

Зиновьева Анна Дмитриевна

**Домино-реакции конденсированных гетероциклических соединений, содержащих
имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов**

1.4.3. Органическая химия

(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2024

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

Научный руководитель: **Борисова Татьяна Николаевна**
кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии факультета Физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы

Официальные оппоненты: **Сухоруков Алексей Юрьевич**
доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9), ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Аксенов Александр Викторович
доктор химических наук, профессор, декан химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Ненайденко Валентин Георгиевич
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: -

Защита диссертации состоится «4» марта 2025 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 (ауд. 708)

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 « _____ » _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

ПДС 0200.002 «Химические науки»

кандидат химических наук

Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Domino-реакции, в том числе многокомпонентные, являются удобным инструментом в химии гетероциклических соединений, позволяя осуществлять эффективный синтез органических веществ, экономя время, растворители, обладая атом-экономичностью. Такие процессы широко используются для получения природных соединений и их аналогов. В литературе нет общих подходов для построения пиррольного или индолизинового фрагмента, исходя из соединений, содержащих имино-кетонную группу. В настоящей работе предложены общие методы для аннелирования пиррольного кольца в гетероциклические соединения, отличающиеся конденсированным фрагментом, исходя из непосредственных предшественников и простых соединений (при использовании многокомпонентных превращений). Исследование посвящено разработке этих новых подходов, их оптимизации и определению синтетических границ превращений.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, поддержанным в рамках программы повышения конкурентоспособности РУДН «5-100» и грантами РФФИ (№21-53-54002 Вьет_a, 19-53-54001 Вьет_a).

Степень разработанности темы исследования.

На кафедре органической химии РУДН много лет изучают домино-реакции в синтезе гетероциклических соединений. Трансформации гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов является относительно малоизученной темой. Общие подходы к синтезу различных по строению гетероциклических соединений, содержащих пиррольный цикл не слишком широко представлены в научной литературе. Существует ограниченное число ссылок на синтез производных бензопирролоизохинолинов и дипирролобензодиазепинов.

Цели и задачи работы:

1. Изучение и разработка подходов к синтезу конденсированных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент.
2. Изучение трансформаций полученных гетероциклических соединений с электронодефицитными алкенами. Установление влияния конденсированного фрагмента на скорость и тип продуктов реакций.
3. Закономерности трансформаций гетероциклических соединений с терминальными алкинами в присутствии спиртов и интернальными алкинами в различных растворителях. Изучение возможных направлений реакции в зависимости от природы конденсированного фрагмента и условий проведения превращения.
4. Изучение биологических свойств синтезированных соединений на наличие цитотоксической, антибактериальной и фунгицидной типов активности.

Научная новизна работы. Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются новыми и не имеют аналогов в научной литературе. Проведено систематическое исследование домино-реакций конденсированных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов, при этом получены ряды соединений, большая часть которых относится к малоизученным или неизученным классам гетероциклических соединений. Предложены атомэкономичный многокомпонентный и one-pot подходы к построению сложных

гетероциклических каркасов, исходя из простых соединений: аминов, арилглиокселей, электронодефицитных алкенов и алкинов. Показано, что конденсированный фрагмент, сопряженный с имино-кетонной группой, в значительной степени оказывает влияние на ход превращения. Трехкомпонентные реакции с терминальными алкинами позволяют получать соответствующие аннелированные пиррол-содержащие гетероциклические соединения, но для 6-ароилфенантридинов реализуются как двухкомпонентные. Установлено, что превращения с интернальными алкинами могут протекать по трем направлениям в зависимости от природы исходного соединения и условий проведения реакции. По результатам первичных биологических испытаний, выявлены вещества, обладающие значительной противораковой, антибактериальной и фунгицидной видами активности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложен общий метод формирования пиррольного цикла для различных конденсированных гетероциклических веществ исходя из соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент с высокой эффективностью и атом-экономичностью. В ходе первичных исследований были найдены активные субстраты по отношению к раковым клеткам - RD, HCT116, HeLa, A549, бактериям – золотистому стафилококку, сенной палочке, лактобактериям грудного молока и грибку *Candida Albicans*.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности трансформаций гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами.
2. Закономерности трансформаций гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными терминальными и интернальными алкинами.
3. Оценка первичной биологической активности полученных веществ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертации подтверждается исследованиями с помощью ряда физико-химических методов: спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , хромато-масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ и рентгеноструктурное исследование.

Результаты работы были апробированы на Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (18-21 ноября 2020 г., Екатеринбург, Россия); Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2020» (10-27 ноября 2020 г., Москва, Россия); VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале. Техническая химия. От теории к практике (5-9 сентября 2022 г., Пермь, Россия); The sixth international scientific conference «Advances in synthesis and complexing» (26-30 сентября 2022 г., Москва, Россия); Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2023» (10-21 апреля 2023 г., Москва, Россия); X Молодежной конференции ИОХ РАН (29-31 мая 2023 г., Москва, Россия); Всероссийской научной школе-конференции: Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (19-22 января 2024 г., Красновидово, Россия); XIV Всероссийской научной конференции с международным участием

Молодежного научного общества «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» (28 марта – 2 апреля 2024 г., Санкт-Петербург, Россия); XIII Международной конференции молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2024» (2-6 сентября 2024 г., Санкт-Петербург, Россия).

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, реферируемых базами данных WoS и Scopus, 1 патент и 10 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 162 наименования; содержит 17 рисунков, 14 таблиц и 114 схем.

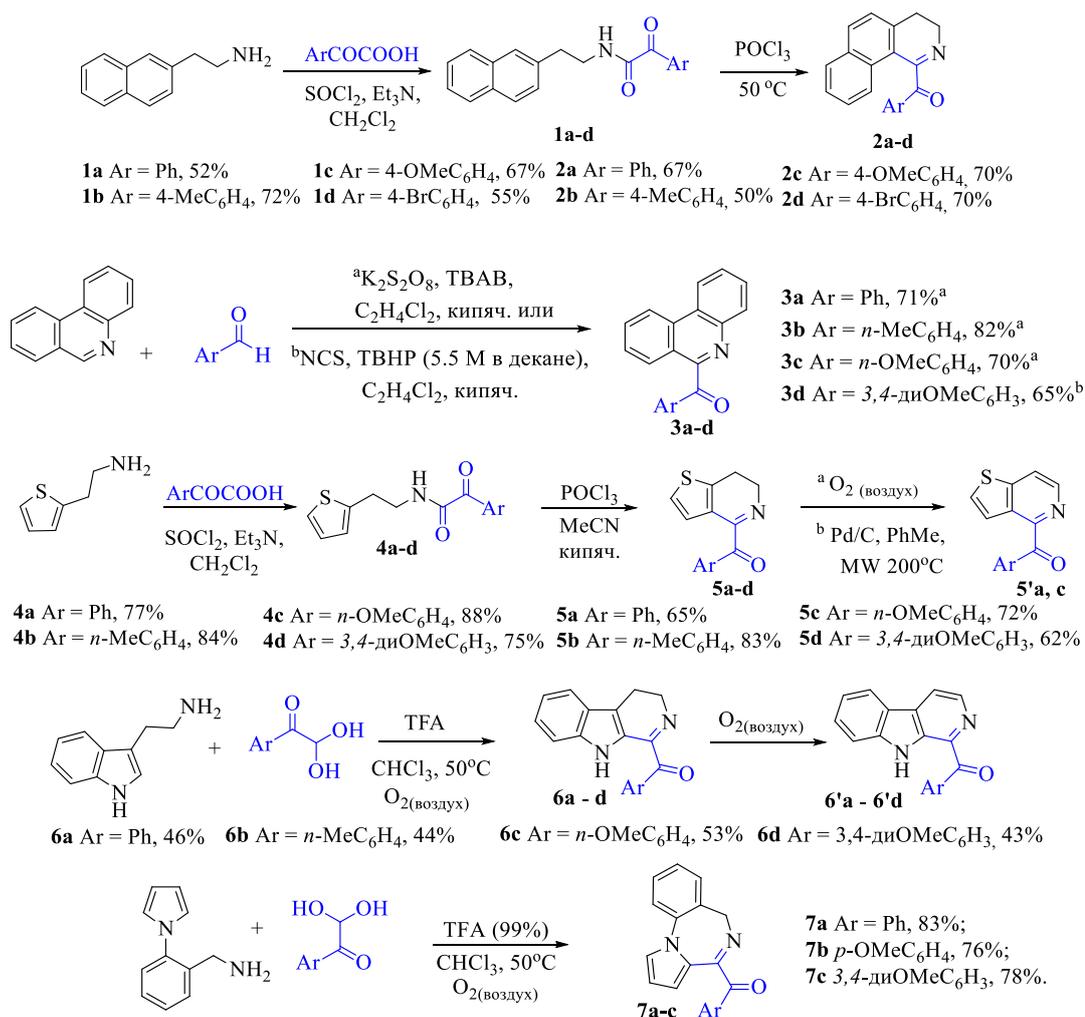
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме диссертации. Соискатель собственноручно провела необходимые для выполнения работы эксперименты, осуществила выделение и очистку исходных соединений и конечных продуктов реакции, которые полностью идентифицировала и охарактеризовала с помощью спектральных методов анализа. Соискатель осуществила апробацию полученных результатов на конференциях, подготовку материала к публикациям.

