

ФИО соискателя Белый Александр Юрьевич

Название диссертации *«Синтез и химические превращения новых полизамещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов»*

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института  
<http://zioc.ru/>

30 декабря 2019 года

Дата приема к защите

13 января 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

16 января 2020 года

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2020

Работа выполнена в лаборатории химии diaзосоединений  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

**Томилов Юрий Васильевич**  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий лабораторией химии  
диазосоединений ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

**Белоглазкина Елена Кимовна**  
доктор химических наук, профессор  
Химического факультета МГУ  
им. М.В. Ломоносова

**Травень Валерий Федорович**  
доктор химических наук, профессор,  
декан ВХК РАН факультета РХТУ  
им. Д. И. Менделеева

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Уфимский федеральный исследователь-  
ский центр Российской академии наук  
(УФИЦ РАН)

Защита диссертации состоится «18 марта» 2020 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «22» января 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
Д 002.222.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук

Г.А. Газиева

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Тенденции современного органического синтеза требуют получения полифункционализированных структур из доступных и простых соединений за минимальное число стадий. В качестве одного из таких исходных соединений может рассматриваться 1,2,3,4,5,6,7-гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ), представляющий интерес для синтеза различных карбо- и гетероциклических соединений.

Гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ) был впервые синтезирован в нашей лаборатории в 2008 г. Характерной чертой ГМЦГ является его легкое депротонирование с образованием циклогептатриеновой системы 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. Последний обладает интересной реакционной способностью и вступает в реакции как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами, то есть в случае с нуклеофилами, происходит как бы нуклеофильная атака на анион, что в органической химии представляется весьма нетипичным. В результате образуется достаточно широкий спектр карбо- и гетероциклических структур, что делает ГМЦГ и ГМЦГ-К перспективными объектами как для исследования их физико-химических свойств и реакционной способности, так и создания оригинальных полифункциональных карбо- и гетероциклических соединений (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.

**Научная новизна работы.** Впервые систематически изучены подходы к синтезу циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов, содержащих три и более электроноакцепторных заместителей в цикле, определены границы применимости рассмотренных методов. Зафиксирован один из ключевых интермедиатов в синтезе ГМЦГ. Разработан новый подход к синтезу циклогептатриенов путем взаимодействия винилзамещённых диазоацетатов со стабильными циклопентадиенонами. Впервые осуществлён перехват тетра(метоксикарбонил)циклопентадиенона, генерируемого *in situ*, циклопропенкарбоксилатом. Изучен ряд перегруппировок в электронодефицитных системах 3,4-дiazаноркарадиены–1,2-дiazепины. Обнаружен новый класс флуоресцентных соединений – производных 5-гидрокси-пента(метоксикарбонил)изохинолона, обладающих большим Стоксовым сдвигом.

**Практическая значимость работы.** Разработана новая, более эффективная и легко масштабируемая методика синтеза ГМЦГ, значительно упрощающая его выделение и очистку. Разработан простой одностадийный синтез производных 5-гидроксипента(метоксикарбонил)изохинолонов – нового класса флуоресцентных соединений, которые обладают большими значениями Стоксова сдвига и являются кислотно-выключаемыми флуорофорами. Производные 5-гидроксипента(метоксикарбонил)изохинолонов могут найти применение в качестве флуоресцентных красителей в биологических исследованиях.

**Степень достоверности.** Структуры полученных соединений подтверждены данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрии высокого разрешения; структуры ряда соединений установлены на основании данных РСА.

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

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 3 статьи в ведущих зарубежных журналах и 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), IX Молодежной конференции «Инновации в химии: достижения и перспективы 2018» (Москва, 2018), Международной конференции CATALYSIS AND ORGANIC SYNTHESIS “ICCS-2019” (Москва – 2019).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 108 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Методы синтеза замещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 90 наименований.

*Автор выражает благодарность д.х.н. Ю.В. Томилову, к.х.н. Д.Н. Платонову, к.х.н. Р.Ф. Саликову за совместную работу, анализ и обсуждение полученных результатов, к.х.н. Е.В. Шулишову за бесценные советы в проведении экспериментальных работ. Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории химии diaзосоединений за ценные советы, помощь и поддержку во всех начинаниях.*

## Основное содержание работы

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 функциональных групп приводит не только к изменению их реакционной способности, но и приданию этим соединениям физико-химических свойств, отличных от родоначальных монофункциональных аналогов.

В настоящей работе мы задались целью создания и изучения свойств циклических соединений, насыщенных электроно-акцепторными заместителями. В этом отношении особый интерес представляют гептазамещенные циклогептатриены с единственным атомом водорода в цикле. В 2008 г. в нашей лаборатории в результате каскадной реакции броммалеата с метилдизаоацетатом в пиридине впервые был синтезирован гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен (ГМЦГ, **1**) с максимальным выходом 38%, показавший высокую СН-кислотность и способность вступать в селективные реакции с широким кругом как электрофилов, так и нуклеофилов. Поэтому большой интерес представляет введение в циклогептатриен заданного набора заместителей с целью усилить его синтетический потенциал, расширить круг возможных продуктов и изучить взаимосвязь структура–свойства.

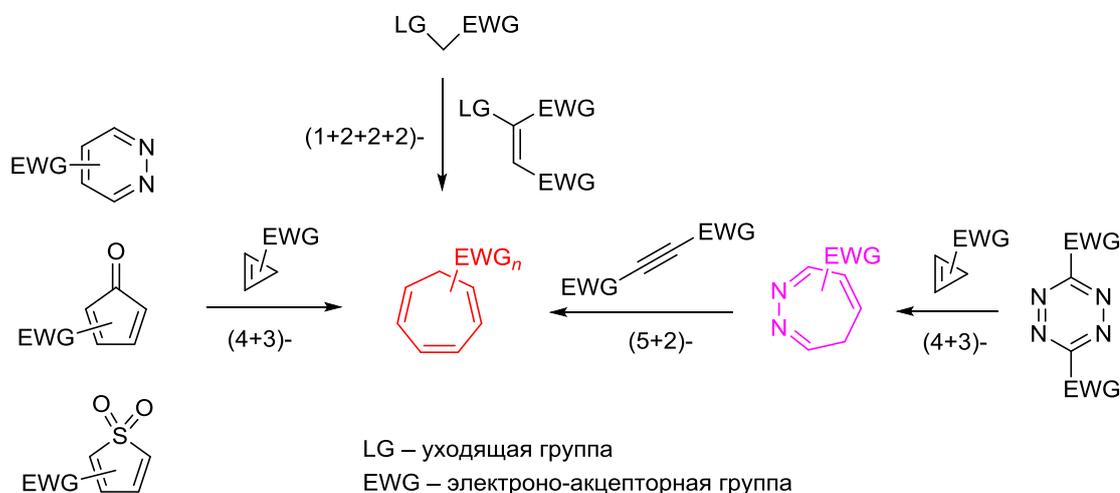
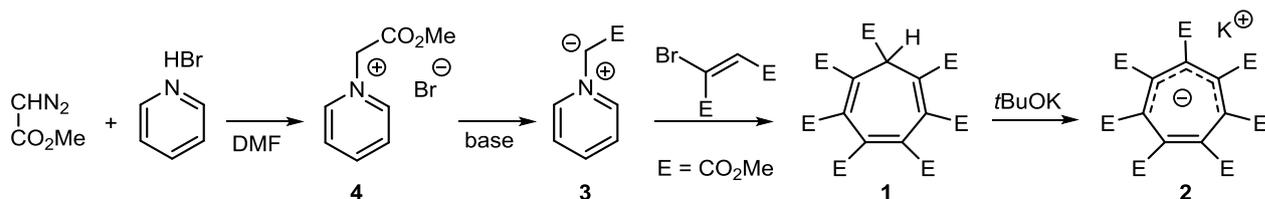


Схема 1

Для реализации этой задачи и после изучения литературы были выбраны несколько подходов. Во-первых, 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 диазаноркарadiens с ацетиленами – формальное (5+2)-циклоприсоединение (схема 1).

