

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



**БЕЛЫЙ
АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ
ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВ И 1,2-ДИАЗЕПИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Ю. В. Томилов

Москва –2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
1 Методы синтеза замещенных циклогептатриенов и 1,2- diazepинов (Обзор литературы).....	8
1.1 Методы синтеза циклогептатриенов.....	8
1.1.1 Реакции (6+1)-циклоприсоединения, расширение цикла по Бюхнеру	9
1.1.2 Реакции (4+3)-циклоприсоединения	14
а) Реакция циклопропенов с циклопентадиенонами	15
б) Реакции циклопропенов с тиофендиоксидами	18
в) Реакции циклопропенов с пиридазинами	20
г) Реакции циклопропенов с фуранами.....	20
д) Реакции циклопропенов с α -пиранонами.....	22
1.1.3 Реакции (5+2)-циклоприсоединения	23
1.1.4 Перегруппировка бицикло[3.2.0]гептадиенов.....	25
1.1.5 Классический «линейный» синтез	26
1.1.6 Прочие методы получения циклогептатриенов	27
1.2 Электронодефицитные циклогептатриены	28
1.3 1,2-Dиазепины и 3,4- diaзаноркарадиены	31
2 Синтез и химические превращения новых полизамещенных циклогептатриенов и 1,2- diazepинов (Обсуждение результатов).....	36
2.1 Синтез и свойства новых полизамещенных циклогептатриенов.....	36
2.1.1 Каскадная реакция (2+2+2+1)-присоединения как метод синтеза циклогептатриенов.....	38
2.1.2 Реакции формального (4+3)-циклоприсоединения как метод синтеза циклогептатриенов.....	42
2.1.3 Винилзамещенные diaзосоединения в качестве предшественников циклогептатриенов.....	45
2.1.4 Перехват циклопентадиенонов, генерируемых <i>in situ</i>	51
2.1.5 Пиридазины как предшественники циклогептатриенов.....	54
2.2 Реакционная способность циклогептатриенов	54
2.3 СН кислотность циклогептатриенов.....	56
2.4 Синтез и свойства электронодефицитных diaзаноркарадиенов и diaзепинов....	58
2.5 Реакционная способность diaзаноркарадиенов и diaзепинов.....	63
2.6 Новые реакции ГМЦГ. Синтез 5-гидроксиизохинолинонов	66

2.7	Свойства 5-гидроксиизохинолин-1-онов.....	70
2.7.1	Реакционная способность N-аминоизохинолинонов.....	70
2.7.2	Флуоресцентные свойства замещенных изохинолинонов.....	72
3	Экспериментальная часть.....	79
3.1	Синтез замещенных циклогептатриенов.....	80
3.2	Синтез diaзепинов и diaзаноркардиенов.....	85
3.3	Синтез 5-гидроксиизохинолинонов.....	89
3.3.1	Общая методика получения соединений 63d–i с использованием алифатических аминов.....	89
3.3.2	Общая методика синтеза соединений 63j–o при использовании анилинов.....	90
3.3.3	Общая методика синтеза соединений 66a–f при использовании гидразидов кислот.....	92
3.3.4	Общая методика взаимодействия соединения 67 с альдегидами.....	96
4	Выводы.....	100
5	Список литературы.....	102

Список сокращений и условных обозначений

ГМЦГ	гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен
ГМЦГ-К	гепта(метоксикарбонил)циклогептатриенид калия
ДМАД	диметилацетилендикарбоксилат
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформаид
МТБЭ	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
РСА	рентгено-структурный анализ
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ar ₁	арильный заместитель
ДАВСО	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
Het	гетарильный заместитель
РОРОР	1,4-бис(5-фенилоксазол-2)бензол

Введение

Актуальность проблемы. Тенденции современного органического синтеза требуют получения сложнофункционализированных структур из доступных и простых соединений за минимальное число стадий. Одним из таких удобных исходных соединений может стать гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ), являющийся предшественником широкого круга карбо- и гетероциклических соединений.

1,2,3,4,5,6,7-Гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ) был впервые синтезирован в нашей лаборатории в 2008 г. [1]. Оказалось, что взаимодействие метилдиазоацетата с диметилброммалеатом, генерируемым *in situ* из дибромсукцината в среде пиридина, в результате каскадных превращений стабильно приводит к образованию ГМЦГ с максимальным выходом 38% (схема 1).

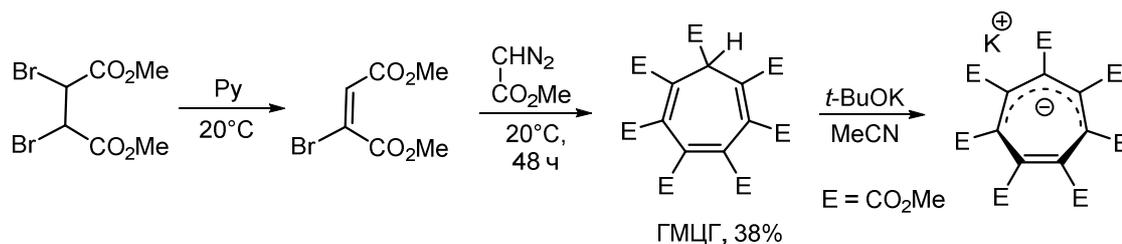


Схема 1

Использование в этой реакции этилдиазоацетата позволило установить, что формирование семичленного цикла происходит с участием трех молекул броммалеата и лишь одной молекулы диазоэфира. При этом попытки использования метил-3-бром-3-цианоакрилата или диазоацетона для образования соответствующих циклогептатриенов оказались безуспешными [1]. Кроме того, для ГМЦГ характерной чертой является его легкое депротонирование с образованием циклогептатриеновой системы с отрицательным зарядом, в значительной степени делокализованным на сложноэфирных группах. Так, действие *tert*-бутилата калия на ГМЦГ с количественным выходом приводит к образованию стабильного енолята, который можно выделить в виде черно-малиновых кристаллов, устойчивых на воздухе.

Характерной особенностью аниона **2** является его способность вступать в реакции как с электрофильными [1], так и с нуклеофильными реагентами [2], то есть в случае с нуклеофилами, происходит как бы нуклеофильная атака на анион,

что в органической химии представляется весьма нетипичным. На самом деле вывод одной из двойных связей из системы сопряжения (согласно данным РСА [1]) сохраняет за ней достаточно эффективный электрофильный характер. Кроме того, анион ГМЦГ способен вступать в реакцию 1,3-диполярного присоединения с азидами [3]. Таким образом, полученные соединения (ГМЦГ и ГМЦГ-К) оказались новыми перспективными объектами как для исследования их физико-химических свойств и реакционной способности, так и создания оригинальных полифункциональных карбо- и гетероциклических соединений [2–8] (схема 2).

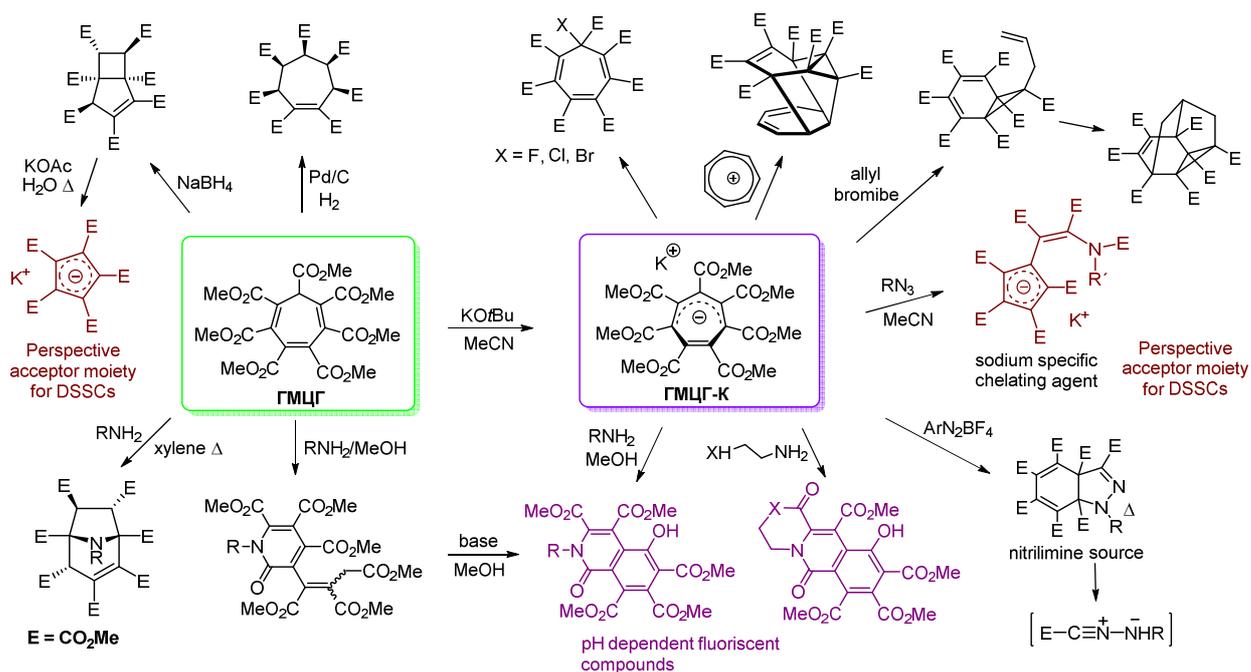


Схема 2

Целью работы являлся синтез полизамещённых электронодефицитных циклогептатриенов и их аза-аналогов – 1,2-дiazепинов, а также изучение их реакционной способности и физико-химических свойств. Кроме того, большого внимания требовало изучение механизмов протекающих процессов.

Научная новизна работы. Впервые систематически изучены синтетические подходы к циклогептатриенам и 1,2-дiazепинам, содержащим три и более электроноакцепторных заместителей в цикле, определены границы применимости рассмотренных методов. Разработан принципиально новый подход к синтезу циклогептатриенов взаимодействием винилзамещённых диазоацетатов со стабильными циклопентадиенонами. Впервые осуществлён перехват

циклопентадиенона, генерируемого *in situ*, циклопропенкарбоксилатом. Изучен ряд новых перегруппировок электронодефицитных 1,2-дiazаноркарadiens. Зафиксирован один из ключевых интермедиатов в синтезе ГМЦГ. Обнаружен новый класс флуоресцентных соединений – производных 5-гидрокси-пента(метоксикарбонил)-изохинолинона, обладающих аномально большим Стоксовым сдвигом.

Практическая значимость работы. Разработана новая, легко масштабируемая методика синтеза ГМЦГ, значительно упрощены выделение и очистка ГМЦГ, что делает его легкодоступным соединением. Разработан простой одностадийный синтез производных 5-гидрокси-пента(метоксикарбонил)-изохинолин-1-онов – нового класса флуоресцентных соединений. Изучены флуоресцентные свойства полученных изохинолинонов и показано, что они обладают большими значениями Стоксова сдвига и являются кислотно-выключаемыми флуорофорами. Производные 5-гидрокси-пента(метоксикарбонил)-изохинолинонов могут найти применение в качестве флуоресцентных красителей в биологических исследованиях.

Степень достоверности. Структуры полученных соединений подтверждены данными ЯМР ^1H и ^{13}C , а также ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией высокого разрешения. В ряде случаев (особенно для уточнения положения заместителей в цикле) использованы данные рентгено-структурного анализа.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнению описанных в диссертации химических экспериментов, выделению и очистке образующихся соединений. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты.

1 Методы синтеза замещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов (Обзор литературы)

В связи с тем, что целью работы изначально был синтез полизамещённых электронодефицитных циклогептатриенов, которые могли бы стать аналогами уникального 1,2,3,4,5,6,7-гепта(метоксикарбонил)циклогептатриена (ГМЦГ) [1; 9], поэтому обзор литературы посвящён в основном известным методам синтеза различных замещенных циклогептатриенов. В обзоре литературы также частично рассмотрена химия близких по структуре гетероциклических аналогов циклогептатриенов – диазаноркарадиенов и 1,2-дiazепинов, имеющих непосредственное отношение к работе. При этом особый упор сделан на их образование в реакциях замещенных циклопропенов с 1,2,4,5-тетразинами.

1.1 Методы синтеза циклогептатриенов

Сам циклогептатриен известен уже около 150 лет и в целом его химия изучена достаточно хорошо, однако ранее эти исследования были связаны, в основном, с использованием его в реакциях циклоприсоединения и установлением ароматического характера циклогептатриенилий (тропилий) катиона. Наши же исследования показали, что введение семи акцепторных заместителей (сложноэфирных групп) в циклогептатриеновое кольцо способно стабилизировать получающийся после депротонирования анион настолько, что он становится устойчив на воздухе и даже некоторое время может существовать в водном растворе. Тем самым была существенно расширена химия новых производных циклогептатриена [2–5; 10–14] (см. ниже). Следует отметить, что до сих пор это был единственный пример в ряду циклогептатриенов с большим числом электроно-акцепторных заместителей. В действительности же (за исключением ГМЦГ) число их не превышало трех, что следует из анализа литературных данных.

Из литературы известен ряд подходов к синтезу замещённых циклогептатриенов, которые можно разделить на несколько групп: реакции формального (6+1)-циклоприсоединения, реакции формального (5+2)-циклоприсоединения, реакции формального (4+3)-циклоприсоединения, классический линейный подход, подразумевающий создание семичленного цикла и его последующую модификацию, а также некоторые другие варианты (схема 1).

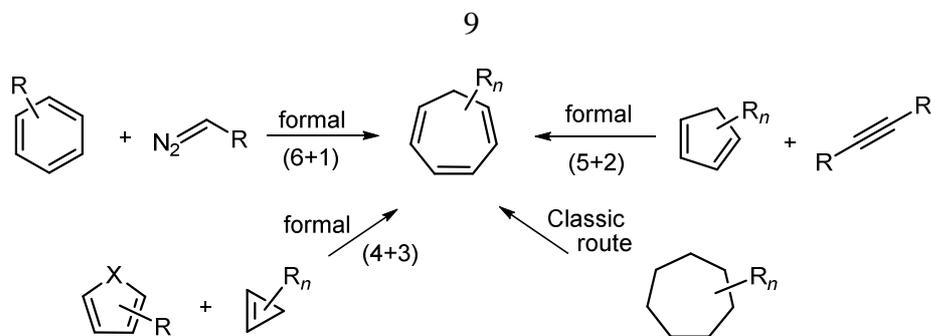


Схема 1

1.1.1 Реакции (6+1)-циклоприсоединения, расширение цикла по Бюхнеру

Ещё в 1885 г. Бюхнер и Курциус [15] показали, что термоллиз или фотолиз этилдиазоацетата в ароматических углеводородах, таких как бензол, толуол или ксилол приводит к образованию соответствующих циклогептатриенов **3** (схема 2).

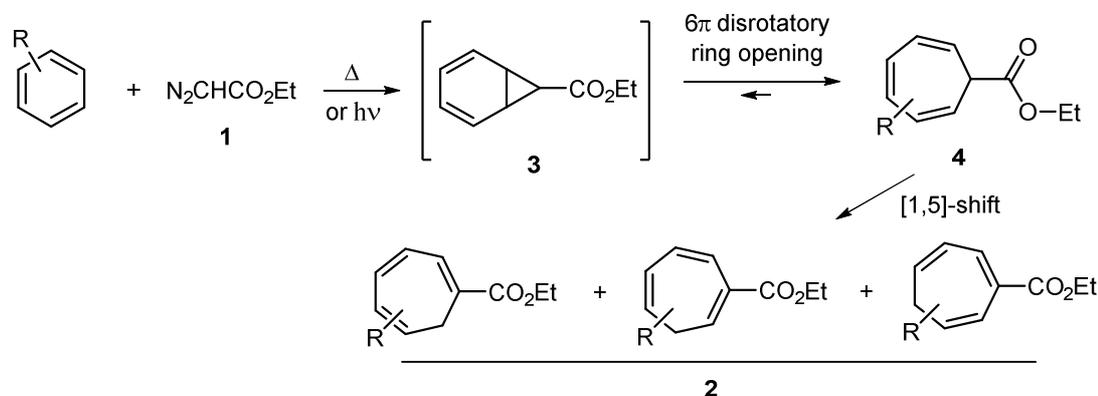


Схема 2

Что касается механизма данного процесса, то он предполагает разложение диазосоединения **1** с образованием (этоксикарбонил)карбена и его взаимодействие с ароматическим соединением с образованием норкарadiens **3**. Далее образовавшийся норкарadiен подвергается шестиэлектронной ($4\pi+2\sigma$)-ретро-электроциклизации, приводящей к образованию циклогептатриена **4**, причём следует отметить что данная стадия является обратимым и равновесным процессом.

Положение равновесия данного процесса зависит от заместителей в циклогептатриеновом кольце, причем простых и однозначных закономерностей здесь выявить не удалось, однако известно что сильные π -акцепторы в положении 7, такие как CN, COOR, CHO, BR₂ стабилизируют норкарadiensовую структуру. Такой же эффект, но менее выраженный, оказывают π -доноры и σ -доноры, тогда как σ -акцепторы наоборот дестабилизируют норкарadiens и смещают равновесие в сторону циклогептатриена [16] (рис. 1).

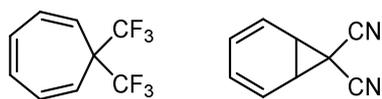


Рис. 1

Заместители в остальных положениях, как правило, стабилизируют норкарadiensкую структуру, такое же влияние оказывает введение гетероатома в положение 2, 3 или 4. В целом же обычно равновесие сдвинуто заметно в сторону циклогептатриена.

Заметной проблемой классического проведения данной реакции (фотолиз или термолиз) является низкая ее региоселективность. Так, например, в случае фотолиза метилдiazоацетата в толуоле образуется сразу три изомерных метилциклогептатриенкарбоксилатов **5a–c** с соотношением изомеров 60 : 35 : 5 и суммарным выходом 43% [17] (схема 3).

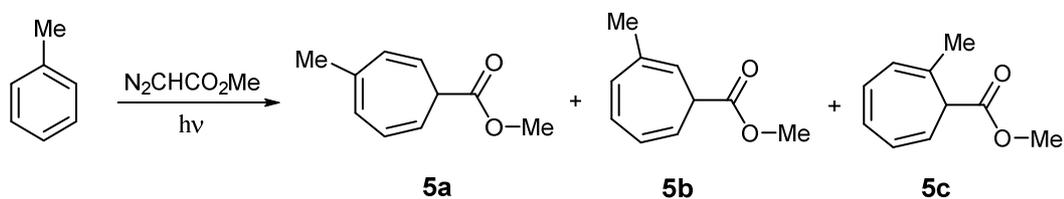


Схема 3

В случае термолиза ситуация осложняется ещё и изомеризацией образующихся (кинетических) продуктов **I** с образованием трёх изомеров сопряжённых циклогептатриенкарбоксилатов (**II**, **III**, **IV**), за счёт характерных для циклогептатриенов гидридных сдвигов [18] (схема 4). Авторы указывают следующее влияние заместителей на скорость изомеризации (табл. 1).

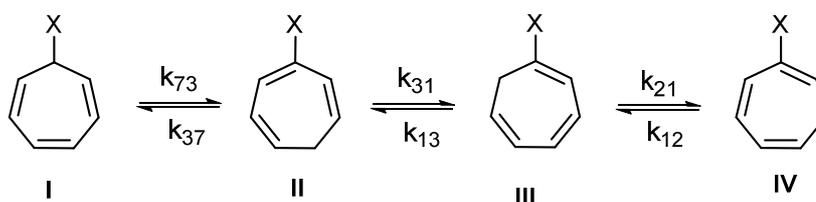


Схема 4

Таблица 1. Скорость изомеризации различных циклогептатриенов **I**.

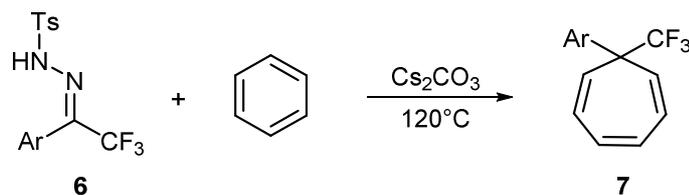
X	NMe ₂	OMe	SMe	Me	Ph	CN
K_{73}	700	100	40	9	100	60

Такое влияние заместителей говорит в пользу того, что реакция может быть как ионной, так и радикальной. Равновесное же соотношение изомеров в зависимости от природы заместителя X представлено в таблице 2.

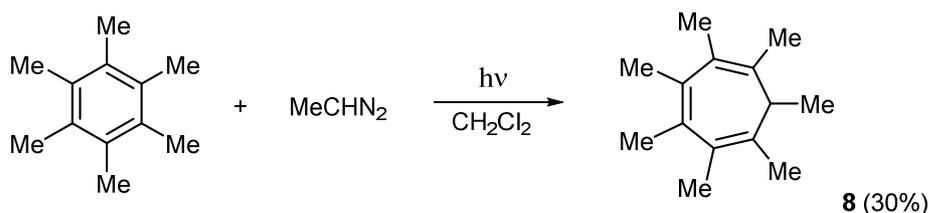
Таблица 2. Соотношение изомеров в монозамещенных циклогептатриенах.

T (°C)	X	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
100	N(Me) ₂	100	–	–	–
120	OMe	88	9	3	–
114	SMe	76	16	8	–
140	Me	57	24	17	2
136	Ph	64	18	18	–
142	CN	52	24	24	–

Тем не менее, несмотря на такие недостатки, термолиз diaзосоединений в ароматических углеводородах до сих пор иногда применяется благодаря своей простоте и встречается даже в свежих публикациях. Например, термолиз трифторметиларилдiazометана, генерируемого *in situ* из тозилгидразонов трифторацетофенонов **6** в бензоле, приводит к образованию соответствующих циклогептатриенов **7** с выходами до 70%, а отсутствие протона в седьмом положении позволяет избежать изомеризации [19] (схема 5).

**Схема 5**

Данный метод применяется также для синтеза полизамещенных циклогептатриенов. Например, фотолиз diaзоэтана в присутствии гексаметилбензола приводит к образованию гептаметилциклогептатриена **8**, правда с достаточно скромным выходом 30%. Низкий выход соединения **8** обусловлен невозможностью использовать гексаметилбензол в качестве растворителя в большом избытке. Кроме того, стерический фактор в данном случае также не благоприятствует протеканию целевой реакции [20] (схема 6).

**Схема 6**

Настоящим прорывом в области данной реакции явилось применение металлокомплексного катализа, который за счёт смягчения условий реакции позволил решить проблему изомеризации образующихся кинетических циклогептатриенов, а также в большинстве случаев поднять региоселективность и выход продуктов реакции. Так, взаимодействие этилдиазоацетата **1** с бензолом на трифторацетате родия приводит к образованию циклогептатриена **4a** в виде единственного изомера практически с количественным выходом [21] (схема 7).

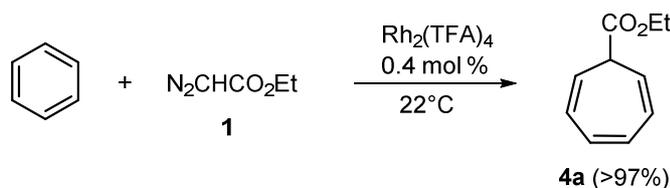


Схема 7

В качестве катализаторов широкое применение нашли комплексы переходных металлов, таких как палладий, рутений, медь и в большей степени родий. Использование катализатора изменяет первую стадию данного процесса. Так, в отличие от рассмотренного выше термолиза и фотолиза, где главным интермедиатом является (алкоксикарбонил)карбен, в данном случае этим интермедиатом является металлокарбеновый комплекс **9**, образующийся при взаимодействии диазоэфира с трифторацетатом родия. Взаимодействие этого комплекса с бензолом может протекать синхронно или нет, но в любом случае оно приводит к образованию норкарadiens **3**, перегруппировывающегося в продукт **4** [22] (схема 8).

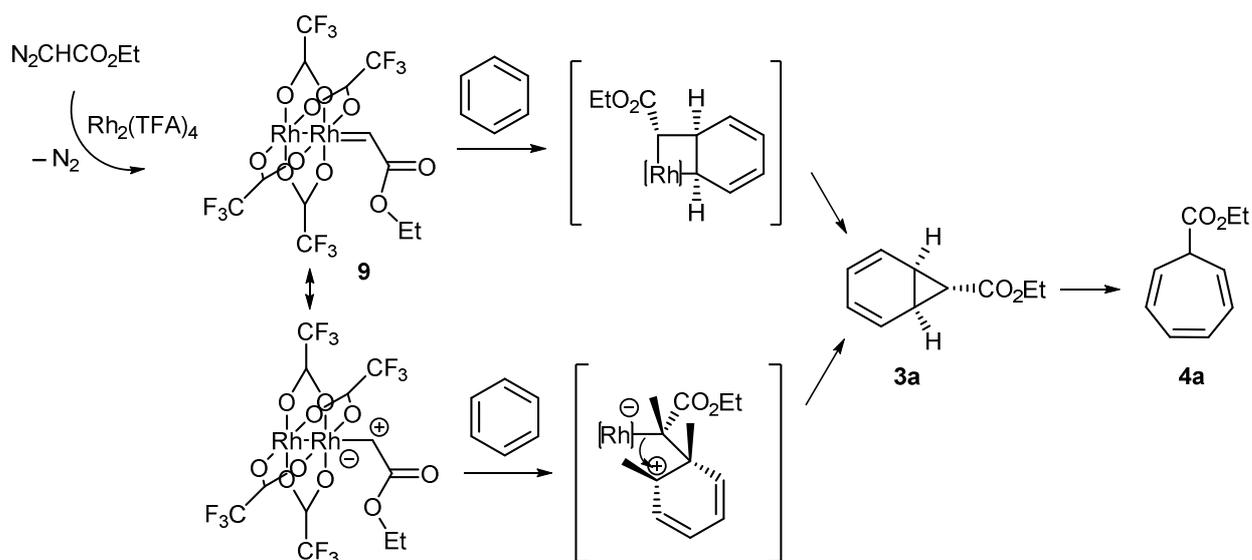


Схема 8

Достаточно хорошо видны преимущества каталитического варианта проведения реакции на примере взаимодействия этилдиазоацетата **1** с анизолом. В случае термоллиза образуется смесь семи продуктов с суммарным выходом 35%, тогда как каталитический вариант приводит к образованию только двух кинетических изомеров метоксициклогептатриенкарбоксилатов **10a** и **10b** с выходами 56 и 8% соответственно [23] (схема 9).

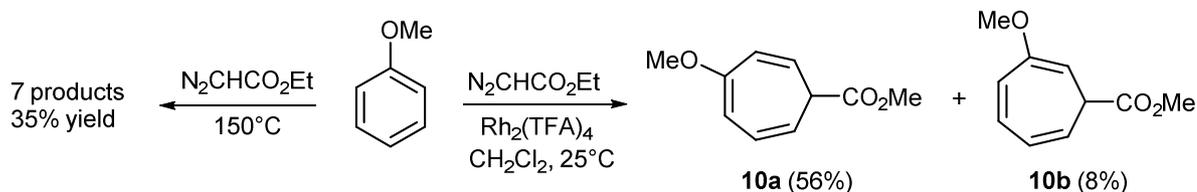


Схема 9

Проблему образования нескольких изомеров можно обойти, используя высокосимметричные замещенные бензолы. Так, 1,3,5-трифторбензол или мезитилен в каталитических реакциях с диазоэфирами приводят к образованию единственного изомера. В некоторых случаях и с менее симметричными ароматическими соединениями, например 1,4-дифторбензолом, также происходит образование единственного изомера циклогептатриена **11** [24] (схема 10).

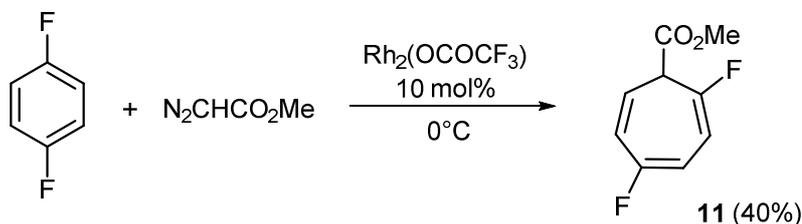
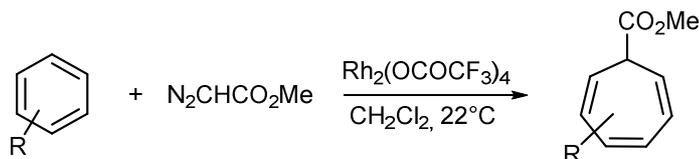


Схема 10

Тем не менее, у данного метода есть существенное ограничение. Введение в субстрат даже одного сильного акцепторного заместителя приводит к драматическому снижению выхода. Влияние заместителей в бензольном кольце на выход циклогептатриенов представлено в таблице 3 [25].

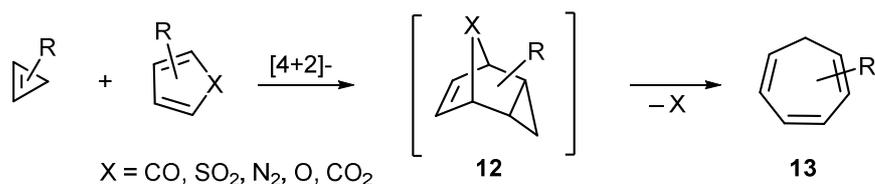
Наиболее наглядны в этом смысле два последних примера. Наличие в исходном арене двух и более π -акцепторных заместителей делает реакцию и вовсе невозможной. Таким образом с помощью расширения цикла по Бюхнеру крайне затруднительно получать циклогептатриены даже с тремя акцепторными заместителями, кроме того, региоселективность в большинстве случаев просто недостижима.

Таблица 3. Выходы циклогептатриенов в зависимости от заместителей в аренах.

Арен	Выход %
Бензол	>97
Толуол	95
<i>o</i> -ксилол	80
<i>m</i> -ксилол	90
<i>n</i> -ксилол	90
мезитилен	60
анизол	73
хлорбензол	72
этилбензоат	10
гексафторбензол	5

1.1.2 Реакции (4+3)-циклоприсоединения

Данный подход представляет собой целое семейство реакций тандемного циклоприсоединения (ретроциклоприсоединения), где в качестве C_3 фрагмента выступает циклопропен, а в качестве C_4 фрагмента выступает циклодиен с «уходящей группой X», например циклопентадиенон, тиофен диоксид или реже пиридазин (схема 11).

**Схема 11**

Объединяет эти процессы первая стадия, представляющая собой [4+2]-циклоприсоединение (реакция Дильса-Альдера с обращённой полярностью), которая приводит к образованию сначала трициклического соединения **12**, а затем после элиминирования группы X – к циклогептатриену **13**. Рассмотрим эти процессы более подробно.

a) Реакция циклопропенов с циклопентадиенонами

Циклопентадиеноны являются активными диенами в реакции Дильса-Альдера. Например, тетрафенилциклопентадиенон **14a** достаточно легко вступает в реакцию с трифенилциклопропеном **15a**, приводя к образованию гептафенилтрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-она **12a**, который уже в условиях реакции отщепляет СО и перегруппировывается в гептафенилциклогептатриен **13a** с выходом 75% [26] (схема 12).

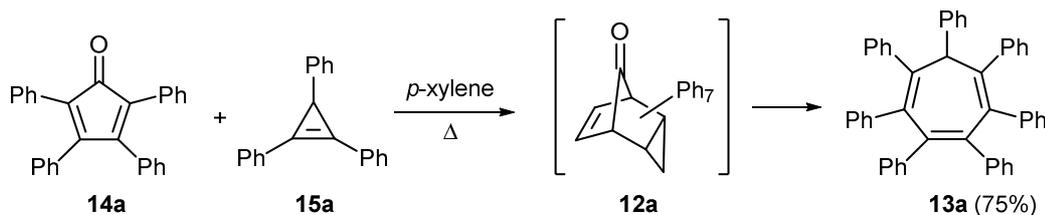
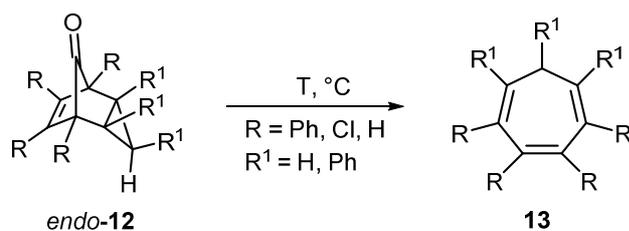


Схема 12

Показано, что на скорость декарбонирования трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онов драматическое влияние оказывает конфигурация трехчленного цикла. Так, *эндо*-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-оны декарбонируются довольно легко, часто в момент образования. При этом на скорость этого процесса заметное влияние оказывают заместители. Так, введение объёмных заместителей оказывает стабилизирующее влияние на превращение трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онового скелета [27] (табл. 4).

Таблица 4. Время полупревращения замещенных трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онов.



	R	R ¹	T°С	t _{1/2} МИН
12a	Ph	Ph	70	770
12b	Ph	H	65	63
12c	Cl	H	50	45
12d	H	H	35	89

Экзо-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-оны (*exo*-12) изомеризуются в значительно более жёстких условиях (схема 13).

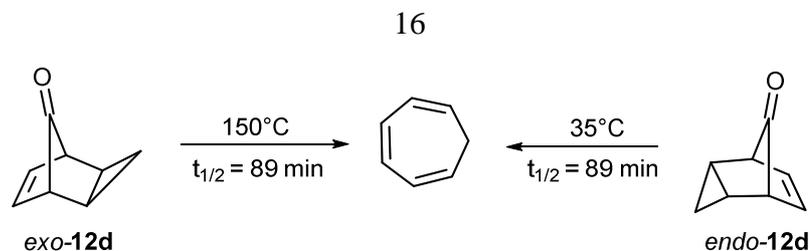


Схема 13

Столь значительные различия в скоростях декарбонилирования обусловлены различными механизмами протекания данного процесса. Так, декарбонилирование *эндо*-изомера протекает одновременно с раскрытием трехчленного цикла, что обусловлено хорошим эффективным перекрыванием орбиталей циклопропана, образующих банановидную связь 2-4, с орбиталями, образующими связи 1-8 и 5-8 карбонила (рис. 2).

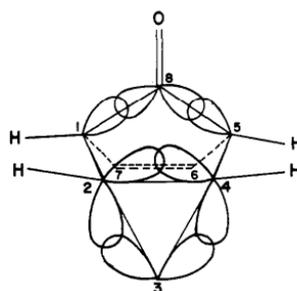


Рис. 2.

Таким образом, в случае *эндо*-изомера при декарбонилировании раскрывается циклопропан, что энергетически выгодно и образуется циклогептатриен в конформации ванна, что в случае циклогептатриена является предпочтительным (схема 14).

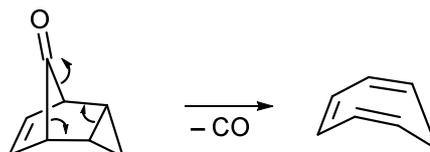


Схема 14

В случае *экзо*-изомера процесс происходит с участием двойной связи и является двухстадийным. В качестве интермедиата образуется норкарадиен **3d**, который затем перегруппировывается в циклогептатриен. Очевидно, что такой путь энергетически более затратный: особенно показателен в этом плане случай, когда образование норкарадиена **3e** сопровождается нарушением ароматичности фрагмента исходного соединения **12e** [27] (схема 15).

Стереоселективность образования *экзо*- и *эндо*-аддуктов в реакции Дильса-Альдера между замещёнными циклопентадиенонами и циклопропенами определяется в основном стерическими факторами. Так, в упомянутом выше

синтезе гептафенилциклогептатриена **13a** выгодно образование *эндо*-аддукта **12a**, в котором фенильный заместитель при C(3) находится в экваториальном положении, что ведёт к образованию тропилидена **13a** в относительно мягких условиях.

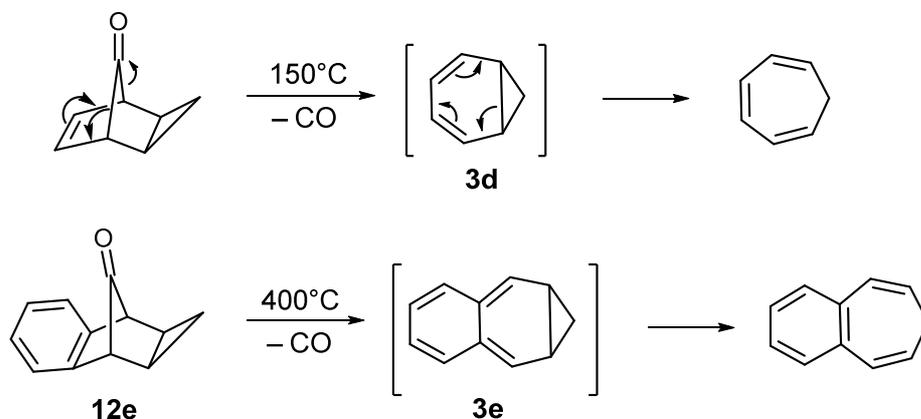


Схема 15

Однако, если заменить затруднённый тетрафенилциклопентадиенон **14a** менее затруднённым бензодифенилциклопентадиеноном **16**, то в реакции с трифенилциклопропеном **15a** образуется смесь пентафенилбензотропилидена **17** и *экзо*-аддукта **18b** (4:1) [28], который, как отмечено выше, является более стабильным, чем соответствующий *эндо*-аддукт **18a** (схема 16).

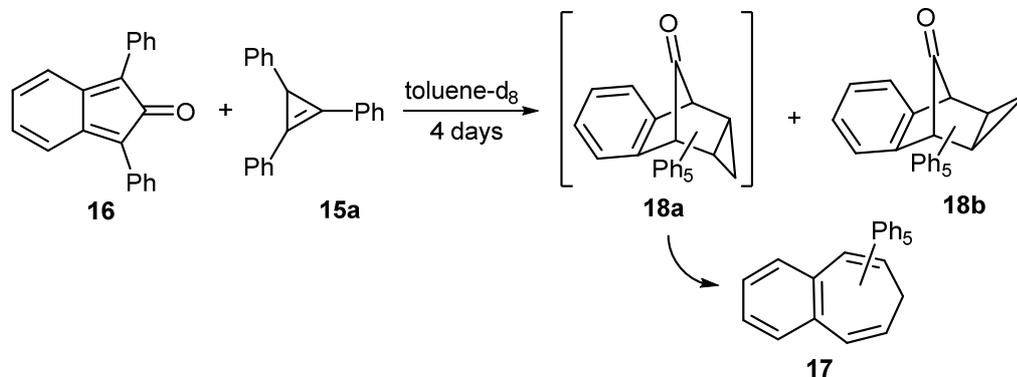


Схема 16

Для данного метода также актуальной является проблема изомеризации образующихся циклогептатриенов за счёт [1,5]-гидридных сдвигов. В упомянутой выше работе [14] авторы показали, что декарбонилирование аддукта **19**, полученного взаимодействием трифенилциклопропена **15a** и диметилдифенилциклопентадиенона **14b**, путем фотолиза приводит к образованию «кинетического» циклогептатриена **20**, тогда как термолиз приводит к образованию изомерного ему циклогептатриена **21**, причём длительное кипячение **20** в тетрахлорэтилене сопровождается изомеризацией его в **21**. Это указывает на то, что циклогептатриен **21** является «термодинамическим» продуктом реакции (схема 17).

В целом данный метод является достаточно надёжным методом синтеза циклогептатриенов, однако он имеет ряд ограничений, снижающих его универсальность. Первое ограничение связано с природой исходных соединений. Существует лишь несколько циклопентадиенонов, которые можно выделить в чистом виде и почти все они содержат минимум два арильных заместителя, большая же их часть существует в виде димеров. Синтез же циклопропенов с произвольными заместителями уже сам по себе является достаточно сложной синтетической задачей.

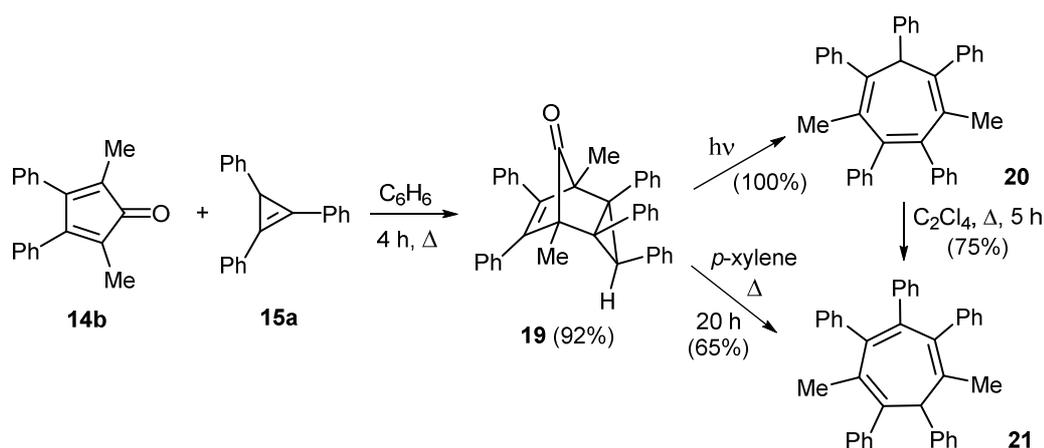


Схема 17

Второе ограничение связано с первой стадией данного процесса, протекающей как реакция Дильса-Альдера с обращённой полярностью субстратов. А так как циклопентадиенон является сильным электронодефицитным диеном, то для успешного протекания данного процесса при двойной связи циклопропена не должно быть акцепторных заместителей, иначе реакция просто не пойдёт.

