на правах рукописи

# Зубков Фёдор Иванович

# «IMDAF реакция в синтезе азагетероциклов»

1.4.3. Органическая химия

Диссертация в виде научного доклада на соискание учёной степени доктора химических наук

Том 1

Москва, 2023

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

- Научный консультант: Варламов Алексей Васильевич, доктор химических наук, профессор, профессор-консультант кафедры органической химии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы"
- Официальные оппоненты: Аксенов Александр Викторович, доктор химических наук, профессор, декан химико-фармацевтического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Кавказский федеральный университет"

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор органической химии, кафедры заведующая лабораторией биологически активных органических соединений, Федеральное государственное бюджетное образовательное образования учреждение высшего "Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова"

Громов Сергей Пантелеймонович, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель Центра фотохимии РАН, ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН Ферштат Леонид Леонидович, доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН"

Защита диссертации состоится 26 декабря 2023 г. в 15 ч. 00 мин. на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ПДС 0200.002 (химические науки) при РУДН по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, ауд. 708 (зал № 2, 7 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <u>https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0200002</u> или в Учебнонаучном информационном библиографическом центре РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Объявление о защите размещено на сайтах <u>http://vak2.minobrnauki.gov.ru</u> и <u>https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0200002</u> Научный доклад разослан «25» октября 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0020.002 (химические науки) кандидат химических наук, доцент Е.Б. Маркова

## Оглавление

TOM 1
ВВЕДЕНИЕ13
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ
1. Фурфуриламины в IMDAF реакции
1.1. Синтез 3а,6-эпоксиизоиндолов путём взаимодействия фурфуриламинов с ангидридами
α,β-ненасыщенных кислот и аллилгалогенидами. Хемо- и диастереоселективность
внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения19
1.2. Получение методом IMDAF 3-аллил-3а,6-эпоксиизоиндолонкарбоновых кислот. Их
применение в синтезе изоиндоло[2,1-а]хинолин-10- и бензо[5,6]азепино[2,1-а]изоиндол-8-
карбоновых кислот
1.3. Синтез эпоксиизохинолинов посредством IMDAF реакции
2. α-Фурилзамещёные азагетероциклы в IMDAF реакции
2.1. Взаимодействие насыщенных азациклоалканов с ангидридами а, β-непредельных
кислот
2.2. Внутримолекулярная циклизация <i>N</i> -аллил- и <i>N</i> -пропаргил-α-фуриллактамов
2.3. 2,6-Дифурилпиперидины в синтезе 8,10а-эпоксипиридо[2,1- <i>а</i> ]изоиндолов40
2.3.1. Синтез исходных 2,6-дифурилпиперидин-4-онов
2.3.2. Взаимодействие симметричных 2,6-дифурилпиперидонов с ангидридами $\alpha,\beta$ -
непредельных кислот
2.3.3. Взаимодействие несимметричных 3-R-2,6-дифурилпиперидин-4-онов с ангидридами
<i>а, β</i> -непредельных кислот
2.3.4. Взаимодействие несимметрично замещённых 2,6-дифурилпиперидин-4-онов с
ангидридами α, β-непредельных кислот
2.4. Ангидриды а, β-непредельных кислот в реакции с 1-фурилзамещёнными 3,4-ди- и
1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами
2.5. 2-Фурил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины в IMDAF реакции
3. Синтез α-фурилазагетероциклов, совмещённый с IMDAF реакцией
3.1. Взаимодействие ангидридов <i>а,β</i> -непредельных кислот с <i>N</i> -
фурфурилидентриптаминами53
3.2. Спинацины в реакции с ангидридами α,β-непредельных кислот
3.3. Синтез изоиндоло[2,1-а]- и изоиндоло[1,2-b]хиназолинов на основе продуктов
конденсации изатового ангидрида, фурфуролов и первичных аминов

3.4. Применение IMDAF реакции В синтезе пирролопиразино-И 3.5. Таутомерные формы иминов, полученных из фурфуролов и азотсодержащих 1,2- и 1,3бинуклеофилов, в IMDAF реакции ......58 4. Реакции гетероциклов, содержащих фурфуриламиновый фрагмент, с алкинами ...........63 5. Некоторые химические превращения замещённых и аннелированных За,6-5.1.3. Каталитическое восстановление кратной связи 7-оксабицикло[2.2.1] гептенового фрагмента......67 5.1.4. Взаимодействие эпоксиизоиндолов с орто-нитрофенил азидом. Получение 5.2.3. Вагнера-Меервейна Скелетная перегруппировка диэпоксиизоиндолов И 5.2.4. Перегруппировка Вагнера-Меервейна в диэпоксиизоиндолах, конденсированных с 5.2.5. Перегруппировка Вагнера-Меервейна эпоксиизоиндолов, инициируемая галогенирующими агентами......77 6. Линейные 1,3-дифурил бис-диены В реакциях тандемного [4+2]/[4+2] 6.1. Получение 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с гетеро и карбоциклами..79 6.2. Химические модификации 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с гетеро и 7. Синтез 1,3,5-триазинанов – перспективных реагентов для аминометилирования фуранов СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ......106

ТОМ 2. Копии статей из списка литературы первого тома №№ 1-44.

 Thermal and catalytic intramolecular [4+2]-cycloaddition in 2-alkenylfurans // Russ. Chem. Rev. 2005. Vol. 74, № 7. P. 639–669.

Preparative Synthesis of 7-Carboxy-2-R-isoindol-1-ones // Chem. Heterocycl. Compd. 2004.
 Vol. 40, № 1. P. 22–28.
 38

3. Opening of the epoxide bridge in 3a,6-epoxyisoindol-1-ones by the action of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in acetic anhydride // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48, № 3. P. 514–524. ......45

 Cycloaddition of furfurylamines to maleic anhydride and its substituted derivatives // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48, № 3. P. 505–513.

- Wagner–Meerwein rearrangement in 2,6a-epoxyoxireno[e]isoindole series // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52, № 9. P. 736–742.
- Cascade of the Hinsberg / IMDAF reactions in the synthesis 2-arylsulfonyl-3a,6epoxyisoindoles and 4a,7-epoxyisoquinolines in water // Tetrahedron. 2021. Vol. 85. P. 132032–132048.
- 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54, № 5. P. 545–549.
- Methods for the construction of [1,2]isoindolo-condensed benzazepines, benzazocines, quinolines, and isoquinolines.
   Isoindolobenzazepines, isoindolobenzazocines. (Review) // Chem. Heterocycl. Compd. 2006. Vol. 42, № 7. P. 831–857.

- Methods for the construction of [1,2]isoindolo-condensed benzazepines, benzazocines, quinolines, and isoquinolines.
   Isoindoloquinolines, isoindoloisoquinolines. (Review) // Chem. Heterocycl. Compd. 2006. Vol. 42, № 8. P. 971–1001.

7

- Crystal structures of (5RS)-(Z)-4-[5-(furan-2-yl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-4-oxobut-2-enoic acid and (5RS)-(Z)-4-[5-(furan-2-yl)-3-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-4-oxobut-2-enoic acid // Acta Crystallogr. E. 2016. Vol. 72, P. 1557–1561.316
- 30. [4+2] Cycloaddition of α,β-unsaturated acid anhydrides to 2-furylpiperidin-4-ones: The short route to annulated 8,10a-epoxypyrido[2,1-a]isoindoles // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 47, № 2. P. 400–414.
- 31. The first synthesis of 8,10a-epoxypyrido[2,1-a]isoindolo-7-carboxylic acids // Chem.
  Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 44, № 7. P. 886–888.
- 32. A Two-Stage Synthesis of 8,10a-Epoxypyrido[2,1-a]isoindoles: Stereochemistry of the [4+2]
  Cycloaddition of Maleic Anhydride with 2,6-Difurylpiperidin-4-ones // Synthesis. 2009. Vol. 24, P. 4235–4255.

 Chemoselectivity of [4+2] cycloaddition in N-maleyl- and N-allyl-2,6-difurylpiperidin-4ones // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48, № 5. P. 785–794.

- 35. A new approach to construction of isoindolo[1,2-a]isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine via IMDAF reaction // Tetrahedron. 2009. Vol. 65, № 18. P. 3789–3803....392
- 36. The first example of an intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reaction of iminium salts and its application in a short and simple synthesis of the isoindolo[1,2-a]isoquinoline core of the jamtine and hirsutine alkaloids // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51, № 52. P. 6822–6824.

- An Efficient Synthesis of Hexahydro Oxaisoindolo[2,1-a]quinoline Derivatives via the Diels-Alder Reactions // Lett. Org. Chem. 2004. Vol. 1, № 1. P. 37–39.
- 39. An Efficient Synthesis of Isoindolo[2,1-a]quinoline Derivatives via Imino Diels-Alder and Intramolecular Diels-Alder Reactions with Furan // Synthesis. 2007. № 3. P. 375–384.....427

- 42. 5-Amido- and 5-Amino-Substituted Epoxyisoindolo[2,1-a]tetrahydroquinolines and 10-Carboxylic Acids: Their Synthesis and Reactivity // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50, № S1. P. E18–E38.
  469

- ТОМ 3. Копии статей из списка литературы первого тома №№ 45-91.
- 46. Synthesis of furyl-, furylvinyl-, thienyl-, pyrrolinylquinazolines and isoindolo[2,1a]quinazolines // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64, № 6. P. 1345–1353......26
- 47. Short Approach to Pyrrolopyrazino-, Pyrrolodiazepino-Isoindoles and their Benzo Analogues *via* the IMDAF Reaction // Curr. Org. Synth. 2017. Vol. 14, № 5. P. 733–746......35

- 71. Dehydrobenzene in the Reaction of a Tandem [4+2]/[4+2] Cycloaddition with Linear *bis*-furyldienes // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57, № 9. P. 949–961......231

- 79. Synthesis, In Silico and In Vivo Toxicity Assessment of Functionalized Pyridophenanthridinones via Sequential MW-Assisted Intramolecular Friedel-Crafts Alkylation and Direct C–H Arylation // Molecules. 2022. Vol. 27, № 23. P. 8112–8128..309

87.	Fenchone N-acylhydrazone with an epoxy isoindole fragment used as an inhibitor of hantaan
	virus reproduction: патент RU2733472C1, 2020
88.	Traveling across Life Sciences with Acetophenone-A Simple Ketone That Has Special
	Multipurpose Missions // Molecules. 2023. Vol. 28, № 1. P. 370–386
89.	Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for
	Metal Complexes // Synthesis. 2020. Vol. 52, № 2. P. 159–188
90.	Hyperbaric reactions in organic synthesis. Progress from 2006 to 2021 // Org. Biomol. Chem.
	2022. Vol. 20, № 12. P. 2320–2355
91	IntraMolecular Diels_Alder Reactions of Vinvlarenes and Alkynyl Arenes (the IMDAV

#### введение

#### Актуальность темы исследования

Трендом современного синтеза является использование доступных реагентов для построения функционально замещённых гетероциклических скаффолдов с целью их дальнейшей модификации в рамках либо фундаментальных исследований, либо для создания библиотек субстанций для дальнейшего выявления их полезных свойств. Среди всех доступных исходных низкомолекулярных веществ особый интерес вызывает группа природных молекулярных платформ – продуктов переработки биомассы - важнейшими из которых являются фуран-2,5-дикарбоновая кислота, 5-гидроксиметилфурфурол и 2-фуранкарбоксальдегид (фурфурол). Последний является наиболее дешёвым и потому наиболее перспективным объектом для построения на его основе технологических цепочек.

Немаловажную роль в разработке синтетических схем на базе молекулярных платформ стереохимия образующихся особенно играет продуктов, В случае конструирования каркасных гетероциклических систем, природных алкалоидов или их аналогов. Несмотря на широкий спектр имеющихся катализаторов, лигандов и добавок для управления стереонаправленностью реакций, разработка методов синтеза с надёжно предсказуемой диастереоселективностью продолжает играть большую роль в развитии органической химии. Одним из путей решения этой проблемы представляется использование согласованных меж- и внутримолекулярных процессов при построении целевой молекулы. К таким процессам относятся каркаса реакции [4+2]циклоприсоединения, проходящие, как правило, с высокой степенью стерео- и региоселективности, позволяющие в рамках одной стадии задавать конфигурацию сразу нескольких стереоцентров в образующемся аддукте.

В рамках настоящего исследования предложен общий подход к синтезу целого ряда каркасных и/или конденсированных гетероциклических основе систем на внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в 2-алкенилзамещённых фуранах (сокращённо – IMDAF реакция, от англ. the IntraMolecular Diels-Alder Furan reaction) – продуктах малостадийной модификации фурфурола и его производных. Осуществлено исследование направлений и механизмов реакций циклоприсоединения, определена стереохимия образующихся аддуктов. Предложенная в работе методология сочетает в себе обозначенные выше требования современной химии и позволяет диастереоселективно получать широкий набор азагетероциклов, конденсированных с изоиндольным, изохинолиновым или диэпоксинафталиновым фрагментами, в том числе аналогов природных алкалоидов изохинолинового ряда, без использования катализаторов или иных стереоиндукторов.

#### Степень разработанности темы исследования

Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в ряду фурана известна с 1961 г.<sup>а</sup> и на протяжении 60 лет остаётся мощным и часто используемым инструментом для создания полициклических систем, включая молекулы природного происхождения. Основные достижения до 2014 г. в области внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения в фуранах (IMDAF peakция) изложены в обзорах.<sup>6-д</sup> Несмотря на большое число имеющегося научного материала, общая методология построения гетероциклов с использованием IMDAF peakции предложена не была, а появляющиеся в периодической печати статьи имеют зачастую частный характер. В начале 2000 годов интерес к производным фурана в качестве исходных билдинг-блоков для получения практически полезных веществ возрос особенно сильно, что объясняется становлением и распространением концепций зелёной химии, безотходной промышленности, перехода производств на возобновляемую ресурсную базу. Для удовлетворения этих перспектив развития человечества было предложено значительное число подходов, рассматривающих производные фурана в качестве источников четырёх-шести углеродных синтонов в цепочках реакций.<sup>е</sup>

Настоящая работа дополняет имеющиеся в литературе методы получения гетероциклических молекул из сырья, доступного путём переработки пентанозосодержащих отходов. В этом исследовании для синтеза замещённых и аннелированных изоиндолов, изохинолинов, нафталинов и др. предлагаются 2–4

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Cram, D.J.; Knox, G.R.A cross-breeding reaction, a bent benzene ring, and a multiple Diels-Alder reaction// *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, Vol. 83, P. 2204–2205.<u>https://doi.org/10.1021/ja01470a045</u>

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Takao, K.-i.; Munakata, R.; Tadano, K.-i. Recent Advances in Natural Product Synthesis by Using Intramolecular Diels-Alder Reactions // *Chem. Rev.* **2005**, Vol. 105, P. 4779–4807.<u>https://doi.org/10.1021/cr040632u</u>

<sup>&</sup>lt;sup>B</sup> Juhl, M.; Tanner, D. Recent applications of intramolecular Diels–Alder reactions to natural product synthesis // *Chem. Soc. Rev.* **2009**, Vol. 38, P. 2983–2992.<u>https://doi.org/10.1039/B816703F</u>

<sup>&</sup>lt;sup>r</sup> Padwa, A.; Flick, A. C. Intramolecular Diels–Alder cycloaddition of furans (IMDAF) for natural product synthesis // *Adv. Heterocycl. Chem.* **2013**, Vol. 110, P. 1–41. <u>https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408100-0.22001-6</u>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Parvatkar, P. T.; Kadam, H. K.; Tilve,S. G. Intramolecular Diels-Alder reaction as a key step in tandem or sequential processes: a versatile tool for the synthesis of fused and bridged bicyclic or polycyclic compounds // *Tetrahedron* **2014**, Vol. 70, P. 2857–2888.<u>https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.02.048</u>

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Kucherov, F. A.; Romashov, L. V.; Averochkin, G. M.; Ananikov, V. P. Biobased C6-Furans in Organic Synthesis and Industry: Cycloaddition Chemistry as a Key Approach to Aromatic Building Blocks // ACS Sustainable Chem. *Eng.* **2021**, Vol. 9, P. 3011–3042. <u>https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c09229</u>

стадийные синтезы, использующие в качестве исходных субстратов дешёвые фуран, сильван, фурфурол, 5-метилфурфурол, пирослизевую кислоту, фурфуриловый спирт, фурфуриламин, и другие низкомолекулярные продукты невысокого передела перечисленных фуранов. IMDAF реакция использовалась в качестве стержневой стадии во всех предложенных методах конструирования *N*,*S* и *O*-гетероциклов.

#### Цели и задачи:

1. Разработка методов синтеза алкенилзамещённых фураносодержащих субстратов на основе производных фурана, доступных путём переработки природного сырья.

2. Распространение IMDAF подхода на широкий спектр линейных и карбо(гетеро)циклических структур, содержащих одновременно непредельный и фурановый фрагменты. Разработка универсальных методов конструирования замещённых и конденсированных эпоксиизоиндолов и эпоксиизохинолинов.

3. Определение оптимальных условий осуществления реакции внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения в алкенилфуранах (IMDAF реакция).

4. Исследование влияния заместителей в фурановом кольце и в диенофильной части на хемо-, регио- и диастереоселективность внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в алкенилфуранах.

5. Изучение тандемной реакции меж/внутримолекулярного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения *бис*-фуранов с активированными алкенами и алкинами, приводящей к системе 1,4;5,8-диэпоксинафталина, конденсированной с карбо- и гетероциклами.

 Исследование направлений катионной, скелетной перегруппировки Вагнера-Меервейна в мостиковых системах, включающих в свой состав фрагменты 3а,6-эпоксиизоиндола или 6,8а-эпоксиизохинолина.

7. Построение методологии одностадийного синтеза 1,3,5-триазинанов на базе легкодоступного исходного сырья.

8. Выявление фармакологического потенциала аддуктов IMDAF реакции.

## Научная новизна

Базируясь на возобновляемом фураносодержащем сырье, разработан простой универсальный способ получения гетероциклов, содержащих в своей структуре замещённый или аннелированный За,6-эпоксиизоиндольный или 6,8а-эпоксиизохинолиновый фрагменты (IMDAF подход). Синтезировано более 20 неизвестных ранее азагетероциклических ансамблей. Изучены их химические свойства (окисление,

восстановление, скелетные перегруппировки, реакции метатезиса, галоидирование, расщепление эпоксидного мостика, ароматизация и др.). Осуществлен системный анализ хемо-, регио- и стереоселективности внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в алкенилфуранах. Показана обратимость внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в ряду фурана, зависимость её стереохимического результата от температуры.

Исходя из активированных непредельных соединений и *бис*-фуранов с трёхатомным линкером между фурановыми субъединицами, предложен удобный метод построения молекул со скелетом 1,4;5,8-диэпоксинафталина. Получены данные о влиянии растворителей, температуры реакции и заместителей в исходных субстратах на ход и саму возможность IMDAF реакции.

Открыт простой способ получения несимметрично замещённых 1,3,5-триазинанов.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

На основе возобновляемого природного сырья (производных фурана), введён в лабораторную практику малостадийный протокол синтеза каркасных и полициклических азот-, серу- и кислородсодержащих систем (IMDAF реакция), несущих активные функциональные группы. Базируясь на этом протоколе получены структурные аналоги физиологически активных алкалоидов *жамтина, новамина, иохимбина* и др. Предложен новый трёхкомпонентный метод получения 1,3,5-триазациклогексанов – перспективных лигандов для комплексообразования. Впервые выявлены и запатентованы структуры, обладающие селективным действием по отношению к Хантаан вирусу.

#### Методология и методы исследования

Для достижения поставленных задач, в работе использовались стандартные методы современного лабораторного органического синтеза и выделения вещества. Для характеристики образующихся продуктов, их состава и пространственного строения применялись следующие методы физико-химического анализа: колоночная и тонкослойная хроматография; ядерный магнитный резонанс (ЯМР) на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F; инфракрасная спектроскопия (ИК); элементный анализ на содержание углерода, водорода, азота и серы; масс-спектрометрия, включая спектры высокого разрешения; хроматография, совмещённая с масс-спектрометрией; рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристаллов и др. Для исследования биологической активности полученных образцов использовались стандартные эксперименты *in vitro* на клеточных культурах, вирусах и бактериях.

#### Положения, выносимые на защиту:

1. Разработаны методы синтеза более 20 классов *α*-фурилзамещённых азагетероциклов и алкенилзамещённых фураносодержащих субстратов на основе производных фурана.

2. На примере получения 25 различных классов гетероциклов показана общность IMDAF подхода для конструирования карбо(гетеро)циклических структур, включающих в себя фрагмент эпоксиизоиндола, эпоксиизохинолина или диэпоксинафталина.

3. Определены условия осуществления реакции внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения в алкенилфуранах, позволяющие добиваться высокой степени её диастероселективности. Показан обратимый характер внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в ряду фурана. Доказано, что IMDAF реакция всегда протекает, как *экзо*-[4+2] внутримолекулярное циклоприсоединение.

4. Установлено, что тандемная реакция меж/внутримолекулярного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения *бис*-фуранов с активированными алкенами и алкинами, приводит к 1,4;5,8-диэпоксинафталинам (более 60 примеров), конденсированным с другими шестичленными карбо- и гетероциклами.

5. Найдены оптимальные условия (Ac<sub>2</sub>O/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) и основной канал трансформаций для перегруппировки Вагнера-Меервейна скелетной В За,6-эпоксиизоиндолах, 6.8aэпоксиизохинолинах, 2,6а-эпоксиоксирено[2,3-е]изоиндолах и диэпоксиизохинолинах. Это послужило предпосылкой для диастереоселективного синтеза 10 новых классов каркасных гетероциклических включающих свой 4,6структур, В состав мотив эпоксициклопента[*c*]пиридина.

6. Впервые обнаруженная трёхкомпонентная реакция между формальдегидом, первичными аминами и амидами позволила получить более 50 1,3,5-триазинанов – перспективных лигандов для координации с металлами.

7. 6-Метил-1-оксо-2-фенил-*N*'-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-1,2,3,6,7,7агексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид проявил свойства селективного антивирусного агента против Хантаан вируса, что делает аддукты IMDAF реакции перспективными объектами для поиска биологически активных субстанций.

#### Степень достоверности и апробация результатов

За период 2002–2023 гг по теме диссертации (направление 1.4.3 – органическая химия) Зубковым Ф.И. опубликовано более 80 научных трудов. Из них 50 за 2014–2023 гг, из которых 34 работы – в журналах 1–2-го квартилей (SJR). Список публикаций включает в себя 6 обзоров и один патент РФ. Статьи 49, 62, 70 из Списка публикаций были выполнены

под руководством Зубкова Ф. И. и содержат данные, необходимые для доказательства строения соединений, упомянутых в Научном докладе.

Пространственное строение более сотни синтезированных продуктов доказано методом РСА.

Апробация результатов работы проводилась в 2005–2023 гг более чем на 20 международных и всероссийских конференциях.

К верифицируемым показателям достоверности и к важным показателям апробации относятся успешно завершённые проекты, поддержанные российскими научными фондами (в том числе и в рамках международных коллабораций).

Работа выполнена в соответствии с планами НИР Российского университета дружбы народов и при поддержке грантов РФФИ №№ 04-03-32433 (2004–2006 гг), 07-03-00083 (2007–2010 гг), 10-03-00177 (2010–2013 гг), 13-03-00105 (2013–2015 гг), 11-03-90416 Укрф-а (2011–2012 гг), 13-03-90400 Укр-ф-а (2013–2014 гг), 13-03-0015 (2013–2015 гг), 13-33-50016 (2015 г), 16-03-00125 (2016–2018 гг), 17-53-45016 (2017–2018 гг), 19-33-90221 (2019–2020 гг), а также проектов РНФ №№ 18-13-00456 (2018–2020 гг), 22-23-00490 (2022–2023 гг), 23-43-10024 (2023–2025 гг). Частично, в 2017–2022 гг, научные изыскания проводились в рамках государственных заданий для ВУЗов Министерства науки и высшего образования РФ проекты № 4.1154.2017/4.6 и № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017).

Переоснащение научных лабораторий научной группы проводилось в рамках участия РУДН в проекте "5-100" (2015–2020 гг).

# Общая характеристика публикационной активности Зубкова Ф.И. по сведениям базы данных Web of Science<sup>™</sup> (2003–2023 гг.).

Суммарное количество публикаций в базе данных Web of Science Core Collection – 220, суммарное цитирование – 2450, H-Index– 27, H-Index без учета самоцитирования – 23. Web of Science Researcher ID: A-6020-2012. ORCID: <u>https://orcid.org/0000-0002-0289-0831</u>

#### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

#### 1. Фурфуриламины в IMDAF реакции

1.1. Синтез За,6-эпоксиизоиндолов путём взаимодействия фурфуриламинов с ангидридами α,β-ненасыщенных кислот и аллилгалогенидами. Хемо- и диастереоселективность внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения

Как указывалось выше, структурный мотив изоиндола встречается в ряде природных и физиологически активных соединений. В этой связи, изоиндолы, содержащие легкомодифицируемые функциональные группы, интересны с точки зрения медицинской и синтетической химии, поскольку открывают доступ к более сложным гетероциклическим системам с фрагментом изоиндола. Принципиальной схемой построения изоиндольного скелета, проходящей красной нитью через все нижеследующее исследование, является реакция тандемного ацилирования / [4+2] циклоприсоединения фурфуриламинов с галогенангидридами и ангидридами  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот (IMDAF реакция, схема 1) [1].