### ***Каскадная реакция (2+2+2+1)-присоединения как метод синтеза циклогепта-триенов***

В рамках данного исследования было выдвинуто предположение, что одним из ключевых интермедиатов в реакции образования ГМЦГ **1** из метилдизаоацетата и диброммалеата в пиридине является илид пиридиния **3**. Из этого следовало, что в качестве исходного соединения для синтеза ГМЦГ можно использовать пиридиниевую соль **4**, что проще и безопаснее. Данное предположение оказалось верным, и из пиридиниевой соли **4** в сходных условиях действительно образуется ГМЦГ (схема 2).



**Схема 2**

Серия оптимизационных экспериментов показала, что наилучшее соотношение реагентов близко к стехиометрическому, а в качестве растворителя лучшим является ДМФА, при этом удалось поднять выход ГМЦГ до 51% против прежних 38%.

Повышение выхода, доведение соотношения реагентов до близкого к стехиометрическому и уменьшение объёма растворителя привело и к тому, что образующийся ГМЦГ выпадал при водной обработке в виде порошкообразного осадка, что кардинально упростило его выделение и обеспечило легкое масштабирование процесса.

Исследования показали, что пиридин в данном процессе выступает не только в качестве основания, но и как органокатализатор. Кроме того, с помощью спектроскопии ЯМР удалось зафиксировать ключевой интермедиат данного процесса – винилпиридиниевую соль **5**. На основании этого нами был предложен уточнённый механизм образования ГМЦГ. На первой стадии пиридин и броммалеат дают винилпиридиниевую соль **5**, которая взаимодействует с илидом **3**, генерируемым из пиридиниевой соли **4**, с образованием михаэлевского аддукта **6**.

Последний отщепляет гидробромид пиридиния, давая аллилпиридиниевый ирид **7**, взаимодействие которого последовательно с двумя эквивалентами винилпиридиниевой соли **5** приводит к образованию интермедиата **8**, легко подвергающегося  $8\pi$ -электроциклизации, давая после отщепления пиридина целевой ГМЦГ (схема 3).

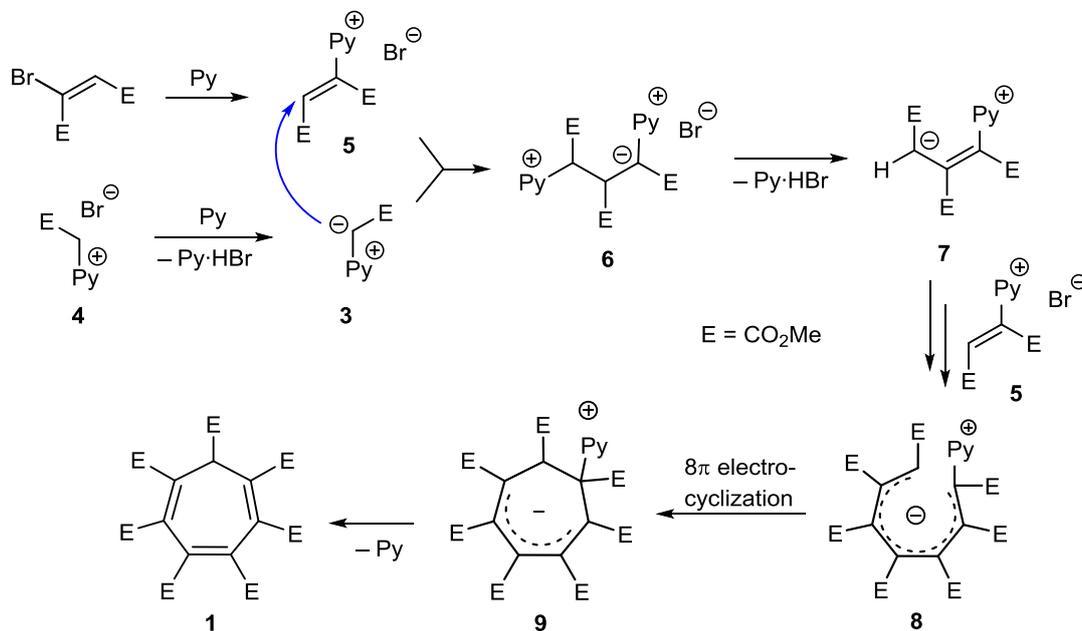


Схема 3

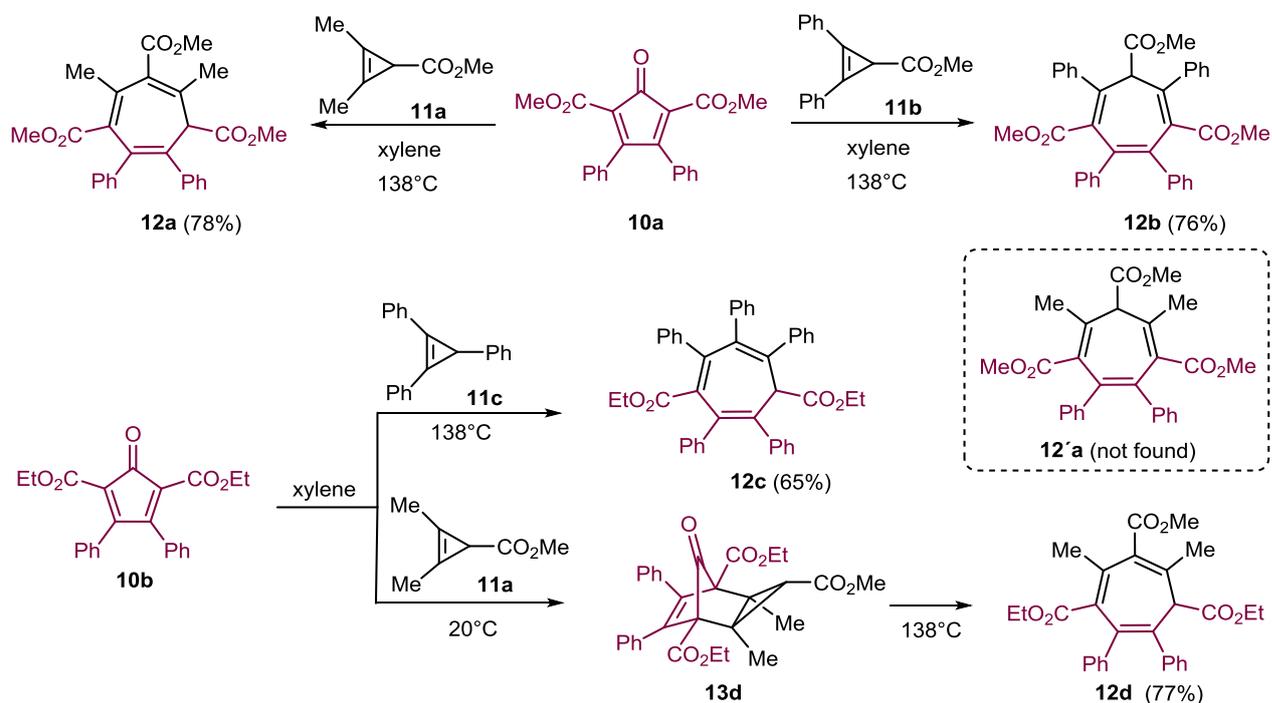
К сожалению, варьирование электроноакцепторных заместителей в реагентах, как и в случае метилдизоацетата, приводит к резкому снижению выходов соответствующих циклогептатриенов, вплоть до невозможности обнаружения их в реакционных смесях. Таким образом, формирование ГМЦГ в ходе данного процесса до сих пор остается уникальным.

