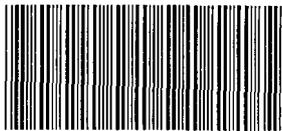


**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)**



005060606

На правах рукописи

Сар

Саликов Ринат Фаритович

**Синтез конденсированных азолов
на основе кислотно-катализируемой перегруппировки
иминоциклопропанов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

23 МАЯ 2013

Москва – 2013

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор химических наук, профессор

Томилов Юрий Васильевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
Белоглазкина Елена Кимовна

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИОХ РАН
Самет Александр Викторович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургский государственный университет

Защита диссертации состоится « 14 » июня 2013 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан « 13 » мая 2013 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук



Л.А. Родиновская

285

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На сегодняшний день химия гетероциклических соединений является крупнейшим разделом классической органической химии. Большинство биологически активных соединений, применяемых в медицине и агрохимии, являются гетероциклическими. Несмотря на то, что уже разработано множество подходов к их синтезу и получено большое число соединений данного класса, фармацевтика, химическая промышленность и наука в целом ощущают постоянную потребность в новых гетероциклах и разработке методов их синтеза.

Известно, что протонированные иминоклопропаны и родственные им соединения способны претерпевать термическую перегруппировку с образованием пятичленных азагетероциклов, часто называемую циклопропилиминиевой перегруппировкой. К настоящему времени данный процесс был довольно подробно изучен для производных циклопропилиминов и циклопропил(тиометил)имидатов. Однако в ряду гетероциклических соединений были известны лишь единичные примеры подобной перегруппировки. В то же время перегруппировка α -циклопропилазолов, которые по сути являются аналогами иминоклопропанов, в которых иминовый фрагмент является частью гетероароматического цикла, может быть довольно универсальным подходом к синтезу конденсированных азолов.

Известно также, что одним из методов синтеза (аминоэтил)индолов является перегруппировка Грандберга (перегруппировка ариламинопирролинов в триптамины), механизм которой аналогичен механизму реакции Фишера с той лишь разницей, что в синтезе Фишера один из атомов азота гидразона отщепляется в виде молекулы аммиака, а в синтезе индолов по Грандбергу этот атом сохраняется в аминоэтильном фрагменте. При этом следует отметить, что исходные для данной перегруппировки соединения содержат пирролиновый фрагмент, который может быть получен путем перегруппировки арилгидразонов циклопропилкетонов.

Цель работы. Изучение закономерностей циклопропилиминиевой перегруппировки в ряду α -циклопропилазолов (бензимидазолов и тиазолов) и разработка методов синтеза конденсированных 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]-имидазолов и солей производных 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*b*]тиазолия, а также изучение возможности получения триптаминам путем вовлечения в процесс перегруппировки гидразонов циклопропилкетонов.

Научная новизна. Данная работа представляет собой первое комплексное исследование перегруппировки циклопропилзамещенных гетероциклических соединений и гидразонов циклопропилкетонов. Полученные результаты существенно

расширяют спектр соединений, способных претерпевать циклопропилиминиевую перегруппировку. Показано, например, что 2-циклопропилбензимидазолы также вступают в подобные превращения, хотя и в несколько более жестких условиях, чем циклопропилимины.

На примере циклопропилазолов впервые изучены общие закономерности циклопропилиминиевой перегруппировки. Так, например, показано существенное увеличение эффективности превращения соответствующих субстратов при использовании гидроиодидов по сравнению с гидрохлоридами, что соответствует предложенному ранее механизму перегруппировки с участием галогенид-иона. Изучено также влияние полярности растворителя на скорость и региоселективность протекающих процессов.

Показано, что гидрогалогениды 2- и 4-циклопропилтиазолов легко перегруппировываются в соли дигидропирролотиазолия с раскрытием циклопропанового кольца, в то время как циклопропилзамещенные оксазолы, оксадиазолы и тетразол в условиях реакции претерпевают раскрытие гетероароматического цикла.

Исследованы термические превращения гидразонов циклопропилкетонов. Установлено, что гидразоны метилциклопропилкетона наиболее склонны к формированию производных индола в качестве основных продуктов реакции, тогда как гидразоны с объемным заместителем при циклопропилиминовом фрагменте характеризуются образованием тетрагидропиридазинов.

Практическая ценность. Предложен новый метод синтеза дигидропирролоимидазолов, имеющий ряд преимуществ по сравнению с ранее описанными методами синтеза данного класса соединений, которые в большинстве случаев не позволяют вводить заместители в конденсированный пирролиновый цикл. Так, нами был синтезирован предшественник фторированного аналога противоопухолевого препарата Yujungamicin, содержащий группу CF_3 вместо CH_3 . При этом введение трифторметильной группы было невозможно по описанной ранее синтетической схеме.

Разработан метод синтеза (полиалкоксиирил)замещенных циклопропилбензимидазолов и их продуктов перегруппировки в дигидропирролобензимидазолы, являющихся новым типом аналогов противоопухолевого препарата комбретастатин. При этом синтоном полиалкоксиирильного фрагмента были природные аллилалкоксиирены (эфирные масла петрушки), которые либо непосредственно циклопропанировались метилдиазоацетатом, либо сначала превращались в виниларены, которые затем подвергались циклопропанованию. Полученные циклопропанкарбоновые кислоты использовались далее для получения

соответствующих бензимидазолов.

На основе термической перегруппировки гидрогалогенидов циклопропилтиазолия, протекающей по аналогии с перегруппировкой циклопропилбензимидазолов, разработан новый метод синтеза солей дигидропирролотиазолия, являющихся близкими аналогами конденсированных гетероциклов, обладающих антибактериальными и противогрибковыми свойствами.

Показано, что перегруппировка арилгидразонов циклопропилкетонов в ряде случаев с хорошими выходами приводит к образованию производных триптамина, проявляющих широкий спектр психотропной активности как 5-HT агонисты.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и 10 тезисов в сборниках докладов научных конференций.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию ИОХ РАН (Москва, 2009), дважды на международной конференции Fruehjahrssymposium (Germany, Goettingen, 2010; Erlangen, 2011), на XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), а также на Бельгийском симпозиуме по органической химии (XIII BOSS, Belgium, Leuven, 2012).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 117 страницах и состоит из введения, литературного обзора, посвященного циклопропилиминиевой перегруппировке и методам синтеза дигидропирролобензимидазолов, солей дигидропирролотиазолия и триптаминов, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы состоит из 126 наименований.

