

ФИО соискателя: Нечаев Илья Васильевич

Название диссертации: ***“1-Гидроксииндолизины. Свойства и синтетический потенциал”***

Шифр специальности: 1.4.3 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета: 24.1.092.01

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

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<https://zioc.ru/events/novosti-dissertacziornyix-sovetov/pub-30250336>

07 сентября 2022 года

Дата приема к защите

14 сентября 2022 года

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

14 сентября 2022 года

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



**НЕЧАЕВ
ИЛЬЯ ВАСИЛЬЕВИЧ**

**1-ГИДРОКСИИНДОЛИЗИНЫ.
СВОЙСТВА И СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории энергонасыщенных мономеров и полимеров (группа №20) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Шереметев Алексей Борисович**,
д.х.н., ведущий научный сотрудник,
руководитель группы №20 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Перевалов Валерий Павлович**,
д.х.н., профессор, ФГБОУ ВО Российский
химико-технологический университет им.
Д.И. Менделеева

Чернышев Виктор Михайлович,
д.х.н., профессор, Южно-Российский
государственный технический университет
им. М.И. Платова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: МГУ им. М. В. Ломоносова

Защита диссертации состоится «16» ноября 2022 года в 11-00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 по химическим наукам в ФГБУН Институте Органической Химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан «__» сентября 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

24.1.092.01 ИОХ РАН

доктор химических наук

Г. А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследование гетероароматических соединений является важнейшей областью органической химии, где каждый класс гетероциклов обладает собственными уникальными свойствами. Индолизины представляют собой простейшие незаряженные 10-π электронные системы с узловым атомом азота. Благодаря своей уникальной структуре, они вызывают возрастающий интерес в химии красителей, а являясь изомерами индола – представляют ценность для медицинской химии. Методы синтеза индолизинов из солей *N*-алкилпиридиния были разработаны еще в начале XX века. Так, классический метод Чичибабина или реакция [3+2] циклоприсоединения алкенов и алкинов к илидам пиридиния позволяют получать производные индолизинов с электроноакцепторными группами в пиррольном цикле. Индолизины с электронодонорными группами более сложны в получении и успехи в их синтезе были достигнуты во многом благодаря развитию металлокомплексного катализа. Тем не менее, некоторые производные индолизина остаются практически не изученными. К таковым, в частности, относятся индолизин-1-олы, сведения о методах получения и реакционной способности которых весьма ограничены. Однако даже малочисленные публикации об этом типе соединений дают основание полагать, что изучение их химии имеет большие перспективы. Таким образом, разработка простых и эффективных методов синтеза индолизин-1-олов является, безусловно, актуальным направлением фундаментальной органической химии, успехи в котором могут открыть перспективы для их практического применения.

Цель работы. Основной целью настоящей работы является поиск методов синтеза 1-гидроксииндолизинов и изучение реакционной способности этого класса соединений.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Разработаны методы генерирования С3-незамещенных индолизин-1-олов из пиридинов и 3,3-дифторциклопропенов, в свою очередь доступных в одну стадию из терминальных ацетиленов и TMSCF_3 . Показано образование циклопропенов в роли интермедиатов реакции и предложен механизм их конденсации с пиридинами.

На основе комбинации дифторциклопропенов с пиридинами разработан ряд многокомпонентных реакций, где в роли третьего участника оказалось возможным использование большого разнообразия реагентов (тетразины, тиофенолы, анилины, акцепторы Михаэля и некоторые другие электрофилы). В большинстве случаев, продуктами являлись новые гетероциклы на основе индолизина, обладающие интересными физико-химическими свойствами.

Выявлены пути окислительных превращений индолизин-1-олов, обнаружен ряд аэробных реакций и стереоселективных перегруппировок, протекающих с выходами близкими к количественному.

На основе разработанных реакций получены представители не описанных ранее (или ограниченных единичными примерами) классов оригинальных гетероароматических систем, таких как 3*H*-индолизиний-1-олаты и аза-[2,3,3]циклазин-1-оны. Изучены химические свойства (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизиний-1-олатов и продемонстрированы возможности их использования в синтезе ранее недоступных производных индолизина.

Установлено, что ряд новых 3*H*-индолизиний-1-олатов обладает сильным отрицательным сольватохромным эффектом ($\Delta\lambda \approx 80 \text{ nm}$) и широкой полосой поглощения в видимой области спектра, заходящей в ИК диапазон. Показан обратимый сдвиг полосы переноса заряда в кислой среде ($\Delta\lambda \approx -100 \text{ nm}$) и продемонстрировано изменение направления эффекта (на положительный, $\Delta\lambda \approx +90 \text{ nm}$) при появлении конкурентного основного центра.

Полученный ряд соединений представляет потенциальный интерес для их использования в качестве красителей, антиоксидантов, молекулярных зондов, а также для изучения их биологической активности. Изменение цвета в зависимости от pH среды предполагает возможность использования индолизин-1-олов в качестве хемосенсоров. Аэробная димеризация индолизин-1-ола и обнаруженные рециклизации, протекающие с высокими выходами (и изменением окраски) могут найти применение в химии функциональных материалов. Предложено использование (1-гидроксииндолизин-3-ил)сукцинмидов в роли управляемых ковалентных ингибиторов.

Продемонстрированная склонность ряда производных индолизин-1-олов образовывать долгоживущие радикалы открывает перспективы их использования в качестве спиновых меток.

Степень достоверности результатов. Структура и чистота синтезированных соединений подтверждалась данными ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{29}Si , ^{15}N , ^{31}P ЯМР спектроскопии. При анализе спектров ЯМР использовались импульсные последовательности gCOSY, gHSQC, gHMBC, APT, INEPT, TOCSY и NOESY. В ряде случаев был проведен подбор условий регистрации спектров ЯМР (растворитель, температура, концентрация, добавки, дериватизация соединений). Молекулярная масса определялась на основании хроматомасс-спектров (LC-MS) и масс-спектров высокого разрешения (HRMS).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано четыре статьи в рецензируемых научных журналах и три тезиса докладов конференций.

Структура и объём диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы на тему «синтез и свойства оксииндолизинов», обсуждения результатов, экспериментальной части и списка литературы. Диссертация изложена на 254 страницах и иллюстрирована 112 схемами, 23 рисунками и 8 таблицами. Список цитируемой литературы включает 141 наименование.

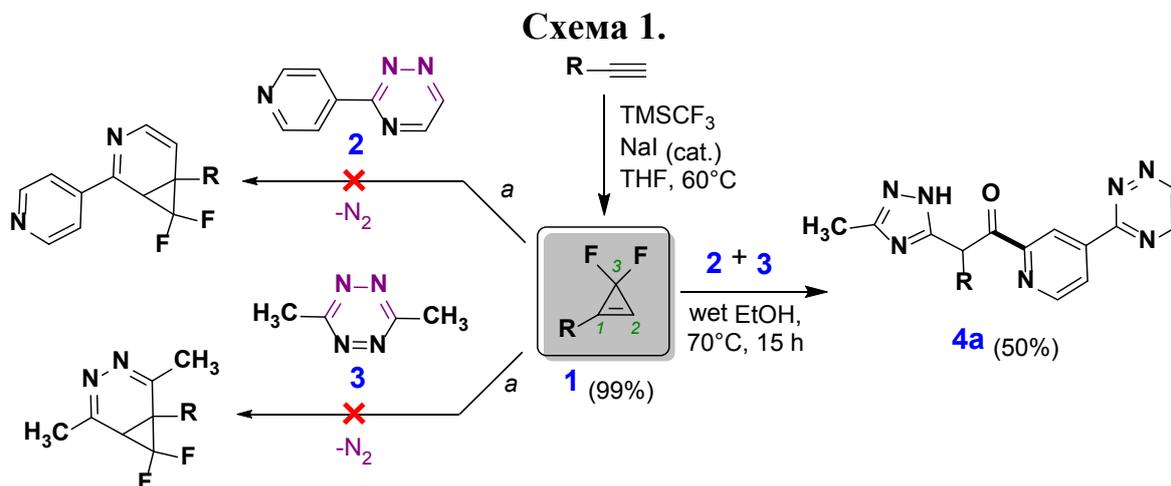
Благодарности: Глубокую благодарность автор выражает Черкаеву Георгию Всеволодовичу (ИСПМ РАН) за помощь и поддержку настоящего исследования, плодотворные дискуссии в процессе работы. Также сотрудникам компании АСИНЭКС: к.х.н. Боеву Николаю Викторовичу за помощь в регистрации спектров ЯМР и к.х.н. Белоконю Александру Ивановичу за консультации по использованию метода LC-MS.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обнаружение трехкомпонентной реакции 3,3-дифторциклопропена, пиридина и тетразина.

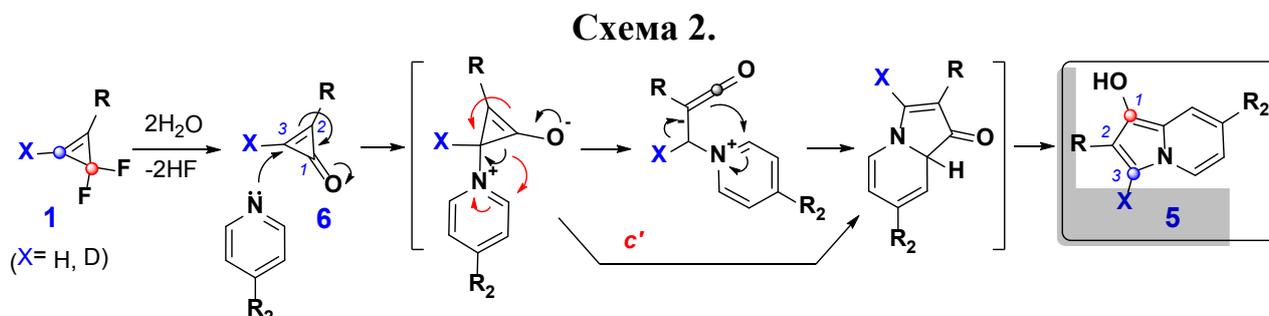
В литературе описаны примеры реакций циклопропенов, содержащих такие заместители, как $-\text{SiR}_3$, $-\text{Alk}$, $-\text{Ar}$, $-\text{COOR}$, с азинами (*s*-тетразины, 1,2,4-триазины), идущие по схеме [4+2]-циклоприсоединения/циклореверсии. Сведения о подобных реакциях (ди)галогензамещенных циклопропенов отсутствуют.

Нами было обнаружено, что при нагревании в EtOH 3,3-дифторциклопропена **1** с азинами (3-(пирид-4-ил)триазин **2** и 2,6-диметилтетразин **3**), одновременно присутствующими в реакционной смеси, протекает образование 1-пиридин-2-ил-2-[1,2,4]триазолил-2-этанона **4a**, а не ожидаемых циклопропан-аннелированных гетероциклов (Схема 1).



