

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 цикlopента[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. Цикlopента[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 цикlopента[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 гексафторизопропанолe 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 цикlopента[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 цикlopента[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 школьно-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 цикlopента[*a*]инденов в циклопропа[*cd*]азулены.
- 5) Превращение бензоазациклических алленов в присутствии альдегидов в дибензоазепины.

Личный вклад автора.

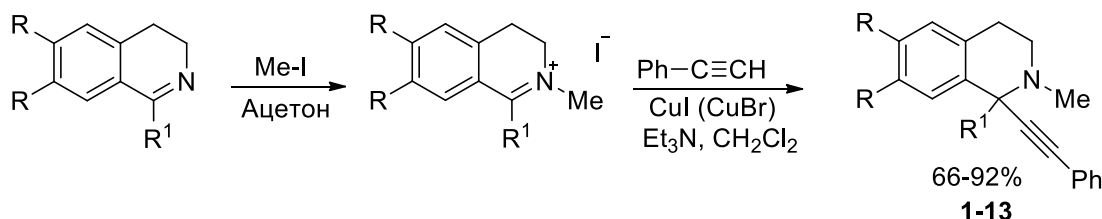
Автор выполнил все приведённые в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикации.

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

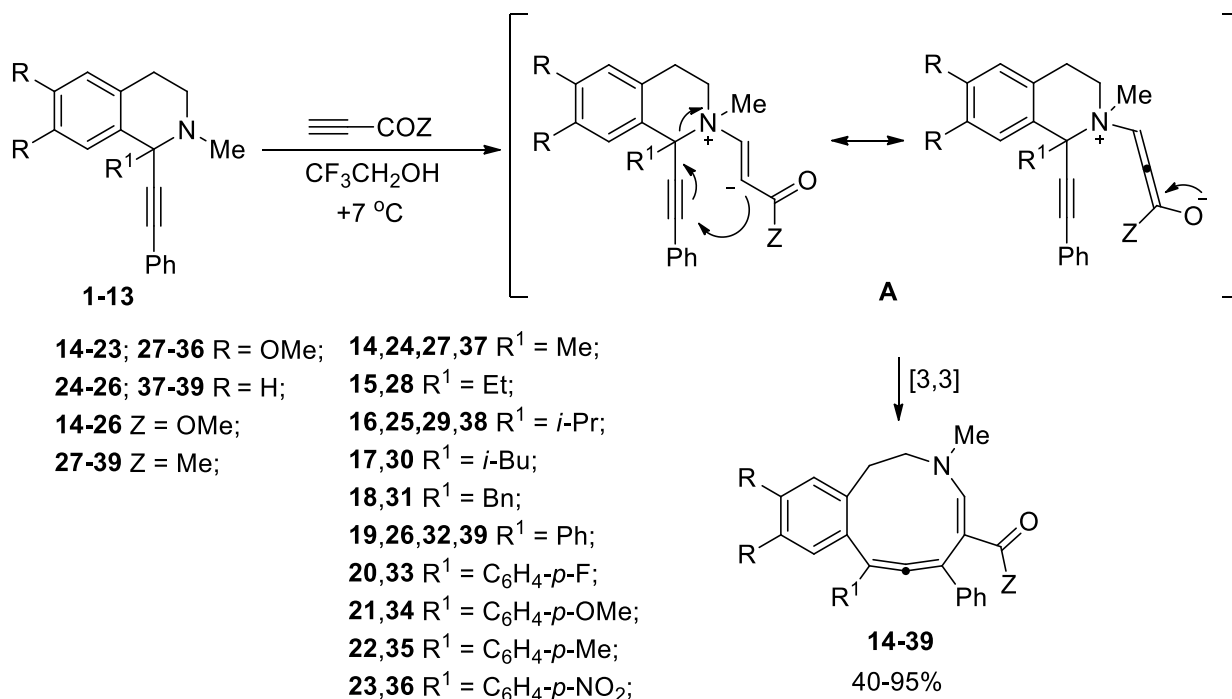


1,11 R¹ = Me; **6,13** R¹ = Ph; **1-10** R = OMe;
2 R¹ = Et; **7** R¹ = C₆H₄-*p*-F; **11-13** R = H
3,12 R¹ = *i*-Pr; **8** R¹ = C₆H₄-*p*-OMe;
4 R¹ = *i*-Bu; **9** R¹ = C₆H₄-*p*-Me;
5 R¹ = Bn; **10** R¹ = C₆H₄-*p*-NO₂;

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 бензоазаациклические 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, изопропанолем, *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 трифторэтанолем.