Основное содержание работы

2.1. Синтез исходных соединений

Для формирования гетероциклических соединений с имино-кетонной группой применялись три подхода: реакция Бишлера-Напиральского в синтезе производных бензо[*h*]изохинолинов **2**, тиено[3,2-*c*]пиридинов **5a-d**; реакция Пикте-Шпенглера для получения производных β -карболинов **6a-d** и пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7a-c** (в том числе многокомпонентный синтез из аминов); бензоилирование в синтезе 6-ароилфенантридинов **3** (Схема 1)

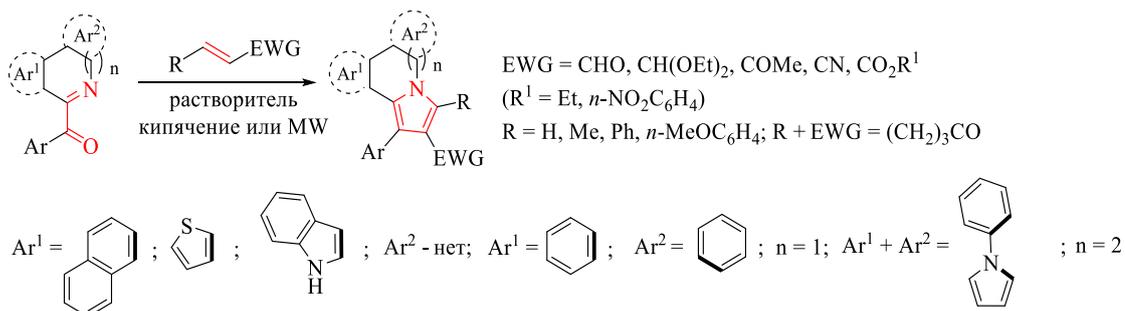
Схема 1



2.2. Домино-реакции гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных сопряженных алкенов.

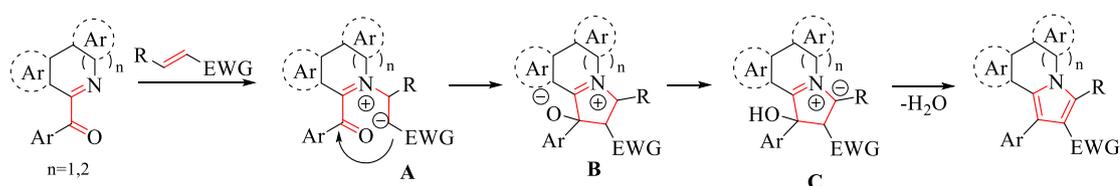
Домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов **2a-d**, 6-ароилфенантридинов **3a-d**, 4-ароил-6,7-дигидро-тиено[3,2-*c*]пиридинов **5a-c**, 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболинов **6a-d** и 4-ароил-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7a-c**, содержащих имино-кетонный фрагмент, изучены на примере превращений с сопряженными электронодефицитными алкенами, имеющими различные акцепторные группы (Схема 2).

Схема 2



Мы полагаем, что первый этап домино-реакции гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами состоит в образовании цвиттер-иона Михаэлевского типа **A** (Схема 3). Затем карбанионный центр атакует атом углерода карбонильной группы, что приводит к замыканию пятичленного цикла (интермедиат **B**). На заключительной стадии в процессе дегидратации и ароматизации происходит образование пиррольного кольца.

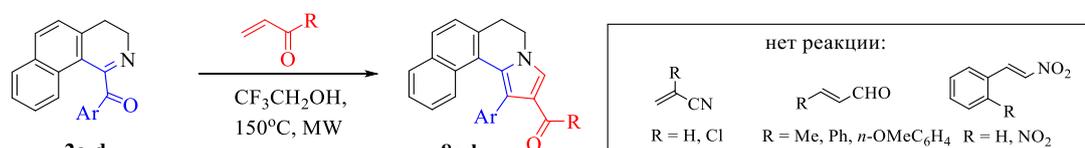
Схема 3



2.2.1. Взаимодействие 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов с электронодефицитными алкенами. Синтез 5,6-дигидробензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

Реакцию 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов **2a-d** проводили в 2,2,2-трифторэтанол (далее трифторэтанол) при 150°C и микроволновом облучении. Установлено, что соединения **2a-d** вступают в реакцию исключительно с акролеином и метилвинилкетон (Схема 4), в результате образуются ожидаемые 5,6-дигидробензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **8a-h**.

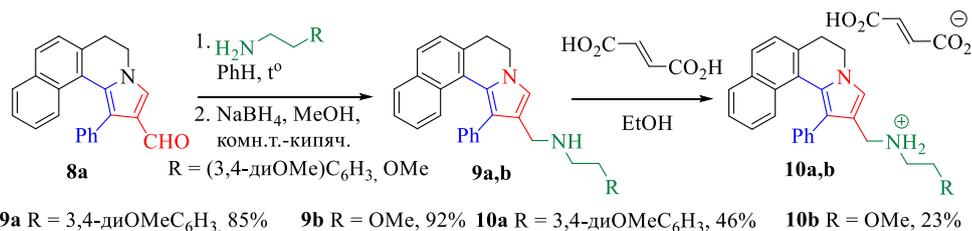
Схема 4



R = H: **8a** Ar = Ph, 90%; **8b** Ar = *n*-MeC₆H₄, 98%; **8c** Ar = *n*-OMeC₆H₄, 90%; **8d** Ar = *n*-BrC₆H₄, 70%
 R = Me: **8e** Ar = Ph, 57%; **8f** Ar = *n*-MeC₆H₄, 47%; **8g** Ar = *n*-OMeC₆H₄, 47%; **8h** Ar = *n*-BrC₆H₄, 53%

Образование соединений **8** происходит в соответствии с химизмом, предложенным на схеме 3, с участием наиболее реакционноспособных и стерически незатрудненных реагентов, что, по-видимому, обусловлено негативным электронным и пространственным влиянием нафталинового цикла. С целью синтеза соединений, перспективных для изучения биологических свойств, осуществлено восстановительное аминирование 2-формилбензо[*h*]пирролоизохинолина **8a** и получены амины ряда бензо[*h*]пирролоизохинолина **9a,b**, а также их соли fumarовой кислоты **10a,b**. (Схема 5).

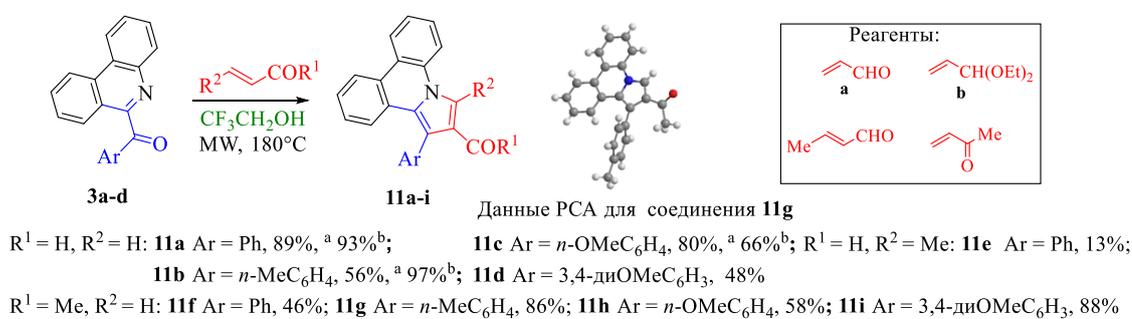
Схема 5



2.2.2. Взаимодействие 6-ароилфенантридинов с электронодефицитными алкенами. Синтез пирроло[1,2-f]фенантридинов.

Превращения 6-ароилфенантридинов **3a-d** с электронодефицитными алкенами, проведенные в результате подбора условий - в трифторэтаноле, при температуре 180°C и микроволновом облучении, приводят к синтезу замещенных пирроло[1,2-f]фенантридинов **11a-i**, время реакции составляет 8-11 часов. (схема 6).

Схема 6

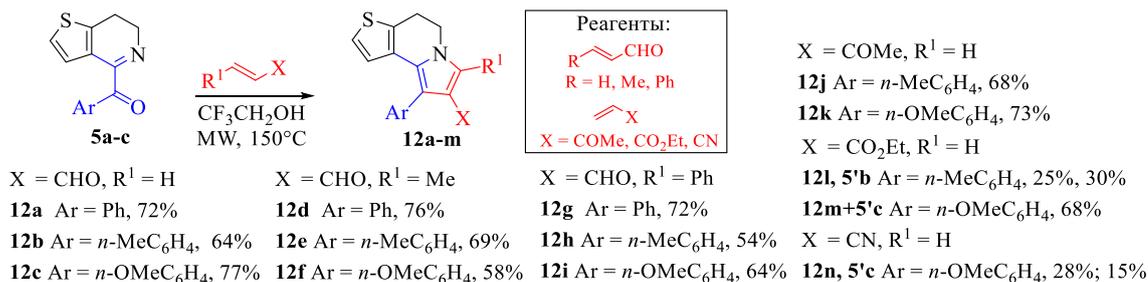


Образование соединений **11** происходит в соответствии с химизмом, предложенным на схеме 3. Пассивность 6-ароилфенантридинов в описываемой домино-реакции связана, прежде всего, с низкой нуклеофильностью пиридинового атома азота в имино-кетонном фрагменте. Нельзя исключить пространственное влияние ангулярного фенантридинового фрагмента, затрудняющего образование цвиттер-иона **A** (Схема 4). Все эти факторы препятствуют быстрому протеканию реакций и полной конверсии исходных соединений.

2.2.3. Взаимодействие тиено[3,2-с]пиридинов с электронодефицитными алкенами. Синтез тиено[2,3-g]индолизинов.

4-Ароил-5,6-дигидротиенопиридины **5a-c** реагируют с электронодефицитными алкенами в трифторэтаноле при 150°C в условиях микроволновой активации в течении 10-30 мин, при этом образуются ожидаемые 9-арил-4,5-дигидротиено[2,3-g]индолизины **12a-m** с хорошими выходами (Схема 7). Реакции соединений **5b,c** с участием наиболее реакционноспособных α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов идут селективно с образованием тиено[2,3-g]индолизинов **12a-k**. Превращения с участием менее активных этилакрилата и акрилонитрила сопровождаются образованием, помимо соответствующих тиено[2,3-g]индолизинов **12l-n**, продуктов дегидрирования исходных соединений – тиеноиндолизинов **5'b,c**. На одном примере показано, что в реакции тиено[3,2-с]пиридина **5'c**, имеющего ароматический пиридиновый цикл, с акролеином образуется 7-(3-оксопропил)-9-фенилтиено[2,3-g]индолизин-8-карбальдегид **13** с выходом 24%.

