

Обыденник Арина Юрьевна

Трансформации 1-R-1-этинил-2-метил(винил)тетрагидро- и дигидроизохинолинов.

**Получение конденсированных производных азецинов, азепинов, пиридинов и
пирролов**

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 имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель: **Варламов Алексей Васильевич**, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Официальные оппоненты: **Аксенов Николай Александрович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский Федеральный Университет»

Зык Николай Васильевич, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова

Измestьев Алексей Николаевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук

Ведущая организация: -

Защита диссертации состоится «4» марта 2025 г. в 17 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 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 исследования. [3,3]-Сигматропные перегруппировки, в том числе перегруппировка *N*-пропаргил-аза-Кляйзена, широко используются в органической химии для получения гетероциклических соединений, сходных по структуре с природными алкалоидами. С каждым годом растет количество соединений, содержащих в своём составе средние циклы и макроциклы, исследование которых представляет большой интерес. Примером могут служить стабильные при стандартных условиях гетероциклические аллены, синтез и свойства которых практически не изучены. Пирролобензазепины с различным сочленением бензазепинового и пиррольного циклов встречаются в ряде алкалоидов семейства *Fabaceae* и *Cephalotaxaceae*. Следовательно, разработка новых малостадийных и базирующихся на доступных исходных соединениях методов синтеза пирролобензазепинов, производные которых проявляют различную биологическую активность, является актуальной задачей синтетической органической химии.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы¹ и при поддержке грантов РФФИ № 18-73-10057 и № 22-13-00038.

Степень разработанности темы исследования.

На кафедре органической химии РУДН была открыта реакция синтеза бензазепинов с алленовым фрагментом на основе превращения 1-*R*-1-фенилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и терминальных электронодефицитных алкинов во фторсодержащих спиртах. Был изучен механизм реакции, показано, что направление трансформации зависит от типа растворителя, а также строения заместителя при С-1 гидрированного пиридинового фрагмента. Однако исследование такого рода реакций ограничилось использованием производных изохинолинов исключительно с фенилэтинильным радикалом. Представлялось интересным выяснить, как будут меняться направления трансформаций и строение продуктов при варьировании заместителей в этинильном фрагменте изохинолинов. Превращения же 1-*R*-1-этинилзамещенных тетра(ди)гидроизохинолинов с винильной группой у атома азота ранее не были изучены.

¹ В руководстве работы принимал участие доцент кафедры органической химии РУДН имени Патриса Лумумбы, к.х.н. Титов А.А.

Цели и задачи работы:

1. Разработать метод синтеза 1-R-1-перфторалкилэтинил-, 1-R-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-R-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов.
2. Изучить трансформации 1-R-1-перфторалкилэтинил- и 1-R-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов с терминальными электронодефицитными алкинами.
3. Исследовать превращения 1-R-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов под действием нуклеофилов. Установить влияние растворителей и заместителей в субстрате на направление трансформации.
4. Изучить реакции 1-R-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов во фторсодержащих спиртах.
5. Исследовать превращения 1-R-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов в присутствии солей меди (I).

Научная новизна работы. Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются оригинальными. Синтезированы новые по типу заместителей 1-R-1-метоксиметилэтинил- и 1-R-1-перфторалкилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолины и изучены их превращения при действии терминальных электронодефицитных алкинов в трифторэтаноле с образованием 6-метоксиметил- и 6-перфторалкилзамещенных бензазечинов с алленовым фрагментом. В мировой литературе отсутствует информация о получении такого рода стабильных бензоконденсированных гетероциклических систем. Нами показано, что 1-арил-1-метоксиметилэтинилизохинолины при действии метилпропиолата образуют смеси алленсодержащего 6-метоксиметилбензазечина с 6-метоксиметилиденбензазечином. Впервые продемонстрировано, что при нагревании в толуоле при 200 °С и микроволновом облучении из трифторметилзамещенных бензазечинов с алленовым фрагментом кроме циклопропа[*cd*]азуленов образуются трициклические кетоны.

Впервые синтезированы 1-R-1-этинил-2-винилзамещенные тетрагидроизохинолины и 1-диметоксибензил-1-этинил-2-винилдигидроизохинолин и изучены их превращения. Эти изохинолины в присутствии PPh_3 при 150 °С и микроволновом облучении образуют пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины, а в ацетонитриле пиридо[2,1-*a*]изохинолины. Незамещенный при С-1 изохинолин в этих условиях образует смесь пирролоизохинолинов, изомерных по положению метоксикарбонилметильного радикала в пиррольном цикле. В трифторэтаноле при 20 °С 1-R-1-этинил-2-

винилизохинолины превращаются в пиридо[2,1-*a*]изохинолины, а в гексафторизопропанол (ГФИП) при 20 °С образуют лактоны (фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины). Добавление 3-х эквивалентов ледяной уксусной кислоты увеличивает выход целевых лактонов. В смеси ГФИП и АсОН изохинолины с *n*-фтор- и *n*-метоксифенильными заместителями превращаются в 11-гидроксипирроло[2,1-*b*][3]бензазепины, а *n*-нитрофенилзамещенный изохинолин дает смесь пиридо[2,1-*a*]изохинолина (47%), 1-илиденпирроло[2,1-*a*]изохинолина (19%) и фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолина (13%). Впервые показано, что при действии цианида меди (I) в толуоле при 150 °С и микроволновом облучении 1-*R*-1-этинил-2-винилизохинолины превращаются в 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе исследована реакционная способность 1-*R*-1-перфторалкилэтинил-, 1-*R*-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-*R*-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов, изучено влияние различных условий на течение трансформаций. На основе полученных результатов разработаны новые и оригинальные методы синтеза алленсодержащих 6-метоксиметил- и 6-перфторалкилбензазепинов, фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, пиридо[2,1-*a*]изохинолинов, пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов и их 1*H*-аналогов. Для полученных метоксиметил- и перфторалкилбензазепинов с алленовым фрагментом была исследована ингибирующая активность в отношении ацетил- и бутирилхолинэстеразы, цитотоксическая активность, действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Предложенные синтетические подходы могут служить альтернативой получения биологически активных соединений и их аналогов, включая лекарственные препараты.

Методология и методы исследования. Для выполнения работы применялись современные физико-химические методы анализа, а также классические методы синтетической органической химии (ЯМР спектроскопия (в том числе 2D ЯМР), РСА, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК спектроскопия, элементный анализ и др.).

Положения, выносимые на защиту.

1. Трансформации 1-*R*-1-метоксиметил- и 1-*R*-1-перфторалкилэтинилизохинолинов с участием терминальных электронодефицитных алкинов.
2. Превращения 1-*R*-1-этинил-2-винилтетрагидро- и дигидроизохинолинов:
 - а) под действием нуклеофилов

б) во фторсодержащих растворителях

в) под действием CuCN

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертации, обоснованность её основных положений подтверждаются публикацией материалов в реферируемых международных изданиях, включённых в БД WoS и Scopus. Индивидуальность полученных продуктов и корректность их структур подтверждена комплексом спектральных и физико-химических данных, включающих ИК и ЯМР спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ.

Результаты настоящей работы были апробированы на 11 всероссийских и международных конференциях: Всероссийская научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь: проблемы, поиски, решения» (12-14 мая 2021 г., Новокузнецк, Россия); XIV International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on «Actual Problems of Chemistry» (25-26 мая 2021 г., Баку, Азербайджан); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (12-16 октября 2021 г., Сочи, Россия); VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS 2022) (18-22 апреля 2022 г., Ставрополь, Россия); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (16-19 мая 2022 г., Волгоград, Россия); The sixth international scientific conference «Advances in synthesis and complexing» (26-30 сентября 2022 г., Москва, Россия); XXXIII Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (24-27 апреля 2023 г., Екатеринбург, Россия); New Emerging Trends In Chemistry (NewTrendsChem-2023) (24-28 сентября 2023 г., Ереван, Армения); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2024» (12-26 апреля 2024 г., Москва, Россия); XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2024» (2-6 сентября 2024 г., Санкт-Петербург, Россия); VI Всероссийская конференция по органической химии (RCOC-2024) (23-27 сентября 2024 г., Москва, Россия).

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, реферируемых базами данных WoS и Scopus, и 12 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения

полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 167 наименований; содержит 148 схем, 13 таблиц и 10 рисунков.