Автор выражает благодарность к.х.н. Д.Н. Платонову и к.х.н. Е.В. Шулишовой за помощь в регистрации и интерпретации ЯМР спектров, к.х.н. В.А. Королеву за масс-спектрометрические исследования.

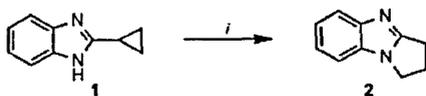
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Исследование факторов, влияющих на степень превращения 2-циклопропилбензимидазола в дигидро-1H-пирроло[1,2-a]бензимидазол

Для исследования закономерностей протекания иминоциклопропан-пирролиновой перегруппировки циклопропилазолов и поиска наиболее мягких условий ее проведения в качестве модельной была использована перегруппировка незамещен-

ного 2-циклопропилбензимидазола (**1**) (табл. 1). Реакции проводили путем нагревания гидрогалогенидов циклопропилбензимидазола в различных растворителях или в их отсутствии, а также при сплавлении индивидуального бензимидазола с галогенидами аммония. Степень конверсии **1** в соли описанного ранее дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]-бензимидазола (**2**) определяли с помощью спектров ЯМР ¹H. При этом, согласно спектральным данным, при температурах до 200°C реакция не сопровождалась существенным образованием каких-либо побочных продуктов.

Таблица 1. Перегруппировка 2-циклопропилбензимидазола 1.



Условия*	Т (°C)	Время (мин)	Степень превращения (%)		
			Cl	Br	I
Ксилол, HNaI	140	150	–	–	6
Декалин, HNaI	150	150	–	5	–
Декалин, HNaI	190	150	96	100	100
Циклогексанон, HNaI	150	60	25	65	80
ДМФА, HNaI	150	60	5	20	65
Без растворителя, HNaI	200	10	55	100	100
Без растворителя, NH ₄ NaI	200	10	15	100	100

* Гидрогалогениды **1** получали путем отдельной реакционной стадии.

Было установлено, что в ряду гидрогалогенидов 1·HNaI при переходе от хлоридов к иодидам происходит увеличение скорости реакции в несколько раз. Это различие достаточно велико, что позволяет, несмотря на несколько меньшую доступность бромидов и иодидов по сравнению с хлоридами, выбрать именно их для использования в данной реакции. Степень конверсии существенно зависит также от температуры проведения процесса и природы растворителя. Так, если в случае гидробромида при 150°C в течение 2.5 ч в декалине конверсия **1** составляет лишь 5%, то при 190°C и за такой же период времени он превращается нацело. В полярных растворителях при одинаковом времени и температуре проведения реакции степень конверсии также заметно увеличивается. Например, конверсия гидробромида при 150°C в декалине в течение 2.5 ч составляет ~5%, а в циклогексаноне за 1 ч — 65%.

Следует отметить, что проведение реакции возможно и в расплаве самой соли без использования растворителей; например, превращение гидробромида **1** при 200°C

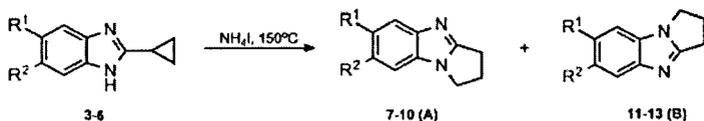
завершается в течение 10 мин. Иминоциклопропан-пирролиновая перегруппировка легко протекает и при сплавлении исходного бензимидазола **1** с галогенидами аммония (табл. 1). Этот подход является полезным для проведения перегруппировки азолов, не образующих гидрогалогенидов вследствие их низкой основности.

Соли дигидро-1*H*-пирролобензимидазола **2**, полученные в результате перегруппировки, можно легко превратить в свободное основание путем обработки их водным раствором щелочи с последующей экстракцией продукта этилацетатом или хлористым метиленом. При проведении реакции в расплаве гидробромида выход выделенного продукта составляет 65%.

2. Перегруппировка 2-циклопропилбензимидазолов с заместителями в бензольном кольце

Далее мы исследовали перегруппировку циклопропилбензимидазолов **3–6**, содержащих заместители в ароматическом кольце. Последние превращали в соответствующие 2,3-дигидропирролобензимидазолы **7–13** путем сплавления их с иодидом аммония при 150°C в отсутствии растворителя (табл. 2). Эта процедура оказалась особенно оправданной в случае бензимидазолов с электроноакцепторными заместителями, а именно нитро- (**4**) и динитропроизводными (**3**), гидрогалогениды которых не достаточно стабильны вследствие низкой основности бензимидазолов. В случае же метоксипроизводного **6** использование гидрогалогенидов оказалось невозможным из-за расщепления связи C–O в условиях проведения реакции.

Таблица 2. Перегруппировка 2-циклопропилбензимидазолов **3–6**.

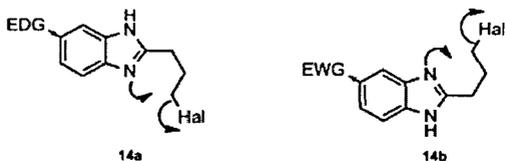


Соединение	R ¹	R ²	Время (ч)	Выход, %	Продукты	Соотношение А : В
3	NO ₂	NO ₂	0.5	83	7	–
4	NO ₂	H	0.7	58	8, 11	45 : 55
1	H	H	2	84	2	–
5	Me	H	2.5	55	9, 12	56 : 44
6	MeO	H	6	76	10, 13	60 : 40

Введение в бензольное кольцо электроноакцепторных заместителей, таких как нитрогруппа, приводит к ускорению реакции, в то время как введение электронодонорных заместителей (Me или OMe) – к ее замедлению. Так, перегруппировка **6** в

данных условиях завершается за 6 ч, а нитропроизводного 4 — за 40 мин (табл. 2).