Схема 7

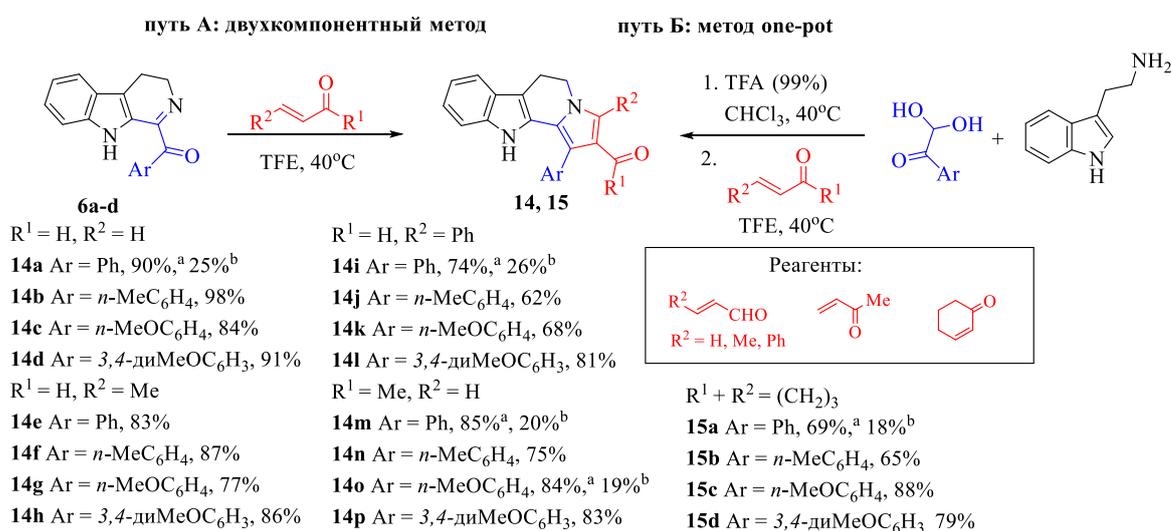


4-Ароил-5,6-дигидротиенопиридины **5a-c** в описываемых домино-реакциях проявляют более высокую реакционную способность, по сравнению с 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинами, и тем более при сравнении с 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинами **2a-d** и 6-ароилфенантридинами **3a-d**. Тиенильный цикл, сопряженный с имино-кетонной группой, являясь π-избыточным, увеличивает нуклефильность атома азота. Линейно расположенный тиенильный фрагмент не оказывает существенного пространственного влияния на протекание домино-реакции (схема 3).

2.2.4. Взаимодействие 1-ароил-3,4-дигидро-β-карболинов с электронодефицитными алкенами. Синтез индолизино[8,7-*b*]индолов.

Для детального изучения домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидро-β-карболинов **6a-d** были применены три подхода с участием электронодефицитных алкенов. Первый вариант (путь А) представлял собой двухкомпонентное превращение соединений **6a-d** в трифторэтанол с участием соответствующего алкена при 40°C в течении 0.5-10 дней (Схема 8). Производные индолизино[8,7-*b*]индолов **14a-p** и пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндолов **15a-d** кристаллизовались из реакционной смеси с выходами 62–98%.

Схема 8



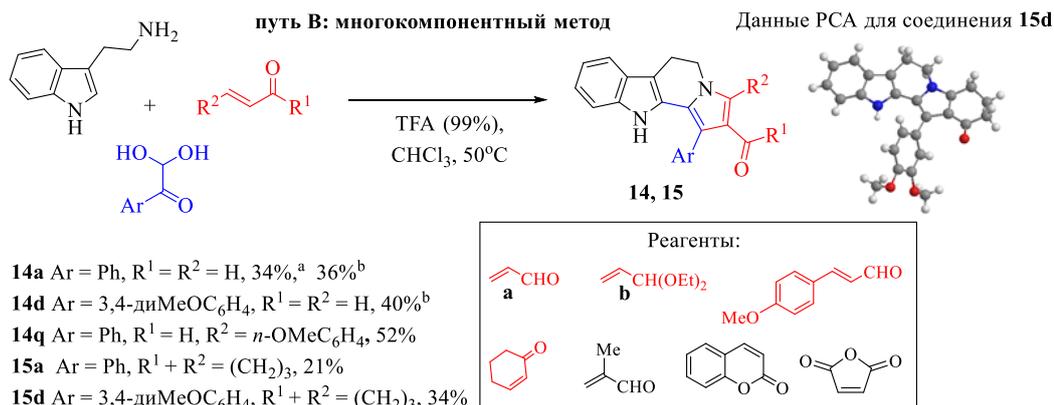
^aВыходы из реакции с выделением **6a-d**; ^bВыходы из реакции one-pot.

Второй подход был основан на методе one-pot (путь Б) и осуществлен для синтеза индолизино[8,7-*b*]индолов **14a,i,m,o** и **15a** (Схема 2.13). С помощью ТСХ фиксировалось завершение реакции триптамина с моногидратом арилглиоксала в хлороформе в присутствии 99% ТФУ (0.7 моль), далее растворитель заменяли на трифторэтанол и добавляли соответствующий алкен. Время конверсии осталось прежним, но производные

индолизино[8,7-*b*]индолов **14a,i,m,o** и **15a** очищали методом колоночной хроматографии, общий выход на 4 стадии составил 19-26%.

Метод, основанный на многокомпонентном синтезе 1-ароил-3,4-дигидро- β -карболинов из простых предшественников, был реализован в качестве третьего подхода (путь В) для синтеза индолизино[8,7-*b*]индолов **14** и пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндолов **15** в аналогичных условиях (Схема 9). Многокомпонентная реакция была осуществлена с участием триптамина, замещенных арилглиоксаль моногидратов и электронодефицитных алкенов. Выход целевых продуктов составил 21-52% на 4 стадии реакции.

Схема 9



Донорное электронное влияние индольного цикла на имино-кетонный фрагмент в 1-ароил-3,4-дигидро- β -карболинах **6a-d** позволяет проводить описываемые домино-реакции не только в мягких условиях, но и дает возможность применения метода one-pot и многокомпонентного на основе простых и доступных соединений, что безусловно в значительной степени упрощает проведение синтеза, экономит время, растворители и энергоресурсы. Эти факторы отличают трансформации 1-ароил-3,4-дигидро- β -карболинов **6a-d** от превращений ранее описанных классов.

2.2.5. Взаимодействие 4-ароилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов с электронодефицитными алкенами. Синтез дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов и индоло[2,1-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов.

Для синтеза 13-арил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов (ДПБД) **16**, **17**, по аналогии с превращениями 1-ароил-3,4-дигидро- β -карболинов **6**, были разработаны два подхода – двухкомпонентная реакция на основе трансформации 4-ароилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7** и многокомпонентная реакция из соответствующего амина. Двухкомпонентная домино-реакция проходит в течении 8 часов - 10 дней и приводит к образованию производных дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов **16a-d,f,g,i**, неописанных в научной литературе, и индоло[2,1-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов (ИПБД) **17a,c** (Таблица 1, путь А). Полученные ДПБД **16a-d,f,g,i** и ИПБД **17a,c** очищали методом колоночной хроматографии. Многокомпонентную реакцию проводили по методике, разработанной для карболинов (Таблица 1, путь Б). Выходы ДПБД **16a-j** и ИПБД **17a-c** определены на 4 стадии. Процесс реализуется в мягких условиях.

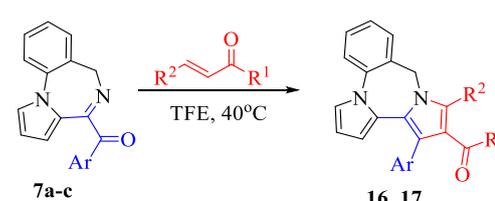
12-Ацетилдипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепины **16k-m** были синтезированы при микроволновом облучении, 150°C (Таблица 1, записи 11-13), так как с помощью двух

предыдущих методов соединение **16k** не удалось получить в индивидуальном виде (Таблица 1, запись 11).

Для ДПБ **16a** была проведена реакция с акролеином в трифторэтаноле, как и ожидалось превращение проходит с участием более нуклеофильного первоначального пиррольного цикла, получен 3-(3-оксопропил)-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепин **18** с выходом 89%.

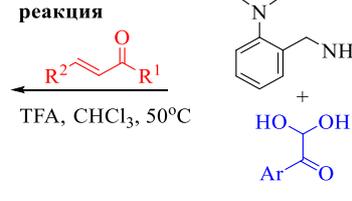
Таблица 1. Выходы дипирролобензодиазепинов **16** и индолопирролобензодиазепинов **17**.

