит

к аммонийной соли В. Расщепление этой соли дает катион С (схема 4). Направление трансформации последнего зависит от нуклеофильности аниона Z' используемой кислоты. Если нуклеофильность Z' невысока, то в результате электрофильной циклизации по enamинному фрагменту образуются диазонины 40-45 (что и наблюдалось в трифторэтаноле, путь а). Если же нуклеофильность высока, то имеет место образование соответствующих пирролов (путь b, наблюдали в дихлорметане). Эти результаты побудили нас изучить трансформации 37-39 с алкинами, содержащими электроноакцепторные группы, в присутствии ледяной уксусной кислоты в ацетонитриле. Мы полагали, что уксусная кислота будет легко протонировать цвиттер-ион А, а невысокая нуклеофильность ацетокси-аниона будет способствовать протеканию реакции по пути а. Были осуществлены реакции диазепинов 37-39 с метилпропиолатом или ацетилацетиленом в присутствии ледяной уксусной кислоты при 30 °С в ацетонитриле. Результаты приведены в таблице 2.

Схема 4



37, 40, 41 R= Ph; 40 Y= CO₂Me; 41 Y= Ac

38, 42, 43 R= C₆H₄-OMe-4; 42 Y= CO₂Me; 43 Y= Ac

39, 44, 45 R= тиенил-2; 44 Y= CO₂Me; 45 Y= Ac

Таблица 2. Условия проведения реакции 37-39 с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в присутствии ледяной уксусной кислоты и выход диазонинов 40-45.

Диазепин	R	Алкин (экв.)	AcOH (экв.)	Диазонин (выход, %)
37	Ph	Y= CO ₂ Me (1,2)	1,2	40 (23)
		Y= CO ₂ Me (2,5)	0,1	40 (13)
		Y= CO ₂ Me (3,0)	0,16	40 (38)
		Y= CO ₂ Me (4,0)	0,2	40 (40)
		Y= CO ₂ Me (5,0)	0,1	40 (56)
		Y= Ac (5,0)	0,1	41 (41)

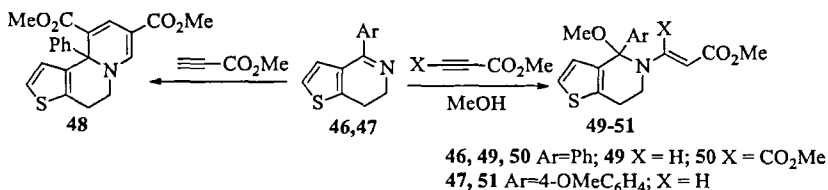
38	C ₆ H ₄ -OMe-4	Y= CO ₂ Me (1,2)	0,19	42 (27)
		Y= CO ₂ Me (3,0)	0,19	42 (40)
		Y= Ac (5,0)	0,1	43 (66)
39	тиенил-2	Y= CO ₂ Me (6,0)	0,1	44 (32)
		Y= Ac (5,0)	0,1	45 (65)

Можно видеть, что количество ледяной уксусной кислоты, соотношение метилпропионат – диазепин влияют на выход ожидаемого диазониина 40, 42. Также существенно влияние электронных эффектов заместителей в положении 4 диазепина. При соотношении метилпропионат - диазепин 5:1 – 6:1 в присутствии 0,1 моля кислоты выход диазонинов 40 и 44 составлял 56% и 32% соответственно. Выход диазонинов с ацетилацетиленом, как правило, выше, чем с метилпропионатом.

4. Превращения конденсированных с ароматическими фрагментами дигидропиридинов под действием активированных алкинов.

Дигидропиридины являются еще одной интересной системой для изучения трансформаций с активированными алкинами. Этим реакциям не было уделено достаточного внимания. В настоящей работе нами было изучено взаимодействие дигидротienoгидропиридинов (схема 5), дигидро-β-карболинов (схемы 7, 8) и дигидроизохинолинов (схемы 9-12) с алкинами, содержащими электроакцепторные группы.

