

На правах рукописи

ГАТАУЛЛИН РАИЛ РАФКАТОВИЧ

**НАПРАВЛЕННАЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ
*ОРТО-АЛКЕВИЛАНИИШНОВ***

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

02.00.03 - **Органическая химия**



Уфа-2004

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук и Башкирском государственном аграрном университете

Официальные оппоненты:

**академик РАН
О. Н. Чупахин**

**доктор химических наук,
профессор
Ф. З. Галин**

**доктор химических наук,
профессор
М. Г. Сафаров**

Ведущая организация:

**Институт технической химии
УрО РАН (г. Пермь).**

Защита состоится 1 октября 2004 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, тел/факс (3472) 35-60-66.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан 1 сентября 2004 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук



Ф. А. Валеев

Общая характеристика работы.

Актуальность. Внутримолекулярная циклизация *орто*-алкениланилинов является перспективным методом эффективного построения азотсодержащих гетероциклов. Появление и развитие данного синтетического подхода обусловлено открытием методов перегруппировки *азо-Кляйзена*, алкенилирования броманилинов тс-комплексами никеля, палладия и винилмагнийорганическими реагентами, сделавшими легкодоступными алкениланилины с заместителями аллильного и винильного типа. Особую ценность в этом ряду представляют C₅-C₁₂ циклоалкенил-, алкадиенил- и алкатриенилариламины. Циклизация алкенилариламинов - один из распространённых приёмов в полном синтезе индольных алкалоидов, важных биологически активных веществ и производных хинолина. Традиционным направлением циклизации алкенилариламинов является взаимодействие с кислотными реагентами, металлокомплексными и гетерогенными катализаторами, а также инициированной УФ-облучением, приводящие из-за специфики их строения, к индольным и хинолиновым системам.

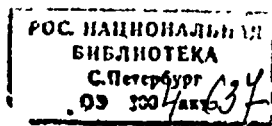
Вместе с тем, относительно мало внимания уделялось некатализируемым реакциям циклизации. Практически нет работ, посвященных реакциям когалогенирования, дающих продукты гетероциклизации. Мало исследовано эпоксидование алкенилариламинов и, как следствие, остались за пределами внимания превращения эпоксидов ариламинов. Недостаточно изучено применение алкениланилинов в реакциях синтеза гетероциклических систем, как бензоксазины, интерес к которым возрос после обнаружения мощных противовирусных (анти-ВИЧ) препаратов типа эфавиренца. Среди природных производных этого класса гетероциклов интерес представляют производные бензоксазина, проявляющие фунгицидное действие и продуцируемые овсом.

Поэтому работы направленные на поиск и развитие новых и высокопродуктивных способов циклизации орто-алкениланилинов в настоящее время актуальны.

Работа выполнена в рамках плановых исследований Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, проведенных в соответствии с темой «Разработка новых методов направленной гетероциклизации алкенилариламинов» (№ государственной регистрации 01.20.00 13597), ФЦП «Интеграция науки и высшего образования России 2002-2006 гг» ГК № Б 0080, Гранта президента РФ на поддержку молодых российских ученых и ведущих научных школ (№ НШ-1488.2003.3) (школа академика Толстикова Г. А.), а также в рамках Комплексной программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе».

Цель работы:

- исследование реакции галогенциклизации алкениланилинов, позволявшая разработать препаративно ценные методы синтеза производных ин-



дола, карбазола и хинолина, а также азотсодержащие гетероциклы новых типов;

- эпоксирирование и другие окислительные превращения алкениланилинов за счёт двойной связи;
- разработка новых методов синтеза производных бензоксазина, хинолина и синтонов для получения хинолона;
- изучение новых реакций циклизации производных алкениланилинов, катализированных кислотами.

Научная новизна. Установлена высокая стерео-селективность реакции иодциклизации 2-(циклоалкен-2-ил-1)анилинов. Выявлена зависимость направления реакции от строения алкенильного звена, природы заместителей у ароматического ядра, у аминогруппы и растворителя.

Обнаружена изомеризация 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолов в 3-иод-2,4-пропано-1,2,3,4-тетрагидрохинолины. Установлено влияние заместителя аминогруппы на конформационное равновесие в 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолах.

Обнаружена зависимость направления реакции 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолов и 3-иод-1,2,3,3а,4,8б-гексагидроциклопент[В]индолов с нуклеофильными реагентами от природы заместителя у атома азота, а также влияние орто-заместителя на конформационное состояние 3-иод-1,2,3,3а,4,8б-гексагидроциклопент[В]индолов и на условия процесса дегидриодирования.

Синтезированы новые 2-(1-метокси-2-бромциклоалкил-1)- и 2-(5- или 6-метокси-1-циклоалкен-1-ил)анилины реакцией 2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с дибромидом меди и установлена зависимость строения продуктов взаимодействия от природы заместителя у аминогруппы.

Выявлено влияние природы а-заместителя 2-(алкен-1-ил-1)анилидов на селективность циклизации под действием молекулярного брома.

Синтезированы новые гетероциклы бензоксазепинового ряда из М-ацил-2-(2-циклогексен-1-ил)анилинов в реакции с N-бромсукцинимидом.

Установлена зависимость структуры продуктов взаимодействия 2-(алкен-1-ил-1)анилидов с пероксидом водорода от строения алкенильного звена, природы заместителя ароматического ядра, у аминогруппы и условий окисления.

Синтезированы новые 3,4-дигидрохиназолины термической циклизацией в полифосфорной кислоте и иодциклизацией амидинов, полученных из 2-(алк-1-енил)- и 2-(циклоалк-1-енил)анилинов. Установлено влияние структурных факторов на строение продуктов реакции.

Выявлено влияние природы заместителя ароматического ядра и галогенирующего реагента на структуру продуктов бромирования N-мезилатов 2-(алк-1-енил)анилинов. Обнаружена новая реакция окисления М-мезил-2-(циклопент-1-енил)анилинов бромом в N-мезил-2-(5-оксо-1-циклопентен-1-ил)анилины.

Обнаружена новая кислотно-катализируемая реакция образования хинолинов и тетрагидрофенантридинов из 2-(циклоалкен-1-ил)анилинов при взаимодействии с альдегидами.

Обнаружена новая реакция орто-пара-мипрации алкенильного фрагмента орто-(циклопент-1-енил)анилинов с одновременным гидрированием двойной связи, приводящая **к пара**-циклопентиланилину.

Практическая значимость. Предложены препаративные методы получения новых индольных гетероциклов с функционализированными заместителями, 3,4-дигидрохиназолинов, 3,1-бензоксазинов, циклоалк[с]хинолинов и бензоксапинов.

Окислением 2-(циклогексен-1-ил-1)анилида получена соответствующая анилинзамещенная 6-оксогексановая кислота, обладающая рострегулирующей активностью. Разработаны методы получения анилинзамещенной 5-оксопентановой кислоты, диметилацетата 5-оксопентанового альдегида, 2-метил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)анилина, 2-(5-метокси-1-циклопентен-1-ил)-, 2-(6-метокси-1-циклогексен-1-ил)анилинов или анилинзамещенных циклопентанонов.

Разработаны методики получения **N-мезил**-2-(5-оксо-1-циклопентен-1-ил)анилинов, **K-мезил**-2-(2-бромалкен-1-ил-1)- и -2-{2-бромциклоалкен-1-ил-1)анилинов.

Разработан метод получения пергидроциклопент[В]индолинов - новых эффективных ингибиторов кислотной коррозии стали в кислых средах.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на XVI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (С-Петербург, 1998 г), I Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001 г.), Всероссийском симпозиуме «Химия органических соединений кремния и серы» (Иркутск, 2001 г.), I и II Всероссийской Internet-конференциях «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» (Уфа, 2002 и 2003 г.г.), на региональных конференциях «И.П. Павлов и современные проблемы биологии и медицины» (Уфа, 1999 г.), «Проблемы АПК на южном Урале и Поволжье (Уфа, 1999 г.),

Публикации. По теме диссертации опубликовано 36 статей и тезисы 10 докладов.

Структура II объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Гетероциклизация аминоксилотзамещенных алкенов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Ее содержание изложено на 263 страницах машинописного текста и включает 6 таблиц и список литературы из 311 наименований.

Автор выражает искреннюю благодарность за руководство и консультации, оказанные при выполнении диссертационной работы академику Российской Академии наук, доктору химических наук, профессору Толстикovu Генриху Александровичу, академику Академии наук Республики Башкортостан, доктору химических наук, профессору Абдрахманову Ильдусу Бариевичу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

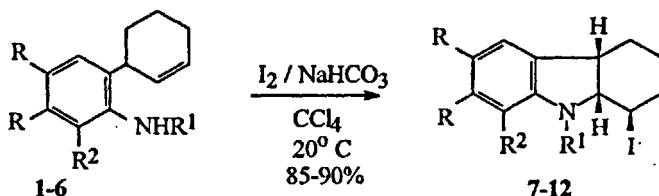
Работа посвящена исследованию направленного превращения орто-алкениланилинов в гетероциклические системы различного строения при взаимодействии с электрофильными реагентами.

1. Галогенициклизация орто-(2-алкен-1-ил)анилинов

1.1. Иодиклизация орто'-циклогексениланилинов как метод получения гексагидрокарбазолов

Соединения карбазольного ряда находят применение в синтезе алкалоидов и биологически активных веществ. С целью получения 1-иодгексагидрокарбазолов нами изучена циклизация 2-циклогексениланилинов 1-6 под действием I_2 в присутствии $NaHCO_3$ в различных растворителях. Установлено, что при циклизации аминов 1-6 в системе $I_2/NaHCO_3$ в четыреххлористом углероде образуются исключительно 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолы 7-12, которые в CCl_4 не растворяются и в процессе реакции выпадают в осадок (схема 1).

Схема 1

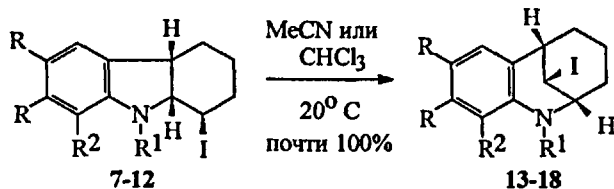


$R=R^1=R^2=H$ (1, 7); $R=R^1=H, R^2=OMe$ (2, 8) $R=F, R^1=R^2=H$ (3, 9); $R=R^2=H, R^1=Me$ (4, 10) $R=R^2=H, R^1=PhCH_2$ (5, 11); $R=R^2=H, R^1=i-Pr$ (6, 12)

При проведении реакции в MeCN или СНСЬ в реакционной смеси присутствуют также 3-иод-2,4-пропано-1,2,3,4-тетрагидрохинолины 13-18 (схема 2). Установлено, что гексагидрокарбазолы 7-12 при растворении в СНСЬ или MeCN подвергаются необратимой изомеризации в гетероциклы 13-18 практически с количественными выходами. Состав реакционной смеси при циклизации дифторанилина 3 в MeCN или СНСЬ отличается от других циклогексениланилинов. В этом случае в обоих растворителях образуется практически только дифторкарбазол 9. При растворении в хлороформе дифторкарбазол 9 не изомеризуется, а в ацетонитриле медленно превращается в тетрагидрохинолин 15. При этом соотношение 1:1 карбазола 9 и тетрагидрохинолина 15 достигается приблизительно за 45 дней. Из амина 2 в MeCN образуется как карбазол 8, так и тетрагидрохинолин 14. Соотношение их меняется в зависимости от времени нахождения в растворе. Полное превращение гексагидрокарбазола 8 в изомер 14 в ацетонитриле происходит приблизительно за 30 дней. В ацетонит-

риле из N-метил- и N-изопропиланилинов 4 и 6 образуются исключительно тетрагидрохинолины 16 и 18, соответственно. Гексагидрокарбазол 7 или N-алкилкарбазолы 10-12 при растворении в ацетонитриле в течение 3-10 дней полностью превращаются в хинолины 13,16-18.

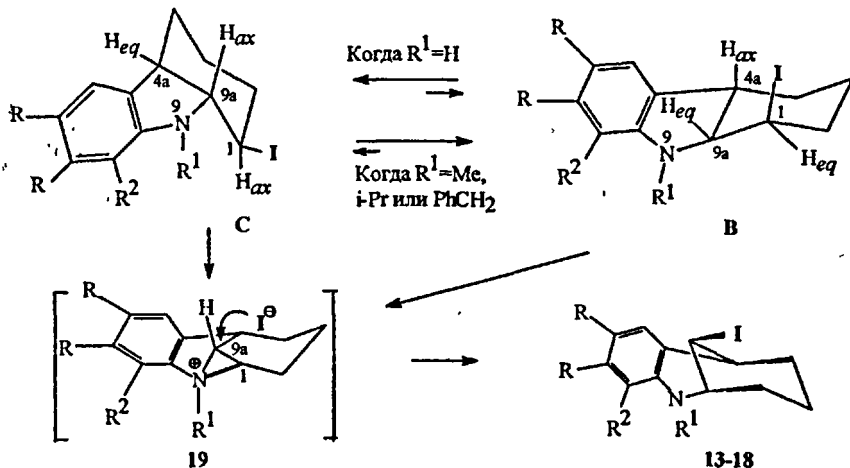
Схема 2.



$R=R^1=R^2=H$ (7, 13); $R=R^1=H, R^2=OMe$ (8, 14) $R=F, R^1=R^2=H$ (9, 15); $R=R^2=H, R^1=Me$ (10, 16) $R=R^2=H, R^1=PhCH_2$ (11, 17); $R=R^2=H, R^1=i-Pr$ (12, 18)

Вероятно, гексагидрокарбазолы 7-12 изомеризуются в соединения 13-18 через стадию образования соли азиридиния 19, которая при последующей нуклеофильной атаке йод-аниона по атому C^{9a} претерпевает изомеризацию в хинолины 13-18 (схема 3).

Схема 3

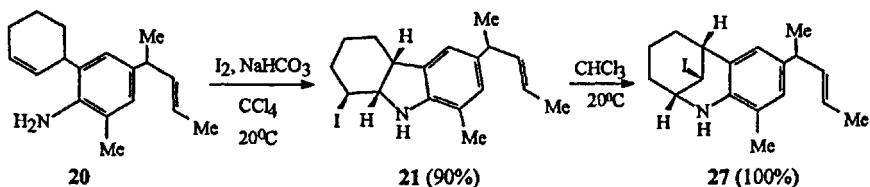


Методом двойного резонанса и СН-согг установлено, что конформационное равновесие в карбазолах 10-12 с N-алкильными заместителями практически полностью смещается в сторону конформера В, тогда как в аналогах 7-9, которые не имеют таких заместителей при атоме азота - к конформеру С (схема 3).

1.1.1. Синтез 1-иод-6-(1-метилбутен-2-ил)-1)-8-метил-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазола

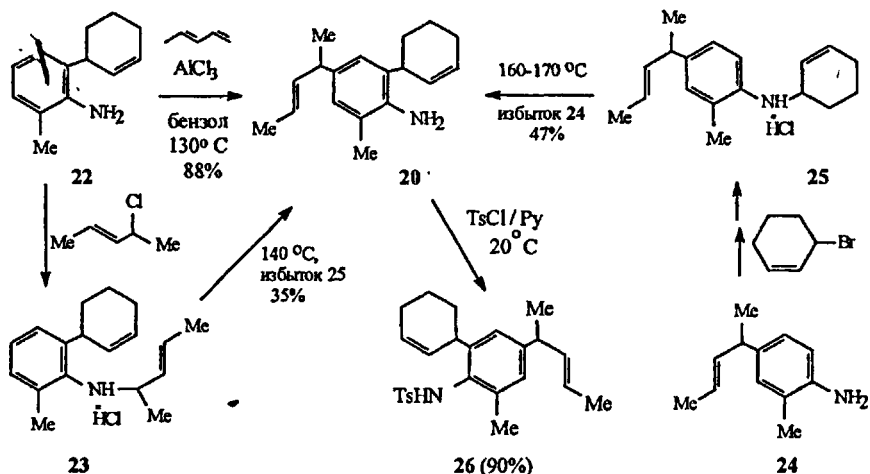
С целью применения в синтезе аналогов противоопухолевого алкалоида оливацина нами проведена иодциклизация диалкениланилина 20 в гексагидрокарбазол 21. При этом двойная связь пентенильного заместителя не затрагивается (схема 4).

