

На правах рукописи

9 17-2/377



Мерцалов Дмитрий Федорович

**Синтез и химические превращения 3а,6-эпоксизиндолов и фуры[2,3-
лизоиндолы**

(02.00.03-органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва

2017

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: **Смушкевич Юрий Исаевич**
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»

Ворожцов Николай Игоревич
кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Защита диссертации состоится «12» декабря 2017 г. в 18 час. 00 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. Мяكلухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «19» октября 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент



В.В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Разработка методов синтеза новых соединений и изучение трансформаций уже известных является актуальной задачей в современной химии гетероциклических соединений. Решение этой проблемы позволяет получать разнообразие химических веществ, что важно для изучения их практически полезных свойств. Гетероциклы, особенно азотистые, находят применение в различных областях науки и техники. Изопиридинольное ядро входит в состав алкалоидов, лекарственных препаратов, средств для записи и хранения информации. За,6-Эпоксизопиридинолы на протяжении ряда лет являются предметом изучения на кафедре органической химии РУДН, где разработан простой и удобный метод их получения, заключающийся во взаимодействии замещённых фуруфуриламинов с ангидридами и галогенангидридами α,β -непредельных кислот. Однако систематического изучения химии оксабициклопентенового фрагмента этих систем не проводилось. Таким образом, исследования в области химических превращений За,6-эпоксизопиридинолов представляют большой интерес в химии гетероциклов.

Методы синтеза фуро[2,3-*f*]изопиридинолов, являющихся аналогами природных сесквитерпенов, практически не описаны в литературе. Поэтому представлялось перспективным разработать такой метод синтеза этих соединений, который базировался бы на реакции [4+2]-циклоприсоединения. Настоящая работа выполнена в соответствии с планом НИР РУДН и поддержана грантами РФФИ №16-33-00389 и №16-03-00125.

Цель работы: 1) Оптимизировать синтез За,6-эпоксизопиридинолов из замещённых фуруфуриламинов, ангидридов и хлорангидридов α,β -непредельных кислот.

2) Исследовать поведение За,6-эпоксизопиридинолов в реакциях восстановления, окисления, галогенирования, электрофильного раскрытия и 1,3-диполярного присоединения.

3) Разработать и оптимизировать малостадийный метод синтеза фуро[2,3-*f*]изопиридинолов и изучить их классические химические превращения.

Научная новизна работы.¹ Проведено систематическое изучение трансформаций оксабициклопентенового фрагмента 3а,6-эпоксизоиндолов, 3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот и их эфиров – гидрирование, дейтерирование, окисление, галогенирование, раскрытие кислородного мостика, реакции с *о*-нитрофенилазидом и диазометаном. Показано, что гидрирование кратной связи оксабициклопентенового фрагмента, окисление её по Прилежаеву, реакции с 1,3-диполярными соединениями идут как *цис*-присоединение с образованием продуктов с *цис*-расположением заместителей относительно кислородного мостика.

Впервые показано, что раскрытие кислородного мостика в пергидроэпоксизоиндолах в присутствии эфирата трёхфтористого бора и уксусного ангидрида зависит от заместителя при атоме С-6. Алкильный и арильный заместители генерируют катионный центр на атоме С-6 и образуются дегидроизоиндолы с двойной связью при атомах С-5, С-6. Отсутствие заместителя при атоме С-6 генерирует катионный центр на атоме С-3а, что приводит к образованию дегидроизоиндолов с кратной связью при атомах С-3а, С-7а, или 3а,6-диацетоксизоиндолов. Оксираноэпоксизоиндолы в этих условиях подвергаются перегруппировке Вагнера-Мервейна.

Бромирование кратной связи протекает как *транс*-присоединение. 3а,6-Эпоксизоиндолы и эфиры 3а,6-эпоксизоиндол-7-*экзо*-карбоновых кислот при действии молекулярного брома, диоксандибромиды и хлорида йода (I) образуют продукты перегруппировки Вагнера-Мервейна, а эфиры 3а,6-эпоксизоиндол-7-*эндо*-карбоновых кислот образуют продукты лактонизации. Установлено, что реакция с *о*-нитрофенилазидом и диазометаном протекает не региоселективно.

Впервые разработаны методы построения фууро[2,3-*f*]изоиндолов изомерных по сочленению фуранового и изоиндольного фрагментов и их 4- и 8-карбоновых кислот по реакции Дильса-Альдера. Впервые проведено нитрование и формилирование этих систем по фурановому циклу.

Практическая значимость работы. Получена обширная библиотека 3а,6-эпоксизоиндолов, что значительно облегчает дальнейшее изучение химии данных гетероциклов. Проведено исследование различных химических свойств 3а,6-эпоксизоиндолов и установлены некоторые закономерности процессов раскрытия

¹ В руководстве работой принимал участие к.х.н., доцент Зайцев В.П.

эпоксидного мостика, скелетной перегруппировки и галогенирования кратной связи изучаемых систем. Впервые осуществлён IMDAV-подход (IntraMolecular Diels-Alder Vinylfuran reaction, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в винилфуранах) к построению фуро[2,3-*f*]изоиндолов, потенциально обладающих различной биологической активностью и изучены их некоторые химические превращения.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на XXIII Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (23-26 апреля 2013, г. Екатеринбург), Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» (23-26 мая 2013, г. Иркутск), III Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (17-21 сентября 2013, г. Пятигорск), III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (21-25 апреля 2014, г. Москва), Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии» (23-26 сентября 2015, г. Курск), I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (25-28 апреля 2016, г. Москва), Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 (29th May – 4th June 2016, Dombay, Russian Federation), The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (24-28 April 2017, Moscow, Russian Federation), III Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике-2017 (28-31 мая 2017, г. Севастополь).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в реферируемых журналах и 11 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 95 наименований; содержит 94 схемы, 38 таблиц, 10 рисунков.

