

*На правах рукописи*



**Шувалов Владислав Юрьевич**

**АЗЛАКТНЫ В СИНТЕЗЕ 3-АМИНОПИРИДИН-2(1*H*)-ОНОВ  
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

Омск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования  
«Омский государственный технический университет»

**Научный руководитель:** **ФИСЮК Александр Семёнович**  
доктор химических наук, профессор,  
профессор кафедры «Химия и химическая  
технология» ФГАОУ ВО «Омский  
Государственный Технический Университет»,  
г. Омск

**Официальные оппоненты:** **КРАСНОВ Виктор Павлович**  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий лабораторией асимметрического  
синтеза ФГБУН «Институт органического  
синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН», г.  
Екатеринбург

**ТАРАТАЙКО Андрей Игоревич**  
кандидат химических наук, старший научный  
сотрудник лаборатории азотистых соединений  
ФГБУН «Новосибирского института  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии  
наук» (ННХ СО РАН), г. Новосибирск

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Пермский государственный  
национальный исследовательский  
университет», г. Пермь

Защита состоится «02» декабря 2022 г. в 09:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01, созданного на базе ННХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ННХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, ННХ СО РАН, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: [dissovet@nioch.nsc.ru](mailto:dissovet@nioch.nsc.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» октября 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор химических наук



Лузина Ольга  
Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы и степень разработанности темы.** Пиридин-2(1*H*)-оны являются привилегированным классом соединений, скелет которых входит в состав многих биологически активных веществ природного и синтетического происхождения. Производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов представляют особый интерес, поскольку содержат в своей структуре фрагмент аминокислоты и используются для синтеза пептидомиметиков. В ряду этих соединений найдены ингибиторы ферментов. В клинической практике широко применяется 5-амино-[3,4'-бипиридин]-6(1*H*)-он, известный как кардиотонический препарат Амринон. Пиридин-2(1*H*)-он, конденсированный с изохинолиновым фрагментом, образует гетероциклическую систему бензо[*a*]хинолизин-4-она, представленную в различных алкалоидах. Диапазон физиологического действия этих соединений также весьма широк.

Недавно было показано, что 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны являются хорошими антиоксидантами, обладают люминесцентными свойствами и могут быть использованы как люминесцентные красители для иммуноферментного анализа и гистологического окрашивания тканей, а также как исходные соединения для получения бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

Большинство известных методов синтеза 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов основаны на превращениях пиридин-2(1*H*)-онов, содержащих функциональную группу в положении С(3). Один из наиболее перспективных, но плохо изученных подходов к синтезу 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов основан на взаимодействии енаминов с азлактонами (Схема 1).

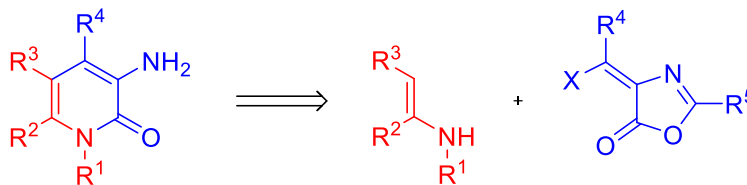


Схема 1

Имея в виду доступность исходных соединений и широкий спектр практически полезных свойств производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, разработка их методов синтеза является **актуальной задачей**.

**Цель работы** заключалась в разработке синтеза производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, основанного на реакциях азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами: енаминами, аминопиразолом, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинами.

Для достижения цели были поставлены следующие конкретные **задачи**:

1. Синтезировать серию амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов реакцией 1,3-С,N-бинуклеофилов с 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онами и разработать методы их превращения в производные 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она;
2. Изучить взаимодействие 1,3-енаминов, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, 3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном;
3. Разработать способ получения 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-дионов на основе продуктов присоединения 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она к 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинам;
4. Разработать способы получения производных 3-амино-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-изохинолин-4-она и 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-она на основе 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, 3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов и азлактонов;
5. Изучить влияние строения реагирующих соединений на выход и состав продуктов реакции;
6. Изучить возможность синтеза бензо[*c*][1,7]нафтиридинов, исходя из полученных 3-амино-4-арилпиридинов и оксазоло[5,4-*b*]пиридинов;
7. Исследовать фотофизические свойства синтезированных соединений.

### **Научная новизна и теоретическая значимость.**

Взаимодействием амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов с оксихлоридом фосфора впервые получены 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридины или их соли, гидролиз которых приводит к 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онам или их амидам.

Систематически изучено взаимодействие 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов с различными азлактонами. Показано влияние строения этих соединений на выход и состав продуктов реакций, установлены их закономерности и ограничения. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этих превращений. Разработаны способы получения 6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-онов и 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов.

Впервые изучено взаимодействие 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она и 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинами. На основе этих соединений разработаны одностадийные методы получения ранее неизвестных 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот, 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[а]хинолизин-2-ил)бензойных кислот и 3-бензамидо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов. Разработан способ получения ранее неизвестных 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов внутримолекулярной циклизацией 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот.

Впервые продемонстрирована возможность получения бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, содержащих функциональные группы и конденсированных с пирразольным циклом, путем перегруппировки соответствующих производных 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридина в присутствии хлорида алюминия.

Изучены фотофизические свойства, выявлены основные закономерности влияния на них строения синтезированных соединений.

**Практическая значимость работы.** Разработаны простые подходы к синтезу амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, конденсированных с изохинолиновой или ферроценопиридиновой гетероциклической системой, 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот и полученных на их основе 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов. Найдены вещества, обладающие антиоксидантной активностью сопоставимой с аскорбиновой кислотой, а также проявляющие противовирусную активность. В числе синтезированных соединений выявлены новые эффективные люминофоры.

