

На правах рукописи



Кобзев Максим Сергеевич

Синтез бензоазациклических алленов и изучение их свойств

02.00.03-органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2020

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»¹

Научный руководитель: **Варламов Алексей Васильевич**
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии факультета Физико-математических и естественных наук «Российского университета дружбы народов»

Официальные оппоненты: **Зык Николай Васильевич**
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета ФГОУ ВО Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова

Сухоруков Алексей Юрьевич
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

Защита диссертации состоится «20» октября 2020 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 «Химические науки» 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 «16» сентября 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
кандидат химических наук



Е. Б. Маркова

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Средние и макроциклические соединения широко распространены в природе и являются структурной частью многих алкалоидов, а также обладают разнообразным спектром биологического действия. Нами были получены средние гетероциклические аллены, образование которых протекает через [3,3]-сигматропную перегруппировку. В литературе описаны только два стабильных соединения подобной структуры – лактамы с алленовой группой. Общие методы синтеза этих гетероциклических соединений практически не разработаны и свойства не изучены. Данная работа посвящена разработке синтеза такого рода структур и изучению их биологических и химических свойств.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов² и при поддержке грантов РФФИ (№ 19-53-54001, 18-33-00526, 17-03-00605) и РНФ № 18-73-10057.

Степень разработанности темы исследования.

На кафедре органической химии РУДН много лет изучают реакции расширения гидрированного пиридинового кольца, конденсированного с ароматическим и гетероциклическим фрагментом, под действием активированных алкинов. Была получена обширная библиотека азоцинов, конденсированных с пиррольной, тиофеновой, индольной, пиримидиновой, бензотиофеновой и бензофурановой системами. Изучен механизм реакции, показано, что процесс трансформации зависит от типа растворителя, строения и электронных эффектов заместителей, порядка сочленения гидрированного азацикла и ароматического фрагмента. Гетероциклические соединения, содержащие этинильные заместители в α -положении к атому азота гидрированного пиридина, в реакциях с активированными алкинами не изучались. Взаимодействие с алкинами этинилзамещённого тетрагидропиридинового цикла за счёт [3,3]-сигматропной перегруппировки может привести к расширению азотсодержащего кольца и образованию десятичленного азагетероцикла – бензоазациклического аллена. В литературе описаны только два примера синтеза стабильных соединений подобной структуры – лактамы с алленовой группой. Важным для детального понимания механизма изучаемой нами домино-реакции является влияние заместителей в α -положении к атому азота на направление протекания процесса.

Цели и задачи работы состояли в следующем:

- 1) Разработать методы получения бензоазациклических алленов на основе взаимодействия 1-алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилизохинолинов с активированными алкинами.
- 2) Изучить термоллиз бензоазациклических алленов и фотопревращения продуктов термоллиза.
- 3) Изучить действие кислот и альдегидов на бензоазациклические аллены.

² В руководстве работы принимал участие ст. преподаватель кафедры органической химии РУДН, к.х.н. Титов А.А.

Научная новизна работы.

Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются оригинальными. Разработан метод синтеза бензоазациклических алленов с помощью реакции 1-алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилизохинолинов с электронодефицитными алкинами в трифторэтаноле при +7 °С. Показано, что в алифатических спиртах реакция идёт в 3-4 раза дольше и с меньшими выходами целевых продуктов. Изучены химические свойства синтезированных бензоазациклических алленов, такие как термические трансформации, индуцированные микроволновым облучением, и превращения под действием кислот и альдегидов. Установлено, что циклопента[а]индены являются более термодинамически стабильными продуктами термоиндуцированных трансформаций бензоазациклических алленов при 150-180 °С в условиях микроволнового облучения. Было показано, что реакция термолиза протекает через образование циклопропа[сd]азуленов, стабильность которых, а следовательно, и скорость термических превращений зависит от характера заместителей при С-4b молекул. Циклопента[а]индены под действием света с длиной волны $\lambda=365$ нм превращаются в циклопропа[сd]азулены. В трифторуксусной кислоте происходит обратное превращение циклопропа[сd]азуленов в циклопента[а]индены. 8-Алкил(бензил)замещённые бензоазациклические аллены в уксусной кислоте при 100 °С и микроволновом облучении превращаются в 8-илиденбензазецины, которые образуются в виде двух геометрических изомеров при кратной связи С-8. Аналогично реагируют с активированными алкинами в уксусной кислоте при микроволновом облучении и при 120 °С 1-алкил(бензил)-1-фенилэтинилизохинолины, но с меньшим выходом целевых продуктов. Найдено, что 8-илидензамещённые бензазецины в виде одного геометрического изомера по связи С-8 образуются в гексафторизопропаноле из алленов с метоксикарбонильной группой или из 1-алкил(бензил)-1-фенилэтинилизохинолинов и метилпропиолата в режиме «one-pot». В аналогичных условиях 1-алкил(бензил)-1-фенилэтинилизохинолины с ацетилацетиленом дают бензоазациклические аллены. Установлено, что при действии бензальдегида и ацетальдегида на 8-метил- и 8-бензилзамещённые бензоазациклические аллены при микроволновом облучении образуются дибензоазецины.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны методы синтеза 8-алкил(бензил,арил)-4-ацетил(метоксикарбонил)замещённых бензоазациклических алленов, 8-илиденбензазецинов, циклопропа[сd]азуленов и циклопента[а]инденов. Синтезированные бензоазациклические аллены проявили себя в качестве высокоэффективных ингибиторов Р-гликопротеина и белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью в опухолевых клеточных линиях HepG2 (рак печени) и MCF7 (рак молочной железы). Ряд циклопента[а]инденов проявил ингибирующую активность по отношению к бутирилхолинэстеразе в наномолярном интервале концентраций.

Методология и методы. Для выполнения работы применялись современные физико-химические методы анализа, а также классические методы синтетической органической химии.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на Байкальской школе-конференции по химии (15 - 19 мая 2017, Иркутск, Россия), Международной научной конференция *Advances in synthesis and complexing* (24 - 28 апреля 2017, Москва, Россия), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Химические проблемы современности" (14 - 17 мая 2018, г. Донецк, Украина), IX научной конференции молодых ученых «инновации в химии: достижения и перспективы» (9 - 13 апреля 2018, Москва, Россия), Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (23 - 26 сентября 2018, Крым, г. Новый Свет), The Fifth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing», (22 - 26 апреля 2019, Москва, Россия), Молодежной конференции ИОХ РАН (22 - 23 мая 2019, Москва, Россия), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (9 - 13 сентября 2019, Санкт-Петербург, Россия), Научной конференции "Марковниковские чтения" Winter School on Organic Chemistry (WSOC-2019), (18-21 января 2019, Москва, Россия).

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

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в реферируемых журналах и 11 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 202 наименования; содержит 105 схем, 13 таблиц и 10 рисунков.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Синтез бензоазациклических алленов из 1-алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилзамещённых изохинолинов и активированных алкинов.
- 2) Разработка методов синтеза 8-илидензамещённых бензазецинов.
- 3) Изучение закономерностей протекания термических превращений бензоазациклических алленов.
- 4) Изучение фотоиндуцированных превращений циклопента[*a*]инденов в циклопропа[*cd*]азулены.
- 5) Превращение бензоазациклических алленов в присутствии альдегидов в дибензоазепины.

Личный вклад автора.

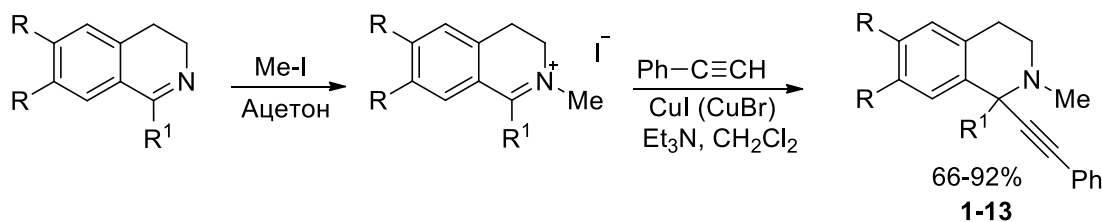
Автор выполнил все приведённые в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикации.

