

На правах рукописи



**Лещева Евгения Викторовна**

**НОВЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ  
СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ  
2,2,4- ТРИМЕТИЛГИДРОХИНОЛИНОВ**

Специальность 02.00.03- органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Воронеж – 2004

Работа выполнена в Воронежском государственном университете

Научный руководитель: доктор хим. наук, профессор  
*Шихалиев Хидмет Сафарович*

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
*Боев Виктор Иванович*  
кандидат химических наук, доцент  
*Щербань Анатолий Иванович*

Ведущая организация: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского  
РАН (г. Москва)

Защита состоится «29» октября 2004 года в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д.212.038.19 в Воронежском государственном университете по адресу: 394693 Воронеж, Университетская пл., 1, ауд. 243.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета

Автореферат разослан «10» сентября 2004 года.

Ученый секретарь диссертационного совета



*Крысин М.Ю.*

**Актуальность проблемы.** Химия гетероциклических соединений в настоящее время является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии в связи с тем, что многие из них являются фрагментами природных соединений, а также физиологически активными веществами с широким спектром действия. Особый интерес представляют конденсированные гетероциклические системы, содержащие несколько различных азот-, кислород- и серосодержащих циклов. Кроме этого, до настоящего времени актуальными остаются проблемы связанные с разработкой новых методов и реакций, позволяющих осуществлять направленный синтез новых гетероциклических систем, в том числе структурно близких природным, изучением их образования, реакционной способности. При этом одной из ключевых проблем конструирования новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями.

В этом плане перспективны легкодоступные 2,2,4-триметилгидрохинолины, являющиеся представителями пространственно затрудненных гетероциклических аминов. Наличие в них нескольких реакционных центров – вторичной аминогруппы, аллильного метила и ароматического кольца – делает их ценными субстратами для синтеза разнообразных линейных и конденсированных систем. Химия 2,2,4-триметилгидрохинолинов достаточно хорошо изучена, в частности, подробно исследована их реакционная способность по аминогруппе со многими электрофильными реагентами и по ароматическому ядру в реакциях электрофильного замещения. В то же время многие аспекты химии 2,2,4-триметилгидрохинолинов остались открытыми. К таковым, прежде всего, относятся: разработка стратегии направленного синтеза конденсированных систем, содержащих гидрохинолиновый скелет, вопросы пространственного строения и устойчивости новых систем.

Настоящая работа выполнена в русле указанных проблем и представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии по теме "Разработка методов синтеза и исследование новых биологически активных соединений на основе кислород-, серу- и азотсодержащих гетероциклов" (рег. № 01.9.90001112).

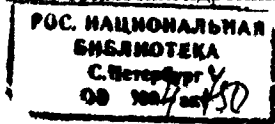
**Цель настоящего исследования** заключалась в разработке стратегии и тактики синтеза новых, конденсированных гетероциклических систем на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов, исследовании реакций их функционализации; изучении свойств, строения, механизмов образования, устойчивости новых гетероциклических систем.

**Научная новизна работы.**

Разработаны методы синтеза оригинальных поликонденсированных гетероциклических систем, аннелированных с гидрохинолиновым циклом по связям [c] и [i,j]:

- 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов реакцией Бишлера-Мелау в ряду 2,2,4-триметилгидрохинолинов;

-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их гидрированных аналогов реакции Штолле, распространенной на замещенные 2,2,4-триметилгидрохинолины;



-1,2-дитиоло[3,4-с]пирроло-[3,2,1-ij]хинолин-4,5-дионы взаимодействием 2,3-дитиоло[5,4-с]хинолин-1-тионов с оксалилхлоридом;  
 -1,2-диоксо-5-тиоксопирроло[3,2,1-ij]хинолин-6-илиденов и 4,5-диоксо[3,2,1-ij]тиопирано[2,3-с]хинолинов циклоприсоединением диметилового эфира ацилтилендикарбоновой кислоты к 1,2-дитиоло[3,4-с]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4,5-дионам.

Изучены некоторые особенности протекания реакций: Бишлера-Мелау в ряду 2,2,4-триметилгидрохинолинов.

Показано, что в 4*H*-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионах и их гидрированных аналогах изатинный цикл сохраняет свою избирательную реакционную способность β-карбонильной группы в реакциях конденсации с ариламинами, тиосемикарбазидом и метиленактивными соединениями.

Получены новые спиросоединения на основе 4*H*-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов и их гидрированных аналогов взаимодействием последних с N,N-; S,N-; O,N-; C,N- бинуклеофилами.

Масс-спектрометрически установлена относительная устойчивость различных конденсированных циклов в новых гетероциклических системах; показано, что наиболее устойчивыми является хинолиновый цикл.

**Практическая значимость работы.** Разработан ряд новых препаративно-доступных способов получения конденсированных гетероциклических систем, содержащих гидрохинолиновый скелет: 4*H*-пирроло[3,2,1-ij]хинолина, 4*H*-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона, 1,2-дитиоло[3,4-с]пирроло-[3,2,1-ij]хинолин-4,5-диона и др. Синтезированы более 100 новых гетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

#### **На защиту выносятся результаты:**

- разработки общих стратегических и тактических подходов к построению новых конденсированных N,O,S-содержащих гетероциклических систем на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов;
- изучения особенностей протекания наиболее важных реакций 2,3-дитиоло[5,4-с]хинолин-1-тионов; пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов; 1',3'-дитиолилиден-2'-хинолин-3-тионсв.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на Молодежной научной школе по органической химии (Екатеринбург, 2000г.); Второй региональной научной конференции по органической химии «Органическая химия на пороге третьего тысячелетия – итоги и перспективы» (Липецк, 2000г.); III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2001г.); Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001, 2003гг.); IV Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002); International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Kharkiv, Ukraine, 2003).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 14 работ: 7 статей, из них 5 в реферируемых журналах; 7 тезисов докладов конференций различных уровней.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 145 наименований, состоит из 3 глав, 52 таблиц, 31 рисунка.

### 1. Аннелирование 2,2,4-триметилгидрохинолинов по связям [с] и [i,j]

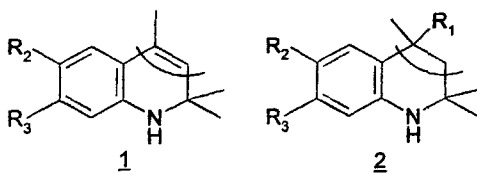
2,2,4-Триметилгидрохинолины, являясь представителями пространственно затрудненных вторичных гетероциклических аминов, имеют в своей структуре реакционноспособную аминогруппу, связанную с ароматическим кольцом. Это позволяет по аналогии с ароматическими аминами проводить для них реакции аннелирования по связям [i,j].

