

РГБ СД

21 ДЕК 1998

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

УФИМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

На правах рукописи

ХАЛИЛОВ ИЛЬДАР НАЖМУТДИНОВИЧ

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ
ОРТО-АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Уфа 1998

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского
научного центра РАН и Башкирском Государственном аграрном
университете

Научные руководители:

доктор химических наук,
профессор
И.Б. Абдрахманов

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
А.Г. Мустафин

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Ф.З. Галин

кандидат химических наук,
доцент
Р.А. Зайнуллин

Ведущая организация:

Башкирский государственный
университет

Защита диссертации состоится 25 декабря 1998 года в 14⁰⁰ на заседании
диссертационного совета К 002.14.01 в Институте органической химии
УНЦ РАН, по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71,
зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан 25 ноября 1998 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Ф.А. Валзев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы. Азотсодержащие гетероциклические соединения широко распространены в природе и проявляют высокую биологическую активность, а их синтетические аналоги обладают широким спектром полезных свойств и находят большое практическое применение. Известны многочисленные способы получения соединений этого ряда. Новые, оригинальные и перспективные пути синтеза таких веществ разработаны в последнее время путем внедрения в синтетическую практику ароматической орто-перегруппировки Кляйзена (ААПК), сделавшую доступными орто-кенилариламины - полупродукты для гетероциклизации. Внутримолекулярная циклизация орто-алкенилариламинов, сопровождающаяся образованием связи С-N, представляет возможность построения сложных гетероциклических структур, труднодоступных обычными синтетическими способами. В связи с этим поиск методов синтеза орто-алкенилариламинов, изучение их внутримолекулярной циклизации и использование этих процессов для синтеза природных, а также практически полезных веществ является актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме "Разработка эффективных путей и методов полного синтеза природных соединений и их аналогов с практически важной биологической активностью" (№ гос. регистрации 01. 90. 0011565).

Цель работы. Осуществление направленной ААПК в ряду замещенных аминами и их гетероциклических аналогов, исследование этого превращения и последующей внутримолекулярной циклизации продуктов перегруппировки, использование этих методов в разработке удобных путей синтеза практически важных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна. Впервые осуществлена и исследована ААПК N-(цикло)алкенилированных 2,5-диметоксанилинов, 2-метилиндолинов, 6-ино-1,4-бензодioxанов, 2,2,4-триметилдигидрохинолинов. Обнаружено новое направление перегруппировки в ряду N-(цикло)алкенил-2,5-диметоксанилинов, протекающее с образованием исключительно *para*-(цикло)алкенильных производных этого ряда. Установлено, что циклизация 7-(1-этил-2-бутенил)-2-метилиндолина в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК) сопровождается 1,3-метильным сдвигом в алкенильном заместителе с образованием соединений инданового типа. Впервые обнаружено образование образцовых соединений при взаимодействии 3-бромциклопексена с аминами. Разработан эффективный путь получения 1,4-диметилкарбазола - ключевого синтона в получении противоопухолевого алкалоида эллиптицина и выполнен полный синтез этого алкалоида.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза циклированных 2,5-диметоксанилинов и 2-метилиндолинов. Предложен эффективный путь получения противоопухолевого алкалоида эллиптицина.

Синтезированы новые аналоги известных фунгицидных и гербицидных препаратов.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на XI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Ташкент, 1989 г.), Всесоюзной конференции по химии азотсодержащих гетероциклически соединений (Черноголовка, 1991 г.), на конференциях молодых ученых (Таллин, 1987 г., Уфа, 1987 и 1989 гг., Иркутск, 1990 г.), и научно-технической конференции "Создание перспективных пестицидов и сырья для их производства" (Уфа, 1990 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 6 статей и тезисы докладов на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 11 страницах машинописного текста и включает введение, литературный обзор посвященный синтезу и методам гетероциклизации *орто*-алкенилариламино; обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, содержит 29 схем и 8 таблиц. Список цитируемой литературы состоит из 166 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1. Ароматическая амино-перегруппировка Кляйзена в ряду замещенных ариламинов

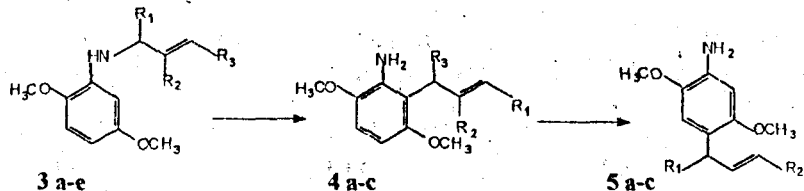
Амино-перегруппировка Кляйзена (ААПК) является удобным и перспективным методом получения *орто*-алкенилированных ариламинов. Однако скорость и направление перегруппировки существенно зависят от заместителя ароматического кольца и в подавляющем большинстве случаев протекает *орто*-региоспецифичностью.

Необычное направление перегруппировки наблюдается при 2,5-замещении бензольного кольца, в частности при перегруппировке *N*-алкенилированных 2,5-ксилидинов. Нами это превращение исследовано на примере *N*-(цикло)алкенилированных 2,5-диметоксианилинов, что представляет интерес ввиду возможности синтеза на основе полученных веществ труднодоступных аналогов природных соединений.

При взаимодействии эквимолярных количеств различных алкенилгалогенидов 1а-е с 2,5-диметоксианилином (2) в растворе триэтиламина получены соответствующие *N*-алкенильные производные 3а-е с выходами до 82%, которые подвергнуты перегруппировке в довольно мягких условиях, (нагреванием в растворе бензола при 60°C в присутствии $ZnCl_2$). Установлено, что процесс завершается образованием 4-алкенильных соединений 5а-е, причем это происходит последовательно через продукты *орто*-миграции алкенильных фрагментов 4 а-е.

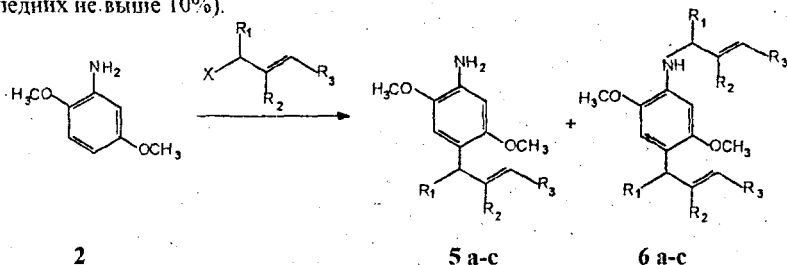
При наличии 2,5-диметоксигрупп легко перегруппировывается даже амин 3а, причем с образованием *пара*-алкенильного производного 5а с выходом 80%

тогда как *орто*-перегруппировка этого заместителя в других случаях протекает только в жестких условиях. Но исключением является отсутствие перегруппировки в случае *N*-диалкоксенил-2,5-диметоксанилина. Возможно, это связано со стерическими факторами в образовании переходного комплекса 1,2,3,4-тетразамещенного бензола.



$R_1=R_2=R_3=H$ (a); $R_1=R_3=CH_3$, $R_2=H$ (b); $R_1+R_3=(CH_2)_2$ (c);
 $R_1+R_3=(CH_2)_3$ (d); $R_1=R_3=H$, $R_2=Cl$ (e).

При взаимодействии 2,5-диметоксанилина (2) и алкенилгалогенидов (1а-с) в растворе толуола при $110^\circ C$ в течение 2 ч были получены *para*-алкенильные соединения 5 а-с и *N*,4-диалкенил-2,5-диметоксанилины 6а-с, (выходы последних не выше 10%).