путь А: двухкомпонентный метод



7a-c → 16, 17

путь Б: многокомпонентная реакция



→ 16, 17

Данные PCA для соединения **17a**



№	Ar	R ¹	R ²	Продукт	Выход (А), %	Выход (Б), %
1	Ph	H	H	16a	82; ^a 70 ^b	51; ^a 54 ^b
2	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	H	H	16b	76 ^b	51; ^a 32 ^b
3	3,4-диOMeC ₆ H ₃	H	H	16c	80; ^a 84 ^b	42; ^a 40 ^b
4	Ph	H	Me	16d	64	45
5	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	H	Me	16e	-	32
6	3,4-диOMeC ₆ H ₃	H	Me	16f	73	35
7	Ph	H	Ph	16g	70	28
8	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	H	Ph	16h	-	33
9	3,4-диOMeC ₆ H ₃	H	Ph	16i	76	36
10	Ph	H	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	16j	-	48
11	Ph	Me	H	16k	- ^c ; 78 ^d	- ^c
12	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	Me	H	16l	84 ^d	-
13	3,4-диOMeC ₆ H ₃	Me	H	16m	86 ^d	-
14	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂		17a	57	29
15	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂		17b	-	33
16	3,4-диOMeC ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂		17c	84	39

^a Выходы из реакции с акролеином. ^b Выходы из реакции с диэтилацеталем акролеина. ^c Продукт зафиксирован, но не был выделен в чистом виде. ^d Выход из реакции с МВК в условиях MW, 150°C

Мы полагаем, что двухкомпонентное превращение 4-ароилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7** с участием электронодефицитных алкенов происходит в соответствии с химизмом, представленным на схеме 4. Как и для карболинов существует возможность многокомпонентного, атомо-экономичного подхода в синтезе 9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов **16** и индоло[2,1-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **17**. Наличие неплоского диазепинового цикла не мешает успешному протеканию трансформаций в двухкомпонентном процессе. В условиях многокомпонентного подхода формирование сложного тетрациклического фрагмента происходит легко и с минимальным количеством побочных процессов для большинства превращений.

2.2.6. Трансформации каскадного типа

С целью расширения объектов исследования нами было изучено поведение в качестве реагентов таких электронодефицитных алкенов, как *n*-нитрофенилакрилат, диэтилмалеат, малеиновый ангидрид, *N*-метилмалеимид, а также кумарин, которые ранее

не использовались в описываемых реакциях на примере 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов. Мы предполагали, что возможны вторичные превращения функциональных групп реагентов в протонных растворителях и в условиях микроволнового облучения.

На первом этапе были изучены трансформации для наиболее реакционноспособных субстратов - 4-ароил-5,6-дигидротieno[3,2-с]пиридинов **5b,c**, 1-ароил-3,4-дигидро- β -карболинов **6a-d** и 4-ароилпирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепинов **7a-c** в спиртах (этанол, трифторэтанол, гексафторизопропанол) и в ацетонитриле.

При проведении реакции 4-ароилтиено[3,2-с]пиридинов **5b,c** с *n*-нитрофенилакрилатом и малеиновым ангидридом в трифторэтаноле и гексафторизопропанол процесс образования ожидаемых тиено[2,3-*g*]индолизинов сопровождается переэтерификацией с участием молекулы спирта. В результате были получены тиено[2,3-*g*]индолизины **19a-d**, имеющие сложноэфирную группу в положении С-8 со средними выходами (Таблица 2, записи 1-6). Замена растворителя на ацетонитрил или этанол в условиях микроволнового облучения приводит к образованию тиеноиндолизинов **20**, не имеющих заместителей в положениях 2,3 вследствие процесса декарбоксилирования, а также наблюдается образование продукта ароматизации исходного тиенопиридина – соединение **5'**. Стоит отметить, что в реакциях тиенопиридина **5c** с малеиновым ангидридом в ацетонитриле в условиях микроволнового излучения при 150°C удалось зафиксировать образование смеси 7- и 8-тиеноиндолизинкарбоновых кислот **21a,b** с выходом 41%, что подтверждает наличие гидролиза в процессе трансформации.

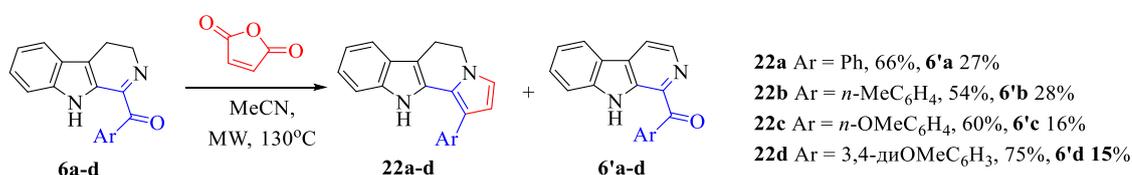
Таблица 2. Выходы тиено[2,3-*g*]индолизинов **19,20**.

R ¹	R ²	Реагент	Условия	Продукт(ы)	Выход 19 (20) , %	Выход 5' , %	
1	Me	CH ₂ CF ₃	I	ТФЭ	19a	79	-
2	OMe	CH ₂ CF ₃	I	ТФЭ	19b	72	-
3	Me	CH ₂ CF ₃	II	ТФЭ	19a	73	-
4	OMe	CH ₂ CF ₃	II	ТФЭ	19b	69	-
5	Me	CH(CF ₃) ₂	I	ГФИП	19c	25	-
6	OMe	CH(CF ₃) ₂	II	ГФИП	19d	70	-
7	Me	-	I	EtOH, 140°C	20a	28	-
8	OMe	-	II	EtOH, 150°C	20b, 5'c	27	25
9	Me	-	I	MeCN, 150°C	20a, 5'b	49	15
10	OMe	-	I	MeCN, 150°C	20b, 5'c	45	10
11	Me	-	II	MeCN, 150°C	20a, 5'b	44	13
12	OMe	-	II	MeCN, 150°C	20b, 5'c	35	10
13	OMe	-	III	MeCN, 150°C	5'c	-	34
14	OMe	-	IV	ТФЭ, 150°C	5'c	-	64
15	OMe	-	V	ТФЭ, 150°C	5'c	-	56

Можно предположить, что механизм проведенных превращений аналогичен описанному ранее (схема 3). Не останавливаясь на стадии аннелирования пиррольного цикла, процесс сопровождается вторичной трансформацией функциональных групп с участием растворителя или образующейся воды. Эти превращения можно отнести к каскадным или трехкомпонентным реакциям при участии трифторэтанола. Проведение превращений с диэтилмалеатом, малеиновым ангидридом, *N*-метилмалеимидом, а также кумарином в описанных условиях не приводит к образованию продуктов реакции, поэтому в дальнейшем эти реагенты не использовались.

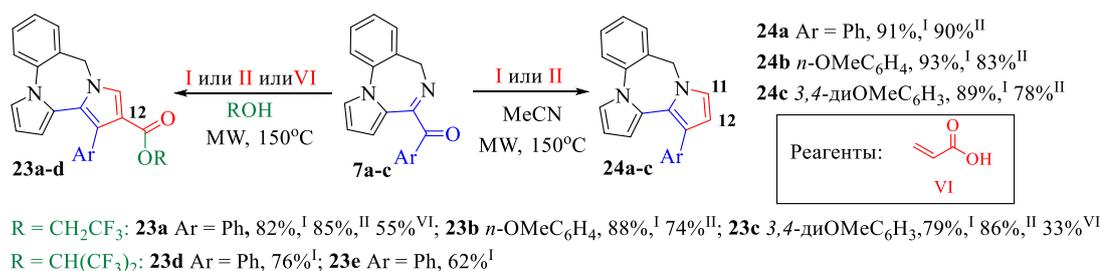
В реакции 1-ароил-3,4-дигидро- β -карболинов **6a-d** с малеиновым ангидридом при 130°C и микроволновой активации ацетонитрила (Схема 10) были получены производные индолизино[8,7-*b*]индолов **22a-d**, близкие по строению с алкалоидами *хармицин* и *пегахармалин* Б, с выходами 54–75%. Превращение сопровождается побочным процессом окислительного дегидрирования и образования соединений **6'a-d**.

Схема 10



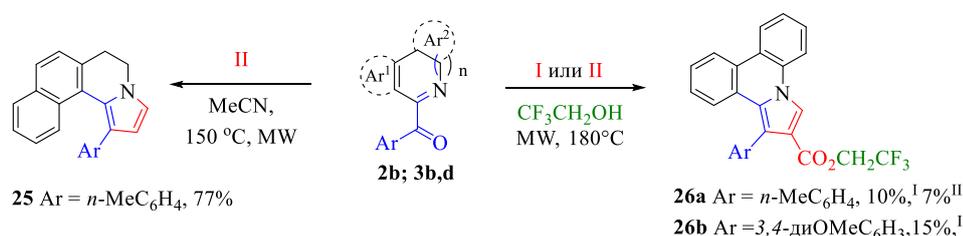
Реакции пирролобензодиазепинов **7a-c** с малеиновым ангидридом, *n*-нитрофенилакрилатом и акриловой кислотой проводили при 150°C и микроволновой активации в трифторэтаноле, гексафторизопропанол и ацетонитриле (Схема 11). В реакциях с участием фторированных спиртов образуются дипирролобензодиазепины **23a-d** со сложноэфирной группой в положении С-12. Превращение в ацетонитриле завершается синтезом соединений **24a-c** без заместителей в положениях С-12,13.

Схема 11



В рамках изученного превращения из бензо[*h*]изохинолина **2b**, 6-ароилзамещенных фенантридинов **3b,d** были получены бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин **25** и пирроло[1,2-*f*]фенантридины **26a,b**, которые являются, как и ожидалось, результатом реакций перэтерификации и декарбоксилирования. (Схема 12).

Схема 12

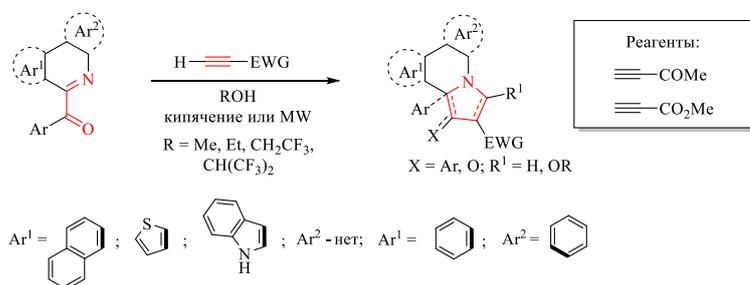


Систематическое изучение домино-реакций ароилзамещенных гетероциклических соединений с электронодефицитными алкенами позволило установить, что условия превращений и варианты проведения синтезов (двухкомпонентный, one-pot, многокомпонентный) зависят от природы циклического фрагмента, находящегося в сопряжении с имино-кетонной группой. Наличие конденсированных бензольных ядер негативно влияет на ход реакции и приводит к снижению реакционной способности 1-ароилбензо[*h*]изохинолинов **2** и 6-ароилфенантридинов **3**. Циклические фрагменты донорного типа (тиенильный, пиррольный) в 4-ароилтиенопиридинах **5**, 1-ароилкарболинах **6** и 4-ароилпирролобензодиазепинах **7** благотворно влияют на ход трансформации, позволяя использовать мягкие условия и расширяя круг реагентов. Для пиррол-содержащих исходных соединений становятся доступными методы one-pot и многокомпонентный, атомо-экономичный синтез из простых предшественников.

