

**ЗАСТОСУВАННЯ ТАНДЕМНИХ ЦИКЛІЗАЦІЙ У СИНТЕЗІ
ПОХІДНИХ ПРОЛІДОНОПТИЦЕНУ, ФЕНАНТРИДОНУ, ФУРО[2,3-
c]ПРОЛУ ТА ФУРО[2,3-f]ІЗОІНДОЛУ**

ЗМІСТ

ВСТУП	3
ОБґРУНТУВАННЯ ТЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ	4
1. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРОЛІДОНОПТИЦЕНУ	6
2. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ФЕНАНТРИДОНУ	8
3. НОВИЙ НАПРЯМ ІМДА РЕАКЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ 5-АРИЛФУРФУРОЛІВ ЯК ВИХІДНИХ РЕАГЕНТІ	16
4. ЗАСТОСУВАННЯ БЕНЗОФУРАН-2-АКРОЛЕЇНУ У ТАНДЕМНИХ ЦИКЛІЗАЦІЯХ	19
5. МЕТОДИКИ ЕКСПЕРИМЕНТІВ ТА ОПИСИ СПОЛУК	21
ВИСНОВКИ	28
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	29

ВСТУП

Стрімкий розвиток органічного синтезу обумовлюється щораз більшим зростанням потреб високотехнологічних галузей промислового виробництва, а також викликами і потребами теперішнього суспільства. Зокрема, це синтез нових дієвих лікарських препаратів, конструювання структурних блоків (building blocks) для фармації та інших корисних матеріалів. Ефективні синтетичні методики для швидкого отримання різноманітних органічних сполук, зокрема тандемні циклізації, каскадні перетворення та асиметричний синтез будуть широко застосовуватись синтетиками у найближчі десятиліття.

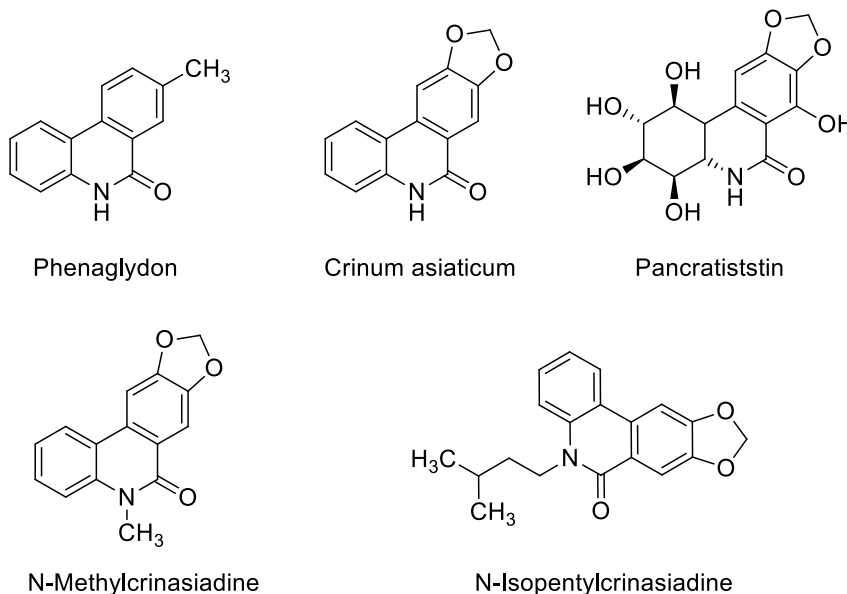
З іншого боку, надважливою проблемою теперішнього і прийдешнього органічного синтезу є пошук нових стратегій та підходів що стосуються економії ресурсів. Для вирішення таких питань широкого застосування набула концепція «зеленої хімії». Тому з метою збереження довкілля хіміки стараються розробляти нові методи органічного синтезу, які узгоджуються з основними принципами «зеленої хімії». Відповідно, потужним інструментом у синтезах можна вважати мультикомпонентні та однореакторні реакції, оскільки такий тип перетворень є практично важливим з точки зору економії енергозатрат, розчинників і реагентів та запобігання забруднення навколишнього середовища. Тому розробка нових варіантів таких реакцій, зокрема ефективних методів синтезу нових гетероциклічних сполук є актуальною проблемою органічної хімії. Зважаючи на те, що більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент [1], то це зумовлює пошук ключових структурних елементів – фармакофорів і нових синтетичних підходів.

Отож, метою нашої роботи було створення нових синтетичних схем, за допомогою яких можна одержувати різноманітні функціоналізовані похідні ізоіндолів, іптицену, фенантридину та інших поліциклічних систем на основі нових варіантів [4+2]-циклоприєднання, каскадними та однореакторними перетвореннями (one pot synthesis), виходячи з легкодоступних вихідних речовин, із застосуванням малостадійних синтетичних підходів.

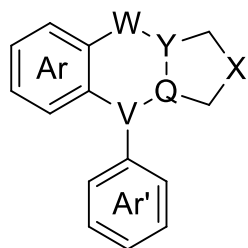
ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасний стан органічного синтезу потребує нових препаративних стратегій та концепцій, що дають змогу ефективно утворювати нові вуглець-вуглецеві зв'язки між функціоналізованими фрагментами молекул, а також нових синтетичних підходів задля досягнення кінцевої мети. Синтез складних сполук є надзвичайно актуальним завданням, але відомі методи конструювання молекул не завжди дозволяють легко одержувати цільові продукти і це потребує пошуку ефективних та оригінальних синтетичних методів. Особливо цікавими є малостадійні синтетичні схеми, що базуються на легкодоступних вихідних сполуках і вирізняються регіо- та стереоселективністю. Це дає змогу вести ефективний пошук нових біологічно активних сполук, розробляти матеріали для різноманітних галузей техніки.

Зокрема, серед похідних фенантридину знайдено значну кількість практично корисних синтетичних та природних сполук, зокрема й таких, що виявляють протиракову активність [2, 3]:



З іншого боку, ми дослідили можливість конструювання бібліотек аналогів гетеролігнанів (наступна схема), оскільки вони структурно споріднені з деякими класами сполук, синтезованими нами вперше. Як відомо, гетеролігнани виявляють протиракову, антиревматичну та антиастматичну активність [4–6].

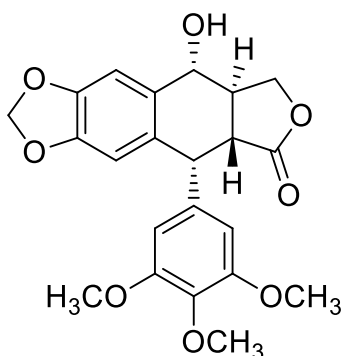
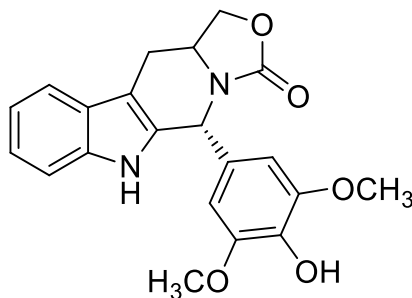


Heterolignans

X= O, N, S

W, Q, Y, V= C or heteroatoms

Ar, Ar' = benzene or heterocycle

Podophyllotoxin
Anticancer activityAzatoxin
Antineoplastic activity

Враховуючи вищесказане, розробка методів синтезу аналогів природних фенантридонів та гетеролігнанів або їх синтетичних попередників з фурановими, бензофурановими, та антраценовими фрагментами є актуальною задачею.

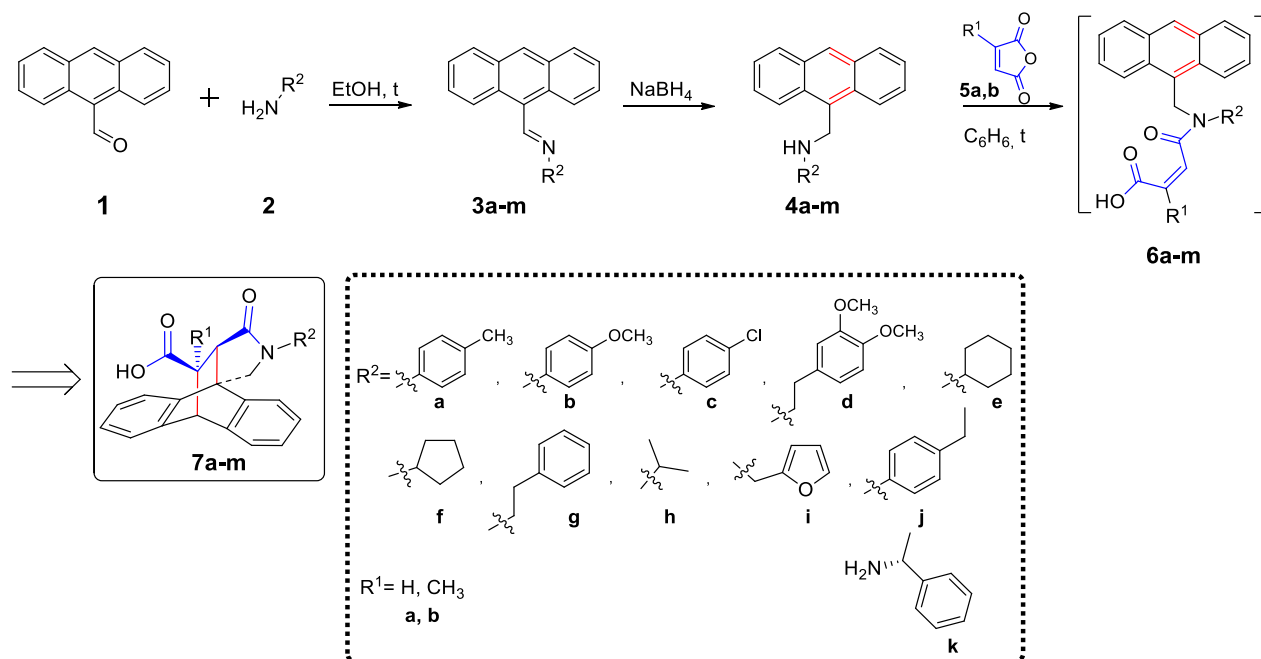
Представлена робота є логічним продовженням нашого попереднього дослідження, зокрема, значно розширено та запатентовано спосіб одержання функціоналізованих похідних піролідоноіптицену, вперше запропоновано новий підхід до одержання функціоналізованих фенантридонів, похідних тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діону та бензофуоро[2,3-*f*]-ізоіндола-10-карбонових кислот, розроблено та запатентовано спосіб одержання *N,N*-диметиламіноакролеїну – вихідного реагенту для одержання гетарилпропеналів.

1 СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРОЛІДОНОПТИЦЕНУ

Іптицени – клас каркасних сполук, що містять декілька аренових ядер, зв’язаних містками. Наявність каркасної системи вигідно виділяє ці сполуки та робить їх привабливими для практичного застосування. Іптицени та їхні похідні використовують у матеріалознавстві, конструюванні молекулярних машин, дизайні лігандів, хімії полімерів, біологічних дослідженнях, розробці нових сенсорів та у супрамолекулярній хімії [7].

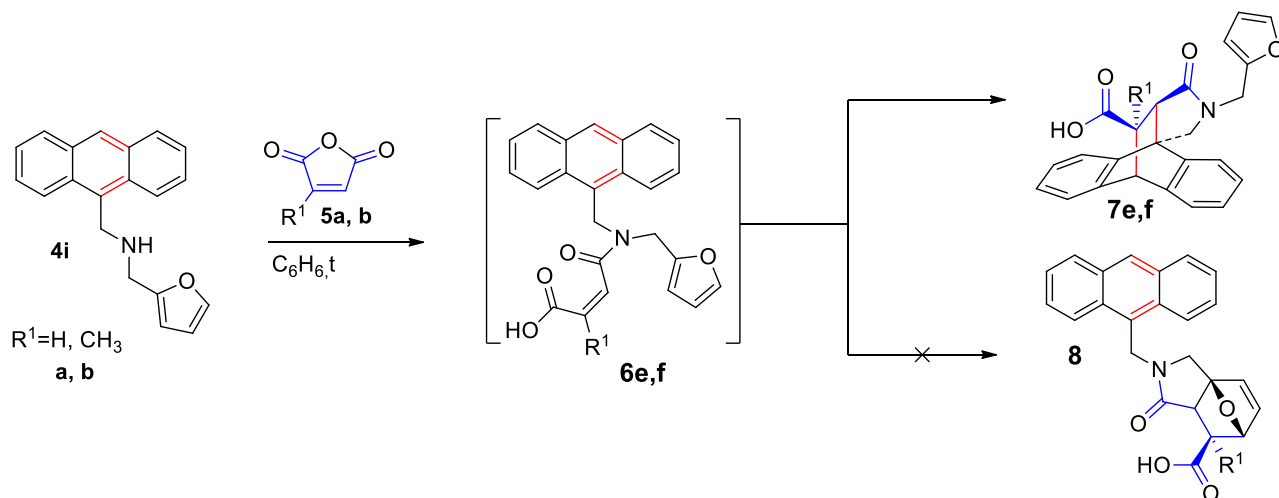
Виходячи з того, що у науковій літературі не описано синтезу функціоналізованих піролідоноіптиценів, ми розробили та запатентували зручний спосіб одержання нового класу N-заміщених каркасних піролідоноіптиценових гетеросистем, використовуючи доступні реагенти [8–12].

Вихідним реагентом слугував антрацен-9-карбальдегід **1**, який легко взаємодіє з первинними амінами **2a–k**, утворюючи основи Шиффа **3a–m**. Ці сполуки *in situ* були відновлені до відповідних N-заміщених амінів **4a–m**. Досліджуючи взаємодію амінів **4a–m** з малеїновим **5a** або цитраконовим **5b** ангідридами ми з’ясували, що реакція циклоприєднання відбувається за рахунок дієнового антраценового фрагменту з утворенням каркасної піролідоноіптаценової гетеросистеми (сполуки **7a–m**, додаток, рис 1–6). Як було показано раніше [13], реакції такого типу відбуваються через утворення ацильованих інтермедіатів типу **6**. Ці проміжні сполуки вступають у реакцію Дільса-Альдера за участі малеїнімідного фрагменту у ролі дієнофіла та дієнової системи антрацену. Варто зазначити, що одержані таким чином сполуки **7** наближені до класу гетеролігнанів і синтезовані вперше.



3,4,6,7: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Циклогексил}$ (**b**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**c**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = (3\text{-OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ (**d**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Фурфурил}$ (**e**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Фурфурил}$ (**f**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**g**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**h**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**i**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**j**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Циклопентил}$ (**k**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Циклопентил}$ (**l**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = (1R)\text{-фенілетил}$ (**m**).

Цікавим є те, що за конкуренції двох дієнових систем у випадку використання фурфуриламину (сполука **4i**), реакція відбувається за участю дієнового антраценового фрагменту, натомість фурановий цикл у таке перетворення не вступає (сполуки **8**). Це можна пояснити тим, що в умовах проходження реакції (нагрівання у бензолі), реалізується термодинамічний контроль з утворенням енергетично вигідніших продуктів **7e,f**.



Це і було підтверджено нами за результатами квантово-хімічних обрахунків молекули ацильованого інтермедіату для аміну **4e** використовуючи

DFT/B3LYP/6-31G* рівень теорії. Встановлено, що у молекулі **6e** ВЗМО розміщується на антраценовому дієновому фрагменті, що і сприяє утворенню термодинамічно контрольованих продуктів **7e,f** в умовах реакції (рис. 1).