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

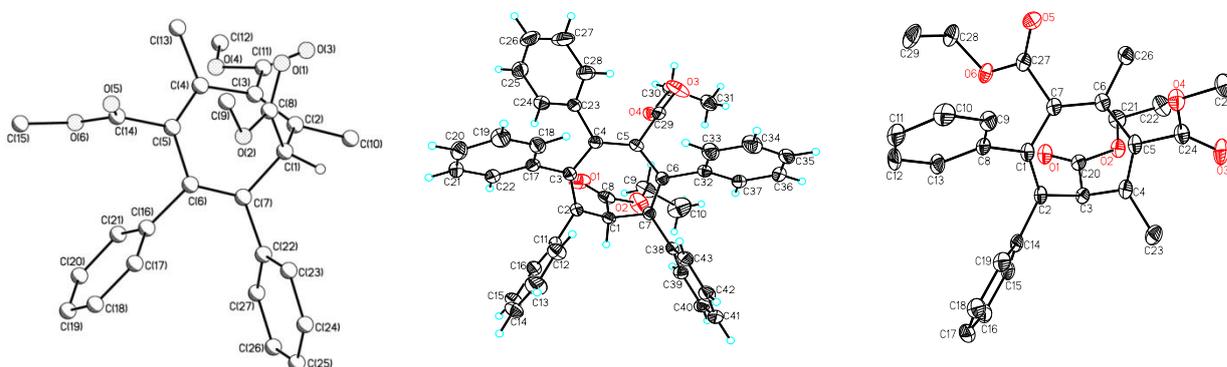
Реакция циклопентадиенонов с циклопропенами является известным и довольно надёжным методом синтеза циклогептатриенов, однако не было примеров синтеза с её помощью циклогептатриенов с большим числом акцепторных заместителей в цикле, что явилось нашим следующим подходом. В результате реакции стабильных циклопентадиенонов **10a,b** с циклопропенами **11a–c** были получены циклогептатриены **12a–d**, содержащие до трёх электроноакцепторных групп в цикле (схема 4).

В целом реакции протекали с хорошими выходами (до 78%). При этом было установлено, что при взаимодействии циклопропена **11a** с циклопентадиенонами **10a,b** образование первоначального аддукта происходит достаточно быстро уже при комнатной температуре, тогда как для полного отщепления CO требуется 16-

часовое кипячение в ксилоле, причем в этом случае вместо структур с ожидаемым расположением двойных связей в цикле (типа **12'a**) образуются изомерные циклогептатриены **12a,d** (схема 4).



С помощью ЯМР спектроскопии был зафиксирован и первичный аддукт **13d**. Вероятно, при отщеплении CO всё-таки образуются ожидаемые симметричные циклогептатриены, которые в условиях реакции перегруппировываются путем [1,5]-гидридного сдвига в выделяемые изомеры **12a** или **12d**, являющиеся термодинамически более стабильными. Структуры соединений **12a,c,d** были однозначно установлены с помощью РСА (рис. 1).



**Рис. 1.** Структуры соединений **12a**, **12c** и **12d** согласно данным РСА.

## Винилзамещенные диазосоединения в качестве предшественников циклогепта-триенов

Нами обнаружено, что винилдиазоацетат **14a** при кипячении в ксилоле также может реагировать с циклопентадиеноном **10a**, давая циклогептатриен **12e** (схема 5).

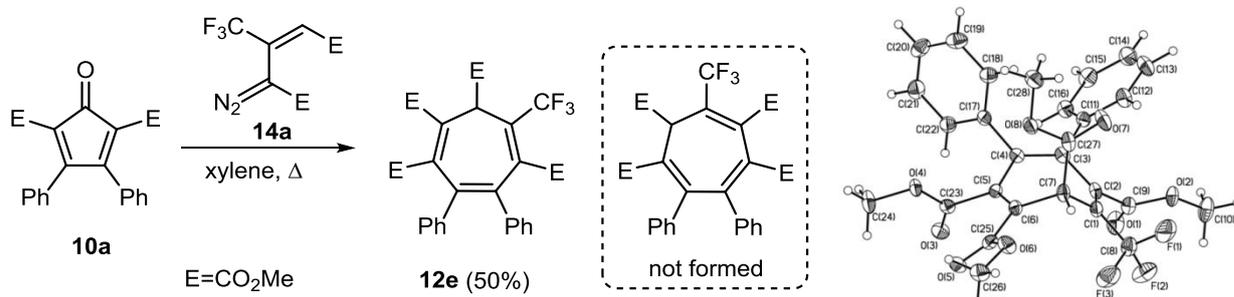


Схема 5

Лучшим растворителем для данной реакции оказался диоксан; реакция в нем идёт быстрее (4 ч против 8 ч в ксилоле) и с большим выходом, причем оказалось возможным использование различных винилдиазоацетатов (схема 6).

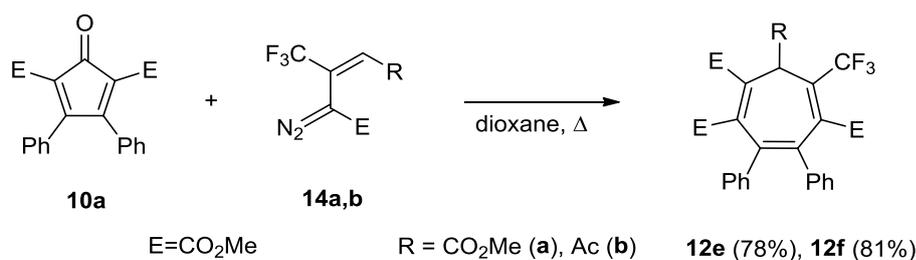


Схема 6

В случае (циановинил)диазоэфира **14c** помимо ожидаемого циклогептатриена **12g** был выделен *экзо*-трицикло[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]октен-8-он *экзо*-**15c** (схема 7). Образование этого соединения наводит на мысль, что все рассматриваемые реакции протекают через промежуточное образование трицикло[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]октен-8-онов, которые в случае диазоэфира **14c** образуются в виде смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров, а далее *эндо*-изомер **15c** подвергается декарбонилированию в условиях реакции, тогда как *экзо*-изомер оказывается более стабильным и остаётся в неизменном виде.

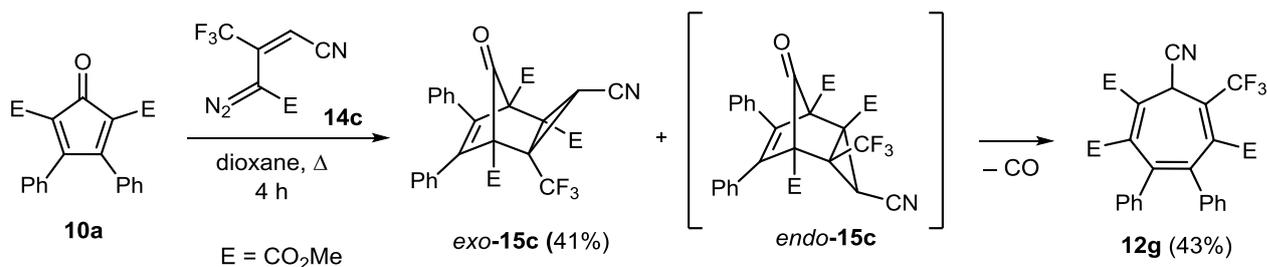
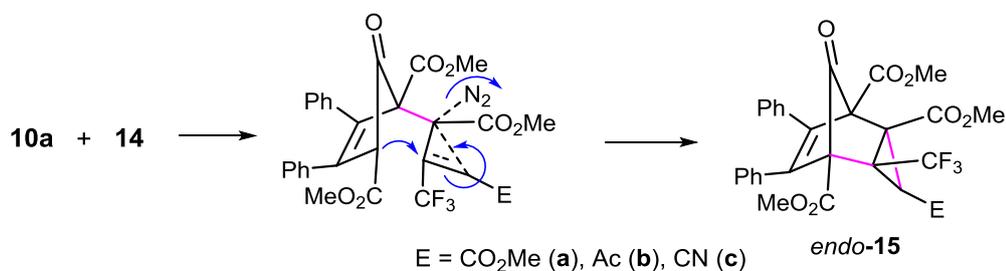


Схема 7

Структуры соединений **12g** и *exo*-**15a** были также однозначно установлены на основании данных РСА.

Что касается механизма данного процесса, то окончательной ясности здесь нет. В настоящее время мы придерживаемся мнения, что циклопентадиенон **10a** реагирует непосредственно с диазосоединением **14**, причём не исключено, что данный процесс протекает синхронно (схема 8).