Основное содержание работы

1. Синтез исходных 1-алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилизохинолинов

1-Алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилизохинолины **1-13**, необходимые для выполнения настоящего исследования, получали фенилэтинированием йодметилатов соответствующих 1-алкил(бензил,арил)-изохинолинов в присутствии CuI или CuBr в дихлорметане при 20-40 °С. Этинилзамещённые изохинолины **1-13** были получены с выходами 50-95%. В свою очередь, 1-алкил(бензил,арил)-изохинолины были синтезированы из амидов соответствующих кислот по реакции Бишлера-Напиральского (схема 1).

Схема 1

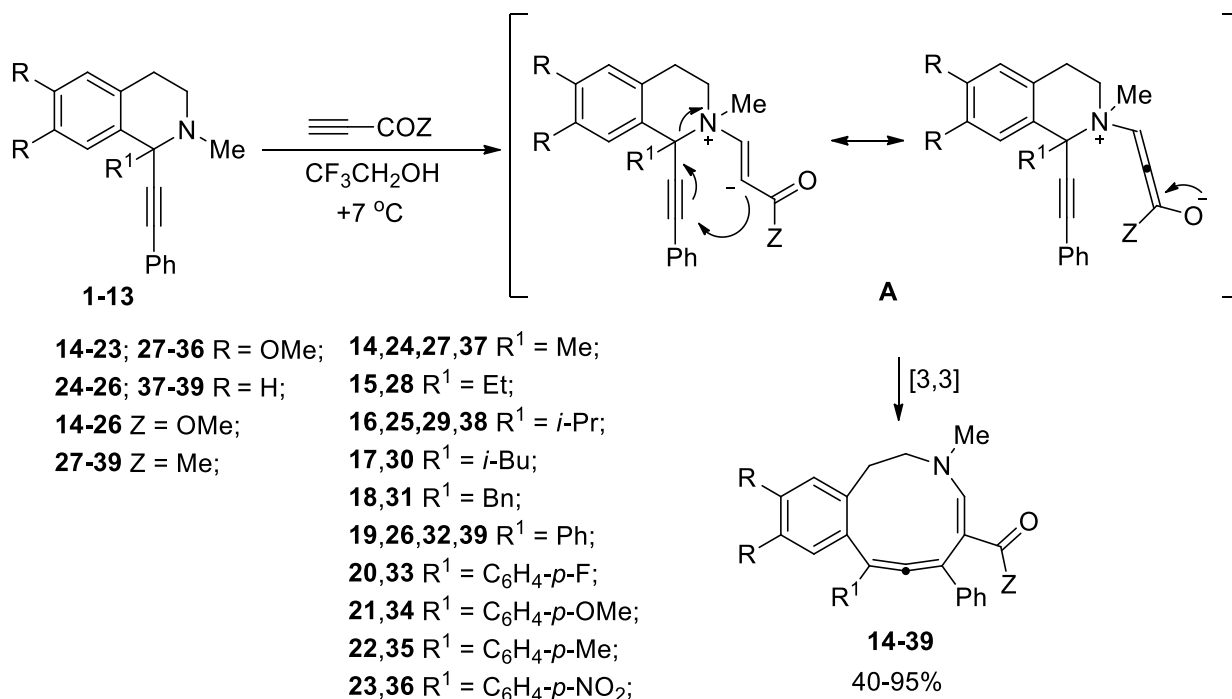


- | | | |
|--|--|----------------------|
| 1,11 R ¹ = Me; | 6,13 R ¹ = Ph; | 1-10 R = OMe; |
| 2 R ¹ = Et; | 7 R ¹ = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -F; | 11-13 R = H |
| 3,12 R ¹ = <i>i</i> -Pr; | 8 R ¹ = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe; | |
| 4 R ¹ = <i>i</i> -Bu; | 9 R ¹ = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Me; | |
| 5 R ¹ = Bn; | 10 R ¹ = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂ ; | |

2. Синтез бензоазациклических алленов

На многочисленных примерах в нашей лаборатории было показано, что действие алкинов на [с]-конденсированные с ароматическим фрагментом тетрагидропиридины приводит к расширению пиридинового кольца на два атома углерода и образованию конденсированных азоцинов.

Мы предположили, что после генерации цвиттер-иона **A** атака анионного центра может быть реализована с участием тройной связи и образованием бензоазациклических алленов **14-39** после [3,3]-сигматропной перегруппировки пропаргиламинного фрагмента. В синтезе конденсированных азоцинов анионный центр обычно расщепляет связь C₁-N. В изучаемых трансформациях участвует фенилэтинильный фрагмент молекул, что приводит к образованию бензоазациклических алленов.



Реакции проводились в трифторэтаноле при +7 °С в течение дня, в качестве активированных алкинов были использованы метилпропионат и ацетилацетилен. Во всех реакциях были получены бензоазапциклические аллены **14-39** с выходами 40-95%. Выходы алленов **23, 36** с *para*-нитрофенильным заместителем составили 24 и 25%. Снижение температуры реакции до -20 °С позволило увеличить выход алленов **23** и **36** до 40% и 75%, соответственно. Кроме трифторэтанола взаимодействие изохинолина **1** с метилпропионатом было осуществлено в других алифатических спиртах – этаноле, пропаноле, изопропаноле, *втор*- и *трет*-бутаноле, циклогексаноле и в смеси ДХМ/вода (1:3) при 23 °С, время реакции составило 3-4 дня, целевой продукт **14** был выделен с выходом 50-70%, что ниже, чем в трифторэтаноле.

Мы полагаем, что реакция начинается с Михаэлевского присоединения алкина к атому азота изохинолина с образованием цвиттер-иона **A**, который в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки приводит к бензоазапциклическим алленам **14-39** (схема 2). Строение бензазацинов **14-39** однозначно подтверждено с помощью совокупности спектральных данных, в том числе методом РСА для соединения **14** (рис.1). Для спектров ЯМР ¹H характерно наличие синглетного сигнала енаминного протона 4-Н в области δ 7.30-7.71 м.д., в спектрах ¹³C присутствует сигнал *sp*-гибридизованного атома углерода алленовой системы при 206-212 м.д. В ИК-спектрах присутствуют характерные сигналы алленовой группировки при 1934-1950 см⁻¹.

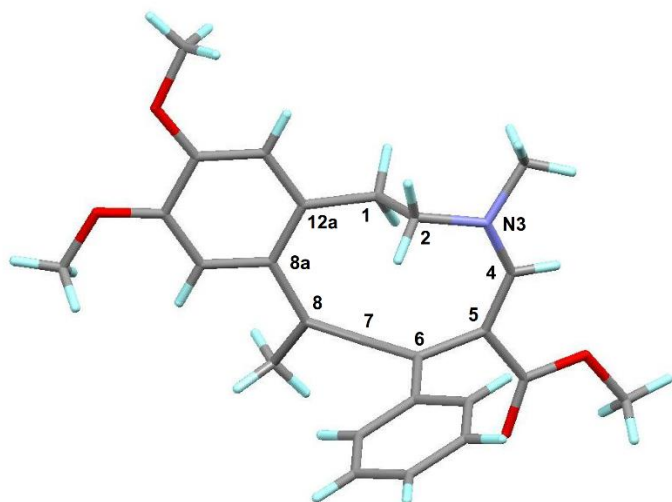
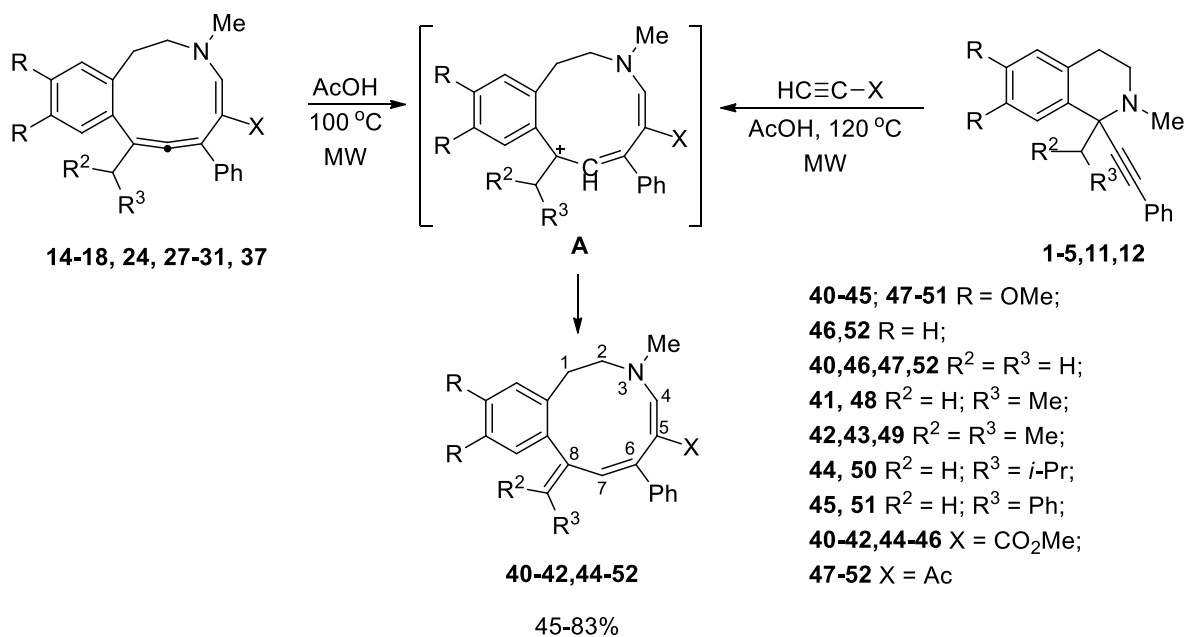