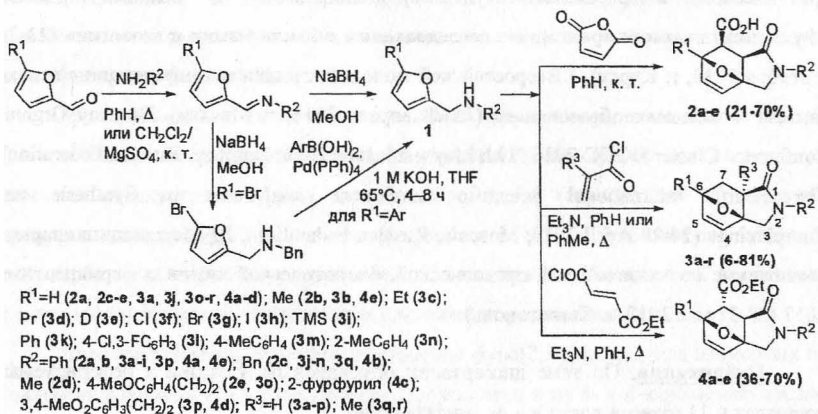
Основное содержание работы

1. 3а,6-Эпоксисиоиндолы: синтез и химические превращения

1.1 Синтез 3а,6-эпоксисиоиндолов

Синтез 3а,6-эпоксисиоиндолов осуществляли по литературным и разработанной на кафедре органической химии РУДН методикам. Она основана на тандемной реакции ацилирования/внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения ангидридов неперелых кислот к фурфуриламинам. Замещенные вторичные фурфуриламины **1** получали конденсацией фурфуролов с первичными аминами с последующим восстановлением образующихся иминов боргидридом натрия. Арилзамещенные фурфуриламины получали с помощью реакции Сузуки-Мияуры. 5-Дейтерофурфурол и 5-триметилсилилфурфурол получены действием тяжелой воды и триметилсилилхлорида соответственно на 5-литийфурфурилиденацеталь, с последующим удалением ацетальной защиты (схема 1).

Схема 1



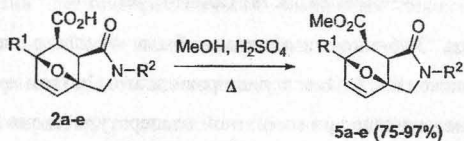
Реакцией фурфуриламинов **1** с малениновым ангидридом в бензоле при комнатной температуре получены эпоксиизоиндол-7-карбоновые кислоты **2a-e** с выходами 21-70%. Реакцию с акрилоилхлоридом, метакрилоилхлоридом и хлорангидридом моноэтилового эфира фумаровой кислоты проводили в присутствии триэтиламина в кипящем бензоле или толуоле. Соответствующие эпоксиизоиндолы **3a-g** получены с выходами 20-81%, этиловые эфиры эпоксиизоиндол-7-карбоновых

кислот **4a-d** с выходами 36-70%. Изоиндол **3h**, имеющий объёмную триметилсилильную группу при атоме С-6, был выделен лишь с выходом 6%.

1.2 Химические превращения **3a,6**-эпоксиизоиндолов, **3a,6**-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот и их производных

С целью улучшения растворимости карбоновых кислот **2**, были получены их метиловые эфиры путём кипячения в метиловом спирте в присутствии каталитического количества H_2SO_4 (схема 2).

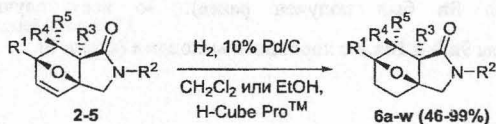
Схема 2



$R^1 = \text{H}$ (**2a**, **2c-e**, **5a**, **5c-e**); Me (**2b**, **5b**); $R^2 = \text{Ph}$ (**2a-b**, **5a-b**);
 Bn (**2c**, **5c**); Me (**2d**, **5d**); $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$ (**2e**, **5e**)

Было осуществлено восстановление кратной связи оксабициклопентенового фрагмента **3a,6**-эпоксиизоиндолов **3**, карбоновых кислот **2**, этиловых и метиловых эфиров **4** и **5** в проточном гидрирующем реакторе «H-Cube ProTM». Гидрирование осуществляли при комнатной температуре и атмосферном давлении, в условиях генерации водорода «*in situ*» электролизом деионизированной воды. В ходе выполнения работы были установлены оптимальные условия восстановления кратной связи - режим «full», с использованием съёмного картриджа, содержащего 10% Pd/C и 0.025 М раствора эпоксиизоиндола в дихлорметане или этаноле при скорости потока 1 мл/мин (схема 3).

Схема 3

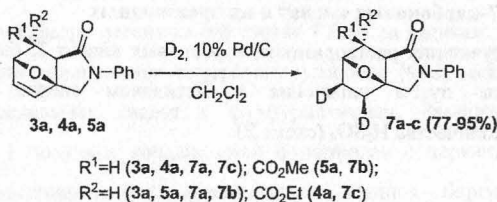


$R^1 = \text{H}$ (**6a**, **6l-k**, **6o-q**, **6s-t**, **6v-w**); Me (**6b**, **6r**, **6u**); Et (**6c**); Pr (**6d**); D (**6e**); Cl (**6f**);
 Br (**6g**); I (**6h**); Ph (**6i**); $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**6m**); $4\text{-Cl,3-FC}_6\text{H}_4$ (**6n**); $R^2 = \text{Ph}$ (**6a-i**, **6q-r**, **6t-u**);
 Bn (**6j-n**, **6p**, **6s,v**); Me (**6o**); 2-фурфурил (**6w**); $R^3 = \text{H}$ (**6a-h**, **6j**, **6q-w**); Me (**6i**, **6k**);
 $R^4 = \text{H}$ (**6a-n**, **6t-v**, **6t-w**); CO_2Me (**6q-s**); CO_2H (**6o-p**); $R^5 = \text{H}$ (**6a-s**); CO_2Et (**6t-w**)

Практически все пергидроизоиндолонны **6a-v** получены с хорошими или близкими к количественным выходами.

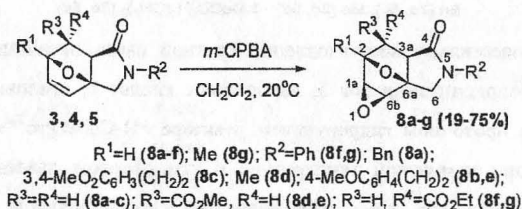
Аналогично осуществлено дейтерирование эпоксиизоиндолов **3a**, **4a** и **5a** с использованием тяжёлой воды. Оба атома дейтерия в дейтеропроизводных **7** экзо-ориентированы (схема 4).