Схема 1



В рамках диссертационного исследования, согласно этой принципиальной схеме, были разработаны подходы к синтезу большого структурного разнообразия гетероциклических ансамблей, содержащих фрагмент изоиндола, 3а,6-эпоксиизоиндола, а также 6,8а-эпоксиизохинолина.

В простейшем варианте, IMDAF реакция заключается во взаимодействии фурфуриламинов 1, получаемых восстановлением соответствующих оснований Шиффа, с ангидридами и хлорангидридами  $\alpha,\beta$ -непредельных кислот (схема 2). Показано, что фурфуриламины 1, как правило, легко вступают в реакцию Дильса-Альдера с акрилоил- и метакрилоилхлоридами, малеиновым, дихлормалеиновым, цитраконовым ангидридами, хлорангидридом моноэтилового эфира фумаровой кислоты, и другими сходными по строению диенофилами, образуя соответствующие эпоксиизоиндолоны 2-6 с выходами от умеренных до высоких (схема 2) [2–9]. Реакция протекает через ацилирование фурфуриламинного атома азота соответствующим ангидридом кислоты с последующим диастереоселективным внутримолекулярным [4+2] циклоприсоединением по фурановому кольцу. Bo случаях образуются исключительно продукты экзо-[4+2] всех

циклоприсоединения. С ростом электронодефицитности диенофильной части выходы аддуктов циклоприсоединения растут. Арилсульфонилзамещённые эпоксиизоиндолы **5** выделяются с умеренными выходами при взаимодействии *N*-аллилфурфуриламина и соответствующих сульфонилхлоридов в присутствии оснований (метод Хинсберга) [8, 10]. В случае некоторых фурфуриламинов **1**, несущих объёмные заместители в гетероциклической части (не показаны на схеме 2), внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера становится обратимой и не протекает до конца. Образуются смеси сульфонамидов **5** и их ациклических изомеров.

Схема 2



 $R^1$ = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *c*-Pr, *n*-Pent, *c*-Pent, *c*-Hex, *t*-Bu, Allyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, Ph, Bn, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl,4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, *α*-фурфурил, 5-метилфурфурил, тетрагидрофурфурил, 4-(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2,3-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 5-метил-1,2-оксазол-3-ил;  $R^2$  = H, Me, Et, *n*-Pr, Ph, Bn, Br, I, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et;  $R^3$  = H, Me;  $R^4$  = H, Me, Ph;  $R^5$  = Ph, *p*-Tol, 4-HalC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Haфтил, 2-тиенил; Hal = Cl, Br;  $R^6$  = Me, Ph, CO<sub>2</sub>Et.

За редкими исключениями реакции, изображённые на схеме 2, толерантны к природе заместителей, имеющимся в первичных аминах (R<sup>1</sup>) и фурановом кольце (R<sup>2</sup>). Некоторые особенности реакции Дильса-Альдера, посвящённые влиянию заместителей, обсуждаются ниже.

Наиболее активными диенофилами проявили себя малеиновый ангидрид и его замещённые аналоги, а также производные фумаровой кислоты. Реакции с такими диенофилами протекают при комнатной температуре или при охлаждении в любом инертном растворителе (дихлорметан, эфир, толуол, ацетонитрил). Акрилоилхлорид является более слабым диенофилом, так как он лишён дополнительных акцепторных групп, стабилизирующих переходное состояние реакции Дильса-Альдера. Установлено, что незамещённые по фурановому фрагменту фурфуриламины 1, взаимодействуют с акрилоилхлоридом преимущественно только при температуре кипения бензола, давая соответствующие эпоксиизоиндолоны 2 с умеренными выходами (схема 2). Внутримолекулярное циклоприсоединение неактивированного аллильного фрагмента к фурановому ядру требует ещё более сильного нагревания, зачастую протекает только при температурах, превышающих 100 °C.

В литературе практически не встречается информация о возможности синтеза 6арилзамещённых изоиндолонов посредством внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера по фурановому кольцу. Вероятно, это затруднение связано с отсутствием сопряжения арильного заместителя с фурановым циклом в переходном состоянии внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения, что ингибирует реакцию.

Необходимые для исследования 5-арилзамещённые фурфуриламины 7 были получены по реакции Сузуки-Мияуры из арилбороновых кислот и 5-бромфурфуриламинов в присутствии Pd(PPh)<sub>4</sub> [6]. Другую часть фурфуриламинов 7 синтезировали по известной реакции арилирования фурфурола солями арилдиазония по Меервейну с последующим восстановительным аминированием продуктов арил-арил сочетания [11, 12] (схема 3).



 $R^1 = Bu, i$ -Pr, c-Pent, Ph, Bn,  $(CH_2)_2OMe$ ; Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub></sub>

5-Фенилфурфуриламины типа 7, содержащие бензильный или алкильный заместитель  $R^1$  при атоме азота, с умеренными выходами образуют соответствующие оксабициклогептены 9 (схема 4). В то время как взаимодействие 5-арил-*N*-фенилфурфуриламинов 7 ( $R^1 = Ph$ ) с акрилоилхлоридом в диапазоне температур 20–200 °C останавливалось на стадии образования продуктов ацилирования по атому азота – акриламидов 8 (схема 4). Стоит отметить, что в спектрах <sup>1</sup>Н ЯМР таких реакционных масс, наряду с сигналами амидов 8, обнаруживаются сигналы протонов 7-CH<sub>2</sub> и 7а-CH,

характерные для 3а,6-эпоксиизоиндолонов **9** [6]. Таким образом, было установлено, что превращение **8 ⊆ 9** имеет обратимый характер. Схема 4.



Более активный диенофил, малеиновый ангидрид, даёт с 5-арилфурфуриламинами 7 10A **10B** таутомерные смеси малеинимидов И (цепная форма) И эпоксиизоиндолонкарбоновых кислот 11 (кольчатая форма) (схема 5). Определяемое методом ЯМР, соотношение изомеров не зависит от способа синтеза таутомерной смеси, а зависит только от используемого дейтерорастворителя и температуры съёмки спектров. Более объёмные заместители R<sup>1</sup> при атоме азота (изопропил, циклопентил и фенил), сдвигают равновесие в сторону циклической формы **11**. Содержание продуктов IMDAF реакции 11 в растворах ДМСО- $d_6$  составляет 53–63%. Содержание кольчатых форм 11 в таутомерных смесях *N*-алкилзамещённых аналогов снижается до 32–33%, что объясняется эффектом Торпа-Ингольда (сжатие внутреннего валентного угла атома при увеличении объёма присоединённых к нему заместителей) [6].

Схема 5.



Соотношение **10А/10В/11** приводится по данным <sup>1</sup>Н ЯМР в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C. R<sup>1</sup> = Et (32/36/32), Bn (22/37/41), *i*-Pr (10/32/58), *c*-Pent (13/24/63), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe (30/37/33), Ph (4/43/53).

Данные ЯМР показывают, что с повышением температуры возрастает вклад энтропийного фактора и увеличивается доля открытых форм с преобладанием ротамера **10A** (с 35% при 30 °C до 88% при 110 °C для  $R^1 = Ph$ ). Перекристаллизация таутомерных смесей **10A/10B/11** из системы AcOEt/EtOH позволяет полностью сдвинуть равновесие в сторону циклической формы. Методом PCA показано, что в кристаллическом состоянии

аддукты **11** находятся в циклической форме. Насколько нам известно, это первый детально описанный пример таутомерного равновесия, возникающего в процессе IMDAF реакции [6].

С использованием бис-фуранов 12 и малеинового ангидрида была изучена хемоселективность IMDAF реакции (схема 6). При комнатной температуре в толуоле процесс осуществляется не хемоселективно, давая смеси изомерных изоиндолонкарбоновых кислот 13 и 14 – продуктов циклоприсоединения по обоим фурановым кольцам (схема 6, таблица 1). На примере 5-метилзамещённого 12 ( $R^1 = Me$ ) установлено, что понижение температуры реакции до 0-5 °C незначительно улучшает селективность и увеличивает долю продукта 14 с 30/70 до 25/75. По всей видимости, в этом случае изомер 14 является продуктом кинетического контроля, а изомер типа 13 термодинамически контролируемым аддуктом. При проведении IMDAF реакции малеинового ангидрида с фурфуриламинами 12 при 80 °C фактически удаётся достичь полной хемоселективности. В этом случае циклоприсоединение фурфуриламинов 12 ( $R^1$  = Hal) проходит по кольцу, содержащему электроноакцепторный атом галогена, в то время как метилзамещённый аналог ( $R^1 = Me$ ) даёт исключительно продукт присоединения по незамещённому фурановому кольцу (13). По всей видимости, направление внутримолекулярного циклоприсоединения диктуется стерическими факторами, и не согласуется с прямыми электронными требованиями реакции Дильса-Альдера [5]. Схема 6



 $R^1 = H$ , Me, Br, I

Таблица 1. Выход и соотношение изомеров для аддуктов 13 и 14

$\mathbf{D}^1$	Выход при 25	Соотношение изомеров 13/14	Выход при 80	Соотношение изомеров 13/14
ĸ	°C, %	при 25 °С	°C, %	при 80 °С
Н	Н		87	-
Me	79%	30/70	86	только 13
Br	52%	45/55	78	только 14
Ι	50%	60/40	70	только <b>14</b>

В продолжение исследований, касающихся регионаправленности процесса [4+2] циклоприсоединения, на базе фурфуриламинов типа **1**, была проведена их реакция с

использованием в качестве несимметричного диенофила цитраконового ангидрида [5] (схема 7). Из двух возможных региоизомерных кислот 17 и 18, соответственно, с геминальным и вицинальным расположением метильной и карбоксильной групп, при 80 °С образуется изомер 17. Судя по строению аддуктов 17, аминолизу подвергается более стерически нагруженный атом углерода С-2 цитраконового ангидрида (путь В), давая промежуточный *N*-фурфуриламид цитраконовой кислоты 16 с вицинальным расположением периферических функциональных групп (схема 7). Вероятно, в интермедиате 16 возможно внутримолекулярное переаминирование, а сама реакция Дильса-Альдера носит обратимый характер. В этой связи при длительном нагревании накапливается термодинамически более стабильный аддукт 17.

*N*-(5-Метилфурфурил) замещённый фурфуриламин **15** (**12**) (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 5метилфурфурил) реагирует с цитраконовым ангидридом при 80 °C с образованием продукта присоединения по незамещённому фурановому кольцу (**17**), что хорошо коррелирует с результатами, приведёнными в таблице 1.

Схема 7



 $R^1 = H$ , Me;  $R^2 = Ph$ , Bn, 5-метилфурфурил

Анализируя приведённые на схемах 4–7 данные, можно прийти к выводу, что внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение в ряду фурана *всегда обратимо*, а природа образующихся продуктов в сильно зависит от температуры осуществления синтеза. IMDAF реакция может осуществляться в условиях кинетического или термодинамического контроля.

Принимая внимание отмеченную выше лёгкость образования BO эпоксиизоиндолонкарбоновых кислот в результате IMDAF реакции, представлялось интересным осуществить синтез незамещённой по атому азота 3а,6-эпоксиизоиндол-7карбоновой кислоты 19 (схема 8). Наличие вторичного атома азота в такой молекуле делает её привлекательным объектом для дальнейших модификаций. Оказалось, ЧТО синтезировать кислоту 19 прямым циклоприсоединением малеинового ангидрида к фурфуриламину не удаётся (реакция останавливается на стадии образования соответствующего малеинамида). Лишь кипячение фурфуриламина в воде с эквимолярным количеством малеинового ангидрида приводило к продукту 19 с низким выходом. Задачу удалось решить путём введения в реакцию салицилиденфурфуриламина 20, в результате чего, предположительно, через интермедиаты 21–24, кислота 19 была выделена с умеренным выходом (схема 8) [5].

Схема 8



Наличие в структуре синтезированных эпоксиизоиндолонов реакционноспособного кислородного мостика делает эти соединения привлекательными прекурсорами для синтеза более сложных гетероциклических систем, фрагментов алкалоидов, лекарственных препаратов и других практически значимых соединений. В связи с этим, на примере простейших За,6-эпоксиизоиндолонкарбоновых кислот была проведена серия экспериментов по ароматизации эпоксидного фрагмента (схема 9). Превращение 3→25 наилучшим образом протекает при действии на эпоксиизоиндолы 3 ортофосфорной кислоты в диапазоне температур от 70–100 °С или при кипячении в течение 0.5–2 ч в 5–10% водном или спиртовом растворе щёлочи. Отметим, что ароматизация в щелочной среде выгодно отличает предложенный метод от описанной в литературе кислотнокатализируемой ароматизации аналогичных аддуктов под действием HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *n*-ТСК, и других кислот Бренстеда. В частности, упрощается выделение образующихся ароматических кислот 25, а также появляется возможность вовлечения в реакцию субстратов, содержащих ацидофобные фрагменты (например, фурановые и пиррольные ядра) [2, 9].



# 1.2. Получение методом IMDAF 3-аллил-За,6-эпоксиизоиндолонкарбоновых кислот. Их применение в синтезе изоиндоло[2,1-*a*]хинолин-10- и бензо[5,6]азепино[2,1*a*]изоиндол-8-карбоновых кислот

Лёгкость ароматизации 3а,6-эпоксиизоиндолонкарбоновых кислот **3**, в совокупности с известными методами получения тетрагидрохинолинов **27** из анилинов **26** (схема 10), побудила нас исследовать перспективу получения 3-алкенилзамещённых эпоксиизоиндолонов **28**, с целью их использования в синтезе изоиндоло[2,1-*a*]хинолин-10-карбоновых кислот **29** и гомологичных им бензо[5,6]азепино[2,1-*a*]изоиндоло-8-карбоновых кислот. Отметим, что упомянутые скаффолды являются центральным гетероциклическим каркасом ряда природных и биологически активных веществ [13, 14]. Схема 10





С этой целью был осуществлён синтез *N*-фенил- и *N*-бензилзамещённых гомоаллиламинов **30** и **31** действием металлилмагний хлорида или аллилмагний бромида на соответствующие основания Шиффа [15–21]. 3-[(Мет)аллил]эпоксиизоиндолонкарбоновые кислоты **32** и **33** образуются при комнатной температуре в процессе IMDAF реакции между фурфуриламинами **30** (**32**) и малеиновым ангидридом в виде пары диастереомеров по положению 3 (схема 11). Соотношение последних варьируется, но не имеет значения для обсуждения последующих структурных модификаций. Из перечня заместителей на схеме 11 следует, что IMDAF реакция толерантна по отношению к различным заместителям в ароматическом кольце. Лишь сильно акцепторные группы ( $\mathbb{R}^5$  или  $\mathbb{R}^2 = \mathbb{NO}_2$ ) затрудняют реакцию.

R<sup>1</sup> = Me, Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, *c*-Pr, *c*-Hex, Allyl, Bn, тетрагидрофурфурил, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, фурфурил, 2,3-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl,4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 5-метил-1,2-оксазол-3-ил



R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, 3-Me, 3-MeO, 3-Cl, 4-Cl, 4-F, 4-Br, 4-I, 2-F, 2-Br, 2-Cl, 2-Me, 2-MeO, 4-MeO, 2,3-Me, 2,4-Me, 2-I,4-Me, 4-Et, Bn, 4-Me, 2-Et, *i*-Pr, нафт-2-ил; R<sup>3</sup> = H, Me; R<sup>4</sup> = H, Me; R<sup>5</sup> = H, Me, MeO; Hal = Cl, Br

После оптимизации условий (растворителей и катализаторов кислой природы), было найдено, что тандемную ароматизацию / внутримолекулярную электрофильную циклизацию наиболее эффективно вести в среде ортофосфорной кислоты (схема 12). При этом *N*-(арил)эпоксиизоиндолоны **32**, содержащие алкильный заместитель в ароматическом кольце ( $\mathbb{R}^1$  = Me, Et), уже при 10–15 °C дают 6b,9-эпоксиизоиндол[2,1a хинолинкарбоновые кислоты 34 в виде смеси диастереомеров по расположению протона H-6а [15]. Повышение температуры реакции до 75-85 °C позволяет провести не только циклизацию, но и одновременную ароматизацию оксабициклического фрагмента, давая соответствующие изоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновые кислоты 36 [15, 18]. Было показано, что соединения **36** также можно получить при 90-110 °C в среде полифосфорной кислоты (ПФК) [16]. Синтез *N*-(галогенфенил)замещённых **35** и **36** ( $\mathbb{R}^1$  = Hal) требует более высокой температуры, например, фторфенилзамещённый эпоксиизоиндолон 32 претерпевает циклизацию с последующей ароматизацией в ПФК лишь при 135-140 °C [17]. В случае 2-(*мета*-R<sup>1</sup>-арил)эпоксиизоиндолонов **32** в результате циклизации образуются оба возможных региоизомера 35A и 35B, соотношение которых колеблется в интервале от 4.5/1до 1/1.6 [15]. В 2-α-нафтилзамещённом аддукте **32** наблюдается регионаправленная атака электрофила на β-положение нафтильного фрагмента, приводящая к образованию системы бензо[*h*]изоиндоло[2,1-*a*]хинолина **37** [15].



обсуждении 12. циклизацию/ароматизацию Как отмечалось при схемы металлилзамещённых эпоксиизоиндолонов 32 проводили в интервале температур 75–130 °С. Их аллилзамещённые гомологи претерпевают аналогичные превращения уже при 145-155 °C (схема 13). Очевидно, это связано с тем, что при протонировании металлильного фрагмента образуется более стабильный третичный карбокатион [15–17]. В отличие от металлилзамещённых аддуктов **32** ( $\mathbb{R}^3$  = Me, схема 11), в случае 3аллилэпоксиизоиндолонов **32** ( $\mathbb{R}^3 = \mathbb{H}$ , схема 11) сначала происходит ароматизация, а лишь затем внутримолекулярная электрофильная циклизация (схема 13). Нагревание 3аллилзамещённых эпоксиизоиндолонов **32** в ортофосфорной кислоте при 65-80 °C приводит к образованию только продуктов ароматизации оксабициклогептенового фрагмента 38. Последние могут быть превращены в изоиндолохинолины 41 под действием фосфорной кислоты или, что предпочтительнее, с использованием смеси серной и фосфорной кислот при 145-155 °С (R<sup>1</sup> = Hal) или при 100-120 °С для алкил- и алкоксизамещённых аналогов ( $\mathbb{R}^1$  = Alkyl или OAlkyl). В результате образуются смеси изоиндоло[2,1-а]хинолин-10-карбоновых диастереомерных кислот (41A/41B),отличающихся расположением атома водорода при С-6а и метильной группы при С-5 (схема 13). Соотношение изомеров варьируется от 62/38 до 91/9. Изомер с псевдоэкваториальным расположением 5-метильной группы обычно превалирует [15–17]. Схема 13



При действии смеси серной и фосфорной кислоты на йодпроизводное **32** ( $\mathbb{R}^1 = 4$ -I, схема 13), наблюдается частичное "восстановление" с образованием смеси изоиндолохинолинкарбоновых кислот **39** и **40** (*unco*-замещение атома йода). При повышении температуры реакции до 155 °C и использовании только фосфорной кислоты удаётся получить целевую 3-иодзамещённую кислоту **39** с хорошим выходом [17].

Аналогично описанному выше на схеме 12, циклизация 2-(α-нафтил)-3аллилэпоксиизоиндолона **42** проходит региоселективно с образованием смеси диастереомеров **43A/43B** в соотношении 6/1 (схема 13) [15].

*N*-Бензилзамещённые 3-металлилэпоксиизоиндолоны **33** циклизуются, в зависимости от природы заместителя  $\mathbb{R}^3$ , в полифосфорной кислоте в интервале температур 90–155 °C (схема 14) [20, 21]. Это приводит к последовательному раскрытию эпоксидного мостика, ароматизации и последующей внутримолекулярной циклизации, приводящей к бензо[5,6]азепино[2,1-*a*]изоиндоло-8-карбоновым кислотам **45** (схема 13). В результате реакции образуется единственный диастереомер **45** с псевдоаксиальной ориентацией протона H-11b. В более мягких условиях (ортофосфорная кислота, 60 °C) удалось выделить продукт миграции двойной связи в металлильном фрагменте типа **44** на ряду с продуктами циклизации **45** (соотношение ~ 1/2) [21].



 $R^1 = H$ , Me;  $R^2 = H$ , Me;  $R^3 = 4$ -Me, 4-MeO, 4-Cl, 4-F

Менее реакционноспособные диенофилы акрилоилхлорид и аллилгалогениды также способны вступать в IMDAF реакцию с гомоаллиламинами **30**, что позволяет получать соответствующие *экзо*-аддукты Дильса-Альдера, эпоксиизоиндолоны **46** и **47a**, лишённые карбоксильной группы (схема 15). При алкилировании *N*-бензилзамещённого амина **31** (R<sup>1</sup> = Bn) в кипящем ацетоне образуется смесь эпоксиизоиндола **48b** и *N*-аллилпроизводного **47** в соотношении 72/38. Нагревание этой смеси при 100 °C приводит к увеличению доли изоиндола **48b** до 83/17 [22].

Схема 15



Циклизация *N-n*-R<sup>1</sup>-бензилзамещённых эпоксиизоиндолинонов **33**, в которых отсутствует карбоксильная группа, происходит нестандартно (схема 16). Образование пары региоизомеров **51** и **52** объясняется внутримолекулярной *unco*-атакой карбокатиона в **50A** и **50B** на атом углерода, связанный с метиленовой группой, с последующим 1,2-сдвигом, необходимым для образования региоизомера **52** [22].



 $R^1 = Me: 51/52 = 25/75 (30\%); R^1 = OMe: 51/52 = 50/50 (61\%)$ 

В этом разделе была предложена малостадийная процедура получения изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов и бензо[5,6]азепино[2,1-*a*]изоиндолов, основанная на превращениях 3-алкенил-3а,6-эпоксиизоиндолов – аддуктов IMDAF реакции.

## 1.3. Синтез эпоксиизохинолинов посредством IMDAF реакции.

Структурный фрагмент гидрированного изохинолина содержится более, чем в 500 известных алкалоидах, с чем связно не ослабевающее внимание к разработке новых путей получения производных этого гетероцикла. В этой главе на основе внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения в алкенилфуранах предлагается простой метод создания каркаса 6,8а-эпоксиизохинолина [23–25].

Термическая внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера бутениламинов 54, полученных в результате присоединения аллилмагнийбромида к иминам 53, приводит к тетрагидроэпоксиизохинолинам 56 с низкими выходами (схема 17) [23]. Этот результат является следствием обратимости IMDAF реакции. Исключение составил амин 54, несущий в качестве заместителей  $R^1$  и  $R^2$  4-*трет*-бутилциклогексильный фрагмент и циклизующийся при комнатной температуре в течении 2 недель в аддукт 56 с общим выходом 25% (образуются два диастереомера) [23]



Напротив, IMDAF раекция фурфуриламинов **54** в кипящем уксусном ангидриде приводит к *экзо*-аддуктам Дильса-Альдера, декагидроизохинолинам **55**, которые не содержат примеси ациклических таутомеров. Лишь *трет*-бутил-1-(*N*-фурфурил)аминоциклогексан **54** ( $R^1+R^2 = (CH_2)_2CHt$ -Bu(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) при циклизации приводил к смеси диастереоизомеров **57** и **58** в соотношении 55/45 [24, 25] (рис. 1). Остальные аддукты **55** образуются в виде единственного диастереомера с псевдоэкваториальным расположением ароматического заместителя  $R^1$  (схема 17).



Рисунок 1. Пространственное строение диастереомеров 57 и 58.

Возможность более лёгкой циклизации *N*-ацилпроизводных (атом азота  $sp^2$ гибридизован) по сравнению с незамещёнными по атому азота гомоаллиламинами **54** ( $sp^3$ гибридизованный атом азота) хорошо объясняется эффектом Торпа-Ингольда, упомянутым выше (см. схему 5).

Исследование IMDAF реакции в *бис*-фуранах (*бис*-диенах) или *бис*-диенофилах, содержащих фурановую субъединицу, позволило оценить хемо- и диастереоселективность IMDAF реакции. Многочасовое выдерживание *бис*-фурана **59** в кипящем ксилоле не приводит к внутримолекулярной циклизации (схема 18). При этом аддукт Михаэля **60** легко циклизуется в 3-фурилизохинолин **61**. Также, как и в предыдущем случае (см. схему 17), внутримолекулярное *экзо*-[4+2] циклоприсоединение в енамине **60** становится возможным за счёт уплощения атома азота (*sp*<sup>2</sup>), и как следствие, сближения фуранового и аллильного остатков [22].



