

На правах рукописи

Листратова



ЛИСТРАТОВА АННА ВЛАДИМИРОВНА

**Тандемные превращения тетрагидротниопиридинов и изохинолинов
под действием активированных алкинов**

(02 00 03 – органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

18 СЕН 2008

Москва

2008

Работа выполнена на кафедре органической химии физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов

Научный руководитель

кандидат химических наук, доцент Воскресенский Леонид Геннадиевич

Официальные оппоненты

доктор химических наук, профессор Ненайденко В Г

доктор химических наук, профессор Дорохов В А

Ведущая организация

Московская государственная академия тонкой химической технологии им
М В Ломоносова

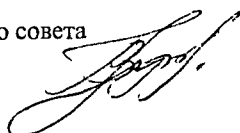
Защита диссертации состоится 30 сентября 2008 г в 15 ч 30 мин на заседании диссертационного совета Д 212 203 11 при Российском университете дружбы народов по адресу 117923, Москва, ул Орджоникидзе, д 3, зал №2

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу 117198, Москва, ул Миклухо-Маклая, д 6

Автореферат разослан 27 августа 2008 г

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук, доцент



Курилкин В В

Общая характеристика работы

Поиск и изучение закономерностей протекания новых реакций, приводящих к образованию оригинальных гетероциклических систем, является актуальной задачей химии гетероциклических соединений. Решение этой задачи расширяет синтетический потенциал органической химии, позволяет получать новые фундаментальные знания о закономерностях протекания органических реакций, делает доступными для изучения новые классы гетероциклов. Средние восьми-, девяти и десятичленные гетероциклы остаются малоизученными классами соединений. Это связано с тем, что методы синтеза такого рода соединений из ациклических предшественников ограничены. Между тем средние циклы распространены в природе, они являются структурным фрагментом ряда алкалоидов и лекарственных препаратов. На кафедре органической химии РУДН была открыта реакция tandemных превращений конденсированных тетрагидропиридинов под действием активированных алкинов в конденсированные азоцины с енаминным фрагментом в восьмичленном кольце. Эта реакция позволила разработать препаративные методы синтеза тетрагидропирроло[2,3-*d*]азоцинов, тетрагидроазоцино[5,4-*b*]- и [4,5-*b*]индолы. Эти оригинальные гетероциклические системы проявили высокую ингибирующую активность по отношению к ацетил- и бутирилхолинэстеразы и были рекомендованы для расширенного изучения на предмет создания препаратов для лечения болезни Альцгеймера.

Для установления синтетических границ реакции tandemных превращений конденсированных тетрагидропиридинов под действием активированных алкинов и установления тонких деталей механизма реакций необходимо изучить превращения в этих условиях других гетероциклических систем. В качестве таковых в настоящей работе были изучены тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридины, тетрагидроотиено[2,3-*c*]- и бензотиено[2,3-*c*]пиридины, а также 1-замещенных тетрагидроизохинолины. Кроме чисто теоретического интереса, распространение реакции tandemных превращений на перечисленные выше гетероциклические системы позволит осуществить

синтез тетрагидроотиеноазоцинов и бензоазоцинов с енаминным фрагментом в восьмичленном цикле Гетероконденсированные азоцины практически не изучены. Описанные методы синтеза тиеноазоцинов базируются либо на расширении бис-тиеноморфанов и тиенобензоморфанов, либо на перегруппировке Бекмана оксимов бензотиеноциклопентанов. Методы синтеза бензоазоцинов, проявляющих разнообразную биологическую активность, ограничиваются реакциями метатезиса, внутримолекулярной реакцией Фриделя-Крафтса, гетероаннелированием в присутствии палладиевых катализаторов.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР Российского университета дружбы народов (тема 021421-1-173 № государственной регистрации 0120 0 603888) и поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 05-03-32211 и 05-03-08419-офи).

Цель работы заключалась в синтезе тетрагидроотиено- и бензотиенопиридинов, а также тетрагидроизохинолинов, изучении их трансформаций под действием активированных алкинов, разработке методов выделения целевых соединений, установлении их строения.

Научная новизна. Впервые изучены превращения тетрагидроотиено[3,2-с]пиридинов, тетрагидроотиено[2,3-с]пиридинов и тетрагидробензотиено[2,3-с]пиридинов под действием активированных алкинов. Показано, что направление и легкость тандемных превращений зависят от сочленения тиофенового и тетрагидропиридинового фрагментов, электронных и стерических эффектов заместителей. В *N*-*o*-хлорбензилзамещенных тетрагидроотиено[3,2-с]пиридинах под действием АДКЭ и этилпропиолата в спиртах происходит *N*-дебензилирование и расщепление тетрагидропиридинового кольца. Из 2-трифторацетамидозамещенных тетрагидроотиено[2,3-с]пиридинов при действии активированных алкинов в результате расширения пиперидинового цикла образуются тетрагидроотиено[3,2-*d*]азоцины. Скорость реакции зависит от стерического объема заместителей при атоме азота тетрагидропиридинового цикла. В случае 2-ацетамидотетрагидроотиено[2,3-с]пиридинов в метаноле наряду с

образованием тиеноазоцинов имеет место расщепление пиперидинового кольца, в результате чего образуются 2-метоксиметилтиофены. Превращения тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиперидинов под действием алкинов протекают сложно с образованием многокомпонентных смесей, что, вероятно, связано с возможностью образования устойчивых вторичных катионов в результате расщепления связи C₁-N в первоначальном аммонийном цвиттер-ионе. Получены тетрагидробензотиено[3,2-*d*]азоцины и 2-алкоксиэтилзамещенные бензо[*b*]тиофены. Осуществлено снятие трифторацетильной защиты в трифторацетамидозамещенных тиеноазоцинах на щелочном оксиде алюминия.