Схема 4



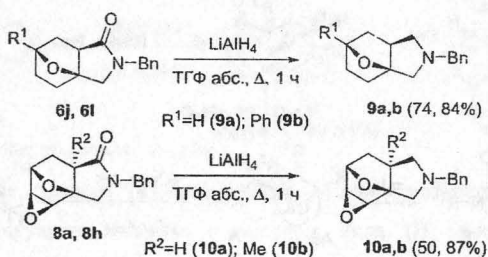
Двойная связь 3a,6-эпоксиизоиндолов была окислена по Прилежаеву до соответствующих эпоксидов **8**. Окисление проводили избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты в хлористом метиле при комнатной температуре (схема 5).

Схема 5

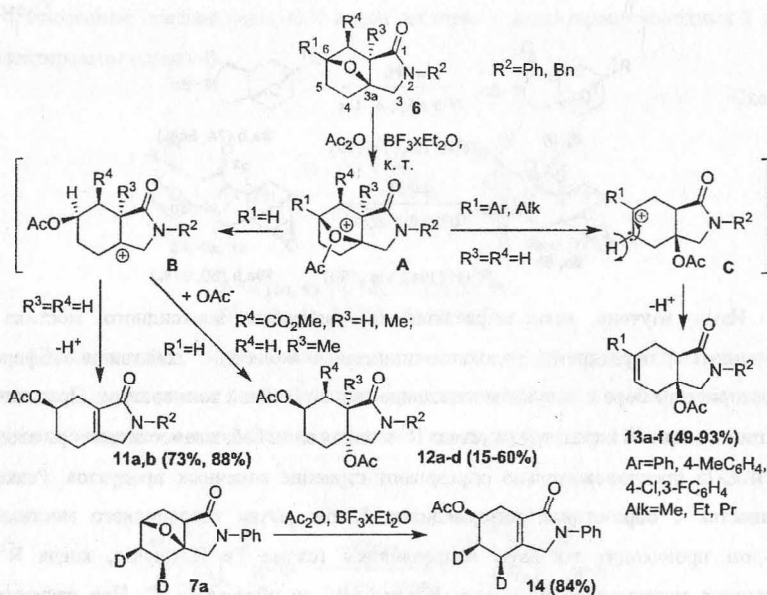


Диепоксиды **8a-g** получены с выходами от 19 до 75%. Оба кислородных мостика в диепоксиде *цис*-ориентированы о чём свидетельствуют значения КССВ протонов при C-1a, C-6b и C-2 в спектрах ЯМР ^1H .

В эпоксиизоиндолах **6j,l** и диепоксиизоиндолах **8a,h** была восстановлена амидная группа алюмогидридом лития в кипящем абсолютном ТГФ (диепоксиизоиндол **8h** был получен ранее). Во всех случаях образуются пергидроизоиндолы **9a,b** и **10a,b** с хорошими выходами (схема 6).



Нами изучена регионарность раскрытия эпексидного мостика в полученных пергидро-3а,6-эпоксиизоиндолах **6** под действием эфирата трёхфтористого бора в уксусном ангидриде при комнатной температуре. Протекание реакции зависит от характера радикала R^1 в положении С-6, а заместители при атомах С-7 и С-7а предположительно определяют строение конечных продуктов. Реакция начинается с образования интермедиата **A**, раскрытие кислородного мостика в котором происходит по двум направлениям (схема 7). В случае, когда $\text{R}^1 = \text{H}$ образуется интермедиат **B**, а если $\text{R}^1 = \text{Ar, Alk}$, то образуется **C**. При отсутствии заместителей R^3 и R^4 в положениях С-7 и С-7а происходит элиминирование водорода из положения 7а с образованием дигидропроизводных **11a-b**. В случае же наличия метильной группы при С-7а, или сложноэфирной группы при С-7, наблюдается образование диацетоксипроизводных **12a-d**. Промежуточный катион **C** в случае наличия заместителя при С-6 (в голове моста) эпоксиизоиндола превращается, после элиминирования протона из положения 5, в продукты **13a-d**. При электрофильном раскрытии кислородного мостика в дидейтеропродукте **7а**, реакция проходит аналогично через образование интермедиата **B** и приводит к дегидропродукту **14** с высоким выходом (схема 7).



Структуры диацетоксипроизводного **12c** и 6-фенилацетоксипроизводного **13d** подтверждены методом РСА (рисунок 1)².

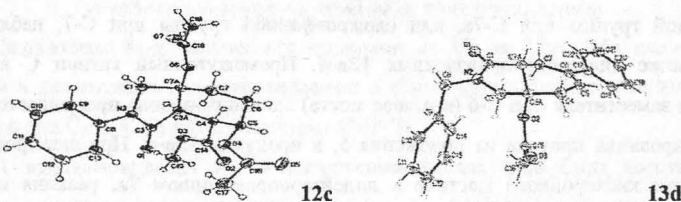
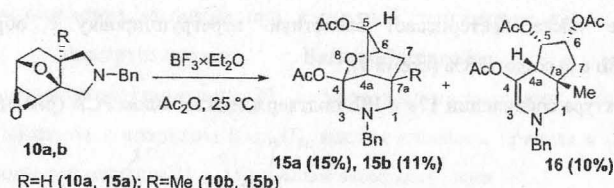


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **12c** и **13d**

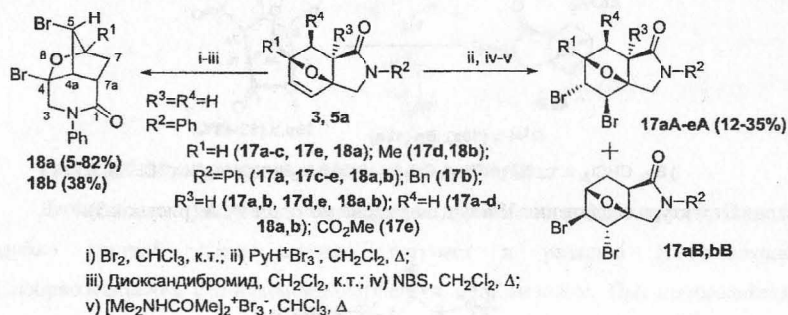
Диэпоксиды **10a,b** в аналогичных условиях претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием эпоксициклопента[с]пиридинов **15a,b**. В отличие от литературных данных (Fedor I. Zubkov et al., *Tetrahedron*, 2011, Vol. 67, P.9148-9163), в случае перегруппировки изоиндола **10b** наряду с **15b** образуется также, в сравнимых количествах, циклопента[с]пиридин **16**, являющийся продуктом последующего расщепления тетрагидрофуранового цикла молекулы **15b** под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и Ac_2O (схема 8).

