

На правах рукописи

Савина Светлана Анатольевна

**Новые подходы к синтезу индольных и
бензофурановых систем на основе
реакции Неницеску**

Специальность 02.00.03 — органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2004 год

Работа выполнена в Государственном Научном Центре по Антибиотикам

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Граник В.Г.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Литвинов В.П.

доктор химических наук, профессор
Авраменко Г.В.

Ведущая организация: Московский Государственный
текстильный университет
им. А.Н. Косыгина

Защита состоится _____ на заседании
диссертационного совета Д 212.204.04 в РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047
Москва, Миусская пл., д. 9) в _____.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ
имени Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан _____ 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04 _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы

Одним из наиболее плодотворных направлений развития органической химии является разработка новых подходов к синтезу функционально замещенных гетероциклических соединений. Такие системы обеспечивают, за счет наличия различных заместителей, реализацию препаративно удобных способов получения больших групп неизвестных ранее типов соединений, представляющих интерес для изучения разных видов биологической активности. Исследования в области гетероциклов, в частности, производных 5-гидроксииндола и 5-гидроксибензофурана, включая и новые аннелированные с ними полигетероциклы, привлекают внимание в связи с тем, что в ряду таких соединений найдено значительное количество биологически активных веществ, в том числе и эффективных лекарственных средств, таких как: арбидол, серотонин, бензофуракаин, тропезин, роксиндол, брофаромин.

Реакция Неницеску - наиболее важный классический метод синтеза производных 5-гидроксииндолов и 5-гидроксибензофуранов, позволяющий осуществить синтез разнообразных полизамещенных гетероциклических систем, имеющих в своем составе индольный или бензофурановый фрагмент. Успехи развития синтетического потенциала этой реакции и изучение ее сложного механизма основаны на варьировании структур исходных соединений — хинонов и енаминов.

Цель и задачи исследования

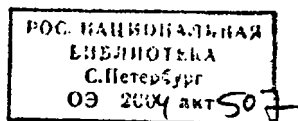
1) Исследование поведения в реакции Неницеску гетероциклических хинонов - соединений, ранее в этой реакции не применявшихся.

2) Исследование альтернативных направлений реакции Неницеску и превращений интермедиатов в зависимости от природы хинона. Изучение с помощью спектральных методов исследования структуры соединений, образующихся в ходе реакции. Подробный анализ соотношения полигетероциклов, образующихся при взаимодействии гетероциклических хинонов с замещенными енаминами.

3) Исследование особенностей протекания реакции Неницеску при использовании в качестве исходных соединений енаминов α -оксолактамов с выходом к трициклическим бензофурановым производным и полизамещенным пирроло- и пиридохроменам.

4) Обсуждение новых аспектов механизма реакции Неницеску, на основе полученных синтетических данных.

5) Изучение биологической активности ряда синтезированных в работе новых соединений.



Научная новизна

Исследование показало, что использование гетероциклических хинонов в реакции Неницеску является перспективным направлением синтеза новых полиядерных гетероциклических соединений, включающих фрагменты индола и бензофурана. В работе использованы три типа хинонов, отличающихся характером, количеством и расположением гетероатомов в молекуле.

Изучение взаимодействия симметричного гетероциклического хинона - бензимидазолхинона с енаминами позволило синтезировать новые производные имидазо[4,5-**g**]индолов.

Установлено, что реакция производных индазолхинона с различными енаминами приводит к производным новой гетероциклической системы - пирроло[2,3-**g**]индазола, а также неизвестным ранее производным фуро[2,3-**g**]индазола. Изучены некоторые химические свойства производных этих гетероциклических систем.

Показано, что при взаимодействии бензофуранхинона с производными β -аминокротонового эфира образуются новые замещенные фуро[2,3-**g**]индолы. При использовании енаминов, содержащих в β -положении более сильные электроноакцепторные группировки (енаминокетоны, нитроенамины) осуществлен новый синтез бензодифуранов.

Установлено, что при применении в реакции Неницеску новых енаминных синтонов - енаминов α -оксолактамов, наряду с образованием бензофуропиридинов и бензофуроазепинов, наблюдается новое необычное для этой реакции превращение, приводящее к производным хроменонирролов и хроменопиридинов. Обнаружена не описанная ранее в литературе рециклизация производных хроменопиридина в пиридопипразиндионы.

Достоверность полученных в работе результатов базируется на подробном исследовании структур синтезированных соединений с помощью масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

Научная и практическая значимость

Полученные в настоящей работе новые сведения о механизме реакции Неницеску позволяют с той или иной степенью точности прогнозировать направления этой сложной и необычной реакции. Разработанные препаративные методы синтеза сделали доступными новые пирроло-, фуро- и другие трициклические соединения.