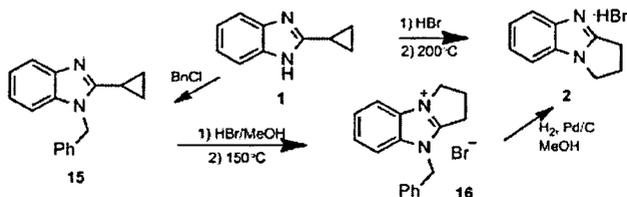
Перегруппировка несимметричных 5-замещенных бензимидазолов 4-6 протекает неселективно и приводит к образованию смеси двух изомеров с незначительным преобладанием изомеров А в случае донорных заместителей и изомера В в случае нитропроизводного. Это объясняется тем, что наиболее нуклеофильным является тот из двух атомов азота имидазольного кольца в интермедиатах (14а-б), который находится либо в *para*-положении к донорным заместителям в случае соединений 14а, либо в *meta*-положении к акцепторной группе для соединения 14б.



Одним из возможных путей решения проблемы низкой селективности перегруппировки циклопропилбензимидазолов, замещенных в ароматическом кольце, могло бы стать проведение перегруппировки их *N*-замещенных производных, поскольку в этом случае субстрат имеет только один атом азота, по которому может проходить циклизация. При этом селективный синтез *N*-замещенных бензимидазолов представляется возможным при использовании *N*-замещенных фенилендиаминов. На примере незамещенного 2-циклопропилбензимидазола мы показали, что бензильный заместитель толерантен к условиям перегруппировки. Так, при бензилировании бензимидазола 1 образуется бензильное производное 15, гидробромирование и последующая перегруппировка которого приводят к бромиду имидазолия 16. Защитная бензильная группа легко снимается гидрированием соединения 16 водородом на палладиевом катализаторе (схема 1) с образованием бензимидазола 2.

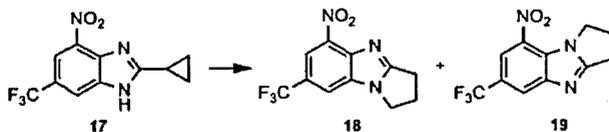
Применение данного подхода для замещенных бензимидазолов позволит со стопроцентной селективностью синтезировать любой из необходимых изомеров.

Схема 1



Оказалось, что при сплавлении **17** с NH_4I при 150°C селективность перегруппировки, которая протекает с образованием смеси изомеров **18** и **19**, существенно выше, чем в случае 5-замещенных бензимидазолов (1.8:1 vs. 1.2:1). Далее мы осуществили поиск оптимальных условий данной перегруппировки и обнаружили, что наибольшая селективность наблюдалась при проведении реакции в присутствии NH_4I в кипящем 1,2-дихлорбензоле (5.3 : 1).

Таблица 3. Перегруппировка 4-нитро-6-трифторметил-2-циклопропибензимидазола **17**.

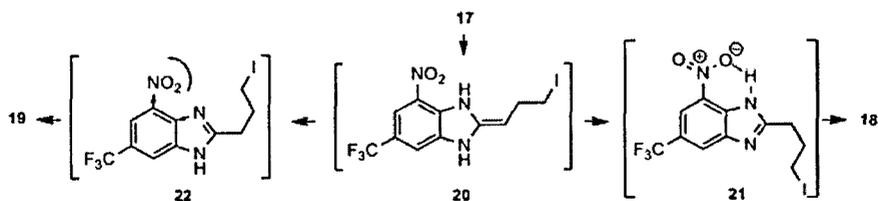


№	Условия реакции	Выход, %	Соотношение
1	NH_4I , 150°C	79%	64 : 36
2	NH_4I , диглим, 150°C	80%	75 : 25
3	HI , 1,2-дихлорбензол, 180°C	62%	71 : 29
4	NH_4I , 1,2-дихлорбензол, 180°C	73%	84 : 16
5	NH_4I , <i>N</i> -метилпирролидон, Δ		разложение

* Соотношение изомеров **18** и **19** определяли по спектрам ЯМР ^1H .

По-видимому, существует три фактора, обеспечивающих относительно высокую селективность перегруппировки **17** по сравнению с соединениями 4–6. Циклизация с образованием пирролинового кольца по разным атомам азота протекает через разные интермедиаты: первоначально при раскрытии образуется интермедиат **20**, который путем миграции протона превращается в интермедиаты **21** или **22**, которые в свою очередь циклизуются в соединения **18** и **19** соответственно (схема 2).

Схема 2



С одной стороны, соединение **21** стабилизировано за счет образования водородной связи с атомом кислорода нитрогруппы, поэтому его концентрация в

реакционной смеси должна быть выше. С другой стороны, акцепторная нитрогруппа понижает нуклеофильность соседнего атома азота, поэтому интермедиат **22** должен циклизоваться с существенно более низкой скоростью, чем **21**. Также, важным здесь является стерический фактор – нитрогруппа мешает подходу электрофильного центра к атому N(3) в интермедиате **22**. При этом, как было показано ранее, даже метильная группа в положении 4 способна существенно влиять на региоселективность алкилирования бензимидазолов благодаря стерическому эффекту. Таким образом, селективность в описанном случае объясняется термодинамическим фактором, а также электронным и стерическим эффектами заместителей, влияющими на кинетику процесса.

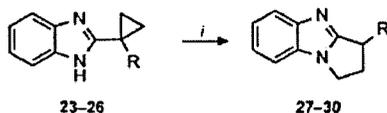
В результате мы показали, что селективность циклопропилминиевой перегруппировки 2-циклопропилбензимидазола, содержащего нитрогруппу в положении 4, протекает более селективно, чем перегруппировка субстратов с заместителями в положении 5. При этом в качестве основного продукта образуется фторированный аналог предшественника соединения, проявившего сильную противоопухолевую активность.

3. Перегруппировка циклопропилбензимидазолов с заместителями в циклопропановом кольце

Перегруппировка 2-циклопропилбензимидазолов, содержащих заместитель в положении 1 циклопропанового кольца (соединения **23–26**), приводит к образованию 3-замещенных 2,3-дигидропирролобензимидазолов **27–30** (табл. 4). Важно отметить, что в этой перегруппировке были успешно использованы субстраты не только с алкильным (**23**) и арильным (**24**) заместителями в циклопропановом кольце, но и с функциональными группами, а именно 2-циклопропилбензимидазолы **25**, **26** с ацетимино- и цианогруппами, что расширяет границы применимости данного метода и позволяет синтезировать дигидропирролобензимидазолы с различными функциональными группами в положении 3 конденсированной гетероциклической системы.