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 бензоазаациклическим алленам **14-39** (схема 2). Строение бензазецинов **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.

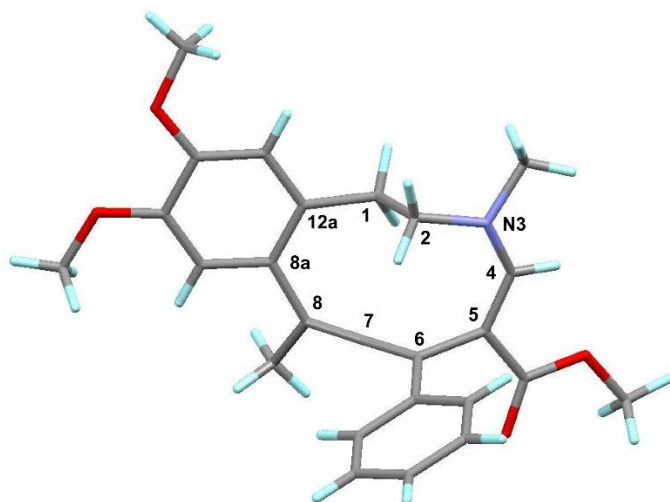
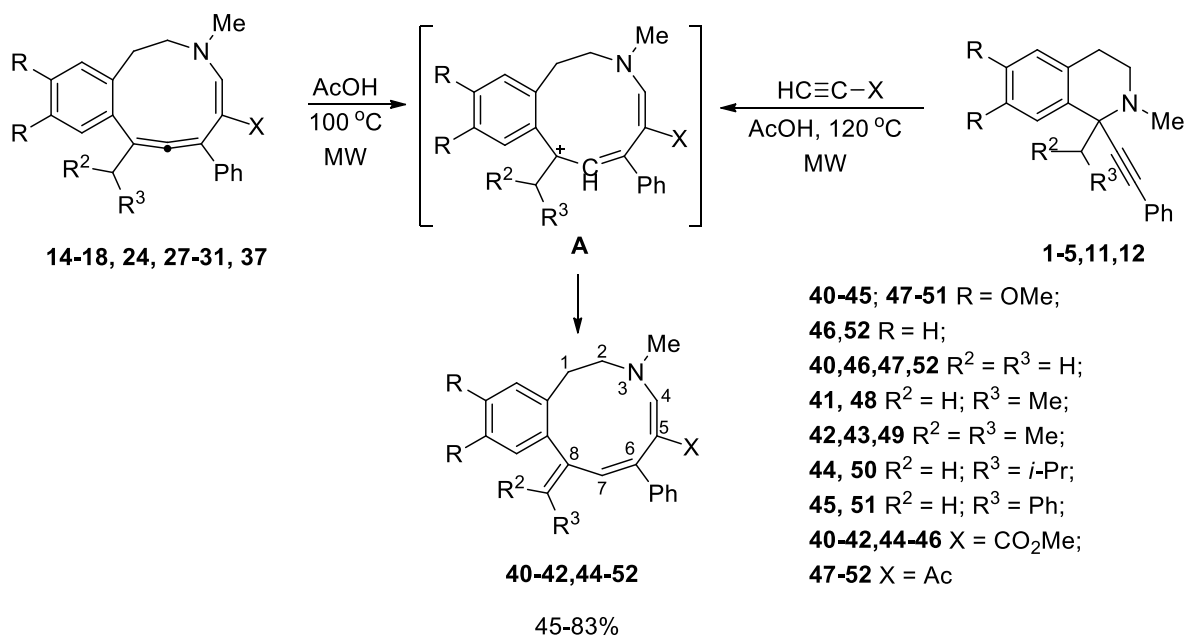


Рисунок 1. Молекулярная структура аллена **14**

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 **A**. 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**.