**Методология и методы исследования.** При проведении исследования использован широкий набор традиционных методов синтеза, выделения и очистки органических соединений. Контроль полноты протекания реакций проводился с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Структура и состав синтезированных соединений установлены с помощью современных методов анализа: спектроскопии ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, двумерных экспериментов ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC), элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА). Изучение фотофизических свойств (спектры абсорбции и флуоресценции, квантовые выходы флуоресценции, коэффициенты молярного светопоглощения) растворов исследуемых соединений проводили в соответствии со стандартными методиками. Исследование противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса осповакцины (*Vaccinia virus*) – штамм «Копенгаген» и вируса гриппа А H1N1 проведено в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» в соответствии с общепринятыми методами. Антиоксидантные свойства полученных соединений проводили по модифицированному методу FRAP на базе лаборатории «Новые органические материалы» ФГАОУ ВО «ОмГТУ».

### **На защиту выносятся следующие положения:**

1. Способ получения новых производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она, в основе которого лежат превращения амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов при действии на них оксихлоридом фосфора с последующим гидролизом, образующихся 7-

арилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов или их солей;

2. Изучение взаимодействия 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов с азлактонами;

3. Подходы к синтезу новых гетероциклических систем: 3,4-дигидро-5*H*-бензо[с]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-онов, 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]-изохинолин-4-ия перхлоратов, 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов и 6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-онов;

4. Результаты исследования фотофизических свойств полученных соединений.

**Личный вклад соискателя** состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных по теме диссертации, постановке целей и практических задач, планировании и проведении синтетических работ. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций, представлении результатов на научных конференциях.

**Апробация научных результатов.** Данные, полученные при выполнении диссертационной работы, были представлены на V Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (г. Москва, 2020), X Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (г. Омск, 2020), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (г. Екатеринбург, 2020), XI Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (г. Омск, 2021), Всероссийском Конгрессе «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений (г. Сочи, 2021), XII Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (г. Омск, 2022). Экспериментальная работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований: грант «Новые подходы к синтезу производных *бета*-карболина» (№ 19-33-90229) и Российского Научного Фонда: грант «Конденсированные производные 1,7-нафтиридина» (№19-13-00273).

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и входящих в реферативные базы данных Web of Science и Scopus, а также 10 тезисов докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа выполнена на 188 листах машинописного текста, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка литературы и приложения. Работа содержит 103 схемы, 20 рисунков, 11 таблиц и приложение. Библиографический список включает 310 ссылок на литературные источники.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Фисюку Александру Семёновичу за формирование научного подхода и за помощь при выполнении и написании диссертационной работы. Сердечно благодарит к.х.н., доцента Сагитуллина Г. П. за знакомство с химией азотсодержащих гетероциклических соединений, а также коллектив кафедры «Органическая химия» ОмГУ им. Ф. М. Достоевского за дружественную атмосферу в коллективе и за полученные мной знания, умения, навыки и моральную поддержку на протяжении выполнения данной работы. Автор благодарит заведующего кафедрой «Химия и химическая технология» ОмГТУ, д.х.н., профессора Мышлявцева А. В., а также сотрудников кафедры за помощь на всех этапах выполнения диссертации; Евдокимова С. Н. (ЦНХТ ИК СО РАН) за проведение ЯМР исследований; Черненко С. А. (ОмГТУ) и Железнову Т. Ю. (ОмГТУ) за помощь в регистрации электронных спектров и изучении антиоксидантных свойств; Дмитриева М. В. (ПГНИУ) за проведение рентгеноструктурного анализа; к.х.н. Рожкову Ю. С. (ИТХ УрО РАН) за

предоставление образцов соединений, используемых в работе; сотрудников ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» за проведение исследования противовирусной активности *in vitro*. Благодарю свою семью и своих друзей за терпение, доверие, любовь и поддержку.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы. В литературном обзоре (**Глава 1**) проведен анализ имеющихся сведений по использованию азлактонов в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их гетероаналогов. Результаты собственных исследований обсуждаются в **Главе 2**. В экспериментальной части (**Глава 3**) представлены используемые реактивы и материалы, оборудование, а также методики проведения синтеза и описание свойств полученных соединений.

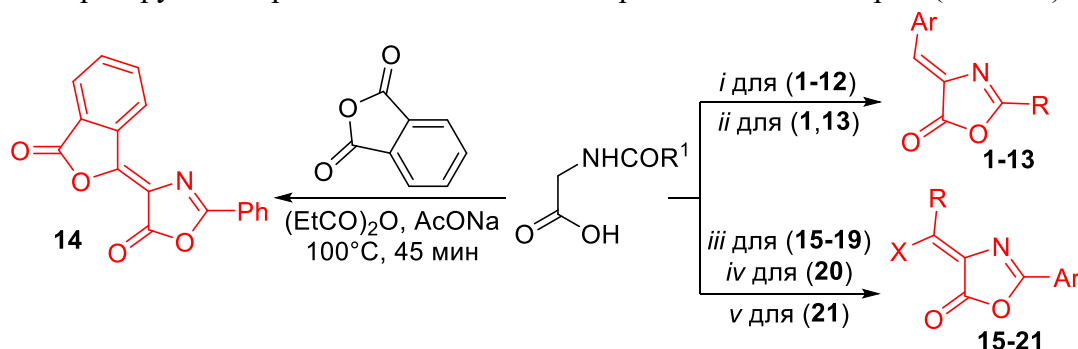
### Глава 2. Обсуждение результатов

Несмотря на широкий спектр практически полезных свойств 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, используемые методы их синтеза многостадийны и не универсальны. Большинство из них не позволяет получать 4-арилзамещенные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, представляющие интерес как люминесцентные красители и предшественники бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. В то же время известно, что взаимодействие 1,3-С,N-бинуклеофилов с азлактонами может приводить к образованию амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Перспективность такой стратегии очевидна ввиду доступности и широкого разнообразия исходных реагентов, а также экспериментальной простоты проведения реакций. Систематического исследования настоящего подхода к получению 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов ранее не проводилось, не были выяснены его возможности и ограничения. С целью частичного решения этой проблемы нами была синтезирована серия азлактонов (Схема 2) и 1,3-С,N-бинуклеофилов (Схема 3–5).