б) Реакции циклопропенов с тиофендиоксидами

Также как и в случае циклопентадиенонов, схожим образом протекает взаимодействие тиофендиоксидов **22** с циклопропенами **15**. На первой стадии образуется трициклический аддукт **23**, который не удаётся зафиксировать, так как он отщепляет SO_2 уже при $-60^\circ C$, приводя к образованию соответствующего циклогептатриена **24** [29] (схема 18).

Рассматривая механизм перегруппировки аддукта **23** в циклогептатриен **24** авторы считают, что элиминирование SO_2 приводит сначала к образованию норкарадиена **25**, что кажется несколько сомнительным, учитывая закономерности декарбонилирования трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онов. Однако, так как интермедиаты авторами не зафиксированы, то точно это утверждать нельзя (схема 18).

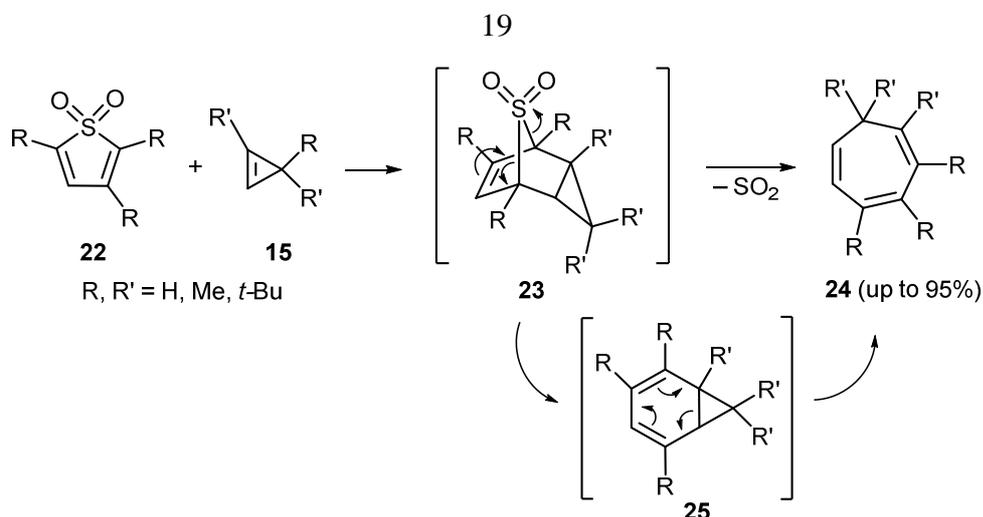


Схема 18

Следует сказать также, что реакция достаточно чувствительна к стерическим факторам. Например, соединение **26** легко вступает в реакцию с 1,3-диметилциклопропеном уже при -20°C , тогда как 3,3-диметилциклопропен не взаимодействует с тем же тиофендиоксидом даже при продолжительном выдерживании при 60°C [29] (схема 19).

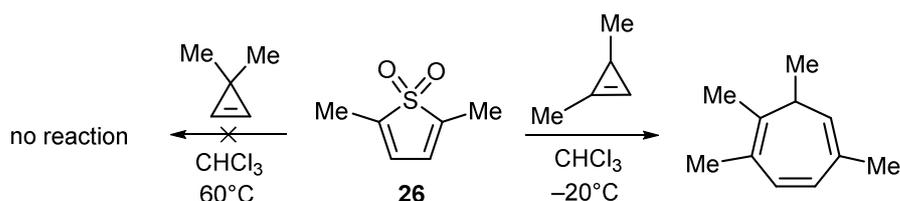


Схема 19

В целом метод достаточно удобен для синтеза полиалкилциклогептатриенов. Так, группа Окамото [30], использовавшая данный подход, синтезировала все изомеры метилированных три-, тетра- и пентаметилциклогептатриенов (схема 20).

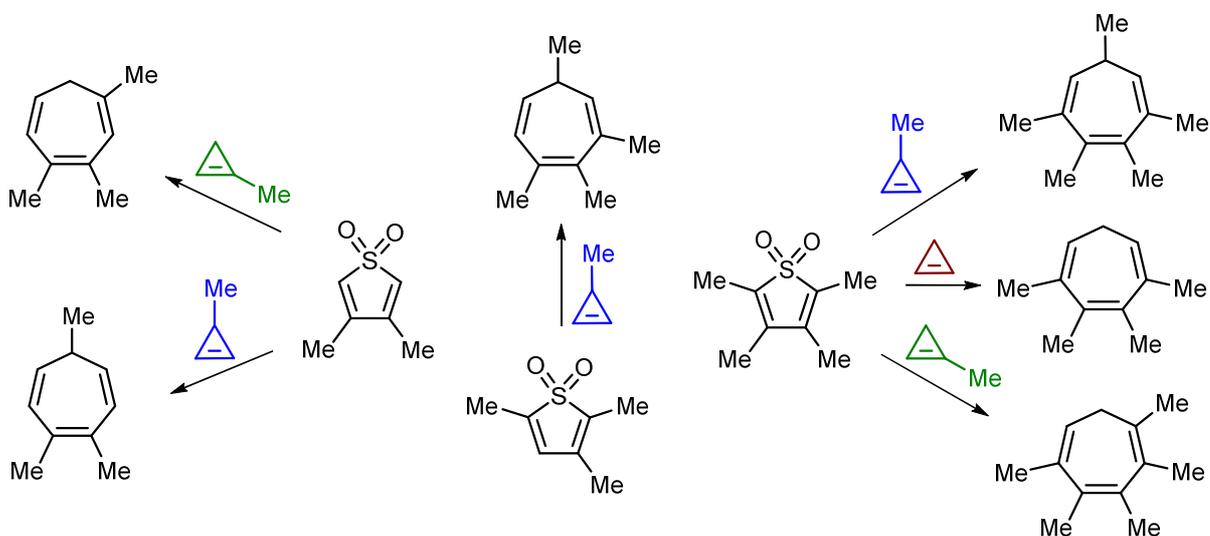


Схема 20

Следует отметить, что тиофендиоксиды имеют перед циклопентадиенонами некоторое преимущество, которое заключается в их большей стабильности и, с некоторыми оговорками, доступности. Так, в отличие от циклопентадиенона, который не может быть выделен ни в чистом виде, ни даже в виде раствора, так как подвергается быстрой димеризации [31], незамещённый тиофендиоксид может быть выделен в чистом виде при температуре ниже -40°C [32]. Что же касается синтетической доступности, то она зависит от заместителей в тиофеновом кольце. Алкилированные тиофены гладко окисляются перекисью водорода, тогда как для окисления тиофенов с акцепторными группами нужна уже надтрифторуксусная кислота или даже $\text{HO}\cdot\text{MeCN}$ [33].

в) Реакции циклопропенов с пиридазинами

В литературе описаны два примера синтеза циклогептатриенов из пиридазинов: взаимодействие дицианопиридазина **27** с трифенил- или 1,2-дифенилциклопропенами **15a,b**. Любопытной механистической особенностью данной реакции является то, что она является тандемной – реакцией Дильса-Альдера и ретро-реакцией Дильса – Альдера [34] (схема 21).

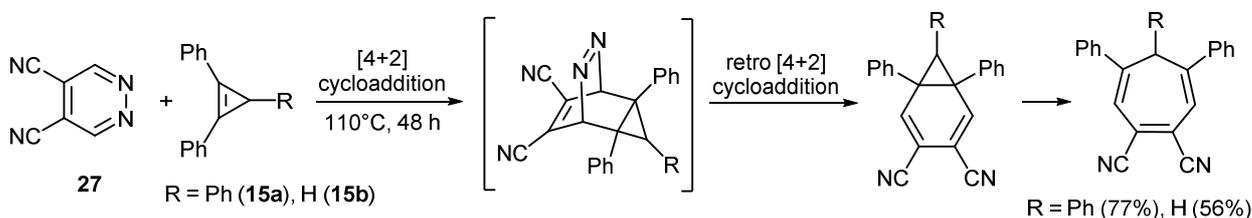


Схема 21

Пиридазины в реакциях [4+2]-циклоприсоединения являются малоактивными диенами, за исключением упомянутого дицианопиридазина **27** [35], поэтому рассматривать данный подход как общий метод не приходится, скорее это специфика химии пиридазина **27**, которая, однако, обеспечивает введение акцепторных заместителей в циклогептатриены.

г) Реакции циклопропенов с фуранами

Известно несколько примеров взаимодействия циклопропенов с фуранами, приводящих к формированию неопределённых семичленных циклов. П. Мюллер [36] показал, что обработка аддуктов 1-хлор-2-бромциклопропена **28** с фуранами **29a-c** под действием соединений низковалентного титана, генерируемых *in situ*, приводит к образованию соответствующих циклогептатриенов **30a-c** (схема 22). Механизм данного превращения до конца не ясен.

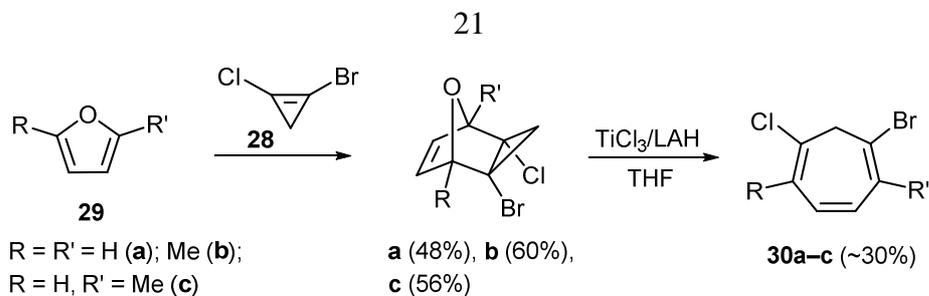


Схема 22

Очень интересное превращение обнаружила группа В. Николаева [37]. Оказалось, что термическое дediaзотирование diaзосоединения **31** способно приводить к образованию циклогептатриена **32** (схема 23).

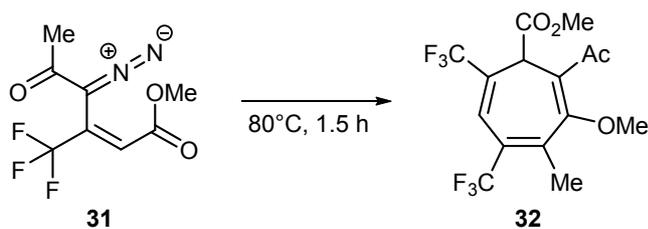


Схема 23

При этом авторы [37] предложили совершенно неожиданный механизм для данной реакции. Так, предполагается, что сначала термолит diaзосоединения **31** идёт по двум различным направлениям, приводящим к образованию циклопропена **33** и фурана **34** (схема 24).

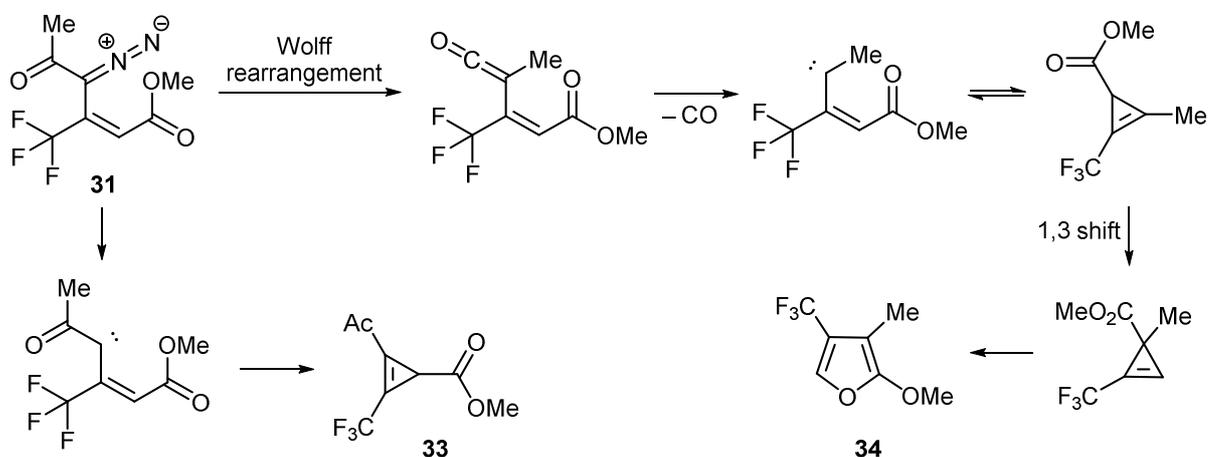


Схема 24

Затем образовавшиеся циклопропен **33** и фуран **34** вступают в реакцию Дильса-Альдера, давая трициклический аддукт **35** [38], который в дальнейшем отщепляет кислород под воздействием карбеновых интермедиатов (схема 24), приводя в конечном итоге к образованию циклогептатриена **32** (схема 25).

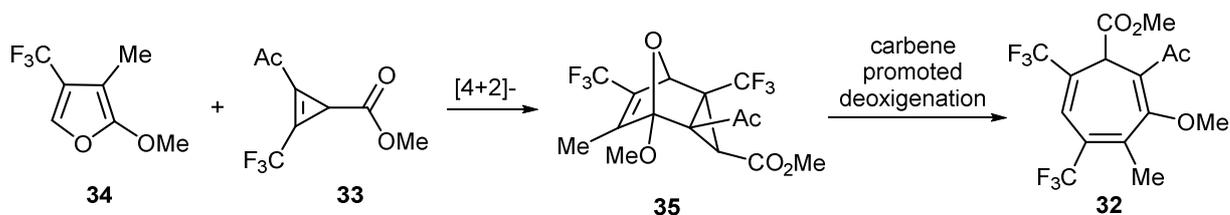


Схема 25

К сожалению, данный процесс является специфической химией диазокетона **31** и не работает на других субстратах, однако это очень интересный пример.

д) Реакции циклопропенов с α -пиранонами

Известна лишь пара примеров взаимодействия циклопропенов с α -пиранонами, однако судя по всему реакция протекает достаточно гладко. В целом пираноны ведут себя схожим с пиридазинами образом, однако значительно активнее последних [39]. Так, нагревание трифенилциклопропена **15a** с незамещённым пираноном **36a** приводит к образованию трифенилциклогептатриена **13e**, при этом промежуточно образующийся аддукт **37** легко отщепляет CO_2 в условиях реакции [40] (схема 26).

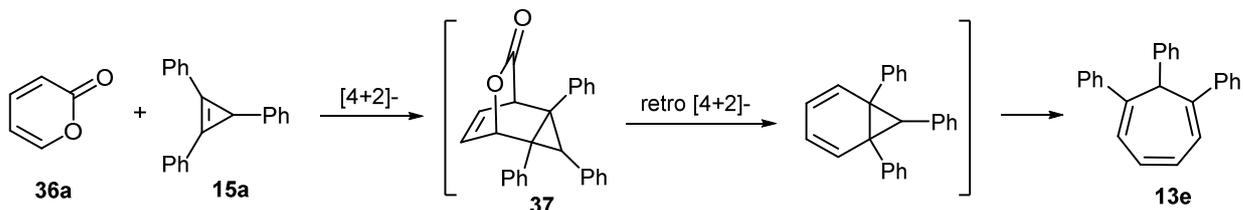


Схема 26

Другой пример данной реакции – взаимодействие метилового эфира кумалиновой кислоты **36b** с метилциклопропенкарбонитрилом **15c**. Однако, в данном случае это взаимодействие протекает несколько иначе и фактически не приводит к образованию циклогептатриена **38**. Из-за наличия электроноакцепторных заместителей в норкарадиеновой структуре **39**, образующейся после элиминирования CO_2 из промежуточного аддукта **40**, эта структура оказывается более стабильной, чем циклогептатриен **38**, в результате чего образовавшийся норкадиен **39** реагирует со второй молекулой циклопропена **15c**, приводя к образованию тетрациклического аддукта **41** [41] (схема 27).

В целом следует отметить, что данный подход изучен достаточно слабо.

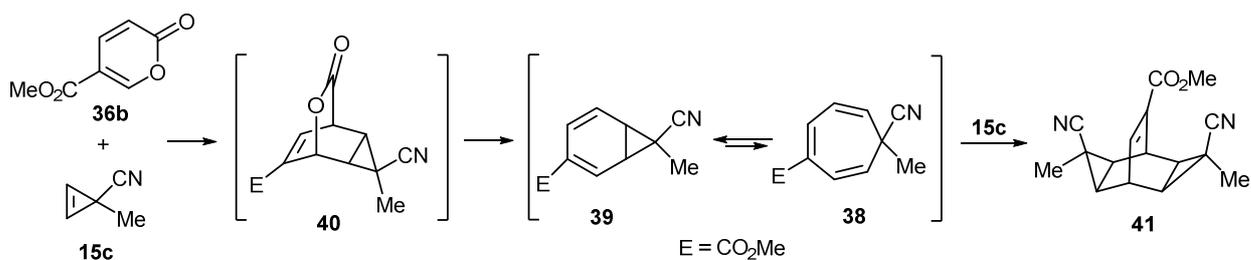


Схема 27

1.1.3 Реакции (5+2)-циклоприсоединения

По сути, данный подход сводится к изомеризации бициклогептадиенов в циклогептатриены, а поскольку для синтеза бициклогептадиенов в качестве одного из компонентов чаще всего используется цикlopentadiен, то их можно рассматривать как реакции формального (5+2)-присоединения.

Подход, основанный на перегруппировке норборнадиеновой структуры, является основным промышленным методом синтеза самого циклогептатриена **13d**. Норборнадиен, получаемый из ацетилена и цикlopentadiена [42] или дегидрохлорированием 2-хлорнорборнена [43], подвергают пиролизу при 400°C и получают циклогептатриен с выходом ~50%. Наиболее вероятно, что процесс протекает по радикальному пути. Сначала гомолитически разрывается одна из связей метиленового мостика, давая бирадикал, который замыкается в норкарadiен, изомеризующийся в циклогептатриен [44; 45] (схема 28).

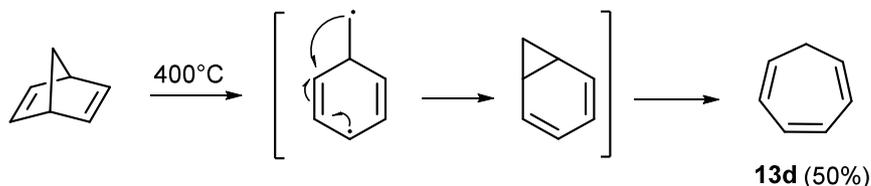


Схема 28

Данный процесс в некоторых случаях можно также осуществить с помощью фотолиза. Например, перфторнорборнадиен **42** при облучении ультрафиолетом в ацетонитриле при -30°C изомеризуется в перфторквадрициклан, который по мере отогревания изомеризуется в соединение **43** и далее в октафторциклогептатриен **44** [46] (схема 29).

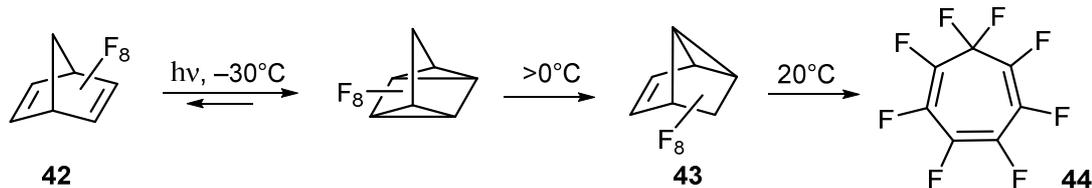


Схема 29

Было изучено влияние заместителей на скорость данного процесса. Показано, что борнадиен **45a** перегруппировывается в соответствующий циклогептатриен уже при 272°C [47]; перегруппировка тетразамещённого норборнадиена **45b** протекает уже при 200°C [48], тогда как 7-алкокси- и 7-фенилнорборнадиены **45c,d** перегруппировываются еще при более низкой температуре (~170°C). Легче всего данная перегруппировка протекает при наличии донорных и акцепторных заместителей в норборнадиене **45e**, которая протекает уже при 55°C [49] (рис. 3).

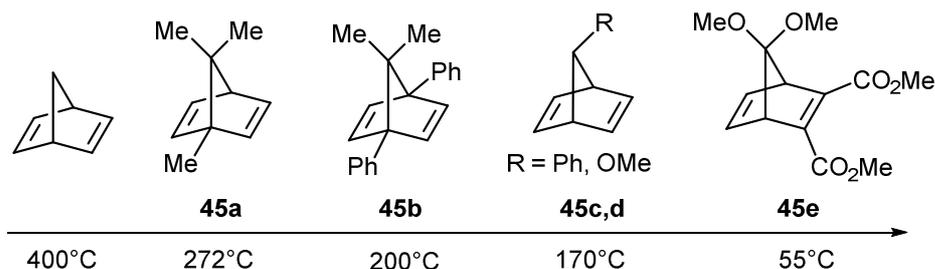


Рис. 3

Считается, что перегруппировка норборнадиенов в относительно мягких условиях протекает как 1,3-сигматропный сдвиг, приводящий к образованию норкарadiensов, которые затем дают ожидаемые циклогептатриены [50](схема 30).



Схема 30

Достаточно интересна в механистическом плане упомянутая выше перегруппировка норборнадиена **45e**. В ходе реакции происходят оба конкурирующих [1,3]-сдвига, 4–2 и 4–6, приводящих к образованию двух изомерных норкарadiensов **46a** и **46b** соответственно, которые перегруппировываются в циклогептатриены **47a** и **47b** соответственно. Однако, далее в условиях реакции циклогептатриен **47b** нацело перегруппировывается в циклогептатриен **47a**. Ключевой стадией этого процесса является «шагающая» перегруппировка (walk rearrangement) норкарadiensа **46b** в **46a**, проходящая как [1,5]-сдвиг [49] (схема 31).

В целом данный подход назвать методом можно с натяжкой, тем не менее для синтеза некоторых циклогептатриенов он подходит очень хорошо, особенно, если исходный диен содержит донорные группы.

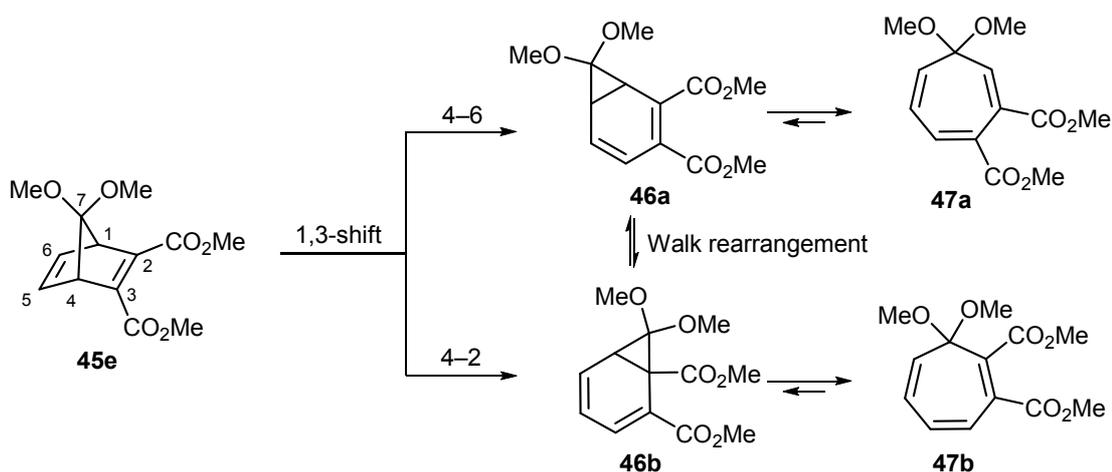


Схема 31

1.1.4 Перегруппировка бицикло[3.2.0]гептадиенов

В 1954 г. Драйден [51] предложил новый метод синтеза циклогептатриена, подразумевающий перегруппировку бицикло[3.2.0]гептадиена **48**, генерируемого *in situ*. Процесс включал в себя 4 стадии: на первой стадии цикlopentadiен реагировал с кетеном, давая [2+2]-циклоаддукт **49**, который затем восстанавливался в бициклогептенол. Последующая обработка последнего мезилхлоридом в пиридине привела к образованию мезилата, сольволиз которого в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия дал циклогептатриен **13d** с выходом 50% в расчете на кетон **49** (схема 32).

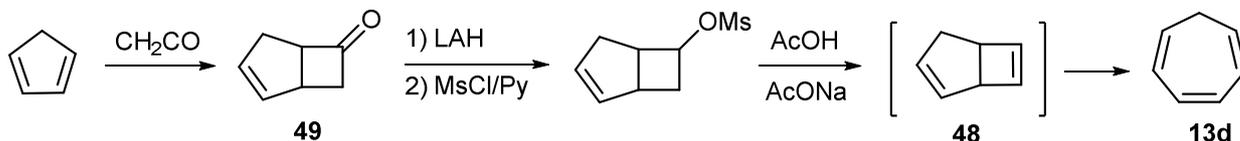
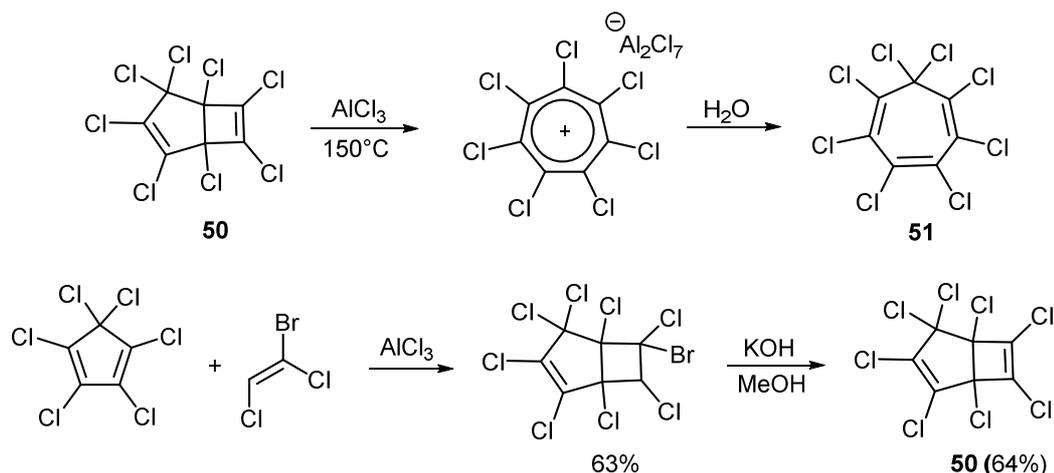


Схема 32

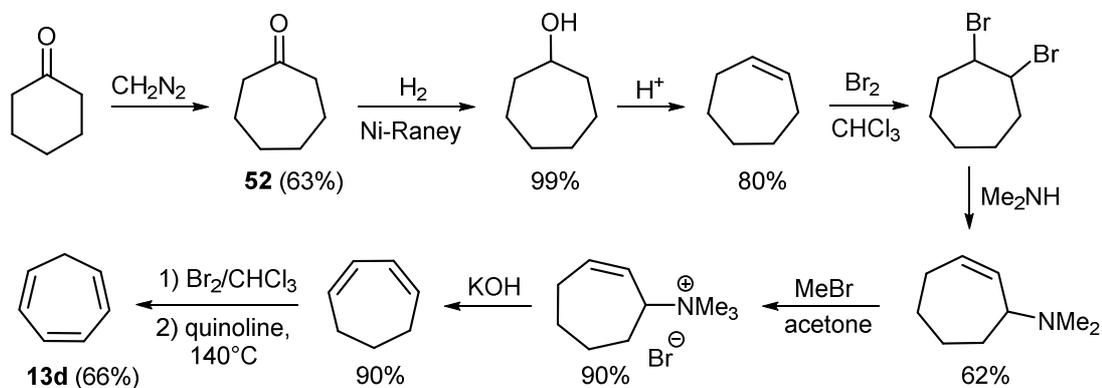
Отмечается принципиальная возможность использования данного подхода к синтезу замещённых циклогептатриенов, однако таких примеров единицы. Например, октахлорбицикло[3.2.0]гепта-2,6-диен **50** в присутствии хлорида алюминия подвергается термической перегруппировке, приводящей к образованию октахлорциклогептатриена **51** с выходом 80% [52], сам же октахлорбицикло[3.2.0]гепта-2,6-диен **50** получается в результате двухстадийного синтеза из перхлорциклопентадиена и бромдихлорэтилена [53] (схема 33).

Главной проблемой данного подхода является то, что исходные бицикло[3.2.0]гептадиены в общем случае менее доступны, чем соответствующие циклогептатриены.



1.1.5 Классический «линейный» синтез

В 1938 г. группа профессора Кохлера [54] в рамках изучения реакции расширения цикла циклических кетонов диазометаном наработала заметные количества циклогептатриена для дальнейшего изучения его физико-химических свойств. Предложенная ими процедура представляла собой классический «линейный» синтез, подразумевающий создание семичленного цикла **52** и его последовательную модификацию, ведущую к тропилидену **13d**. В качестве исходного соединения авторы использовали циклогексанон (схема 34).



На сегодняшний день такой подход является неэффективным и устаревшим, однако это был первый метод синтеза незамещённого циклогептатриена, позволивший наработать его в количестве нескольких десятков граммов. Метод расширения цикла по Бюхнеру для синтеза самого циклогептатриена был применен лишь в 1950 г. [55]. К классическому подходу можно отнести также синтез замещённых 7,7-диметилциклогептатриенов на основе природных терпеноидов карвона **53** и эукарвона **54**. Так, группа Кори показала [56], что депротонирование

эукарвона **54** с последующим ацилированием приводит к образованию донорно-замещенного циклогептатриена **55**, находящегося в равновесии с карадиеном **56**, причём равновесие смещено в сторону циклогептатриена **55** (схема 35).

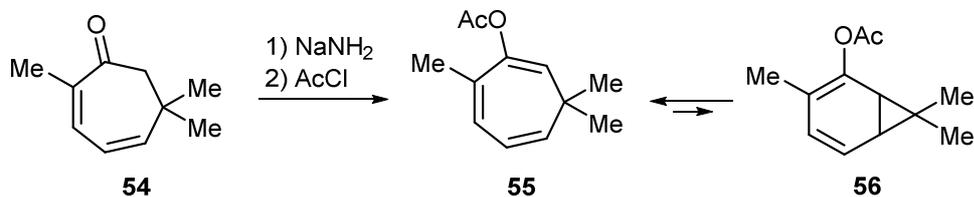


Схема 35

На основе карвона **53**, как доступного сырья, осуществлён синтез нескольких пентазамещённых циклогептатриенов **57**. Так, сначала карвон в три стадии превращают в эукарвон **58**, который затем подвергают двум последовательным 1–4 и 1–2 присоединениям, получая сначала циклогептены **59**, которые затем в три стадии превращают в циклогептатриены **57** [57] (схема 36).

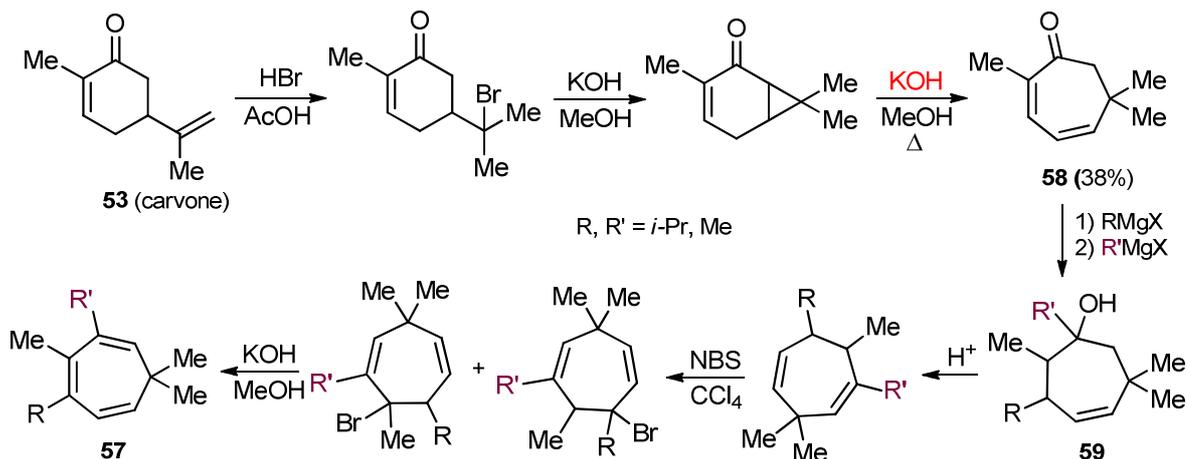


Схема 36

Основным ограничением метода является структурный фрагмент эукарвона. Кроме того, сама схема синтеза не позволяет произвольно выбирать заместители R и R', т.е. не позволяет вводить электроно-акцепторные заместители в семичленный цикл.

1.1.6 Прочие методы получения циклогептатриенов

В данный раздел вошли методы, не попадающие под рассмотренную выше классификацию, и используемые в качестве единичных специфических примеров. Одним из таких примеров является термолит тропина, однако в настоящее время данный подход имеет лишь историческую ценность; следует отметить, что именно этим методом в 1881 г. при изучении химии алкалоидов родственных атропину

А. Ладенбург [58] впервые получил циклогептатриен; от чего он и получил тривиальное название тропилиден (схема 37).

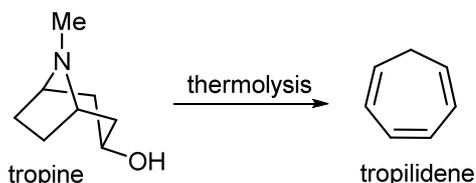


Схема 37

Оригинальный метод синтеза циклогептатриена **13d** был предложен Винбергом [59]. Он показал, что пиролиз 7,7-дихлорноркарана **60** в проточном реакторе при 500°C приводит к образованию смеси циклогептатриена и толуола. Однако жёсткие условия синтеза и скромные выходы делают данный подход малоинтересным. Сам же дихлорноркаран, также как и некоторые его замещенные соединения, легко получается циклопропанированием циклогексена (схема 38).

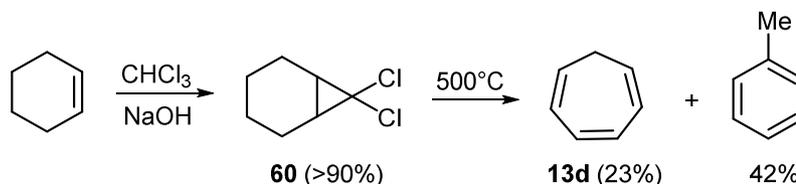


Схема 38

1.2 Электронодефицитные циклогептатриены

Реально к данной группе соединений можно отнести лишь 1,2,3,4,5,6,7-гепта-(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ), впервые синтезированный в нашей лаборатории в 2008 г. [1]. Оказалось, что взаимодействие метилдиазоацетата с диметилброммалеатом, генерируемым *in situ* из дибромсукцината в среде пиридина, в результате каскадных превращений стабильно приводит к образованию гепта(метоксикарбонил)циклогептатриена (ГМЦГ) с максимальным выходом 38% (схема 39).

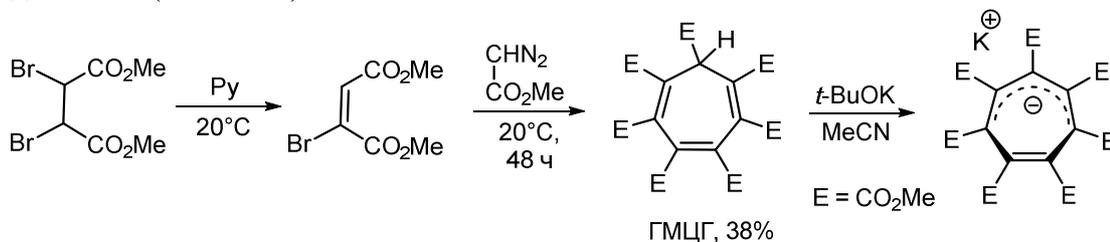


Схема 39

Использование в этой реакции этилдиазоацетата позволило установить, что формирование семичленного цикла происходит с участием трех молекул броммалеата и лишь одной молекулы диазоэфира. При этом попытки использования

метил-3-бром-3-цианоакрилата или диазоацетона для образования соответствующих циклогептатриенов оказались безуспешными [1].

Обычно циклогептатриеновую систему рассматривают с позиции возможного образования ароматического тропилиевого катиона. Для ГМЦГ характерна иная ситуация: при наличии семи акцепторных заместителей в молекуле единственный атом водорода в цикле является достаточно кислым и легко депротонируется, образуя циклогептатриеновую систему с отрицательным зарядом, в значительной степени делокализованным на сложноэфирных группах. Так, действие *трет*-бутилата калия на ГМЦГ с количественным выходом приводит к образованию стабильного енолята, который можно выделить в виде черно-малиновых кристаллов, устойчивых на воздухе и даже существующего некоторое время (несколько часов) в виде окрашенного водного раствора [1] (схема 39).

Отличительной особенностью аниона ГМЦГ является его способность вступать в реакции как с электрофильными [1], так и с нуклеофильными реагентами [2], то есть в случае с нуклеофилами, происходит как бы нуклеофильная атака на анион, что в органической химии представляется весьма нетипичным. На самом деле вывод одной из двойных связей из системы сопряжения (согласно данным РСА [1]) сохраняет за ней достаточно эффективный электрофильный характер. Кроме того, анион способен вступать в реакцию 1,3-диполярного присоединения с азидами [3]. Таким образом, полученные соединения (ГМЦГ и ГМЦГ-К) оказались новыми перспективными объектами как для исследования их физико-химических свойств и реакционной способности, так и создания оригинальных полифункциональных карбо- и гетероциклических соединений [2–8] (схема 2, стр. 6).

Для того, чтобы оценить *СН*-кислотность протона в замещенных циклогептатриенах проф. Р. Вианелло (Институт им. Руджера Бошковича, Загреб) были проведены квантово-химические расчеты циклогептатриенов, содержащих различные электроно-отрицательные заместители в молекуле (рис. 4), в том числе и для ГМЦГ. Предложенные методы расчета [60] показали, что ряд гептазамещенных циклогептатриенов должен проявлять сильные кислотные свойства (значение ниже 300 ккал/моль), что имеет большой как теоретический, так и практический интерес. К сожалению, до сих пор нет возможности проверить эти результаты экспериментально (за исключением ГМЦГ), ввиду отсутствия самих этих соединений.

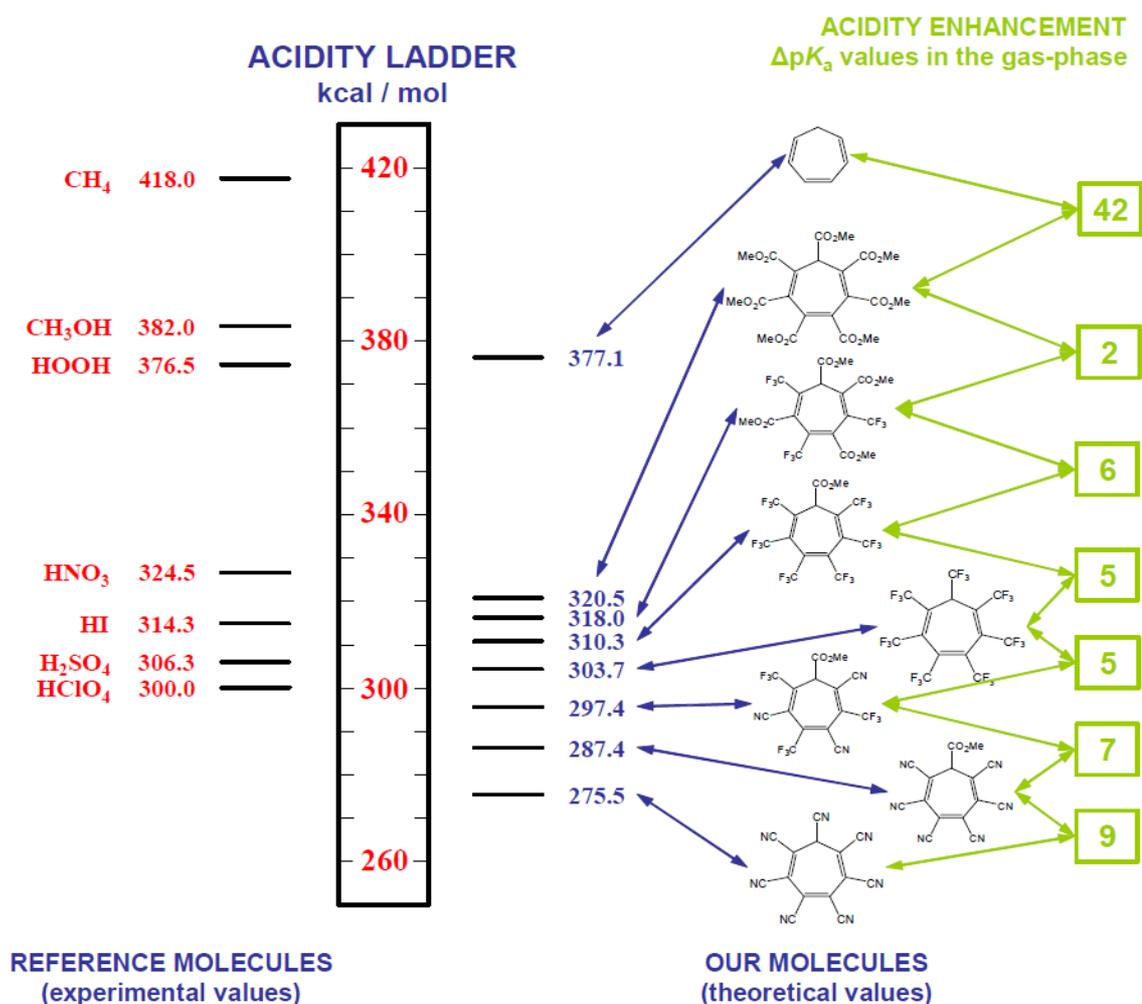


Рис. 4. Расчеты кислотности электроноакцепторных циклогепта-1,3,5-триенов

Для проверки расчетных данных хотя бы на примере ГМЦГ были проведены измерения его кислотности в газовой фазе и в растворе [61]. Расчетные и экспериментальные данные для циклогептатриена и ГМЦГ показывают, что последний является даже более сильной *CH*-кислотой, чем это следует на основании расчетов (табл. 6), при этом точность расчетов находилась на приемлемом уровне, а значительное расхождение для pK_a в растворе скорее всего связано с проявлением влияния сольватации.