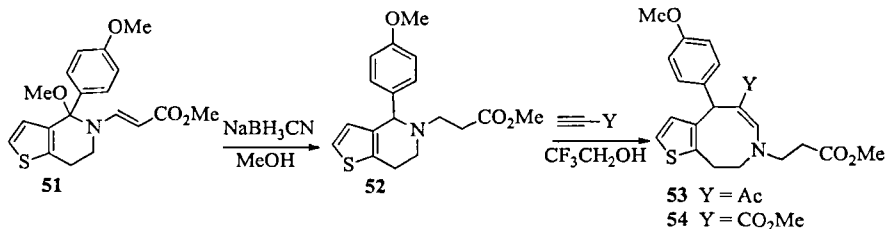
Схема 5



В реакции дигидротieno[3,2-с]пиридина 46 с метилпропионатом в эфире и бензоле были получены многокомпонентные неразделимые смеси, при использовании ацетонитрила и трифторэтанола хроматографически с небольшими выходами выделен ожидаемый дигидротieno[3,2-а]хинолизин 48. В метаноле дигидротieno[3,2-с]пиридины 46, 47 реагируют с метилпропионатом, давая продукты присоединения метилпропиолата и метанола по двойной связи - тетрагидротieno[3,2-с]пиридины 49, 51. При взаимодействии 46 с ДМАД в метаноле образуется продукт 50.

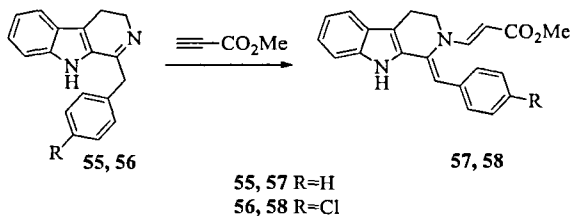
С целью расширения границ реакции енаминная связь в тиено[3,2-*c*]пиридине **51** была восстановлена цианборгидридом натрия. Продукт восстановления - тиенопиридин **52** действием метилпропиолята и ацетилацетилена в трифторэтаноле был превращен с умеренными выходами в тиено[2,3-*d*]азоцины **53**, **54** (схема 6).

Схема 6



Далее было изучено взаимодействие 1-бензил- и 1-*n*-хлорбензил-4,9-дигидро- β -карболинов **55**, **56** с метилпропиолятом и ДМАД в различных растворителях (схема 7).

Схема 7



В реакции 1-бензил-4,9-дигидро-3H- β -карболина **55** с метилпропиолятом в этаноле, дихлорметане и трифторэтаноле с небольшими выходами был получен 1-бензилиден-2-метоксикарбонилвинил- β -карболин **57**. Наибольший выход последнего был в трифторэтаноле и составил 32%. Аналогично в реакции β -карболина **56** с метилпропиолятом в трифторэтаноле был получен с невысоким выходом тетрагидро- β -карболин **58**. Структура соединения **57** установлена методом РСА (рисунок 1).

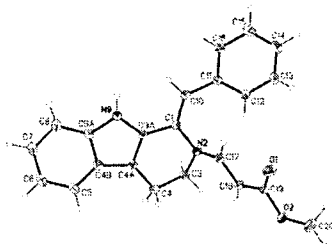
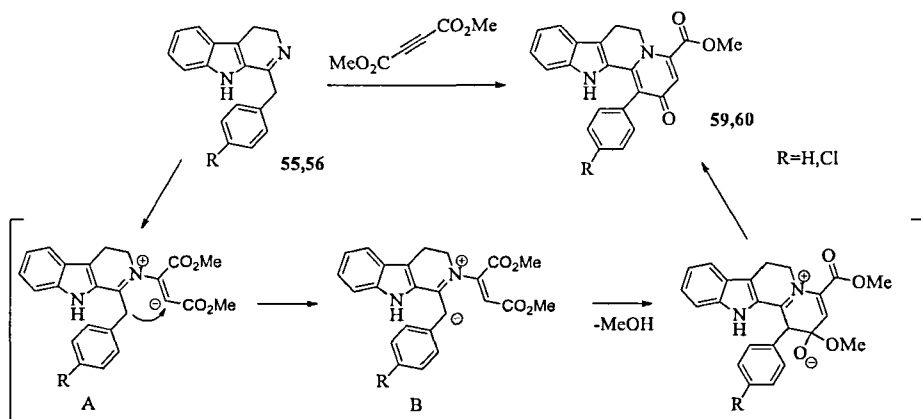


Рис.1. Строение метил (3E)-4-[(1Z)-1-бензилиден-1,3,4,9-тетрагидро-2H-β-карболин-2-ил]бут-3-еноата (57).