Рисунок 1. Молекулярная структура аллена 14

3. Синтез 8-илиденбензазецинов

Отмечено, что свойства макроциклических соединений, особенно гетероциклических, мало изучены несмотря на то, что макроциклические гетероциклы входят в состав разнообразных природных соединений. Известно, что диметил- и тетраметилаллены при действии электрофильных реагентов образуют продукты дегидрирования метильных групп – 1,3-диеновые системы. С целью разработать синтез потенциально биологически активных 8-илидензамещённых бензазецинов, мы осуществили превращения алленов 14-18, 24, 27-31, 37 в среде уксусной кислоты при 100 °С и микроволновом облучении (схема 3).

Схема 3



Можно предположить, что реакция протекает через образование карбкатиона А. Аллены, содержащие метоксикарбонильные группы в положении 5, через 5 минут превращаются в 8-илидензамещённые бензазецины 40-42, 44-46, с выходом 45-80%. Для

превращения 5-ацетилзамещённых алленов ($X=Ac$) требуется в 2-4 раза больше времени. Выход бензазечинов **47-52** составил 52-83%. Следует отметить, что 8-илидензамещённые бензазечины образуются в виде смесей *E/Z*-изомеров двойной связи при C-8.

В связи с тем, что в спиртах и смеси ДХМ/вода (1:3) изохинолины **1-12** могут генерировать аллены, мы изучили реакцию соединений **1-6** с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в ледяной уксусной кислоте при микроволновом облучении. Реакцию осуществляли при 120 °С. В результате взаимодействия образовывались 8-илидензамещённые бензазечины **40-42,44-51**, выходы которых составили 45-69%. Метилпропиолат реагирует в 3-5 раз медленнее, чем ацетилацетилен, как правило, выход продуктов трансформации был выше в последнем случае. 8-Илидензамещённые **41,44,45,48,50,51** образовывались в виде двух геометрических изомеров двойной связи при C-8. Показано, что использование гексафторизопропанола в реакциях 1,1-дизамещённых изохинолинов **2,4,5** с участием метилпропиолата приводит к увеличению региоселективности процесса, 8-илидензамещённые **41,44,45** образуются в виде *E*-изомера при C-8.

Изохинолин **3** ($R^1 = i\text{-Pr}$) в гексафторизопропаноле приводит к смеси 8-илидензамещённого соединения **42** и аллена **16**, что связано со стерическими препятствиями. С ацетилацетиленом реализуется один канал трансформации, изохинолины **1-5** в гексафторизопропаноле образуют только аллены **27-31**, что объясняется большей нуклеофильностью анионного центра цвиттер-иона енаминного фрагмента, образующегося при присоединении ацетилацетилена к атому азота изохинолина.

Структуры 8-илидензамещённых соединений доказаны с помощью спектральных данных (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии) и подтверждены данными РСА. На рис. 2,3 представлены молекулярные структуры соединений **40** и **45**.

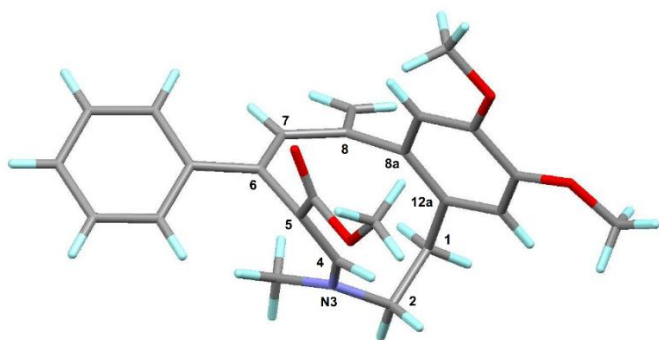


Рисунок 2. Молекулярная структура бензазечина **40**

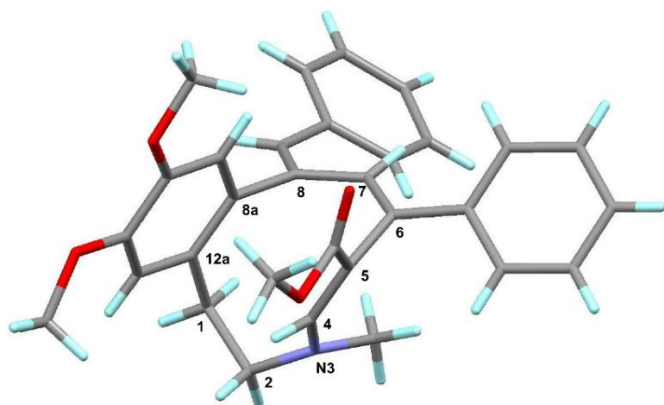
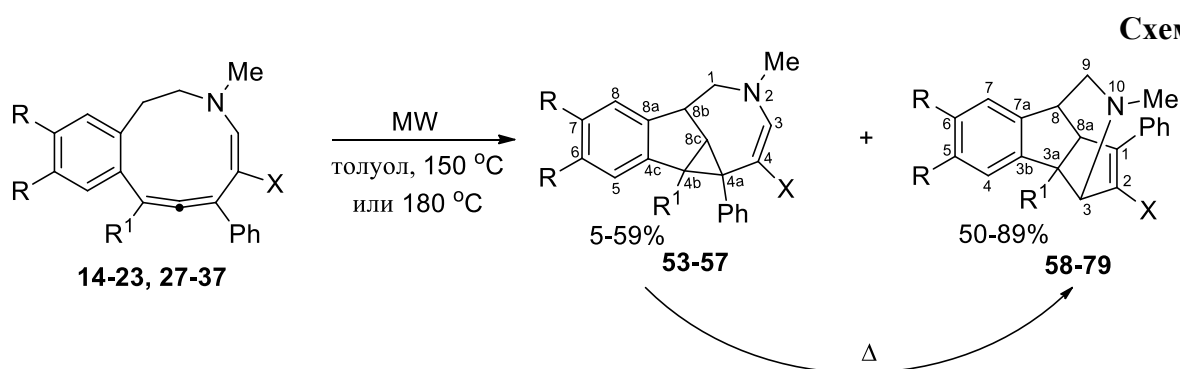


Рисунок 3. Молекулярная структура бензазепина 45

3. Термические превращения бензоазациклических алленов

Термические трансформации гетероциклических алленов практически не изучены. Известно, что 1,2-циклононадиены при нагревании димеризуются в циклобутаны, а бензотиациклодиены-5,6 подвергаются изомеризации в 1,3-диены. Нами изучен термолиз бензоазациклических алленов **14-24,27-37** при 150 °C и 180 °C в условиях микроволнового облучения (схема 4).