Схема 4



Соединение 20 получено алкенилированием циклогексенилтолуида 22' пиперилом в присутствии AlCl_3 в бензоле с высоким выходом. Другие два способа, осуществляемые по схеме 22 - гидрохлорид 23 - соединение 20 или амин 24 - гидрохлорид 25 - соединение 20 хотя и позволяют получить целевое соединение, однако выходы оказались ниже (схема 5).

Схема 5

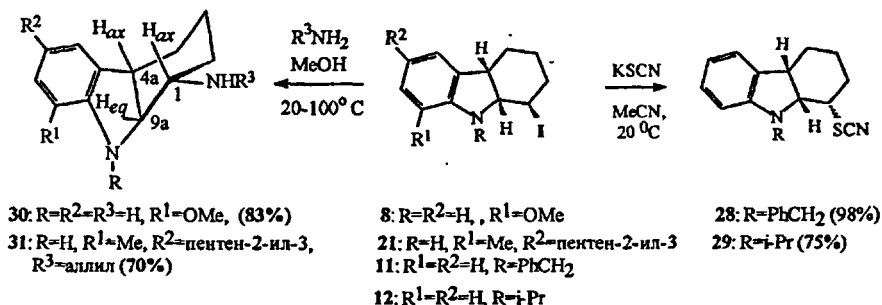


Без растворителя соединение 21 устойчиво в течение длительного времени. При растворении же в CH_2Cl_2 гетероцикл 21 также, как и предыдущие гексагидрокарбазолы 7-12 начинает необратимо превращаться в пропанотетрагидрохинолин 27 (схема 4).

1.2. Замещение галогена в 1-иодгексагидрокарбазолах

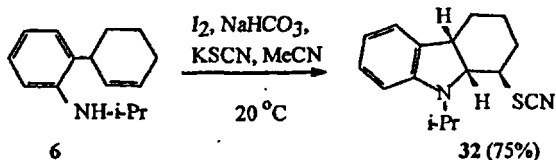
С целью получения 1-тиоцианатов или 1-аминопроизводных гексагидрокарбазолов были проведены реакции с роданидом калия и различными аминами. Роданид калия хорошо растворим в ацетонитриле. Гексагидрокарбазолы **11** или **12** в этом растворителе довольно быстро изомеризуются в пропанотетрагидрохинолины **17** или **18**. Установлено, что присутствие в растворе гексагидрокарбазолов **11** или **12** в ацетонитриле роданида калия исключает изомеризацию. В этом случае образуются 1-тиоцианаты **28**, **29**. Галоген в иодидах **8** или **21** легко замещается на аминогруппу, образуя 1-амино- (**30**) или 1-аллиламиногексагидрокарбазол **31** (схема 6).

Схема 6



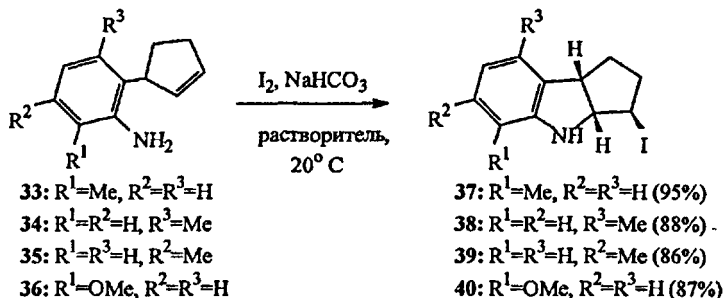
При взаимодействии соединения **6** с **I₂** в присутствии NaHCO₃ и KSCN, вероятно, из-за протекания реакции образования иодородана и последующего его взаимодействия с амином **6**, получен изомер **32** (схема 7).

Схема 7



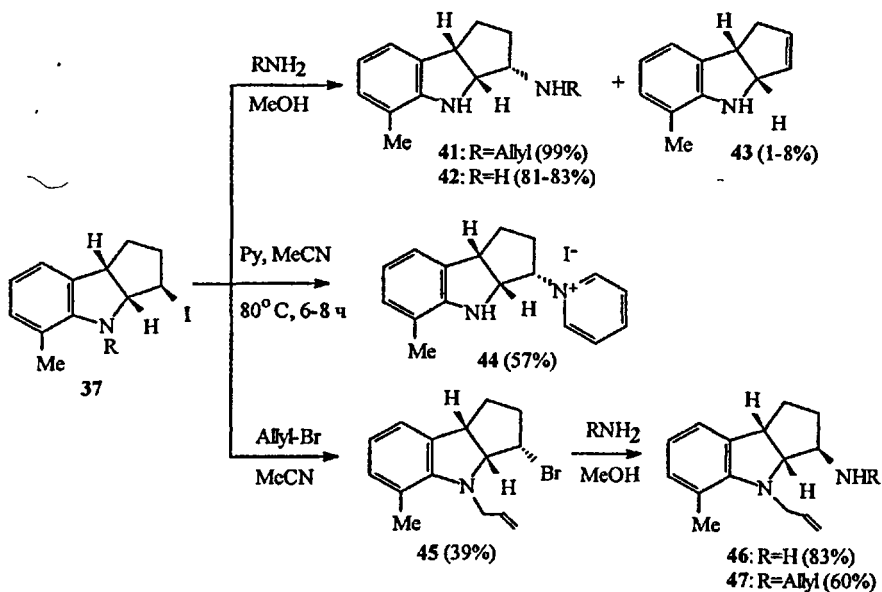
1.3. Синтез 3-замещенных циклопент[В]индолов

Циклопент[В]индолы встречаются в структуре некоторых лекарственных веществ и алкалоидов. С целью получения 3-замещенных циклопент[В]индолов мы исследовали циклизацию орто-циклопентениланилинов в системе **I₂/NaHCO₃**. Установлено, что иодциклизация циклопентениланилинов **33-36** протекает с высокой регио-селективностью и приводит к индолам **37-40** с выходами 80-90% (схема 8).



В реакции индолина 37 с аллиламином образуется 3-аминоаллилиндолин 41. При нагревании в автоклаве в растворе NH_3 в MeOH при $100^\circ C$ гетероцикл 37 дает 3-аминоиндолин 42 (83%) и индолин 43 (1-8%). Нагревание индолина 37 в ацетонитриле в присутствии пиридина дает четвертичную соль 44.

Схема 9

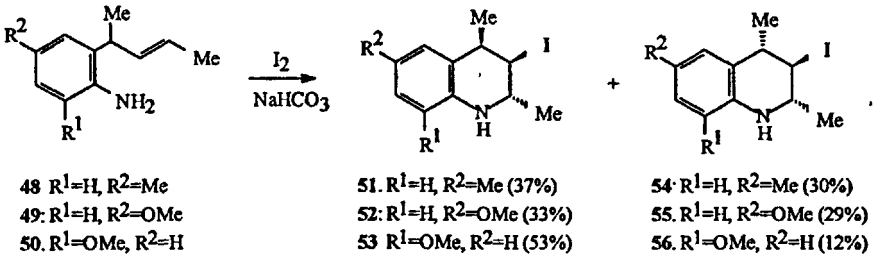


Реакция индолина 37 с аллилбромидом в мягких условиях приводит к 3-бром-4-аллилиндолину 45. При взаимодействии бромиды 45 с аммиаком образуется продукт 46. Реакция бромиды 45 с аллиламином дает диаллильное производное 47. (схема 9).

1.4. Иодциклизация замещенных орто-(1-метилбутен-2-ил-1)анилинов

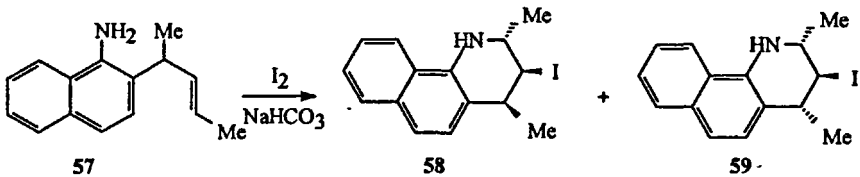
Иодциклизация нециклических алкениланилинов с металльными и метоксильными заместителями в ароматическом кольце **48-50** протекает практически только в сторону образования 3-йод-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **51-56** (схема 10). Преобладающими гетероциклами являются стерео-изомеры **51-53**. В спектрах ЯМР реакционной смеси в некоторых случаях наблюдаются и сигналы индолинов, но из-за быстрой изомеризации выделить их не удается. Механизм расширения индолинового цикла в тетрагидрохинолиновый в этом случае, вероятно, аналогичен описанному выше для случая гексагидрокарбазолов.

Схема 10



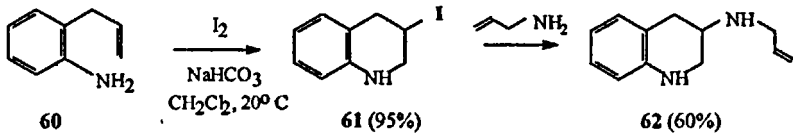
Циклизация алкенилнафтамина **57** дает продукты 6-эндо-циклизации **58, 59** (схема 11) в соотношении ~9:1.

Схема 11



Иодциклизация орто-аллиланилина **60** в CH₂Cl₂¹ дает соединение **61** (схема 12), которое при взаимодействии с аллиламином превращается в диамин **62**.

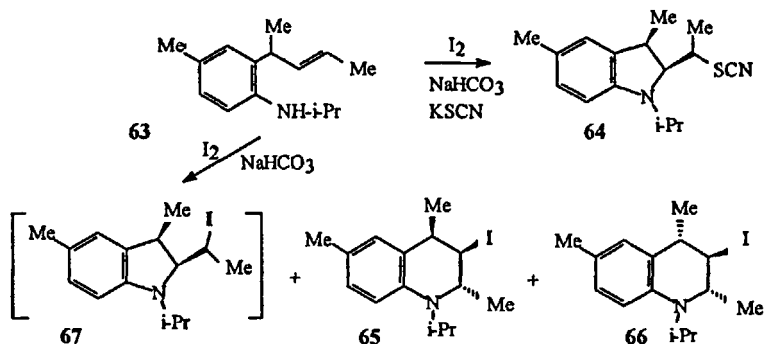
Схема 12



В реакции иодциклизации N-изопропил-2-пентениланилина **63** в MeCN в присутствии NaHCO₃ и KSCN получен индолин **64** (схема 13). Вероятно, соединение этого типа является продуктом взаимодействия алкениланилина **63** с

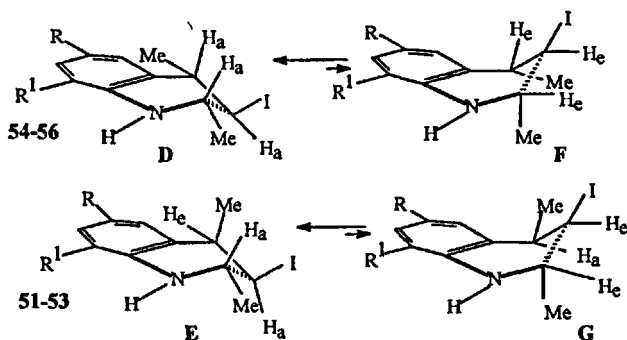
производными родана (диродан или иодродан). Основными продуктами при отсутствии KSCN являются хинолины 65 и 66. В то же время амин 63 в ССЦ образует также индолин 67, сигналы которого в спектрах ЯМР реакционной смеси в течение 2-3 дней исчезают.

Схема 13



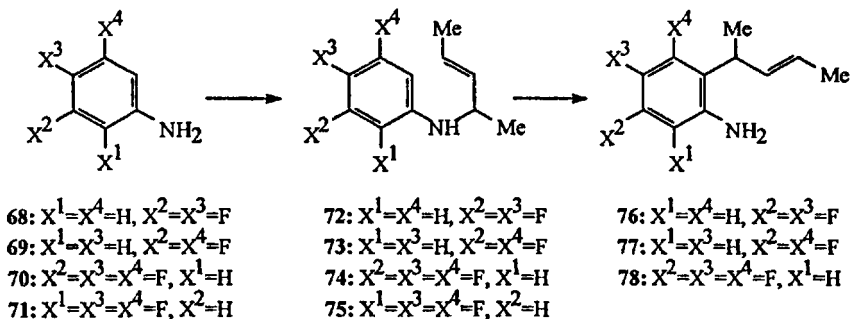
Спектрами ЯМР ¹H и ¹³C доказано, что тетрагидрохинолины 54-56 являются all-транс-соединениями (конформер D). Хинолины 51-53 отнесены к соединениям с *транс*-, *цис*-расположением заместителей и сдвигом конформационного равновесия в сторону конформера E (схема 14).

Схема 14



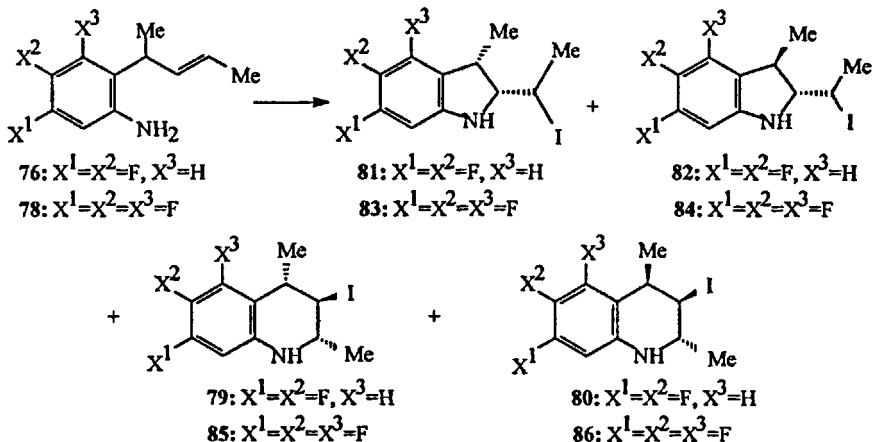
Образование относительно устойчивых индолинов наблюдается при иодциклизации фторированных в ароматическое ядро 2-(1-метилбутен-2-ил-1)анилинов. Фторанилины 68-71 при взаимодействии с хлорпентеном в триэтилаmine дают соответствующие N-алкениланилины 72-75 (схема 15). Гидрохлориды дифторпроизводных 72, 73 перегруппировываются в *орто*-продукты 76, 77 в ксилоле при 140° С, в то время как амин 74 превращается в *орто*-изомер 78 только при нагревании с ZnCb. Соединение же 75 не дает продукт перегруппировки даже при нагревании с ZnCl₂.

Схема 15



Иодциклизация алкенилдифторанилина **76** в CCl_4 дает смесь четырех продуктов, в которой преобладают хинолины **79**, **80**. При растворении реакционной смеси в MeCN происходит довольно быстрое превращение индолинов **81**, **82** в соответствующие им региоизомеры **79**, **80**. При иодциклизации амина **78** в реакционной смеси преобладает индолин **83**. Суммарное содержание индолина **84** и двух хинолинов: **85** и **86** составляет ~ 40%. При растворении этой реакционной смеси в хлороформе индолины **83**, **84** медленно превращаются в хинолины **85**, **86** (схема 16).

Схема 16



Таким образом, иодциклизация орто-циклопентениланилинов дает продукты индолинового строения, орто-циклогексениланилины в CCl_4 образуют гексагидрокарбазолы, а в MeCN - как пропанотетрагидрохинолины, так и гексагидрокарбазолы. Последние в растворах изомеризуются в тетрагидрохинолины, скорость которой зависит от природы заместителя ароматического ядра и

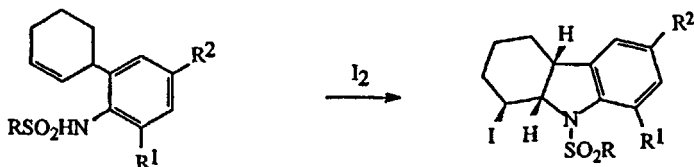
растворителя. *Орто*-пентениланилины с алкильными заместителями в ароматическом ядре в условиях йодциклизации дают только тетрагидрохинолины, наблюдаемые в процессе реакции нестабильные индолины выделить не удастся. Три атома фтора в ароматическом ядре способствует преимущественному образованию соединений индолиновой структуры.