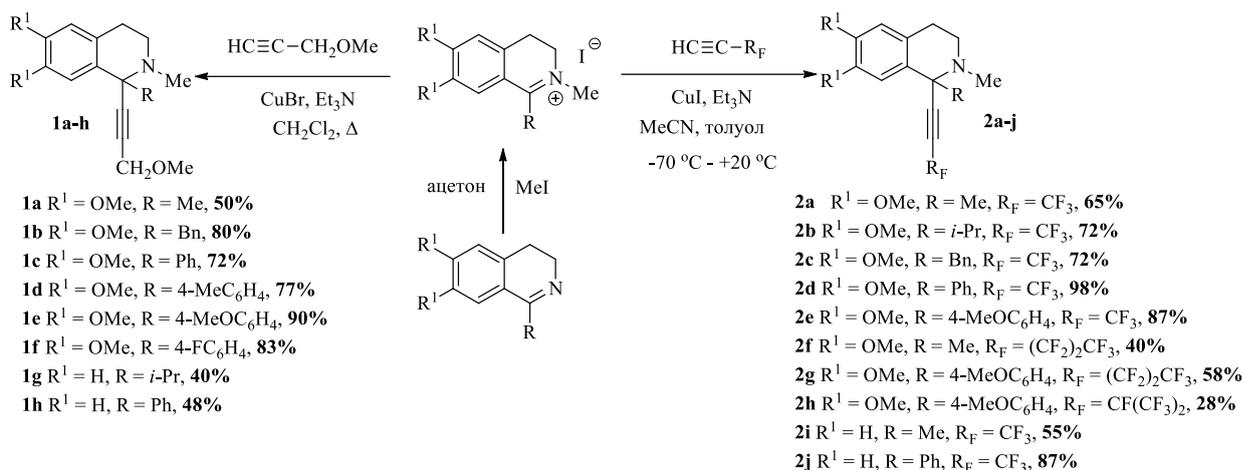
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме диссертации, составлении литературного обзора. Соискателем были выполнены описанные в работе синтезы, выделены и охарактеризованы с помощью спектральных методов исследования продукты реакций. Диссертант подготовила и обобщила полученные экспериментальные данные для публикации статей и тезисов.

Основное содержание работы

1. Синтез исходных соединений

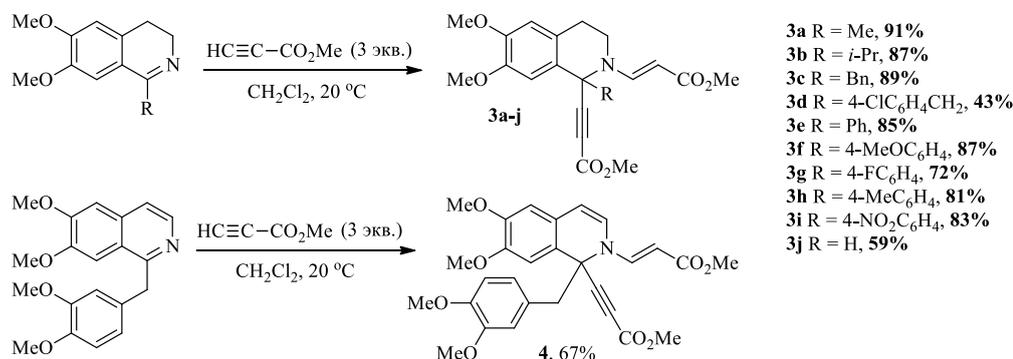
Изохинолины **1a-h** и **2a-j** получены из иодметилатов соответствующих дигидроизохинолинов, синтезированных по реакции Бишлера-Напиральского. В случае метоксиметилацетилен реакция протекает при кипячении в CH_2Cl_2 в присутствии CuBr , а перфторалкилацетилены реагируют при $-70\text{ }^\circ\text{C} - +20\text{ }^\circ\text{C}$ в смеси MeCN /толуол при катализе CuI (схема 1).

Схема 1. Синтез исходных тетрагидроизохинолинов **1a-h** и **2a-j**.



1-Замещенные 1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолины **3a-j** и **4** получены взаимодействием соответствующих 1-алкил(бензил, арил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов или 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина (папаверина) с метилпропиолатом в дихлорметане при комнатной температуре (схема 2).

Схема 2. Синтез 1-алкил(бензил, арил)-1-метоксикарбонилэтинил-2-метоксикарбонилвинил изохинолинов **3a-j** и **4**.

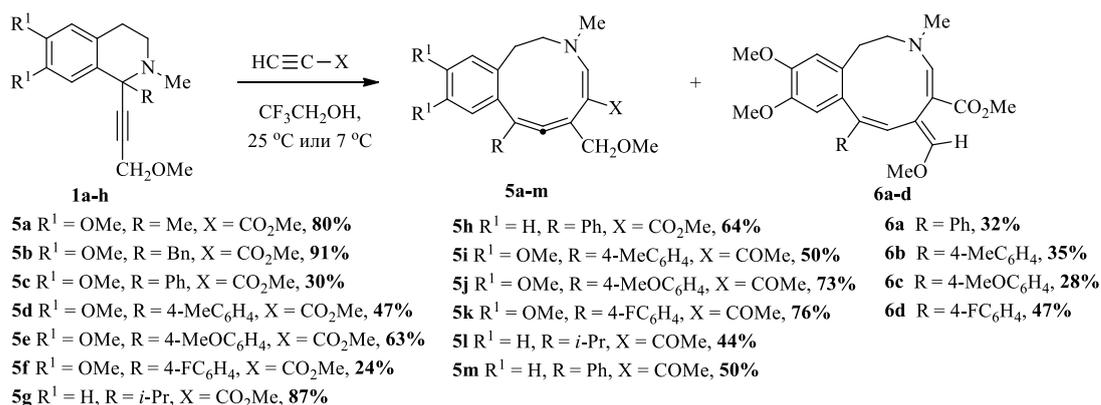


2. Трансформации 1-метоксиметил- и 1-перфторалкилэтинилизохинолинов

Ранее было показано, что 1-алкил(бензил, арил)-1-фенилэтинилзамещенные изохинолины в трифторэтанол и гексафторизопропанол при низкой температуре и при действии метилпропиолата и ацетилацетилена в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки превращаются в 6-фенилзамещенные бензазещины с алленовым фрагментом. Нас интересовало, будут ли влиять заместители в этинильной части молекулы на направление реакции и строение образующихся продуктов. С этой целью мы исследовали поведение 1-алкил(бензил, арил)-1-метоксиметил- и 1-алкил(бензил, арил)-1-перфторалкилэтинитетрагидроизохинолинов при действии терминальных алкинов.

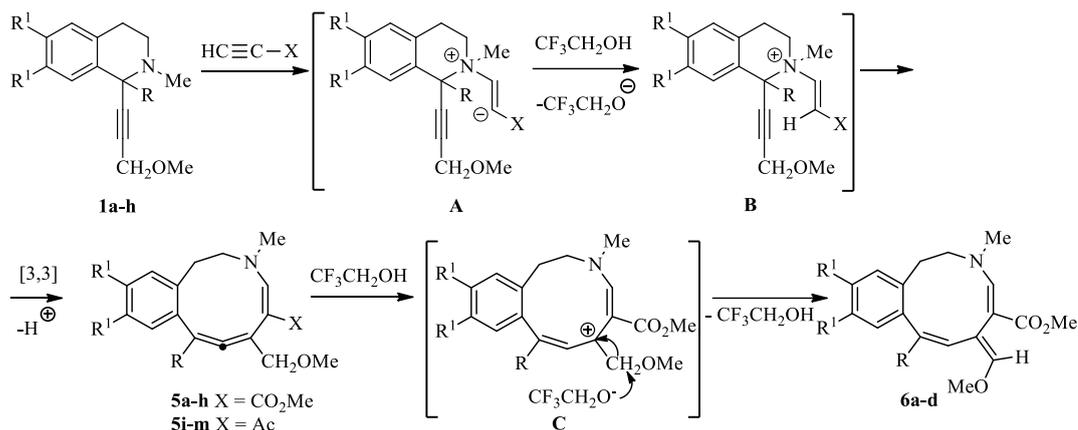
Трансформации изохинолинов **1a-h** с метилпропиолатом и ацетилацетиленом были изучены в трифторэтанол, ГФИП, изопропанол, ацетонитриле и дихлорметане. В двух последних растворителях реакция не идет ни при кипячении, ни при использовании микроволнового облучения. Из спиртов самым активным оказался трифторэтанол, реакции в котором проводили с метилпропиолатом при 25 °С, а с ацетилацетиленом – при 7 °С. Изохинолины **1a**, **1b**, **1g** с алкильными и бензильным заместителями давали алленсодержащие бензазещины **5a**, **5b**, **5g** с выходом 80-91%. Изохинолины **1c-f**, имеющие арильные радикалы в положении С-1, превращались в алленсодержащие бензазещины **5c-f** (24-63%) и 6-метоксиметилиденбензазещины **6a-d** (28-47%) (схема 3).