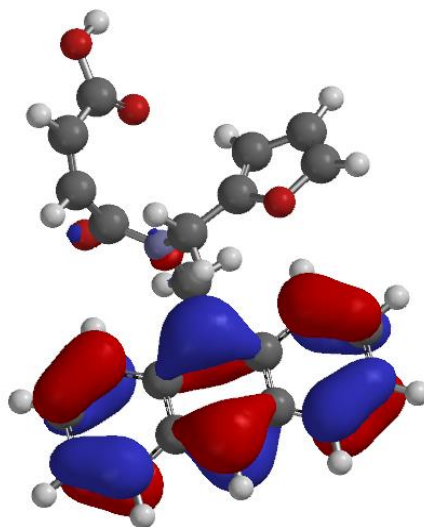


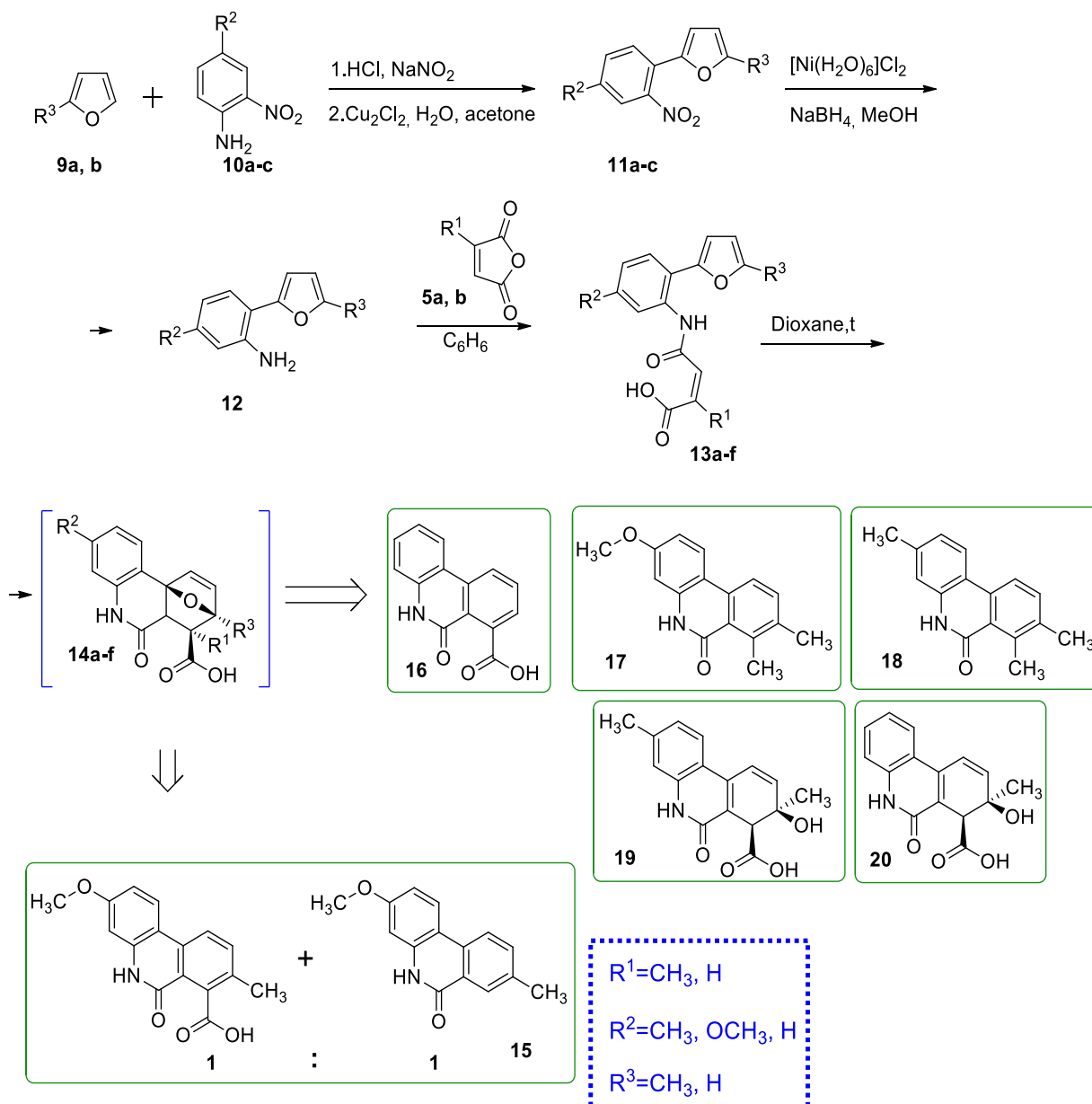
Рис. 1 ВЗМО сполуки **6e**

2 СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ФЕНАНТРИДОНУ

Продовжуючи наші дослідження, а також враховуючи те, що похідні фенантридонів є надзвичайно важливим класом сполук з точки зору практичного застосування та медичної хімії, ми розробили зручний метод синтезу ще не досліджених похідних фенантридонів за допомогою одного із найважливіших інструментів в синтетичній практиці – реакції Дільса-Альдера. [10, 11]. Такі сполуки віддавна застосовують як протиракові, антилейкемійні, протипухлинні, противірусні, антимікробні, протигрибкові, атималарійні, та протиподразнювальні препарати [2, 3]. Зокрема, у роботі [14] описано одержання похідних фенантридону – потенційних інгібіторів ферменту (АДФ-рибози)-полімерази-1 (PARP-1). При надмірній активації PARP-1 відбувається інтенсивна полімеризація АДФ-рибози, що веде до зниження АТФ у клітинах і їх деструкції і спричиненні низки захворювань, натомість інгібітори PARP-1 – похідні фенантридину позитивно впливають при лікуванні ішемії серця і у комплексному лікуванні онкологічних захворювань.

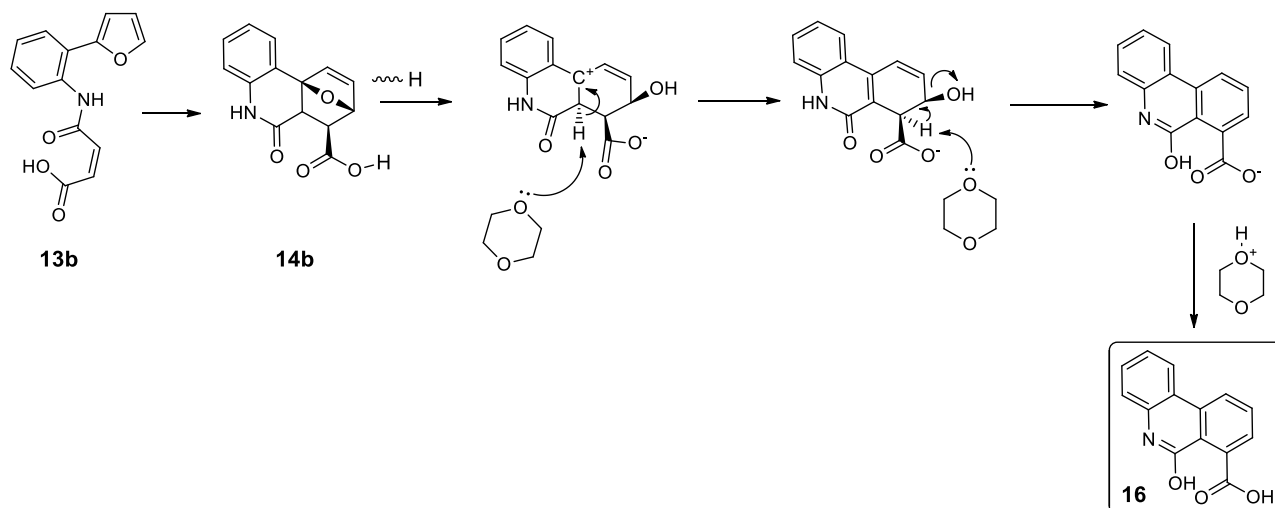
Крім цього похідні фенантридонів використовують в електролюмінесцентних матеріалах і у лазерах на основі органічних барвників [7].

Як вихідний субстрат для тандемних реакцій [4+2]-циклоприсєднання використовували похідні 2-амінофеніл-2-фурану та 2-амінофеніл-2-сильвану **11**, які одержували арилюванням фурану **9a** чи сильвану **9b** 2-нітрофенілдіазоній хлоридом з наступним відновленням нітрогрупи борогідридом натрію за наявності гексагідрату хлориду нікелю. Отримані аміни **12** ацилювали малеїновим або цитраконовим андіридами у бензені. Реакцію Дільса-Альдера вели при нагріванні ацильованих похідних **13** у діоксані. Очікувані продукти **14** планували ароматизувати нагріванням в ортофосфорній кислоті, проте, як з'ясувалось, уже у реакційному середовищі під час нагрівання у діоксані відбувається розщеплення оксабіциклопентенового циклу сполук **14** з утворенням неочікуваних продуктів **15–20**.



13, 14: $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = CH_3$ (**a**) $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$ (**b**), $R^1 = CH_3$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = CH_3$ (**c**), $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$ (**d**), $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$ (**e**), $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ (**f**).

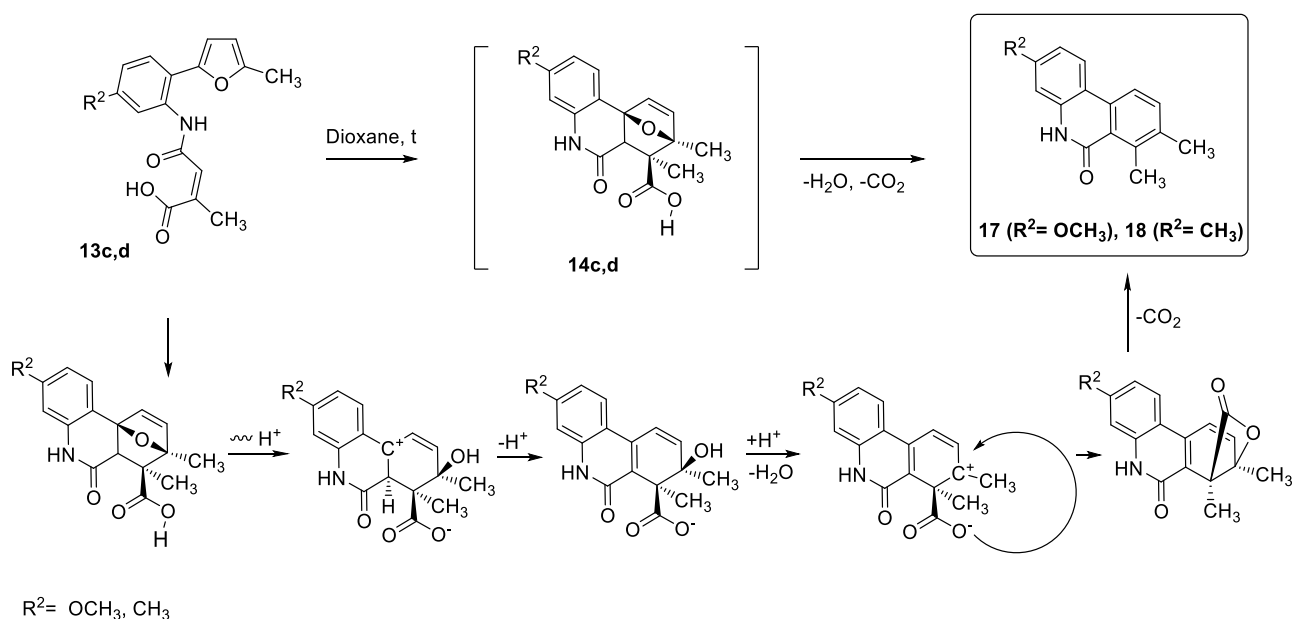
При нагріванні малеїніміду 2-амінофеніл-2-фурану **13b** відбувається утворення адукту реакції Дільса-Альдера **14b**, у результаті чого утворений оксабіциклогептеновий цикл ароматизується. З літературних джерел відомо [15], що такі інтрамолекулярні циклоприєднання за участі фуранового фрагменту відбуваються з утворенням екзо-адуктів реакції Дільса-Альдера. На нашу думку, цис-розміщення карбоксильної групи та мостикового атома кисню сприяє легкій міграції протону із розкриттям оксабіциклогептенового циклу. Утворений карбокатион далі ароматизується, ймовірно, за наведеним нижче механізмом:



Також варто зазначити, що у розчині продукт перебуває у фенантридиноловій таутомерій формі, про свідчить сигнал атома водню гідрокси-групи при 12.83 м.ч. у 1H ЯМР спектрі сполуки **16** (Додаток, рис. 7).

6-Гідроксифенантридин-7-карбонова кислота 16. Вихід 83%. Т. топл. 310–311°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.83 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6), δ : 170.83, 159.62, 136.98, 136.56, 134.77, 132.47, 130.01, 126.07, 123.60, 123.20, 122.40, 121.52, 117.10, 116.05.

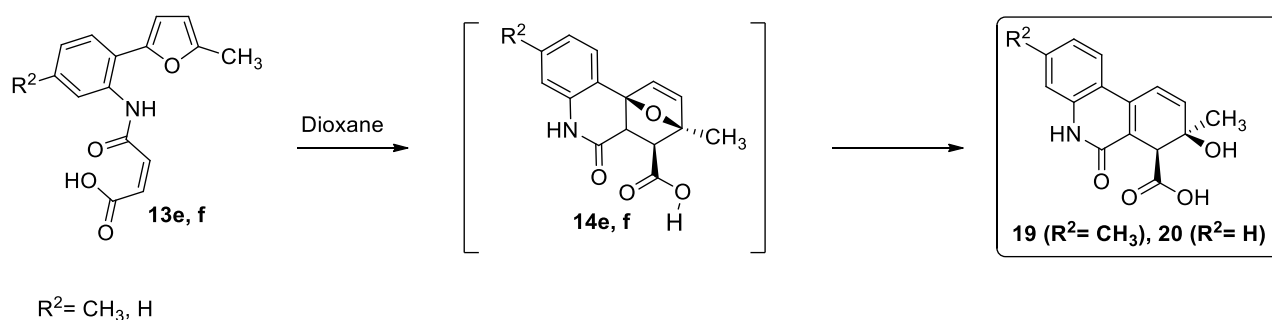
Цікавим є те, що під час нагрівання у діоксані продуктів ацилювання 2-амінофенілфуранів цитраконовим ангідридом **13c,d** адукти [4+2]-циклоприсєднання **14c,d** не лише втрачають молекулу води, а й декарбоксілюються з утворенням сполук **17** та **18** відповідно. Ми припускаємо, що після розкриття оксабіциклопентенового циклу відбувається відщеплення води з утворенням стабільного третинного карбокатиону алільного типу, який у подальшому взаємодіє з неподіленою парою електронів карбоксильної групи, внаслідок чого замикається лактонне кільце. На кінцевій стадії відбувається елімінування CO_2 з утворенням ароматичної системи. У цьому випадку продукти перебувають у фенантридиноновій таутомерній формі. Підтвердженням цього є сигнал N–H групи близько 11.20 м.ч. для обох кінцевих сполук **17**, **18** (Додаток, рис. 8, 9).