### 2.1. Синтез исходных соединений

#### 2.1.1. Синтез азлактонов

Конденсацией ароматических альдегидов с гиппуровой кислотой при нагревании в полифосфорной кислоте (ПФК) или в  $\text{As}_2\text{O}_3$  синтезированы азлактоны **1-12** по известной методике. Кроме этого нами была разработана модифицированная методика, в которой в качестве дегидратирующего реагента использовался пропионовый ангидрид (Схема 2).



**Условия реакции:** *i*  $\text{ArCHO}$ , ПФК,  $85^\circ\text{C}$ , 1.5 ч; *ii*  $\text{PhCHO}$ ,  $\text{As}_2\text{O}_3$  или  $(\text{EtCO})_2\text{O}$ ,  $\text{AcONa}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 90 мин; *iii*  $\text{RC}(\text{OEt})_3$ ,  $\text{As}_2\text{O}_3$  или  $(\text{EtCO})_2\text{O}$ ,  $100-115^\circ\text{C}$ , 30-90 мин; *iv*  $\text{As}_2\text{O}_3$ ,  $\beta$ -пиколлин,  $25^\circ\text{C}$ , 3 ч; *v*  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , ацетон,  $0-25^\circ\text{C}$ , 12 ч

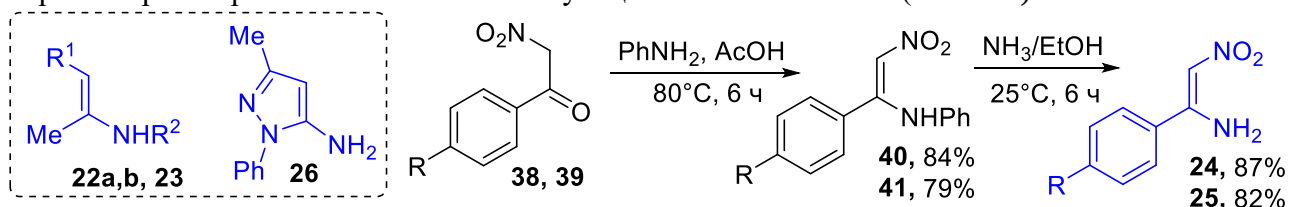
**1**  $\text{R} = \text{Ar} = \text{Ph}$ ; **2**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; **3**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ; **4**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ; **5**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ; **6**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ; **7**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 3,4,5\text{-(OMe)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ ; **8**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-I-4,5-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_2$ ; **9**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-Br-4,5-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_2$ ; **10**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = 1\text{-пропил-1H-индол-3-ил}$ ; **11**  $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ; **12**  $\text{R} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ; **13**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ; **15**  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{OEt}$ ; **16**  $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{OEt}$ ; **17**  $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{OEt}$ ; **18**  $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{OEt}$ ; **19**  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{OEt}$ ; **20**  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{OH}$ ; **21**  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{CF}_3$ ,  $\text{X} = \text{OH}$ ;

Схема 2

Применение пропионового ангидрида, в отличие от уксусного, позволяет проводить реакцию быстрее и облегчает выделение продукта, который при охлаждении выпадает из реакционной среды. На основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC было установлено, что при получении азлактона **1** в ПФК образуется смесь *E*- и *Z*-изомера в соотношении 1:1 с суммарным выходом 90%. В то же время, в результате нагревания гиппуровой кислоты и бензальдегида в пропионовом ангидриде и присутствии ацетата натрия с выходом 56% был выделен только *Z*-изомер **1**. 4-Бензилиден-2-метилоксазол-5(4*H*)-он **13** получали из бензальдегида и *N*-ацетилглицина, а азлактон **14** из гиппуровой кислоты и фталевого ангидрида при нагревании в уксусном или пропионовом ангидриде. Азлактоны **15-21** были получены реакцией соответствующих производных гиппуровой кислоты и ортоэфиров с пропионовым ангидридом. Азлактон **20** синтезировали из гиппурата натрия и уксусного ангидрида, а соединение **21** из гиппуровой кислоты и трифторуксусного ангидрида по известным методикам (Схема 2).

### 2.1.2. Синтез 1,3-С,N-бинуклеофилов

Енамины **22a,b** и **23** (Схема 3) были получены из ацетоуксусного эфира или ацетилаcetона реакцией с ацетатом аммония или метиламином по известным методикам. Реакцией нитроацетофенонов **38** и **39** с анилином в уксусной кислоте при нагревании были получены анилы нитроацетофенонов **40** и **41**, которые претерпевали переаминирование в спиртовом растворе аммиака в соответствующие енамины **24** и **25** (Схема 3).