^a ДМСО, *p*-ксилол, *N*-метилпирролидон, хлорбензол; 90–120°C, 5–20 часов.

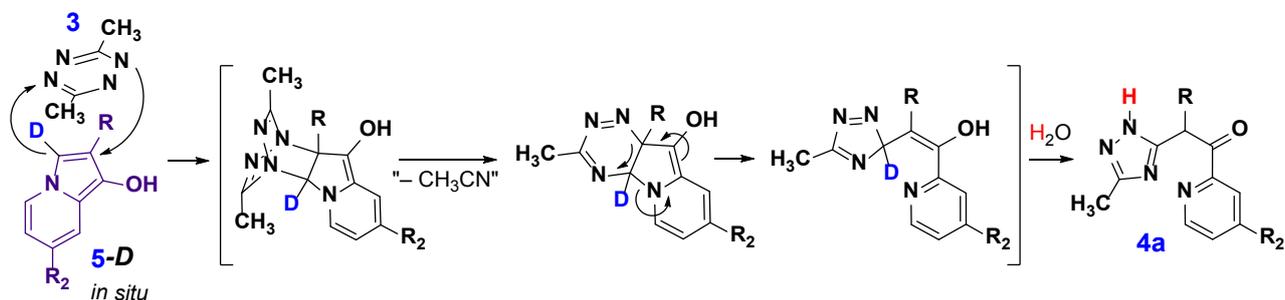
В ходе изучения обнаруженной трехкомпонентной реакции было установлено участие циклопропенона **6** и нестабильного индолизин-1-ола **5**, в роли ключевых интермедиатов превращения (Схема 2).



Предложенный механизм образования **5** не противоречит поведению дейтериевой метки, а лимитирующей является стадия гидролиза **1**→**6**, чувствительная к основности реакционной среды.

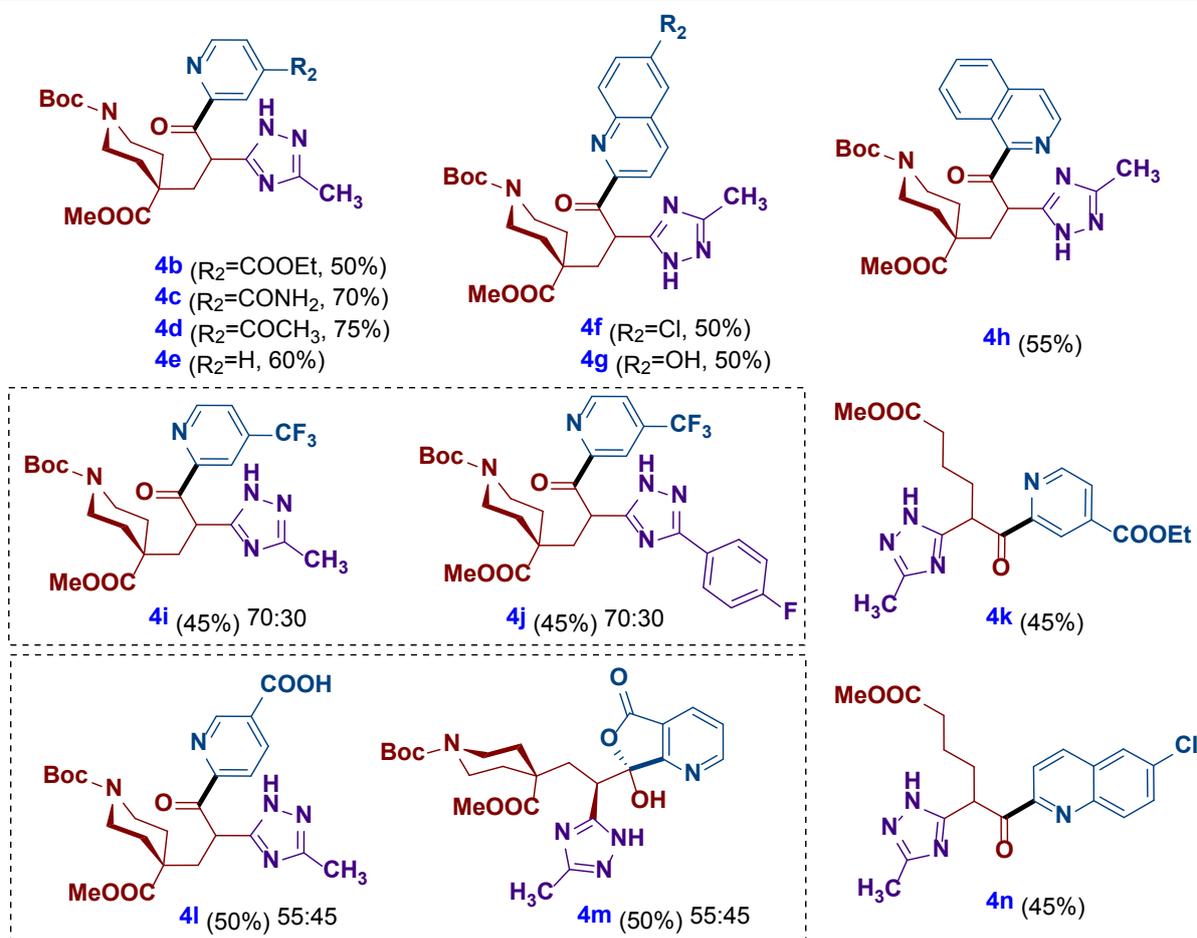
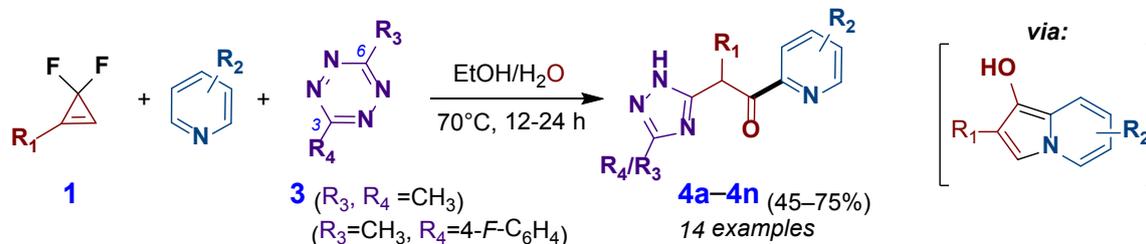
Индолизин-1-ол **5** *in situ* далее реагирует с тетразином **3** при нагревании (Схема 3). В соответствии с предложенным механизмом, изотопная метка в ходе реакции утрачивается.

Схема 3.



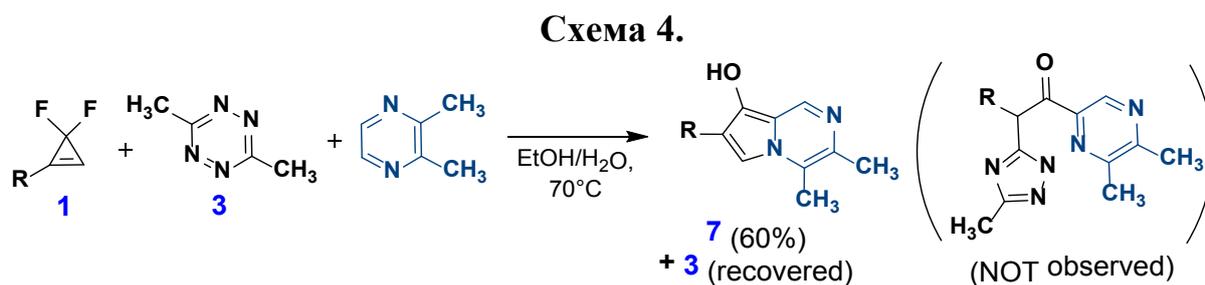
Обнаруженная реакция имеет достаточно общий характер и применима к широкому кругу субстратов благодаря мягким условиям протекания (Рис. 1).

Рис. 1.



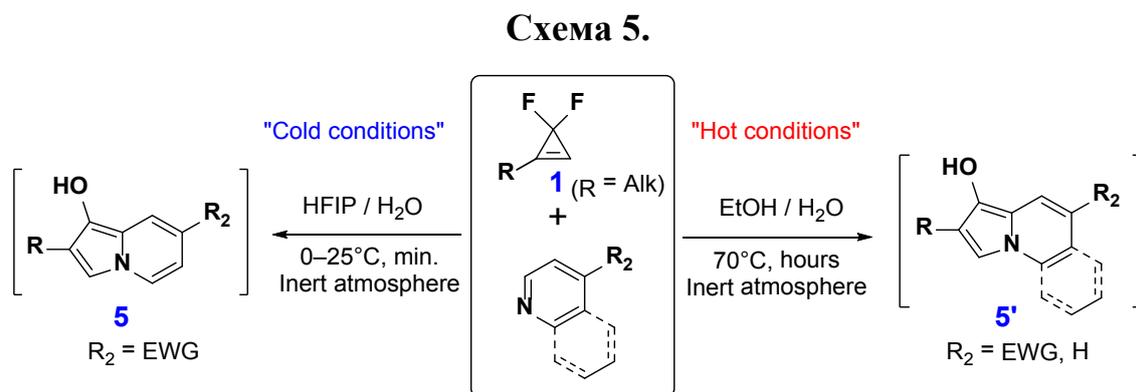
Введение в реакцию несимметрично замещенных реагентов приводит к образованию двух продуктов. Например, при использовании 3-метил-6-(4-фторфенил)тетразина **3** образуются продукты **4i** и **4j**, различающиеся заместителем в триазольном цикле, а применение никотиновой кислоты приводит к двум региоизомерам **4l** и **4m**.

При замене пиридиновой компоненты на 2,3-диметилпиразин был получен пирроло[1,2-*a*]пиразиол **7** (Схема 4), который, не смотря на определенное структурное сходство с индолизин-1-олом **5**, не реагирует с тетразином **3**.



Химия индолизин-1-олов весьма специфична и ограничена преимущественно примерами 2,3-диарилзамещенных производных. Сведения о свойствах С3-незамещенных 2-алкилиндолизин-1-олов, таких как **5**, нами не обнаружены. Это побудило нас к дальнейшему исследованию возможностей таких систем в синтезе.