Схема 3. Реакции изохинолинов **1a-h** с терминальными электронодефицитными алкинами.



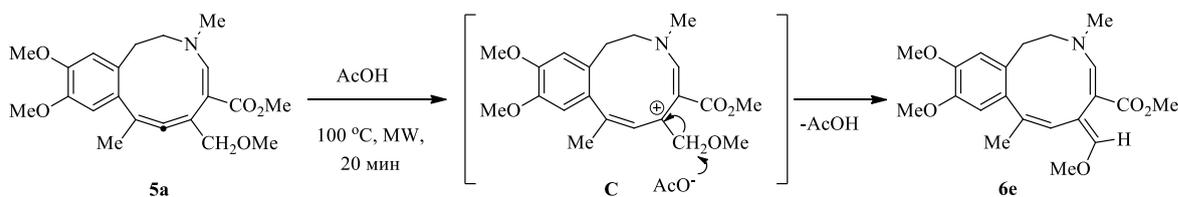
Мы полагаем, что реакция начинается с образования цвиттер-иона **A**, который превращается в интермедиат **B** в результате отщепления протона от молекулы растворителя. Дальнейшая [3,3]-сигматропная перегруппировка приводит к образованию бензазещинов **5a-m**, некоторые из которых могут изомеризоваться в 6-илидензамещенные продукты **6a-d** (схема 4).

Схема 4. Механизм образования бензазечинов 5a-m и 6a-d.



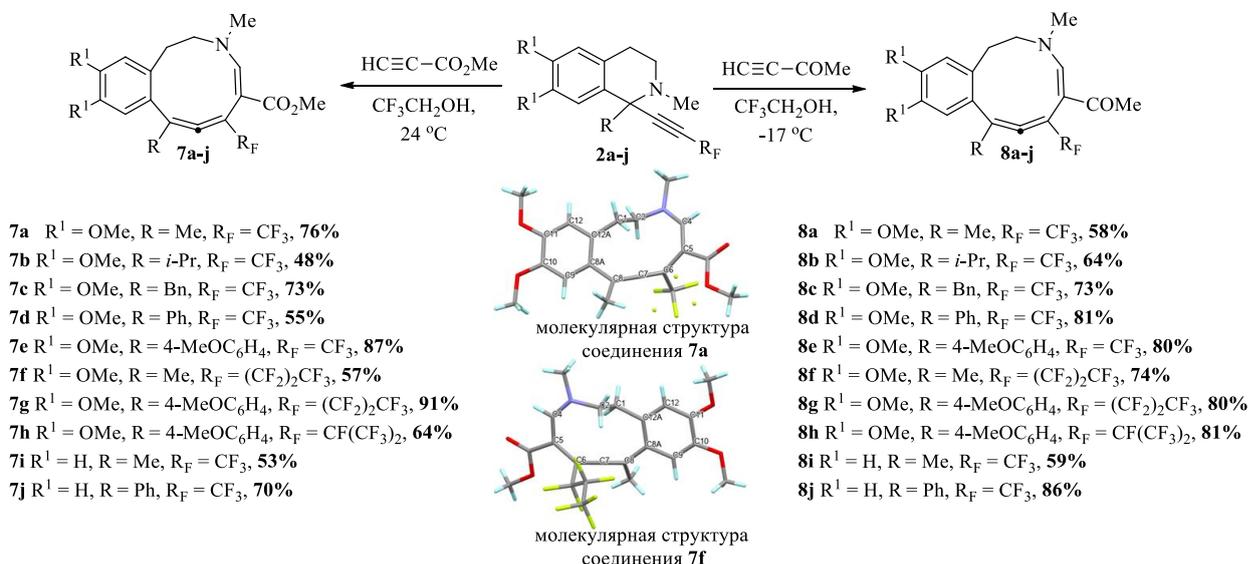
Бензазепин **5a** в уксусной кислоте при 100 °С и микроволновом облучении претерпевает трансформацию с образованием 6-метоксиметилиденбензазепина **6e** с выходом 25% (схема 5).

Схема 5. Трансформация аллена 5a в 6-метоксиметилиденбензазепин 6e.



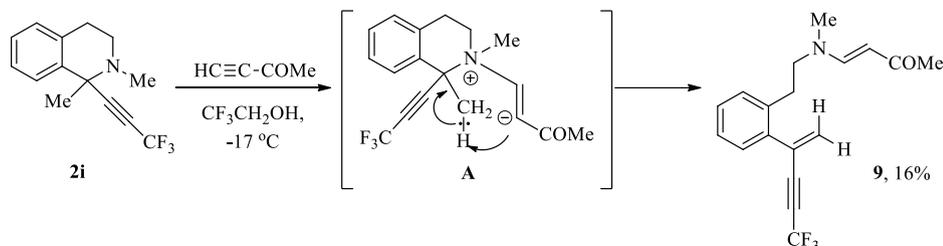
Реакции 1-перфторалкинилзамещенных изохинолинов **2a-j** проводили в трифторэтанол с метилпропиолатом при 24 °С, а с ацетилацетиленом – при -17 °С. При этом в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки образуются 6-перфторалкилзамещенные бензазепины с алленовым фрагментом **7a-j** и **8a-j** с выходами 53-91% и 58-86% соответственно (схема 6).

Схема 6. Реакции изохинолинов 2a-j с терминальными алкинами.



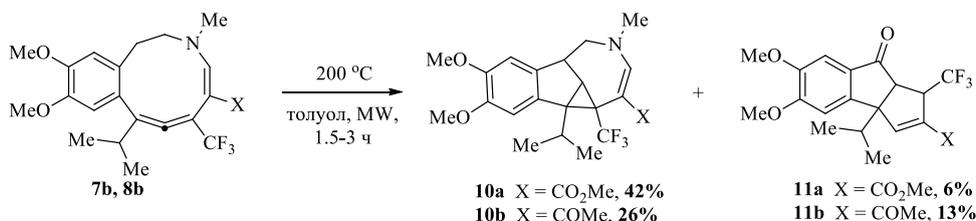
Незамещенный аллен **8i** образуется в смеси с замещенным бутеноном **9** (выход 16%) (схема 7). Это связано с тем, что атомы водорода метильной группы в изохинолине **2i** более кислые^{2,3}, чем в 6,7-диметоксизамещенном аналоге **2a**, и может происходить депротонирование метильной группы при действии основного центра в цвиттер-ионе **A**, образующегося при присоединении ацетилацетилена.

Схема 7. Особенность превращения изохинолина **2i** в трифторэтаноле.



Ранее на кафедре было показано, что 6-фенилзамещенные азещины с алленовым фрагментом при 180 °С и микроволновом облучении превращаются в циклопента[*a*]индены. Аллены **7b** и **8b**, имеющие трифторметильную группу, в аналогичных условиях не давали тетрациклических циклопента[*a*]инденов, при этом реагировали медленно и с большим осмолением. При повышении температуры реакции до 200 °С кроме циклопропа[*cd*]азуленов **10a,b** из реакционной смеси были выделены трициклические кетоны **11a,b** (схема 8).

Схема 8. Термолиз алленов **7b** и **8b**.



Таким образом, нами установлено, что заместители у этинильного радикала при C-1 изохинолина не влияют на направление реакций с алкинами. Однако отмечено влияние CF₃-группы на течение термических трансформаций трифторметилсодержащих алленов и строение образующихся продуктов реакции, что требует дальнейшего изучения.

² A.D. Bochevarov, M.A. Watson, J.R. Greenwood, D.M. Philipp. J. Chem. Theory Comput.-2016.-V.12.-N.12.-P. 6001–6019.

³ H.S. Yu, M.A. Watson, A.D. Bochevarov, J. Chem. Inf. Model.-2018.- V.58.-N.2.-P. 271–286.