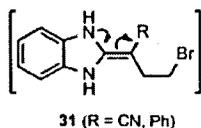
Сравнение степеней конверсии замещенных циклопропилбензимидазолов **23–25** с незамещенным 2-циклопропилбензимидазолом **1** в одних и тех же условиях (1.1 экв. NH_4I , 150°C , 30 мин), полученное на основании данных ЯМР спектров, показало, что электроноакцепторный заместитель в положении 1 циклопропанового кольца ускоряет его раскрытие, аналогично тому, как это происходило при наличии акцепторного заместителя в ароматическом кольце.

Таблица 4. Перегруппировка 2-(1-R-циклопропил)бензимидазолов.



№	R	Субстрат	Условия реакции	Продукт (выход, %)
1	Me	23	HI, 1,2-дихлорбензол, 180°C	27 (82)
2	Ph	24	HBr, 200°C	28 (65)
3	NHAc	25	NH ₄ I, 1,2-дихлорбензол, 180°C	29 (87)
4	CN	26	NH ₄ I, 150°C	30 (60)

Так, цианоциклопропилбензимидазол **25** в данных условиях превращался в дигидропирролобензимидазол **30** с конверсией не менее 96%, тогда как незамещенный циклопропилбензимидазол **1** и его фенильный аналог **24** в этих же условиях превращались лишь на 17 и 35% соответственно. Метильный аналог **23** в данном случае не реагировал вовсе, что, в частности, могло быть связано с его более высокой температурой плавления в смеси с NH₄I (выше 150°C). Ускоряющее действие электроно-акцепторного и арильного заместителей в положении 1 циклопропанового кольца обусловлено, по-видимому, более легким образованием сопряженных интермедиатов **31**.

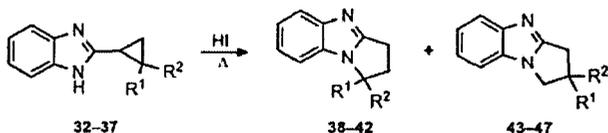


Наличие заместителей в положении 2 циклопропанового кольца также не препятствует протеканию иминоциклопропан-пирролиновой перегруппировки, однако в этом случае (соединения **32–37**) процесс может сопровождаться разрывом как замещенной, так и незамещенной связи циклопропанового кольца с образованием конденсированных гетероциклов **38–47** (табл. 5).

Так, перегруппировка гидроидидов алкилзамещенных 2-циклопропилбензимидазолов **33–35** приводит к образованию смеси региоизомерных дигидропирролобензимидазолов **39–41** и **44–46** (табл. 5) При этом было показано, что соотношение образующихся региоизомеров можно в значительной степени регулировать путем изменения полярности растворителя. Например, в полярном растворителе, таком как *N*-метилпирролидон, реакция протекает с преимущественным разрывом наиболее

замещенной связи циклопропанового кольца, давая 1-замещенные дигидропирроло-бензимидазолы **39–41**, в то время как в слабополярном дихлорбензоле преимущественно разрывается наименее замещенная σ -связь, приводя к образованию 2-замещенных гетероциклов **44–46** (табл. 5).

Таблица 5. Перегруппировка 2-циклопропилбензимидазолов, замещенных в положении 2 циклопропанового кольца. Обращение региоселективности изменением полярности системы.



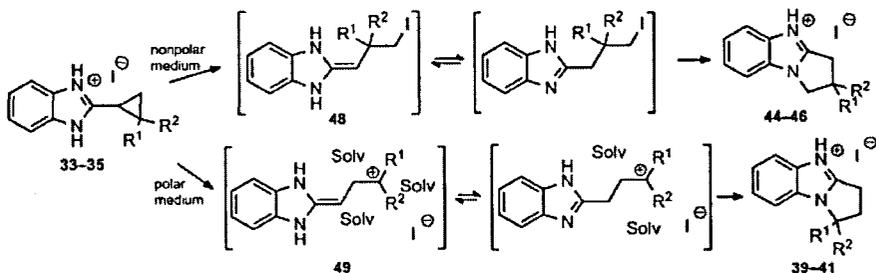
Соединение	R ¹	R ²	Растворитель	T (°C)	Время (ч)	Продукты (выход, %)	
32	Ph	H	1,2-дихлорбензол <i>N</i> -метилпирролидон	180	1	38 (40)	43 (13)
				202	0.5	38 (13)	43 (47)
33	Me	H	1,2-дихлорбензол <i>N</i> -метилпирролидон	180	4	39 (6)	44 (80)
				202	2	39 (56)	44 (30)
34	Me	Me	1,2-дихлорбензол <i>N</i> -метилпирролидон	180	1.5	40 (12)	45 (58)
				202	1	40 (64)	45 (следы)
35	(CH ₂) ₅	H	1,2-дихлорбензол <i>N</i> -метилпирролидон	180	14	41 (следы)	46 (61)
				202	6	41 (48)	46 (8)
36	(CH ₂) ₂	H	1,2-дихлорбензол <i>N</i> -метилпирролидон	180	0.7	–	47 (74)
				202	0.7	–	47 (76)
37	CO ₂ Me	H	1,2-дихлорбензол	180	0.5	42 (19)	–

Такую селективность можно объяснить тем, что в неполярных растворителях реакция протекает по механизму, аналогичному ранее описанному механизму перегруппировки кетиминов в пирролины, то есть через промежуточное образование галогенпроизводных **48**. В этом случае раскрытие трехчленного цикла протекает с участием галогенид-аниона, атакующего стерически наименее затрудненный атом углерода циклопропанового кольца (схема 3). Последующие процессы таутомеризации интермедиата **48**, движущей силой которой является восстановление ароматичности гетероцикла, и внутримолекулярное алкилирование по атому азота приводят к образованию солей дигидропирролобензимидазолия, замещенных в положение 2.