АДКЭ = диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты.



Взаимодействие гомоаллиламина **62** с акриловым и малеиновым ангидридами, протекает через амиды **63** (выделить не удаётся), обладающие сразу двумя диенофильными фрагментами. Конкурирующая IMDAF реакция в интермедиате **63** протекает с участием только *N*-ацильного заместителя, приводя к *N*-циклогексил замещённым *экзо*-эпоксиизоиндолонам **65**; альтернативные аддукты **64** в реакционных смесях не обнаружены [22]. Полученные экспериментальные факты хорошо объясняются правилами Дильса-Альдера для прямой реакции [4+2] циклоприсоединения (сближение по энергии HBMO диенофила и B3MO диена).

Таким образом, в этом разделе были очерчены границы использования IMDAF подхода в синтезе эпоксиизохинолинов, показано решающее значение величины внутреннего валентного угла у атома азота на эффективность внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения.

#### 2. а-Фурилзамещёные азагетероциклы в IMDAF реакции

# 2.1. Взаимодействие насыщенных азациклоалканов с ангидридами а, β-непредельных кислот

После отработки методик синтеза замещённых эпоксиизоиндолов, исходя из ациклических фурфуриламинов, мы обратились к объектам, в которых фурфуриламинный фрагмент является частью циклической системы.

Несмотря на кажущуюся простоту структуры, не существует удобных препаративных методов получения простейших, насыщенных азотсодержащих циклов, несущих в α-положении фурановый остаток. Однако исследование таких модельных производных фурана в IMDAF реакции представляет интерес с точки зрения понимания стереохимии IMDAF реакции в зависимости от размера аннелируемого к изоиндолу кольца.

Для решения этой задачи были синтезированы полностью гидрированные *α*фурилзамещённые азагетероциклы **69** (схема 19). Электролиз карбаматов **66** проводили в метаноле в электрохимической ячейке с графитовыми электродами и использованием *п*толуолсульфоната тетраэтиламмония в качестве фонового электролита. Последующее алкилирование 2-алкилфуранов аминоацеталями **67** и удаление защитной группы из промежуточных продуктов **68** приводит к целевым гетероциклам **69**.

Схема 19



 $R^1$  = Me, Et;  $R^2$  = H, Me; X = связь, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, O

Взаимодействие шести- и семичленных циклов **69** (X = O, CH<sub>2</sub> или (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) с малеиновым ангидридом наблюдается уже при комнатной температуре (схема 20, таблица 2). Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в интермедиатах **70** и **71** даёт смеси диастереомерных продуктов **72** и **73**, которые самопроизвольно кристаллизуются из реакционных смесей [26].



 $R^1 = H$ , Me; X = O, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Таблица 2. Составы смесей и выходы диастереомеров 72 и 73 на основании данных спектроскопии <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 24 °С).

Значение X в 69	$\mathbf{R}^1$	Выход <b>72/73</b> при 24 °C (%)	Соотношение изомеров <b>72/73</b> при 24 °С (%)	Выход <b>72/73</b> при 110 °С (%)	Соотношение изомеров 72/73 при 110 °С (%)
CH <sub>2</sub>	Н	87	81/19	72	62/38
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	53	60/40	61	89/11
0	Н	89	74/26	76	83/17

CH <sub>2</sub>	Me	47	54/46	53	82/18
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Me	63	38/62	64	68/32
0	Me	70	78/22	64	67/33

Как следует из таблицы 2, внутримолекулярное циклоприсоединение обратимо. При комнатной температуре соотношение образующихся аддуктов **72**/**73** варьируется, и трудно провести корреляции с природой аннелированного цикла. Проведение тех же реакций при 110 °C позволяет сместить равновесие в сторону тетрациклов **72** во всех случаях. При более высокой температуре (140 °C) наблюдается заметное смолообразование и падение выходов целевых аддуктов.

α-Фурилзамещённые пирролидины 74 ведут себя в IMDAF реакции нетривиально. Согласно данным PCA, фурфуриламины 74 (R<sup>1</sup> = Н или Ме) при взаимодействии с ангидридом при комнатной температуре В дихлорметане малеиновым дают эпоксиизоиндолонкарбоновые кислоты, кристаллизующиеся из реакционных смесей в виде индивидуальных диастереомеров 75. Детальный анализ 2D ЯМР спектров этих кислот в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> показал присутствие сигналов от трёх компонентов. Интерпретация этих данных и дополнительные динамические эксперименты ЯМР позволили установить, что в растворах соединений 75 в ДМСО устанавливается динамическое равновесие между раскрытыми (76, 77) и циклической (75) формами (схема 21). Таутомеры 76, 77 являются Z и Е-ротамерами по расположению амидной группы и фуранового цикла относительно экзоциклической связи C-N.

Схема 21



Вероятно, наблюдающаяся в растворах кислот **75а,b** таутомерия объясняется высоким напряжением, возникающем в системе из четырёх сочленённых пятичленных

колец. В случае других аддуктов **72/73** с шести или 7-ми членными азотистыми циклами в растворах ДМСО-*d*<sub>6</sub> при комнатной температуре открытые формы не были зафиксированы.

Кипячение раствора амина **75а** в *о*-ксилоле с эквимолярным количеством малеинового ангидрида или нагревание этой смеси в ДМСО- $d_6$  при 100 °C с последующим охлаждением до комнатной температуры позволяет выделить аддукт **82** с *эндо*-ориентацией карбоксильной группы [27]. Механизм эпимеризации *экзо*-**75а** в *эндо*-**82** включает в себя автопротонирование двойной связи в раскрытых формах **76** и **77** с образованием карбокатионов **78** и **79**, последующее депротонирование которых даёт термодинамически более стабильные конформеры *транс*-амидов **80** и **81** (схема 21). Циклизация последних приводит к диастереомеру **82**. Строение структуры **82** в кристаллической форме также было подтверждено при помощи РСА. В растворе ДМСО- $d_6$  при 24 °C циклическая форма **82** существует в равновесии с открытыми – **80** (**81**) (соотношение **82** / **80** (**81**) = 60/40).

2-Фурилазетидин лишь ацилируется малеиновым ангидридом, IMDAF реакция в этом случае не наблюдается до температур вплоть до 250 °C (при температурах 200–250 °C исходные быстро деградируют).

В реакциях с акрилоилхлоридом соединения **69** вели себя аналогично описанному выше на схеме 20. IMDAF реакцию проводили при нагревании в толуоле, поскольку при комнатной температуре процесс останавливался на стадии *N*-ацилирования. Смеси изомерных эпоксиизоиндолонов **83** и **84** в различном соотношении получены с умеренными выходами (схема 22).

Схема 22



 $R^1 = H$ , Me; X = O, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Реакция акрилоилхлорида с 2-фурилпирролидином **74a** при различных температурах, в том числе при воздействии микроволнового облучения (MeCN, 250 °C, 11 бар, 1 ч), останавливается на стадии образования *N*-акрилоиламида **85** (схема 22). При более длительном кипячении происходит осмоление реакционной смеси.
Хлорангидриды других  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот (метакриловой, коричной) также могут быть вовлечены в IMDAF последовательность с циклическими аминами. Однако выходы продуктов в этих случаях, как правило, невысоки. Типичным примером является взаимодействие хлорангидрида коричной кислоты с фурфуриламинами **69** в результате чего получается смесь диастереомеров **87** и **88** (схема 23). В результате взаимодействия 2-фурилпирролидина **74b** с хлорангидридом коричной кислоты был получен только продукт ацилирования атома азота, зациклизовать который в **89** не удалось даже после многочасового кипячения в толуоле или *о*-ксилоле. Схема 23



Более слабый диенофил, аллилбромид, в реакции с соединениями **69** давал исключительно продукты алкилирования по атому азота **90** без последующей циклизации. Нагревание до 270 °C в условиях микроволнового излучения не помогло сдвинуть равновесие в сторону циклической формы **91** (схема 24).

Схема 24



Сведения, аккумулированные в этом разделе, позволяют сделать вывод о том, что насыщенные  $\alpha$ -фурилазагетероциклы успешно вступают в IMDAF реакцию в том случае, если количество звеньев в них шесть или больше. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера обратима, а соотношение образующихся диастереомеров зависит температуры проведения реакции.

Пятичленные насыщенные азагетероциклы способны давать аддукты IMDAF реакции в случае применения наиболее активных диенофилов. Однако такие аддукты

оказываются напряжёнными и претерпевают в растворах обратимую кольчато-цепную таутомерию, положение которой зависит от использующегося растворителя и температуры [28].

2-Фурилазетидины способны лишь ацилироваться по атому азота.

### **2.2.** Внутримолекулярная циклизация *N*-аллил- и *N*-пропаргил-*α*-фуриллактамов

Лактамный фрагмент встречается в веществах, проявляющих противовоспалительную, противогрибковую и антимикробную активность. В рамках настоящего исследования изучена возможность использования IMDAF подхода для синтеза изоиндолов, сочленённых с лактамным фрагментом. Помимо этого практического аспекта, делалась попытка ответа на вопрос – увеличивает ли уплощение фуранзамещённого азацикла вероятность IMDAF реакции.

Необходимые для исследования фурилзамещённые лактамы **95** были получены согласно протоколу, описанному ранее на схеме 19 (схема 25) [29]. Схема 25



 $R^1 = H$ , Me;  $R^2 = Allyl$ , пропаргил; n = 1, 2, 3

Установлено, что термическое внутримолекулярное циклоприсоединение амидов **95** обратимо и приводит к образованию пары диастереомеров **96** и **97** (схема 26). Оптимизация условий показала, что равновесие достигается наиболее быстро при проведении синтеза при температурах более 200 °C. Наличие заместителя в фурановом кольце и размер цикла (шести, либо семичленный) не сказываются существенным образом на соотношении таутомеров и диастереомеров.



### $R^1 = H$ , Me; n = 1, 2

При различных температурах соотношение изомеров **95/96/97** в смесях колеблется в интервале 19/21/60 – 85/4/11 по данным <sup>1</sup>Н ЯМР (растворитель - 1,1,2,2-тетрахлор-1,2-дидейтероэтан).

Данные динамического ЯМР для соединения **95** ( $R^1 = Me, n = 2$ ) показали, что [4+2] циклоприсоединение начинается при температуре выше 50 °C. При выдерживании реакционной смеси в растворе CDCl<sub>2</sub>-CDCl<sub>2</sub> при 80 °C в течение 5 мин соотношение продуктов **95/96/97** составило 85/4/11. Нагревание этого раствора при 140 °C в течение 5 мин привело к изменению соотношения изомеров **95/96/97** = 71/9/20. При 140 °C равновесное состояние достигается через 8 ч, а соотношение изомеров составило 55/13/32.

Ввести в реакцию IMDAF 5-фурилпирролидон 95а и Nпропаргилфурилпиперидиноны 95 ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{H}$ , Me) не удалось даже при использовании микроволнового облучения при температурах до 250 °C. Исходные соединения в этом случае претерпевали сильное осмоление, а спектры реакционных масс не содержали характеристичных сигналов циклических форм 96 и 97 (схема 27).

Схема 27



Описанные выше превращения свидетельствуют о том, что IMDAF реакция *N*аллилзамещённых гетероциклов возможна лишь при высоких температурах, выходы аддуктов невысоки, а сами образующиеся продукты склонны к цикло-цепной таутомерии в растворах. *N*-Пропаргилзамещённые аналоги не способны к термическому внутримолекулярному [4+2] циклоприсоединению. Уплощение азацикла за счёт введения в него амидного фрагмента не увеличивает склонность исходных к внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера.

### 2.3. 2,6-Дифурилпиперидины в синтезе 8,10а-эпоксипиридо[2,1-а]изоиндолов

### 2.3.1. Синтез исходных 2,6-дифурилпиперидин-4-онов

После демонстрации лёгкости протекания IMDAF реакции на объектах, содержащих один фурфуриламиновый фрагмент, и синтеза серии замещённых и аннелированных 3,6аэпоксиизоиндолов, включая 8,10а-эпоксипиридо[2,1-*а*]изоиндолы, мы обратились к исследованию хемоселективности IMDAF реакции в гидрированных пиридинах, содержащих одновременно два фурановых кольца. Можно было ожидать, что наличие двух диеновых фрагментов в молекуле позволит получать *бис*-аддукты Дильса-Альдера. Удобными объектами для этой цели оказались 2,6-дифурилпиперидин-4-оны **100**, синтезированных при помощи трёхкомпонентной реакции Петренко-Критченко (схема 28) [30–33].

Схема 28



 $R^1 = H$ , Me, Et, Ph, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et;  $R^2 = H$ , Me, Et, Pr, *i*-Pr, Allyl, Ph, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et;  $R^3 = H$ , Me

Для изучения влияния заместителей и конформации пиперидинового кольца на ход тандемной реакции ацилирования / Дильса-Альдера, для наиболее доступного 3,5-диметил-2,6-дифурилпиперидин-4-она **100** был получен ряд производных **101–104** (схема 29). Интересно, что восстановление пиперидона **100** с экваториальным расположением всех заместителей по Кижнеру-Вольфу в модификации Хуанг-Минлона приводит к образованию 2*e*,6*e*-дифурил-3*e*,<u>5*a*</u>-диметилпиперидина **101** [32]. Схема 29



2.3.2. Взаимодействие симметричных 2,6-дифурилпиперидонов с ангидридами *са, β*непредельных кислот

Симметрично замещённые пиперидин-4-оны 100 взаимодействуют с акрилоилхлоридом и малеиновым ангидридом при температурах 80–110 °C (схема 30). Вероятно, скорость лимитирующей стадией в этом случае оказывается ацилирование стерически экранированного атома азота пиперидинового цикла, которое возможно только при нагревании (при комнатной температуре реакция не наблюдается). Как и в предыдущих случаях, IMDAF реакция протекает с лучшими выходами в случае малеинового ангидрида, что связано с наличием дополнительной электроноакцепторной карбоксильной группы в образующемся интермедиате 106 по сравнению с акриламидом 105. Аддукты 107 и 108 были выделены в виде единственного диастереомера [32, 33].

Схема 30



 $R^1 = Me$ , Ph, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et;  $R^2 = H$ , Me

Дополнительно показано, что дифурилпиперидин-4-оны 100–104 вступают в реакцию [4+2] циклоприсоединения с другими  $\alpha,\beta$ -непредельными ангидридами и хлорангидридами, представленными на схеме 31, а также с наименее активным диенофилом – аллилбромидом, образуя соответствующие эпоксипиридоизоиндолоны 109–116 [30]. В случае цитраконового ангидрида образуется смесь изомерных аддуктов с преобладанием 7-метилзамещённого производного 115 (115/116 ~ 80/20).

[4+2] Циклоприсоединение всегда протекает по одному фурановому кольцу, даже при использовании трёхкратного избытка диенофила в более высококипящем растворителе (*о*-ксилол или ДМФА). Во всех случаях получены продукты *экзо*-[4+2] присоединения [32]. Схема 31



4-Гидрокси-2-фурилпиперидиноны **103** и **104** гладко реагировали с акрилоилхлоридом и малеиновым ангидридом с образованием гидроксикислот **118**, а также тетрациклов **117** (схема 32). Гидроксильная группа и второй фурановый фрагмент оставались интактны [32].

Схема 32



Интересно, что *N*-ацетилдифурилпиперидины типа **102** в реакцию с малеиновым ангидридом не вступают даже при длительном выдерживании в условиях микроволнового облучения при 140–200 °C с избытком диенофила.

### **2.3.3.** Взаимодействие несимметричных **3-R**-**2**,6-дифурилпиперидин-4-онов с ангидридами *α*,*β*-непредельных кислот

Несимметричные пиперидиноны 100 взаимодействовали с акрилоилхлоридом и малеиновым ангидридом не только диастерео-, но и хемоселективно, образуя продукты присоединения 119 и 120 по фурановому кольцу А во втором положении гетероциклической системы (схема 33). Циклоприсоединение других ангидридов *а*,*β*-непредельных кислот к несимметричным 2,6-дифурилпиперидонам 100 протекает

селективно практически всегда с полным доминированием *экзо*-изомеров **123–127**. Лишь взаимодействие аллилбромида с пиперидонами **100** в кипящем ацетонитриле даёт смеси региоизомеров **121** и **122** примерно в равном соотношении (например, 59/41 для  $R^2 = Me$  и 53/47 для  $R^2 = i$ -Pr) [32, 33].

Схема 33



 $R^1 = Me$ , Ph;  $R^2 = Me$ , Et, *i*-Pr, Allyl, Ph;  $R^3 = H$ , Me

В реакции между 3-изопропил-2,6-дифурилпиперидоном **100** и малеиновым ангидридом было показано, что региоселективность процесса напрямую зависит от температуры реакции. При комнатной температуре в бензоле реакция протекает крайне медленно, спустя 72 ч по данным <sup>1</sup>Н ЯМР полученный осадок (выход 44%) представлял собой смесь региоизомерных 8,10а-эпоксипиридо[2,1-*a*]изоиндолонов **120** в соотношении 33/67 с преобладанием продукта [4+2] циклоприсоединения по фурановому кольцу **A**. Кипячение в бензоле в течение 2 ч позволило увеличить долю региоизомера по кольцу **A** (соотношение 20/80, выход 40%). Использование кипящего толуола в качестве растворителя привело к образованию смеси аддуктов с незначительным содержанием минорного изомера **120** (10/90). Двухчасовое кипячение в *о*-ксилоле давало исключительно диастереомер **120**, изображённый на схеме 33 (выход 32%). Похожая зависимость хемонаправленности от температуры реакции наблюдалась нами позднее на схожих *бис*-фурилдиенах [34].

Хемоселективность реакции в условиях термодинамического контроля, повидимому, связана с большей термодинамической стабильностью аддуктов циклоприсоединения по фурановому кольцу **A** (показано DFT расчётами). Помимо этого, из данных PCA известно, что пиперидиновый цикл в аддуктах **119–127** имеет конформацию «скрученной ванны», следовательно, в переходном состоянии, ведущем к продукту присоединения по кольцу **B**, фурановые циклы и заместитель  $R^2$  должны занимать невыгодные псевдоаксиальные положения.

## **2.3.4.** Взаимодействие несимметрично замещённых 2,6-дифурилпиперидин-4-онов с ангидридами *с*, *β*-непредельных кислот

С целью оценки влияния объёма заместителя в положениях С-3 и С-5 в 2,6дифурилпиперидинах **100** на региоселективность внутримолекулярного циклоприсоединения, было осуществлено их взаимодействие с акрилоилхлоридом и малеиновым ангидридом (схема 34) [32].

Установлено, 3,5-дизамещённые 100 что несимметричные пиперидоны взаимодействуют акрилоилхлоридом малеиновым ангидридом с И с низкой хемоселективностью, по всей видимости, в связи с близкими стерическими объёмами 3-Ph и 5-Et (5-Me) заместителей (схема 34). При этом были получены смеси региоизомеров 128А/128В и 129А/129В с соотношением А/В от 20/80 до 43/57 (общий выход 77-89%). Схема 34



Мажорные изомеры **128В** и **129В** могут быть выделены в индивидуальном виде дробной перекристаллизацией.

На примере пиперидина 101 показано, что региоселективность внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения зависит от пространственного расположения заместителя в

шестичленном кольце. Так 3,5-диметил-2,6-дифурилпиперидин **101** реагирует с ангидридами *α,β*-ненасыщенных кислот с образованием продуктов [4+2] циклоприсоединения (**130** и **131**) исключительно по фурановому кольцу **A**, *транс*расположенному относительно 3-Ме группы (схема 35) [32, 33]. Что, вероятно, объясняется благоприятным псевдоэкваториальным расположением заместителей и меньшей общей энергией хемоизомеров **130** и **131**.

Схема 35



Как отмечалось выше даже такой слабый диенофил, как аллилбромид, способен давать аддукты IMDAF реакции (см. структуры 121 и 122 на схеме 33) при взаимодействии с 2,6-дифурилпиперидинами. Реакцию можно проводить опе-роt или постадийно. *N*-Аллилпроизводные 132 могут быть выделены при алкилировании пиперидонов 100 (схема 36) соответствующим галогенидом. Постепенная термическая циклизация аллиламинов 132 в изомерные аддукты 121 и 122 возможна уже в кипящем ацетоне, а в ацетонитриле при 80 °C протекает быстро. В случае аллиламинов 132 с *sp*<sup>3</sup>-гибридизированным атомом азота, конформационные ограничения в пиперидиновом кольце снимаются, и оба фурановых цикла (**A** и **B**) становятся равнодоступны для внутримолекулярного циклоприсоединения (оба занимают экваториальное положение, реакция Дильса-Альдера протекает в конформации кресло, заместитель **R**<sup>1</sup> в обоих изомерах занимает экваториальное положение), что обуславливает образование смеси региоизомеров 121/122 с соотношением, близким к 1/1 (выходы до 69%) [33].

Схема 36



 $R^1 = Me, Et$ 

#### 2.3.5. Взаимодействие 2-фурил-6-арилпиперидин-4-онов с ангидридами $\alpha,\beta$ непредельных кислот

Взаимодействие монофурилпиперидинов 135 с малеиновым ангидридом и акрилоилхлоридом протекает аналогично (схема 37), экзо-эпоксипиридо[2,1-а]изоиндолы 136 и 137 получены с умеренными выходами [30]. Следует отметить, что, несмотря на многократное варьирование методик, исходные 2-фурил-6-арилпиперидиноны 135 были синтезированы нами с выходами, не превышающими 12%.

Схема 37



 $R^1 = Ph$ , 2-тиенил;  $R^2 = H$ , Ме

В ходе работ этой главы были получены сведения о диастерео- и хемоселективности IMDAF реакции в ряду 2,6-дифурилпиперидинов. Установлено, что реакция всегда протекает диастереоселективно (образуется единственный продукт экзо-реакции Дильса-Альдера). Реакция обратима, с ростом температуры синтеза соотношение хемоизомеров при циклоприсоединении к несимметрично замещённым 2,6-дифурилпиперидинам изменяется, достигая полной хемоселективности при 110-140 °C. Несмотря на наличие двух диеновых фрагментов в молекуле, 2,6-дифурилпиперидины 100-104 способны присоединять лишь один эквивалент диенофила.

### 2.4. Ангидриды а, в-непредельных кислот в реакции с 1-фурилзамещёнными 3,4-ди- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами

После успешных экспериментов с системой замещённого пиперидина, было оценено влияние на IMDAF реакцию аннелированного к нему бензольного кольца. В следующих двух разделах будет описана IMDAF реакция в гидрированных фурилзамещённых изохинолинах и хинолинах.

Взаимодействие 1-фурил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **138** (синтезированы по реакции Бишлера-Напиральского с последующим восстановлением связи C=N), с акрилоил-, метакрилоил-, кротонилхлоридами, малеиновым и цитраконовым ангидридами приводило в результате IMDAF реакции к образованию системы изоиндоло[1,2*а*]изохинолина – основного структурного элемента ряда природных алкалоидов, например, *жамтина* и *новамина* (схема 38). Реакции осуществлялись в относительно мягких условиях (25–110 °C) через *экзо*-переходное состояние реакции Дильса-Альдера, ведущее к продуктам **139–142** [35–37]. Применение цитраконового ангидрида в качестве диенофила, вело к образованию смеси региоизомерных аддуктов **140A** и **140B** в соотношении 56/44. По сравнению с малеиновым ангидридом, в случае менее реакционноспособных акрилоил- и метакрилоилхлоридов ацилирование с последующим [4+2] циклоприсоединением потребовало более жёстких условий (110 °C, 8–10 ч) [35].

Схема 38



1-Фурил-3,4-дигидроизохинолины 143 также способными вступать в IMDAF реакцию под действием даже таких мало реакционноспособных диенофилов, как аллилгалогениды (схема 39). По стерическим причинам как донорные, так и акцепторные заместители  $\mathbb{R}^3$  в аллилгалогенидах затрудняют реакцию внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения и, соответственно, приводят к снижению выхода солей 145 [36]. Как правило, для достижения удовлетворительных выходов целевых аддуктов требуется длительное кипячение дигидроизохинолинов 143 в диоксане с избытком аллилгалогенида. В ряде случаев между нециклическими 144 и циклическими формами 145 устанавливается динамическое равновесие в растворах [37].



 $R^{1} = H$ , MeO;  $R^{2} = H$ , Br, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $R^{3} = H$ , Me, Cl; Hal = I, Br, Cl

Материалы этого параграфа демонстрируют одно из практических приложений IMDAF реакции – фактически одностадийный подход к сборке системы изоиндоло[1,2*а*]изохинолина, скелета ряда физиологически активных алкалоидов.