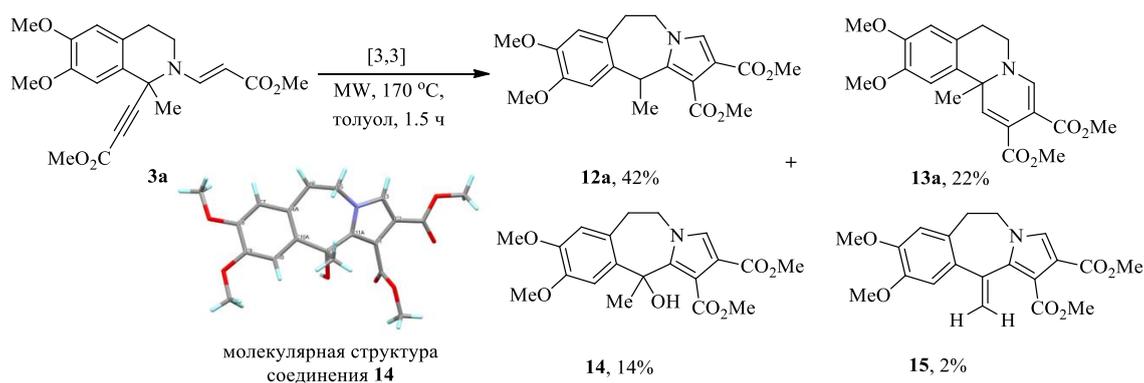
3. Трансформации 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2-дигидроизохинолинов

Реакция *N*-пропаргил-аза-Кляйзена используется в органическом синтезе для построения пиррольного и пиридинового циклов. Она относится к [3,3]-сигматропной перегруппировке и является удобным и эффективным методом для синтеза гетероциклических систем. Указанные 1-замещенные тетрагидро- и дигидроизохинолины **3а-ж** и **4** ранее не были изучены в такого рода реакциях.

3.1 Превращения 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2-дигидроизохинолинов под действием нуклеофилов

При нагревании в толуоле при 170 °С и микроволновом облучении изохинолин **3а** образует гамму продуктов – пирроло[2,1-*b*][3]бензазепин **12а**, пиридо[2,1-*a*]изохинолин **13а** и пирролобензазепины **14** и **15** (схема 9). Эта реакция имеет ограниченное применение, так как требует хроматографического разделения продуктов.

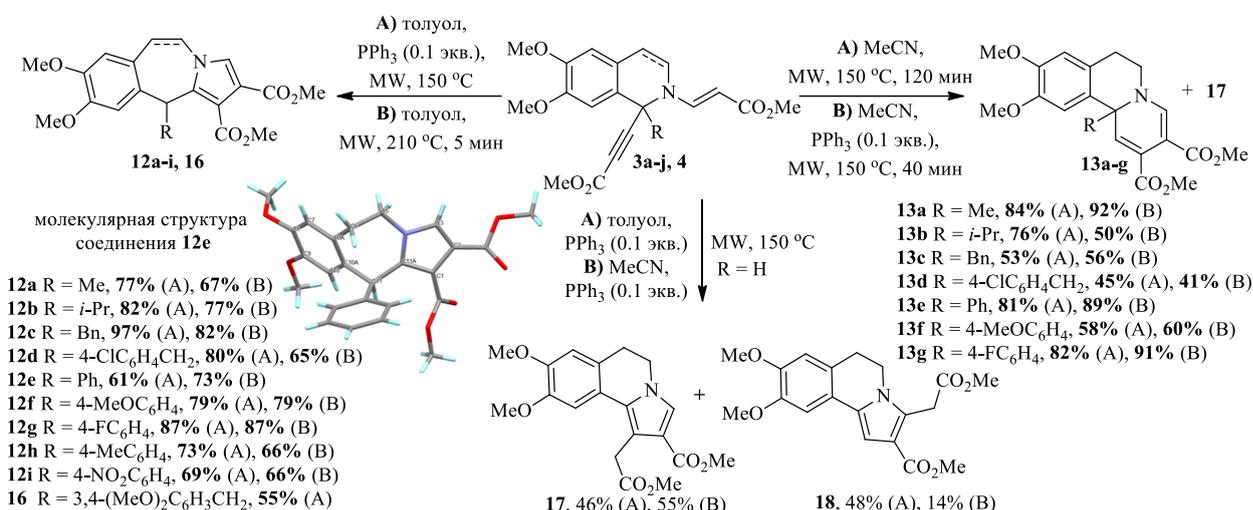
Схема 9. Трансформация **3а** под действием микроволнового облучения.



Известно, что тройная связь в алкинах может быть активирована под действием нуклеофила. В работе для активации тройной связи были использованы трифенилфосфин, 4-диметиламинопиридин (ДМАП), тетрагидротиофен (ТГТ) и три(пентафторфенил)фосфин. Реакцию проводили в толуоле и ацетонитриле при 150 °С и микроволновом облучении. Установлено, что растворитель оказывает существенное влияние на протекание реакции, а также на строение образующихся продуктов. Таким образом, в толуоле образуются пирролобензазепины **12**, а в ацетонитриле – пиридоизохинолины **13**. Без добавления нуклеофила в толуоле в указанных условиях, в отличие от ацетонитрила, реакция не идет. Незамещенный в положении С-1 изохинолин **3ж** в обоих растворителях дает смесь пирролоизохинолинов **17** и **18** (схема 10, методы А и В). Трифенилфосфин в количестве 0.1 эквивалента оказался самым эффективным из

исследованных нами нуклеофилов. Три(пентафторфенил)фосфин дает аналогичный результат, однако трифенилфосфин – более дешевый коммерческий реагент. Пирролобензазепины **12a-i** и **16** образуются с выходом 55-97%. Строение полученных соединений подтверждено данными РСА на примере пирролобензазепина **12e**.

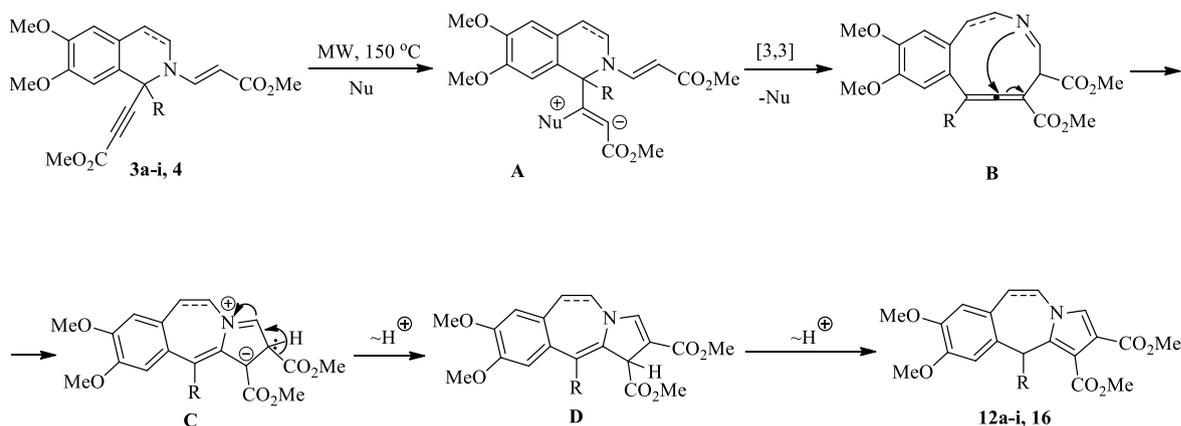
Схема 10. Трансформации изохинолинов 3a-j и 4 в присутствии PPh₃.



В работе также показано, что при нагревании изохинолинов **3a-i** в толуоле при 210 °С в течение 5 минут и микроволновом облучении образуются пирролобензазепины **12a-i** примерно с тем же выходом (схема 10, метод В), что и с добавлением PPh₃ (схема 10, метод А).

Мы полагаем, что в толуоле под действием нуклеофила происходит активация тройной связи изохинолинов **3** и **4** (схема 11). В результате последующей [3,3]-сигматропной перегруппировки, сопровождающейся элиминированием нуклеофила, образуется бензазепин с алленовым фрагментом **В**. Атака атома азота на алленовую систему дает пирролобензазепин **С**. Миграция протона в интермедиате **Д** завершает процесс образования целевых продуктов **12a-i** и **16**.