Таблица 5. Расчетные и экспериментальные данные кислотности ЦГТ и ГМЦГ.

Молекула	 (ЦГТ)	ГМЦГ
Расчетное ΔH_{acid} в газовой фазе (ккал/моль)	377.1	320.5
Экспериментальное ΔH_{acid} в газовой фазе	375.2	309
Расчетное pK_a в ДМСО	40.2	8.9
Экспериментальное pK_a в ДМСО	—	7.7

Известен пример образования циклогептадиеновой системы **61**, содержащей восемь сложноэфирных групп в цикле, путем взаимодействия трех молекул диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД) с диметилмалонатом под действием смеси пиридина и 1.5-кратного избытка уксусной кислоты [62]. Предполагается, что процесс протекает через интермедиаты **62** и **63** (схема 40).

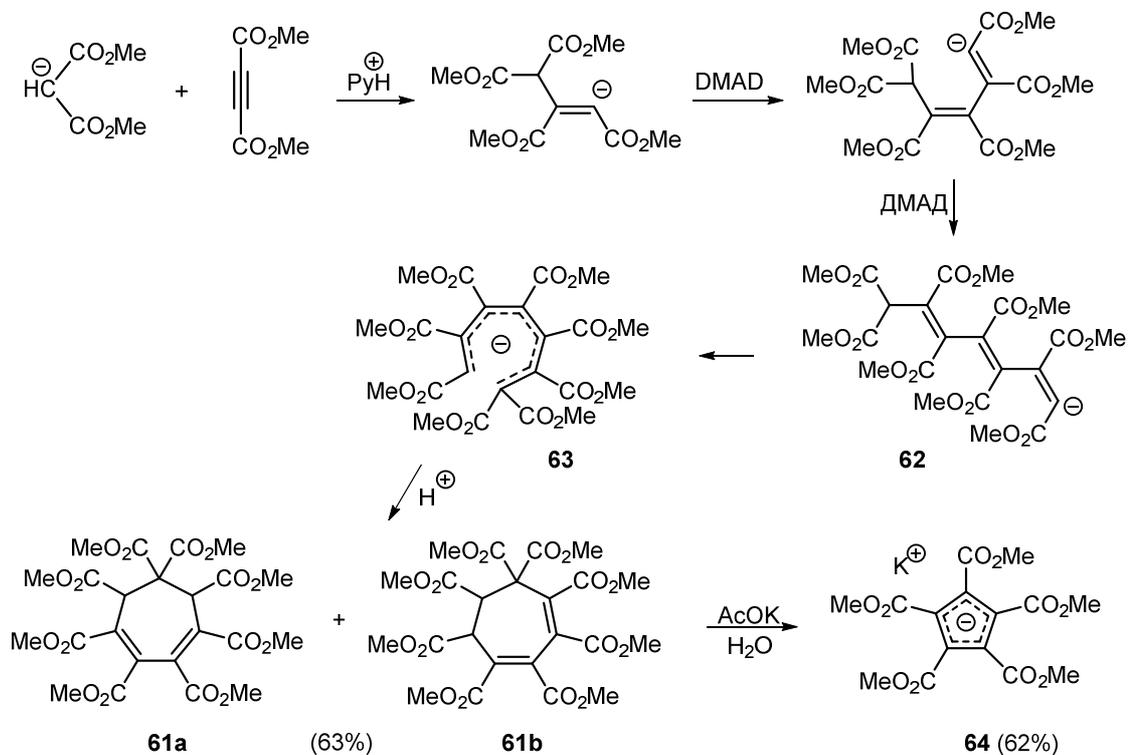


Схема 40

Однако дальнейшие превращения диенов **61** в циклогептатриены с большим числом сложноэфирных групп не известны; при этом действие раствора ацетата калия на циклогептадиены **61a,b** легко приводит к их расщеплению с образованием циклопентадиенильного производного **64**.

1.3 1,2-Диазепины и 3,4-дiazаноркарadiены

Впервые взаимодействие между тетразинами **65** и циклопропенами **15** было описано в 1967 г. Батистой и Бартоном [63], они же предложили использовать данный подход как путь к созданию 1,2-дiazепинов. Так, арилциклопропены **15a,d** вступают в реакцию с тетразинами **65**, которая протекает как тандемная реакция [4+2]-циклоприсоединения и ретро-[4+2]-циклоприсоединения с элиминированием молекулы азота, что приводит к образованию 3,4-diazаноркарadiенов **66** (схема 41). Также авторы указали на влияние заместителей на скорость реакции. Так, в случае дифенилтетразина **65a** реакция с трифенилциклопропеном **15a** протекает в кипящем бензоле достаточно быстро, приводя к ожидаемому diaзаноркарadiену

66a с выходом 80%, тогда как в случае (метоксикарбонил)циклопропена **15d** кипячение даже в течение 14 дней приводит к диазаноркарADIену **66d** с выходом лишь 32%.

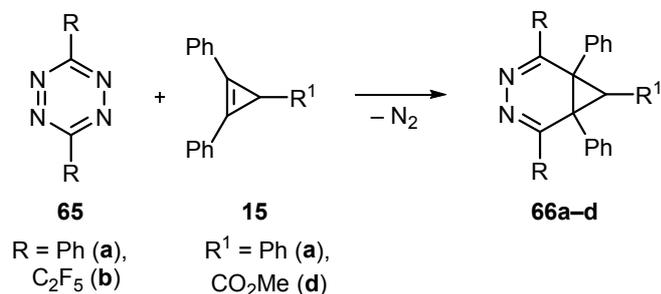


Схема 41

Следует отметить, что более акцепторный *бис*-(пентафторэтил)тетразин **65b** реагирует с циклопропенами **15a,d** со сравнимой скоростью, что достаточно хорошо согласуется с влиянием электронных эффектов в реакции Дильса-Альдера с обращённой полярностью.

Полученные 3,4-диазаноркарADIены **66** способны далее подвергаться перегруппировке в соответствующие диазепины **67** (схема 42), причем этот процесс может быть как обратимым, так и необратимым. Драматическое влияние на данный процесс оказывают заместители в диазаноркарADIене. Наличие арильных заместителей в положениях 1 и 6 облегчает перегруппировку и стабилизирует диазепин **67**, делая процесс, приведённый на схеме 43, фактически необратимым [63].

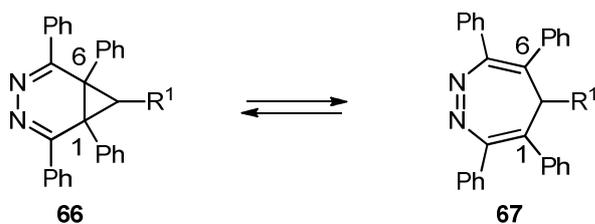


Схема 42

Отсутствие заместителей или введение метильных групп в те же положения сильно стабилизирует диазаноркарADIен. В случае соединения **66** равновесное образование диазепина **67** наблюдается лишь выше 110°C, и только при 180°C равновесие полностью сдвинуто в сторону диазепина [63; 64]. Однако положение заместителей и двойных связей в соединении **67** вызывает некоторые вопросы и может быть указано авторами неверно в виду несовершенства методов установки структуры доступных в то время.

Более поздние исследования показали, что всё может быть сложнее, и норкарadiens могут подвергаться «шагающей» перегруппировке и лишь потом раскрываться в диазепины. Было показано [65], что раскрытие диазаноркарadiens **68**, полученных взаимодействием тетразинов с соответствующими циклопропенами, приводит к образованию изомерных диазепинов **69** вместо ожидаемых диазепинов **70** и протекает, по-видимому, через диазаноркардиен **71** (схема 43).

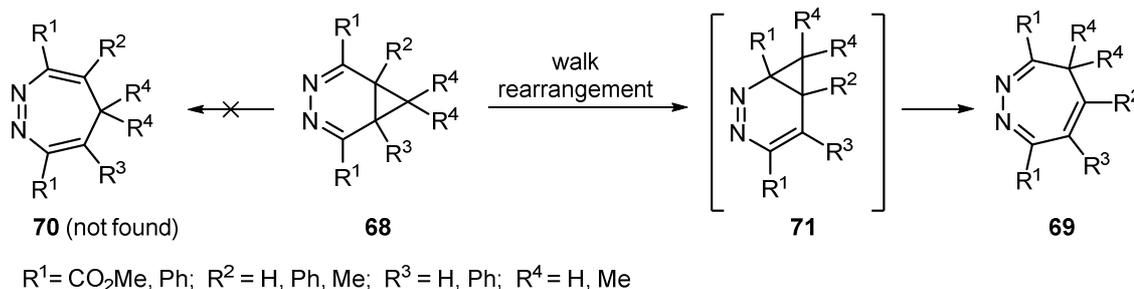


Схема 43

При этом, что особенно интересно, указанные закономерности влияния заместителей на равновесие диазаноркардиен – диазепин, здесь также работают. Нагревание до 135°C как чистого диазепина **69'**, так и диазаноркардиена **68'** приводит к образованию их смеси в соотношении 78:22 соответственно (схема 44).

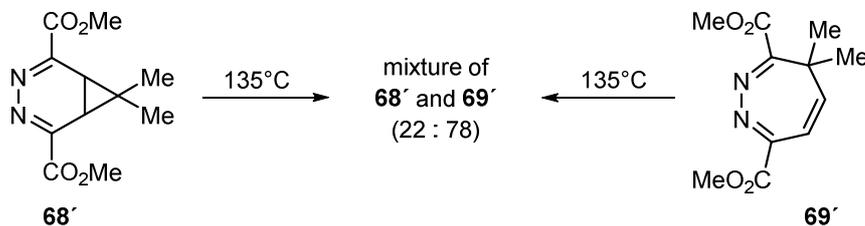


Схема 44

При комнатной температуре оба изомера могут быть выделены в чистом виде [65]. В дальнейшем взаимодействие тетразинов с циклопропенами было изучено более подробно. Группа Саера [66] показала, что в случае пространственно затруднённых циклопропенов ($R^1 = \text{H, Me}$), тетразины **65** могут взаимодействовать как с одним эквивалентом циклопропена, так и с двумя. Иными словами, образующиеся диазаноркардиены **68** способны вступать в реакцию Дильса Альдера, что приводит к образованию тетрациклических соединений **72** (схема 45).

Для наших же исследований наиболее интересной особенностью соединений **72** является их способность элиминировать азот в условиях фотолиза, приводя к гомотропилиденам **73**. Таким образом, диазаноркардиены **68** потенциально могут быть предшественниками циклогептатриенов (схема 45).

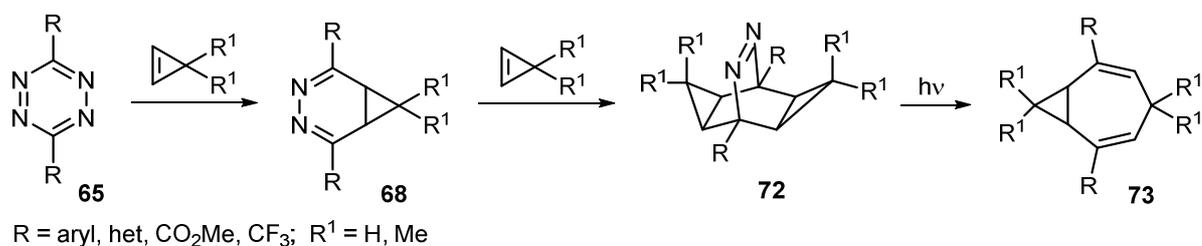


Схема 45

Взаимодействие тетразинов с циклопропенами предложено группой Петтерсона [67] в качестве биоортогональной. Биоортогональными реакциями называют реакции, которые могут идти в водной среде, при этом не затрагивая функциональные группы, встречающиеся в биологических молекулах, и позволяют эффективно связывать два и более фрагмента. Самой известной биоортогональной реакцией является «клик» реакция – катализируемое медью присоединение азидов к ацетиленам. Петтерсон с коллегами показали, что в БСА (бычий сывороточный альбумин), модифицированный циклопропеновыми фрагментами, при обработке родамином, содержащим тетразиновый линкер, успешно вводится флюоресцентная метка [67] (схема 46).

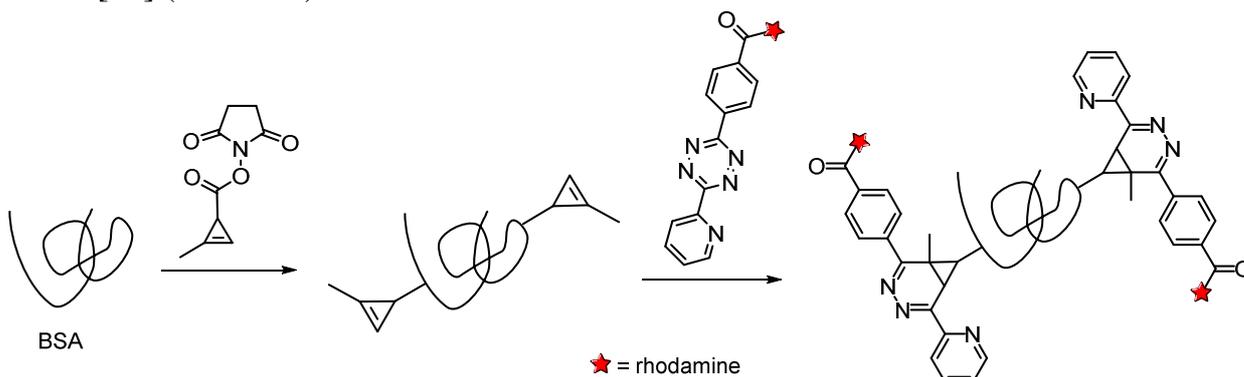


Схема 46

И хотя по кинетическим показателям данная реакция уступает «клик» реакции, уже сама такая возможность выглядит интересно. Кроме того, в ходе данного исследования было получено ещё одно доказательство наличия диазаноркарадиен–дiazепинового равновесия. Так, амид циклопропенкарбоновой кислоты **74**, взаимодействуя с дипиридилтетразином **75**, даёт первоначально *экзо*-изомер диазаноркарадиена *exo*-**76**, однако при стоянии в течение 48 ч диазаноркарадиен количественно перегруппировывается в каркасное соединение **77**, что свидетельствует о наличии равновесия *exo*-**76** – diaзепин **78** – *endo*-**76** [67] (схема 47).

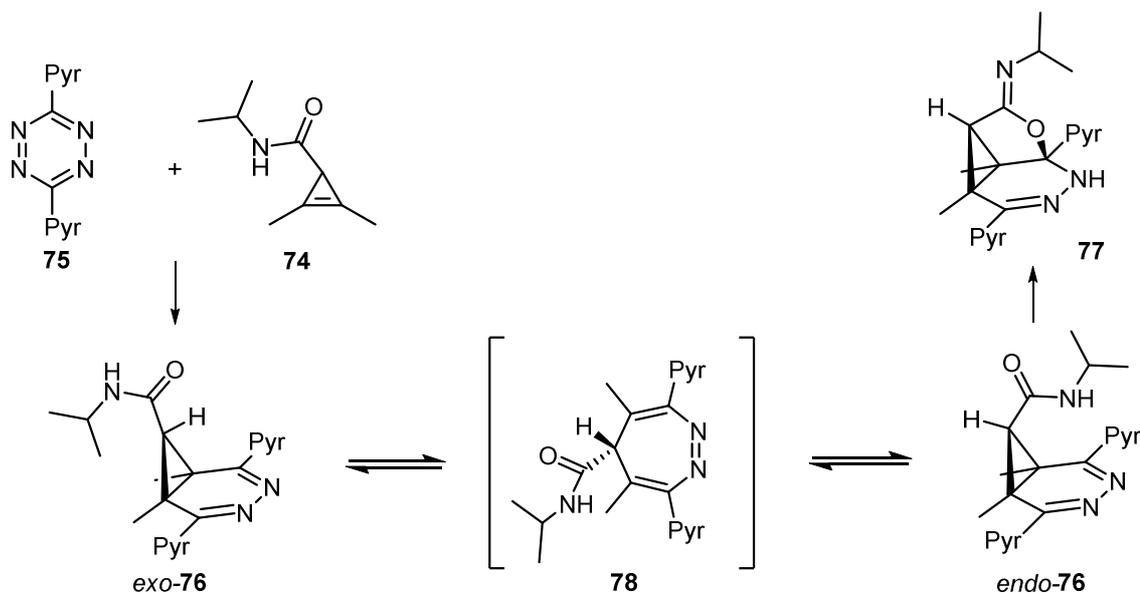


Схема 47

Таким образом, из представленного выше материала видно, что до недавнего времени было известно лишь несколько циклогептатриенов и диазепинов, содержащих более двух электроноакцепторных заместителей в цикле. При этом целенаправленных попыток синтеза электронодефицитных циклогептатриенов и диазепинов не предпринималось вовсе. Кроме того, реакционная способность данных соединений, отличающая их от обычных циклогептатриенов также не была изучена.

2 Синтез и химические превращения новых полизамещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов (Обсуждение результатов)

2.1 Синтез и свойства новых полизамещенных циклогептатриенов

В настоящее время большое значение придается поиску новых соединений с необычной структурой молекул, позволяющих создавать материалы с оригинальным комплексом практически важных свойств. Введение в углеводородную цепь различных функциональных групп, возможность создания циклических структур или замещение одного или нескольких атомов углерода гетероатомами обуславливает формирование основных классов органических соединений, химические превращения которых лежат в основе изучения их реакционной способности и получения различного многообразия органических соединений. Введение в молекулу большого числа однотипных функциональных групп приводит не только к изменению их реакционной способности, но и приданию этим соединениям физико-химических свойств, отличных от родоначальных монофункциональных аналогов. Так, например, насыщение углеводородной цепи гидроксильными группами лежит в основе формирования самостоятельного класса органических соединений — углеводов.

В настоящей работе мы задались целью создания и изучения свойств циклических соединений, насыщенных электроно-акцепторными заместителями. В этом отношении особый интерес представляли гептазамещенные циклогептатриены с единственным атомом водорода в цикле. В 2008 г. в нашей лаборатории в результате каскадной реакции броммалеата **1** с метилдiazоацетатом в пиридине впервые был синтезирован гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ, **2**), действительно проявивший ряд уникальных свойств (схема 1).

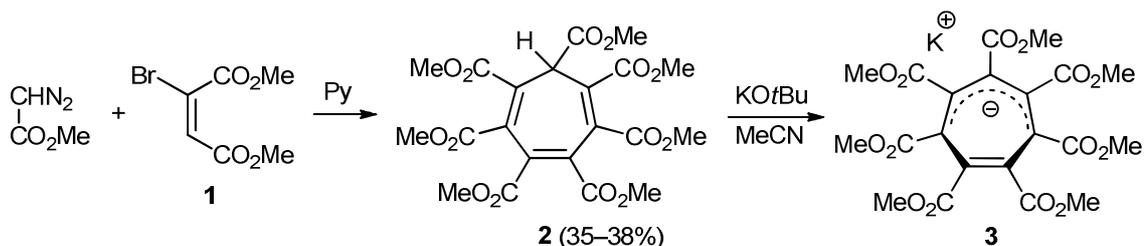


Схема 1

Наиболее удивительным является то, что анион ГМЦГ в первом приближении подходит под критерии антиароматичности, выдвинутые Хюккелем. Согласно теории Хюккеля антиароматическими являются циклические сопряжённые полиеновые системы, содержащие $4n$ электронов в сопряжении. Такие системы, в отличие от ароматических и даже линейных полиенов, лишены дополнительной стабилизации за счёт резонанса [68]. Поэтому подобные системы стремятся нарушить сопряжение и стать аналогами ациклических полиенов, как например, циклооктатетраен, существующий в конформации ванна и ведущий себя подобно обычным циклоалкенам [69].

Таким образом, в антиароматических системах наблюдается эффект Яна-Теллера, приводящий к снятию вырождения и повышению стабильности [70]. Точно так же и анион ГМЦГ (ГМЦГ-К) подвергается искажению, что было подтверждено данными РСА [48].

Стоит отметить, что во всех приведённых реакциях наблюдается высокая регио- и стереоселективность, что делает ГМЦГ, **2** и ГМЦГ-К, **3** потенциальными предшественниками широкого круга карбо- и гетероциклических соединений. Поэтому большой интерес представляет введение в циклогептатриен заданного набора заместителей с целью усилить его синтетический потенциал и расширить круг возможных продуктов, а также изучить взаимосвязь структура–свойства. Изначально предполагалось, что столь уникальная реакционная способность является следствием наличия большого количества электроноакцепторных групп в ГМЦГ. Таким образом, целью настоящей работы являлся синтез электронодефицитных циклогептатриенов, реакционная способность которых, как ожидалось, будет сходна с таковой для ГМЦГ. Кроме того, по-прежнему актуальным являлось изучение реакционной способности ГМЦГ.

Для реализации этой задачи после изучения литературы были выбраны несколько подходов. Во-первых, каскадная реакция формального (2+2+2+1)-присоединения, с помощью которой собственно и синтезировался сам ГМЦГ. Во-вторых, реакция формального (4+3)-циклоприсоединения и, в третьих, реакция диазаноркарадиенов с ацетиленами – формальное (5+2)-циклоприсоединение (схема 2). Кроме того, помимо изучения самих этих процессов важное внимание было уделено разработке методов получения подходящих исходных субстратов, неописанных ранее в литературе.

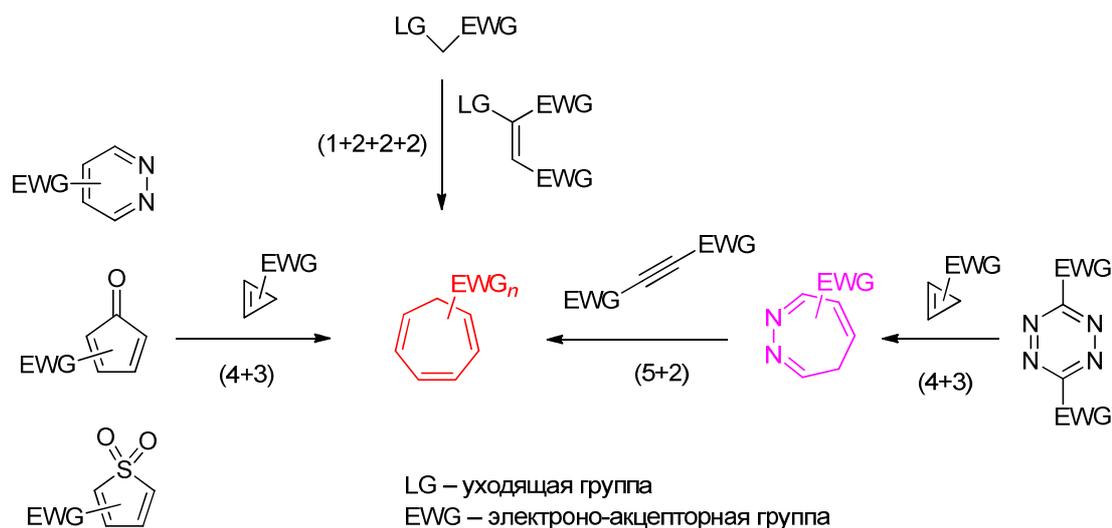


Схема 2

2.1.1 Каскадная реакция (2+2+2+1)-присоединения как метод синтеза циклогептатриенов

Как отмечалось выше, метилдiazоацетат **4** вступает в каскадную реакцию с броммалеатом **1**, генерируемым *in situ* из дибромсукцината **5** в присутствии пиридина, что приводит к образованию ГМЦГ **2** и гекса(метоксикарбонил)бензола **6** [1]. К сожалению, варьирование электроно-акцепторных заместителей в C_2 фрагменте не позволило осуществить синтез соответствующих циклогептатриенов (схема 3).

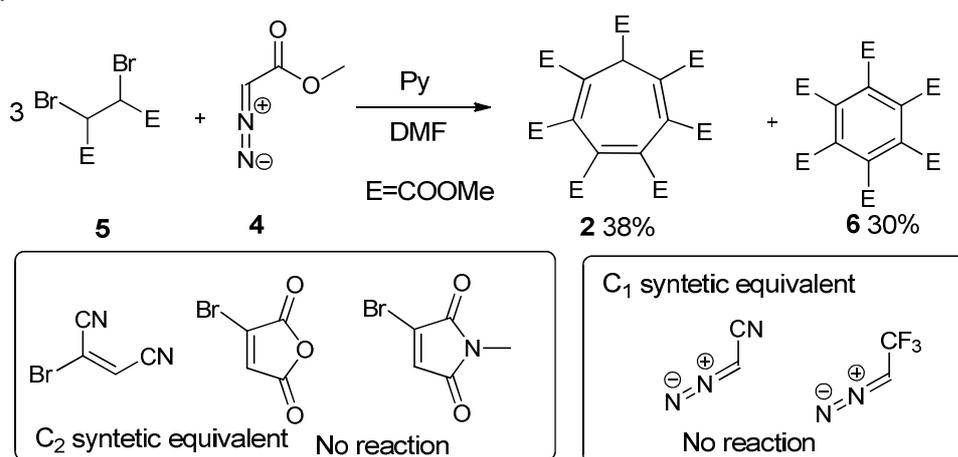


Схема 3

Замена сложноэфирной группы в diazoсоединении также препятствовала образованию циклогептатриенов. Однако в ходе данного исследования возникло механистическое предположение, что diazoацетат **4** в присутствии избытка гидробромид пиридиния может давать четвертичную пиридиновую соль **7**,

которая способна к генерации соответствующего илида **8**, непосредственно являющегося интермедиатом данной реакции (схема 4).

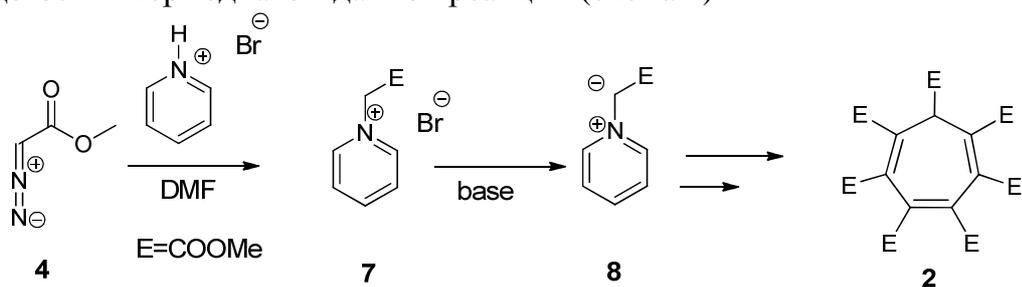


Схема 4

Эксперимент показал, что замена метилдiazоацетата на пиридиниевую соль **7**, которую синтезировали из метилбромацетата и пиридина, действительно приводит к образованию ГМЦГ, что подтвердило нашу гипотезу. Таким образом, мы показали, что пиридиниевая соль **7**, вступая в реакцию с броммалеатом **1**, приводит к образованию ГМЦГ, **2** (схема 5).

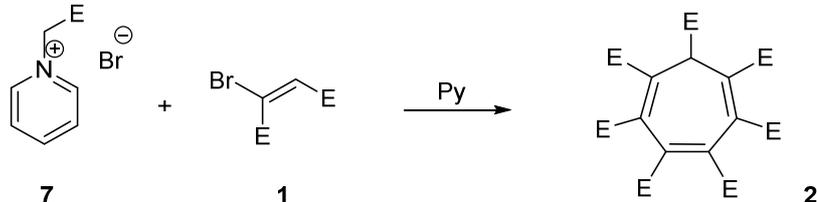


Схема 5

Дальше была проделана серия оптимизационных экспериментов, которая показала, что наилучшее соотношение реагентов близко к стехиометрии данной реакции, а в качестве растворителя лучшим оказался ДМФА (табл. 1).

Таблица 1. Выходы ГМЦГ в зависимости от условий реакции.

Растворитель	Мольное соотношение реагентов 7/1/пиридин/растворитель	Выход ГМЦГ (%)
ДМФА	3/1/3.5/3.5	50
ДМФА	3/1/3.5/7	51
ДМФА	3/1/7/7	40
ДМФА	3/1/12/9	18
без растворителя	3/1/10/0	30
ДМСО	3/1/3.5/7	41
MeCN	3/1/3.5/9	32
MeOH	3/1/3.5/9	31

Было показано также, что в ходе данного процесса гекса(метоксикарбонил)-бензол **6** практически не образуется. Повышение выхода, доведение соотношения реагентов до близкого к стехиометрическому и уменьшение объёмов растворителя, кроме всего прочего, привело к тому, что образующийся ГМЦГ выпадал при водной обработке в виде твёрдого порошкообразного осадка, что кардинально упростило его выделение. В оригинальной методике [1] выделение подразумевало отгонку избытка пиридина, последующую водную обработку, экстракцию и очистку хроматографией, что затрудняло масштабирование. Оптимизированная методика легко масштабируется до количеств в десятки грамм [71].

Среди прочего, в ходе оптимизационных экспериментов были проведены попытки замены основания, однако замена пиридина на триэтиламин препятствует прохождению реакции, а каталитические количества пиридина в сочетании с карбонатом калия в качестве основания приводят к резкому снижению выхода. Это навело на мысль об участии пиридина в данном процессе не только в качестве основания, но и как органокатализатора, что в результате нашло подтверждение. Взаимодействие пиридина с броммалеатом **1** в ДМСО приводит к образованию винилпиридиниевой соли **9**, образование которой нам удалось зафиксировать с помощью ЯМР спектроскопии (рис. 1).

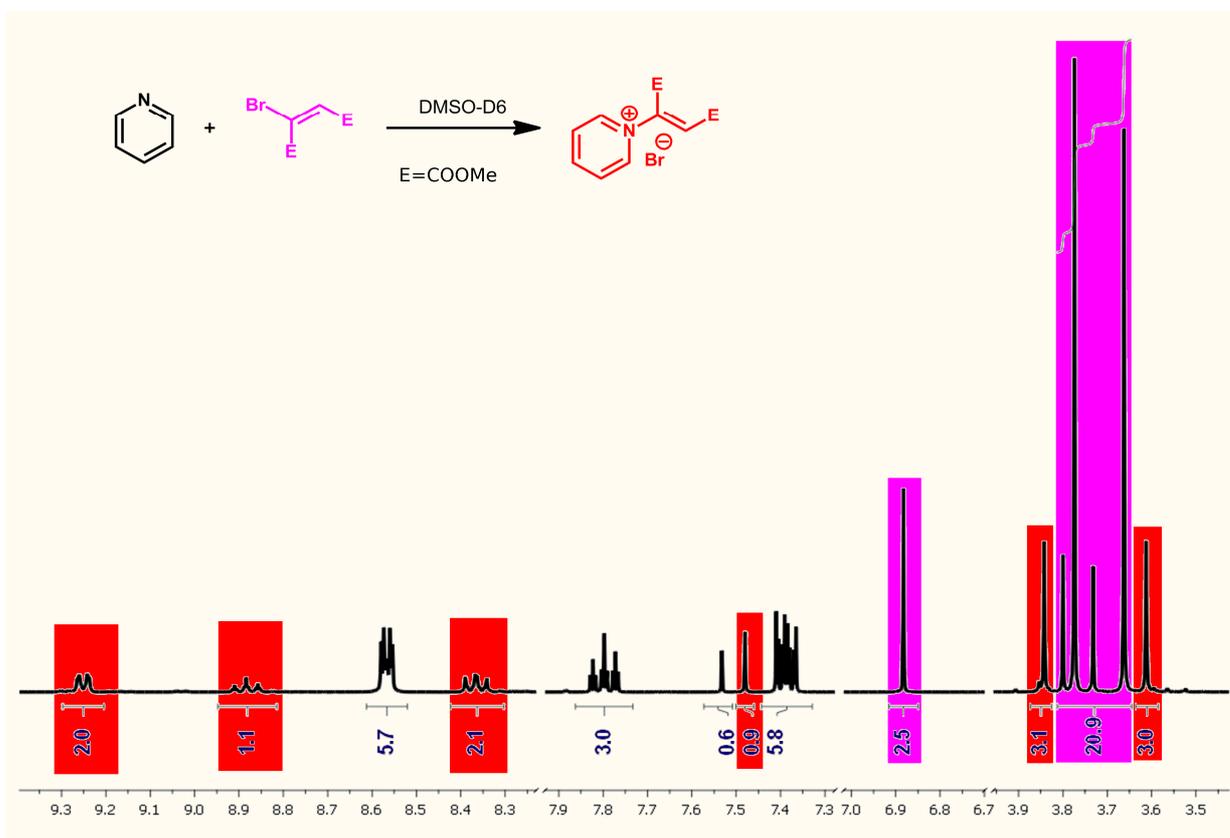


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H реакционной смеси пиридина с диметилброммалеатом.

Проведение реакции в ампуле ЯМР в течение 2 недель показало конверсию 26%. К такому же результату приводит взаимодействие диметилацетилендикарбоксилата (DMAD) с гидробромидом пиридиния [71].

На приведённом спектре отчётливо видно образование винилпиридиниевой соли **9** (выделена красным). Взаимодействие пиридиниевой соли **7** с заранее приготовленным раствором винилпиридиниевой соли **9** приводит к образованию ГМЦГ с выходом 38%. На основании вышеизложенного нами был предложен уточненный механизм данного процесса. На первой стадии пиридин реагирует с броммалеатом **1**, давая винилпиридиниевую соль **9**, которая взаимодействует с илидом **8**, генерируемым из пиридиниевой соли **7**, что приводит к образованию михаэлевского аддукта **10**, который отщепляет гидробромид пиридиния, давая аллилпиридиниевый ирид **11**. Реакция последнего последовательно с двумя эквивалентами винилпиридиниевой соли **9** приводит к образованию соединения **12**, которое подвергается 8π -электроциклизации, давая цвистер-ион **13**, который, отщепляя пиридин, превращается в ГМЦГ **2** [71] (схема б).

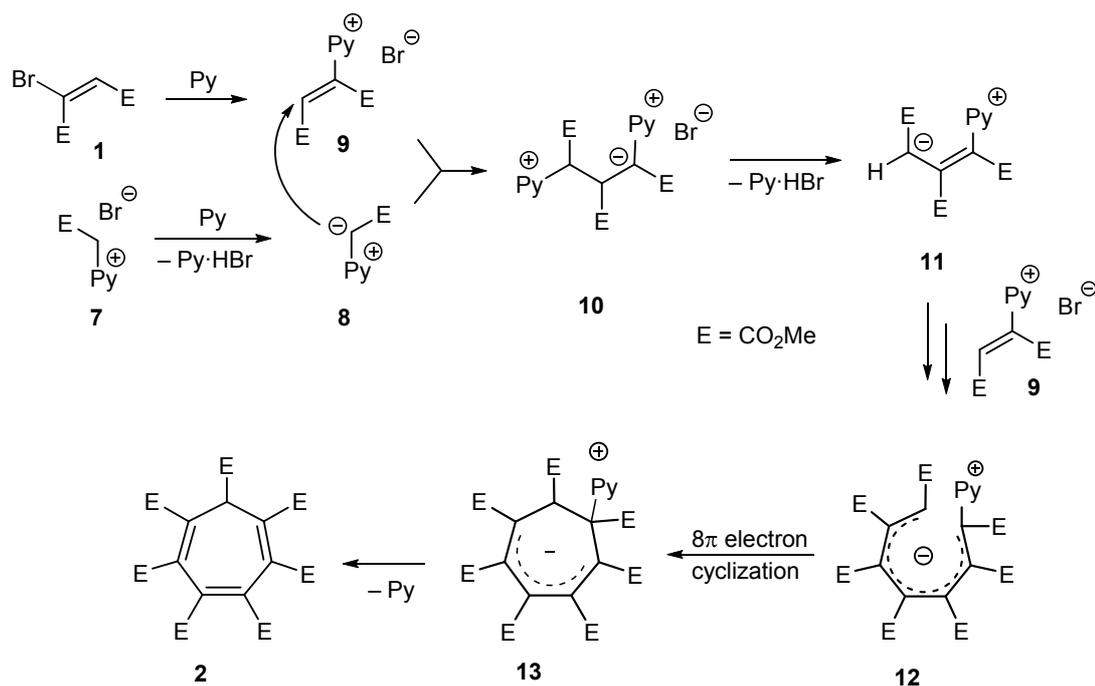


Схема б

Также мы пробовали варьировать заместители в пиридиниевой соли **7**. Замена сложноэфирной группы на нитрильную, бензоильную или ацетильную препятствует образованию соответствующих циклогептатриенов. Варьирование же гетероциклической части приводит к резкому снижению выхода **2** (схема 7). Таким образом, данный подход очень хорош для синтеза ГМЦГ **2**, однако синтез других

циклогептатриенов в данной реакции на сегодняшний день не представляется ВОЗМОЖНЫМ.

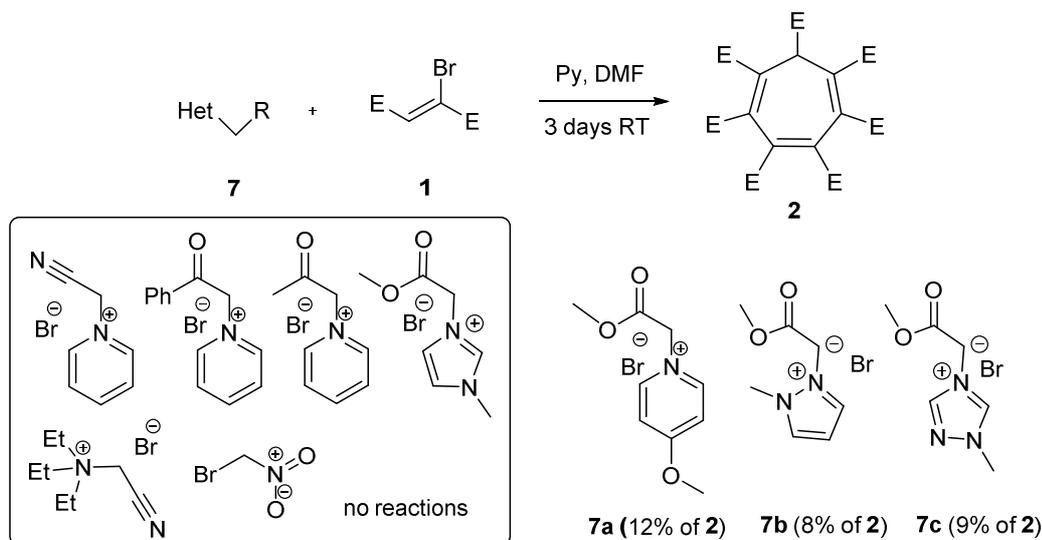


Схема 7

2.1.2 Реакции формального (4+3)-циклоприсоединения как метод синтеза циклогептатриенов

Реакция циклопентадиенонов с циклопропенами, как уже говорилось ранее, является старым и довольно надёжным методом синтеза циклогептатриенов, однако ранее никто не ставил целью синтез с её помощью циклогептатриенов с большим количеством акцепторных заместителей в цикле. Поэтому после осознания ограничений каскадной реакции формального (2+2+2+1)-присоединения следующим опробованным подходом был именно этот. Из литературы известно, что циклопентадиеноны в целом достаточно нестабильные молекулы, склонные к димеризации уже при их получении [72]. Однако существует несколько устойчивых при комнатной температуре циклопентадиенонов, например циклопентадиеноны **16**, получаемые конденсацией бензила **14** с ацетондикарбоксилатами **15** [73] (схема 8).

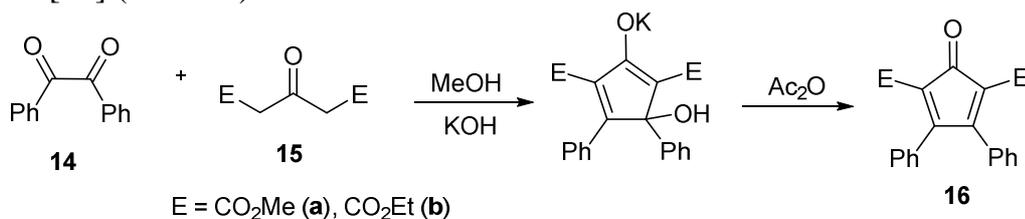


Схема 8

Тетрафенилциклопентадиенон и вовсе является коммерчески доступным. С другой стороны, синтез циклопропенов с произвольным набором заместителей в

общем случае является достаточно сложной задачей, однако диалкил- и диарилциклопропенкарбоксилаты **17** достаточно хорошо получаются циклопропенированием соответствующих ацетиленов **18** на родиевом или медном катализаторе (схема 9).