По-иному взаимодействуют дигидро-β-карболины 55, 56 с ДМАД в трифторэтанол. В этом случае с выходом 13% и 28% соответственно были выделены тетрагидроиндоло[2,3-α]хинолизин-4-карбоксилаты 59, 60. Замена трифторэтанола на дихлорметан для реакции дигидро-β-карболина 55 не привела к увеличению выхода целевого продукта 59.

Схема 8



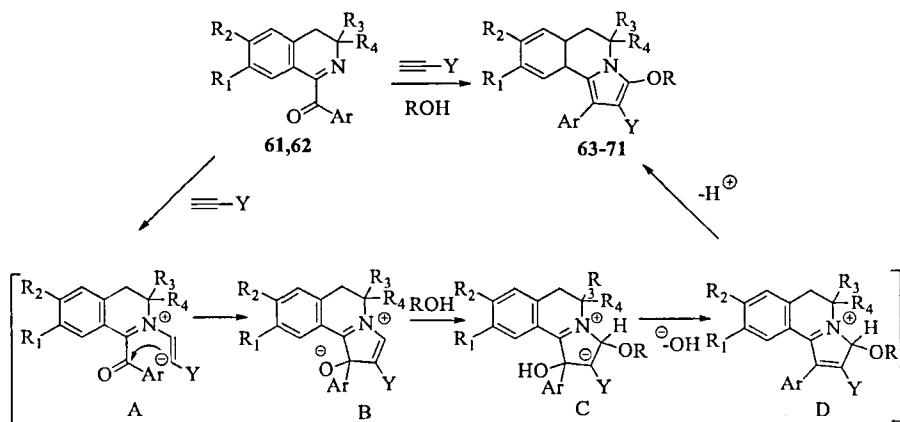
Реакции 55, 56 с ДМАД начинается с образования цвиттер-иона А, анионный центр которого депротонирует бензильную группу, давая цвиттер-ион В. Внутримолекулярная циклизация в последнем и миграция кратной связи приводит к пиридокарболинам 59, 60 (схема 8).

Другой группой дигидропиридинов, изученной в реакциях с активированными алкинами, стала группа 1-ароилтедигидроизохинолинов : 1-(3',4'-диэтоксibenзоил)-3,4-

дигидроизохинолина (дротаверальдин) **61** и 3,3,7-триметил-1-бензоил-3,4-дигидроизохинолина **62**. В реакциях использовали ДМАД, метилпропиолатом и ацетилацетиленом в различных растворителях (схема 9).

Реакции изохинолинов **61** и **62** с терминальными алкинами в спиртах являются 3-х компонентными, в результате образуются пирролоизохинолины **63-71**, содержащие в положении 3 алкокси-группы. В реакции **62** с метилпропиолатом в трифторэтаноле, вместо ожидаемого трифторэтоксипроизводного, получен 3-гидроксизамещенный пирролоизохинолин **71**. Химизм реакции приведен на схеме.

Схема 9



61, 63-68 $Ar = (3,4-EtO)_2C_6H_3$, $R^1=R^2=OEt$, $R^3=R^4=H$; **63-66** $Y=CO_2Me$; **67, 68** $Y=Ac$;
63(23%), **67**(44%) $R=Me$; **64**(63%), **68**(60%) $R=Et$; **65**(92%) $R=CH_2CF_3$; **66**(29%) $R=i-Pr$
62, 69-71 $Ar=Ph$, $R^1=R^3=R^4=Me$, $R^2=H$; **69-71** $Y=CO_2Me$; **69**(45%) $R=Me$; **70**(17%) $R=Et$;
71(29%) $R=H$;

Взаимодействие начинается с Михаэлевского присоединение алкина к атому азота дигидроизохинолина, что приводит к цвиттер-иону **A**. Нуклеофильная атака анионного центра этого цвиттер-иона на карбонил ароматического радикала обуславливает замыкание пятичленного кольца – интермедиат **B**. В результате взаимодействия последнего со спиртом образуется цвиттер-ион **C**. Дальнейший отрыв гидроксид-аниона приводит к интермедиату **D**, депротонирование которого дает целевые пирролоизохинолины **63-71** (схема 9). Строение пирролоизохинолина **63** подтверждено методом РСА (рисунок 2)².

² Автор выражает благодарность д.х.н. Виктору Николаевичу Хрусталеву (РУДН) за выполнение рентгеноструктурного анализа.