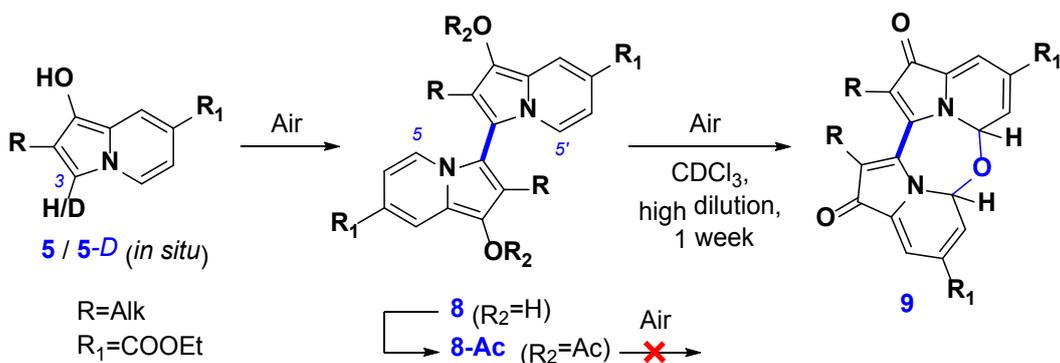
Прежде всего, были найдены комплементарные условия генерирования индолизин-1-олов из дифторциклопропанов **1** (Схема 5).



В гексафторциклопропанол (HFIP) при 0–25°C реакция 3,3-дифторциклопропанов с пиридинами (и изохинолином) протекает исключительно быстро. Однако для введения в реакцию хинолинов требуется нагревание.

Индолизин-1-олы **5** оказались неустойчивым соединениями. В присутствии воздуха они димеризуются по свободному (или дейтерированному) положению С3 (Схема 6). Полученный таким образом димер медленно претерпевал дальнейшее аэробное окисление, которое затрагивало центры С5 [3,3]бииндолизина **8**. Продуктом этого превращения оказался [1,3,6]оксадиазепин **9** устойчивый лишь в растворе.

Схема 6.



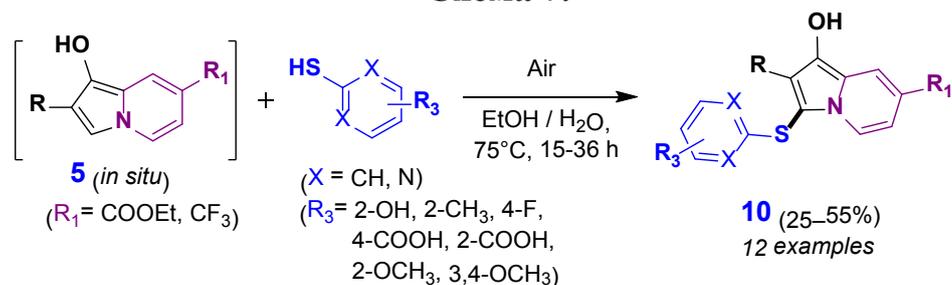
Обнаружено, что *O*-диацетилирование димера **8** полностью подавляет его способность окисляться на воздухе, что свидетельствует о ключевой роли гидроксигруппы в реакции окисления.

В спектрах ЯМР индолизин-1-ола **5** и его димера **8** наблюдались парамагнитные уширения сигналов, вызывающие потерю значительной части структурной информации. Наряду с этим для соединений был зарегистрирован сигнал в спектре ЭПР, что говорит об образовании свободнорадикальных частиц из индолизин-1-олов при участии кислорода воздуха. Примечательно, *O*-диацетилированный димер **8-Ac** не проявляет подобных спектральных особенностей, а парамагнитные уширения в спектрах ЯМР индолизин-1-ола **5** (но не его димера **8**!) легко устраняются в кислой среде.

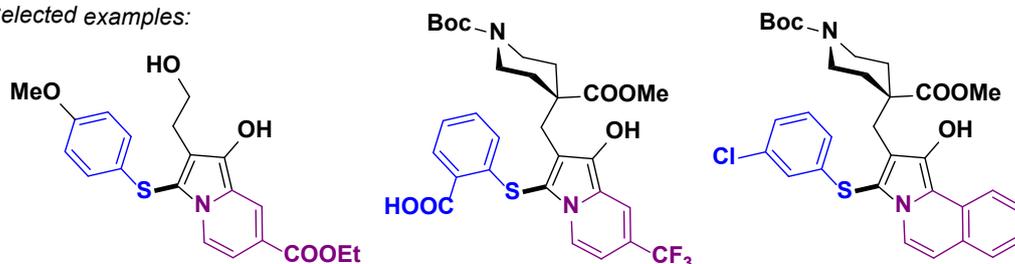
**Реакция С3-незамещенных индолизин-1-олов *in situ* с тиофенолами;
Образование стабильных радикалов и аэробная рециклизация. Окисление
индолизин-1-олов ТЕМРО.**

Легкое образование радикалов было использовано в реакции индолизин-1-олов **5** *in situ* с тиофенолами в присутствии воздуха. Продуктами реакции являются 3-арилсульфанил-1-гидроксииндолизины **10** (Схема 7).

Схема 7.



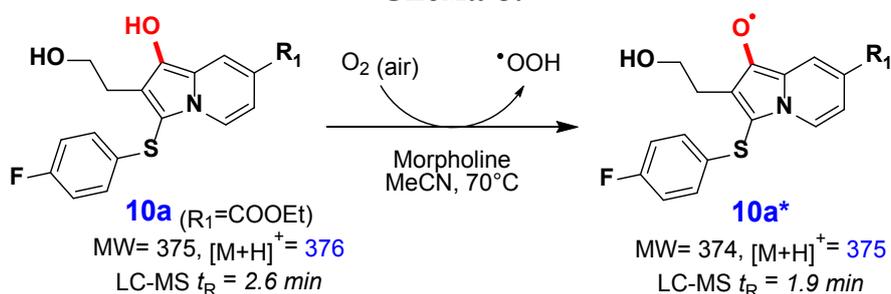
Selected examples:



Главными побочными продуктами реакции являются симметричные диарилдисульфиды (ArSSAr).

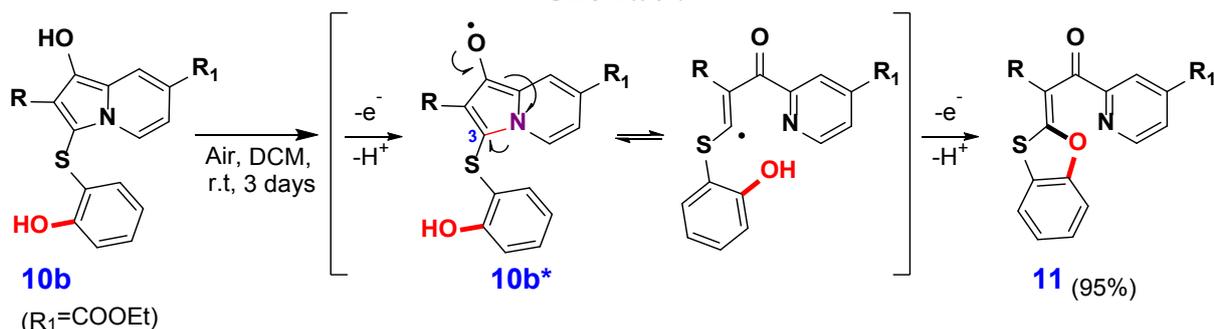
На примере 3-(4-фторфенилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **10a** (Схема 8) было показано образование стабильного радикала **10a***, зарегистрированного в спектре LC-MS.

Схема 8.



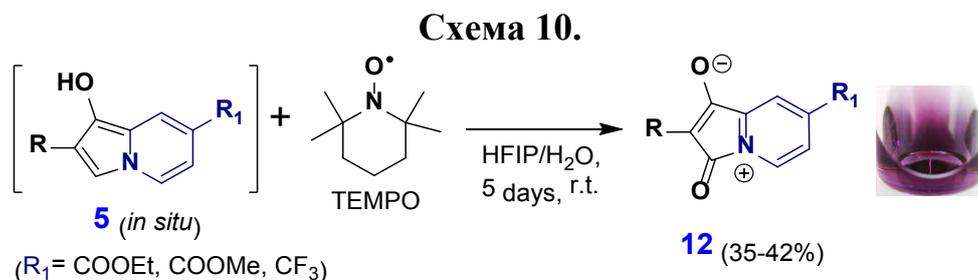
Интересное превращение было обнаружено для индолизин-1-ола **10b**, содержащего *орто*-гидроксигруппу в фенилсульфанильном фрагменте; его окислительная перегруппировка приводит к образованию бензо[*d*][1,3]оксатиола **11** с высоким выходом и стереоселективностью (Схема 9).

Схема 9.



Эта рециклизация протекает исключительно в растворе, в то время как в кристаллической форме индолизин-1-ол **10b** является стабильным соединением.

В эксперименте по перехвату индолизин-1-олов *in situ* с помощью 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (TEMPO), были получены окрашенные мезомерные бетаины редкого типа: 3-оксо-3*H*-индолизин-4-ий-1-олаты **12** (Схема 10).

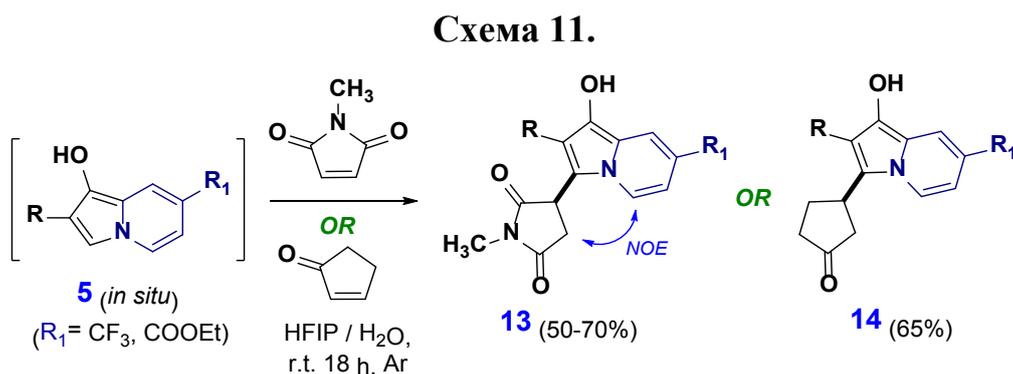


Для успешного протекания реакции оказалось необходимым использование избытка воды (100 эквив.), так как при её недостатке наблюдалась преимущественная димеризация индолизин-1-ола **5**.

3-Оксо-3*H*-индолизин-4-ий-1-олаты **12** оказались устойчивы в присутствии алкилирующих и ацилирующих агентов (Ac_2O , VnBr).