3-Метокси-7,8-диметилфенантридин-6(5H)-он 17. Вихід 71% Т. топл. 283–284°C / субл. Спектр ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 11.22 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). Спектр ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 163.10, 160.38, 139.78, 138.19, 136.45, 134.56 (2C), 125.06, 123.07, 119.77, 111.96, 110.23, 99.04, 55.69, 20.95, 18.13.

3,7,8-Триметифенантридин-6(5H)-он 18. Вихід 77%. Т.топл. 280–281°C / субл. Спектр ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 11.18 (s, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ : 162.31, 139.19, 138.46, 136.57, 136.22, 133.80, 133.77, 123.34, 122.88, 122.79, 119.38, 115.46, 114.90, 20.81, 20.28, 17.41.

У випадку внутрішньомолекулярної реакції малеїнімідів 2-амінофеніл-2-сільвану **13e,f** відбувається лише розкриття оксабіциклопентенового циклу без відщеплення води та ароматизації. На нашу думку це пов'язано із більшою стабільністю цих продуктів (**19, 20**) у порівнянні із сполуками **17, 18**, оскільки вони не містять метильної групи як цитраконовий фрагмент, яка створює додаткове стеричне напруження у шестичленному циклі інтермедіатів сполук **17, 18**. Ці продукти перебувають у фенантридинової таутомерній формі.



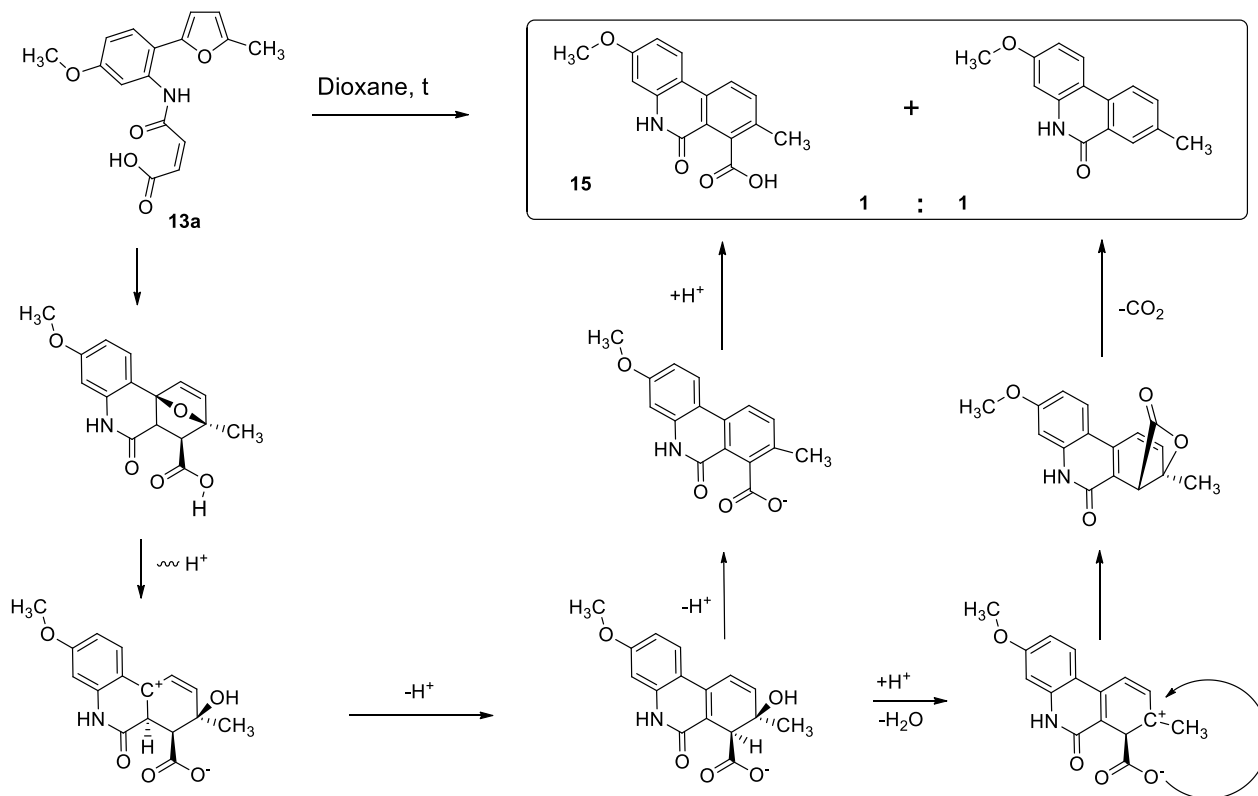
Проте, як видно із наступного прикладу, під час використання малеїнімідів вихідних сполук утворення ароматизованих продуктів все-таки може відбуватися.

8-Гідрокси-3,8-диметил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідрофенантридин-7-карбонова кислота 19. Вихід 85%. Т. топл. 274–275°C / субл. Спектр ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.87 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ : 170.94, 161.19, 142.83, 140.00, 138.33, 137.25, 123.63, 123.26, 121.87, 118.19, 115.19, 114.62, 70.63, 50.42, 28.80, 21.17.

8-Гідрокси-8-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідрофенантридин-7-карбонова кислота 20. Вихід 81%. Т. топл. 233–234°C. Спектр ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6), δ : 11.74 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.23 (s, 3H). Спектр ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 170.82, 161.02, 142.93, 138.19, 137.32, 129.99, 123.75, 123.03, 121.82, 118.07, 116.71, 115.49, 70.61, 50.47, 28.79.

Цікавим фактом є те, що у випадку реакції малеїніміду 2-аміно-4-метоксифеніл-2-метифурану відбувається утворення двох типів продуктів **15**, які під час кристалізації утворюють ко-кристали із співвідношенням компонентів 1:1. Очевидно, у цьому випадку наявність сильного донорного замісника (метокси-групи) у бензеновому ядрі сприяє процесу декарбоксилювання. Отже, реакція може проходити двома, наведеними на схемі, шляхами.



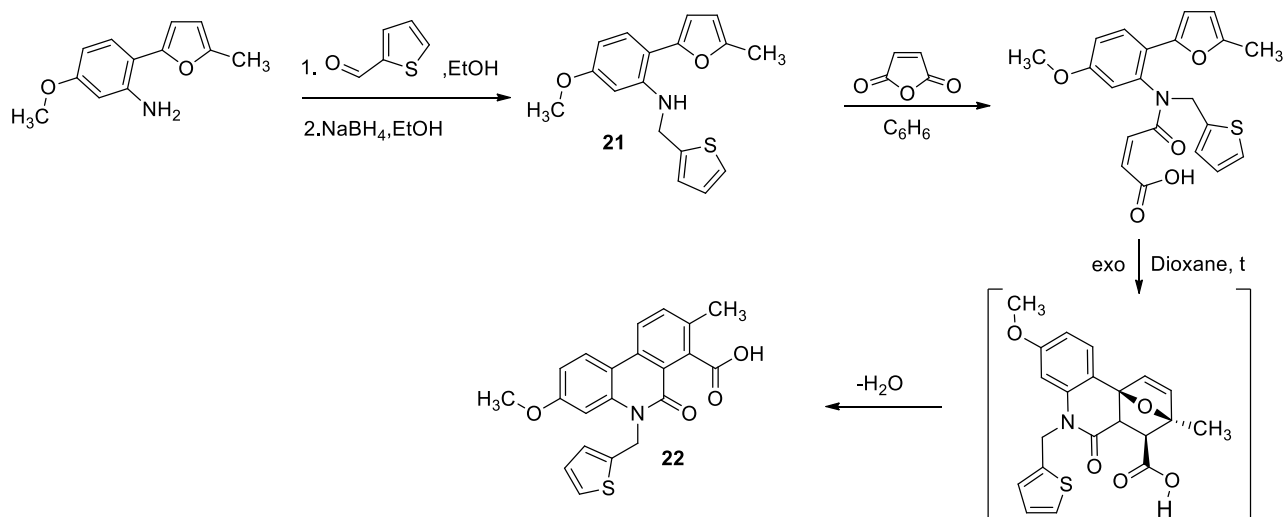
Дослідження кристалічної структури сполуки **15** методом РСА виявило, що це ко-кристал, який містить суміш 1:1 сполуки 3-метокси-8-метил-6-оксо-5,6,6a,10a-терагідрофенантридин-7-карбонової кислоти та її декарбоксилюваного продукту – 3-метокси-8-метил-6a,10a-дигідрофенантридин-6(5H)-ону (додаток, рис. 10). У кристалі молекул 3-метокси-8-метил-6-оксо-5,6,6a,10a-терагідрофенантридин-7-карбонової кислоти та 3-

метокси-8-метил-6а,10а-дигідрофенантридин-6(5*H*)-ону зв'язуються через водневі зв'язки у центросиметричні тетрамери складу 3-метокси-8-метил-6-оксо-5,6,6а,10а-терагідрофенантридин-7-карбонової кислота₂ і 3-метокси-8-метил-6а,10а-дигідрофенантридин-6(5*H*)-он₂ (додаток, рис. 11). У межах тетрамеру спостерігаються досить близькі π, π -взаємодії, а відстань між центроїдом та площиною складає близько 3.25 ангстрем. Тетрамери зв'язані у ланцюги через слабкі водневі зв'язки C–H...O типу вздовж напрямку кристалографічної осі *x*. Ланцюги впорядковані у вигляді паркетоподібного візерунку (додаток, рис. 12).

3-Метокси-8-метил-6-оксо-5,6-дигідрофенантридин-7-карбонова кислота, 3-метокси-8-метилфенантридин-6(5*H*)-он (1:1) 15. Вихід 73% Т.топл. 310–311°C / субл. Спектр ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆), δ : 12.77 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26–8.18 (m, 3H), 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.90–6.80 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). Спектр ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*D*₆), δ : 170.35, 161.10, 160.26, 160.08, 159.93, 137.75, 137.65, 136.19, 135.91, 134.56, 133.88, 132.68, 132.25, 132.08, 127.10, 124.73, 124.37, 124.34, 122.00, 121.98, 120.23, 111.24, 110.77, 110.19, 109.97, 99.52, 99.28, 55.27, 55.24, 20.80, 18.24.

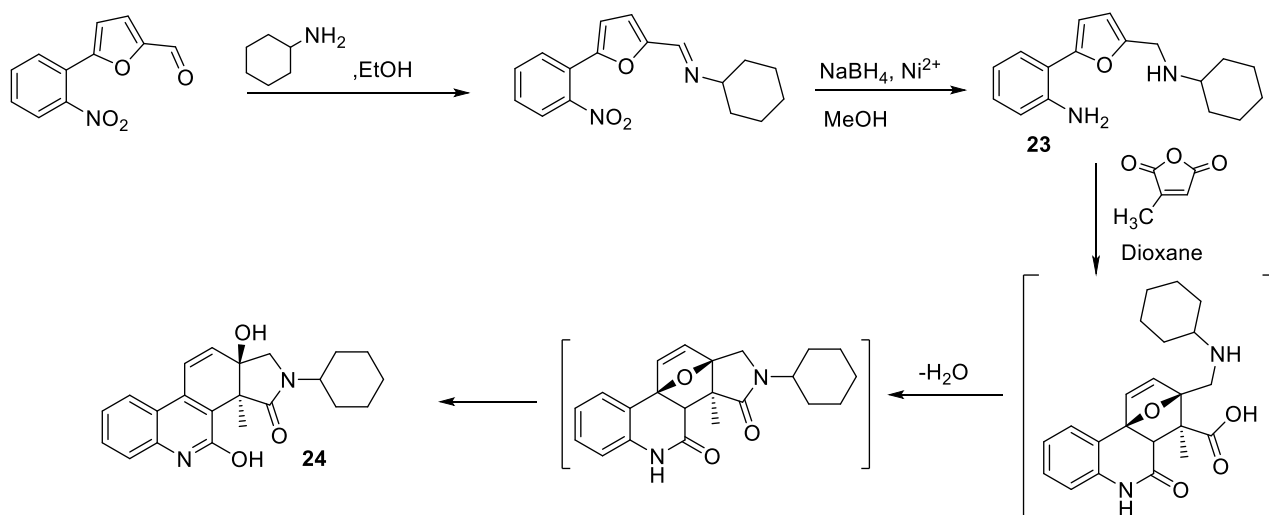
На теперішній час ми продовжуємо дослідження в області похідних фенантридонів і оптимізуємо умови проведення інтрамолекулярної реакції Дільса-Альдера для похідних малеїн- та цитраконамідів 2-амінофеніл-2-фуранів з метою отримання цільових продуктів із ширшим колом замісників, кращими виходами і чистотою кінцевих сполук та виділення продуктів побічних реакцій.

З метою синтезу N-заміщених похідних фенантридонів на початковому етапі досліджень ми одержали N-заміщений амін **21**, який вводили у реакцію з малеїновим ангідридом, внаслідок чого отримано перший представник такого ряду сполук, а саме 3-метокси-8-метил-6-оксо-5-(2-тієнілметил)-5,6-дигідрофенантридин-7-карбонову кислоту (**22**):



3-Метокси-8-метил-6-оксо-5-(2-тієнілметил)-5,6-дигідрофенантрин-7-карбонова кислота 22. Вихід 74% Т.топл. 300–301°C. Спектр ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$), δ : 12.85 (s, 1H), 8.39–8.31 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). Спектр ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-D_6$), δ : 170.32, 160.42, 159.60, 139.22, 137.44, 136.28, 134.93, 132.76, 131.80, 126.93, 126.59, 125.82, 125.41, 121.93, 119.26, 111.78, 109.79, 100.49, 55.49, 40.82, 18.32.