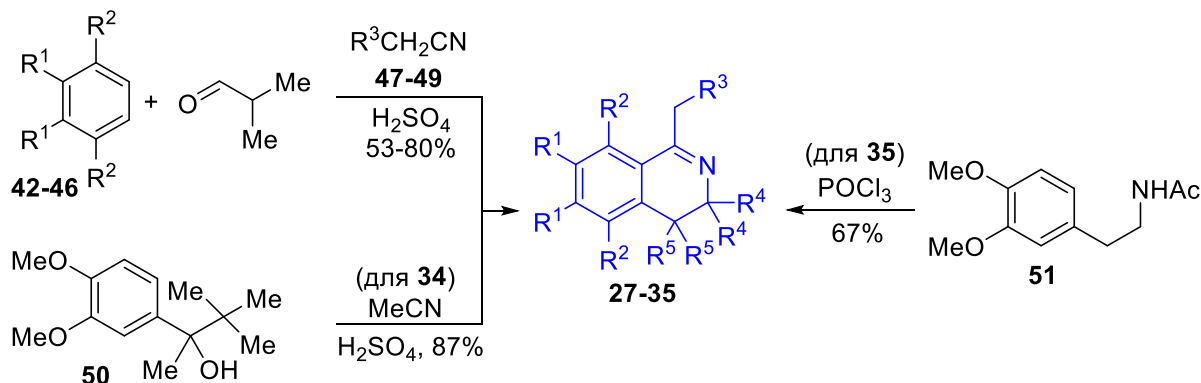


**22a** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = H; **22b** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = Me; **23** R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = H; **24, 38, 40** R = H; **25, 39, 41** R = Cl

Схема 3

5-Амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол **26** (Схема 3) получен кипячением в 1*N* HCl смеси 3-аминокроtonонитрила и фенилгидразина с выходом 70% по известной методике.

Синтез изохинолинов **27-35** осуществлен трехкомпонентной конденсацией активированных аренов **42-46** с нитрилами **47-49** и 2-метилпропаналем в серной кислоте, а соединение **34** – по реакции Риттера карбинола **50** с MeCN в серной кислоте по описанным методикам. Изохинолин **35** получен реакцией Бишлера-Напиральского из *N*-(3,4-диметоксифенил)ацетамида **51** (Схема 4). Выходы изохинолинов **27-35** составили 53–87%.

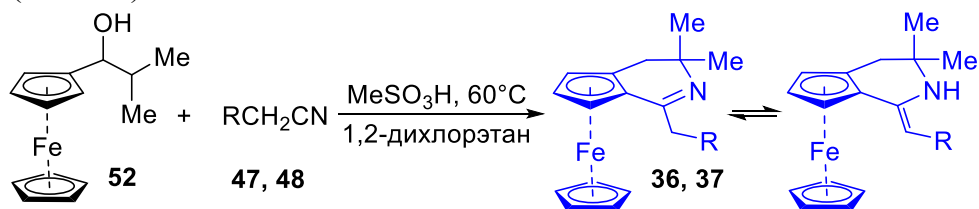


**27** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **28** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **29** R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H; **30** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **31** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = Me; **32** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; **33** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>3</sup> = *i*-Pr, R<sup>4</sup> = Me; **34** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me; **35** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; **42** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H; **43** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, R<sup>2</sup> = H; **44** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **45** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R<sup>2</sup> = H; **46** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe; **47** R<sup>3</sup> = H; **48** R<sup>3</sup> = Me; **49** R<sup>3</sup> = *i*-Pr;

Схема 4



Рацемические планарно-хиральные (*rac*)-3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридины **36**, **37** были получены из 2-метил-1-ферроценилпропан-1-ола **52** и соответствующих нитрилов (ацетонитрила **47** или пропионитрила **48**) в присутствии метансульфокислоты в «Лаборатории синтеза активных реагентов» ИТХ УрО РАН (г. Пермь) и переданы нам (Схема 5).



**36**, **47** R = H, **37**, **48** R = Me

Схема 5

## 2.2. Реакции азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами

### 2.2.1. Реакции 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4H)-онов с енаминами

Известно, что азлактоны могут вступать во взаимодействие с енаминами 1,3-дикетонов и 1,3-кетоефиров с образованием соответствующих амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов. Окисление этих соединений могло бы привести к образованию амидов 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов. Однако до настоящего времени такая реакция реализована не была. Нами был осуществлен синтез этил-4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов **53a-57a** и **53b** взаимодействием азлактонов **1-5** с енаминами **22a,b**. Реакцию проводили по модифицированной методике в отсутствии растворителя при нагревании реагентов до 180°C в течение 1.5 ч. Выходы продуктов **53a-57a**, **53b** составили 53–95% (Схема 6). Соединения **53a-55a** были выделены в виде *цис*-изомеров, а соединения **53b**, **56a** и **57a** в виде смесей *цис*-/ *транс*-изомеров в соотношении 47/18 (соединение **53b**, общий выход 65%), 32/11 (**56a**, 86%) и 79/16 (**57a**, 95%) соответственно. Смеси изомеров были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Необходимо отметить, что выход дигидропиридонов **55a-57a** (74–95%), содержащих акцепторные заместители в арильном фрагменте, были несколько выше, по сравнению с выходами незамещенного (**53a**, 58%) или метоксизамещенного продукта (**54a**, 53%). Структура соединения **53a** дополнительно подтверждена данными РСА (Схема 6). При взаимодействии азлактонов **1-5** и енаминов **22a,b**, вероятно, изначально образуется смесь изомеров, но в результате таутомеризации *транс*-изомер превращается в термодинамически более стабильный *цис*-изомер. *Транс*-изомеры, содержащие фтор (**56a**) и нитрогруппу (**57a**) в ароматическом заместителе, а также метильный заместитель при атоме азота (**53b**) труднее таутомеризуются из-за того, что их низкая растворимость в реакционной среде ингибирует таутомерно-изомерный процесс.