² Автор выражает благодарность за проведение РСА д.х.н., профессору Хрусталеву В.Н. (РУДН)



Направление реакции галогенирования 3а,6-эпоксизоиндолов с помощью различных бромлирующих агентов и хлорида йода (I) зависит от природы галогенирующего агента и строения субстрата. Так, при бромировании 3а,6-эпоксизоиндолов **3** и метилового эфира **5а** такими реагентами, как дибромбромат бис-диметилацетамида водорода ($[\text{Me}_2\text{NHCOMe}]_2^+\text{Br}_3^-$), *N*-бромсукцинимид и пербромид гидробромида пиридиния ($\text{PyH}^+\text{Br}_3^-$) образуются продукты *транс*-присоединения двух атомов брома по кратной связи **17**. Причём в трёх случаях был выделен единственный изомер с незначительными выходами (12-33%), за исключением изоиндолов **3а,б** ($\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, Bn), из которых в условиях реакции с дибромброматом бис-диметилацетамида водорода образовалась смесь изомеров **17аА,аА** и **17аВ,бВ** в соотношении 1/0.25 и 1/0.2 соответственно, с суммарным выходом 35 и 29% (схема 9).

Схема 9



При реакции изоиндолона **3а** ($\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$) с дибромброматом бис-диметилацетамида водорода образуется продукт присоединения брома по кратной связи **17а** (рисунок 2), а с молекулярным бромом, диоксандибромидом и пербромидом гидробромида пиридиния наблюдается протекание перегруппировки Вагнера-Мерсвейна, в результате которой образуется эпоксициклопента[с]пиридин **18**

с выходами от 5 до 82%. Изоиндол **3b** под действием молекулярного брома в хлороформе также претерпевает скелетную перегруппировку с образованием продукта **18b** с выходом 38% (схема 9).

Структура соединений **17a** и **18b** подтверждена методом РСА (рисунок 2).

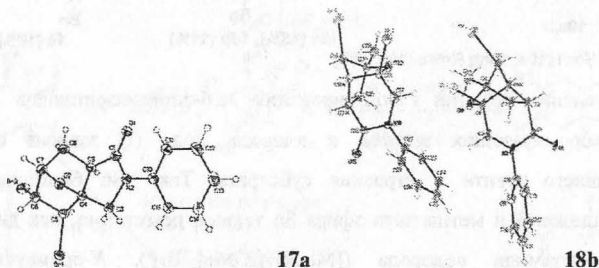
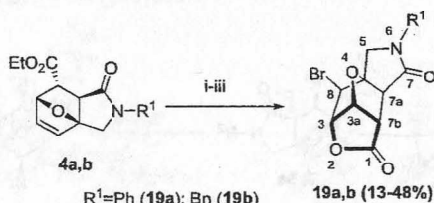


Рисунок 2. Молекулярная структура дибромиды **17a** и эпоксициклопента[с]пиридина **18b**

Интересно отметить, что для этиловых эфиров 7-эндо-карбоновых кислот **4** характерно образование продуктов бромлактонизации **19** в реакции бромирования молекулярным бромом, пербромидом гидробромид пиридиния и дибромброматом бис-диметилацетамида водорода (схема 10).

Схема 10



i) Br_2 , CHCl_3 , к. т.; ii) $\text{PyH}^+\text{Br}_3^-$, CH_2Cl_2 , Δ ; iii) $[\text{Me}_2\text{NHCOME}]_2^+\text{Br}_3^-$, CHCl_3 , Δ

Структура соединения **19b** подтверждена методом РСА (рисунок 3).

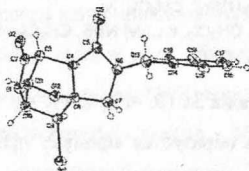
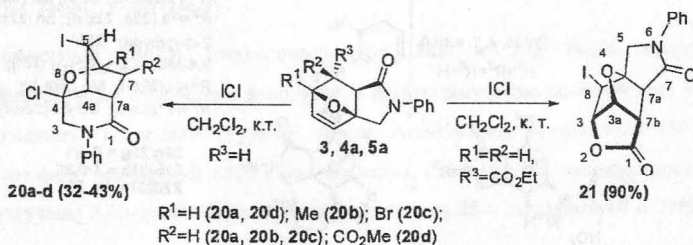


Рисунок 3. Молекулярная структура бромпроизводного **19b**.

При галогенировании изоиндолов **3a** и **3e** и метилового эфира **5a** хлоридом йода (I) в хлористом метиле при комнатной температуре также образуются продукты перегруппировки Вагнера-Мерсвейна - 4-хлор-5-йодэпоксициклопента[с]пиридины **20** с умеренными выходами. Реакция *эндо*-этилового эфира **4a** с хлоридом йода (I), как и ожидалось, привела к образованию продукта йод-лактонизации **21** с прекрасным выходом (схема 11).

Схема 11



Расположение атома хлора при С-4 и атома йода при С-5 доказано рентгеноструктурным анализом эпоксициклопента[с]пиридина **20a** (рисунок 4).