С целью синтеза новых конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов, изучена возможность аннелирования последних по реакциям Бишлера-Мелау и Штолле. Осуществлен также поиск альтернативных путей и методов синтеза 4,4,6-триметил-8-*R*-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиндионов-1,2 и их функциональных производных.

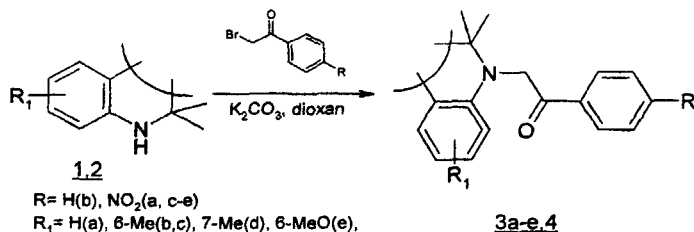
#### 1.1. Реакция Бишлера-Мелау в ряду 2,2,4-триметилгидрохинолинов

Реакция Бишлера-Мелау является одним из удобных методов синтеза индольного цикла на основе первичных и вторичных аминов.

В настоящем исследовании изучена данная реакция в ряду 6-*R*<sup>2</sup>-7-*R*<sup>3</sup>-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов 1 и 4-*R*<sup>1</sup>-6-*R*<sup>2</sup>-7-*R*<sup>3</sup>-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов 2.



В синтезе индольного цикла по реакции Бишлера-Мелау по одному из предложенных ранее механизмов на первой стадии реакции образуется промежуточный ариламинокетон, который затем циклизуется под действием второй молекулы ариламина. С целью подтверждения данного механизма был осуществлен синтез некоторых *N*-фенацилпроизводных 2,2,4-триметилгидрохинолинов 3а-д и 4, взаимодействием последних с 4-*R*-фенацилбромидами при низких температурах и в присутствии акцепторов бромоводорода.



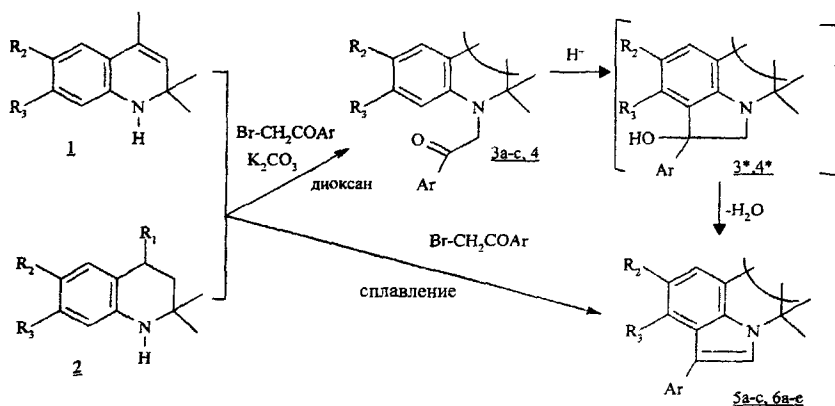
При подборе условий реакции получения N-фенацилпроизводных были опробованы следующие системы: 1) ацетон - поташ; 2) ацетон - триэтиламин; 3) диоксан - поташ. Наилучшей оказалась третья система. Очевидно, гемдиметильные группы экранируют атом азота и для протекания реакции с достаточной скоростью необходимо нагревание до 60-80°C.

Реакция Бишлера-Мелау в классическом варианте сплавлением 2,2,4-триметилгидрохинолинов с 4-R-фенацилбромидами при соотношении 2:1 и температуре 130-150°C приводит к получению соответствующих 8-R-1-арил-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов 3a-c и 5,6-дигидро-6-R<sup>1</sup>-8-R<sup>2</sup>-1-арил-5,6-дигидро-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов ба-е с низкими (15-25%) выходами, при этом, образование сопровождающих синтез Бишлера минорных продуктов перегруппировки-циклизации не обнаружено.

Низкие выходы пирролохинолинов 3a-c и ба-е связаны, очевидно, с легко протекающей при высоких температурах ароматизацией 2,2,4-триметилгидрохинолинов за счет выброса молекулы метана. Для 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов в условиях реакции Бишлера-Мелау в присутствии кислотных катализаторов возможно также протекание побочных реакций полимеризации.

Выходы пирролохинолинов 3a-c и ба-е удалось повысить до 35-45% при проведении реакции в кипящем диметилацетамиде и соотношении реагент - субстрат 1:1 (метод б). В этом случае акцептором выделяющегося бромоводорода является диметилацетамид, а кислотным катализатором - его гидробромидная соль. Причем, методом ТСХ установлено, что при проведении реакции в этих условиях циклизация идет через образование соответствующих N-фенацилпроизводных 2,2,4-триметилгидрохинолинов 3a-e, 4.

Структуры промежуточных продуктов циклизации подтверждаются тем, что предварительно синтезированные N-фенацилпроизводные 2,2,4-триметилгидрохинолинов 3a-e, 4 также циклизуются при их кипячении в абсолютном диоксане в присутствии кислотных катализаторов (толуолсульфокислота, эфират трехфтористого бора и др.) в соответствующие пирролохинолины 3a-c и ба-е.



$\underline{3}$  а  $R_2 = \text{Me}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ; б  $R_2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ , с  $R_2 = \text{Me}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$

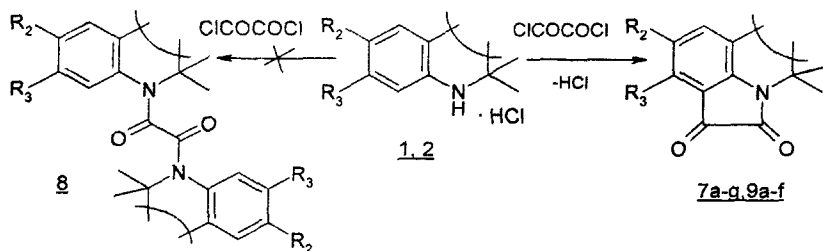
$\underline{6}$  а  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ; б  $R_1 = \text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{H}$ , с  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ; д  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ; е  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  (везде  $R_3 = \text{H}$ )

Реакция, очевидно, идет через стадию образования промежуточных 1-окси-1,2-дигидропирролохинолинов ( $\underline{3}^*$ ,  $\underline{4}^*$ ) с последующим отщеплением воды. Выходы целевых пирролихинолинов при этом также не превышают 40% (метод с).

