

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 “ICCOS-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.

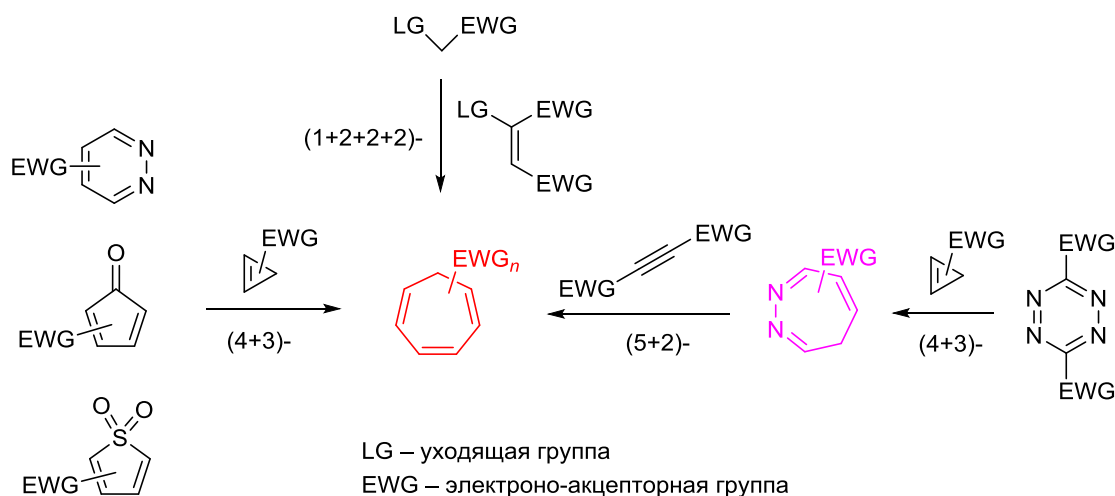
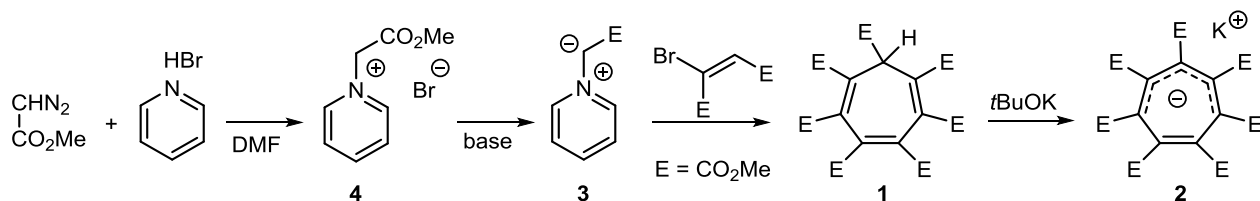


Схема 1

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).

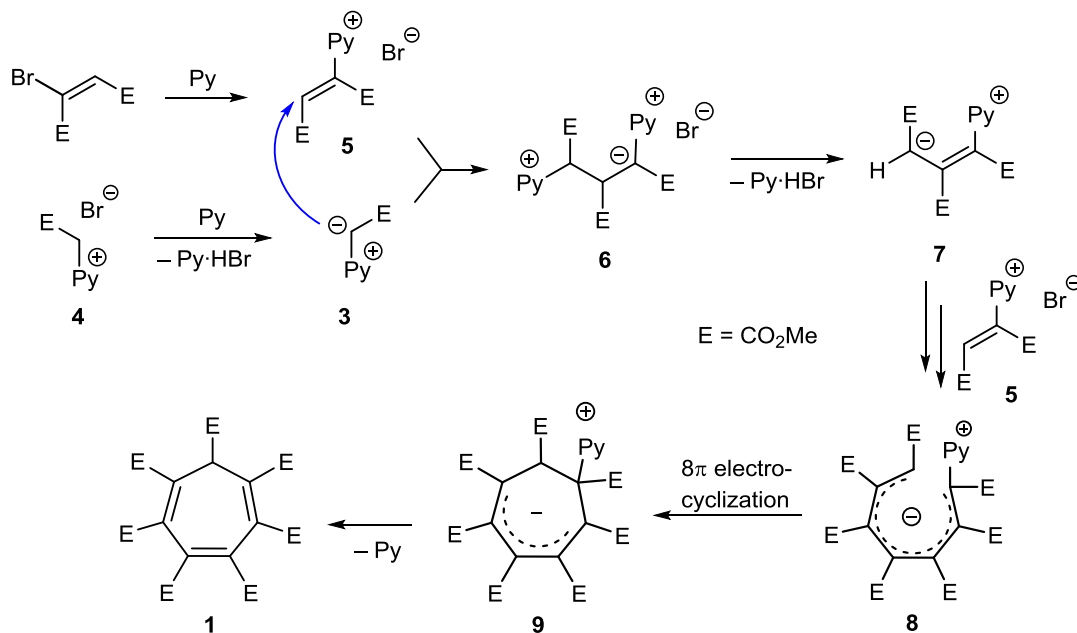


Схема 3

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.