### 2.5. 2-Фурил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины в IMDAF реакции

С целью расширения границ применимости метода, в IMDAF реакцию были введены конденсированные и замещённые 2-фурил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины [38-43]. Синтез последних осуществляли посредством реакции Поварова из соответствующих альдиминов 148 электроноизбыточных алкенов: *N*-винилпирролидона, дигидрофурана, И дигидропирана, этилвинилового эфира, *N*-винил-*N*-метилацетамида, и ряда других, в присутствии 5-20 мол% эфирата трёхфтористого бора (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) [38] (схема 40). Последний был выбран в качестве универсального катализатора после перебора более чем десятков кислот Льюиса И Бренстеда [39-43]. При полутора других этом тетрагидрохинолины 149-153 с умеренным выходом образуются в любом безводном растворителе: диэтиловом эфире, дихлорметане, ацетонитриле или бензоле при 0-25 °C. В преимущественно происходит образование результате реакции иис-изомеров, изображённых на схеме 40 (как правило, de > 95/5), которые выделялись в индивидуальном виде перекристаллизацией. Положение и электронный характер заместителей, как в фурановом кольце, так и в ароматическом фрагменте оказывает небольшое влияние на эффективность межмолекулярного циклоприсоединения [39, 42]. Исключение составляют орто-заместители (R<sup>2</sup>) в анилиновой части: в этих случаях наблюдалось образование смесей диастереомеров 149–151 с цис- и транс-расположением заместителей относительно конденсированного хинолинового кольца в соотношении ~1/1. Наихудшим диенофилом оказался дигидропиран; аннелированные хинолины 151 образовывались с низким выходом (исходный алкен быстро полимеризуется) [39, 41].



 $R^1 = H$ , Me, OMe, Br, Cl, F, NO<sub>2</sub>, Ac;  $R^2 = H$ , Me, OH, OMe, CO<sub>2</sub>H;  $R^3 = H$ , Me, Br, NO<sub>2</sub>;  $R^4 = H$ , Cl;  $R^2+R^4 = -CH=CH=CH=CH$ 

4-(пирролидон-2-ил-1)тетрагидроизохинолинов Синтез 149 быть может осуществлён в трёхкомпонентном исполнении, без выделения промежуточных оснований Шиффа типа 148 (схема 41). Реакция промотируется различными кислотами Льюиса  $(BF_3 \cdot Et_2O,$ AlCl<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, трифлаты редкоземельных металлов) или Бренстеда (трифторуксусная кислота, щавелевая кислота), однако в трёхкомпонентном варианте наилучшие результаты показали *p*-TsOH (20 мол%) и ацетонитрил в качестве растворителя [38, 39].

Схема 41



 $R^1 = H$ , Me, Hal, OMe;  $R^2 = H$ , Me, OMe

Амидный фрагмент продуктов Поварова **149** и **153** легко восстанавливается LiAlH<sub>4</sub>, что представляет собой удобный метод получения 4-аминозамещённых тетрагидрохинолинов **154** и **155** (схема 42). Последние были использованы в дальнейших превращениях.



Взаимодействие аннелированных тетрагидрохинолинов **149–155**, синтезированных выше на схемах 40–42, с малеиновым ангидридом при 0–5 °С приводит к смесям изомерных тетрагидрофуро-, тетрагидропирано-, 4-этокси- и 4-(2-оксопирролидин-1-ил) эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолинкарбоновых кислот (**156A/156B**) (схема 43). Преобладающим продуктом *экзо*-[4+2] циклоприсоединения, как правило, является *цис*изомер **В** (по расположению эпоксидного мостика и заместителя X).

На диастереоселективность циклоприсоединения существенное влияние оказывает температура. Например, IMDAF реакция с участием малеинового ангидрида и 4-*N*-пирролидонзамещённых тетрагидрохинолинов при температуре 60–140 °C приводит исключительно к образованию *цис*-изомеров типа **B** (60–98%) [38]. Циклоприсоединение обратимо, что было показано путём выдерживания диастереомерных смесей (**A**/**B**), полученных при 0 °C, при 110–140 °C. После нагревания соотношение **A**/**B** меняется, как правило, в сторону увеличения содержания более стабильного изомера **B** [42]. При 0–20 °C 4-этокситетрагидрохинолины (X = OEt) в реакции с малеиновым ангидридом дают *цис*аддукты **156B**. Однако в этом случае повышение температуры реакции до 140 °C позволяет стереоселективно получить *транс*-изомер **A** с выходами 58–99%. Схема 43



X = OEt, NMeAc, NMeEt, пирролид-2-он-1-ил; n = 0, 1 когда X = O;  $R^1$  и  $R^2$  = H, Me, OMe, Hal;  $R^3$  = H, Me,

Циклоприсоединение акрилоилхлорида к 4-(пирролидинил)тетрагидрохинолинам **149**, **154**, **155** проходит как при комнатной температуре в толуоле или дихлорметане, так и при кипячении в бензоле в присутствии триэтиламина и в обоих случаях ведёт селективно к *цис*-изомерам **157B** (схема 43). Ацилирование акрилоилхлоридом в кипящем бензоле в присутствии триэтиламина тетрагидрофуро-, тетрагидропирано-аннелированных хинолинов **150**, **151** неселективно – были выделены смеси изомерных эпоксиизоиндоло[2,1-*а*]хинолинов **157А/157В** в различном соотношении [40].

2-(Фур-2-ил)бензо[*h*]тетрагидрохинолин **158** реагирует с малеиновым ангидридом и акрилоилхлоридом в кипящем толуоле с образованием соответствующих гексациклических структур **159** и **160** (схема 44) [42].

Схема 44



На примере соединения **149** продемонстрировано, что в IMDAF реакцию с 2-фурил-4-R-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами могут быть введены И другие диенофилы: дигалогеномалеиновые цитраконовый, ангидриды, кротонил-, метакрилоил-И циннамоилхлориды (схема 45). Интересно, что взаимодействие с цитраконовым ангидридом даёт единственный региоизомер 161 [41, 42].



### $R^1 = H$ , Me, Ph; Hal = Br, Cl

Модельный 4-(фуран-2-ил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуро[3,2-*c*]хинолин **150** (схема 46) в сходных реакциях с диброммалеиновым и итаконовым ангидридами, циннамоил- и метакрилоилхлоридами даёт продукты, аналогичные **161–164** (см. схему 45). 11,13а-Эпоксифуро[3,2-*c*]изоиндоло[2,1-*a*]хинолины **165–168** выделены в виде единственного *транс*-диастереомера с выходами до умеренных [40].

Схема 46



При этом конфигурация узловых атомов углерода (С-9а и С-13b) в фуроаннелированных аддуктах **165–168** отличается от таковой для аналогичных атомов в 5-амидозамещённых продуктах **161–164** (см. схему 45).

Синтезированные выше аннелированные изоиндолохинолины **165–168** были исследованы в различных химических превращениях. В частности, эпоксидный мостик в фуро- и пирано[3,2-c]эпоксиизоиндоло[1,2-a]хинолинах **156** легко раскрывается как в кислой, так и в основной средах, приводя к продуктам ароматизации **169** с выходами 70–90% (схема 47). Отметим, что в щелочных условиях наблюдается эпимеризация узлового атома углерода и образование смеси диастереомеров **169А/169В** (15/85 для n = 1, 45/55 для n = 2). При ароматизации в *орто*-фосфорной кислоте образуется исключительно *транс*-изомер **169А** [9].

Схема 47



n = 1, 2

В ряде случаев этерификация индивидуальных *цис*-диастереомеров эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолинкарбоновых кислот (**156** и **166**) в присутствии каталитического количества серной кислоты сопровождается ретро-реакцией Дильса-Альдера, что приводит к образованию смеси изомерных *цис* и *транс*-эфиров **170** в различном соотношении (схема 48) [40, 42].

Схема 48



 $n = 0, 1; R^1 = NMeAc$ , пирролид-2-он-1-ил;  $R^2 = H$ , Me, Hal;  $R^3 = H$ , Me;  $R^4 = Me$ , Et

Завершая эту часть работы, отметим, что система изоиндоло[2,1-*a*]хинолина, аннелированная и/или замещённая, может быть получена в две стадии с заведомо известным стереохимическим результатом в ходе IMDAF реакции между  $\alpha,\beta$ -непредельными кислотами и 2-фурил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами, легкодоступными продуктами реакции Поварова. При этом стереохимический результат IMDAF реакции существенным образом зависит от температуры. В интервале 80–140 °C, как правило, удаётся добиться высокого диастереомерного избытка одного из изомеров.

### 3. Синтез а-фурилазагетероциклов, совмещённый с IMDAF реакцией

Следующим логическим шагом стало использование IMDAF стратегии в синтезе аддуктов, содержащих не один, а два или более гетероатомов.

Для получения ряда нетривиальных гетероциклических скаффолдов с фрагментом изоиндола нам удалось подобрать условия IMDAF реакции, не требующие предварительного выделения/очистки гидрированных α-фурилзамещённых азагетероциклов. Такие тандемные превращения представляют особенный интерес, т.к. позволяют значительно сократить время, затрачиваемое на синтез целевых продуктов.

### 3.1. Взаимодействие ангидридов *α,β*-непредельных кислот с *N*фурфурилидентриптаминами

Как упомянуто выше, в рамках этой работы практическая ценность IMDAF подхода демонстрируется путём разработки простых методов синтеза гетероциклического скелета различных биологически активных молекул. В частности, ядро алкалоида *йохимбина* было сконструировано в одну стадию посредством  $S_EAr/IMDAF$  последовательности через взаимодействие малеинового ангидрида с *N*-фурфурилидентриптаминами **171** (получены *in situ* конденсацией триптамина с фурфуролами) [30]. Целевые эпоксибензо[1,2]индолизино[8,7-*b*]индолы **174** кристаллизуются из реакционной смеси в виде единственного диастереоизомера при комнатной температуре в течение суток. Очевидно, траектория реакции проходит через стадии последовательного ацилирования, приводящего к интермедиату **172**, реакции Пикте-Шпенглера, дающей полупродукт **173**, и IMDAF реакции, завершающей последовательность (схема 49).

Схема 49



 $R^1 = H$ , Me, Br, I

Присоединение цитраконового ангидрида к азометину **171** (R<sup>1</sup> = H) происходит с образованием смеси региоизомеров **175/176** в соотношении 55/45 (схема 50) [30]. Схема 50



### 3.2. Спинацины в реакции с ангидридами а, β-непредельных кислот

Конденсация ещё одного биологически значимого амина, гистамина **177**, с 5замещёнными фурфуролами в основной среде приводит к образованию спинацинов **178**, которые без выделения вводились в реакцию [4+2] циклоприсоединения с малеиновым ангидридом. В результате с умеренными выходами получались имидазо[4',5':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндолы **179** (схема 51) [30]. Схема 51



## **3.3.** Синтез изоиндоло[2,1-*a*]- и изоиндоло[1,2-*b*]хиназолинов на основе продуктов конденсации изатового ангидрида, фурфуролов и первичных аминов

Ещё одной гетероциклической фуранзамещённой системой, которую можно использовать в IMDAF реакции без выделения, является хиназолин.

Трёхкомпонентная реакция изатового ангидрида **180**, фурфуролов и первичных аминов **181** в присутствии каталитического количества *p*-TsOH приводит к 2-фурил-1,2дигидрохиназолинонам **182** с выходом 40–86% (схема 52) [44–46]. Заместитель в фурановом кольце оказывает существенное влияние на выход целевого хиназолина. Реакция для электронообеднённых 5-бром и 5-арилзамещённых фурфуролов протекает быстрее и с лучшими выходами по сравнению с незамещённым или 5-метилзамещённым аналогами.

Тандемная реакция ацилирования/внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения 2-фурилхиназолинов **182** с малеиновым ангидридом или акрилоилхлоридом приводит к 6b,9-эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хиназолинам **183** и **184** [44–46]. Тандемный процесс ацилирования/циклоприсоединения проходит диастереоселективно с образованием единственного экзо-циклоаддукта. На примере образования нескольких соединений **183** была показана принципиальная возможность осуществления реакции в *one-pot* формате (без выделения хиназолинов **182**) [45]. В этом случае целевые продукты **183** образуются с более низким выходом (25–35%) по сравнению с двухстадийным вариантом (45–68%). Схема 52



 $R^{1} = H$ , Me, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $R^{2} = Et$ , Bn, CH<sub>2</sub>Bn, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Fur

3-Аллилхиназолины 185, полученные по аналогичной методике, претерпевали одновременную внутримолекулярную циклизацию с образованием смеси диастереомеров 186 и 187 различного состава (схема 53). Заместитель  $R^1$  в фурановом кольце препятствует тандемной реакции – из 5-метил и 5-этилзамещённых фурфуролов образуются эпоксиизохиназолоны 186 и 187 с суммарным выходом, не превышающим 26%. 5-Арилфурфуролы превращались в описанных условиях только в аллилпроизводные 185, термическая циклизация которых оказалась невозможной. В случае  $R^1 = R^2 = H$  из реакционной смеси был выделен побочный продукт дегидрирования 188 (окисление за счёт кислорода воздуха) [45].

Схема 53



 $R^1 = H$ , Me, Et, Ph, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $R^2 = H$ , Me, Et

# **3.4.** Применение IMDAF реакции в синтезе пирролопиразино- и пирролодиазепиноизоиндолов и их бензоконденсированных аналогов

Пирролопиразины и пирролодиазепины, несущие фурановый заместитель, также могут быть получены и введены в IMDAF реакцию, в некоторых случаях – *in situ* [47–49].

Синтез α-фурфурилпирроло[1,2-*a*]пиразина и [1,2-*a*][1,4]диазепина (**191**) осуществляли путём взаимодействия дифурилкетона **189** с этилендиамином или пропилендиамином, соответственно. Циклические имины **190** не выделялись, а сразу

использовались в постмодификациях. К сожалению, расширить протокол далее на 1,4бутилендиамин не удалось – единственным изолированным продуктом в этом случае оказался линейный диимин. Циклические азометины **190** легко алкилируются аллилбромидом. Реакция протекает при комнатной температуре и приводит к образованию соли **195**. Последняя при нагревании циклизуется в продукт внутримолекулярного *экзо*-[4+2] циклоприсоединения – бромид эпоксипирроло[2',1':3,4]пиразино[2,1-*a*]изоиндолия **196** (схема 54).

Присоединение малеинового ангидрида к аминам **191** идёт через начальное ацилирование (амид **192**) и последующее регио- и стереоселективное образование *экзо-цис*аддуктов **193**. Взаимодействие пирролопиразинов **191** с цитраконовым ангидридом мало региоселективно. На ряду с преобладающим продуктом **193с** в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР реакционной смеси обнаружены сигналы минорного изомера **194** (~ 12%) [47]. Схема 54



Для расширения границ использования описываемого подхода нами были разработаны методы получения бензоаннелированных аналогов пирроло[1,2-*a*]пиразинов и пирролодиазепинов **198**. Конденсация 5-замещённых фурфуролов с 2-пирролиланилином **197** в присутствии бензотриазола (ВТА) и каталитических количеств AlCl<sub>3</sub> или гидрохлорида 2-пирролилбензиламина с добавлением ВТА приводит к желаемым фурилзамещённым трициклам **198** (схема 55) [47].

Бензоконденсированные пирроло[1,2-*a*]пиразины и пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепины **198** при действии малеинового или цитраконового ангидридов при комнатной температуре превращаются в соответствующие пентациклы **199** (схема 55). Наличие электроноакцепторной группы или объёмного заместителя (R<sup>1</sup>) в фурановом кольце бензопирролопиразинов **198** затрудняет внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера, что снижает выход аддуктов **199**. В реакциях с малеиновым ангидридом наблюдается высокая степень диастереоселективности: образуются исключительно продукты *экзо*циклоприсоединения с *цис*-расположением узлового атома водорода и атома водорода  $R^2$ . Взаимодействие **198** (n = 1,  $R^1 = H$ ) с цитраконовым ангидридом проходит с низкой региоселективностью. В спектре <sup>1</sup>Н ЯМР реакционной смеси зафиксированы сигналы минорного изомера **200** (5–7%) [47–49].

Схема 55



 $R^1$  = H, Me, NO<sub>2</sub>, Br, NO<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $R^2$  = H, Me; n = 0, 1; BTA = 1,2,3-бензотриазол

### 3.5. Таутомерные формы иминов, полученных из фурфуролов и азотсодержащих 1,2и 1,3-бинуклеофилов, в IMDAF реакции

Известно, что азометины, несущие в боковой цепи нуклеофильную функцию, способны существовать в открытой и кольчатой формах, которые находятся в растворах в динамическом равновесии. Этот факт дал толчок к разработке методологии, описанной ниже.

Предлагаемый подход базируется на взаимодействии доступных азотистых 1,2- или 1,3-бинуклеофилов с фурфуролами с последующим введением в IMDAF реакцию образующихся азометинов **201** (Схема 56) [50, 51].



#### $R^1 = H$ , Me, Br, I, NO<sub>2</sub>, Ph, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>

Конденсация фурфуролов с аминопропанолом протекает гладко в присутствии либо водоотнимающего агента (MgSO<sub>4</sub>), либо (на больших загрузках) с использованием азеотропного удаления воды. Методом <sup>1</sup>Н ЯМР показано, что в растворах, полученные таким образом, азометины **201** находятся в таутомерном равновесии с 2-фурил-1,3-оксазинанами **202**. В растворах дейтерированных хлороформа или ДМСО содержание циклической формы **202** колеблется в диапазоне 12-27%, что позволяет использовать такие смеси в тандемной реакции *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения (схема 56). IMDAF реакция между таутомерами **201** $\leftrightarrows$ **202** и малеиновым ангидридом проходит стереоселективно при комнатной температуре, давая продукты *экзо*-присоединения с преимущественным образованием диастереомера **203**, который легко отделить от минорного изомера **204** перекристаллизацией. Взаимодействие таутомеров **201** $\leftrightarrows$ **202** с низкими выходами (схема 56) [50, 51].

ІМDAF стратегия применима для синтеза бензоксазинов типа **206–210**. Промежуточные основания Шиффа получали *in situ* из фурфуролов и изомерных 2аминобензилового спирта или 2-гидроксибензиламина и сразу вводили в реакцию тандемного ацилирования / [4+2] циклоприсоединения (схема 57). В результате получали диастереомерные пары 6b,9-эпоксибензо[4,5][1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндоло-10карбоновых кислот **206**, **207** или 2,4а-эпоксиизоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензоксазинов **208–210** с преобладанием *транс*-изомеров **206** и **208** по расположению атомов водорода при узловых атомах углерода (например, C-12a и C-4b в аддуктах **208**). Схема **5**7



Взаимодействие 3-аминопропантиола, изостерного 3-аминопропанолу, с фурфуролами, а затем с малеиновым ангидридом или акрилоилхлоридом проводили аналогично схеме 56 в режиме последовательной *one-pot* процедуры. Для осуществления IMDAF реакции 2-(фуран-2-ил)-1,3-тиазинанов **211**, находящихся в таутомерном равновесии с соответствующими азометинами, не требуется нагревание. Целевые 8,10аэпокситиазино[2,3-*a*]изоиндоло-7-карбоновые кислоты **212**, **213** кристаллизуются из реакционных смесей с умеренными выходами в виде единственного диастереоизомера (схема 58). Аналогично описанному ранее, акрилоилхлорид давал более низкие выходы тетрациклов типа **214**.

Схема 58



Конденсация *S*,*N*-1,2-бинуклеофилов (1,2-аминоэтантиола, 2-аминотиофенола и др.) с фурфуролами с последующим ацилированием акрилоилхлоридом или малеиновым ангидридом образующихся иминов так же возможна и позволяет получать систему

60

[1,3]тиазоло[2,3-*а*]изоиндола (продукты **215–217**) с умеренными выходами, чаще всего, с преобладанием *син*-диастереомера **217** и **215** (схема 59) [51].





 $R^1 = H$ , Me; **216/217** = 67/33-0/100 (33-60 %)

На нескольких примерах показано, что 1,3-диамины также пригодны для использования в IMDAF реакции. Отметим, что в приведённых ниже (схемы 60, 61) превращения азотистых 1,3-бинуклеофилов с закреплённой конформацией аминогрупп диастереоселективность сильно ухудшается, по сравнению с примерами из первой части этой главы.

1,8-Диаминонафталин взаимодействует с фурфуролами при комнатной температуре, образуя 2-(фурил)-2,3-дигидро-1*H*-перимидины **218**, которые существуют только в циклической форме (схема 60). Действие на соединения **218** малеинового ангидрида при комнатной температуре приводит к смесям диастереомеров **219** и **220** с общим выходом 65%. Использование толуола в качестве растворителя на последней стадии помогает повысить выход аддуктов **219/220** до 94%, однако диастереоселективность при этом падает с 89/11 в ацетоне при 20 °C до 54/46 в кипящем толуоле (данные для  $R^1 = H$ ) [51]. Схема 60



 $\mathbf{R}^1 = \mathbf{H}, \mathbf{M}\mathbf{e}$ 

Как и ранее, менее активный диенофил, акрилоилхлорид, в реакции с перимидином **218** даёт диастереомерную смесь **221/222** с более низким выходом.

Изоиндоло[1,2-*b*]хиназолиноны **224**–**228**, представленные на схеме 61, получены в результате хемоселективного ацилирования наиболее нуклеофильного атома азота N-3 в 2-(фур-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинах **223**. Последняя стадия, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера, обратима, выходы и соотношение аддуктов **224/225** сильно зависят от растворителя и температуры осуществления реакции. На примере взаимодействия хиназолина **223** ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{H}$ ) с малеиновым ангидридом показано, что при комнатной температуре в дихлорметане или ацетоне соотношение **224/225** составляет 82/12 (общий выход 78% и 48%, соответственно). После кипячения тех же реакционных смесей в толуоле в течение 10 мин суммарный выход изомеров падает до 33%, а их соотношение приближается к 50/50. Из реакции с акрилоилхлоридом помимо ожидаемой смеси диастереоизомеров **226/227** был выделен побочный продукт двойного ацилирования **228** (схема 61) [51].

Схема 61



Отметим, что во всех экспериментах, описанных выше в этом разделе, целевые продукты кристаллизовались из реакционных смесей и, как правило, не требовали дополнительной очистки, помимо промывания ацетоном или дихлорметаном [50, 51].

Применить разработанный протокол для синтеза пиримидоконденсированных эпоксиизоиндолов на основе этилендиамина, 1,3-диаминопропана, бутилендиамина не удалось. Попытки ввести в аналогичные превращения основания Шиффа, полученные из фурфуролов и аминоэтанола, также не увенчались успехом. В этих случаях при взаимодействии азометинов с ангидридами непредельных карбоновых кислот происходило образование маслообразных, многокомпонентных, трудноразделимых смесей.

Таким образом, в третьей части работы нами предложена общая стратегия построения эпоксиизоиндолов, конденсированных с другими гетероциклами. Изюминкой описанных синтезов является отсутствие необходимости выделения в индивидуальном виде *α*-фурилзамещённых прекурсоров для IMDAF реакции, а также доступность исходных веществ и простота выделения целевых аддуктов.

### 4. Реакции гетероциклов, содержащих фурфуриламиновый фрагмент, с алкинами

После работ с алкенами в качестве диенофилов на нескольких примерах было исследовано действие электронодефицитных алкинов на те же объекты, содержащие фурфуриламиновый фрагмент. В качестве доступного и высоко реакционноспособного алкина в большей части реакций был выбран диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ).

Взаимодействие изохинолинов **229** с АДКЭ оказалось возможным только при кипячении в толуоле, при этом была выделена смесь диастереоизомеров **230** и **231** в соотношении от 25/75 до 50/50 (схема 62). В этом случае соотношение изомеров не изменяется ни при смене растворителя, ни при длительном выдерживании смеси аддуктов **230** и **231** при различных температурах, что свидетельствует о необратимости межмолекулярного [4+2] циклоприсоединения [52].

Схема 62



 $R^1$  = H, Me;  $R^2$  = пирролидин-2-он-1-ил+ $R^3$  = H;  $R^2$ + $R^3$  = O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;  $R^4$  = H, Ac

*N*-Незамещённый 1-фурил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**232**,  $R^2 = H$ ) содержит два реакционноспособных центра: нуклеофильный атом азота, способный участвовать в реакции присоединения по Михаэлю, и диеновый фурановый фрагмент, который может вступать в реакцию [4+2] циклоприсоединения. Экспериментально показано, что при взаимодействии **232** с избытком алкина реализуется исключительно присоединение по Михаэлю с образованием соответствующих *N*-винилпроизводных **233** (схема 63). Однако дезактивация атома азота тетрагидроизохинолинового цикла за счёт введения ацетильной и трифторацетильной групп и последующее взаимодействие образующихся амидов **232** ( $R^2$ 

= Ac, COCF<sub>3</sub>) с АДКЭ при нагревании приводит к диастереомерным продуктам **234** (соотношение ~86/14) [35]. *N*-Ацильный фрагмент далее при необходимости может быть удалён из молекул **234**, что даёт возможность управления региоселективностью реакции. Интересно заметить, что при  $R^2$  = Me (Alkyl), в реакции **232** с АДКЭ с высоким выходом образуются бензо[*d*]азоцины [35].