### 1.2.1. Синтез 4,4,6-триметил-8-R-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов и их функциональных производных

Реакция Штолле является одним из удобных и хорошо изученных методов синтеза изатинового скелета. При подробном изучении применимости этой реакции для 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов установлено, что ее проведение в классическом варианте (кипячение субстрата и оксалилхлорида в абсолютном хлористом метиле в атмосфере азота), является неудобным и неэффективным. Реакция сопровождается осмолением и образованием побочных продуктов, в числе которых могут быть продукты полимеризации и диамид шавелевой кислоты  $\underline{8}$ . Именно поэтому удалось выделить целевые 4,4,6-триметил-8-R-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы  $\underline{7a,b}$  с высокими (40-44%) выходами.

Избежать побочных процессов и увеличить выходы пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов  $\underline{7}$  (до 90%) удалось при проведении реакции не с самими 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинами, а с их гидрохлоридами. Проведение реакции в хлористом метиле требует кипячения в течение 1,5-2 ч, в четыреххлористом углероде – 40-50 мин, а в толуоле – всего 20-30 мин.

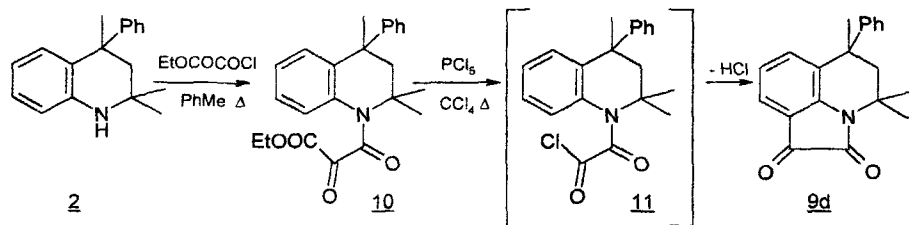


7 a  $R_1=R_2=H$ ; b  $R_1=Me$ ,  $R_2=H$ ; c  $R_1=H$ ,  $R_2=Me$ ; d  $R_1=R_2=Me$ ; e  $R_1=MeO$ ,  $R_2=H$ ; f  $R_1=Et$ ,  $R_2=H$ ; g  $R_1=PhCOO$ ,  $R_2=H$ .

9 a  $R_1=R_2=R_3=H$ ; b  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=Me$ ; c  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=MeO$ ; d  $R_1=Ph$ ,  $R_2=R_3=H$ ; e  $R_1=Ph$ ,  $R_2=Me$ ,  $R_3=H$ ; f  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=PhCOO$

При этом проведение реакции в любом из перечисленных растворителей не требует дополнительных кислотных катализаторов и не сопровождается образованием побочных диаминов шавелевой кислоты **8**. В результате синтезированы 4,4,6-триметил-8-R-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы **7a-g**, содержащие в том числе метокс- и бензоилокси-группы, гидролиз которых в указанных условиях не происходит. Интересно отметить, что введение в **7** положение гидрохинолинового кольца метильного заместителя никак не влияет на время реакции и выходы целевых продуктов. Важно также то, что при проведении реакции в толуоле последний не присоединяется к кратной связи молекулы дигидрохинолина по типу реакции Фриделя-Крафтса.

Аналогичные закономерности наблюдаются и для 4- $R^1$ -6- $R^2$ -7- $R^3$ -2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **2**, из которых получены также с высокими выходами (70-90%) соответствующие 6- $R^1$ -8- $R^2$ -9- $R^3$ -5,6-дигидро-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы **9a-f**.



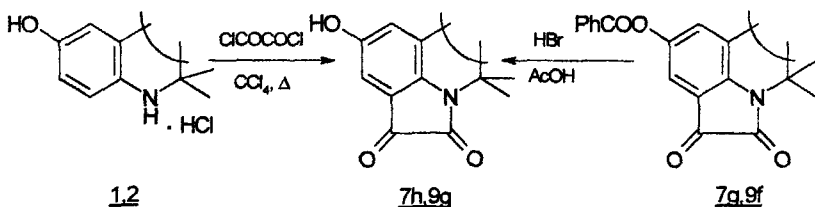
При синтезе 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона **9d** через соответствующие N-этоксалилпроизводные по модифицированному методу Штолле установлено, что этил-2-(2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолил)-оксалат **10** циклизуется в соответствующий пирроло[3,2,1-ij]хинолин-



1,2-дион при действии кислотных катализаторов по внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса.

Однако, выход пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона **9г** составляет 65 % при проведении реакции циклизации исходного этоксалилпроизводного **10** под действием  $PCl_5$  в четыреххлористом углероде. Реакция, очевидно, протекает через стадию образования промежуточного 2-(2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолил)-оксалилхлорида **11**.

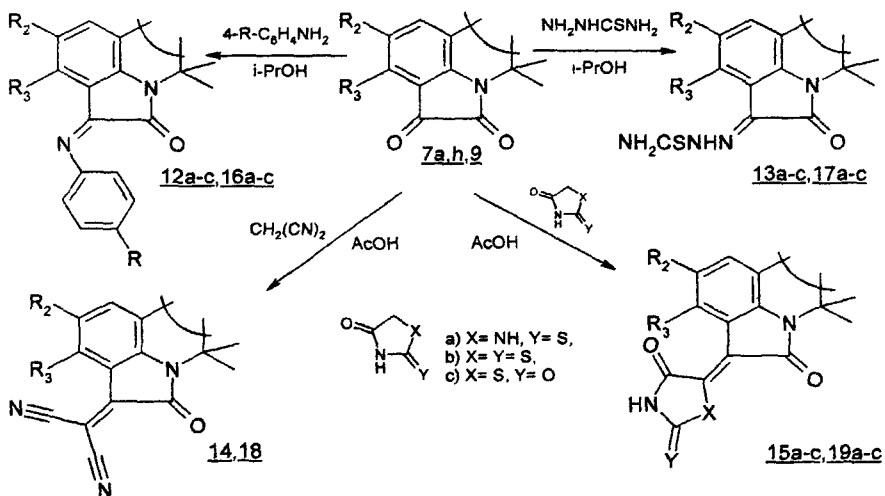
При изучении реакции Штолле для бифункционального 6-окси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **1** установлено, что ацилирование оксалилхлоридом и последующая циклизация идет селективно только по вторичной аминогруппе гидрохинолинового кольца с сохранением гидроксильной группы. Очевидно, это связано с тем, что последняя ацилируется только в присутствии оснований, генерирующих фенолят ион.