В полярной среде, как мы предполагаем, имеет место иной механизм, обусловленный большей поляризуемостью исходного субстрата. В этом случае раскрытие протонированных бензимидазолов **33–35** преимущественно протекает

через образование карбокатионных интермедиатов **49**, которые стабилизированы как донорными алкильными группами при катионном центре, так и сольватационными эффектами растворителя (схема 3). Далее карбокатионы **49**, аналогично галогенпроизводным **48**, претерпевают таутомеризацию и циклизацию с образованием солей дигидропирролобензимидазоля **39–41**.

Схема 3

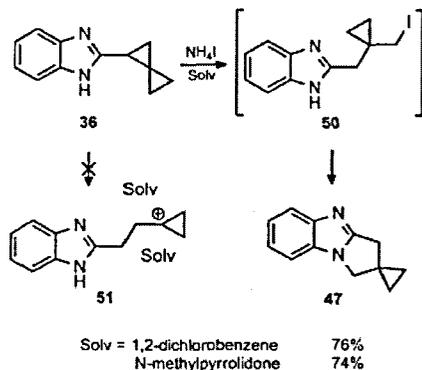


В действительности, различие между рассмотренными вариантами перегруппировки 2'-замещенных 2-циклопропилбензимидазолов в дигидропирролобензимидазолы может быть обусловлено не только условиями реакции, но и природой заместителей в циклопропановом кольце. Так, несколько неожиданный результат был получен при перегруппировке 2-(2-фенилциклопропил)бензимидазола (**32**), в результате которой, в отличие от метильного аналога **33**, наблюдалась обратная селективность в зависимости от природы используемых растворителей. В этом случае в дихлорбензоле преимущественно получался 1-фенилдигидропирролобензимидазол **38**, в то время как в *N*-метилпирролидоне — 2-замещенный продукт **43** (табл. 5). Вероятно, в данном случае при раскрытии циклопропанового кольца по наиболее замещенной связи имеет место смешанный механизм, поскольку фенильный заместитель стабилизирует переходное состояние как при моно-, так и при бимолекулярном раскрытии, и наблюдаемая картина определяется более сложной зависимостью скоростей раскрытия трехчленного цикла по той или иной связи от температуры и полярности растворителя.

В отличие от замещенных 2-циклопропилбензимидазолов **32–35** перегруппировка 2-спиропентилбензимидазола (**36**) как в дихлорбензоле, так и *N*-метилпирролидоне протекает региоселективно и практически с одинаковыми выходами (74–76%) дает соединение **47**, содержащее спиросочлененный циклопропановый фрагмент в положении 2 дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазола. Таким образом, независимо от природы растворителя в данном случае раскрытие первого трехчленного цикла

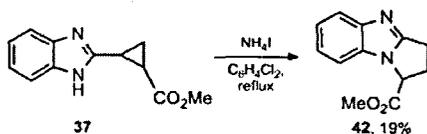
протекает по наименее замещенной σ -связи, что предполагает гораздо более выгодный путь реакции с участием иодид-аниона и образованием интермедиата **50** по сравнению с образованием циклопропильного катиона **51** (схема 4).

Схема 4



Введение акцепторной сложноэфирной группы в вицинальное положение циклопропанового кольца (соединение **37**) обуславливает его более сложные превращения. С одной стороны, уже в дихлорбензоле при 180°C полная конверсия **36** в присутствии иодида аммония происходит в течение 1 ч, а с другой — выход перегруппированного продукта, каковым является метил 2,3-дигидропирролобензимидазол-1-карбоксилат (**42**), составляет лишь 19% (схема 5). По-видимому, при наличии акцепторного заместителя в малом цикле доминирующим процессом независимо от характера раскрытия циклопропанового кольца становится депротонирование соответствующих интермедиатов, ведущих к образованию алкенов, которые в условиях реакции легко олигомеризуются.

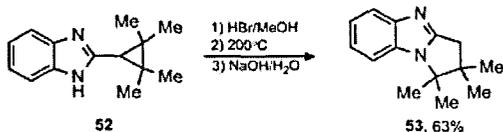
Схема 5



Наличие в циклопропановом кольце четырех метильных групп приводит к существенному снижению скорости реакции. Так, гидробромид азола **52** при 200°C в отсутствие растворителя претерпевает полное превращение в течение 4.5 ч, тогда как время полного превращения гидробромид незамещенного 2-циклопропил-

бензимидазол **1** в тех же условиях составляет лишь 10 мин. При этом, несмотря на жесткие условия реакции, перегруппированный продукт **53** был получен с выходом 63% (схема 6), чему способствовало как симметричное замещение в циклопропановом кольце, так и стабилизация третичного катиона в интермедиате метильными группами.

Схема 6



4. Перегруппировка циклопропилтиазолов

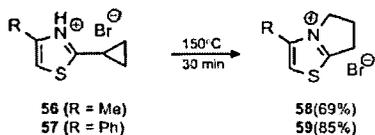
Гидрогалогениды 2-циклопропилтиазолов оказались более реакционно-способными в исследуемой перегруппировке, чем 2-циклопропилбензимидазолы. Так, гидробромид 2-циклопропилбензотиазола **54** перегруппировывался нацело менее чем за 30 мин при 150°C с образованием бромиды 2,3-дигидро-1*H*-бензопирролотиазолия **55** с выходом 67% (схема 7), в то время как бензимидазол **1** при 150°C перегруппировывался только за 2 ч. Реакцию проводили в расплаве гидробромиды, а продукт выделяли путем перекристаллизации из изопропанола.

Схема 7

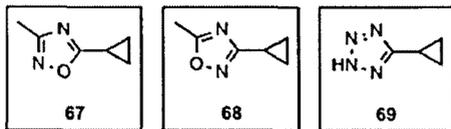


Аналогично выше описанному превращению 2-циклопропилбензотиазола, гидробромиды 2-циклопропилтиазолов **56–57** перегруппировывались в расплаве с образованием бромидов тиазолия **58–59** с выходами 69 и 85% соответственно (схема 8). При этом уже в течение 30 мин наблюдалась полная конверсия исходных циклопропилтиазолов.