2.3. Трансформации ароилзамещенных гетероциклических соединений с электронодефицитными терминальными алкинами в спиртах.

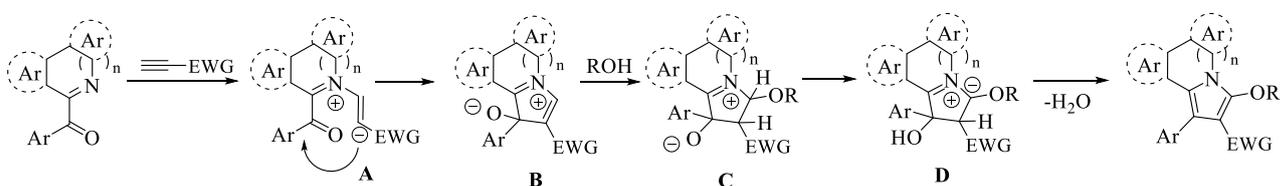
Домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов **2a-d**, 6-ароилфенантридинов **3a-d**, 4-ароил-6,7-дигидротиено[3,2-*c*]пиридинов **5a-d**, 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболинов **6a-d** и 4-ароил-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7a-c** изучены на примере превращений с участием терминальных алкинов, содержащих электронодефицитные группы - метилпропиолата и ацетилацетилен (Схема 13). В качестве третьей компоненты использованы различные спирты.

Схема 13



Было показано, что превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и терминальных алкинов (метилпропиолат, ацетилацетилен) в присутствии спиртов относятся к трехкомпонентным домино-реакциям. Согласно приведенной схеме, трансформация имино-кетонного фрагмента с участием электронодефицитных алкинов в спиртовой среде начинается с последовательного образования интермедиатов **A** и **B**. Далее следует, предположительно, ключевая стадия присоединения спирта и генерация интермедиата **C**. После переноса протона (интермедиат **D**) и дегидратации образуется пиррольный цикл, содержащий алкокси-группу в положении 3 (Схема 14).

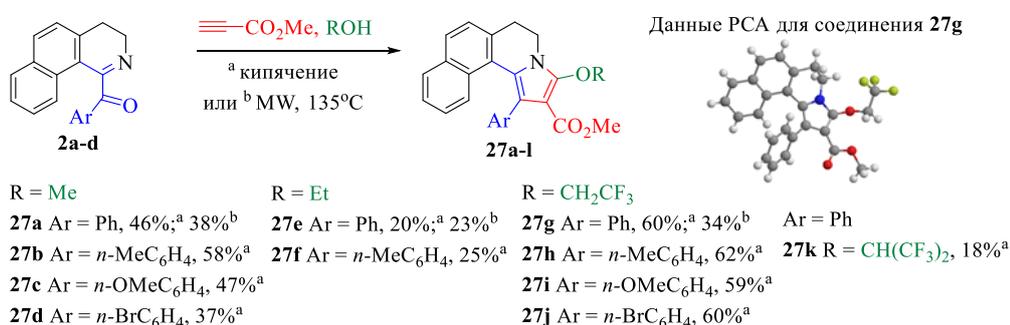
Схема 14



Одной из задач данного исследования стало изучение влияния конденсированного фрагмента на реакционную способность имино-кетонной группировки гетероциклических соединений в рамках превращения, описанного на схеме 13.

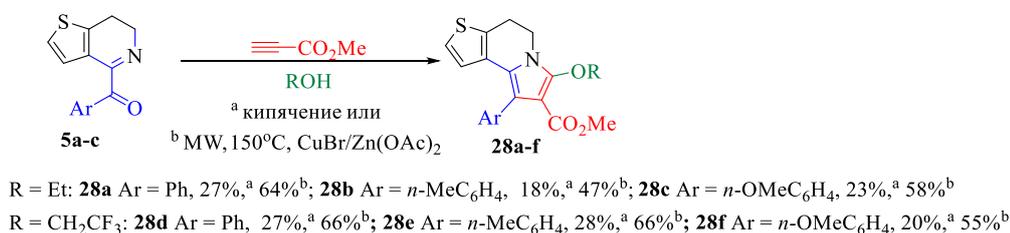
Изучение трехкомпонентных домино-реакций на примере 1-ароилбензо[*h*]изохинолинов **2a–d** с участием метилпропиолата было проведено в различных спиртах. Установлено, что в трансформациях образуются ожидаемые 3-алкоксибензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **27a–l** с низкими и умеренными выходами. Реакции проводили при кипячении в течение 5–10 дней, либо в условиях микроволнового облучения при 135 °С в течение 2–3 часов (Схема 15). Для соединения **2a** были проведены реакции с метилпропиолатом в гексафторизопропаноле и трихлорэтаноле, выходы бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **27k** оказались очень низкими, и в дальнейших исследованиях эти спирты не использовались.

Схема 15



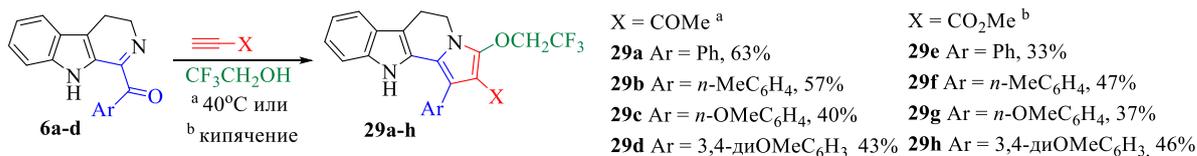
Трансформации 4-ароилтиенопиридинов **5a–c** с участием метилпропиолата в спиртах при кипячении приводят к синтезу ожидаемых тиено[2,3-*g*]индолизин-8-карбоксилатов **28a–f** (Схема 16, выходы а), являющихся результатом трехкомпонентной домино-реакции с низкими выходами 18–28%. После оптимизации условий для реакций тиенопиридинов **5a–c** была применена каталитическая система CuBr/Zn(OAc)₂ в условиях микроволнового облучения для синтеза соединений **28a–f** (Схема 16, выходы б), что позволило увеличить выход целевых продуктов в два раза.

Схема 16



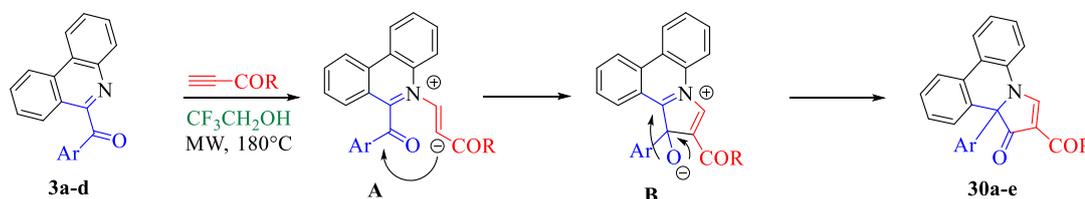
Трехкомпонентные превращения 1-ароил-β-карболинов **6a–d** с метилпропиолатом и с ацетилацетиленом были проведены с учетом полученных ранее результатов только в трифторэтаноле. Показано, что ожидаемые индоло[8,7-*b*]индолизины **29a–h** образуются со средними выходами. При этом реакции с ацетилацетиленом проходили в очень мягких условиях при 40 °С, с метилпропиолатом – только при кипячении (Схема 17).

Схема 17



Изучение домино-реакций 6-ароилфенантридинов **3a-d** с участием метилпропиолата и ацетилацетилену в трифторэтанолу показало, трансформация протекает как двухкомпонентное превращение, без участия спирта, при этом происходит скелетная перегруппировка с миграцией арильного фрагмента в положение 12b, в результате чего образуются пирроло[1,2-*f*]фенантридины **30a-e** с хорошими выходами (Схема 18). С учетом длительного протекания реакции в микроволновой печи были проведены превращения, преимущественно, с ацетилацетиленом, как более активным реагентом.

Схема 18



R = Me: **30a** Ar = Ph, 66%; **30b** Ar = *n*-MeC₆H₄, 76%; **30c** Ar = *n*-OMeC₆H₄, 68%; **30d** Ar = 3,4-диOMeC₆H₃, 79%
 R = OMe: **30e** Ar = 3,4-диOMeC₆H₃, 48%

Домино-реакция 6-ароилфенантридинов **3a-d** происходит частично в соответствии с химизмом, предложенным на схеме 18. Первые 2 стадии аналогичны ранее описанным, но после генерации интермедиата **B** процесс завершается переносом арильной группы в положение 12b и образованием кросс-сопряженной пятичленной системы. По всей видимости, наличие полностью ароматического углеводородного скелета 6-ароилфенантридинов в значительной степени влияет на ход данного превращения. Образование характерного пятичленного фрагмента в полученных пирроло[1,2-*f*]фенантридинах **30a-e** наблюдалось ранее в трансформациях 2-ароилпиридинов и 1-ароилизохинолинов с ацетилацетиленом и метилпропиолатом в ацетонитриле.