В результате синтезированы 8-окси-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы **7h** и **9g**, которые также получены встречным синтезом гидролизом 8-бензоилокси-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов **7g** и **9f**. Во избежание размыкания изатинового цикла, гидролиз осуществляли в кислых условиях действием концентрированной  $HBr$  в ледяной уксусной кислоте. Выход соединений **7h** и **9g** в первом варианте составляет около 65%, во втором – около 55%.

С целью изучения реакционной способности синтезированных 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов **7a-h** и **9a-g** некоторые из них введены в ряд реакций, хорошо изученных для изатинов. Установлено, что реакционная способность изатинового цикла в **7a-h** и **9a-g** сохраняется и они легко вступают в реакции конденсации по  $\beta$ -карбонильной группе (по отношению к атому азота) с ариламинами, тиосемикарбазидом и метиленактивными соединениями, как линейными так и гетероциклическими. В качестве линейного метиленактивного соединения выбран малондинитрил, гетероциклических – тиогидантоин (ТГ), роданин (РОД) и тиазолидин-2,4-дион (ТАД).

Конденсацию с ариламинами и тиосемикарбазидом проводили в кипящем изо-пропаноле, с метиленактивными соединениями – в ледяной уксусной кислоте. В результате с хорошими выходами (60-80%) выделены соответствующие арилиминопроизводные **12a-в** и **16a-с**, тиосемикарбазоны **13a-с** и **17a-с**, илиденные производные **14**, **15a-с**, **18** и **19a-с**.



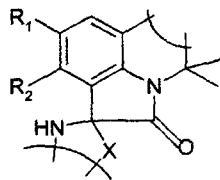
12 a  $R_2=\text{Me}$ ,  $R_3=\text{H}$ ,  $R=\text{MeO}$ ; b  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{Me}$ ,  $R=\text{Me}$ ; c  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{Me}$ ,  $R=\text{EtO}$ ; 13 a  $R_2=R_3=\text{H}$ , b  $R_2=\text{Me}$ ,  $R_3=\text{H}$ ; c  $R_2=R_3=\text{Me}$ ; 14  $R_2=R_3=\text{H}$ ; 15 a  $R_2=\text{Me}$ ,  $R_3=\text{H}$ ; b  $R_2=R_3=\text{Me}$ ; c  $R_2=\text{Me}$ ,  $R_3=\text{H}$ ; 16 a  $R_1=R_2=R_3=\text{H}$ ,  $R=\text{MeO}$ ; b  $R_{1,3}=\text{H}$ ,  $R_2=\text{Me}$ ,  $R=\text{Me}$ ; c  $R_{1,3}=\text{H}$ ,  $R_2=\text{Me}$ ,  $R=\text{EtO}$ ; 17 a  $R_{1,3}=\text{H}$ ,  $R_2=\text{MeO}$ ; b  $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_{2,3}=\text{H}$ ; c  $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_2=\text{Me}$ ,  $R_3=\text{H}$ ; 18  $R_{1,3}=\text{H}$ ; 19 a  $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_2=\text{Me}$ ,  $R_3=\text{H}$ ; b  $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_{2,3}=\text{H}$ ; c  $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_{2,3}=\text{H}$

### 1.2.2. Взаимодействие пирролохинолиндионов с N,N-, S,N-, O,N-, C,N- бинуклеофилами.

При исследовании реакции конденсации пирролохинолиндионов с бинуклеофилами установлено, что они так же, как и обычные изатины взаимодействуют с бинуклеофилами по обеим C=O группам или одной с образованием, в зависимости от условий, конденсированных систем или спиросоединений соответственно.

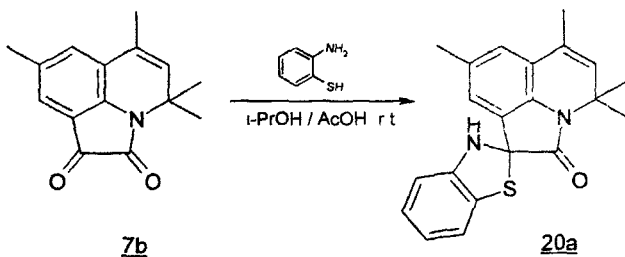
Бинуклеофильные реагенты можно разделить на N,N-, S,N-, O,N-, C,N- агенты. В качестве N,N- бинуклеофилов использованы доступные этилендиамин, N1,N2-добензил-1,2-этилендиамин и о-фенилендиамин; S,N-бинуклеофила - о-аминотиофенол; O,N-бинуклеофила - 2-аминофенилметанол; C,N-бинуклеофила - триптамин.

Так при взаимодействии пирролохинолиндионов с бинуклеофильными агентами были получены спиросоединения 20, в общем виде структурную формулу которых можно изобразить так:

20

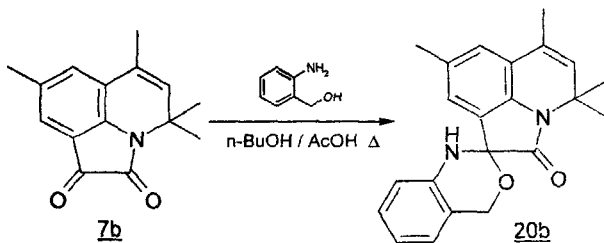
X = N, S, O, C.

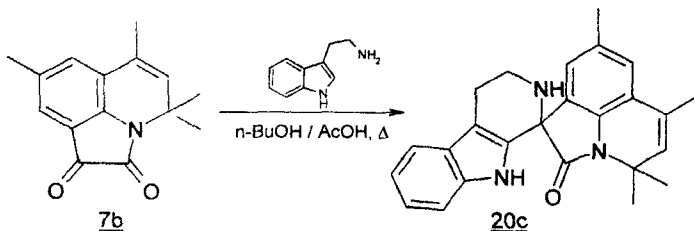
Реакция конденсации пирролохинолиндионов с *o*-аминофенолом протекает уже при комнатной температуре при перемешивании реагентов в изо-пропанол в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты.

7b20a

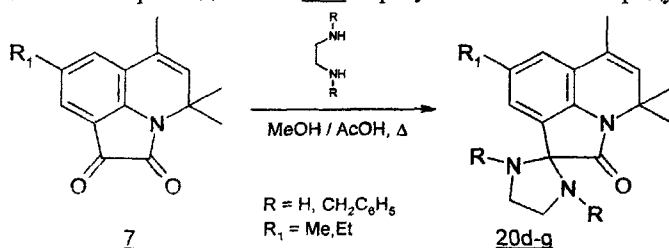
В случае использования *O,N*- и *C,N*- бинуклеофилов (аминофенилметанола и триптамина) необходимы более жесткие условия. В этом случае взаимодействие с бинуклеофилами проводилось при кипячении в *n*-бутаноле также в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты.