Осуществлены новые синтезы большой группы ранее неизвестных производных таких полизамещенных гетероциклических систем как, имидазо[4,5-**g**]индолы, пирроло[2,3-**e**] и фуро[2,3-**e**]индазолы, фуро[2,3-**g**]индолы, бензо[1,2-**b**; 3,4-**b'**]дифураны, бензофуро[2,3-**c**]ниридины, бензофуро[2,3-**c**]азепины, хромено[3,4-**b**]пирролы и хромено[3,4-**b**]пиридины, пиридо[1,2-**a**]пипразин-1,4(3Н,6Н)-дионы.

Установлено, что некоторые из синтезированных соединений обладает противоязвенной, психотропной и цитотоксической активностью.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Структура и объём работы

Диссертационная работа состоит из: введения, обзора литературных данных, посвященного реакции Неницеску, обсуждения экспериментальных результатов, краткой характеристики биологической активности синтезированных соединений, экспериментальной части, выводов и содержит 139 страниц машинописного текста, включая 18 таблиц на 19 страницах, 10 иллюстраций на 10 страницах и списка цитируемой литературы из 89 наименований на 9 страницах.

Основные результаты работы

В настоящей работе для исследования реакции Неницеску использованы как принципиально новые хиноны, так и новые енамины. В качестве новых хинонов выбраны гетероциклические хиноны, которые ранее в реакции Неницеску не использовались. Введение таких хинонов в реакцию обеспечило возможность синтеза новых систем, в которых пиррольный (или фурановый) циклы были бы аннелированы с исходным гетероциклом.

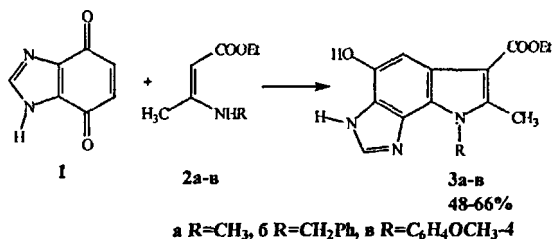
На следующем этапе исследования в качестве новых енаминовых синтонов использованы енамины α -оксолактамов, отличающиеся наличием электроноакцепторной (CONH) группы в α -положении и, соответственно, необычным для енаминовой системы распределением электронной плотности. Использование таких енаминов в реакции Неницеску позволило осуществить синтез новых производных пиридо- и азепинобензофуранов, а также производных пирроло- и пиридохроменов.

Гетероциклические хиноны в реакции Неницеску.

1.1. Бензимидазолхинон (4,7-диоксобензимидазол).

На первом этапе исследования в конденсацию с енаминами был введён бензимидазолхинон (1). Хинон 1 является симметричным соединением и в данном случае возможно только одно направление циклизации. Учитывая, что имидазольный цикл является электроноизбыточным, можно было ожидать, что основными продуктами реакции этого хинона с енаминами будут аннелированные индолы (непременным условием образования индолов является окисление интермедиатов реакции).

Действительно установлено, что при взаимодействии хинона 1 с N-алкил- и N-арилпроизводными α -аминокротонового эфира (2a-в) в нитрометане гладко образуются имидазо[4,5-g]индолы 3a-в.



При попытке реализовать другое направление реакции Неницеску, связанное с бензофурановым синтезом (известно, что нитрометан способствует протеканию именно индольной циклизации), на примере реакции хинона 1 с енамином 2а проведена реакция в уксусной кислоте. Оказалось, что в этом случае, наряду с индольным производным 3а, судя по масс-спектру полученной смеси действительно образуется и соответствующее производное бензофурана. Однако, реакция в этих условиях сопровождается сильным осмолением и выделить с низким выходом удалось только имидазоиндол 3а.

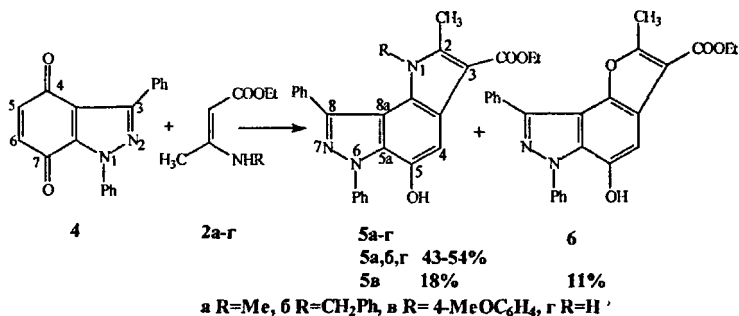
Известно, что использование енаминов, содержащих в β -положении более сильные электроноакцепторы, чем этоксикарбонильная группа (например, енаминокетоны), сдвигает реакцию Неницеску в сторону образования бензофурановых производных. Однако конденсация этих электронодефицитных енаминов с хиноном 1 не имела места.