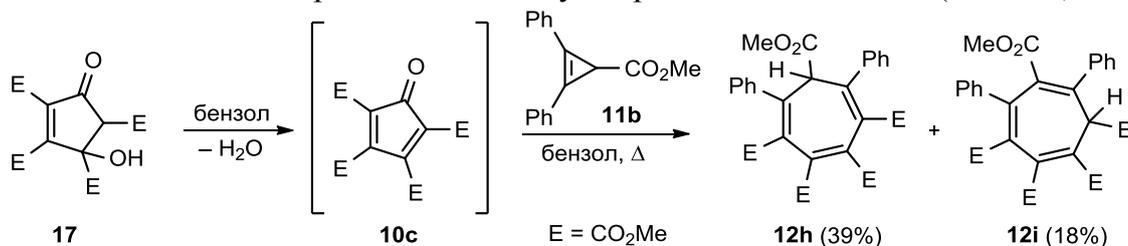
**Схема 8**

Следует отметить, что данная реакция является новым подходом к циклогептатриенам и позволяет получать циклогептатриены, содержащие до пяти электроноакцепторных групп, что представляется важным для синтеза подобных структур.

### *Перехват циклопентадиенонов, генерируемых in situ*

Другим очевидным способом повышения числа электроноакцепторных групп в циклогептатриенах является повышение их количества в циклопентадиенонах.

Однако, циклопентадиеноны, за редким исключением, являются нестабильными соединениями, склонными к димеризации. Обойти это ограничение позволяет генерирование и перехват циклопентадиенонов в момент их образования. До нашей работы не было примеров такого перехвата циклопентадиенонов циклопропенами. Тем не менее, процесс такой возможен, и лучшим результатом было генерирование циклопентадиенона **10c** из кетоспирта **17** в бензоле, причём для подавления процесса димеризации кетоспирт добавлялся порциями. В результате удалось получить смесь циклогептатриенов **12h,i** с суммарным выходом 57% (схема 9).



**Схема 9**

## Реакционная способность циклогептатриенов

Реакционная способность полученных циклогептатриенов, существенно отличается от таковой для ГМЦГ. Так, циклогептатриен **12e**, несмотря на наличие пяти акцепторных заместителей в цикле, в отличие от ГМЦГ не вступает в реакцию с бензиламином даже при длительном кипячении в ксилоле.

Нагревание цианосодержащего циклогептатриена **12g** в дихлорбензоле при 180°C в течение 6 ч приводит к образованию смеси циклогептатриенов за счёт [1,5]-гидридных сдвигов. Также предпринимались попытки изучения реакционной способности циклогептатриенидных анионов. Так, показано, что циклогептатриены **12e–g** достаточно легко депротонируются третбутилатом калия, образуя тёмно-малиновые растворы соответствующих енолятов. Однако, они оказались малостабильными и поэтому вовлечь их в реакции, характерные для ГМЦГ-К, нам не удалось. Более устойчивый анион образуется при депротонировании циклогептатриенов **12h,i**. При этом депротонирование данных циклогептатриенов приводит к одному и тому же еноляту **17**, который был зафиксирован спектрами ЯМР и способен существовать в растворе в течение нескольких часов (схема 10).

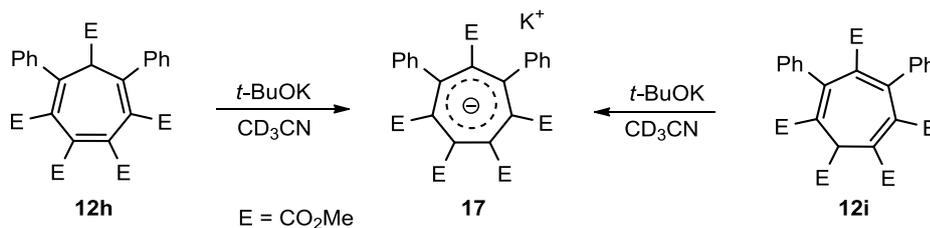


Схема 10

Данный анион имеет симметрию, сходную с симметрией циклогептатриена **12h**. Однако, несмотря на большую устойчивость, данный анион также не удалось вовлечь в реакции, характерные для ГМЦГ-К. Таким образом, даже наличие в семичленном цикле пяти акцепторных групп оказалось недостаточным для появления реакционной способности, свойственной ГМЦГ и ГМЦГ-К. Правда, не исключено, что отрицательную роль в этом могут играть фенильные заместители.

## СН-кислотность циклогептатриенов

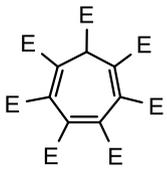
Ранее была определена кислотность ГМЦГ методом прямого титрования ГМЦГ-К бензойной кислотой в ДМСО. Величина рK<sub>a</sub> составила 7,7, что находится между величинами для *n*-хлор- и *n*-нитробензойной кислот. Однако в виду быстрой деградации анионов циклогептатриенов **12e–i** для них данный метод оказался неприемлемым. Поэтому для измерения рK<sub>a</sub> полученных циклогептатриенов нами был применен метод предложенный Р. Бреслоу\*, основанный на исследовании кинетики дейтерообмена. Например, с помощью данного метода была оценена

величина  $pK_a$  для 2,3-дифенил-1-(фенилкарбонил)циклопропена, анион которого зафиксировать не удалось.

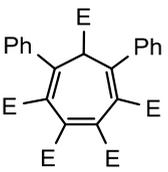
Метод опирается на уравнение Бренстеда, из которого следует, что для структурно сходных соединений величина  $pK_a$  линейно связана с логарифмом скорости дейтерообмена, иными словами, данное уравнение связывает кинетическую и термодинамическую величины:  $\log k = a \log K_a + C$ .

Таким образом, нами была проведена серия экспериментов по дейтерообмену, где в качестве источника дейтерия использовали тяжелую воду в 50-кратном 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 и на основании полученных данных были определены константы скорости дейтерообмена.

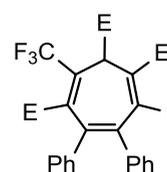
триен	$pK_a$	$k$
<b>1</b>	7.7	$4.16 \cdot 10^{-2}$
<b>12h</b>	11.9	$1.74 \cdot 10^{-5}$
<b>12e</b>	11.4	$4.13 \cdot 10^{-5}$
<b>12f</b>	11.4	$4.25 \cdot 10^{-5}$



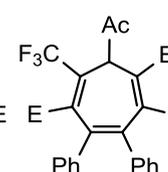
**1**



**12h**



**12e**



**12f**

**Рис. 2.** Рассчитанные величины  $pK_a$  для некоторых циклогептатриенов.

Подставив найденные значения констант скорости в уравнение Бренстеда и решив полученную систему уравнений, мы определили значения  $pK_a$  для исследуемых соединений (рис. 2). К несчастью, величины  $pK_a$  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  $pK_a$  ГМЦГ. Тем не менее, полученные данные хорошо согласуются с приведенными выше наблюдениями для данных циклогептатриенов. Таким образом, мы показали, что замена уже двух сложноэфирных групп в ГМЦГ ведет к значительному снижению СН-кислотности, а взаимное расположение фенилов не оказывает существенного влияния на величину  $pK_a$ . Тем не менее, исследованные циклогептатриены оказались достаточно сильными СН-кислотами,  $pK_a$  которых находится в интервале от 11 до 12, то есть они являются более кислыми, чем, например, малоновый эфир, имеющий  $pK_a$  15.7.

## Синтез и свойства электронодефицитных диазаноркарбадиенов и диазепинов

Данная часть исследования появилась из предположения, что 1,2-диазепины и 3,4-диазаноркарбадиены могут являться удобными предшественниками электронодефицитных циклогептатриенов. Кроме того, 1,2-диазепины сами являются гетероаналогами электронодефицитных циклогептатриенов, а химия 1,2-диазепинов и диазаноркарбадиенов с несколькими акцепторными заместителями изучена весьма слабо. Мы показали, что циклопропенкарбоксилаты довольно легко вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с тетразином **19**, причём структура образующихся продуктов сильно зависит от природы заместителей в циклопропенах. Так, в случае метилциклопропенкарбоксилатов **10a,c**, содержащих протон в  $\alpha$ -положении, зафиксировать промежуточно образующиеся диазаноркарбадиены **20a,c** не удаётся даже при  $-30^\circ\text{C}$ . Но, что интересно, одна из двойных связей семичленного цикла трансформируется в *экзо*-метиленовый фрагмент, давая метилиден-1,2-диаза-циклогептадиены **21a,c** (схема 11). Структура соединения **21a** установлена на основании данных РСА.