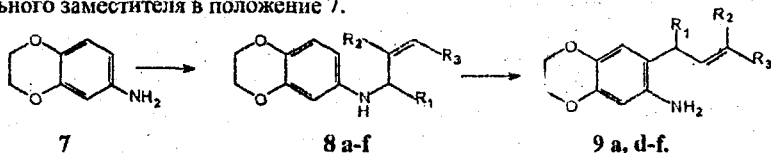


Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами. Характерными сигналами в спектрах ЯМР 1H *para*-алкенильных соединений являются два однопротонных синглета в области 6.01-6.03 м.д. и 6.38-6.40 м.д.

Ароматическая амино-перегруппировка в гетероциклическом ряду еще не получила должного развития, тогда как продукты этого превращения являются ценными синтонами для построения нетривиальных гетероциклических структур. Поэтому нами изучена возможность реализации ААПК на новых гетероциклических объектах.

Так, *N*-алкенил-6-амино-1,4-бензодиоксаны (8а-ф) вовлечены в ААПК в присутствии $ZnCl_2$ и $VF_3 \cdot OEt_2$ (Табл. 1). Установлено, что во всех изученных случаях перегруппировка *N*-алкенилированных бензодиоксанов протекает с

образованием только одного из возможных изомеров, а именно с миграцией аллильного заместителя в положение 7.



84%, $R_1=R_2=R_3=H$ (a);
79%, $R_1=R_2=H, R_2=Cl$ (b);
77%, $R_1=H, R_2=Cl, R_3=CH_3$ (c);

82%, $R_1=R_3=CH_3, R_2=H$ (d);
79%, $R_1+R_3=(CH_2)_2, R_2=H$ (e);
80%, $R_1=R_3=(CH_2)_3, R_2=H$ (f).

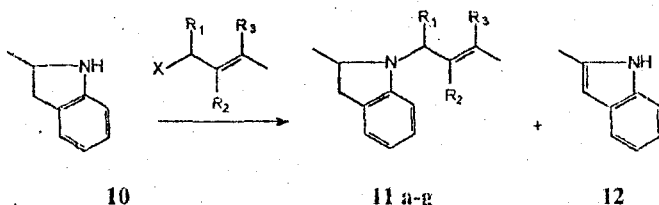
Таблица 1

Условия перегруппировки N-(цикло)алкилированных 6-амино-1,4-бензодиоксанов

Исходное соединение	Условия реакции	Выход, %
8 a	ZnCl ₂ , 6 ч, 140 ⁰ C	29
8 a	BF ₃ ·OEt ₂ , 6 ч, 140 ⁰ C	52
8 d	ZnCl ₂ , 5 ч, 140 ⁰ C	61
8 d	BF ₃ ·OEt ₂ , 5 ч, 140 ⁰ C	47
8 e	ZnCl ₂ , 5 ч, 140 ⁰ C	67
8 f	ZnCl ₂ , 7 ч, 140 ⁰ C	62

Нагревание соединений 8b,c в указанных условиях не дает продуктов перегруппировки.

Известно, что наличие алкильных заместителей у вторичного атома азота, в том числе являющегося структурным элементом гетероциклической системы, способствует легкой амино-перегруппировке. На основе таких гетероциклических соединений, как индолины и тетрагидрохинолины, найденный эффект использован для синтеза сложных аналогов природных соединений. С этой целью изучены превращения, наблюдаемые при взаимодействии некоторых

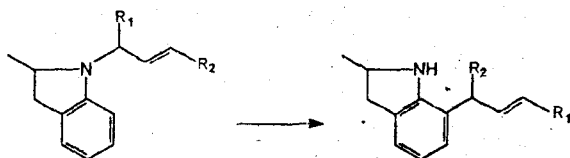


$R_1=R_2=R_3=H$ (a); $R_1=R_2=CH_3, R_2=H$ (b); $R_1+R_3=(CH_2)_2, R_2=H$ (c);
 $R_1+R_3=(CH_2)_3, R_2=H$ (d); $R_1=R_3=H, R_2=Cl$ (e); $R_1=R_2=H, R_3=Cl$ (f);
 $R_1=R_2=H, R_3=CH_3$ (g).

индолинов и тетрагидрохинолинов с α -хлоралкенами. Так, взаимодействие 2-метилиндолина (10) с алкенилгалогенидами приводит к продуктам N-алкенилирования с выходами до 86%. В реакционной смеси обнаруживается 2-метилндол (12), получающийся дегидрированием исходного амина 10.

Соединения 11a-d претерпевают гладкую перегруппировку под действием кислот Льюиса (Табл.2). Наиболее эффективным катализатором является $ZnCl_2$, под действием которого перегруппировка протекает в течение 1-6 ч с выходами до 81%. Для получения 6-аллил-2-метилиндолина (12a) оптимальным катализатором оказался эфират BF_3 , где выход продукта составляет 75%.

Причиной более легкой перегруппировки соединений 11b-d по сравнению с 11a, по-видимому, является разница в прочности разрываемой N-C-связи. Известно, что энергия N-C связи у аминов с вторичными алкенильными фрагментами на 2,8 ккал/моль меньше, чем с первичными.



11 a-d

12 a-d

$R_1=R_2=H$ (a); $R_1=R_2=CH_3$ (b); $R_1+R_2=(CH_2)_3$ (d); $R_1+R_2=(CH_2)_2$ (e).

Таблица 2

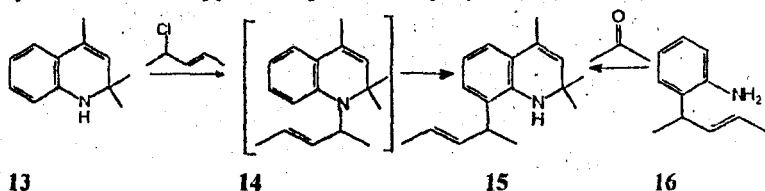
Условия перегруппировки N-(цикло)алкенил-2-метилиндолинов 11 a-d

Соединение	Катализатор, Растворитель	Температура и Время реакции	Выход, %, (продукт)
11 a	$ZnCl_2$, ксилол;	140°C, 6;	52 (12a)
	$AlCl_3$, ксилол;	140°C, 8;	43 (12a)
	$BF_3 \cdot Et_2O^*$	170°C, 6	75 (12a)
11b	$ZnCl_2$, ксилол;	140°C, 2;	78 (12b)
	$AlCl_3$, ксилол;	140°C, 5;	75 (12b)
	$BF_3 \cdot Et_2O^*$	170°C, 3	70 (12b)
11 c	$ZnCl_2$, ксилол;	140°C, 1;	81 (12c)
	$AlCl_3$, ксилол;	140°C, 4;	77 (12c)
	$BF_3 \cdot Et_2O^*$	170°C, 5	66 (12c)
11d	$ZnCl_2$, ксилол;	140°C, 1;	79 (12d)
	$AlCl_3$, ксилол;	140°C, 4;	75 (12d)
	$BF_3 \cdot Et_2O^*$	170°C, 5	61 (12d)

*без растворителя

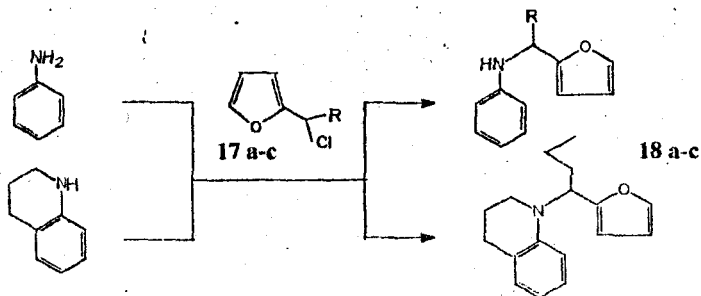
Попытки перегруппировать N-соединения **11e,f** привели к сложной смеси продуктов или осмолению. Соединение **11g** в данных условиях остается неизменным.

