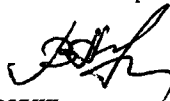


На правах рукописи



**Петров Владислав Вячеславович**

**НОВЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ  
НА ОСНОВЕ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ  
ПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 02.00.03- органическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2005

Работа выполнена в Воронежском государственном университете

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент  
*Крысин Михаил Юрьевич*

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

Ведущая организация: Саратовский государственный университет  
им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится «18» ноября 2005 года в 17 часов на заседании диссертационного совета Д.212.038.19 в Воронежском государственном университете по адресу: 394006, г. Воронеж, Университетская пл. 1, ауд.243.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета

Автореферат разослан «18» октября 2005 года.

Ученый секретарь диссертационного совета



Крысин М.Ю.

2006-4  
17429

2188139

3

**Актуальность проблемы.** Взаимодействие гетероатомных динуклеофилов с C,C-диэлектрофилами является одним из основных методов построения гетероциклических систем. Интерес к этим процессам обусловлен возможностью получения огромного числа разнообразных гетероциклов. Кроме того, данные реакции позволяют проводить направленный синтез природных веществ и их аналогов, а также других гетероциклических соединений, обладающих широким спектром физиологической активности.

Особое теоретическое и практическое значение имеют конденсированные гетероциклические системы. Несмотря на достаточную разработанность синтетических подходов к этим структурам, многие аспекты остаются открытыми. К их числу относятся выбор доступных субстратов, поиск новых оптимальных методов получения труднодоступных и ранее неизвестных полициклических гетероциклов. В этом плане перспективными являются циклические 1,3-дикетоны, например, 1,3-индандион, 1,3-циклогександионы. Варьирование заместителей позволяет использовать их производные как диэлектрофильные или динуклеофильные реагенты в синтезе гетероциклов, однако эти реакции исследованы в недостаточной степени. В частности ограниченным остается круг конденсированных гетероциклических соединений, содержащих базовый фрагмент 1,3-дикетона; практически не решены вопросы, связанные с их пространственным строением, таутомерными превращениями и свойствами. Поэтому исследования в данном направлении являются актуальной задачей.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского госуниверситета 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** заключается в разработке методологии синтеза, исследовании свойств, строения, схем образования и функционализации новых, конденсированных гетероциклических систем на основе циклических 1,3-дикетонов и их производных.

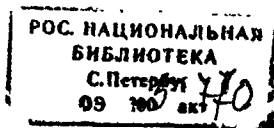
#### **Научная новизна работы.**

Разработаны методы синтеза новых конденсированных гетероциклических систем:

-дигидробензо[b]идено[2,1-f][1,4]тиазепинов на основе замещенных 2-метилен-1,3-индандионов и о-аминотиофенола, как S,N-динуклеофила;

-гексагидрибензо[b,e][1,4]тиазепинов в условиях как двухкомпонентной циклоконденсации 2-метилен-1,3-циклогександионов и о-аминотиофенола, так и трехкомпонентной циклоконденсации замещенных 1,3-циклогександионов с ароматическими альдегидами и о-аминотиофенолом;

-дигидроиндено[1,2-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинов исходя из 2-метилен-1,3-индандионов и 3-амино-1,2,4-триазола, как N,N-динуклеофила;



-индено [2',1':5,6]пиридо[2,3-d]пиримидинов исходя из 2-арилиден-1,3-индандионов и 2,6-диаминопиримидин-4-она, как C,N-динуклеофила;

-гексагидропиримидо[4,5-b]хинолинов на основе трехкомпонентной циклоконденсации циклических β- diketонов, ароматических альдегидов и 2,6-диаминопиримидин-4-она;

-амидов 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-4-карбоновых кислот на основе енаминопроизводных 1,3-циклогександионов и N-арилмалеимидов, как диэлектрофилов.

Показано, что образование гетероциклов из 2-метилен-1,3-дикетонов и N,S- или C,N- динуклеофилов протекает региоспецифично.

Найдено, что взаимодействие 2-метилен-1,3-дикетонов и 2,6-диаминопиримидин-4-она протекает хемоселективно только по енаминокарбонильному фрагменту последнего.

Установлено, что дигидро-5H-бензо[b]идено[2,1-f][1,4]тиазепин-7-оны достаточно устойчивы к ароматизации: при их окислении надкислотами происходит только образование S,S-диоксидов, в то время как дигидроиндено [1.2-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны и дигидроиндено [2',1':5,6] пиридо[2,3-d]пиримидин-4,6-дионы легко превращаются в полностью ароматические системы.