II. 1. Индазолхиноны (1,3-Дифенил-4,7-диоксоиндазол и 1-фенил-3-(4-нитрофенил)-4,7-диоксоиндазол).

На следующем этапе диссертационного исследования нами было изучено поведение несимметричного гетероциклического хинона - 1,3-дифенил-4,7-диоксоиндазола (4) в реакции Неницеску. Применение в этой реакции несимметричного хинона, такого как хинон 4, увеличивает возможность реализации альтернативных направлений. Определяющим этапом всего процесса в целом является первоначальное образование С-С связи между хиноном и енамином, с участием электронодефицитного углеродного атома хинона и электроноизбыточного β -углеродного атома енамина. Из рассмотрения электронных особенностей структуры индазолхинона 4 следует, что электроноакцепторное влияние 4-оксогруппы снижено за счёт сопряжения с неподелённой парой электронов N₁-атома. Соответственно, в положении 6 локализован относительно меньший частичный положительный заряд и, соответственно, именно положение 5 должно быть местом преимущественной атаки р-углеродного атома енамина.

В реакцию с хиноном 4 вводили N-метил-(2а), N-бензил-(2б), N-п-метоксифенил-(2в) и N-незамещенный (2г) аминокротоновые эфиры. Установлено, что в результате конденсации хинона 4

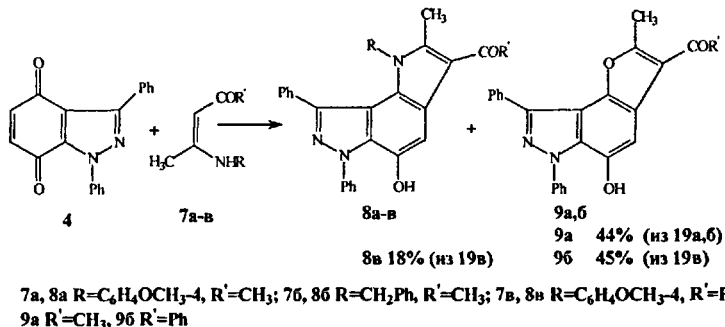
с енаминами **2а-г** (AcOH, 20°C) образуются смеси соединений пирроло[2,3-е]индазольной (**5а-г**) и фууро[2,3-е]индазольной структуры (**6**).



Для идентификации полученных продуктов реакции использовалась, в основном, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия. Выбор между пирролоиндазолами и фууроиндазолами по ^1H ЯМР спектрам весьма прост, т.к. в последних отсутствуют сигналы заместителей в положении 1 нового цикла. Для установления структуры пирролоиндазолов **5а-г** были использованы спектры ^{13}C ЯМР, снятые в режиме без подавления взаимодействия с протонами, и данные селективного резонанса.

Показано, что при использовании енаминов **2а,б,г** доминирующим направлением реакции Неницеску является образование пирролоиндазолов (индольный путь циклизации). В отличие от N-алкил- и N-аралкиленаминов, для N-ариленамина **2в** для реакции с индазолхиноном **4** характерно образование смеси, в которой преобладает фууроиндазол (соотношение **5в:6** составляет $\sim 40:60$).

Продолжением работы явилось изучение реакций индазолхинона **4** с енаминокетонами **7а-в**. Установлено, что индазолхинон **4**, в отличие от бензимидазолхинона **1**, вступает в реакцию с енаминокетонами.



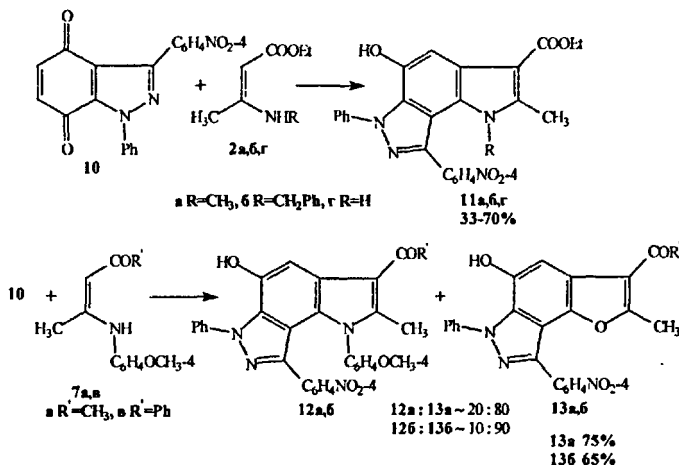
Доказательство структуры полученных трициклов было проведено с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Установлено, что в результате этих реакций образуются, как и для аминокетонно-

вых эфиров, производные пирроло- и фуро[2,3-с]индазолов (8а-в, 9а,б). Спектры ^1H ЯМР технических продуктов свидетельствуют о том, что применение енаминокетонов приводит к преимущественному образованию фурансодержащих трициклов: соотношение 8а - 9а ~ 30 : 70; 8б - 9а ~ 20 : 80 и 8в - 9б ~ 33 : 67. Из смесей удалось выделить и охарактеризовать индол 8в и бензофураны 9а,б.