Установлено, что 1-арил(метил, бензил)тетрагидроизохинолины при реакции с алкинами превращаются в тетрагидробензо[*d*]азоцины. Электронные эффекты заместителей в арильном радикале при C₁ практически не оказывают влияния на скорость реакции трансформации.

Показано, что дибензоаналог тетрагидрохинолинов – алкалоид глауцин – под действием активированных алкинов расщепляется с образованием фенантрена с енаминным фрагментом, при этом образование конденсированных азоцинов не происходит.

Практическая значимость работы заключается в разработке методов синтеза новых гетероциклических систем тетрагидротieno[3,2-*d*]азоцинов и бензо[*d*]азоцинов. Найдено, что тетрагидробензо[*d*]азоцины являются новым классом ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Апробация работы Результаты работы докладывались на XLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (18-22 апреля 2005 года, Москва), XV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (19-22 апреля 2005 года, Екатеринбург), международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста (17-21 октября, 2005, Москва), XLII Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (17-21 апреля 2006

года, Москва), International Symposium "Advanced Science in Organic Chemistry" (26-30 июня 2006 года, Судак, Крым, Украина), XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (17-20 апреля 2007 года, Екатеринбург), International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (27-31 августа 2007 года, Санкт-Петербург), IV Всероссийской конференции «Енамины в органическом синтезе», посвященной 90-летию со дня рождения В С Шкляева (22-26 октября 2007, Пермь), XVIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (22-25 апреля 2008, Екатеринбург)

Объем и структура диссертации Работа объемом ~~187~~ страниц состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, содержащего ~~162~~ ссылок

Основное содержание работы

1. Взаимодействие тетрагидропиридинол с активированными алкинами

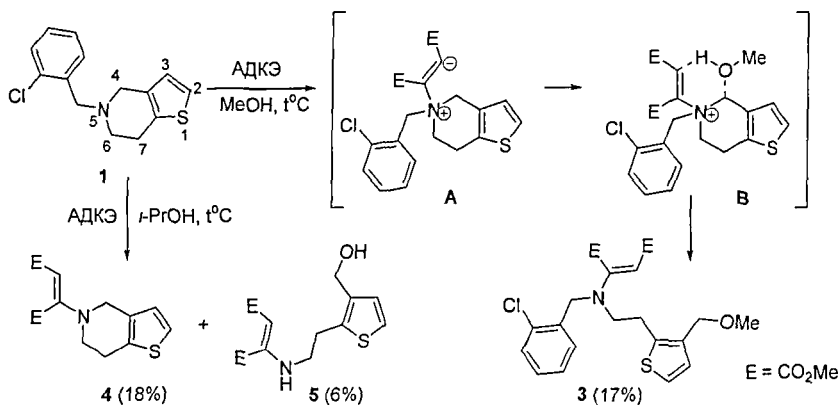
Известно, что тетрагидропиридинол[3,2-с]пиридинол при действии активированных алкинов в результате расширения или расщепления тетрагидропиридинолового фрагмента в зависимости от типа растворителя превращаются либо в тетрагидропиридинол[2,3-д]азоцинол, либо в 3-метоксиметил-2-виниламиноэтилпиридинол. Представляло интерес изучить поведение в реакциях с активированными алкинами тетрагидропиридинолов, ближайших структурных аналогов пиридинолопиридинолов. Это позволило бы установить синтетические границы изучаемой реакции, получить новые данные о механизме ее протекания, с другой стороны - синтезировать новый тип гетероциклол - тетрагидропиридинолазоцинол с енаминным фрагментом в азоциноловом кольце

1.1. Тетрагидропиридинол[3,2-с]пиридинол

В реакции с АДКЭ и этилпропиолатом были изучены *N*-о-хлорбензилзамещенный тетрагидропиридинол[3,2-с]пиридинол 1

(лекарственный препарат тиклид) и его 2-формилзамещенное производное **2**, полученное формилированием **1** по Вильсмейеру-Хааку. Тиенопиридин **1** реагирует с АДКЭ в метаноле только при длительном кипячении с образованием многокомпонентной смеси, из которой выделен лишь тиофен **3** (Схема 1) По всей видимости, образование последнего начинается с цвиттер-иона **A**, который в результате нуклеофильного содействия растворителя дает переходное состояние **B**, и далее происходит его трансформация в **3** трансформация с разрывом связи C₄-N

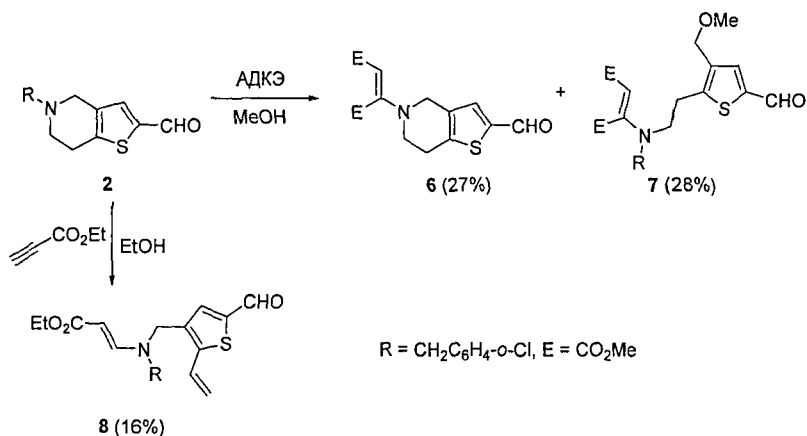
Схема 1



В кипящем изопропанолe из **1** и АДКЭ получены *N*-диметоксикарбонилвинилзамещенный тиенопиридин **4** и гидроксиметилтиофен **5**. Первый образуется, по-видимому, в результате дебензилирования цвиттер-иона **A**, а второй – за счет нуклеофильного содействия воды, содержащейся в коммерческом изопропанолe, через переходное состояние типа **B** и последующее дебензилирование.