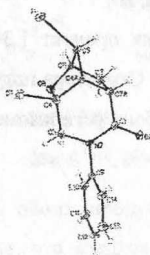
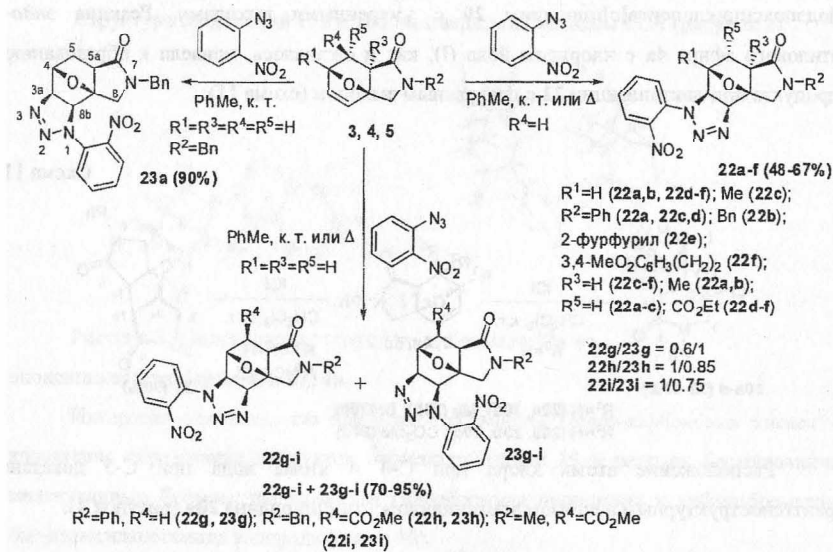


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **20a**.

Двойная связь оксабициклопентенового фрагмента в 3a,6-эпоксиизоиндолах, подобно кратной связи алкенов, вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с *o*-нитрофенилазидом и диазометаном. При взаимодействии изоиндолов **3** и эфиров соответствующих карбоновых кислот **4** и **5** с *o*-нитрофенилазидом *экзо*-присоединение протекает стерео-, но не региоселективно – образуется как один изомер, так и смесь изомеров. В большинстве случаев (для **3b**, **3q,g**, **4a**, **4c,d**) образуются 3-(2-нитрофенил)-4,8a-эпокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*]изоиндолы **22**. В случае **3j** образуется - 1-(2-нитрофенил)-4,8a-эпокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*]изоиндол **23a**. В

остальных случаях образуются смеси региоизомеров в различных соотношениях (схема 12).

Схема 12



Практически во всех случаях продукт 1,3-присоединения образуется в виде желтого мелкодисперсного осадка. Структура полученных триазоло[4,5-е]изоиндолов подтверждена методом РСА для обоих региоизомеров на примере аддуктов 23а и 22с (рисунок 5).

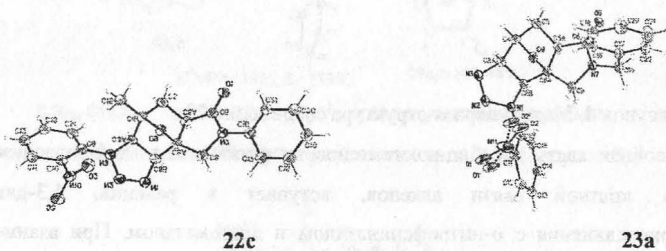
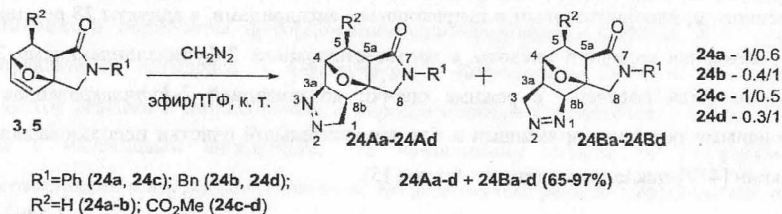


Рисунок 5. Молекулярная структура аддуктов 22с и 23

Реакция изоиндолов 3а,б и метиловых эфиров 5а,с с раствором диазометана в эфире также проходит как экзо-1,3-присоединение и приводит к образованию смеси региоизомеров 24, аналогично образованию триазолов 22 и 23. В случае *N*-фенилзамещённых изоиндолов, пирролоиндазолы 24 выпадают из раствора в виде

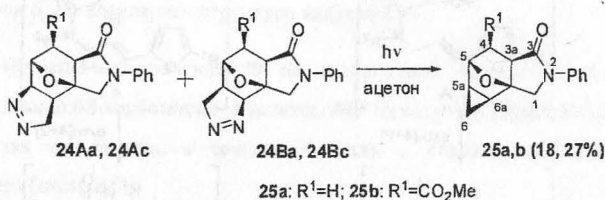
белого аморфного осадка, а в случае *N*-бензилзамещённых выделяются после упаривания растворителя (схема 13).

Схема 13



Изомерные смеси пирролоиндазолов **24a** и **24c** были подвергнуты ультрафиолетовому облучению в ацетоне в фотохимическом реакторе Ace Glass® с использованием кварцевой ртутной лампы Ace-Hanovia мощностью 450 Вт. В результате фотохимической деградации диазолов, с выделением молекулярного азота, были получены 5,6b-эпоксидциклопропа[e]изоиндолы **25** с выходами 18 и 27% (схема 14).

Схема 14



Циклопропановое кольцо в обоих продуктах **25** имеет *экзо*-расположение относительно эпоксидного мостика, что следует из значений КССВ протонов при атомах С-5, С-5а и С-6а в спектрах ЯМР ^1H .

2. Фуро[2,3-*f*]изоиндолы: синтез и химические превращения

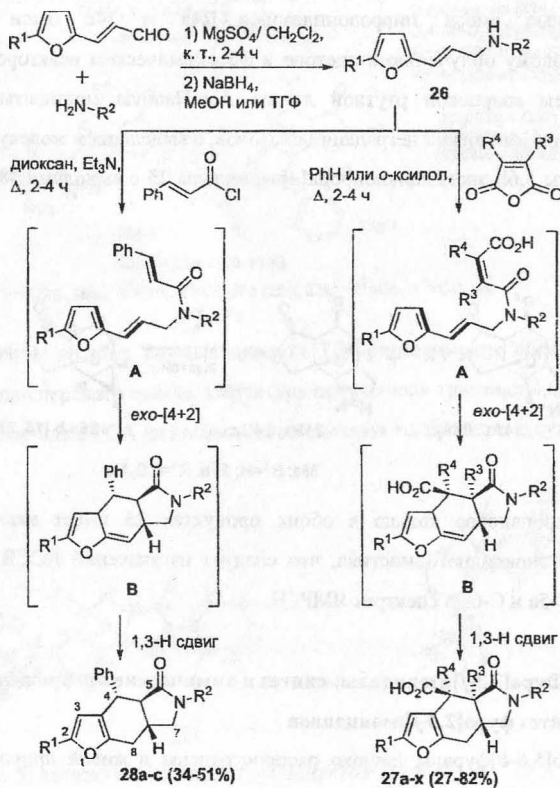
2.1 Синтез фуро[2,3-*f*]изоиндолов

Индено[5,6-*b*]фураны широко распространены в живой природе и обладают широким спектром биологического действия. Замена пентанового цикла в инденовом фрагменте на пирролидоновое могла бы привести к увеличению биологической активности данных изостеров. Вторая часть нашей работы посвящена разработке

методов синтеза и изучению химии фуру[2,3-*f*]изоиндолов, являющихся аналогами природных сесквитерпенов.