З іншого боку, вельми цікавим і на нашу думку перспективним напрямком досліджень є застосування у подібній схемі перетворень діамінів фуранового ряду, оскільки сполуки такого типу містять два реакційні центри для взаємодії з малеїновим чи цитраконовим ангідридами. Встановлено, що при взаємодії аміну **23** з цитраконовим ангідридом у середовищі діоксану відбувається "зшиття" двох аміногруп з утворенням похідного фенантридону **24**:



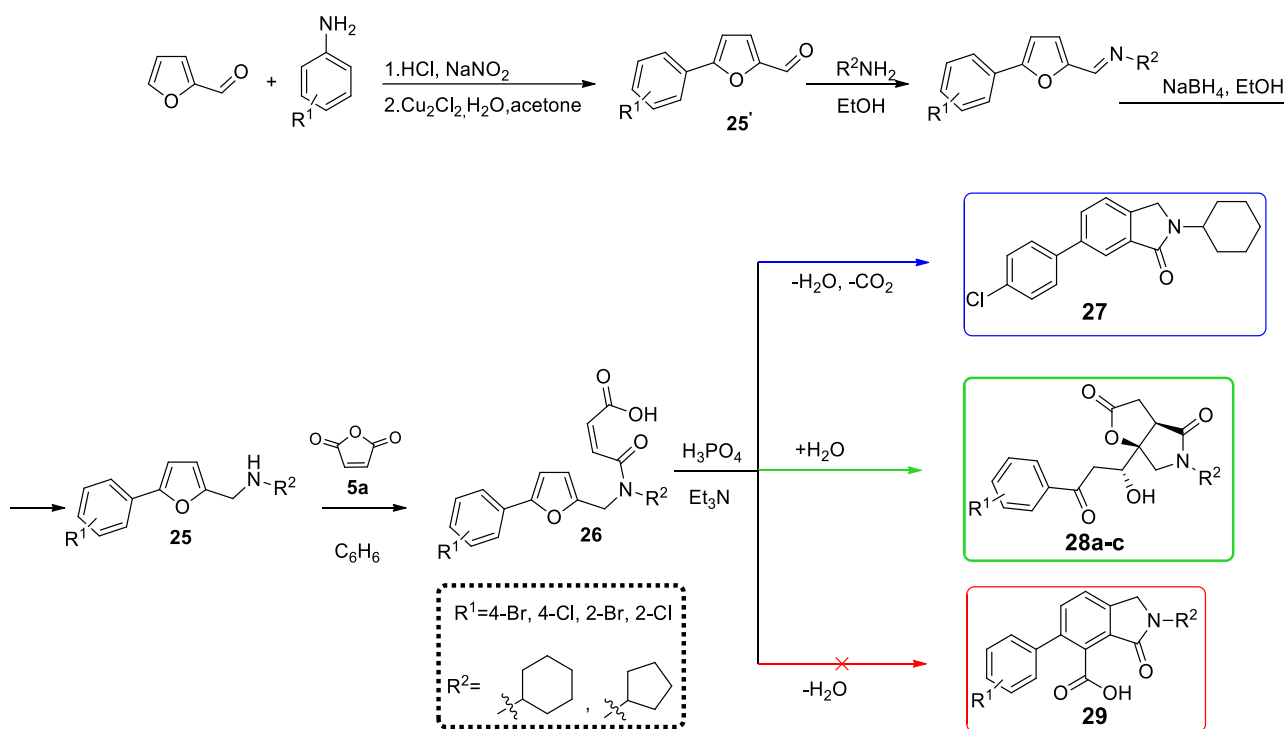
Продукт **24** перебуває у фенантридиноловій таутомерній формі про що свідчить сигнал атома водню ОН групи близько 13.5 м.ч. у спектрі ЯМР ^1H (додаток, рис. 13, 14).

2-Циклогексил-4,11а-дигідрокси-3а-метил-1,2,3а,11а-тетрагідро-3H-піроло[3,4-*i*]фенантридин-3-он 24. Вихід 80%. Т.топл. 272–273°C. . Спектр ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 13.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.80 – 1.29 (m, 13H). . Спектр ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 176.31, 159.84, 146.72, 138.90, 131.79, 128.99, 126.95, 124.83, 123.38, 123.15, 121.36, 119.53, 73.40, 55.14, 50.95, 49.96, 29.31, 29.05, 24.82(2C), 24.71, 22.93.

3. НОВИЙ НАПРЯМ ІМДА РЕАКЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ 5-АРИЛФУРФУРОЛІВ ЯК ВИХІДНИХ РЕАГЕНТІВ

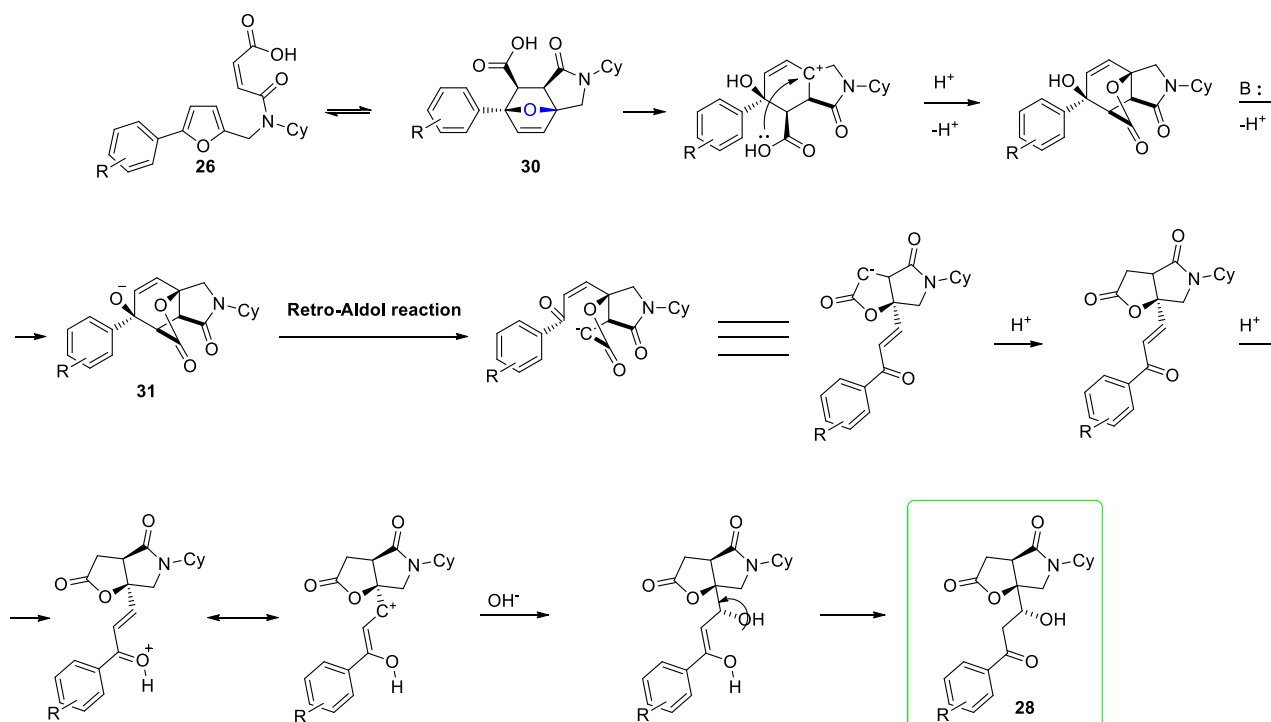
Продовжуючи дослідження, ми здійснили спробу одержати сполуки **29** внутрішньомолекулярною реакцією Дільса-Альдера продуктів ацилювання **26**. Реакцію проводили при нагріванні амідів **26** в ортофосфорній кислоті. Але з'ясувалось, що вона не йде в очікуваному напрямі і продукти **29** не утворюються. Дослідження показали, що виділені продукти є фуро[2,3-*c*]піроло-2,4(3H)-діонами **28** і це було досить несподіваним. Крім того ми ідентифікували побічний продукт – сполуку **27**. Розглядаючи ці перетворення можна помітити, що як і у випадку похідних фенантридонів, наявність арильного замісника у другому положенні фуранового кільця впливає на напрям ІМДА реакції, зокрема, сприяє утворення ароматизованих декарбоксільованих продуктів **27**.

Варто зазначити, що тетрагідро-2H-фуро[2,3-*c*]піроло-2,4(3H)-діони (**28**) одержані нами вперше; такий маршрут у подібних реакціях раніше не описаний.



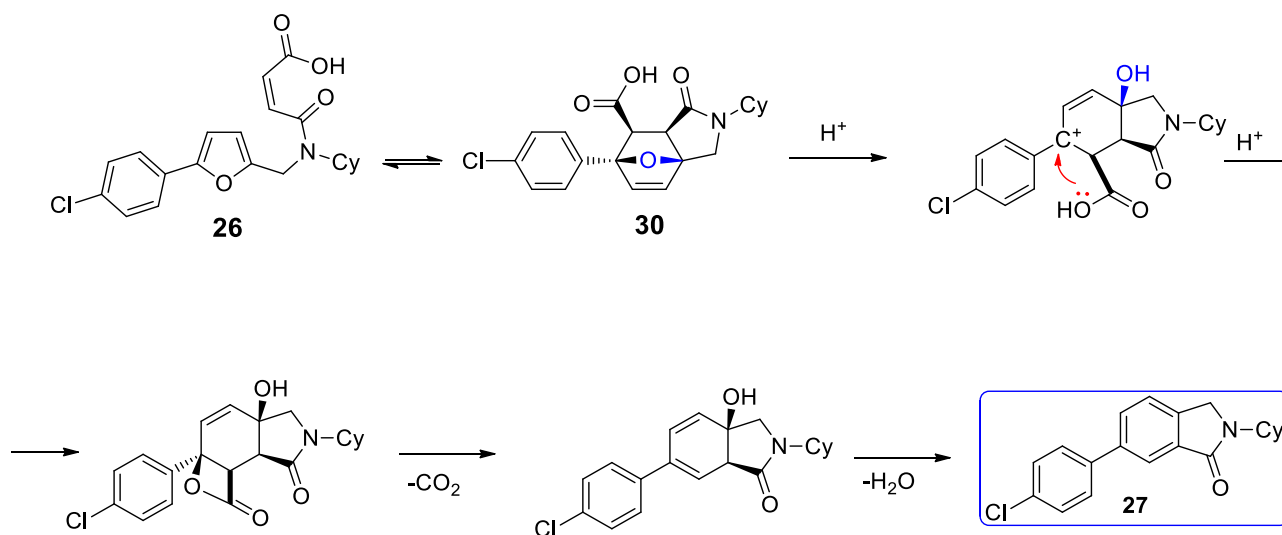
Раніше групою Ф. Зубкова [16] було показано, що малеїніміди **26** перебувають у динамічній рівновазі з продуктами інтрамолекулярної реакції Дільса-Альдера (див. наступну схему, **26** $\rightarrow$ **30**). Причому при збільшенні температури рівновага зсувається в сторону малеїнімідів, натомість у твердому стані вони повністю перебувають у циклічній формі. Прийнято вважати, що у результаті протонування оксабіциклогептанового фрагменту він руйнується. Очевидно, далі утворений карбокатион взаємодіє з неподіленою парою електронів карбоксильної групи, у результаті чого утворюється лактонне кільце (**31**). Найбільш неочевидним є подальше розщеплення $C-C$ зв'язку. Імовірно, воно відбувається через ретро-альдольну реакцію. Це опосередковано підтверджується тим фактом, що без наявності основи нам вдалося отримати лише один кінцевий продукт такої реакції, натомість при використанні триетиламіну – низку продуктів. Очевидно, на стадії ретро-альдольної реакції енергетичні затрати на розрив $C-C$ -зв'язку компенсуються спряженням бензенового кільця з утвореним вінілкетоновим фрагментами. На нашу думку, це і є основною причиною того, чому у такій доволі добре дослідженій реакції, як ароматизація оксабіциклогептанового циклу, нам вдалося знайти новий напрямок проходження реакції – просто ніхто детально не досліджував поведінку арилфуранив у таких перетвореннях. А у випадку використання

інших, не арильних, замісників не відбувалося стабілізації за рахунок спряження і, відповідно, основним напрямом була ароматизація.



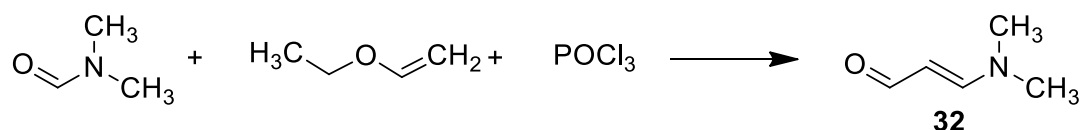
Утворений продукт після ретро-альдольної реакції у подальшому стереоконтрольовано приєднує воду до вінілкетонного фрагменту, внаслідок чого утворюються рацемати сполук **28** (додаток, рис. 15, 16).

Аналогічним чином можна пояснити утворення декарбоксільованих ароматизованих продуктів типу **27**, якщо припустити, що внаслідок протонування атома кисню оксабіциклопентану утворюється карбокатионний центр біля ароматичного замісника. Подальша взаємодія з парою електронів карбоксильної групи буде генерувати малостабільний 4-членний цикл, який, очевидно, буде легко розкладатися з елімінуванням CO_2 і на кінцевій стадії відбуватиметься відщеплення молекули води з ароматизацією:



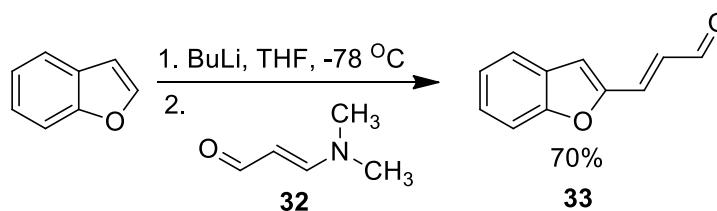
4. ЗАСТОСУВАННЯ БЕНЗОФУРАН-2-АКРОЛЕЇНУ У ТАНДЕМНИХ ЦИКЛІЗАЦІЯХ

Відомо, що бензофуран-2-акролеїн у рамках наших синтетичних схем не використовували, тому ми дослідили синтетичний потенціал дієнів бензофуранового ряду в інтрамолекулярній реакції Дільса-Альдера. Для реалізації такої схеми перетворень застосували наступну стратегію. Вихідним реагентом був N,N-диметиламіноакролеїн **32**, який синтезували з вінілетилового етеру і комплексу Вільсмайєра:

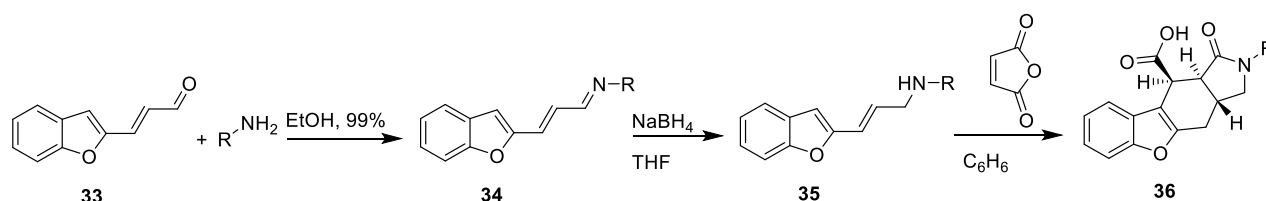


Варто зазначити, що знайдена у літературі [17] методика синтезу N,N-диметиламіноакролеїну практично не працює, кінцеву сполуку отримували з виходом 3%. Докладне вивчення цієї реакції дало нам змогу розробити метод одержання N,N-диметиламіноакролеїну з виходом 67% [18]. Зазначимо, що ця сполука є зручним реагентом у синтезі різноманітних гетарилвінільних похідних, зокрема піроло-, індоло-, і бензофурано-акролеїнів.

3-(Бензофуран-2-іл)пропеналь **33** одержували взаємодією бензофурану з бутиллітієм у середовищі тетрагідрофурану при -78°C з наступним поступовим додаванням розчину диметиламіноакролеїну в реакційне середовище.



Сполуку **33** випробовували як вихідний реагент для тандемної реакції ацилювання–Дільса-Альдера. З'ясовано, що вона добре реагує з ароматичними амінами, утворюючи основи Шиффа **34**. Відновленням їх борогідридом натрію в етанолі отримали відповідні N-заміщені аміни **35** – реагенти, у яких є потенційна дієнова система для циклізації. Основи Шиффа та N-заміщені аміни застосовували у перетвореннях без додаткової очистки. Аміни **35**, як ми з'ясували, взаємодіють з малеїновим ангідридом у середовищі бензену при кип'ятінні з утворенням ізоіндолів **36** (додаток, рис. 17).



36: R = 4-OCH₃, Cyclohexyl, 4-CH₃.

Таким чином, ми одержали нові сполуки – бензофуро[2,3-*f*]-ізоіндоло-10-карбонові кислоти – аналоги гетеролігнанів.