2-Формилзамещенный тиенопиридин **2** реагирует с АДКЭ и этилпропиолатом уже при комнатной температуре за 4-6 дней, но также с образованием многокомпонентных смесей (Схема 2)

Схема 2

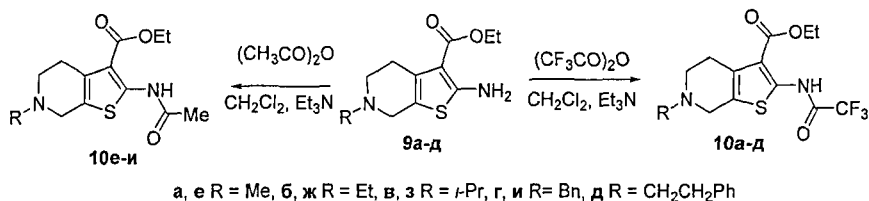


Из реакции с АДКЭ были выделены продукт дебензилирования – тиенопиридин **6** и продукт расщепления тетрагидропиридинового кольца – тиофен **7**. Реакция с этилпропиолатом приводит к образованию винилтиофена **8** – продукта расщепления тетрагидропиридинового кольца по Гофману.

1.2.2-Трифторацетил(ацетил)амино-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридины

2-Трифторацетамидо- и 2-ацетамидозамещенные тетрагидротиенопиридины (**10а-д** и **10е-и** соответственно) получены ацилированием 2-амино-3-этоксикарбонилтетрагидротиено[2,3-с]пиридинов (**9а-д**), синтезированных по реакции Гевальда из пиперидин-4-онов и этилцианацетата (Схема 3).

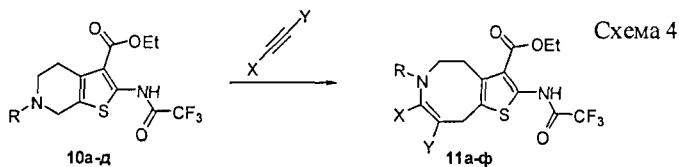
Схема 3



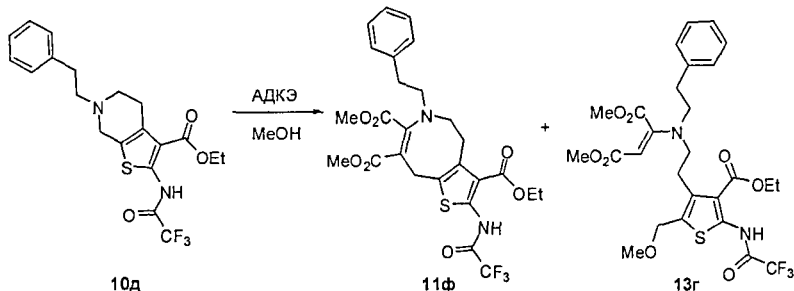
2-Трифторацетамидозамещенные тиенопиридины **10а-д** при действии АДКЭ, метилпропиолата, ацетил- и тозилацилиленов при 20 °С и в

MeOH и в MeCN превращаются в тетрагидротиено[3,2-*d*]азоцины **11а-ф** (Схема 4)

Исключение составляет тиенопиридин **10д** с фенэтильным заместителем при атоме азота, взаимодействие которого с АДКЭ в метаноле привело к смеси, состоящей из азоцина **11ф** и диметил ((2-((4-(этоксикарбонил)-2-(метоксиметил)-5-((трифторацетил)амино)-3-тиенил)этил)(2-фенэтил)амино]бут-2-ендиоата (**13г**) в соотношении 1,5 1 (согласно ЯМР ¹H-спектроскопии)



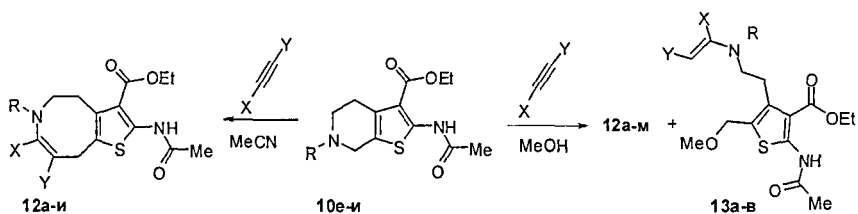
11а-г R = Me, **11а-в** X = H а Y = COMe, б Y = CO₂Me в Y = *p*-Ts, **11г** X = Y = CO₂Me,
11д-з R = Et, **11д-ж** X = H д Y = COMe, е Y = CO₂Me, ж Y = *p*-Ts, **11з** X = Y = CO₂Me,
11и-м R = *i*-Pr, **11и-л** X = H и Y = COMe, к Y = CO₂Me, л Y = *p*-Ts, **11м** X = Y = CO₂Me,
11н-п R = Bn, **11н-п** X = H н Y = COMe, о Y = CO₂Me, п Y = *p*-Ts **11р** X = Y = CO₂Me,
11с-ф R = CH₂CH₂Ph, **11 с-у** X = H с Y = COMe, т Y = CO₂Me у Y = *p*-Ts, **11ф** X = Y = CO₂Me



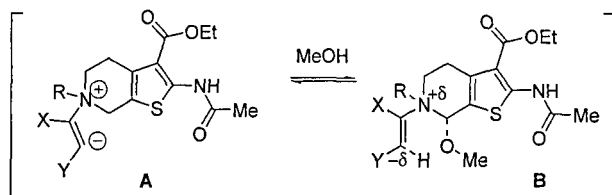
Как правило, в MeOH реакции протекают быстрее, чем в MeCN. Однако в случае ацетонитрила выход азоцинов был выше, чем в метаноле. Реакционная способность тиенопиридинов **10а-г** зависит от стерического объема заместителя при атоме азота и падает при переходе от Me к Bn (Me > Et > *i*-Pr > Bn). Терминальные алкины были более активны в реакциях, чем АДКЭ. Для осуществления реакций *N*-бензилзамещенного тиенопиридина **10г** требовался избыток реагента, а в случае АДКЭ еще и нагревание. Структура тиено[3,2-*d*]азоцина **11о** подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа.