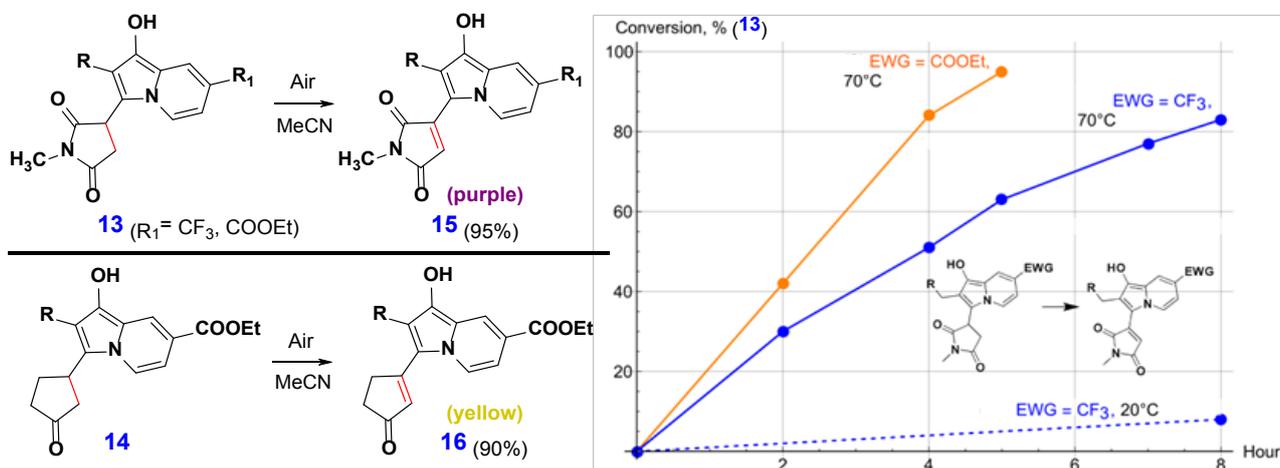
Реакция С3-незамещенных индолизин-1-олов *in situ* с электрофилами; Реакция аэробного дегидрирования.

Помимо радикальных реакций, электроноизбыточные С3-незамещенные индолизин-1-олы *in situ* могут реагировать с электрофилами. В качестве таковых были выбраны некоторые типичные акцепторы Михаэля. Так, трехкомпонентная реакция 3,3-дифтороциклопропенов, пиридинов и *N*-метилмалеимида, приводит к 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-сукцинимидам **13**, а при замене малеимида на циклопентенон образуются 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-циклопентаноны **14** (Схема 11).



Примечательной оказалась склонность продуктов **13** к легкому дегидрированию на воздухе с образованием яркоокрашенных 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидов **15** и циклопентенонов **16** с высокими выходами (Схема 12).

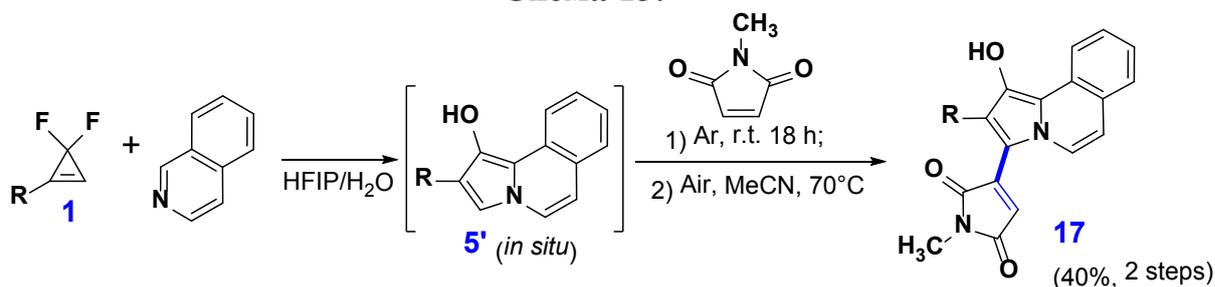
Схема 12.



Скорость реакции оказалась зависящей от температуры и электронных эффектов заместителя R_1 . Как и в случае димера **8**, *O*-алкилирование или *O*-ацилирование соединений **13**, **14** полностью подавляет их способность к окислению на воздухе.

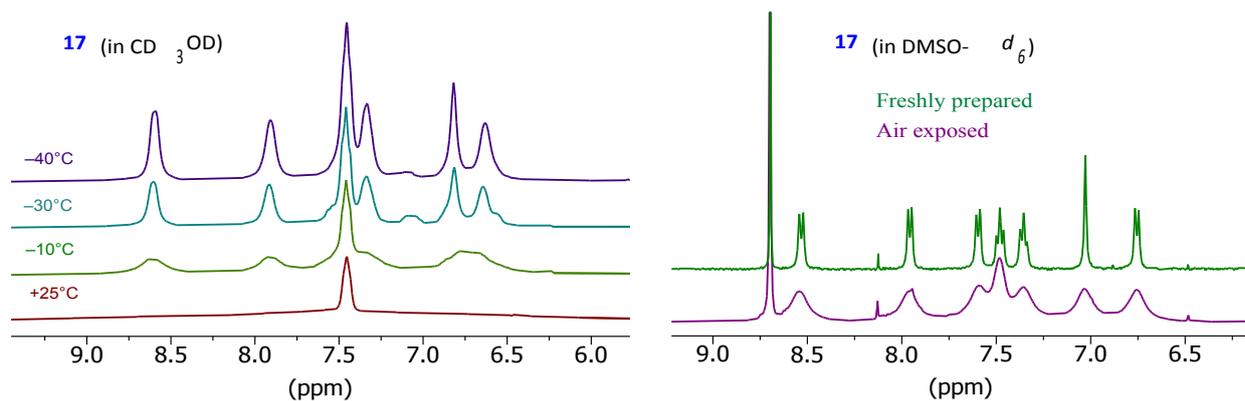
Синтез бензаннелированного индолизин-1-ола **17** (Схема 13) расширяет область трехкомпонентной методологии на использование изохинолина. При этом необходимо отметить инертность хинолинов в аналогичной реакции.

Схема 13.



Существенной сложностью при описании полученных индолизин-1-олов **13** – **17**, оказалось парамагнитное уширение линий в их спектрах ЯМР, вызываемое образованием свободнорадикальных частиц. Понижение температуры позволяло наблюдать отдельные сигналы протонов, однако в некоторых случаях тонкая структура не проявлялась (Рис. 2). Одновременно отмечалась более резкая зависимость спектрального разрешения от выбора растворителя и степени аэрации образца.

Рис. 2 (Ароматический регион ^1H ЯМР спектра соединения **17**).

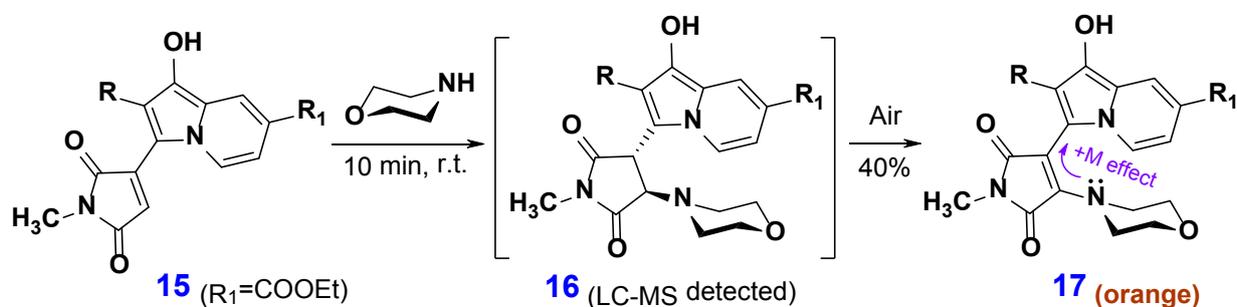


Реакции 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидов с нуклеофилами.

Реакция образования 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов.

При реакции 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидов **15** с вторичным амином (морфолин), последний вступает в реакцию сопряженного присоединения по активированной двойной связи maleimидного фрагмента (Схема 14). При этом сукцинимиды **16**, вследствие наличия в молекуле индолизин-1-ольного фрагмента, быстро дегидрируются на воздухе с образованием окрашенных продуктов **17**.

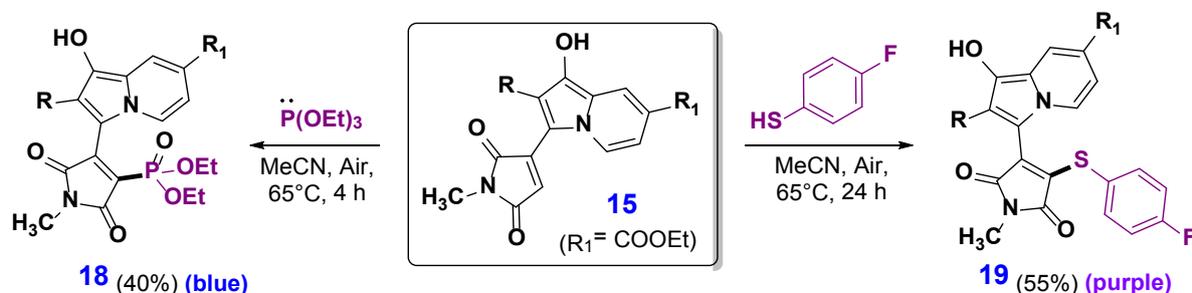
Схема 14.



Электронодонорный характер фрагмента при атоме С3 индолизин-1-олов **17** дестабилизирует соединения такого типа, которые оказались гораздо более чувствительными к воздуху, чем 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимиды **15**. На примере представителя **17** (с $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$, $t_R = 2.1$ min) было показано образование долгоживущего радикала ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 443$, $t_R = 1.7$ min) регистрируемого в спектре LC-MS. Высокая чувствительность соединений **17** к кислороду воздуха сопровождается драматическим парамагнитным уширением линий в их спектрах ЯМР.

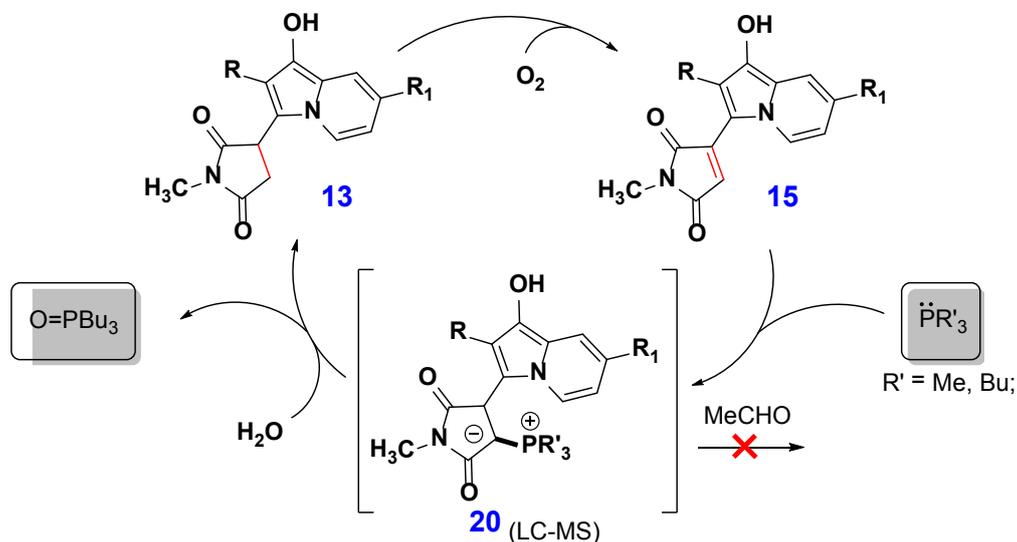
Реакции 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидов **15** с *P*- и *S*-нуклеофилами соответственно приводят к яркоокрашенным малеимидам **18**, **19** (Схема 15). В случае присоединения триэтилфосфита происходит повышение степени окисления атома фосфора ($P^{III} \rightarrow P^V$).