Схема 8



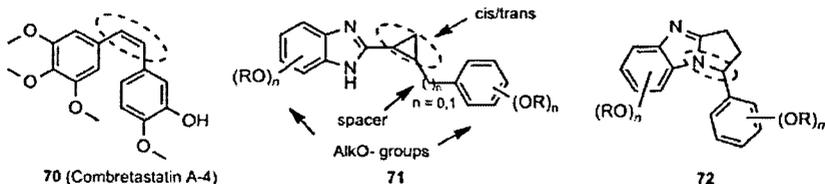
Мы также синтезировали ряд циклопропилазолов, содержащих более двух гетероатомов в цикле, в частности 3-метил-5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол (67), 5-метил-3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол (68) и 5-циклопропилтетразол (69), и исследовали возможность их термической перегруппировки.



При этом все эти соединения в условиях термической перегруппировки как в присутствии, так и отсутствии активаторов претерпевали сложные превращения с образованием трудноидентифицируемых соединений, что, по-видимому, обусловлено высокой реакционной способностью самих гетероциклических фрагментов.

6. Синтез и испытания противоопухолевой активности аналогов комбретастина

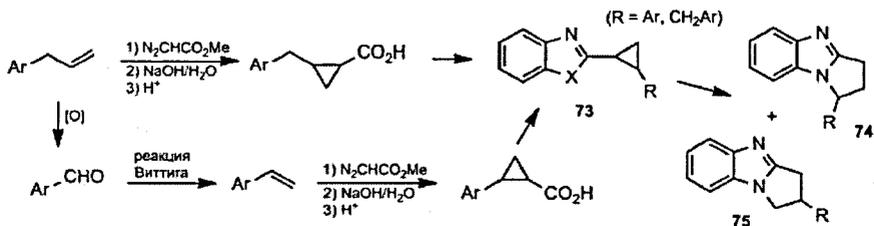
Комбретастин А-4 (70) и его аналоги, ингибиторы тубулина, характерной структурной особенностью которых является наличие двух ароматических фрагментов, связанных через двойную связь в *цис*-конфигурации, проявляя широкий спектр противоопухолевой активности. Нами был предложен новый формат связывания ароматических фрагментов – через циклопропановый цикл, а также через пирролиновый фрагмент, которые можно рассматривать как структурные аналоги двойной связи. При этом разработанная нами методология позволяет синтезировать замещенные 2-циклопропилбензимидазолы 71, которые далее могут быть перегруппированы в соответствующие дигидропирролобензимидазолы 72. Наиболее интересным с точки зрения влияния на активность представлялось изучение влияния расположения алкоксильных заместителей в бензольных кольцах, *цис*-, *транс*-изомерии центрального фрагмента и наличия метиленового спейсера.



Нами был синтезирован ряд циклопропилбензимидазолов 73, некоторые из которых были перегруппированы в дигидропирролобензимидазолы 74 и 75. При этом

синтоном полиалкоксиарильного фрагмента были природные аллилалкоксиарены (эфирные масла петрушки), которые либо непосредственно циклопропанировались метилдизоцетатом с использованием катализатора (при синтезе соединений со спейсером), либо сначала превращались в виниларены, которые уже затем подвергались циклопропанированию. Полученные циклопропанкарбоновые кислоты использовались далее для синтеза бензимидазолов 74, 75 (схема 11).

Схема 11



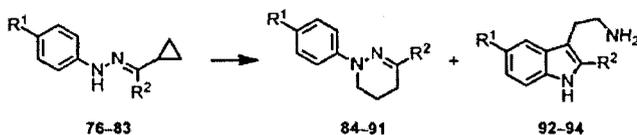
Испытания полученных соединений на «модели морских ежей» обнаружили средний уровень активности в этом ряду соединений, причем для циклопропанов наблюдалась обратная зависимость активности от расположения заместителей (*транс*-изомер оказался более активным) по сравнению с изомерами в ряду комбретастатинов. Обнаружено также, что циклопропановые производные более активны, чем пирролиновые.

7. Циклопропилминиевая перегруппировка гидразонов циклопропилкетонов

В данном разделе представлено систематическое исследование циклопропилминиевой перегруппировки гидразонов циклопропилкетонов (76–83) как метода синтеза тетрагидропиридазинов (84–91) и триптаминов (92–94), при этом синтез нитрофенил- и динитрофенилгидразонов был выделен в отдельную реакционную стадию, в то время как фенил- и *n*-бромфенилгидразоны генерировались *in situ*.

Нами было выявлено, что гидразоны метилциклопропилкетона (МЦК) 76–78 табл. 6, примеры 1–3) при нагревании перегруппировываются с образованием смеси тетрагидропиридазинов 84–86 и триптаминов 92–94, при этом максимальный выход триптамина наблюдался при перегруппировке генерируемого *in situ* бромфенилгидразона 77 (пример 2). В то же время гидразоны фенилциклопропилкетона 79–81, а также фенил- и *n*-нитрофенилгидразоны диклопропилкетона (82, 83) перегруппировывались лишь с образованием тетрагидропиридазинов 87–91.

Таблица 6. Перегруппировка арилгидразонов циклопропилкетонов.



№	гидразон	R ¹	R ²	условия реакции	продукт (выход, %)	
1 ^a	76	H	Me	NH ₄ I, MeCN, 82°C	84 (34)	92 (49)
2 ^a	77	Br	Me	HCl, EtOH, 78°C	85 (5)	93 (80) ^b
3	78	NO ₂	Me	NH ₄ I, 1,2-дихлор-бензол, 180°C	86 (32)	94 (20) ^c
4 ^a	79	H	Ph	NH ₄ I, MeCN, 82°C	87 (69)	–
5 ^a	80	Br	Ph	HCl, EtOH, 78°C	88 (54)	–
6	81	NO ₂	Ph	NH ₄ I, 1,2-дихлор-бензол, 180°C	89 (44)	–
7 ^a	82	H	<i>cyclo</i> -C ₃ H ₅	NH ₄ I, MeCN, 82°C	90 (60)	–
8	83	NO ₂	<i>cyclo</i> -C ₃ H ₅	NH ₄ I, 1,2-дихлор-бензол, 180°C	91 (45)	–

^a Гидразоны генерировали *in situ* из кетонов и фенилгидразина или гидрохлорида 4-бромфенилгидразина.