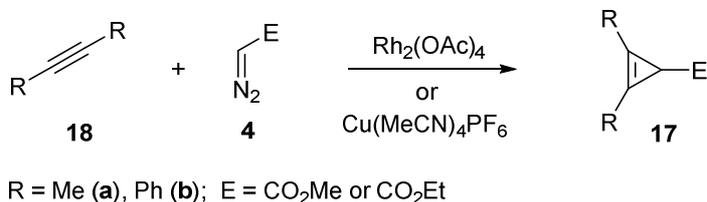


Схема 9

Также доступен трифенилциклопропен **17c**. Именно эти соединения и были выбраны для первых экспериментов. В результате реакций цикlopentadiенонов **16a,b** с циклопропенами **17a–c** был получен ряд циклогептатриенов **18a–d**, содержащих до трёх электроноакцепторных групп в цикле (схема 10).

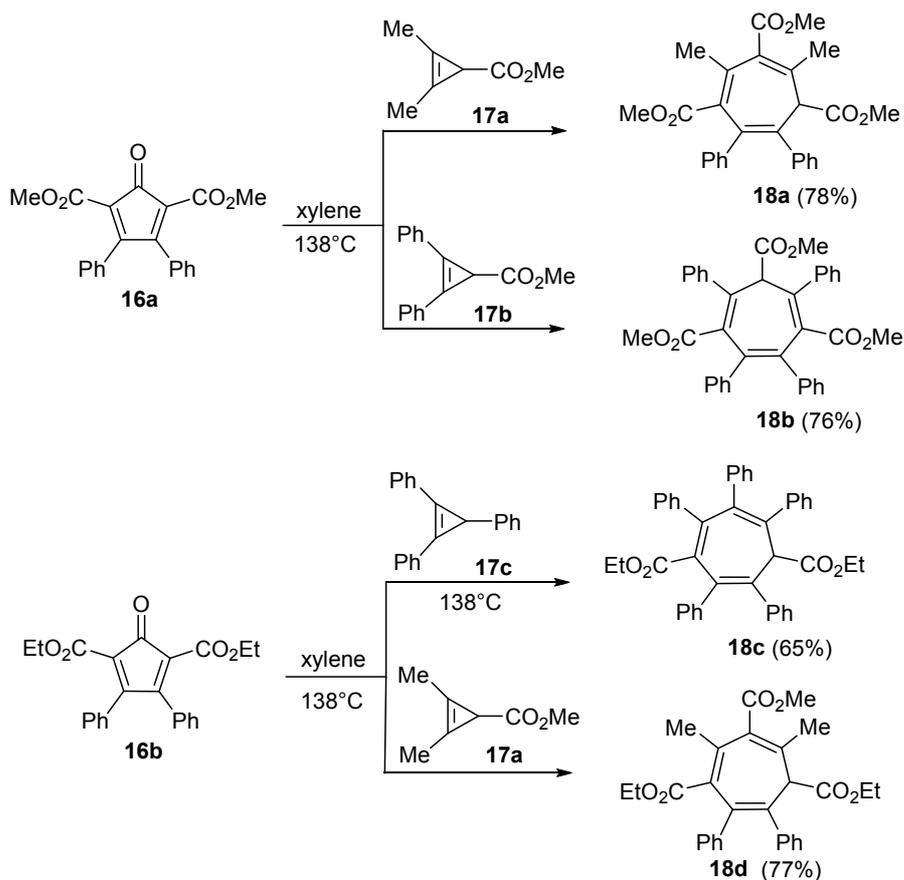


Схема 10

В целом реакции идут с хорошими выходами (до 78%), однако в ходе исследования обнаружилось интересное явление: при взаимодействии циклопропена **17a** с цикlopentadiенонами **16a,b** образование первоначального

аддукта происходит достаточно быстро уже при комнатной температуре, тогда как для полного отщепления CO требуется 16-часовое кипячение в ксилоле, при этом образуются циклогептатриены **18a,d**, изомерные ожидаемым структурам **18'a** и **18'd** [74] (схема 11).

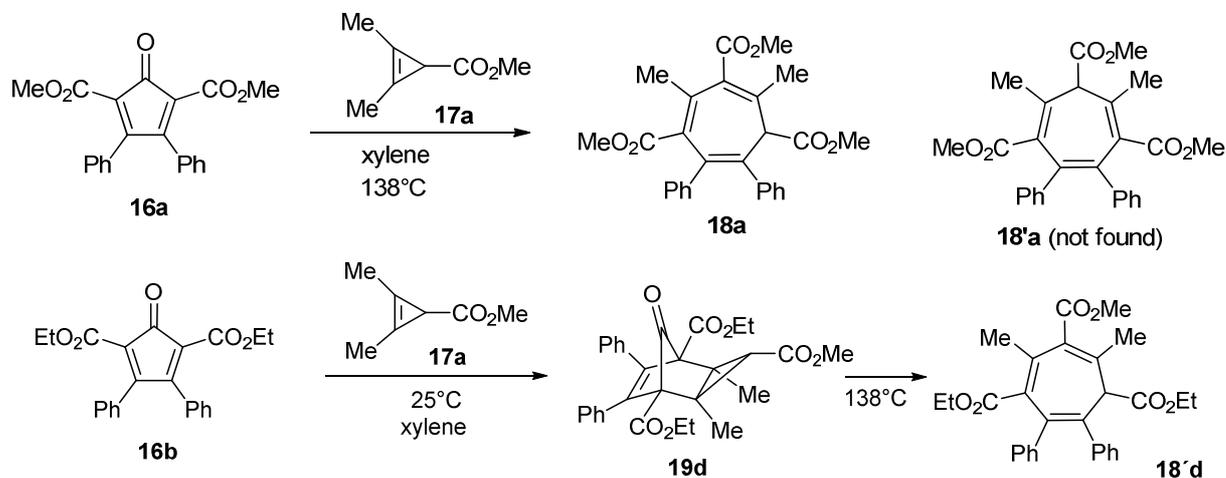


Схема 11

Аддукт **19d** был зафиксирован с помощью ЯМР спектроскопии; при этом в отличие от циклогептатриена **18'd**, метилы в нем выходят одним синглетом, а фрагмент СН смещён в сильное поле. Вероятно, при отщеплении CO всё-таки образуются ожидаемые симметричные циклогептатриены, которые в условиях реакции перегруппировываются путем [1,5]-гидридного сдвига в выделяемые изомеры **18'a** или **18'd**, являющиеся термодинамически более стабильными. Более длительное время реакции циклопентадиенона **16a** с циклопропеном **17a** по сравнению с циклопропеном **17b**, на первый взгляд противоречит закономерностям, рассмотренным для декарбонилирования трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онов [27], но, по-видимому, это объясняется стерическими эффектами. Влияние фенилов приводит к образованию преимущественно *эндо*-аддукта *эндо-19с*, тогда как в случае пространственно менее нагруженного циклопропена **17a** образуется преимущественно *экзо*-аддукт *экзо-19с*. А уже образующиеся аддукты перегруппировываются согласно известным закономерностям (схема 12).

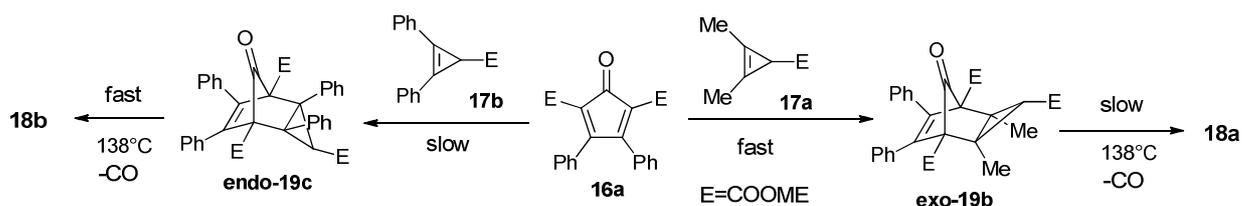


Схема 12

Структуры соединений **18a,c,d** были однозначно установлены с помощью

РСА (рис. 2). Из данных РСА видно, что циклогептатриены в кристалле находятся в конформации псевдо-ванна, фенилы развёрнуты практически перпендикулярно циклогептатриеновому кольцу, а заместитель при С-Н фрагменте находится в псевдоаксиальном положении

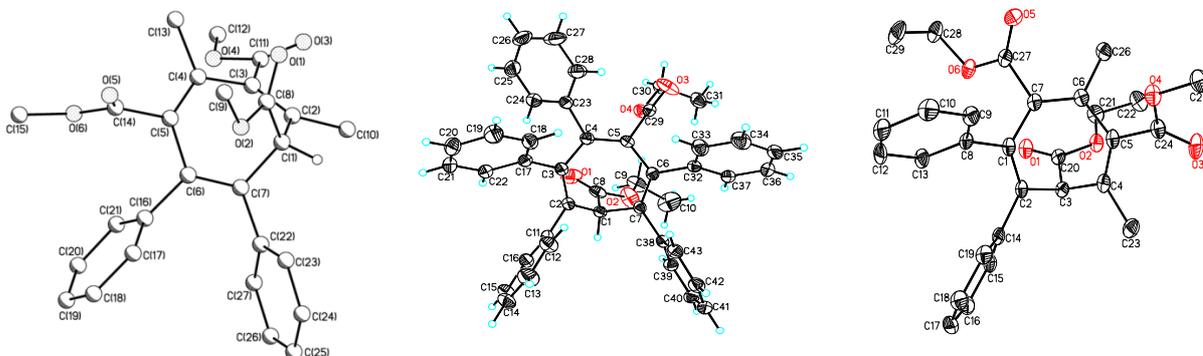


Рис. 2. Структуры соединений **18a**, **18c** и **18d** по данным РСА

2.1.3 Винилзамещенные диазосоединения в качестве предшественников циклогептатриенов

К сожалению, в синтезированных соединениях, полученных по приведенному выше методу, нам удалось добиться наличия только трех электроноакцепторных групп в цикле. Поэтому после успешной апробации метода мы решили увеличить число электроноакцепторных групп в целевых циклогептатриенах, используя, в первую очередь, увеличение числа электроно-акцепторных заместителей в исходном циклопропене. В литературе [75] описан замещенный циклопропен **20**, полученный в качестве побочного продукта в каталитической реакции фуранов с винилзамещенным диазоэфиром **21** (схема 13).

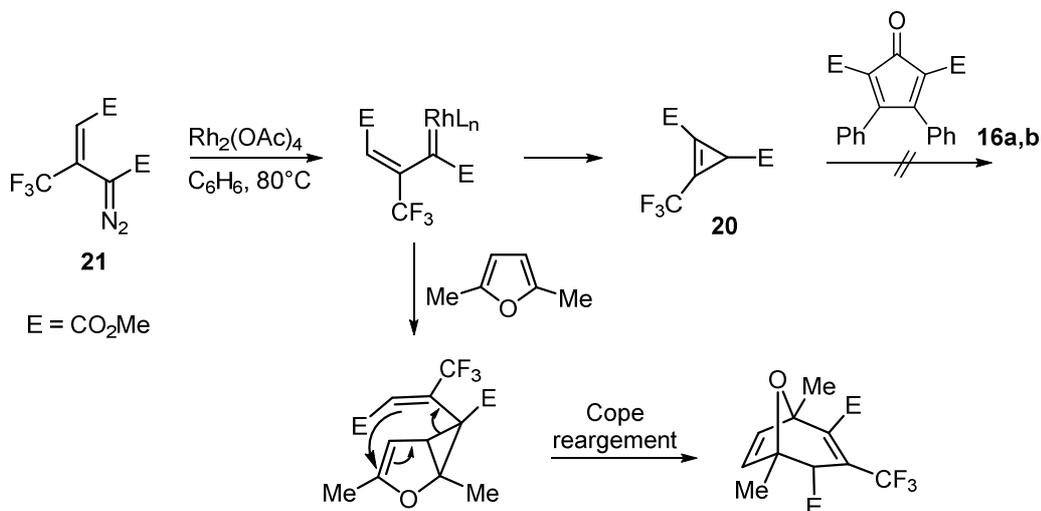


Схема 13

Мы воспользовались этим фактом и осуществили направленный синтез циклопропена **20**, проведя разложение диазоэфира **21** на тетраацетате диродия в бензоле. Однако даже в жестких условиях нам не удалось вовлечь его в реакцию с циклопентадиенонами **16a,b**, что, по-видимому, обусловлено электронными факторами. Известно, что в реакцию Дильса-Альдера с обращённой полярностью легко вступают диенофилы с донорными заместителями, тогда как с электронодефицитными диенофилами реакция значительно затруднена (схема 13).

Однако вышеупомянутая статья навела нас на мысль о том, что тандемная реакция «циклопропенирование–перегруппировка Коупа» может быть применена и непосредственно к синтезу циклогептатриенов. Так, замена кислородного мостика в соединении **22** на карбонильный фрагмент может привести к бициклическим соединениям **23**, которые после декарбонилирования должны дать соответствующие циклогептатриены **24** (схема 14).

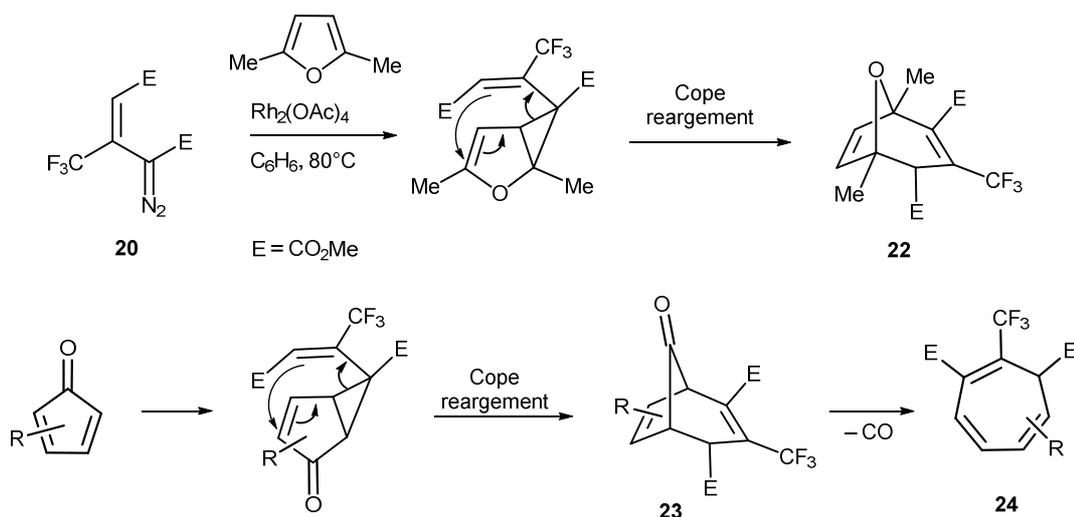


Схема 14

Более того, для циклопентадиенонов **16** в литературе описана реакция с диазосоединениями, приводящая сначала к образованию пиразолина **25**, который при нагревании элиминирует молекулу азота, превращаясь в бициклическое соединение **26** [73] (схема 15).

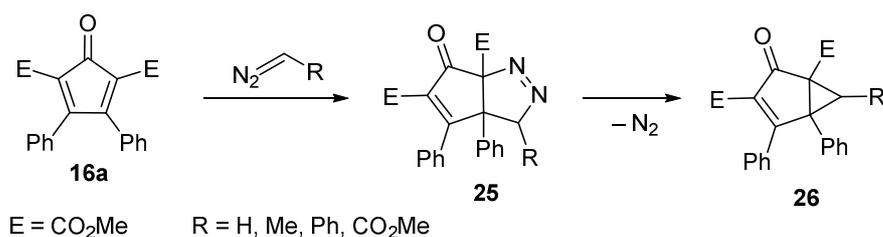


Схема 15

Что касается винилзамещенных диазосоединений **20**, то они довольно просто получаются из метилдiazоацетата **4** согласно нижеприведённой схеме 16 [76].

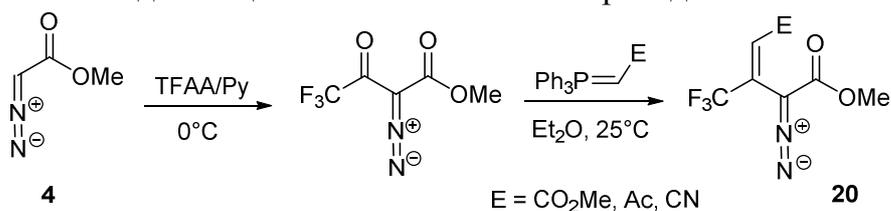


Схема 16

Таким образом, предполагалось, что винилдiazосоединение **20a** прореагирует с цикlopentadiеном **16a**, давая пиразолин **27**, который затем отщепит азот с образованием бицикла **28**, а перегруппировка Коупа приведёт к бициклу **29**, который после декарбонилирования даст циклогептатриен **24** (схема 17).

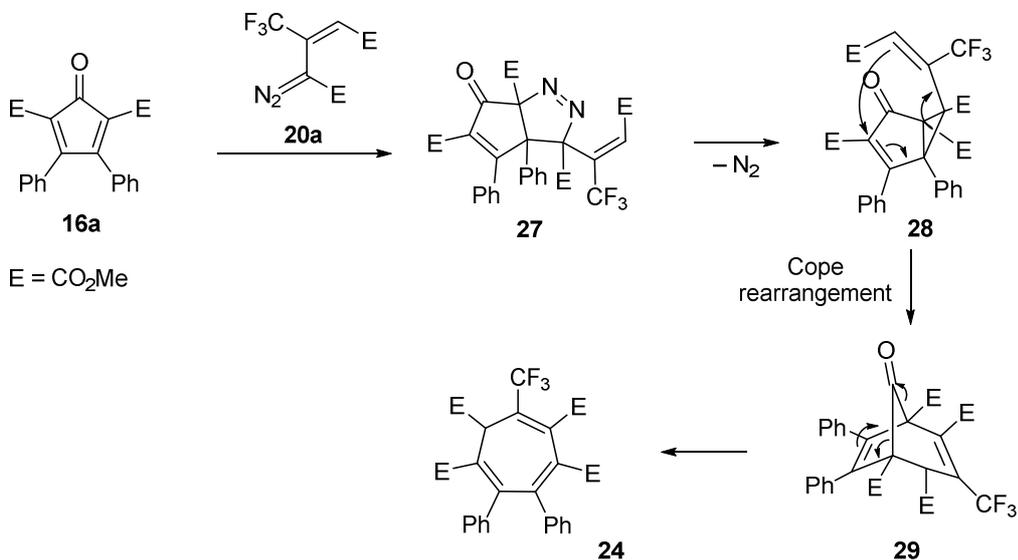


Схема 17

Действительно, данный подход сработал, однако оказалось, что при реакции цикlopentadiена **16a** с винилзамещенным diaзоэфиром **20a** в кипящем ксилоле неожиданно вместо ожидаемого циклогептатриена **24** получился изомерный циклогептатриен **30a**, что было установлено на основании данных РСА (схема 18, рис. 3).

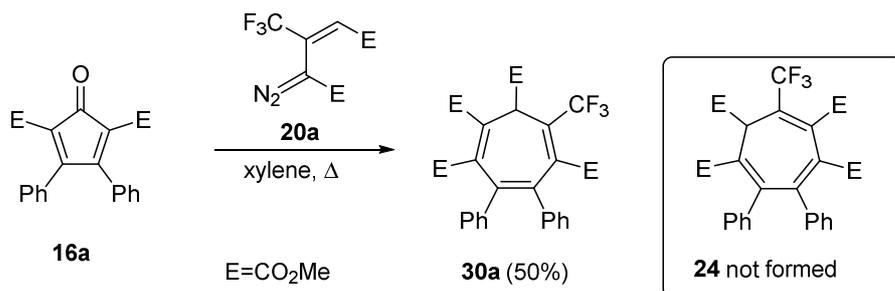


Схема 18

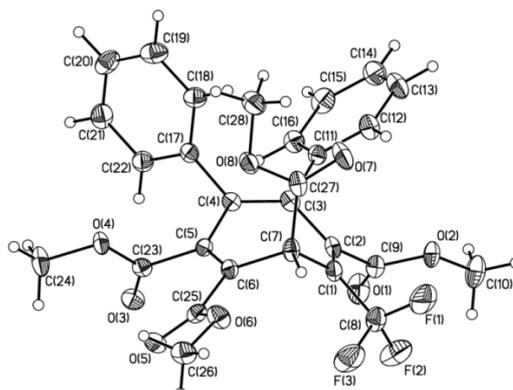


Рис. 3. Структура соединения **30a** по данным РСА

Проведение реакции в кипящем ксилоле дало средние выходы соединения **30a** (~50%). Серия экспериментов по оптимизации условий показала, что лучшим растворителем для проведения данной реакции является диоксан. Кипячение циклопентадиенона **16a** с диазосоединениями **20a,b** привело к образованию соответствующих циклогептатриенов **30a,b** с выходами 78 и 81% соответственно (схема 19). Кроме того, использование диоксана позволило сократить время реакции до 4 ч вместо 8 ч при использовании ксилола.

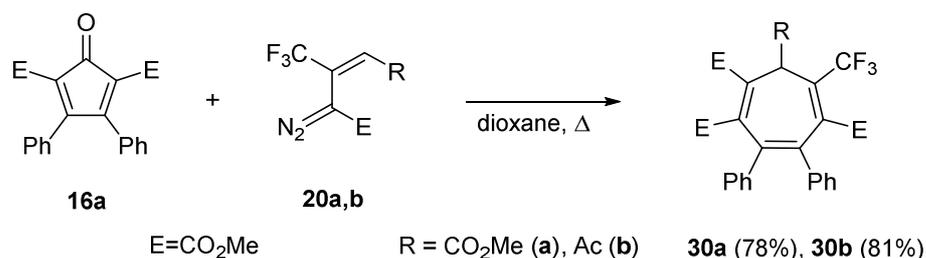
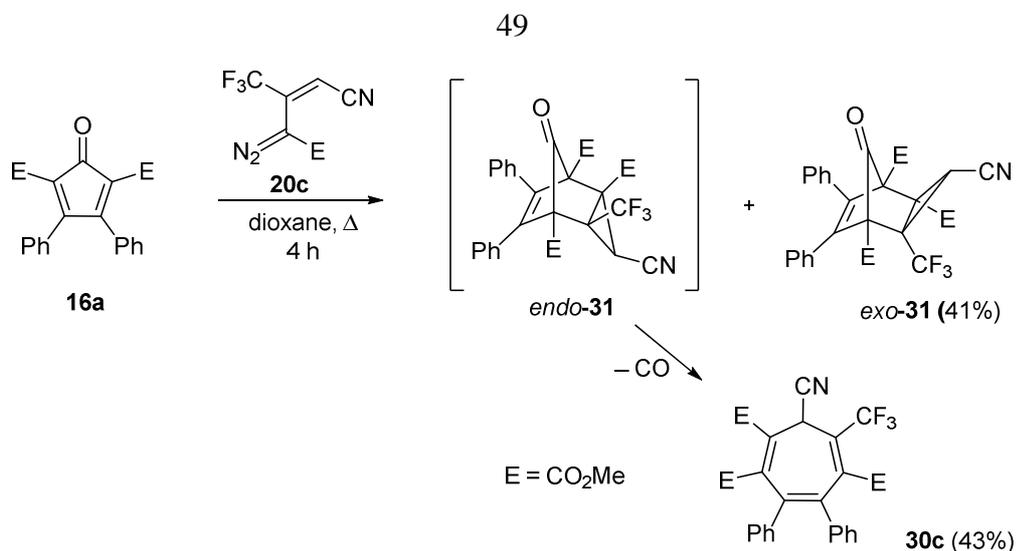


Схема 19

В случае циановинилзамещенного диазоэфира **20c** ситуация оказалась несколько иной. Так, в ходе реакции образуются ожидаемый циклогептатриен **30c** и *экзо*- трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-он *exo*-**31** с выходами 43 и 41% соответственно (схема 20). Образование трициклического соединения **31** наводит на мысль, что реакция протекает через промежуточное образование трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онов, которые в случае диазоэфира **20c** образуются в виде смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров, а далее *эндо*-изомер подвергается декарбонилированию в условиях реакции, тогда как *экзо*-изомер оказывается более стабильным и остаётся в неизменном виде. Данная закономерность для некоторых замещенных трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октен-8-онов была рассмотрена ранее в обзоре литературы (см. стр. 15–17).



Структуры соединений **30c** и *exo-31* были однозначно установлены на основании данных РСА (рис. 4).

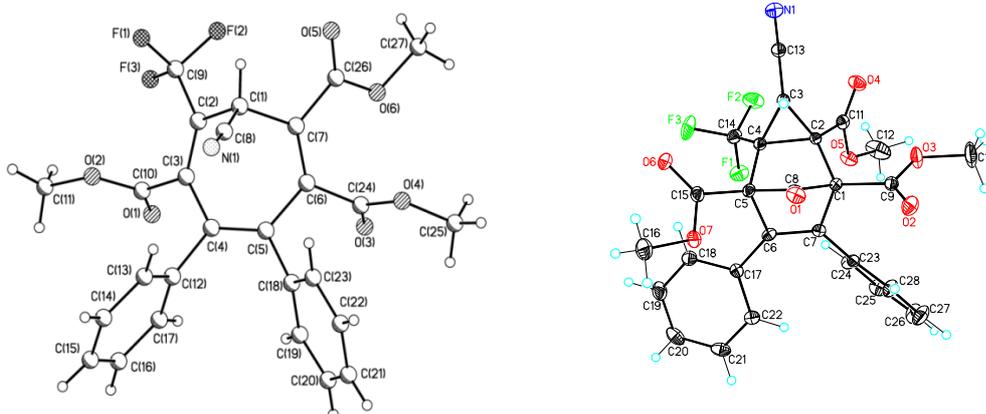


Рис. 4. Структуры соединений **30c** и *exo-31* соответственно.

Что касается механизма данного процесса, то окончательной ясности здесь нет. Образование продуктов, изомерных предсказанной схемой 17, и образование продукта *exo-31* отмечает вариант тандемного циклопропанирования с перегруппировкой Коупа. Карбеновый механизм данного процесса также был отвергнут, так как добавление в реакционную массу тетраацетата диродия приводило к резкому снижению выхода соединения **30a**. Следующей гипотезой было формирование изопиразола **32** из винилзамещенного диазосоединения **20**, который затем вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с циклопентадиеноном **16a**, давая трициклическое соединение **33**. Затем оно элиминирует азот, что приводит к образованию трициклооктена **31**, который отщепляя CO, превращается в циклогептатриен **30** (схема 21).

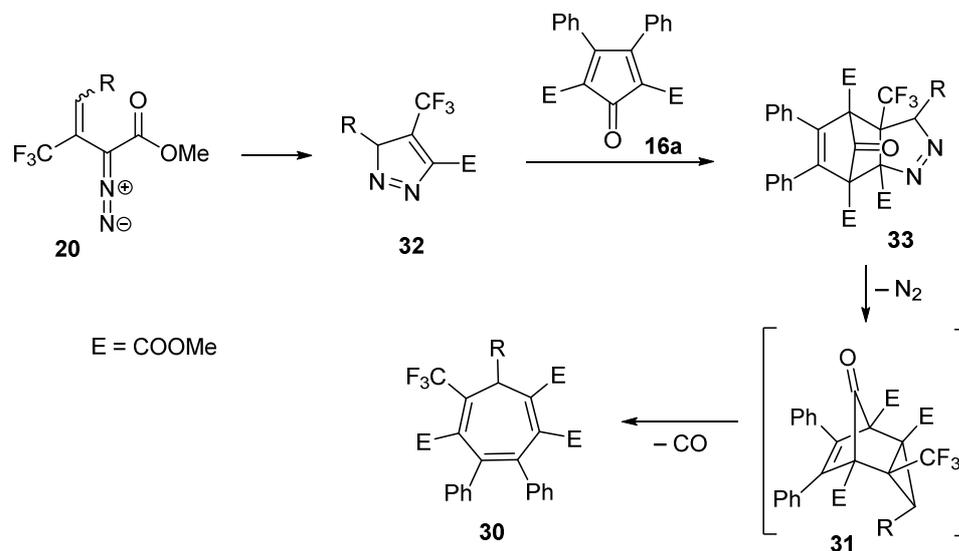


Схема 21

Для выяснения возможности осуществления данного механизма были синтезированы два стабильных изопиразола **32a,b** (схема 22). Следует отметить, что прямое диазотирование эфиров аланина даёт плохие выходы диазопропионового эфира **34**, поэтому пришлось использовать реакцию диазопереноса[77].

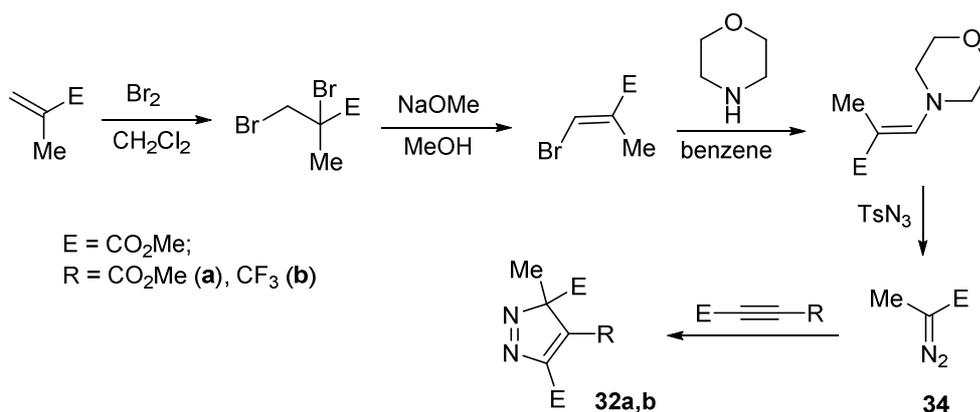


Схема 22

Однако оказалось, что изопиразолы **32** не вступают в реакцию с циклопентадиеноном **16a**, что говорит не в пользу данного варианта рассматриваемого механизма реакции.

В настоящее время мы придерживаемся мнения, что циклопентадиенон **16a** реагирует непосредственно с диазосоединением **20**, причём не исключено, что данный процесс протекает синхронно [74] (схема 23). Следует отметить, что данная реакция является принципиально новой и в литературе не описана. Кроме того, она является новым подходом к циклогептатриенам и позволяет получать циклогептатриены, содержащие до пяти электроноакцепторных групп, что важно с точки зрения методологии органического синтеза.

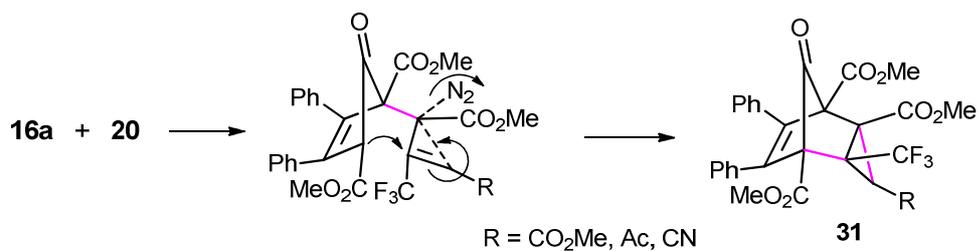


Схема 23

2.1.4 Перехват циклопентадиенонов, генерируемых *in situ*

Другим очевидным способом повышения числа электроноакцепторных групп в циклогептатриенах может быть повышение количества акцепторных заместителей в циклопентадиенонах. Как уже говорилось ранее, циклопентадиеноны, за редким исключением, являются нестабильными соединениями, склонными к димеризации. Однако в литературе есть указания на то, что тетра(метоксикарбонил)циклопентадиенон **35** находится в равновесии со своим димером **36** и может быть перехвачен в кипящем толуоле с помощью ДМАД [78] (схема 24).

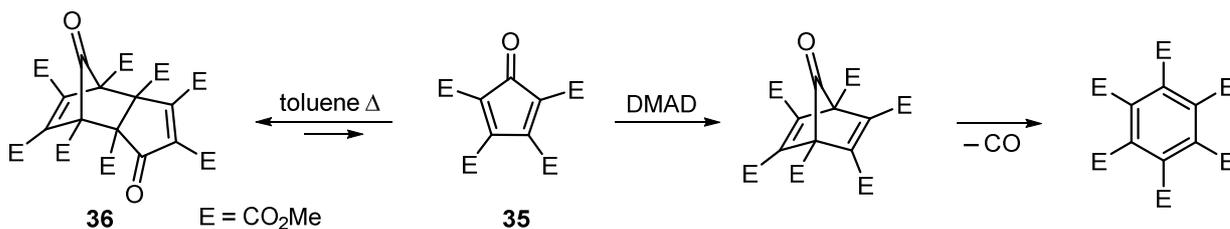


Схема 24

Димер **36** получается в 3 стадии из метилдигидрокситартрата **37** и ацетондихлорсилата **15a**. На первой стадии получают енолят, который затем подкисляют, получая дигидроксипроизводное **38**, длительное кипячение которого в бензоле приводит к отщеплению воды и образованию димера **36** [78] (схема 25).

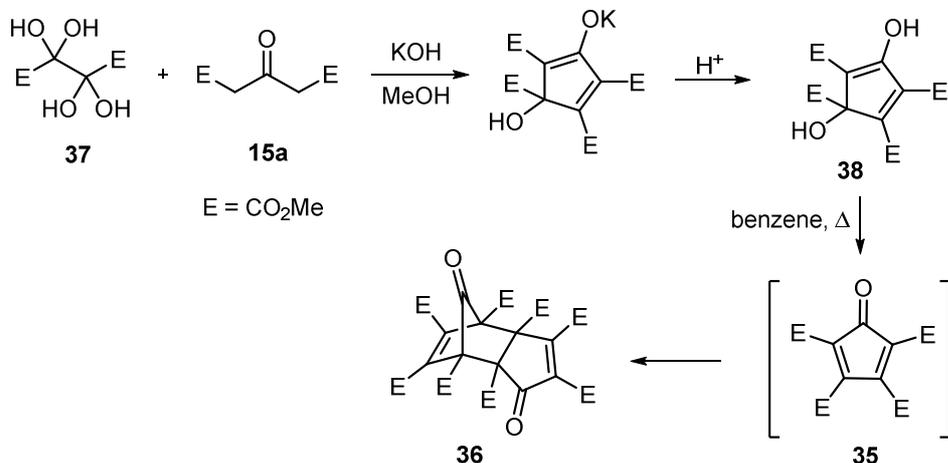


Схема 25

Главную трудность в этом синтезе представляет получение производных дигидроксивинной кислоты, которая в настоящее время не является коммерчески доступным продуктом. Достаточно отметить, что сам эфир **37** пришлось получать из винной кислоты в 4 стадии [79; 80] (схема 26).

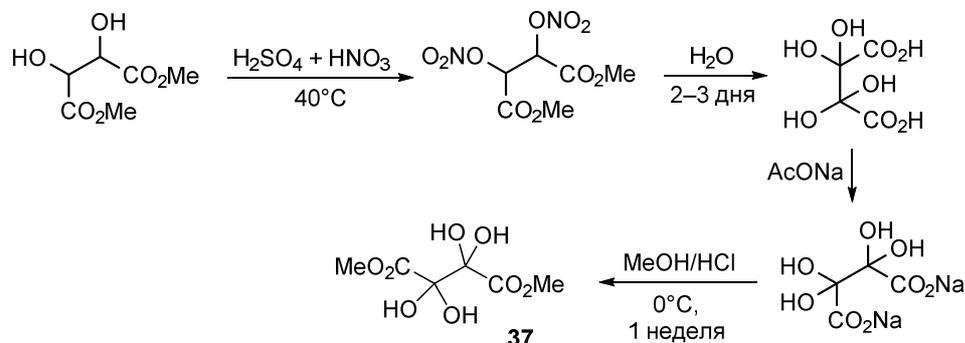


Схема 26

Полученный димер **36** далее кипятили в толуоле с циклопропенкарбоксилатом **17b** в течение 24 ч, что привело к образованию смеси двух изомерных циклогептатриенов **39a,b** лишь в следовых количествах; при этом сама реакционная масса значительно осмолилась (схема 27).

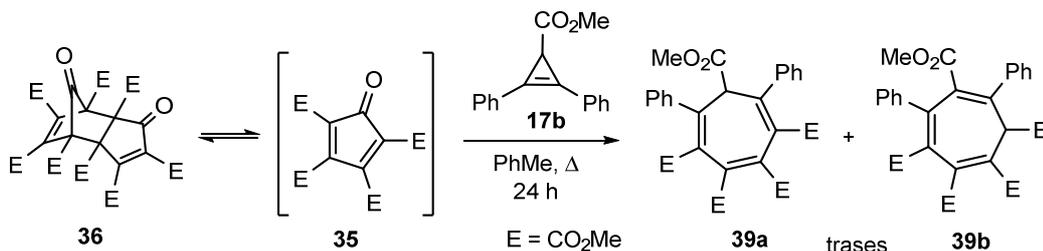


Схема 27

Серия экспериментов, направленных на оптимизацию данного процесса показала, что наилучшие результаты получаются при генерации циклопентадиенона **35** *in situ* из кетоспирта **38** (енольная форма) в бензоле, причём для подавления процесса димеризации кетоспирт следует добавлять порциями в несколько приёмов. К сожалению, время реакции в этих условиях увеличилось до 50 ч, однако в результате удалось получить смесь циклогептатриенов **39a,b** с суммарным выходом 57% (схема 28).

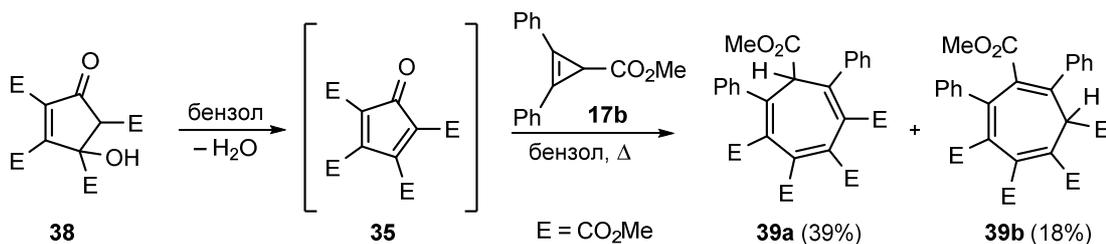


Схема 28

Положение протона в соединении **39b** не удалось точно локализовать, но можно утверждать, что протон находится при сложноэфирной группе, а сам цикл является несимметрично замещенным.

Также были попытки перехватить генерируемый *in situ* циклопентадиенон **35** винилдiazоэфиром **20a**, которые однако удовлетворительных результатов не дали. Так, в некоторых экспериментах кипячение кетоспирта **38** с diaзосоединением **20a** приводило к образованию смеси изомерных циклогептатриенов, однако воспроизвести эти эксперименты не всегда удавалось. Тем не менее, можно отметить, что перехват циклопентадиенона **35** циклопропенами позволяет получить циклогептатриены, содержащие до 5 акцепторных заместителей в цикле. Кроме того, пример, представленный на схеме 28, является первым примером перехвата циклопентадиенона **35** циклопропенкарбоксилатом. К сожалению, из-за малой доступности исходных соединений данный метод представляется малоценным в препаративном плане.

Была также предпринята попытка синтеза циклопентадиенона **40** с тремя акцепторными заместителями, который предположительно мог оказаться более стабильным, чем циклопентадиенон **35**. В результате действительно удалось получить енолят **41** и соответствующий кетоспирт **42** (схема 29).

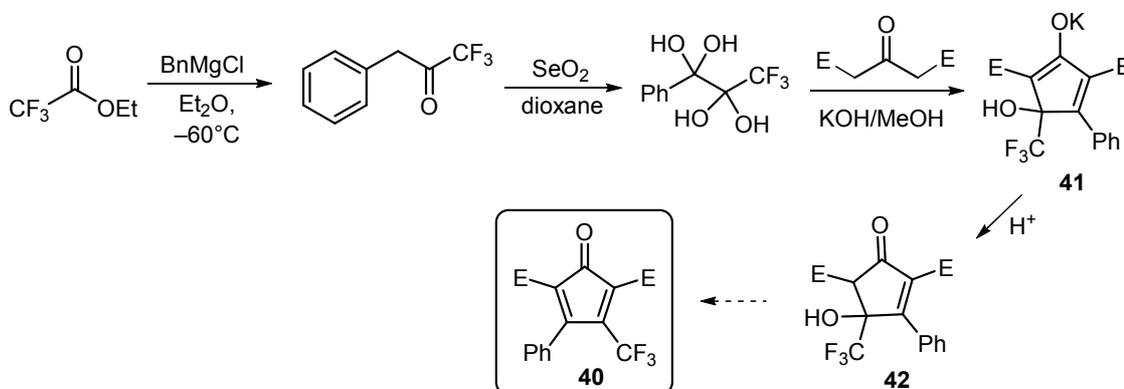


Схема 29

Однако на этапе дегидратации кетоспирта **42** возникли сложности. При взаимодействии с уксусным ангидридом наблюдается моментальное осмоление. Простое кипячение в бензоле не приводит к отщеплению воды, а кипячение в бензоле в присутствии TsOH хоть и приводит к образованию желаемого циклопентадиенона **40**, но его не удалось выделить в чистом виде. Эксперименты же по генерации данного циклопентадиенона *in situ* и его перехвата циклопропенами и винилдiazосоединениями не привели к удовлетворительным результатам.