Схема 63



 $R^1$  = H, OMe;  $R^2$  = H, Ac, COCF<sub>3</sub>;  $R^3$  = Me, CF<sub>3</sub>; AДKЭ = MeO<sub>2</sub>C-C=C-CO<sub>2</sub>Me

Неожиданно, 3,4-дигидроизохинолины 235 способны также оказались взаимодействовать с избытком АДКЭ с образованием продуктов присоединения двух молекул алкина 236. Реакция протекает через Михаэлевское присоединение атома азота по тройной связи (цвиттер-ион 237), который претерпевает формальное [4+2]циклоприсоединение со второй молекулой алкина. Взаимодействие с метилпропиолатом протекает аналогично и даёт пирролоизоиндолы 238 (схема 64). Образования продуктов расширения азотистого цикла или [4+2] присоединения по фурановому кольцу зафиксировано не было [35].



 $R^1 = H$ , MeO;  $E = CO_2Me$ 

5. Некоторые химические превращения замещённых и аннелированных За,6эпоксиизоиндолов

#### 5.1. Реакции по кратной связи

### 5.1.1. Окисление кратной связи 7-оксабицикло[2.2.1] гептенового фрагмента

Кратная связь оксабициклогептанового фрагмента в 3а,6-эпоксиизоиндолонах типа 239 при комнатной температуре легко окисляется КМпO<sub>4</sub> в щелочной среде до *экзо-цис* диолов 240 (схема 65). Эпоксидирование кислот 239 может быть осуществлено либо действием надмуравьиной (HCO<sub>2</sub>H + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), либо *м*-хлорнадбензойной кислот (*m*-CPBA) в хлороформе или хлористом метилене. В результате образуются *цис*-диэпоксиды 241 [53]. Схема 65



Окисление по Прилежаеву проходит полностью диастереоселективно и для конденсированных с различными гетероциклами эпоксиизоиндолонов типа **242**, а также сульфаниламидов (схема 66). В результате был получен широкий ряд *цис*диэпоксипроизводных гетероциклических систем **243–251** [4, 8, 35, 45, 51]. Схема 66



$$R^1$$
 = H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me;  $R^2$  = H, Me, Ph, CO<sub>2</sub>Et;  $R^3$  = H, Me, Br;  $R^4$  =H, Me;  $R^5$  = OEt, пирролид-2-он-1-ил;  $R^6$  = H, OMe; n = 1, 2

Как диэпоксиды 243–251, так и диолы 240 являются удобными прекурсорами для получения циклогексанполиолов со структурой, близкой к природным сахарам.

### 5.1.2. Бромирование кратной связи 7-оксабицикло[2.2.1] гептенового фрагмента

На примере бромирования наиболее доступных эпоксиизоиндолонов **252**, а также более сложно построенных гетероциклов (например, изоиндолохиназолинов **254** или метилового эфира оксазино[2,3-*a*]изоиндолокарбоновой кислоты **256**) установлено, что галогенирование эпоксиизоиндолонового фрагмента *бис-(N,N-*диметилацетамид)гидро дибромброматом региоспецифично приводит к *транс-*дибромидам **253**, **255** и **257** (схема 67). Этот мягкий бромирующий реагент показал наилучшие результаты по сравнению с использовавшимися параллельно диоксан дибромидом, *N*-бромсукцинимидом или элементным бромом в различных растворителях (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, AcOH и др.) [45, 51, 54]. Как будет показано ниже, свободный бром и интергалогениды при взаимодействии со сходными субстратами (например, с **252**) вызывает скелетные перегруппировки (см. раздел 5.2.3).

Схема 67



 $R^1 = Et$ , Bn; X = H, F, Cl, Br, I

# 5.1.3. Каталитическое восстановление кратной связи 7-оксабицикло[2.2.1]гептенового фрагмента

Кратная связь 7-оксабицикло[2.2.1]гептенового фрагмента в эпоксиизоиндолах может быть селективно восстановлена в проточном гидрирующем реакторе H-CubePro<sup>TM</sup> с использованием 10% Pd/C в дихлорметане или этиловом спирте при комнатной температуре и атмосферном давлении (схема 68). Все другие функциональные группы, присутствующие в исходных 7-оксабициклогептенах **258**, не затрагиваются [7]. Гидрированные производные **260** зачастую образуются с почти количественными выходами. Метод позволяет в мягких условиях вводить в молекулы **258** дейтериевые метки (схема 68). В результате восстановления образуются исключительно *экзо-цис*-дейтеропроизводные **259**. Спектры <sup>13</sup>С ЯМР соединений **259** характеризуются наличием триплетных сигналов атомов C(4) и C(5) в сильном поле с КССВ  ${}^{2}J_{C,D} = 20-21$  Гц. Схема 68



 $R^1 = Et, c$ -Pr, Bn, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Ph,  $\alpha$ -фурфурил, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $R^2 = H$ , Me, Et;  $R^3 = H$ , Me;  $R^4 = H$ , CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me;  $R^5 = H$ , CO<sub>2</sub>Et;  $R^6 = Ts$ , SO<sub>2</sub>Ph

Каталитическому восстановлению до трициклов **262** в гидрирующем реакторе также подвергаются сульфаниламиды типа **261** ( $R^6 = Ts$ , SO<sub>2</sub>Ph) (схема 68).

Двойная связь в аннелированных с различными гетероциклами эпоксиизоиндолонах 242 подвергается восстановлению в аналогичных условиях. Конфигурация всех асимметрических центров в процессе гидрирования сохраняется (схема 69) [7, 47]. Схема 69



 $R^1$  = H, Me, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et;  $R^2$  = H, MeO;  $R^3$  = H, Me, Et; n = 1, 2

### 5.1.4. Взаимодействие эпоксиизоиндолов с *орто*-нитрофенил азидом. Получение триазолов, конденсированных с изоиндольным фрагментом

1,3-Диполярное присоединение [55] доступного *о*-нитрофенилазида **272** к эндоциклической кратной связи эпоксиизоиндолинов **271** протекает стереоселективно при комнатной температуре в толуоле, приводя к образованию эпокси[1,2,3]триазоло[4,5*е*]изоиндолов **273**, **274** (схема 70). Это позволяет использовать изоиндолоны **271** в превращениях сходных с клик-процессами в алкинах [56].

Схема 70



 $R^1$  = Me, Ph, Bn, фуран-2-илметил, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, PhSO<sub>2</sub>, Ts;  $R^2$  = H, Me, CO<sub>2</sub>Et;  $R^3$  = H, Me;  $R^4$  = H, CO<sub>2</sub>Me;  $R^5$  = H, CO<sub>2</sub>Et; X = CO, CH<sub>2</sub>

В большинстве случаев целевые триазины были выделены в виде единственного изомера 273 (для  $R^2 = H$ ) с *экзо*-расположением триазольного фрагмента, что связано с влиянием пространственных факторов. Однако в ряде синтезов обнаружены смеси

региоизомеров 273 и 274, соотношение которых варьируется от 33/67 до 66/34. С ростом количества и объёма заместителей в цикле реакции эпоксиизоиндолонов 273 протекают дольше по сравнению с незамещёнными аналогами (до 18 дней).

К сожалению, фотохимическая деградация триазольного фрагмента в аддуктах **273** приводила к соответствующим азиридинам с очень низким выходом.

### 5.2. Реакции эпоксиизоиндолов по другим функциональным группам

#### 5.2.1. Восстановление лактамного фрагмента

Восстановление лактамного фрагмента эпоксиоксирено[*e*]изоиндолонов **275** избытком LiAlH<sub>4</sub> в кипящем ТГФ проходит хемоселективно с сохранением оксиранового кольца в 1a,6b;2,6a-диэпоксиизоиндолах **276** (схема 71) [8]. Аналогичные реакции были реализованы и на более сложно построенных диэпоксидах.

Схема 71



#### 5.2.2. Раскрытие эпоксидного мостика в За,6-эпоксиизоиндолах

Электрофильное раскрытие эпоксидного мостика в 7-оксабицикло[2.2.1]гептенах часто используется в синтезе полизамещённых циклогексанов, для этой цели используется множество реагентов, способных генерировать положительно заряженную частицу. Расщепление гидрированного фуранового фрагмента эпоксиизоиндолонов под действием электрофильных агентов до наших публикаций было изучено слабо. В этой работе на большом числе исходных субстратов показано [35, 57, 58], что использование смеси эфирата трёхфтористого бора и уксусного ангидрида приводит к наилучшим результатам, хотя направление реакции не всегда получается предсказать априори.

Кратковременное воздействие системы  $BF_3 \cdot OEt_2/Ac_2O$  на изоиндолоны 277 приводит к расщеплению эпоксидного мостика и миграции двойной связи с образованием пары диастереомеров диацетилзамещённых 281 и 282. Химизм процесса представлен на схеме 72 и включает в себя начальную атаку ацетильного катиона на мостиковый атом кислорода, приводящую к образованию резонансно-стабилизированного катиона аллильного типа 279 $\simeq$ 280, который стабилизируется далее за счёт присоединения ацетильного аниона по положению C-5 резонансной структуры 280. Наличие заместителя

 $R^1$  (например,  $R^1 = Me$ ) снижало выход продуктов, в частности, *транс*-5,6-диацетокси производное **281** было выделено с выходом 43%. Помимо этого, из тех же реакционных смесей с небольшим выходом удаётся изолировать продукты ароматизации типа **278**.

Продолжительное выдерживание эпоксиизоиндолонов **277** или их диацетоксипроизводных **281** и **282** в указанных на схеме 72 условиях всегда приводит к полной ароматизации оксабициклического фрагмента и образованию соответствующих изоиндолов **278**. Введение заместителей ( $R^2$  или  $R^3$ ) к атомам С-7 или С-7а не оказывает влияния на направление трансформаций, однако в последнем случае ( $R^3 = Me$ ) ароматизация исключается [3].

Схема 72



 $R^1 = H$ , Me, Br;  $R^2 = H$ , CO<sub>2</sub>Me;  $R^3 = H$ , Me

Прикладное значение описанного метода раскрытия эпоксидного фрагмента было продемонстрировано в ходе получения гидрированных поликонденсированных циклов, привилегированных с точки зрения фармацевтической химии. С целью конструирования скелета алкалоидов, родственных *жамтин*у, осуществлено взаимодействие эпоксиизоиндолохинолина **283** с эфиратом трёхфтористого бора в среде уксусного ангидрида. При этом получен полизамещённый изоиндолоизохинолин **284** (схема 73) [35]. Схема 73



Аналогично, спираны **286** образуются из изохинолинов **285** под действием BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/Ac<sub>2</sub>O (схема 73) [24, 35]. Как и ожидалось, лишённые двойной связи C=C эпоксиизоиндолы **287** в присутствии системы BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/Ac<sub>2</sub>O дают только продукты расщепления тетрагидрофуранового кольца с образованием частично или полностью гидрированных изоиндолонов **288–290** (схема 74) [58].

Схема 74



В зависимости от заместителей в исходных молекулах **287**, продукт присоединения электрофила по мостиковому атому кислорода (**291**) превращается в карбокатионы **292** или **293** (образуются наиболее устойчивые катионы по путям A–B). Дальнейшее элиминирование протона из этих промежуточных частиц или присоединение к ним ацетатаниона приводит к целевым продуктам.

### 5.2.3. Скелетная перегруппировка Вагнера-Меервейна диэпоксиизоиндолов и диэпоксиизохинолинов

Как отмечалось выше, кратная связь в простейших эпоксиизоиндолах типа **294** легко окисляется под действием *м*-хлорнадбензойной кислоты, приводя к соответствующим экзооксиранам **295**. Оптимизация условий раскрытия оксиранового кольца показала, что и в этом случае наилучшие выходы продуктов достигаются при использовании системы  $BF_3 \cdot OEt_2/Ac_2O$  при комнатной температуре. Однако, вместо ожидаемой ароматизации диэпоксициклогексанового фрагмента, образовывались только продукты скелетной перегруппировки – 4,6-эпоксициклопента[*c*]пиридины **297** [4]. Несмотря на наличие в молекуле диэпоксидов **295** двух альтернативных σ-связей, способных участвовать в сигматропной перегруппировке, на практике реализуется только путь A (схема 75). По всей видимости, наблюдаемая селективность объясняется бо́льшим напряжением, и, как следствие, меньшей прочностью σ-связи, вовлечённой в пирролидиновый цикл (эта связь принадлежит обоим пятичленным циклам, интермедиат **298**) по сравнению с альтернативной σ-связью, относящейся к шестичленному карбоциклу (интермедиат **296**). Образования других, более напряжённых бициклических систем **299** через путь Б не наблюдалось.

Схема 75



 $R^1 = H$ , Me, Br;  $R^2 = H$ , Me, CO<sub>2</sub>Me;  $R^3 = Ph$ , Bn

Эпимерные эндо-эфиры **300** не претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна в описанных выше условиях. В этом случае в процессе раскрытия трёхчленного цикла происходит нуклеофильная атака атома кислорода сложноэфирной группы (комплексы **301** и **302**), приводящая к 3,4а-метанофуро[3',4':4,5]фуро[2,3-*c*]пирролам **303** (схема 76) [4]. Схема 76



Сигматропная перегруппировка 2,6а-эпоксиоксирено[*e*]изоиндолов **304**, не содержащих сложноэфирные группы, приводит к образованию трудноразделимых смесей, из которых с низкими выходами были выделены эпоксициклопента[*c*]пиридины **305** и циклопента[*c*]пиридины **306** (схема 77) [8].


 $R^1 = Bn$ , PhSO<sub>2</sub>, Ts, 2-нафтил-SO<sub>2</sub>;  $R^2 = H$ , Me;  $R^3 = H$ , Me

Циклопента[*c*]пиридины **306** образуются через интермедиаты **307** и **308** и являются продуктами последовательного расщепления тетрагидрофуранового фрагмента в трицикле **305** и элиминирования протона из катиона **308** (схема 77). Остановить реакцию на стадии диацетата **305** не удаётся.

После удачных экспериментов на модельных объектах **294** (см. схему 75), отработанная методика перегруппировки Вагнера-Меервейна была перенесена на ряд менее тривиальных структур, несущих одновременно два эпоксидных мостика в изоиндольном фрагменте.

Ha примерах моноэпоксидов 309 И диэпоксиизохинолинов 310 была продемонстрирована принципиальная возможность скелетной перегруппировки Вагнера-Меервейна в системе эпоксиизохинолина. Необходимые для исследования диэпоксиды 310 были получены окислением кратной связи в спироэпоксиизохинолинах 309 [24, 57] генерируемой *in situ* надмуравьиной кислотой (схема 78). Использование мхлорнадбензойной кислоты в данном случае давало более низкие выходы целевых продуктов. Действие найденной выше системы BF3·OEt2/Ac2O на эпоксиды 310 при 0 °C приводило к смесям азепинов 312 и каркасных спиросистем 311 [24].



Забегая вперёд, отметим, что в случае субстратов **309** перегруппировку Вагнера-Меервейна способен инициировать и двукратный избыток *N*-бромсукцинимида (NBS) в присутствии добавок *м*-хлорнадбензойной кислоты. Это позволило получить дибромзамещённый спироаннелированный азепин **313** (схема 78), правда, с меньшими выходами, по сравнению с реакцией, проводимой в смеси уксусный ангидрид / эфират трёхфтористого бора. Как и ранее, использование других реагентов для бромирования (Br<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub>; Br<sub>2</sub>/AcOH; NBS/ДМСО) генерировало лишь многокомпонентные смеси.

Механизмы наблюдаемых на схеме 78 трансформаций нуждаются в пояснении и представлены на схеме 79. Атака ацильного катиона по атому кислорода оксиранового кольца диэпоксидов **314** генерирует карбокатионы **315** или **319**. Последующая миграция соседних σ-связей в этих катионах порождает положительно заряженные интермедиаты **316** и **320**. Подход ацетильного аниона с менее стерически затруднённой стороны в катионе **320** (**321**) обуславливает образование продукта **322**.

Напротив, катионный центр в азепине **317** в значительной степени экранирован трициклическим каркасом и присоединение ацетокси-группы становится невыгодным. В этом случае стабилизация катиона **317** достигается за счёт элиминирования протона и образования кратной связи в продукте **318**. По всей видимости, оба пути реализуются с сопоставимой скоростью, поскольку оба продукта образуются в близком соотношении [4, 24].



Нам не удалось подобрать условия для селективного образования тетрациклов **318** и **322**.

# 5.2.4. Перегруппировка Вагнера-Меервейна в диэпоксиизоиндолах, конденсированных с другими гетероциклами

Для того чтобы очертить границы использования перегруппировки Вагнера-Меервейна в ряду конденсированных эпоксиизоиндолов, в реакцию вводили производные хинолина и изохинолина **323** и **325**. В частности, изоиндоло[1,2-*a*]изохинолины **323** в ранее описанных условиях дают пентациклы **324** (схема 80) [4, 35]. Аналогично, продукт **326** был выделен в реакции с изоиндолохинолином **325**.

Схема 80



 $R^1 = H, CO_2Me$ 

Полифункционально замещённые диэпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолины (**327**, **329**, **331**), продукты окисления аддуктов реакции Поварова по Прилежаеву, также легко вступают в сигматропную перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием соответствующих каркасных систем **328**, **330**, **332**, с выходами от умеренных до высоких (схемы 81 и 82) [4, 59].

Отметим, что конденсированные с фурановым или пирановым циклом по стороне [c] изоиндолохинолины **329**, помимо сигматропной перегруппировки, претерпевают нуклеофильное раскрытие фуранового или пиранового фрагментов под действием ацетатаниона (полициклы **330**). S<sub>N</sub>2 Реакция в молекулах **329** сопровождается обращением конфигурации при атомах C-3a (C-4a) (соответственно для n = 1 и 2). Вместе с тем, их *N*-пирролидинил замещённые аналоги **327** стабильны в условиях реакции и не претерпевают элиминирования/замещения амидной группы на ацетокси-фрагмент (схема 81) [4]. Схема 81



 $R^1$  = H, CO<sub>2</sub>Me;  $R^2$  = H, Me, Ph, CO<sub>2</sub>Me;  $R^3$  = H, Me;  $R^4$  = H, Me;  $R^5$  = OEt, N-пирролидин-2-он, NAcMe; n = 1, 2

Скелетная перегруппировка конденсированных диэпоксиизоиндолов **333** и **334** приводит к структурам **335** и **336**, в которых оксабициклогептановый фрагмент конденсирован с тиазольным или оксазиновым циклами. В условиях реакции оба конденсированных гетерокольца сохраняются (схема 82) [4].



 $R^1 = H$ ,  $CO_2Me$ ;  $R^2 = H$ , Me; n = 1, 2;  $X = O-CH_2$ ,  $SO_2$ 

Нафталиновый фрагмент в соединениях **331** и **332** не подвергается электрофильному ацилированию.

Таким образом, в разделах 5.2.3 и 5.2.4 показано, что скелетная перегруппировка Вагнера-Меервейна применима к самым разнообразным гетероциклическим системам, содержащим фрагмент 2,6а-эпоксиоксирено[2,3-е]изоиндола, а использование смеси BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/Ac<sub>2</sub>O в качестве реагента/среды является оптимальным. Найден основной канал трансформаций диэпоксидного фрагмента изоиндолах, В который полностью 4,6-эпоксициклопента[*c*]пиридины, диастереоселективно позволяет синтезировать аннелированные с широким спектром других гетероциклов.

## 5.2.5. Перегруппировка Вагнера-Меервейна эпоксиизоиндолов, инициируемая галогенирующими агентами

Ранее, на схеме 78, на одном примере, была показана возможность инициирования скелетной перегруппировки в 7-оксабицикло[2.2.1]гептанах *N*-бромсукцинимидом. При этом для получения дибромида **313** другие галогенирующие реагенты оказались малопригодны.

В этом разделе модельные 3,6а-эпоксиизоиндолоны **337** и **338** были изучены в перегруппировке Вагнера-Меервейна, промотируемой электрофильным атомом галогена. После апробации серии галоидирующих агентов были отобраны три методики, позволяющие получать продукты скелетной перегруппировки с наибольшим выходом. Из галоидирующих агентов наилучшим образом показал себя хлорид иода.

В результате взаимодействия ICl или брома с изоиндолонами **337** и **338** были получены 4,5-ди- и 4,5,6-тригалогено-4,6-эпоксициклопента[*c*]пиридины **339–342** (схема

83). Все галогениды образуются исключительно в виде *син*-диастереомеров по расположению атомов галогенов при атомах углерода С-4 и С-5 [60]. Схема 83



Интересным, как эстетической точки зрения, так и последующего исследования влияния галоген-галогеновых контактов на строение кристаллической упаковки казалось введение четырёх различных атомов галогена на периферию 4,6эпоксициклопента[*c*]пиридинового остова (структуры **341** и **342**) [61].

В качестве источника иода и электрофильного инициатора перегруппировки Вагнера-Меервейна изоиндолонов 343 был использован также йодацетат, легко доступный one-pot из оксона и йода в смеси уксусной кислоты с ацетангидридом (схема 84). Выбор ацетата йода был обусловлен простотой его синтеза, а также однозначным направлением скелетной перегруппировки. Взаимодействие йодацетата с конденсированными 7оксабицикло[2.2.1] гептенами 343 протекает быстро и в мягких условиях (0.5-5 ч при комнатной температуре). При этом продукты перегруппировки 4,6эпоксициклопента[*c*]пиридины 344 образуются, как правило, с выходами более высокими, по сравнению с теми же реакциями, осуществлёнными в классических условиях реакции Прево-Вудворда (I<sub>2</sub>/AcOAg/AcOH) [62].





 $R^{1} = Ph, 4-MeC_{6}H_{4}, 4-ClC_{6}H_{4}, 4-FC_{6}H_{4}, 4-CF_{3}C_{6}H_{4}, 4-MeOC_{6}H_{4}; R^{2} = H, Me; R^{3} = H, CO_{2}Me$ 

6. Линейные 1,3-дифурил *бис*-диены в реакциях тандемного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами и алкинами

## 6.1. Получение 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с гетеро и карбоциклами

Описанный выше IMDAF подход был распространён на взаимодействие между активированными алкенами (алкинами) и бис-фурилдиенами, несущими трёхатомный линкер между двумя фурановыми ядрами [63-69]. В этом случае превращение протекает последовательные стадии внутримолекулярного [4+2] через две меж-И циклоприсоединения, что открывает доступ к целой гамме циклоаддуктов с каркасом 1,4;5,8-диэпоксинафталина. Экспериментально показано, что предложенный подход эффективен для широкого круга диенофилов (эфиров ацетилендикарбоновой кислоты, симгексафторбутина, дегидробензола, малеинового ангидрида и малеинимидов), что позволяет диастереоселективно, за одну стадию получать полифункциональные пентациклические скаффолды 347, 348, 350, 351 и 353 (схемы 85-87).

Увеличение длины линкера между фурановыми ядрами до 4-х или уменьшение его до 2-ух атомного во всех случаях (схемы 85–87) ингибирует внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера. Образуются лишь линейные аддукты межмолекулярного [4+2] циклоприсоединения.

В качестве модельной реакции для оптимизации условий взаимодействия с алкинами использовалось циклоприсоединение АДКЭ (диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты) к дифурановым *бис*-диенам (**345**). Установлено, что в интервале температур от +20 до +25 °C циклоприсоединение *бис*-фуранов **345** с АДКЭ протекает медленно и занимает от 3 до 20 дней, а при 80 °C в среде кипящего бензола пинцет-аддукты **347** образуются за 1-2 дня (схема 85). Осуществление той же реакции в толуоле при 110 °C приводило к смеси продуктов **347** и **348** в различном соотношении [63]. Схема 85



E = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>*i*-Pr, CO<sub>2</sub>*t*-Bu; X = N-Ac, N-Boc, N-COCF<sub>3</sub>, N-COCCl<sub>3</sub>, N-Bz, N-Bn, O, S, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>

Домино-аддукты **348** при температуре 140 °С (кипящий *о*-ксилол) оказывались единственными продуктами тандемного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения. Экспериментально подтверждено, что после непродолжительного кипячения в *о*-ксилоле (~ 4 ч) пинцет-аддукты **347** количественно переходят в домино-аддукты **348**. Таким образом, были подобраны условия диастерео- и хемоселективного образования либо продуктов кинетического контроля **347**, либо термодинамически контролируемых продуктов **348**. Все аддукты **347** и **348** образуются в виде единственного диастереомера через *экзо*-переходное состояние в интермедиате **346**. Природа группы Х в *бис*-диенах **345** существенно не влияет на скорость реакции и выходы аддуктов Дильса-Альдера.

Гексафторбутин, более реакционноспособный диенофил по сравнению с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты (см. схему 85), способен давать аддукты кинетического контроля **350** при температурах ниже комнатной (от -70 до +22 °C). Тем не менее, для достижения полного равновесия все реакции вели в течение 10 дней при комнатной температуре. Изомеризация пинцет-аддуктов **350** в домино-продукты термодинамического контроля **351** протекает количественно при температурах 130–140 °C в течение 1–2 ч через линейный интермедиат **349**. Выходы аддуктов **350** и **351** на схеме 86 приведены после перекристаллизации [64].