Схема 15.



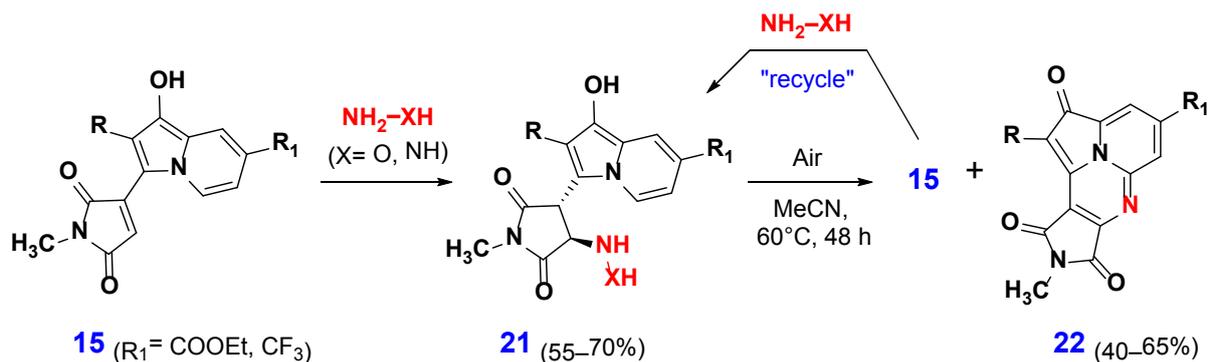
При реакции 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимида **15** с триалкилфосфинами, согласно спектру LC-MS образуются аддукты **20** (Схема 16). Будучи стерически затрудненными, они не вступали в реакцию олефинирования. В присутствии воды наблюдалось разложение аддукта **20** до фосфиноксида и продукта восстановления: 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-сукцинимид **13**. Последний окислялся на воздухе, вновь образуя исходный малеимид **15**.

Схема 16.



Несколько необычным оказалось поведение продуктов присоединения гидразина и гидроксиламина к 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидам **15** (Схема 17). Так, продукты **21** оказались довольно устойчивыми, при этом их ожидаемого дегидрирования (до соответствующих малеимидов) не наблюдалось. Вместо этого, оба типа производных **19** ($X=O$, NH) при нагревании в MeCN на воздухе давали два окрашенных продукта: 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-он **20** и 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимид **14**.

Схема 17.

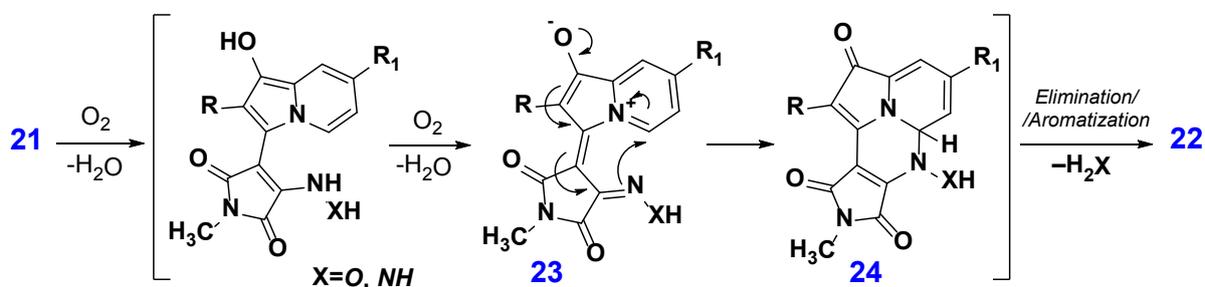


Соотношение продуктов **15/22** зависит от температуры: при ее повышении возрастает доля малеимидов **15**, а длительное выдерживание сукцинимидов **21**, нанесённых на SiO_2 , при комнатной температуре смещает направление реакции в сторону образования 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов **22**.

Компромиссной, с препаративной точки зрения, оказалась организация рецикла малеимидов **15** с применением избытка гидросиламина, что позволило улучшить селективность образования (и, соответственно, выход) 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов **22**.

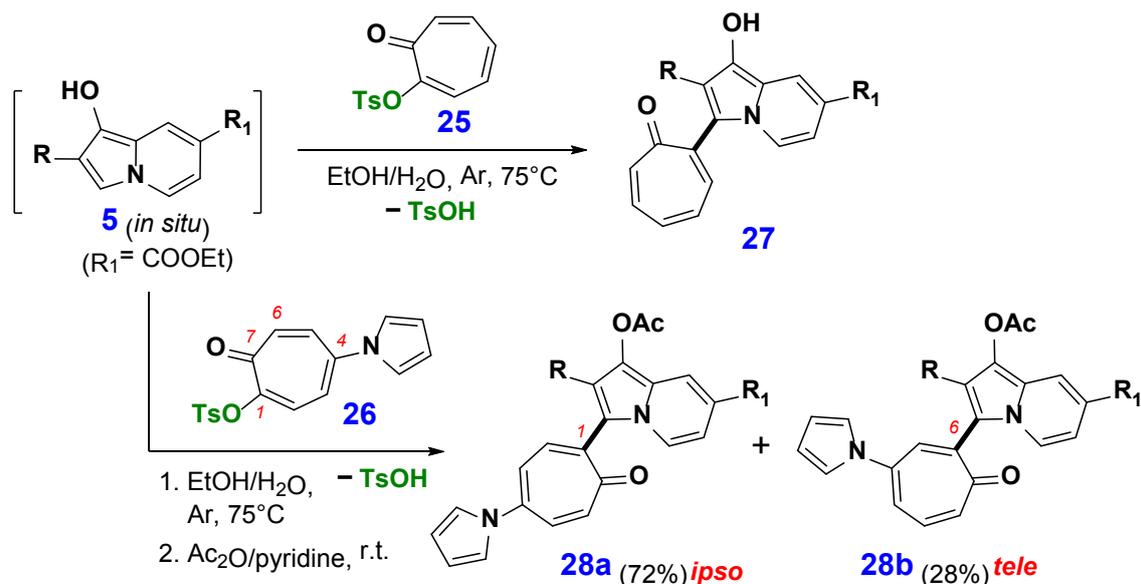
Предполагаемый механизм реакции (Схема 18) включает двойное аэробное дегидрирование сукцинимидов **21**, приводящее к мезомерным бетаинам **23**, которые затем претерпевают замыкание пиримидинового цикла. В финале, тетрациклический интермедиат **24** ароматизуется до 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов **22**, элиминируя молекулу NH_3 или H_2O .

Схема 18.



Расширяя охват электрофилов, реакционноспособных в отношении C3-незамещенных индолизин-1-олов *in situ*, были синтезированы и протестированы тозилокситропони **25** и **26** (Схема 19).

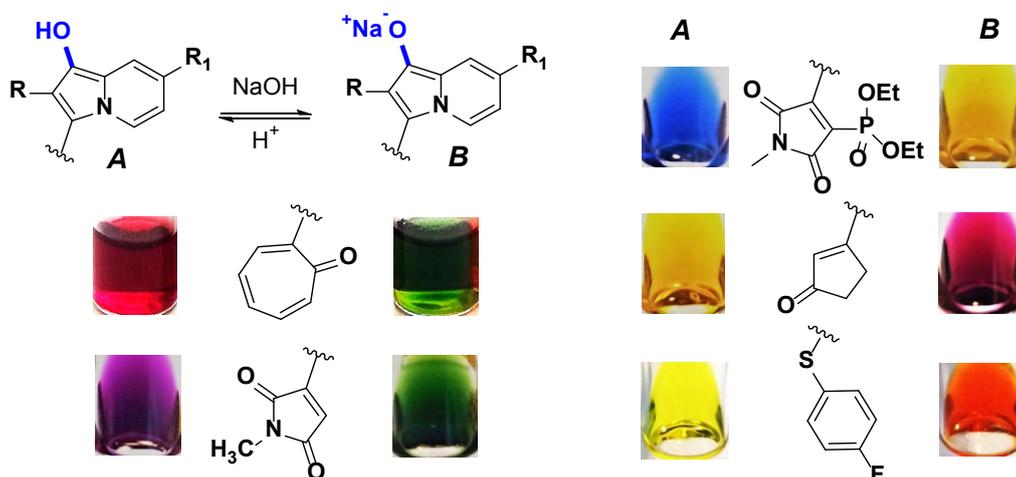
Схема 19.



Замещение тозилокси группы протекает при нагревании, и приводит к индолизин-1-олам **27**, содержащим тропоновый фрагмент. Пиррольный заместитель в тозилокситропоне **26** выполнял функцию маркера, позволяющего определить центр нуклеофильной атаки индолизин-1-олом **5**. Как оказалось, преимущественно протекала *ipso*-атака (72%, **28a**), а доля *tele*-замещения оказалась ниже (28%, **28b**). Разделение региоизомеров **28** осуществлялось методом хроматографии на SiO_2 . Вновь, индолизин-1-олы **27** с незащищенной гидроксигруппой обнаруживали парамагнитные уширения в спектрах ЯМР, и их полное описание оказалось возможным лишь для их *O*-ацетильных производных.

Все синтезированные производные индолизин-1-олов при обработке щелочью в двухфазной системе резко изменяли окраску (Рис. 3), что обусловлено возросшим электронодонорным эффектом $-\text{O}^-\text{Na}^+$ группы. При нейтрализации наблюдался обратный цветовой переход.

Рис 3.

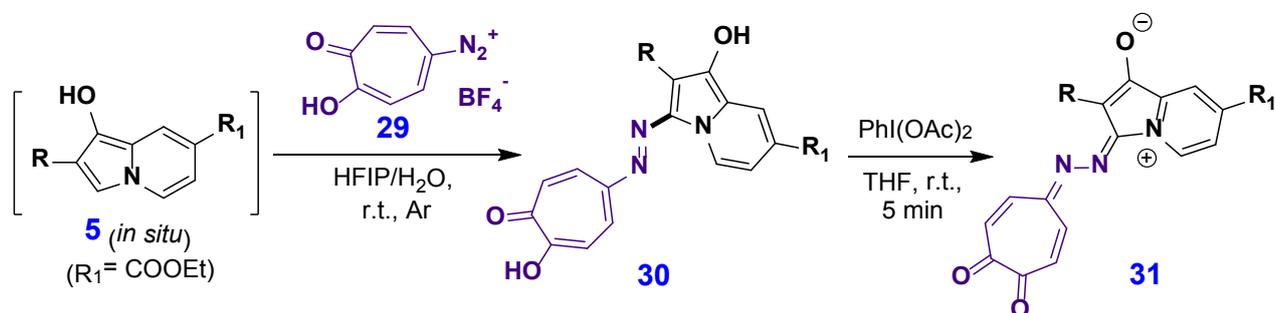


Увеличение электронной плотности в пиррольном цикле индолизин-1-олятов **B** способствовало их постепенному разрушению.