2.1.5 Пиридазины как предшественники циклогептатриенов

В литературе имеются примеры реакций акцепторно-замещенных пиридазинов с циклопропенами, приводящие к образованию циклогептатриенов, о чём говорилось в обзоре литературы (см. стр. 20). Поэтому мы решили попробовать подобные пиридазины в качестве диенов в реакциях с циклопропенами, содержащими электроно-акцепторные заместители. Для этого по описанным методикам [81–83] были синтезированы два изомерных дицианопиридазина **43a,b** и тетра(метоксикарбонил)пиридазин **43c** (схема 30).

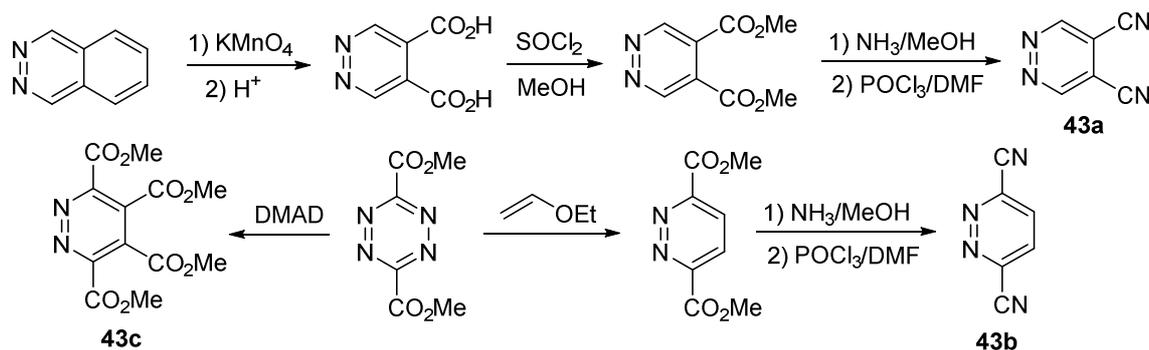


Схема 30

Однако все полученные пиридазины **43a–c** оказались неактивными в реакции с электроно-дефицитными циклопропенами **17** и, кроме того, не вступали в реакцию с винилзамещенными диазосоединениями **20**, что не позволило использовать данный подход для получения циклогептатриенов с большим числом акцепторных заместителей в цикле.

2.2 Реакционная способность циклогептатриенов

Реакционная способность всех описанных выше циклогептатриенов, существенно отличается от таковой для ГМЦГ. Так, циклогептатриен **30a**, несмотря на наличие пяти акцепторных заместителей в цикле, не вступает в реакцию с бензиламином даже при длительном кипячении в ксилоле (схема 31), что, по-видимому, в отличие от циклогептатриенида **3**, обусловлено отсутствием выраженного электрофильного этилиденового фрагмента.

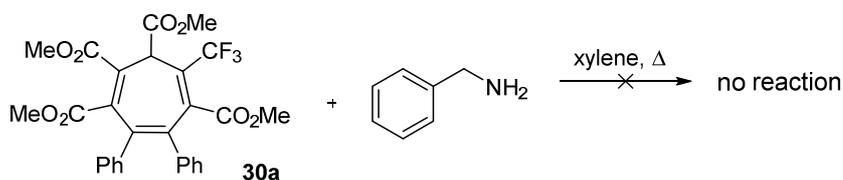


Схема 31

Нагревание цианосодержащего циклогептатриена **30с** в дихлорбензоле при 180°C в течение 6 ч приводит к образованию смеси циклогептатриенов за счёт [1,5]-гидридных сдвигов, впрочем, локализовать положение протона в образующихся изомерных циклогептатриенах не удалось. Также предпринимались попытки изучения реакционной способности циклогептатриенидных анионов. Так, было показано, что циклогептатриены **30а–с** достаточно легко депротонируются третбутилатом калия, образуя тёмно-малиновые растворы соответствующих енолятов, которые, однако, достаточно быстро изменяли свою окраску до коричневой. Следствием этого могло быть образование олигомерных соединений неустановленной природы, о чем свидетельствовало сильное уширение сигналов в спектрах ЯМР. Вследствие нестабильности анионов, генерируемых из циклогептатриенов **30а–с**, вовлечь их в реакции, характерные для ГМЦГ-К **3**, нам не удалось. Несколько более устойчивый анион образуется при депротонировании циклогептатриенов **39а,b**. Причём, как и ожидалось, депротонирование данных циклогептатриенов приводит к образованию одного и того же енолята **44**, который был зафиксирован спектрами ЯМР, и способен существовать в растворе в течение нескольких часов (схема 32).

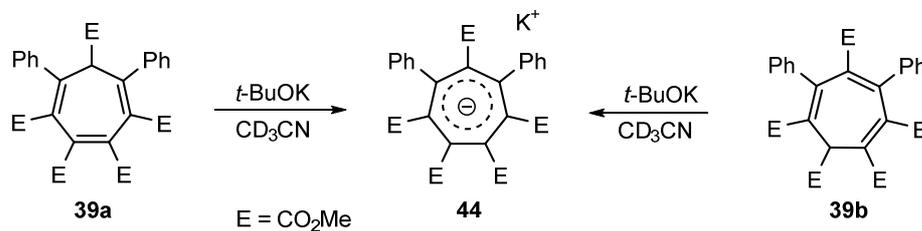
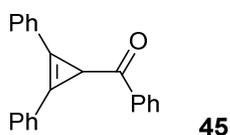


Схема 32

Зафиксированный анион **44** имеет характерную симметрию, сходную с симметрией циклогептатриена **39а**. К сожалению, и с этим анионом, несмотря на его большую устойчивость по сравнению с анионами из циклогептатриенов **30а–с**, нам не удалось осуществить превращения, характерные для ГМЦГ-К **3**, что, по-видимому, обусловлено невыгодным расположением обоих фенильных заместителей в еноляте **44**. Таким образом, наши исследования показали, что даже наличие в циклогептатриеновом цикле пяти акцепторных групп недостаточно для появления реакционной способности, свойственной ГМЦГ **2** и ГМЦГ-К **3**. Правда, не исключено, что отрицательную роль в этом могут играть фенильные заместители.

2.3 СН кислотность циклогептатриенов

Ранее в нашей лаборатории была определена величина рКа ГМЦГ методом прямого титрования ГМЦГ-К бензойной кислотой в ДМСО. Величина рКа составила 7.7, что находится между таковыми величинами для *n*-хлорбензойной и *n*-нитробензойной кислотами. Однако в виду быстрой деградации анионов циклогептатриенов **30a–c** и **44** для них данный метод оказался неприменим. Поэтому для измерения рКа новых циклогептатриенов нами был применен метод предложенный Р. Бреслоу, основанный на исследовании кинетики дейтерообмена. Так, с помощью данного метода была оценена величина рКа для циклопропена **45**, анион которого не удаётся зафиксировать [84].



Позднее этим методом была оценена величина рКа для ряда сульфонов [85]. Метод опирается на уравнение Бренстеда, из которого следует, что для структурно сходных соединений величина рКа линейно связана с логарифмом скорости дейтерообмена, иными словами, данное уравнение связывает кинетическую и термодинамическую величины [86]: $\log k = a \log K_a + C$.

Воспользовавшись этим, нами была проведена серия экспериментов по дейтерообмену в замещенных циклогептатриенах (схема 33).

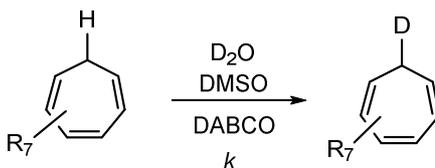


Схема 33

В качестве источника дейтерия использовали тяжелую воду в пятидесятикратном избытке. Такой избыток приводит к тому, что кинетика дейтерообмена может быть описана экспоненциальным уравнением, характерным для реакций псевдопервого порядка. Для измерения степени дейтерообмена в ходе реакции использовались спектры ЯМР ^1H с интегрированием по заданным областям спектра. На основании полученных данных были определены константы скорости дейтерообмена. Подставив найденные значения константы скорости в уравнение Бренстеда и решив полученную систему уравнений, мы определили значения рКа для исследуемых соединений (рис. 5).

триен	pKa	k
2	7.7	$4157 \cdot 10^{-5}$
39a	11.1	$1.776 \cdot 10^{-5}$
30a	10.7	$4.132 \cdot 10^{-5}$
30b	10.7	$4.236 \cdot 10^{-5}$

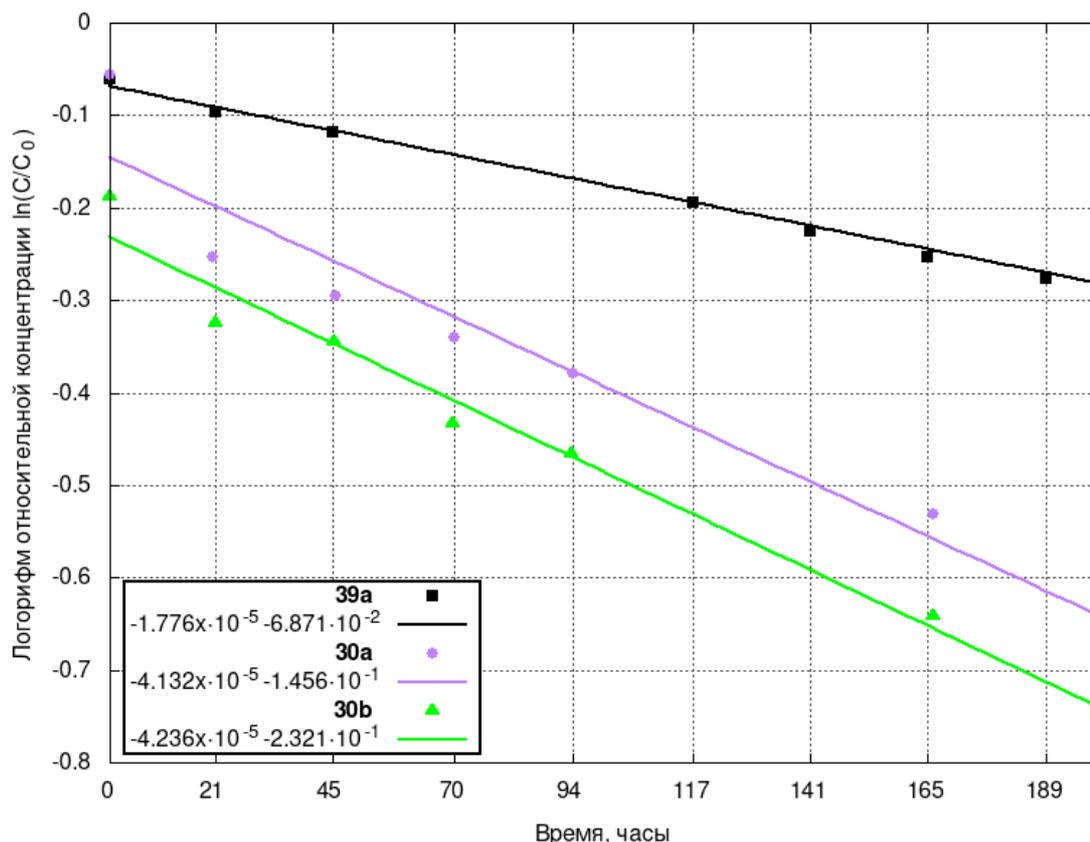
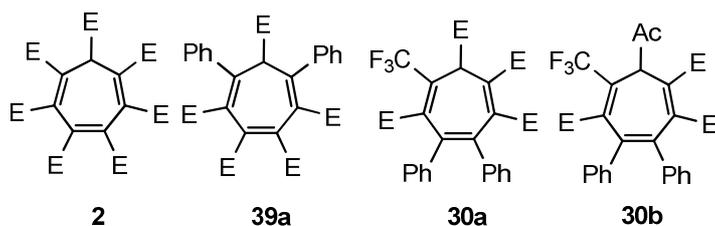


Рис. 5. Определение констант скоростей дейтериеобмена (E = CO₂Me).

Величины pKa для ГМЦГ и исследованных циклогептатриенов отличаются на четыре порядка, что существенно снижает точность расчёта, поэтому приведённые величины являются скорее оценочными. Также точность снижается наличием лишь одного опорного значения, а именно pKa ГМЦГ, ввиду отсутствия в литературе данных по схожим соединениям. Тем не менее, полученные данные хорошо согласуются с приведёнными выше наблюдениями для данных циклогептатриенов. Таким образом, мы показали, что замена уже двух сложноэфирных групп в ГМЦГ ведёт к значительному снижению СН-кислотности, а взаимное расположение фенилов не оказывает существенного влияния на величину pKa. Исследованные нами циклогептатриены оказались достаточно сильными СН-кислотами, pKa которых находится в интервале от 11 до 12, то есть они являются более кислыми, чем малоновый эфир, имеющий pKa 15.7.

2.4 Синтез и свойства электронодефицитных диазаноркарadiens и диазепинов

1,2-Диазепины и диазаноркарadiens могут являться удобными предшественниками электронодефицитных циклогептатриенов, кроме того, из химии ароматических гетероциклов известно, что атом азота пиридинового типа с точки зрения электронных эффектов аналогичен углероду с акцепторным заместителем. Так, например, пиридин в реакциях ароматического электрофильного замещения имеет реакционную способность на уровне нитробензола, что позволяет рассматривать введение азота пиридинового типа в карбоцикл, как введение электроноакцепторного заместителя. Таким образом, 1,2-дiazепины можно рассматривать в качестве гетероаналогов электронодефицитных циклогептатриенов. При этом следует отметить, что сама химия 1,2-дiazепинов и диазаноркарadiens даже с тремя акцепторными заместителями изучена достаточно слабо. В литературе [66] описаны примеры реакции 1,2,4,5-тетразинов **46** последовательно с двумя эквивалентами циклопропенов **47**, что приводит к образованию тетрациклических соединений **48**, которые в условиях фотолиза отщепляют азот и перегруппировываются в гомотропилидены **49** (схема 34).

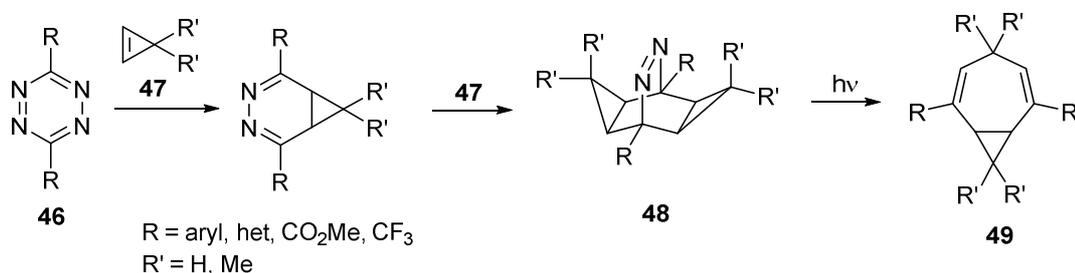


Схема 34

Таким образом, предполагалось вовлечь тетразин **46** в реакцию с одним эквивалентом циклопропенкарбоксилата **17**, а затем присоединить соответствующий ацетилен **50**, что после элиминирования азота привело бы к циклогептатриенам **51** (схема 35).

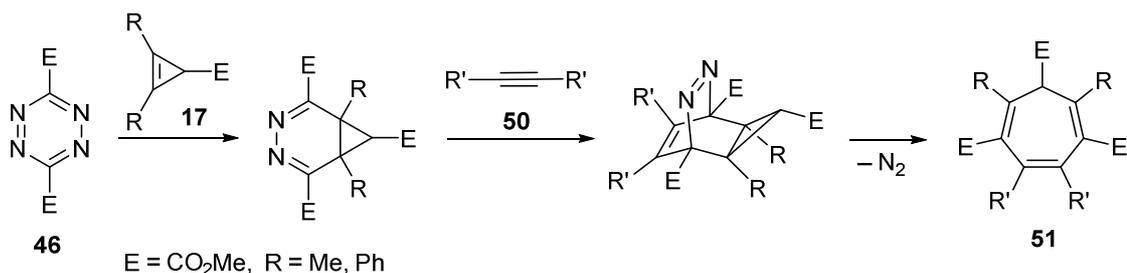


Схема 35

С этой целью нами по литературной методике [87] из метилдiazоацетата **4** был синтезирован тетразин **46** (схема 36) с суммарным выходом ~14%.

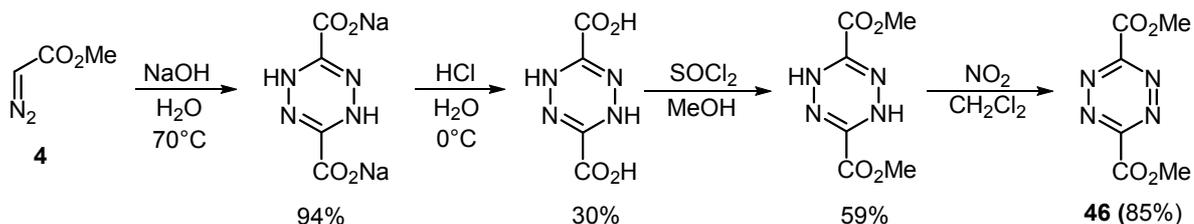


Схема 36

Исследование взаимодействия тетразина **46** с циклопропенкарбоксилатами **17** показало, что последние довольно легко вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с тетразином **46**, причём структура образующихся продуктов сильно зависит от природы заместителей в циклопропенах **17** [88]. Так, в случае метилциклопропенкарбоксилатов **17a,c**, содержащих протон в α -положении, зафиксировать промежуточно образующиеся диазаноркарadiены **52 a,c** не удаётся даже при -30°C . При этом наблюдается образование метилиден-1,2-диаза-циклогептадиенов **53a,c** (схема 37). Структура соединения **53a** подтверждена данными РСА.

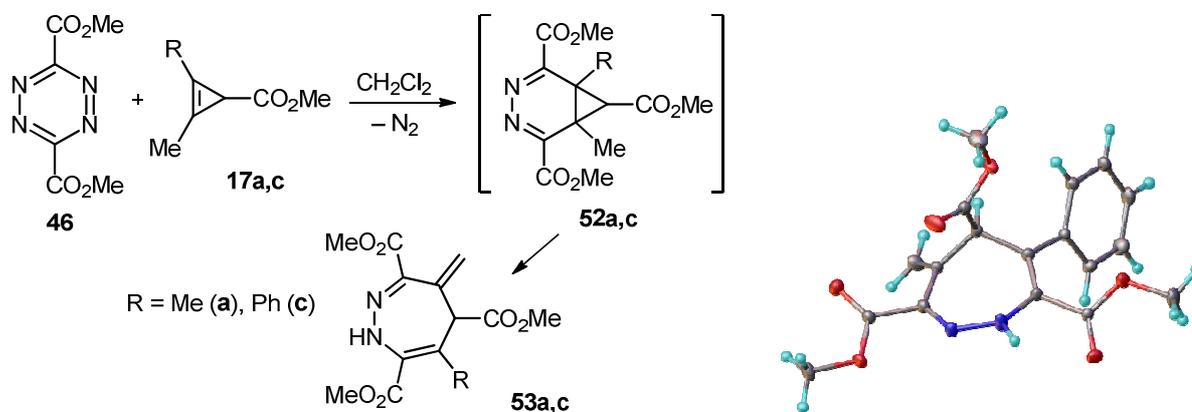


Схема 37

В случае более пространственно затруднённого циклопропена **17d** реакция уже требует повышенной температуры, но в результате также образуется 1,2-диаза-циклогептадиен **53d** с экзометилиденовым фрагментом в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (схема 38).

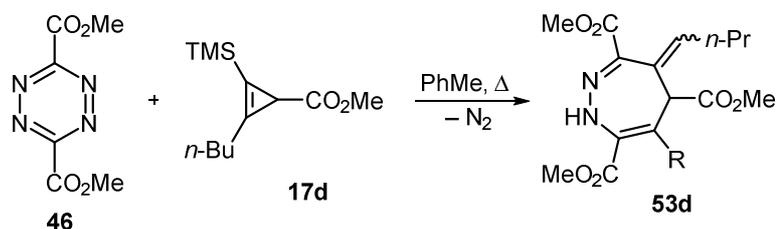


Схема 38

Если же при двойной связи циклопропенкарбоксилата содержится протон, то даже при наличии алкильного заместителя образования метилидендиазадициклопентадиенов не наблюдается. Так, например, циклопропен **17e** взаимодействует с тетразином **46** с образованием диазаноркарбадиена **52e**, который чрезвычайно легко присоединяет воду, давая гидроксильное производное 3,4-диазабицикло[4.1.0]гепт-2-ена **54e**, что согласуется с литературными данными для похожих соединений [89] (схема 39).

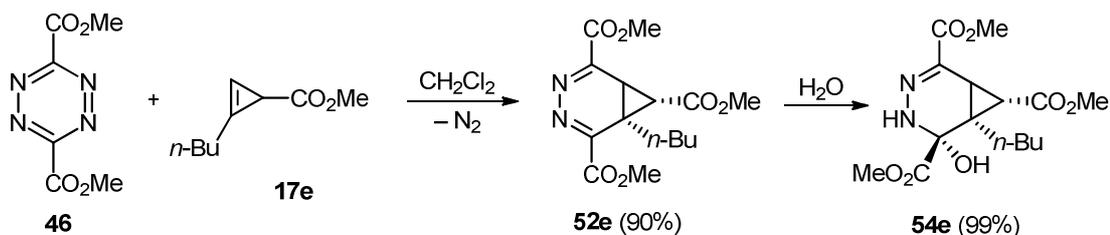
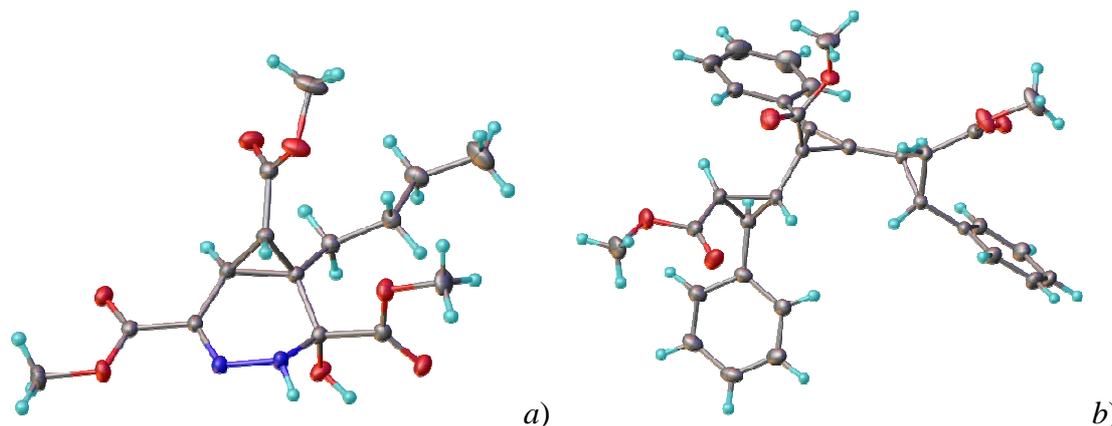


Схема 39

Структура соединения **54e** также была подтверждена данными РСА (рис. 6a).

Рис. 6. Структуры соединений **54e** и **55**

Планировалось также получить аналогичное фенильное производное, однако с синтезом метил-2-фенилциклопропенкарбоксилата **17f** возникли неожиданные трудности. Фенилциклопропенкарбоксилат **17f** тримеризуется в момент образования по еновому механизму, приводя к соединению **55**, структура последнего была подтверждена с помощью РСА (схема 40, рис. 6b).

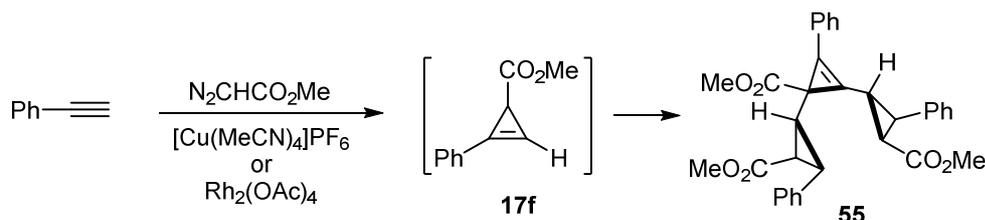


Схема 40

Образующийся тример **55** является уже достаточно стабильным и с тетразином **46** не реагирует, что, по-видимому, обусловлено стерическими факторами.

Чтобы обойти проблему тримеризации нами был синтезирован TMS-замещенный циклопропен **17g**. Эксперименты показали, что не содержащие протон в α -положении циклопропены **17b,g** также достаточно легко реагируют с тетразином **46**, что приводит к образованию соответствующих диазаноркарadiens **52b,g**. Структура соединения **52b** была подтверждена данными РСА (схема 41, рис. 7).

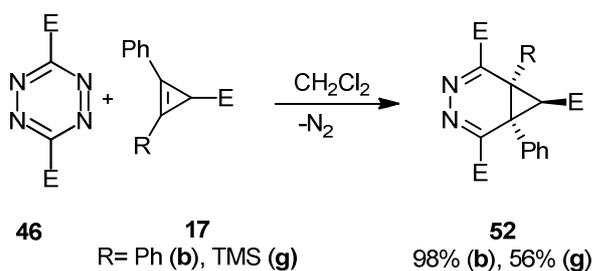


Схема 41

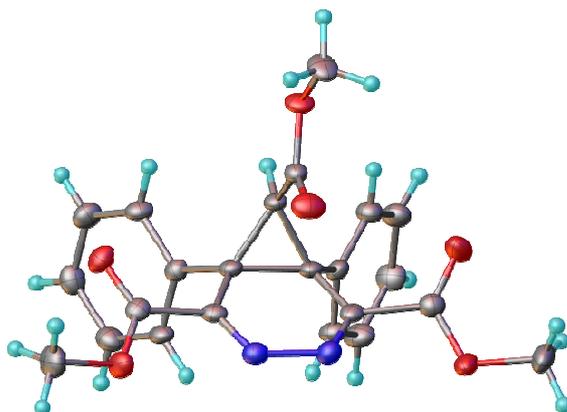


Рис. 7. Структура соединения **52b** по данным РСА.

Любопытно отметить что в отличие от диазаноркарadiens **52c** имеющего, по всей видимости, *экзо*-конфигурацию (это следует из конфигурации соединения **54**), диазаноркарadiens **52b,g** имеют *эндо*-конфигурацию, что видно из данных РСА для соединения **52b**. Кроме того, *эндо*-конфигурация метоксикарбонильного заместителя при С(7) подтверждается наблюдаемым ядерным эффектом Оверхаузера (NOE) в случае соединения **52g** (рис. 8).

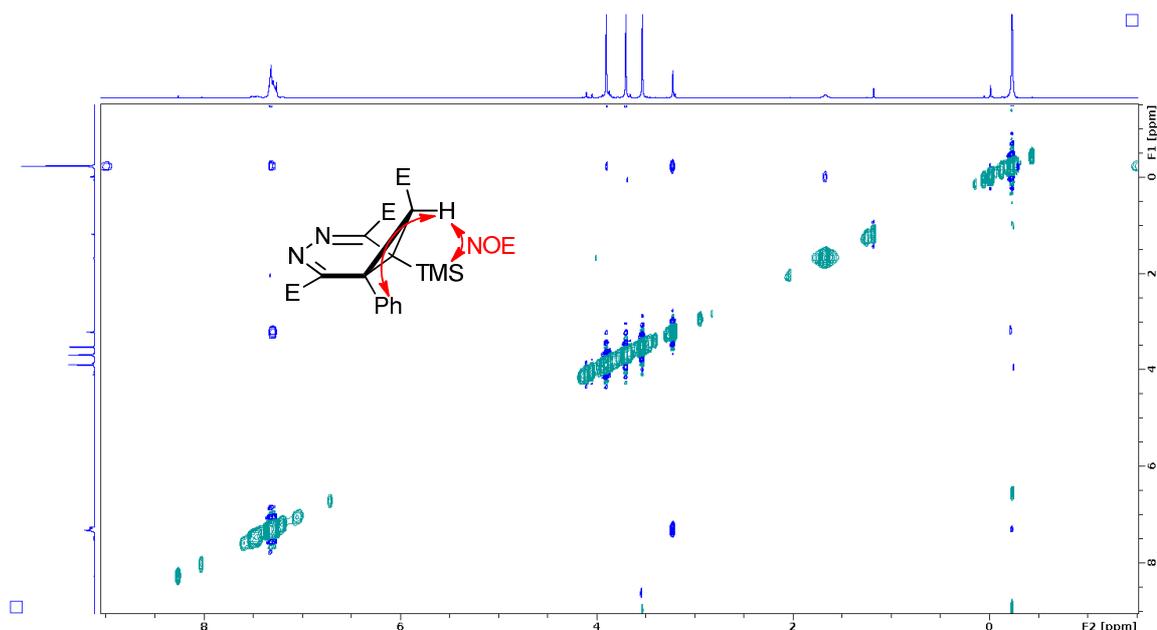


Рис. 8. Спектр NOESY соединения **52g**.

Вероятнее всего в ходе реакции тетразина **46** с соответствующими циклопропенкарбоксилатами первоначально образуются именно *экзо*-изомеры, чему благоприятствуют стерические эффекты, однако затем (особенно в случае диазаноркарadiensов **52b,g**) происходит изомеризация через промежуточно образующиеся диазепины **56a,b**, причём диазепин–диазаноркардиеновое равновесие в данном случае практически нацело сдвинуто в сторону диазаноркардиена, поэтому диазепины **56a,b** зафиксировать не удаётся (схема 42).

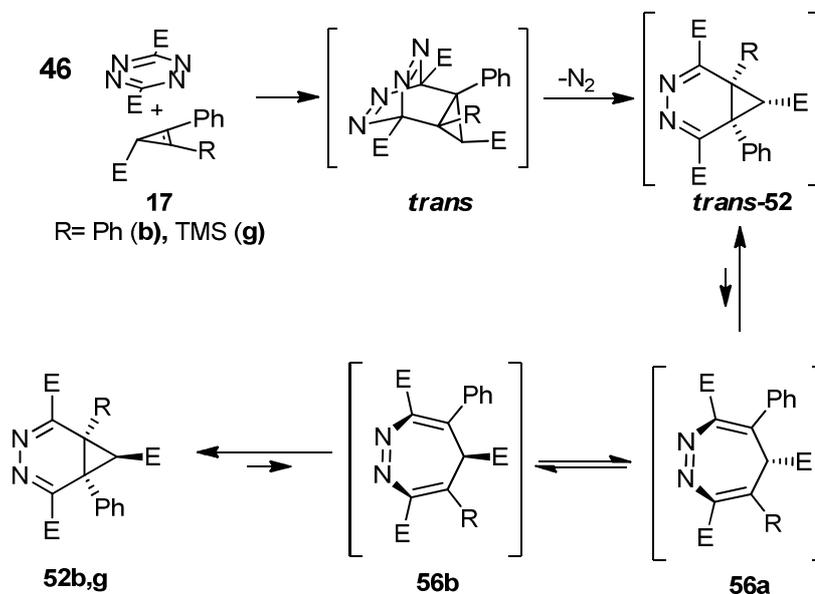


Схема 42

В пользу данной гипотезы говорит и то, что в литературе встречаются примеры подобных изомеризаций, протекающие на похожих соединениях [65; 67].

Нагревание соединения **52b** приводит к образованию диазепина **56c** изомерного ожидаемому, что свидетельствует о том, что раскрытию циклопропанового фрагмента предшествует шагающая перегруппировка, приводящая к образованию диазаноркарadiens **52h**, в литературе встречаются примеры подобной тандемной перегруппировки (walking rearrangement) [65]. Структура соединения **56** была подтверждена данными РСА (схема 43, рис. 9).

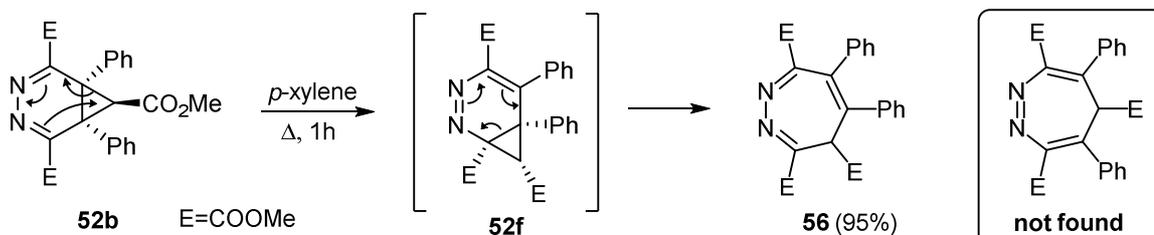


Схема 43

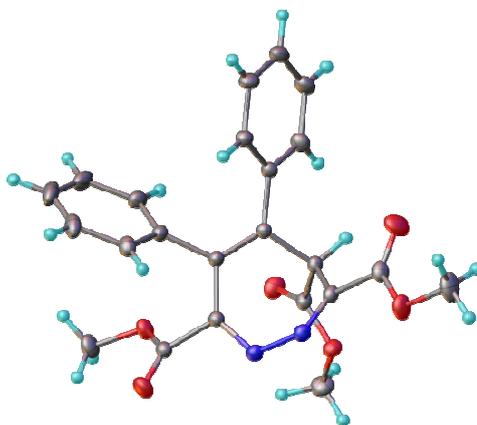


Рис. 9. Структура соединения **56** по данным РСА.

В случае же TMS-производного **52g** реакция идёт неселективно и не приводит к образованию диазепина.

Таким образом, мы показали, что процесс взаимодействия тетразина **46** с циклопропенкарбоксилатами является сложным и часто многостадийным процессом, и в виду обратимости многих стадий зачастую подчиняется термодинамическому, а не кинетическому контролю.

2.5 Реакционная способность диазаноркарadiens и диазепинов

Изучение реакционной способности полученных диазаноркарadiens и диазепинов показало, что сами они не могут быть использованы в качестве предшественников электронодефицитных циклогептатриенов. Так, наиболее перспективный диазаноркарadiен **52b** не вступает в реакцию ни с диметилацетилендикарбоксилатом, ни с диалкилацетиленами (даже при повышенной

температуре). Попытка использовать этилвиниловый эфир в качестве аналога ацетилена также не привела к успеху. То же касается и диазепина **56** (схема 44).

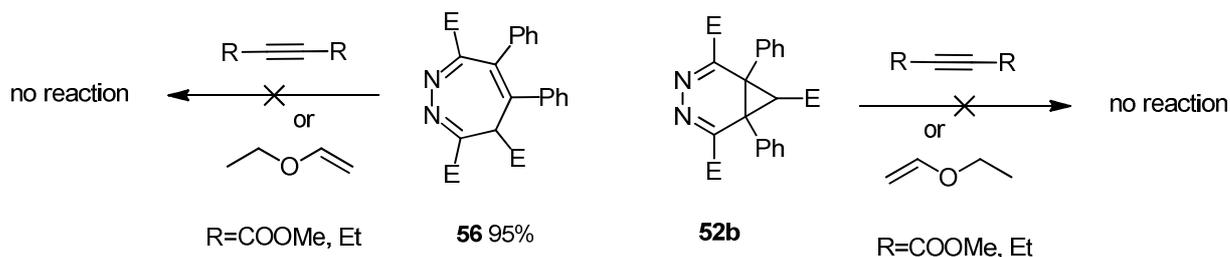


Схема 44

Таким образом, мы показали, что диазаноркарadiены и соответствующие диазепины являются малоактивными диенами в реакции Дильса-Альдера.

С другой стороны, диазаноркарadiены **52b,e,g** достаточно легко подвергаются нуклеофильной атаке. Выше уже говорилось, что диазаноркарadiен **52e** с лёгкостью присоединяет воду, а диазаноркарadiены **52b,g** присоединяют молекулу CH_3OH уже при стоянии в метаноле, причём, если для диазаноркарadiена **52b** реакция идёт достаточно быстро и количественно, то в случае более затруднённого **52g** процесс растягивается более, чем на три недели (схема 45). Интересно, что присоединить метанол к диазаноркарadiену **52e** не удастся, так как он реагирует со следами воды в метаноле быстрее, чем с самим метанолом и количественно даёт диазаноркарadiен **54e** (см. схему 39).

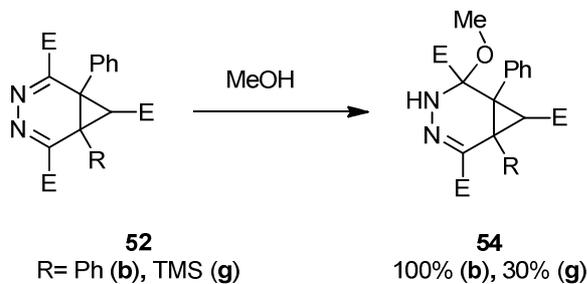


Схема 45

В ходе исследования были обнаружены две перегруппировки, свойственные диазаноркарadiенам. При попытке снять триметилсилильный заместитель происходила перегруппировка, приводящая к образованию пиридазина **57** (схема 46).

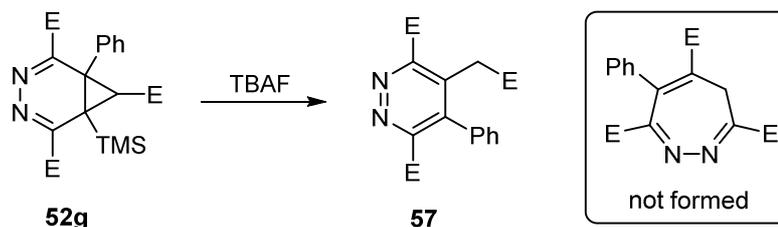


Схема 46

Структура соединения **57** была подтверждена с помощью спектра NOE, который позволил отличить пиридазин **57** от изомерного ему диазепина (рис. 10).

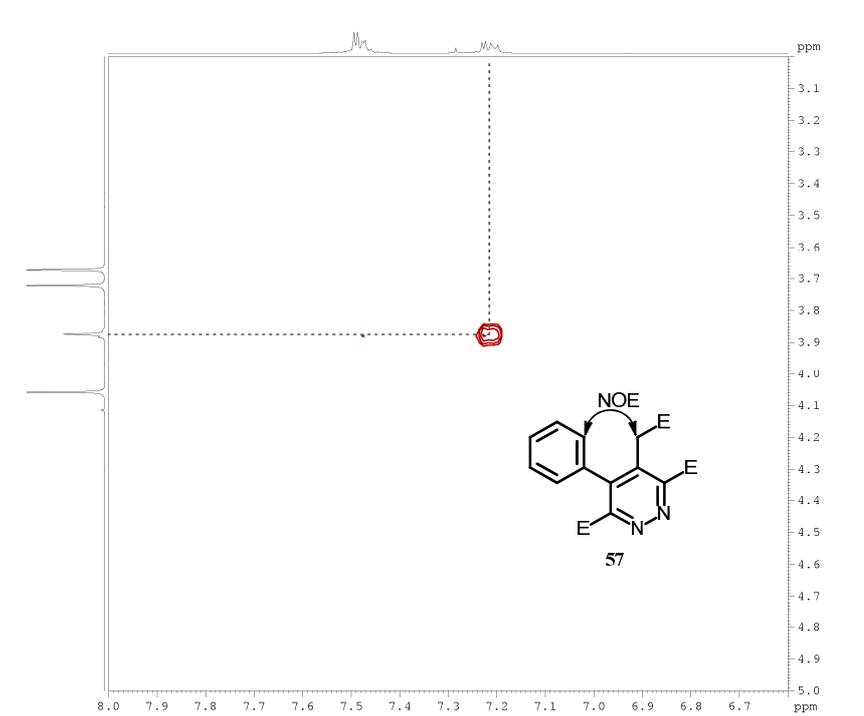


Рис. 10. Фрагмент спектра NOESY для соединения **57**.

Перегруппировка диазаноркарадиенов в пиридазины была ранее описана в литературе, однако она проводилась для соединений, не содержащих TMS-заместителя и проходила в присутствии избытка бромистоводородной кислоты [64]. В нашем же случае она происходит в более мягких условиях и сопровождается снятием триметилсилильной группы.

Другая перегруппировка наблюдается при обработке диазаноркарадиена **52b** DABCO и сопровождается образованием бициклического соединения **58**. Предполагаемый механизм этой реакции включает индуцированное основанием раскрытие циклопропанового фрагмента диазаноркарадиена **52b** с образованием диазепинового аниона **59**, который в дальнейшем подвергается 6-π электроциклизации с образованием бициклического аниона **60**, протонирование которого приводит к соединению **58** (схема 47).