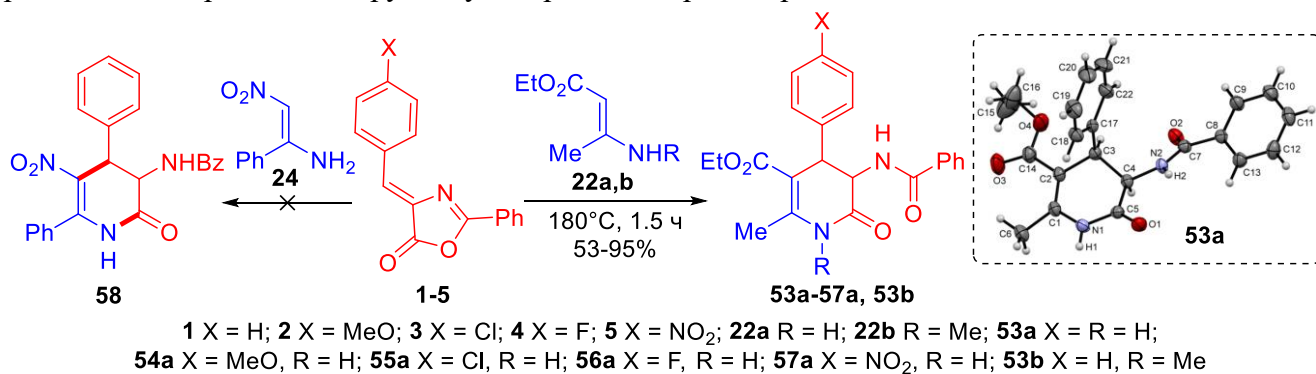


Схема 6

Попытки получить 3-амино-5-нитропиридин-2(1H)-он **58** реакцией азлактона **1** с енамином нитроацетофенона **24** в результате длительного кипячения в хлорбензоле или при нагревании до 180°C не увенчались успехом (Схема 6). Из реакционной смеси были выделены лишь исходные соединения.



Окисление соединений **53a-57a** и **53b** в соответствующие пиридоны-2 ранее изучено не было. В то же время, известно, что 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-оны могут быть окислены  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$  или DDQ. При действии на соединения **53a,b** таких окислителей как  $\text{MnO}_2$ , DDQ,  $\text{FeCl}_3$ , хлоранила,  $\text{NaNO}_2$  в  $\text{AcOH}$ ,  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  в  $\text{MeCN}$ ,  $\text{KMnO}_4$  в ацетоне пиридоны **59a,b** получены не были (Схема 7). Реакция либо не протекала, либо наблюдалось осмоление реакционной смеси. Неудачной также оказалась попытка дегидрирования соединений **53a,b** при их нагревании в *мета*-ксилоле над 10%  $\text{Pd/C}$ .

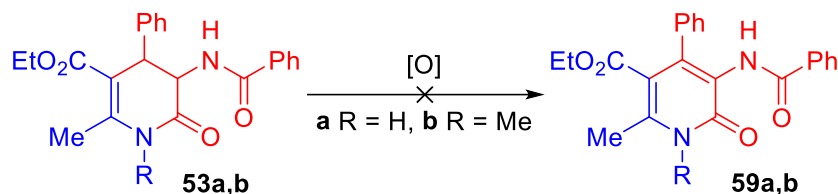


Схема 7

Известно, что 1,4-дигидропиридины окисляются в пиридины довольно легко. В ряде случаев их ароматизация происходит кислородом воздуха уже при получении. Мы изучили превращение 3-амино-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-она **53a** в 4,7-дигидрооксазоло[5,4-*b*]-пиридин **60a** при действии на него таких дегидратирующих реагентов как  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ , полифосфорная кислота (ПФК) и  $\text{As}_2\text{O}$  в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Схема 8). Было установлено, что при нагревании с  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  или  $\text{As}_2\text{O}$  в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  соединение **53a** превращается в оксазоло[5,4-*b*]пиридин **65a** в результате окисления интермедиата **60a** кислородом воздуха (Схема 8). В зависимости от используемого реагента, соединение **65a** получено с различными выходами: 40% ( $\text{POCl}_3$ ), 34% ( $\text{SOCl}_2$ ) и 10% ( $\text{As}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Поскольку лучшие выходы достигались при нагревании соединения **53a** в  $\text{POCl}_3$ , то оксазоло[5,4-*b*]пиридины **66a-69a** были получены в аналогичных условиях с выходами 23–47% (Схема 8). Оксазоло[5,4-*b*]пиридины **65a-69a** при нагревании с водно-спиртовым раствором  $\text{NaOH}$  в течение 1.5 ч подвергаются раскрытию оксазольного цикла, превращаясь в амиды **59a**, **70a-73a** с выходом 74–94% (Схема 8).

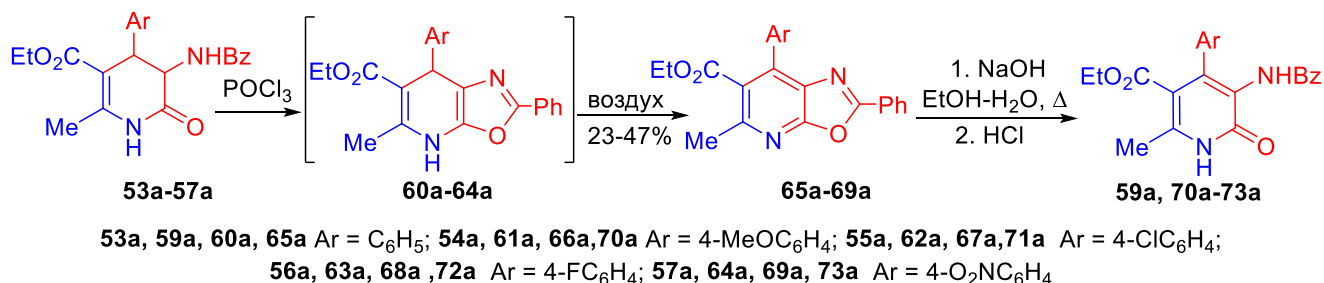


Схема 8

Гидролиз оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65a** в концентрированной  $\text{HCl}$  привел к 5-аминопиридин-2(1*H*)-ону **74a** с выходом 82% (Схема 9).