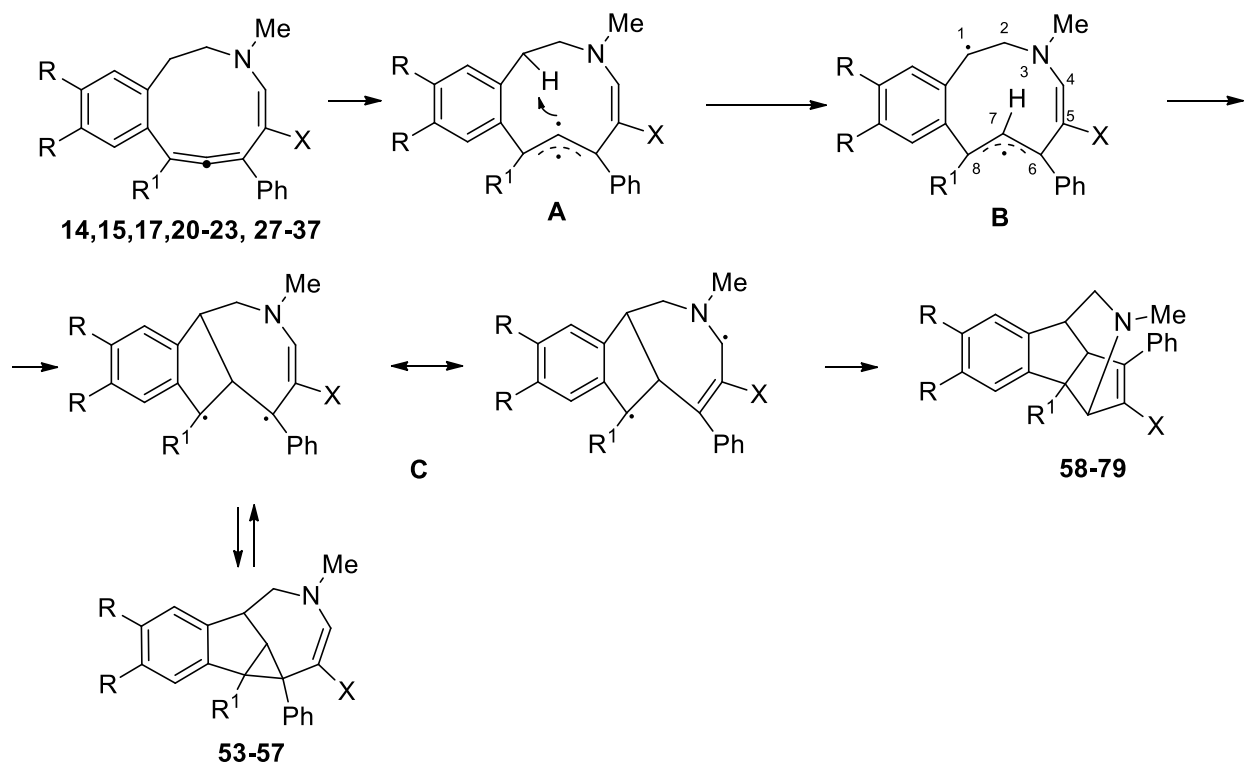


54-63, 65-74, 76-79 R = OMe; **53,57,58,64,69,75** R¹ = Me; **56,63,74** R¹ = Ph;
64,75 R = H; **59,70** R¹ = Et; **65,76** R¹ = C₆H₄-F-*p*;
58-68 X = CO₂Me; **54,60,71** R¹ = *i*-Pr; **66,77** R¹ = C₆H₄-OMe-*p*;
69-79 X = COMe; **61,72** R¹ = *i*-Bu; **67,78** R¹ = C₆H₄-Me-*p*;
55,62,73 R¹ = Bn; **68,79** R¹ = C₆H₄-NO₂-*p*;

На примере алленов **14,16,18,24** показано, что термолиз протекает через образование устойчивых интермедиатов – циклопропа[*cd*]азуленов **53-57**. Циклопента[*a*]индены **58-79** в этих реакциях являются более термодинамически стабильными продуктами, их выход составил 50-89%. Установлено, что стабильность циклопропа[*cd*]азулена в процессе термических превращений зависит от заместителя R¹. Через 0.5 часа после начала термолиза содержание циклопропа[*cd*]азуленов с метильной группой **53** и **57** составляет 59% и 26%, а соединений **54** и **55**, содержащих изопропильную и бензильную группы – 5% и 9%. Соединение **56**, содержащее в качестве R¹ фенил, образуется в следовых количествах. На примере термолиза алленов с *para*-замещённым фенильным радикалом R¹ **20-23, 33-36** показано, что *para*-заместители в фенильном ядре уменьшают выход целевых продуктов **66-**

79, особенно нитро-замещённых **68** и **79**. Установлено, что скорость термических превращений бензоазациклических алленов зависит от заместителя при C-5 в молекуле. Соединения с метоксикарбонильной группой трансформируются в циклопента[*a*]индены в 1.5-2.2 раза медленнее, чем с ацетильной группой. Мы полагаем, что превращения начинаются с образования бирадикальных интермедиатов **A**.

Схема 5



На следующей стадии происходит перенос атома водорода из бензильного положения к атому углерода C-7 и далее через интермедиаты **B** и **C** образуются соединения **53-57**. Дальнейшее нагревание циклопропа[*cd*]азуленов ведёт к их полной трансформации в более термодинамически стабильные продукты **58-79** через резонансостабилизированный интермедиат **C**.

Строение соединений **53** и **58** установлено методом РСА (рис. 4 и 5)

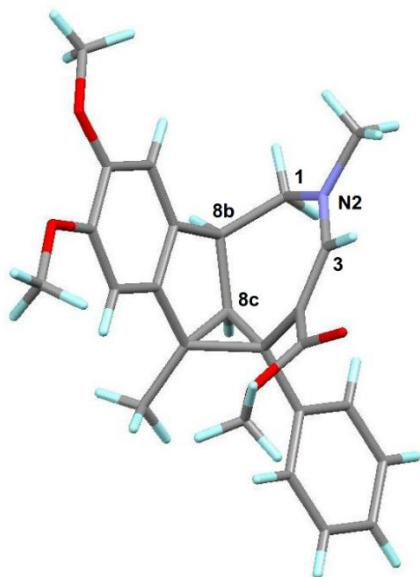


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **53**.

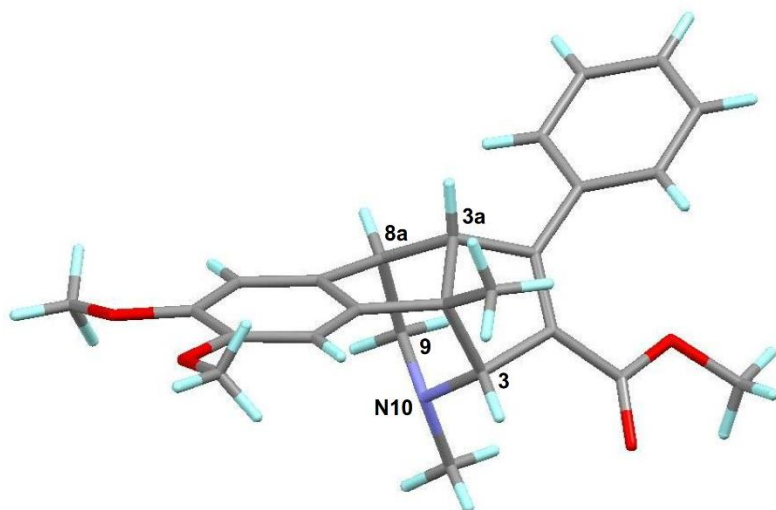


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения **58**.

В спектрах ^1H ЯМР циклопропа[*cd*]азуленов **53-57** присутствует синглетный сигнал енаминного протона Н-3 в области δ 6.76-7.09 м.д., дублет от протона циклопропанового фрагмента Н-8с при δ 1.98-2.43 м.д. ($^3J = 6.6$ Гц), два дублета дублетов от протона Н-1 в области δ 3.55-3.65 (с КССВ $^2J = 13.1-14.1$, $^3J = 5.1-5.6$ Гц) и 4.17-4.25 (с КССВ $^2J = 13.1-14.1$, $^4J = 1.5$ Гц) и мультиплетный сигнал от протона Н-8b при δ 3.70-3.81.