МЕТОДИКИ ЕКСПЕРИМЕНТІВ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ СПОЛУК

Загальна методика синтезу основ Шиффа 3a–j та амінів 4a–j, 23, 25, 27, 37. До розчину відповідного 5-арил-2-фуранкарбальдегіду **25'**, бензофуран-2-акролеїну **33** чи антрацен-9-альдегіду **1** (0,01 моль) в абсолютному етиловому спирті (30 мл) додають 0,01 моль аміну. Суміш кип'ятять 5 год, до охолодженої суміші при перемішуванні додають трикратний надлишок борогідриду натрію, реакційну суміш нагрівають ще 3 год, розводять 50 мл води, екстрагують метиленом хлористим, сушать сульфатом натрію, розчинник відганяють. Проходження кожної стадії реакції контролюють методом ТШХ на закріпленому шарі Al_2O_3 . Одержані аміни використовують у подальшій реакції Дільса-Альдера без очистки.

Загальна методика реакцій циклоприєднання. Синтез сполук 7, 9, 38.

До розчину 3 ммоль відповідного аміну **4a–j**, чи **37**, у бензені додають 3 ммоль розтертого в порошок малеїнового ангідриду. Суміш кип'ятять до моменту виділення осаду (6–7 год) і 3–4 год після цього. Осад відфільтровують, промивають бенzenом та спиртом і перекристалізують з суміші спирт–ДМФА–вода.

Характеристики та ЯМР спектри ^1H , ^{13}C похідних іптицену (сполуки 7a–m):

14-(4-Метилфеніл)-13-оксо-10,10a-дигідро-8aH-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7a. Вихід 78%. Т. топл. 253–254°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$), δ : 11.92 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 6H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-D_6$), δ : 173.68, 172.74, 147.08, 145.76, 144.60, 141.62, 140.21, 135.66, 131.75 (2C), 128.67, 128.50, 128.41, 127.25, 128.07, 127.41, 123.79, 122.48, 122.29 (2C), 55.35, 50.31, 50.01, 49.55, 45.62, 23.12.

14-Циклогексил-11-метил-13-оксо-10,10a-дигідро-8aH-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7b. Вихід

77%. Т. топл. 262–263°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 12.29 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 – 7.03 (m, 6H), 4.48 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 15.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.90 – 1.24 (m, 10H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 173.84, 171.59, 145.06, 144.25, 140.78, 139.24, 126.90, 126.62, 126.13, 126.10, 126.07, 125.26, 121.78, 119.90, 60.30, 55.01, 51.01, 48.94, 48.40, 41.70, 40.71, 30.42, 29.85, 27.97, 25.63, 25.54.

14-(4-Метоксифеніл)-13-оксо-10,10а-дигідро-8aH-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7с. Вихід 75%. Т. топл. 240–241°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 11.94 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31 – 7.08 (m, 6H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 171.48, 170.40, 156.37, 144.90, 143.55, 142.39, 139.45, 133.62, 126.45, 126.29, 126.19, 126.04, 125.85, 125.20, 121.96 (2C), 121.63, 120.25, 114.36 (2C), 55.77, 53.03, 48.19, 47.81, 47.67, 43.38.

14-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]-13-оксо-10,10а-дигідро-8aH-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7d. Вихід 79%. Т. топл. 229–230°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 12.09 (s, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 7H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J = 10.9, 2.9$ Hz, 1H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.84 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 171.58, 171.44, 149.23, 147.82, 145.14, 143.47, 142.28, 139.54, 131.89, 126.45, 126.22, 126.09, 125.97, 125.62, 125.23, 121.95, 120.96, 119.95, 113.05, 112.50, 56.02, 55.93, 52.23, 48.92, 47.85, 45.91, 44.52, 43.25, 33.15.

14-(2-Фурилметил)-13-оксо-10,10а-дигідро-8aH-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7е. Вихід 82%. Т. топл. 205–206°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$), δ : 11.99 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m,

1H), 7.13 – 7.03 (m, 5H), 6.52 – 6.49 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 10.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 170.90, 170.74, 150.14, 144.39, 142.93, 142.81 (2C), 141.77, 138.97, 125.95, 125.73, 125.61, 125.39, 125.15, 124.67, 121.21, 119.61, 110.62, 108.63, 51.59, 48.31, 47.29, 45.06, 42.68.

14-(2-Фурилметил)-11-метил-13-оксо-10,10а-дигідро-8aH-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7f. Вихід 83%. Т. топл. 257–258°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 11.99 (s, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 5H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.22 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 173.52, 171.74, 150.63, 145.27, 144.04, 143.29, 140.68, 139.25, 126.88, 126.63, 126.14, 126.07, 126.03, 124.89, 121.71, 119.69, 111.09, 109.05, 59.98, 55.18, 48.75, 47.85, 45.41, 39.67, 27.15.

14-Ізопропіл-13-оксо-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7g. Вихід 87%. Т. топл. 221–222°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.17 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 2H), 7.18 – 7.06 (m, 4H), 4.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.17 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.15 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 170.99, 170.54, 144.61, 143.11, 141.86, 139.06, 125.91, 125.69, 125.59, 125.41, 125.23, 124.68, 121.37, 119.64, 52.03, 48.03, 47.31, 42.83, 42.40, 40.25, 19.77, 19.26.

14-(4-Хлорофеніл)-13-оксо-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7h. Вихід 81%. Т. топл. 269–270°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 11.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 170.88, 170.34, 144.31, 142.98,

141.81, 138.83, 138.76, 128.51 (2C), 127.59, 125.97, 125.84, 125.76, 125.59, 125.33, 124.74, 121.08, 120.99 (2C), 119.72, 52.58, 47.37, 47.29, 46.69, 42.88.

11-Метил-13-оксо-14-(2-фенілетил)10H-10,9,9-

(пропано[1,2,3]трилімінометан)антрацен-11-карбонова кислота 7i. Вихід 88%. Т. топл. 220–221°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.10 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 4H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 4.49 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6) δ 173.18, 171.59, 144.89, 143.56, 140.23, 138.99, 138.81, 128.62 (2C), 128.42 (2C), 126.43, 126.22, 126.15, 125.60 (2C), 125.57, 124.48, 121.42, 119.13, 59.63, 54.61, 48.44, 47.49, 45.25, 43.97, 32.98, 26.98.

14-(4-Етилфеніл)-13-оксо-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометан)

антрацен-11-карбонова кислота 7j. Вихід 88%. Т. топл. 221–222°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 11.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 4.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 170.96, 170.04, 144.38, 143.04, 141.89, 139.38, 138.90, 137.68, 127.86 (2C), 125.94, 125.79, 125.69, 125.53, 125.35, 124.69, 121.11, 119.76, 119.65 (2C), 52.63, 47.57, 47.29, 46.82, 42.90, 27.56, 15.67.

14-Циклопентил-11-метил-13-оксо-10H-10,9,9-

(пропано[1,2,3]трилімінометан)антрацен-11-карбонова кислота 7k. Вихід 85%. Т. топл. 228–229°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.23 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 4H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 4.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 2H), 4.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.92 – 1.58 (m, 8H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 173.30, 171.58, 144.69, 143.74, 140.27, 138.84, 126.38, 126.09, 125.62, 125.59, 125.57, 124.72, 121.21, 119.43, 59.86, 54.51, 52.25, 48.26, 47.76, 41.12, 28.72, 27.98, 27.32, 23.95 (2C).

14-Циклопентил-13-оксо-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометан)

антрацен-11-карбонова кислота 7l. Вихід 82%. Т. топл. < 300°C. ^1H NMR (400

MHz, DMSO- D_6), δ : 12.14 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 11.8, 7.0, 1.6 Hz, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 4H), 4.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 6H), 1.65 – 1.58 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 171.02, 170.99, 144.63, 143.10, 141.84, 139.10, 125.89, 125.67, 125.58, 125.43, 125.23, 124.65, 121.33, 119.69, 52.25, 52.01, 48.07, 47.30, 42.81, 41.29, 28.65, 28.12, 23.85, 23.78.

11-Метил-13-оксо-14-[(1R)-фенілетил]-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонова кислота 7m. Вихід 78%. Т. топл. 277–278°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.04 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 6H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.06 (m, 6H), 5.31 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 173.61, 171.57, 145.31, 144.22, 140.76, 140.61, 139.31, 129.03 (2C), 127.78, 127.55 (2C), 126.91, 126.61, 126.18, 126.12, 126.05, 125.06, 121.79, 119.59, 60.36, 55.13, 49.51, 48.68, 47.89, 41.33, 27.36, 17.39.

Характеристики та ЯМР спектри ^1H , ^{13}C похідних бензофуоро[2,3- f]ізоіндолу (сполуки 36a–c).

2-(4-Метоксифеніл)-1-оксо-2,3,3a,4,10,10a-гексагідро-1H-[1]бензофуоро[2,3- f]ізоіндоло-10-карбонова кислота 36a. Вихід 83%. Т.топл. 273–274°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.70 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 16.2, 5.2 Hz, 1H), 2.95 – 2.81 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 172.20, 171.50, 155.59, 154.78, 154.26, 133.01, 127.11, 123.84, 122.74, 120.67 (2C), 119.88, 113.84 (2C), 111.49, 110.93, 55.19, 51.37, 47.14, 36.04, 32.00, 26.66.

2-Циклогексил-1-оксо-2,3,3a,4,10,10a-гексагідро-1H-[1]бензофуоро[2,3- f]ізоіндоло-10-карбонова кислота 36b. Вихід 88%. Т.топл. 293–294°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.52 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.76 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.57 (d,

$J = 5.4$ Hz, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 3.00 (dd, $J = 16.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 1.79 – 1.24 (m, 10H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6), δ : 172.12, 171.36, 154.99, 154.20, 127.15, 123.74, 122.68, 119.74, 111.62, 110.89, 49.84, 46.66, 45.55, 35.87, 32.92, 29.94, 29.80, 26.69, 25.13, 25.05, 24.97.

2-(4-Метилфеніл)-1-оксо-2,3,3а,4,10,10а-гексагідро-1H-

[1]бензофуоро[2,3-*f*]ізоіндола-10-карбонова кислота 36с Вихід 86%. Т.топл. 291–292°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 12.72 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $J = 5.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 16.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 13.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

Загальна методика одержання похідних фенантридону 17–22, 24, 26.

До розчину 3 ммоль відповідного аміну у сухому діоксані додають 3 ммоль розтертого в порошок малеїнового ангідриду Суміш кип'ятять протягом 36 год. Осад відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують з суміші спирт–ДМФА.

Синтез похідних тетрагідро-2H-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3H)-діону 30.

До 3 ммоль малеїнамідру **28** додають 10 мл ортофосфорної кислоти, 5 крапель триетиламіну, після чого суміш перемішують при 40°C протягом 100 год. Осад відфільтровують, промивають водою до нейтральної реакції і перекристалізують з ацетону.

6-[3-(4-Бромфеніл)-1-гідрокси-3-оксопропіл]-5-

циклопентилтетрагідро-2H-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3H)-діон 28а. Вихід 63%. Т.топл. 229–230°C. ^1H NMR (500 MHz, Acetonitrile- D_3), δ : 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.44 (ddd, $J = 9.7, 5.0, 2.0$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (dd, $J = 17.6, 9.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.4, 1.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 17.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 18.0, 10.4$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 18.0, 1.7$ Hz, 1H), 1.82 – 1.50 (m, 9H).

6-[3-(4-Бромфеніл)-1-гідрокси-3-оксопропіл]-5-

циклогексилтетрагідро-2H-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3H)-діон 28b. Вихід 67%.

Т.топл. 204–205°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6), δ : 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 10.0, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.48 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 3H), 3.02 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 18.0, 10.3 Hz, 1H), 1.77 – 1.18 (m, 10H).

6-[3-(4-Хлорофеніл)-1-гідрокси-3-оксопропіл]-5-циклогексилтетрагідро-2H-фуоро[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діон 28с. Вихід 70%. Т. топл. 223–224°C. ^1H NMR (500 MHz, Acetonitrile- D_3), δ : 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 4.43 (ddd, J = 9.8, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 17.5, 9.8 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 18.0, 1.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.30 (m, 10H). ^{13}C NMR (125 MHz, Acetonitrile- D_3), δ : 198.39, 176.24, 172.41, 140.13, 136.48, 130.86 (2C), 129.82 (2C), 90.20, 71.15, 51.77, 50.16, 47.23, 40.71, 32.65, 30.70, 30.64, 26.19, 26.11, 26.09.

Бензофуран-2-пропеналь 33.

До суміші 10 г (0,085 моль) бензофурану у 100 мл сухого тетрагідрофурану при перемішуванні протягом 0,5 год додають при -78°C 0,09 моль бутиллітію (в перерахунку на 2,5М розчин у гексані). Реакцію проводять при інертній атмосфері (потік азоту). Суміш перемішують 25–30 хв, після чого додають 8,3 г (0,085 моль) NN-диметиламіноакролеїну у 20 мл сухого тетрагідрофурану. Реакційну суміш поступово доводять до кімнатної температури, додають при перемішуванні 30 мл насиченого водного розчину хлориду амонію, естрагують етилацетатом (тричі по 50 мл), сушать безводним сульфатом натрію, розчинник відганяють, бензофуран-2-пропеналь **33** переганяють у вакуумі, Т. кип. 137–140°C/2 мм.рт.ст. Т.топл. 62–63°C/гексан.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано підхід до конструювання аналогів алкалоїдів та біологічно активних сполук, зокрема похідних фенантридону та гетеролігнанів, застосовуючи тандемні циклізації.
2. Встановлено, що *N*-(9-антрилметил)аніліни взаємодіють з малеїновим та цитраконовим ангідридами таким чином, що реакція циклоприєднання відбувається за рахунок дієнового антраценового фрагменту з утворенням каркасної піролідоніптиценової гетеросистеми.
3. Досліджено закономірності та шляхи перебігу реакції Дільса-Альдера у синтезі похідних фенантридину.
4. Досліджено каскадний синтез похідних тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діону, ключовою стадією якого є ретро-альдольна конденсація.
5. Використовуючи основи Шиффа, одержані з 2-бензофуранпропеналю, та продукти їхнього відновлення за C=N-зв'язком як реагенти у реакціях з малеїновим ангідридом, розроблено тандемну реакцію ацилювання-циклоприєднання для такого класу сполук, що дає змогу одержувати заміщені частково гідровані бензофуоро[2,3-*f*]ізоіндоло-10-карбонові кислоти. Ці сполуки є близькими аналогами гетеролігнанів, які мають широке практичне застосування у галузі медичної хімії.
6. Розроблено та запатентовано зручний метод одержання *N,N*-диметиламіноакролеїну – вихідну сполуку у синтезі гетарилпропеналів та інших функціоналізованих сполук.
7. Одержано низку неописаних раніше конденсованих гетероциклів з антраценовими, бензофурановими фрагментами, а також похідні фенантридону і тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. – Merck & Co., Inc, 2001.
2. Yedage S. L. Palladium-Catalyzed Deaminative Phenanthridinone Synthesis from Aniline via C–H Bond Activation /S.L. Yedage, B. M. Bhanage // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81, № 10 – P. 4103–4111.
3. Feng M. Ligand Controlled Regiodivergent C 1 Insertion on Arynes for Construction of Phenanthridinone and Acridone Alkaloids / M. Feng, B. Tang, N. Wang, H.-Xi Xu, X. Jiang // Angew. Chem. Int. Ed. – 2015. Vol. 54 – P. 14960–14964.
4. Ramos A.C. Heterolignanoides. Furo- and thieno-analogues of podophyllotoxin and thuriferic acid / A.C. Ramos, R. Pelaez, J.L. Lopez et al. // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – P. 3963–3977.
5. Madalengoitia J.S. Structure-activity relationship for DNA topoisomerase II-induced DNA cleavage by azatoxin analogues / J.S. Madalengoitia, J.J. Tepe, K.A. Werbovetz et. al. // Bioorg. Med. Chem.– 1997 – Vol. 5, № 9 – P.1807–1815.
6. Iwasaki T. Novel selective PDE IV inhibitors as antiasthmatic agents. Synthesis and biological activities of a series of 1-Arul-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalene lignans / T. Iwasaki, K. Kondo, T. Kuroda et al. // J. Med. Chem. – 1996 – Vol. 39 – P.2696–2704.
7. Raju S. Iptycenes with an acridinone motif developed through [4+2] cycloaddition of tethered naphthalene and iminoquinone via a radical reaction /S. Raju, P. Annamalai, P.-L. Chen, Y.-H. Liuc, S.-C. Chuang //Chem. Commun. – 2017. – Vol 53. – P. 6247–6250.
8. «Тандем» Похідні піролу, індолу та антрацену у тандемних циклізація // XX Наукова конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії, 27–28 вересня 2018 р. – Одеса, 2018.
9. «Тандем» Anthracene derivatives in intramolecular acylation/Diels-Alder tandem reactions // The 8th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2018) / Book of Abstracts, 12–16 November 2018. – Kharkiv.