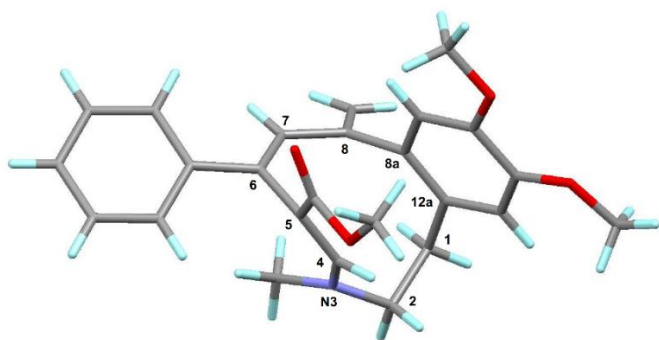


Рисунок 2. Молекулярная структура бензазечина **40**

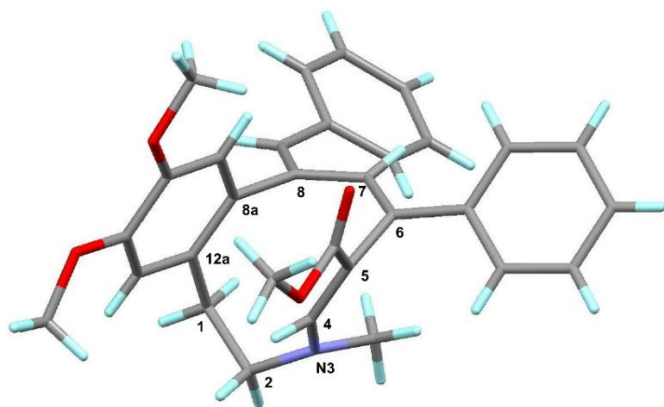
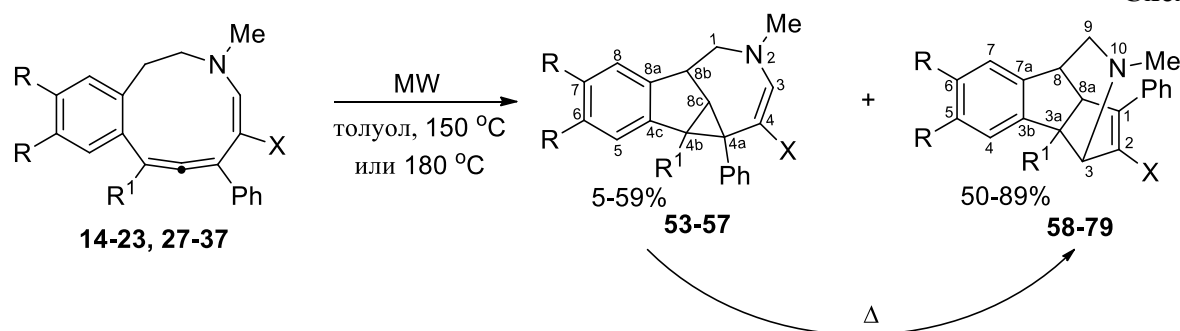


Рисунок 3. Молекулярная структура бензазецина 45

3. Термические превращения бензоазациклических алленов

Термические трансформации гетероциклических алленов практически не изучены. Известно, что 1,2-циклоноадиены 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).