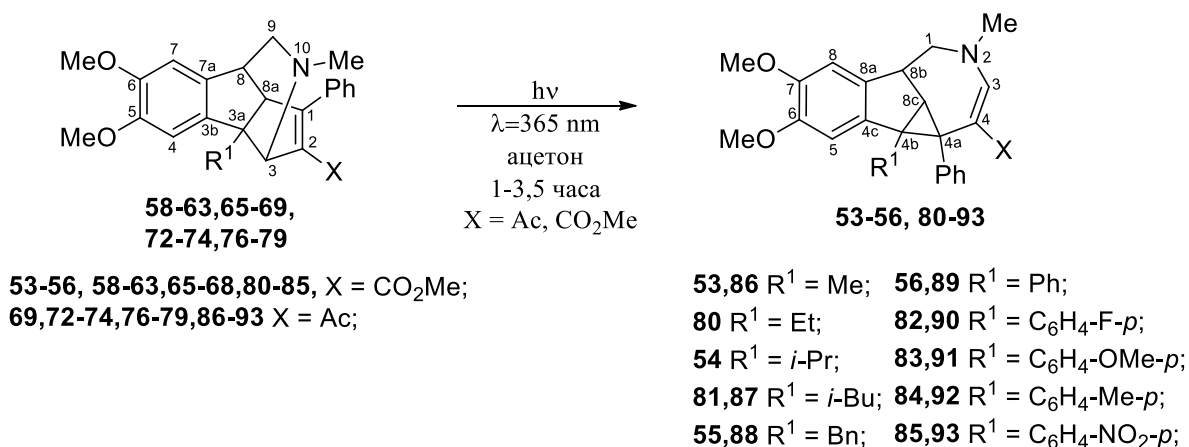
В спектрах ^1H ЯМР циклопента[*a*]инденов **59,62,70,72** присутствует синглетный сигнал от протона Н-3 в области δ 3.60-3.83 м.д., а в спектрах соединений **58,60,61,63-69,71,73-79** сигнал этого протона представляет собой дублет в области δ 3.59-4.47 с КССВ $^4J = 1.0-1.7$ Гц. Сигнал протонов от метиленовых групп Н-9, связанных с атомом азота, в спектрах соединений **58-79** представляет собой два дублет дублета в области δ 2.23-2.59 (с КССВ $^2J = 10.5-10.9$ Гц, $^4J = 1.8-2.5$ Гц) и δ 2.41-2.78 м.д. (с КССВ $^2J = 10.5-10.9$ Гц, $^4J = 1.8-2.5$ Гц). Сигнал Н-8a в спектрах соединений **58-62,64,69,70,72-75** представляет собой дублет в области δ 3.00-3.88 м.д.

с КССВ $^3J = 4.1-5.6$ Гц или дублет дублетов в области $\delta 3.45-3.94$ м.д. с КССВ $^3J = 5.5-5.6$ Гц и $^4J = 1.4-1.5$ Гц.

4. Фотоиндуцированная перегруппировка циклопента[а]инденов

Наблюдения показали, что хранение на свету раствора циклопента[а]индена **58** в этилацетате или хлороформе приводит к появлению в нём циклопропа[сd]азулена **53**, наличие которого имеет характерно окрашенное пятно на пластине ТСХ после проявления её раствором перманганата калия. Это побудило нас изучить фотоиндуцированные трансформации циклопента[а]инденов **58-63,65-69,72-74,76-79**, которые проводили с применением УФ лампы с $\lambda=365$ нм в ацетоне (схема б).

Схема б



Из литературных данных известно, что фотоиндуцированные реакции целесообразно проводить в ацетоне. Карбонильные соединения, такие как ацетон и ацетофенон, при облучении с $\lambda=300-360$ нм переходят в активные короткоживущие дирадикалы, которые могут катализировать радикальные трансформации и перегруппировки.

Установлено, что в результате фотоиндуцированных превращений циклопента[а]индены **58-63,65-69** подвергаются перегруппировке с образованием циклопропа[сd]азуленов **53-56,80-85**. Циклопента[а]индены имеющие в положении С-2 метоксикарбонильную группу перегруппировываются в 1.25-2.5 раза медленнее, чем циклопента[а]индены **69,72-74,76-79**, имеющие при С-2 ацетильную группу. Выход циклопропа[сd]азуленов является почти количественным – 88-100%, за исключением *p*-нитрофенилзамещенных **85,93**, где выход составляет 50%.

Было замечено, что замена ацетона на толуол не изменяет направление фотоиндуцированных трансформаций.

Циклопропа[сd]азулены **85,93** получали из циклопента[а]инденов **68,79** при УФ-облучении их растворов в толуоле. Циклопропа[сd]азулен **93** (X=Ac) выпадал из толуольного раствора в течение фотохимического процесса. Циклопропа[сd]азулен **85** (X=CO₂Me) выделяли кристаллизацией облучённой смеси из эфира после упаривания толуола.

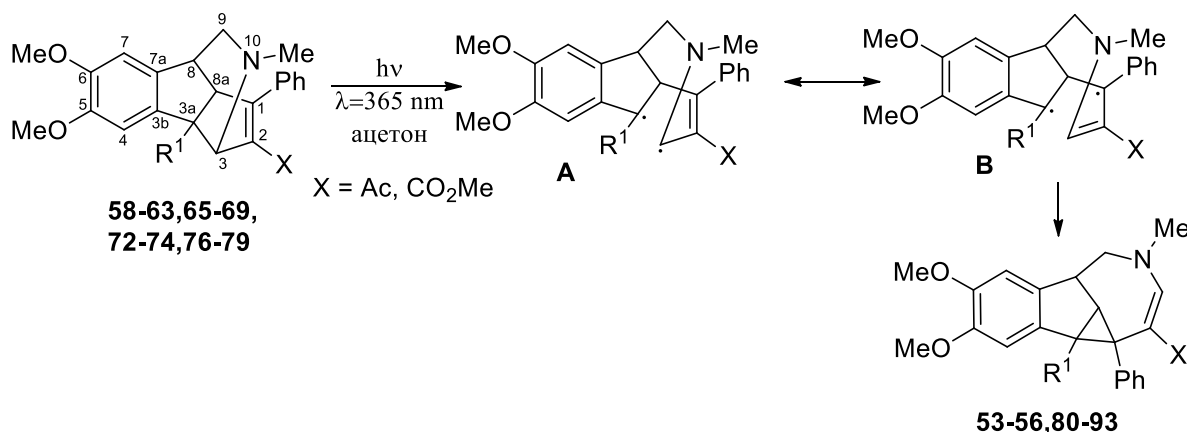
Средний выход циклопропа[*cd*]азуленов **85** и **93** (50%), имеющих нитрофенильный заместитель R¹ связан с тем, что фотохимическая реакция циклопента[*a*]инденов **68,79** (R¹ = C₆H₄-*p*-NO₂) идёт не до конца и носит обратимый характер. Выдерживание реакционных масс, содержащих целевые продукты **85** и **93**, без УФ-облучения постепенно ведёт к появлению циклопента[*a*]инденов **68** и **79**, а в течение 2 дней циклопропа[*cd*]азулены **85,93** полностью исчезают из раствора.

Нами предложен *one-pot* метод получения циклопропа[*cd*]азуленов из бензоазациклических алленов. Аллены нагревают в толуоле при 180 °С при микроволновом облучении до исчезновения на хроматограмме пятен исходного аллена. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подвергают фотоиндуцированной трансформации при длине волны λ = 365 нм.

Проверка данной методики на алленах **14** и **19** позволила получить циклопропа[*cd*]азулены **53** и **56** с высоким выходом 80 и 72%, соответственно. Этот подход к синтезу циклопропа[*cd*]азуленов даёт значительную экономию времени.

Мы предполагаем, что при фотоиндуцированной трансформации циклопента[*a*]индена в результате разрыва связи C3-C3a образуется бирадикал **A**, изомеризирующийся в бирадикал **B**, рекомбинация которого приводит к соответствующему циклопропа[*cd*]азулену (схема 7).