Аналогично 2-ацетамидозамещенные тиенопиридины **10е-и** при действии алкинов в MeCN превращались в соответствующие тиеноазоцины **12а-з, к-м**, выход которых составил 30-59%. При взаимодействии АДКЭ с *N*-изопропилзамещенным тиенопиридином **10з** получались многокомпонентные, трудноразделимые смеси, состав которых идентифицировать нам не удалось. В метаноле в реакциях тиенопиридинов **10е-и** с ацетилацетиленом, метилпропиолатом и АДКЭ наблюдалась конкурентное протекание процессов расширения и расщепления тетрагидропиридинового кольца, что обуславливало образование смесей тетрагидротиеноазоцинов **12а-м** и соответствующих замещенных тиофенов. В случае *N*-изопропил и *N*-метил замещенных тиенопиридинов продукты расщепления **13а-в** были выделены и охарактеризованы, во всех остальных наличие замещенных тиофенов было доказано с помощью ЯМР ^1H -спектроскопии (Схема 5).

Схема 5



12а-в **13а** R = Me, **12а-б** X = H, а Y = CO₂Me, б Y = CO₂Me, **12в**, **13а** X = Y = CO₂Me,
12г-е R = Et, **12 г-д** X = H г Y = CO₂Me, д Y = CO₂Me, **12е** X = Y = CO₂Me,
12ж-и **13б-в** R = *i*-Pr, **12ж-з**, **13б** X = H, ж Y = CO₂Me, з Y = CO₂Me, **12и**, **13в** X = Y = CO₂Me,
12к-л R = Bn, **12к-л** X = H, к Y = CO₂Me, л Y = CO₂Me, **12м** X = Y = CO₂Me

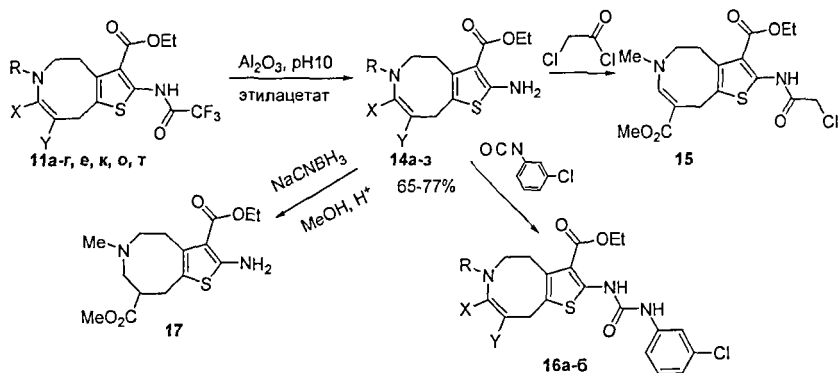


По всей видимости, в метаноле нуклеофильное содействие последнего делает возможным образование из первоначального цвиттер-иона **A** переходного состояния типа **B**, которое в результате разрыва связи N-C₇

превращается в тиофены **13** Положение равновесия **A - B** определяется как стерическими, так и электронными эффектами заместителей

Тиеноазоцины **11a-г, е, к, о, т** легко превращаются в 2-аминозамещенные тетрагидроотиеноазоцины **14a-з** в результате снятия трифторацетильной защиты на щелочном оксиде алюминия (Схема 6)

Схема 6

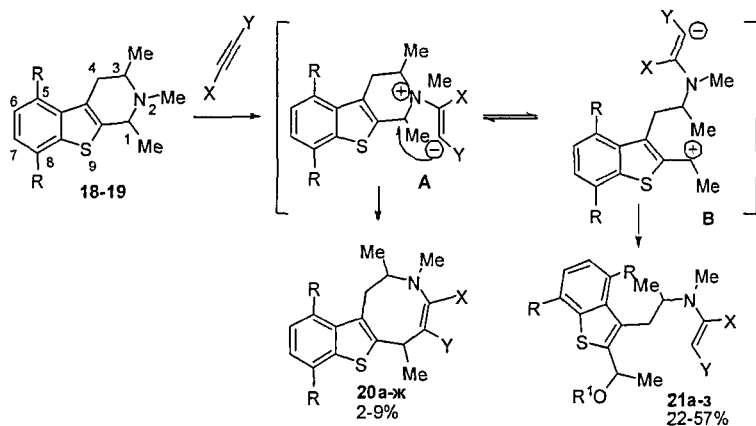


14a-г R = Me, **14a, б, г** X = H, **а** Y = COMe, **б** Y = CO₂Me, **в** Y = *p*-Ts, **14г** X = Y = CO₂Me,
14д R = Et, X = H, Y = CO₂Me, **14е** R = *i*-Pr, X = H, Y = CO₂Me, **14ж** R = Bn, X = H, Y = CO₂Me,
14з R = CH₂CH₂Ph, X = H, Y = CO₂Me,
16a R = Me, **16б** R = Bn

Действием хлорацетилхлорида, 3-хлорфенилизоцианата, цианборгидрида натрия 2-аминозамещенные тиеноазоцины **14б** и **14ж** были превращены в производные **15-17**, интересные для дальнейших трансформаций