Схема 86



X = N-Ac, N-CO<sub>2</sub>Me, N-COCCl<sub>3</sub>, N-COCF<sub>3</sub>, N-Bz, N-Bn, N-SO<sub>2</sub>Ar, O, S, CH<sub>2</sub>

Для перехода **350** в **351** (X=O, S, NCOCF<sub>3</sub>), на основании данных динамического <sup>1</sup>Н ЯМР, был проведен расчёт периодов полупревращения  $\tau_{1/2} = 37.5$  мин, 80 мин, 42.5 мин и констант скорости для реакции первого порядка (k = 0.0185 мин<sup>-1</sup>, 0.0087 мин<sup>-1</sup>, и 0.0163 мин<sup>-1</sup>, соответственно) [64]. Полученные результаты показывают небольшую зависимость скорости реакции от заместителя X, что, вероятно, связано с колебаниями величины внутреннего валентного угла между заместителями вокруг группы X.

В некоторых случаях реакции осложняются образованием побочных аддуктов двойной реакции Дильса-Альдера – продуктов присоединения двух молей гексафторбутина

по обоим фурановым кольцам *бис*-диена **345**. Учитывая газообразное агрегатное состояние гексафторбутина при нормальных условиях, все реакции на схеме 86 проводились в запаянных ампулах [64, 65].

Теоретические расчеты с использованием теории функционала плотности (DFT) показали, что тандемная реакция начинается с согласованного циклоприсоединения гексафторбутина к одному из фурановых колец *бис*-фурана **345** через TS1 (рис. 2). Эта стадия является скорость-лимитирующей для всего процесса. Барьер активации составляет 23.1-26.8 ккал/моль ( $\Delta G^*$ ). Далее возможна реализация двух путей TS2k и TS2t, приводящих соответственно к продуктам кинетического (**350**) и термодинамического (**351**) контроля. Согласно расчётам, первый путь предпочтительнее (на 5.7–5.9 ккал/моль), что хорошо согласуется с полученными экспериментальными данными (образование продукта типа пинцет при комнатной температуре). Домино-продукт **351**, полученный в результате термодинамического контроля, на 4.2–4.7 ккал/моль стабильнее продукта кинетического контроля. В связи с этим при повышенной температуре наблюдается изомеризация **350** в **351**. Рассчитанный барьер активации изомеризации через ретро-реакцию Дильса-Альдера находится в интервале 34.0–34.4 ккал/моль (рис. 2) [64].



Рисунок 2. Профиль свободной энергии Гиббса реакции между *бис*-диенами **345** и F<sub>3</sub>CC≡CCF<sub>3</sub>. Относительные энергии приведены в ккал/моль для X = CH<sub>2</sub> (простой шрифт), S (*курсив*) и NC(O)CF<sub>3</sub> (жирный).

Из электронодефицитных диенофилов средней активности в IMDAF реакцию Дильса-Альдера, хорошо вступают ангидрид малеиновой кислоты и её имиды (схема 87) [66, 67].

Как меж-, так внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение стереоселективны и осуществляются через промежуточный *экзо*-аддукт **352** (выделить или спектрально зафиксировать его в реакционной среде не удаётся). Выходы циклоаддуктов **353** варьируют от умеренных до высоких [66].

Схема 87



X = O, S, SO<sub>2</sub>, N-Ac, N-Boc, N-CO<sub>2</sub>Me, N-COCCl<sub>3</sub>, N-COCF<sub>3</sub>, N-Bz; Y = O, N-Me, N-Et, N-Ph

Сложные эфиры фумаровой и малеиновой кислот оказались мало эффективны в исследуемом превращении. Даже при большом избытке диэтилмалеата или диметилфумарата, выдерживание реакционных смесей в течение недели при 140 °C даёт соответствующие аддукты типа **353** с выходом не превышающем 7 %. Вероятно, межмолекулярная реакция Дильса-Альдера обратима, и скорость ретро-реакции возрастает быстрее при повышении температуры.

Таким образом, в этой части работы были расширены возможности IMDAF за счёт вовлечения в неё *бис*-фурилдиенов **345**, что позволило из легкодоступных прекурсоров (диенов и диенофилов) за одну стадию получить сложные полициклические гетероциклы с заданным пространственным расположением заместителей.

## 6.2. Химические модификации 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с гетеро и карбоциклами

В этом разделе изучаются химические превращения аддуктов тандемного циклоприсоединения **347**, **350**, **348**, **351** и **353**, что открывает перспективы использования аддуктов тандемной реакции Дильса-Альдера в синтезе других гетероциклических ансамблей [66–68].

Наиболее очевидным реакционным центром молекул **347** и **350** являются кратные связи оксабициклогептеновых фрагментов, по которым были осуществлены реакции окисления, восстановления и метатезиса. Также были продемонстрированы возможности удаления *O* и *N*-защитных групп в аддуктах Дильса-Альдера (схемы 88–91).

Схема 88



R<sup>1</sup> = Me, Et, *i*-Pr; X = O, SO<sub>2</sub>, N-Ac, N-Boc, N-COCF<sub>3</sub>, N-COCCl<sub>3</sub>, N-Bz

Для окисления кратных связей в диенах 347 и 350 использовалась реакция Прилежаева. Показано, что в случае пинцет-аддуктов 347 окисляются обе кратные связи оксабициклогептенового фрагмента, приводя к *all-cuн*-тетраэпоксидам 354, в то время как при окислении домино-аддуктов 350 реакция протекает с участием лишь наименее замещённой двойной связи C=C, приводя к *all-cuн*-триэпоксидам 355 (схема 88). Восстановление олефиновых фрагментов в диенах 347 и 350, в зависимости от выбранных условий, может давать, как полностью гидрированные пентациклы 356 и 357, так и их частично гидрированные аналоги 358 [68].

Литературный анализ показывает, что структуры, включающие в свой состав гидрированный фурановой цикл, обладают чрезвычайно широким фармакологическим потенциалом, демонстрируя различные виды биологической активности.

В этой связи, для расширения набора объектов для последующего биоскринига, стандартными способами провели удаление защитных групп с атома азота (*N*-Boc и *N*-Bn) в циклоаддуктах **359–362** (схема 89). Таким образом была получена серия NH-производных **363–366** – удобных объектов для постмодификаций [68].



Обладая парой эндоциклических двойных связей, аддукты IMDAF реакции **347**, **350**, **348**, **351** и **353** являются удобными моделями для их исследования в реакциях метатезиса олефинов (схемы 90 и 91). Реакции кросс-метатезиса проводили под действием этилена в присутствии новых рутениевых катализаторов типа Ховейда-Граббса, синтезированных нашей научной группой [69, 70]. Этилен был выбран в качестве второго компонента метатезиса во избежание образования региоизомерных продуктов кросс-метатезиса с раскрытием цикла (ROCM).

Показано, что ROCM реакция в аддуктах пинцетного циклоприсоединения **347**, **350** может протекать по двум каналам с образованием тетравинил замещённого трицикла **367** или монозамещённого фурана **368** (схема 90) [66, 68].

Схема 90





**368**: X = O, S, SO<sub>2</sub>, N-Ac, N-COCCl<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me, N-COCF<sub>3</sub>; E = CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>t-Bu. **369**: X = O, S, SO<sub>2</sub>, NH, N-Ac, N-Boc, N-COCF<sub>3</sub>; E = CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>*i*-Pr, CO<sub>2</sub>t-Bu. Метод A: **Ru1** (15 моль %), PhH, 60 бар, 40 °C, 4 ч; метод В: **Ru3** (0.5 моль %), PhH, 2 бар, 100 °C, 6 ч.

В условиях метода А были выделены тетравинил замещённые конденсированные тетрагидрофураны **367** с умеренным выходом. В большинстве случаев продукты метатезиса

**367** оказывались загрязнёнными, в том числе и линейными аддуктами метатезиса **368**. Напротив, метод В позволял получать индивидуальные дивинил тетрагидрофураны **368** практически со 100% конверсией и выходом.

Наилучшие результаты в ROCM пинцет-аддуктов **347**, **350** продемонстрировал устойчивый *N*,*N*-диметилзамещённый рутениевый комплекс **Ru3**, в этой связи этенолиз домино-аддуктов **348** и **351** осуществлялся с использованием модифицированных условий В в присутствии этого же катализатора (схема 90). Реакции этенолиза домино-аддуктов **348** и **351** протекали со 100% конверсией практически во всех случаях, выделенные выходы тетрациклов **369** лежали в интервале от низких (для серусодержащих субстратов) до высоких (для всех остальных).

Для реакций кросс-метатезиса аддуктов на основе производных малеиновой кислоты **353** с этиленом наилучшими условиями оказались 2 бар этилена, дихлорметан в качестве растворителя и 5 моль % катализатора **Ru3** при 100 °C. В указанных условиях был получен широкий спектр гексациклов **370** (схема 91). Выходы дивинил тетрагидрофуранов **370** изменялись в интервале от 32 до 64% независимо от природы групп **X** и **Y**. Следует отметить, что присутствие атома серы (X = S) в исходных **353** приводит к быстрой дезактивации катализатора и, как следствие, к падению выходов соответствующих пентациклов **370** (X = S, SO<sub>2</sub>) [66]. Схема 91



 $X = O, S, SO_2, N-Et, N-Ac, N-Boc, N-Bz, N-COCCl_3, N-COCF_3, CO_2Me;$  $Y = O, N-CH_3, N-Et, N-Ph$ 

В завершении этого подраздела отметим, что наиболее активный "диенофил" – дегидробензол также способен к тандемному циклоприсоединению [71]. Однако при этом помимо целевого гексацикла **372** образуются значительные количества побочных диастереомерных продуктов двойного циклоприсоединения арина по обоим фурановым фрагментам *бис*-фуранов (молекулы **373** и **374** на схеме 92). Полностью заблокировать это направление реакции не удаётся, даже вводя в реакцию значительный избыток *бис*-фурана **345**.



X = N-COCH<sub>3</sub>, N-Boc, N-COCF<sub>3</sub>, N-COCCl<sub>3</sub>, N-Bn, O, S, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>

Выходы гетероциклов **372** – умеренные, их выделение методом колоночной хроматографии осложняется близкой хроматографической подвижностью других компонентов реакционной смеси [71]. С нашей точки зрения, этот подход нельзя рекомендовать в качестве препаративного для получения аннелированных диэпоксиантраценов типа **372**.

#### 6.3. Структурные особенности 1,4;5,8-диэпоксинафталинов

Некоторые из полученных выше полиэпоксидов представляют определённый интерес с точки зрения теоретической и структурной химии [65, 72–74].

В частности, методами молекулярной механики было рассчитано, что неподелённые пары (НП) сближенных атомов кислорода в диэпоксидах **347** и **350** способны взаимодействовать (смешиваться) с образованием двух новых молекулярных орбиталей – антисвязывающей (НОМО-1) и связывающей (НОМО-3). Это в свою очередь приводит к возникновению так называемого α-эффекта, который проявляется, в частности, в образовании более коротких межмолекулярных водородных связей О…Н…О ("alpha effect" H-bond, AEHB) в кристаллической форме диэпоксидов **347** и **350** (рис. 3).



Рисунок 3. Схематическое представление трёхцентровой водородной связи и водородной связи с участием *α*-эффекта в диэпоксидах **347** и **350** 

Расстояние О…О (~ 2.60 Å) между мостиковыми атомами кислорода в диэпоксидах типа **347** примерно на 0.45 Å меньше суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов и на 1.08 Å больше суммы ковалентных радиусов. Орбитальный анализ показывает, что две НП у

атомов О-мостика действительно перекрываются (см. рис. 4d), создавая таким образом две новые орбитали, одну связывающую (HOMO-3) и другую разрыхляющую (HOMO-1). Энергия последней выше, чем у изолированных орбиталей неподелённых пар, что и является предпосылкой для возникновения «альфа-эффекта» (см. рис. 4e). Следовательно, водородные связи С–Н…O2, представленные пунктирными линиями на рис. 4, не являются расщеплёнными (трёхцентровыми) водородными связями, поскольку атом водорода не взаимодействует с двумя изолированными НП. Вместо этого атом водорода связи С–Н взаимодействует с новой МО, комбинацией двух НП сближенных атомов кислорода (см. рис. 3) [72].



Рисунок 4. (а-с) Избранные молекулярные орбитали в соединении **347** (X = S). (d,e) Схематичное изображение "альфа-эффекта" при образовании межмолекулярных водородных связей (AEHB). (f) Область наибольшей электронной плотности согласно расчётам, с использованием B3LYP-D/def2-TZVP базиса

Молекулярный электростатический потенциал (МЭП), нанесенный на поверхность Ван-дер-Ваальса, визуализирует способность атомов кислорода О···O взаимодействовать с электронодефицитными атомами. На рисунке 5 приведены результаты расчётов на примере трёх моделей. Первая соответствует соединению **347** (X = S, рис. 5а), вторая - структуре, в которой один кислородный мостик удален (рис. 5b), и, третья модель, где один атом *O*-мостика заменен метиленовой группой (рис. 5c). На рис. 5 показано, что значение МЭП между атомами кислорода в **347** более отрицательное (-47 ккал/моль), чем в других модельных структурах. Классическое объяснение большей МЭП между атомами кислорода в диэпоксиде **347** состоит в том, что обе неподелённых пары электронов сходятся в одной точке. Однако, поскольку расстояние между обоими атомами кислорода намного меньше,

чем сумма их Ван-дер-Ваальсовых радиусов, а поверхность МЭП нанесена на Ван-дер-Ваальсову поверхность, то большая электронная плотность между атомами кислорода лучше объясняется возникновением новой заполненной антисвязывающей орбитали (B3MO-1) – комбинации двух НП.



Рисунок 5. МЭП поверхности соединения 347 (X = S) и двух теоретических моделей

Таким образом, тип водородных связей с «альфа-эффектом» (АЕНВ) концептуально отличается от расщеплённой водородной связи, где НПЭ доноров электронов не взаимодействуют друг с другом [72].



Рисунок 6. Схематичное сравнение "альфа-эффекта" в ди- и тетраэпоксинафталинах, проявляющегося в образовании межмолекулярных водородных связей

4а,8а-Дизамещенные 1,4:5,8-диэпоксинафталины **354**, несущие сразу четыре атома кислорода в *цис*-эпоксидных мостиках, идеально подходят для анализа альфа-эффекта (рис. 6). Действительно, тетраэпоксиды **354** имеют тенденцию к образованию самоорганизующихся димеров в твердом состоянии, за счёт образования AEHB с участием всех атомов кислорода эпоксидных мостиков [73].

Как было описано выше на схеме 88, диэпоксинафто[2,3-*b*:6,7-*b*']*бис*-оксираны **354** могут быть получены при помощи последовательной IMDAF реакции между АДКЭ и *бис*-

диенами **345** с последующем окислением по Прилежаеву кинетически-контролируемых аддуктов **347** (схема 93) [73, 74].

Схема 93



Ожидаемого усиления альфа-эффекта в тетраэпоксидах **354**, по сравнению с диэпоксидами **347**, не произошло. Вклад атомных орбиталей (АО) в соответствующие МО, представленные на рис. 7а для модели **A**, значительно больше для двух центральных тетрагидрофурановых мостиков, чем для оксирановых фрагментов. Таким образом, с орбитальной точки зрения центральные тетрагидрофурановые атомы кислорода являются лучшими донорами электронов, чем оксирановые (рис. 7).



Рисунок 7. МО для моделей **A** (а) и **Б** (b), соответствующие связывающей и разрыхляющей комбинации неподеленных пар атомов кислорода

На рисунке 8 показаны поверхности МЭП (молекулярного электростатического потенциала) моделей **A** и **B**, демонстрирующие, что минимальное значение МЭП (наиболее нуклеофильная часть) расположено между центральными кислородными мостиками. Минимум МЭП в модели **B** на 5.7 ккал/моль более отрицателен, чем минимум в модели **A**, что свидетельствует о том, что модель **B** (два *O*-мостика) является лучшим акцептором водородной связи, чем модель **A**, что хорошо согласуется с орбитальным анализом.



90

Рисунок 8. Поверхности МЭП моделей **A** (а) и **B** (б) на уровне теории PBE0-D3/def2-TZVP. Энергии в выбранных точках указаны в ккал/моль. Минимумы МЭП представлены сферами фиолетового цвета.

Структурный анализ ди- и тетраэпоксинафталинов, проведённый выше, позволил выявить в их структуре место с наибольшей электронной плотностью, которая находится в области перекрывания неподелённых электронных пар центральных кислородных мостиков. Это позволило сформулировать концепцию альфа-эффекта – возникновение новой заполненной антисвязывающей молекулярной орбитали путём смешения двух неподелённых пар (НП) сближенных атомов кислорода в диэпоксидах типа **347** и **350**. Однако эти в основном теоретические изыскания нуждаются в дальнейшем экспериментальном подтверждении.

## 7. Синтез 1,3,5-триазинанов – перспективных реагентов для аминометилирования фуранов по Манниху

В ходе синтеза удобного реагента для реакции *бис*-аминометилирования по Манниху *бис*-фуранов **345**, была исследована реакция между 3-*трет*-бутил-1,5,3диоксазепаном **376** и 4-хлорбензолсульфонамидом **375**. Неожиданно, в условиях катализа нитратом самария вместо 3-[(4-хлорфенил)сульфонил]-1,5,3-диоксазепана **377**, был выделен 1-(*трет*-бутил)-3,5-*бис*-[(4-хлорфенил)сульфонил]-1,3,5-триазинан **378** (схема 94) [75].

Отметим, что наши попытки получить из *бис*-фуранов **345** циклические структуры **379** и **380** (интересные объекты для исследования тандемного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения) по схеме 94 на сегодняшний день успехом не увенчались. Схема 94



### LA = кислота Льюиса

Предположительно, образование 1,3,5-триазинового цикла происходит путем алкилирования двух молекул сульфаниламида 3-*трет*-бутил-1,5,3-диоксазепаном **376** и дальнейшего взаимодействия образующегося интермедиата с формальдегидом. Последний генерируется в результате каталитического разложения 3-*трет*-бутил-1,5,3-диоксазепана **376** под действием гексагидрата тринитрата самария.

Синтетические перспективы этой реакции были продемонстрированы путём синтеза широкой линейки триазинанов **383** с различными алкильными группами на аминном атоме азота (схема 95). В качестве исходных служили диоксазепаны **381** и сульфонамиды **382** [75]. Схема 95



 $R^1 = Me, F, Cl, Br, I; R^2 = t-Bu, Bn$ 

Двухкомпонентный синтез триазинанов 383

Вероятное участие формальдегида, как интермедиата в ходе рециклизации оксадиазепанов **381**, натолкнуло нас на мысль о возможности синтеза 1,3,5-триазинанов **383** с применением более доступных реагентов. Установлено, что соответствующие триазациклогексаны **383** могут быть получены с хорошими выходами при помощи трёхкомпонентной реакции между *трет*-бутиламином, параформальдегидом и сульфамидами **382** в присутствии кислого катализатора (нитрата самария) в хлороформе (схема 96).

Дальнейшая оптимизация условий показала, что практически любая кислота (как льюисовского, так и бренстедовского типа) благоприятствует протеканию реакции. Причем трехкомпонентная конденсация протекает с удовлетворительным выходом (30–40%) даже без катализаторов. В ходе последующих экспериментов выявлено, что наиболее высокую каталитическую активность проявляет ангидрон (перхлорат магния, 10 моль%) при 2–3 ч кипячении в хлороформе (схема 96) [75].

Схема 96



Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-нафтил; Alkyl = n-Bu, i-Pr, t-Bu, Bn, CH<sub>2</sub>Bn

Механизм реакции включает в себя конденсацию формальдегида с первичным амином при этом образуется альдимин **384**. Образование метилендиамина **385**, присоединение к нему формальдегида и второй молекулы сульфонамида продолжает цепь стадий. Финальное замыкание триазинанового кольца в интермедиате **386** завершает последовательность (схема 97).

Схема 97





Как показали дополнительные эксперименты, метод получения триазинанов **383** на основе сульфонамидов **382** может быть распространен и на другие амиды. Таким образом, разработанная стратегия является общей для синтеза широкого круга триазинанов типа **383**, **387**, **388** (схема 98).



$$Alkyl = n$$
-Bu, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn

Замена сульфонамидов **382** на тиомочевину позволяет легко и со сравнительно высокими выходами получать 1,3,5-триазинан-2-тионы **387**. Амиды карбоновых кислот также способны служить субстратами в описанных выше условиях, что было продемонстрировано на примере формамида. В этом случае в образующийся продукт **388** входят один амидный и два аминных фрагмента (схема 98).

Некоторые *N*,*N*-дисульфонамидтриазинаны **383** (см. схему 96), полученные с использованием трехкомпонентной конденсации арилсульфонамидов с параформальдегидом и *н*- или *трет*-бутиламинами, обладают интересными структурными особенностями в кристаллической фазе [76].

Наиболее необычной чертой обсуждаемых триазинанов 383 является различная геометрия химически идентичных атомов азота N-3 и N-5 сульфонамидных фрагментов в *N*-бутилзамещённых гетероциклах **383а** и **383b** (см. таблицу 3). Как известно, атом азота в сульфонамидной группе может принимать как  $sp^2$ , так и  $sp^3$ -гибридизацию в зависимости от заместителей. При этом, согласно данным ССОС (Кембриджский кристаллографический банк данных), не известны примеры 1,3,5-триазинанов или других насыщенных шестичленных азагетероциклов, одновременно обладающих химически идентичными сульфонамидными атомами азота в различной гибридизации. Анализ значений сумм валентных углов при атомах азота в положениях 3 и 5 позволяет четко идентифицировать атомы в sp<sup>2</sup> или sp<sup>3</sup>-гибридизации (табл. 3). По данным PCA, атомы N3 в соединениях **383а, b, c** *sp*<sup>2</sup>-гибридизированы, в результате чего они принимают практически плоскую тригональную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота близка к 360°). Атомы N-5, химически эквивалентные атомам N-3, в тех же молекулах имеют тетраэдрическую конфигурацию (сумма углов при атоме азота находится в диапазоне  $344-351^{\circ}$ ) и, следовательно, являются в большой мере  $sp^3$ -гибридизированными. Наиболее отчетливо это проявляется в соединениях 383а и 383b (рисунок 9). При этом сам 1,3,5триазинановый цикл в исследованных молекулах занимает конформацию близкую к конформации «кресло».

Таблица 3. Сумма валентных углов при атомах азота N-3 и N-5 и расстояния S–N в 1,3,5триазинанах **383** 





Вещество	383a	383b	383c	383d
Alkyl	Bu	Bu	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
SO <sub>2</sub> Ar	Ts	SO <sub>2</sub> Ph	Ts	SO <sub>2</sub> Ph
Сумма углов вокруг N3 (°)	359.0	359.7	359.8	345.0
Сумма углов вокруг N5 (°)	344.2	347.4	350.7	345.6
Расстояние S1–N3 (Å)	1.642(1)	1.630(1)	1.632(9)	1.640(1)
Расстояние S2–N5 (Å)	1.632(1)	1.614(1)	1.629(9)	1.638(1)



Рисунок 9. Кристаллические структуры триазинанов 1- **383a**, 2 - **383b**, 3 - **383c** и 4 - **383d** Наличие *трет*-бутильной группы в положении N-1 в соединениях **383c** и **383d**, вероятно, за счет её большого стерического объема, симметризует молекулу, нивелируя

разницу между двумя сульфонамидными атомами азота в кристалле. Замечено также, что присутствие *трет*-бутильной группы в положении N-1 в шестичленном кольце ведёт к ещё одной особенности триазинанов, не характерной для большинства других классов насыщенных шестичленных циклов [76].

К настоящему времени имеется небольшой список публикаций, в которых аксиальная ориентация *t*-Bu-группы в растворах шестичленных насыщенных гетероциклов может быть предсказана с помощью измерения дипольного момента, спектроскопии ЯМР или квантово-механических расчетов. Обычно, в растворе таких циклов устанавливается равновесие между аксиальными и экваториальными конформерами за счёт быстрой межкресельной инверсии цикла (рисунок 10).



Рисунок 10. Известные шестичленные насыщенные циклы с аксиальным расположением *трет*-бутильной группы (подтверждено данными PCA)

Следует отметить, что данные рентгеноструктурного анализа имеются для весьма ограниченного числа насыщенных шестичленных циклов, имеющих *трет*-бутильную группу в аксиальном положении (рисунок 10).

В ходе рентгеноструктурного исследования монокристаллов галогенозамещённых 1-*трет*-бутил-1,3,5-триазинанов **383е–h** (схема 99) было установлено, что во всех случаях, в твердой фазе, *трет*-бутильная группа занимает аксиальную ориентация в триазинановом цикле [77].