2-Аминофенилметанол и триптамин имеют пятиатомные фрагменты, что приводит при их взаимодействии с пирролохинолиндионами к построению шестичленных спироциклов: 1,4-дигидро-2Н-бензо[1,3]оксазина и карболина, соответственно.

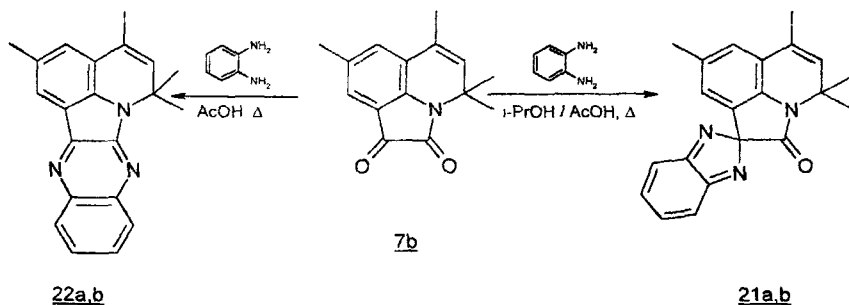
7b20b



Взаимодействие пиirroлохинолиндиона с реакционноспособными алифатическими  $N,N$ -бинуклеофилами этилендиамином и  $N1,N2$ -дибензил-1,2-этилендиамином, как и в случае с  $o$ -аминотиофенолом, также протекает в метаноле уже при комнатной температуре, с использованием в качестве катализатора ледяной уксусной кислоты. Но в этих условия с хорошим выходом удалось получить спиросоединения **20d-g** только с  $N1,N2$ -дибензил-1,2-этилендиамином, с этилендиамином желаемый продукт был выделен с маленьким выходом. Скорее всего, это связано с тем, что в случае с этилендиамином, помимо ожидаемого спиросоединения **20d**, образуются побочные продукты.



При исследовании реакции конденсации пиirroлохинолиндионов с о-фенилендиамином установлено, что, как и в случае с простым изатинном, реакция протекает в зависимости от применяемых условий в различных направлениях.



Так, при ее проведении в кипящем изопропанолe в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты единственным продуктом превращения

является 2-спиро-2Н-бензо[d]имидазол 21a,b. В то время как, при кипячении пирролохинолиндииона и о-фенилендиамин в ледяной уксусной кислоте был получен 2,4,6,6-тетраметил-6Н-пиридо[3',2',1':7,1]индоло[2,3-b]хиноксалин 22a,b.

При конденсации пирролохинолиндииона с о-фенилендиамином в кипящих 70% водной уксусной кислоте, диметилформамиде или в диметилсульфоксиде в реакционной массе присутствуют оба продукта.

Таким образом, изучение реакции Штолле в ряду 2,2,4-триметилгидрохинолинов показало, что наилучшим вариантом ее осуществления является кипячение гидрохлоридов последних с оксалилхлоридом в абсолютном толуоле. В синтезированных 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионах изатиновый цикл сохраняет свою избирательную реакцию способность β-карбонильной группы в реакциях конденсации с ариламинами, тиосемикарбазидом, метиленактивными соединениями и бинуклеофилами.

### 1.2.3 Пирролохинолиндиионы в трехкомпонентных реакциях.

Большой интерес к многокомпонентным реакциям тесно связан с развитием комбинаторной химии. Такие реакции часто используют для получения новых гетероциклических систем.

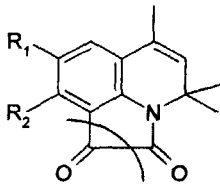
В литературе достаточно хорошо описаны трехкомпонентные реакции гетероциклизации с использованием карбонильных, α,β- и β-дикарбонильных соединений и нитрилов.

Большой частью эти реакции основаны на реакции Михаэля, которые можно разделить на две группы: циклоприсоединение метиленактивных карбонилсодержащих соединений к непредельным нитрилам и циклоприсоединение метиленактивных нитрилов к непредельным кетонам.

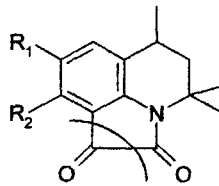
Для изатина, так как у него имеется β-карбонильная группа, известны трехкомпонентные и двухкомпонентные реакции с альдегидами и β-дикарбонильными соединениями и малонитрилом.

Установление избирательного взаимодействия пирролохинолиндиионов 7 и 9 со многими С- и N- нуклеофилами и бинуклеофилами именно по β-карбонилу, позволило нам предположить, что для них также возможны такие реакции гетероциклизации.

Для трехкомпонентных реакций нами были выбраны в качестве двух постоянных компонент пирролохинолиндиион и малонитрил, третья компонента варьировалась. Главным критерием в выборе третьей компоненты было наличие карбонильной и метиленактивной групп. В качестве растворителя использовали этанол. Катализатором в данной реакции служило азотистое основание: пиперидин, триэтиламин или N-метилпиперазин, наилучшим оказался последний. Реакции проводились при кипячении, время протекания реакций от 30 минут до 4-5 часов.

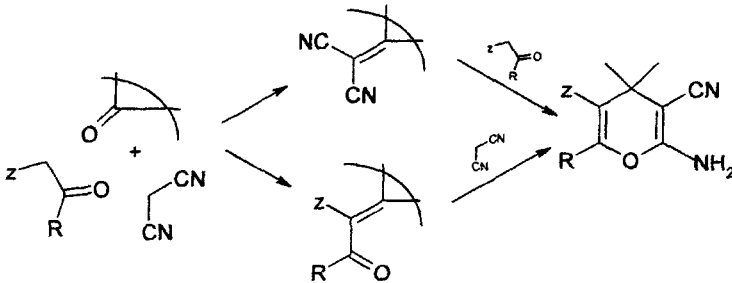


7



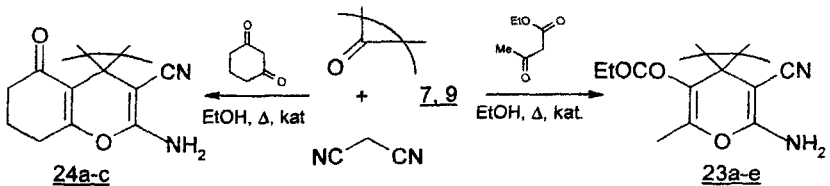
9

Возможные пути протекания этого процесса можно представить в виде следующей схемы:



При этом получается один и тот же замещенный пиран независимо от типа промежуточного аддукта Михаэля.