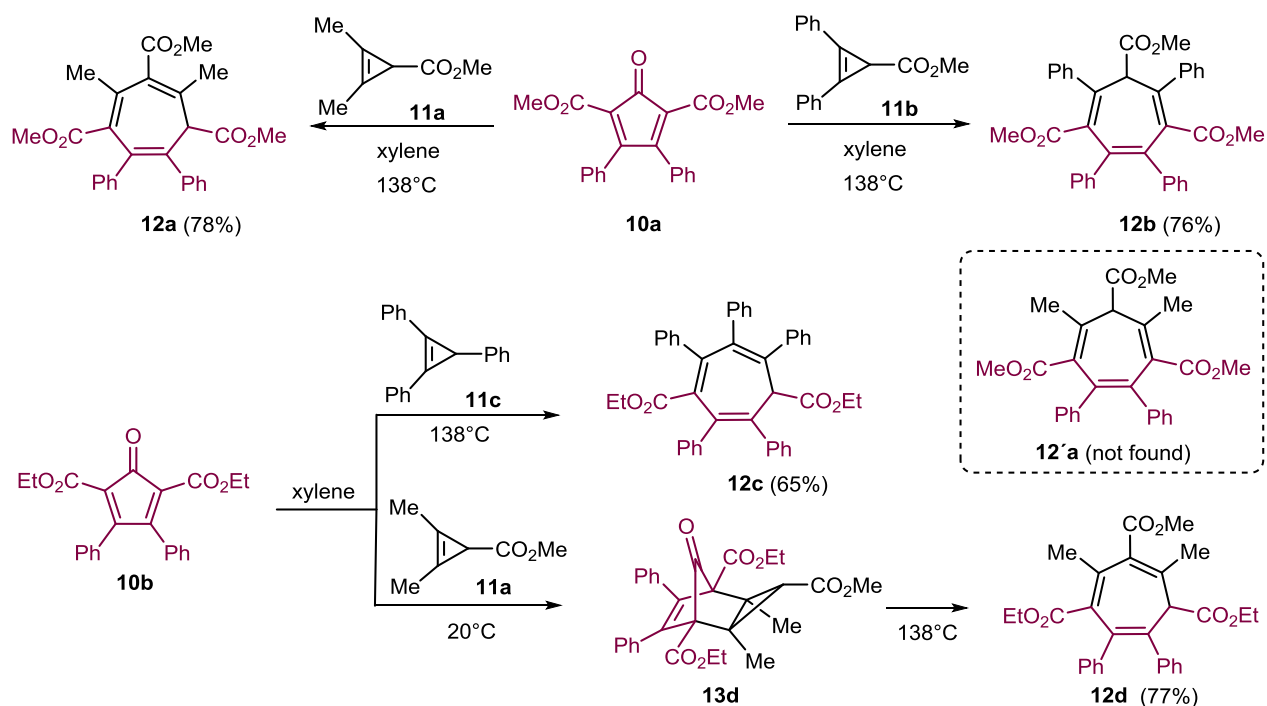
### *Реакции формального (4+3)-циклоприсоединения как метод синтеза циклогептатриенов*

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).

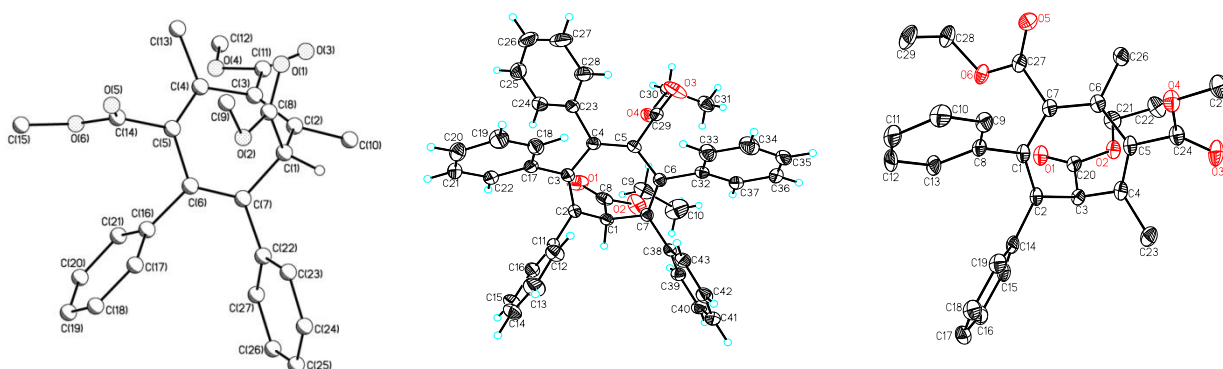
В целом реакции протекали с хорошими выходами (до 78%). При этом было установлено, что при взаимодействии циклопропена **11a** с циклопентадиенонами **10a,b** образование первоначального аддукта происходит достаточно быстро уже при комнатной температуре, тогда как для полного отщепления CO требуется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

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

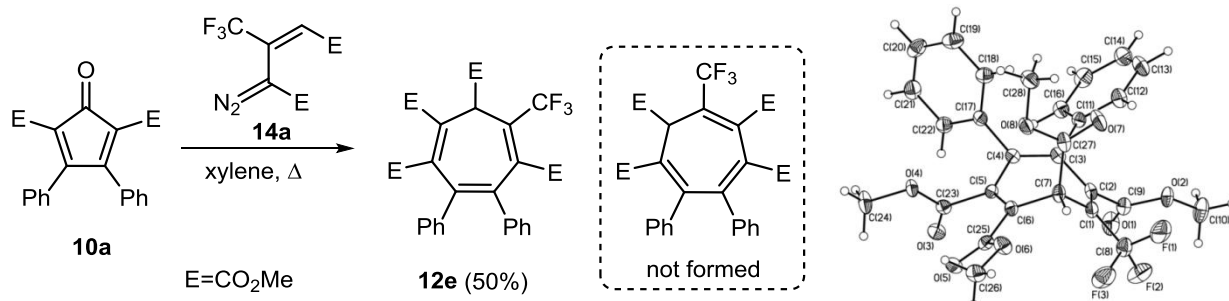


Схема 5

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).