Фуру[2,3-*f*]изоиндолы **27** получали реакцией Дильса-Альдера между малеиновым, пирочиноновым и цитраконовым ангидридами, а аддукты **28** реакцией хлорангидрида коричной кислоты с соответствующими 3-фурилаллилами **26**, которые были получены в режиме *one-pot* конденсацией 2-фурилалкролеинов с различными первичными аминами и без дополнительной очистки использовались в реакции [4+2]-циклоприсоединения (схема 15).

Схема 15



$R^1=H$ (27a-m, 28a); Me (27n-s, 28b-c); Et (27t,u); Pr (27v); D (27w); Si(Me)₃ (27x);
 $R^2=Ph$ (27i, 27l, 27p, 27r, 28c); Bn (27f, 27k, 27m, 27o, 27q, 27s-u, 28a,b); Pr (27a); *i*-Pr
 (27b); циклопропил (27c); циклопентил (27d); аллил (27e, 27n); $(CH_2)_2C_6H_4$ (27g);
 3,4-(MeO)₂C₆H₃(CH₂)₂ (27h); 4-MeOC₆H₄ (27j); $R^3=H$ (27a-l, 27n-r, 27t-x, 28a-c);
 Me (27m, 27s); $R^4=H$ (27a-j, 27n-p, 27t, 27v-x); Me (27k-m, 27q-s, 27u)

Реакция протекает через образование амидных интермедиатов **A**, в которых происходит внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера с образованием аддуктов **B** и заканчивается переносом протона. При взаимодействии с различными малеиновыми ангидридами образуются фуро[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновые кислоты, а в случае цитраконового ангидрида – 4-фенилфуро[2,3-*f*]изоиндолы. Заметим, что выход аддуктов реакции с цитраконовым и пирочиноновым ангидридами в целом ниже, чем с малеиновым ангидридом, что по-видимому связано со стерическими препятствиями в переходном состоянии. Во всех случаях реакция протекала как экзо-присоединение и наблюдалось образование единственного диастереомера.

Строение фуроизоиндолов **27** подтверждено методом РСА на примере аддукта с пирочиноновым ангидридом **27s** (рисунок 6).

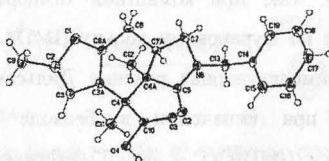
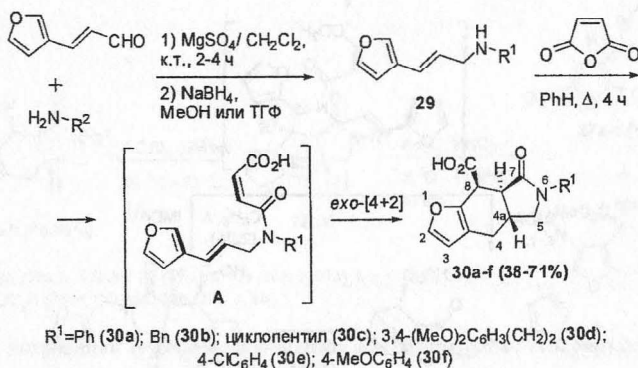


Рисунок 6. Молекулярная структура аддукта **27s**.

Из 3-(фуран-3-ил)акролеина **29** по аналогичной методике были получены фуро[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновые кислоты **30**, изомерные кислотам **27**. Реакция проходила так же быстро, в течение 4 часов с образованием единственного диастереомера (схема 16).

Схема 16



Строение кислот **30** однозначно установлено методом PCA на примере *N*-(4-метоксифенил)фуро[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновой кислоты **30f** (рисунок 7).

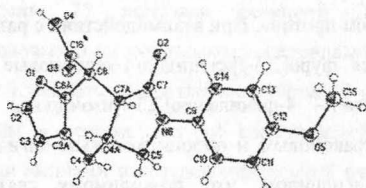
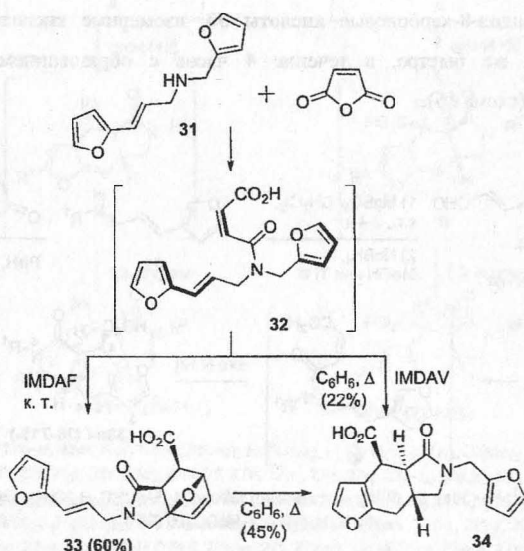


Рисунок 7. Молекулярная структура аддукта **30f**.

В случае использования в реакции циклоприсоединения с малеиновым ангидридом *N*-фурурил-3-(фурил)аллиламина **31** возможно два пути внутримолекулярной циклизации промежуточного малениаида **32**, ввиду наличия двух диеновых фрагментов. Так, при комнатной температуре с выходом 60% образуется продукт реакции по фурановому кольцу (IMDAF, IntraMolecular Diels-Alder Furan reaction, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в фуранах) - эпоксиизоиндолон **33**, а при кипячении в бензоле продукт реакции по винилфурановому фрагменту (IMDAV) - фуро[2,3-*f*]изоиндол **34** с небольшим выходом 22% (схема 17).