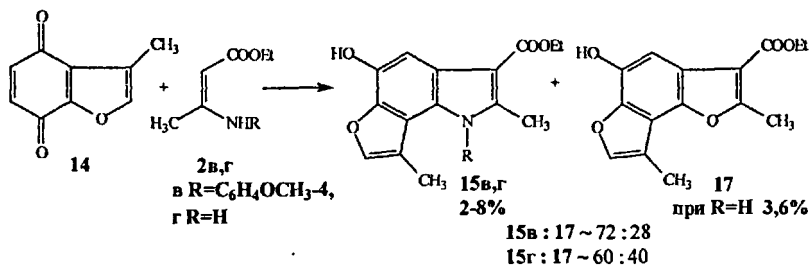
Попытки проведения реакции Нениеску между хиноном 4 и β -нитро- и β -цианоенаминами, т.е. с енаминами, содержащими еще более сильные электроноакцепторные группы в β -положении, как и в случае бензимидазолхинона, не увенчались успехом.

В реакцию с енаминами вводили также другой индазолхинон - 1-фенил-3-(4-нитрофенил)-4,7-диоксоиндазол (10), имеющий нитрогруппу в *w*-положении 3-арильного заместителя. Казалось вероятным, что наличие в хиноне 10 столь сильного электроноакцептора, как нитрогруппа, даже достаточно удаленного от реакционного центра, может сказаться на направлении протекания реакции.

При конденсации хинона 10 с производными β -аминокронового эфира 2а-в, в результате реакции были получены соответствующие производные индола 11а,б,г, аналогичные по структуре соединениям 5.

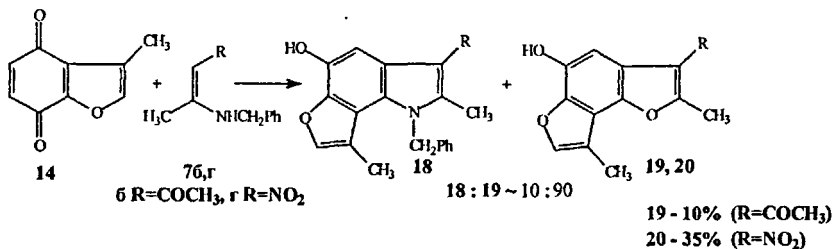


В конденсацию с хиноном 10, также как с хиноном 4, вводили енаминокетоны 7а,в. В результате реакции, также как в случае хинона 4, наблюдалась преимущественно бензофурановая циклизация. Однако, как видно из приведенных на схеме соотношений образующихся индолов и бензофуранов, наблюдается сдвиг в сторону образования последних, вызванный, по-видимому, созданием более электронодефицитной хинонной структуры (4-NO₂C₆H₄-заместитель).



Для установления строения соединений были сняты спектры НМВС ЯМР, которые однозначно свидетельствуют о том, что предпочтительным процессом в расщливаемой реакции является атака β -положения енаминов **2a-g** по положению 5 хинона **14** и дальнейшая индольная циклизация.

Нами была исследована реакция Нениеску с использованием енаминов, содержащих более мощные электрооакцепторы, чем этоксикарбонильная группа. При взаимодействии хинона **14** с енамином ацетилацетона **76** выделен технический продукт, содержащий 10% индола **18** и 90% бензофурана **19**. Соединение **19** выделено из указанной смеси и идентифицировано. Наличие ещё более сильного электрооакцептора (NO_2 - группы) в енамине **7г** приводит по данным ^1H ЯМР исключительно к образованию бензофурана **20**. Строение соединения **20** установлено при помощи данных спектров ^1H ЯМР и НМВС ЯМР.

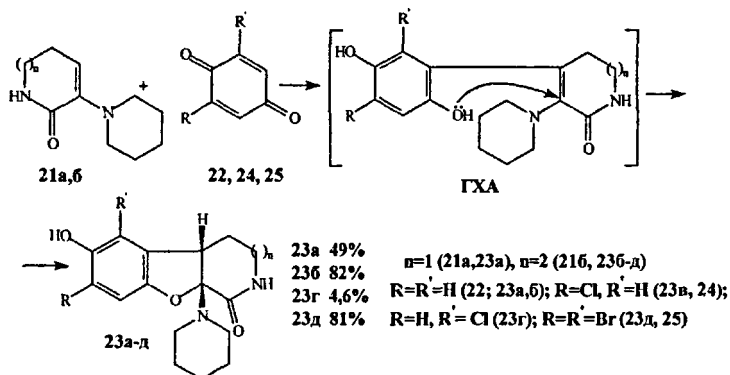


Енамины α -оксолактамов в реакции Нениеску.

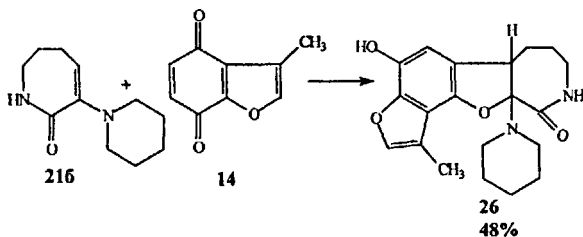
1.1. Синтез бензофууро[2,3-с]пиридинов, бензофууро[2,3-с]азепинов, хромено[3,4-б]пирролов и хромено[3,4-б]пиридинов.