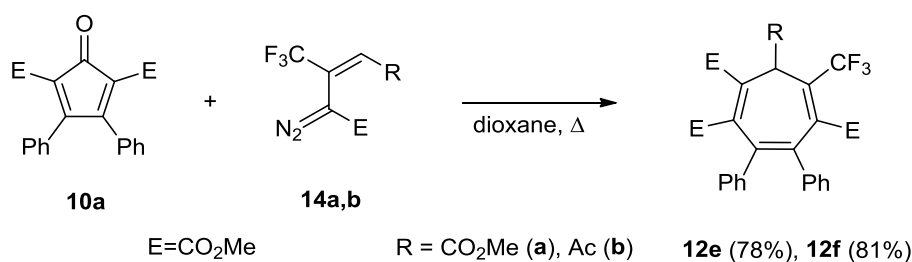


Схема 6

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.

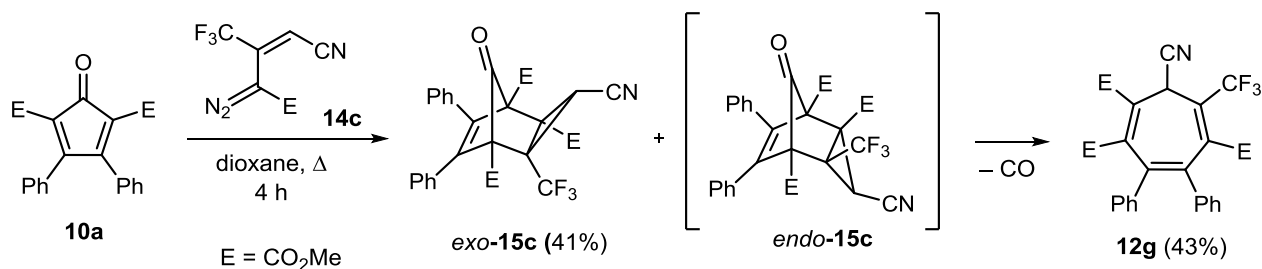


Схема 7

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).

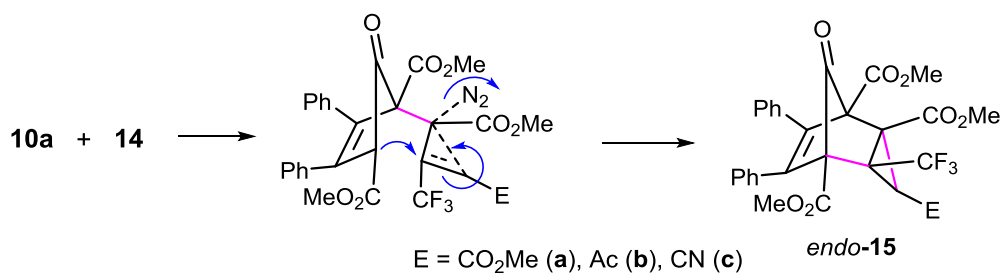


Схема 8

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).

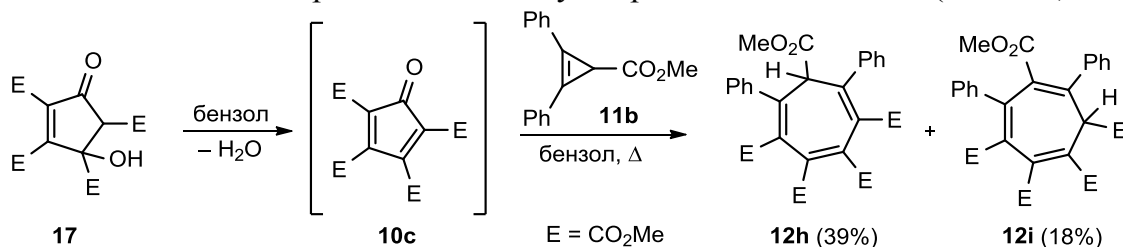


Схема 9

## 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).

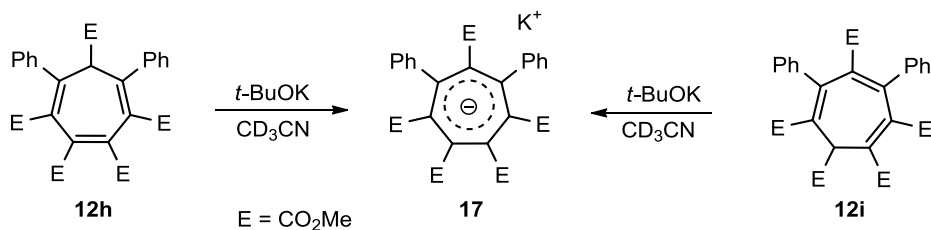


Схема 10

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

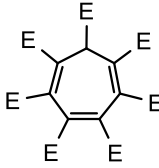
Ранее была определена кислотность ГМЦГ методом прямого титрования ГМЦГ-К бензойной кислотой в ДМСО. Величина рK<sub>a</sub> составила 7,7, что находится между величинами для *n*-хлор- и *n*-нитробензойной кислот. Однако в виду быстрой деградации анионов циклогептатриенов **12e–i** для них данный метод 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.