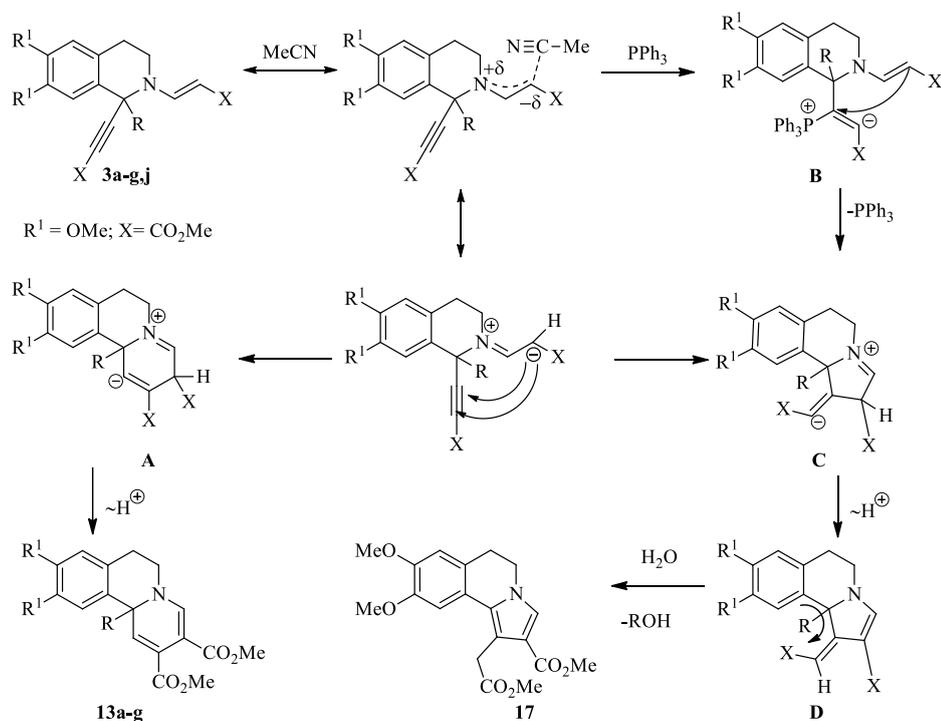
Схема 11. Механизм образования пирролобензазепинов 12a-i и 16.



В ацетонитриле трансформация происходит при 150 °С без добавления нуклеофила и приводит к образованию пиридоизохинолинов **13a-g** (41-92%), однако присутствие 0.1 эквивалента PPh₃ позволяет сократить время реакции в 2.5 – 3 раза (схема 10). Изопропил- и бензилзамещенные пиридоизохинолины **13b-d** образуются в смеси с пирролоизохинолином **17**, выход которого составляет 34-52%.

Реакция в ацетонитриле начинается с поляризации енаминного фрагмента под действием растворителя (схема 12). Отрицательный заряд имеет два пути атаки, приводящие либо к шестичленному циклу **A**, либо к пятичленному циклу **C**. Миграция протона в **A** дает 7,11b-дигидро-6*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолины **13a-g**, а пирролоизохинолин **C** претерпевает последовательные миграцию протона и ароматизацию пиррольного цикла с образованием соединения **17**.

Схема 12. Механизм образования пиридоизохинолинов **13a-g**.



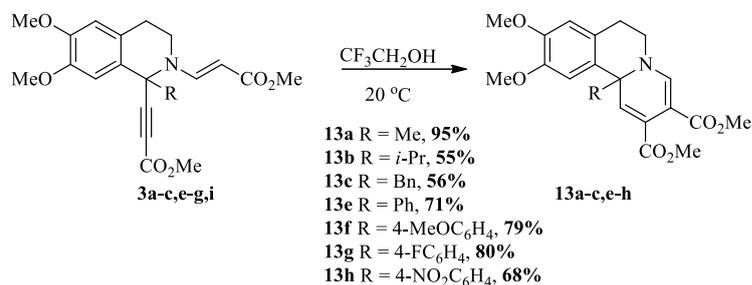
В случае незамещенного по положению С-1 изохинолина **3j** нуклеофил активирует как этинильный, так и винильный фрагмент молекулы. Отсутствие заместителя при С-1 позволяет аннелировать только пиррольное кольцо.

3.2 Превращения 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов во фторсодержащих растворителях

В данной части работы в качестве исходных были выбраны изохинолины **3a-c, e-g, i**. Реакции проводили при 20 °С, используя в качестве растворителя трифторэтанол (ТФЭ) и гексафторизопропанол (ГФИП).

В ТФЭ из изохинолинов **3a-c, e-g, i** образуются пиридо[2,1-*a*]изохинолины **13a-c, e-h** с выходом 55-95% (схема 13). Показано, что **13a** образуется и в этаноле, но реакция идет в 3 раза медленнее и с меньшим выходом (78%).

Схема 13. Образование пиридо[2,1-*a*]изохинолинов **13a-c, e-h** в ТФЭ.

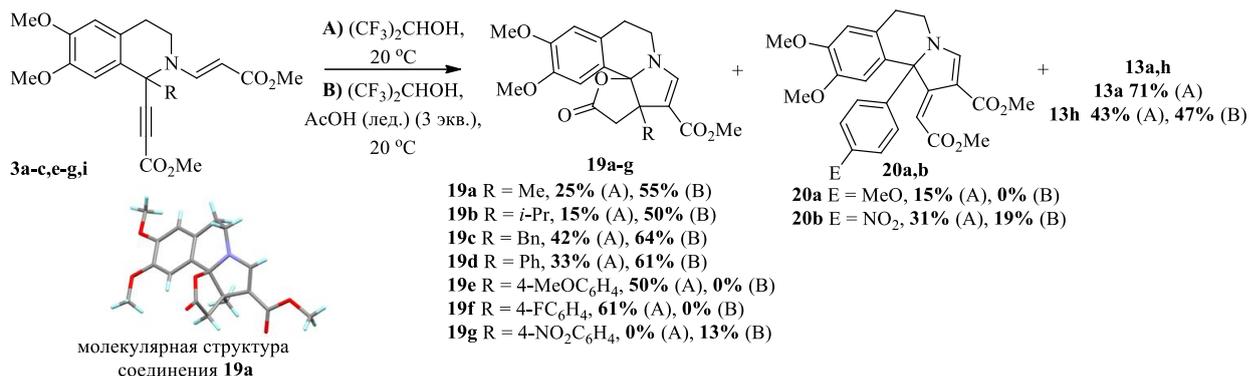


В гексафторизопропанол, имеющем $pK_a = 9.3^4$, из изохинолинов **3a-c, e-g, i** образуются фуру[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **19a-f** (схема 14). Метилзамещенный изохинолин **3a** дает смесь фуропирролоизохинолина **19a** (25%) и пиридоизохинолина **13a** (71%). В случае остальных изохинолинов **3** из реакционных смесей хроматографически были выделены фуропирролоизохинолины **19**. *n*-MeO-фенилзамещенный фуропирролоизохинолин **19e** (50%) образуется в смеси с 1-илиденпирролоизохинолином **20a** (15%). Трансформация *n*-NO₂-фенилзамещенного изохинолина привела к синтезу пиридоизохинолина **13h** (43%) и 1-илиденпирролоизохинолина **20b** (31%).

Было установлено, что добавление 3-х эквивалентов ледяной уксусной кислоты существенно увеличивает выход фуропирролоизохинолинов **19**. Изохинолины **3a-c, e** с метильной, изопропильной, бензильной и фенильной группами в указанных условиях образуют фуру[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **19a-d** с выходами 50–64% (схема 14).

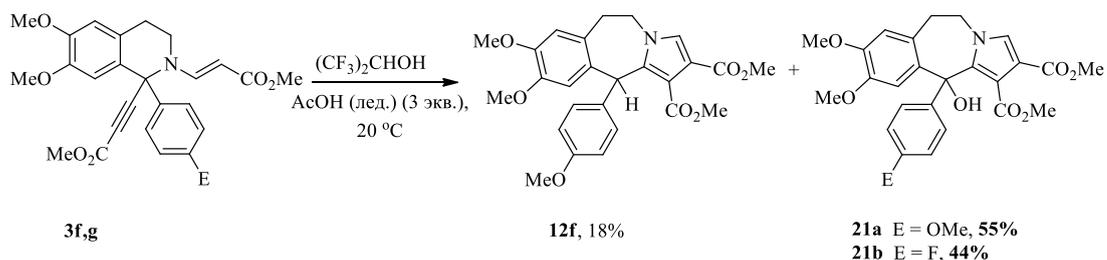
⁴ H.F. Motiwala, A.M. Armaly, J.G. Cacioppo, T.C. Coombs, K.R. Koehn, V.M. Norwood IV, J. Aube. Chem. Rev.-2022.- V.122.-N.15.-P. 12544–12747.