Найдено, что при возможности таутомеризации полученные гетероциклические системы в ДМСО существуют исключительно в виде енаминокарбонильной формы.

Показано, что образование амидов 1,2,3,4,5,6,7,8 – октагидрохинолин – 4 - карбоновых кислот протекает стереоселективно.

**Практическая значимость работы.** Разработан ряд новых препаративных двух и трехкомпонентных способов получения конденсированных гетероциклических систем на основе циклических 1,3-дикетонов и их производных. Сочетающие в себе структурные элементы 1,3-дикетона и различного рода фрагменты шести и семичленных гетероциклов.

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

-разработки наиболее общих стратегических и тактических подходов к построению новых конденсированных N,S-содержащих гетероциклических систем на основе циклических 1,3-дикетонов и их производных;

- изучение особенностей направления протекания процессов гетероциклизации и циклоконденсации в рядах 2 – метилен - 1,3 - индандионов; 1,3 - циклогександионов и их производных в условиях двух, трехкомпонентных реакций: енаминопроизводных 1,3-циклогександионов.

**Апробация работы.** Основные результаты докладывались на научной конференции по органической химии «Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение» (Астрахань, 2000г.); Всероссийском симпозиуме по органической химии «Химия органических соединений кремния и серы» (Иркутск, 2001г.); Международной конференции по органической химии

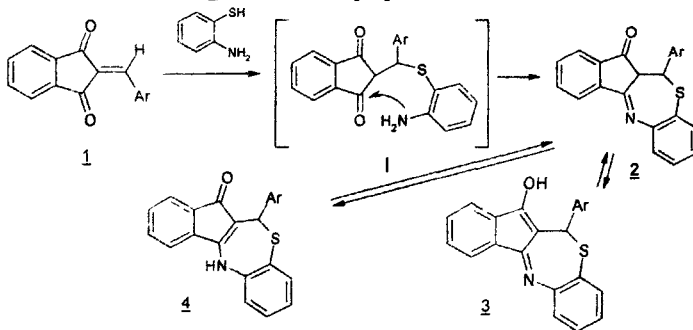
«Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений» "Азотистые гетероциклы и алкалоиды" (Москва, 2001 г.); Научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2004 г.); Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004 г.); 2-й Всероссийской научно-методической конференции "Фармообразование - 2005" «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования» (Воронеж, 2005г.); VII Молодежной научно-практической конференции по органической химии (Казань, 2005г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 работ: из них 2 в реферируемых журналах: 9 тезисов докладов конференций, симпозиумов различных уровней.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 148 страницах, содержит 20 таблиц, 2 рисунка, 107 ссылок на литературные источники.

### 1. Взаимодействие 2-арилден-1,3-индандионов с о-аминотиофенолом

Для построения бензотиазепинового цикла используются разнообразные методы, основанные на взаимодействии диэлектрофильных реагентов с о-аминотиофенолами (о-АТФ). Практически неизученным является применение в этих реакциях экзациклических  $\alpha,\beta$ -непредельных дикетонов, в частности 2-метилден-1,3-индандионов **1**, как диэлектрофилов.



Ar=Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(a), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b) 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(c), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(e), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(f), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(g), 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(h). 3-Me-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(i).

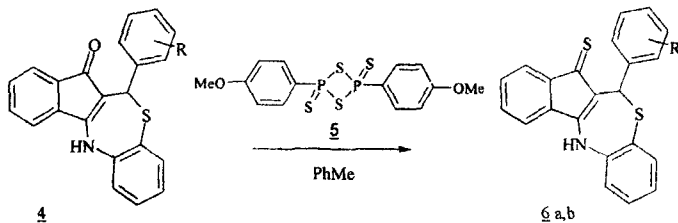
Оптимальным условием проведения процесса оказалось перемешивание эквивальных количеств реагентов при комнатной температуре в смеси уксусной кислоты с бечзолом или изопропанолом (1-2 : 3 по объему). Выбор способа определяла только относительная растворимость соединений **1** в этих системах,

а также заметное увеличение скорости процесса в присутствии  $\text{AsOH}$ . Несмотря на то, что процесс в ряде случаев все же являлся гетерофазным, целевые продукты 6-арил-7,12-дигидро-6*H*-бензо[*b*]индено[1,2-*e*][1,4]тиазепин-7-оны **4** были получены с высокими выходами (80-85 %). Какого-либо влияния заместителей на характер протекания реакции обнаружено не было.