Так, при использовании для данной реакции в качестве третьей компоненты ацетоуксусного эфира были получены спиро 6-амино-4*H*-пираны 23a-e.

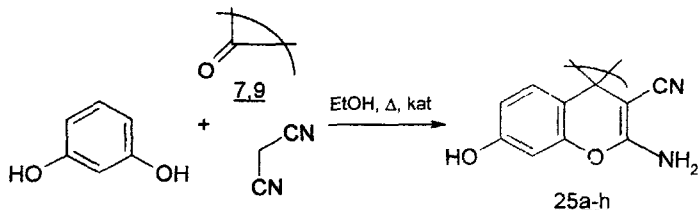


Введение в эту реакцию в качестве метиленактивной карбонильной компоненты 1,3-циклогександиона позволяет перейти к построению бициклических 2-амино-4,4-спиро-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хроменов 24a-c.

Для построения бициклических гетероциклических систем нами были использованы также резорцин, тиобарбитуровая кислота, лактонтриацетовая кислота и 4-оксикумарин, которые могут существовать в таутомерных формах, включающих необходимый для реакции гетероциклизации фрагмент с метиленактивной группой и карбонилем. Именно за счет этого возможно использование данных соединений в качестве третьей компоненты.

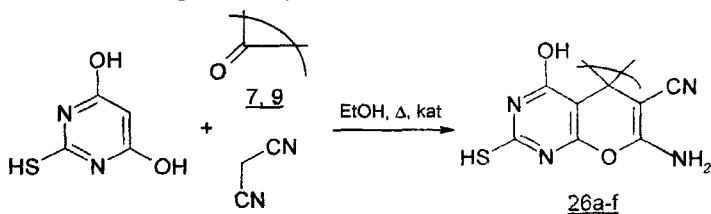
При использовании в качестве третьей компоненты резорцина были получены замещенные 2-амино-4-спиро-4*H*-хромены 25a-d, но с меньшими выхо-

дами, чем в случае с ацетоуксусным эфиром и 1,3- циклогександионом. Скорее всего, это связано с меньшей реакционной способностью резорцина. Также время протекания реакции в последнем случае намного больше, чем в первых двух.

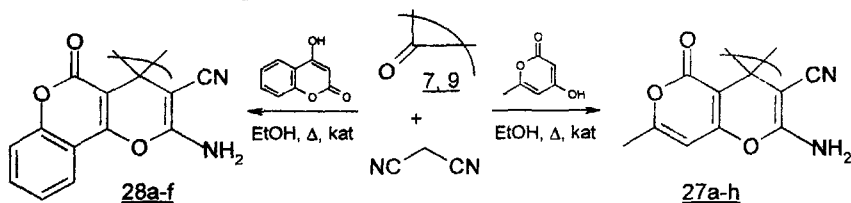


При использовании в трехкомпонентной реакции в качестве третьей компоненты тиобарбитуровой кислоты ожидаемый спироаддукт 26 не удалось выделить, что объясняется низкой реакционной способностью метиленовой группы в последней. В этом случае реакция сопровождалась образованием сложной смеси нескольких продуктов, что не позволило выделить целевой продукт.

Однако, целевые 7-амино-5-спиро -5H-пирано[2,3-d]пиримидины 26a-f удалось синтезировать проводя реакцию в два этапа, получив сначала илиденмалононитрилы 14, которые далее вводились во взаимодействие с тиобарбитуровой кислотой в обычных условиях с применением в качестве растворителя этанола, а катализатора – пиперидина.



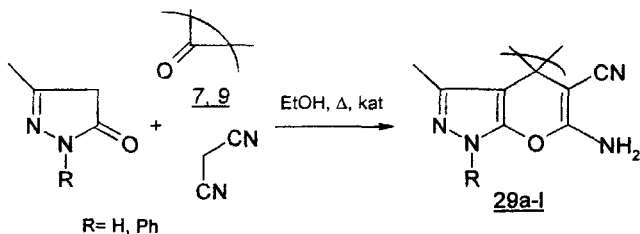
В случае с лаконтриацетовой кислотой многокомпонентная реакция идет достаточно быстро и с хорошими выходами, в течение получаса, как и в случае с 1,3- циклогександионом. В результате были получены 2-амино-4-спиро-4H,5H-пирано[4,3-b]пираны 27a-e.



При использовании в качестве третьей компоненты 4- оксикумарина, который имеет такой же структурный фрагмент, как и лактонтриацетовая кислота, реакция протекает также быстро и с хорошими выходами и приводит к 2-амино-4-спиро-4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хроменам 28a-f.

Когда третья компонента представляет собой азотсодержащий гетероцикл, в котором имеется карбонильная и метиленактивная группы, то время протекания реакции увеличивается по сравнению с оксикумарином, лактонтриацетовой кислотой и 1,3- циклогександионом, но оно меньше чем в случае ацетоуксусного эфира, резорцина и 2-сульфанил-4,6-пиримидиндиола, и составляет 2 – 3 часа. Выходы целевых продуктов составляют от 50 – 70 %.

Так, при использовании 3-метил 4,5-дигидро-1*H*-5-пиразолона и 3-метил-*N*-фенил-4,5-дигидро-1*H*-5-пиразолона были получены 6-амино-4-спиро-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразолы 29a-1.



Таким образом, нами установлено, что пирролохинолинодионы можно успешно вводить в реакции трехкомпонентных гетероциклизаций с образованием целого ряда спироаддуктов, содержащих пирролохинолиноновый фрагмент.

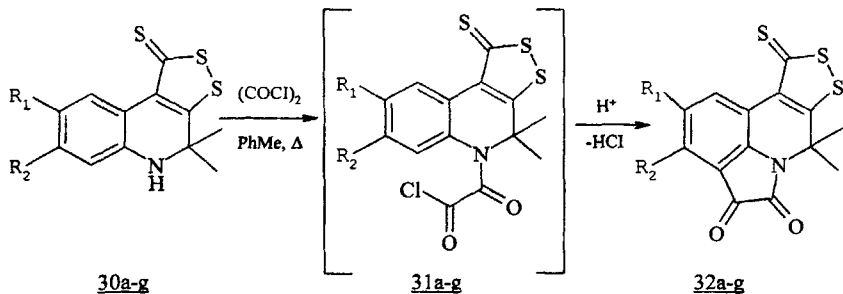
## 2. Аннелирование 2,2,4-триметилгидрохинолинов по связи [с] и [ij].