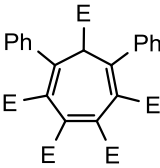
Метод опирается на уравнение Бренстеда, из которого следует, что для структурно сходных соединений величина  $pK_a$  линейно связана с логарифмом скорости дейтерообмена, иными словами, данное уравнение связывает кинетическую и термодинамическую величины:  $\log k = a \log K_a + C$ .

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.

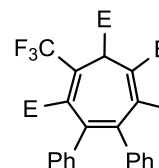
триен	$pK_a$	$k$
<b>1</b>	7.7	$4.16 \cdot 10^{-2}$
<b>12h</b>	11.9	$1.74 \cdot 10^{-5}$
<b>12e</b>	11.4	$4.13 \cdot 10^{-5}$
<b>12f</b>	11.4	$4.25 \cdot 10^{-5}$



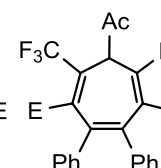
**1**



**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-диазациклогептадиены **21a,c** (схема 11). Структура соединения **21a** установлена на основании данных РСА.

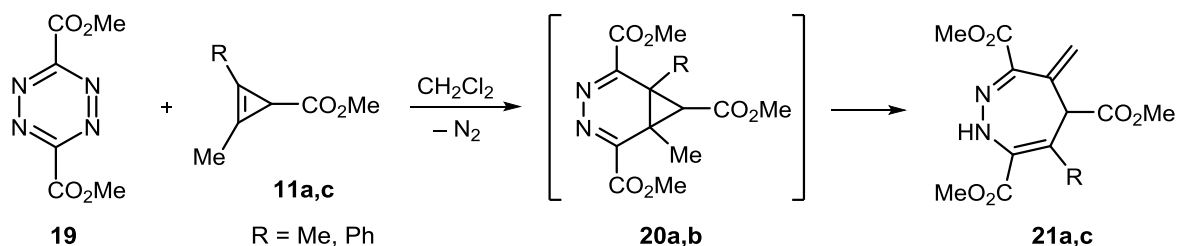


Схема 11

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

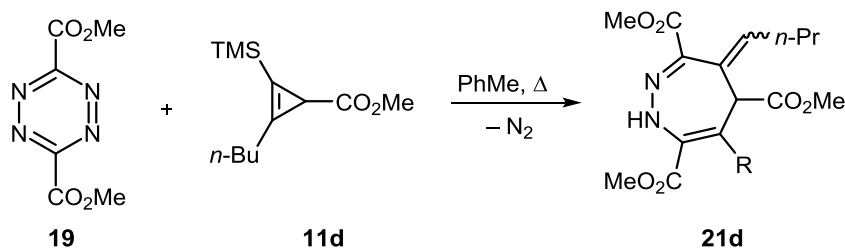


Схема 12

Если же при двойной связи циклопропенкарбоксилата содержится протон, то даже при наличии алкильного заместителя образования алкилидендиазациклогептадиенов 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 C(7) имеет *анти*-конфигурацию (схема 13).

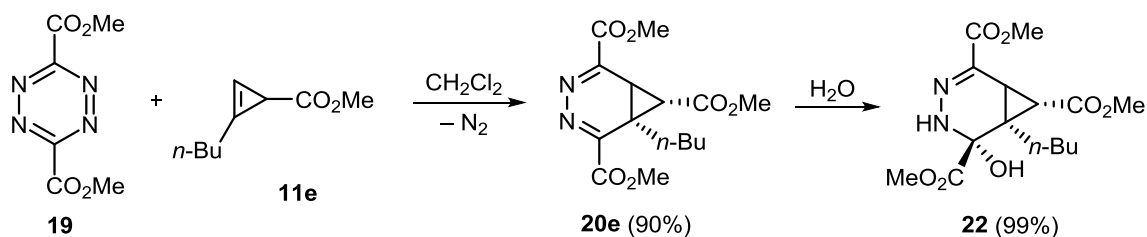


Схема 13

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).