Согласно литературным данным, в подобных условиях *o*-АТФ с  $\alpha,\beta$ -непредельными монокарбонильными соединениями дает только продукт присоединения по типу реакции Михаэля, а дальнейшая циклизация происходит при повышенной температуре. Наличие в ендинах **1** двух кетогрупп повышает электрофильность субстрата, что позволяет проводить процесс в более мягких условиях. Нам не удалось выделить промежуточные соединения **1**, внутримолекулярная циклизация которых приводит к тиазепиновому циклу. С другой стороны, присутствие гидронденотиазепинового фрагмента в продуктах реакции обуславливает возможность их существования в виде трех таутомерных форм: иминокарбонильной **2**, иминосольной **3**, енаминокарбонильной **4**. В спектрах ПМР продуктов, снятых в  $\text{DMCO-D}_6$ , помимо сигналов протонов ароматики и заместителей, присутствовали синглет  $\text{C}^6\text{-H}$  (около 5,5 м.д.) и уширенный синглет N-H (9-10 м.д.). Таким образом, в данных условиях съемки спектров соединения существуют исключительно в енаминокарбонильной форме **4**. Замена  $\text{DMCO-D}_6$  на  $\text{CDCl}_3$  приводит к появлению таутомера **2** (молярное соотношение **2** : **4**  $\approx$  1 : 4). Этой структуре соответствуют два дублета метиновых протонов, сигнал N-H отсутствует.

Дальнейшая функционализация синтезированных бензотиазепинов **4** проводилась по двум направлениям: а) замена карбонильной группы на тиокарбонильную и б) окисление эндоциклического атома серы.

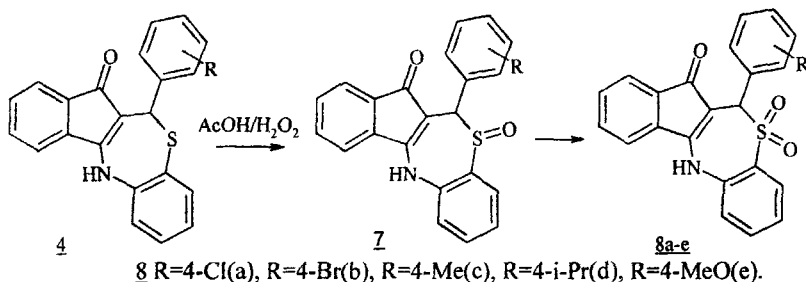
**Тионилирование 6-арил-7,12-дигидро-6*H*-бензо[*b*]индено[1,2-*e*][1,4]тиазепин-7-онов **4**.** В качестве тионилирующего агента нами был выбран 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид (регент Лауссона) **5**, который является более предпочтительным по сравнению с  $\text{P}_4\text{S}_{10}$ , дающего трудноразделимые реакционные смеси. Реакцию проводили при кипячении исходных веществ **4** в толуоле.



**6** R=H(a); 4-Me(b).

Относительно низкие выходы 15-18% 6a,b связаны с осмолением реакционной массы в ходе реакции. По данным спектров ПМР 6-арил-7,12-дигидро-6H-бензо[b]индено[1,2-e][1,4] тиазепин-7-тионы 6 также существуют в енаминокарбонильной форме.

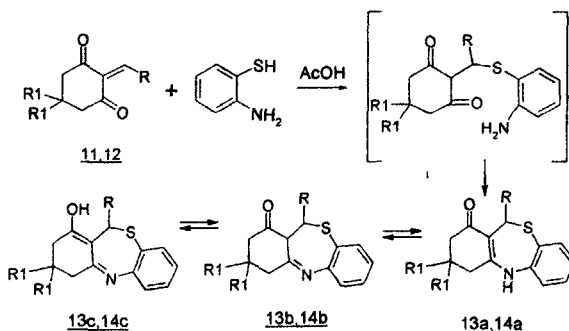
**Синтез S,S-диоксидов 6-арил-7,12-дигидро-6H-бензо[b]индено[1,2-e][1,4] тиазепин-7-онов 8.** Окисление соединений 4 было проведено с помощью перуксусной кислоты часто используемой для ароматизации гидрированных гетероциклов. Масс- и ПМР-спектры свидетельствуют о появлении в структуре продуктов S,S-диоксидного фрагмента при сохранении дигидротиазепинового цикла. Таутомерия соединений 8 и рассмотренных выше аналогична: в ДМСО вещества находятся в енаминокарбонильной форме. Выходы целевых соединений составили 50-60%.