Реакция С3-незамещенных индолизин-1-олов *in situ* с *N*-электрофилом.

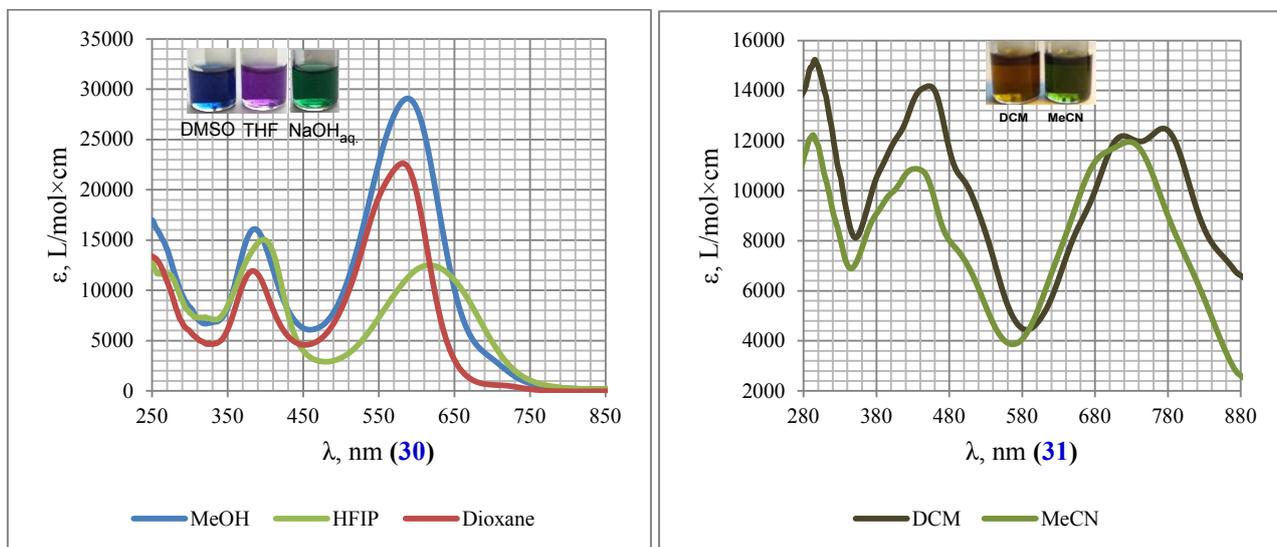
При использовании стабильной диазониевой соли **29**, в роли модельного *N*-электрофила, индолизин-1-олы, генерируемые из 3,3-дифторциклопропен и этилизоникотината вступали *in situ* в реакцию азосочетания, приводящую к синим, интенсивно окрашенным продуктам **30** (Схема 20).

Схема 20.



Электроноакцепторная азогруппа в положении С3 индолизин-1-ольного фрагмента продуктов **30** вызывает значительный стабилизирующий эффект, препятствуя их аэробному окислению. Мы обнаружили, что применение более активного окислителя PhI(OAc)₂ приводит к мезомерному бетаину **31**, содержащему тропохиноидный фрагмент. Как исходные красители **30**, так и продукт окисления **31** проявляют сольватохромный эффект и обладают значительным коэффициентом экстинкции (Рис. 4).

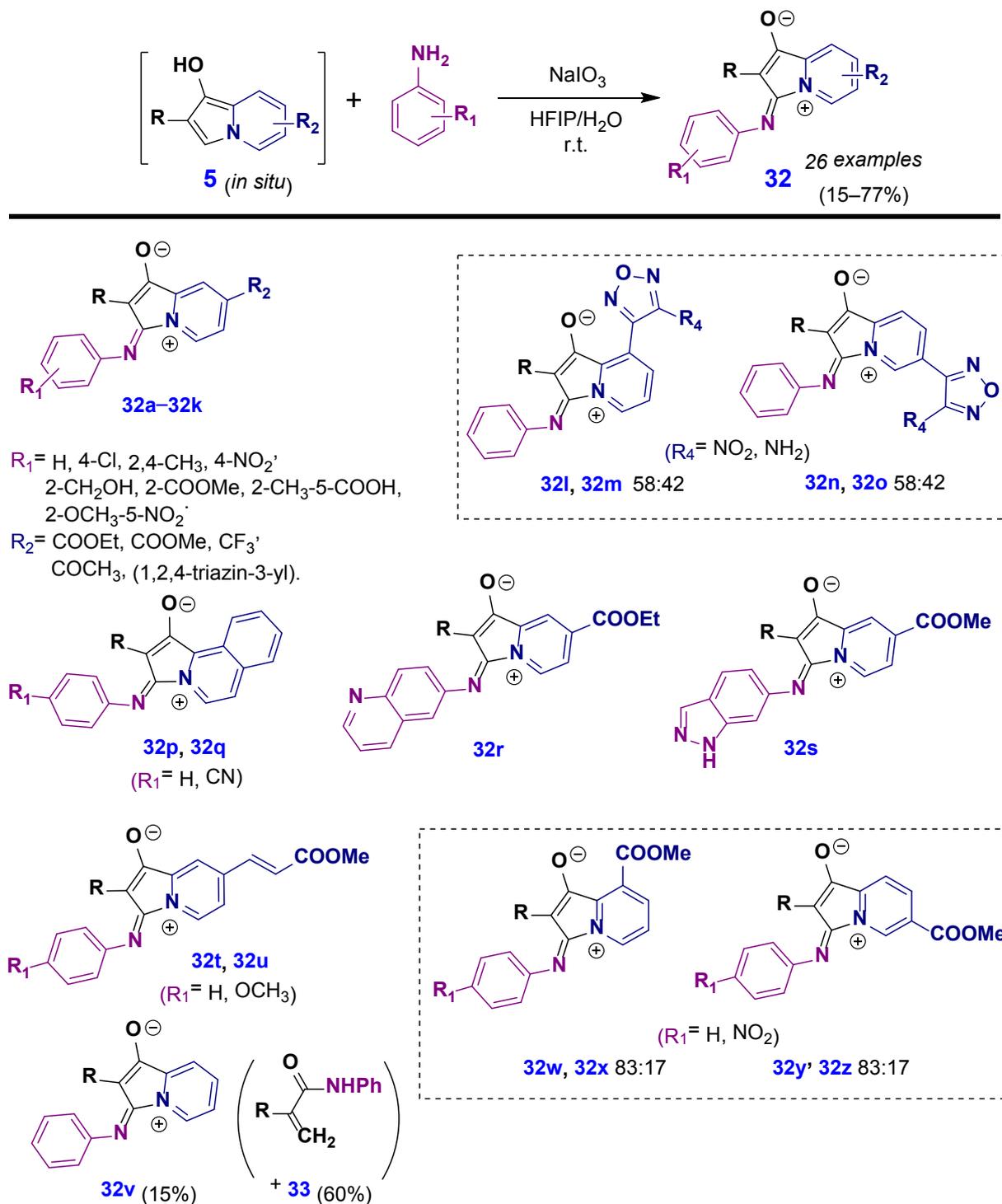
Рис. 4.



Йодат-промотируемая реакция С3-незамещенных индолизин-1-олов *in situ* с анилинами. Синтез *E*-3-арилимино-3*H*-индолизиний-1-олатов.

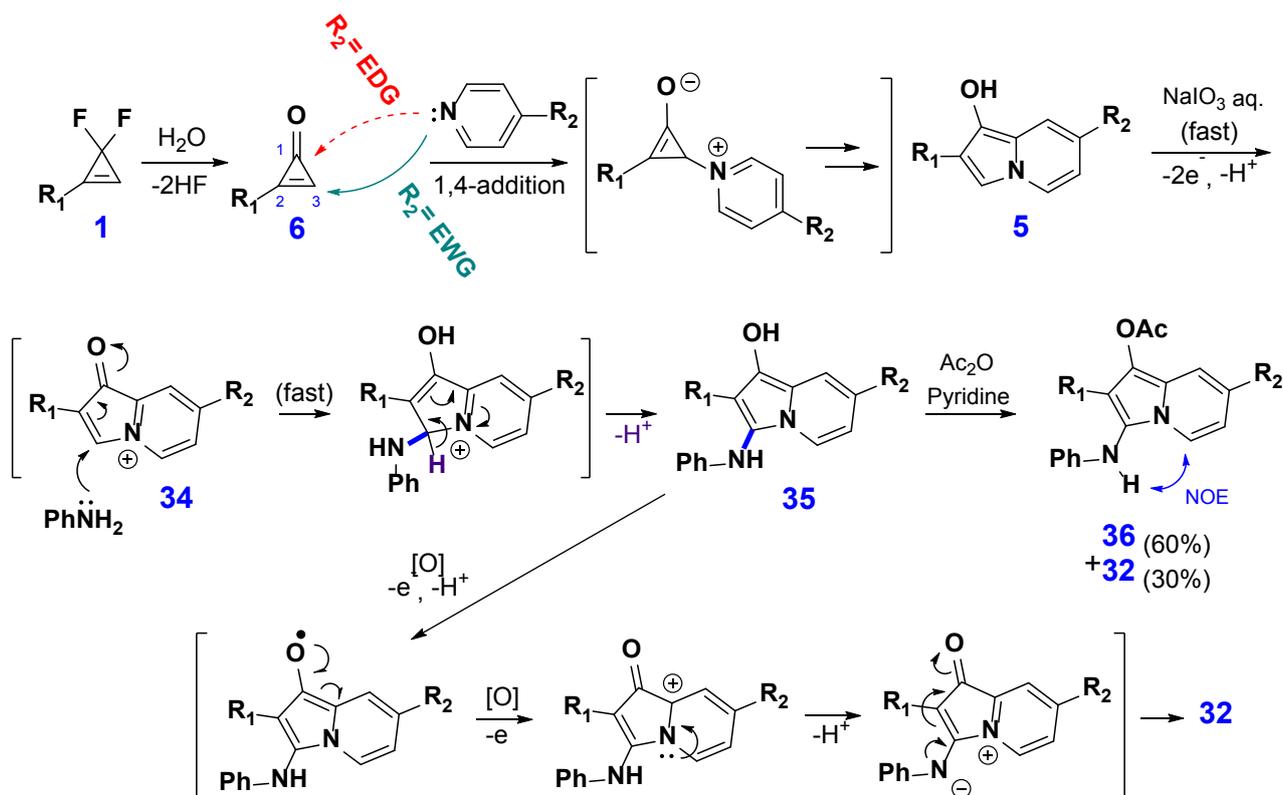
Исследуя окислительные превращения в ряду С3-незамещенных индолизин-1-олов, нами была обнаружена реакция их сочетания с анилинами, промотируемая йодатом натрия и приводящая к *E*-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатам **32** (Схема 21).