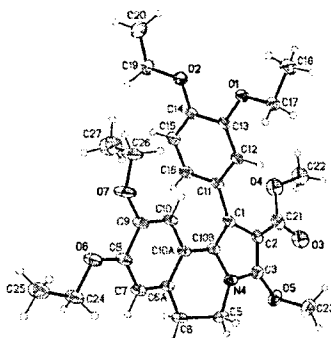


Рис.2 Молекулярная структура пирролоизохинолина 63

Следует отметить, что 3,3-диметилзамещенный изохинолин 62 менее активен в реакциях с алкинами, чем изохинолин 61, что обусловлено, вероятно, стерическим влиянием метильных групп в положении 3 на присоединение алкина, ведущее к цвиттер-иону А. Строение пирроло[2,1-а]изохинолинов установлено комплексом физико-химических методов исследования.

Пирролоизохинолины проявляют высокую и разнообразную биологическую активность, входят в состав ряда алкалоидов и синтетических соединений. Описанные реакции на основе ароилзамещенных дигидроизохинолинов являются новым подходом к синтезу пирролоизохинолинов.

5. Биологический скрининг полученных соединений.

Практическое применение синтезированных молекул – одна из задач органического химии. С этой целью проводят различного вида исследования, в частности и первичный биологический скрининг.

В рамках НИР на кафедре органической химии РУДН был проведен первичный биоскрининг полученных тиеноазоцинов 8,10,11, индолоазоцинов 22-26 и 33 и пирролобензодиазонинов 40-43 для определения ингибирующей активности ацетилхолинэстеразы *in vitro*³. Для этого была применена стандартная методика Элмана, полученные результаты представлены в таблице 3. Ингибирующую активность веществ определяют путём измерения остаточной активности ацетилхолинэстеразы, преинкубированной вместе с ингибитором. Процент ингибирования для *галантамина*,

³ Автор выражает благодарность к.х.н. Голанцову Н.Е. (РУДН) за выполнение исследования.

который является стандартом в этой методике, составляет 86 ± 3 . Показано, что исследованные соединения проявляют низкую ингибирующую активность по отношению к ацетилхолинэстеразе.

Таблица 3. Ингибирующая активность тиеноазоцинов **8, 10 и 11**, азоциноиндолов **22-26 и 33** и пирролобензодиазонинов **40-43**.

Соединение	Процент ингибирования, %
<i>Галантамин</i>	86 ± 3
8	23 ± 7
10	8 ± 6
11	28 ± 8
22	34 ± 4
23	6 ± 4
24	-
25	24 ± 7
26	24 ± 6
33	36 ± 4
40	41 ± 4
41	40 ± 5
42	-
43	7 ± 5

Обзор научной литературы показал, что 2-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины – структурные аналоги полученных нами соединений обладают цитотоксичностью против нескольких линий раковых клеток человека, включая рак груди у женщин, рак печени и легких. В рамках исследовательской работы совместно с Федеральным Государственным бюджетным учреждением науки институтом физиологически активных веществ Российской академии наук⁴ нами были протестированы соединения **63, 65, 69, 70** на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома) и HeLa (аденокарцинома шейки матки). Полученные данные приведены в таблице 4.

⁴ Автор выражает благодарность с.н.с. к.б.н. Аникиной Л.В. (ФГБУ Институт физиологически активных веществ РАН) за выполнение исследования цитотоксичности соединений **63, 65, 69, 70**

Таблица 4. Значения IC_{50} (мкМ/л) для пирролоизохинолинов 63, 65, 69, 70

Соединение	IC_{50} (мкМ/л)			
	RD (рабдомиосаркома)	НСТ116 (карцинома кишечника)	HeLa (аденокарцинома шейки матки)	A549 (аденокарцинома легкого)
63	35,80±0,43	20,43±0,70	34,99±1,75	78,56±1,12
65	109,92±15,60	130,10±7,30	-	135,32±18,46
69	100,74±3,93	164,46±12,57	238,35±34,38	-
70	237,65±10,14	250,38±25,36	-	-
Даунорубицин	2,45±0,07	0,21±0,00	...	1,44±0,31
Доксорубицин	0,53±0,03	0,19±0,01

«-» - нет эффекта

«...» - нет данных

Полученные данные позволяют заключить, что синтезированные пирролоизохинолины 63, 65, 69, 70 обладают определенной цитотоксичностью, но недостаточной, чтобы конкурировать с известными в этой фармакологической группе структурами.