1.3. Тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридины

1,2,3,4-Тетрагидро-1,2,3-триметил- и 1,2,3,5,8-пентаметилбензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридины **18** и **19** были предоставлены профессором Толкуновым С. В из института физико-органической химии и углехимии НАН Украины. В отличие от тиенопиридинов **10a-з** их бензоаналоги **18** и **19** реагируют с АДКЭ, метил- и этилпропиолатами и ацетилацетиленом в метаноле с образованием сложных реакционных смесей (Схема 7)



Наличие многокомпонентных смесей дает основание полагать, что в первоначальном аммонийном цвиттер-ионе А происходит расщепление связи C₁-N с образованием цвиттер-иона В со стабильным вторичным катионным центром, что и обуславливает многоканальность превращений. Хроматографически выделены тетрагидротиено[3,2-*d*]азоцины **20а-ж** и 2-метокси(этокси)этил-3-виниламиноэтилбензо[*b*]тиофены **21а-з**. Последние, за исключением **21з**, получены в виде смесей диастереомеров. С пропиоловым альдегидом реакция **19** не идет до конца даже при 10-кратном избытке алкина. Из реакционной смеси был выделен только бензотиофен **21з** с выходом 47%. В ацетонитриле при реакции **18** и **19** с метилпропиолатом и ацетилацетиленом образуются еще более сложные смеси продуктов, из которых выделены хроматографически бензотиеноазоцины **20б, е, ж** с выходом 5,5%, 4% и 6% соответственно.

Строение азоцина **20е** было однозначно установлено с помощью РСА.

Попытки осуществить циклизацию бензотиофенов **21а-з** по аналогии с метоксиметилзамещенными индолами и пирролами в соответствующие

бензотиеноазоцины действием кислот Льюиса (AlCl_3 , ZnCl_2 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$) оказались неудачными

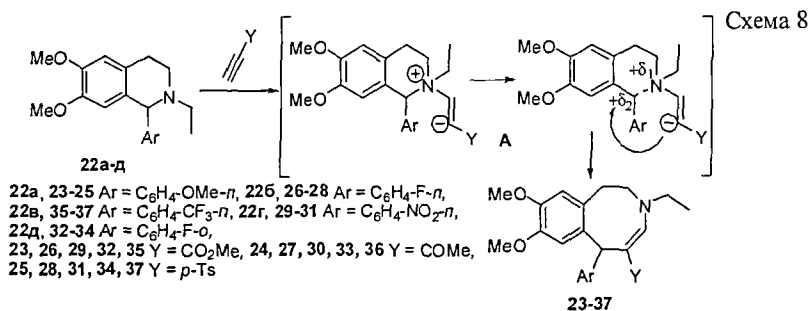
2. Взаимодействие тетрагидроизохинолинов и алкалоида глауцина с активированными алкнами

Для того чтобы установить влияние стерических и электронных эффектов заместителей на процесс tandemных превращений конденсированных тетрагидропиридинов, в качестве моделей были выбраны 1-замещенные 6,7-диметокситетрагидроизохинолины **22а-м** и 1-фенил-2-этилтетрагидроизохинолин **22н**

1-Арилзамещенные тетрагидроизохинолины **22а-з** получали *N*-этилированием и *N*-бензилированием в присутствии основания Хеннинга (диизопропилэтиламин) *NH*-изохинолинов, синтезированных по реакции Пикте-Шпенглера из 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина и соответствующих ароматических альдегидов 1-Метил(бензил,фенил)тетрагидроизохинолины **22н-п** синтезировали алкилированием *NH*-изохинолинов, полученных по реакции Бишлера-Напиральского из 2-арилэтиламина, ангидридов или хлорангидридов Глауцин был выделен из лекарственного препарата «Глауцин»

Тетрагидроизохинолин **73** был получен по ранее описанной методике, включающей бромирование, нитрование, кватернизацию и последующее восстановление изохинолина

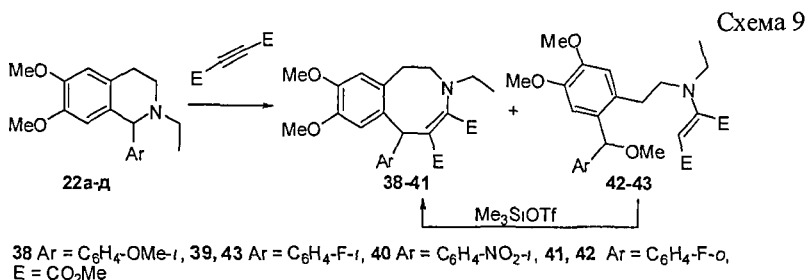
N-Этилзамещенные 1-арилизохинолины **22а-д** легко реагируют с метилпропиолатом, *n*-тозил- и ацетилацетиленами при 25 °С с образованием в MeOH и в MeCN бензо[*d*]азоцинов **23-37** (Схема 8)



Электронный характер заместителей в арильном фрагменте при S_1 практически не влияет на скорость расширения тетрагидропиридинового кольца (24-42 часа) По всей видимости, это обусловлено тем, что арильный заместитель расположен перпендикулярно плоскости диметоксифенильного фрагмента и влияет на стабилизацию переходного состояния А только своим индуктивным эффектом