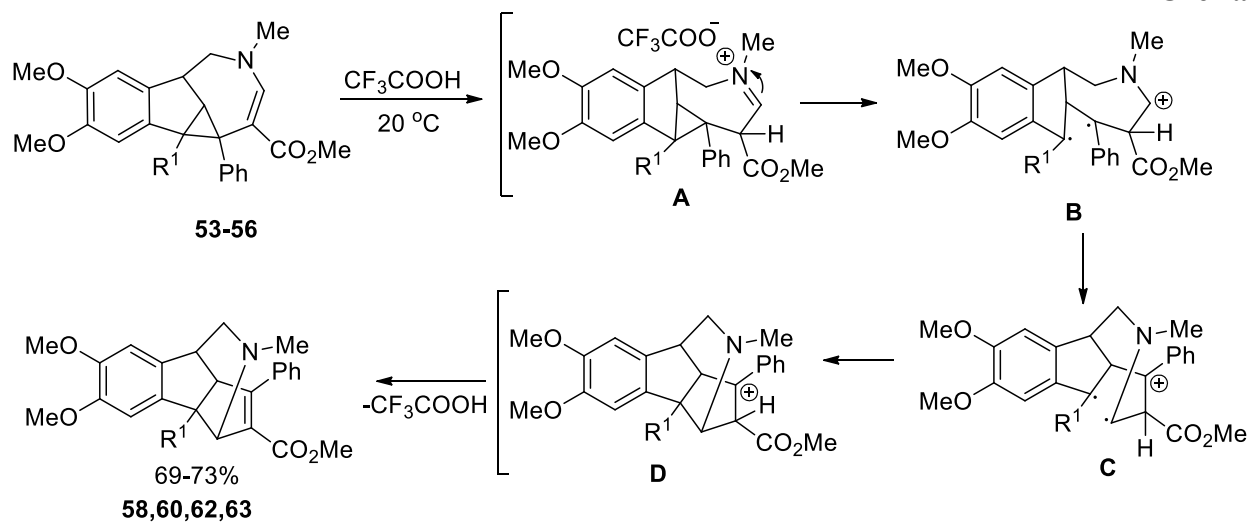
Схема 7



Строение циклопропа[*cd*]азуленов **53-56,80-93** однозначно подтверждено с помощью совокупности спектральных данных. В спектрах ¹H ЯМР соединений **53-56,80-93** присутствует синглетный сигнал енаминного протона Н-3 с δ 6.76-7.09 м.д., дублет от протона циклопропанового фрагмента Н-8с с δ 1.98-2.90 м.д. (³J = 6.6 Гц), два дублета дублетов от протона Н-1 с δ 3.55-3.65 (²J = 13.1-14.1, ³J = 5.1-5.6 Гц) и 4.17-4.25 (²J = 13.1-14.1, ³J = 1.5 Гц) и мультиплетный сигнал от протона Н-8b с δ 3.70-3.81.

В среде трифторуксусной кислоты циклопропа[*cd*]азулены **54-57** превращаются обратно в циклопента[*a*]индены **58,60,62,63** с выходами 69-73% (схема 8).

Схема 8



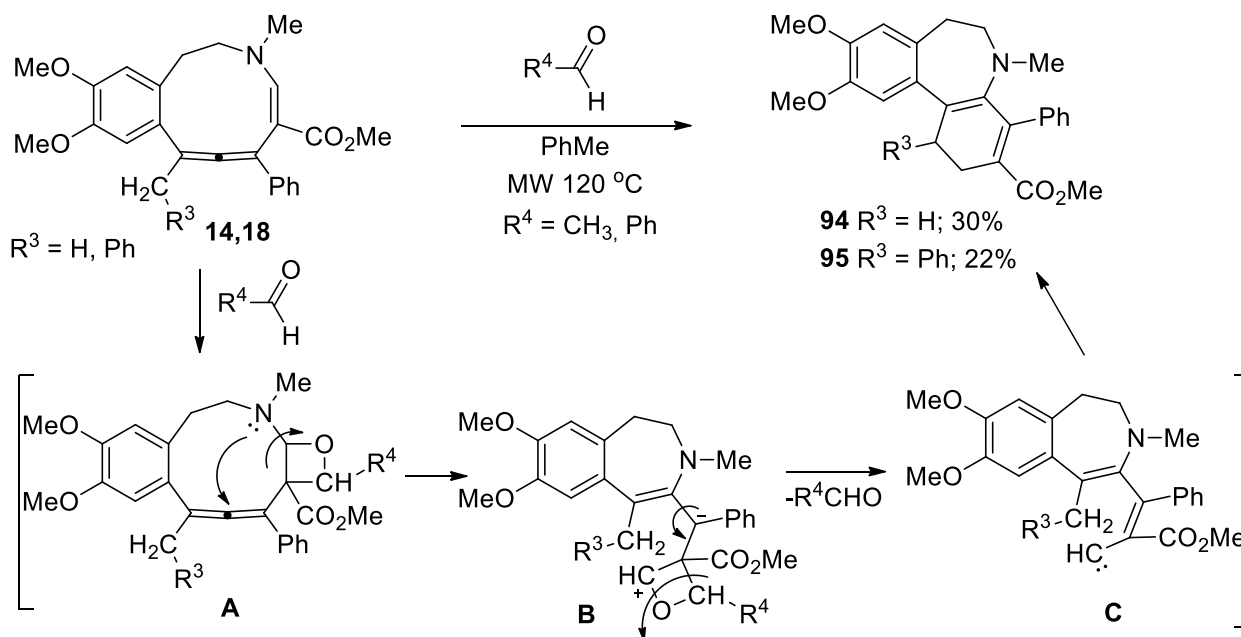
Мы полагаем, что первым шагом реакции является присоединение протона к енаминному фрагменту молекулы циклопропанового производного **53-56**, что приводит к образованию катиона **A**, трансформирующегося в катион-бирадикал **B**. Далее следует изомеризация **B** в интермедиат **C**, рекомбинация которого и последующее элиминирование протона приводят к целевому продукту.

Кватерно-химические расчёты подтвердили эти механизмы.

5. Превращения бензоазациклических алленов в присутствии альдегидов

С целью провести функционализацию енаминного фрагмента в алленосодержащих бензазепинах, была изучена реакция бензазепинов, имеющих при С-8 метильную и бензильную группы с бензойным и уксусным альдегидами. Реакцию проводили в толуоле при 120 °С и условиях микроволнового облучения. Из образовавшихся многокомпонентных смесей хроматографически были выделены дибензоазепины **95** и **96** с небольшим выходом 22-30%.

Мы предполагаем, что реакция протекает по следующему механизму (схема 9). По-видимому, вначале присоединение по енаминному фрагменту карбонильной группы приводит к образованию интермедиата **A**, в котором происходит нуклеофильная атака атома азота на алленовую систему. При этом разрывается связь N-C и образуется цвиттер-ион **B**. Элиминирование альдегида из интермедиата **B** даёт карбен **C**, внедрение которого по алкильной группе приводит к целевым азепинам.



Строение дибензазепинов доказано с помощью спектральных данных (ИК, ЯМР 1H , ^{13}C , масс-спектрометрии) и подтверждено данными РСА для соединения **94**. На рис. 6 представлена молекулярная структура дибензазепина **94**.

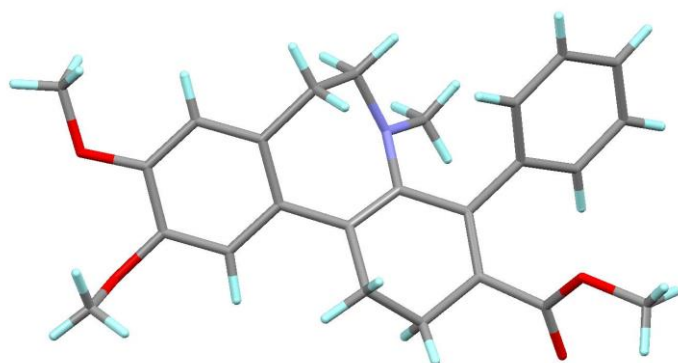


Рисунок 6. Молекулярная структура соединения **94**.

6. Биологический скрининг синтезированных бензоазациклических алленов и циклопента[а]инденов

Для поиска практического применения синтезированных соединений был проведён их биологический скрининг в Институте медицинской химии Университета Альдо Моро г. Бари (Италия)³. Бензоазациклические аллены **14,16,19,21,22,25,26,29,32,34,35,36,38,39** были исследованы *in vitro* в качестве ингибиторов Р-гликопротеина (Р-gp) и белка 1, связанного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1) в опухолевых клеточных линиях HepG2 (рак печени) и MCF7 (рак молочной железы). Некоторые из алленов при не

³ Автор выражает благодарность проф. Косимо Д. Альтомаре (Университет города Бари "Aldo Moro" (Бари, Италия), Department of Pharmacy - Drug Sciences) за проведение биологических испытаний.

цитотоксических концентрациях продемонстрировали эффективность восстановления антипролиферативной активности доксорубина в химиорезистентных раковых клетках.

Соотношения структура-активность (SAR) указывают на то, что производные со сложноэфирной группой при C₅ (X = CO₂Me) являются более сильнодействующими, чем производные с ацетильной группой, а 10,11-диметоксизамещенные аллены являются в 5-10 раз более сильными ингибиторами, чем соответствующие незамещенные соединения, и что эффективность ингибирования P-gp соотносится в основном с объемными параметрами заместителя в соединениях (табл. 1). Наблюдаемые активности (например, для соединения **21** IC₅₀ = 4,2 нМ) показали, что соединения на основе бензоазапциклических алленов могут быть перспективными ингибиторами P-гликопротеина и белка 1, связанного с множественной лекарственной устойчивостью в раковых клетках.