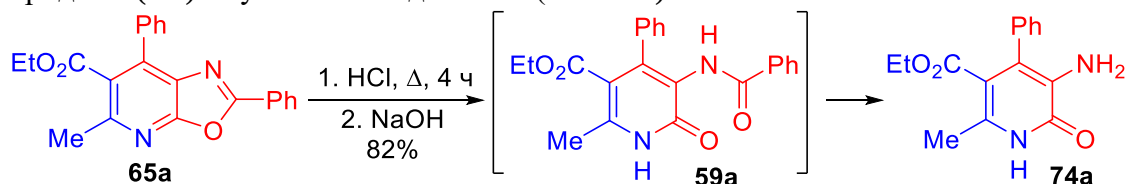


Схема 9

Таким образом нами найден новый подход к синтезу 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, в основе которого лежит взаимодействие енаминов с 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онами. С целью изучения использования этого подхода для синтеза конденсированных производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов были получены тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **75a-с**. Синтез тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов известен. Ранее он осуществлялся нагреванием 5-аминопиразолов с азлактонами в различных растворителях. Мы изучили взаимодействие этих соединений в отсутствии растворителя. При сплавлении 5-аминопиразола **26** с азлактонами **1**, **2** или **4** при 180°C реакция приводила к соединениям **75a-с** с выходами 45–

62% (Схема 10). Стереоселективность образования этих соединений обусловлена теми же факторами, которые характерны для соединений **53a-57a** и **53b**.

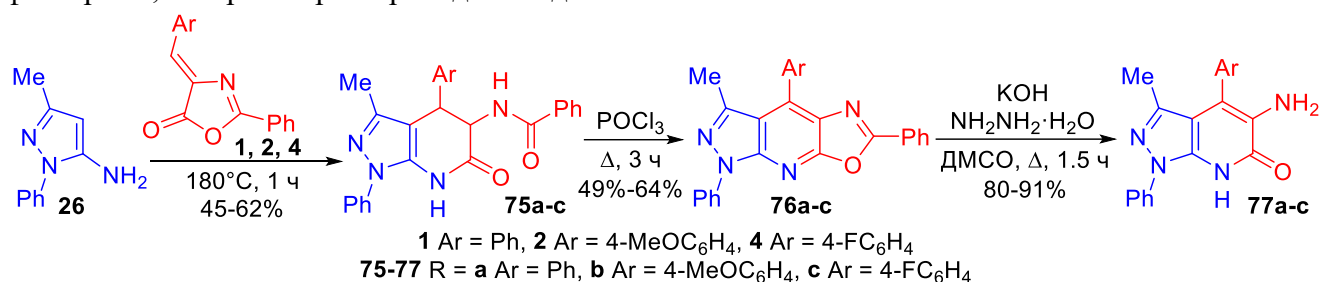


Схема 10

В литературе отсутствует информация о превращении тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]-пиридонов в производные 5-аминопиразоло[3,4-b]пиридин-6-она. При кипячении соединений **75a-c** в растворе POCl<sub>3</sub> в течение 3 ч были получены оксазоло[5,4-b]пиразоло[4,3-e]пиридины **76a-c** с выходами 49–64%. В результате нагревания соединений **76a-c** в смеси гидразингидрат/КОН/ДМСО происходит раскрытие кольца оксазола и гидролизу амидной группы с образованием 5-аминопиразоло[3,4-b]пиридин-6-онов **77a-c** с выходами 80–91% (Схема 10).

Необходимо отметить, что 7-арилоксазоло[5,4-b]пиридины представляют самостоятельный интерес. Недавно в нашей лаборатории была обнаружена новая перегруппировка этих соединений в бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-оны. Однако ранее 6-функционально замещенные производные в эту реакцию не вводились. Было показано, что при нагревании оксазоло[5,4-b]пиридина **65a** с AlCl<sub>3</sub> в хлорбензоле он превращается в 2-метил-4-оксо-6-фенил-3,4-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-1-карбоновую кислоту **78a** с выходом 64% (Схема 11). Аналогичным образом была осуществлена перегруппировка оксазоло[5,4-b]пиразоло[4,3-e]пиридинов **76a,c** при нагревании в хлорбензоле с двукратным избытком безводного хлорида алюминия, в результате которой получена ранее неизвестная полициклическая система 3,4-дигидро-5H-бензо[с]пиразоло[4,3-f][1,7]нафтиридин-5-она **79a,c** (Схема 11).

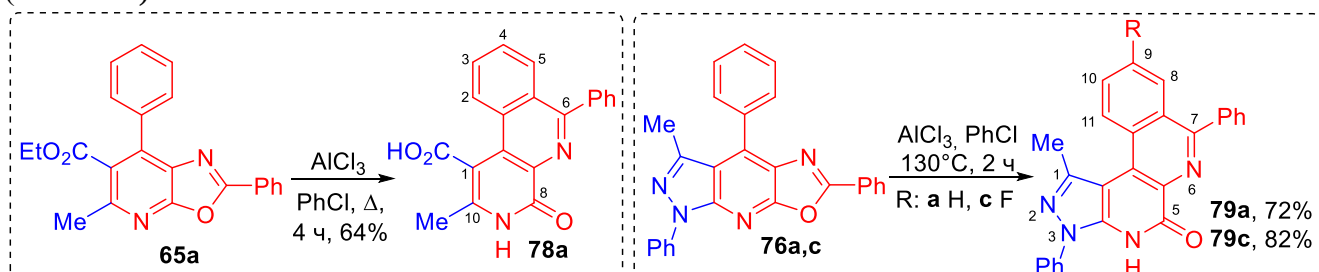


Схема 11

Азлактон **14** с енаминами **22a,b** и **23-25** не реагировал ни при нагревании в MeCN или хлорбензоле, ни в отсутствии растворителя. Из реакционной смеси были выделены лишь исходные реагенты (Схема 12).