Таким образом, первичный биологический скрининг показал, что изученные молекулы обладают в определенной степени биологической активностью, но не ярко выраженной.

Выводы.

1. Систематически изучены трансформации 4-замещенных тетрагидропиридино[3,2-с]пиридинов, 1-арилтетрагидро- β -карболинов и 1-арилалкил- и 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с активированными алкинами.
2. Впервые осуществлен синтез 4-арил- и 4-метилзамещенных тетрагидропиридино[2,3-*d*]азоцинов реакцией расширения тетрагидропиридинового кольца в тетрагидропиридино[3,2-с]пиридинах.
3. Оптимизирована реакция азоцино[5,4-*b*]индолов из 1-арилзамещенных тетрагидро- β -карболинов. Показано, что использование катализаторов и подбор растворителя позволяет получать 6-арилзамещенные азоциноиндолы с выходом более 70%.
4. Оптимизирован метод синтеза дигидропирролобензодиазонинов из дигидропирролобензодиазепинов и алкинов в присутствии ледяной уксусной кислоты в ацетонитриле.

5. На примере дигидропиридинов, конденсированных с тиенильным, индольным и бензольным фрагментами, показаны синтетические возможности этих структур в домино-реакциях с активированными алкинами.
6. Разработан новый метод синтеза производных пирролоизохинолинов исходя из 1-бензоил-3,4-дигидропиридинов с помощью домино-реакции с активированными алкинами в спиртах.
7. Проведен биологический скрининг ряда полученных соединений. Установлено, что тиеноазоцины, азоциноиндолы и пирролобензодиазолины проявляют среднюю или слабую активность по отношению к ацетилхолинэстеразе. Полученные пирролоизохинолины проявляют цитотоксическую активность.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н., Червякова Т.М., Титов А.А., Козлов А.В., Сорокина Е.А., Самавати Р., Варламов А.В. Синтез 6-арилзамещённых азоцино[5,4-*b*]индолов из 1-арилзамещённых 2-этилтетрагидро-β-карболинов.// Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 5. – С. 716-728. [Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 50, № 5, 658-669].
2. Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н., Червякова Т.М., Матвеева М.Д., Галактионова Д.В., Толкунов С.В., Толкунова В.С., Ереско А.Б., Варламов А.В. Первый пример синтеза 4,7,8,9-тетрагидротieno-[2,3-*d*]азоцинов домино-реакцией 4-арил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-*c*]пиридинов с активированными алкинами.// Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 9. – С. 1451-1458. [Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 50, № 9, 1338-1345].
3. Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н., Бабаханова М.И., Червякова Т.М., Титов А.А., Новиков Р.А., Тозе Ф., Ти Туйет Ань Данг. Трансформации 4-арилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов в трехкомпонентных реакциях с активированными алкинами и СН-, NH-, SH- и OH-кислотами.// Химия гетероциклических соединений. – 2015. – № 7. – С. 639-646. [Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 51, № 7, 639-646].
4. Borisova T.N., Titov A.A., Chervyakova T.M. Transformations of pyrrolobenzodiazepines in 2 or 3-component reactions with alkynes.// VI International Conference Chemistry of nitrogen containing heterocycles. Харьков, Украина. – Тез. докл. – 2012. – С. 74.
5. Червякова Т.М., Титов А.А., Листратова А.В. Превращения 5-метил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепина в 2х- и 3х компонентных реакциях с