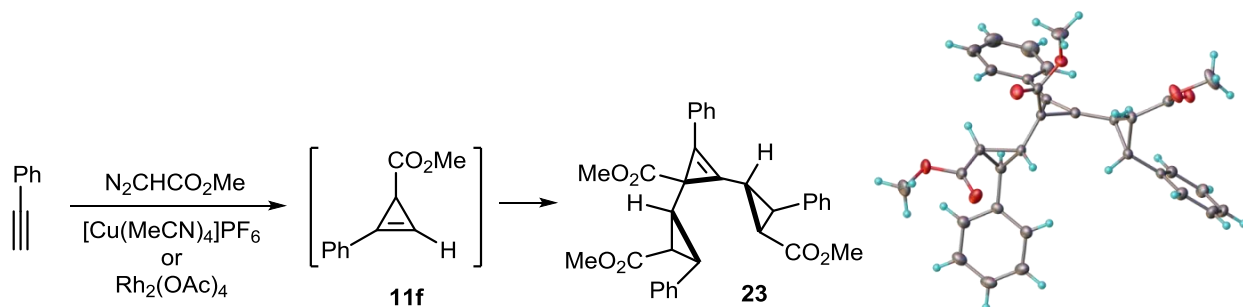


Схема 14

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

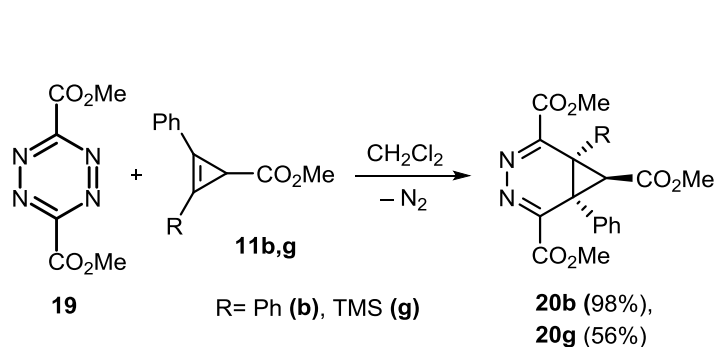
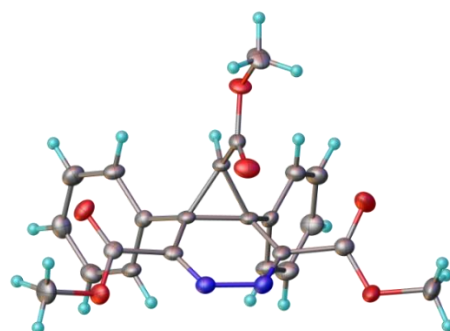


Схема 15

Рис. 3. Структура соединения **20b**.

При этом в отличие от диазаноркарadiens **20e**, имеющего *анти*-конфигурацию заместителя при C(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.

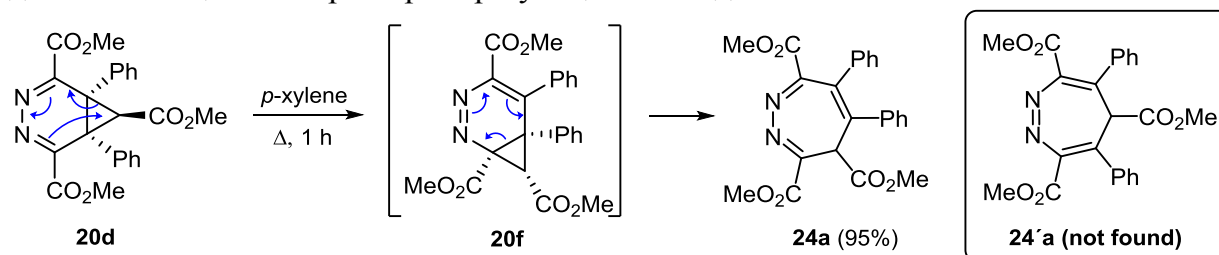


Схема 16

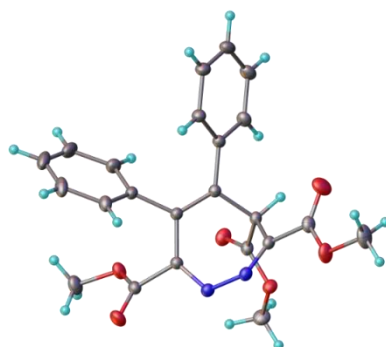


Рис. 4. Структура соединения **24a**.

Таким образом, мы показали, что взаимодействие тетразина **19** с циклопропенкарбоксилатами 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



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

Таким образом, замещенные 3,4-дiazаноркарadiены и соответствующие 1,2-diazепины 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-diazаноркарен **22**.

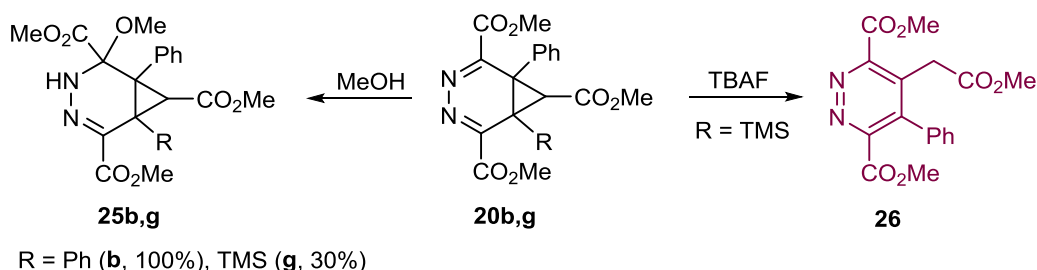


Схема 17

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 б $\pi$ -электроциклизации трансформируется в бициклический анион, превращающийся в 2,3-diazабикло[3.2.0]гепта-3,6-диен **28** (схема 18).