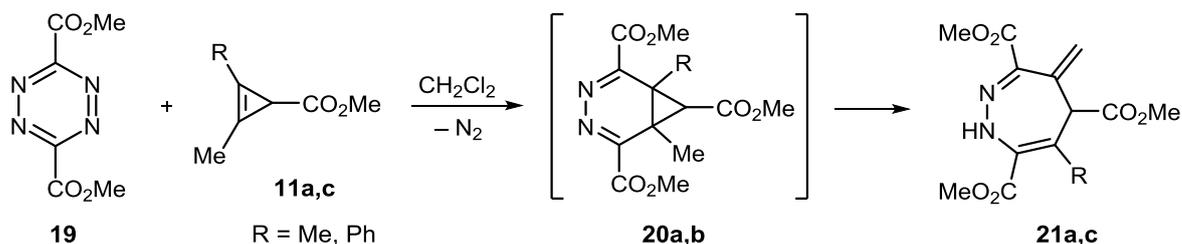


Схема 11

В случае пространственно затруднённого циклопропена **11d** реакция требует повышенной температуры, но в результате все равно образуется бутилиден-1,2-диаза-циклогептадиен **21d** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (схема 12).

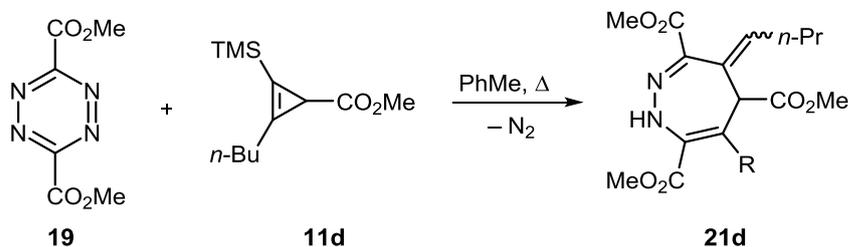


Схема 12

Если же при двойной связи циклопропенкарбоксилата содержится протон, то даже при наличии алкильного заместителя образования алкилидендиаза-циклогептадиенов не наблюдается. Так, например, взаимодействие циклопропена **11e** с тетразином **19** останавливается на образовании диазаноркарбадиена **20e**, который

чрезвычайно легко присоединяет воду, давая гидроксильное производное **22**, в котором согласно данным РСА сложноэфирная группа при С(7) имеет *анти*-конфигурацию (схема 13).

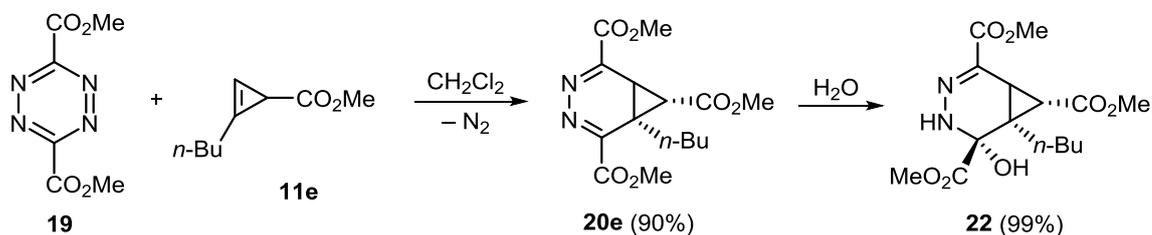


Схема 13

При попытке провести аналогичную реакцию с метил-2-фенилциклопропен-карбоксилатом **11f** возникли неожиданные трудности из-за того, что в момент образования он сам тримеризуется по еновому механизму с образованием соединения **23**, структура которого была подтверждена данными РСА (схема 14).

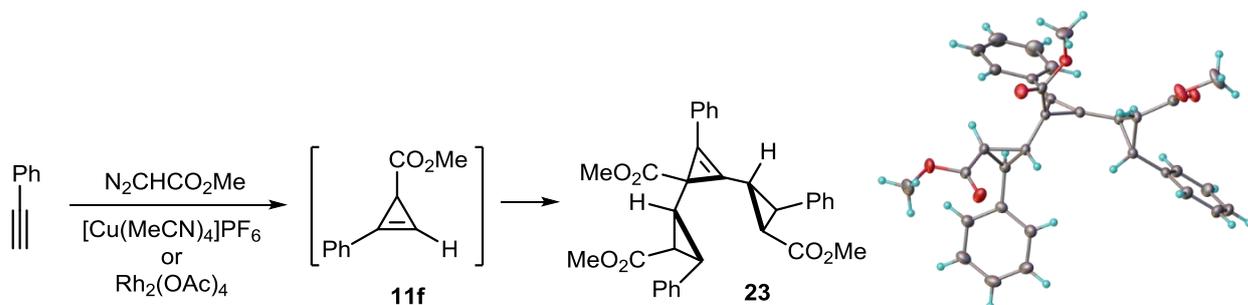


Схема 14

Интересно отметить, что фенил-замещенные циклопропены **11b,g** достаточно легко реагируют с тетразином **19**, приводя к образованию соответствующих диазаноркарadiens **20b,g** (схема 15).

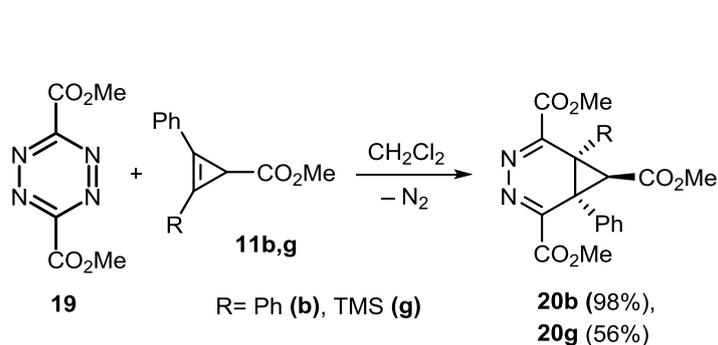
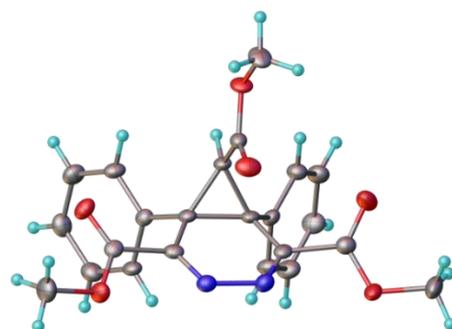


Схема 15

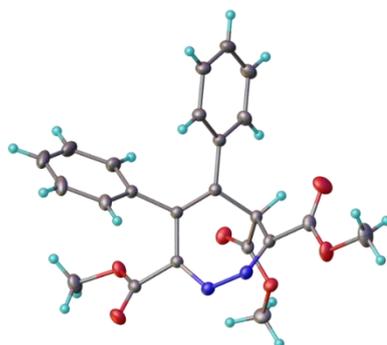
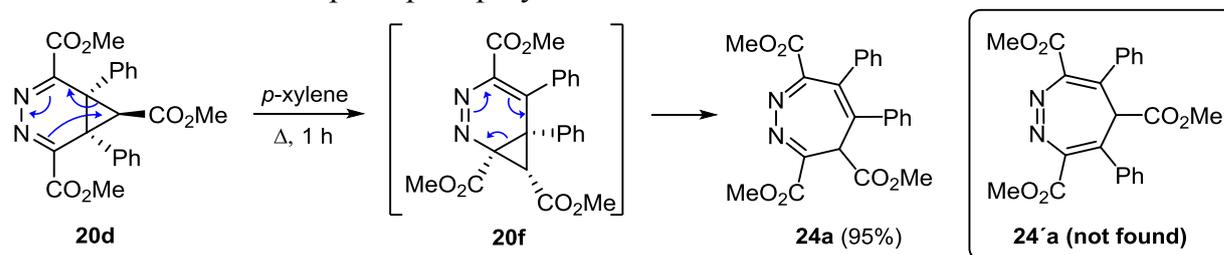
Рис. 3. Структура соединения **20b**.