Схема 21.



Реакция допускает использование широкого спектра анилинов, имеющих как электроноакцепторные, так и электронодонорные группы. Требования к пиридиновой компоненте оказались выше: лучше всего реагировали пиридины, содержащие электроноакцепторный заместитель в положении 4. В случае незамещенного пиридина выход бетаина **32v** составляет лишь 15%, а основным продуктом является акриламид **33** (60%). Похожим образом, 3-замещенные пиридины, содержащие акцепторную группу в несопряженном с атомом азота положении 3, приводили в основном к сопутствующим акриламидам **33**. На **Схеме 23** приведен предполагаемый механизм этой реакции.

Схема 23.



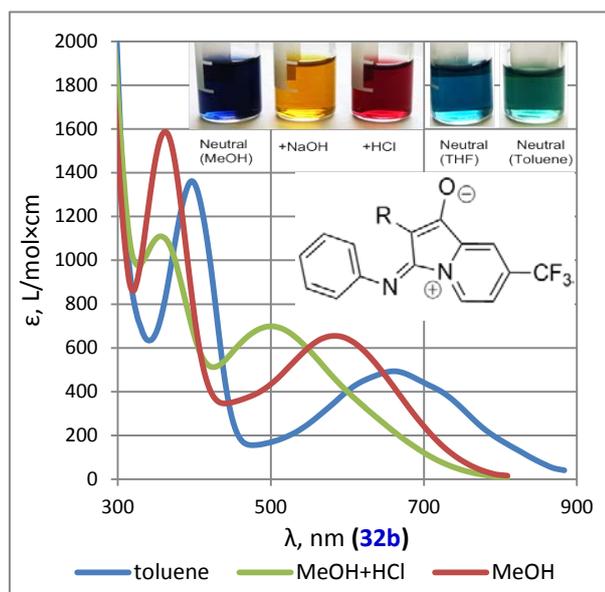
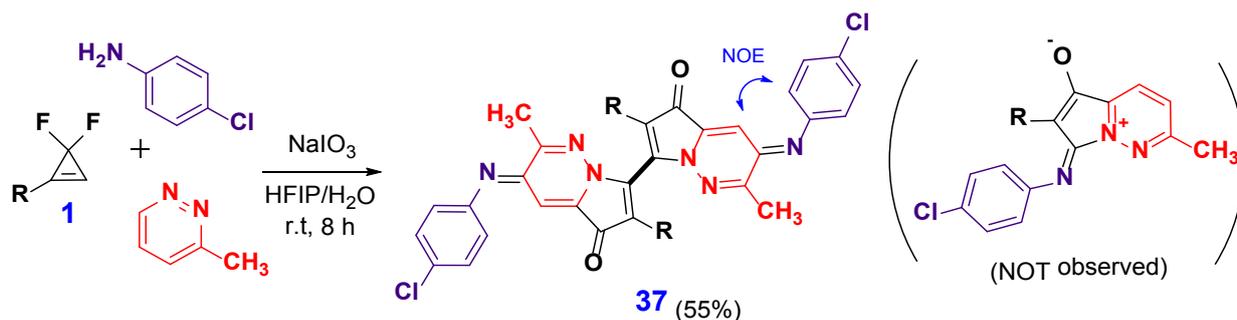
При наблюдении стадии **6**→**5** в ампуле ЯМР, циклопропенон **6** мгновенно реагирует с этилизоникотинатом, несущим электроноакцепторную группу ($R_2 = \text{COOEt}$), селективно образуя индолизин-1-ол **5**. Однако при использовании в аналогичном эксперименте более нуклеофильного 4-(диметиламино)пиридина, наблюдается его длительное (>1 часа) сосуществование с **6**, ведущее в конечном итоге к сложному набору продуктов. Данные наблюдения были интерпретированы как изменение направления атаки пиридина на циклопропенон в зависимости от нуклеофильных свойств пиридинового атома азота.

Прямое окислительное сочетание анилинов и С3-незамещенного индолизин-1-ола (**5**→**35**) протекает постадийно, включая первоначальное

окисление **5** до **34** и его последующую нуклеофильную атаку анилином. 3-Фениламиноиндолизин-1-ол **35** имеет достаточное время жизни, что позволило зафиксировать его в виде стабильного ацетильного производного **36**. Окисление интермедиата **35** приводит к конечному продукту трехкомпонентной реакции: мезомерному бетаину **32**.

При замене пиридиновой компоненты на 3-метилпиридазин, основным продуктом реакции оказался димер **37** (Схема 24).

Схема 24.



Свойства *E*-3-арилимино-3*H*-индолизиний-1-олатов.

Необычная гетероароматическая система псевдо-кросс-сопряженных бетаинов **32** обуславливает их яркую окраску. Эти продукты характеризуются отрицательным сольватохромным эффектом.

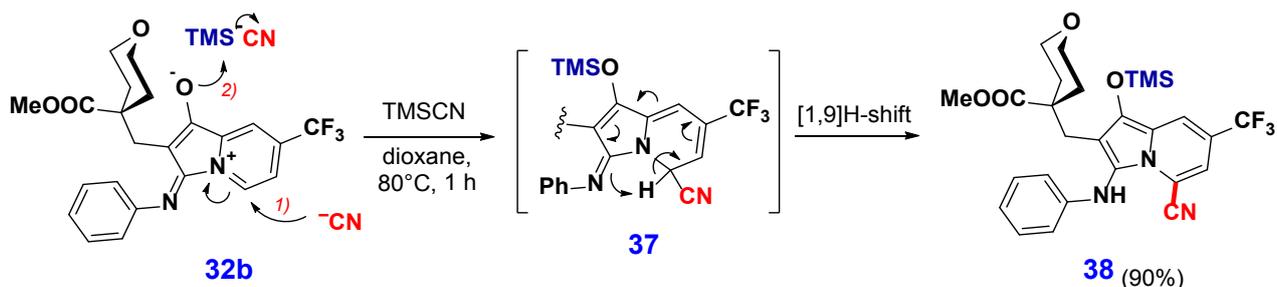
В кислой среде существенный сдвиг длинноволновой полосы переноса заряда в область ~500 нм обусловлен

протонированием экзоциклического атома кислорода (O^-).

В щелочной среде цвет бетаинов **32** изменяется от синего к оранжевому, что несколько необычно ввиду отсутствия кислого атома водорода. Как оказалось, этот эффект обусловлен нуклеофильными свойствами OH^- аниона. В эксперименте с использованием неосновного меркаптоэтанола в спектре ЯМР регистрировалось его обратимое присоединение по положению C5 субстрата **32b** сопровождающееся аналогичным изменением окраски.

При реакции **32b** с TMSCN (Схема 25) протекает селективное присоединение последнего к субстрату. При этом нуклеофильная атака ^-CN анионом предшествует *O*-силилированию бетаина, что следует из инертности **32b** в отношении избытка TMSCl в аналогичных условиях.

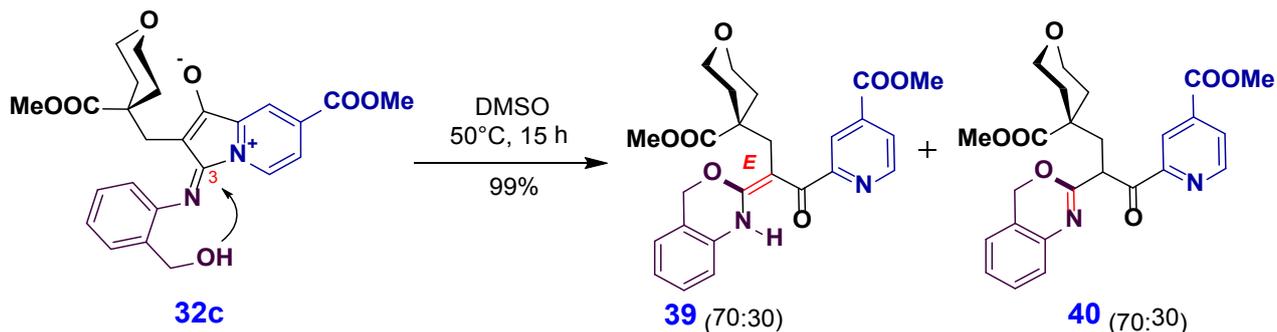
Схема 25.



Эта реакция, по-видимому, протекает через образование интермедиата **37**, который претерпевает быструю сигматропную перегруппировку в продукт **38**.

Устойчивый в кристаллической форме мезомерный бетаин **32c** (Схема 26), отличающийся наличием *орто*-гидроксиметильной группы, в растворе стереоселективно перегруппировывается в изомерные оксазины **39/40**. При повышении температуры наблюдалось медленное перемещение двойной связи в цикл (**39**→**40**).

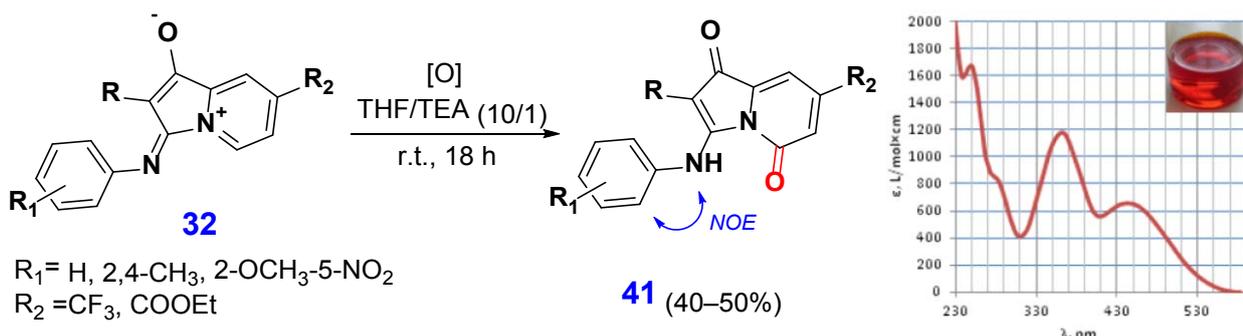
Схема 26.