Схема 14. Получение фууро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **19**.



Однако наличие заместителей в фенильном радикале при C-1 влияет на состав реакционных смесей. Так, изохинолины **3f–g**, содержащие -OMe и -F заместители в *para*-положении фенильного кольца, образуют пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины **12f** и **21a,b**, следов лактонов не было обнаружено (схема 15). *n*-Нитрофенилзамещенный изохинолин **3i** дает смесь продуктов, состоящую из пиридо[2,1-*a*]изохинолина **13h** (47%), 1-илиденпирроло[2,1-*a*]изохинолина **20b** (19%) и лактона **19g** (13%) (схема 14).

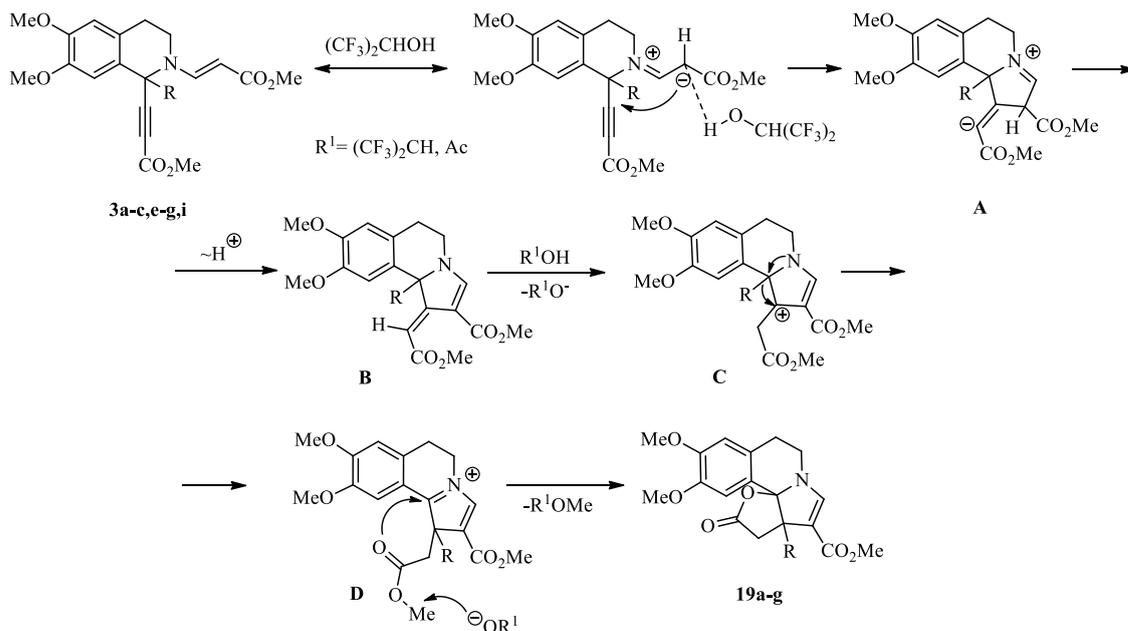
Схема 15. Особенности превращения изохинолинов **3f–g** в ГФИП/АсОН.



Строение фууропирролоизохинолина **19a** подтверждено данными РСА, а 1-илиденпирроло[2,1-*a*]изохинолина **20b** доказано с помощью спектров NOESY, HMQC и HMBC.

Мы полагаем, что трансформация изохинолинов **3** начинается с поляризации енаминного фрагмента под действием ГФИП (схема 16). Дальнейшее образование пиррольного кольца (**A**) с последующей миграцией протона приводит к формированию интермедиата **B**. Затем протонирование илиденового фрагмента под действием либо ГФИП, либо уксусной кислоты дает катион **C**, в котором происходит перегруппировка Вагнера-Меервейна с образованием интермедиата **D**. Лактонизация последнего приводит к формированию соединений **19**. Очевидно, что добавление АсОН облегчает образование **C** и повышает выход целевого продукта.

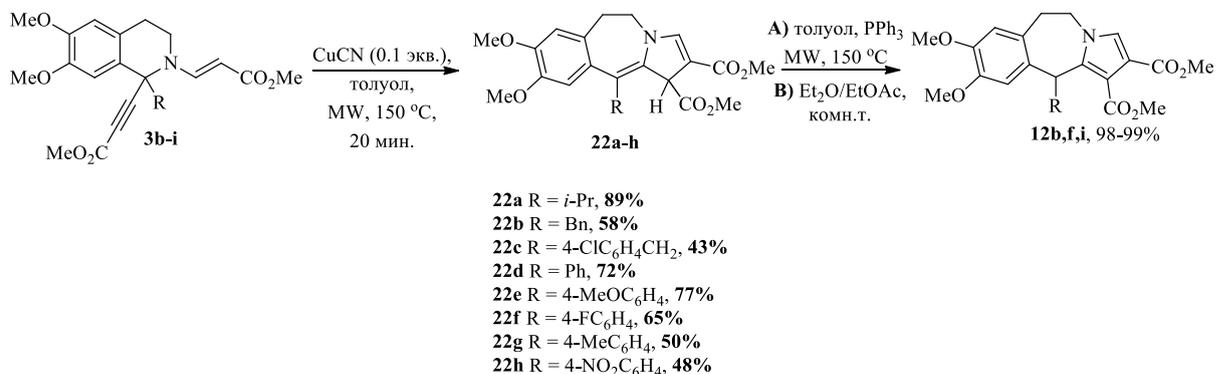
Схема 16. Механизм образования фуropиpролоизохинолинов 19.



3.3 Превращения 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов в присутствии CuCN

1-*R*-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины **3a-i** под действием CuCN в толуоле при 150 °C и микроволновом облучении превращаются в 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины **22** (схема 17).

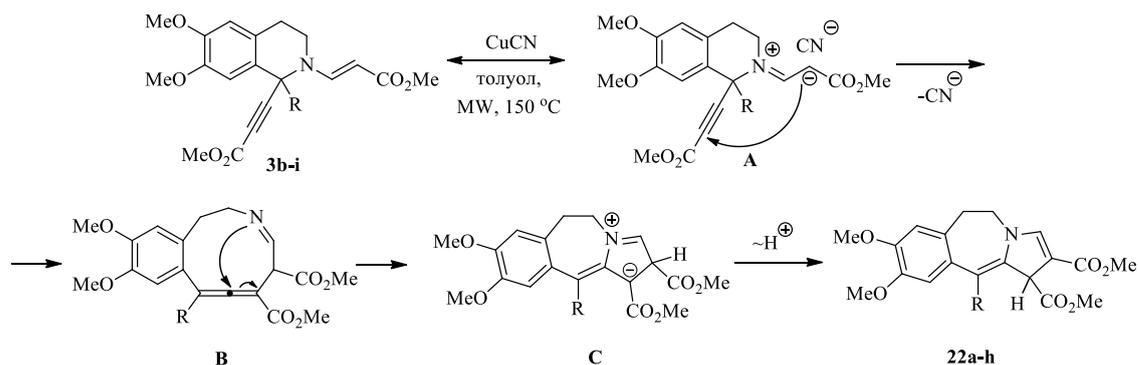
Схема 17. Трансформация изохинолинов **3b-i** в присутствии CuCN.



В рассматриваемых реакциях в качестве катализатора были использованы CuCl, CuBr, CuI и CuCN. Самым эффективным оказался CuCN в количестве 0.1 эквивалента. 1*H*-Пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины **22a,e,h** в толуоле в присутствии PPh₃ при 150 °C и микроволновом облучении превращаются в результате миграции протона в пирролобензазепины с ароматическим пиррольным кольцом **12b,f,i**. Такая же перегруппировка 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов в их изомеры **12** происходит в Et₂O/EtOAc при комнатной температуре. Строение соединения **22e** доказано с помощью спектров NOESY, НМQC и НМBC.