2. Галогенициклизация *N*-ацил-2-(алк-2-енил)анилинов.

2.1. Циклизация *N*-ацил- и *N*-мезил-*орто*-(2-алкен-1-ил)анилинов под действием галогенов

Йодциклизация мезилата 87, тозилатов 26 и 88 в ацетонитриле или хлористом метиле приводит исключительно к карбазолам-89-91. Реакция *N*-мезилата 87 с I_2 в CH_3CN в присутствии $NaHCO_3$ также дает гексагидрокарбазол 89 с почти количественным выходом.

Схема 17



26: $R=p\text{-MePh}$, $R^1=Me$, $R^2=\text{пентен-2-ил-3}$

89: $R=p\text{-MePh}$, $R^1=Me$, $R^2=\text{пентен-2-ил-3}$ (95%)

87: $R=Me$, $R^1=R^2=H$

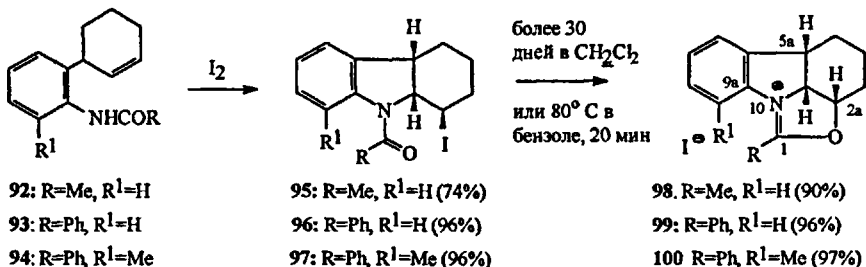
90: $R=Me$, $R^1=R^2=H$ (86%)

88: $R=p\text{-MePh}$, $R^1=Me$, $R^2=H$

91: $R=p\text{-MePh}$, $R^1=Me$, $R^2=H$ (96%)

Образующиеся из амидов 92-94 гексагидрокарбазолы 95-97 при длительном нахождении при $20^\circ C$ или при кратковременном нагревании в растворе при $80^\circ C$ перегруппировываются в тетрациклы 98-100 (схема 18).

Схема 18



92: $R=Me$, $R^1=H$

95: $R=Me$, $R^1=H$ (74%)

98: $R=Me$, $R^1=H$ (90%)

93: $R=Ph$, $R^1=H$

96: $R=Ph$, $R^1=H$ (96%)

99: $R=Ph$, $R^1=H$ (96%)

94: $R=Ph$, $R^1=Me$

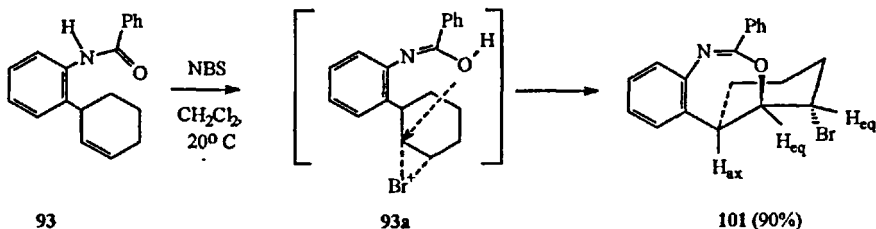
97: $R=Ph$, $R^1=Me$ (96%)

100: $R=Ph$, $R^1=Me$ (97%)

Циклизация бензамида 93 под действием NBS приводит к неожиданному гетероциклическому соединению 101 практически с количественным выходом как в присутствии так и без $NaHCO_3$ (схема 19). В данных условиях *N*-

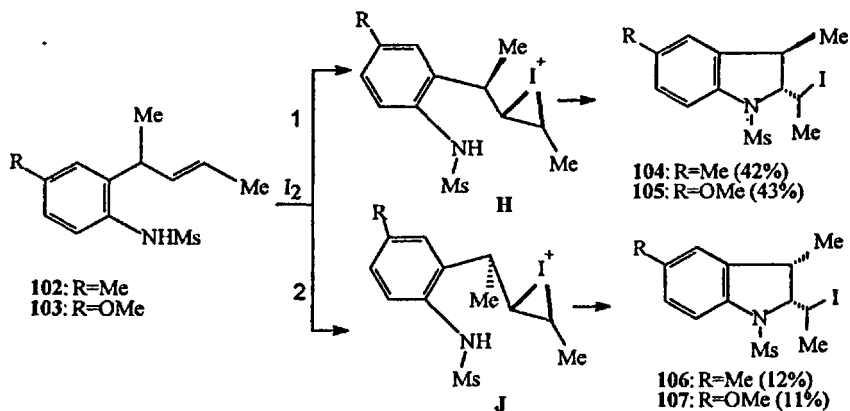
ацетильные или *N*-(*мета*-хлорбензоильные) аналоги соединения 93 образуют такие же гетероциклы бензоксазепинового ряда.

Схема 19



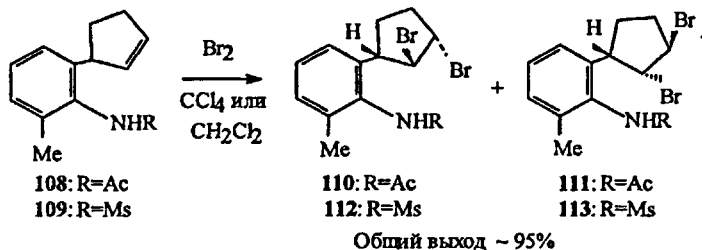
Мезилаты 102, 103 при взаимодействии с I_2 в присутствии $NaHCO_3$ дают смесь изомерных индолинов 104-107, где преобладают транс-изомеры 104,105 (схема 20).

Схема 20

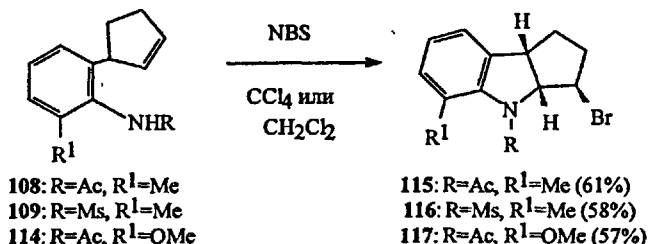


В поисках других циклизующих реагентов мы исследовали также применение для получения бензконденсированных гетероциклов молекулярного брома и *N*-бромсукцинимид.

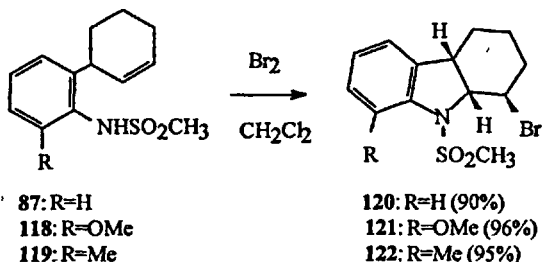
Установлено, что алкиланилины с Br_2 или NBS реагируют бурно и продукты выделить не удастся. В реакции амидов 108 и 109 с Br_2 образуются исключительно диастереомерные дибромиды HO, 111 или 112,113.



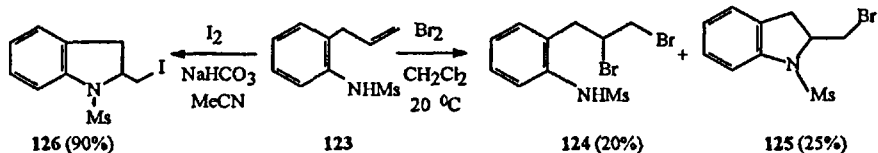
Амиды **108, 109** и **114** с NBS в хлористом метиле в качестве основных продуктов реакции выделены индолины **115-117** (схема 22).



Реакция мезилатов орто-циклогексенанилина **87**, анизидаина **118** или толуидина **119** как с Br_2 , так и с NBS дает 1-бромгексагидрокарбазолы **120-122** с высокими выходами (схема 23).



В реакции аллиланилида **123** с бромом получена смесь 2-(2,3-дибромпроп-1-ил)анилида **124** и индолина **125** (схема 24). Взаимодействие анилида **123** с трео-т-бутил-КДЧ-дибромкарбаматом в присутствии NaHCO_3 при кипении в CH_2Cl_2 в качестве основного продукта реакции также дает индолин **125**. В то же время при иодциклизации амида **123** единственным продуктом реакции является индолин **126**.

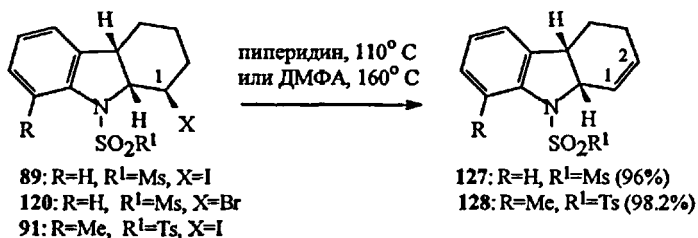


Таким образом, циклизация N-метил- или N-тозил-2-(2-циклогексен-1-ил)анилинов под действием I_2 , Br_2 и NBS приводит к 1-галоген-1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазолам. При взаимодействии N-бензоил- или N-ацетил-2-(2-циклогексен-1-ил)анилина с I_2 первоначально образуется 1-иод-1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазол, который в растворе изомеризуется в иодид оксаолокарбазолия. Реакция N-бензоил- или N-ацетил-2-(2-циклогексен-1-ил)анилина с NBS дает продукт бензоксазепинового строения. Взаимодействие N-метил- или N-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов с Br_2 приводит к дибромидам, а в реакции с NBS получены 3-бром-1,2,3,3a,4,8b-гексагидро-циклопент[б]индолы. Циклизация N-метил-2-(1-метил-2-бутен-1-ил)анилинов под действием иода дает смесь *цис*- и *транс*-изомеров 3-метил-2-(1-иодэтил)индолина.

2.2. Дегидрогалогенирование продуктов галогенциклизации 2-(циклоалк-2-енил)анилинов

При нагревании с аминами 1-галогенгексагидрокарбазол или 3-иодциклопентиндол образуют 3,4,4a,9a-тетрагидрокарбазол или 1,3a,4,8b-тетрагидроциклопент[б]индол.

Схема 25



Дегидрогалогенирование гексагидрокарбазолов 89, 91 или 120 в пиперидине при 110° С или в ДМФА при 160° приводит исключительно к 3,4,4a,9a-тетрагидрокарбазолам 127, 128 с высокими выходами (схема 25).

Циклопент[б]индолы 129-131' были получены из 3-иодиндолинов 132-134. Последние синтезировали из сульфониламидов 135-137. Дегидроиодирование мезилата 132 в соединении 129 удается осуществить только при 12 часовом нагревании в ДМФА при 180-200° С (схема 26). Индолины 133, 134 обра-

зуют соответствующие гетероциклы **130,131** уже при нагревании в пиперидине при 110°C в течение 3 ч.

Схема 26

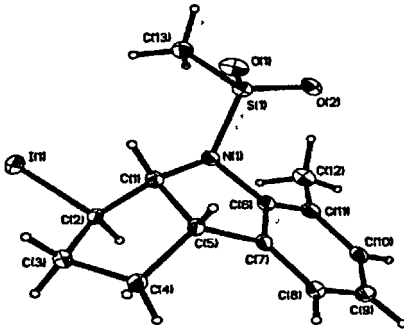
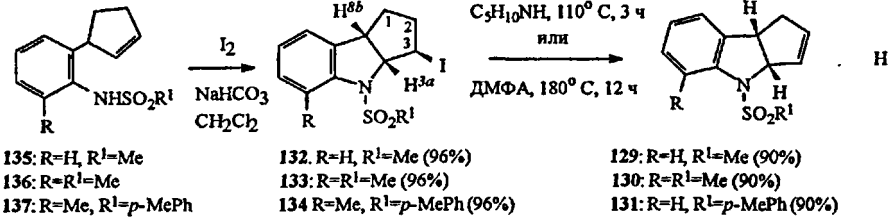


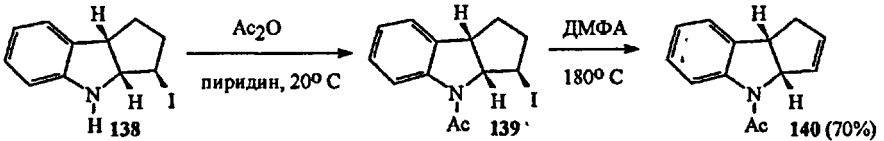
Рис. 1. Общий вид молекулы индолина **133**

Рентгеноструктурный анализ кристалла индолина **133** подтвердил структуру этого соединения (рис. 1).

Методами спектроскопии ЯМР ^1H было установлено значительное влияние природы *орто*-заместителя на конформационное состояние индолов **132-135**. Конформационное равновесие в индолах **133** и **135** существенно отличается от конформации индолина **132**.

Полученный из индолина **138** N-ацетильное производное **139** при нагревании в ДМФА при 180°C приводит к тетрагидроциклопент[В]индолу **140** с более легко удаляемой ацетильной группой (схема 27).

Схема 27

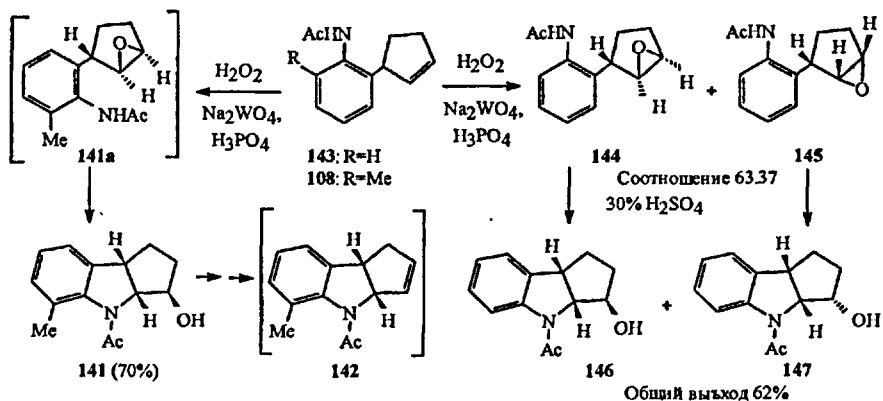


С целью изучения влияния природы и ориентации уходящей группы в 3-замещенных циклопент[В]индолах на элиминирование мы получили 3-гидроксициклопент[В]индол **141** окислением анилада **108** H_2O_2 в присутствии $\text{Na}_2\text{WO}_4 / \text{H}_3\text{PO}_4$ в уксусной кислоте. Образование единственного продукта циклизации объясняется наличием *орто*-метильной группы. Экранирование

уменьшает число вероятных направлений атаки олефиновой С=C-связи объемной частицей вольфраматного реагента. В результате которого эпоксицирование идет только в направлении соединения **141a** с транс-расположением протонов H^1 и H^2 . При внутримолекулярной циклизации этого интермедиата образуется индолин **141**. Попытки получения из индолина **141** О-тозильного или 3-бромпроизводных с целью превращения последних в дидегидропроизводное **142** оказались безуспешными.

Окисление соединения **143** H_2O_2 в присутствии Na_2WO_4 / H_3PO_4 в уксусной кислоте приводит к диастереомерным эпоксидам **144**, **145** (схема 28). Преобладание эпоксида **144** в смеси объясняется более свободным доступом атакующей частицы к двойной связи циклопентена в транс-направлении к арильному заместителю. Смесь эпокисей **144**, **145** при обработке разбавленной H_2SO_4 дает два совместно кристаллизующихся индолина **146**, **147**.

Схема 28



Таким образом, N-метил-, N-тозил-, 1-галоген-, 1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазол или 3-иод-, 1,2,3,4a,8b-гексагидроциклопент[б]индол при нагревании в пиперидине или ДМФА приводит к продукту дегидрогалогенирования. Наличие метильной группы в орто-положении циклопентиндола способствует снижению температуры и уменьшению времени реакции дегидрогалогенирования. Окисление N-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия и фосфорной кислоты в зависимости от природы орто-заместителя приводит к эпоксидам или 3-гидрокси 1 Д,3,4a,8b-гексагидроциклопент[б]индолу.