10. «Тандем» Похідні індолу, піролу, антрацену, фурану та тіофену у реакціях циклоприєднання // XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 15–17 травня 2019 – Київ.
11. «Тандем» Похідні антрацену та фурану у реакціях циклоприєднання // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії" / Тези доп., 16–20 вересня, 2019. – Луцьк.
12. Пат. 138847 Україна, МПК C07D 221/08. Спосіб одержання похідних іптіцену / «Тандем». – № u201905717; заявл. 27.05.2019; опубл. 10.12.2019. Бюл. № 23.
13. Horak Y. I. The intramolecular Diels–Alder vinylfuran (IMDAV) reaction: a short approach to aza-analogues of pinguisane-type sesquiterpenes / R. Z. Lytvyn, Y. V. Homza, V. P. Zaytsev, D. F. Mertsalov, M. N. Babkina, E. V. Nikitina, T. Lis, V. Kinzhybalo, V.S. Matiychuk, F.I. Zubkov, A.V. Varlamov, M.D. Obushak // Tetrahedron Lett. – 2015. – Vol. 56. – P. 4499–4501.
14. Дуденков А.А. Синтез потенциальных ингибиторов PARP-1 / А.А. Дуденков, О.К. Фарат, Е.В. Зализная, С.А. Варениченко, В.И. Марков // Вопросы химии и химической технологии. –2014. – № 1. – С. 11–14.
15. Fulgheri T. Parallel kinetic resolution of intramolecular furan Diels-Alder cycloadducts via asymmetric hydroboration / T. Fulgheri, P.Cornwall, A. Turner, J.Sweeney, D. M.Gill // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. № 43. –P. 7223–7227.
16. Varlamov A. V. Intramolecular [4+2] Cycloaddition of Furfurylsubstituted Homoallylamines to Allylhalides, Acryloyl chloride and Maleic anhydride / A.V. Varlamov, E.V. Boltukhina, F.I. Zubkov, E.V. Nikitina, K.F. Turchin // J. Heterocycl. Chem. – 2006. – Vol. 43. – P. 1479–1495.
17. Макин С.М. Исследование аминотормирования предельных альдегидов, ацеталей и винилалкиловых эфиров / С.М. Макин, О.А. Шаврыгина, М.Т. Бережная, Т.П. Колобова // Журн. орг. хим. – 1972. – Т. 8. – С. 1394–1396.
18. Пат. 138441 Україна, МПК C07C 225/10. Спосіб одержання 3-(диметиламіно)акролеїну / «Тандем». – № u201905715; заявл. 27.05.2019; опубл. 25.11.2019. Бюл. № 22.

ДОДАТОК

Результати рентгеноструктурного аналізу та спектри ЯМР деяких синтезованих сполук

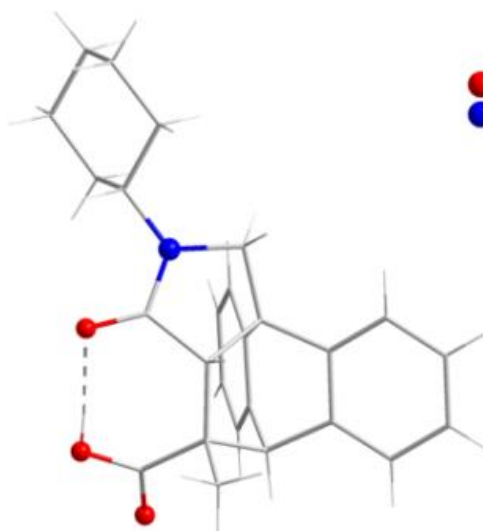


Рис. 1. Молекулярна структура 14-циклогексил-11-метил-13-оксо-10,10а-дигідро-8аН-10,9,9-(пропано[1,2,3] трилімінометано)антрацен-11-карбонової кислоти **7b**.

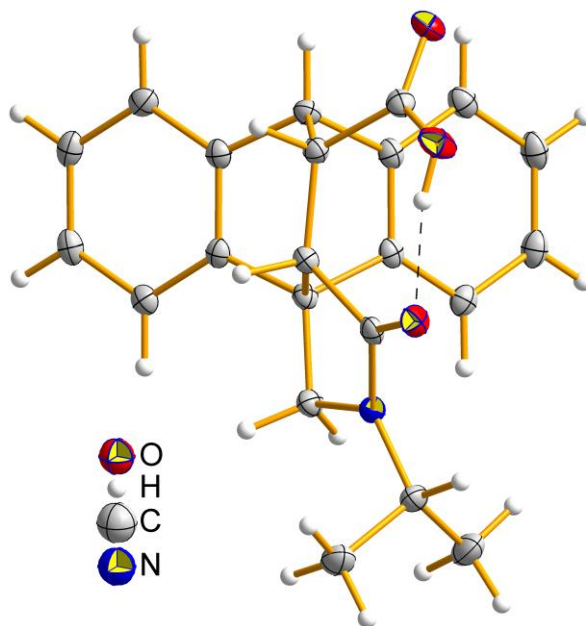


Рис. 2. Молекулярна структура 14-ізопропіл-13-оксо-10,10а-дигідро-8аН-10,9,9-(пропано[1,2,3] трилімінометано антрацен-11-карбонової кислоти **7g**

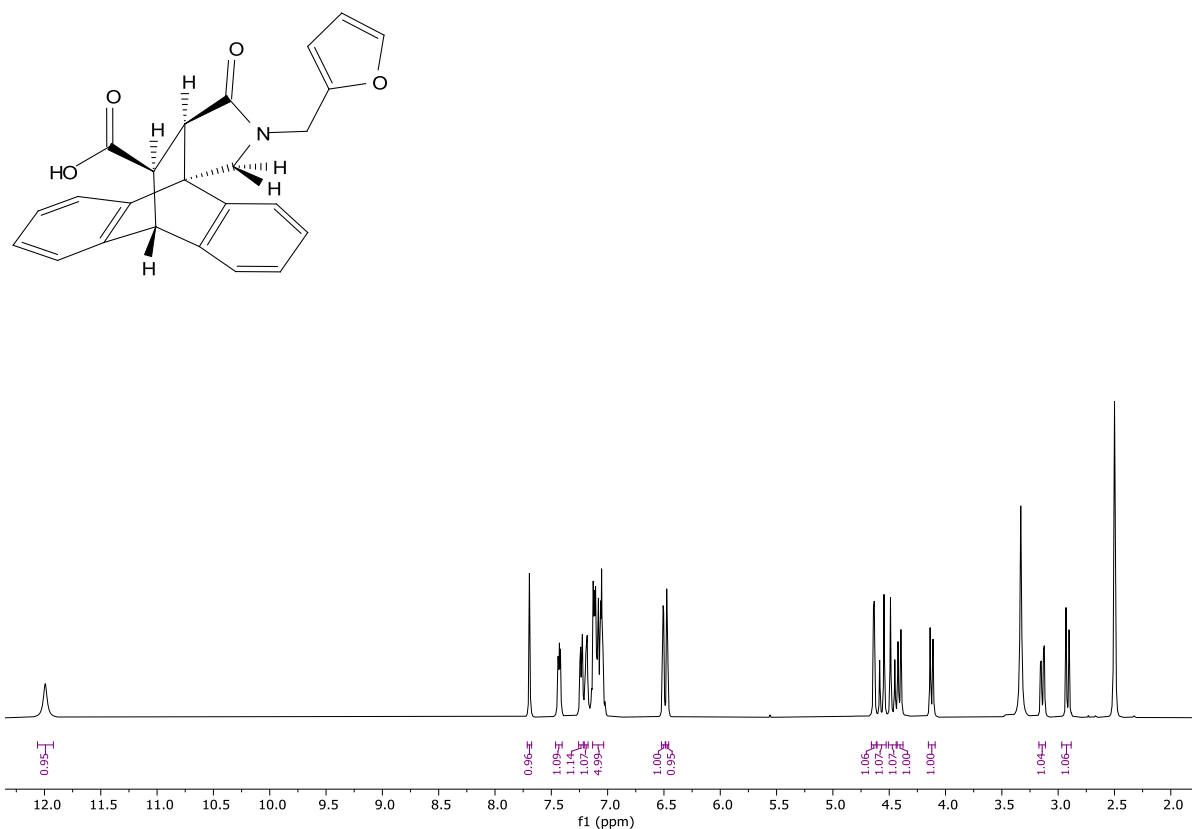


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H 14-(2-фурилметил)-13-оксо-10,10а-дигідро-8аН-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонової кислоти **7e**.

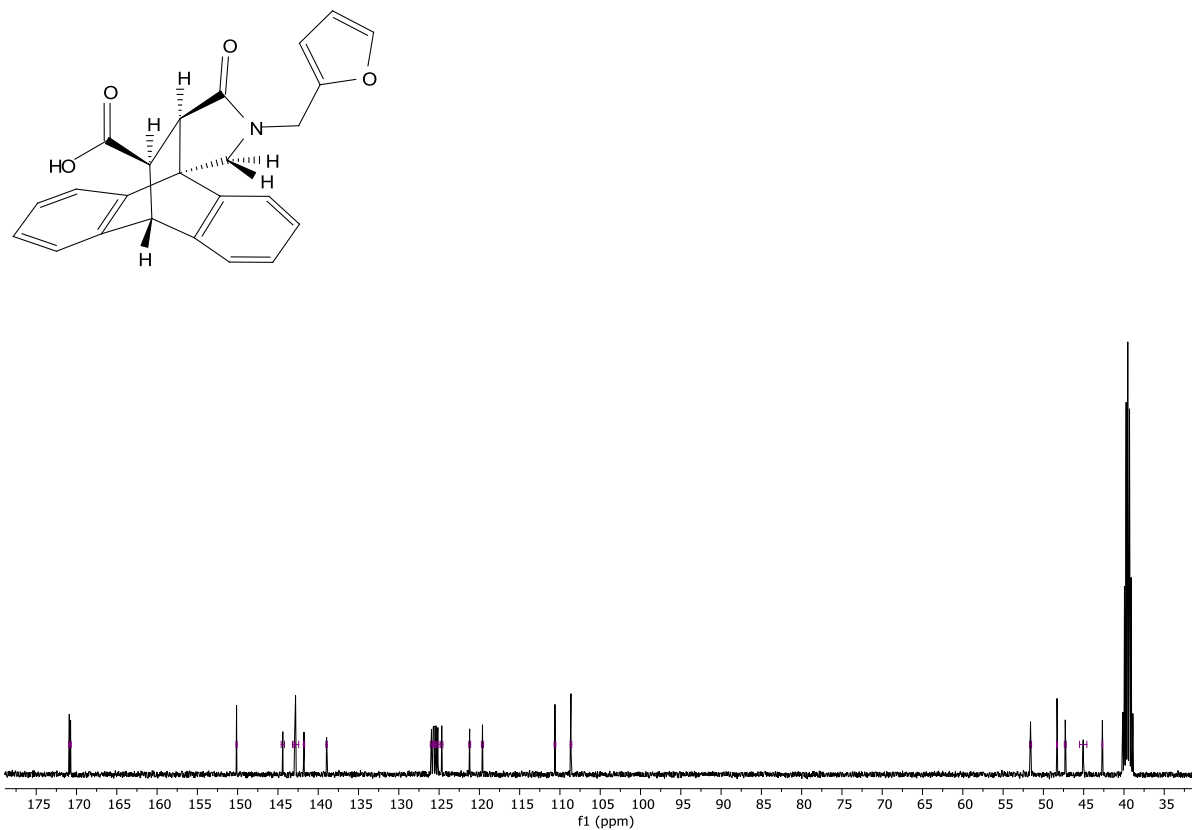


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C 14-(2-фурилметил)-13-оксо-10,10а-дигідро-8аН-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонової кислоти **7e**.

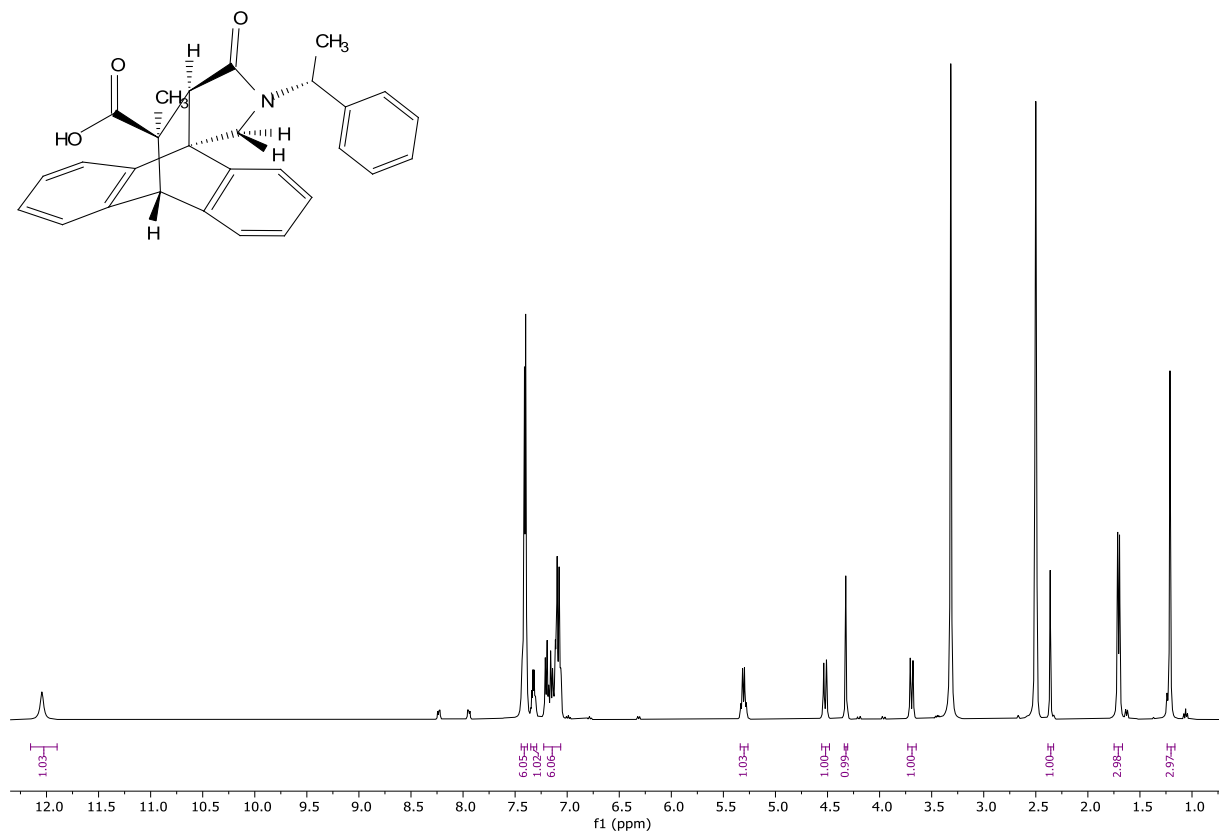


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H 11-метил-13-оксо-14-[(1R)-фенілетил]-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонової кислоти **7m**.