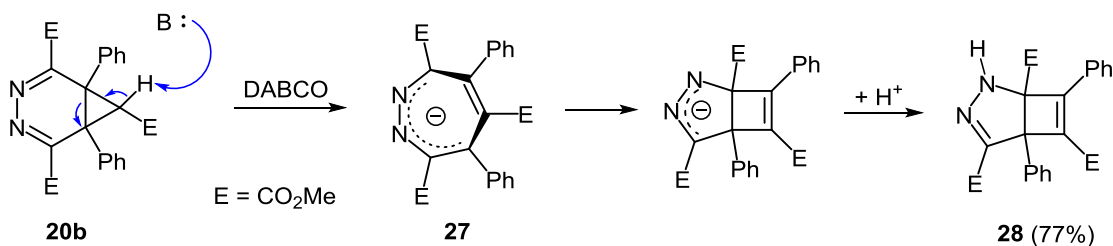


Схема 18

Таким образом, несмотря на то, что синтезированные нами диазаноркарadiensы и диазепины оказались неподходящими предшественниками замещенных циклогептатриенов, тем не менее мы показали возможность получения ряда неизвестных ранее 3,4-диазаноркарadiensов и 1,2-дiazепинов с тремя сложноэфирными группами в молекуле и обозначили их возможные превращения.

### Новые реакции ГМЦГ. Синтез 5-гидроксиизохинолинонов

Ранее в нашей лаборатории было показано, что ГМЦГ-К (**2**) взаимодействует с первичными аминами в метаноле при комнатной температуре, приводя к образованию винилпиридинов **29**, обработка которых основанием приводит к внутримолекулярной конденсации с образованием замещенных 5-гидроксиизохинолинонов **30** (схема 19). Отмечалось также, что в данных условиях амины со вторичными или третичными радикалами, а также анилины в реакцию не вступают.

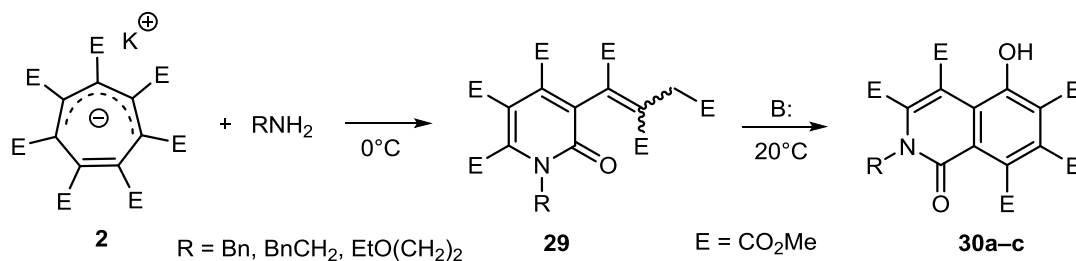


Схема 19

В рамках настоящей работы мы оптимизировали условия данной реакции, что позволило существенно расширить круг возможных субстратов. Так, проведение реакции в кипящем метаноле позволило вовлечь в реакцию амины, в том числе с разветвлением при  $\alpha$ -атоме углерода, а проведение реакции в присутствии 5 эквивалентов триэтиламина позволило провести ее и с анилинами (схема 20).

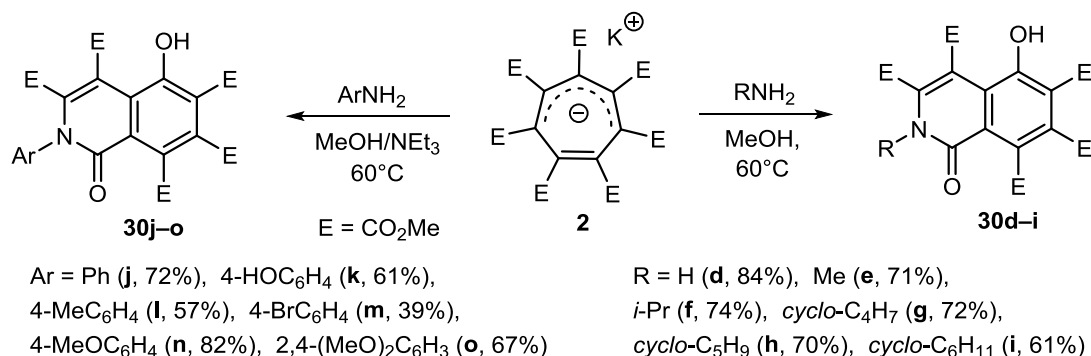
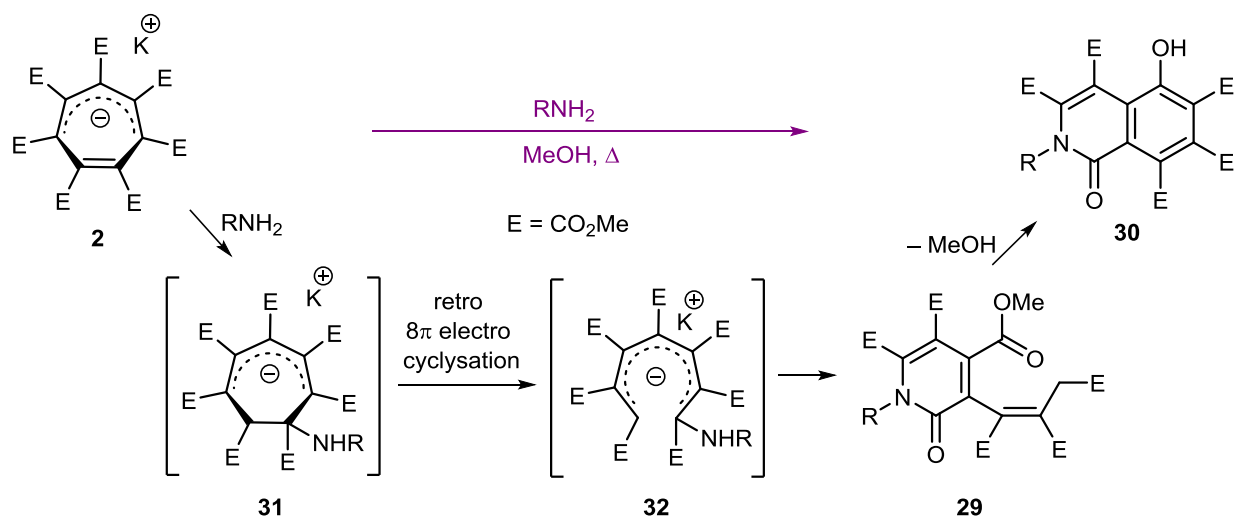