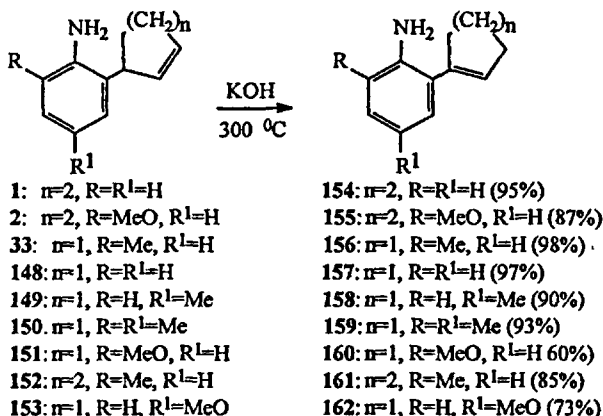
3. Синтез гетероциклов из орто-(алк-1-енил)анилинов

3.1. Получение орто-(алк-1-енил)анилинов

Нами предложен удобный метод превращения 2-алкениланилинов в 2-виниланилины, что существенно расширяет возможности синтетического при-

ложения соединений этого ряда. Изомеризация циклоалкениланилинов 9, 10, 33 и 148-153 протекает под действием КОН при 300° С с образованием аминов 154-162 (схема 29) с высокими выходами.

Схема 29



Амины 48, 163-166 в этих условиях образуют смесь *Z*- и *E*-изомеров анилинов 167-176 (схема 30) (табл. 1).

Схема 30

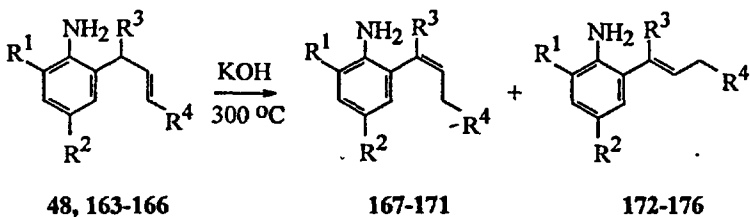


Таблица 1

Выходы продуктов изомеризации 167-176.

Исходный амин	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукты (выход в %)
48	H	Me	Me	Me	167 (35%), 172 (55%)
163	H	H	Me	Me	170(—), 175 (74%)
164	Me	H	Me	Me	168 (33%), 173 (55%)
165	Me	Me	Me	Me	169 (—), 174 (48%)
166	Me	H	H	H	171 (17%), 176 (80%)

3.2. Синтез новых 2-алкил-, 2-арил-, 2-амино-3,1-бензоксазинов и 3Д-бензоксазин-2-онов из орто-(алк-1-енил)анилинов

Некоторые 3,1-бензоксазины проявляют высокую биологическую активность как стимуляторы сердечной деятельности, противовоспалительные пре-

параты, ингибиторы химазы или ВИЧ-1, а также показали эффективность при испытаниях на ростстимулирующую активность. С целью разработки новых методов синтеза соединений этого ряда мы изучали гетероциклизацию 2-(алк-1-енил)анилидов под действием HCl, Br₂ и H₂O₂. Установлено, что в этих реакциях образуются 3,1-бензоксазины с высокими выходами. Так, нами впервые показано, что реакция амидов 177-183 с HCl ведет к гидрохлоридам новых 3,1-бензоксазинов 184-190, обработка которых Na₂CO₃ дает их основные формы 191-197 (схема 31) (табл. 2).

Схема 31

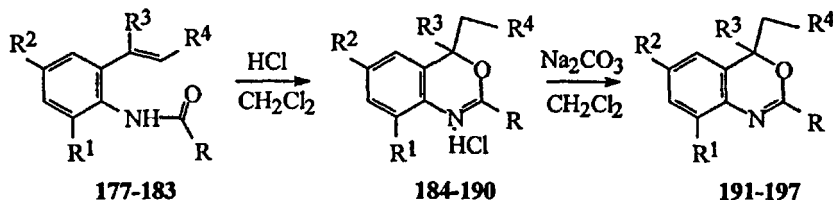


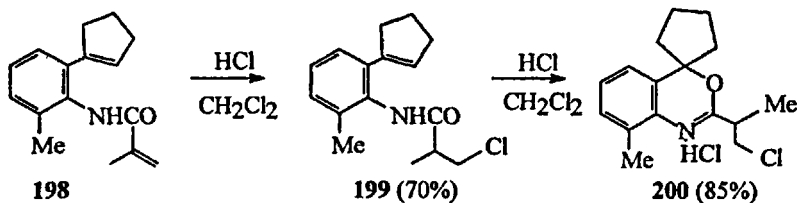
Таблица 2

Выход продуктов циклизации амидов 177-183

Исходный амид	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Гидрохлорид бензоксазина	Бензоксазин (основная форма)
177	Me	Me	H	(CH ₂) ₃		184 (94%)	191 (94%)
178	NH ₂	Me	H	(CH ₂) ₃		185 (99%)	192 (97%)
179	Bu	H	Me	Me Et		186 (93%)	193 (97%)
180	Ph	Me	H	(CH ₂) ₃		187 (56%)	194 (96%)
181	CH ₂ Cl	Me	H	(CH ₂) ₃		188 (97%)	195 (92%)
182	Me	H	H	(CH ₂) ₄		189 (94%)	196 (81%)
183	H	H	H	(CH ₂) ₄		190 (94%)	197 (93%)

В случае амида 198 обнаружено первоначальное образование анилида 199, дальнейшая обработка HCl приводит к гидрохлориду бензоксазина 200 (схема 32).

Схема 32



Взаимодействие анилидов **177,182,201** и мочежин **178,202** с Br_2 дает гидробромиды 3,1-бензоксазинов **203-207**, обработкой которых щелочным реагентом получены основания **208-212** (схема 33) (таблица 3).

Схема 33

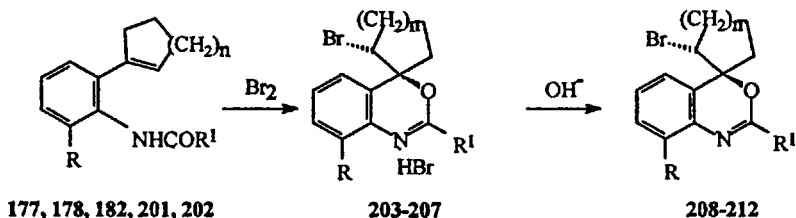


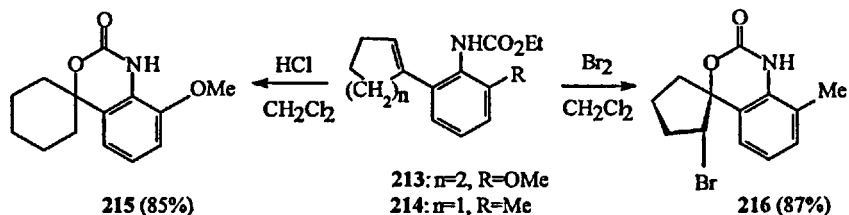
Таблица 3

Выходы продуктов циклизации амидов **177, 178, 182, 201** и **202**

Исходный амид	n	R'	R ¹	Гидробромид бензоксазина	Бензоксазин (основная форма)
177	1	Me	Me	203 (95%)	208 (96%)
182	2	H	Me	204 (94%)	209 (95%)
201	2	OMe	Me	205 (86%)	210 (90%)
178	1	Me	NH ₂	206 (84%)	211 (91%)
202	1	Me	NHMe	207 (80%)	212 (93%)

При взаимодействии карбаматов **213, 214** с HCl или Br_2 происходит отщепление Et-группы с образованием бензоксазин-2-онов **215** или **216** (схема 34).

Схема 34

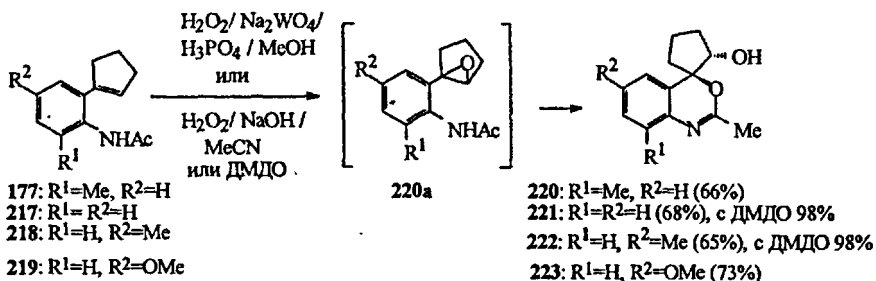


33. Перекись водорода и диметилдиоксيران - как новые реагенты для получения 3,1-бензоксазинов

Основными способами получения 3,1-бензоксазинов являются реакции производных ортоаминобензильного спирта или ортоаминобензилгалогенидов с ангидридами карбоновых кислот. Публикаций, посвященных применению пероксида водорода или диметилдиоксирана для синтеза бензоксазинов из орто-виниланилидов практически нет. С целью получения новых гидроксилзамещенных производных бензоксазинов мы исследуем

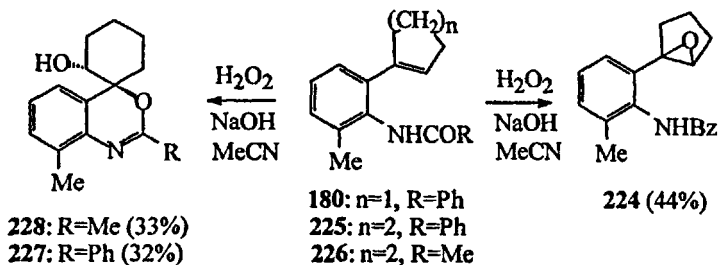
довали гетероциклизацию 2-виниланилидов под действием перекиси водорода в различных условиях. Установлено, что анилиды 177, 217-219 реагируют с H_2O_2 в MeCN в присутствии NaOH давая 3,1-бензоксазины 220-223. Бензоксазины 221-223 образуются также при взаимодействии анилидов 217-219 с 50%-ным H_2O_2 в MeOH в присутствии Na_2WO_4 / H_3PO_4 . Вероятно, бензоксазины образуются в результате последующей циклизации соединений эпоксидного типа 220a. При применении эпоксилирующего реагента диметилдиоксирана присутствие в реакционной смеси эпоксидов не обнаружено. В этом случае получены также бензоксазины 221 и 222 практически с количественными выходами (схема 35).

Схема 35



При окислении анилида 180 H_2O_2 в присутствии NaOH образуется единственный выделенный в данных реакциях окисления циклоалкиланилидов эпоксид 224, тогда как анилиды 225 и 226 в этих условиях дают бензоксазины 227 и 228 (схема 36).

Схема 36



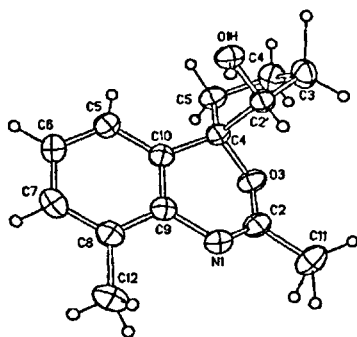


Рис. 2. Общий вид молекулы бензоксазина 220 в кристалле.

Рентгеноструктурным анализом соединения 220 установлено *транс*-расположении OH-группы и кислорода O³ оксазинового цикла (рис. 2).

Структура продуктов циклизации *N*-этоксикарбонил-2-(циклопентен-1-ил)анилинов зависит от природы *орто*-метального заместителя ароматического кольца и условий реакции. Установлено, что реакция карбаматов 214, 229» 232 с H₂O₂/Na₂WO₄/H₃PO₄ дает исключительно бензоксазины 233-237. При окислении амидов 214 и 231 в присутствии NaOH получены 3,1-бензоксазины 238 и 239 (схема 37).

Схема 37

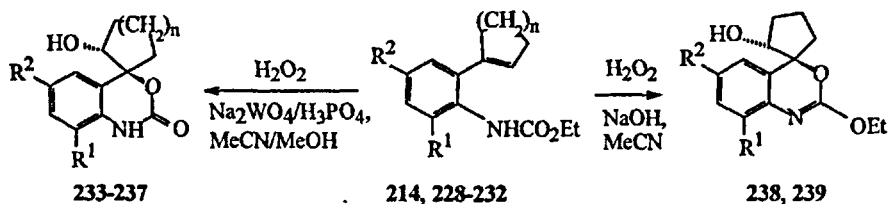


Таблица 4

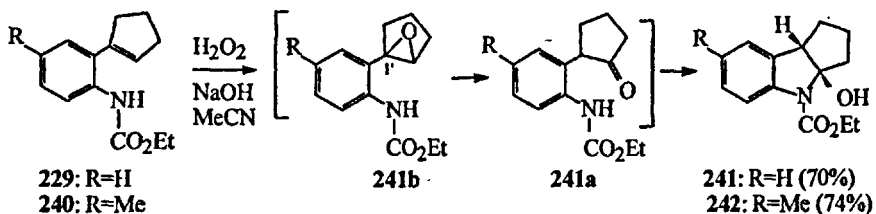
Выход продуктов окисления амидов 214, 228-232 пероксидом водорода

Амид	n	R ¹	R ²	Окислительная система	Продукт реакции (выход, %)
214	1	Me	H	H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄ , MeCN, MeOH	233 (75%)
229	1	H	H	H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄ , MeCN, MeOH	234 (75%)
230	1	H	OMe	H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄ , MeCN, MeOH	235 (69%)
231	1	OMe	H	H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄ , MeCN, MeOH	236 (78%)
232	2	H	H	H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄ , MeCN, MeOH	237 (41%)
214	1	Me	H	H ₂ O ₂ , NaOH, MeCN	238 (63%)
231	1	OMe	H	H ₂ O ₂ , NaOH, MeCN	239 (60%)

В то же время, анилиды 229 и 240 при взаимодействии с H₂O₂ в присутствии NaOH окисляются в индолины 241, 242 (схема 38). Индолины 241 и 242

являются результатом последующей внутримолекулярной циклизации кетонов **241a**.

Схема 38



Образование гетероциклов бензоксазинового или индолинового строения из одного и того же исходного соединения при обработке системами, являющимися эпоксилирующими, объясняется разными уровнями кислотности среды. Известно, что карбаматная группа является амбидентным нуклеофилом и при внутримолекулярных циклизациях в нейтральных растворах реакция идет по кислороду, в основных же условиях в качестве нуклеофила выступает атом азота. При использовании пероксида водорода в системе вольфрамата натрия и фосфорной кислоты pH среды близок к нейтральному, и, поэтому в результате циклизации эпоксидной функции по кислороду карбаматного фрагмента образуется бензоксазин.

В случае окисления в MeCN в присутствии щелочи соотношение нуклеофильностей атомов O и N меняется в пользу последнего, в то же время непосредственная атака атома азота на атом C' эпоксида, как в случае амидов 214, 231, так и 229, 240 невозможна (при этом должен был бы образоваться четырехчленный цикл). В амидах 214, 231 орто-метильный заместитель отталкивает этоксикарбонильную группу в сторону циклопентана, создавая тем самым стерическое препятствие для образования индолинового цикла и реакция приводит к бензоксазину 238, 239. В случае амидов 229, 240 такого препятствия нет и в реакции образуются индолин 241, 242.

3.4. Синтез бензоксазинов из N-ацетил-, N-аминокарбонил- или N-этоксикарбонильных производных пентениланилинов

Ациклические анилиды 243-246 с орто-пентенильным заместителем в реакции с Br₂ как и циклические аналоги дают 3,1-бензоксазины. При этом *цис*- или *транс*-изомеры из-за различия в геометрии двойной связи образуют диастереомеры бензоксазинов. Так, в реакции амидов 243, 244 или арilmочевин 245, 246 с Br₂ в ССЦ получены гидробромиды диастереомерных бензоксазинов 247-250, обработка их Na₂CO₃ приводит к соответствующим 3,1-бензоксазинам 251-254. В реакции уретанов 255 или 256 с Br₂ получены бензоксазины 257, 258 (схемы 39, 40).