Схема 4

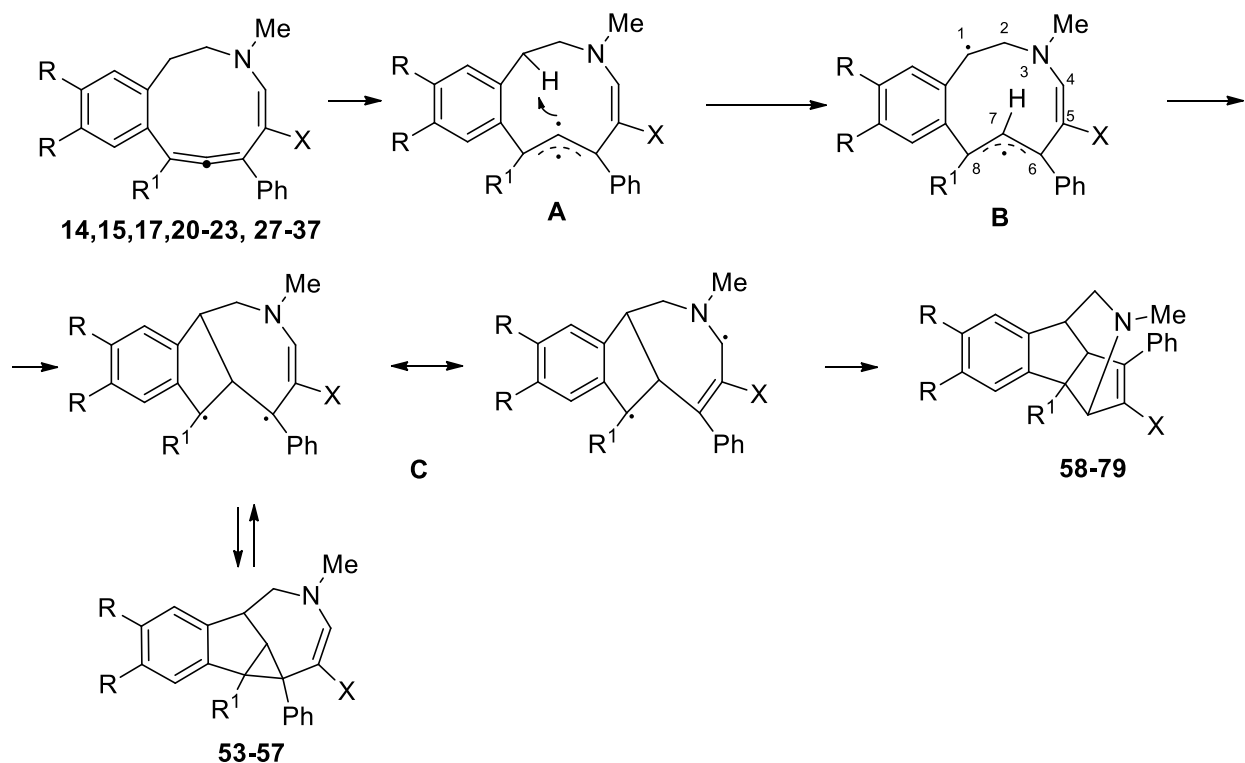


54-63, 65-74, 76-79 R = OMe; **53,57,58,64,69,75** R¹ = Me; **56,63,74** R¹ = Ph;
64,75 R = H; **59,70** R¹ = Et; **65,76** R¹ = C₆H₄-F-*p*;
58-68 X=CO₂Me; **54,60,71** R¹ = *i*-Pr; **66,77** R¹ = C₆H₄-OMe-*p*;
69-79 X=COMe; **61,72** R¹ = *i*-Bu; **67,78** R¹ = C₆H₄-Me-*p*;
55,62,73 R¹ = Bn; **68,79** 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 бензоазабицических алленов зависит от заместителя при C-5 в молекуле. Соединения с метоксикарбонильной группой трансформируются в циклопента[а]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[сd]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)

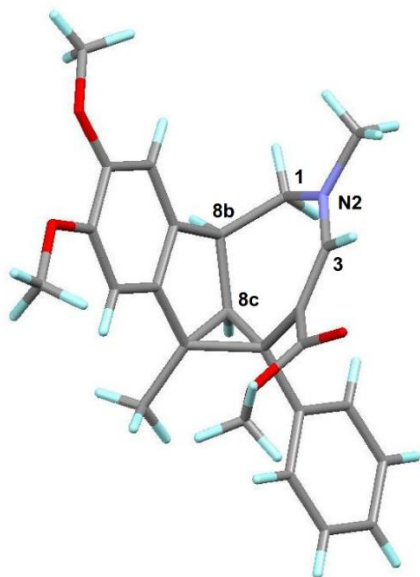


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **53**.

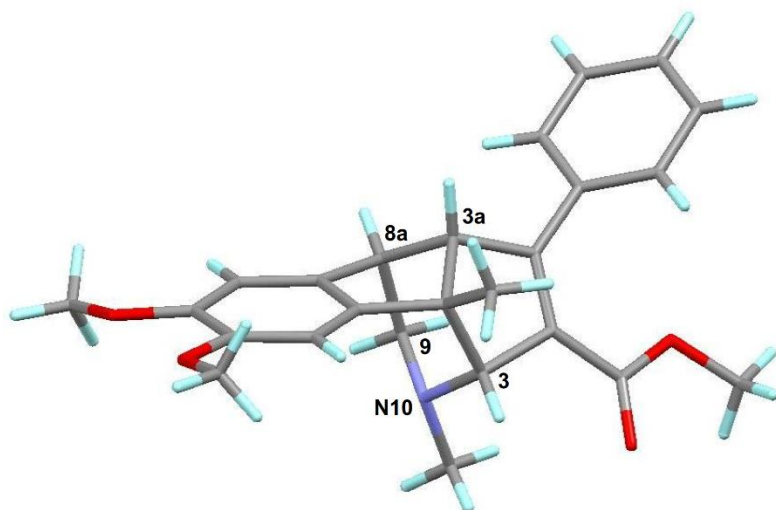


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения **58**.