## 2. Синтез 1,2,3,4,5,11-гексагидрибензо[b,e][1,4]тиазепин-1-онов в условиях двухкомпонентной циклоконденсации

Получение гидрированных дибензотиазепинов в литературе не описано и связано с определенными трудностями, т.к. при синтезе исходных  $\alpha,\beta$ -непределенных кетонов 11,12 часто протекает присоединение по Михаэлю второй молекулы 1,3-дикетона. Нам удалось синтезировать эндионы 11,12 с достаточно хорошими выходами, проводя конденсацию соответствующих 1,3-дикарбонильных соединений с альдегидами в присутствии диацетата этилендиаммония (ЭДДА), как мягкого катализатора. Целевые гексагидрибензо[d,e][1,4]тиазепиноны 13a-d, 14a-d получены в тех же условиях, что и соединения, приведенные в разделе 1.

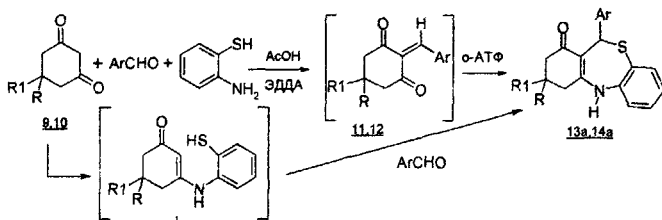
Таутомерные формы гексагидрибензо[b,e][1,4]тиазепин-1-онов 13a-c, 14a-c аналогичны таутомерам инденотиазепинов 4. По данным спектров ПМР гексагидротиазепиноны в ДМСО также существуют исключительно в енаминокарбонильных формах 13a, 14a. Выходы составляют 27-30%.



$R_1 = \text{H}$  (11,13);  $R_1 = \text{CH}_3$  (12,14);  $R = \text{Ph}$  (13-1; 14-1),  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (13-2; 14-2),  $2\text{-CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$  (13-3; 14-3), 2-тиенил (13-4; 14-4).

### 3. Синтез 1,2,3,4,5,11-гексагидробензо[b,e][1,4]тиазепин-1-онов в условиях трехкомпонентной циклоконденсации

Одной из наиболее развивающихся областей синтетической органической химии являются многокомпонентные процессы. В литературе отсутствуют сведения о многокомпонентных гетероциклизациях дикарбонильных соединений с участием о-АТФ. Непосредственное взаимодействие 1,3-дикетонов 9 или 10, ароматических альдегидов и о-АТФ в присутствии каталитических количеств ЭДДА позволило получить гексагидробензо[b,e][1,4]тиазепин-1-оны 13, и 14 в одну стадию, но с несколько более высоким выходом (35-40%, заместители те же).



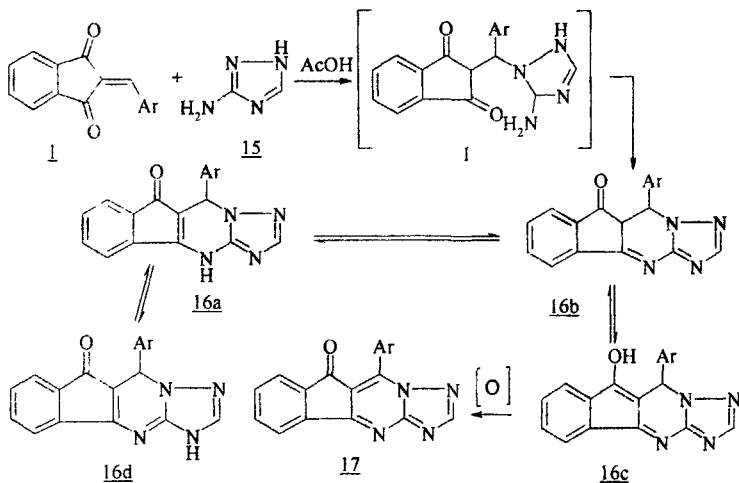
Образование целевых веществ может происходить по двум направлениям: через стадию енаминокстона I или из илиденовых производных 11, 12. Наиболее вероятной является последнее, т.к. ЭДДА проявляет каталитическую активность, главным образом, в процессах конденсации.



#### 4. Взаимодействие 2-арилиден -1,3- индандионов с 3-амино-1,2,4-триазолом

N,N- Динуклеофилы являются удобными реагентами для синтеза полиазетероциклов. Мы исследовали взаимодействие непредельных кетонов **1** с 3-амино - 1,2,4 - триазолом **15**, который содержит циклический динуклеофильный амидиновый фрагмент. Как и для реакции соединений **1** с о-АТФ оптимальным оказалось проведение процесса в уксусной кислоте.