Схема 39

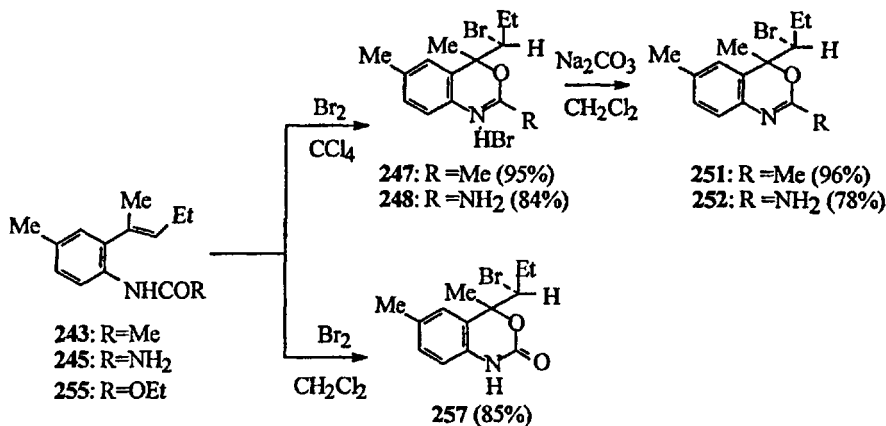
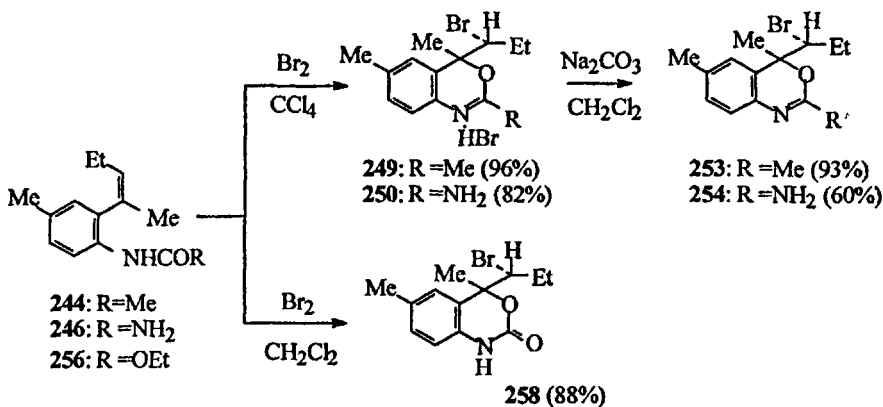


Схема 40



В то же время на примере взаимодействия *M*-этоксикарбонил-(*E*)-259 и (*Z*)-2-(пропен-1-ил)анилинов 260 с Br_2 показано, что в отсутствии аметильного радикала реакция протекает не селективно. В данном случае одновременно образуются дибромиды и бензоксазины с различной стереоселективностью. Так, в реакции транс-амида 259 с Br_2 наряду с эритро-дибромидом 261 и эрширо-3,1-бензоксазин-2-оном 262 получен также бензоксазинон 263. Соотношение 261:262:263 составляет $\approx 12:4:1$ при общем выходе $\approx 90\%$ (схема 41). Тогда как соединение *цис*-260 дает *трео*-1,2-дибромид 264 и *трео*-3,1-бензоксазин 263 в соотношении 1:2, с общим выходом 90% (схема 42).

Уретаны 259 и 260 в реакции с NBS в CHCl_3 дают 2-этокси-3,1-бензоксазины. В случае *i*/ус-амида 260 наблюдается стерео-селективное протекание реакции, где получен *трео*-изомер 265 (схема 42). В аналогичных условиях из *транс*-амида 259 образуется смесь *трео*- и *эритро*-изомеров 265 и 266 (схема 41).

Схема 41

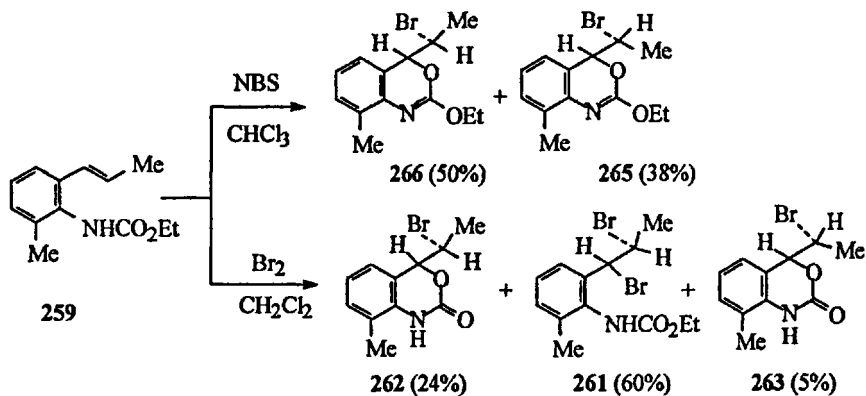
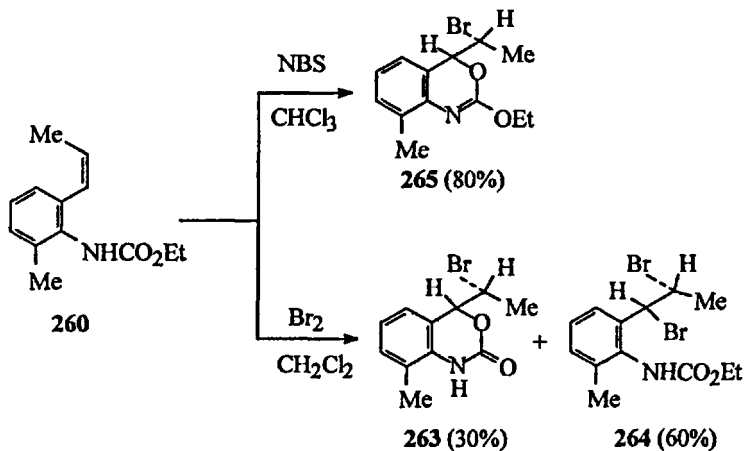


Схема 42

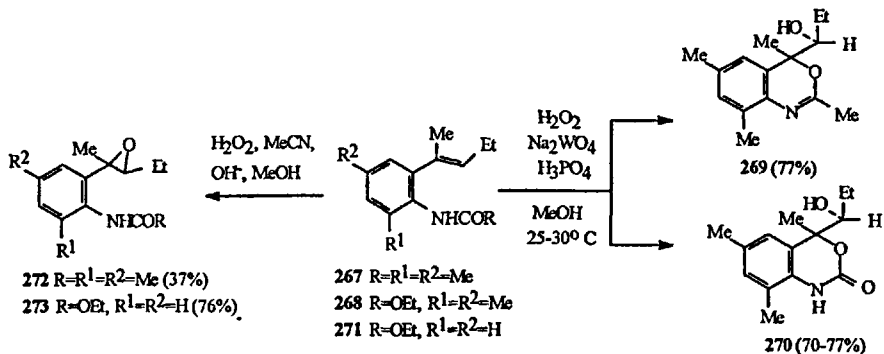


3.5. Окисление N-ацетил- и ГЧ-этоксикарбонил-2-пентениланилинов

При взаимодействии с H_2O_2 нециклические алкениланилиды в зависимости от условий и природы заместителей ароматического кольца и атома азота приводят к бензоксазинам или эпоксидам. Амиды 267 и 268 при взаимодействии

вии с H_2O_2 в MeOH в присутствии Na_2WO_4 и H_3PO_4 дают бензоксазины 269 и 270. В то же время при взаимодействии с H_2O_2 в присутствии NaOH из амидов 267 и 271 образуются эпоксиده 272 или 273 (схема 43).

Схема 43



Таким образом, разработан удобный метод получения новых производных 3,1-бензоксазинов. Установлено, что при наличии в α -положении винильного звена металлической группы или когда алкенильный фрагмент имеет циклическое строение при взаимодействии с H_2O_2 образуются исключительно 3,1-бензоксазины. В случае отсутствия α -заместителя реакция идет с образованием продуктов бензоксазиновой структуры и бромирования двойной связи. Показана зависимость строения продуктов реакции 2-виниланилидов с H_2O_2 от природы о/нпо-заместителя ароматического кольца, атома азота и условий окисления.

3.6. Синтез новых хиназолинов и индолинов из орто-виниланилинов

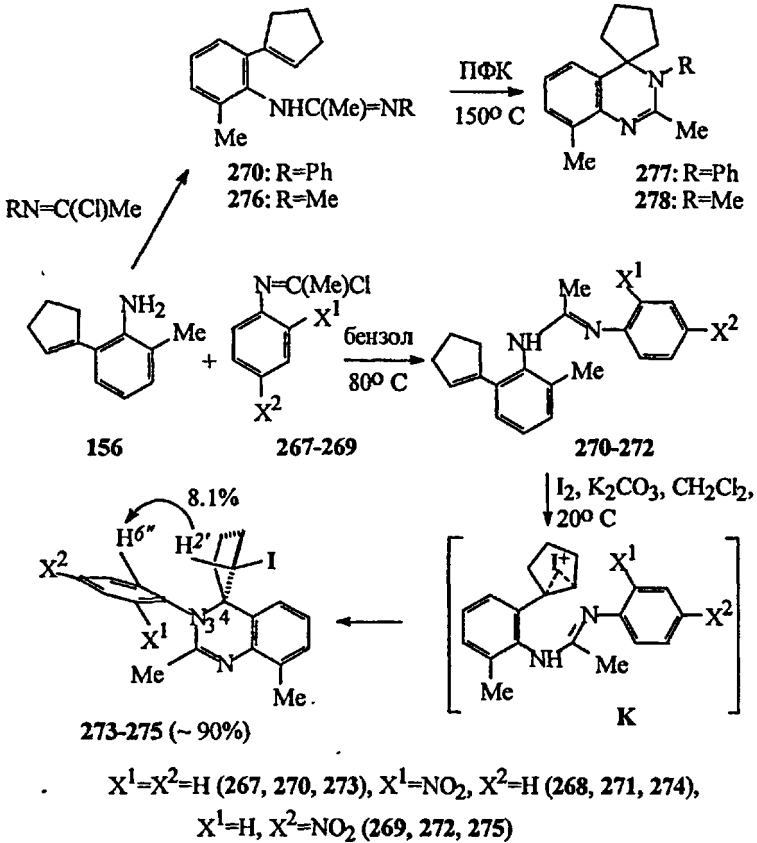
Одним из интенсивно развивающихся областей химии гетероциклических соединений является синтез и испытание на биологическую активность производных 3,4-дигидро-1,3-хиназолинов, что объясняется широким спектром биологического действия этих соединений. С целью получения хиназолинов нами впервые синтезированы амидины из алкениланилинов и изучена их циклизация.

Конденсацией амина 156 с N-фенил- (267) или N-нитрофенилимино-1-хлорэтанами (268,269) в бензоле были получены амидины 270-272 с высокими выходами. Взаимодействие их с молекулярным йодом в CH_2Cl_2 в присутствии K_2CO_3 приводит к соответствующим хиназолинам 273-275.

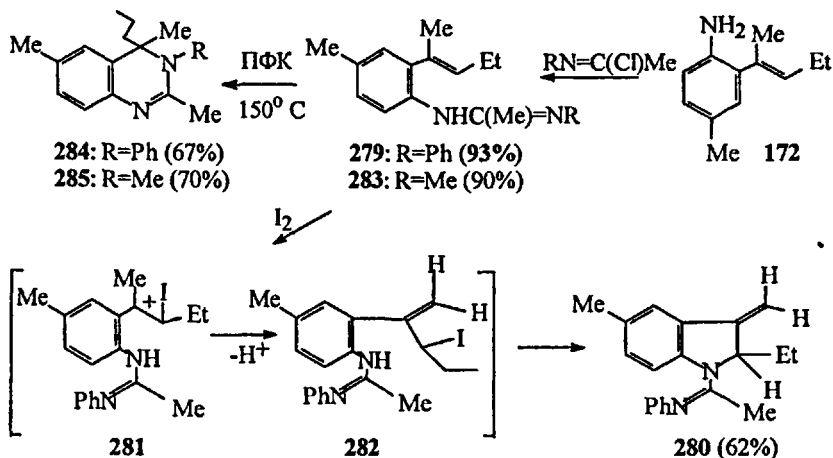
ЯМР-эксперимент с применением эффекта Оверхаузера в хиназолине 274 позволило нам установить транс-расположение атомов йода и азота N-3 и на основании этого предположить протекание реакции через стадию образования и одониевого комплекса К.

Кислотнокатализируемая термическая циклизация амидина 270 или 276 в полифосфорной кислоте (ПФК) приводит к хиназолинам 277 или 278 (схема 44).

Схема 44



В реакции амидина 279 с I_2 в присутствии K_2CO_3 неожиданно получен индолин 280 (схема 45). Нагревание амидина 279 или 283 в ПФК при 150°C дает хиназолин 284 или 285.

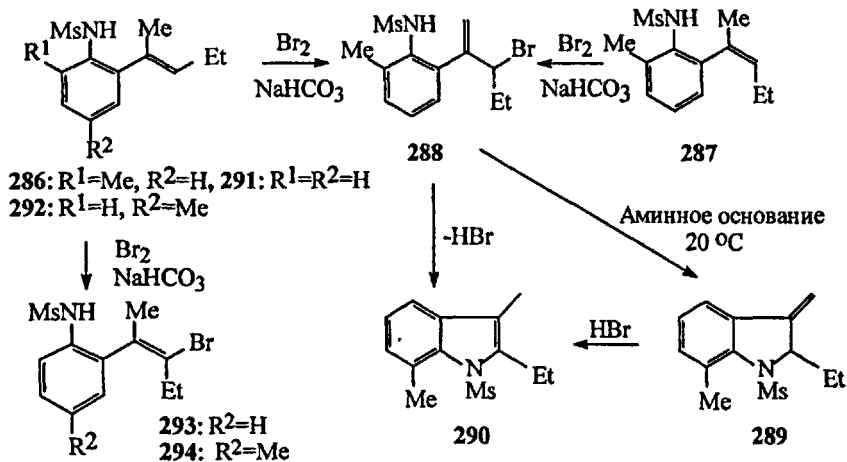


Таким образом, строение продуктов иодциклизации M -[2-(алкен-1-ил)фенил]амидинов зависит от структуры алкенильного звена. Циклизация под действием полифосфорной кислоты приводит к 1,3-хиназолинам.

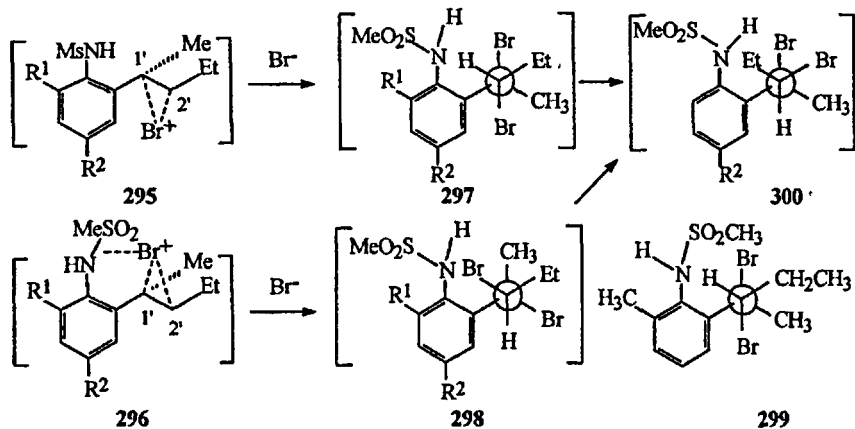
3.7. Синтез гетероциклов из продуктов реакции 1 β -мезил-2-(алк-1-енил)анилинов с галогенами

Производные 3-метилениндола являются синтонами в синтезе спиросочлененных и некоторых других биологически активных веществ. В то же время эти соединения быстро могут изомеризоваться в индол при их получении. В методах, где удается избежать изомеризацию, выходы целевого продукта не высокие, применяются соли "тяжелых" металлов или реагенты, образующие высокотоксичные трудно отделяемые побочные вещества. Поэтому работы, направленные на разработку высокоэффективных методов синтеза производных 3-метилениндола в настоящее время имеют свою актуальность.