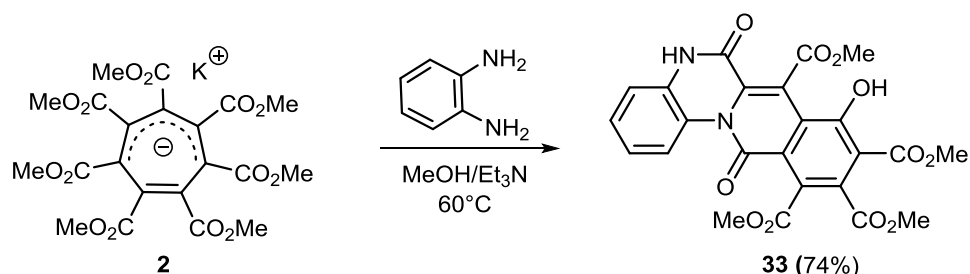
Схема 20

Предполагается, что на первой стадии амин атакует анион ГМЦГ по двойной связи, выведенной из плоскости молекулы, то есть это один из немногих примеров нуклеофильной атаки на анион. Образующийся при этом Михаэлевский аддукт **31**

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).

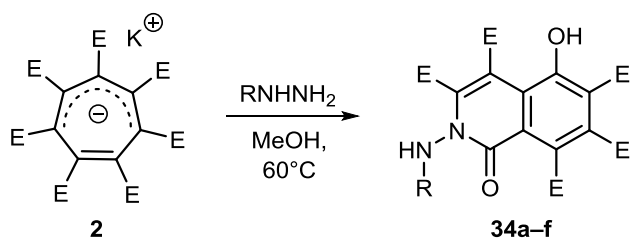


Взаимодействие ГМЦГ-К с 1,2-фенилендиамином в присутствии триэтиламина протекает аналогично реакциям с этаноламином и этилендиамином и сопровождается дополнительной циклизацией по сложноэфирной группе, что с хорошим выходом приводит к тетрациклическому соединению **33** (схема 22).



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

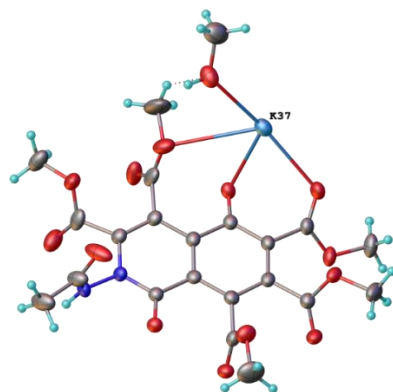


Рис. 5. Структура соединения **34a**.

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).

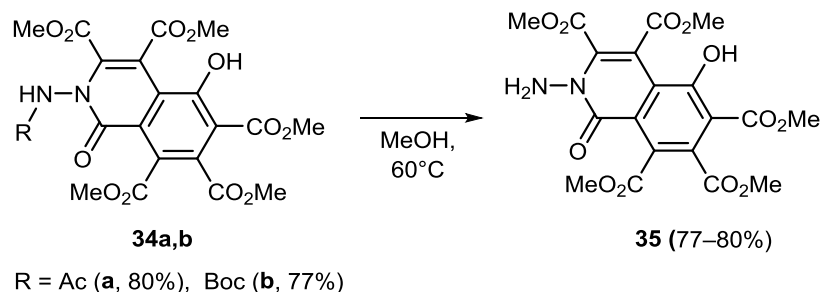


Схема 24

*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.