Впервые в реакции Нениеску были использованы енамины α -оксолактамов **21a,b** - 3-пиперидино-5,6-дигидропиридин-2-(1H)-он (**21a**) и 3-пиперидино-1,5,6,7-тетрагидроазепин-2-он (**21b**), содержащие в α -положении электрооакцепторный лактамный карбонил, наличие которого, приводит к определённом дефициту электронной плотности в β -положении по сравнению с обычными енаминами.

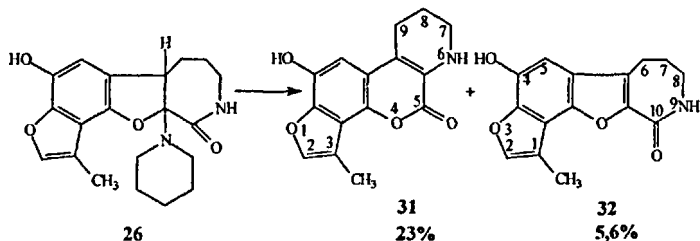
Оказалось, что конденсация енаминов **21а,б** с и-бензохиноном (**22**) гладко протекает в ацетоне при комнатной температуре, но не с образованием обычных для этой реакции гидрохинон-аддуктов (ГХА), а аддуктов циклического строения - **23а,б**. В спектрах ^1H ЯМР соединений **23а,б** наблюдается по одному сигналу гидроксильной группы (δ 8.79 и 8.66 м.д.). В сильнополюсной части спектра этих соединений присутствуют сигналы пятнадцати и семнадцати протонов, соответственно.



Енамин **21б** введён также в реакции с галогензамещёнными бензохинонами, такими как хлорбензохинон (**24**) и 2,6-дибромхинон (**25**). В этих случаях также происходило образование циклических аддуктов **23в-д**. Конденсация енамина **21б** с гетероциклическим хиноном **14** приводит к образованию аддукта циклического строения **26**.



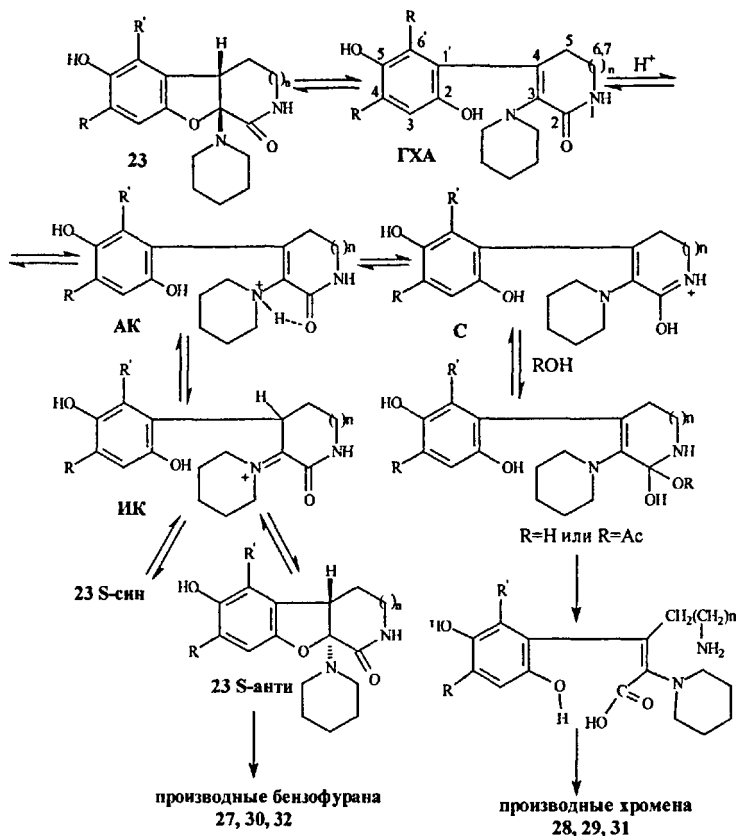
Мы предположили, что стабильность полученных нами аддуктов связана с тем, что остаток пиперидина и атом водорода находятся в *S-cis*-расположении по отношению друг к другу, что может существенно затруднить элиминирование пиперидина. На примере соединения **23а** это было подтверждено спектрально: наличие в спектре NOESY соединения **23а** корреляционного пика; δ 2.64/3.64 мд (сигналы α -метиленовых протонов пиперидинового цикла и 4a-протона, соответственно) указывает на пространственную сближенность $2'-\text{CH}_2$ и $6'-\text{CH}_2$ и 4a-H, что свидетельствует



Нетривиальным фактом является то, что при кислотной обработке аддукта **23д** образуется производное хрома **29в**, содержащее только один атом брома.

Структура хромопиридинов и азепинобензофуранов установлена с помощью спектров НМВС на примере соединений **29а** и **30а**. В спектрах ^1H ЯМР этих соединений все сигналы однотипных протонов различаются на 0.02-0.32 м.д. Исключение составляют сигналы протонов группы NH. В соединении **30а** сигнал амидного протона наблюдается в значительно более слабом поле (8.00 м.д.) по сравнению с протоном группы NH пиридинового фрагмента в соединении **29а** (5.77 м.д.). Эта значительная разница в значении химических сдвигов протонов NH использована нами для установления строения всех циклических структур **27, 28, 29б, в, 30б, 31, 32**.