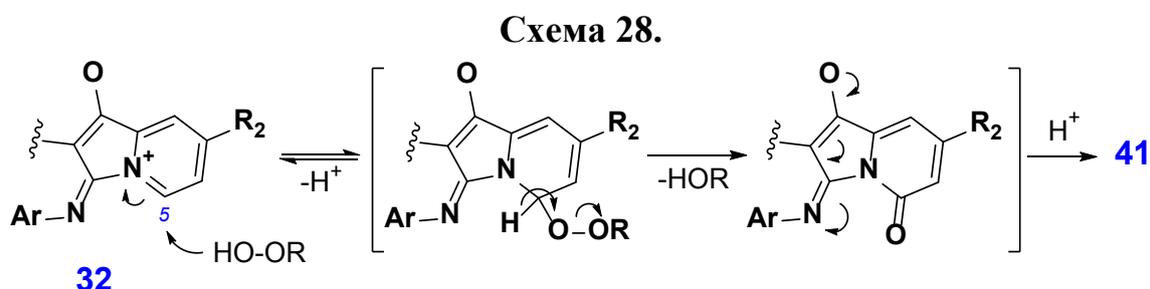
Эта рециклизация демонстрирует новый электрофильный центр (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизини-1-олатов: положение С3.

Нами также обнаружено, что бетаины **32** способны оксигенироваться по положению С5 с образованием соответствующих оранжево-красных индолизин-1,5-дионов **41** (Схема 27). Енаминная таутомерная форма этих продуктов подтверждалась спектрами NOESY.

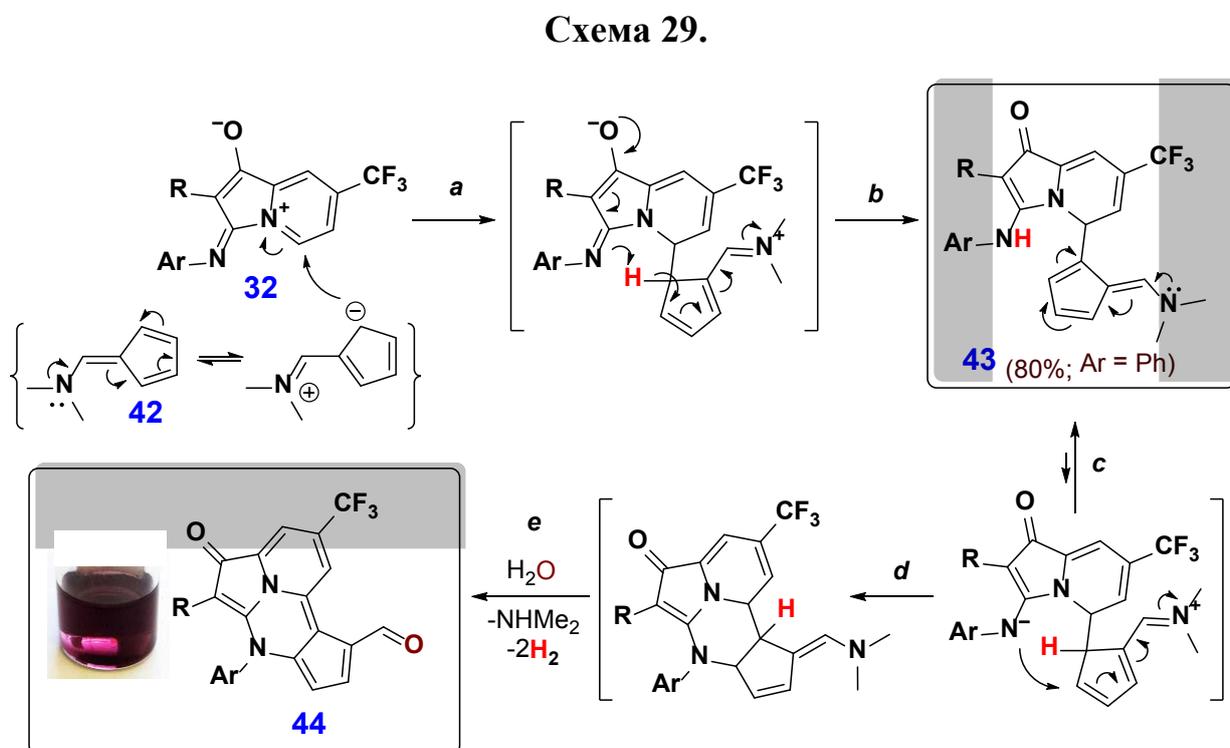
Схема 27.



Критичность использования ТГФ и высокого разбавления дало основание заключить, что окислителем в реакции служат гидропероксиды – регулярные спутники эфирных растворителей. Вероятный механизм реакции включает атаку гидропероксида на положение С5 бетаинового субстрата (Схема 28).



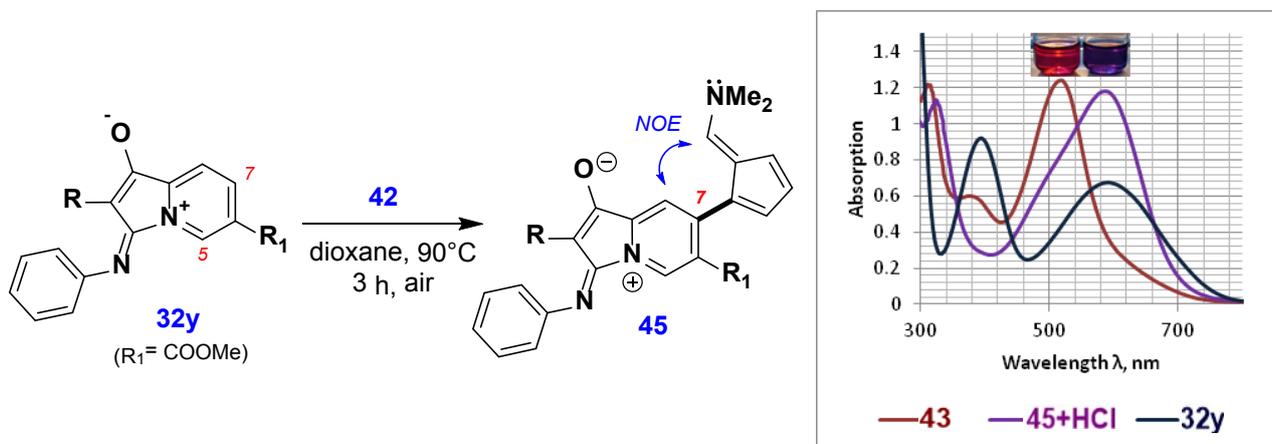
Наличие гетеродиеновых фрагментов в (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизини-1-олатах **29** послужило основанием для изучения их возможного [4+2] циклоприсоединения. В качестве 2π-компоненты был выбран диметиламинофульвен **42**. Оказалось, что его взаимодействие с **32b** приводит к образованию индолизин-1(5*H*)-она **43**, который был выделен с высоким выходом (Схема 29). Продолжительное нагревание **43** сопровождалось внутримолекулярной циклизацией, гидролизом енаминного фрагмента и окислительной ароматизацией, приводя к окрашенному азациклазину **44** (45%).



Реакционная способность положения С7 3*H*-индолизини-1-олатов была обнаружена на примере субстрата **32y**. Оказалось, что в случае, когда открыты

оба электрофильных центра, C5 и C7, атака протекает по последнему (Схема 30).

Схема 30.



Окислительная ароматизация в яркоокрашенный бетаиновый продукт **45** оказалась весьма примечательной: подобного явления не наблюдалось для соединения **43** (см. Схема 29). Появление конкурентной основной функции (NMe₂) в мезомерном бетаине **45** изменяет направление сдвига длинноволновой полосы поглощения: в кислой среде происходит батохромный сдвиг, который объясняется протонированием диметиламиногруппы и обращением электронных эффектов, ей проявляемых.

Полученные в работе соединения были выделены с помощью хроматографии на SiO₂ либо методом HPLC. Все продукты охарактеризованы спектроскопией ЯМР и масс-спектрами. Для большинства соединений, представляющих новые или редкие классы гетероциклов, табулированы данные ¹H и ¹³C ЯМР спектров, и сделаны отнесения сигналов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан простой способ построения ранее неописанных C3-незамещенных индолизин-1-олов по реакции 3,3-дифторциклопропен с пиридинами и разработан ряд многокомпонентных реакций на их основе.
2. Впервые продемонстрированы реакции индолизин-1-олов с тетразинами, тиофенолами, анилинами и рядом C- и N-электрофилов, протекающие по ионным и радикальным механизмам по незамещенному положению C3. Показан синтетический потенциал открытых реакций и предложены механизмы превращений.

3. Установлено, что индолизин-1-олы склонны к аэробному окислению, протекающему через образование устойчивых индолизинил-радикалов. Показана решающая роль гидроксигруппы и влияние электронных свойств заместителей в окислительных реакциях индолизин-1-олов.

4. Впервые синтезированы индолизиний-1-олаты и изучены их оптические и химические свойства. Выяснено, что для последних характерны реакции с нуклеофилами, которые способны реагировать по C5, C7 и C3 положениям гетероцикла.

5. На основе разработанных реакций получен ряд оригинальных индолизин-1,5-дионов и аза[3,3,2]циклазин-1-онов из доступных реагентов.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

(1) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Boev, N. V.; Solyev P. N. Three-Component Reaction of 3,3-Difluorocyclopropenes, *s*-Tetrazines, and (benzo) Pyridines. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1037–1052.

(2) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Solyev P. N.; Boev, N. V. Aerobic Dehydrogenation of Indolizin-1-ol Derivatives. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 4220–4235.

(3) Nechaev I. V.; Cherkaev G. V. Radical and Ionic Reactions of Indolizin-1-ols: Synthesis of 3-Arylsulfanyl-, 3-(Tropon-2-yl)- and 3-(Tropolon-5-ylazo)-1-hydroxyindolizines from 3,3-Difluorocyclopropenes. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 7687–7700.

(4) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Sheremetev, A. B. Unique Pseudo-Cross-Conjugated Mesomeric Betaines via an Iodate-Promoted Reaction of 3,3-Difluorocyclopropenes, Pyridines, and Anilines. *J. Org. Chem.*, **2022** 87, 652–669.

(5) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Sheremetev, A. B. Effective Multicomponent Approach to Indolizin-1-ols: Chemical and Spectral Particularities of the Products. Proceedings of the X International Voevodsky Conference VVV-**2022** “Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes”, p. 37.

(6) Нечаев, И. В. Черкаев, Г. В. Шереметев, А. Б. Новая трехкомпонентная реакция с участием *in situ* образующихся 1-гидроксииндолизинов. VII Конференция УрО РАН-**2022** “Техническая химия. От теории к практике“, 187.

(7) Нечаев, И. В. Черкаев, Г. В. Шереметев, А. Б. Окислительная трехкомпонентная реакция между 3,3-дифторциклопропенами, пиридинами и анилинами. ХХТ-**2022**_Сборник материалов конференции Химия и химическая технология в XXI веке, Том 1, 262.