В предыдущих главах показано, что наличие N -ацетильных групп в реакциях с галогенами приводит к циклизации виниланилинов в бензоксазины. Поэтому для выхода к промежуточным веществам в синтезе индолов мы использовали метансульфонильную защиту. Установлено, что мезилаты 286 и 287 в реакции с Br_2 образуют относительно стабильный аллильный галогенид 288. В присутствии Et_2NH или NH_3 бромид 288 легко дает индолин 289 с экзо-метиленовой группой. В отсутствие же аминов соединение 288 самопроизвольно медленно циклизуется в индол 290 с количественным выходом. Обработка соединения 289 раствором HBr также приводит к индолу 290. В отличие от толуидинов 286 и 287 в реакции метансульфониланилинов 291 или 292 с Br_2 получены только винильные бромиды 293 или 294 (схема 46).



Такому различию в поведении мало отличающихся по структуре алкениланилидов 286, 287, 291 и 292 при взаимодействии с одним и тем же реагентом в одинаковых условиях можно, вероятно, дать следующее объяснение-

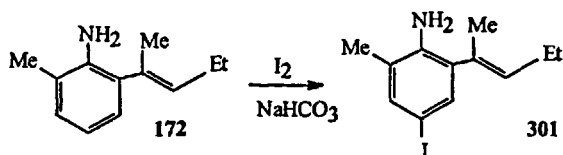


Первоначально образующиеся координируемый или не координируемый сульфамидной группой π -комплекс 295 или 296 в результате отроис-атаки анионом Br⁻ дают транс-дибромиды 297 или 298. В случае орто-толуидинов 286 или 287, вероятно, из-за стерических причин переход дибромиды 299 в конформационное состояние аналогичное 300, наиболее предпочтительное для

элиминирования с отрывом протона $H^{2'}$ и брома $Br^{1'}$ затруднен. Поэтому элиминирование идет в сторону образования терминального алкена 288. Когда отсутствует *орто*-метильный заместитель стерических затруднений для свободного вращения вокруг связи $C^{1'}-C^{2'}$ нет и поэтому дибромид 297 или 298 приобретает конформацию 300 в которой происходит *транс*-элиминирование протона $H^{2'}$ и галогена $Br^{1'}$, приводя в случае амидов 291 и 292 к винильным бромидам 293 и 294 (схема 47).

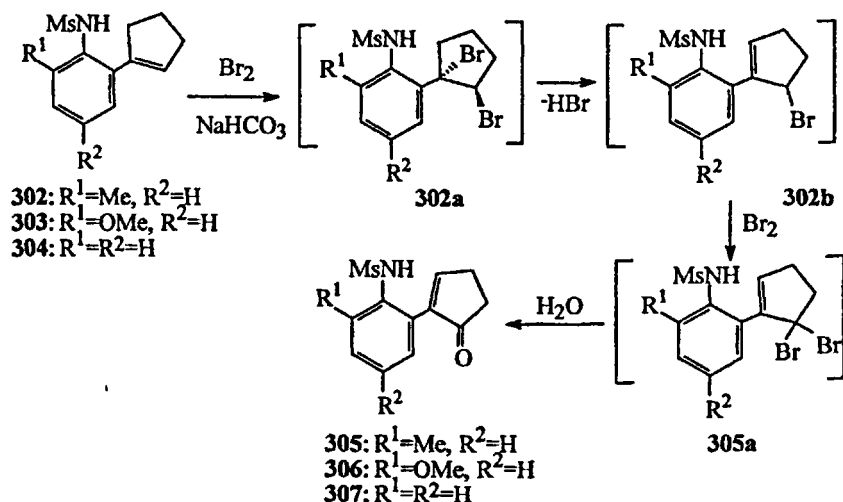
Реакция амина 172 с Br_2 приводит к осмолению. Взаимодействие винила-нилина 172 с I_2 в присутствии $NaHCO_3$ дает яля-иодпроизводное 301 (схема 48).

Схема 48



В реакции *М*-мезил-2-(циклопентен-1-ил)анилинов 302-304 с Br_2 в присутствии $NaHCO_3$ в качестве основного продукта неожиданно получены сопряженные кетоны 305-307 (схема 49).

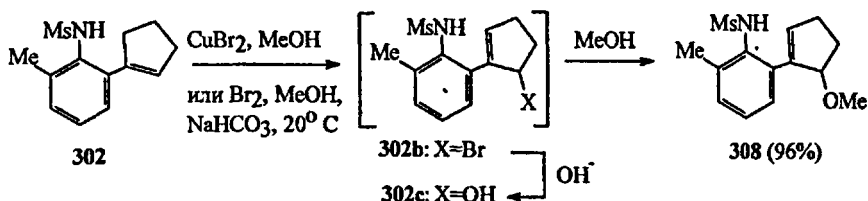
Схема 49



Одним из вероятных направлений образования кетонов 305-307 является дальнейшее превращение алильного бромида 302b. Нами установлено, что взаимодействие соединения 302 как с молекулярным бромом в присутствии

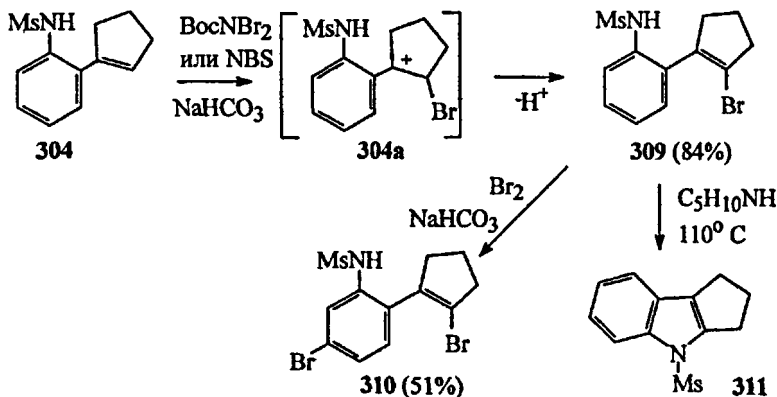
NaHCCb, так и с дибромидом меди в метаноле ведет к метиловому эфиру 308. Из литературных данных известно, что реакция циклопентадиена с CuBr_2 идет через стадию образования аллильного бромида, аналогичного циклопентенил-бромиду 302b. Образующийся при взаимодействии амида 302 с различными реагентами один и тот же эфир 308 может быть продуктом замещения галогена на метоксильную группу в бромиде 302b. В отсутствие метанола галоген может заместиться на гидроксильную группу с образованием спирта 302c. Как известно из литературы, циклические спирты в реакции с молекулярным бромом окисляются в кетоны с высокими выходами. Поэтому кетоны 305-307 могут быть продуктом дальнейшего окисления соответствующего спирта.

Схема 50



В реакции амида 304 с NBS образуется винильный бромид 309, взаимодействие которого с Br_2 приводит к дибромиду 310. Последний легко образуется также в реакции 1 моля сульфониамида 304 и 1 моля трет-бутил-N,N-дибромкарбамата (BBC). При уменьшении количества BBC в два раза, основным продуктом реакции является монобромид 309. Мезилат 302, имеющий ортометильный заместитель в реакции с NBS ведет себя аналогично соединению 304.

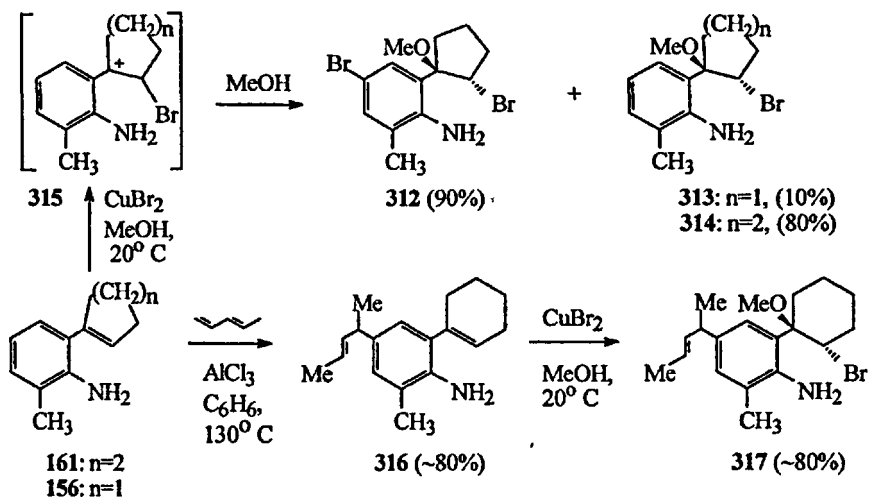
Схема 51



Реакция сульфонамида **304** с NBS или BSC в присутствии NaHCCb также приводит к бромиду **309**. Последний при кипячении с пиперидином дает индол **311**.

В отсутствие мезильной группы циклоалкениланилины в реакции с дибромидом меди (II) в метаноле образуют галогенэфиры (схема 52). Взаимодействие соединения **156** с 2 эквивалентами $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}_2$ в метаноле дает дибромид **312** и монобромид **313**. При взаимодействии циклогексенильного гомолога **161** с дибромидом меди образуется галогенэфир **314** с высоким выходом. Образование этих соединений как видно из их структуры, происходит в результате последующей атаки метоксильной группы по углеродному атому С-1' циклоалкильного фрагмента в карбокатионе **315**. Поскольку в обоих случаях циклизации в результате внутримолекулярной конденсации нет, вероятно, метоксигруппа и атом брома в галогенэфирах имеют транс-расположение. В этих условиях из амина **316** получено только соединение **317**. Исходный диалкениланилин **316** синтезировали алкенилированием амина **161** пипериленом в присутствии хлористого алюминия с выходом около 80%.

Схема 52

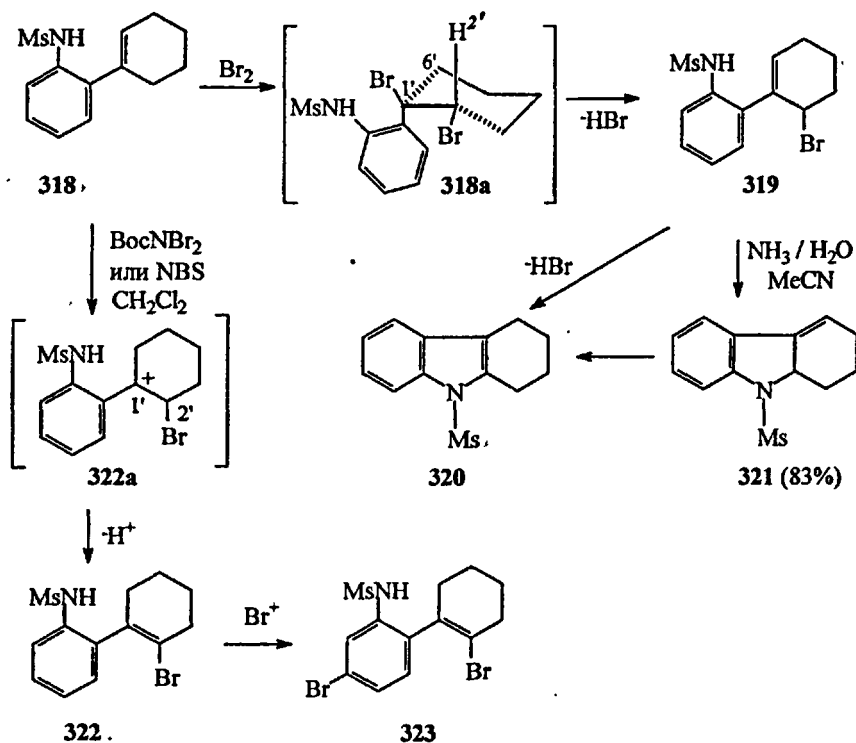


3.7.1. Новый способ получения 1,2,3,9a-тетрагидрокарбазола

Нами обнаружено, что в реакции сульфонамида **318** с Br_2 с высоким выходом образуется аллильный галогенид **319** (схема 53), который без растворителя в течение ~5 дней самопроизвольно превращается в 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол **320** практически с количественным выходом. При действии на бромид **319** водного аммиака происходит циклизация в 1,2,3,9a-

тетрагидрокарбазол 321.

Схема 53



Реакция мезилата 318 с NBS дает винильный бромид 322 с хорошим выходом. Последний получен также в смеси с дибромидом 323 в реакции вещества 318 с трет-бутил-N,N-дибромкарбаматом (BBC).

Образование продуктов аллильного и винильного бромирования обусловлено разными механизмами реакций амида 318 с Br_2 и NBS. При взаимодействии амида 318 с Br_2 реакция приводит к дибромиду 318a с транс-ориентацией атомов галогена. Дибромид 318a неустойчив и подвергается элиминированию. При этом отщепление атома брома от углеродного атома C-1' и протона H-6' приводит к аллильному бромиду 319.

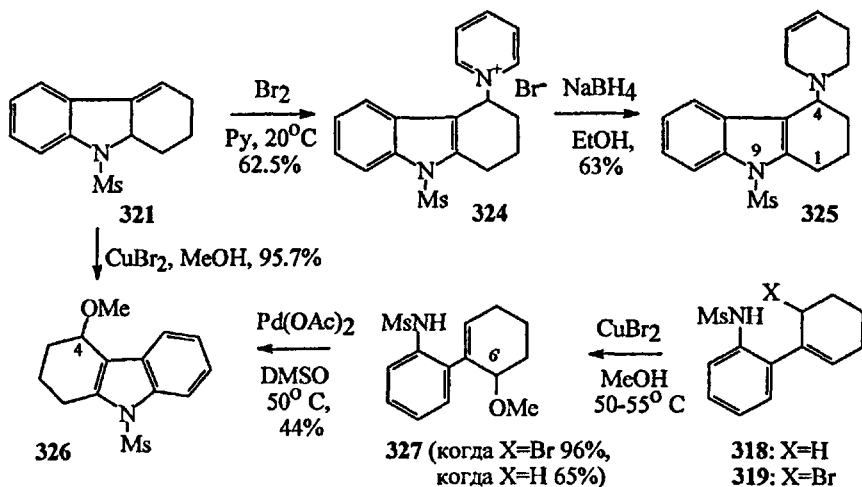
В случае взаимодействия амида 318 с NBS или BBC аниона Br^- в реакционной среде нет и карбокатион 322a стабилизируется выбросом протона H-2' и образуется винильный бромид 322 (схема 53).

С целью синтеза 4-замещенного карбазола мы исследовали превращения гетероцикла 321. В реакции гетероцикла 321 с Br^- в присутствии пиридина об-

разуется исключительно четвертичная соль **324**, обработка которой боргидридом натрия в этаноле дает соединение **325** (схема 54).

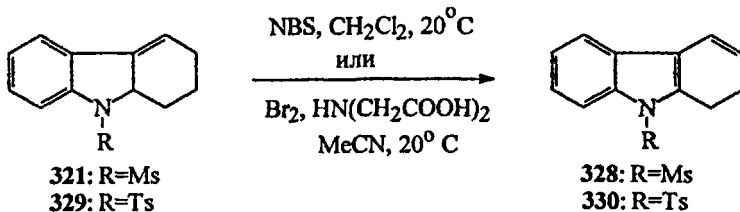
При взаимодействии гетероцикла **321** с CuBr_2 в MeOH образуется соединение **326**, который может быть получен и другим способом. В реакции амида **318** или аллильного бромида **319** с CuBr_2 в MeOH образуется эфир **327**, циклизация которого действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ приводит к гетероциклу **326**.

Схема 54



В качестве основного продукта реакции бромирования амида **321** в присутствии иминодиуксусной кислоты $\text{HN}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ был выделен малоустойчивый дигидрокарбазол **328** (схема 55), который претерпевает дальнейшие превращения даже при обработке реакционной смеси водой. Из тозилата **329** в реакции с Br_2 в тех же условиях получен стабильный дигидрокарбазол **330**.