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.

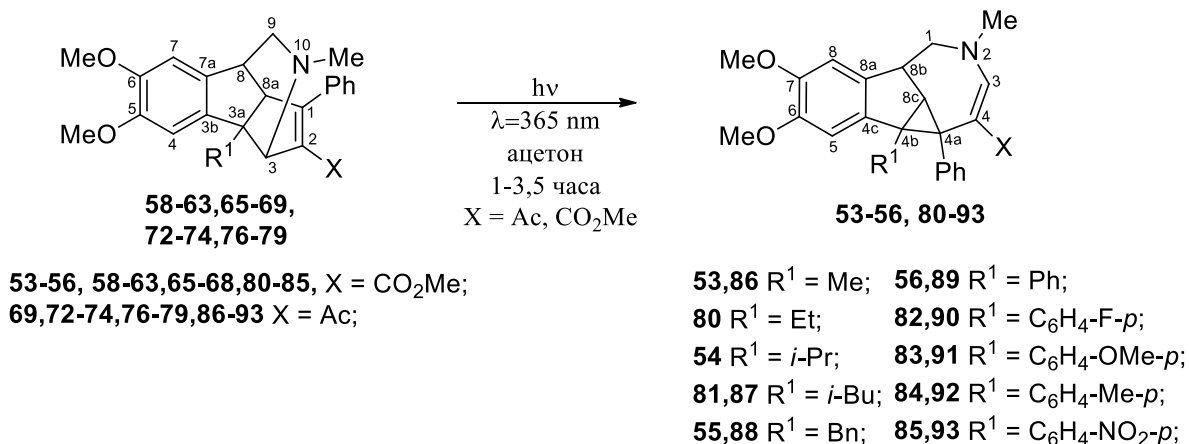
В спектрах ^1H ЯМР циклопента[а]инденов **59,62,70,72** присутствует синглетный сигнал от протона Н-3 в области δ 3.60-3.83 м.д., а в спектрах соединений **58,60,61,63-69,71,73-79** сигнал этого протона представляет собой дублет в области δ 3.59-4.47 с КССВ $^4J = 1.0-1.7$ Гц. Сигнал протонов от метиленовых 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-8а 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 δ 3.45-3.94 м.д. с КССВ $^3J = 5.5-5.6$ Гц и $^4J = 1.4-1.5$ Гц.

4. Фотоиндуцированная перегруппировка цикlopента[а]инденов

Наблюдения показали, что хранение на свету раствора цикlopента[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 цикlopента[а]инденов **58-63,65-69,72-74,76-79**, которые проводили с применением УФ лампы с $\lambda=365$ нм в ацетоне (схема 6).

Схема 6



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 цикlopента[а]индены **58-63,65-69** подвергаются перегруппировке с образованием циклопропа[сd]азуленов **53-56,80-85**. Цикlopента[а]индены имеющие в положении С-2 метоксикарбонильную группу перегруппировываются в 1.25-2.5 раза медленнее, чем цикlopента[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 цикlopента[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.