Вероятная схема реакции также включает первоначальное присоединение циклического атома N-3 к енону по типу реакции Михаэля с образованием промежуточного продукта **1**, который выделить не удалось. На второй стадии происходит внутримолекулярная циклизация с участием amino - и карбонильной групп приводит к 5-арил-6,11-дигидро-5H-индено[1,2-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-онам **16**. Теоретически возможно существование нескольких таутомерных форм соединений **16** по дигидроинденопиримидиновому фрагменту: енаминкарбонильной **16a**, иминокарбонильной **16b**, иминоенольной **16c**, а также таутомеров, обусловленных наличием триазольного цикла, например, **16d**.



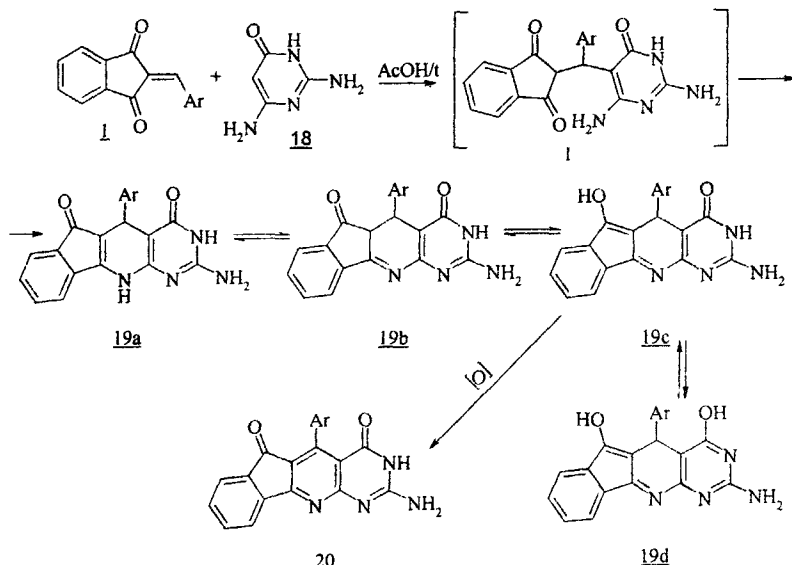
Ar=Ph(**17-1**), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**17-2**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**17-3**), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(**17-4**),  
3-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**17-5**), 3-PhC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**17-6**), 3-MeC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**17-7**).

Мы ожидали, что в соответствии с предполагаемой схемой реакции будет доминировать таутомерная форма **16b**, однако, по данным ПМР спектров, сня-

тых в ДМСО- $D_6$ , соединения 16 в ходе процесса претерпевают ароматизацию, приводящую к инденотриазолопиримидинам 17 (в спектрах присутствуют только сигналы протонов заместителей, фенольных групп и триазольного фрагмента). Выходы соединений 17 составляют 69-70%.

### 5. Взаимодействие 2-арилиден -1,3-индандионов с 2,6-диамино-4(3H)-пиримидином

В литературе отсутствуют сведения о взаимодействии 2,6-диаминопиримидин-4-она 18 с 2-метиленпроизводными циклических 1,3-дикетонов. Соединение 18 может проявлять свойства как  $N,N$ -, так и  $S,N$ -динуклеофила. В последнем случае открываются возможности для построения полициклических биологически важных дезаптеридиновых систем. Нами установлено, что реакция 2-арилиден -1,3-индандионов 1 с гетероциклическим енамином 18 в уксусной кислоте протекает хемоселективно по последнему направлению и приводит к полностью ароматическим 2-амино-5-арил-3H-индено[2',1':5,6]пиридо[2,3-d]пиримидин-4,6-дионам 20 с выходом 60-70%.