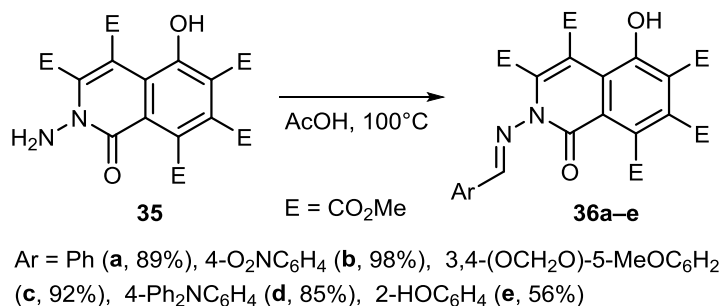
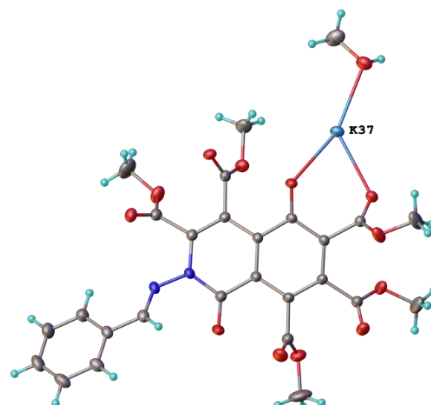


Схема 25

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.

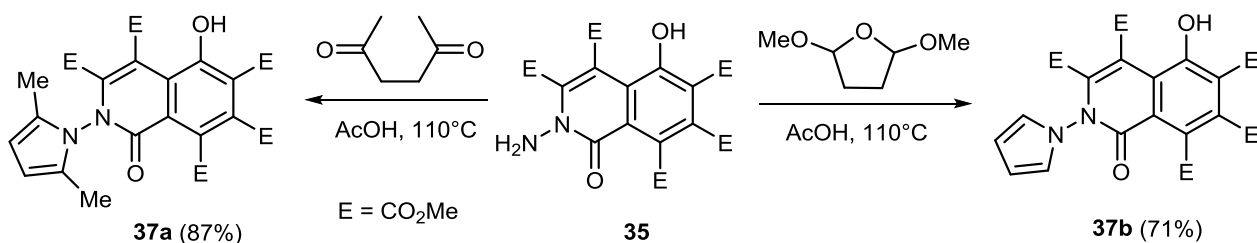


Схема 26

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

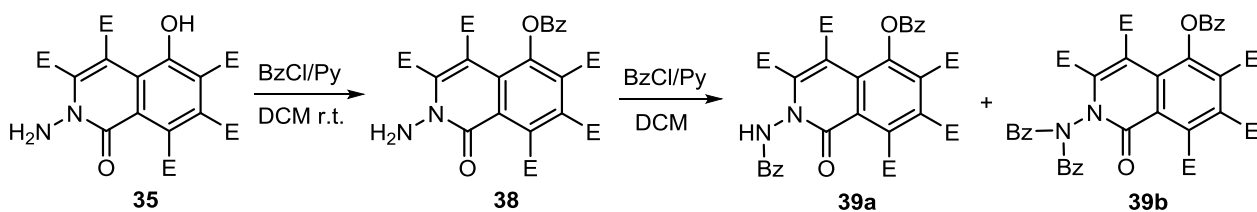


Схема 27

Использование двух и более эквивалентов бензоилхлорида приводит к смеси соединений, состоящей из амина **38** и его моно- и дибензоилированных производных **39** (схема 27).

### Флуоресцентные свойства 5-гидроксиизохинолинонов

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

В ходе исследований было установлено, что производные пента(метоксикарбонил)-5-гидроксиизохинолин-1-она в виде анионной формы обладают выраженной флуоресценцией, тогда как протонированная форма лишена флуоресценции. При этом, поскольку описанные выше 5-гидроксиизохинолиноны сами обладают достаточно сильной ОН-кислотностью, то в полярных протонных растворителях их самодиссоциации оказывается достаточно для возникновения флуоресценции. В апротонных неполярных растворителях самодиссоциация мала и для возникновения флуоресценции необходимо присутствие основания, например триэтиламина. Добавление сильной кислоты смещает равновесие в сторону протонированной формы и гасит флуоресценцию (схема 28).

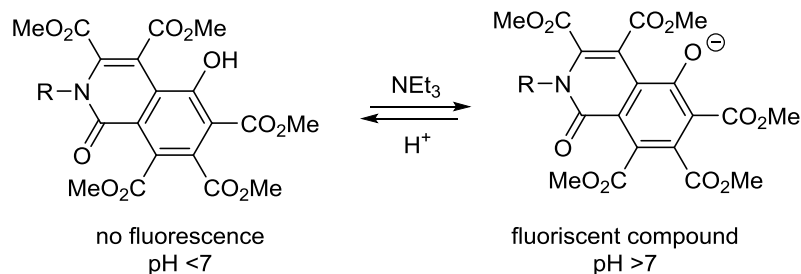


Схема 28

Ацилирование по атому кислорода также гасит флуоресценцию, как это, например, имеет место в случае соединений **38** и **39**. Эта особенность позволяет управлять флуоресценцией пента(метоксикарбонил)-5-гидроксиизохинолин-1-онов, что может быть использовано при создании флуоресцентных зондов и датчиков.

Все полученные 5-гидроксиизохинолиноны, за исключением нитро- (**34e**), O-ацильных производных (**38**, **39**) и оснований Шиффа (**36a–e**), обладают выраженной флуоресценцией при pH > 7. Однако простых закономерностей здесь выявить не удалось. Так, например, пиррольное производное **37b** обладает выраженной флуоресценцией, тогда как α,α-диметилпиррольное производное **37a** практически лишено флуоресцентных свойств. Объяснить данное явление выведением пиррольного кольца из плоскости цикла не удаётся, так как согласно данным РСА

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-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 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.