По меньшей мере, два феномена требуют специальных объяснений. Во-первых, это способ образования производных хрома, во-вторых, дебромирование в процессе кипячения аддукта **23д** в уксусной кислоте. Основное предположение, которое кажется необходимым сделать для решения этих проблем - наличие в растворе уксусной кислоты равновесия между циклическими аддуктами и "обычными" гидрохинон-аддуктами (ГХА). Изучение спектров ^1H ЯМР растворов циклического аддукта **23д** в дейтероксусной кислоте сразу после растворения и через 1,5-7 ч кипячения, показало, что, действительно, в спектре наблюдаются два синглетных сигнала при 5 7.00. и 6 7.18 м.д. Первый из этих сигналов относится к протону (9-Н) исходного аддукта **23д**, а второй логично отнести к проТоiру (3-Н) "открытого" гидрохинон-аддукта (ГХА) (соотношение $\sim 3:1$). При кипячении смеси со временем в спектре появляются сигналы хрома **29в** и бензофурана **30б**, соответственно падает интенсивность сигналов циклического аддукта **23д** и сигнала 7,18 м.д., приписываемого нами аддукту ГХА ($R=R^1=Br$). В спектре ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) вещества, полученного после 1,5 ч кипячения аддукта **23д** в AcOH и последующего упаривания уксусной кислоты в вакууме, наблюдаются сигналы протонов, относящиеся к хрому **29в**, бензофурану **30б** и аддукту **23д**, в то же время присутствуют соответствующие друг другу по интенсивности сигналы при 7.05 (с, 1 Н, 3'-Н) и 8.22 и 8.18 м.д. (оба уш.с, по 1 Н, 2'-ОН и 5'-ОН), которые с большой степенью вероятности можно отнести к соединению типа ГХА. Таким образом, при проведении ^1H ЯМР мониторинга трансформации циклического аддукта **23д** получены доводы в пользу наличия равновесия $23д \rightleftharpoons \text{ГХА}$. Вероятная схема образования производных хрома приведена ниже:

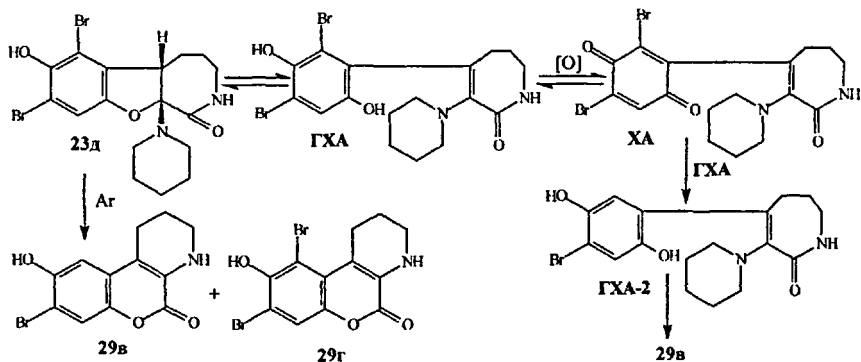


В соответствии с предложенной схемой гидрохинон-аддукт в уксусной кислоте быстро превращается в аммоний-катион (АК), NH-протон которого включён во внутримолекулярную водородную связь с лактамным карбонилем. В результате вероятен обратимый переход протона к кислороду с образованием катиона С, дальнейшая трансформация которого приводит к образованию производных хромена. Другое направление процесса связано с образованием иммоний-катиона (ИК) (С-протонирование). Замыкание этого катиона приводит к образованию производных бензофурана. Поскольку стадией, лимитирующей скорость реакции образования бензофуранов является С-протонирование, протекающее через ИК, то здесь имеет место $sp^2 \rightarrow sp^3$ регибридизация С (4) атома лактамного фрагмента, что энергетически выгодно для шести- и не выгодно для пяти- и семичленных циклов. Отсюда - ускорение процесса бензофурановой циклизации для аддуктов с шестичленным дигидропиридиновым фрагментом [23а \rightleftharpoons ГХА \rightarrow 27] и превалирование образо-

вания хроменов из аддуктов, содержащих семичленный тетрагидроазепиновый фрагмент [23б,в,д \rightleftharpoons ГХА \rightarrow 29а-в; 26 \rightleftharpoons ГХА—31].

Ускорение превращения N- в C-протонированную форму может быть достигнуто увеличением температуры, при которой цикло-аддукт вводится в уксусную кислоту. Действительно, если суспендирование аддукта 23б (или 23д) проводить в уксусной кислоте, предварительно нагретой до 30-40°C, выдержать суспензию при этой температуре 1 час и только затем начинать кипячение, основным продуктом реакции становится азепинобензофуран 30а, образующийся с выходом 80%. Выход хроменопроизводного 29а составляет 4%. Соответственно выход 30б-30г; 29в- 11%.