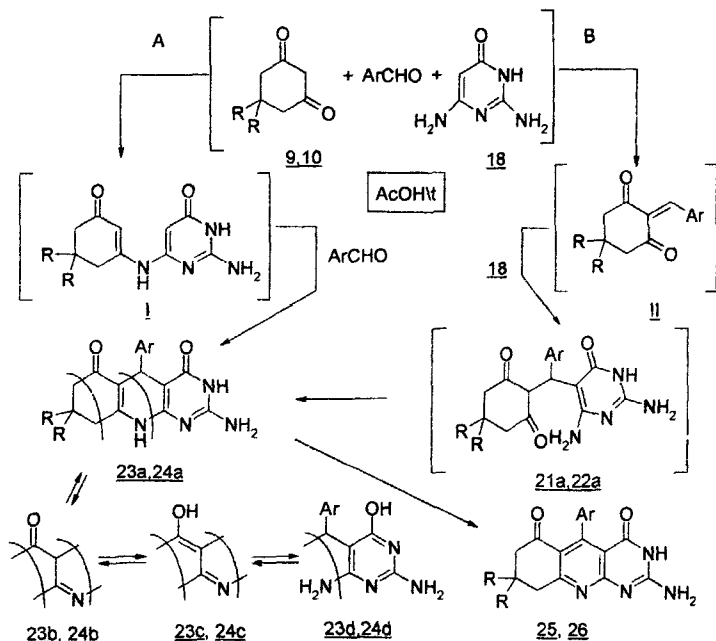


$\text{Ar} = \text{Ph}(\underline{20-1}), 4\text{-ClC}_6\text{H}_4(\underline{20-2}), 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\underline{20-3}), 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\underline{20-4}),$   
 $4\text{-MeSC}_6\text{H}_4(\underline{20-5}), 2\text{-CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\underline{20-6}).$

В спектрах ПМР соединений 20 наблюдаются только сигналы протонов N-H- (10,0-10,5 м.д.), NH<sub>2</sub>-групп (6,2-6,4 м.д.), ароматики и заместителей. Неочищенные вещества 21-1, 21-2 содержат до 5-10 мол.% дигидропроизводных 19, однако при их очистке происходит полная ароматизация. Следует отметить, что присутствие сильных электронодонорных групп в арильном фрагменте резко снижает устойчивость дигидропиримидинового цикла к окислению и образование соединений 19 не наблюдается.

### 6. Трехкомпонентный синтез 2-амино-5-арил-3,4,6,7,8,9-гексагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4,6-дионов

Методология трехкомпонентной циклоконденсации была использована для синтеза ранее неизвестных 2-амино-5-арил-3,4,6,7,8,9-гексагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4,6-дионов 25, 26 на основе 2,6-диаминопиримидин-4-она 18, 1,3-циклогександионов 9, 10 и ароматических альдегидов. Синтез осуществлен при кипячении реагентов в уксусной кислоте.



R=H(9),CH<sub>3</sub>(10); Ar= 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(25-1,26-1), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(25-2,26-2), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(25-3,26-3), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(25-4,26-4), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(25-5,26-5)

Возможно два направления протекания реакции. По пути А взаимодействие 9, 10 с 18 может приводить к промежуточному интермедиату I, который претерпевает циклизацию с ароматическим альдегидом с образованием конденсированных дигидропиридинов 23a, 24a. По направлению В первоначально получаются 2-илиденпроизводные 1,3-дикетонов, последующие взаимодействие которых с C,N-динуклеофилом 18 дает промежуточный продукт II. Далее протекает внутримолекулярная циклизация, приводящая к соединениям 23a, 24a. Однако, как и в предыдущем случае были выделены только полностью ароматические пиримидо[4,5-b]хинолины 25, 26.

### 7. Взаимодействие 1-амино-5,5-R, R-циклогексен-3-онов с N-арилмалеимидами

Иминопроизводные циклических 1,3-дикетонов являются высокореакционноспособными соединениями и применяются как динуклеофилы при построении различного рода гетероциклических систем. Однако синтетический потенциал данных реагентов в полной мере остается неизученным. Нами исследована возможность взаимодействия легкодоступных 1-амино 5,5-R, R-циклогексен-3-онов 27 (R=H) и 28 (R=Me) с N-арилмалеимидами 29 (AcOH, кипячение). Литературные сведения о реакции других соединений, содержащий енаминокарбонильный фрагмент, с малеимидами являются противоречивыми и не содержат строгого доказательства структуры полученных веществ. Мы обнаружили, что реакция енаминокетонов 27 и 28 с имидами 29 протекает селективно с образованием одного продукта – ариламидов 7,7-R, R-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-4-карбоновой кислоты 30, 31 с выходом 40-60% (процесс сопровождается частичным осмолением реакционной массы).