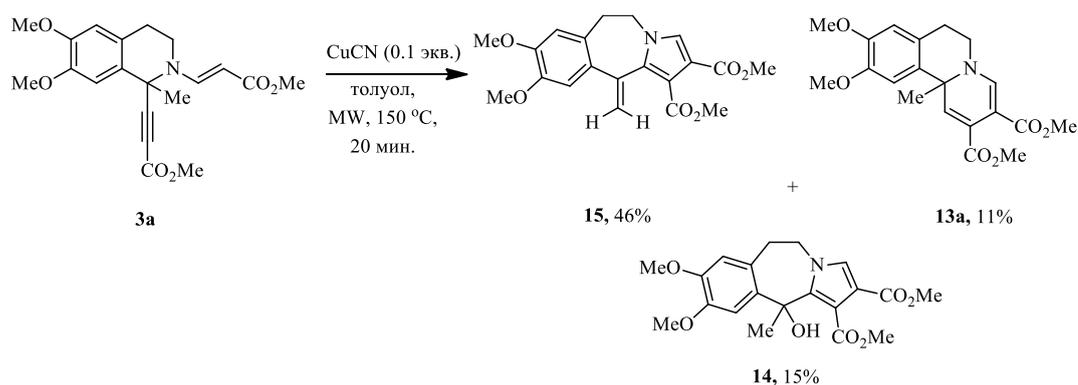
Мы полагаем, что при 150 °С в присутствии CuCN происходит поляризация енаминного фрагмента с образованием интермедиата **A** (схема 18). Дальнейшая перегруппировка приводит к формированию бензазецина **B** с алленовым фрагментом. Атака атома азота на центральный атом углерода алленовой системы дает пирролобензазепин **C**, миграция протона в котором завершает процесс образования целевых продуктов **22a-h**.

Схема 18. Механизм образования 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов **22**.



Превращение метилзамещенного изохинолина **3a** отличается от других изученных в работе изохинолинов **3b-i**. В этом случае 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепин не был получен. При действии 0.1 эквивалента CuCN в толуоле при 150 °С и микроволновом облучении образуются 11-метиленпирроло[2,1-*b*][3]бензазепин **15**, 11b-метилпиридо[2,1-*a*]изохинолин **13a** и 11-гидрокси-11-метил-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепин **14** (схема 19).

Схема 19. Трансформация изохинолина **3a** в присутствии CuCN.



4. Биологический скрининг метоксиметил- и перфторалкилзамещенных бензазечинов с алленовым фрагментом и 1-перфторалкилэтинилизохинолинов

Синтезированные алленсодержащие бензазечины **5d,e,i,j** с метоксиметильными группами при С-6 были исследованы в качестве ингибиторов ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также моноаминоксидазы.

Бензазечины со сложноэфирной группой **5d** и **5e** проявили более высокую активность в отношении ацетилхолинэстеразы, чем соединения с кето-группой **5i** и **5j**. При этом аллены не ингибируют ВChE, а в отношении MAO A и B, AChE проявляют ингибирующую активность в среднем микромолярном интервале концентраций (таблица 1). Соединение **5e**, по экспериментальным данным, в 90 раз более водорастворимое, чем соответствующий 6-фенилзамещенный аналог.

Таблица 1. Данные об ингибирующей активности бензазечинов **5d,e,i,j**.

Образец	Данные об ингибировании ферментов ^a			
	<i>h</i> AChE	<i>h</i> BChE	<i>h</i> MAO-A	<i>h</i> MAO-B
5d	19.3 ± 3.3	-	(30 ± 4)	(30 ± 5)
5e	12.2 ± 2.6	-	(37 ± 5)	(23 ± 1)
5i	32.5 ± 4.4	-	(28 ± 1)	(38 ± 4)
5j	13.2 ± 0.7	-	(29 ± 5)	(28 ± 5)
Galantamine	0.623 ± 0.131	8.78 ± 0.36	-	-
Pargyline	-	-	10.9 ± 0.6	2.69 ± 0.48

^a Значения IC₅₀ (мкМ или % ингибирования) представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение трёх независимых экспериментов

1-Перфторалкилэтинилизохинолины **2a-c**, **e-f**, **h** и 6-перфторалкилазечины **7a-c**, **e-f**, **h** и **8a-c**, **e-f**, **h** оценивали *in vitro* с помощью МТТ теста против четырех линий раковых клеток: KB (эпидермоидная карцинома), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), A549 (карцинома легкого), MCF7 (аденокарцинома молочной железы).

Таблица 2. Оценка биологической активности синтезированных соединений **2a-c**, **e-f**, **h**, **7a-c**, **e-f**, **h** и **8a-c**, **e-f**, **h**.

Соединение	IC ₅₀ ± стандартное отклонение (мкМ) ^a			
	HepG2	MCF7	A549	KB
2a	> 100	> 100	> 100	> 100
2b	> 100	78,86 ± 2,67	53,81 ± 1,82	36,04 ± 1,38
2c	18,06 ± 0,58	47,15 ± 1,59	39,31 ± 1,31	7,07 ± 0,23
2e	81,85 ± 2,14	53,28 ± 1,63	45,51 ± 1,51	29,63 ± 1,11
2f	>100	> 100	> 100	74,72 ± 2,37
2h	24,36 ± 0,85	50,30 ± 1,74	40,38 ± 1,23	5,78 ± 0,16
8a	> 100	> 100	> 100	70,73 ± 2,36
8b	87,03 ± 1,47	> 100	> 100	> 100

8c	> 100	56,7 ± 1,90	38,1 ± 1,18	22,14 ± 0,72
8e	> 100	> 100	> 100	87,86 ± 2,76
8f	> 100	> 100	> 100	> 100
8h	93,07 ± 1,74	> 100	36,4±1,24	22,77 ± 0,77
7a	> 100	> 100	>100	> 100
7b	> 100	74,14 ± 1,48	34,59±1,06	20,4 ± 0,49
7c	56,19±0,91	> 100	> 100	15,58 ± 0,25
7e	> 100	> 100	56,67±1,90	30,39 ± 1,1
7f	> 100	> 100	> 100	> 100
7h	39,6 ± 0,78	> 100	> 100	10,53 ± 0,25
Ellipticine	1,82 ± 0,01	1,87 ± 0,12	1,66 ± 0,08	0,85 ± 0,04

^a Значения представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение трёх независимых экспериментов

Таким образом, изохинолины **2a**, **2f** и бензазецины **7-8a**, **7-8f** были неактивны в отношении всех четырех типов раковых клеток. А соединения **2c**, **7-8c**, **2h**, **7-8h** проявили более высокую ингибирующую активность по сравнению с метилзамещенными аналогами ($R = Me$, $R_F = CF_3$, $CF_2CF_2CF_3$), в частности **2h** имеет диапазон $IC_{50} = 5-50$ мкМ (таблица 2). У всех вышеперечисленных соединений было отмечено отсутствие антибактериальной и противогрибковой активности на грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus fermentum*), грамотрицательные бактерии (*Escherichia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*) и штамм грибов *Candida albicans*.

Биологические исследования ингибирующей активности ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также моноаминоксидазы проводились в Институте медицинской химии Университета Альдо Моро г. Бари (Италия). Биологическую активность 1-перфторалкинилизохинолинов и 6-перфторалкилазецинов оценивали во Вьетнамской академии наук и технологий (ВАНТ) и Вьетнамском Национальном университете (ВНУ).

Выводы

1. Получены серии 1-R-1-перфторалкилэтинил-, 1-R-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-R-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов с алкильными, бензильными и арильными заместителями.
2. Показано, что метоксиметилэтинилзамещенные изохинолины образуют с ацетилацетиленом при 7 °С, а с метилпропиолатом при комнатной температуре алленсодержащие бензазецины. Изохинолины, имеющие арильные радикалы в

положении С-1, с метилпропиолатом дают смеси алленсодержащих бензазецинов и 6-метоксиметилиденбензазецинов.

3. Реакции 1-алкил(бензил, арил)-1-перфторалкинилзамещенных изохинолинов в трифторэтаноле с метилпропиолатом при комнатной температуре, а с ацетилацетиленом – при -17 °С приводят к 6-перфторалкилзамещенным бензазецинам с алленовым фрагментом.

4. В результате термических трансформаций алленов, имеющих трифторметильную группу при С-6, при 200 °С и микроволновом облучении помимо циклопропа[сd]азуленов из реакционной смеси были выделены трициклические кетоны.

5. Из 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2-дигидроизохинолинов в присутствии нуклеофилов при 150 °С и микроволновом облучении (или при 210 °С без добавления нуклеофила) в толуоле образуются пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины, а в ацетонитриле – пиридо[2,1-*a*]изохинолины. Незамещенный в положении С-1 изохинолин в обоих растворителях дает смесь изомерных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

6. Найдено, что 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины в гексафторизопропаноле при 20 °С превращаются в фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины, а в трифторэтаноле – в пиридо[2,1-*a*]изохинолины.