При этом в отличие от диазаноркарadiens **20e**, имеющего *анти*-конфигурацию заместителя при С(7), что следует из конфигурации соединения **22**, диазаноркарadiens **20b,g** имеют *син*-конфигурацию, что видно из данных РСА для

соединения **20b** (рис. 3) и наблюдаемого эффекта Оверхаузера (NOESY) для соединения **20g**.

При кипячении в ксилоле соединение **20b** с высоким выходом изомеризуется в замещенный 1,2-дiazепин. Однако вместо ожидаемого diaзепина **24'a** получился изомерный ему diaзепин **24a**, указывающий на то, что раскрытию циклопропанового кольца предшествовала так называемая «шагающая перегруппировка» (схема 16). Структура diaзепина **24a** была установлена с помощью РСА (рис. 4).

Попытка термической изомеризации TMS-производного **20g** оказалась менее удачной; в этом случае реакция протекала неселективно, что не позволило однозначно оценить характер образующихся соединений.



**Рис. 4.** Структура соединения **24a**.

Таким образом, мы показали, что взаимодействие тетразина **19** с циклопропен-карбоксилатами представляет собой сложный и часто многостадийный процесс, который в виду обратимости и равновесия многих стадий зачастую подчиняется не кинетическому, а термодинамическому контролю.

### Реакционная способность диазаноркарádiенов и diaзепинов

Изучение реакционной способности полученных 3,4-диазаноркарádiенов и 1,2-diazепинов в надежде на их дediaзотирование показало, что они не способны быть предшественниками электронодефицитных циклогептатриенов. Так, например, наиболее перспективный диазаноркарádiен **20b** при повышенной температуре не прореагировал ни с диметилацетилендикарбоксилатом, ни с алкил ацетиленами, ни с этилвиниловым эфиром в качестве аналога ацетилена. Тоже самое касается и

диазепина **24a**. Более высокие температуры приводят к осмолению реакционной смеси.

Таким образом, замещенные 3,4-дiazаноркарadiены и соответствующие 1,2-диазепины являются малоактивными диенами в реакции Дильса-Альдера. С другой стороны diaзаноркарadiены **20b,e,g** достаточно легко подвергаются нуклеофильной атаке. Так, как уже отмечалось выше, diaзаноркарadiен **20e** с лёгкостью присоединяет воду. Аналогично, diaзаноркарadiены **20b,g** присоединяют метанол при стоянии в метанольном растворе, причём, если в случае diaзаноркарadiена **20b** образование соединения **25b** идёт достаточно быстро и с количественным выходом, то в случае более затруднённого соединения **20g** процесс не завершается и спустя три недели (схема 17). С другой стороны, присоединить метанол к diaзаноркарadiену **20e** вообще не удалось, так как он реагировал со следами воды в метаноле быстрее, чем с самим метанолом и количественно давал 3,4-дiazаноркарен **22**.

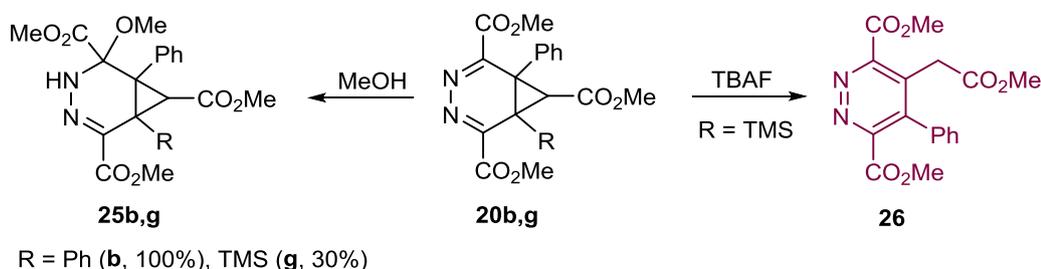


Схема 17

При попытке снять триметилсилильный заместитель в **20g** вместо расширения цикла происходило раскрытие циклопропанового кольца с образованием тетразамещенного пиридазина **26** (схема 17), структура которого была подтверждена с помощью ЯМР спектроскопии (эксперимент NOESY), что позволило отличить пиридазин **26** от изомерного ему diaзепина.

Иной процесс происходит при обработке diaзаноркарadiена **20b** под действием основания (DABCO). В этом случае раскрытие циклопропанового кольца в **20b** происходит с разрывом связи C(1)–C(6) с образованием diaзепинового аниона **27**, который в результате 6л-электроциклизации трансформируется в бициклический анион, превращающийся в 2,3-дiazабикло[3.2.0]гепта-3,6-диен **28** (схема 18).

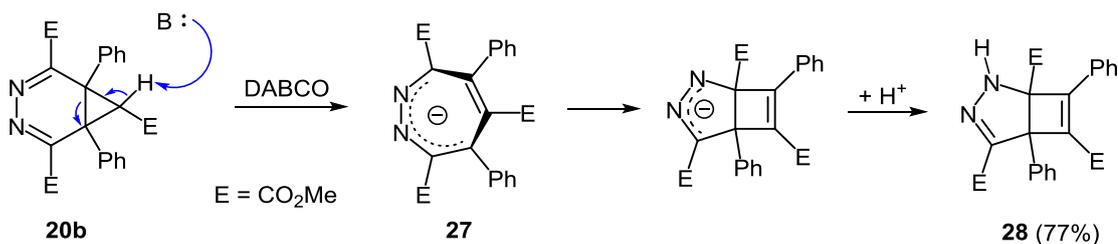
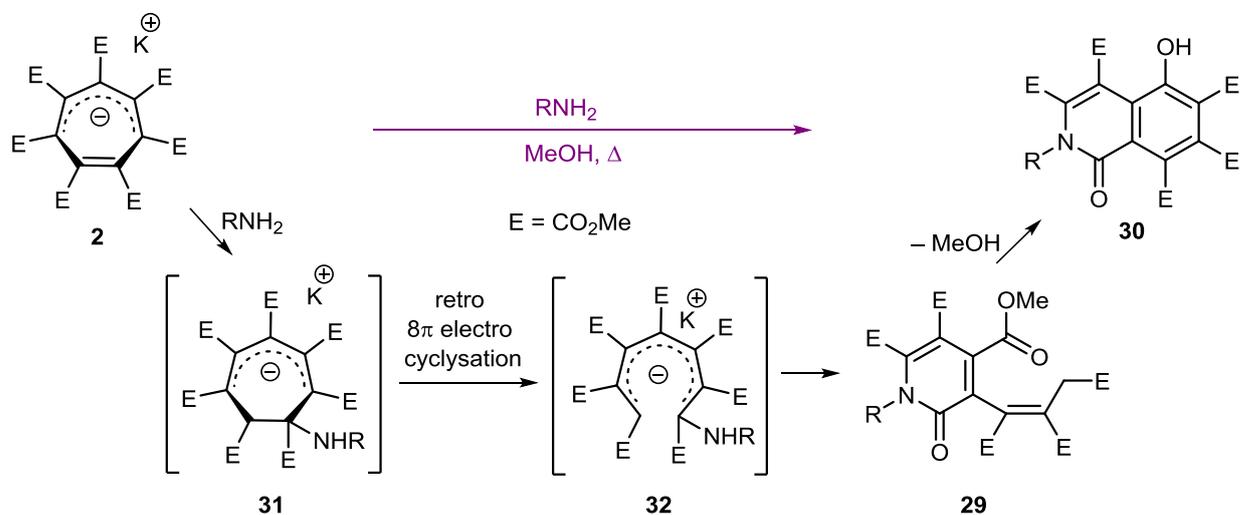


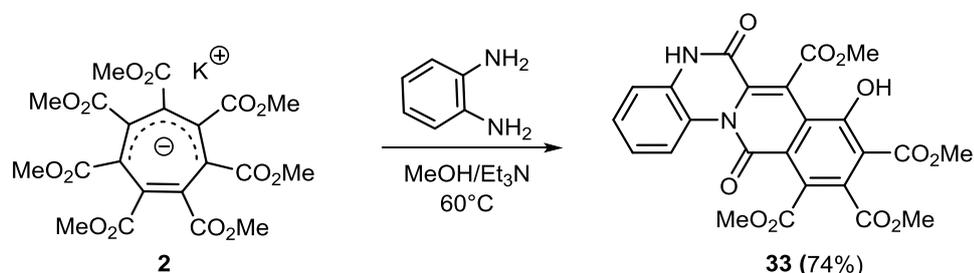
Схема 18



подвергается ретро  $8\pi$ -электроциклизации, являющейся ключевой стадией данного процесса, а образующийся анион **32** далее подвергается двум последовательным циклизациям, приводящим сначала к винилпиридинону **29**, а затем к изохинолинону **30** (схема 21).