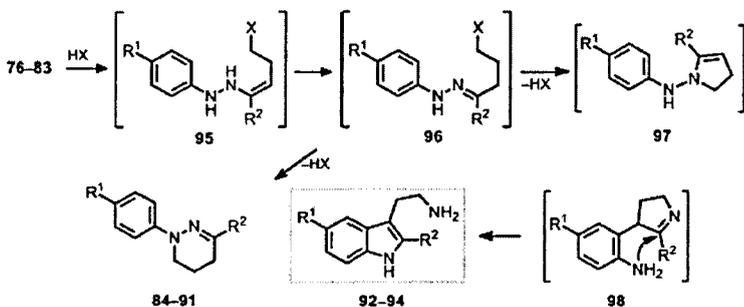
^b Продукт был выделен в виде соответствующего гидрохлорида.

^c Продукт был выделен в виде соответствующего гидронидида.

Вероятно, на первых стадиях механизм данного процесса соответствует общепринятому механизму циклопропилиминиевой перегруппировки, рассмотренному выше для перегруппировки циклопропилбензимидазолов, и в условиях кислотного катализа сводится к протонированию иминного атома азота и раскрытию циклопропанового кольца с образованием галогенидов 95, которые далее таутомеризуются в интермедиаты 96.

Далее происходит гетероциклизация, которая может протекать по двум различным атомам азота с образованием либо тетрагидропиридазинов, являющихся конечными продуктами, либо *N*-ариламинопирролинов 97. Последние претерпевают перегруппировку в триптамины 92–94 по механизму, аналогичному механизму реакции Фишера, предложенному ранее Грандбергом для синтеза триптамина из арилгидразонов γ-галогенкетонов 96. При этом пирролины 97 претерпевают перегруппировку Коупа с образованием соединений 98, которые и превращаются в триптамины (схема 12).

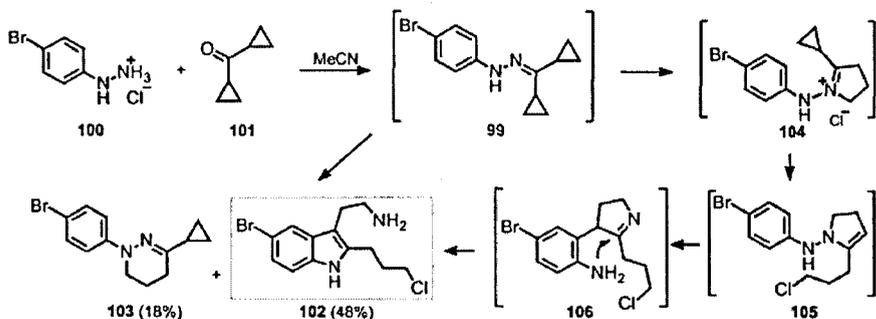
Схема 12



Следует отметить, что пиридазин **87** был получен ранее Грандбергом и др. путем взаимодействия фенилгидразина с 3-хлорпропилфенилкетонем с выходом 52%, что также соответствовало образованию гидразона **96a** ($X = \text{Cl}$, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$). В то же время Робинсон с сопр. при взаимодействии фенилциклопропилкетона с фенилгидразином в сильно кислых условиях (избыток конц. HCl), в отличие от наших экспериментов, наряду с пиридазином **87** (выход 26%) получили дополнительно 2-фенил-3-(2-хлорэтил)индол (17%). Возможно, что хлорэтилиндол в этом случае получался вследствие высокой концентрации HCl в реакционной смеси, что способствовало более высокой стационарной концентрации промежуточного гидразона хлоркетона **96a** (схема 12), который претерпевал индолизацию по Фишеру.

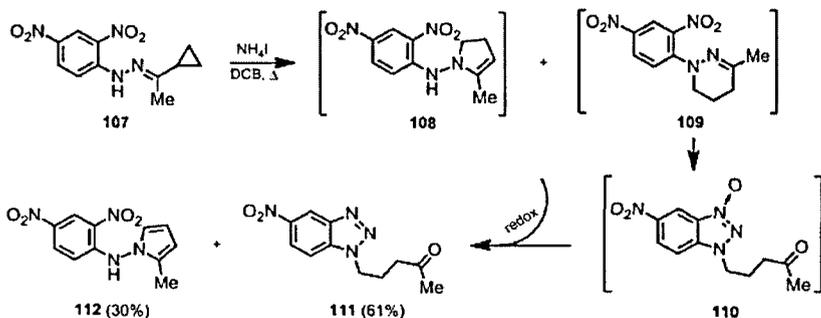
Интересно отметить, что в случае *n*-бромфенилгидразона дициклопропилкетона (**99**), генерируемого *in situ* из гидрохлорида 4-бромфенилгидразина (**100**) и дициклопропилкетона (**101**), триптаминовое производное **102** образуется достаточно легко (в отличие от превращения гидразонов **82** и **83**) и, более того, даже в большем количестве, чем изомерный ему тетрагидропиридазин **103** (схема 13). Однако в этом случае согласно спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C вместо ожидаемого циклопропилтриптамина, аналогичного по структуре соединениям **92-94**, образуется триптамин **102**, который получается за счет раскрытия обоих циклопропановых колец в соединении **99**. Механизм образования триптамина **102** можно представить следующим образом (схема 13). Сначала образовавшийся гидразон **99** перегруппировывается в пирролин **104**, который далее трансформируется в интермедиат **105** путем раскрытия циклопропанового кольца с участием хлорид-иона. Полученный интермедиат **105** в свою очередь претерпевает перегруппировку Коупа с образованием производного **106**, которое и превращается в триптамин **102**.