Ранее было показано, что N-алкенилтетрагидрохинолины легко претерпевают перегруппировку в присутствии различных катализаторов. Нами установлено, что 2,2,4-триметилгидрохинолин (**13**) при взаимодействии с используемым α -хлоралкеном образует ожидаемый продукт аминоперегруппировки **15**, однако в отличие от ранее изученных случаев, не удалось экспериментально обнаружить образование продукта N-алкенилирования **14**.



Образующееся N-алкенильное соединение **14** легко перегруппировывается в вещество **15** из-за стерических взаимодействий α -метильной группы алкенильного заместителя с диметильными группами у четвертичного атома углерода в положении 2 дигидрохинолина. Данные ГЖХ-анализа подтверждают его идентичность с веществом, полученным путем конденсации соединения **16** с ацетоном.

Вовлечение в аминоперегруппировку Кляйзена фурфурилового фрагмента в качестве аллильной компоненты дает возможность синтезировать интересные аналоги природных соединений. С этой целью получен ряд производных фурфурилового спирта и его хлорпроизводные **17 a-c**.



R=H (a); CH₃ (b); C₃H₇ (c).

19

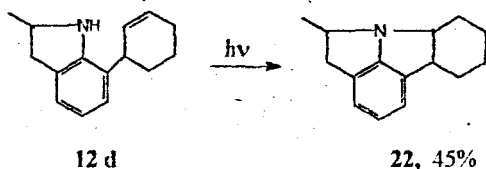
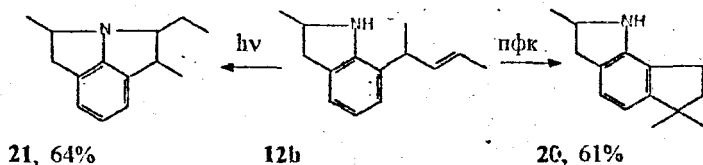
Алкенлирование анилина соединениями 17а-с приводит к N-(2-фулфурил)анилинам 18 а-с, выходы которых составляют 56-75%. Попытка перегруппировать эти вещества кипячением в растворе ксилола в присутствии *пара*-толуолсульфокислоты или гидрохлорида анилина не увенчалась успехом. Термический вариант перегруппировки нагреванием в растворе ундекана в запаянной ампуле при 250°C также не дал положительных результатов.

Известно, что N-алкенилтетрагидрохинолины претерпевают легкую амино-перегруппировку в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда. Поэтому было синтезировано N-алкенильное соединение 19 и подвергнуто перегруппировке как в предыдущем случае. Однако, ожидаемых продуктов не наблюдалось. По видимому, нарушение сопряженности фулфурилового фрагмента в случае прохождения реакции делает перегруппировку энергетически невыгодным.

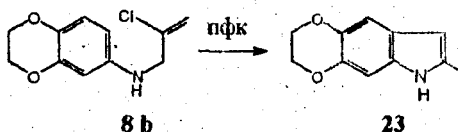
2. Направленная ароматическая АПК - новый подход в синтезе труднодоступных гетероциклических структур

2.1. Внутримолекулярная циклизация в ряду 2-алкенилтарламинов

Соединения, синтезированные на основе амино-перегруппировки являются удобными сиктонами для получения гетероциклических структур нетривиального строения. Так, циклизация вещества 12b в ПФК приводит к индановому соединению 20 и сопровождается изомеризацией 1-метил-2-бутильного заместителя. Фото-химическая циклизация *орто*-алкенильных производных 12b,d приводит к три- и тетрациклическим продуктам 21, 22, соответственно.



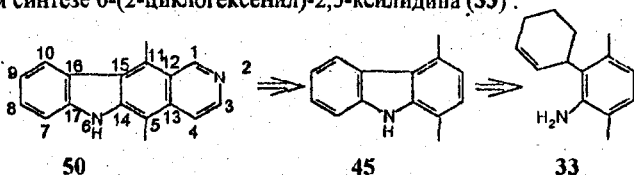
Циклизация алкениламина 3b в присутствии полифосфорной кислоты приводит к производному индола 23.



2.2. Внутримолекулярная циклизация орто-(2-циклогексенил)анилинов. Модифицированный синтез эллиптицина

Алкалоид эллиптицин (50), выделенный из листьев растений *Ochrosia elliptica* Labill (семейство *Aposynaceae*), и его некоторые синтетические аналоги обладают высокой противоопухолевой активностью.

Ретросинтетический анализ структуры эллиптицина показывает, что одним из удобных путей синтеза 1,4-диметилкарбазола (45) является использование в полном синтезе 6-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (33).



Перегруппировка *N*-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (29), полученного взаимодействием эквимольных количеств 2,5-ксилидина (24) и 3-хлорциклогексена (1d), проведена в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда (Табл. 3). Выход орто-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (33) достигает 79%. Более перспективный вариант перегруппировки, заключающейся в нагревании при 140 °С в течение 5 ч 4-кратного избытка ариламина 24 и соединения 1d, приводит к продукту 33 с выходом 82%. Для проведения внутримолекулярной циклизации соединения 33 нами использованы полифосфорная кислота (ПФК), УФ-облучение и комплекс $\text{PdCl}_2(\text{PhNO}_2)_n$. Максимальный выход гексагидрокарбазола 37 достигнут в случае проведения реакции в ПФК (Табл. 4). При фотоциклизации или катализе на Pd(II), которые часто применяются для синтеза гетероциклов из 2-алкенилариламинов, выходы продуктов 37, 41 составляют 15 и 30%, соответственно. Нам удалось разработать способ получения ключевых соединений 37, 41 в одну технологическую стадию. Так, нагревание 4 экв ариламина 24 с 1 экв 3-бромциклогексена (28) при 150 °С в течение 5 ч приводит к смеси продуктов 37, 41 в соотношении 2:3 с общим выходом 78%. Очевидно, что *N*-алкениламин 29 легко претерпевает перегруппировку Кляйзена с последующей внутримолекулярной циклизацией орто-продукта 33 в гетероцикл 37 под действием HBr. Взаимодействие эквимольных количеств соединений 28, 24 в растворе нитробензола дает только тетрагидрокарбазол 41 с выходом 61%. Вероятно, образующийся в ходе

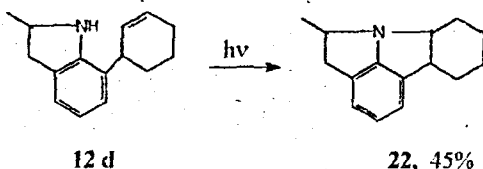
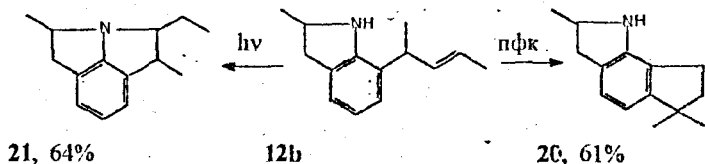
Алкилирование анилина соединениями 17а-с приводит к N-(2-фулфурил)анилинам 18 а-с, выходы которых составляют 56-75%. Попытка перегруппировать эти вещества кипячением в растворе ксилола в присутствия пара-толуолсульфокислоты или гидрохлорида анилина не увенчалась успехом. Термический вариант перегруппировки нагреванием в растворе ундекана в запаянной ампуле при 250°C также не дал положительных результатов.