Схема 99



Т.е. каждая из молекул **383е-h** предпочитает находится в конформации 1*a*,3*e*,5*e*-кресло (С), где два галогенофенилсульфонильных заместителя занимают экваториальное положение, а *трет*-бутильная группа располагается аксиально (рисунок 11). Этот факт был подтверждён методом PCA.



Рисунок 11. Возможные конформеры кресла триазинанов **383е–h**. Конформеры типа C с 1a, 3e, 5e-расположением заместителей реализуются в твердом состоянии. Конформеры типа A (1e, 3e, 5e) и B (1a, 3a, 5e) преобладают в растворах при температурах ниже -100 °C.

Следует подчеркнуть, что наблюдаемая в твёрдой фазе конформация C является одной из шести теоретически возможных кресла A–F для 1,3,5-триазациклогексанов **383е–h** (рисунок 11). Уникальное расположение *трет*-бутильной группы в конформерах типа C связывается нами с её дополнительной стабилизацией за счёт формирования множественных межмолекулярных взаимодействий Hal····Het, Het····H и H····O, недоступных для других конформеров. Косвенно этот тезис подкрепляет тот факт, что в растворе дидейтеродихлорметана при -100 °C более стабильными оказываются конформеры A и B, со значительным преобладанием первого, в котором *t*-Bu группа экваториальна.

Химия триазинанов была нами распространена далее на ряд азотистых бинуклеофилов (этилен-, пропилен- и бутилендиамины), которые оказались прекрасными синтетическими эквивалентами двух молекул сульфонамида (схема 100).



В результате за одну стадию была получена серия мостиковых структур **389**, содержащих в своей бициклической структуре сразу три атома азота – перспективных реагентов для комплексообразования.

Отметим в заключении, что пространственное строение более сотни продуктов, полученных в ходе синтетической части работы, было установлено при помощи рентгеноструктурного анализа.

#### 8. Биологическая активность синтезированных веществ

Значительная часть синтезированных веществ, близких по строению к природным алкалоидам и терпеноидам [78–84], была испытана на наличие у них первичной противовирусной, антибактериальной и цитостатической активности.

Обнадёживающие результаты были получены в результате тестирования противовирусной активности по отношению к вирусу Хантаан [85–87].

Хантаан вирус вызывает геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС). Болезнь известна под названием "мышиная лихорадка" в связи с тем, что переносчиками являются грызуны и летучие мыши (в том числе, полосатая полевая мышь). Вирус распространён в Европе и Азии, в том числе и на территории России (Юго-Восточная Сибирь, о. Сахалин и вдоль р. Амур). Смертность около 7%. В РФ за последние 10 лет официально зарегистрировано ~ 72000 случаев заражения. Заболеваемость демонстрирует рост, вирус мутирует.

Эта часть исследований была выполнена в тесной кооперации с коллегами из Новосибирского государственного университета и Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии "Вектор".

Активность проявили производные 3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот, сочленённые с фрагментом природных терпеноидов (схема 101) [85, 86].

Схема 101. Синтез конъюгатов на основе природных оптически активных терпеноидов и 3a,6-эпоксиизоиндола



X = Alkyl, Ar, HetAr, Bn; Y = H, Me, Hal; Z = двойная связь C=C, ординарная связь C-C

Наиболее перспективные в биологическом плане субстанции были найдены среди конъюгатов хирального природного терпеноида фенхона с рацемическими 3a,6эпоксиизоиндол-7-карбоновыми кислотами **393** (рисунок 12). Производные, полученные на основе камфоры и норкамфоры **394** и **395**, оказались менее активными.

Направленный синтез замещённых фенхонов **393** проводили по результатам молекулярного докинга с использованием нуклеопротеина Хантаан вируса (N) в качестве мишени. Белок N (PDB код 5FSG из базы данных Protein Data Bank) участвует в процессах вирусной транскрипции и репликации и, следовательно, представляет собой потенциальную мишень для терапевтического воздействия. Предположительно, малые молекулы, соединяясь с активным сайтом белка, способны ингибировать связывание вирусной РНК и/или олигомеризацию белка и, следовательно, блокировать репликацию вируса. Точный механизм действия соединений-лидеров является предметом изучения в настоящее время.



Рисунок 12. Направленный синтез молекул типа **393** на основе L-фенхона (активны против штамма вируса Хантаан 76-118).

Из отобранных в ходе компьютерного моделирования молекул наиболее активным в МТТ тестах оказался конъюгат между L-(–)-фенхоном и рацемической 6-метил-1-оксо-2фенил-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислотой - 6-метил-1оксо-2-фенил-*N*'-[1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (таблица 4).

Таблица 4. Активность соединения-лидера по отношению вирусу Хантаан 76-118 в МТТ тестах.

Вещество	CC <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup> Vero <sup>d</sup>	IC50 (µМ) <sup>b</sup> Хантаан 76-118	SIc
	1064 ± 26	7.6 ± 2	140
Рибавирин	20 ± 3	NA	-
Триазавирин	$368 \pm 18$	$14 \pm 3$	26

<sup>а</sup>СС<sub>50</sub> - 50% цитотоксическая концентрация; концентрация ведущая к гибели 50% клеток;

 $^{b}$ IC<sub>50</sub> - 50% ингибирующая концентрация; концентрация ведущая к 50% ингибированию репликации вируса;  $^{c}$ SI – индекс селективности, соотношение CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>;

<sup>d</sup>Vero- линия клеток, используемая для культивирования и оценки цитотоксической активности, получена из эпителия почки, взятой у африканской зеленой мартышки

Известные противовирусные препараты широкого спектра действия, препаратысравнения, рибавирин (Ribavirin) и триазавирин (Triazavirin) хуже ингибировали репликацию вируса Хантаан в экспериментах *invitro* (рибавирин не проявил активности, триазавирин демонстрировал значительно более низкий индекс селективности).

Таким образом, в финальной части работы был описан первый пример селективного антивирусного агента против Хантаан вируса.

Выше не были упомянуты обзорные работы по специальности Органическая химия [88–91], тесно связанные с объектами настоящего исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе возобновляемого сырья разработаны методы синтеза фурфуриламинов и гидрированных α-фурилзамещённых азагетероциклов (схема 102).

2. Проведено системное изучение IMDAF реакции на примере взаимодействия объектов, содержащих фурфуриламинный фрагмент, с ангидридами α,β-непредельных карбоновых кислот и аллилгалогенидов. Исследована хемоселективность, региоселективность и диастереоселективность внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера. Получены данные заместителей в фураносодержащем субстрате 0 влиянии на процесс [4+2]циклоприсоединения диенофила и о влиянии активности диенофила на результат реакции и выход аддуктов. Экспериментально доказано, что практически во всех случаях IMDAF реакция протекает как экзо-[4+2] циклоприсоединение и носит обратимый характер, а её стереохимический результат зависит от условий синтеза – температуры и, в меньшей степени, от растворителя.

3. Синтетический потенциал IMDAF реакции продемонстрирован на примере получения широкого круга поликонденсированных азотсодержащих гетероциклов с фрагментом изоиндола. Таким образом, посредством IMDAF реакции за 2-3 синтетические стадии были получены 6,8а-эпоксиизохинолина, изоиндоло[2,1-а]хинолина, системы: бензо[5,6]азепино[2,1-а]изоиндола, бензо[1,2]индолизино[8,7-b]индола, 10,12а-эпоксипирроло[2',1':3,4]пиразино[2,1имидазо[4',5':3,4]пиридо[2,1-*а*]изоиндола, а]изоиндола, 13,15а-эпоксибензо[5,6]пирроло[2',1':3,4][1,4]диазепино[2,1-а]изоиндола, 8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-*а*]изоиндолов, 7,9а-эпокси[1,3]оксазоло[2,3-а]изоиндолов, 8,10а-эпокси[1,3]тиазино[2,3-*а*]изоиндола, 6b,9-эпоксибензо[4,5][1,3]оксазино[2,3а]изоиндола, 2,4а-эпоксиизоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензоксазина, 2,4а-эпоксиизоиндоло[1,2*b*]хиназолина, изоиндоло[1,2-а]изохинолина, изоиндоло[2,1-*b*]бензазепина, 11,13aэпоксифуро[3,2-с]изоиндоло[2,1-а]хинолина, пиридо[2,1-а]изоиндола, пирроло[1,2*а*]пиразина, пирроло[1,2-*а*][1,4]диазепина и др. (схема 103).

4. Обнаружено критическое влияние температуры на циклоприсоединение активированных алкинов и алкенов к *бис*-фурилдиенам. Описан редкий пример *полного* кинетического и термодинамического контроля в ходе тандемной реакции [4+2]/[4+2] циклоприсоединения *бис*-фурилдиенов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты и *сим*-гексафторбутином (схема 104).

5. Открыт одностадийный метод получения 1,3,5-триазинанов из формальдегида, первичных аминов и амидов (схема 105).

6. Осуществлены химические модификации аннелированных и замещённых За,6эпоксиизоиндолинов: окисление, галогенирование, гидрирование, 1,3-диполярное циклоприсоединение, скелетная перегруппировка Вагнера-Меервейна (схема 106), ароматизация, метатезис, электрофильное и нуклеофильное раскрытие эпоксидного кольца. Изучен стереохимический результат этих реакций. В случае скелетных перегруппировок сделаны предсказания о взаимосвязи направление реакции – структура субстрата.

7. В ряду конъюгатов L-(–)-фенхона и гидрированной 6-метил-1-оксо-2-фенил-3а,6эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты обнаружена и запатентована субстанция, перспективная для борьбы с Хантаан вирусом (схема 107).



Схема 102. Фураносодержащие субстраты, синтезированные в работе



Схема 103. Аддукты доступные при помощи IMDAF реакции





Схема 104. Кинетический и термодинамический контроль в реакции тандемного [4+2]/[4+2] циклоприсоединения алкинов к *бис*-фурил диенам.



Схема 105. Трёхкомпонентная реакция получения триазинанов на основе конденсации амидов, первичных аминов и формальдегида.



Схема 106. Перегруппировка Вагнера-Меервейна в ряду 3а,6-эпоксиизоиндола и 1а,6b;2,6а –диэпоксиизоиндола и мостиковые структуры, доступные при помощи этой реакции





Схема 107



## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

- Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. Thermal and catalytic intramolecular [4+2]cycloaddition in 2-alkenylfurans // Russ. Chem. Rev. 2005. Vol. 74, № 7. P. 639–669. https://doi.org/10.1070/RC2005v074n07ABEH001180
- Varlamov A. V; Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Sidorenko, N. V.; Chernyshev, A. I.; Grudinin, D. G. Preparative Synthesis of 7-Carboxy-2-R-isoindol-1-ones // Chem. Heterocycl. Compd. 2004. Vol. 40, № 1. P. 22–28. https://doi.org/10.1023/B:COHC.0000023763.75894.63
- Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Puzikova, E. S.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Varlamov, A. V. Opening of the epoxide bridge in 3a,6-epoxyisoindol-1-ones by the action of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in acetic anhydride // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48, № 3. P. 514–524. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-012-1024-0</u>
- Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Gozun, S. V.; Boltukhina, E. V.; Varlamov, A. V. Skeletal Wagner–Meerwein rearrangement of perhydro-3a,6;4,5-diepoxyisoindoles // Tetrahedron. 2011. Vol. 67, № 47. P. 9148–9163. https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.099
- Zaytsev, V. P.; Mikhailova, N. M.; Airiyan, I. K.; Galkina, E. V.; Golubev, V. D.; Nikitina, E. V.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. Cycloaddition of furfurylamines to maleic anhydride and its substituted derivatives // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48, № 3. P. 505–513. https://doi.org/10.1007/s10593-012-1023-1
- Zubkov, F. I.; Golubev, V. D.; Zaytsev, V. P.; Bakhanovich, O. V.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Aysin, R. R.; Timofeeva, T. V.; Novikov, R. A.; Varlamov, A. V. Ring-chain tautomerism in the products of the reaction between 5-substituted furfurylamines and anhydrides of α,β-unsaturated carboxylic acids // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52, Nº 4. P. 225–236. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-016-1868-9</u>
- Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Mertsalov, D. F.; Orlova, D. N.; Sorokina, E. A.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. Continuous-flow catalytic hydrogenation of 3a,6-epoxyisoindoles // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64, № 1. P. 112–126. <u>https://doi.org/10.1007/s11172-015-0829-2</u>
- Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Nadirova, M. A.; Mertsalov, D. F.; Nikitina, E. V.; Novikov, R. A.; Varlamov, A. V. Wagner–Meerwein rearrangement in 2,6a-epoxyoxireno[*e*]isoindole series // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52, № 9. P. 736–742. https://doi.org/10.1007/s10593-016-1957-9

- Zubkov, F. I.; Airiyan, I. K.; Ershova, J. D.; Galeev, T. R.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. Aromatization of IMDAF adducts in aqueous alkaline media // RSC Adv. 2012. Vol. 2, № 10. P. 4103–4109. <u>https://doi.org/10.1039/c2ra20295f</u>
- Nadirova, M. A.; Khanova, A. V.; Zubkov, F. I.; Mertsalov, D. F.; Kolesnik, I. A.; Petkevich, S. K.; Potkin, V. I.; Shetnev, A. A.; Presnukhina, S. I.; Sinelshchikova, A. A.; Grigoriev, M. S.; Zaytsev, V. P. Cascade of the Hinsberg / IMDAF reactions in the synthesis 2-arylsulfonyl-3a,6-epoxyisoindoles and 4a,7-epoxyisoquinolines in water // Tetrahedron. 2021. Vol. 85. P. 132032–132048. https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132032
- Vakhula, A. R.; Horak, Y. I.; Lytvyn, R. Z.; Lesyuk, A. I.; Kinzhybalo, V.; Zubkov, F. I.; Obushak, M. D. 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54, № 5. P. 545–549. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-018-2301-3</u>
- Kvyatkovskaya, E. A.; Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Dorovatovskii, P. V.; Zubavichus, Y. V.; Khrustalev, V. N. Interaction between maleic acid and N-R-furfurylamines: crystal structure of 2-methyl-N-[(5-phenylfuran-2-yl)methyl]propan-2-aminium (2Z)-3-carboxyacrylate and N-[(5-iodofuran-2-yl)methyl]-2-methylpropan-2-aminium (2Z)-3-carboxyprop-2-enoate // Acta Crystallogr. E. 2017. Vol. 73, P. 515–519. https://doi.org/10.1107/S2056989017003541
- Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. Methods for the construction of [1,2]isoindolo-condensed benzazepines, benzazocines, quinolines, and isoquinolines. 1. Isoindolobenzazepines, isoindolobenzazocines. (Review) // Chem. Heterocycl. Compd. 2006. Vol. 42, № 7. P. 831–857. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-006-0169-0</u>
- Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. Methods for the construction of [1,2]isoindolo-condensed benzazepines, benzazocines, quinolines, and isoquinolines. 2. Isoindoloquinolines, isoindoloisoquinolines. (Review) // Chem. Heterocycl. Compd. 2006. Vol. 42, № 8. P. 971–1001. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-006-0193-0</u>
- Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. Study of regioselectivity of intramolecular cyclization of N-(*m*-R-phenyl)- and N-(α-naphthyl)-2-allyl(methallyl)-6-carboxy-4-oxo-3-aza-10-oxatricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]dec-8-enes // Russ. Chem. Bull. 2004. Vol. 53, № 12. P. 2816–2829. <u>https://doi.org/10.1007/s11172-005-0196-5</u>
- 16. Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Turchin, K. F.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. New synthetic approach to substituted isoindolo[2,1-*a*]quinoline carboxylic acids *via* intramolecular Diels–Alder reaction of 4-(N-furyl-2)-4-arylaminobutenes-1 with maleic anhydride // Tetrahedron. 2005. Vol. 61, № 16. P. 4099–4113. <u>https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.02.017</u>

- Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. Novel Approach to Isoindolo[2,1-a]quinolines: Synthesis of 1- and 3-Halo-Substituted 11-Oxo-5,6,6a,11tetrahydroisoindolo[2,1-a]quinoline-10-carboxylic Acids // Synthesis. 2005. № 11. P. 1859– 1875. <u>https://doi.org/10.1055/s-2005-869948</u>
- Varlamov, A. V.; Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Sidorenko, N. V.; Borisov, R. S. A general strategy for the synthesis of oxoisoindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives: the first efficient synthesis of 5,6,6a,11-tetrahydro-11-oxoisoindolo[2,1-*a*]quinoline-10-carboxylic acids // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44, № 18. P. 3641–3643. <u>https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00705-6</u>
- Varlamov, A. V.; Sidorenko, N. V.; Zubkov, F. I.; Chernyshev, A. I. Synthesis of 2-Aryl-substituted 3-Allyl-7-carboxyphthalamidines New Synthons for the Construction of Isoindolo[2,1-*a*]quinolines // Chem. Heterocycl. Compd. 2002. Vol. 38, № 4. P. 490–491. https://doi.org/10.1023/A:1016047809349
- 20. Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Krapivko, A. P.; Varlamov, A. V. Novel Preparative Method for Synthesis of Isoindolo[2,1-*b*]benz-2-azepine-8-carboxylic Acids // Chem. Heterocycl. Compd. 2003. Vol. 39, № 11. P. 1534–1536. https://doi.org/10.1023/B:COHC.0000014424.08624.57
- Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Turchin, K. F.; Varlamov, A. V. An efficient approach to isoindolo[2,1-*b*][2]benzazepines *via* intramolecular [4+2] cycloaddition of maleic anhydride to 4-α-furyl-4-N-benzylaminobut-1-enes // Tetrahedron. 2004. Vol. 60, № 38. P. 8455–8463. https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.008
- Varlamov, A. V.; Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Turchin, K. F. Intramolecular [4+2] cycloaddition of furfurylsubstituted homoallylamines to allylhalides, acryloyl chloride and maleic anhydride // J. Heterocycl. Chem. 2006. Vol. 43, № 6. P. 1479– 1495. <u>https://doi.org/10.1002/jhet.5570430611</u>
- 23. Varlamov, A. V.; Nikitina, E. V.; Zubkov, F. I.; Shurupova, O. V.; Chernyshev, A. I. Synthesis of 3-spiroannulated hexahydro-6,8a-epoxyisoquinolines // Mendeleev Commun. 2002. Vol. 12, № 1. P. 32–33. <u>https://doi.org/10.1070/MC2002v012n01ABEH001535</u>
- Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Turchin, K. F.; Aleksandrov, G. G.; Safronova, A. A.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. Wagner-Meerwein Skeletal Rearrangement of 3-Spiroannulated 6,8a-Epoxy- and 6,8a;7,8-Diepoxyisoquinolines (3-Aza-11-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-enes). Isolation and Identification of 5-Aza-2-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>3,9</sup>]undec-3-enes // J. Org. Chem. 2004. Vol. 69, № 2. P. 432–438. <u>https://doi.org/10.1021/jo0353684</u>
- Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Turchin, K. F.; Safronova, A. A.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. Intramolecular Diels-Alder reaction of 4-(N-furfuryl)aminobut-1-enes. New approach to the synthesis of 6,8a-epoxyoctahydroisoquinoline (3-aza-11-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-ene) derivatives // Russ. Chem. Bull. 2004. Vol. 53, № 4. P. 860–872. https://doi.org/10.1023/B:RUCB.0000037856.61928.c4
- 26. Toze, F. A. A.; Poplevin, D. S.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Porras, C.; Khrustalev, V. N. Crystal structure of methyl (3RS,4SR,4aRS,11aRS,11bSR)-5-oxo-3,4,4a,5,7,8,9,10,11,11adecahydro-3,11b-epoxyazepino[2,1-*a*]isoindole-4-carboxylate // Acta Crystallogr. E. 2015. Vol. 71, P. o729–o730. https://doi.org/10.1107/S2056989015016679
- 27. Poplevin, D. S.; Zubkov, F. I.; Dorovatovskii, P. V.; Zubavichus, Y. V.; Khrustalev, V. N. Crystal structures of the two epimers from the unusual thermal C6-epimerization of 5-oxo-1,2,3,5,5a,6,7,9b-octahydro-7,9a-epoxypyrrolo[2,1-*a*]isoindole-6-carboxylic acid, 5a(*RS*),6(*SR*),7(*RS*),9a(*SR*),9b(*SR*) and 5a(*RS*),6(*RS*),7(*RS*),9a(*SR*),9b(*SR*) // Acta Crystallogr. E. 2016. Vol. 72, P. 1429–1433. https://doi.org/10.1107/S2056989016014420
- Borisova, K. K.; Toze, F. A. A.; Yagafarov, N. Z.; Zubkov, F. I.; Dorovatovskii, P. V.; Zubavichus, Y. V.; Khrustalev, V. N. Crystal structures of (5*RS*)-(*Z*)-4-[5-(furan-2-yl)-3phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-oxobut-2-enoic acid and (5*RS*)-(*Z*)-4-[5-(furan-2-yl)-3-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-oxobut-2-enoic acid // Acta Crystallogr. E. 2016. Vol. 72, P. 1557–1561. <u>http://dx.doi.org/10.1107/S2056989016013992</u>
- Poplevin, D. S.; Nikitina, E. V.; Zaytsev, V. P.; Varlamov, A. V.; Tilve, S. G.; Zubkov, F. I. Intramolecular [4+2] cycloaddition in N-allyl- and N-propargyl-α-furyl lactams // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54, № 4. P. 451–457. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-018-2290-2</u>
- 30. Zubkov, F. I.; Airiyan, I. K.; Dzyubenko, A. A.; Yudina, N. I.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V.; Khrustalev, V. N.; Grudinin, D. G. [4+2] Cycloaddition of α,β-unsaturated acid anhydrides to 2-furylpiperidin-4-ones: The short route to annulated 8,10aepoxypyrido[2,1-*a*]isoindoles // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 47, № 2. P. 400–414. <u>https://doi.org/10.1002/jhet.316</u>
- Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Borisov, R. S.; Airiyan, I. K.; Turchin, K. F.; Varlamov, A. V. The first synthesis of 8,10a-epoxypyrido[2,1-*a*]isoindolo-7-carboxylic acids // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 44, № 7. P. 886–888. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-008-0130-5</u>
- 32. Zubkov, F. I.; Airiyan, I. K.; Turchin, K. F.; Zaytsev, V. P.; Gurbanov, A. V.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N.; Peregudov, A. S.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. A Two-Stage

Synthesis of 8,10a-Epoxypyrido[2,1-*a*]isoindoles: Stereochemistry of the [4+2] Cycloaddition of Maleic Anhydride with 2,6-Difurylpiperidin-4-ones // Synthesis. 2009. Vol. 24, P. 4235–4255. <u>https://doi.org/10.1055/s-0029-1217033</u>

- Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Zaytsev, V. P.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. Chemoselectivity of [4+2] cycloaddition in N-maleyl- and N-allyl-2,6-difurylpiperidin-4-ones // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48, № 5. P. 785–794. https://doi.org/10.1007/s10593-012-1057-4
- 34. Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Mertsalov, D. F.; Nikitina, E. V.; Horak, Y. I.; Lytvyn, R. Z.; Homza, Y. V.; Obushak, M. D.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. Easy construction of furo[2,3-*f*]isoindole core by the IMDAV reaction between 3-(furyl)allylamines and α,β-unsaturated acid anhydrides // Tetrahedron. 2016. Vol. 72, № 18. P. 2239–2253. https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.023
- 35. Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Orlova, A. A.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Peregudov, A. S.; Gurbanov, A. V.; Borisov, R. S.; Khrustalev, V. N.; Maharramov, A. M.; Varlamov, A. V. A new approach to construction of isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine *via* IMDAF reaction // Tetrahedron. 2009. Vol. 65, № 18. P. 3789–3803. https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.02.024
- 36. Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Zaytsev, V. P.; Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S.; Sokolova, E. A.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. The first example of an intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reaction of iminium salts and its application in a short and simple synthesis of the isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline core of the jamtine and hirsutine alkaloids // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51, № 52. P. 6822–6824. <u>https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.046</u>
- 37. Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Obushak, M. D.; Ershova, Yu. D.; Mertsalov, D. F.; Sorokina, E. A.; Nikitina, E. V.; Gorak, Yu. I.; Lytvyn, R. Z.; Varlamov, A. V. Synthesis of Epoxyisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinium Salts by an Intramolecular [2+4] Cycloaddition Reaction in 2-Allyl-1-furylisoquinolinium Halides // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49, № 5. P. 746–759. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-013-1306-1</u>
- Kouznetsov, V. V.; Zubkov, F. I.; Cruz, U. M.; Voskressensky, L. G.; Mendez, L. Y. V.; Astudillo, L.; Stashenko, E. E. An Efficient Synthesis of Hexahydro Oxaisoindolo[2,1a]quinoline Derivatives via the Diels-Alder Reactions // Lett. Org. Chem. 2004. Vol. 1, № 1. P. 37–39. <u>https://doi.org/10.2174/1570178043488572</u>
- 39. Kouznetsov, V. V.; Cruz, U. M.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V. An Efficient Synthesis of Isoindolo[2,1-*a*]quinoline Derivatives *via* Imino Diels-Alder and Intramolecular Diels-Alder

Reactions with Furan // Synthesis. 2007. № 3. P. 375–384. <u>https://doi.org/10.1055/s-2007-</u> 965875

- 40. Zubkov F.I.; Zaitsev, V. P.; Piskareva, A. M.; Eliseeva, M. N.; Nikitina, E. V.; Mikhailova, N. M.; Varlamov, A. V. Perhydrofuro[3,2-c]-, perhydropyrano[3,2-c]-, and 4-ethoxy-2-(5-R-furan-2-yl)tetrahydroquinolines. Synthesis and transformations // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46, № 8. P. 1192–1206. https://doi.org/10.1134/S1070428010080142
- Zubkov, F. I.; Zaitsev, V. P.; Peregudov, A. S.; Mikhailova, N. M.; Varlamov, A. V. New synthetic approach to epoxyisoindolo[2,1-*a*]quinolines based on cycloaddition reactions of 2-furyl-substituted tetrahydroquinolines with maleic anhydride and acryloyl chloride // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56, № 5. P. 1063–1079. https://doi.org/10.1007/s11172-007-0159-0
- 42. Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Toze, F. A. A.; Orlova, D. N.; Eliseeva, M. N.; Grudinin, D. G.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. 5-Amido- and 5-Amino-Substituted Epoxyisoindolo[2,1-*a*]tetrahydroquinolines and 10-Carboxylic Acids: Their Synthesis and Reactivity // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50, № S1. P. E18–E38. <u>https://doi.org/10.1002/jhet.1024</u>
- 43. Zaitsev, V. P.; Mikhailova, N. M.; Orlova, D. N.; Nikitina, E. V.; Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I. Synthesis and oxidation of 2-furyl-4-R-substituted and furo[3,2-*c*]-condensed 1,2,3,4-tetrahydro-1,10-phenanthrolines and quinolines // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45, № 3. P. 308–316. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-009-0271-1</u>
- 44. Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Motorygina, E. L.; Gorbacheva, M. G.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. First representative of 6b,9-epoxyisoindolo[2,1-*a*]quinazoline-10-carboxylic acids // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 47, № 12. P. 1603–1606. https://doi.org/10.1007/s10593-012-0956-8
- 45. Zaytsev, V. P.; Revutskaya, E. L.; Nikanorova, T. V.; Nikitina, E. V.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Yagafarov, N. Z.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. An Intramolecular Diels– Alder Furan (IMDAF) Approach towards the Synthesis of Isoindolo[2,1-*a*]quinazolines and Isoindolo[1,2-*b*]quinazolines // Synthesis. 2017. Vol. 49, № 16. P. 3749–3767. https://doi.org/10.1055/s-0036-1588812
- 46. Zaytsev, V. P.; Revutskaya, E. L.; Kuz´menko, M. G.; Novikov, R. A.; Zubkov, F. I.; Sorokina, E. A.; Nikitina, E. V.; Toze, F. A. A.; Varlamov, A. V. Synthesis of furyl-, furylvinyl-, thienyl-, pyrrolinylquinazolines and isoindolo[2,1-*a*]quinazolines // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64, № 6. P. 1345–1353. <u>https://doi.org/10.1007/s11172-015-1016-1</u>
- 47. Zubkov, F. I.; Orlova, D. N.; Zaytsev, V. P.; Voronov, A. A.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Krasavin, M.; Varlamov, A. V. Short Approach to Pyrrolopyrazino-, Pyrrolodiazepino-Isoindoles and their Benzo Analogues *via* the IMDAF Reaction // Curr. Org.