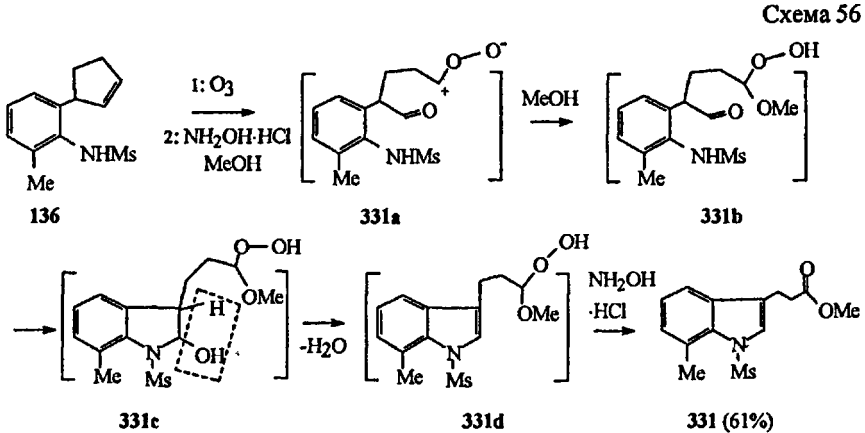
Схема 55



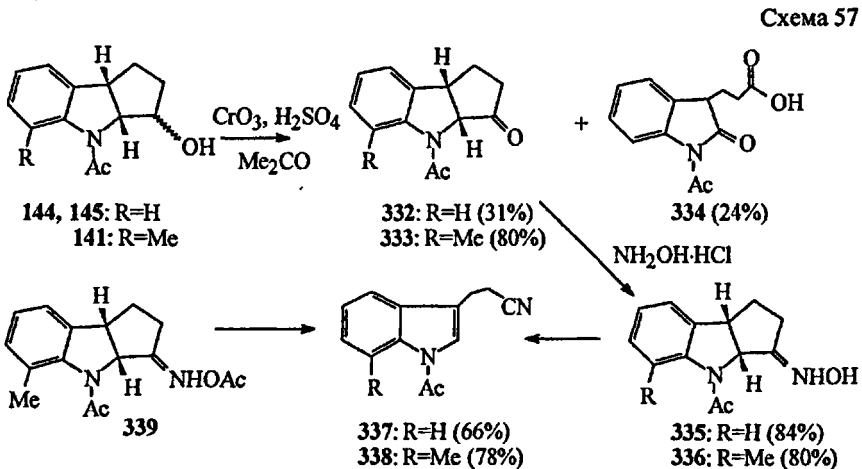
Таким образом, при бромировании N-мезил (или тозил)-2-(алк-1-енил)- и 2-(циклоалк-1-енил)анилинов в зависимости от структурных факторов образуются продукты аллильного, винильного бромирования или окисления в кетон.

4. Синтез производных индолилпропановой кислоты и синтонов для получения хинолонов

Известно, что индолилкарбоновые кислоты служат ключевыми соединениями в синтезе биологически активных веществ. Нами предложены новые способы синтеза производных индолилпропановой кислоты исходя из циклопентениланилинов. Так, озонирование амида 136 с последующей обработкой $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в MeOH приводит к метиловому эфиру 3-индолилпропановой кислоты 331. Образование этого эфира, вероятно, происходит при последующей трансформации цвиттер-иона 331a (схема 56).



Для синтеза нитрила индолилпропановой кислоты использовали кетоны 332, 333.

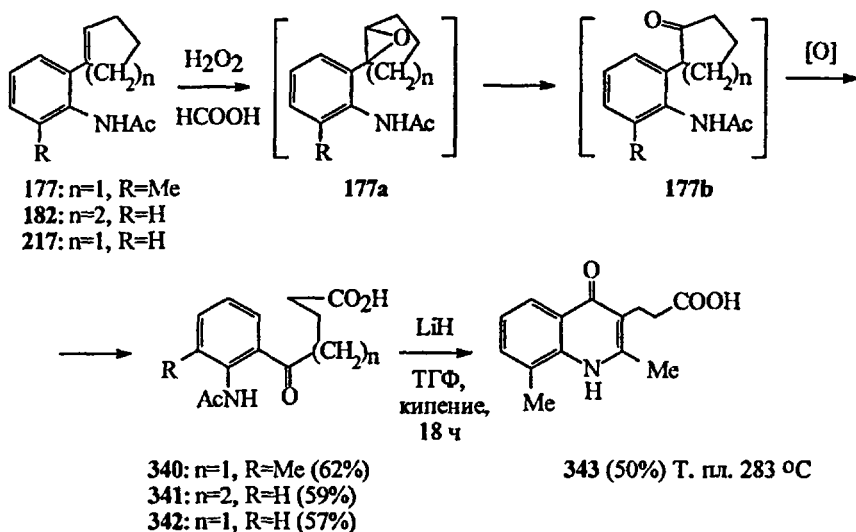


Окисление смеси индолинов **144,145** хромовой кислотой в ацетоне дает кетон **332** и кислоту **334**, с выходами 31 и 24 % (схема 57). Вероятно, кетон **332** образуется из индолина **144**, кислота же из **145**, так как установлено, что окисление индолина **141** в этих условиях дает только кетон **333**.

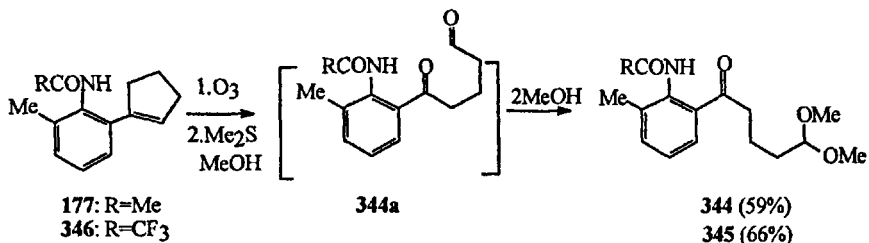
Кетоны **332** и **333** были превращены в оксимы **335** и **336**. Под действием тионилхлорида оксимы **335** и **336** образуют индолы **337** или **338**. Реакция оксима **336** с AgO дает соединение **338** через промежуточный продукт - ацетат оксима **339**.

С целью синтеза анилинов с α -кетогруппами в орто-алкильном фрагменте, которые применяются в синтезе хинолонов, мы исследовали реакции расщепления углерод-углеродной связи в орто-(циклоалк-1-енил)анилинах и в продуктах их окисления. Для получения кетокислот **340-342** (циклоалк-1-енил)анилиды **177,182** и **217** окисляли HgO_2 в HCOOH при 20°C . Кетокислоты являются продуктами последующего превращения эпоксида **177a** в кетон **177b**. Перегруппировка эпоксида в кетон и дальнейшее окисление последнего в кетокислоту известные факты. Последующая обработка кетокислоты **340** гидридом лития в ТГФ дает хинолонкарбоновую кислоту **343** (схема 58).

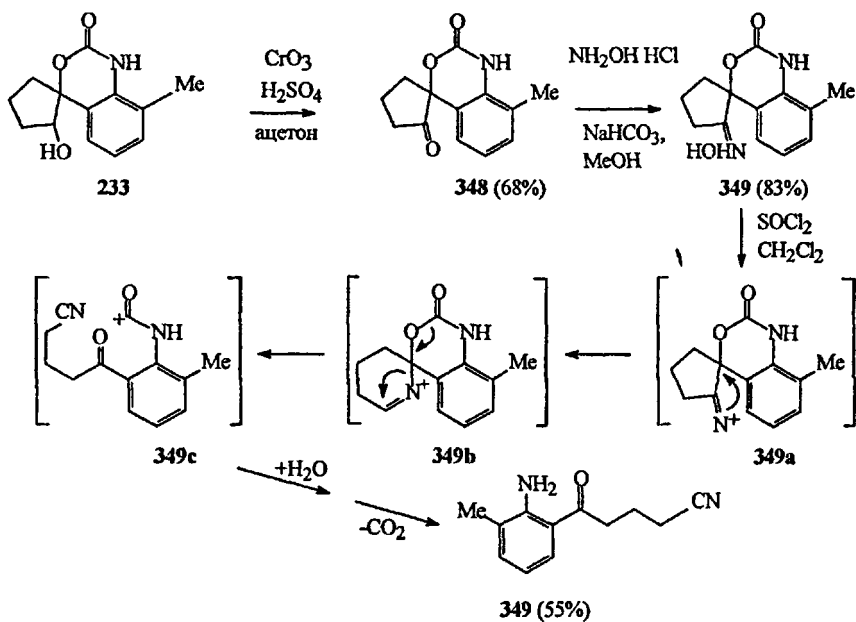
Схема 58



Получение диметилацеталей **344** и **345** для применения в аналогичной схеме синтеза хинолонов осуществили обработкой продуктов озонирования амидов **177** или **346** диметилсульфидом (схема 59).



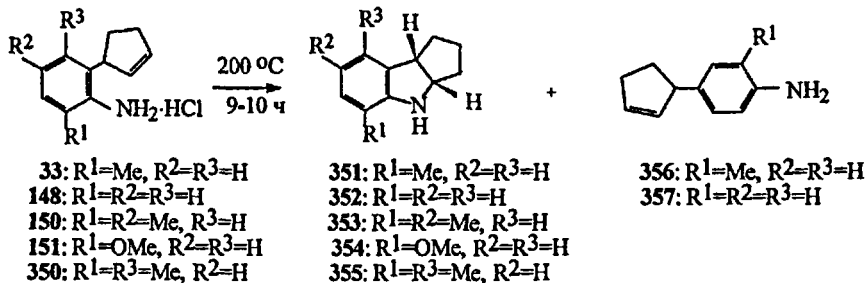
Окисление бензоксазинона **233** CrO₃ дает кетон **347**, реакция которого с гидроксиламином приводит к оксиму **348**. Взаимодействие этого оксима с тионилхлоридом в хлористом метиле ведет к кетонитрилу **349**.



5. Катализируемая кислотами термическая циклизация *орто*-алкениланилинов и их производных

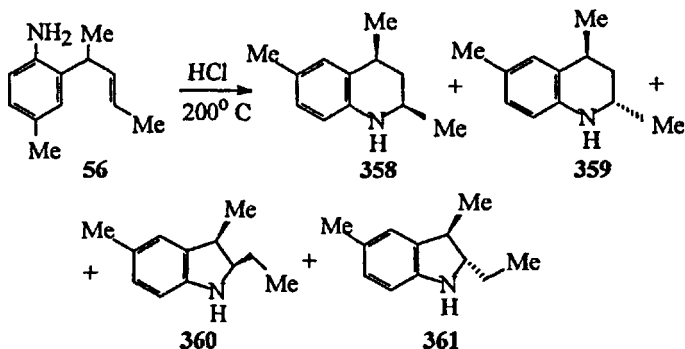
Для циклизации гидрохлоридов циклопентениланилинов **33**, **150**, **151** и **350** в индолины **351-355** требуется нагревание реакционной смеси до 200° С (схема 61). В случае аминов **33**, **148** выделены и идентифицированы также и продукты пара-перегруппировки **356,357** (-12%).

Схема 61



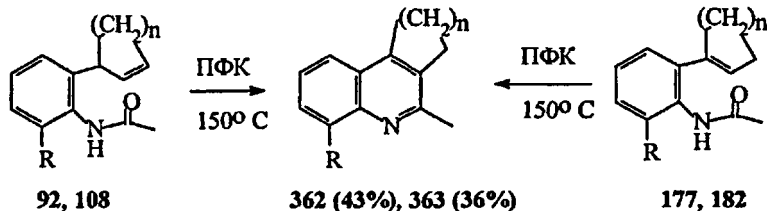
Гидрохлорид пентениланилина 48 в этих условиях дает *цис*-(358) и *транс*-(359)-тетрагидрохинолины и индолины (360,361) (схема 62).

Схема 62



Производные орото-алкенланилинов нами были применены также для синтеза хинолинов и тетрагидрофанантридинов. Так, нагревание анилидов 177, 182, 108 и 92 в ПФК дает хинолины 362 и 363 (схема 63).

Схема 63

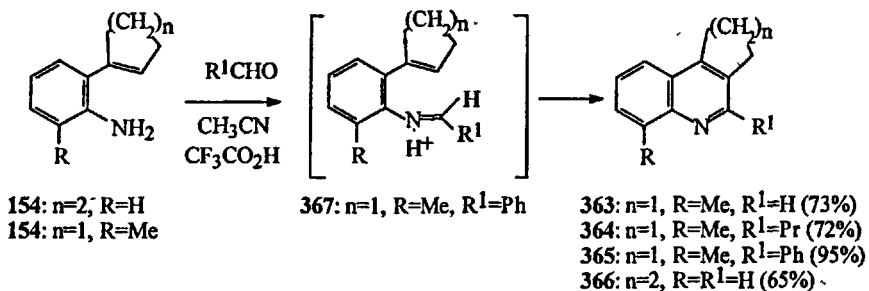


n=1, R=Me (108,362,177), n=2, R=H (92,363,182)

При нагревании анилидов 154 и 156 с альдегидами в присутствии CF₃COOH были получены соответствующие хинолины 363-366 (схема 64). Реакция про-

текает через стадию первоначального образования основания Шиффа 367, который в случае бензальдегида был выделен и идентифицирован.

Схема 64



Таким образом, катализируемая кислотами термическая циклизация производных 2-(циклоалк-2-енил)- и 2-(циклоалк-1-енил)анилинов в зависимости от заместителя у атома азота позволяет синтезировать гетероциклы индолиновой или хинолиновой структуры.

6. Практические аспекты работы

В лаборатории неводных растворов ИОХ УНЦ РАН были проведены испытания 5-метилпергидроциклопент[б]индола 351 в качестве ингибитора кислотной коррозии стали, которые свидетельствуют о достаточной эффективности индолина 351 в кислых средах, что позволяет рекомендовать данное соединение в качестве нового ингибитора коррозии углеродистых сталей.

Исследования проведенные в Институте биологии УНЦ РАН некоторых синтезированных веществ на предмет наличия рострегулирующей способности показали, что соединение 340 обладает наиболее выраженными показателями и является перспективным для более углубленного изучения. Установлено, что при концентрации применяемого раствора 0.1 мг/л прирост веса побегов составил 50%, веса корней 28%, длины побегов 15%.

Исследования в лаборатории новых лекарственных средств ИОХ УНЦ РАН на острую токсичность, местноанестезирующую и поверхностную активность показали, что некоторые соединения являются наиболее эффективными и умеренно опасными и рекомендуются для дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Проведен цикл исследований по систематическому изучению циклизации 2-(алкенил)анилинов и их производных в соединения индолинового, индольного, хинолинового, бензоксазепинового, бензоксазинового, хиназолинового и хинолонового ряда.

2. Установлено, что при взаимодействии 2-(2-циклогексен-1-ил)анилинов с молекулярным иодом дают 1-иодгексагидрокарбазол и **3-иод-2,4-пропанотетрагидрохинолин**, 2-(2-циклопентен-1-ил)анилины - исключительно 3-иодгексагидроциклопент[В]индолы, 2-(1-метилбутен-2-ил-1)анилины - 3-иодтетрагидрохинолины. Циклизация **N-мезил-** или **N-тозил-2-**(2-циклогексен-1-ил)анилинов под действием иода, брома и NBS приводит к 1-галоген-**1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазолам**. При взаимодействии **N-ацил-2-**(2-циклогексен-1-ил)анилинов с иодом первоначально образуется 1-иод-**1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазол**, который в растворе изомеризуется в иодид соответствующего оксазолокарбазолия. Реакция **N-ацил-2-**(2-циклогексен-1-ил)анилинов с NBS дает продукт бензоксазепинового строения. Взаимодействие N-мезил- или B-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов с **Br₂** приводит к дибромидам, с NBS - **3-бром-1,2,3,3a,4,8b-гексагидро-циклопент[В]индолу**. Циклизация B-мезил-2-(1-метил-2-бутен-1-ил)анилинов под действием иода дает *цис-* и *транс-*изомеры 3-метил-2-(1-иодэтил)индолинов.

3. Выявлено, что реакция **1-иод-1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазолов** и **3-иод-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопент[В]индолов** с нуклеофильными реагентами приводит к продуктам замещения иода. При наличии N-ацильной или N-мезильной(тозильной) группы образуются **3,4,4a,9a-тетрагидрокарбазол** или 1,3a,4,8b-тетрагидроциклопент[В]индол. Наличие метальной группы в *орто*-положении циклопентиндола способствует снижению температуры и уменьшению времени реакции дегидрогалогенирования.