Известно, что N-алкилпиперазиды претерпевают легкую амино-перегруппировку в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда. Поэтому было синтезировано N-алкенильное соединение 19 и подвергнуто перегруппировке как в предыдущем случае. Однако, ожидаемых продуктов не наблюдалось. По видимому, нарушение сопряженности фулфурилового фрагмента в случае прохождения реакции делает перегруппировку энергетически невыгодным.

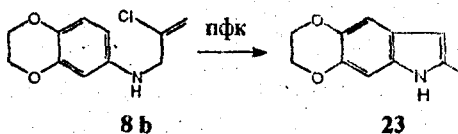
2. Направленная ароматическая АПК - новый подход в синтезе труднодоступных гетероциклических структур

2.1. Внутримолекулярная циклизация в ряду 2-алкенилтриламинов

Соединения, синтезированные на основе амино-перегруппировки являются удобными ситонами для получения гетероциклических структур нетривиального строения. Так, циклизация вещества 12b в ПФК приводит к индановому соединению 20 и сопровождается изомеризацией 1-метил-2-бутенильного заместителя. Фото-химическая циклизация орто-алкенильных производных 12b,d приводит к три- и тетрациклическим продуктам 21, 22, соответственно.



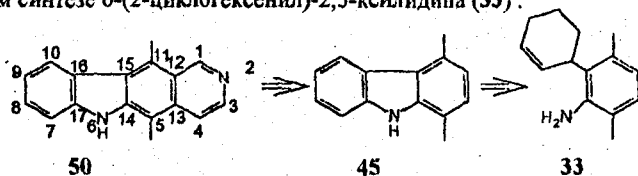
Циклизация алкениламина 3b в присутствии полифосфорной кислоты приводит к производному индола 23.



2.2. Внутримолекулярная циклизация орто-(2-циклогексенил)анилинов. Модифицированный синтез эллиптицина

Алкалоид эллиптицин (50), выделенный из листьев растений *Ochrosia elliptica* Labill (семейство *Aposynaceae*), и его некоторые синтетические аналоги обладают высокой противоопухолевой активностью.

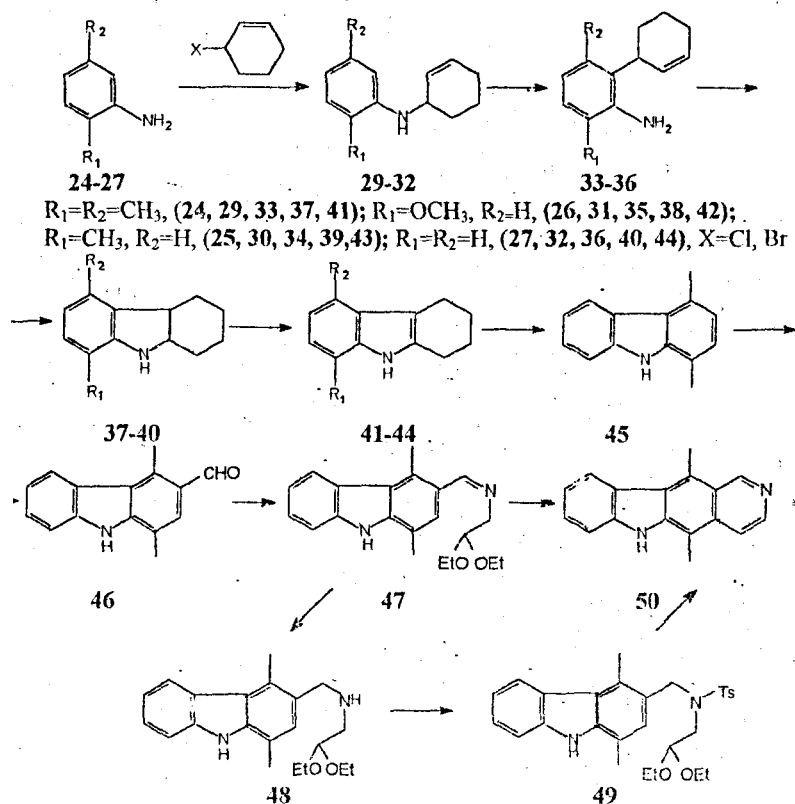
Ретросинтетический анализ структуры эллиптицина показывает, что одним из удобных путей синтеза 1,4-диметилкарбазола (45) является использование в полном синтезе 6-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (33).



Перегруппировка N-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (29), полученного взаимодействием эквимольных количеств 2,5-ксилидина (24) и 3-хлорциклогексена (1d), проведена в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда (Табл. 3). Выход орто-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (33) достигает 79%. Более перспективный вариант перегруппировки, заключающейся в нагревании при 140 °С в течение 5ч 4-кратного избытка ариламина 24 и соединения 1d, приводит к продукту 33 с выходом 82%. Для проведения внутримолекулярной циклизации соединения 33 нами использованы полифосфорная кислота (ПФК), УФ-облучение и комплекс $\text{PdCl}_2(\text{PhNO}_2)_n$. Максимальный выход гексагидрокарбазола 37 достигнут в случае проведения реакции в ПФК (Табл. 4). При фотоциклизации или катализе на Pd(II), которые часто применяются для синтеза гетероциклов из 2-алкенилариламинов, выходы продуктов 37, 41 составляют 15 и 30%, соответственно. Нам удалось разработать способ получения ключевых соединений 37, 41 в одну технологическую стадию. Так, нагревание 4 экв ариламина 24 с 1 экв 3-бромциклогексена (28) при 150 °С в течение 5ч приводит к смеси продуктов 37, 41 в соотношении 2:3 с общим выходом 78%. Очевидно, что N-алкениламин 29 легко претерпевает перегруппировку Кляйзена с последующей внутримолекулярной циклизацией орто-продукта 33 в гетероцикл 37 под действием HBr. Взаимодействие эквимольных количеств соединений 28, 24 в растворе нитробензола дает только тетрагидрокарбазол 41 с выходом 61%. Вероятно, образующийся в ходе

реакции гексагидрокарбазол **37** превращается в соединение **41**. Следует отметить, что предлагаемый способ синтеза производных карбазола является довольно общим, поскольку взаимодействие замещенных анилинов **25-27** с 3-ромбциклогексеном (**28**) также приводит к гетероциклам **38-40**, **42-44**, выходы которых составляют 64-76%.

В следующей стадии соединения **37**, **41** дегидрированы в 1,4-диметилкарбазол (**45**) под действием Pd/C с выходом 87%. Формилирование карбазола **45**, взаимодействие вещества **46** с 2,2-диэтоксипропиламином с образованием имида **47** протекает довольно гладко. Прямая циклизация имида **47** в ПФК приводит к эллиптицину (**50**) с выходом 15%. Более оптимальным вариантом синтеза целевого продукта оказалось восстановление имида **47** Ni Ренея в соединение **48** с последующей циклизацией его N-тозилата **49** в диоксановом растворе. выход эллиптицина (**50**) в этом случае достигает 80%.