 Synth.
 2017.
 Vol.
 14,
 №
 5.
 P.
 733–746.

 https://doi.org/10.2174/1570179414666161116123221
 5.
 P.
 733–746.

- 48. Zaytsev, V. P.; Orlova, D. N.; Gurbanov, A. V.; Zubkov, F. I.; Khrustalev, V. N. Crystal structure of *rac*-methyl (11a*R*\*,12*S*\*,13*R*\*,15a*S*\*,15b*S*\*)-11-oxo-11,11a,12,13-tetrahydro-9*H*,15b*H*-13,15a-epoxyisoindolo[1,2-*c*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepine-12-carboxylate // Acta Crystallogr. E. 2014. Vol. 70, P. o1225–o1226. https://doi.org/10.1107/S1600536814023344
- 49. Toze, F. A. A.; Airiyan, I. K.; Nikitina, E. V.; Sorokina, E. A.; Khrustalev, V. N. Methyl (9a*R*\*,10*S*\*,11*R*\*,13a*S*\*,13b*S*\*)-9-oxo-6,7,9,9a,10,11-hexahydro-5*H*,13b*H*-11,13a-epoxypyrrolo[2',1':3,4][1,4]diazepino[2,1-*a*]isoindole-10-carboxylate // Acta Crystallogr. E. 2011. Vol. 67, P. o2852–o2853. <u>https://doi.org/10.1107/S1600536811040360</u>
- 50. Zubkov, F. I.; Galeev, T. R.; Nikitina, E. V.; Lazenkova, I. V.; Zaytsev, V. P.; Varlamov, A. V. A Simple Preparative Synthesis of Epoxy[1,3]oxazino(or oxazolo)[2,3-a]-isoindoles and Their Thia Analogues *via* IMDAF // Synlett. 2010. № 14. P. 2063–2066. https://doi.org/10.1055/s-0030-1258513
- Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Galeev, T. R.; Zaytsev, V. P.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Orlova, D. N.; Varlamov, A. V. General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations // Tetrahedron. 2014. Vol. 70, № 8. P. 1659–1690. https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.01.008
- 52. Zubkov, F. I.; Zaitsev, V. P.; Orlova, A. A.; Peregudov, A. S.; Mikhailova, N. M.; Varlamov, A. V. Product structure in the reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with 2-furyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43, № 8. P. 1202–1208. https://doi.org/10.1134/S1070428007080209
- 53. Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Airiyan, I. K.; Golubev, V. D.; Puzikova, E. S.; Sorokina, E. A.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. Synthesis of epoxyoxirano- and epoxydihydroxyisoindolones // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2012, Vol. 61, № 3. P. 600–605. https://doi.org/10.1007/s11172-012-0087-5
- 54. Gurbanov, A. V.; Mertsalov, D. F.; Zubkov, F. I.; Nadirova, M. A.; Nikitina, E. V.; Truong, H. H.; Grigoriev, M. S.; Zaytsev, V. P.; Mahmudov, K. T.; Pombeiro, A. J. L. Role of Halogen Substituents on Halogen Bondingin 4,5-Dibromohexahydro-3a,6-Epoxyisoindol-1(4*H*)-ones // Crystals. 2021. Vol. 11, № 2. P. 112–121. <u>https://doi.org/10.3390/cryst11020112</u>
- 55. Zaytsev, V. P.; Mertsalov, D. F.; Nadirova, M. A.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Sorokina, E. A.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. [3+2] Cycloaddition of *o*-nitrophenyl azide

to 3a,6-epoxyisoindoles // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53, № 11. P. 1199–1206. https://doi.org/10.1007/s10593-018-2194-1

- 56. Kouznetsov, V. V.; Vargas-Mendez, L. Y.; Zubkov, F. I. Recent Advances in the Synthesis of Bioactive Quinoline-Based 1,2,3-Triazoles via Cu-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition ("Click Reaction") // Mini-Rev. Org. Chem. 2016. Vol. 13, № 6. P. 488–503. https://doi.org/10.2174/1570193X13666161102150625
- 57. Nikitina, E. V.; Safronova, A. A.; Varlamov, A. V.; Zubkov, F. I.; Aleksandrov, G. G.; Turchin, K. F. First Synthesis of 6-Spiro[5-aza-2-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>3,9</sup>]undec-3-ene-6,1'-cyclohexane] // Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.). 2003. Vol. 39, № 1. 130–131. (ChemInform. 2003. Vol. 34, № 37) https://doi.org/10.1002/chin.200337135
- 58. Zaytsev, V. P.; Mertsalov, D. F.; Chervyakova, L. V.; Krishna, G.; Zubkov, F. I.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Zarubaev, V. V. Features of oxa-bridge cleavage in hexahydro-3a,6-epoxyisoindol-1(4*H*)-ones: A concise method to access acetylisoindolones possessing anti-viral activity // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60, № 43. P. 151204. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151204
- Gurbanov, A. V.; Nikitina, E. V.; Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Khrustalev, V. N. Methyl 7,8diacetoxy-11-oxo-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-7,9-epoxycyclopenta[4,5]pyrido[1,2-*a*]quinoline-10-carboxylate sesquihydrate // Acta Crystallogr. E. 2010. Vol. 66, P. o206–o207. https://doi.org/10.1107/S160053680905363X
- Zubkov, F. I.; Mertsalov, D. F.; Zaytsev, V. P.; Varlamov, A. V.; Gurbanov, A. V.; Dorovatovskii, P. V.; Timofeeva, T. V.; Khrustalev, V. N.; Mahmudov, K. T. Halogen bonding in Wagner-Meerwein rearrangement products // J. Mol. Liq. 2018. Vol. 249, P. 949– 952. <u>https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.116</u>
- Mertsalov, D. F.; Gomila, R. M.; Zaytsev, V. P.; Grigoriev, M. S.; Nikitina, E. V.; Zubkov, F. I.; Frontera, A. On the Importance of Halogen Bonding Interactions in Two X-ray Structures Containing All Four (F, Cl, Br, I) Halogen Atoms // Crystals. 2021. Vol. 11, № 11. P. 1406–1417. <u>https://doi.org/10.3390/cryst11111406</u>
- Zaytsev, V. P.; Mertsalov, D. F.; Trunova, A. M.; Khanova, A. V.; Nikitina, E. V.; Sinelshchikova, A. A.; Grigoriev, M. S. Iodine Acetate as a Mild Selective Agent for the Wagner–Meerwein Rearrangement in 3a,6-Epoxyisoindoles // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56, № 7. P. 930–935. <u>https://doi.org/10.1007/s10593-020-02752-y</u>
- 63. Borisova, K. K.; Kvyatkovskaya, E. A.; Nikitina, E. V.; Aysin, R. R.; Novikov, R. A.; Zubkov, F. I. Classical Example of Total Kinetic and Thermodynamic Control: The Diels-

Alder Reaction between DMAD and Bis-furyl Dienes // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83, № 8. P. 4840–4850. <u>https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00336</u>

- 64. Borisova, K. K.; Nikitina, E. V.; Novikov, R. A.; Khrustalev, V. N.; Dorovatovskii, P. V.; Zubavichus, Y. V.; Kuznetsov, M. L.; Zaytsev, V. P.; Varlamov, A. V.; Zubkov, F. I. Diels– Alder reactions between hexafluoro-2-butyne and bis-furyl dienes: kinetic *versus* thermodynamic control // Chem. Commun. 2018. Vol. 54, № 23. P. 2850–2853. <u>https://doi.org/10.1039/C7CC09466C</u>
- 65. Grudova, M. V.; Gil, D. M.; Khrustalev, V. N.; Nikitina, E. V.; Sinelshchikova, A. A.; Grigoriev, M. S.; Kletskov, A. V.; Frontera, A.; Zubkov, F. I. Synthesis, X-ray characterization and theoretical study of 3*a*,6:7,9*a*-diepoxybenzo[*de*]isoquinoline derivatives: on the importance of F…O interactions // New J. Chem. 2020. Vol. 44, № 46. P. 20167–20180. https://doi.org/10.1039/D0NJ04328A
- 66. Kvyatkovskaya, E. A.; Epifanova, P. P.; Nikitina, E. V.; Senin, A. A.; Khrustalev, V. N.; Polyanskii, K. B.; Zubkov, F. I. Synthesis and ethylene-promoted metathesis of adducts of tandem [4+2]/[4+2] cycloaddition between bis-furyl dienes and maleic acid derivatives // New J. Chem. 2021. Vol. 45, № 7. P. 3400–3407. <u>https://doi.org/10.1039/D0NJ04528D</u>
- 67. Zubkov, F. I.; Kvyatkovskaya, E. A.; Nikitina, E. V.; Amoyaw, P. N.-A.; Kouznetsov, V. V.; Lazarenko, V. A.; Khrustalev, V. N. Comment on "An unexpected formation of the novel 7oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene skeleton during the reaction of furfurylamine with maleimides and their bioprospection using a zebrafish embryo model" by C. E. Puerto Galvis and V. V. Kouznetsov, Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 407 // Org. Biomol. Chem. 2017. Vol. 15, № 30. P. 6447–6450. <u>https://doi.org/10.1039/C7OB01207A</u>
- 68. Kvyatkovskaya, E. A.; Borisova, K. K.; Epifanova, P. P.; Senin, A. A.; Khrustalev, V. N.; Grigoriev, M. S.; Bunev, A. S.; Gasanov, R. E.; Polyanskii, K. B.; Zubkov, F. I. An IMDAF approach to annellated 1,4:5,8-diepoxynaphthalenes and their metathesis reaction leading to novel scaffolds displaying an antiproliferative activity toward cancer cells // New J. Chem. 2021. Vol. 45, № 41. P. 19497–19505. <u>https://doi.org/10.1039/D1NJ03991A</u>
- 69. Polyanskii, K. B.; Alekseeva, K. A.; Raspertov, P. V.; Kumandin, P. A.; Nikitina, E. V.; Gurbanov, A. V.; Zubkov, F. I. Hoveyda–Grubbs catalysts with an N→Ru coordinate bond in a six-membered ring. Synthesis of stable, industrially scalable, highly efficient ruthenium metathesis catalysts and 2-vinylbenzylamine ligands as their precursors // Beilstein J. Org. Chem. 2019. Vol. 15. P. 769–779. <u>https://doi.org/10.3762/bjoc.15.73</u>
- Polyanskii, K. B.; Alekseeva, K. A.; Kumandin, P. A.; Atioğlu, Z.; Akkurt, M.; Toze, F. A. A. Crystal structure of [1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin-2-ylidene]dichlorido{2-[1-

(dimethylamino)ethyl]benzylidene}ruthenium including an unknown solvate // Acta Crystallogr. E. 2019. Vol. 75, № 3. P. 342–345. <u>https://doi.org/10.1107/S2056989019001725</u>

- 71. Kvyatkovskaya, E. A.; Epifanova, P. P.; Borisova, K. K.; Borovkova, S. I.; Grigoriev, M. S.; Zubkov, F. I. Dehydrobenzene in the Reaction of a Tandem [4+2]/[4+2] Cycloaddition with Linear *bis*-furyldienes // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57, № 9. P. 949–961. https://doi.org/10.1007/s10593-021-03005-2
- 72. Kvyatkovskaya, E. A.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Galmés, B.; Zubkov, F. I.; Frontera, A. Through-Space "α-Effect" between the Bridging Oxygen Atoms in Diepoxybenzo[*de*]isothiochromene Derivatives // Eur. J. Org. Chem. 2020. Vol. 2020, № 2. P. 156–161. <u>https://doi.org/10.1002/ejoc.201901169</u>
- 73. Le, A. T.; Tran, V. T. T.; Le, D. T.; Gomila, R. M.; Frontera, A.; Zubkov, F. I. Synthesis, X-ray characterization and theoretical study of all-*cis* 1,4:2,3:5,8:6,7-tetraepoxynaphthalenes: on the importance of the through-space α-effect // CrystEngComm. 2021. Vol. 23, № 42. P. 7462–7470. <u>https://doi.org/10.1039/D1CE01040A</u>
- 74. Antonova, A. S.; Nikitina, E. V.; Valchuk, K. S.; Grigoriev, M. S.; Gomila, R. M.; Frontera, A.; Zubkov, F. I. Crystal engineering of molecules with through-space α-effect hydrogen bonds: 3a,6:7,9a-diepoxybenzo[*de*]isoquinolines possessing a free amino group // CrystEngComm. 2022. Vol. 24, № 34. P. 6093–6100. <u>https://doi.org/10.1039/D2CE00903J</u>
- 75. Kletskov, A. V.; Frontera, A.; Sinelshchikova, A. A.; Grigoriev, M. S.; Zaytsev, V. P.; Grudova, M. V.; Bunev, A. S.; Presnukhina, S.; Shetnev, A.; Zubkov, F. I. Straightforward Three-Component Synthesis of N',N"-Disubstituted N-Alkyl-1,3,5-Triazinanes // Synlett. 2020. Vol. 31, № 11. P. 1067–1072. <u>https://doi.org/10.1055/s-0039-1690900</u>
- 76. Kletskov, A. V.; Gil, D. M.; Frontera, A.; Zaytsev, V. P.; Merkulova, N. L.; Beltsova, K. R.; Sinelshchikova, A. A.; Grigoriev, M. S.; Grudova, M. V.; Zubkov, F. I. Intramolecular sp<sup>2</sup>-sp<sup>3</sup> Disequalization of Chemically Identical Sulfonamide Nitrogen Atoms: Single Crystal X-Ray Diffraction Characterization, Hirshfeld Surface Analysis and DFT Calculations of N-Substituted Hexahydro-1,3,5-Triazines // Crystals. 2020. Vol. 10, № 5. P. 369–382. https://doi.org/10.3390/cryst10050369
- 77. Kletskov, A. V.; Zatykina, A. D.; Grudova, M. V.; Sinelshchikova, A. A.; Grigoriev, M. S.; Zaytsev, V. P.; Gil, D. M.; Novikov, R. A.; Zubkov, F. I.; Frontera, A. Raise the anchor! Synthesis, X-ray and NMR characterization of 1,3,5-triazinanes with an axial *tert*-butyl group // Org. Biomol. Chem. 2020. Vol. 18, № 41. P. 8386–8394. https://doi.org/10.1039/D00B01201G

- Sahin, C.; Mutlu, D.; Nasirli, F.; Mahmoudi, G.; Zubkov, F. I.; Arslan, S.; Dogan, N. M. New iridium *bis*-terpyridine complexes: synthesis, characterization, antibiofilm and anticancer potentials // Biometals. 2021. Vol. 34, P. 701–713. https://doi.org/10.1007/s10534-021-00307-y
- 79. Ortiz Villamizar, M. C.; Puerto Galvis, C. E.; Pedraza Rodríguez, S. A.; Zubkov, F. I.; Kouznetsov, V. V. Synthesis, In Silico and In Vivo Toxicity Assessment of Functionalized Pyridophenanthridinones via Sequential MW-Assisted Intramolecular Friedel-Crafts Alkylation and Direct C–H Arylation // Molecules. 2022. Vol. 27, № 23. P. 8112–8128. https://doi.org/10.3390/molecules27238112
- Horak, Y. I.; Lytvyn, R. Z.; Homza, Y. V.; Zaytsev, V. P.; Mertsalov, D. F.; Babkina, M. N.; Nikitina, E. V.; Lis, T.; Kinzhybalo, V.; Matiychuk, V. S.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V.; Obushak, M. D. The intramolecular Diels-Alder vinylfuran (IMDAV) reaction: a short approach to aza-analogues of pinguisane-type sesquiterpenes // Tetrahedron Lett. 2015. Vol. 56, № 30. P. 4499–4501. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.115
- Nasirova, D. K.; Malkova, A. V.; Polyanskii, K. B.; Yankina, K. Yu.; Amoyaw, P. N.-A.; Kolesnik, I. A.; Kletskov, A. V.; Godovikov, I. A.; Nikitina, E. V.; Zubkov, F. I. Rearrangement of 2-azanorbornenes to tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridines under the action of activated alkynes – A short pathway for construction of the altemicidin core // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58, № 46. P. 4384–4387. <u>https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.10.015</u>
- 82. Volvoikar, P. S.; Tilve, S. G.; Zubkov, F. I. A Concise Approach for the Synthesis of the ABCD Ring System of Alpkinidine // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4, № 24. P. 7187–7189. https://doi.org/10.1002/slct.201900357
- 83. Ortiz Villamizar, M. C.; Zubkov, F. I.; Puerto Galvis, C. E.; Vargas Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. The study of metal-free and palladium-catalysed synthesis of benzochromenes *via* direct C–H arylation using unactivated aryl benzyl ethers derived from essential oils as raw materials // Org. Chem. Front. 2017. Vol. 4, № 9. P. 1736–1744. https://doi.org/10.1039/C7QO00232G
- 84. Tilve, S. G.; Torney, P. S.; Patre, R. E.; Kamat, D. P.; Srinivasan, B. R.; Zubkov, F. I. Domino Wittig–Diels Alder reaction: synthesis of carbazole lignans // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57, N
  <sup>o</sup> 21. P. 2266–2268. <u>https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.038</u>
- Yarovaya, O. I.; Kovaleva, K. S.; Zaykovskaya, A. A.; Yashina, L. N.; Scherbakova, N. S.; Scherbakov, D. N.; Borisevich, S. S.; Zubkov, F. I.; Antonova, A. S.; Peshkov, R. Yu.; Eltsov, I. V.; Pyankov, O. V.; Maksyutov, R. A.; Salakhutdinov, N. F. New class of hantaan virus inhibitors based on conjugation of the isoindole fragment to (+)-camphor or (-)-fenchone

hydrazones // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021. Vol. 40, P. 127926–127931. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127926

- 86. Kovaleva, K. S.; Zubkov, F. I.; Bormotov, N. I.; Novikov, R. A.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Gatilov, Y. V.; Zarubaev, V. V.; Yarovaya, O. I.; Shishkina, L. N.; Salakhutdinov, N. F. Synthesis of D-(+)-camphor-based *N*-acylhydrazones and their antiviral activity // MedChemComm. 2018. Vol. 9, № 12. P. 2072–2082. https://doi.org/10.1039/C8MD00442K
- 87. Яровая, О. И.; Ковалева, К. С.; Зайковская, А. В.; Пьянков, О. В.; Зубков, Φ. И.; Максютов, Р. А.; Салахутдинов, Н. Ф. Fenchone N-acylhydrazone with an epoxy isoindole fragment used as an inhibitor of hantaan virus reproduction: патент RU2733472C1, 2020. <u>https://patents.google.com/patent/RU2733472C1/en</u>
- Zubkov, F. I.; Kouznetsov, V. V. Traveling across Life Sciences with Acetophenone–A Simple Ketone That Has Special Multipurpose Missions // Molecules. 2023. Vol. 28, № 1. P. 370–386. <u>https://doi.org/10.3390/molecules28010370</u>
- 89. Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Zubkov, F. I.; Grudinin, D. G.; Potkin, V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes // Synthesis. 2020. Vol. 52, № 2. P. 159–188. <u>https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688</u>
- 90. Rulev, A. Yu.; Zubkov, F. I. Hyperbaric reactions in organic synthesis. Progress from 2006 to 2021 // Org. Biomol. Chem. 2022. Vol. 20, № 12. P. 2320–2355. https://doi.org/10.1039/D1OB01423D
- Krishna, G.; Grudinin, D. G.; Nikitina, E. V.; Zubkov, F. I. IntraMolecular Diels–Alder Reactions of Vinylarenes and Alkynyl Arenes (the IMDAV Reaction) // Synthesis. 2022. Vol. 54, № 4. P. 797–863. <u>https://doi.org/10.1055/s-0040-1705983</u>

## ПОСВЯЩЕНИЕ и БЛАГОДАРНОСТИ

Посвящаю, воспитавшей меня маме, Зубковой Розалии Михайловне и своему папе, д. филос. н., проф. РУДН, Зубкову Ивану Фёдоровичу.

1. Автор научного доклада выражает глубокую признательность своему научному консультанту, д.х.н., проф. РУДН, Варламову Алексею Васильевичу за всестороннюю помощь и поддержу, оказываемую на всём протяжении работы в РУДН.

2. Автор всегда помнит своего первого учителя по органической химии, д.х.н., проф., Кузнецова Владимира Валентиновича (Индустриальный университет Сантандер, Колумбия).

3. Искренне благодарен настоящим и бывшим сотрудникам кафедры органической химии, бакалаврам, магистрам и аспирантам, которые участвовали в экспериментальной работе, без чьего вклада не состоялось бы это исследование.

Своей жене, к.х.н., доц. РУДН, Никитиной Евгении Валентиновне

к.х.н., доц. РУДН, Зайцеву Владимиру Петровичу

к.х.н., Квятковской Елизавете Александровне

к.х.н., Мерцалову Дмитрию Фёдоровичу

к.х.н., Айриян Инге Кареновне

к.х.н., Лисовой Дарье Николаевне

к.х.н., Поплевину Дмитрию Сергеевичу

к.х.н., Болтухиной Екатерине Викторовне

4. Благодарю своих коллег, профессионалов высочайшего уровня, без которых невозможен был бы анализ полученных продуктов и публикация результатов.

ЯМР анализ – к.х.н., научного сотрудника Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новикова Романа Александровича и к.х.н., инженера ЦКП (НОЦ) РУДН, Ивлева Василия Александровича.

РСА – д.х.н., проф. РУДН, Хрусталёва Виктора Николаевича и д.х.н., г.н.с. лаборатории анализа радиоактивных материалов Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Григорьева Михаила Семеновича.