Схема 17

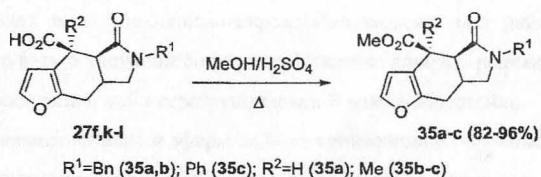


При кипячении аддукта **33** в бензоле происходит ретродиеновый распад с последующим образованием аддукта IMDAV-реакции **34** с выходом 45%.

2.2 Химические превращения фууро[2,3-*f*]изоиндолов

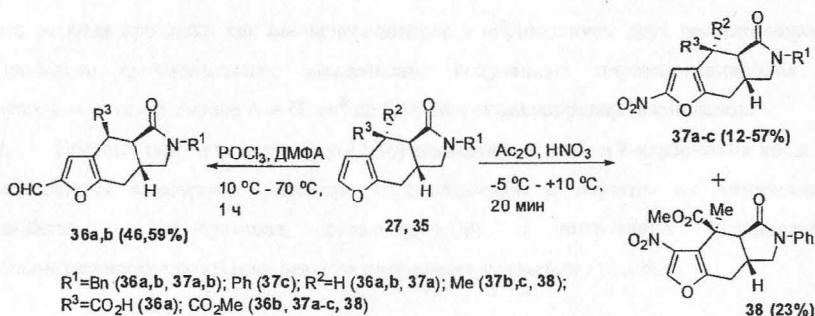
Фууро[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновые кислоты **27** в связи с плохой растворимостью в большинстве органических растворителей были проэтерифицированы в метаноле в присутствии каталитического количества серной кислоты. В результате были получены метиловые эфиры **35** с практически количественными выходами (схема 18).

Схема 18



Далее нами были изучены некоторые химические реакции по фурановому фрагменту в фууроизоиндолах, приводящие к производным, интересным в плане дальнейших превращений и обладающих практически полезными свойствами. Так формилирование по Вильсмеру-Хааку приводит к получению 2-формилпроизводных **36** со средними выходами (схема 19).

Схема 19



При нитровании фууро[2,3-*f*]изоиндолов ацетилнитратом, генерируемом *in situ* из дымящей азотной кислоты и уксусного ангидрида, при температуре -5 °С образуются 2-нитропроизводные **37**. При использовании эфира **35c**, наблюдалось

образование смеси продуктов нитрования по С-2 (37с) и С-3 (38) фуранового цикла (схема 19).

Для части полученных соединений, как ряда 3а,6-эпоксизоиндолов, так и ряда фууро[2,3-*f*]изоиндолов были проведены биологические испытания на наличие цитотоксичности по отношению к линии клеток Vero и активности по отношению к возбудителю вируса оспы (осповакцина). Исследованные соединения показали низкие значения 50% цитотоксической дозы СТD50 (от 25 и >100 мкг/мл), за исключением триазола 22b (9.27 мкг/мл), а также не высокие значения 50% эффективной дозы по отношению к осповакцине IC50 (22-63 мкг/мл), за исключением продукта раскрытия кислородного мостика 13с с пропильной группой при С-6, показавшем дозу IC50 – 3.94 мкг/мл.³

³ Автор выражает благодарность за проведение биологических испытаний с.н.с., к.х.н. Яровой О.И. (НИОХ СО РАН)

Выводы

1. Для серии 3а,6-эпоксизоиндолов, 3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот, и их эфиров изучены превращения по двойной связи оксабициклопентенового фрагмента – гидрирование, окисление, галогенирование, реакции с *o*-нитрофенилазидом и диазометаном.
2. Проведено гидрирование и дейтерирование кратной связи с использованием проточного гидрирующего реактора H-Cube Pro™. Восстановлена циклическая амидная группа в 3а,6-эпоксизоиндолах и в 2,6а-эпоксиксирено[е]изоиндолах.
3. Показано, что при окислении двойной связи 3а,6-эпоксизоиндолов по Прилежаеву образуются *цис*-ориентированные диэпоксиды.
4. Изучена реакция раскрытия эпоксидного мостика в пергидро-3а,6-эпоксизоиндолах и в 2,6а-эпоксиксирено[е]изоиндолах под действием эфирата трёхфтористого бора в уксусном ангидриде. Показано влияние радикалов на строение продуктов расщепления, либо перегруппировки Вагнера-Меервейна.
5. 3а,6-Эпоксизоиндолы и эфиры 3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот при действии *N*-бромсукцинимиды, пербромиды гидробромиды пиридиния, дибромбромата бис-диметилацетамида водорода с невысоким выходом образуют *транс*-дибромиды, а при действии молекулярного брома, диоксандибромиды и хлорида йода (I) – продукты перегруппировки Вагнера-Меервейна. Причём для *эндо*-эфиров 3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот характерно образование продуктов лактонизации.
6. Впервые изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения *o*-нитрофенилазида и диазометана к кратной связи 3а,6-эпоксизоиндолов. Показано, что реакция протекает как *цис*-присоединение с образованием двух региоизомеров. Проведено фотохимическое расщепление полученных пиразолоизоиндолов с использованием реактора Ace Glass® до 5,6b-эпоксиксирено[е]изоиндолов.
7. Впервые получена серия фура[2,3-*f*]изоиндолов и их 4- и 8-карбоновых кислот, являющихся аналогами природных сесквитерпенов и изучены их химические свойства – этерификация, формилирование и нитрование. Установлена неоднозначность протекания реакции нитрования фуранового цикла.