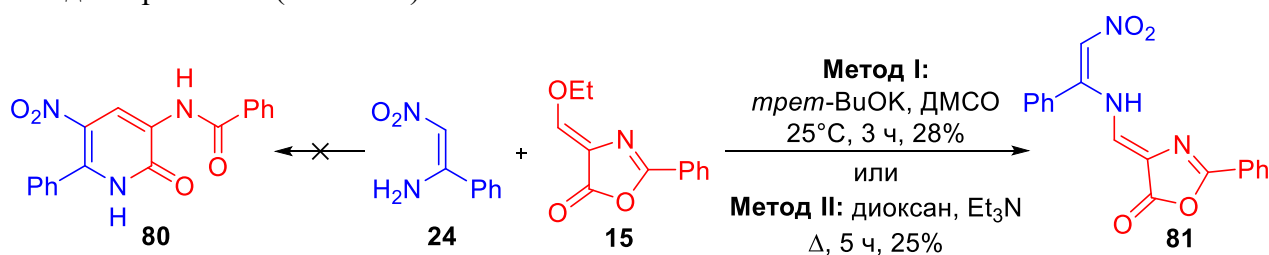
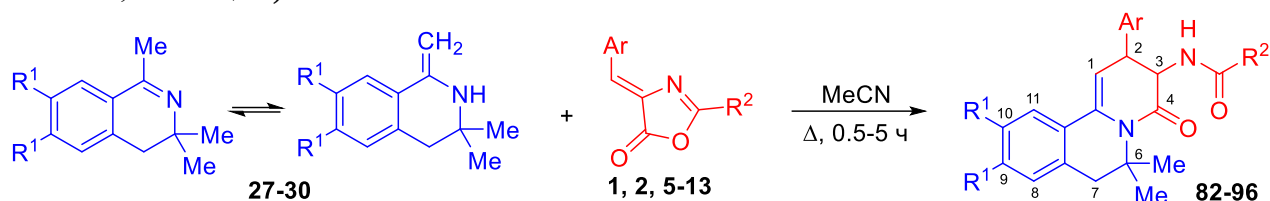


Схема 12

Взаимодействие азлактона **15** с енамином нитроацетофенона **24** при нагревании в уксусной кислоте или в хлорбензоле не протекало и не давало ожидаемый 3-амино-5-нитропиридин-2(1H)-он **80**. При проведении реакции в ДМСО с *tert*-BuOK или диоксане, содержащем Et<sub>3</sub>N, продуктом взаимодействия оказалось соединение **81** (Схема 12).

## 2.2.2. Реакции 4-арилиденоксазол-5(4H)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами

Пиридо[2,1-*a*]изохинолиновая система является важным гетероциклическим каркасом, который встречается в таких алкалоидах как оксиберберин, оксипалматин, алангимарин и других. Наиболее рациональные подходы к синтезу этой гетероциклической системы основаны на однореакторных, тандемных и домино-реакциях. К их числу может относиться взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами. Известно, что 1-алкил-3,4-дигидроизохинолины могут существовать в двух таутомерных формах: иминной и енаминной. В ряде случаев они реагируют с электрофилами по экзоциклической двойной связи енаминной формы. В литературе известны примеры синтеза 2-арил-2H-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов взаимодействием 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4H)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами. Однако возможности этой реакции изучены недостаточно. Нами было установлено, что при нагревании соединений **1** и **29** до 180°C в отсутствие растворителя реакция не протекает, а при нагревании в растворе MeCN они реагируют. Поэтому реакцию 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов **27-30** с азлактонами **1, 2, 5-13** проводили в ацетонитриле при кипячении в течение 0.5–5 ч. Продуктами этой реакции были смеси *цис*-/транс-изомеров тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82-96**, полученные с суммарными выходами 56–97% (Схема 13, Таблица 1).



**1** R<sup>2</sup> = Ar = Ph; **2** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **5** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **7** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **8** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 2-I-4,5-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **9** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 2-Br-4,5-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **10** R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 1-пропил-1H-индол-3-ил; **11** R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = Ph; **12** R<sup>2</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = Ph; **13** R<sup>2</sup> = Me, Ar = Ph; **27** R<sup>1</sup> = OMe; **28** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-; **29** R<sup>1</sup> = Me; **30** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; **82** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = Ar = Ph; **83** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, R<sup>2</sup> = Ar = Ph; **84** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ar = Ph; **85** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = Ph; **86** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = Ph; **87** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R<sup>2</sup> = Ar = Ph; **88** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **89** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **90** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **91** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **92** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **93** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 2-Br-4,5-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **94** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 2-I-4,5-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **95** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Ar = 1-пропил-1H-индол-3-ил; **96** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, Ar = Ph

Схема 13

Анализ полученных результатов показал, что природа заместителей в 1-метил-3,4-дигидроизохинолинах **27-30**, а также 2-арил-4-арилиденоксазол-5(4H)-онах **1, 2, 5-12** не оказывает существенного влияния на выходы и диастереоселективность реакции (Схема 13, Таблица 1). В то же время замена арильного заместителя на алкильный в положении C-2 азлактона (**29** + **13**) приводит к заметному уменьшению выхода продукта **96** (56%). Увеличение акцепторных свойств арильного заместителя в положении C-4 азлактона ведет к уменьшению времени реакции. Так, реакция азлактона **5** (Ar=4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), **1** (Ar=Ph), **2** (Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) и **7** (Ar=3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>) с изохинолином **29**, по данным ТСХ, заканчивается через 0.5, 3, 4.5 и 5 ч соответственно.