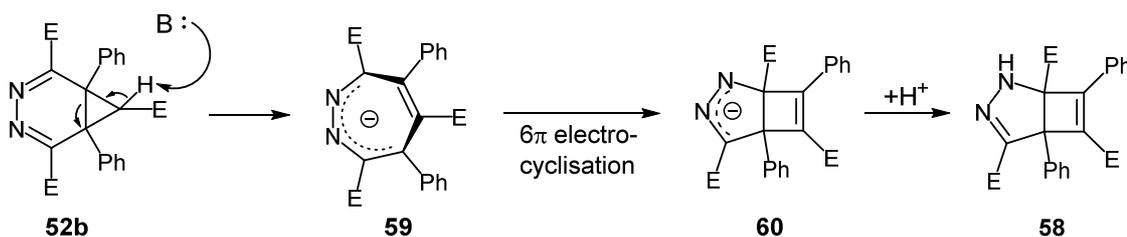


Схема 47

Такое поведение известно для семичленных систем, содержащих шести-электронную систему, находящуюся в плоскости, кроме того, подобное поведение через генерирование аниона типа **61** характерно и для ГМЦГ [90] (схема 48).

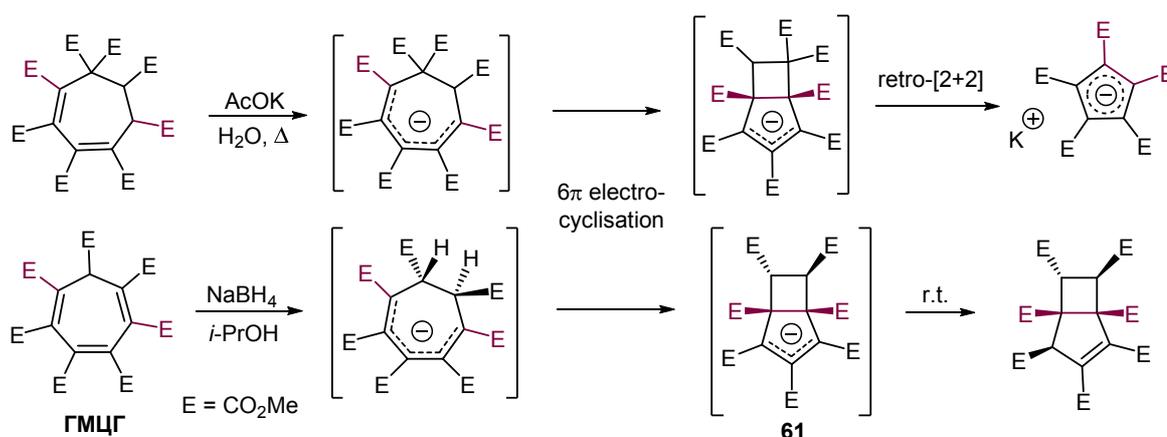


Схема 48

Подобная перегруппировка на примере других систем наблюдалась ранее [63], однако протекала она в жёстких условиях и сопровождалась ретро-[2+2]-циклизацией промежуточно образующихся бициклических соединений. Нам же удалось провести её при комнатной температуре и остановить на стадии бицикла **58**.

Таким образом, несмотря на то, что синтезированные диазаноркарadiens и диазепины оказались неприемлемыми в качестве предшественников циклогептатриенов, тем не менее мы получили ряд неизвестных ранее диазаноркарadiens и диазепинов и изучили некоторые их превращения, обусловленные наличием в молекуле большого количества электроно-акцепторных заместителей.

2.6 Новые реакции ГМЦГ. Синтез 5-гидроксиизохинолинонов

Ранее в нашей лаборатории было показано, что ГМЦГ-К **3** взаимодействует с аминами в метаноле при комнатной температуре, что приводит к образованию замещенных винилпиридинов [2] **62** (схема 49).

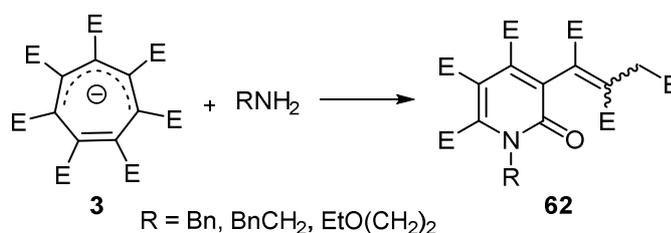
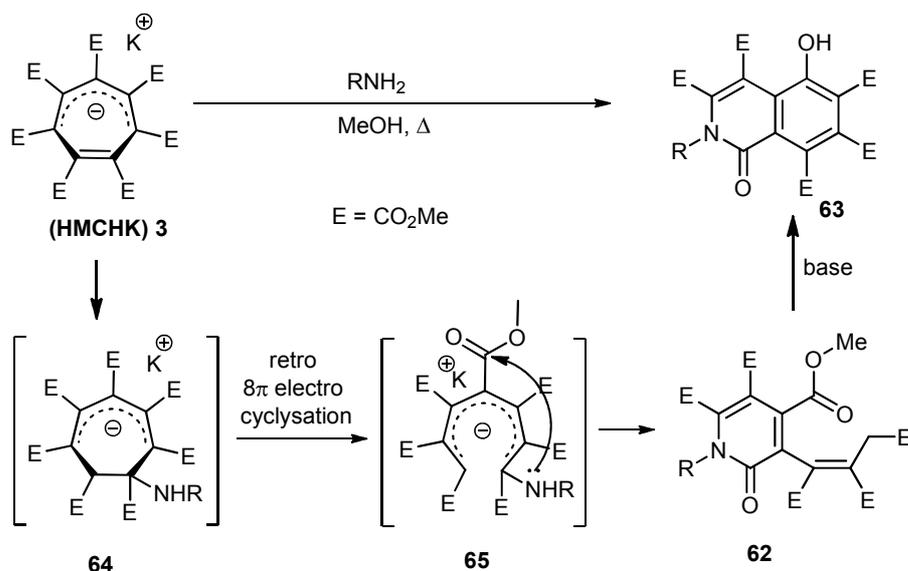
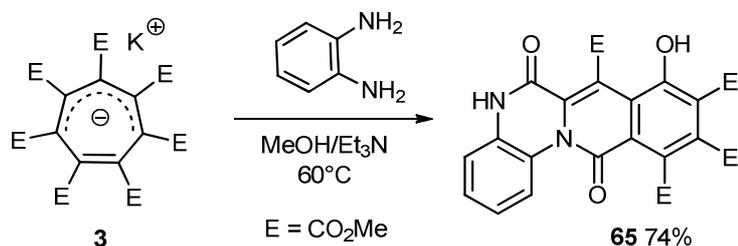


Схема 49

Отмечалось также, что в данных условиях амины со вторичными или третичными радикалами, а также анилины в данную реакцию не вступают.



Взаимодействие ГМЦГ-К с 1,2-фенилендиамином в присутствии триэтиламина протекает аналогично реакциям с этаноламином и этилендиамином [4] и сопровождается дополнительной циклизацией по сложноэфирной группе, что позволяет с хорошими выходами получить тетрациклическое соединение **65** (схема 53).



Определив оптимальные условия получения 5-гидроксиизохинолинонов, мы исследовали взаимодействие ГМЦГ-К с аналогами аминов, а именно с алкил- и арилгидразинами, среди которых были испытаны метил-, циклопентил-, циклогексил-, бензил-, фенил- и 2-цианоэтилгидразины. Однако выделить и идентифицировать какие-либо продукты их взаимодействия с ГМЦГ-К нам не удалось. Во всех случаях в реакционной массе спектрально можно было идентифицировать лишь исходный циклогептатриен. По-видимому, неудача с осуществлением прямого взаимодействия указанных субстратов в первую очередь обусловлена низкой стабильностью алкил- и арилгидразинов в условиях реакции (MeOH, 60 °C). Кроме того, если взаимодействие ГМЦГ-К с алкил- и арилгидразинами и имело место, то оно могло быть неселективным из-за возможного участия второго атома азота в качестве дополнительного

нуклеофильного центра на стадии аннелирования, что могло быть причиной появления ряда неидентифицируемых соединений.

Чтобы проверить эту гипотезу мы взяли гидразиды карбоновых кислот, как существенно более стойкие аналоги гидразина. Кроме того, нуклеофильность амидного азота в гидразидах существенно снижена, что позволяет ещё и повысить селективность. И действительно, данный подход оказался весьма эффективным, и использование различных ацилгидразинов в реакции с ГМЦГ-К позволило получить ряд *N'*-ацилированных-*N*-аминоизохинолинонов **66** с выходами от средних до высоких (схема 54).

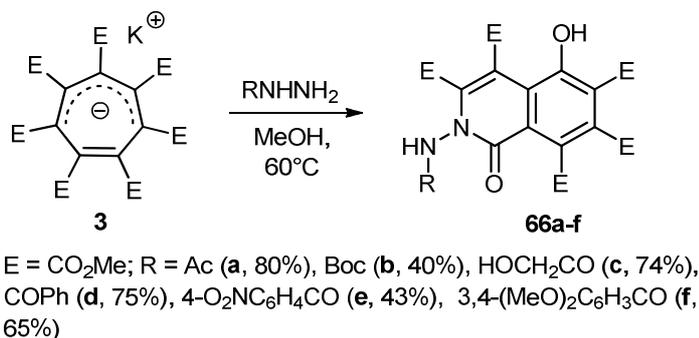


Схема 54

Структура соединения **66a** была подтверждена данными РСА в случае его калиевой соли (рис. 11).

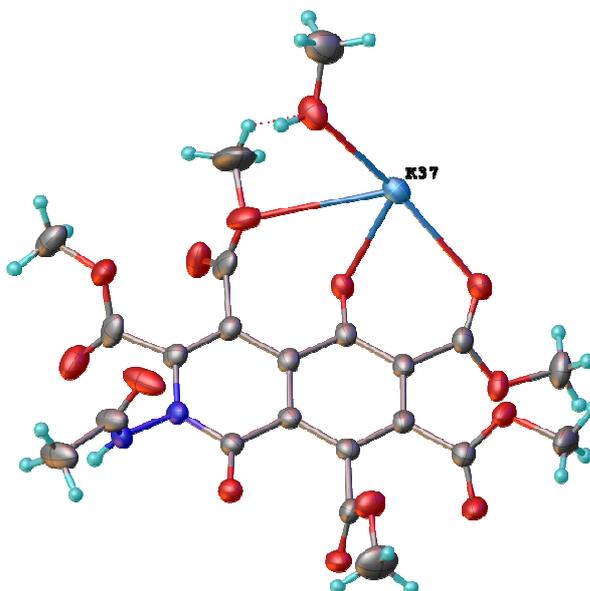


Рис. 11. Структура соединения **66a** по данным РСА.

Из данных РСА среди прочего видно, что амидный фрагмент перпендикулярен плоскости молекулы и, следовательно, не сопряжён с изохинолиновым фрагментом.

Стоит отметить, что все синтезированные производные 5-гидроксиизохинолинона являются новыми соединениями, и альтернативные синтетические подходы к ним совсем неочевидны.

2.7 Свойства 5-гидроксиизохинолин-1-онов

2.7.1 Реакционная способность *N*-аминоизохинолинонов

Далее была изучена реакционная способность *N*-аминоизохинолин-1-онов. Показано, что ацильный заместитель при атоме азота может быть достаточно легко снят путем кислотного метанолиза, причём ацетильное производное **66a** подвергается кислотному метанолизу не хуже Вос-производного **66b**, что делает ацетильное производное **66a** наиболее удобным предшественником незамещённого *N*-аминоизохинолинона **67** (схема 55) в силу большей доступности исходного ацетилгидразина.

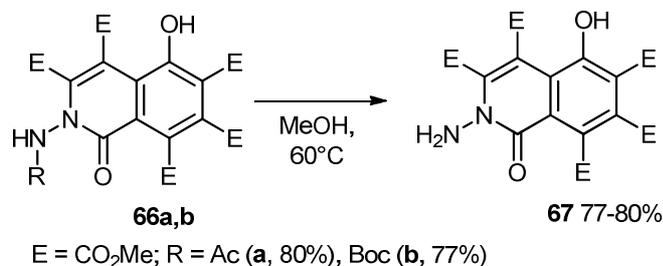


Схема 55

Следует отметить, что *N*-аминоизохинолинон **67** оказался весьма удобным предшественником ряда производных 5-гидроксиизохинолинонов. Взаимодействие незамещённого амина с ароматическими альдегидами в среде уксусной кислоты с высокими выходами приводит к образованию соответствующих иминов **68** (схема 56). Среди исследованных альдегидов наименьший выход имина (**68e**, 56%) наблюдался в случае салицилового альдегида.

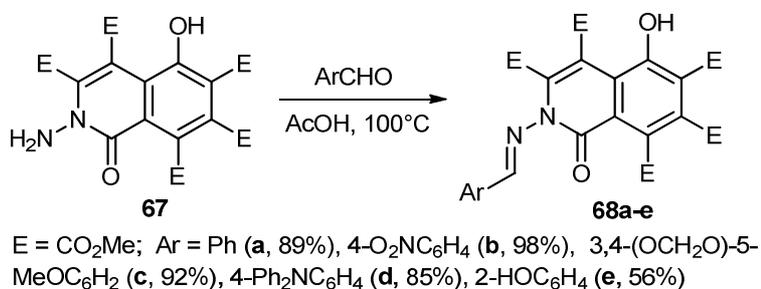


Схема 56

Структура соединения **68a** была подтверждена с помощью РСА (рис. 12), на рисунке хорошо видно, что иминный фрагмент лежит под небольшим углом к плоскости молекулы и, в общем-то, находится с ней в сопряжении.

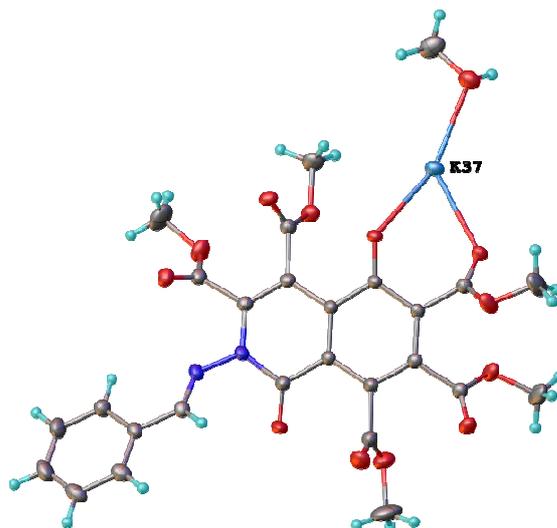


Рис. 12. Структура калиевой соли **68a** (+ CH₃OH) по данным РСА.

Реакции амина **67** с 2,5-гександионом и 2,5-диметокситетрагидрофураном (скрытая форма янтарного альдегида) также протекают достаточно эффективно и приводят к пиррольным производным **69a,b** (схема 57).

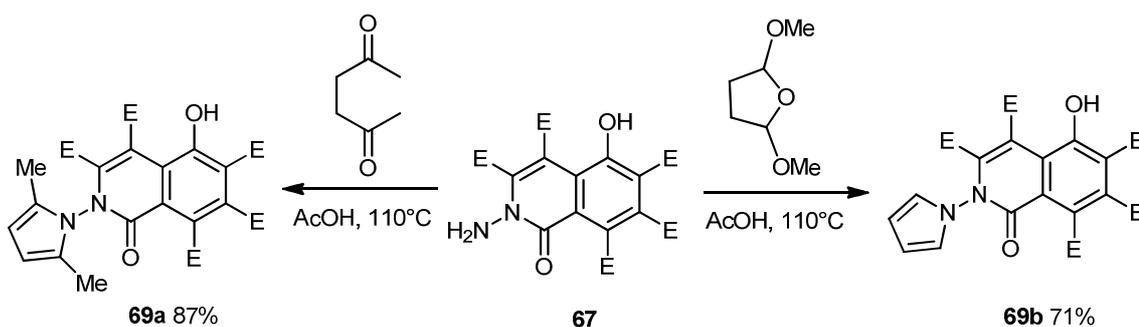


Схема 57

Структура соединения **69b** была подтверждена с помощью РСА его калиевой соли (рис. 13).

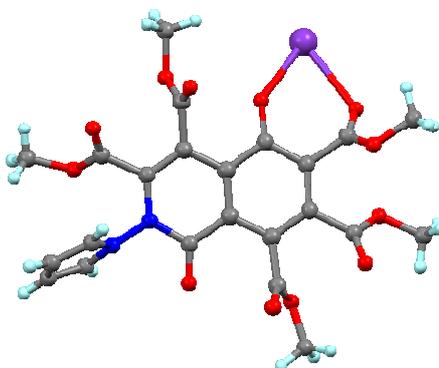


Рис. 13. Структура калиевой соли **69b** по данным РСА.

Интересно, что при обработке соединения **67** одним эквивалентом бензоилхлорида в присутствии пиридина происходит исключительно *O*-бензоилирование, приводящее к соединению **70a** (схема 58).

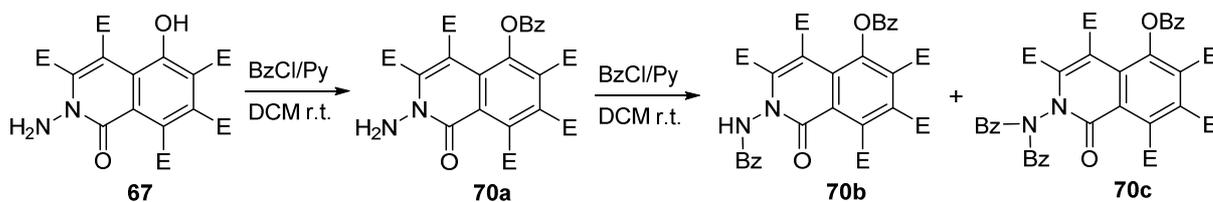


Схема 58

При использовании двух эквивалентов бензоилхлорида образуется смесь соединений, состоящая из *O*-производного **70a** и *N*-моно- и дибензоилированных производных **70b,c**, поэтому использование метода ацилирования *N*-аминоизохинолинона как подход к ацильным производным **66** нами далее не рассматривался.

При обработке соединения **66a** избытком метансульфохлорида в присутствии триэтиламина образуется дважды мезилированный продукт **71** (схема 59), при этом OMs-заместитель склонен к гидролизу даже в слабоосновной среде.

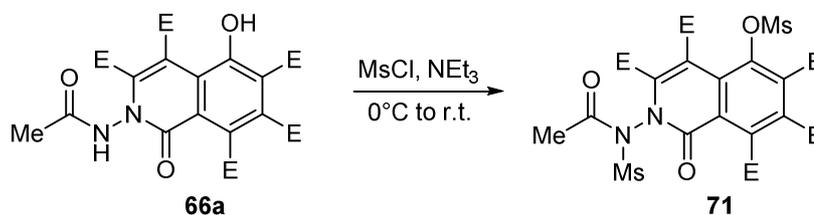


Схема 59

2.7.2 Флуоресцентные свойства замещенных изохинолинонов

Ключевой особенностью полученных нами производных 5-гидроксиизохинолин-1-онов является их выраженная флуоресценция. При этом стоит отметить, что до настоящего времени в литературе не было примеров использования производных изохинолинонов в качестве флуоресцентных соединений.

В ходе наших исследований было показано, что производные пента-(метоксикарбонил)-5-гидроксиизохинолин-1-она обладают выраженной флуоресценцией в виде аниона, тогда как протонированная форма лишена этого свойства. В свою очередь, поскольку описанные выше 5-гидроксиизохинолиноны обладают достаточно сильной OH-кислотностью, то в полярных протонных растворителях самодиссоциации оказывается уже достаточно для возникновения флуоресценции. Добавление же нескольких эквивалентов сильной кислоты смещает равновесие в сторону протонированной формы и гасит флуоресценцию. В апротонных неполярных растворителях самодиссоциация мала и для возникновения флуоресценции необходимо присутствие основания, например триэтиламина (схема 60).

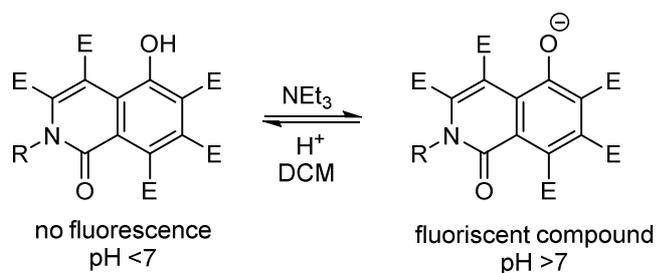


Схема 60

Флуоресценцию гасит и ацилирование по атому кислорода. Так, соединения **70** и **71** не флуоресцируют. Эта особенность позволяет управлять флуоресценцией полученных соединений, что позволяет надеяться на применение этого класса соединений при создании флуоресцентных зондов и датчиков.

Рассмотрим флуоресцентные свойства 5-гидроксиизохинолинонов подробнее. Следует отметить, что все полученные соединения, за исключением нитропроизводных **63e**, *O*-ацилированных структур **70,71** и оснований Шиффа **68a–e**, обладают выраженной флуоресценцией (рис. 15). Структурные формулы и шифры рассматриваемых соединений приведены для удобства на рис. 16.

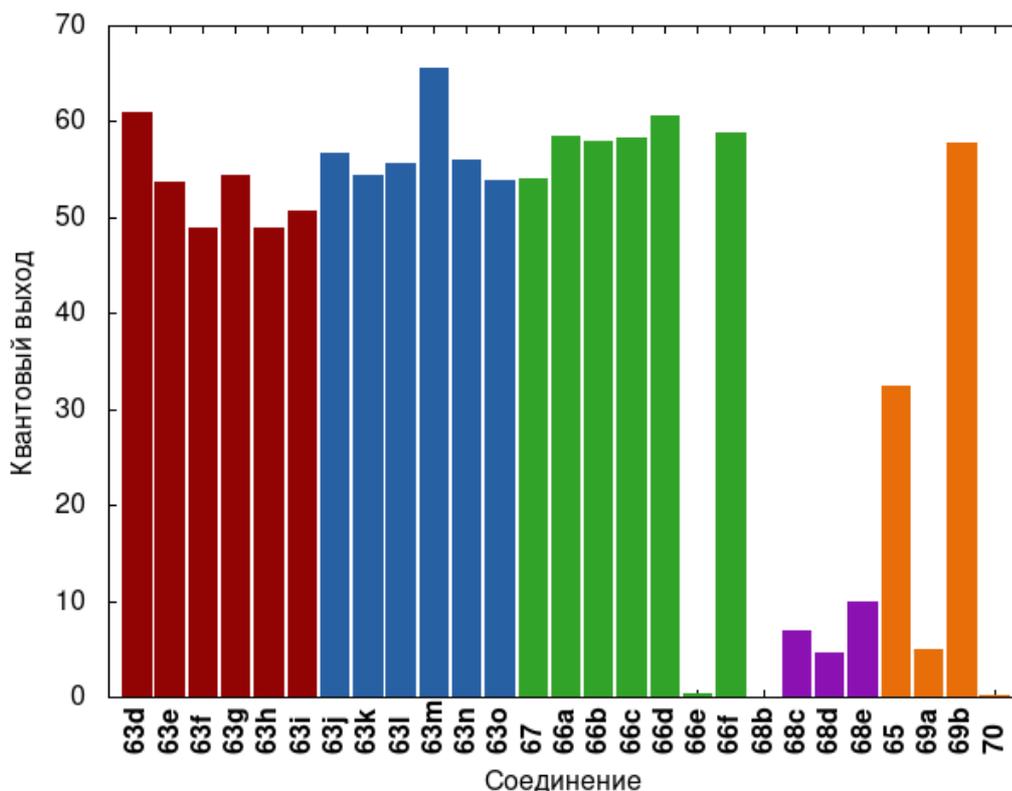


Рис. 15. Квантовый выход флуоресценции изохинолинонов.

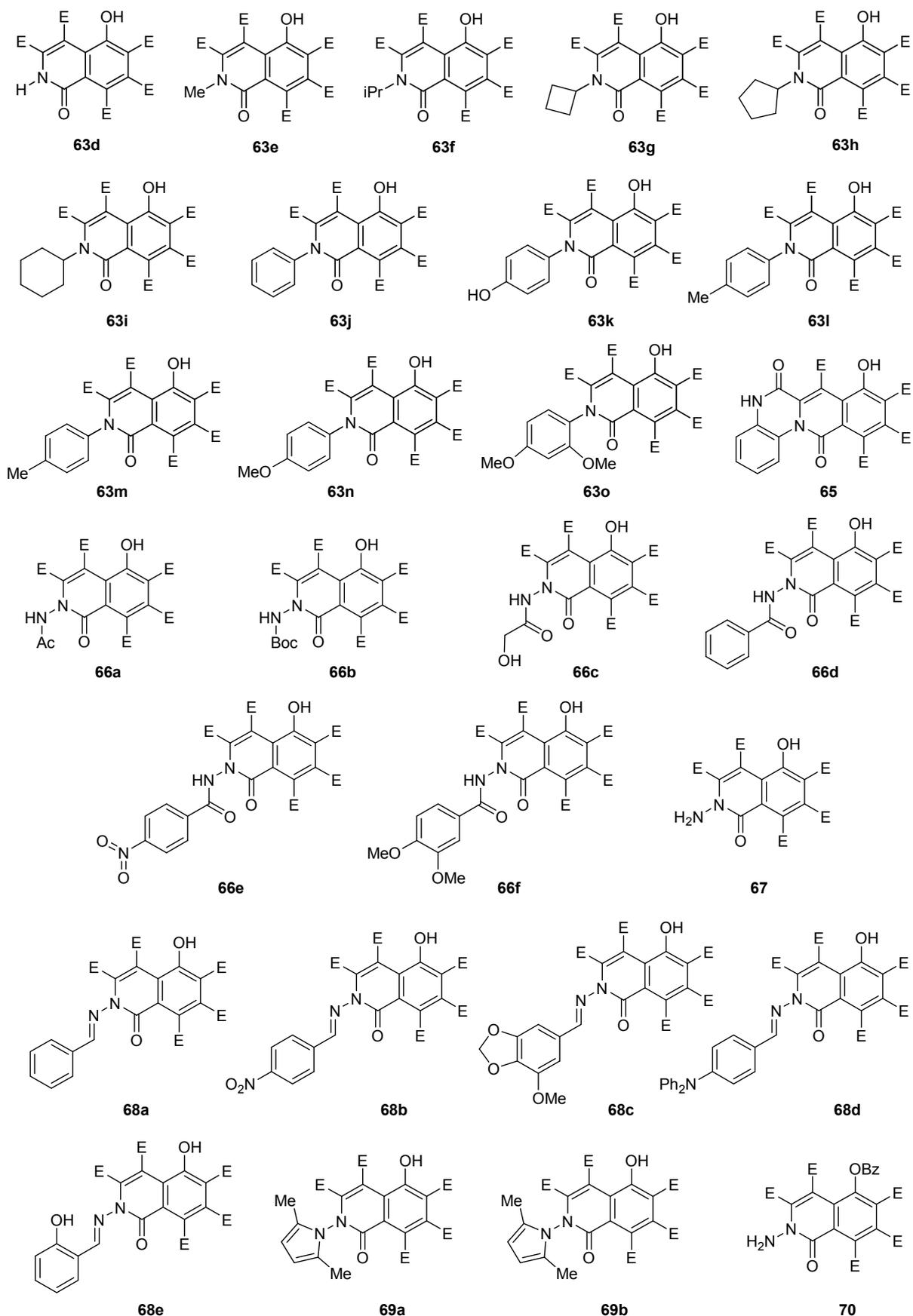


Рис. 16. Структуры и шифры полученных изохинолонов.

При этом заместитель при атоме азота в большинстве случаев не оказывает существенного влияния на квантовый выход, хотя для небольшого числа

соединений наблюдается его резкое снижение. Однако простых и однозначных закономерностей здесь выявить не удалось. В данном ряду обнаружилась интересная особенность: пиррольное производное **69b** обладает выраженной флуоресценцией, тогда как α,α -диметилпиррольное производное **69a** практически лишено флуоресцентных свойств. Объяснить данное явление выведением пиррольного кольца из плоскости (что привело бы к утрате сопряжения) не удаётся. Так, если для соединения **69a** априори можно было ожидать отсутствие сопряжения для диметилпиррольного заместителя, то в соединении **69b** пиррольное кольцо также оказалось практически перпендикулярным плоскости изохинолинового фрагмента (рис. 13). Возможно, появление флуоресценции в случае пиррольного производного **69a** связано с появлением свободного вращения этого заместителя в растворе. При этом интересно отметить, что в соединении Шиффа **68a** иминовый фрагмент хоть и находится в сопряжении с изохинолиновой системой и фенильным заместителем (рис. 12), тем не менее квантовый выход флуоресценции для **68a** оказался весьма низким. В целом, влияние заместителей на квантовый выход представлено на рис. 15.

На положение длинноволнового максимума поглощения заместители, как правило, не оказывают существенного влияния и лишь в аннелированных производных **66a,c**, соединениях Шиффа **68c–f** и незамещённом соединении **67** максимум поглощения немного смещён в длинноволновую область (рис. 17).

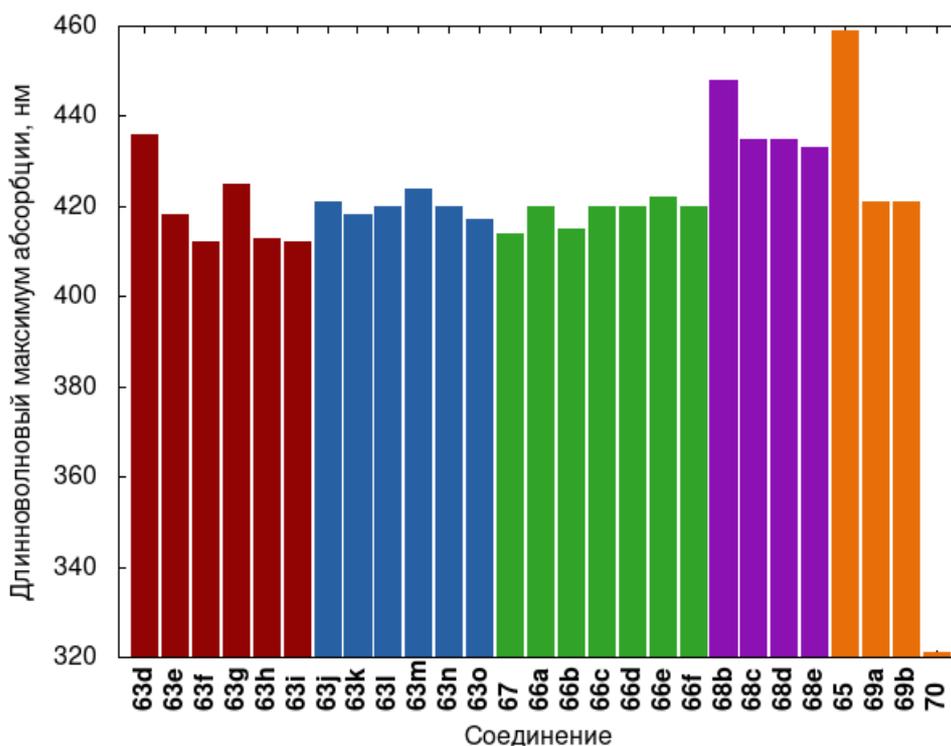


Рис. 17. Положение длинноволнового максимума поглощения изохинолинонов.

На положения максимума люминисценции заместители заметного влияния не оказывают (рис. 18).

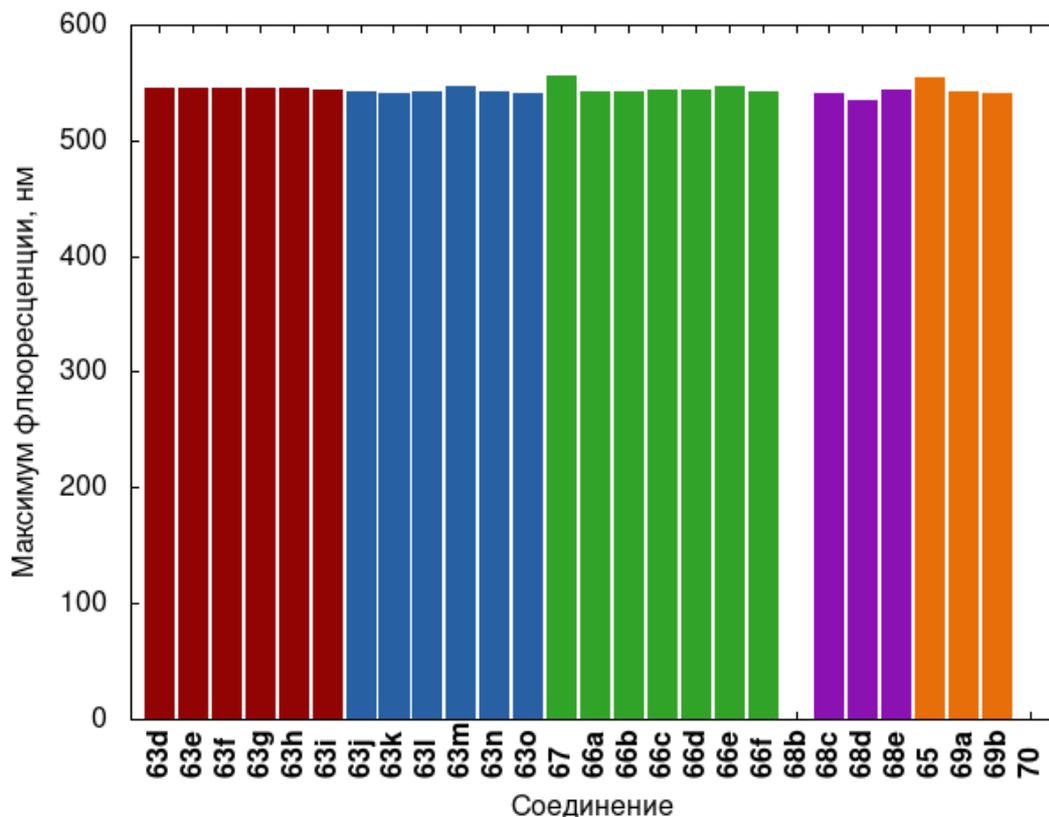


Рис. 18. Положение максимума люминисценции изохинолинонов.

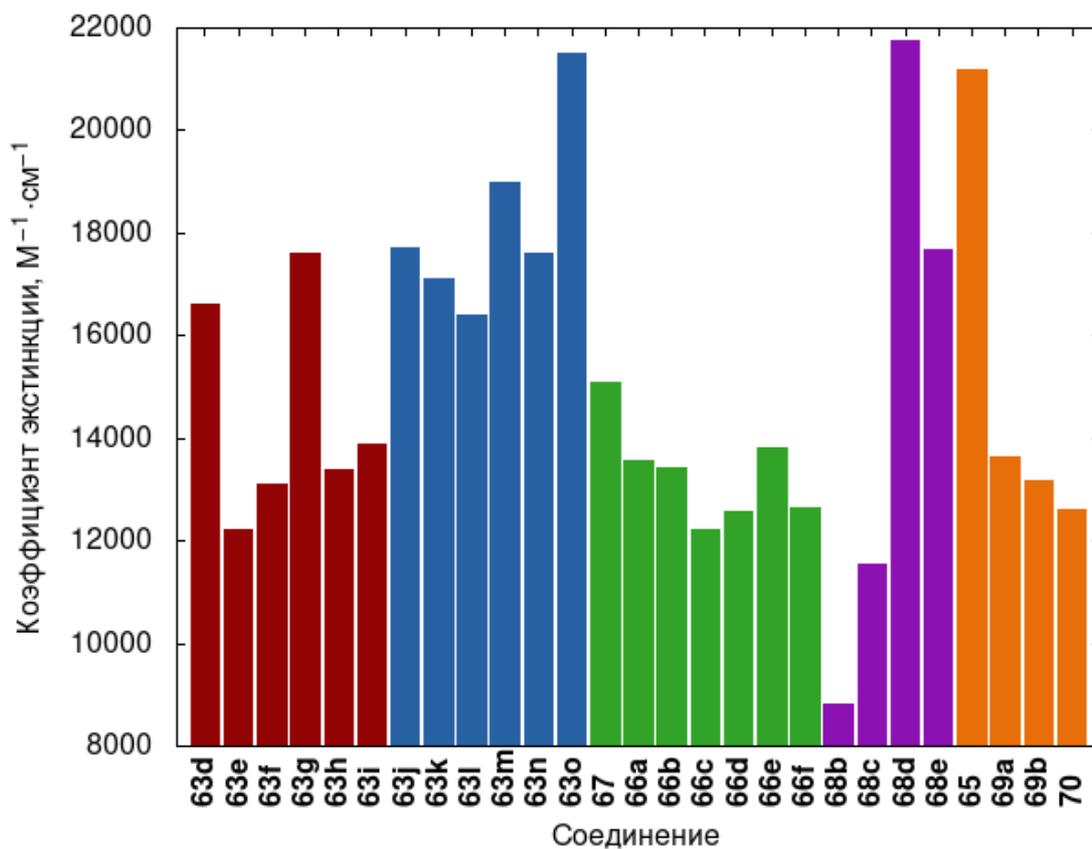


Рис. 19. Коэффициент экстинкции изохинолинонов.

Ожидается более выраженное влияние заместители оказывают на коэффициент экстинкции. Арилзамещённые изохинолиноны имеют более высокий коэффициент экстинкции, особенно соединение **63o**, также способствуют увеличению коэффициента экстинкции наличие трифениламинового фрагмента **68d** и аннелирование **65** (рис. 19).

Что касается Стоксова сдвига, то практически все полученные соединения обладают аномально большим Стоксовым сдвигом >100 nm. Заместители на Стоксов сдвиг также не оказывают выраженного влияния, за исключением того, что алкильные производные **63d–i** обладают в среднем несколько большими значениями Стоксова сдвига, однако абсолютным лидером в серии полученных соединений является *N*-аминоизохинолинон **67** со Стоксовым сдвигом 141 nm (рис. 20).

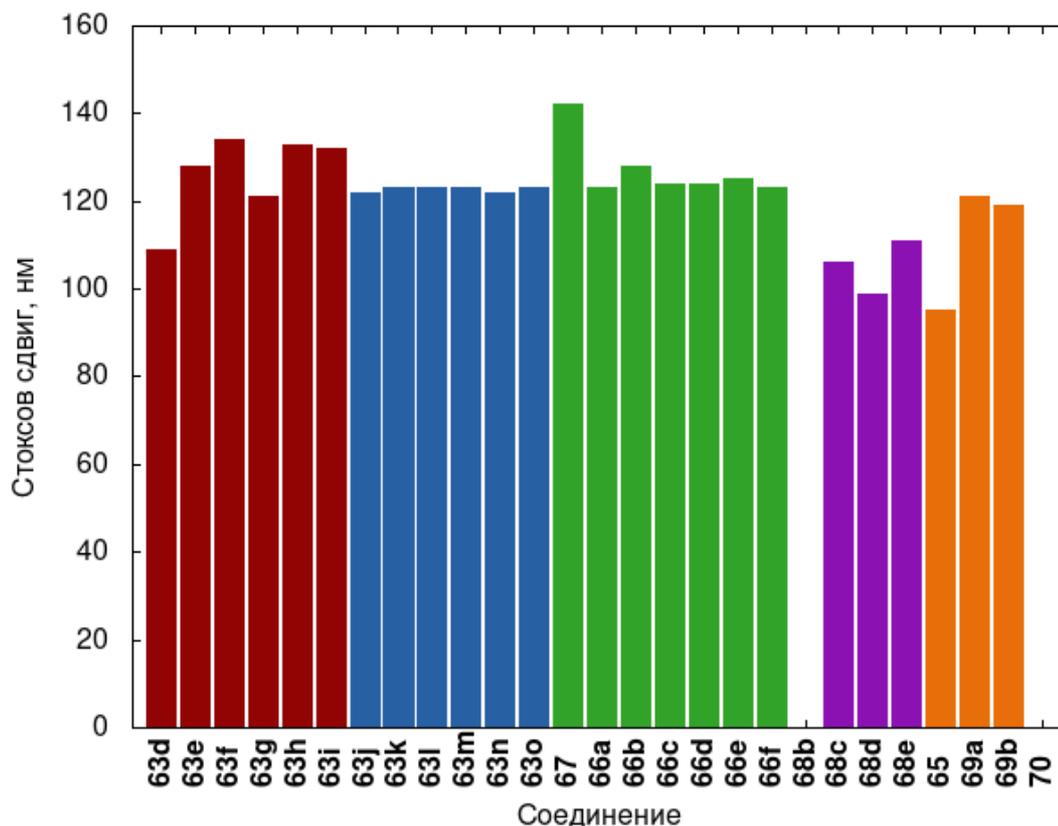


Рис. 20. Стоксов сдвиг изохинолинонов.

Точные значения приведённых на диаграммах величин суммированы в таблице 8.

Таблица 8. Оптические характеристики полученных изохинолонов.