Основное содержание диссертации изложено с следующих публикациях:

1. В.П. Зайцев, Ф.И. Зубков, Д.Ф. Мерцалов, Д.Н. Орлова, Е.А. Сорокина, Е.В. Никитина, А.В. Варламов. Каталитическое гидрирование 3а,6-эпоксизоиндолов в потоке. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2015, №1, С. 112-125.
2. Y.I. Horak, R.Z. Lytvyn, Y.V. Homza, V.P. Zaytsev, D.F. Mertsalov, M.N. Babkina, E.V. Nikitina, T. Lis, V. Kinzhybalo, V.S. Matyichuk, F.I. Zubkov, A.V. Varlamov, M.D. Obushak. The intramolecular Diels–Alder vinylfuran (IMDAV) reaction: a short approach to aza-analogues of pinguicane-type sesquiterpenes. // Tetrahedron Lett., 2015, Vol. 56, P. 4499-4501.
3. F.I. Zubkov, V.P. Zaytsev, D.F. Mertsalov, E.V. Nikitina, Y.I. Horak, R.Z. Lytvyn, Y.V. Homza, M.D. Obushak, P.V. Dorovatovskii, V.N. Khrustalev, A.V. Varlamov. Easy construction of furo[2,3-*f*]isoindole core by the IMDAV reaction between 3-(furyl)allylamines and α,β -unsaturated acid anhydrides. // Tetrahedron, 2016, Vol. 72, P. 2239-2253.
4. В.П. Зайцев, Ф.И. Зубков, М.А. Надирова, Д.Ф. Мерцалов, Е.В. Никитина, Р.А. Новиков, А.В. Варламов. Перегруппировка Вагнера–Меервейна в ряду 2,6а-эпоксисирено[е]изоиндолов. // Химия гетероциклических соединений, 2016, 52(9), С. 736-742.
5. Д.Ф. Мерцалов, Е.С. Пузикова, М.Г. Горбачева, В.П. Зайцев. Циклоприсоединение эфира фумаровой кислоты к замещённым фурфуриламином. // Тезисы докладов XXIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». г. Екатеринбург, 2013, С. 433.
6. Е.С. Пузикова, Д.Ф. Мерцалов, М.Г. Горбачева, В.П. Зайцев. Особенности каталитического гидрирования кратной связи в 7-оксабицикло[2.2.1]гептенах. // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи». г. Иркутск, 2013, С. 130.
7. Д.Ф. Мерцалов, Е.С. Пузикова, М.Г. Горбачева, В.П. Зайцев. Особенности электрофильного раскрытия гексагидро-3а,6-эпоксизоиндолонов. // Тезисы докладов Третьей международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Пятигорск, 2013, с. 234.
8. Д.Ф. Мерцалов, В.П. Зайцев, Ф.И. Зубков, А.В. Варламов. 1,3-Диполярное циклоприсоединение о-нитрофенилазида и диазометана к 3а,6-эпоксизоиндол-1-

- онам. // Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», г. Москва, 2014, С. 227.
9. Д.Ф. Мерцалов, В.П. Зайцев, Ф.И. Зубков, Ю.И. Горак, М.Д. Обушак. Особенности циклоприсоединения малеинового ангидрида к фуруфурилаллиллинам. // Материалы Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии», г. Курск, 2015, С. 15.
10. Д.Ф. Мерцалов, Л.В. Червякова, В.П. Зайцев. Синтез галогензамещённых 3а,6-эпоксизоиндолов. // Тезисы докладов I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», г. Москва, 2016, С. 56.
11. M. Nadrova, V. Zaytsev, D. Mertsalov, F. Zubkov, Yu. Homza, Yu. Horak, R. Lytvyn, M. Obushak. Synthesis of 4-arylfuro[2,3-*f*]isoindol-5-ones by the IMDAV reaction. // Book of abstracts of Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016, Dombay, Russia, 2016, p. 219.
12. V. Zaytsev, F. Zubkov, D. Mertsalov, Yu. Homza, Yu. Horak, R. Lytvyn, M. Obushak. The chemoselectivity of the IMDA reaction *N*-furfuryl-3-furyl(thienyl)allylamines with maleic anhydride. // Book of abstracts of Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016, Dombay, Russia, 2016, p. 286.
13. F. Zubkov, A. Sizykh, V. Zaytsev, D. Mertsalov, Yu. Homza, Yu. Horak, R. Lytvyn, M. Obushak. An easy construction of furo[2,3-*f*]isoindole core by the IMDAV reaction. // Book of abstracts of Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016, Dombay, Russia, 2016, p. 289.
14. D.F. Mertsalov, M.A. Nadirova, A.V. Sizih, V.P. Zaytsev, F.I. Zubkov. Some chemical transformations of furo[2,3-*f*]isoindoles. // Book of abstracts of The fourth international scientific conference «Advances in synthesis and complexing», Moscow, 2017, p. 170.
15. Л.Р. Фомина, Д.Ф. Мерцалов, В.П. Зайцев, Ф.И. Зубков, А.В. Сизых, О.И. Яровая. Синтез фууро[2,3-*f*]изоиндолов реакцией IMDAV. // Сборник тезисов докладов III Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике 2017, г. Севастополь, 2017, С. 123.

Мерцалов Дмитрий Федорович (Россия)

**Синтез и химические превращения 3а,6-эпоксиизоиндолов и фууро[2,3-
]изоиндолов**

В работе был изучен и оптимизирован подход к получению 3а,6-эпоксиизоиндолов и фууро[2,3-]изоиндолов, являющихся аналогами природных сесквитерпенов, тандемной реакцией ацилирования/[4+2] циклоприсоединения, и изучены их важнейшие химические свойства – гидрирование, дейтерирование, восстановление циклической амидной группы, раскрытие эпоксидного мостика, галогенирование, нитрование и формилирование. Экспериментально доказано протекание скелетной перегруппировки Вагнера-Меервейна под действием различных реагентов, в том числе хлорида йода (I). Изучена реакция 1,3-диполярного присоединения *o*-нитрофенилазида и диазометана к 3а,6-эпоксиизоиндолам и установлено образование продуктов *экзо*-присоединения.

Dmitry F. Mertsalov (Russia)

**Synthesis and chemical transformations of 3a,6-epoxyisoindoles and fuuro[2,3-
]isoindoles**

The approach to the preparation of 3a,6-epoxyisoindoles and fuuro[2,3-]isoindoles, which are analogues of natural sesquiterpenes, by the tandem acylation / [4+2] cycloaddition reaction, has been studied and optimized, and their most important chemical properties - hydrogenation, deuteration, reduction of the cyclic amide group, epoxy bridge disclosure, halogenation, nitration and formylation. Experimentally proved the course of the Wagner-Meerwein skeletal rearrangement under the action of various reagents, including iodine (I) chloride. The reaction of 1,3-dipolar addition of *o*-nitrophenyl azide and diazomethane to 3a,6-epoxyisoindoles was studied and the formation of *exo*-addition products was established.

Подписано в печать: 10.10.2017

Заказ № 12155 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 riso@mail.ru

7-8736

2017152915