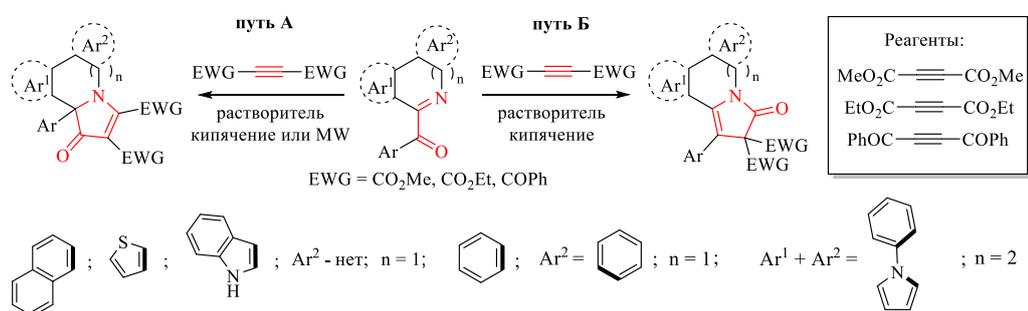
Таким образом, были проверены возможности превращений гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, в трехкомпонентных домино-реакциях с участием терминальных электронодефицитных алкинов в спиртах. Установлено, что в трансформациях 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов, 4-ароил-6,7-дигидротиено[3,2-*c*]пиридинов и 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*-β-карболинов происходит ожидаемый трехкомпонентный процесс, в результате были получены производные, имеющие алкокси- и сложноэфирную (ацетильную) группы в пиррольном цикле. Взаимодействие 6-ароилфенантридинов с терминальными алкинами в трифторэтанолу протекает как двухкомпонентное превращение, сопровождающееся перегруппировкой.

2.4. Взаимодействие гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с интернальными электронодефицитными алкинами.

Другим направлением превращений гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, является реакция с интернальными алкинами такими, как диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД) и диэтилацетилендикарбоксилат (ДЭАД) и

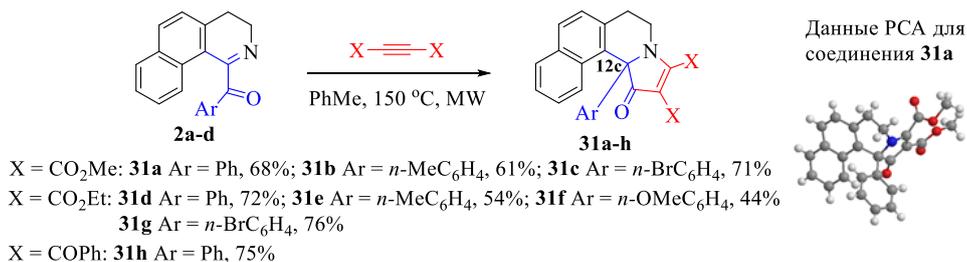
добензоилацетилен (ДБА) (Схема 19). Ранее было показано, что в домино-реакциях 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с интернальными алкинами при кипячении в толуоле образуются пирролоизохинолины, являющиеся результатом скелетной перегруппировки с переносом арильной группы и с *вициальным* (*виц*) расположением электронодефицитных групп (аналогично пути А на схеме 19). В процессе исследования трансформаций изучаемых рядов соединений нами были обнаружены новые варианты протекания превращений, например, образование пятичленного фрагмента с геминальным (*гем*) расположением электроноакцепторных групп реагента и наличием лактамной группировки, что уже отражено на схеме 19. В задачи данного исследования входило выяснение влияния конденсированного цикла на превращение по схеме 19 (**путь А** – синтез *виц*-производного и **путь Б** – синтез *гем*-производного), а также подбор реагентов и оптимизация условий синтеза.

Схема 19



Взаимодействие 1-ароилбензо[*h*]изохинолинов **2a–d** с интернальными алкинами проводили в толуоле при температуре 150°C и микроволновой активации (Схема 20). С умеренными выходами были получены ожидаемые бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **31a–h** (*виц*) с арильной группой в положении 12с и кросс-сопряженной системой. Время реакции с ДМАД и ДБА была меньше, чем для превращения с ДЭАД.

Схема 20



При проведении реакций 6-ароилфенантридинов **3b,d** с ДМАД в толуоле при микроволновой активации, варьировании температуры от 150 до 200°C и выдерживании в течение более 3 часов превращение не наблюдалось.

Домино-реакции 4-ароил-6,7-дигидротииено[3,2-*c*]пиридинов **5a–c** с ДМАД и ДЭАД в кипящем толуоле неожиданно привели к образованию 9-арил-4,5-дигидротииено[2,3-*g*]индолизинов **32a–f** (*гем*) с геминальным расположением сложноэфирных групп и наличием лактамного фрагмента в пиррольном цикле (Схема 21) с выходами 44-70%. Превращение сопровождалось осмолением, продуктов, аналогичных соединениям **31** (*виц*), в реакционных массах обнаружить не удалось.

Схема 21

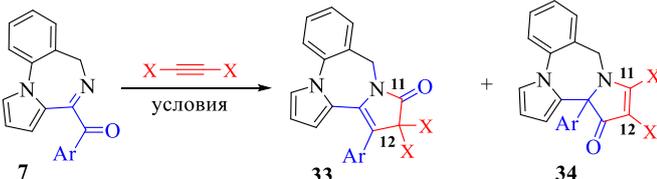
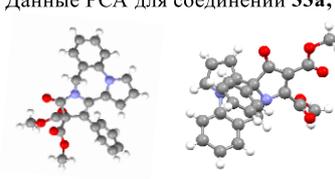


При взаимодействии 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*-β-карболинов **6** и 4-ароил-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7** в толуоле в различных условиях наблюдалось образование смесей продуктов, аналогичных по строению соединениям **31** (*виц*) и **32** (*гем*). В дальнейшем выяснилось, что направление и селективность трансформации зависит от природы растворителя и условий превращения.

Показано, что в реакциях пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7** в ацетонитриле при 25°C с ДМАД получены, преимущественно, дипирролобензодиазепины **33a-d** (*гем*) при наличии небольших количеств соединений **34a-d** (*виц*). При этом в реакциях с ДЭАД конкуренция в образовании ДПБД **33d-f** (*гем*) и **34d-f** (*виц*) проявлялась в большей степени. В трансформациях с ДБА выделены только соединения **33g-i** (*гем*).

Для снижения степени конкуренции в превращении с ДЭАД были найдены условия – диоксан, 40°C, в которых диэтил-ДПБД **33d-f** (*гем*) были выделены с отличными выходами. Для того, чтобы получить, преимущественно, ДПБД **34** (*виц*), были использованы: ацетонитрил, микроволновое облучение, 150°C. В результате при взаимодействии пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **7a-c** с АДКЭ и ДЭАД с хорошими выходами синтезированы соединения **34a-f** (*виц*) (Таблица 3, записи 13-18). В трансформации с ДБА в этих условиях выделены, по-прежнему, соединения **33g,h** (*гем*), их строение совпадает с ранее полученными данными из реакции в диоксане (Таблица 3, записи 19-20, 10-11).

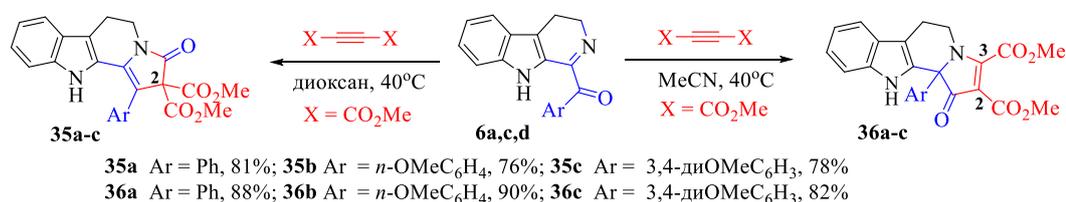
Таблица 3. Выходы соединений **33**, **34**.

		Данные PCA для соединений 33a ; 34a				
						
	Ar	Условия	X	Продукты	Выход 33 (<i>гем</i>), %	Выход 34 (<i>виц</i>), %
1	Ph	MeCN, 25°C	CO ₂ Me	33a , 34a	80	8
2	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	MeCN, 25°C		33b , 34b	69	5
3	3,4-диOMeC ₆ H ₃	MeCN, 25°C		33c , 34c	77	11
4	Ph	MeCN, 25°C		33d , 34d	55	32
5	Ph	диоксан, 40°C		33d	87	-
6	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	MeCN, 25°C	CO ₂ Et	33e , 34e	49	21
7	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	диоксан, 40°C		33e	90	-
8	3,4-диOMeC ₆ H ₃	MeCN, 25°C		33f , 34f	45	20
9	3,4-диOMeC ₆ H ₃	диоксан, 40°C		33f	84	-
10	Ph	MeCN, 25°C	COPh	33g	78	-
11	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	MeCN, 25°C		33h	76	-
12	3,4-диOMeC ₆ H ₃	MeCN, 25°C		33i	57	-

13	Ph	MeCN, MW, 150°C		34a	-	88
14	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	MeCN, MW, 150°C	CO ₂ Me	34b	-	72
15	3,4-диOMeC ₆ H ₃	MeCN, MW, 150°C		34c	-	68
16	Ph	MeCN, MW, 150°C		34d	-	76
17	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	MeCN, MW, 150°C	CO ₂ Et	34e	-	71
18	3,4-диOMeC ₆ H ₃	MeCN, MW, 150°C		34f	-	90
19	Ph	MeCN, MW, 150°C		33g	71	-
20	<i>n</i> -OMeC ₆ H ₄	MeCN, MW, 150°C	CO ₂ Ph	33h	75	-

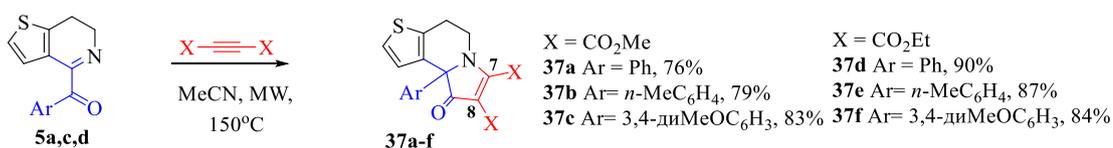
С учетом полученных результатов для 4,9-дигидро-3*H*-β-карболинов **6a,c,d** были найдены условия для селективного протекания реакций: так, при 40°C в диоксане отмечено образование соединений **35a-c** (*гем*) (Схема 22). В ацетонитриле при 40°C образуются индолизиноиндолы **36a-c** (*виц*). В отличие от реакции пирролобензодиазепина **7a** с ДМАД (запись 5), в этих же условиях не было зафиксировано образования продукта *геминального* типа **35**.