Нами исследована возможность использования эллиптицина в качестве гетероциклического основания в нуклеозидном синтезе взаимодействием с 1-хлор-2,3,5-три-О-ацетил-D-ксилофуранозой (51) и получен N-гликозид 52. Связь между двумя звеньями реагирующих молекул осуществляется через C₁ сахарного остатка и аммонийный азот изохинолинового цикла эллиптицина.

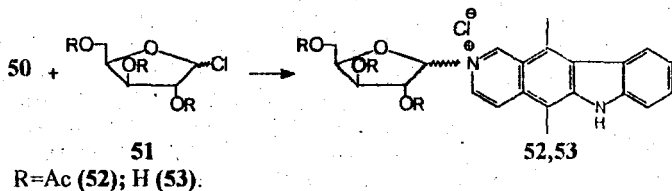


Таблица 3

Условия перегруппировки соединения 29

Катализатор, Растворитель	Температура, Время реакции	Выход продукта 33, %
AlCl ₃ , ксилол	140 ⁰ C, 5 ч.	68
ZnCl ₂ , ксилол	140 ⁰ C, 4 ч.	75
BF ₃ Et ₂ O*	170 ⁰ C, 6 ч.	51
HCl, ксилол	140 ⁰ C, 3 ч.	79

*без растворителя

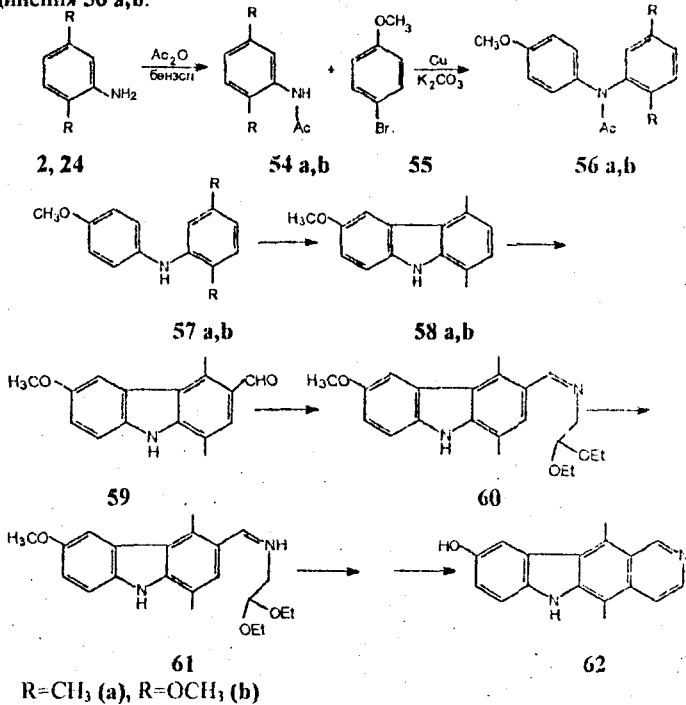
Таблица 4

Условия циклизации 6-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина (33) и выходы продуктов 37, 41

Циклизующий агент, растворитель	Температура, время реакции	Выходы соединений, %	
		37	41
PdCl ₂ , нитробензол	140 ⁰ C, 1ч.	-	30
УФ-облучение, бензол или гексан	20 ⁰ C, 2 ч.	15	5-7
Полифосфорная кислота	130-140 ⁰ , 5ч.	75	-

Известно, что эллиптицин окисляется *in vivo* до 9-гидрокси-(9-HE, основное вещество), и 7-гидроксиэллиптицина (7-HE, минорный продукт). Получающееся при окислении 9-HE в 40 раз активнее, чем эллиптицин, тогда как активность 7-HE в 7 раз ниже. С целью разработки практической схемы синтеза 9-HE и получения новых аналогов нами усовершенствован путь получения ключевого ситона 58 a,b.

N-ацильное производное **54 a,b** взаимодействует с *para*-броманизолом (**55**) по модифицированному методу Гольдберга-Ульмана с образованием соединения **56 a,b**.



Обработка последнего 3N раствором соляной кислоты приводит к диарил-производному **57 a,b**, которое подвергается циклизации под действием УФ-облучения или Pd(OAc)₂. Выход соединения **58** составляет 55%. Далее синтез слевого продукта осуществляется по известной схеме.

Попытки синтезировать 1,4,6-триметоксикарбазол по указанному выше маршруту не увенчались успехом. Полученный диарилламин **57 b** при циклизации не дает продукт **58 b** с удовлетворительными выходами.

Спектр ЯМР ¹³C эллиптицина в DMSO-d₆ был получен в режимах полного одавления по протонам и модуляции C-H взаимодействия. Химические сдвиги занесены на основе мультиплетности сигналов и расчетов по аддитивным кемам (Табл 5). Спектр ЯМР ¹H полученного алкалоида характеризуется двумя англетными сигналами в области 2.88 и 3.32 м.д. соответственно протонов 5-N₃ и 11-CH₃. Протоны изохинолинового фрагмента проявились в виде трех гналов: синглетным – в области 9.80 м.д. (1-CH) двумя дублетными – в

области 8.52 (3-Н) и 7.66 м.д. (4-Н) с КССВ 7,8 Гц. Остальные атомы водорода ароматического кольца резонируют мультиплетом (7.20-7.75 м.д.), а N-Н группа проявилась уширенным синглетом (8.15 м.д.).

Таблица

Спектр ЯМР ^{13}C эллиптицина

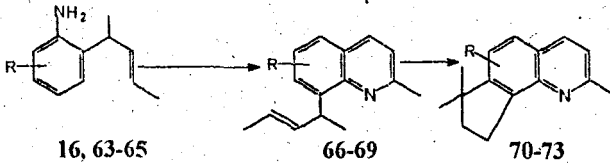
Атомы С	1	3	4	5	7	8	9	10	11
Хим. сдвиг	148.11 d	127.34 d	123.81 d	122.83 s	110.82 d	125.57 d	119.43 d	125.46 d	141. s
Атомы С	12	13	14	15	16	17	5-CH ₃	11-CH ₃	
Хим. сдвиг	129.21 s	157.90 s	132.64 s	129.15 s	108.42 s	137.30 s	11.84	14.37	

3. Орто-алкенилариламины в классических схемах гетероциклизации

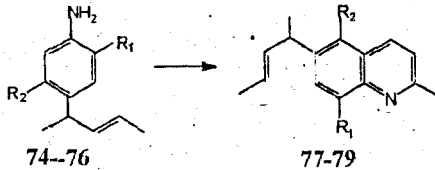
3.1. Синтез алкенилхинолинов и их циклизация в полифосфорной кислоте

Орто-алкенилариламины могут быть использованы в классических схемах гетероциклизации как аминные компоненты. Следует ожидать, что наличие алкенильных заместителей в орто-положении к гетероатому дает возможность последующих трансформаций полученных таким образом известных гетероциклических систем.

С этой целью ряд 2-алкенилариламинов вовлечены в реакцию синтеза хинолинов. При взаимодействии 2-алкенилариламинов 16, 63-65 с паральдегидом образуется 8-алкенилхинолины 66-69 с выходами до 87%.