Таблица 1. Ингибирующая активность *in vitro* бензоазапциклических алленов **14,16,19,21,22,25,26,29,32,34,35,36,38,39** в отношении роста опухолевых клеток (HepG2 и MCF7) и P-gp / MRP1 эффлюксных насосов.

| № | R | R ¹ | X | IC ₅₀ ± стандартное отклонение (мкМ) ^a | | | |
|-------------------------|-----|---|--------------------|--|-------------|--------------------------------------|-------------|
| | | | | Цитотоксичность | | Ингибирование MDR эффлюксных насосов | |
| | | | | HepG2 | MCF7 | P-gp | MRP1 |
| 14 | OMe | Me | CO ₂ Me | 50.4 ± 3.4 | 45.4 ± 4.4 | 1.86 ± 0.32 | 10.5 ± 0.8 |
| 16 | OMe | <i>i</i> -Pr | CO ₂ Me | 18.2 ± 1.1 | 17.1 ± 2.1 | 0.67 ± 0.07 | 2.37 ± 0.54 |
| 19 | OMe | Ph | CO ₂ Me | 15.4 ± 1.4 | 22.7 ± 1.7 | 0.36 ± 0.02 | 4.21 ± 0.71 |
| 21 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe | CO ₂ Me | н.а. | > 100 | 0.0042 ± 0.0007 | н.а. |
| 22 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Me | CO ₂ Me | н.а. | > 100 | 0.013 ± 0.002 | н.а. |
| 25 | H | <i>i</i> -Pr | CO ₂ Me | 64.4 ± 4.2 | 31.4 ± 3.2 | 3.47 ± 0.90 | н.а. |
| 26 | H | Ph | CO ₂ Me | > 100 | 76.8 ± 5.2 | 3.95 ± 0.62 | 2.83 ± 0.33 |
| 29 | OMe | <i>i</i> -Pr | Ac | 15.0 ± 2.1 | 30.4 ± 3.1 | 1.43 ± 0.21 | 5.27 ± 0.32 |
| 32 | OMe | Ph | Ac | 13.1 ± 0.9 | 20.0 ± 1.4 | 0.75 ± 0.05 | 8.45 ± 0.08 |
| 34 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe | Ac | 20.8 ± 1.8 | 8.10 ± 0.91 | 0.25 ± 0.10 | 4.91 ± 0.74 |
| 35 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Me | Ac | 16.7 ± 1.2 | 12.2 ± 2.1 | 0.09 ± 0.01 | 8.36 ± 1.14 |
| 36 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂ | Ac | 14.1 ± 1.6 | 10.2 ± 1.2 | 1.00 ± 0.08 | 2.39 ± 0.15 |
| 38 | H | <i>i</i> -Pr | Ac | 38.9 ± 4.2 | 55.2 ± 6.1 | 9.78 ± 1.0 | 32.4 ± 3.3 |
| 39 | H | Ph | Ac | 29.0 ± 3.1 | 28.2 ± 3.3 | 5.51 ± 0.93 | 2.48 ± 0.24 |
| Доксорубин ^b | | | | 5.60 ± 0.42 | 2.06 ± 0.60 | | |
| MC18 ^c | | | | | | 1.20 ± 0.30 | |
| Верапамил ^c | | | | | | | 4.45 ± 0.53 |

^a Значения представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение двух независимых экспериментов, проведенных в трех испытаниях; н.а. – нет активности при концентрации 100 мкМ; > 100: ингибирование менее 50 ± 5% при 100 мкМ (максимальная испытанная концентрация).

^b Доксорубин, используемый в качестве положительного контроля в анализах роста опухолевых клеток HepG2 и MCF7.

^c MC18 и верапамил, используемые в качестве P-gp- и MRP1-селективного положительного контроля.

Циклопента[*a*]индены **58,59,61,65,70-72,74,76** были испытаны *in vitro* на способность ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразы. Результаты этих испытаний представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования соединений **58,59,61,65,70-72,74,76** на ингибирование ацетил- и бутирилхолинэстеразы

| № | R | R ¹ | X | IC ₅₀ ± стандартное отклонение (мкМ) ^a | |
|------------|-----|---|--------------------|--|----------------------|
| | | | | Данные по ингибированию ферментов | |
| | | | | hAChE | hBChE |
| 58 | OMe | Me | CO ₂ Me | 9.73 ± 0.19 | н.а. |
| 59 | OMe | Et | CO ₂ Me | 22.8 ± 2.1 | 0.282 ± 0.011 |
| 70 | OMe | Et | Ac | 13.7 ± 1.3 | 0.333 ± 0.031 |
| 71 | OMe | <i>i</i> -Pr | Ac | 40 ± 3 % | 0.034 ± 0.002 |
| 61 | OMe | <i>i</i> -Bu | CO ₂ Me | 42 ± 4 % | 0.435 ± 0.005 |
| 72 | OMe | <i>i</i> -Bu | Ac | 44 ± 4 % | 0.378 ± 0.008 |
| 74 | OMe | Ph | Ac | 6.72 ± 0.51 | 10 ± 4 % |
| 65 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -F | CO ₂ Me | 22 ± 3 % | 12 ± 1 % |
| 76 | OMe | C ₆ H ₄ - <i>p</i> -F | Ac | 42 ± 1 % | н.а. |
| Галантамин | | | | 2 ± 0.05 | |
| Такрин | | | | | 0.073 ± 0.004 |

^a Значения представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение двух независимых экспериментов, проведенных в трех испытаниях; н.а. = нет активности при 10 мкМ.

^b ингибирование (%) самоагрегации при 100 мкМ;

Соединения **59,61,70-72** проявили ингибирующую активность по отношению к бутирилхолинэстеразе в высоком наномолярном интервале концентраций, но меньшую активность – к ацетилхолинэстеразе. Полученные результаты позволяют рассматривать производные циклопента[*a*]инденов как перспективные ингибиторы бутирилхолинэстеразы при лечении когнитивных и поведенческих признаков нейродегенеративных заболеваний.

Выводы

1. Разработан метод синтеза бензоазациклических алленов из 1-алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилизохинолинов и электронодефицитных алкинов в трифторэтаноле при +7 °С.

2. Разработаны два метода синтеза 8-илидензамещённых бензазецинов в виде смеси *E/Z*-изомеров по кратной связи при С-8. Бензазецины получают при микроволновом облучении в уксусной кислоте либо из бензоазациклических алленов, либо из 1-алкил(бензил)-1-фенилэтинилизохинолинов и активированных алкинов. Найдено, что 8-илидензамещённые бензазецины в виде *E*-изомера могут быть получены региоселективно из 1-алкил(бензил)-1-фенилэтинилизохинолинов и метилпропиолата в гексафторизопропанол. В этих условиях реакция с ацетилацетиленом приводила к бензоазациклическим алленам.

3. Изучены термические трансформации бензоазациклических алленов при 150-180 °С и микроволновом облучении. Показано, что циклопента[*a*]индены являются конечными продуктами термоллиза, а реакция протекает через образование циклопропа[*cd*]азуленов.

4. Установлено, что облучение циклопента[*a*]инденов светом с длиной волны $\lambda=365$ нм приводит к образованию циклопропа[*cd*]азуленов. Последние, в свою очередь, под влиянием трифторуксусной кислоты легко превращаются в циклопента[*a*]индены.

5. Показано, что одними из продуктов трансформации 8-метил(бензил)замещённых бензоазациклических алленов в присутствии альдегидов при микроволновом облучении являются соответствующие дибензо[*b,d*]азепины.