Схема 22



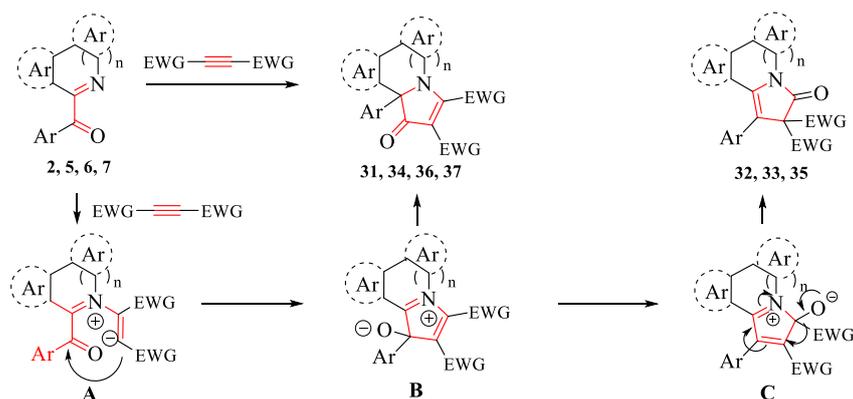
Условия, найденные для трансформаций производных пирролодiazепинов (ацетонитрил, микроволновое облучение, 150°C), были применены для трансформаций тиенопиридинов в синтезе тиено[2,3-*g*]индолизинов **37a-f** (*виц*), которые были получены с отличными выходами (Схема 23).

Схема 23



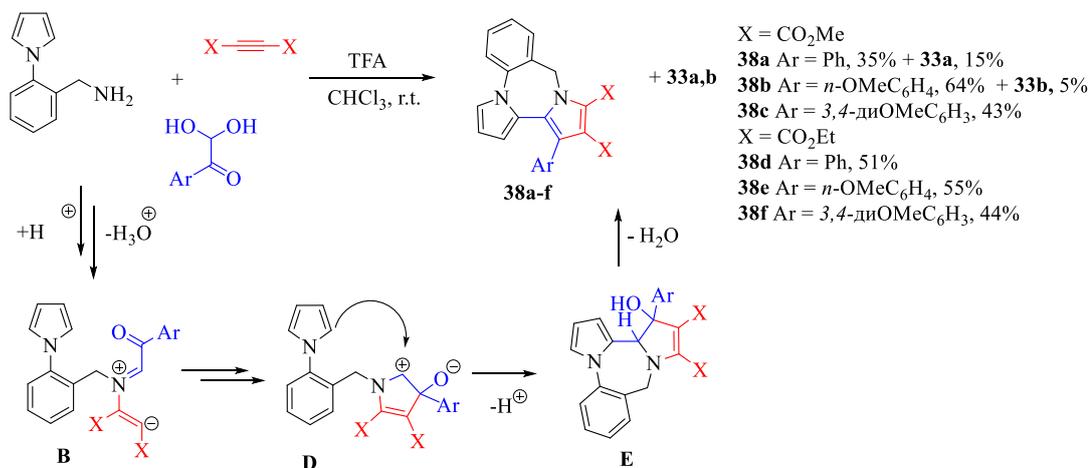
Мы предполагаем, что реакция, как и ранее, начинается с этапа образования цвиттер-ионов **A**, **B** (Схема 24). Затем следуют, перегруппировки, в которых образуются либо *геминальный*, либо *вицинальный* тип продуктов реакции.

Схема 24



Далее нами был осуществлен многокомпонентный синтез дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов **38** из 1-(2-аминометилфенил)пиррола, моногидратов замещенных арилглиокселей и ДМАД и ДЭАД в хлороформе при комнатной температуре в присутствии 99% трифторуксусной кислоты. Неожиданно в этих условиях были получены, преимущественно, дипирролобензодиазепины **38a-f** (*виц'*), имеющие ароматический пиррольный фрагмент с арильной группой в положении 1 и с *вициальным* расположением сложноэфирных групп (положения 2 и 3) (Схема 25). Образование соединений **38a,b** (*виц'*) сопровождалось появлением в реакции ДПБД **33a,b** (*гем*) с выходами 15 и 5%, соответственно. Возможный химизм многокомпонентной реакции представлен на схеме 25.

Схема 25



Таким образом, в процессе исследования были найдены условия для направленного получения двух различных типов продуктов (*геминального* и *вициального*) в реакциях гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с интернальными алкинами. Кроме этого, представлена многокомпонентная, атомо-экономичная реакция синтеза производных дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов исходя из арилглиоксаль моногидратов, амина и интернальных алкинов, которая приводит к синтезу третьего типа (*виц'*) производных дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов **38**.

2.5. Результаты первичного биоскрининга полученных соединений

С целью поиска практического применения полученных соединений проведен их первичный биологический скрининг. Первые испытания на цитотоксичность, антибактериальную и фунгицидную активности были сделаны для бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **8a,d,10a,b,27c,g,h,j,31c**, тиено[2,3-*g*]индолизинов **12a,b,e,j,29b,32a,c,e**, пирроло[1,2-*f*]фенантридинов **11b,g**, индолизино[8,7-*b*]индолов **14d,l,p,15d,22d**, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепина **16c**, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов **16a,c,d,f,i,17a** (Таблицы 4,5) на культурах клеток опухолей человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома) и HeLa (аденокарцинома шейки матки), Hep G2 (линия клеток печени), KB (сублиния клеточной линии HeLa) в совместной работе с Институтом физиологически активных веществ Российской академии наук, с Ярославским государственным педагогическим университетом им. К. Д. Ушинского и с Вьетнамской академией наук и технологий (ВАНТ), а также Вьетнамским национальным университетом (ВНУ). Показано,

что бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **8d**, **10a,b**, тиено[2,3-*g*]индолизины **12a,b,e,i** и дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепин **16c** проявляют цитотоксическую активность, в частности, результаты полученные для соединений **10a,b** соизмеримы с результатами для алкалоида *Camptothecin*. Соединение **10a** оказывается действенным против золотистого стафилококка, сенной палочки, лактобактерий грудного молока. Тиено[2,3-*g*]индолизин **12b** обладает антибактериальным и фунгицидным действиями в отношении сенной палочки и грибка *Candida albicans*, соответственно. Дипирролобензодиазепин **16d** проявило значительную активность против золотистого стафилококка и грибка *Candida albicans*. Таким образом, полученные соединения могут быть рассмотрены как перспективные объекты для дальнейшего изучения. Полученные результаты являются лишь началом для тщательного изучения биологической активности синтезированных рядов соединений. На данном этапе продолжается сотрудничество с ВАНТ и ВНУ, а также ведутся исследования совместно с медицинским факультетом РУДН им. П. Лумумбы по изучению аминок производных на основе дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов.

Таблица 4. Ингибирующая активность *in vitro* наиболее активных из изученных соединений в отношении роста опухолевых клеток.

№	IC ₅₀ (μM)					
	RD	HCT116	HeLa	A549	KB	Hep G2
8d	61.31±3.28	59.37±2.29	37.85±1.67	87.46±8.09	14.6±0.28	13.9±0.26
10a	9.65±0.19	16.88±1.06	14.86±0.44	35.75±1.34	3.38±0.03	4.15±0.08
10b	13.68±0.19	20.73±0.49	18.14±2.48	23.11±1.30	-	-
12a	-	-	-	-	18.66±0.35	19.20±0.42
12b	-	-	-	-	17.17±0.35	11.91±0.25
12e	94.14±6.28	361.16±13.57	64.69±0.64	-	16.94±0.33	12.52±0.26
12i	201.97±7.16	66.71±2.62	64.19±0.71	-	14.80±0.38	>128
16c	23.70±0.58	22.90±3.77	32.90±2.68	127.28±4.24	-	-
16d	-	-	-	-	-	-
Camptothecin	16.00±0.22	12.34±0.50	0.33±0.07	-	-	-
Daunorubicin	0.63±0.03	0.12±0.00	0.38±0.01	1.44±0.31	-	-
Doxorubicin	0.29±0.02	0.14±0.01	0.89±0.01	-	-	-
Ellipticine	-	-	-	-	0.23±0.02	0.30±0.02

Таблица 5. Результаты исследования антибактериального и фунгицидного действия для наиболее активных из изученных соединений.