- алкинами// Труды Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ. Иркутск. – Тез. докл. – 2013. – С. 153.
6. Listratova A.V., Chervjakova T.M., Matveeva M.D. Three-component reactions of руголо[1,2- α][1,4]benzodiazepines// XIV European Symposium on Organic reactivity. Прага, Чехия. – Тез. докл. – 2013. – С. 66.
7. Titov A.A., Babakhanova M.I., Chervjakova T.M., Kovaleva S.A., Borisova T.N., Varlamov A.V. The synthesis of medium annulated azaheterocycles via cleavage-closure reaction of diazepine and tetrahydropyridine rings// XIV European Symposium on Organic reactivity. Прага, Чехия. – Тез. докл. – 2013. – С. 182.
8. Борисова Т.Н., Бабаханова М.И., Титов А.А., Червякова Т.М. Превращения дигидропирролобензодиазепинов в домино-реакциях с активированными алкинами// Труды Третьей международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений". Пятигорск. – Тез. докл. – 2013. – С. 148.
9. Козлов А.В., Червякова Т.М., Борисова Т.Н., Листратова А.В. Превращения 2-этил-1-фенил-2,3,4,9-тетрагидро- β -карболинов под действием активированных алкинов// Труды Третьей всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», секция «органическая химия», ч.1. Москва. – Тез. докл. – 2014. – С. 190.
10. Матвеева М.Д., Червякова Т.М., Борисова Т.Н., Галактионова Д.В., Толкунов С.В., Толкунов В.С. Превращение тетрагидротиено[3,2- c]пиридинов в домино-реакции с алкинами// Труды Третьей всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», секция «органическая химия», ч.1. Москва. – Тез. докл. – 2014. – С. 225.
11. Борисова Т.Н., Монсеева М.В., Червякова Т.М., Титов А.А., Варламов А.В. Реакции циклоприсоединения на основе окисленной формы дротаверина// Труды IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934-2000). Пермь. – Тез. докл. – 2014. – С. 95.

Червякова Татьяна Михайловна (Россия)

Преращения конденсированных тетра- и дигидропиридинов и

пирролобензодиазепинов в домино-реакциях с активированными алкинами

В работе изучены 4-замещенные тетрагидротieno[3,2-*c*]пиридины, 1-арилтетрагидро- β -карболины и 1-арилалкил- и 1-ароил-3,4-дигидроизохинолины в домино-реакциях с активированными алкинами. Впервые осуществлен синтез 4-арил- и 4-метилзамещенных тетрагидротieno[2,3-*d*] азоцинов реакцией расширения тетрагидропиридинового кольца в тетрагидротieno[3,2-*c*]пиридинах. Разработан новый подход к синтезу производных пирролоизохинолинов с помощью домино-реакции 1-бензоил-3,4-дигидропиридинов с активированными алкинами в спиртах. Оптимизирована реакция азоцино[5,4-*b*]индолов из 1-арилзамещенных тетрагидро- β -карболинов. Установлено, что использование катализаторов и подбор растворителя позволяет получать 6-арилзамещенные азоциноиндолы с выходом более 70%. Оптимизирован метод синтеза дигидропирролобензодиазонинов из дигидропирролобензодиазепинов и алкинов в присутствии ледяной уксусной кислоты в ацетонитриле. Проведен биологический скрининг ряда полученных соединений. Показано, что тienoазоцины, азоциноиндолы и пирролобензодиазонины проявляют среднюю или слабую активность по отношению к ацетилхолинэстеразе, а полученные пирролоизохинолины проявляют цитотоксическую активность.

Chervyakova Tatyana Mikhajlovna (Russia)

Transformations of annulated tetra- and dihydropyridines and pyrrolobenzodiazepines in domino-reactions with activated alkynes

Domino-reactions of 4-substituted tetrahydro[3,2-*c*]pyridines, 1-aryltetrahydro- β -carbolines and 1-arylalkyl and 1-aroil-3,4-dihydroisoquinolines with activated alkynes were studied. The first time the syntheses of 4-aryl- and 4-methylsubstituted tetrahydrothieno[2,3-*d*]azocines was conducted by the tetrahydropyridines ring-expansion reaction in tetrahydro[3,2-*c*]pyridines. New pathway of pyrroloisoquinolines derivatives synthesis by the domino-reaction of 1-beyoilyl-3,4-dihydropyridines with activated alkynes in alcohols was developed. The reaction of azocino[5,4-*b*]indoles from 1-arylsubstituted tetrahydro- β -carbolines was optimized. It was found that using of catalysis and solvent selection allows obtaining of 6-arylsubstituted azocinoindoles with yield more than 70%. The synthesis of dihydropyrrolobenzodiazepines from dihydropyrrolobenzodiazepines and alkynes in the presence of glacial acetic acid in acetonitrile was optimized. Biological screening of number of the obtained compounds was conducted. It was

found that thienoazocines, azocinoindoles and pyrrolbenzodiazanines exhibit weak and average activity against the inhibition of acetylcholinesterase and the obtained pyrroloisoquinolines are cytotoxic.

Подписано в печать: 07.10.2016

Заказ № 11601 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

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

www.autoreferat.ru