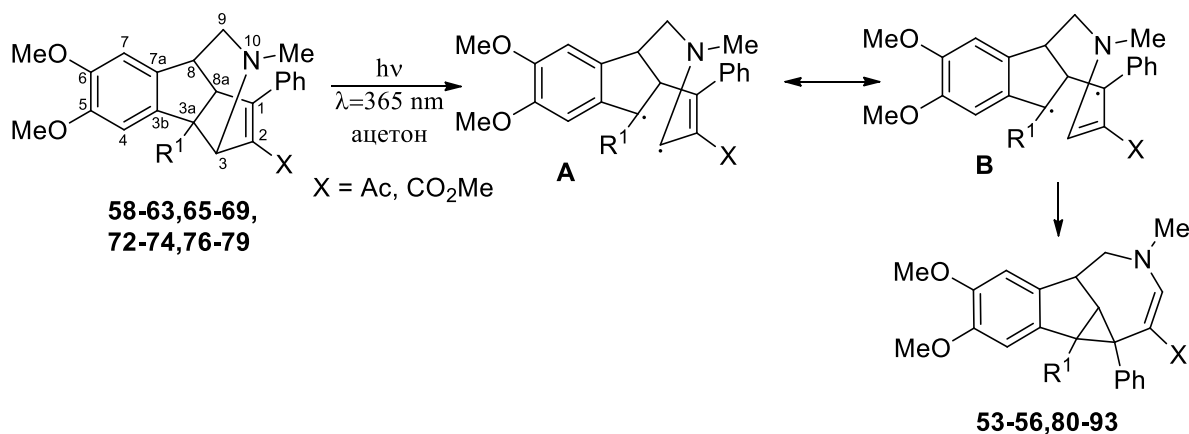
Средний выход циклопропа[cd]азуленов **85** и **93** (50%), имеющих нитрофенильный заместитель R^1 связан с тем, что фотохимическая реакция цикlopента[а]инденов **68,79** ($R^1 = C_6H_4-p-NO_2$) идёт не до конца и носит обратимый характер. Выдерживание реакционных масс, содержащих целевые продукты **85** и **93**, без УФ-облучения постепенно ведёт к появлению цикlopента[а]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 бензоазабициклических 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 $\lambda = 365$ 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.

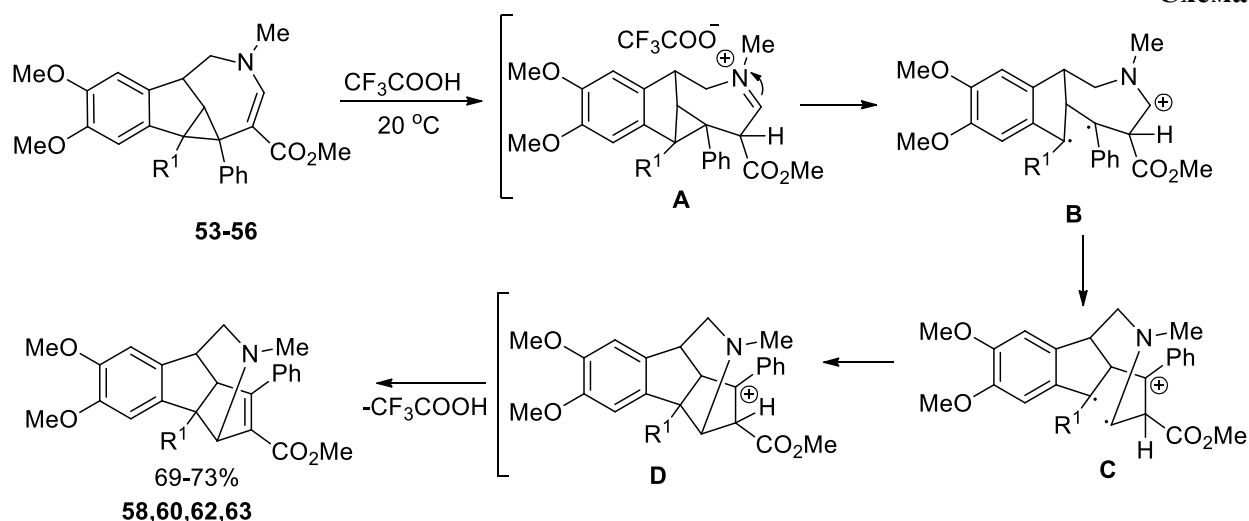
Мы предполагаем, что при фотоиндуцированной трансформации цикlopента[а]индена в результате разрыва связи C3-C3a образуется бирадикал **A**, изомеризующейся в бирадикал **B**, рекомбинация которого приводит к соответствующему циклопропа[cd]азулену (схема 7).

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 цикlopента[а]индены **58,60,62,63** с выходами 69-73% (схема 8).