4. Установлено, что окисление B-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия и фосфорной кислоты в зависимости от природы орто-заместителя приводит к эпоксидам или 3-гидрокси-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопент[В]индолу.

5. Проведены исследования по синтезу бензоксазинов из ацилпроизводных 2-(1-алкен-1-ил)анилинов с применением хлористого водорода, галогенов, пероксида водорода и диметилдиоксирана. Установлено влияние α-метильного или α-метиленового заместителя алкенильного фрагмента при взаимодействии *орто*-(алк-1-енил)анилидов с бромом на селективность реакции. Выявлена зависимость направления реакции окисления орто-(алк-1-енил)анилидов от окислительной системы, природы орто-заместителя, аминопретекторной группы и строения алкенильного фрагмента.

6. Реакцией 2-(1-алкен-1-ил)анилинов с соответствующими N-алкил или N-фенилимино-1-хлорэтанами получены амидины и проведены исследования по их циклизации под действием иода и ПФК в хиназолины. Установлено, что при взаимодействии с молекулярным иодом амидины в зависимости от строения алкенильного фрагмента образуют хиназолины или индолины. Кислотно-катализируемая термическая циклизация приводит к продуктам хиназолинового строения.

7. Выявлены три направления реакции N-мезилатов орто-(алк-1-енил)анилинов с бромом и NBS. При взаимодействии с молекулярным бромом

циклопентенильные производные образуют в качестве основного продукта реакции циклопентеноны, тогда как при действии NBS или ТрeГ-буТiи-N,N-дибромкарбамата (BBC) дают исключительно винильные бромиды. Реакция N-мезил- или Ы-тозил-2-(1-циклогексен-1-ил)анилинов с бромом приводит аллильному бромиду, в то время как при взаимодействии с NBS и BBC образуются винильные бромиды. Строение продуктов взаимодействия Ы-мезил-2-(2-пентен-2-ил)анилинов с молекулярным бромом зависит от природы орто-заместителя и при наличии в этом положении металлической группы приводит к аллильному бромиду, при отсутствии этого заместителя к виинильному бромиду.

8. Установлено, что в реакции 2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с дибромидом меди в метаноле образуются 2-(2-бром-1-метоксициклоалкил-1)анилины, в то же время из N-мезильных производных в этих условиях получены соответствующие К-мезил-2-(5-метокси-1-циклопентен-1-ил)- или -2-(6-метокси-1-циклогексен-1-ил)анилины.

9. Проведены исследования по окислению производных 2-(1-алкен-1-ил)- и орто-(2-алкен-1-ил)анилинов пероксидом водорода и озоном. Установлено, что при окислении М-мезил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилина озоном и последующей обработке гидрохлоридом гидросиламина образуется метиловый эфир индолилпропановой кислоты. Окисление М-ацетил-2-(1-циклоалк-1-енил)анилинов пероксидом водорода в муравьиной кислоте приводит к кетокислоте, которая при нагревании с гидридом лития образует хинолонкарбоновую кислоту.

10. Изучена бекмановская перегруппировка оксимов, полученных из продуктов окисления 3-гидрокси-1,2,3,3а,4,8б-циклопент[В]индолов и 2'Гидрокси-[циклопентан-3,1-4Н-бензоксазина] в индолклпропановые кислоты или в орто-алкиланилины с функционализированными пентановыми фрагментами.

11. Установлено, что при термической циклизации гидрохлоридов 2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов образуются пергидроциклопент[В]индолины, в то время как из 2-(1-метил-2-бутен-1-ил)-4-метиланилина получены как тетрагидрохинолины, так и индолины. Установлено, что при нагревании гидрохлоридов 2-(1-циклопентен-1-ил)анилинов при 130° С образуется соответствующий 4-циклопентиланилин.

12. Установлено, что орто-(циклоалк-1-енил)анилины как при нагревании с альдегидами в присутствии трифторуксусной кислоты, так и N-ацил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилины при взаимодействии с пятиоксидом фосфора образуют циклоалк[с]хинолины.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях.

1. Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б., Толстиков Г. А. Циклофункционализация 2-алкениланилинов. // В книге "Современный органический синтез". Москва. Химия. - 2003. - С. 268-292.

2. Гатауллин Р. Р., Миннигулов Ф. Ф., Хакимова Т. В., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолов и их изомеризация в 3-иод-2,4-пропано-1,2,3,4-тетрагидрохинолины. // Изв. АН. Сер. хим. - 2002. - № 7. - С 1227-1229.
3. Гатауллин Р. Р., Миннигулов Ф. Ф., Хакимова Т. В., Кажанова Т. В., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Циклизация орто-(алкенил)анилинов под действием иода. // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - № 3. - С. 437-440.
4. Гатауллин Р. Р., Миннигулов Ф. Ф., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Реакции N- и C-алкениланилинов. II. Галогенциклизация 2-(2-циклоалкен-1-ил)анилинов. // ЖОрХ. - 2001. - Том 37, вып. 9. - С. 1357-1363.
5. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Миннигулов Ф. Ф., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез 3-замещенных циклопента[б]индолов. // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - № 10. - С. 1789-1793.
6. Гатауллин Р. Р., Миннигулов Ф. Ф., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Реакции N- и C-алкениланилинов. III. Синтез и иодциклизация замещенных 2-(1-метил-2-бутен-1-ил)анилинов. // ЖОрХ. - 2002. - Том 38, вып. 1. - С. 41-46.
7. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Ильясова Л. Т., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез индолинов и тетрагидрохинолинов из орто-(2-алкенил)анилинов. // Изв. АН. Сер. хим. - 1999. - № 5. - С. 975-978.
8. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Давыдова В. А., Исмагилова А. Ф., Зарудий Ф. С., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез и местноанестезирующая активность производных 3,4-дифторанилина. // Хим. фарм. журн. - 1999. - № 5. - С. 29-32.
9. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Павлова И. В., Абдрахманов И. Б. Внутримолекулярная циклизация К-ацетил-2-(циклопентен-Г-ил-Г)анилина. // Изв. АН. Сер. хим. - 1999. - №2. - С. 398-400.
10. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Давыдова В. А., Исмагилова А. Ф., Зарудий Ф. С., Абдрахманов И. Б. Синтез и местноанестезирующая активность о>амино-2-(2-циклопентенил)ацетанилидов. // Хим.-фарм. журн. - 1999. - № 4. - С. 17-19.
11. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Циклизация Ы-ацетил-орто-(циклоалк-Г-енил)анилинов под действием молекулярного брома и N-бромсукцинимиды. // Изв. АН Сер. хим. - 2000. - № 1. - С. 118-120.
12. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез лара-циклопентиланилинов из орто-(циклопент-1-енил)анилинов. // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - № 1. - С. 171-173.
13. Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Шитикова О. В., Вырыпаев Е. М., Сафарова В. Г., Абдрахманов И. Б. Синтез орто-алкенилфенилсодержащих хиназолинов. // Баш. хим. журн. - 2000. - Том 7, № 5. - С. 8-9.

14. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Сотников А. М, Абдрахманов И. Б. Синтез хинолинов из орто-циклоалкениланилинов. // Баш. хим. журн. - 2000. - Том 7, № 5. - С. 10-11.
15. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Галеева Р. И., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез арилзамещенных пропанолов, пентандиолов и тетрагидропирана. // Журн. прикл. химии. - 2001. - Том 74, вып. 1. - С. 103-106.
16. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Сагитдинов, Галяутдинов А. А., Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Алкенилирование анилинов дихлорпентадиеном, циклопентадиеном и пипериленом. // Журн. прикл. химии. 2001. - Том 74, вып. 2. - С. 274-280.
17. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Хазиев Э. В., Борисов И. М, Абдрахманов И. Б. Кинетические закономерности синтеза ингибитора кислотной коррозии 5-метил-1,2,3,3а,4,8б-гексагидроциклопент[б]индола. // Журн. прикл. химии. 2001. - Том 74, вып. 11. - С. 1850-1852.
18. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Абдрахманов И. Б., Толстикова Г. А. Синтез амидинов из орто-(алкенил)анилинов и их циклизация в ПФК. // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - № 3. - С. 522-524.
19. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Тальвинский Е. В., Абдрахманов И. Б. Удобный способ получения 3,1-бензоксазинов из N-ацил-орто-(алк-1-енил)анилинов. // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - № 4. - С. 633-638.
20. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Реакции N- и C-алкениланилинов. I. Синтез анилидов и амидинов из орто-(алкенил- или циклоалкенил)анилинов и их превращения. // ЖОрХ. - 2001. - Том 37, вып. 6. - С. 881-887.
21. Гатауллин Р. Р., Сотников А. М., Кантор Е. А., Фатыхов А. А., Абдрахманов И. Б. Циклизация Ы-метансульфонил-2-(циклогекс-2-енил)анилина. // Баш. хим. журн. - 2001. - Том 7, № 5. - С. 10-11.
22. Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Шитикова О. В., Вырыпаев Е. М, Абдрахманов И. Б. Синтез N-(орто-п яара-алкенилфенил)содержащих хиназолин-4-онов. // Журн. прикл. химии. - 2001. - Том 74, вып. 6. - С. 963-965.
23. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С, Фатыхов А. А., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Синтез 2-оксо- и 2-аминозамещенных 2'-бром-8-метилспиро[4Я-3,1-бензоксазин-4,Г-циклопентанов] из 2-метил-6-(циклопент-1-енил)анилина. // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - № 12. - С. 2355-2356.
24. Gataullin R. R., Afon'kin I. S., Fatykhov A. A., Spirikhin L. V., Abdrakhmanov I. B. Iodocyclization of AT-(2-nitrophenyl)- and N-(phenyl)-/V-alk-1-enyl)phenyl)ethanimidamides. // Mend. Commun. - 2001. - № 5. С 201-203.
25. Gataullin R' R., Nasyrov M. F., Shitikova O. V., Spirikhin L. V., Abdrakhmanov I. B. Heterocyclization of N-acetyl- and N-etoxy-carbonyl-or/Ao-(cyclopent-1-

- enyl)anilides under the action of hydrogen peroxide. // Mend. Commun. - 2001. - № 5. - С 200-201.
26. Гатауллин Р. Р., Миннигулов Ф. Ф., Кудашев А. Р., Нурушев Р. А., Абдрахманов И. Б. Синтез аткеиильных производных дифтор-, трифтор- и нитроанилинов. // Журн. прикл. химии. 2002. - Т. 75, вып. 1. - С. 95-97,
27. Гатауллин Р. Р., Афонькин И. С., Фатыхов А. А., Абдрахманов И. Б. Синтез 3,1-бензоксазинов из орто-алкенилаанилинов. // ХГС. -2002. -№ 3. -С. 367-371.
28. Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Дьяченко Д. И., Фатыхов А. А., Шитикова О. В., Спирихин Л. В., Абдрахманов И. Б. Окисление Ы-ацил-2-(циклоалк-1-енил)анилинов озонном и пероксидом водорода. // Изв. АН. Сер. хим. - 2002. - № 1. - С. 118-121.
29. Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Иванова Е. В., Кабальнова Н. Н., И. Б. Абдрахманов И. Б. Диметилдиоксиран как новый реагент для получения бензоксазинов. // ЖОрх. - 2002. - Том 38, вып. 5. - С. 799-800.
30. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Кудашев А. Р., Давыдова В. А., Исмагилова А. Ф., Зарудий Ф. С, Абдрахманов И. Б. Синтез и местноанестезирующая активность α -амино-2-(2-циклопентенил)ацетанилидов. // Хим.-фарм. журн. - 2000. -№2.-С.18-21.
31. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Давыдова В. А., Ильясова Л. Т., Карачурина Л. Т., Сапожникова Е. С, Зарудий Ф. С, Абдрахманов И. Б. Синтез и местноанестезирующая активность производных 2-циклопентил-, 2-(2-циклопент-2- или -1-енил)анилинов. // Хим.-фарм. журн. - 2001. - Том 35, № 9.-С. 28-32.
32. Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Абдрахманов И. Б., Толстиков Г. А. Реакции N- и С-алкениланилинов. IV. Синтез гетероциклов окислением N-замещенных орто-алкениланилинов. // ЖОрХ. - 2002. - Т. 38, вып. 10. - С. 1577-1584.
33. Пихтовников С. В., Фурлей И. И., Мавродиев В. К., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Масс-спектры отрицательных ионов некоторых N-мезильных производных о-2-(циклоалк-2-енил)-, о-(циклоалк-1-енил)-, о-пент-2-енил)-, о-дибромпентиланилинов и (а-бромалкил)индолинов. // Изв. АН. Сер. хим. - 2002. -№ 12. -С. 2135-2138.
34. Gataullin R. R., Sotnikov A. M., Abdrakhmanov I. B., Tolstikov G. A.. New synthesis of 9-methanesulfonyl-1,2,3,9a-tetrahydro- and 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles from N-methanesulfonyl-2-(cyclohex-1-enyl)aniline. // Mend. Commun. - 2003. - № 5. - С 235-236.
35. Ишбердина Р. Р., Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Абдрахманов И. Б. Синтез производных индолпропановой кислоты из 2-(2-циклопентен-1-ил)анилидов. // Баш. хим. журн. - 2004. - Том 11, № 1. - С. 90-94.
36. Гатауллин Р. Р., Насыров М. Ф., Багрянская И. Ю., Гатилов Ю. В., Абдрахманов И. Б., Толстиков Г. А. Синтез 3,1-бензоксазинов окислением N-ацил-6-метил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов пероксидом водорода. // Баш. хим. журн. - 2004. - Том 11, № 1. - С. 95-97.

37. Гатауллин Р. Р., Миннигулов Ф. Ф., Абдрахманов И. Б. Синтез роданзамещенных индолинов. // Тезисы докладов Всероссийского симпозиума «Химия органических соединений кремния и серы». Иркутск. - 2001. - С. 109.
38. Афонькин И. С, Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Циклизация N-ацетилорто-алкениланилинов под действием N-бромсукцинимиды. // Тезисы докл. конф. «И.П. Павлов и современные проблемы биологии и медицины». Уфа. • 1999. -С. 69.
39. Абдрахманов И. Б., Гатауллин Р. Р., Миннигулов.Ф*. Ф, Афонькин И. С. Развитие методов гетероциклизации алкениланилинов. // В кн. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды» под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова. М., Иридиум-Пресс. - 2001.-- Т. 1. - С. 213-218.
40. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Синтез N-метансульфонил- и N-толуолсульфонилдигидрокарбазолов. // Материалы II Всеросс. научной Internet-конф. «Интеграция науки и высшего образования...». Уфа, 15-30 декабря 2003 г. -С. 129.
41. Ишбердина Р. Р., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Иодциклизация ортоциклоалкениланилинов и превращения продуктов реакции. // Материалы II Всеросс. научной Internet-конф. «Интеграция науки и высшего образования...». Уфа, 15-30 декабря 2003 г. - С. 130.
42. Гатауллин Р. Р., Кажанова Т. В., Байметов З. М., Абдрахманов И. Б. Синтез 2-циклопентанилинов и их производных. // Тезисы докладов XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Москва. • 1998. - С. 36
43. Такаева А. З., Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Реакции пералкилирования N-(1-метилбут-2-ен-1-ил)-2-(циклоалк-2-ен-1-ил)анилинов - как метод получения промежуточных синтонов в синтезе биологически активных веществ. // Региональная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов посвященная 40-летию химического факультета. Уфа. - 2002. -С. 170.
44. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Новый способ синтеза 2-(5-оксо-1-циклопентенил)анилинов.// Региональная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов посвященная 40-летию химического факультета БГУ. Уфа. - 2002. - С. 171.
45. Сотников А. М., Кажанова Т. В., Гатауллин Р. Р. Взаимодействие N-метансульфонил-(2-циклопент-1-енил) и Ы-метансульфонил-(2-циклогекс-1-енил)анилинов с галогенсодержащими реагентами. // Тезисы докладов молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск. -2003.-С. 160.
46. Ишбердина Р.Р., Нурушев Р.А., Гатауллин Р.Р. Синтез частично гидрированных карбазолов. // Тезисы докладов молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск. 2003.-С. 159.

15 919



Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Принт+"
Тираж 100 экз. Заказ № 28 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71