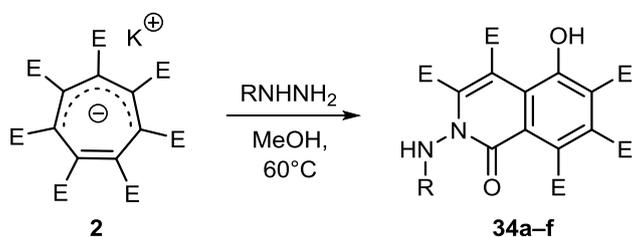


Взаимодействие ГМЦГ-К с 1,2-фенилендиамином в присутствии триэтиламина протекает аналогично реакциям с этаноламином и этилендиамином и сопровождается дополнительной циклизацией по сложноэфирной группе, что с хорошим выходом приводит к тетрациклическому соединению **33** (схема 22).



Найдя оптимальные условия получения 5-гидроксиизохинолин-1-онов, мы исследовали взаимодействие ГМЦГ-К (**2**) с аналогами аминов, а именно с алкил- и арилгидразинами. Однако выделить и идентифицировать какие-либо продукты их взаимодействия с ГМЦГ-К нам не удалось. Во всех случаях в реакционной смеси спектрально можно было наблюдать лишь циклогептатриен **1**. По-видимому, неудача с осуществлением прямого взаимодействия указанных субстратов была обусловлена относительно низкой стабильностью алкил- и арилгидразинов в условиях реакции (MeOH, 60°C), а также неселективностью процесса. Чтобы избежать этого мы взяли гидразиды карбоновых кислот, как существенно более стойкие аналоги гидразина, и нуклеофильность амидного азота в которых

существенно ниже, чем в алкилгидразинах, что позволяло повысить селективность. Данный подход оказался весьма эффективным, и использование различных ацилгидразинов в реакции с ГМЦГ-К позволило получить ряд *N*-ацильных-*N*-аминоизохинолинонов **34** с выходами от средних до высоких (схема 23). Структура соединения **34a** в виде калиевой соли была подтверждена методом РСА (рис. 5).



E = CO<sub>2</sub>Me; R = Ac (**a**, 80%), Boc (**b**, 40%),  
HOCH<sub>2</sub>CO (**c**, 74%), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**d**, 75%),  
4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (**e**, 43%), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO (**f**, 65%)

Схема 23

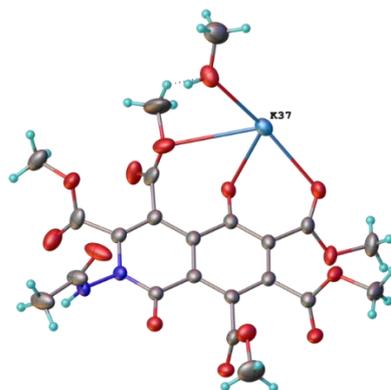


Рис. 5. Структура соединения **34a**.

Из данных РСА видно, что амидный фрагмент в монокристалле практически перпендикулярен плоскости молекулы. Следует отметить, что все синтезированные производные 5-гидроксиизохинолин-1-она являются новыми соединениями, и альтернативные синтетические подходы к ним далеко не очевидны.

### Реакционная способность *N*-аминоизохинолинонов

Далее нами была изучена реакционная способность *N*-аминоизохинолинонов и показано, что ацильный заместитель у атома азота может быть достаточно легко снят кислотным метанолизом, причём ацетильное производное **34a** подвергается кислотному метанолизу не хуже, чем *Boc*-производное **34b**, что делает ацетильное производное наиболее удобным предшественником незамещённого *N*-аминоизохинолинона **35** (схема 24).

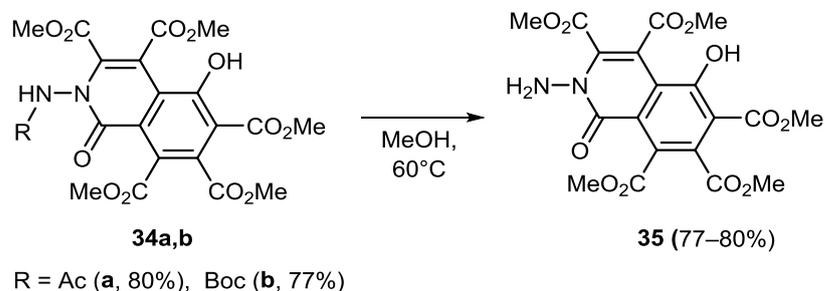


Схема 24

*N*-Аминоизохинолинон **35** оказался удобным предшественником и других производных 5-гидроксиизохинолинонов. Так, взаимодействие незамещённого амина **35** с ароматическими альдегидами в среде уксусной кислоты с высокими

выходами приводит к образованию соответствующих иминов **36** (схема 25). Среди исследованных альдегидов наименьший выход имиона (**36e**, 56%) наблюдался в случае салицилового альдегида.

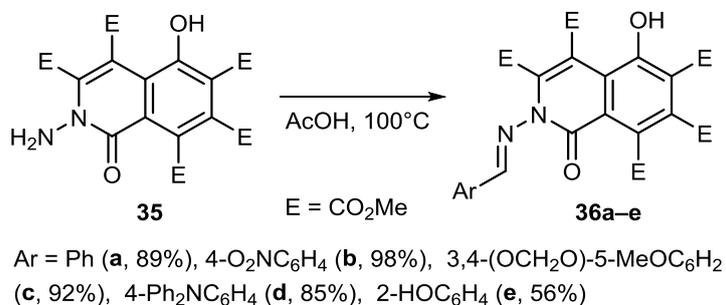
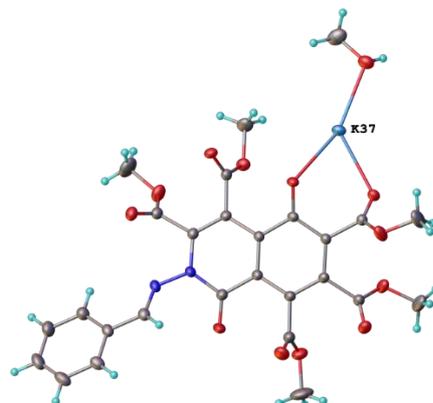


Схема 25

Рис. 6. Структура соединения **36a**.

Структура одного из иминов, а именно соединения **36a**, была подтверждена данными РСА (рис. 6), из которых следует, что иминный фрагмент находится под небольшим углом к плоскости бициклического остова.

Взаимодействие амина **35** с 2,5-гександионом или 2,5-диметокситетрагидрофураном (скрытая форма янтарного альдегида) также протекает достаточно эффективно и приводит к пиррольным производным **37a,b** (схема 26). Структура соединения **37b** в виде калиевой соли была подтверждена с помощью РСА.

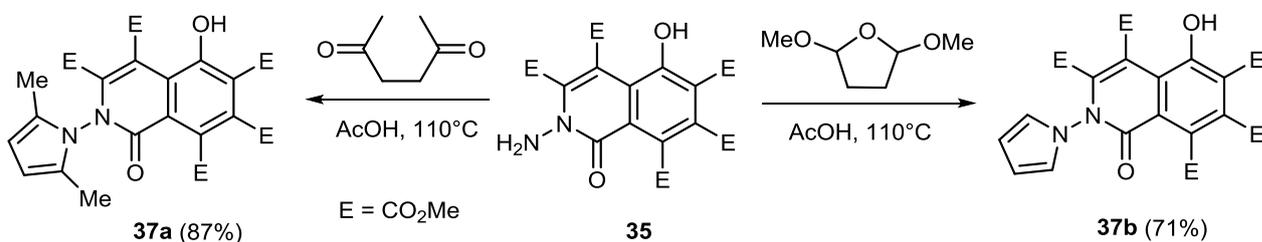


Схема 26

При обработке незамещенного амина **35** одним эквивалентом бензоилхлорида в присутствии пиридина происходит исключительно *O*-бензоилирование, приводящее к продукту **38** с выходом 86% (схема 27).