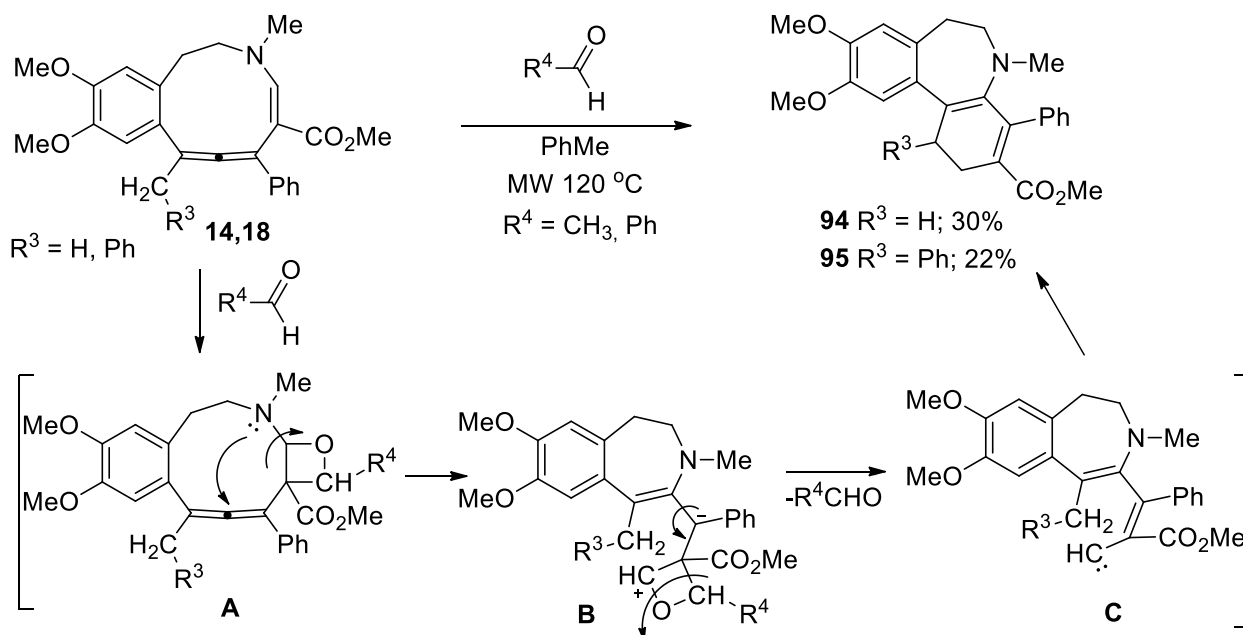
Мы полагаем, что первым шагом реакции является присоединение протона к енаминному фрагменту молекулы циклопропанового производного **53-56**, что приводит к образованию катиона **A**, трансформирующегося в катион-бирадикал **B**. Далее следует изомеризация **B** в интермедиат **C**, рекомбинация которого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

Кватово-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**.

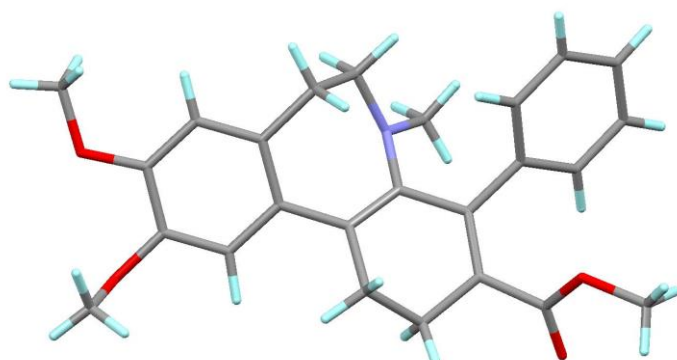


Рисунок 6. Молекулярная структура соединения **94**.

6. Биологический скрининг синтезированных бензоазациклических алленов и цикlopента[α]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 (P-gp) и белка 1, связанного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1) в опухолевых клеточных линиях НерG2 (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 Р-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 бензоазациклических алленов могут быть перспективными ингибиторами Р-гликопротеина и белка 1, связанного с множественной лекарственной устойчивостью в раковых клетках.

Таблица 1. Ингибирующая активность *in vitro* бензоазациклических алленов **14,16,19,21,22,25,26,29,32,34,35,36,38,39** в отношении роста опухолевых клеток (HepG2 и MCF7) и Р-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 Р-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 цикlopenta[*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 C-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 HepG2 (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 epiminomethanocyclopentaindenes 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.

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 цикlopenta[*a*]индены, а реакция протекает через образование устойчивых интермедиатов – циклопропа[*cd*]азуленов. Цикlopenta[*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 – цикlopenta[*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 цикlopenta[*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.