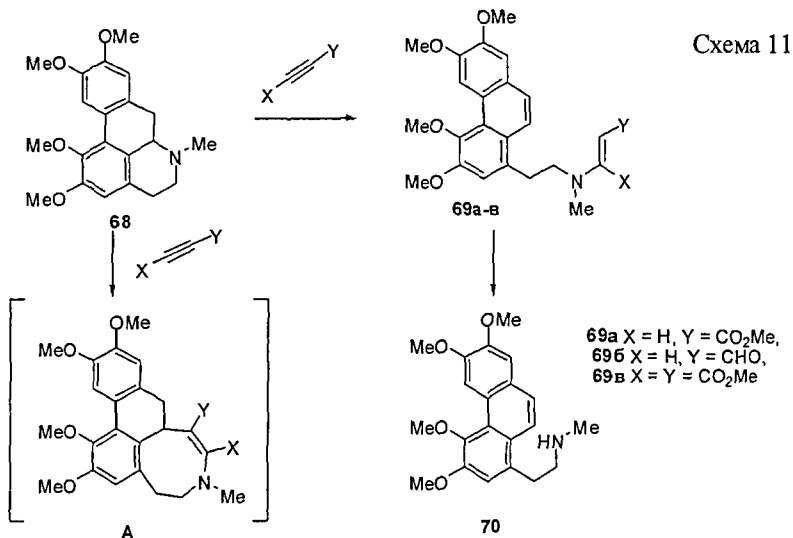
Структура бензо[*d*]азоцина 34 была подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Реакции изохинолинов 22а, б, г, д с АДКЭ в MeCN (22а, г в метаноле и 22д в ДМСО) протекают медленнее, чем в случае терминальных алкинов с образованием бензоазоцинов 38-41 (Схема 9)



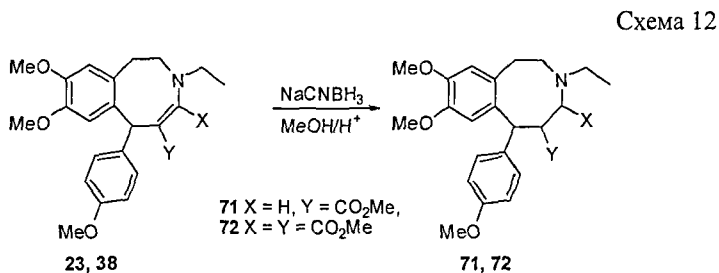
При реакции фторарилзамещенных изохинолинов 22б, д с АДКЭ в метаноле кроме азоцинов 39, 41 образуются и продукты расщепления тетрагидропиридинового кольца - диарилметаны 42-43 Соединение 42 действием триметилсилилтрифлата в MeCN превращено в азоцин 41

Из-за стерических препятствий 1-*p*-метоксифенил-*N*-бензилизохинолины 22е-з реагируют с метилпропиолатом и *p*-тозилацетиленом лишь в кипящем ацетонитриле и при избытке алкина (Схема 10) 1-Метил и 1-бензилзамещенные изохинолины 22и-м взаимодействуют с метилпропиолатом, *n*-тозил- и ацетилацетиленами при 25 °С в ацетонитриле, образуя бензоазоцины 50-60 с выходом 35-87% В случае 1-метил-2-этилзамещенного изохинолина было показано образование продуктов расщепления по Гофману (согласно данным ЯМР ¹Н спектроскопии) – 2-винилзамещенных бензолов 64-65 (Схема 10) 1-



Попытки осуществить циклизацию фенантрена **69в** с соответствующий азоцин **A** под действием триметилсиллилтрифлата или иода в ТГФ не привели к желаемому результату. Исходный фенантрен **69в** девинилировался с образованием амина **70**.

Бензо[*d*]азоцины **23** и **38** при восстановлении NaCNBH_3 в метаноле превращаются в гексагидробензоазоцины **71** и **72** (Схема 12).



По данным ЯМР ^1H **71** образуется в виде смеси диастереомеров в соотношении 1.4. В преобладающем изомере сигнал 6-Н представляет собой дублет с КССВ $J_{5,6} = 12.0$ Гц, что указывает на транс расположение протонов 5-Н и 6-Н. В минорном изомере протоны 5-Н и 6-Н имеют цис ориентацию, на что указывает величина КССВ $J_{5,6} = 3.8$ Гц. Бензоазоцин **72** выделен в виде индивидуального изомера с транс ориентацией.

протонов 5-Н и 6-Н ($J_{5,6} = 11.4$ Гц). По данным РСА гексагидрированный азониновый цикл **72** имеет искаженную «кресло-ванна» конформацию (Рисунок 1). Заместители при C_5 и C_6 расположены псевдоэкваториально.

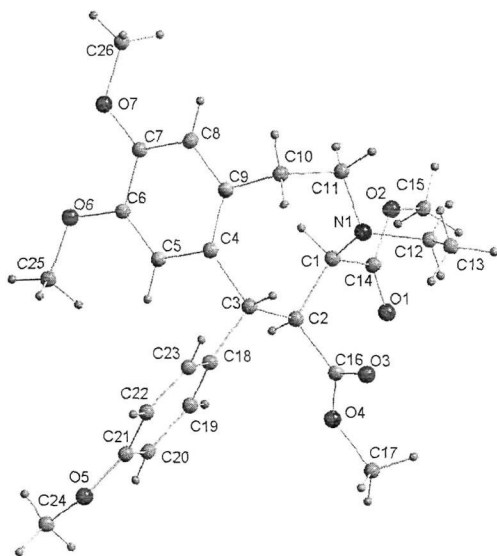
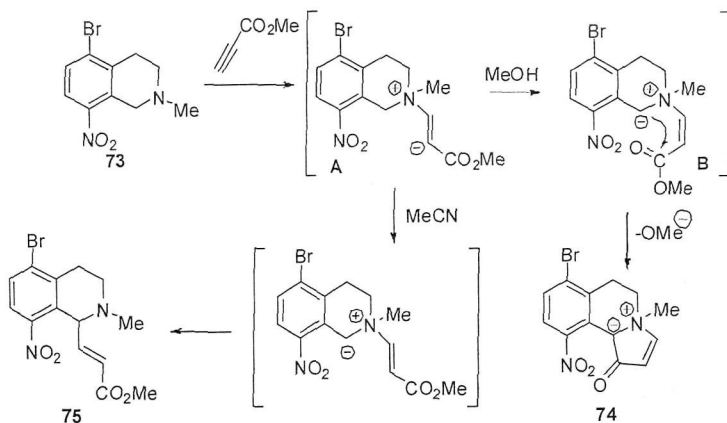