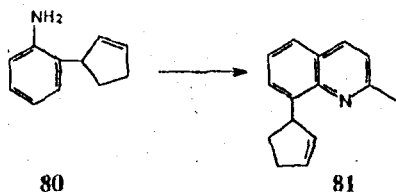


R=H, (16, 66, 70); 4-CH₃ (63, 67, 71); 5-CH₃ (64, 68, 72); 4-OCH₃ (65, 69, 73)



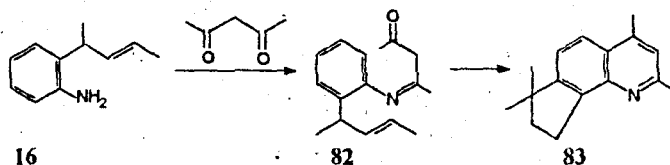
R₁=R₂=H (74, 77); R₁=H, R₂=CH₃ (75, 78); R₁=R₂=CH₃ (76, 79).

Производные хинолинов получены из 4-алкенилариламинов 74-76 и 2-(циклопентенил)анилина (80).



Установлено, что циклизация под действием полифосфорной кислоты протекает только в случае 8-алкенилхинальдинов 66-69 с образованием трициклических соединений 70-73. При этом наблюдается изомеризация алкенильного заместителя, что подтверждается появлением в спектрах ПМР шестипикетонного синглетного сигнала в области 1.16-1.27 м.д. Следует отметить, что нагревание 6-алкенил- (77-79) и 8-циклопентенилхинальдинов (81) не дает продуктов циклизации, наблюдается только осмоление.

Конденсация амина 16 с ацетилацетоном приводит к соединению 82 с выходом 96 %, нагревание которого в полифосфорной кислоте протекает с образованием хинолинового и инданового кольца и дает трициклический хинолин 83 с выходом 28%.



Строение полученных продуктов доказано спектральными методами и данными элементного анализа.

Таким образом, на основе 2- и 4-алкениланилинов синтезированы 6- и 8-алкенилхинальдины. Циклизация 8-(1-метил-2-бутенил)хинальдинов в полифосфорной кислоте приводит к трициклическим хинолиновым соединениям с изомеризацией алкенильного заместителя.

3.2. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера N-алкенил-N-(2-фурурил)анилинов

Известно, что реакция Дильса-Альдера, является одним из наиболее полезных синтетических инструментов органической химии. Внутримолекулярный вариант циклоприсоединения стал одним из перспективных методов синтеза карбо- и гетероциклических соединений. В последние годы, благодаря стерео- и региоселективности, эти реакции часто включаются в качестве ключевых стадий в многостадийные синтезы сложных природных соединений. Фурановые производные в качестве диена вступают в

реакции [4+2] циклоприсоединения с различными диенофилами. Этот реакции позволяет получать такие гетероциклы как индолы, изонидоло индолоны уникальной структуры.

С целью получения азотсодержащих полициклических соединений из на циклизация *N*-(цикло)алкенил-*N*-(2-фурфурил)анилинов (84а,д), получены взаимодействием *N*-(2-фурфурил)анилина с алкенилгалогенидами. Выход условия реакции представлены в табл. 6.

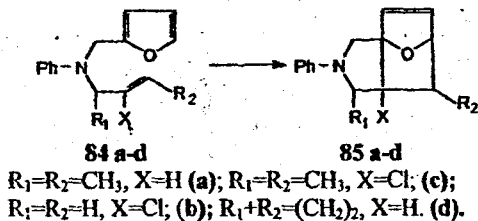


Табл. 6

Условия реакции и выходы продуктов 84а-д*

R ₁	R ₂	X	T ^o C, время, ч.	Выход, %
CH ₃	CH ₃	H	90.1	67
CH ₃	CH ₃	Cl	90.3	60
H	H	Cl	90.6	66
R ₁ +R ₂ =(CH ₂) ₂			90.2	62

*реакция проводилась в растворе триэтиламина

Установлено, что [4+2] циклоприсоединение протекает при температур 40-100^oC и с повышением температуры выход целевых соединений уменьшается (Табл.7). Возможно в этом случае имеет место реак ретроциклизации.

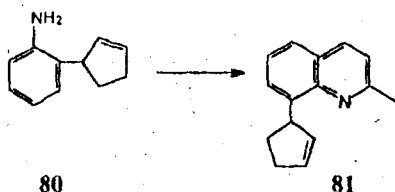
Табл. 7

Зависимость выхода продуктов 85 b-d от температуры

Соединение	Выход, %				
	25 ^o	35 ^o	65 ^o	80 ^o	100
85 b	—	4	35	40	28
85c	5	15	53	55	40
85 d	20	36	80	85	70

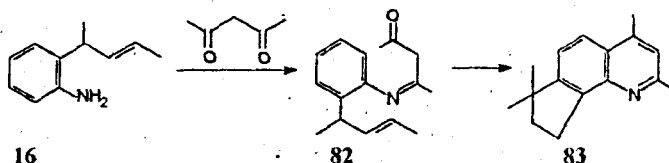
* время реакции- 120 ч.

Нахождение диенофила в *орто*-положении ароматического кольца затр пьет образование циклического продукта и выход соединения 87 не превыш 10-15%.



Установлено, что циклизация под действием полифосфорной кислоты протекает только в случае 8-алкенилхинальдинов 66-69 с образованием трициклических соединений 70-73. При этом наблюдается изомеризация алкенильного заместителя, что подтверждается появлением в спектрах ПМР шестипротонного синглетного сигнала в области 1.16-1.27 м.д. Следует отметить, что нагревание 6-алкенил- (77-79) и 8-циклопентенилхинальдинов (81) не дает продуктов циклизации, наблюдается только осмоление.

Конденсация амина 16 с ацетилацетоном приводит к соединению 82 с выходом 96 %, нагревание которого в полифосфорной кислоте протекает с образованием хинолинового и инданового кольца и дает трициклический хинолин 83 с выходом 28%.



Строение полученных продуктов доказано спектральными методами и данными элементного анализа.

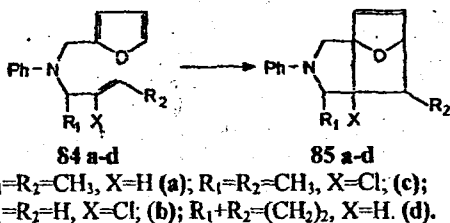
Таким образом, на основе 2- и 4-алкениланилинов синтезированы 6- и 8-алкенилхинальдины. Циклизация 8-(1-метил-2-бутенил)хинальдинов в полифосфорной кислоте приводит к трициклическим хинолиновым соединениям с изомеризацией алкенильного заместителя.

3.2. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера N-алкенил-N-(2-фулфурил)анилинов

Известно, что реакция Дильса-Альдера, является одним из наиболее полезных синтетических инструментов органической химии. Внутримолекулярный вариант циклоприсоединения стал одним из перспективных методов синтеза карбо- и гетероциклических соединений. В последние годы, благодаря стерео- и региоселективности, эти реакции часто включаются в качестве ключевых стадий в многостадийные синтезы сложных природных соединений. Фурановые производные в качестве диена вступают в

реакции [4+2] циклоприсоединения с различными диенофилами. Этот реакции позволяет получать такие гетероциклы как индолы, изондолоны индолоны уникальной структуры.

С целью получения азотсодержащих полициклических соединений из на циклизация N-(цикло)алкенил-N-(2-фулфурил)анилинов (84a,d), получена взаимодействием N-(2-фулфурил)анилина с алкенилгалогенидами. Выход условия реакции представлены в табл. 6.