Для построения конденсированных гетероциклических систем, аннелированных по двум положениям [с] и [ij] 2,2,4-триметилгидрохинолинов можно использовать стратегию последовательных реакций аннелирования по этим связям.

Указанная стратегия осуществлена с последовательным использованием реакции осернения 2,2,4-триметилгидрохинолинов в 8-*R*-4,5-дигидро-4,4-диметил-2,3-дителиоло[3,4-с]хинолин-1-тионы 30a-g и реакции Штолле.

Установлено, что ацилирование 2,3-дителиоло[3,4-с]хинолин-1-тионов 30a-g бифункциональным оксалилхлоридом, как и в случае простых ацилхлоридов, протекает исключительно по атому азота дигидрохинолинового цикла и сопровождается самопроизвольной циклизацией по типу реакции Штолле.





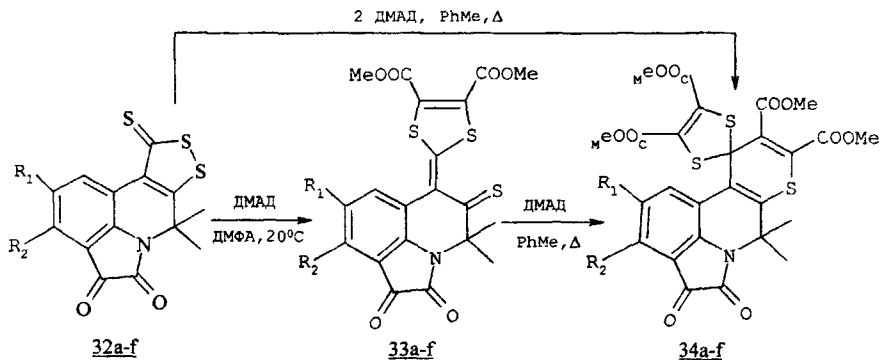
$\underline{32}$  a  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ; b  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; c  $R^1 = \text{OMe}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; d  $R^1 = \text{OEt}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; e  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ; f  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ; g  $R^1 = \text{PhCOO}$ ,  $R^2 = \text{H}$

Причем, как и в случае 2,2,4-триметилгидрохинолинов, наилучшим растворителем для этой реакции является абсолютный толуол, в котором реакция завершается за 1,5-2 ч. Однако, в отличие от 2,2,4-триметилгидрохинолинов, которые использовались в этой реакции в виде гидрохлоридов, 8-R-4,5-дигидро-4,4-диметил-2,3-дителиоло[3,4-с]хинолин-1-тионы  $\underline{30a-g}$  брались в виде оснований, так как они не образуют устойчивых гидрохлоридов. Тем не менее, образование в значительных количествах побочных диамидов щавелевой кислоты не наблюдалось. Это, возможно, связано с тем, что в двухстадийной реакции Штолле для 8-R-4,5-дигидро-4,4-диметил-2,3-дителиоло[3,4-с]хинолин-1-тионов  $\underline{30a-g}$  циклизация промежуточных хлороксалиламидов  $\underline{31a-g}$  протекает очень быстро.

В результате с хорошими выходами (60-80%) синтезированы производные новой конденсированной гетероциклической системы – 2-R<sup>1</sup>-3-R<sup>2</sup>-7,7-диметил-10-тиоксо-4,5,7,10-тетрагидро-1,2-дителиоло[3,4-с]пирроло-[3,2,1-ij]хинолин-4,5-дионы  $\underline{32a-g}$ .

Наличие в структуре 2-R<sup>1</sup>-3-R<sup>2</sup>-7,7-диметил-10-тиоксо-4,5,7,10-тетрагидро-1,2-дителиоло[3,4-с]пирроло-[3,2,1-ij]хинолин-4,5-дионов  $\underline{32a-g}$  1,2-дителиолтионового цикла позволяет осуществлять дальнейшую их модификацию, в частности с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Установлено, что 10-тиоксо-1,2-дителиоло[3,4-с]пирроло-[3,2,1-ij]хинолин-4,5-дионы  $\underline{32a-g}$ , также, как и исходные 1,2-дителиоло[3,4-с]хинолин-1-тионы  $\underline{30}$ , легко вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметил-эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) уже при комнатной температуре. Из-за плохой растворимости соединений  $\underline{32a-g}$  и во избежание протекания, в связи с этим, побочных процессов реакции проводили в диметилформамиде. В результате с умеренными выходами (40-50%) выделены производные новой конденсированной гетероциклической системы – диметил-2-(8-R<sup>1</sup>-9-R<sup>2</sup>-4,4 – диметил - 1,2 – диоксо - 5 – тиоксо - 1,2,5,6 – тетрагидро - 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-6-илиден)-1,3-дителиоло-4,5-дикарбоксилаты  $\underline{33a-f}$ .



33-34 а  $R^1 = R^2 = H$ ; б  $R^1 = Me, R^2 = H$ ; в  $R^1 = OMe, R^2 = H$ ; г  $R^1 = OEt, R^2 = H$ ; е  $R^1 = H, R^2 = Me$ ;  
 ф  $R^1 = R^2 = Me$

При кипячении реагентов в толуоле соединения **33a-f** вступают в реакцию циклоприсоединения с еще одной молекулой ДМАД по типу реакции Дильса-Альдера. Образующимся при этом аддуктам можно однозначно приписать структуру новой конденсированной гетероциклической системы – диметил (4',5'-диметоксикарбонил-1',3'-дитиол-2'-спиро)-11-2- $R^1$ - $R^2$ -7,7-диметил-4,5-диоксо-4,5,7,11-тетрагидро[3,2,1-*ij*]тиопирано[2,3-*c*]хинолин-9,10-дикарбоксилатов **34a-f**. Последние получены также, как и в случае исходных 1,2-дитиоло[3,4-*c*]хинолин-1-тионов **32**, напрямую при взаимодействии 10-тиоксо-1,2-дитиоло[3,4-*c*]пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-4,5-дионов **33a-f** с двойным избытком ДМАД в кипящем толуоле. При этом выходы целевых продуктов **34a-f**, в первом и втором варианте практически не отличаются и являются достаточно высокими (60-80%).

## ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование по разработке стратегии и тактики направленного синтеза новых конденсированных N,O,S-содержащих гетероциклических систем на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов.
2. Разработаны научные основы и препаративные методы аннелирования 2,2,4-триметилгидрохинолинов, приводящие к новым конденсированным гетероциклическим системам, содержащим гидрохинолиновый скелет: 7-*R*-1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолинам; 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов; 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионам и их гидрированными аналогам; 1,2-дитиоло[3,4-*c*]пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-4,5-дионам; 1,2-диоксо-5-тиоксопирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-илиденам; 4,5-диоксо[3,2,1-*ij*]тиопирано[2,3-*c*]хинолинам.
3. Впервые в ряду 2,2,4-триметилгидрохинолинов осуществлены реакции Бишлера-Мелау и Штолле; для 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов – реакции взаимодействия с моно- и бинуклеофильными реагентами, а также трехкомпо-

нентные реакции гетероциклизации. Выявлены особенности протекания данных реакций, обусловленные природой реагентов и заместителей в субстратах, их региоселективность.

4. Показано, что в 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диолах и их гидрированных аналогах изатиновый цикл сохраняет свою избирательную реакционную способность β-карбонильной группы в реакциях конденсации с ариламинами, тиосемикарбазидом и метиленактивными соединениями.

5. Установлено, что взаимодействие 1,2-дитиоло[3,4-*c*]пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-4,5-диолам с ацетиленовыми дипольярофилами в зависимости от условий приводит к образованию 1,2-диоксо-5-тиоксопирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-илиденов или 4,5-диоксо[3,2,1-*ij*]тиопирано[2,3-*c*]хинолинов.

6. Разработаны подходы к направленному синтезу новых спироаддуктов на основе классических и вновь предложенных реакций трехкомпонентной гетероциклизации с участием 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. В качестве новых циклизующих агентов предложены тиобарбитуровая кислота и *N*-замещенные пиразолы.

6. Масс-спектрометрически установлена относительная устойчивость различных конденсированных циклов в новых гетероциклических системах; показано, что наиболее устойчивыми являются хинолиновый цикл.

7. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения конденсированных гетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

#### Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Лещева, Е.В. Новая гетероциклическая система - 4,5,7,10-тетрагидро[1,2]дитиоло[3,4-*c*]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин. / Х.С. Шихалиев, Е.В. Лещева, С.М. Медведева // Химия гетероцикл. соединений. - 2002. - № 6. - С. 852 – 853.
2. Лещева, Е.В. Синтез функциональных производных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов / Е.В. Лещева, Х.С. Шихалиев // Вестн. Воронеж. ун-та. Сер. Проблемы химии и биологии.- 2002.- Т. 1, №1.- С. 34-38.
3. Лещева, Е.В. 2,2,4-Триметилгидрохинолины в реакции Бишлера-Мелау. / Х.С. Шихалиев, Е.В. Лещева, А.С. Соловьев // Химия гетероцикл. соединений.- 2003.- №3.- С. 379-383.
4. Новые функциональные производные 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. / Е.В. Лещева, Х.С. Шихалиев, Г.В. Шаталов и др // Изв. вузов. Химия и хим. технология.- 2003. -Т.46, вып.5.- С.105-108.
5. Лещева, Е.В. Синтез фенацилпроизводных 2,2,4-триметилгидрохинолинов / Е.В. Лещева // Химия. Теория и технология : сб. науч. ст. молодых ученых, аспирантов и студентов хим. факультета / Воронеж. гос. ун-т. – Воронеж, 1999. - Вып.1.- С. 61-62.

6. Лещева, Е.В. Синтез 4,4,6-триметил-8-R-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинодионов / Е.В. Лещева, С.М. Медведева // Труды молодых ученых В та. - 2002. - Вып.2.- С. 51-55.
7. Лещева, Е.В., Синтез 1-арил-3H-2A-азаацинафтиленов на  $\epsilon$ -триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов/ Е.В. Лещева, Х.С. Шихалиев, А.С. Соловьев // Молодежная науч. школа по орг. химии: тез. докл., Екатеринбург, 2-6 мая 2000 г. – Екатеринбург, 2000. - С. 59.
8. Лещева, Е.В. 2,2,4-Триметилгидрохинолины в реакциях гетероциклизации / Е.В. Лещева, Х.С. Шихалиев, А.С. Соловьев // Органическая химия на пороге третьего тысячелетия – итоги и перспективы : тез. докл. II регион. науч. конф. по орг. химии, Липецк, 30 ноября, 2000 г. - Липецк, 2000. - С. 67-69.
9. Лещева, Е.В. Синтез новых конденсированных азаетероциклов на основе 2,2,4 – триметилгидрохинолинов / Е.В. Лещева, Х.С. Шихалиев, Г.В. Шаталов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. III Всерос. конф. молодых ученых, Саратов, 3-5 сентября, 2001 г. - Саратов, 2001. - С. 122.
10. 2,2,4-триметилгидрохинолины в синтезе конденсированных азаетероциклов. / Х.С. Шихалиев, К.В. Золотых, Е.В. Лещева и др. // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды - М., 2001. - Т. 1.- С. 273.
11. Лещева, Е.В. Серусодержащие гетероциклические системы на основе 8-R-4,5-дигидро-4,4-диметил-2,3-дитиоло[3,4-с]хинолин-1-тионов / Х.С. Шихалиев, С.М. Медведева, Е.В. Лещева // Петербургские встречи : тез. докл. 4-го международ. симпозиума. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганич. соединений, Санкт-Петербург, 26-31 мая. 2002 г. - СПб., 2002. - С. 89.
12. Лещева, Е.В. Синтез гетероциклической системы 10-тиоксо-4,5,7,10-тетрагидро-1,2-дитиоло[3,4-с]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4,5-диона / Х.С. Шихалиев, С.М. Медведева, Е.В. Лещева // Петербургские встречи : тез. докл. 4-го международ. симпозиума. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганич. соединений, Санкт-Петербург, 26-31 мая. 2002 г. - СПб., 2002. - С. 303.
13. Новые серусодержащие гетероциклические системы на основе 2,3-дитиоло[5,4-с]хинолин-2-тионов/ Х.С. Шихалиев, С.М. Медведева, Е.В. Лещева и др. // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород и серусодержащие гетероциклы - М., 2003. -Т. 1. - С.467-471.
14. Lescheva, E.V. Pyrroloquinolindiones in three component reactions / S.M. Medvedeva, Kh.S. Shikhaliev, E.V. Lescheva // Chemistry of nitrogen containing heterocycles : Abstr. Intern. Conf., Kharkiv, Ukraine, Sept. 30- Oct. 3, 2003. – Kharkiv., 2003. - P.106.