Схема 13



Необычный процесс наблюдался нами и в случае перегруппировки динитрофенилгидразона МЦК (соединение 107), которая легко протекала под действием NH_4I при нагревании в *o*-дихлорбензоле. При этом, аналогично перегруппировке вышеописанных гидразонов, на первой стадии, по-видимому, также происходит образование пирролина 108 и тетрагидропиридазина 109. Последний за счет участия нитрогруппы перегруппировывается в бензотриазолоксид 110, который, в свою очередь, претерпевает окислительно-восстановительное превращение с пирролином 108, давая смесь бензотриазола 111 и пиррола 112 (схема 14). При этом, поскольку продукты реакции (111 и 112) получаются не в эквимольном соотношении, можно предположить, что бензотриазолоксид 110 разлагается с отщеплением атомарного кислорода, который частично расходуется на окисление пирролина 108.

Схема 14



Таким образом, нами изучена перегруппировка 2-циклопропилбензимидазолов, 2-циклопропилтиазолов и гидразонов циклопропилкетонов, которая в большинстве

случаев приводит к образованию конденсированных азаетероцилов. Выявлены закономерности влияния природы субстрата и условий реакции на скорость и селективность ее протекания, и предложены новые методы синтеза дигидропирролобензимидазолов, солей дигидропирролотиазолия и некоторых производных индола.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза широкой серии 2-циклопропилбензимидазолов и -тиазолов. Установлены закономерности протекания иминоциклопропан-пирролиновой перегруппировки в ряду данных гетероциклов, послужившие основой создания нового универсального метода синтеза конденсированных азолов, в частности дигидропирролобензимидазолов и дигидропирролотиазолов — аналогов или предшественников ряда биологически активных веществ. Ключевым достижением является то, что в эту перегруппировку удалось вовлечь иминный фрагмент, являющийся частью гетероароматического цикла.
2. Показано, что эффективность и направление перегруппировки гидрогалогенидов замещенных 2-циклопропилбензимидазолов в 2,3-дигидропирроло[1,2-*a*]бензимидазолы определяются характером и положением заместителей в бензольном и циклопропановом фрагментах. Так, например, в случае несимметрично замещенных циклопропанов путем изменения полярности растворителя удается добиться селективного раскрытия 1,2- или 1,3-связи малого цикла, что предполагает два возможных пути реакции: с соучастием иодид-аниона на стадии раскрытия трехчленного цикла или образованием сольватированного катионного интермедиата, замыкающихся далее в пирролиновый цикл.
3. Изучены особенности перегруппировки гидрогалогенидов α -циклопропилтиазолов, которые при нагревании превращаются в соли дигидропирролотиазолия и -бензотиазолия. Показано, что 2-циклопропилтиазолы перегруппировываются легче, чем 4-циклопропилтиазолы, что обусловлено отсутствием в явном виде циклопропилиминового фрагмента в 4-циклопропилтиазолах.
4. Исследована термическая перегруппировка арилгидразонов циклопропилкетонов, которая в ряде случаев (например, метилциклопропилкетона) приводит к образованию как замещенных тетрагидропиридазинов, так и изомерных им (2-аминоэтил)индолов (триптаминов). Наличие объемной группы при циклопропилиминовом фрагменте затрудняет образование триптаминов, и единственным выделяемым продуктом реакции становится тетрагидропиридазин.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Salikov R.F. Synthesis of condensed heterocycles via cyclopropylimine rearrangement of cyclopropylazoles // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 5120–5123.
2. Tomilov Yu.V., Salikov R.F., Platonov D.N., Lipilin D.L., Frumkin A.E. The cyclopropyliminium rearrangement of cyclopropylthiazoles // *Mendeleev Commun.* – 2013. – V. 23 – P. 22–23.
3. Salikov R.F., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Tomilov Yu.V. Synthesis of 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles via the cyclopropyliminium rearrangement of substituted 2-cyclopropylbenzimidazoles // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – P. 3495–3505.
4. Томилов Ю.В., Платонов Д.Н., Саликов Р.Ф., Фрумкин А.Е., Липилин Д.Л. Синтез конденсированных пирролидинов путем циклопропилиминиевой перегруппировки циклопропилзамещенных азолов // II Междун. конф. Китайско-Российское науч.-техн. сотрудничество. Наука–образование–инновации. – КНР, Урумчи, 2009. – С. 39.
5. Саликов Р.Ф., Платонов Д.Н., Фрумкин А.Е., Липилин Д.Л. Иминоциклопропан-пирролиновая перегруппировка циклопропилазолов // IV Молодежной конф. ИОХ РАН. – М., 2010. – С. 57–58.
6. Salikov R.F., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Tomilov Yu.V. A new method of synthesis of condensed pyrrolines and pyrrolidines based on iminocyclopropane-pyrroline rearrangement // *Fruehjahrssymposium.* – Germany, Goettingen, 2010. – P. 97.
7. Salikov R.F., Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Lipilin D.L., Frumkin A.E. Synthesis of substituted condensed heterocyclic compounds via cyclopropyl iminium rearrangement // *Fruehjahrssymposium.* – Germany, Erlangen, 2011. – P. 199.
8. Саликов Р.Ф., Томилов Ю.В., Платонов Д.Н., Фрумкин А.Е., Липилин Д.Л. Перегруппировка циклопропилзамещенных бензимидазолов и тиазолов в конденсированные азолы // XIV Молодежная конференция по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 218.
9. Саликов Р.Ф., Платонов Д.Н., Фрумкин А.Е., Липилин Д.Л., Томилов Ю.В. Синтез конденсированных азолов путем реакций раскрытия малых циклов // XIX Менделеевский съезд. – Волгоград, 2011. – С. 364.
10. Саликов Р.Ф., Платонов Д.Н., Фрумкин А.Е., Липилин Д.Л., Белый А.Ю., Томилов Ю.В. Синтез азотистых гетероциклов путем реакций раскрытия и рециклизации иминомзамещенных малых циклов // V Молодежной конф. ИОХ РАН. – М., 2012 – С. 156–157.
11. Salikov R.F., Belyu A.Yu., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Tomilov Yu.V. The cyclopropyl iminium rearrangement of cyclopropylketones arylhydrazones // XIII Belgian Organic Synthesis Symposium. – Belgium, Leuven, 2012. – P. 399.

Формат 60x90/16. Заказ 1668. Тираж 100 экз.
Печать офсетная. Бумага для множительных аппаратов.
Отпечатано в ООО "ФЭД+", Москва, Ленинский пр. 42, тел. (495)774-26-96