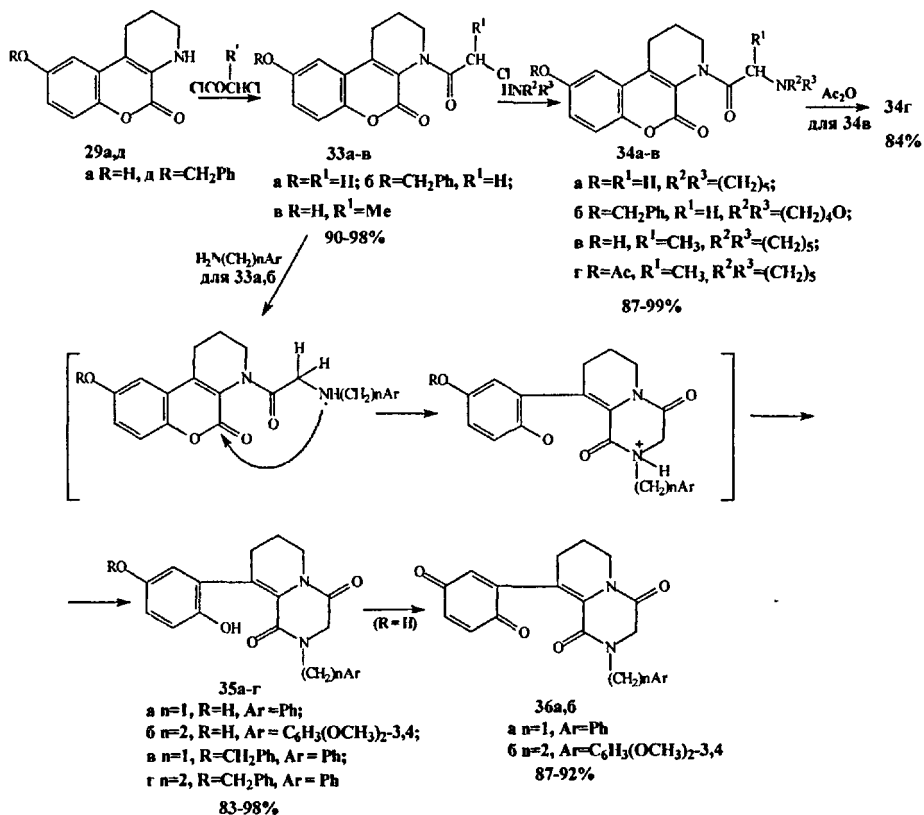
Другой необычный процесс, связанный с образованием из дибромаддукта 23д производного монобромхромена 29в, также базируется на равновесии типа 23д \rightleftharpoons ГХА. Кажется вероятным, что в этом случае мы имеем дело с окислительно-восстановительными процессами, характерными для реакции Нениеску, в ходе которых гидрохинон-аддукты обратимо превращаются в хинон-аддукты, в которых атомы брома активированы двумя электроноакцепторными карбонильными группами хинонного фрагмента. По-видимому, гидрохинон-аддукт (ГХА) восстанавливает хинон-аддукт (ХА) в (ГХА-2) с отщеплением атома брома, а далее "хромоновая" циклизация протекает по описанной выше схеме.



Для подтверждения, сделанного предположения была проведена реакция аддукта 23д в уксусной кислоте в токе аргона, по возможности исключающая наличие кислорода в реакционной массе (а других окислителей в реакционной массе нет). В результате реакции было обнаружено образование производного дибромхромена 29г, которое практически не наблюдалось в присутствии кислорода воздуха, соотношение хроменов 29в : 29г в выделенной смеси по данным спектра $^1\text{H ЯМР}$ составляет $\sim 6:4$.

II. 1. Некоторые превращения производных хроменопиридина.

Наличие в хроменопиридинах основной вторичной циклической аминогруппы обеспечило возможность синтеза различных представителей этой гетероциклической системы с использованием, например, реакции ацилирования. Ацилированием 9-окси-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-хромено-[3,4-б]пиридин-5-она **29а** и его О-бензильного производного **29д**, хлорацетил- и хлорпропионил-хлоридами протекает гладко, с высокими выходами получены соответствующие N-со-хлорацильные производные **33а-в**. Нуклеофильное замещение ω-атома хлора в этих соединениях вторичными аминами протекает традиционно и в результате с хорошими выходами получены со-аминоацильные производные **34а-в**. При ацилировании соединения **34в** уксусным ангидридом получено О-ацетильное производное **34г**.



Неожиданно протекает процесс при взаимодействии соединений **33а,б**, с первичными арилалкиламинами, общей формулы $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$. В этих случаях реакция не останавливается на ста-

дни нуклеофильного замещения атома хлора в хлорацильном остатке. На следующем этапе реализуется процесс внутримолекулярного раскрытия лактонного цикла, сопровождающийся рециклизацией с образованием производных пиперазин-2,5-диона **35а-г**.