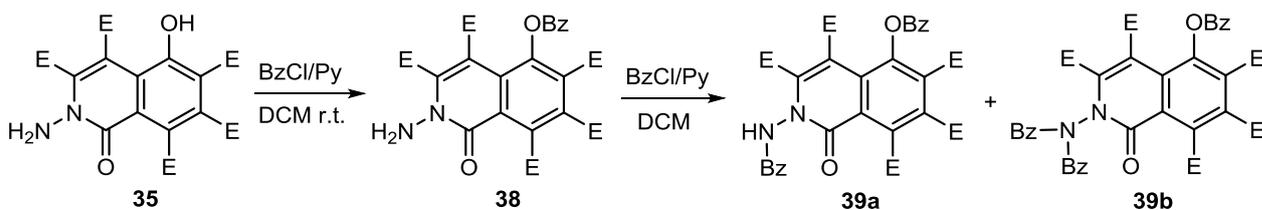


Схема 27



даже в соединении **37b** пиррольное кольцо практически перпендикулярно плоскости изохинолинонового фрагмента. Правда, здесь можно было бы сослаться на неоднозначность конфигурации в монокристалле и в растворе, но в основании Шиффа **36a** фенилиминовый фрагмент даже в монокристалле находится почти в плоскости с гетероциклом (рис. 6), однако квантовый выход флуоресценции для **36a** также существенно снижен. На положение длинноволнового максимума поглощения заместители существенного влияния не оказывают, лишь в соединении **30d**, аннелированном производном **33** и соединениях Шиффа **36b–e** максимум поглощения немного смещён в длинноволновую область (табл. 1). Заместители заметного влияния не оказывают и на положение максимумов люминисценции.

**Таблица 1.** Оптические свойства 5-гидроксиизохинолин-1-онов

Шифр	Квантовый выход флуоресценции (%)	Длинноволновый максимум абсорбции (нм)	Коэффициент экстинкции	Максимум люминисценции (нм)	Стоксов сдвиг (нм)	Стоксов сдвиг (см <sup>-1</sup> )
<b>30b</b>	55	449	16700	564	115	4541
<b>30d</b>	61	436	16600	545	109	4587
<b>30e</b>	54	418	12200	546	128	5608
<b>30f</b>	49	412	13100	546	134	5957
<b>30g</b>	54	425	17600	546	121	5214
<b>30h</b>	49	413	13400	546	133	5898
<b>30j</b>	57	421	17700	543	122	5337
<b>30k</b>	54	418	17100	541	123	5439
<b>30l</b>	56	420	16400	543	123	5393
<b>30m</b>	66	424	19000	547	123	5303
<b>30n</b>	56	420	17600	542	122	5359
<b>30o</b>	54	417	21500	540	123	5462
<b>33</b>	32	459	21200	554	95	3736
<b>34a</b>	59	420	13580	543	123	5393
<b>34b</b>	58	415	13420	543	128	5680
<b>34c</b>	58	420	12220	544	124	5427
<b>34d</b>	61	420	12580	544	124	5427
<b>34e</b>	0	422	13800	–	–	–
<b>34f</b>	59	420	12660	543	123	5393
<b>35</b>	54	414	15100	556	142	6169
<b>36b</b>	0	448	8800	–	–	–
<b>36c</b>	7	435	11560	541	106	4504
<b>36d</b>	5	435	21760	534	99	4262
<b>36e</b>	10	433	17680	544	111	4712
<b>37a</b>	5	421	13640	542	121	5303
<b>37b</b>	58	421	13180	540	119	5234
<b>38</b>	0	321	12600	–	–	–

Практически все полученные соединения обладают достаточно большим Стоксовым сдвигом (более 100 нм), причем заместители на Стоксов сдвиг не оказывают выраженного влияния, за исключением того, что алкильные производные **30d-i** обладают в среднем несколько большими значениями, однако абсолютным лидером в серии является *N*-аминоизохинолинон **35** со Стоксовым сдвигом 142 nm.

## 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  $S_N$ -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 пиридиниевую 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 циклопентадиенов, 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 тетразиндикарбоксилата с циклопропенкарбоксилатами разработаны способы получения изомерных электронодефицитных 3,4-дiazаноркарадиенов и 1,2-diazепинов. 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 Стоксова сдвига, что открывает широкие возможности для их практического применения.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Platonov D. N. Synthesis of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-Heptasubstituted Cycloheptatrienes through Cycloaddition Reactions of Substituted Cyclopentadienones. / Platonov D. N., **Belyu A. Yu.**, Ananyev I. V., Tomilov Y. V. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 23. – P. 4105–4110.
2. Belyu A. Yu. A New Simple Procedure for the Synthesis of Heptamethyl Cyclohepta-1, 3, 5-triene-1,2,3,4,5,6,7-heptacarboxylate. / **Belyu A. Yu.**, Platonov D. N., Salikov R. F., Levina A. A., Tomilov Yu. V. // *Synlett.* – 2018. – V. 29. – P. 1157–1160.
3. Belyu A. Yu. Synthesis of Diazanorcaradienes and 1, 2-Diazepines via the Tandem [4+2]-Cycloaddition/Retro-[4 + 2]-Cycloaddition Reaction between Methoxycarbonylcyclopropenes and Dimethoxycarbonyltetrazine. / **Belyu A. Yu.**, Levina A. A., Platonov D. N., Salikov R. F., Medvedev M. G., Tomilov Yu. V. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 4133–4138.
4. Белый А. Ю. Синтез электронодефицитных гептазамещенных циклогептатриенов / **Белый А. Ю.**, Платонов Д. Н., Томилов Ю. В. // Сборник тезисов *IV Всероссийской конференции по органической химии*, Москва – 2015. – С. 113.
5. Белый А. Ю. Новый метод синтеза гепта(метоксикарбонил)циклогептатриена / **Белый А. Ю.**, Левина А. А., Платонов Д. Н. // Сборник тезисов *VII Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – 2017. – С. 58.
6. Белый А. Ю. Новый метод синтеза полизамещенных *N*-аминоизохинолонов / **Белый А. Ю.**, Соколова А. Д. // Сборник тезисов *IX молодежной конференции «Инновации в химии: достижения и перспективы 2018»*, Москва – 2018. – С. 523.
7. Левина А. А. Синтез электронодефицитных полизамещенных диазаноркарадиенов и диазепинов / **Левина А. А.**, Белый А. Ю. // Сборник тезисов *IX молодежной конференции «Инновации в химии: достижения и перспективы 2018»*, Москва – 2018. – С. 625.
8. Белый А. Ю. Электронодефицитные 5-гидрокси-1,2-дигидроизохинолин-2-оны – новый класс флуоресцентных соединений / **Белый А. Ю.**, Платонов Д. Н., Соколова А. Д., Томилов Ю. В. // Сборник тезисов *VIII молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 85-летию ИОХ РАН*, Москва – 2019. – С. 14.
9. Belyu A. Yu. Electron-deficient 5-hydroxy-1,2-dihydroisoquinolin-2-ones – a new class of fluorescent compounds / **Belyu A. Yu.**, Platonov D. N., Sokolova A. D., Tomilov Yu.V. // Book of abstracts of *International Conference CATALYSIS AND ORGANIC SYNTHESIS “ICCOS-2019”*, Moscow – 2019. – P. 90.
10. Salikov R. F. Electrocyclic reactions in the synthesis of functional materials / Salikov R. F., Trainov K. P., **Belyu A. Yu.**, Platonov D. N., Tomilov Yu. V. // Book of abstracts of *International Conference CATALYSIS AND ORGANIC SYNTHESIS “ICCOS-2019”*, Moscow – 2019. – P. 65.