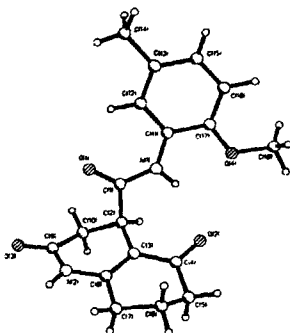
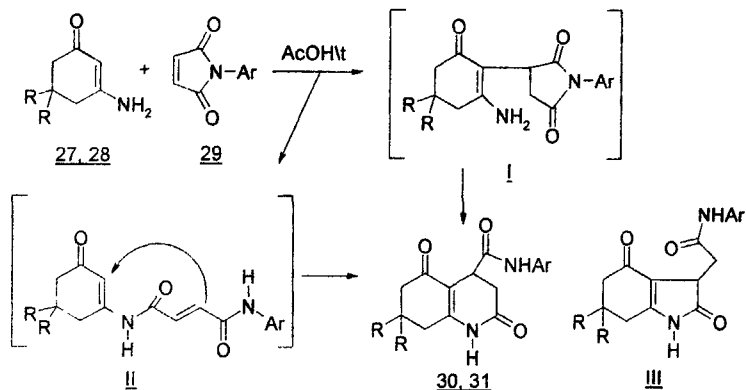


Рис. 1. Молекулярное строение соединения 30i по данным РСА\*.

\* Автор благодарит С.Е. Нефедова (ИОНХ РАН им. Курнакова) за помощь в проведении РСА.

Данные ПМР-спектров, а также РСА соединения 30j, позволяют исключить возможные альтернативные структуры конечных веществ: присоединения по типу реакции Михаэля I или гидроиндола III, как результат рециклизации малеимида.



R=H (27,30); R =CH<sub>3</sub> (28,31); 30,31 Ar =4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(d), 3-Cl-4FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(e), 2-Me-3-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(f), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(g) 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(i), 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(k), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(l), 4-CH<sub>3</sub>C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m), 4-EtOCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(n), 2-Me-4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(o), 4-NH-AcC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p)

Предполагаемая схема взаимодействия включает в себя на первой стадии присоединение енаминов 27,28 к N-арилмалеимииду 29 по типу реакции Михаэля с образованием интермедиата I. Последующая рециклизация имидного фрагмента приводит к конечным продуктам, причем процесс протекает стереоселективно с образованием псевдо-аксиального стереоизомера. Альтернативное направление, включающее образование диамида II, маловероятно. Мы не обнаружили какого-либо влияния заместителей в арильной группе имидов на характер протекания процесса.

Таким образом, данную реакцию можно рассматривать как новый метод построения оксагидрохинолинового цикла.

## 8. Возможные направления практического использования синтезированных соединений

С целью поиска возможностей практического использования синтезированных веществ осуществлен их компьютерный скрининг с помощью програм-

мы прогноза PASS, разработанную в ИБМХ РАМН (г. Москва, <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/>).

С использованием данной системы проведено компьютерное прогнозирование возможных видов биологической активности инденобензотиазепинонов 4, 6, 7. Компьютерный прогноз показывает, что соединения 4 могут обладать антиангиальным, антиишемическим, антигипертензивным действием (вероятность активности  $P_a$  в пределах 0,60 – 0,75), причем тип заместителей в арильном фрагменте не оказывает влияния на эту величину. Данный тип активности обусловлен наличием в их структуре бензотиазепинового фрагмента – базового ядра известных сердечно-сосудистых препаратов. Для тиокабонильных производных 6 возможно противогрибковое действие ( $P_a$  около 0,60), в то время как S,S- диоксиды 7 могут проявлять противодиабетические ( $P_a$  до 0,75), противоопухолевые эффекты ( $P_a$  до 0,77). Однако у ариламидов октагидрохинолин-4-карбоновых кислот 30, 31 обнаружена вероятная нейропротекторная и цитокинмодуляторная активности ( $P_a$  0,53 - 0,55).