Табл

Условия реакции и выходы продуктов 84a-d*

R ₁	R ₂	X	T ⁰ С, время, ч.	Выход, %
CH ₃	CH ₃	H	90.1	67
CH ₃	CH ₃	Cl	90.3	60
H	H	Cl	90.6	66
R ₁ +R ₂ =(CH ₂) ₂			90.2	62

*реакция проводилась в растворе триэтиламина

Установлено, что [4+2] циклоприсоединение протекает при температур 40-100⁰С и с повышением температуры выход целевых соединений уменьшается (Табл.7). Возможно в этом случае имеет место реакция ретроциклизации.

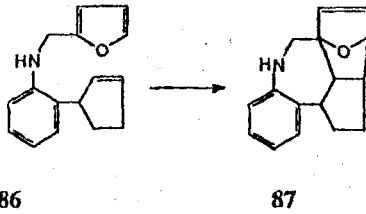
Табл

Зависимость выхода продуктов 85 b-d от температуры

Соединение	Выход, %				
	25 ⁰	35 ⁰	65 ⁰	80 ⁰	100
85 b	—	4	35	40	28
85c	5	15	53	55	40
85 d	20	36	80	85	70

* время реакции- 120 ч.

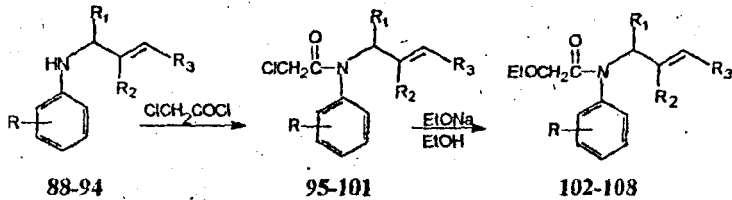
Нахождение диенофила в орто-положении ароматического кольца затрудняет образование циклического продукта и выход соединения 87 не превышает 10-15%.



Структура полученных соединений доказана спектральными методами лиза.

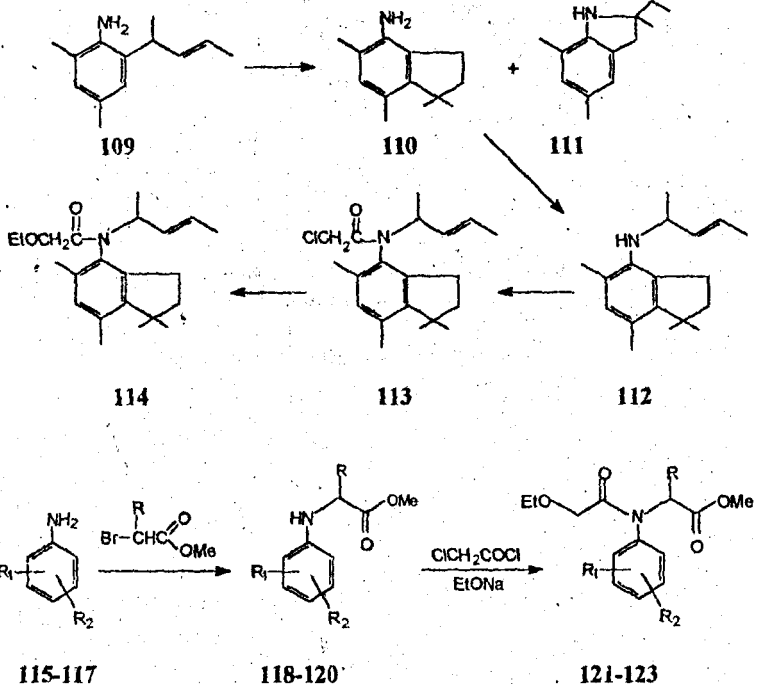
4.1. Синтез практически полезных соединений на основе N- и C-алкениланилинов

Известно, что ряд соединений на основе арилинов используется в качестве лекарственных и пестицидных препаратов. Особо следует отметить глиды, применяемые в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов и бицидов. Полученные нами непредельные анилиды также проявляют юбиюю активность. Синтезированные N- и 2-алкениланилины были ользованы для получения веществ с фунгицидными свойствами. кениланилины были хлорэтилированы с высокими выходами и имодействием с EtONa в растворе этилового спирта получены кокснпроизводные 102-108.



$R=R_2=H, R_1=R_3=CH_3$ (88, 95, 102); $R=2-Me, 6-Et, R_1=R_3=CH_3, R_2=H$ (89, 96, 3); $R=R_1=H, R_3=CH_3, R_2=Cl$ (90, 97, 104); $R=R_1=R_3=H, R_2=Cl$ (91, 98, 105); $R_1=R_2=R_3=H$ (92, 99, 106); $R_1=R_3=CH_3, R_2=H; R=3-CF_3$ (93, 100, 107); $=R_3=CH_3, R_2=H, R=2-(1-Me-2-бутил)$ (94, 101, 108).

Подобное вещество получено из 2,4,5,5-тетраметил-1-аминоцидана (110), синтезированного на основе орто-алкенилированного 2,4-ксилидина 109. алогн широко используемого фунгицидного препарата ридонила получены 2-метил-6-этиланилины (115), и 2-(1-метил-2-бутил)анилинов 116, 117.



R=Et, R₁=2-Me, R₂=6-Et (115, 118, 121); R=Et, R₁=2-(1-метил-2-бутенил) (116, 119, 122); R=Me, R₁=2-(1-метил-2-бутенил) (117, 120, 123).

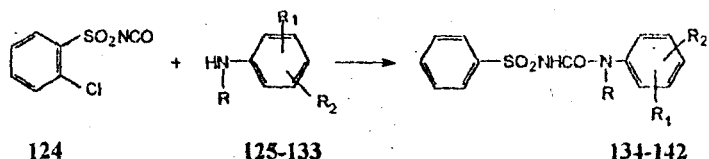
Синтезированные вещества были испытаны на фунгицидную активность. Установлено, что ряд соединений обладают высокой активностью одновременно являясь эффективными стимуляторами роста растений. Соединение 123, испытанное в полевых условиях, в дозировке 1 кг/га обладает фунгицидной активностью в отношении возбудителя фитофтороза картофеля, при этом обеспечивает существенную прибавку урожая клубней (на 18,6 ц.) Таким образом, применение этого препарата повышает урожайность и одновременно сдерживает развитие фитофтороза картофеля.

Целый ряд соединений класса сульфонилмочевин обладают высокой пестицидной активностью и привлекают пристальное внимание как синтетиков, так и специалистов по защите растений от сорняков. В данной работе приведены новые производные сульфонилмочевин, полученных взаимодействием О-

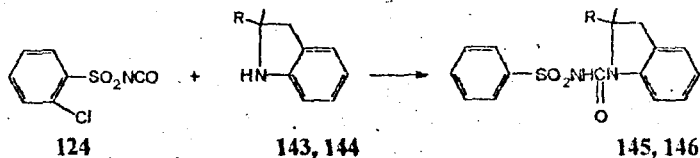
орфенилсульфонилоизоционата (124) с продуктами ААПК и их последующих преформаций.

Неописанные ранее замещенные мочевины синтезированы из индоллинов, 144.

Соединения 137, 146 были испытаны на фитогормональную активность. колеоптилях пшеницы проверялась ауксиновая активность, на суспензии ток табака проводилось исследование цитокининовой активности, на ростках карликового гороха - гиббереллиновая активность.