Шифр	Квантовый выход флуоресценции (%)	Длинно-волновый максимум абсорбции (нм)	Коэффициент экстинкции	Максимум люминисценции (нм)	стоксов сдвиг (нм)	стоксов сдвиг (см ⁻¹)
63d	61	436	16600	545	109	4587
63e	54	418	12200	546	128	5608
63f	49	412	13100	546	134	5957
63g	54	425	17600	546	121	5214
63h	49	413	13400	546	133	5898
63i	51	412	13900	544	132	5889
63j	57	421	17700	543	122	5337
63k	54	418	17100	541	123	5439
63l	56	420	16400	543	123	5393
63m	66	424	19000	547	123	5303
63n	56	420	17600	542	122	5359
63o	54	417	21500	540	123	5462
67	54	414	15100	556	142	6169
66a	59	420	13580	543	123	5393
66b	58	415	13420	543	128	5680
66c	58	420	12220	544	124	5427
66d	61	420	12580	544	124	5427
66e	0	422	13800	-	-	-
66f	59	420	12660	543	123	5393
68b	0	448	8800	-	-	-
68c	7	435	11560	541	106	4504
68d	5	435	21760	534	99	4262
68e	10	433	17680	544	111	4712
65	32	459	21200	554	95	3736
69a	5	421	13640	542	121	5303
69b	58	421	13180	540	119	5234
70	0	321	12600	-	-	-

Таким образом, разработан простой синтез производных 5-гидроксипента-(метоксикарбонил)-1,2-дигидроизохинолин-1-онов – нового класса флуоресцентных соединений. Изучены их свойства и показано, что они обладают большими значениями Стоксова сдвига и являются кислотно-выключаемыми флуорофорами.

Производные 5-гидроксипента(метоксикарбонил)-1,2-дигидроизохинолин-1-онов могут найти применение в качестве флуоресцентных красителей.

3 Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на спектрометрах «Bruker AVANCE II 300» (300, 75.4 МГц соответственно) для растворов в CDCl_3 или $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, содержащих 0.05% Me_4Si в качестве внутреннего стандарта, спектры ЯМР 19F регистрировали на спектрометрах «Bruker AVANCE II 300» (188.3 МГц) для растворов в CDCl_3 с использованием в качестве внешнего стандарта CCl_3F ; эксперименты NOESY выполнены на спектрометре «Bruker AVANCE II 300».

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Silicagel 60 («Merck»). Для препаративных разделений использовали хроматографию на колонке (силикагель 60, 0.040–0.063 мм, «Merck») при соотношении вещество–сорбент, равном ~1 : 100. Температуры плавления определяли на приборе «Nagema РНМК-05».

Рентгеноструктурный анализ (ИНЭОС РАН) монокристаллов проведен на автоматическом дифрактометре «Bruker 1K SMART CCD» (Mo-K α -излучение), дифрактометре «SMART 1000 CCD» (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование), дифрактометре «SMART APEX II CCD» (Mo-K α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК по F2 в анизотропно-изотропном приближении. Позиции атомов водорода рассчитывали геометрически. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5.0.

Спектры поглощения были зарегистрированы на спектрометре Shimadzu UV-2501PC в стандартных кварцевых фотометрических 10 мм ячейках. Для этанольных растворов с концентрацией 10^{-5} М. Спектры флуоресценции регистрировали на сканирующем спектрофлуориметре ALS-01M (ИСПМ РАН) в режиме счёта фотонов. Измерение проводили в 10×10 мм кварцевых ячейках, с геометрии измерения 90°. Квантовый выход флуоресценции определялся относительно стандарта, в качестве стандарта использовали раствор 1,4-бис(5-фенилоксазолил-2)бензол (РОРОР) в этаноле ($\Phi_F = 0.98$).

3.1 Синтез замещенных циклогептатриенов.

Гептаметиловый эфир циклогепта-1,3,5-триен-1,2,3,4,5,6,7-гептакарбоновой кислоты (ГМЦГ, 2).

Метод А: К суспензии метоксикарбонилметилпиридиния бромида (16.4 г, 71 ммоль) в ДМФА (36 мл) добавили диметилдибромсукцинат (64.4 г, 213 ммоль), а затем пиридин (35.3 г, 0.45 ммоль), реакционную массу перемешивали в течении 3 суток. После чего при интенсивном перемешивании вылили в раствор соляной кислоты (10мл, 36%) в воде (750 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и эфиром. Выход 18 г (51%). В виде светлофиолетового порошка.

Метод Б: К суспензии метоксикарбонилметилпиридиния бромида (16.4 г, 71 ммоль) в ДМФА (36 мл) добавили диметилброммалеат (47.5 г, 213 ммоль) а затем пиридин (16.8 г, 213 ммоль), реакционную массу перемешивали в течении 3 суток. После чего при интенсивном перемешивании вылили в раствор соляной кислоты (10мл, 36%) в воде (750 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и эфиром. Выход 18 г (51%). В виде светлофиолетового порошка. Т пл. 136–137 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 5.19$ (с, 1H), 3.84 (с, 6H), 3.81 (с, 6H), 3.80 (с, 6H), 3.63 (с, 3H) ppm. ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 166.8, 164.6, 164.5, 164.0, 136.8, 133.7, 132.2, 53.4, 53.3, 53.1, 53.0, 43.4$ ppm.

1,2,3,4,5,6,7-Гептаметоксикарбонилциклогепта-2,4,6-триен-1-ид калия ГМЦГК (3). К раствору 5 г ГМЦГ 2 (10 ммоль) в 25 мл ацетонитрила было добавлено 1.12 г третбутилата калия (10 ммоль) и смесь перемешивали 2 ч при 20°C. Растворитель был упарен при пониженном давлении, осадок обработан 25 мл ТГФ, отфильтрован и промыт на фильтре 25мл ТГФ. Получено 5 г (90%) 3 в виде черно-малиновых кристаллов, т. пл. 252–257°C. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{KO}_{14}$: С, 47.01; Н, 3.95. Найдено С, 46.61; Н, 4.02. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.48 (с); Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 166.8, 132.4, 51.3$ ppm.

1-(1,2-Диметоксиарбонилэтенил)пиридиния бромид (9): Эксперимент проводили в ампуле ЯМР спектрометра.

Метод А: Пиридин (17 мг, 0.22 ммоль) добавили к раствору диметилброммалеата (50 мг, 0.22 ммоль) в ДМСО- D_6 (0.5 мл). Реакционную массу оставили стоять при комнатной температуре. Через 2 недели конверсия составила 26%.

Метод Б: Диметилацетилендикарбоксилат (44 мг, 0.31 ммоль) добавили к раствору гидробромида пиридиния (50 мг, 0.31 ммоль) в ДМСО- D_6 (0.5 мл).

Реакционную смесь оставили стоять при комнатной температуре на ночь. Выход соединения **9** составил порядка 90%.

ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6) δ = 9.25 (дд, J = 6.7, 1.4 Гц, 2H), 8.88 (тт, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H), 8.40 – 8.32 (м, 2H), 7.48 (с, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.61 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6) δ = 162.3, 160.8, 149.3, 146.3, 128.8, 128.2, 54.7, 53.4.

Триметил-2,4-диметил-6,7-дифенилциклогепта-1,3,6-триен-1,3,5-трикарбоксилат (18a): Раствор метил 2,3-диметилциклопроп-2-енил карбоксилата **17a** (1 г, 8 ммоль) и диметил-4,5-дифенилциклопента-3,5-диен-2-он-1,3-дикарбоксилата **16a** (1.84 г, 5.3 ммоль) в *n*-ксилоле (8.5 мл) кипятили 16 ч. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученное масло растворили в 4 мл метанола и оставили на ночь при 0°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли смесью петролейного и диэтилового эфиров (1:1). Выход 1.77 г (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 151–153°C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2982, 2952, 1736, 1712, 1444, 1249, 1231, 1220, 1189, 1080, 1047, 1020, 702 cm^{-1} . ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): δ = 7.13(с, 5H), 7.04-7.08 (м, 3H), 6.96-7.01 (м, 2H), 4.19(с, 1H), 3.84(с, 3H), 3.67(с, 3H), 3.29(с, 3H), 2.08(с, 3H), 1.99(с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ = 170.5, 168.6, 168.2, 141.2, 140.8, 139.8, 138.5, 135.8, 135.1, 131.1, 129.90, 129.7, 128.1, 127.4, 127.3, 127.0, 57.8, 52.3, 52.0, 51.5, 23.2, 19.5, HRMS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}^+$: 469.1627; найдено: 469.1622.

Триметил-2,4,6,7-тетрафенилциклогепта-1,4,6-триен-1,3,5-трикарбоксилат (18b). К раствору метил 2,3-дифенилциклопроп-2-ен карбоксилата **17b** (600 мг, 2.4 ммоль) в *n*-ксилоле (5 мл) прибавили диметил-4,5-дифенилциклопента-3,5-диен-2-он-1,3-дикарбоксилата **16a** (760 мг, 2.1 ммоль) и кипятили 7 ч, затем охладили. Выпавший осадок отфильтровали и промыли петролейным эфиром. Фильтрат упарили при пониженном давлении и кристаллизовали из толуола. Выход 910 мг (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 229–231°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ =3023, 2950, 1741, 1718, 1443, 1432, 1247, 1222, 1197, 1174, 1072, 994, 756, 700 cm^{-1} . ЯМР ^1H (CDCl_3): δ = 7.29–7.38 (м, 3H), 7.22–7.27 (м, 7H), 7.0-7.1 (м, 10H), 4.75 (с, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.12 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75.47МГц, CDCl_3): δ = 171.3, 186.5, 140.8, 140.1, 138.3, 136.5, 133.1, 130.5, 128.4, 128.0, 127.2, 126.9, 56.9, 53.0, 51.6. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено: $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}^+$: 593.1940; найдено: 593.1935.

Диэтил-2,3,5,6,7-пентафенилциклогепта-2,4,6-триен-1,4-дикарбоксилат (18c). Раствор 1,2,3-трифенилциклопропена **17c** (400 мг, 1.5 ммоль) и диэтил-4,5-

дифенилциклопента-3,5-диен-2-он-1,3-дикарбоксилата **16b** (560 мг, 1.5 ммоль) в п-ксилоле (4 мл) кипятили в течение 32 ч, затем растворитель отогнали при пониженном давлении, а остаток подвергли хроматографии (элюент: хлороформ–этилацетат, 4:1). Выход 620 мг (67%), бесцветные кристаллы т. пл. 160–162°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 3057, 3021, 2980, 1730, 1489, 1443, 1284, 1277, 1244, 1207, 1176, 1166, 1049, 767, 698, 545 \text{ см}^{-1}$. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{--}6.71$ (м, 25H), 4.82 (с, 1H), 4.50–4.08 (м, 2H), 1.38 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.59 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 172.4, 168.2, 145.1, 142.3, 142.1, 139.8, 139.6, 139.1, 137.1, 136.8, 133.5, 131.7, 131.6, 130.5, 129.9, 129.8, 128.0, 127.9, 127.5, 127.3, 127.1, 127.0, 126.3, 77.7, 77.3, 76.9, 61.9, 60.5, 58.5, 14.4, 13.6$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}^+$: 639.2511; найдено 639.2506.

Диэтил-2,4-диметил-6,7-дифенил-3-(метоксикарбонил)циклопента-1,3,6-триен-1,5-дикарбоксилат (18d). Это соединение получено аналогично соединению **18a**; продукт выделяли с помощью хроматографии (элюент: петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 77%, бесцветные кристаллы, т.пл. 95–96°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 3025, 2982, 2952, 2938, 2905, 1736, 1712, 1444, 1330, 1249, 1231, 1220, 1189, 1080, 1047, 1020, 763, 702 \text{ см}^{-1}$. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.08\text{--}7.18$ (с, 5H), 6.95–7.08 (м, 5H), 4.18 (с, 1H), 4.10–4.25 (м, 1H), 3.95–4.10 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.76 (кв, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.10 (с, 3H), 1.98 (с, 3H), 1.29 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.79 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 169.8, 168.3, 167.9, 141.4, 140.1, 139.7, 138.7, 135.6, 134.9, 134.0, 131.2, 129.9, 128.0, 127.3, 127.1, 126.8, 61.2, 60.3, 57.8, 51.9, 23.2, 19.5, 14.0, 13.5$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}^+$: 497.1940; найдено: 497.1953.

Тетраметил-6,7-дифенил-4-(трифторметил)циклопента-1,4,6-триен-1,2,3,5-тетракарбоксилат (30a). Раствор диметил-2,3-дифенилциклопента-3,5-диен-2-он-1,3-дикарбоксилата **16a** (1.15 г, 3.3 ммоль) и диметил-4-диазо-3-(трифторметил)-пент-2-ендиоата **20a** (1 г, 3.9 ммоль) в диоксане (20 мл) кипятили 9.5 ч. Добавили ещё диазосоединения **20a** (170 мг, 0.7 ммоль) и кипятили до исчезновения оранжевой окраски, характерной для циклопентадиенона (~2 ч). Растворитель отогнали при пониженном давлении и добавили 4 мл метанола, после чего выдержали в течение ночи. Осадок отфильтровали и промыли смесью петролейного и диэтилового эфиров в соотношении 1:1. Выход 1.40 г (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 154–156°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 2958, 1736, 1724, 1434, 1277, 1253, 1181, 1169, 1125, 1097, 702 \text{ см}^{-1}$. ЯМР ^1H (CDCl_3): $\delta = 7.0\text{--}7.1$ (м, 6H), 6.91–

6.96 (m, 4H), 5.16 (c, 1H), 3.85 (c, 6H), 3.46 (c, 3H), 3.44 (c, 3H). ЯМР ^{19}F (282.40 МГц, CDCl_3): $\delta = -63.60$. ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, CDCl_3): $\delta = 168.9, 166.4, 165.1, 163.8, 143.3, 142.7, 141.9, 136.0, 130.0, 127.8, 125.1, 121.5$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 274.71$ Гц), 124.0 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 37.70$ Гц), 53.3, 52.6, 52.4, 41.4. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_8\text{Na}^+$: 567.1243; найдено: 567.1224.

Триметил-7-циано-3,4-дифенил-6-(трифторметил)циклогепта-1,3,5-триен-1,2,5-трикарбоксилат (30c) и триметил-экзо-3-циано-8-оксо-6,7-дифенил-4-(трифторметил)трицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-1,2,5-трикарбоксилат (exo-31). Раствор диметил-2,3-дифенилциклопента-3,5-диен-2-он-1,3-дикарбоксилата **16a** (1.19 г, 3.4 ммоль) и метил-4-циано-2-диазо-3-(трифторметил)бут-3-еноата **20c** (1.00 г, 4.13 ммоль) в диоксане (18 мл) кипятили 6 ч и растворитель отогнали в вакууме. Остаток подвергли хроматографии (элюент: хлороформ–этилацетат, 20:1). Выход **30c** 760 мг (43%), бесцветные кристаллы. Выход **exo-31** 750 мг (47%), бесцветные кристаллы.

Триметил 7-циано-3,4-дифенил-6-(трифторметил)циклогепта-1,3,5-триен-1,2,5-трикарбоксилат (30c): т. пл 164–185°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 2956, 1737, 1725, 1632, 1619, 1491, 1437, 1281, 1242, 1230, 1188, 1127, 1085, 765, 702$ cm^{-1} . ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.05\text{--}7.17$ (m, 10H), 5.44 (c, 1H), 3.87 (c, 3H), 3.49 (c, 3H), 3.43 (c, 3H). ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.4, 164.1, 162.2, 144.3, 143.7, 143.2, 138.7, 135.4, 135.5, 129.7, 128.2, 127.8, 120.8$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 277.73$ Гц), 120.37, 115.33, 53.76, 52.93, 52.70, 26.75. ЯМР ^{19}F (282.40 МГц, CDCl_3): $\delta = -63.31$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычисленно $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}^+$: 534.1140; найдено 534.1135.

экзо-3-Циано-8-оксо-6,7-дифенил-4-(трифторметил)трицикло [3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-1,2,5-трикарбоксилат (exo-31): т. пл. 185–187°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 3029, 2959, 2255, 1826, 1763, 1742, 1439, 1315, 1276, 1221, 1171, 996, 978, 702$ cm^{-1} . ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) $\delta = 7.40\text{--}7.00$ (m, 10H), 3.79 (c, 3H), 3.78 (c, 3H), 3.72 (c, 3H), 2.80 (c, 1H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 175.8, 163.6, 163.1, 162.6, 144.6, 141.7, 132.4, 131.7, 130.1, 128.7, 128.1, 122.5$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 277.9$ Гц), 111.6, 71.8, 70.3, 53.5, 53.3, 53.2, 46.0 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 36.1$ Гц), 45.1, 19.4. ЯМР ^{19}F (282.40 МГц, CDCl_3): $\delta = -59.23$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычисленно $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_7\text{Na}^+$: 562.1090; найдено 562.1084.

Триметил-7-ацетил-3,4-дифенил-6-(трифторметил)циклогепта-1,3,5-триен-1,2,5-трикарбоксилат (30b). Раствор диметил-2,3-дифенилциклопента-3,5-диен-2-он-1,3-дикарбоксилата **16a** (1 г, 2,6 ммоль) и метил-2-диазо-5-оксо-3-(трифторметил)гекс-3-еноата **20b** (670 мг, 2.86 ммоль) в диоксане (18 мл), кипятили

4 ч, добавили метил-2-диазо-5-оксо-3-(трифторметил)гекс-3-еноат **20b** (400 мг, 1,7 ммоль) и кипятили ещё 4 ч, растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток подвергли хроматографии (элюент – хлороформ). Выход 81% (1.26 г), т.пл. 127–130°C. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 2953, 1752, 1727, 1435, 1307, 1269, 1228, 1178, 1169, 1130, 1101, 700 \text{ см}^{-1}$. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.00\text{--}7.10$ (м, 6H), 6.90–6.98 (м, 4H), 4.89 (с, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.47 (с, 3H), 3.44 (с, 3H), 2.31(с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 200.3, 166.4, 165.2, 164.1, 143.2, 142.9, 141.8, 136.2, 136.1, 129.9, 129.8, 127.9, 127.8, 127.6, 127.6, 125.5, 123.7$ (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4 \text{ Гц}$, C), 123.1, 121.6 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 247.5 \text{ Гц}$ CF_3), 53.4, 52.6, 52.4, 49.6, 27.6. ЯМР ^{19}F (282.40 МГц, CDCl_3): $\delta = -63.54$. HRMS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычисленно $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_7\text{Na}^+$: 551.1293; найдено 551.1288.

Пентаметил-5,7-дифенилциклогепта-2,4,7-триен-1,2,3,4,6-пентакарбоксилат (39a) и пентаметил-5,7-дифенилциклогепта-1,4,6-триен-1,2,3,4,6-пентакарбоксилат (39b).

К кипящему раствору 0.7 г (2.8 ммоль) метил-2,3-дифенилциклопроп-2-енкарбоксилата **17b** в 4 мл бензола четырьмя равными порциями, с интервалом в 10 ч, прибавляют раствор тетраметил-3-гидрокси-5-оксоциклопент-1-ен-1,2,3,4-тетракарбоксилата **38** 1.39 г (4.2 ммоль) в 4 мл бензола. После этого кипятят в течение 20 ч (суммарно 50 ч). Затем реакционную массу упаривают при пониженном давлении и подвергают колоночной хроматографии (элюент: хлороформ–этилацетат, 4:1). Выход соединения **39** 590 мг (39%) в виде бесцветного мелкокристаллического порошка, и соединения **39b** 260 мг (18%) в виде желтоватого вязкого масла.

Пентаметил-5,7-дифенилциклогепта-2,4,7-триен-1,2,3,4,6-пентакарбоксилат (39a): т. пл. 182–183 °С ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.20\text{--}7.27$ (м, 10H), 4.7 (с, 1H), 3.79 (с, 6H), 3.72 (с, 3H), 3.50 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 168.5, 166.7, 166.3, 143.9, 139.8, 135.2, 129.0, 128.5, 127.8, 127.7, 57.9, 53.0, 52.9, 52.2$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}^+$: 557.1418; найдено: 557.1424.

Пентаметил-5,7-дифенилциклогепта-1,4,6-триен-1,2,3,4,6-пентакарбоксилат (39b): ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.23\text{--}7.33$ (м, 10H), 5.50 (с, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.73 (с, 3H), 3.46 (с, 6H), 3.0 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 169.9, 166.3, 166.1, 164.2, 142.9, 142.6, 140.4, 139.6, 136.9, 135.6, 129.7, 129.2, 128.7, 128.4, 127.6, 127.6, 125.4, 125.1, 53.2, 52.9, 52.3, 52.2, 51.8, 51.6, 43.2$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}^+$: 557.1418; найдено: 557.1425

Реакции дейтеробмена.

В ампулу ЯМР помещают раствор 20 мг исследуемого циклогептатриена в 0.5 мл ДМСО- d_6 , Затем добавляют 50 мкл раствора DABCO в D_2O (0.7 мг/г) и активно перемешивают. Для полученного образца записывают спектры ЯМР 1H один раз в сутки в течение семи дней. Степень дейтеробмена оценивают по интенсивности сигнала останочного протона относительно внутреннего стандарта. Результаты математической обработки экспериментов представлены на рис. 5 (стр. 57).

3.2 Синтез diaзепинов и diaзаноркардиенов.

Триметил-6-метил-4-метилен-4,5-дигидро-1H-1,2-дiazепин-3,5,7-три-карбоксилат (53a)/ К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в толуоле (6 мл) добавили метил-2,3-диметилциклопроп-2-енкарбоксилат **17a** (0.13 г, 1.1 ммоль) и кипятили 1 ч, затем растворитель упарили при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из 3 мл метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЭ). Выход 0.25 г (85%) кристаллического вещества светло-бежевого цвета. т. пл. 114–115 °С. ЯМР 1H (300.13 МГц, $CDCl_3$): δ = 8.64 (уш. с, 1H, NH), 5.59 (с, 1H, CH_2), 5.18 (с, 1H, CH_2), 3.93 (с, 1H), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.68 (с, 3H, OCH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, $CDCl_3$): δ = 168.9, 164.9, 163.8, 135.9, 134.6, 131.5, 127.8, 116.1, 61.6, 52.6, 52.6, 21.5. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3230, 3043, 3008, 2956, 1731, 1709 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{13}H_{17}N_2O_6^+$ [M+H] $^+$: 297.1081; найдено 297.1079.

Триметил-4-метилен-6-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2-дiazепин-3,5,7-три-карбоксилат (53c). К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавили метил 2-метил-3-фенилциклопроп-2-енкарбоксилат **17c** (0.21 г, 1.1 ммоль) , перемешивали 4 дня при комнатной температуре, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток подвергли хроматографии (элюент: EtOAc/ $CHCl_3$, 1:4) и кристаллизовали из 2.5 мл МТБЭ. Выход 0.24 г (65%) кристаллического вещества желтого цвета, т. пл. 143–145 С. ЯМР 1H (300.13 МГц, $CDCl_3$): δ = 8.80 (уш.с, 1H, NH), 7.43–7.31 (м, 3H, Ph), 7.26–7.20 (м, 2H, Ph), 5.57 (с, 1H, CH_2), 4.99 (с, 1H, CH_2), 4.40 (с, 1H, CH), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 3.50 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, $CDCl_3$): δ = 169.2, 164.9, 164.3, 140.5, 137.5, 133.0, 131.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 117.5, 69.8, 61.7, 52.9, 52.7, 52.5. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3366, 3030, 3002, 2954, 1754, 1715, 1700 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{18}H_{19}N_2O_6^+$ [M+H] $^+$: 359.1238; найдено 359.1232.

Триметил-1-бутил-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилат (52e). К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавили метил-2-бутилциклопроп-2-енкарбоксилат **17d** (0.17 г, 1.1 ммоль), перемешивали в течение 20 ч в атмосфере аргона, растворитель упарили при пониженном давлении, кристаллизовали из 2 мл МТБЭ. Выход 0.37 г (86%) кристаллического вещества ярко-желтого цвета, т.пл. 150–151 °С. ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3): δ = 4.00 (с, 3H, OCH_3), 3.97 (с, 3H, OCH_3), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.37 (д, J = 5.1 Гц, 1H, CH), 2.38–2.17 и 1.62–1.47 (оба м, 2×1H, α - CH_2), 1.29 (д, J = 5.1 Гц, 1H, CH), 1.26–1.11 (м, 4H, 2 CH_2), 0.94–0.76 (м, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, CDCl_3): δ = 169.2, 163.7, 163.7, 158.8, 154.3, 53.6, 53.3, 53.1, 34.6, 30.5, 29.7, 26.8, 24.7, 22.2, 13.7. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2958, 2931, 2367, 2345, 1727 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.1394; найдено 325.1395.

Триметил-1-бутил-5-гидрокси-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепт-2-ен-2,5,7-трикарбоксилат (54e). К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавили метил-2-бутилциклопроп-2-енкарбоксилат **17d** (0.17 г, 1.1 ммоль), перемешивали в течение 5 ч, растворитель упарили при пониженном давлении, кристаллизовали из 3 мл МТБЭ. Выход 0.345 г (количественный) кристаллического вещества белого цвета, т.пл. 148–151 °С. ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3): δ = 6.62 (с, 1H, NH), 4.26 (с, 1H, OH), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 2.98 (д, J = 5.0 Гц, 1H, CH), 2.87 (д, J = 5.0 Гц, 1H, CH), 2.21–2.01 и 1.63–1.47 (оба м, 2×1H, α - CH_2), 1.29–0.97 (м, 4H, 2 CH_2), 0.83 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, CDCl_3): δ = 172.2, 170.4, 163.3, 140.3, 80.0, 53.9, 52.6, 52.2, 40.8, 28.6, 27.5, 25.5, 23.5, 22.8, 13.7. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3459, 3270, 2954, 2873, 68, 2345, 1732, 1703 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.1500; найдено 343.1499.

Триметил-1,6-дифенил-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилат (52b). К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в хлористом метиле (6 мл) добавили метил-2,3-дифенилциклопроп-2-енкарбоксилат **17b** (0.28 г, 1.1 ммоль) перемешивали 30 ч, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из МТБЭ (4.5 мл). Выход 0.39 г (91%) кристаллического вещества желтого цвета, т.пл. 129–132 °С. ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3): δ = 7.17 – 6.96 (м, 10H, 2Ph), 4.14 (с, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.64 (с, 6H, 2 OCH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, CDCl_3): δ = 164.9,

163.6, 153.7, 133.7, 129.5, 128.7, 128.6, 52.9, 52.8, 42.6, 21.3. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 3029, 3006, 2955, 2378, 2346, 1753, 1734 \text{ см}^{-1}$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1394; найдено 421.1390.

Триметил-1-фенил-6-(триметилсилил)-3,4-диазабцикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилат (52g). К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в хлористом метиле (6 мл) добавили метил-2-фенил-3-(триметилсилил)циклопроп-2-ен-1-карбоксилат **17f** (0.27 г, 1.1 ммоль), перемешивали 7 дней, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток подвергли хроматографии (элюент: EtOAc–CHCl₃, 1:4), кристаллизовали из МТБЭ (1 мл). Выход 0.24 г (56%) продукта в виде кристаллического вещества желтого цвета, т.пл. 129–132°C. ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.41\text{--}7.22$ (м, 5H, Ph), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.56 (с, 3H, OCH₃), 3.24 (с, 1H, CH), –0.21 (с, 9H, Si(CH₃)₃). ЯМР ¹³C (75.5 МГц, CDCl₃): $\delta = 165.8, 165.6, 163.8, 156.5, 153.2, 136.9, 130.8, 129.4, 128.8, 53.0, 52.6, 52.5, 39.7, 29.3, 19.3, -0.9$. ²⁹Si ЯМР (59.63 МГц, CDCl₃): $\delta = 5.86$. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 3043, 3014, 2957, 2363, 2344, 1750, 1730 \text{ см}^{-1}$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 417.1476; найдено 417.1467.

Триметил-5,6-дифенил-4Н-1,2-дiazепин-3,4,7-трикарбоксилат (56)

Метод 1: К раствору диметил-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоксилата **46** (0.2 г, 1 ммоль) в толуоле (6 мл) добавили метил-2,3-дифенилциклопроп-2-енкарбоксилат **17b** (0.28 г, 1.1 ммоль), кипятили 2 ч, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из МТБЭ (3 мл). Выход 0.36 г (84%) кристаллического вещества светло-желтого цвета. т.пл. 123–125°C.

Метод 2: Раствор триметил-1,6-дифенил-3,4-дiazабцикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилата **52b** (0.2 г, 0.48 ммоль) в *n*-ксилоле (4 мл), кипятили 1 ч, растворитель упарили при пониженном давлении, кристаллизовали из МТБЭ (3 мл). Выход 0.19 г (95%) кристаллического вещества светло-желтого цвета, т.пл. 123–125 С.

ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.37\text{--}7.09$ (м, 8H, Ph), 7.03 – 6.97 (м, 2H, Ph), 5.61 (с, 1H), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.58 (с, 3H, OCH₃). ЯМР ¹³C (75.5 МГц, CDCl₃): $\delta = 168.9, 164.9, 163.8, 135.9, 134.6, 131.5, 127.8, 116.1, 61.6, 52.6, 52.6, 52.6, 21.7$. ИК (KBr): $\tilde{\nu} = 3048, 3023, 2957, 2374, 2345, 1740, 1720 \text{ см}^{-1}$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1394; найдено 421.1390.

Триметил-5-метокси-1,6-дифенил-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепт-2-ен-2,5,7-трикарбоксилат (54b). Триметил-1,6-дифенил-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилат **52d** (0.2 г, 0.48 ммоль) растворили в метаноле (5.5 мл), перемешивали 24 ч, реакционную массу упарили при пониженном давлении. Выход 0.2 г (94%) кристаллического вещества белого цвета, т.пл. 136–138 °С. ЯМР ^1H (300.13 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ = 8.43 (уш.с, 1H), 7.39–7.21 (м, 4H, Ph), 7.07–6.88 (м, 6H, Ph), 3.69 (с, 1H, CH), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.55 (с, 3H, OCH_3), 3.42 (с, 3H, OCH_3), 3.25 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ = 166.7, 166.4, 164.3, 142.6, 137.3, 136.3, 133.1, 127.6, 126.7, 126.5, 126.2, 82.4, 51.4, 51.1, 50.8, 50.3, 36.6, 32.7. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3346, 3029, 2998, 2952, 1742, 1725 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.1656; найдено 453.1649.

Диметил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-фенилпиридазин-3,6-дикарбоксилат (57). К раствору 1-фенил-6-(триметилсилил)-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилата **52e** (0.15 г, 0.36 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавили $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.114 г, 0.36 ммоль), перемешивали 2 суток, промыли водой (3×5 мл), растворитель упарили при пониженном давлении, остаток подвергли хроматографии (элюент: $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1). Выход соединения **57** 0.124 г (45%) в виде желтого масла. ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3) δ = 7.53–7.42 (м, 3H, Ph), 7.25–7.17 (м, 2H, Ph), 4.06 (с, 3H, OCH_3), 3.87 (с, 2H, CH_2), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, CDCl_3) δ = 169.4, 165.1, 164.8, 154.4, 152.3, 140.8, 134.2, 132.2, 129.5, 128.8, 128.3, 53.4, 53.0, 52.5, 34.7. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.1081; найдено 345.1079.

Триметил-5,7-дифенил-2,3-диазабицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-1,4,6-трикарбоксилат (58): К раствору триметил-1,6-дифенил-3,4-диазабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен-2,5,7-трикарбоксилата **52d** (0.2 г, 0.48 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили DABCO (0.05 г, 0.48 ммоль), перемешивали 24 ч, затем разбавили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Выход 0.15 г (77%) кристаллического вещества желтого цвета. т.пл. 58–60 °С. ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3) δ = 7.94–7.86 (м, 2H, Ph), 7.47–7.27 (м, 6H, Ph), 7.24 (уш.с, 1H, NH), 7.18–7.11 (м, 2H, Ph), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.19 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (75.5 МГц, CDCl_3) δ = 168.2, 162.6, 161.4, 152.0, 142.9, 134.4, 132.6, 131.2, 129.4, 129.2, 128.7, 128.1, 128.0, 126.9, 79.2, 71.3, 52.5, 52.0, 51.9. ИК (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3338, 3060, 3030, 2952, 2845, 2376, 2346, 1719 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1394; найдено 421.1389.

3.3 Синтез 5-гидроксиизохинолинонов

3.3.1 Общая методика получения соединений 63d–i с использованием алифатических аминов.

Алифатический амин (0.75 ммоль) добавили к суспензии ГМЦГК 3 (270 мг, 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл) и перемешивали при 60 °С 48 ч. Реакционную массу разбавили водой (15 мл), подкислили соляной кислотой до pH 1, продукт экстрагировали хлороформом (3×15 мл), объединённые экстракты промыли 1M раствором NaHSO₄, затем рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюэнт: CHCl₃–EtOAc, 4 : 1).

Пентаметил-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63d). Получен аналогично реакции с другими аминами, но вместо хроматографии применялась кристаллизация из этилацетата. Выход 84%, порошок бежевого цвета; т.пл. 194–196°С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ = 12.26 (уш. с, 1H), 9.67 (уш. с, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.98 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.89 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ = 169.0, 167.4, 166.4, 166.3, 160.2, 159.4, 158.3, 134.1, 129.2, 127.1, 125.9, 125.0, 114.4, 111.2, 54.2, 54.0, 53.2. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₁₉H₁₇NO₁₂⁺ [M + H]⁺ 452.0824; найдено 452.0820.

Пентаметил-5-гидрокси-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63e). Выход 62%, светлооранжевый порошок; т.пл. 211–214°С. ЯМР ¹H(300 МГц, CDCl₃): δ = 12.08 (с, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.97 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 3.90 (с, 6H), 3.57 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃): δ = 169.0, 167.6, 166.5, 166.4, 162.0, 158.9, 158.5, 136.6, 132.8, 126.4, 125.0, 110.6, 110.0, 53.8, 53.7, 53.1, 53.0, 34.0. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₀H₂₀NO₁₂⁺ [M + H]⁺: 466.0980; найдено 466.0980.

Пентаметил-5-гидрокси-2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63f). Выход 74%, порошок бежевого цвета, т.пл. 198–200°С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ = 12.06 (с, 1H), 4.35–4.20 (м, *J*=6.9 Гц, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 1.61 (д, *J*=6.9 Гц, 6H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃): δ = 169.1, 167.8, 166.8, 166.6, 162.7, 158.7, 158.3, 137.5, 132.5, 127.8, 124.8, 124.7, 110.2, 109.1, 56.3, 53.7, 53.6, 53.0, 53.0, 19.6. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₂H₂₄NO₁₂⁺ [M + H]⁺ 494.1293; найдено 494.1296.

Пентаметил-2-циклобутил-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63g). Выход 72%, порошок бежевого цвета; т.пл. 191–

193°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) $\delta = 12.10$ (с, 1H), 4.62 (кв, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.93 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 2.57–2.28 (м, 4H), 1.90–1.67 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 169.1, 167.6, 166.8, 166.5, 162.0, 158.7, 158.4, 134.8, 132.9, 127.8, 124.8, 124.4, 111.1, 110.3, 56.0, 53.8, 53.5, 53.0, 53.0, 53.0, 29.7, 15.3$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_{12}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 506.1293; найдено 506.1283.

Пентаметил-2-циклопентил-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63h). Выход 70%, порошок бежевого цвета; т.пл. 169–170°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.04$ (с, 1H), 4.19 (кв, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.97 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 2.44–2.25 (м, 2H), 2.10–1.95 (м, 2H), 1.95–1.81 (м, 2H), 1.66 – 1.49 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.1, 167.8, 166.8, 166.6, 162.7, 158.3, 138.2, 132.5, 127.8, 124.8, 124.7, 110.2, 108.9, 64.7, 53.7, 53.6, 53.0, 28.8, 25.7$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 542.1269; найдено 542.1259.

Пентаметил-2-циклогексил-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63i). Выход 61%, белый порошок; т.пл. 202–204°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.04$ (с, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.82–3.67 (м, 1H), 2.68–2.38 (м, 2H), 1.97–1.74 (м, 4H), 1.71–1.58 (м, 1H), 1.35–1.17 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 169.1, 167.8, 166.8, 166.6, 162.8, 158.8, 158.3, 137.8, 132.5, 127.9, 124.8, 110.2, 109.1, 65.3, 53.7, 53.5, 53.0, 28.7, 26.4, 24.8$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534.1606; найдено 534.1602.

3.3.2 Общая методика синтеза соединений 63j–o при использовании анилинов.

Триэтиламин (0.50 г, 2.5 ммоль) и соответствующий анилин (0.75 ммоль) добавили к суспензии ГМЦГК 3 (270 мг, 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл) и перемешивали при 60°C 72 ч. Реакционную массу разбавили водой (15 мл), подкислили соляной кислотой до pH 1, продукт экстрагировали хлороформом (3×15 мл), объединённые экстракты промывали 1M раствором NaHSO_4 , затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии (элюэнт: CHCl_3 –EtOAc, 4 : 1 или CHCl_3 –EtOH, 4 : 1).

Пентаметил-5-гидрокси-2-фенил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63j). Выход 72%, светло-жёлтый порошок, т.пл. 237–239°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.11$ (уш. с, 1H), 7.54–7.41 (м, 3H), 7.35–7.26 (м,

2H), 4.01 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.47 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 169.0, 167.3, 166.4, 166.4, 161.5, 158.7, 158.5, 137.4, 137.0, 133.1, 129.5, 129.4, 128.0, 125.4, 125.3, 111.0, 109.7, 53.8, 53.1, 53.1, 53.0$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_{12}\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$: 550.0956; найдено 550.0948.

Пентаметил-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63k). Выход 61%, бежевый порошок. т.пл. 234°C с разложением; ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9.87$ (уш. с, 1H), 7.12 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.83 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.83 (с, 1H), 3.77 (с, 6H), 3.70 (с, 3H), 3.46 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 167.5, 166.6, 166.0, 165.8, 161.7, 156.0, 158.4, 152.3, 137.6, 130.8, 129.9, 128.6, 127.5, 125.9, 125.1, 121.6, 116.0, 108.9, 53.6, 53.6, 53.6, 53.2, 52.9$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_{13}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 544.1086; найдено 544.1083.

Пентаметил-5-гидрокси-1-охо-2-(п-толил)-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63l). Выход 58%, бежевый порошок. т.пл. 243–245°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.09$ (с, 1H), 7.27 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 8.0$, 2H), 4.00 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 2.40 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.0, 167.3, 166.4, 166.4, 161.5, 158.8, 158.5, 139.6, 137.2, 134.7, 133.0, 130.0, 127.7, 127.1, 125.4, 125.3, 111.0, 109.4, 53.8, 53.1, 53.0, 21.2$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_{12}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 542.1293; найдено 542.1289.

Пентаметил-2-(2,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63m). Выход 61%? порошок цвета хаки, т.пл. 204–206°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.00$ (уш. с, 1H), 7.13 (д, $J = 8.6$, 1H), 6.57–6.49 (м, 2H), 4.00 (с, 3H), 3.89 (с, 6H), 3.87 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 3.55 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.1, 167.4, 166.6, 161.8, 161.5, 158.6, 158.5, 156.0, 138.3, 132.7, 129.7, 127.2, 125.6, 125.2, 119.0, 110.8, 108.8, 104.7, 99.7, 55.9, 55.5, 53.8, 53.1, 53.0, 53.0$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_{14}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 588.1348; найдено 588.1351.

Пентаметил-5-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63n). Выход 82%, бежевый порошок. т.пл. 249–251°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.09$ (с, 1H), 7.22 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.97 (д, $J = 8.8$, 2H), 4.00 (с, 3H), 3.90 (с, 6H), 3.88 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.53 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.0, 167.4, 166.4, 166.4, 161.6, 160.1, 159.0, 158.5, 137.5,$

133.0, 129.7, 129.1, 127.0, 125.4, 125.3, 114.6, 110.9, 109.2, 55.5, 53.8, 2, 53.1, 53.0. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{26}H_{23}NO_{13}Na^+$ $[M + Na]^+$: 580.1062; найдено 580.1052.

Пентаметил-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (63o). Получен по общей методике, но вместо хроматографии применяли кристаллизацию из ацетонитрила. Выход 47%, оранжевый порошок. т.пл. 238–240°C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 11.71 (уш. с, 1H), 7.72 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.37 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 3.50 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 167.4, 166.5, 166.0, 165.8, 161.6, 158.7, 152.3, 137.2, 136.3, 132.7, 131.0, 127.3, 125.9, 125.2, 123.0, 121.9, 110.0, 53.8, 53.7, 53.6, 53.3, 53.0. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{25}H_{21}NO_{12}Br^+$ $[M + H]^+$: 606.0242, 608.0223; найдено 606.0245, 608.0226.

Тетраметил-8-гидрокси-6,12-диоксо-6,12-дигидро-5H-изохинолино[2,3-а]хиноксалин-7,9,10,11-тетракарбоксилат (65). Получен по общей методике, но вместо хроматографии применяли кристаллизацию из этилацетата. Выход 74%, оранжевый порошок. т.пл. 239–240°C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 11.67 (с, 1H), 8.48 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.38–7.26 (м, 1H), 7.22 (с, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.79 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 167.9, 166.9, 166.4, 166.2, 159.7, 156.1, 132.1, 128.7, 128.2, 127.8, 126.9, 126.2, 122.9, 122.7, 121.3, 116.4, 114.7, 53.5, 53.4, 53.0, 52.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{24}H_{19}NO_{11}^+$ $[M + H]^+$: 511.0983; найдено 511.0978.

3.3.3 Общая методика синтеза соединений б6а–f при использовании гидразидов кислот.

К суспензии ГМЦГК **3** (0.5 г, 0.93 ммоль) в метаноле, добавили соответствующий гидразид (1.2 ммоль) и перемешивали при 60°C 48 ч. Реакционную смесь разбавили водой (15 мл) и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Далее водную фазу подкислили концентрированной соляной кислотой (1 мл) и продукт экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Объединённые экстракты сушили безв. Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали, если это было необходимо (элюент: $CHCl_3$ –EtOAc).

Пентаметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66b). Выход 40%, порошок жёлтого цвета, т.пл. 198–199°C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$): δ = 12.07 (уш с, 1H,

NH), 3.98, 3.91, 3.90, 3.88, 3.87 (all c, 5×3H, 5 OCH₃), 1.44 (уш с, 9H, tBuO). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 168.9, 167.0, 166.3, 165.7, 160.5, 158.5, 157.6, 153.8, 133.1, 125.2, 125.0, 111.3, 83.7, 53.9, 53.6, 53.1, 27.8. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₄H₂₆N₂O₁₄⁺ [M + Na]⁺: 589.1276; найдено 589.1271.

Пентаметил-2-бензамидо-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66d). Выход 75%, коричневый порошок, т.пл. 228–229°C. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ = 12.08 (уш с, 1H), 9.12 (с, 1H), 7.86 (д, *J* = 7.3 Гц, 3H), 7.58 (дд, *J* = 7.3 Гц, 7.7 Гц, 1H), 7.45 (д, *J* = 7.7 Гц, 3H), 4.00 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.81 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃): δ = 168.8, 167.3, 166.5, 166.3, 166.1, 160.4, 158.5, 157.2, 137.2, 133.1, 133.0, 130.7, 128.8, 127.8, 126.9, 125.1, 125.1, 111.4, 110.2, 53.9, 53.7, 53.2, 53.1. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₆H₂₂N₂O₁₃⁺ [M + Na]⁺: 593.10144; найдено 593.1010.

Пентаметил-5-гидрокси-2-(4-нитробензамидо)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66e). Выход 43%, белый порошок. т.пл. 271–272°C. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 12.26 (с, 1H), 8.42 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 8.13 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.79 (с, 6H), 3.75 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 167.3, 165.9, 165.7, 165.1, 160.7, 157.0, 153.4, 150.5, 137.2, 136.6, 131.4, 129.8, 127.1, 124.7, 124.5, 122.6, 110.1, 54.2, 53.7, 53.5, 53.4, 53.1. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₆H₂₁N₃O₁₅Na⁺ [M + Na]⁺: 638.0865 ; найдено 638.0863.

Пентаметил-2-(3,4-диметоксибензамидо)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66f). Выход 65%, бежевый порошок, т.пл. 270°C с разложением. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ = 12.08 (уш. с, 1H), 9.50 (с, 1H), 7.44 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.35 (с, 1H), 6.82 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.88 (с, 9H), 3.86 (с, 3H), 3.79 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃): δ = 168.8, 167.2, 166.3, 166.0, 160.3, 158.5, 157.6, 153.0, 149.0, 137.4, 133.1, 126.7, 125.2, 125.1, 122.8, 121.2, 111.4, 110.7, 110.4, 110.3, 56.0, 56.0, 53.9, 53.7, 53.2, 53.1, 53.1. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₈H₂₆N₂O₁₅Na⁺ [M + Na]⁺: 653.1225 ; найдено 653.1225.

Пентаметил-5-гидрокси-2-(2-гидроксиацетидами)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66c). Данное соединение получали двухстадийным альтернативным методом с промежуточным выделением калиевой соли.

2-(2-Гидроксиацетамидо)-3,4,6,7,8-пента(метоксикарбонил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-олат калия: К суспензии ГМЦГ **3** (1 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), добавили третбутилат калия (0.22 г, 2 ммоль), после чего при перемешивании прибавили 2-гидроксиацетилгидразин (0.27 г, 3 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 60°C 72 часа. Затем реакционную массу охладили, осадок отфильтровали, промыли на фильтре последовательно ацетонитрилом и эфиром. Выход 0.79 г (74%), светло-коричневый порошок. Продукт использовался без дальнейшей очистки.

Пентаметил-5-гидрокси-2-(2-гидроксиацетамидо)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66с). Полученный на предыдущей стадии 2-(2-гидроксиацетамидо)-3,4,6,7,8-пента(метоксикарбонил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-олат калия (0.71 г, 1.3 ммоль) растворяли в воде (25 мл), к полученному раствору при перемешивании прибавляли 12М раствор соляной кислоты (0.1 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×25 мл), объединённые экстракты сушили безводным Na₂SO₄, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Выход 0.5 г (73%) в виде бежевого порошка, т.пл. 191–193°C. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 11.08 (с, 1H), 8.29 (с, 1H), 4.07 (с, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.79 (с, 6H), 3.78 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 172.4, 167.2, 165.9, 165.8, 165.6, 160.6, 156.6, 152.4, 138.4, 131.0, 127.1, 125.9, 124.7, 122.3, 109.0, 61.2, 54.1, 53.7, 53.6, 53.4, 53.1. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₁H₂₀N₂O₁₄Na⁺ [M + Na]⁺: 547.0807; найдено 547.0808.

Пентаметил-2-ацетамидо-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (66а). Данное соединение синтезировали двумя способами. Согласно общей методике получения соединений **66а–f** (стр. 92) выход дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилата **66а** составляет 80%. Однако с препаративной точки зрения более выгодным является процесс с выделением дигидроизохинолин-5-олата калия.

2-Ацетамидо-3,4,6,7,8-пента(метоксикарбонил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-олат калия. К раствору гидроксида калия (0.5 г, 8.8 ммоль) в метаноле (25 мл), добавляют ГМЦГ **2** (4.0 г, 8 ммоль), после чего к полученной суспензии добавляют ацетилгидразид (0.71 г, 9.6 ммоль), реакционную массу перемешивают при 60 °С 48 ч, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и промывают на фильтре последовательно ацетонитрилом и эфиром. Выход 3.15 г (74%), мелко-кристаллический порошок ярко-жёлтого цвета, разлагается выше

210°C, не плавясь. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 10.87$ (уш. с, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.68 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.63 (с, 6H), 1.95 (с, 3H). ^{13}C NMR (75 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 169.6, 169.3, 168.9, 168.1, 167.1, 161.5, 158.6, 133.3, 131.4, 128.7, 125.5, 120.2, 114.4, 109.9, 53.3, 52.6, 52.4, 52.2, 51.7, 20.8$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_{13}^-$ [M – K] $^-$: 507.0898; найдено 507.0893. Далее полученный продукт использовался без дополнительной очистки.

Соединение 66a. Полученный на предыдущей стадии 2-ацетиамидо-3,4,6,7,8-пента(метоксикарбонил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-олат калия (0.5 г, 0.93 ммоль) растворяют в воде (25 мл), к полученному раствору при перемешивании прибавляют 12M раствор соляной кислоты (0.2 мл). Продукт экстрагируют хлороформом (3×25 мл), объединённые экстракты сушат безводным Na_2SO_4 и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Выход количественный, продукт получается в виде желтоватого порошка, т.пл. 207–209°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.09$ (с, 1H), 8.67 (с, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.88 (с, 9H), 3.84 (с, 3H), 2.10 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.6, 168.8, 167.4, 166.3, 166.0, 160.4, 158.5, 157.0, 137.3, 133.1, 126.9, 125.0, 111.3, 109.9, 53.9, 53.7, 53.2, 53.2, 53.10, 20.61$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Na}^+$ [M + Na] $^+$: 531.0858; найдено 531.0861.

Пентаметил-2-амино-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (67).

Вариант А: К раствору пентаметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилата **66b** (1.5 г, 2.78 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 12M раствор соляной кислоты (0.5 мл), полученный раствор кипятят 10 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают на фильтре последовательно водой, метанолом и эфиром. Выход 1.0 г (77%), порошок светло-жёлтого цвета, т.пл. 226–228°C. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11.62$ (уш с, 1H), 5.96 (уш с, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.77 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 167.5, 166.1, 166.0, 165.9, 161.5, 158.7, 152.2, 139.9, 130.2, 127.3, 125.6, 123.8, 120.9, 106.5, 53.7, 53.6, 53.6, 53.2, 53.0$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Na}^+$ [M + Na] $^+$: 489.0752; найдено 489.0748.

Вариант Б: К суспензии пентаметил-2-ацетиамидо-3,4,6,7,8-пента(метоксикарбонил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-олата калия (1 г, 1.88 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 12M раствор соляной кислоты (0.3 мл), полученный

раствор кипятят 10 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают на фильтре последовательно водой, метанолом и эфиром. Выход 0.7 г (79%), светло-жёлтый порошок. Характеристики полученного соединения идентичны продукту, полученному по *варианту А*.

3.3.4 Общая методика взаимодействия соединения 67 с альдегидами.

К суспензии 1,2-дигидроизохинолин-1-она 67 (0.1 г, 0.21 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) добавляют ароматический альдегид (0.32 ммоль) и перемешивают 10 ч при 115°C. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток промывают эфиром.

Пентаметил-2-(бензилиденамино)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (68a). Выход 90%, жёлтый порошок, т.пл. 214–216°C. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 9.18 (с, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 7.69–7.48 (м, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.79 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 168.8, 167.4, 166.0, 165.8, 161.5, 155.7, 152.8, 135.9, 133.5, 132.4, 131.1, 129.7, 129.2, 126.3, 125.5, 121.5, 108.6, 54.0, 53.7, 53.6, 53.4, 53.1. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 577.1065; найдено 577.1049.

Пентаметил-5-гидрокси-2-((4-нитробензилиден)амино)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (68b). Выход 98%, жёлтый порошок, т.пл. 271–272°C. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 9.49 (с, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 8.12 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.80 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 167.3, 165.9, 165.9, 165.7, 164.7, 161.5, 155.9, 152.4, 150.1, 138.4, 136.1, 131.2, 130.2, 126.1, 126.0, 125.5, 124.8, 121.9, 109.1, 54.1, 53.7, 53.6, 53.4, 53.1. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_{14}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 600.1096 ; найдено 600.1089.

Пентаметил-5-гидрокси-2-(((7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метилен)амино)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (68c). Выход 92%, жёлтый порошок, т.пл. 230–232°C. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 9.00 (с, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 6.15 (с, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.79 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 168.1, 167.4, 166.0, 165.7, 161.5, 155.6, 152.4, 149.6, 143.9, 139.7, 136.1, 130.9, 126.8, 126.3, 126.0, 125.3, 121.4, 111.5, 108.4, 102.9, 101.3, 56.9, 53.9, 53.7, 53.6, 53.4, 53.1. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 651.1069; найдено 651.1056.

Пентаметил 2-((4-(дифениламино)бензилиден)амино)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (68d). Выход 85%, оранжевый порошок, т.пл. 255–257°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.09$ (с, 1H), 9.05 (с, 1H), 7.61 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.34 (т, $J = 7.8$ Гц, 4H), 7.22–7.09 (м, 6H), 7.02 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.00 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 3.91 (с, 6H), 3.90 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.0, 167.6, 166.5, 166.0, 165.4, 161.5, 158.5, 156.2, 152.0, 146.5, 137.2, 132.4, 130.2, 129.6, 127.3, 125.9, 125.3, 124.6, 124.5, 124.4, 120.4, 110.6, 108.0, 53.8, 53.3, 53.1, 53.1, 53.0$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 744.1800; найдено 744.1807.

Пентаметил-5-гидрокси-2-((2-гидроксибензилиден)амино)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (68e). Выход 56%, жёлтый порошок, т.пл. 212–214°C. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 10.53$ (с, 1H), 9.29 (с, 1H), 7.76 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.46 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.00 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.79 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 167.4, 166.0, 165.8, 165.7, 161.6, 159.1, 155.7, 152.4, 136.1, 135.2, 130.9, 127.7, 126.3, 125.9, 125.5, 121.3, 120.3, 118.4, 117.3, 108.3, 53.9, 53.7, 53.6, 53.4, 53.1$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 593.1014; найдено 593.1008.

Пентаметил-2-амино-5-(бензоилокси)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (70). К раствору пентаметил-2-амино-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилата **67** (0.20 g, 0.42 ммоль) в дихлорметане (2 мл) прибавили пиридин (0.17 g, 2.15 ммоль), реакционную массу охладили до 0°C и добавили раствор бензоилхлорида (0.06 g, 0.42 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь оставили охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали ещё 2 ч. Далее всю массу разбавили дихлорметаном (10 мл) и промыли последовательно 1M раствором NaHSO_4 (10 мл) и насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и затем упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюэнт: $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$, 1:4). Выход 0.21 г, (86%), бесцветный порошок, т.пл. 213–215°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.14$ (д, $J=7.4$, 2H), 7.69 (т, $J = 7.4$, 1H), 7.55 (т, $J=7.4$, 2H), 5.20 (уш. с, 1H), 4.04 (с, 3H), 3.90 (с, 6H), 3.71 (с, 3H), 3.31 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) $\delta = 167.12, 164.74, 164.42, 164.27, 163.65, 160.86, 158.18, 144.80, 139.58, 134.47, 133.79, 131.05, 130.41, 130.36, 129.48, 128.85, 127.79, 123.74, 106.74, 53.55, 53.39, 53.17, 53.13, 52.99$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_{11}^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 511.0983; найдено 511.0978.

Пентаметил 5-гидрокси-1-оксо-2-(1H-пирол-1-ил)-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (69b). К суспензии пентаметил-2-амино-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилата **67** (0.1 г, 0.21 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) прибавили 2,5-диметоксисетрагидрофуран (41 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали 10 ч при 115°C. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении, остаток промыли эфиром. Выход 77 мг (71%), бесцветный порошок, т.пл. 248°C с разложением. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 6.99 (с, 2H), 6.15 (с, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 2×3H), 3.74 (с, 3H), 3.56 (с, 3H). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 169.7, 167.2, 165.8, 165.6, 160.0, 157.5, 152.4, 136.9, 131.2, 126.9, 125.9, 125.1, 123.0, 122.6, 109.7, 108.2, 54.0, 53.7, 53.6, 53.4, 53.1. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₃H₂₀N₂O₁₂Na⁺ [M + Na]⁺: 539.0908 ; найдено 539.0900.

Пентаметил-2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (69a). К суспензии пентаметил-2-амино-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилата **67** (0.1 г, 0.21 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) прибавили гексан-2,5-дион (52 мг, 0.46 ммоль) и перемешивали 10 ч при 115°C. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении, остаток промыли смесью петролейного и диэтилового эфиров (4:1). Выход 101 мг (87%), порошок серовато-жёлного цвета, т.пл. 234–236°C. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ = 12.22 (с, 1H), 5.88 (с, 2H), 4.02 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 2.03 (с, 6H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃): δ = 168.9, 166.8, 166.2, 165.5, 159.8, 158.7, 157.0, 137.5, 133.8, 128.0, 127.1, 125.2, 125.0, 111.5, 109.6, 105.8, 54.1, 53.8, 53.4, 53.2, 10.9. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₅H₂₄N₂O₁₂Na⁺ [M + Na]⁺: 567.1221; найдено 567.1215.

Пентаметил-2-(N-(метансульфонил)ацетамидо)-5-((метансульфонил)-окси)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилат (71). К раствору пентаметил-2-ацетамидо-5-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3,4,6,7,8-пентакарбоксилата **66a** (0.23 г, 0.44 ммоль) в дихлорметане (5 мл) прибавили триэтиламин (0.1 г, 0.97 ммоль), реакционную смесь охладили до 0°C и добавили раствор MsCl (0.1 г, 0.97 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0°C и оставили охлаждаться до комнатной температуры, продолжая перемешивание в течение 48 ч. Затем всю массу разбавили дихлорметаном (10 мл) и промыли последовательно 1M раствором NaHSO₄ (10 мл), 1M раствором K₂CO₃ (10 мл) и насыщенным раствором NaCl (10 мл). Сушили безводным Na₂SO₄ и упарили при пониженном давлении. Выход 0.18 г (69%),

бесцветный порошок, т.пл. 224–226°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 3.99$ (с, 3H), 3.97 (с, 3H), 3.94 (с, 6H), 3.92 (с, 3H), 3.59 (с, 3H), 3.21 (с, 3H), 2.21 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.8, 164.2, 164.0, 163.3, 159.9, 157.4, 140.5, 134.7, 133.7, 131.9, 131.6, 124.5, 109.0, 54.4, 53.6, 53.5, 53.4, 43.5, 38.4, 22.0$. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 687.0406 ; найдено 687.0409.

4 Выводы

1. Впервые на основе различных реакций циклизации систематически изучены подходы к синтезу полизамещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов, содержащих три и более электроноакцепторных заместителей в цикле, определены границы применимости рассмотренных методов и оценены константы CН- кислотности гептазамещенных циклогептатриенов, а также разработаны новые методы синтеза производных 2-амино-5-гидрокси-1,2-дигидроизохинолин-1-онов, обладающих флуоресцентными свойствами.

2. Разработан новый легко масштабируемый способ получения гепта-(метоксикарбонил)циклогептатриена (ГМЦГ), заключающийся в замене небезопасного метилдiazоацетата на пиридиновую соль, получаемую из метилбромацетата и пиридина. При этом, удалось упростить выделение ГМЦГ и поднять выход ГМЦГ до 51%. С помощью ЯМР спектроскопии зафиксирован ключевой интермедиат реакции, позволивший предложить уточнённый механизм образования ГМЦГ.

3. Изучено взаимодействие циклопентадиенонов, содержащих фенильные и сложноэфирные заместители, с циклопропенкарбоксилатами или замещенными винилдiazоацетатами как метод синтеза электронодефицитных циклогептатриенов. Показано, что использование винилдiazоацетатов позволяет получать циклогептатриены, содержащие до пяти акцепторных заместителей в цикле.

4. На основе взаимодействия тетраиндикарбоксилата с циклопропенкарбоксилатами разработаны способы получения изомерных электронодефицитных 3,4-дiazаноркарадиенов и 1,2-дiazепинов. Показано, что их взаимопревращение определяется природой заместителей в положениях 1 и 6 норкарадиенового фрагмента.

5. Впервые изучены реакции гепта(метоксикарбонил)циклогептатриенида калия (ГМЦГ-К) с ацилгидразинами, а также расширен круг аминов, вовлекаемых в реакцию с ГМЦГ-К, протекающие с препаративными выходами и приводящие к образованию производных 2-амино-5-гидроксиизохинолин-1-онов. Исследованы флуоресцентные свойства полученных изохинолинонов и показано, что они являются новым рН-зависимым типом флуоресцентного ядра и обладают

большими значениями Стокса сдвига, что открывает широкие возможности для их практического применения.

5 Список литературы

1. Tomilov Y.V. Synthesis and properties of stable 1,2,3,4,5,6,7-heptamethoxycarbonylcyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium and its reactions with electrophilic reagents / Y.V. Tomilov, D.N. Platonov, R.F. Salikov, G.P. Okonnishnikova // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – P. 10201–10206.
2. Tomilov Y.V. Synthesis of substituted nortrop-2-enes and 3-vinylpyridin-2-ones via reaction of 1,2,3,4,5,6,7-heptamethoxycarbonylcycloheptatriene with primary amines / Y.V. Tomilov, D.N. Platonov, G.P. Okonnishnikova // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50. – P. 5605–5608.
3. Platonov D.N. A novel and unusual reaction of 1,2,3,4,5,6,7-hepta(methoxycarbonyl)-cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium with organic azides / D.N. Platonov, G.P. Okonnishnikova, R.A. Novikov, K.Yu. Suponitsky, Y.V. Tomilov // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – P. 2381–2384.
4. Platonov D.N. Synthesis of substituted 2-alkyl-5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolines and their new condensed structures / D.N. Platonov, G.P. Okonnishnikova, Y.V. Tomilov // *Mendeleev Communications*. – 2010. – Vol. 20. – P. 83–85.
5. Platonov D.N. Hepta(methoxycarbonyl)cycloheptatriene halo derivatives / D.N. Platonov, G.P. Okonnishnikova, A.A. Levina, Yu.V. Tomilov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2015. – Vol. 64. – P. 241–245.
6. Томилов Ю.В. *N*-Замещенные гепта(метоксикарбонил)-3а,7а-дигидроиндазолы как новые источники генерирования нитрилиминов / Томилов Ю.В., Платонов Д.Н., Окопишникова Г.П., Нефёдов О.М. // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2010. – С. 1357–1362.
7. Платонов Д.Н. Восстановление двойных связей в гептаметиловом эфире циклогептатриен-1,2,3,4,5,6,7-гептакарбоновой кислоты / Платонов Д.Н., Окопишникова Г.П., Саликов Р.Ф., Томилов Ю.В. // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2009. – Т. 11. – С. 2214–2218.
8. Tomilov Y.V. Reaction of 1,2,3,4,5,6,7-(heptamethoxycarbonyl)cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium with tropylium tetrafluoroborate to form cage structures /

- Y.V. Tomilov, D.N. Platonov, E.V. Shulishov, G.P. Okonnishnikova // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 6855–6860.
9. Д.Н. Платонов. Галогенпроизводные гепта(метоксикарбонил)циклогептатриена / Д.Н. Платонов, Г.П. Оконнишникова, А.А. Левина, Ю.В. Томилов // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2015. – Т. 1. – С. 241–245.
10. Д.Н. Платонов. Восстановление двойных связей в гептаметиловом эфире циклогептатриен-1,2,3,4,5,6,7-гептакарбоновой кислоты / Д.Н. Платонов, Г.П. Оконнишникова, Р. Ф. Саликов, Ю.В. Томилов // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2009. – Т. 11. – С. 2214–2218.
11. Ю.В. Томилов. *N*-Замещенные гепта(метоксикарбонил)-3а,7а-дигидроиндазолы как новые источники генерирования нитрилиминов / Ю.В. Томилов, Д.Н. Платонов, Г.П. Оконнишникова, О. М. Нефёдов // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2010. – Т. 7. – С. 1357–1362.
12. Tomilov Y.V. Reaction of 1,2,3,4,5,6,7-(heptamethoxycarbonyl)cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium with tropylium tetrafluoroborate to form cage structures / Y.V. Tomilov, D.N. Platonov, E.V. Shulishov, G.P. Okonnishnikova // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 6855–6860.
13. Platonov D.N. A novel and unusual reaction of 1,2,3,4,5,6,7-hepta(methoxycarbonyl)-cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium with organic azides / D.N. Platonov, G.P. Okonnishnikova, R.A. Novikov, K.Yu. Suponitsky, Y.V. Tomilov // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – P. 2381–2384.
14. Tomilov Y.V. Reactions of poly(methoxycarbonyl)-substituted cycloheptatrien-1-yl- and (N-mesyaminoethenyl)cyclopentadienyl anions with some aromatic cations / Y.V. Tomilov, D.N. Platonov, E.V. Shulishov, G.P. Okonnishnikova, A.A. Levina // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol. 71. – P. 1403–1408.
15. Buchner E. Ueber die Einwirkung von Diazoessigäther auf aromatische Kohlenwasserstoffe / E. Buchner, Th. Curtius // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1885. – Vol. 18. – P. 2377-2379.
16. McNamara O.A. The norcaradiene–cycloheptatriene equilibrium / O.A. McNamara, A.R. Maguire // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 9–40.
17. Dave V. The Reactions of Diazoacetic Esters with Alkenes, Alkynes, Heterocyclic and Aromatic Compounds / V. Dave, E.W. Warnhoff // *Organic Reactions* / ed.

- John Wiley & Sons, Inc. – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011. – P. 217–401.
18. Borg A.P. ter. The Chemistry of Cycloheptatriene Part XII: The thermal behaviour of substituted cycloheptatrienes: Preliminary communication / A.P. ter Borg, E. Razenberg, H. Kloosterziel // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.* – 2010. – Vol. 84. – P. 1230–1232.
 19. Zhang Z. Synthesis of Trifluoromethylated Cycloheptatrienes from N-Tosylhydrazones: Transition-Metal-Free Büchner Ring Expansion / Z. Zhang, J. Feng, Y. Xu, S. Zhang, Y. Ye, T. Li, X. Wang, J. Chen, Y. Zhang, J. Wang // *Synlett.* – 2014. – Vol. 26. – P. 59-62.
 20. Tamm M. Molecular Structure of a Heptadentate Cogwheel: $C_7Me_7^+$ Is Not Planar[†] / M. Tamm, B. Dreßel, R. Fröhlich // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2000. – Vol. 65. – P. 6795-6797.
 21. Reisman S. Buchner and Beyond: Arene Cyclopropanation as Applied to Natural Product Total Synthesis / S. Reisman, R. Nani, S. Levin // *Synlett.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 2437–2442.
 22. Kürti L. Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms. Strategic applications of named reactions in organic synthesis / L. Kürti, B. Czakó. – Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2005. – 758 c.
 23. Ye T. Organic Synthesis with .alpha.-Diazo Carbonyl Compounds / T. Ye, M.A. McKervey // *Chemical Reviews.* – 1994. – Vol. 94. – P. 1091–1160.
 24. Wyatt E. Regioselectivity in Thermal Rhodium(II)-Catalysed Büchner-Type Reactions of Substituted Aryl Halides: Studies towards the Synthesis of Halide-Substituted Cycloheptatrienes / E. Wyatt, W. Galloway, D. Spring // *Synlett.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1449–1453.
 25. Anciaux A.J. Transition-metal-catalyzed reactions of diazo compounds. 2. Addition to aromatic molecules: catalysis of Buchner's synthesis of

- cycloheptatrienes / A.J. Anciaux, A. Demonceau, A.F. Noels, A.J. Hubert, R. Warin, P. Teyssie // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1981. – Vol. 46. – P. 873–876.
26. Breslow R. Heptaphenylcycloheptatrienyl Anion ¹ / R. Breslow, H.W. Chang // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – Vol. 87. – P. 2200–2203.
27. Halton Brian. Decarbonylation studies in the endo- and exo-tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octen-8-one series. Stereoelectronic requirements for cyclopropyl participation / Brian. Halton, M.A. Battiste, Rolf. Rehberg, C.L. Deyrup, M.E. Brennan // *Journal of the American Chemical Society*. – 1967. – Vol. 89. – P. 5964–5965.
28. Hassner A. Cycloadditions. XVII. Cycloaddition of 1-azirines with cyclopentadienones. Formation of 2H- and 3H-azepines, and mechanistic interpretation / A. Hassner, D.J. Anderson // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1974. – Vol. 39. – P. 3070–3076.
29. Reinhoudt D.N. Cycloadditions of thiophene 1,1-dioxides to cyclopropenes: A novel route to alkyl-substituted cycloheptatrienes / D.N. Reinhoudt, M.P. Smael, W.J.M. van Tilborg, J.P. Visser // *Tetrahedron Letters*. – 1973. – Vol. 14. – P. 3755–3758.
30. Takeuchi K. Synthesis and properties of all members of methylated tropylium ions / K. Takeuchi, Y. Yokomichi, T. Kurosaki, Y. Kimura, K. Okamoto // *Tetrahedron*. – 1979. – Vol. 35. – P. 949–956.
31. Hafner K. Zur Kenntnis des Cyclopentadienons / K. Hafner, K. Goliash // *Chemische Berichte*. – 1961. – Vol. 94. – P. 2909–2921.
32. Nakayama J. Synthesis, Isolation, and Full Characterization of the Parent Thiophene 1,1-Dioxide / J. Nakayama, H. Nagasawa, Y. Sugihara, A. Ishii // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – Vol. 119. – P. 9077–9078.
33. Moiseev A.M. Thiophene 1,1-dioxides as unique building blocks in modern organic synthesis and materials chemistry / A.M. Moiseev, E.S. Balenkova, V.G. Nenajdenko // *Russian Chemical Reviews*. – 2006. – Vol. 75. – P. 1015–1048.

34. Nagao Kobayashi. A Seven-Membered Carbon-Ring-Fused Phthalocyanine Analogue in which the π System Changes during Dehydrogenation/Hydrogenation Cycles / Nagao Kobayashi, Taro Nonomura, Katsunori Nakai // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – Vol. 113. – P. 1340–1343.
35. Alfini R. Reactivity and Synthetic Applications of 4,5-Dicyanopyridazine: An Overview / R. Alfini, M. Cecchi, D. Giomi // *Molecules*. – 2010. – Vol. 15. – P. 1722–1745.
36. Müller P. Synthesis of cycloproparenes *via* aromatization of 7-Oxanorbornenes with Low-Valent titanium / P. Müller, J.-P. Schaller // *Helvetica Chimica Acta*. – 1989. – Vol. 72. – P. 1608–1617.
37. Nikolaev V.A. Thermolysis of trifluoromethyl-containing vinylidiazocarbonyl compounds and X-ray crystal structure analysis of unexpected reaction products / V.A. Nikolaev, M.B. Supurgibekov, R. Haiges, A. Linden, G.K.S. Prakash // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2013. – Vol. 156. – P. 322–326.
38. Nikolaev V.A. Influence of an Internal Trifluoromethyl Group on the Rhodium(II)-Catalyzed Reactions of Vinylidiazocarbonyl Compounds / V.A. Nikolaev, M.B. Supurgibekov, H.M.L. Davies, J. Sieler, V.M. Zakharova // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 78. – P. 4239–4244.
39. Goel A. Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis / A. Goel, V.J. Ram // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65. – P. 7865–7913.
40. Barton T.J. Synthesis of 1,1-dimethyl-2,7-diphenyl-1-silacyclohepta-2,4,6-triene. Nonannulated silepin / T.J. Barton, R.C. Kippenhan, A.J. Nelson // *Journal of the American Chemical Society*. – 1974. – Vol. 96. – P. 2272–2273.
41. Plemenkov V.V. Diels-alder reaction of 1-methylcycloprop-2-ene-1-carbonitrile with methyl 2-oxo-2H-pyran-5-carboxylate / V.V. Plemenkov, R.V. Ashirov, O.A. Lodochnikova, I.A. Litvinov, R.N. Zagidullin // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 42. – P. 969–972.

42. Julius H. "Dienic hydrocarbons and derivatives thereof." / Julius H., Ernest F., Lidov R.E. // U.S. Patent No. 2,875,256. 24 Feb. 1959.
43. Hine J. The Synthesis of Bicyclo [2,2,2]-2,5-octadiene ^{1,2} / J. Hine, J.A. Brown, L.H. Zalkow, W.E. Gardner, M. Hine // Journal of the American Chemical Society. – 1955. – Vol. 77. – P. 594–598.
44. Woods W. Notes - Mechanism of the Thermal Isomerization of Bicyclo[2,2,1]heptadiene / W. Woods // The Journal of Organic Chemistry. – 1958. – Vol. 23. – P. 110–112.
45. Halper W.M. Isomerization of Bicyclo(2.2. 1)-2,5-heptadiene to Cycloheptatriene / W.M. Halper, G.W. Gaertner, E.W. Swift, G.E. Pollard // Industrial & Engineering Chemistry. – 1958. – Vol. 50. – P. 1131–1134.
46. Dailey W.P. Perfluorotropilidene valence isomers and the perfluorotropylium ion / W.P. Dailey, D.M. Lemal // Journal of the American Chemical Society. – 1984. – Vol. 106. – P. 1169–1170.
47. Willcott M.Robert. Bornadiene thermolysis. A new entry into the trimethyltropilidene labyrinth / M.Robert. Willcott, C.J. Boriack // Journal of the American Chemical Society. – 1968. – Vol. 90. – P. 3287–3288.
48. Paquette L.A. Synthesis and thermal rearrangement of tricyclo[3.2.0^{2,4}]hept-6-enes. Analysis of structural requirements for effective intramolecular trapping of a 1,3-diradical by a remote cyclobutene ring / L.A. Paquette, L.M. Leichter // Journal of the American Chemical Society. – 1971. – Vol. 93. – P. 5128–5136.
49. Bleasdale C. Donor–acceptor accelerated norbornadiene rearrangements / C. Bleasdale, D.W. Jones // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1984. – P. 1200-1202.
50. Bleasdale C. 1,3-Shift with inversion in a norbornadiene to cycloheptatriene rearrangement / C. Bleasdale, D.W. Jones // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1985. – P. 1026.
51. Dryden H.L. A NEW SYNTHESIS OF CYCLOHEPTATRIENE / H.L. Dryden // Journal of the American Chemical Society. – 1954. – Vol. 76. – P. 2841–2841.
52. West Robert. Octachlorocycloheptatriene and heptachlorotropenium ion / Robert. West, Kousuke. Kusuda // Journal of the American Chemical Society. – 1968. – Vol. 90. – P. 7354–7355.

53. Roedig A. Zum Verlauf der Kondensation von Perchlor-cyclopentadien mit Trichlor-äthylen, Tribrom-äthylen und 1,2-Dichlor-brom-äthylen / A. Roedig, L. Hörnig // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1956. – Vol. 598. – P. 208–219.
54. Kohler E.P. The Preparation of Cyclic Ketones by Ring Enlargement / E.P. Kohler, M. Tishler, H. Potter, H.T. Thompson // *Journal of the American Chemical Society*. – 1939. – Vol. 61. – P. 1057–1061.
55. Doering W.V.E. Synthesis of tropolone / W.V.E. Doering, L.H. Knox // *Journal of the American Chemical Society*. – 1950. – Vol. 72. – P. 2305–2306.
56. Corey E.J. Formation of Carene [Bicyclo(4.1.0)heptene] Derivatives from Eucarvone / E.J. Corey, H.J. Burke // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – Vol. 78. – P. 174–180.
57. Lorakce E.D. Highly substituted cycloheptatriene derivatives / Lorakce E.D. – Manhattan, Kansas: Kansas State University, 1967.
58. Ladenburg A. Zerlegung des Tropins / A. Ladenburg // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1881. – Vol. 14. – P. 2126–2131.
59. Winberg H. Notes- Synthesis of Cycloheptatriene / H. Winberg // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1959. – Vol. 24. – P. 264–265.
60. Vianello R. Rees polycyanated hydrocarbons and related compounds are extremely powerful Brønsted superacids in the gas-phase and DMSO—a density functional B3LYP study / R. Vianello, Z.B. Maksić // *New J. Chem*. – 2008. – Vol. 32. – P. 413–427.
61. Д.Н. Платонов. 1,2,3,4,5,6,7-Гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен: получение, свойства и использование в синтезе полифункциональных карбо- и гетероциклических соединений : Кандидатская диссертация / Д.Н. Платонов. – Москва: ИОХ РАН, 2012.
62. Goff E.L. Condensation of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Malononitrile, Ethyl Cyanoacetate, and Malonate Esters / E.L. Goff, R.B. LaCount // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1964. – Vol. 29. – P. 423–427.
63. Battiste M.A. On the synthesis and valence isomerization of substituted 5H-1,2-diazepines / M.A. Battiste, T.J. Barton // *Tetrahedron Letters*. – 1967. – Vol. 8. – P. 1227–1231.

64. Maier G. Über das Diaza-norcaradien-Ringsystem / G. Maier // *Angewandte Chemie*. – 1963. – T. 75. – C. 920–920.
65. Fühlhuber H.D. Zum mechanismus der thermischen umwandlung von 3,4-diazanorcaradienen / H.D. Fühlhuber, J. Sauer // *Tetrahedron Letters*. – 1977. – Vol. 18. – P. 4393–4396.
66. Thalhammer F. Reaktivität einfacher offenkettiger und cyclischer dienophile bei Diels-Alder-reaktionen mit inversem elektronenbedarf / F. Thalhammer, U. Wallfahrer, J. Sauer // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – T. 31. – C. 6851–6854.
67. Patterson D.M. Functionalized Cyclopropenes As Bioorthogonal Chemical Reporters / D.M. Patterson, L.A. Nazarova, B. Xie, D.N. Kamber, J.A. Prescher // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134. – P. 18638–18643.
68. Hückel E. Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem: I. Die Elektronenkonfiguration des Benzols und verwandter Verbindungen / E. Hückel // *Zeitschrift für Physik*. – 1931. – Vol. 70. – P. 204–286.
69. Bastiansen O. The 'Octa-Benzene', Cyclo-octatetraene (C₈H₈) / O. Bastiansen, O. Hassel, A. Langseth // *Nature*. – 1947. – Vol. 160. – P. 128–128.
70. Frank-Gerrit Klärner. About the Antiaromaticity of Planar Cyclooctatetraene / Frank-Gerrit Klärner // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – Vol. 40. – P. 3977–3981.
71. Belyy A.Y. A New Simple Procedure for the Synthesis of Heptamethyl Cyclohepta-1, 3, 5-triene-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-heptacarboxylate / A.Y. Belyy, D.N. Platonov, R.F. Salikov, A.A. Levina, Y.V. Tomilov // *Synlett*. – 2018. – Vol. 29. – P. 1157–1160.
72. Ogliaruso M.A. Chemistry of Cyclopentadienones / M.A. Ogliaruso, M.G. Romanelli, E.I. Becker // *Chemical Reviews*. – 1965. – Vol. 65. – P. 261–367.

73. Eistert B. Umsetzungen von Cyclopentadienonen mit Diazoalkanen, 7 Versuche mit 2-Oxo-4.5-diphenyl-cyclopentadien-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester / B. Eistert, A.J. Thommen // *Chemische Berichte*. – 1971. – Vol. 104. – P. 3048–3061.
74. Platonov D.N. Synthesis of 1,2,3,4,5,6,7-Heptasubstituted Cycloheptatrienes through Cycloaddition Reactions of Substituted Cyclopentadienones: Synthesis of 1,2,3,4,5,6,7-Heptasubstituted Cycloheptatrienes through Cycloaddition Reactions of Substituted Cyclopentadienones / D.N. Platonov, A.Yu. Belyy, I.V. Ananyev, Y.V. Tomilov // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4105–4110.
75. Wang Y. An efficient synthesis of 3-trifluoromethylated 8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dienes / Y. Wang, S. Zhu, G. Zhu, Q. Huang // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 7337–7342.
76. Supurgibekov M. Two-Stage Synthesis of 3-(Perfluoroalkyl)-Substituted Vinyl diazocarbonyl Compounds and Their Nonfluorinated Counterparts: A Comparative Study / M. Supurgibekov, G. Prakash, V. Nikolaev // *Synthesis*. – 2013. – Vol. 45. – P. 1215–1226.
77. Bourgois J. Thermolysis and photolysis of some 5-amino-4-methoxycarbonyl- Δ^2 -1,2,3-triazolines / J. Bourgois, A. Mathieu, F. Texier // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1984. – Vol. 21. – P. 513–515.
78. Cookson R.C. Reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with derivatives of malonic acid: pentamethoxycarbonylcyclopentadienide anion, tetramethoxycarbonylcyclopentadienone, cyanotetramethoxyfulvenolate anion, and related compounds / R.C. Cookson, J.B. Henstock, J. Hudec, B.R.D. Whitear // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1967. – P. 1986.
79. Lachman A. Dihydroxy-tartaric acid. / A. Lachman // *Journal of the American Chemical Society*. – 1921. – Vol. 43. – P. 2091–2097.
80. Fox H.H. Acyclic enediols. A new method of preparation / H.H. Fox // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1947. – Vol. 12. – P. 535–539.
81. Ruggiero A. A 'push-pull' tropylium-fused aminoporphyrine / A. Ruggiero, M.J. Fuchter, O.J. Kokas, M. Negru, A.J.P. White, P.R. Haycock, B.M. Hoffman, A.G.M. Barrett // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65. – P. 9690–9693.

82. Neunhoeffer H. Reaktion von Pyridazinen mit 1-Diäthylamino-propin / H. Neunhoeffer, G. Werner // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1973. – T. 1973. – C. 437–442.
83. Shuvaev K.V. Unexpected Ni(ii) and Cu(ii) polynuclear assemblies—a balance between ligand and metal ion coordination preferences / K.V. Shuvaev, S.S. Tandon, L.N. Dawe, L.K. Thompson // *Chemical Communications*. – 2010. – Vol. 46. – P. 4755.
84. Breslow Ronald. Antiaromaticity of cyclopropenyl anions / Ronald. Breslow, John. Brown, J.J. Gajewski // *Journal of the American Chemical Society*. – 1967. – Vol. 89. – P. 4383-4390.
85. Judka M. Halogens in γ -position enhance the acidity of alkyl aryl sulfones and alkane nitriles / M. Judka, A. Wojtasiewicz, W. Danikiewicz, M. Mąkosza // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 8902–8909.
86. Brønsted J. N. Stöchiometrie und verwandtschaftslehre / Brønsted J. N., Pedersen K. J. // *Zeitschrift für Phys. Chemie*. – 1924. – T. 108. – C. 185–235.
87. Boger D.L. A detailed, convenient preparation of dimethyl 1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate / D.L. Boger, R.S. Coleman, J.S. Panek, F.X. Huber, J. Sauer // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – Vol. 50. – P. 5377–5379.
88. Belyy A.Yu. Synthesis of Diazanorcaradienes and 1,2-Diazepines via the Tandem

[4+2]-Cycloaddition/Retro-[4+2]-Cycloaddition Reaction between

Methoxycarbonylcyclopropenes and Dimethoxycarbonyltetrazine / A.Yu. Belyy, A.A. Levina, D.N. Platonov, R.F. Salikov, M.G. Medvedev, Y.V. Tomilov // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 4133–4138.

89. Steigel A. Nitrogen analogs of cycloheptatrienes and norcaradienes. Nuclear magnetic resonance study of their thermodynamic and kinetic properties / A.

Steigel, J. Sauer, D.A. Kleier, G. Binsch // *Journal of the American Chemical Society*. – 1972. – Vol. 94. – P. 2770–2779.

90. Salikov R.F. Synthesis of 1,2,3,4,5-Penta(methoxycarbonyl)cyclopentadienides through Electrocyclic Ring Closure and Ring Contraction Reactions / R.F. Salikov, K.P. Trainov, D.N. Platonov, A.Y. Belyy, Y.V. Tomilov // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 2018. – C. 5065–5068.