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что региоселективная гетероциклизация 2-метилпроизводных циклических 1,3-дикетонов с о-аминотиофенолом приводит к новым конденсированным гетероциклическим соединениям 6-арил-7,12-дигидро-6H-бензо[b]индено[1,2-e][1,4]тиазепин-7-онам и 1,2,3,4,5,11 - гексагидродибензо[b,e][1,4]тиазепин-1-онам.
2. Найдено, что при тионировании дигидробензо [b] индено [1,2 – e ] [1,4] тиазепин - 7-онов образуются соответствующие тионы, в то время как их окисление приводит к S,S-диоксидам без ароматизации гетероциклической системы.
3. Показано, что дигидро-6H-бензо[b]индено[1,2-e][1,4]тиазепины в ДМСО существуют исключительно в енамино(тио)карбонильной форме.
4. Установлено, что при взаимодействии 2-арилден-1,3-индандиононов с 3-амино-1,2,4-триазолом образуются ранее неизвестные полностью ароматические 5-арил-6H-индено[1,2-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны
5. Показана возможность построения конденсированной дезаптерилиновой системы 2-амино-5-арил-3H-индено[2',1':5,6]пиридо[2,3-d]пиримидин-4,6-диона на основе взаимодействия 2-арилден-1,3-индандиононов с 2,6-диаминопиримидин-4-оном, причем процесс протекает хемоселективно с участием енаминкарбонильного фрагмента диаминопиримидинона
6. Разработан способ получения ранее неизвестных 1,2,3,4,5,11 - гексагидродибензо[b,e][1,4]тиазепин – 1 - онов и 2 – амино – 5 – арил - 3,4,6,7,8,9 - гексагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4,6-диононов на основе трехкомпонентной конденсации 1,3-циклогександиононов, ароматических альдегидов с о - аминотиофенолом и 2,6 – диаминопиримидин-4-оном, соответственно.

7. Впервые осуществлен синтез ариламидов 7,7-R,R-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-4-карбоновых кислот при взаимодействии иминов 1,3-циклогександионов и N-арилмалеимидов. Показано, что процесс протекает стереоселективно.
8. На основе компьютерного прогноза фармакологической активности полученных соединений, проведенного с помощью программы PASS, выявлены перспективные направления изучения биологического действия.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Петров В.В. 2-арилиден-1,3-индандионы в реакциях с аминокзолами / В.В. Петров, М.Ю. Крысин, И.Н. Трефилова // *Органическая химия в XX веке : школа молодых ученых по органической химии : тез. докл. – Звенигород, 2000. – С. 59.*
2. Krysin M.Yu. Synthesis of heterocycles from 2-arylidene-1,3-indandione / M.Yu. Krysin, V.V. Petrov. A.S. Solov'ev // *Nitrogen-Containing Peterocycles Alkaloids. – Moscow, 2001. – V. 2. – P. 159.*
3. Крысин М.Ю. Синтез гетероциклов на основе 2-арилиден-1,3-индандионов / М.Ю. Крысин, В.В. Петров, А.С. Соловьев // *Азотистые гетероциклы и алкалоиды : Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. – М., 2001. – Т. 2. – С. 172.*
4. Крысин М.Ю. Синтез инденотиазипинонов на основе 2-арилиден-1,3-индандионов / М.Ю. Крысин, В.В. Петров, А.С. Соловьев // *Химия органических соединений кремния и серы : Всерос. симп., Иркутск, 3-6 дек. 2001 г. : тез. докл. – СПб., 2001. – С. 130.*
5. Молекулярный дизайн гетероциклических систем на основе производных 2-метилден-1,3-индандиона / В.В. Петров, М.Ю. Крысин, И.К. Анохина, О.В. Гожица, И.Н. Трефилова // *Вестн. Воронеж. гос.ун-та. Проблемы химии и биологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 29-33.*
6. Синтез 6-гетарилзамещенных инденобензотиазепинонов / В.В. Петров, М.Ю. Крысин, И.Н. Трефилова, А.С. Соловьев // *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : Всерос. конф. молодых ученых : тез. докл. – Саратов, 2003. – С. 117.*
7. Новые конденсированные тиазепины / В.В. Петров, М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев, О.В. Гожица. И.Н. Трефилова // *Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2003. – Т. 46, вып. 6. – С. 12-14.*
8. Петров В.В. 3-амино-N-фенил-пирозол-5-он в реакциях трехкомпонентно-го синтеза / В.В. Петров, М.Ю. Крысин, О.В. Гожица. // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии : XIII Рос. студенческая науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. А.А. Тагера : тез. докл. – Екатеринбург, 2003. – С. 323-324.*
9. Петров В.В. Взаимодействие  $\alpha$ ,  $\beta$ -непределных карбонильных соединений с 2,6-диамино-4-пиримидином / В.В. Петров, М.Ю. Крысин, А.С. Соловьев //

**№ 19247**

16

Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов : сб. науч. тр. – Саратов, 2004. – С. 163-164.

10. Крысин М.Ю. Компьютерное прогнозирование фармацевтического образа «Фармобразование -2005-». – Воронеж, 2011. Петров В.В. Синтез гидрированных М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев // Молоде органической химии : тез. докл. – Казань, 2005.

РНБ Русский фонд

2006-4

17429