6. Найдено, что бензоазациклические аллены могут выступать в качестве высокоэффективных ингибиторов Р-гликопротеина в отношении НерG2 (рак печени) и MCF7 (рак молочной железы). Установлено, что циклопента[*a*]индены проявляют высокую ингибирующую активность в отношении ацетил- и бутирилхолинэстеразы.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

- 1) L.G. Voskressensky, A.A. Titov, M.S. Dzhankaziev, T.N. Borisova, M.S. Kobzev, P.V. Dorovatovskii, V.N. Khrustalev, A.V. Aksenov and A.V. Varlamov. First synthesis of heterocyclic allenes – benzazecine derivatives // *New Journal of Chemistry*, **2017**, *41*, 1902-1904.
- 2) L.T. Anh, A.A. Titov, M.S. Kobzev, L.G. Voskressensky, A.V. Varlamov, P.V. Dorovatovskii, V.N. Khrustalev. Unusual thermolysis of azacyclic allene under microwave conditions: crystal structure of (3RS, 3aSR, 8RS, 8aRS)-methyl 5, 6-dimethoxy-3a, 10-dimethyl-1-phenyl-3, 3a, 8, 8a-tetrahydro-3, 8-(epiminomethano) cyclopenta[*a*]indene-2-carboxylate from synchrotron X-ray diffraction. // *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, **2017**, *73*(11), 1770-1773.
- 3) A.A. Titov, M. Niso, Modesto de Candia, M.S. Kobzev, A.V. Varlamov, T.N. Borisova, L.G. Voskressensky, N.A. Colabufo, S. Cellamare, L. Pisani, C. D. Altomare. 3-Benzazecine-based cyclic allene derivatives as highly potent P-glycoprotein inhibitors overcoming doxorubicin multidrug resistance. // *Future Med. Chem.*, **2019**, *11*(16), 2095–2106.
- 4) A.A. Titov, M.S. Kobzev, T.N. Borisova, E.S. Sorokina; E. Van der Eycken, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Unusual Transformations of Cyclic Allenes with an Enamine Moiety into Complex Frameworks. // *Synlett*, **2020**, *31*(07): 672-676.
- 5) A.A. Titov, M.S. Kobzev, T.N. Borisova, A. V. Listratova, T. V. Evenko, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Facile Methods for the Synthesis of 8-Ylidene-1,2,3,8-tetrahydrobenzazecines. // *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *20*, 3041-3049.
- 6) M.S. Kobzev, A.A. Titov, T.N. Borisova, A.V. Varlamov. Synthesis benzazecines with allene fragment from 1-phenylethynyltetrahydroisoquinolines and terminal alkynes. // Тезисы конференции The Fourth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing». Book of abstracts, Vol. 1, Moscow, **2017**, p. 144.
- 7) М.С. Кобзев, А.А. Титов, Т.Н. Борисова, А.В. Варламов. Изучение реакционной способности 1-*R*-1-фенилэтинилтетрагидроизохинолинов с терминальными алкинами в трифторэтаноле. // Тезисы докладов Всероссийской «Байкальской школы-конференции по химии - 2017», Иркутск, **2017**, с. 92.
- 8) Е.В. Александрова, А.А. Титов, М.С. Кобзев, С.В. Консаго, А.В. Варламов. Превращения 1-*R*²-1-фенилэтинилзамещенных тетрагидроизохинолинов с участием терминальных алкинов в трифторэтаноле и гексафторизопропанол. // Тезисы конференции Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Химические проблемы современности” г. Донецк, **2018**, с. 36
- 9) Alexandrova E.V., Kobzev M.S., Konsago S.W. Study of the reactions of alpha-(*R*³-ethynyl) substituted tetrahydroisoquinolines with terminal alkynes in trifluoroethanol and

hexafluoroisopropanol. // Тезисы конференции IX научная конференция молодых ученых «инновации в химии: достижения и перспективы» Москва, **2018**, с. 507.

10) М.С. Кобзев, А.А. Титов, Л.Г. Воскресенский, А.В. Варламов. Влияние гидроксилсодержащих растворителей на направление реакции 1-R-1-фенилэтинилзамещённых изохинолинов и терминальных алкинов. // Тезисы конференции Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, Крым, г. Новый Свет, **2018**, с. 144.

11) М. С. Кобзев, А. А. Титов, Л. Г. Воскресенский, А. В. Варламов. Превращения бензо[*d*]-3-аза-циклодека-4,6,7-триенов при термическом воздействии. // Тезисы конференции V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии, **2018**, Владикавказ, с. 351.

12) M.S. Kobzev, A.A. Titov, L.G. Voskressensky, A.V. Listratova, A.V. Varlamov. Transformations of 1-R-1-phenylethynylisoquinolines triggered by terminal alkynes in fluorine-containing alcohols. // Тезисы докладов The Fifth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing», **2019**, Москва, с. 76

13) Т.В. Евенко, М.С. Кобзев. Превращения бензо[*d*]-3-аза-циклодека-4,6,7-триенов при термическом воздействии. // Тезисы конференции VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, **2019**, Москва, с. 105

14) M.S. Kobzev, A.A. Titov, L.G. Voskressensky, A.V. Varlamov. Transformation of eriminomethanocyclopentaindenes under UV-Irradiation. // Тезисы конференции XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, **2019**, Санкт-Петербург, Россия, с. 202

15) М.С. Кобзев, А.А. Титов, Л.Г. Воскресенский, А.В. Варламов. Реакции 1-R-1-фенилэтинилизохинолинов с активированными алкинами в спиртах. // Тезисы докладов Марковниковские Чтения "Органическая химия: от Марковникова до наших дней" «WSOC», Красновидово, **2019**, с. 63.

16) A.V. Varlamov, M.S Kobzev, A.A. Titov, L.G. Voskressensky. 8-Ylidenebenzazecindienes-4,6. // Тезисы конференции Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Москва – Казань, **2019**, с. 246.

Кобзев Максим Сергеевич (Россия)

Синтез бензоазациклических алленов и изучение их свойств

В работе изучена реакционная способность 1-алкил(бензил,арил)-1-фенилэтинилизохинолинов с электронодефицитными алкинами в спиртах и кислотах. Показано, что 1-алкил(бензил)-1-фенилэтинилизохинолины с терминальными алкинами в спиртах образуют бензоазациклические аллены, а в кислотах – 8-илиденбензазецины. Последние также могут быть получены из 8-алкил(бензил)замещённых алленов в уксусной кислоте и микроволновом облучении. Установлено, что продуктами термических трансформаций бензоазациклических алленов при 180 °С являются циклопента[*a*]индены, а реакция протекает через образование устойчивых интермедиатов – циклопропа[*cd*]азуленов. Циклопента[*a*]индены под действием УФ света ($\lambda = 365$ нм) способны превращаться в циклопропа[*cd*]азулены, которые, в свою очередь, легко трансформируются в трифторуксусной кислоте в более термодинамически стабильные соединения – циклопента[*a*]индены. Показано, что в присутствии альдегидов 8-метил- и 8-бензилзамещённые бензоазациклические аллены при микроволновом облучении дают дибензо[*b,d*]азепины. Синтезированные аллены проявили себя в качестве высокоэффективных ингибиторов Р-гликопротеина в опухолевых клеточных линиях HepG2 и MCF7. Некоторые из алленов при не цитотоксических концентрациях продемонстрировали эффективность в усилении активности доксорубина в химиорезистентных раковых клетках. Ряд циклопента[*a*]инденов проявил ингибирующую активность по отношению к бутирилхолинэстеразе в высоком наномолярном интервале концентраций.

Kobzev Maxim Sergeevich (Russia)

Synthesis of benzoazacyclic allenes and study of their properties

The behavior of 1-alkyl(benzyl,aryl)-1-phenylethynylisoquinolines in the reactions with electron-deficient alkynes both in alcohols and acids was studied. It was shown that in alcohols 1-alkyl(benzyl)-1-phenylethynylisoquinolines under the action of terminal alkynes provide benzoazacyclic allenes, whereas in acids give 8-ylidenebenzazecines. The latter can also be obtained from 8-alkyl(benzyl) substituted allenes in acetic acid under microwave irradiation. It was demonstrated that the products of thermal transformations of benzoazacyclic allenes at 180 °C are cyclopenta[*a*]indenes, and the transformation proceeds through the formation of stable intermediates - cycloprop[*cd*]azulenes. Under the influence of UV light ($\lambda = 365$ nm) cyclopenta[*a*]indenes easily convert into cycloprop[*cd*]azulenes, which, in turn, in trifluoroacetic acid readily rearrange into more thermodynamically stable compounds - cyclopenta[*a*]indenes. It was shown that under microwave irradiation and in the presence of aldehydes, 8-methyl- and 8-benzyl-substituted benzoazacyclic allenes give dibenzo[*b,d*]azepines. The synthesized allenes proved to be highly potent inhibitors of P-glycoprotein in the HepG2 and MCF7 tumor cell lines. Some of the allenes at non-cytotoxic concentrations turned to be effective in enhancing doxorubicin activity in chemoresistant cancer cells. A number of cyclopent[*a*]indenes exhibited inhibitory activity against butyrylcholinesterase in a high nanomolar concentrations.