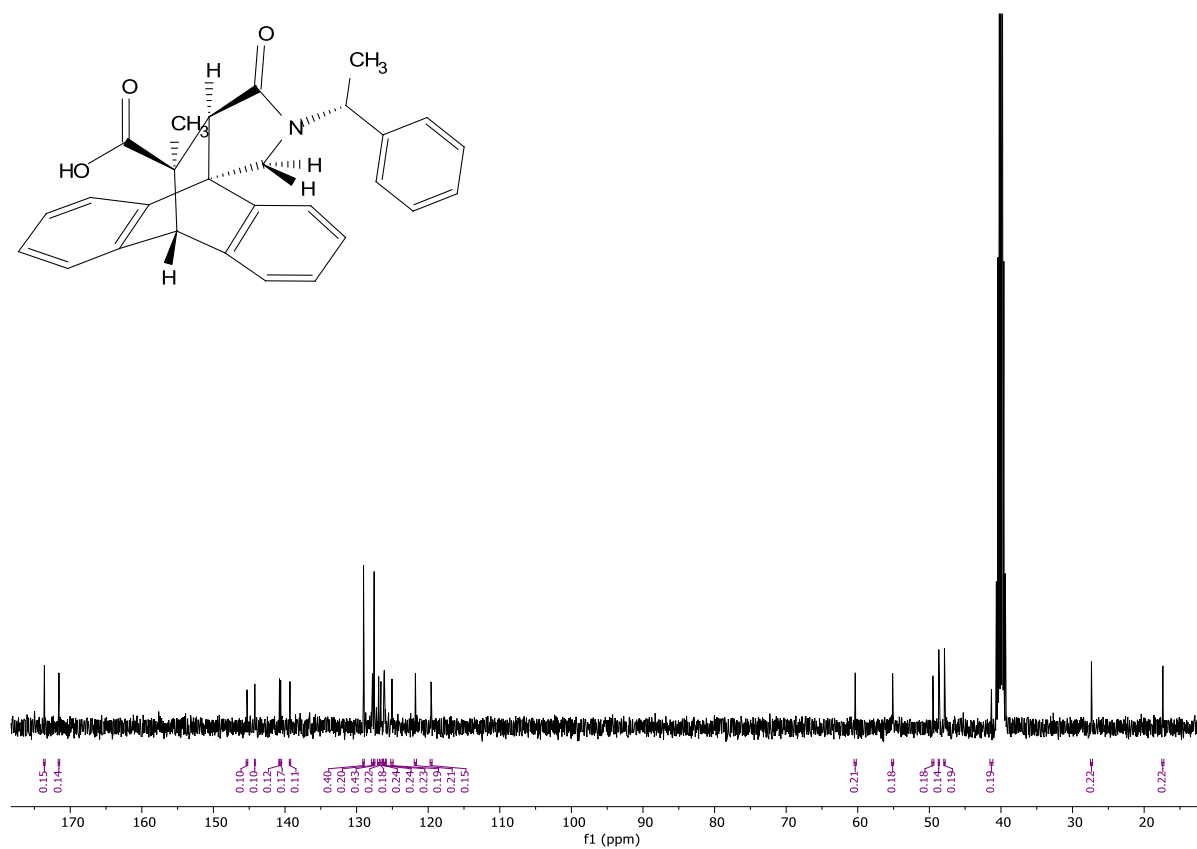


Рис. 6. Спектр ЯМР ^{13}C 11-метил-13-оксо-14-[(1R)-фенілетил]-10H-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонової кислоти **7m**.

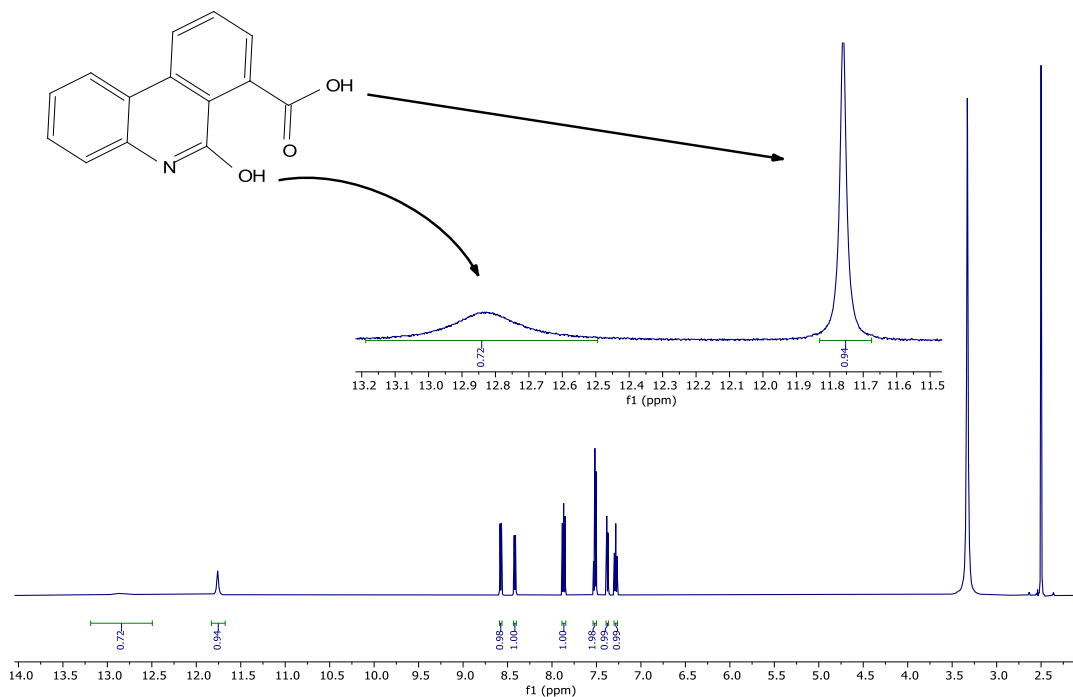


Рис. 7. Спектр ^1H ЯМР 6-гідроксифенантридин-7-карбонової кислоти **16**.

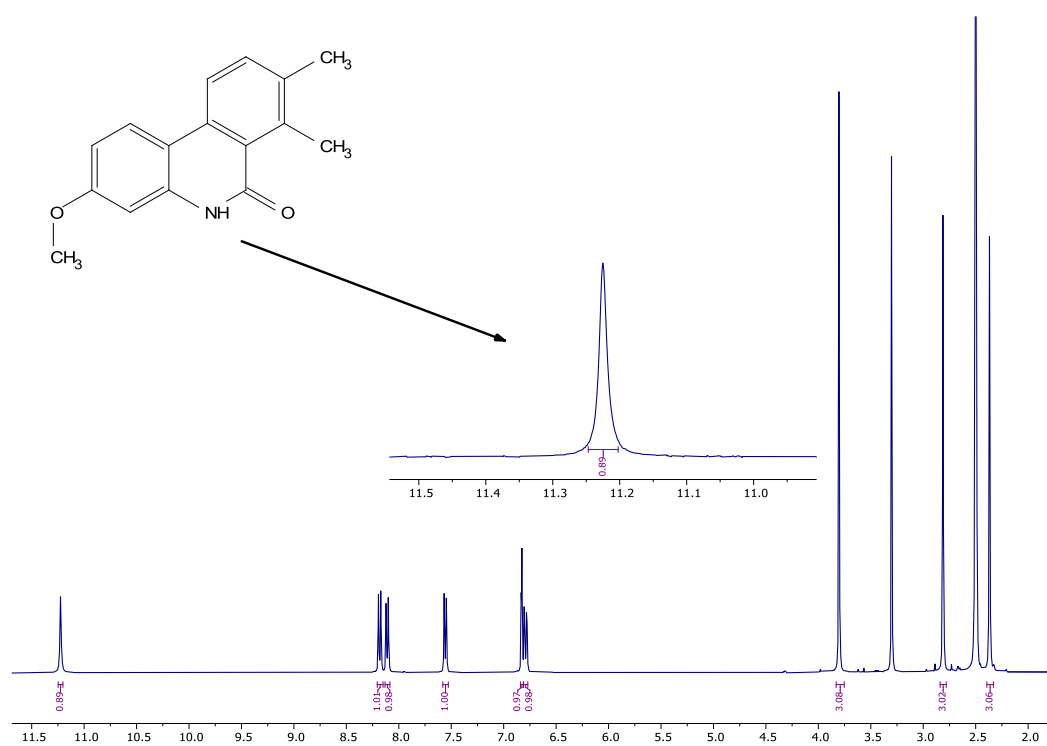


Рис. 8 Спектр ^1H ЯМР 3-метокси-7,8-диметилфенантридин-6(5H)-ону **17**.

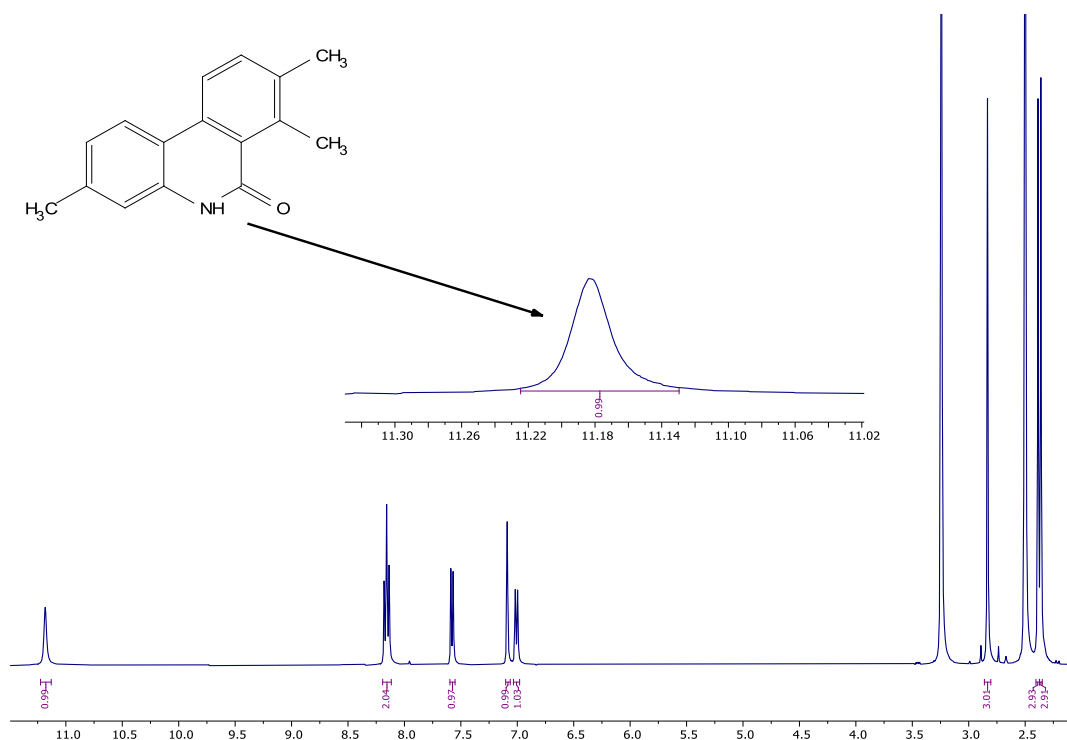


Рис. 9. Спектр ^1H ЯМР 3,7,8-триметифенантридин-6(5H)-ону **18**.

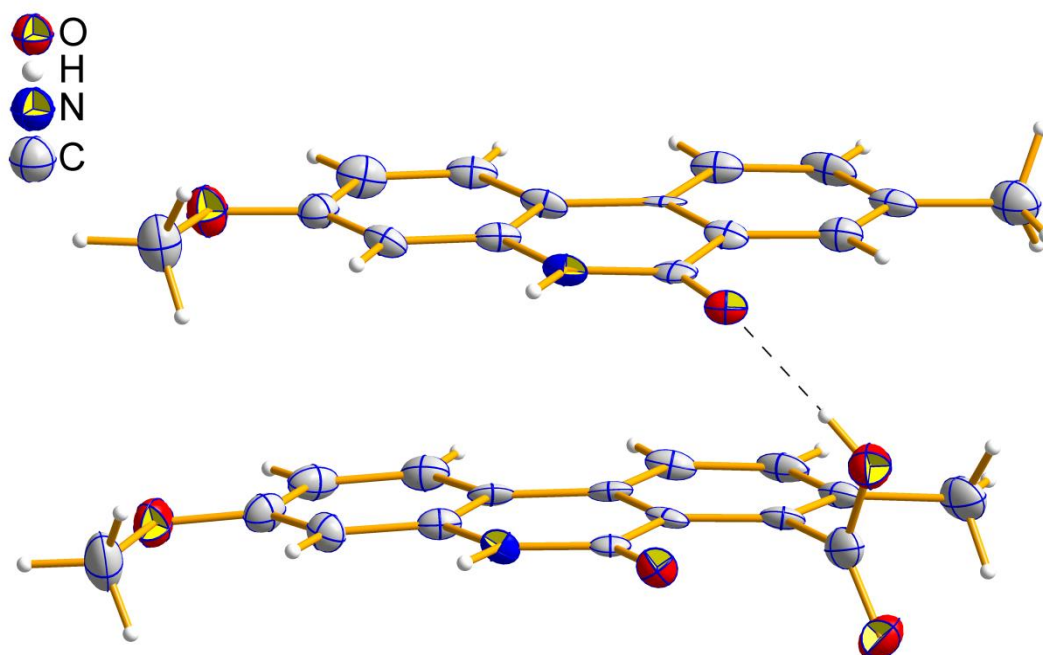


Рис. 10. Молекулярна структура ко-кристалу: 3-метокси-8-метил-6-оксо-5,6,6a,10a-тетрагідрофенантридин-7-карбонової кислоти і 3-метокси-8-метил-6a,10a-дигідрофенантридин-6(5H)-ону **15**.