Строение полученных соединений доказано с помощью метода ЯМР спектроскопии. Для соединений **35а,б** наиболее характерными сигналами в спектрах ^1H ЯМР являются два сигнала протонов, относящиеся к гидроксильным группам (5.8.10, 8.51 м.д.). Химическим подтверждением строения полученных пиридопиперазинов явилось легко протекающее окисление соединений **35а,б** до соответствующих хинонилпроизводных **36а,б**.

Основные выводы.

1. Впервые в реакции Нениеску использованы гетероциклические хиноны такие, как бензимидазолхинон (4,7-диоксобенимидазол), индазолхинон (1,3-дифенил-4,7-диоксоиндазол), а также бензофуранхинон (3-метил-4,7-диоксобензофуран). Установлено, что в случае использования в реакции Нениеску бензимидазолхинона протекает исключительно индольная циклизация. Индазолхиноны и бензофуранхинон конденсируются с енаминами с образованием как индол-, так и бензофурансодержащих трициклических соединений. При конденсации енаминов с индазолхинонами синтезированы производные новой гетероциклической системы - пирроло[2,3-е]индазолы. Показана зависимость направления реакции от характера заместителей в енамине и гетероатома в исходном гетероциклическом хиноне. Разработан препаративный метод синтеза новых трициклических соединений, содержащих фрагменты индола и бензофурана, представляющие интерес для биологического изучения, а также для синтеза на их основе новых функциональных производных этого ряда.
2. Впервые были исследованы енамины α -оксолактамов - 3-пиперидино-5,6-дигидропиридин-2-(1H)-он и 3-пиперидино-1,5,6,7-тетрагидроазепин-2-он, содержащие в α -положении электроноакцепторный лактамный карбонил. Установлено, что их использование протекает с образованием пиридо- и азапинобензофуранов. Обнаружена необычная и неизвестная ранее для реакции Нениеску трансформация промежуточных циклических гидрохинон-аддуктов в производные пирроло- и пиридохроменов.
3. Установлено, что при последовательной обработке хроменопиридинов хлорэтилхлоридом и первичным арилалкиламином протекает рециклизация в неизвестные ранее производные пиридопиперазиндионов. Препаративность разработанного метода позволяет получить разнообразные производные, включающие в свою структуру фрагмент 2,5-дикетопиперазина, представляющие интерес для биологического изучения.

4. Изучены альтернативные направления взаимодействия хинонов с енаминами с привлечением, в первую очередь, ЯМР-спектроскопических исследований, что позволило расширить представления о механизме реакции Неницеску.
5. Фармакологическое изучение ряда синтезированных соединений показало, что среди производных хроменопиридина и пиперазин-2,5-диона обнаружен ряд веществ, обладающих выраженной противоязвенной активностью. Установлено, что соединение 9-ацетокси-4-(2-пиперидиноацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-хромено[3,4-*b*]пиридин-5-он проявляет умеренные седативные и миорелаксирующие свойства. Показано, что 1,2-диметил-3-этоксикарбонил-5-окси-6,8-дифенилпирроло[3,2-*e*]индазол обладает заметной цитотоксической активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Любчанская В.М., Алексеева Л.М., Савина С.А., Граник В.Г. Индазолхиноны в реакции Неницеску. Синтез пирроло[2,3-*e*] и фуоро[2,3-*e*]индазолов // ХГС. - 2000. - № 11. - с. 1482-1590.
2. Любчанская В.М., Савина С.А. 7,8-Диметил-4чжи-6-этоксикарбонил-1,8-дигидроимидазо[4,5-*g*]ННflon. // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды / под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А. / Иридиум-пресс- Москва. - 2001. - Т.2. - с. 415.
3. Lyubchanskaya V.M., Alekseeva L.M., Savina S.A., Shashkov A.S. and Granik V.G. Novel synthesis of chromene and benzofuran derivatives via the Nenitzescu Reaction // Mendeleev Commun. - 2002. - № 1. - p. 15.
4. Любчанская В.М., Алексеева Л.М., Савина С.А., Шашков А.С., Граник В.Г. Енамины *α*-оксолактамов - новые синтоны в реакции Неницеску // Изв. АН. Сер. Хим. - 2002. - № 10. - с. 1736.
5. Lyubchanskaya V.M., Savina S.A., Alekseeva L.M., Granik V.G. Recyclization of chromenopyridine derivatives to pyridopyrazinediones // Mendeleev Commun. - 2003. - p. 29.
6. Любчанская В.М., Алексеева Л.М., Савина С.А., Граник В.Г. Реакция нафто- и бензимидазолхинонов с енаминами. Синтез конденсированных бензофуранов и индолов // ХГС. - 2003. - № 1. - с. 65-68.
7. Любчанская В.М., Алексеева Л.М., Савина С.А., Шашков А.С., Граник В.Г. Синтез фуороиндолов и бензодифуранов по реакции Неницеску // ХГС. - 2003. - № 7. - с. 1012.

Заказ № 69

Объем 1,0 п.л.

Тираж 100 экз.

Издательский центр РХТУ им. Д.И. Менделеева

№ 12661