№	IC ₅₀ (μM)			
	Gram (+)	Gram (-)		Fungi
	<i>S. aureus</i>	<i>Bac. subtilis</i>	<i>L. fermentum</i>	<i>Candida albicans</i>
10a	<4	8.78±0.72	11.27±0.06	133.0±4.24
12b	>256	33.05±2.34	>256	49.16±1.27
16d	8	-	-	8

Выводы

1. Изучены подходы к синтезу исходных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, получены 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолины **2**, 6-ароилфенантридины **3**, 4-ароил-6,7-дигидротieno[3,2-*c*]пиридины **5**, 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболины **6** и 4-ароил-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепины **7**.
2. Впервые систематически исследованы домино-реакции гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами, терминальными и интернальными электронодефицитными алкинами. Проведена оптимизация синтезов.
 - 2.1. Установлено, что домино-реакции большинства изученных гетероциклических соединений с электронодефицитными алкенами проходят в трифторэтаноле в условиях микроволнового облучения. Исключение составляют 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболины **6**, для которых достаточно проведения реакции при нагревании.
 - 2.2. Показано, что превращения с такими электронодефицитными алкенами, как малеиновый ангидрид и *n*-нитрофенилакрилат в различных спиртах и ацетонитриле приводит к каскаду превращений, включающих в себя этерификацию, переэтерификацию, гидролиз и декарбоксилирование. В результате появляется возможность синтеза в один этап конденсированных пирролсодержащих соединений, имеющих фторированные сложноэфирные группы, а также соединений, сходных по строению с природными алкалоидами.
 - 2.3. Домино-реакции гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с терминальными алкинами в спиртах для производных бензо[*h*]изохинолинов, β -карболинов, тieno[3,2-*c*]пиридинов являются трехкомпонентными. Для успешных трансформаций тieno[3,2-*c*]пиридинов необходимо наличие каталитической системы и микроволновое облучение. Домино-реакции 6-ароилфенантридинов протекают как двухкомпонентные, и сопровождаются скелетной перегруппировкой.
 - 2.4. Трансформации с участием интернальных электронодефицитных алкинов протекают по нескольким направлениям и являются результатом различных перегруппировок. Подобраны условия для направленного синтеза соответствующих продуктов превращений для большинства исходных соединений.
3. Впервые на примере синтеза производных индолизино[8,7-*b*]индолов и дипирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов показана возможность мультикомпонентного, атомо-экономичного синтеза сложных гетероциклических каркасов, исходя из аминов, арилглиоксаль моногидратов и электронодефицитных алкенов или интернальных алкинов.
4. Проведен первичный биоскрининг для ряда синтезированных соединений на наличие цитотоксической, антибактериальной и фунгицидной активности. Показано, что бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **8d**, **10a,b**, тieno[2,3-*g*]индолизины **12a,b,e,i** и дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепин **16c** проявляют цитотоксическую активность, в частности, результаты полученные для соединений **10a,b** соизмеримы с результатами для алкалоида *Camptothecin*. Кроме этого, некоторые соединения оказываются действенными против золотистого стафилококка (например, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепин **16d**), сенной палочки, лактобактерий грудного молока и грибка *Candida albicans*.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. A. A. Ershova, A. D. Zinoveva, T. N. Borisova, A. A. Titov, A. V. Varlamov, L. G. Voskressensky, T. A. Le. New approaches to the synthesis of benzo[*h*]pyrroloisoquinoline derivatives. // *Tetrahedron letters*. –2019. –V.60. –N.48. –P. 151264. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151264>
2. A.D. Zinoveva, T.N. Borisova, P.A. Politova, A.A. Titov, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky, V.T. Nguyen, T.A. Le. Facile Synthesis and Biological Evaluation of New Thieno[2,3-*g*]indolizine Derivatives. // *ChemistrySelect*. –2020. –V.5. –N.35. –P. 10821-10826. <https://doi.org/10.1002/slct.202002684>
3. A.D. Zinoveva, T.N. Borisova, A.A. Titov, V.V. Ilyushenkova, V.B. Rybakov, E.A. Sorokina, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Facile synthesis of indolizino[8,7-*b*]indole and pyrido[1,2-*a*:3,4-*b'*]diindole derivatives based on domino reactions of 1-*aroyl*-3,4-dihydro- β -carbolines. // *Synthetic Communications*. –2022. –V.52. –N.24. –P. 2311-2321. <https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2145903>
4. A.A. Nevskaya, A.D. Zinoveva, E.V. Van der Eycken, L.G. Voskressensky. Synthetic strategies for the construction of indolizines and indolizine-fused compounds: thienoindolizines and indolizinoindoles // *Asian Journal of Organic Chemistry*. –2024. –V. 12. –N.10. –P. e202300359. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300359>
5. A.D. Zinoveva, T.N. Borisova, V.A. Podchufarova, A.P. Novikov, A.A. Romanycheva, A.A. Shetnev, A.A. Titov, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Synthesis Of Dipyrrolobenzo[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]diazepine Scaffold *Via* Three-Component Reaction. // *Asian Journal of Organic Chemistry*. –2024. –V. 13. –N.5. –P. e202400010. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400010>
6. А.Д. Зиновьева, Т.Н. Борисова, А.В. Варламов, Л.Г. Воскресенский. Способ получения производных пирроло[1,2-*f*]фенантридинов. // Патент РФ № 2801821, дата регистрации 16 августа 2023 г.
7. Т.Н. Борисова, М.Д.Матвеева, А.А. Невская, А.Р. Мифтяхова, А.Д. Зиновьева, А.В. Варламов, Л.Г. Воскресенский. Domino-реакции гетероциклов, содержащих иминокетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов. // Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». // Сборник тезисов и докладов, УФУ, Екатеринбург, 2020, с.83-85.
8. А.Д. Зиновьева, П.А. Политова. Синтез производных тиено[2,3-*g*]индолизинов. // Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». // Сборник тезисов и докладов, УФУ, Екатеринбург, 2020, с.117-118.
9. А.Д. Зиновьева, П.А. Политова. Синтез производных тиено[2,3-*g*]индолизинов. // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2020». // Сборник материалов конференции, МГУ, Москва, 2020, с.102.
10. A.D. Zinoveva, T.N. Borisova, A.V. Varlamov. Novel approaches to the synthesis of indolizino[8,7-*b*]indole and pyrido[1,2-*a*:3,4-*b'*]diindole derivatives. // The sixth international scientific conference «Advances in synthesis and complexing». // Сборник тезисов докладов, Москва, РУДН, 2022, с. 275.
11. А.Д. Зиновьева, Т.Н. Борисова. Новый подход к синтезу производных индоло[8,7-*b*]индолизинов и пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндолов. // VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале Техническая химия. От теории к практике. // Сборник тезисов, Пермь, Институт технической химии УрО РАН, 2022, стр. 165.

12. А.Д. Зиновьева, Т.Н. Борисова. Новый подход к синтезу производных 4-ароил-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов и 9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*]бензодиазепинов. // X Молодежная конференция ИОХ РАН. // Сборник тезисов, Москва, ИОХ РАН, 2023, с.74.
13. В.А. Подчуфарова, А.Д. Зиновьева, Т.Н. Борисова. Синтез производных пирроло-и дипирроло- бензодиазепинов. // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2023». // Сборник материалов конференции, МГУ, Москва, 2023, с.174.
14. А.Д. Зиновьева, Я.И. Гапоненко, Т.Н. Борисова. // Domino-реакции пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов с электронодефицитными алкинами. // Всероссийская научная школа-конференция: Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. // Сборник тезисов, МГУ, Московская область, Красновидово, 2024, с.123.
15. В.А. Подчуфарова, А.Д. Зиновьева. Прогнозирование *in silico* противогрибковой активности производного дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепина. // XIV Всероссийская научная конференция с международным участием Молодежного научного общества «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО». // Сборник тезисов, СПХФУ, Санкт-Петербург, 2024, с. 84-87.
16. A.D. Zinoveva, T.N. Borisova. // THE TRANSFORMATIONS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS IN REACTIONS WITH INTERNAL ALKYNES. TWO PATHWAYS. // XIII Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ 2024». // Сборник тезисов, СПбГУ, Петергоф, с.554.

Домино-реакции конденсированных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов

В рамках настоящей диссертационной работы были исследованы домино-реакции ароилзамещенных производных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами, терминальными и интернальными алкинами. Установлено, что в результате данного превращения происходит аннелирование пиррольного цикла с образованием производных бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, пирроло[1,2-*f*]фенантридинов, тиено[2,3-*g*]индолизинов, индолизино[8,7-*b*]индоллов, пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндоллов, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепинов и индоло[2,1-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов. Для синтеза производных индолизиноиндоллов и дипирролобензодиазепинов в реакциях с алкенами исследованы три варианта превращения: двухкомпонентная реакция, метод one-pot и многокомпонентный, атомо-экономичный синтез из простых предшественников (аминов и глиокселей). Показано, что взаимодействие гетероциклических соединений с имино-кетонной группой с терминальными алкинами в спиртах проходит как двухкомпонентная реакция только для производных фенантридинов, для остальных изученных классов соединений реализуется трехкомпонентное превращение с участием молекулы спирта. Направление превращений изученных классов соединений с участием интернальных алкинов зависит от условий проведения реакций, и может быть направлено на аннелирование трех различных вариантов пиррольного фрагмента. Первичные результаты биологического скрининга показали, что полученные гетероциклические соединения оказываются действенными против золотистого стафилококка, сенной палочки, лактобактерий грудного молока и грибка *Candida albicans*. Два производных бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолина проявляют цитотоксическую активность, соизмеримую с результатами для алкалоида *Camptothecin*.

Domino reactions of condensed heterocyclic compounds containing an imino-ketone fragment, involving electron-deficient alkenes and alkynes

Domino reactions of aryl-substituted derivatives of heterocyclic compounds containing an imino-ketone fragment with electron-deficient alkenes and terminal and internal alkynes has been developed. It was shown that as a result of this transformation, benzo[*h*]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, pyrrolo[1,2-*f*]phenanthridines, thieno[2,3-*g*]indolizines, indolizino[8,7-*b*]indoles, pyrido[1,2-*a*:3,4-*b'*]diindoles, dipyrrolo[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]benzodiazepines and indolo[2,1-*c*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepines can be obtained. It was found that indolizinoindoles and dipyrrolobenzodiazepine derivatives can be produced in reactions with alkenes by three methods: using a two-component reaction, a one-pot method, and a multicomponent synthesis. It was shown that the interaction of heterocyclic compounds with an imino-ketone group with terminal alkynes in alcohols occurs as a two-component reaction only for phenanthridine derivatives, and as a three-component transformation involving an alcohol molecule for the other studied classes. When carrying out interactions with internal alkynes, it was found that three transformation products can be formed under different conditions. Initial results of biological screening showed that some obtained heterocycle compounds were active against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacilli fermentum*, and *Candida albicans*. In addition, two benzo[*h*]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline derivatives exhibited cytotoxic activity comparable to that of the alkaloid *Camptothecin*.