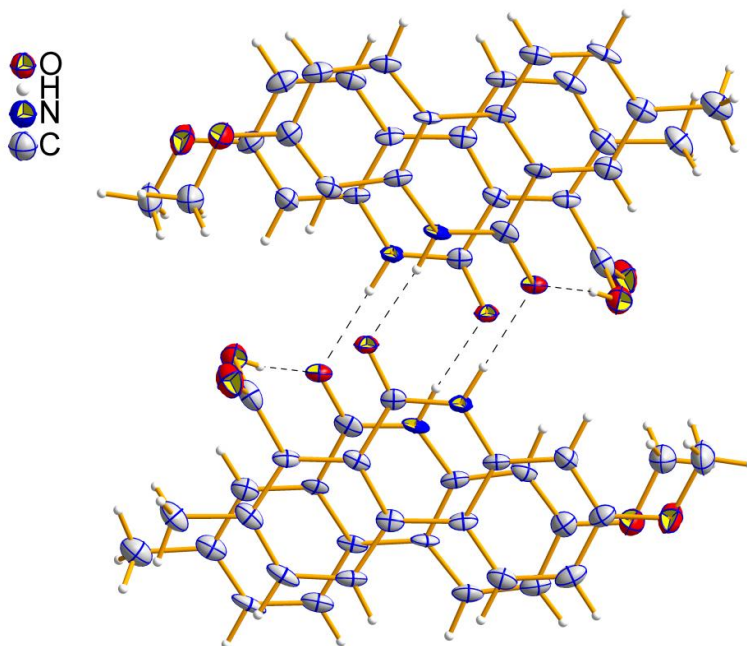


Рис. 11. Молекулярна структура ко-кристалу; центросиметричні тетрамери 3-метокси-8-метил-6-оксо-5,6,6а,10а-тетрагідрофенантридин-7-карбонової кислоти₂ і 3-метокси-8-метил-6а,10а-дигідрофенантридин-6(5*H*)-ону₂ **15**.

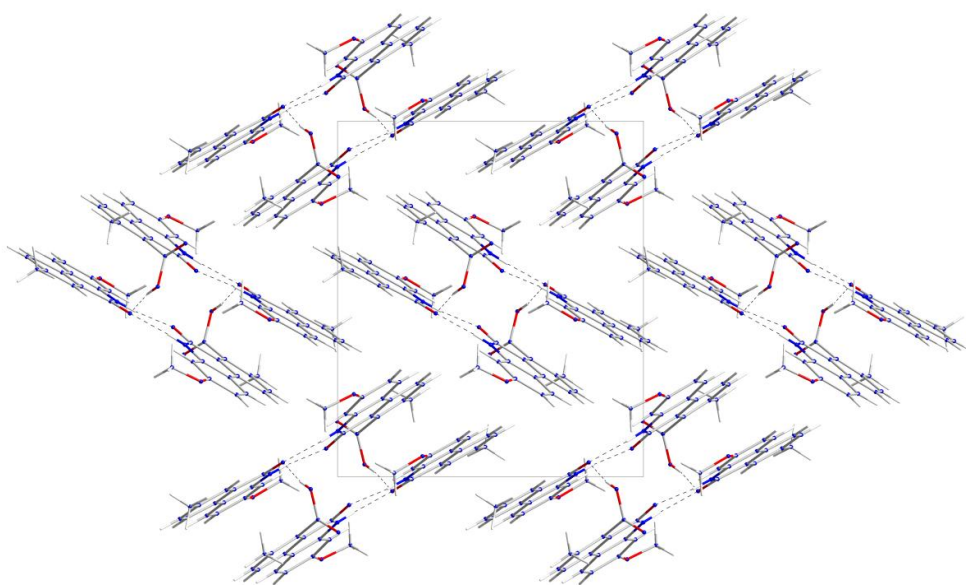


Рис. 12. Молекулярна структура ко-кристалу, паркетоподібне впорядкування 3-метокси-8-метил-6-оксо-5,6,6а,10а-тетрагідрофенантридин-7-карбонової кислоти і 3-метокси-8-метил-6а,10а-дигідрофенантридин-6(5*H*)-ону **15**.

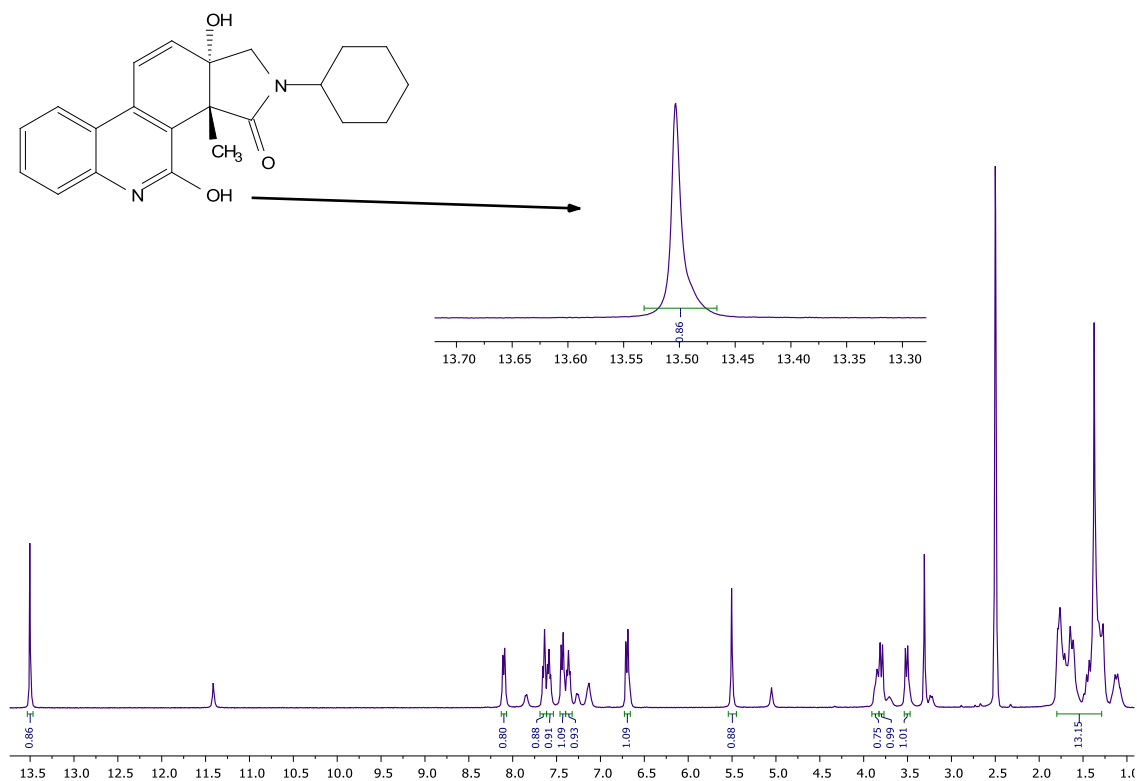


Рис. 13. Спектр ^1H ЯМР 2-циклогексил-4,11а-дигідрокси-3а-метил-1,2,3а,11а-тетрагідро-3Н-піроло[3,4-*i*]фенантридин-3-ону **24**.

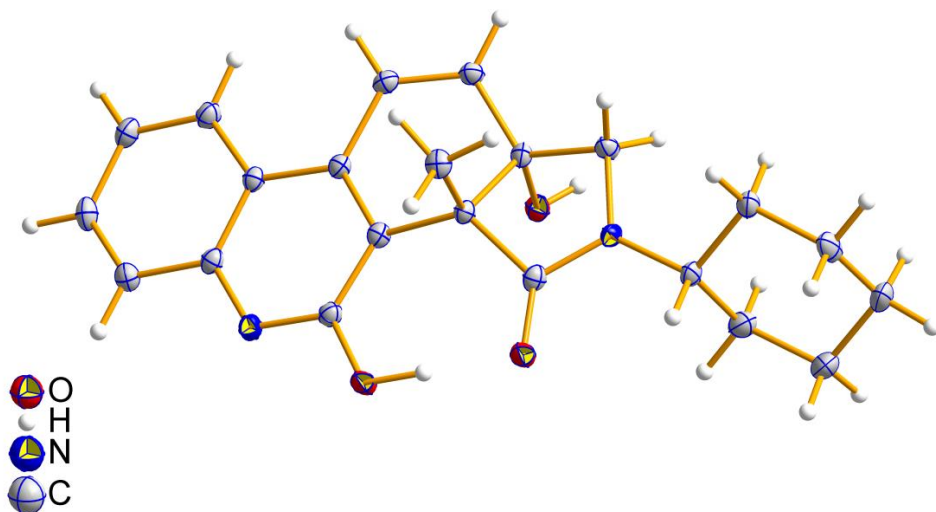


Рис. 14. Молекулярна структура 2-циклогексил-4,11а-дигідрокси-3а-метил-1,2,3а,11а-тетрагідро-3Н-піроло[3,4-*i*]фенантридин-3-ону **24**.

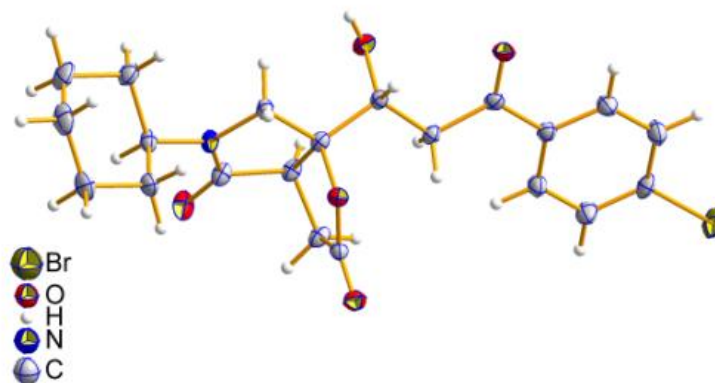


Рис. 15. Молекулярна структура (3aR,6aS)-6a-[(1R)-3-(4-бромфеніл)-1-гідрокси-3-оксopропіл]-5-циклогексилтетрагідро-2H-фуру[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діону.

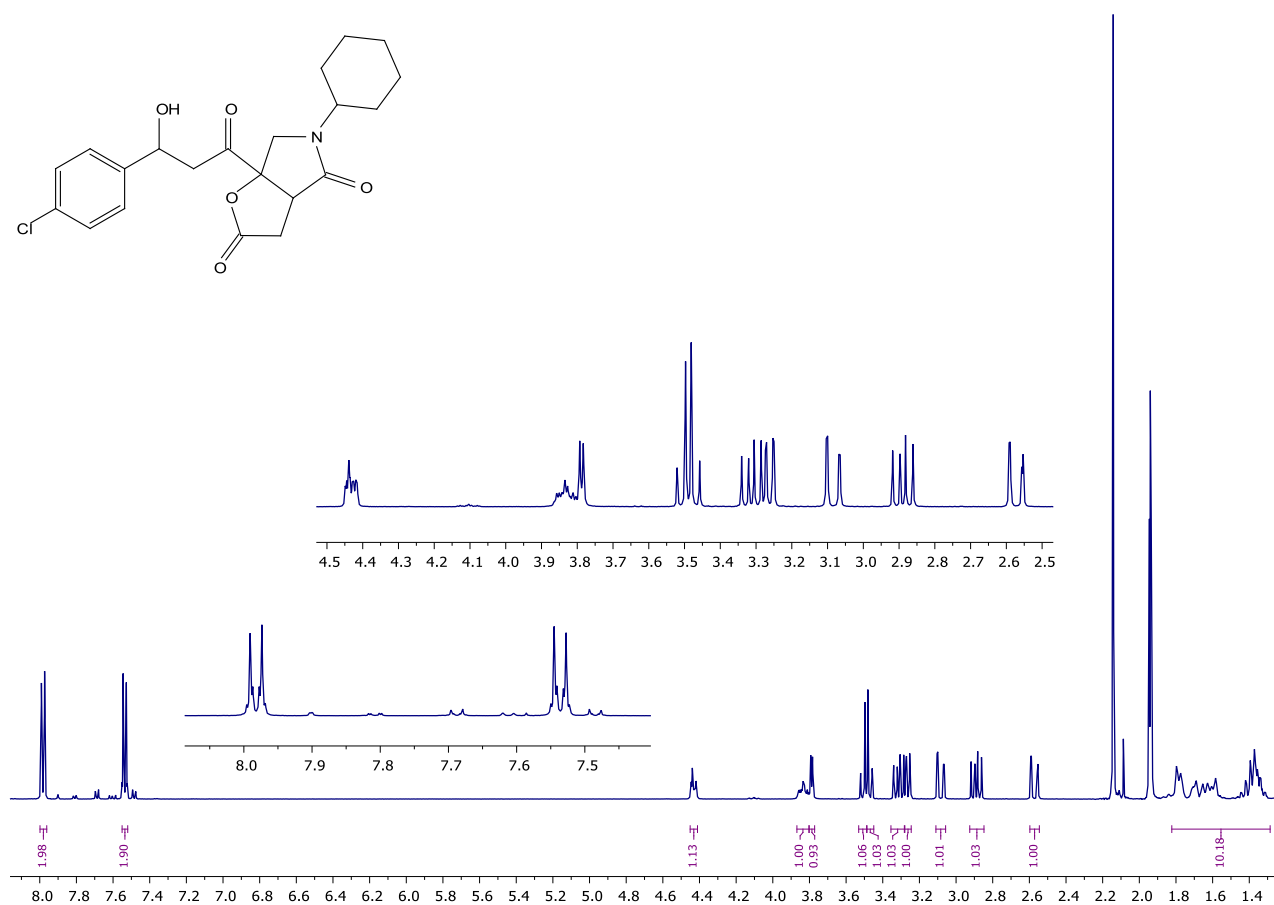


Рис. 16. Спектр ^1H ЯМР (3aR,6aS)-6a-[(1R)-3-(4-хлорофеніл)-1-гідрокси-3-оксopропіл]-5-циклогексилтетрагідро-2H-фуру[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діону **28c**.

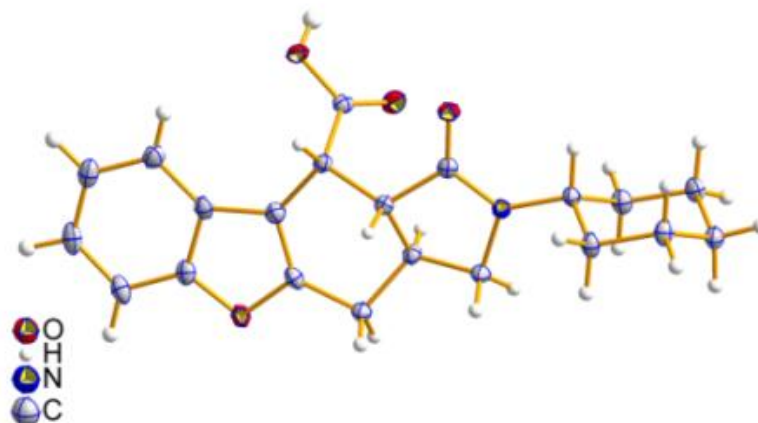


Рис. 17. Молекулярна структура циклогексил-1-оксо-2,3,3а,4,10,10а-гексагідро-1*H*-[1]бензофуоро[2,3-*f*]ізоіндоло-10-карбонової кислоти **36b**