R=2-(1-метил-2-бутенил), R₁=H; R₂=H (125, 134);
 R=2-(1-метил-2-бутенил), R₁=2-Me; R₂=H (126, 135);
 R=2-(1-метил-2-бутенил), R₁=4-Me; R₂=H (127, 136);
 R=H; R₁=2-(1-метил-2-бутенил), R₂=H (128, 137);
 R=H; R₁=2-(1-метил-2-бутенил), R₂=6-Me (129, 138);
 R=H; R₁=2-(1-метил-2-бутенил), R₂=4-Me (130, 139);
 R=H; R₁=2-(1-метил-2-бутенил), R₂=4,6-Me (131, 140);
 R=H; R₁=2-(1-метил-2-бутенил), R₂=4-OMe (132, 141);
 R=H; R₁=2-(1-метил-2-бутенил), R₂=6-OMe (133, 142).



R=H (143, 145); R=Et (144, 146).

Вещества испытаны в четырех концентрациях, расчет вели в % к контролю). Результаты приведены в табл. 8. Полученные данные показывают, что в концентрациях 0,1 мг/л и 0,01 мг/л. выявили довольно значительный кининовый эффект.

Таблица 8
Фитогормональная активность некоторых производных сульфомочев

Вещество, Концентрация, мг/л	Ауксиновая активность, %	Цитокининовая активность, %	Гибберелл активност	
146	10	101	-	93
	1	95	-	105
	0,1	89	352	-
	0,01	-	256	-
137	10	91	-	86
	1	88	-	97,2
	0,1	98	305	-
	0,01	-	283	-

Следует отметить, что выходы продуктов при взаимодействии 2-х нилсульфонилсоединения с замещенными анилинами почти количественно (95-100%).

ВЫВОДЫ

1. Осуществлена программа исследований по дальнейшему приложению ароматической амино-перегруппировки Кляйзена в синтетическую практику за счет ее направленной реализации на новых объектах (цикло)алкенилированных 2,5-диметоксанилинах, 2-метилиндола 6-амино-1,4-бензодиоксанах, 2,2,4-триметилдигидрохинолинах выявлению новых направлений химической утилизации продуктов перегруппировки.
2. Установлено, что во всех изученных случаях, за исключением замещенных 2,5-диметоксанилинов, сохраняется орто-региофильность исследуемого процесса. Однако, при наличии 2,5-токсигрупп в безольном ядре N-замещенных анилинов, впервые ААПК обнаружено аномальное протекание процесса с образованием исключительно продуктов пара-замещения, несмотря на наличие вакантного орто-положения.
3. Впервые за счет α , α -экранирования атома азота в 2,2,4-триметилдигидрохинолине в условиях, исключая традиционный для А кислотный катализ, выявлено аномально легкое протекание реакции перегруппировки.
4. Показано, что продукты амино-перегруппировки в изученных гетероциклических системах претерпевают каталитическую внутримолекулярную циклизацию с образованием полиядерных гетероциклов.

- лических структур, ее направление существенно зависит от природы циклизующего агента. ПФК приводит к внутримолекулярной циклизации по ядру с образованием С-С связи с изомеризацией алкенильного заместителя. УФ-облучение способствует протеканию С-*N*-циклизации с образованием конденсированных по азоту нетривиальных гетероциклических систем.
5. Разработан оригинальный процесс синтеза карбазольных структур из бромциклогексена и ариламинов в одну технологическую стадию, включающую последовательное протекание *N*-циклогексенилирования, амино-перегруппировки Кляйзена и внутримолекулярную циклизацию. На этой основе разработан эффективный путь получения 1,4-диметилкарбазола - ключевого синтона в синтезе противоопухолевого алкалоида эллиптицина и осуществлен полный синтез алкалоида.
 6. Впервые показана возможность вовлечения продуктов ААПК во внутримолекулярную циклизацию по Дильсу-Альдеру и синтеза на этой основе гетероциклических систем нетривиального строения.
 7. На основе продуктов амино-перегруппировки осуществлен синтез большой группы веществ, обладающих высокой фунгицидной, гербицидной и ростостимулирующей активностью.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

- Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Ароматическая амино-перегруппировка Кляйзена в синтезе эллиптицина. // Химия природных соединений. - 1989. - №6. - С.816-818.
- Абдрахманов И.Б., Халилов И.Н., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. Синтез алкенилхинолинов и циклизация (1-метил-2-бутенил)хивальдинов в юлифосфорной кислоте. // ХГС. - 1990. - №10. - С.1364-1367.
- Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Тальвинский Е.В., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Каталитическая амино-перегруппировка Клязена *N*-(цикло)-алкенилариламинов и внутримолекулярная циклизация *орто*-алкенилариламинов. // ХГС. - 1992. - №10. - С.1342-1346.
- Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Тальвинский Е.В., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Ароматическая амино-перегруппировка Кляйзена *N*-алкенил-2,5-диметоксианилинов. // ЖОрХ. - 1993. - Т. 28. - вып.7. - С.1548.
- Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Шарфутдинов В.М., Дьяченко Д.И., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Модифицированный синтез эллиптицина. // Изв. АН. Сер. хим. - 1997. - №3. - С.630-631.
- Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б., Тальвинский Е.В., Толстиков Г.А. Ароматическая амино-перегруппировка Кляйзена *N*-алкенил-2,5-диметоксианилинов. // ЖОрХ. - 1994. - вып. 7. - С.1021-1023.

7. Халилов И.Н., Мустафин А.Г.. Перегруппировка Кляйзена в ряду индолинс и внутримолекулярная циклизация 7-алкенилиндолинов. // Тезисы докладов VII республиканской конференции молодых ученых-химиков. - Таллин. 1987. - С.156.
8. Халилов И.Н., Мустафин А.Г.. Синтез противоопухолевых алкалоидс эллиптицина и оливадина. // Тезисы докладов конференций молодых ученых. - Уфа. - 1989. - С.10.
9. Толстиков Г.А., Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Е. Внутримолекулярная циклизация орто-(цикло)алкенилариламинов. Тезисы докладов XIV Менделеевского съезда по общей прикладной химии. Ташкент. - 1989. - С.498.
10. Халилов И.Н., Мустафин А.Г.. Синтез 2- и 4-(цикло)алкениланилинс перегруппировкёй по Кляйзену. // Тезисы докладов Всесоюзнс конференции молодых ученых-химиков. - Иркутск. - 1990. - С.123.
11. Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Гатауллин Р.Р., Абдрахманов И.Б., Толстикс Г.А.. Внутримолекулярная циклизация 2-алкениланилинов. Синтс алкалоида эллиптицина. // Тезисы докладов V Всесоюзной конференции г химии азотсодержащих гетероциклических соединений. Часть II. Черноголовка. - 1991. - С.251.
12. Тайчинова А.С., Халилов И.Н., Мустафин А.Г.. Фитогормональнс активностъ некоторых замещенных мочевинос. // Тезисы докладов научнс технической конференции "Создание перспективных пестицидов и сырп для их производства". - Уфа. - 1990. - С.59-60.
13. Халилов И.Н., Мустафин А.Г.. Синтез N-алкенилбензоксазинов и и перегруппировка. // Тезисы докладов конференции молодых ученых. - Уф - 1987. - С.104.

Подписано к печати 20.11.98г. Формат 60x84/16. Объем 1 п. л.

Бумага писчая. Печать офсетная. Тираж 100 экз.

Уфа, БГАУ, заказ 217