7. Показано, что 1-замещенные 1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины в присутствии CuCN в толуоле при 150 °С и микроволновом облучении образуют 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины.

Основное содержание диссертации изложено в работах

1. A. V. Listratova, A. A. Titov, A. Y. Obydennik, A. V. Varlamov. *N*-propargyl aza-Claisen rearrangement in the synthesis of heterocycles. // *Tetrahedron*. – 2022. – V.121. – 132914.

2. A. A. Titov, R. Purgatorio, A. Y. Obydennik, A. V. Listratova, T. N. Borisova, M. de Candia, M. Catto, C. D. Altomare, A. V. Varlamov, L. G. Voskressensky. Synthesis of Isomeric 3-Benzazecines Decorated with Endocyclic Allene Moiety and Exocyclic Conjugated Double Bond and Evaluation of Their Anticholinesterase Activity. // *Molecules*. – 2022. – V.27. – N.19. – 6276.

3. A. A. Titov, A. Y. Obydennik, T. N. Borisova, E. A. Sorokina, L. G. Voskressensky, A.V. Varlamov, T. A. D. Thi, N.-T.-G. Le, T. A. Le. Development of new approach for the synthesis

- of 6-perfluoroalkyl substituted allene benzazecines and study of the nature of properties due to the presence of perfluoroalkyl groups. // *J. Fluor. Chem.* – 2023. – V.267. – 110109.
4. A. Y. Obydennik, A. A. Titov, A. V. Listratova, T. N. Borisova, I. L. Sokolova, V. B. Rybakov, E. V. Van der Eycken, L. G. Voskressensky, A. V. Varlamov. Divergent and Nucleophile-Assisted Rearrangement in the Construction of Pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepine and Pyrido[2,1-*a*]isoquinoline Scaffolds. // *Chem. Eur. J.* – 2024. – V.30. – N.3. – e202302919.
5. A. Y. Obydennik, A. A. Titov, A. V. Listratova, T. N. Borisova, V. B. Rybakov, L. G. Voskressensky, A. V. Varlamov. Concise and Free-Metal Access to Lactone-Annulated Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives via a 1,2-Rearrangement Step. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – V.25. – N.2. – 1085.
6. А.Ю. Обыденник, Т.В. Евенко, А.А. Титов. Трансформации 1-*R*-1-перфторалкилэтинилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов в трифторэтаноле. // Всероссийская научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь: проблемы, поиски, решения». // Сборник материалов конференции, Новокузнецк, СибГИУ, 2021, с. 46 - 50.
7. А.Ю. Обыденник, А.А. Титов, А.В. Варламов, Л.Г. Воскресенский. Превращения 1-*R*²-1-перфторалкинилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов под действием терминальных алкинов. // XIV International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on «Actual Problems of Chemistry». // Сборник материалов конференции, Баку, Азербайджан, 2021, с. 16 - 18.
8. А.Ю. Обыденник, А.А. Титов, А.В. Варламов. Новый метод синтеза пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов с участием [3,3]-сигматропной перегруппировки. // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST – 2021». // Сборник материалов конференции, г. Сочи, 2021, с. 368.
9. A.Y. Obydennik, A.A. Titov, T. A. D. Thi, N.-T.-G. Le, T. A. Le. Transformations of azacyclic allenes under microwave irradiation. // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS 2022). // Сборник материалов конференции, г. Ставрополь, 2022, с. 249.
10. А.Ю. Обыденник, А.А. Титов, Р. Пургаторио, М. Катто, А.В. Варламов, К.Д. Алтомаре. Синтез 3-бензазепинов с алленовым и илиденовым фрагментами, их оценка в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы. // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021». // Сборник материалов конференции, г. Волгоград, 2021, с. 416.

11. A.Y. Obydennik, D. Van, A.A. Titov, A.V. Varlamov. Transformations of 1-carbomethoxyalkynyl-2-carbomethoxyvinylisoquinolines under the action of nucleophiles. // The sixth international scientific conference «Advances in synthesis and complexing». // Сборник тезисов докладов, Москва, РУДН, 2022, с. 219.
12. И.Л. Соколова, А.Ю. Обыденник, А.А. Титов, А.В. Листратова, А.В. Варламов. Изучение реакций 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов с метилпропиолатом. Термические трансформации полученных винилэтилизохинолинов. Синтез пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов. // XXXIII Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». // Сборник тезисов докладов, г. Екатеринбург, УрФУ, 2023, с. 474.
13. A.Y. Obydennik, A.A. Titov, A.V. Varlamov. Transformations of 1-R-1-carbmethoxyethynyl-2-carbmethoxyvinyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines in hexafluoro-2-propanol and acetic acid. // New Emerging Trends In Chemistry Conference (NewTrendsChem-2023). // Сборник тезисов докладов, Ереван, Армения, 2023, с. 251.
14. A.A. Titov, A.Y. Obydennik, A.V. Varlamov. Construction of *N*-containing heterocyclic systems from isoquinoline derivatives using [3,3]-sigmatropic rearrangements. // New Emerging Trends In Chemistry Conference (NewTrendsChem-2023). // Сборник тезисов докладов, Ереван, Армения, 2023, с. 319.
15. Н.О. Усов, А.Ю. Обыденник, А.А. Титов, А.В. Варламов. Изучение термических трансформаций 1-R-1-этинил-2-винилзамещенных изохинолинов в присутствии CuCN. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2024». // Сборник материалов конференции, МГУ, г. Москва, 2024, с. 705.
16. A.Y. Obydennik, A.A. Titov, A.V. Varlamov. Divergent rearrangement in the construction of pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepine and pyrido[2,1-*a*]isoquinoline scaffolds under different conditions. // XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2024». // Сборник тезисов докладов, г. Санкт-Петербург, 2024, с. 491.
17. А.А. Титов, А.Ю. Обыденник, В.И. Карпенкова, Л.Г. Воскресенский, А.В. Варламов. Азациклические аллены – стабильные продукты и интермедиаты в синтезе азотсодержащих гетероциклических систем. // VI Всероссийская конференция по органической химии (RCOC-2024). // Сборник тезисов докладов, г. Москва, 2024, с. 155.

Обыденник Арина Юрьевна (Россия)

Трансформации 1-*R*-1-этинил-2-метил(винил)тетрагидро- и дигидроизохинолинов. Получение конденсированных производных азечинов, азепинов, пиридинов и пирролов

В рамках настоящей диссертационной работы были изучены трансформации 1-*R*-1-этинил-2-метил- и 1-*R*-1-этинил-2-винилзамещенных изохинолинов под действием электронодефицитных алкинов в различных растворителях и условиях, в том числе и при микроволновом облучении. Разработаны методы синтеза бензазечинов с метоксиметильным и перфторалкильными заместителями при С-6 азечинового фрагмента. Из 1-*R*-1-этинил-2-винилзамещенных изохинолинов впервые синтезированы пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины, фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины, пиридо[2,1-*a*]изохинолины и 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины. В рамках первичного биологического скрининга установлено, что метоксиметилзамещенные бензазечины с алленовым фрагментом проявили ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы в среднем микромолярном интервале концентраций. А перфторалкилзамещенные бензазечины обладают умеренным цитотоксическим действием в отношении раковых клеток кожи и печени.

Obydennik Arina Yuryevna (Russia)

Transformations of 1-*R*-1-ethynyl-2-methyl(vinyl)tetrahydro- and dihydroisoquinolines. Synthesis of fused azecine, azepine, pyridine and pyrrole derivatives

Transformations of 1-*R*-1-ethynyl-2-methyl- and 1-*R*-1-ethynyl-2-vinyl-substituted isoquinolines under the action of electron-deficient alkynes in various conditions, including microwave irradiation, has been studied. New approach for the synthesis of 6-methoxymethyl- and perfluoroalkyl-substituted allene-containing benzazecines has been developed. Previously undescribed pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepines, fuoro[2',3':2,3]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, pyrido[2,1-*a*]isoquinolines and 1*H*-pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepines were synthesized from 1-*R*-1-ethynyl-2-vinylisoquinolines. A preliminary in vitro screening showed that the methoxymethyl-substituted benzazecines were selective AChE inhibitors. 6-Perfluoroalkyl substituted allene-containing benzazecines demonstrated moderate cytotoxic effect against KB and HepG2.