Рис.1 Молекулярная структура гексагидробензо[*d*]азоцина **72**

2-Метил-5-бром-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**73**) реагирует с метилпропиолатом в MeOH при 20 °С отлично от изученных выше 1-замещенных тетрагидроизохинолинов **22a-n**. (Схема 13)

Схема 13



За 1 час в этом случае с выходом 70% образуется новая гетероциклическая система пирролиноизохинолиния **74**. Такое течение реакции обусловлено тем, что первоначальный аммонийный цвиттер-ион **A**, за счет электроакцепторного содействия нитро-группы превращается в илид **B**, атака нуклеофильного центра которого на сложноэфирную группу приводит к илиду пирролоизохинолиния **74**.

Реакция **73** в ацетонитриле протекает по-другому, давая в качестве основного соединения 1-метоксикарбонилвинилзамещенный изохинолин **75** - продукт перегруппировки Стивенсона. Образование бензо[*d*]азоцинов в реакциях **73** с алкинами не зафиксировано.

Структура илида **74** однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа.

Строение всех соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

3. Биологическая активность тетрагидробензо[*b*]азоцинов

На фармацевтическом факультете Университета г. Бари (Италия) профессором Косимо Альтомаре была выявлена и определена ингибирующая активность бензо[*d*]азоцинов **23**, **24**, **26**, **32**, **38**, **48**, **58** относительно ацетил- и бутирилхолинэстеразы (Таблица 1).

Таблица 1

Соединение	ChE ингибирование, IC ₅₀ (μM)	
	AChE	BuChE
23	26	75
24	18	40
26	9.6	50
32	27	75
38	7.9	100
48	8.4	45
58	9.7	50
(+)- 58 (98% ee)	6.6	24
(-)- 58 (85% ee)	13	50

Выводы

- 1 Впервые изучены тандемные превращения тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридинов, тетрагидроотиено[2,3-*c*]- и тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов, а также 1-замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов под действием активированных алкинов в метаноле и ацетонитриле
- 2 Установлено, что при действии АДКЭ в спиртах на 5-(*o*-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридин и его 2-формилзамещенное производное происходит дебензилирование и расщепление тетрагидропиридинового кольца, в результате чего образуются *N*-диметоксикарбонилвинилтетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридины и 3-метоксиметил(гидроксиметил)-2-(*N*-диметоксикарбонилвинил-*N*-*o*-хлорбензиламино)этилтиофены. При действии этилпропиолата на формилзамещенный тетрагидроотиенопиридин в результате расщепления тетрагидропиридинового фрагмента образуется 2-винил-3-(*N*-этоксикарбонилвинил-*N*-(*o*-хлорбензил)амино)-5-формилтиофен
- 3 Показано, что 2-трифторацетиамидо- и 2-ацетиамидо-3-этоксикарбонил-6-*R*-тетрагидроотиено[2,3-*c*]пиридины при действии активированных алкинов в MeCN и в MeOH превращаются с высокими выходами в тетрагидроотиено[3,2-*d*]азоцины. Реакции 2-ацетиамидозамещенных в метаноле сопровождаются расщеплением тетрагидропиридинового кольца, что приводит к образованию 1-метоксиметил-2-(*N*-винил-*N*-*R*-амино)этил-3-этоксикарбонил-5-ацетиамидотиофенов
- 4 Осуществлено снятие трифторацетильной защиты на щелочном оксиде алюминия. Полученные 2-аминозамещенные тетрагидроотиено[3,2-*d*]азоцины превращены в *N*-хлорацетиамидо-, *N*-фенилкарбонил и гексагидропроизводные
- 5 Реакции тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов с активированными алкинами приводят к образованию многокомпонентных смесей, что возможно связано с образованием вторичного катиона в результате расщепления связи C₁-N в первоначальном аммонийном цвиттер-ионе. Хроматографически из смесей выделены тетрагидробензотиено[3,2-

- d*]азоцины и 2-(2'-алкоксиэтил)-3-(*N*-винил-*N*-метиламино)этилбензо[*b*]тиофены
- 6 1-Замещенные тетрагидроизохинолины при действии активированных алкинов с высоким выходом в метаноле и ацетонитриле превращаются в тетрагидробензо[*d*]азоцины, восстановление которых дает гексагидропроизводные
 - 7 Установлено, что алкалоид глауцин при действии активированных алкинов превращается в замещенные фенантрены, при этом расширение тетрагидропиридинового цикла не происходит
 - 8 Показано, что введение в тетрагидроизохинолин нитро-группы изменяет характер превращений под действием активированных алкинов и обуславливает образование илидов пирролиноизохинолина и хинолилакрилатов
 - 9 Установлено, что тетрагидробензо[*d*]азоцины являются эффективными ингибиторами ацетилхолинэстеразы

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

- 1 Л Г Воскресенский, Т. Н Борисова, А В. Листратова, С В Толкунов, А В Варламов Новый подход к синтезу тетрагидробензо[*b*]тиено[3,2-*d*]азоцинов *XГС*, **2005**, 7, 1109
2. А В Листратова, Л Г Воскресенский, Т Н Борисова Особенности превращений 1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*]тиенопиридинов под действием активированных алкинов *XVРоссийская молодежная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*, **2005**, тезисы докладов, стр 369, Екатеринбург.
- 3 А В Листратова, Л Г Воскресенский, Борисова Т Н *Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии*, **2005**, стр 93, Москва
- 4 А В Листратова, Т Н Борисова, С ВА Толкунов, Л Г Воскресенский Тандемные трансформации тетрагидротиенопиридинов под действием активированных алкинов *Международная конференция по химии*

- гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста, 2005, тезисы докладов, стр 226, Москва
- 5 L G Voskressensky, T. N Borisova, A V Listratova, L N Kulikova, A A Titov, A V Varlamov Tandem enlargement of the tetrahydropyridine ring in 1-aryl-tetrahydroisoquinolines using activated alkynes – a new and effective synthesis of benzoazocines *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 4585-4589
- 6 А В Листратова Трансформации тетрагидропиридинового кольца в 1-арилзамещенных тетрагидроизохинолинов под действием активированных алкинов *XLII всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии*, 2006, тезисы докладов, стр 32, Москва
- 7 А В Листратова, Л Г Воскресенский, Т Н Борисова Превращения тетрагидропиридинов под действием активированных алкинов *International Symposium on Advanced Science in organic Chemistry*, 2006, book of abstracts, p C-096, Судак
- 8 А В Листратова, Т Н Борисова, С В Акбулатов, С В Ковалева, Т М Камалитдинова, Л Г Воскресенский Новый подход к синтезу конденсированных азоцинов, диазоцинов и диазонинов *XVII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*, 2007, тезисы докладов, стр 299, Екатеринбург
- 9 Л Г Воскресенский, Т Н Борисова, А В Листратова, Е А Сорокина, С В Толкунов, А В Варламов Превращения 4,5,6,7-тетрагидро[3,2-с]- и 1,2,3,4-тетрагидробензотиено[2,3-с]пиридинов под действием алкином, активированных электроноакцепторными заместителями *Известия Академии наук Серия химическая* 2007, 5, 1003-1009
- 10 L G Voskressensky, A V Listratova, T N Borisova, G G Alexandrov, A V Varlamov Synthesis of benzoazocines from substituted tetrahydroisoquinolines and activated alkynes in a tetrahydropyridine ring expansion *Eur J Org Chem* 2007, 6106-6117

- 11 L G Voskressensky, T N Borisova, S B Akbulatov, A V Listratova, A V Varlamov *International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry*, 2007, book of abstracts, p 301, Saint-Petersburg
- 12 Т Н Борисова, А В Листратова, С А Ковалева, Л Г Воскресенский, А В Варламов Тетрагидроотиено[3,2-*d*]азоцины *IV Всероссийская конференция «Енамины в органическом синтезе», посвященная 90-летию со дня рождения В С Шкляева*, 2007, тезисы докладов, стр 52, Пермь
- 13 Л Г Воскресенский, А В Варламов, Т Н Борисова, А В Листратова Способ получения производный 4,5,6,9-тетрагидроотиено[3,2-*d*]азоцинов *Патент на изобретение № 2320649 от 29 03 2008*
- 14 С А Ковалева, А В Листратова, А В Большов, Т Н Борисова, Л Г Воскресенский Превращение тетрагидроизохинолинов под действием активированных алкинов *XVIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*, 2008, тезисы докладов, стр 299, Екатеринбург
- 15 L G Voskressensky, A V Listratova, T N Borisova, S A Kovaleva, R S Borisov, A V Varlamov Tetrahydrothieno[3,2-*d*]azocines The first example of the synthesis *Tetrahedron*, 2008 (в печати)

Листратова Анна Владимировна (Россия)

Тандемные превращения тетрагидроотиенопиридинов и изохинолинов под действием активированных алкинов.

Изучены тандемные трансформации тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридинов, тетрагидроотиено[2,3-*c*]пиридинов, тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов и тетрагидроизохинолинов под действием активированных алкинов в ацетонитриле и метаноле Установлено, что в тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридинах под действием активированных алкинов происходит расщепление тетрагидропиридинового фрагмента или дебензилирование, в то время как в случае тетрагидроотиено[2,3-*c*]пиридинов образуются тетрагидроотиено[3,2-*d*]азоцины Реакции тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов с алкинами приводят к многокомпонентным смесям, из которых

выделены замещенные бензо[*b*]тиофены и тетрагидробензо[*b*]тиено[3,2-*d*]азоцины. Разработан оригинальный, одностадийный метод синтеза бензо[*d*]азоцинов из тетрагидроизохинолинов. Показано, что характер трансформаций в тетрагидроизохинолинах зависит от заместителя в 1 положении и от электронных эффектов заместителя в бензольном фрагменте.

Anna V Listratova (Russia)

Tandem transformations of tetrahydrothienopyridines and isoquinolines under the action of activated alkynes.

Tandem transformations of tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridines, tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridines, tetrahydrobenzothieno[2,3-*c*]pyridines and isoquinolines in acetonitrile and methanol were studied. It was demonstrated that tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridines under the action of activated alkynes undergo tetrahydropyridine cleavage or elimination of benzyl fragment whereas in the case of tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridines the main products are tetrahydrothieno[3,2-*d*]azocines. Reactions of tetrahydrobenzo[*b*]thieno[2,3-*c*]pyridines with alkynes lead towards multicomponent reactive mixture from which substituted benzo[*b*]thiophenes and tetrahydrobenzo[*b*]thieno[3,2-*d*]azocines were isolated. Original and one-step method for the synthesis of tetrahydrobenzo[*d*]azocines starting tetrahydroquinolines was elaborated. It was shown that transformations in tetrahydroisoquinolines depend on the substituents attached to the 1st position and the electronic effects of the substituents on the benzene fragment.

Подписано в печать 08 07 08 Формат 60x84/16
Тираж 100 экз. Усл печ л 1,0. Заказ 763

Типография Издательства РУДН
117923, ГСП-1, г Москва, ул Орджоникидзе, д 3