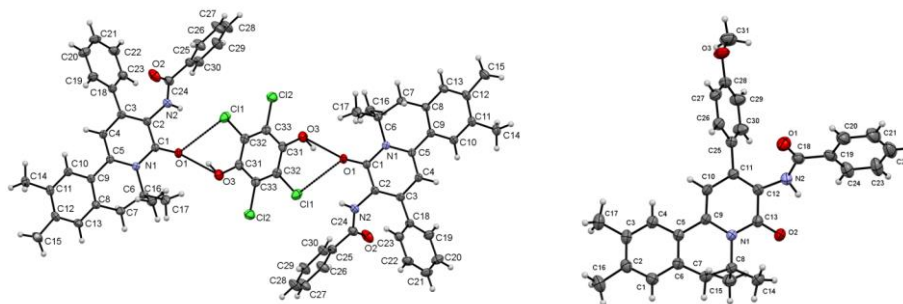
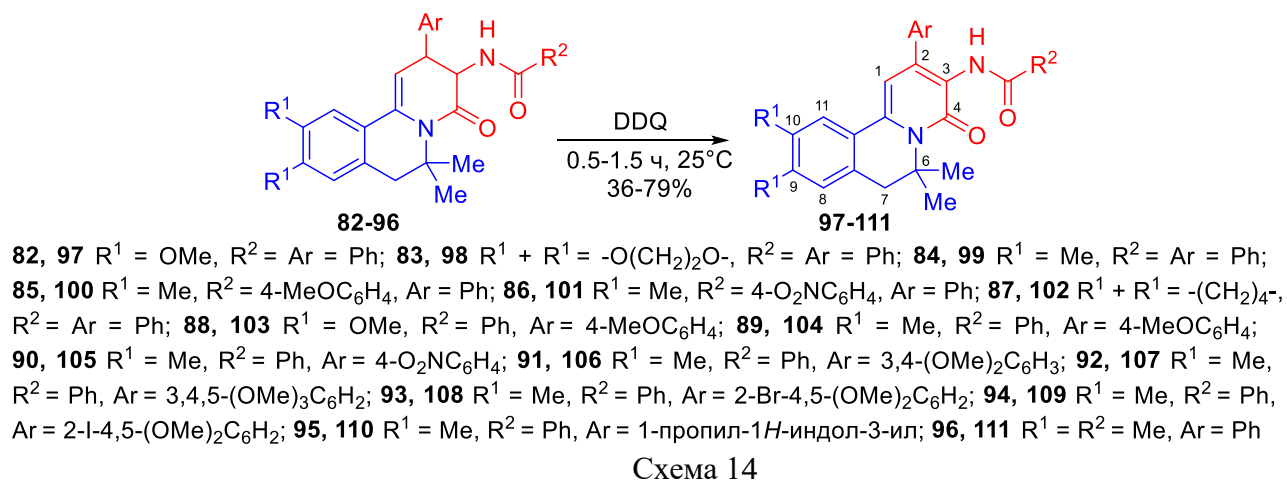
Таблица 1. Выходы тетрагидро-2H-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82-96**\*

| Реагенты     | Продукт   | Выход, %**  | Реагенты    | Продукт   | Выход, %**  | Реагенты     | Продукт   | Выход, %**  |
|--------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|--------------|-----------|-------------|
| <b>27+1</b>  | <b>82</b> | 92, (39/53) | <b>30+1</b> | <b>87</b> | 89, (39/50) | <b>29+7</b>  | <b>92</b> | 85, (37/48) |
| <b>28+1</b>  | <b>83</b> | 93, (42/51) | <b>27+2</b> | <b>88</b> | 82, (32/50) | <b>29+9</b>  | <b>93</b> | 86, (35/51) |
| <b>29+1</b>  | <b>84</b> | 94, (35/59) | <b>29+2</b> | <b>89</b> | 83, (37/46) | <b>29+8</b>  | <b>94</b> | 84, (38/46) |
| <b>29+11</b> | <b>85</b> | 90, (40/50) | <b>29+5</b> | <b>90</b> | 97, (40/57) | <b>29+10</b> | <b>95</b> | 71, (33/38) |
| <b>29+12</b> | <b>86</b> | 94, (42/52) | <b>29+6</b> | <b>91</b> | 82, (32/60) | <b>29+13</b> | <b>96</b> | 56, (24/32) |

\*Условия реакции: азлактон (10 ммоль), 1-метил-3,4-дигидроизохинолин (15 ммоль) и 100 мл MeCN;

\*\*выход указан после разделения изомеров с помощью колоночной хроматографии, (*цис*-/транс-, %)

Известно, что 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-оны окисляются в производные пиридин-2(1*H*)-онов с невысокими выходами. На примере смеси изомеров соединения **84** мы изучили взаимодействие тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов с различными окислителями:  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{NaNO}_2$  в  $\text{AcOH}$ ,  $\text{MnO}_2$ , хлоранил,  $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ,  $\text{S}_8$  и DDQ. Соединение **84** оказалось инертно к действию многих окислителей. При его окислении  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , в результате длительного нагревания в водном диоксане, продукт **99** был обнаружен только в следовых количествах. Хлоранил окислял соединение **84** с выходом 34% при кипячении в растворе хлороформа в течение 12 ч, давая продукт **99**, выделенный в виде молекулярного комплекса с 2,3,5,6-тетрахлоргидрохиноном **99'** (Рисунок 1). Лучшие результаты были получены при использовании DDQ в  $\text{CHCl}_3$  при комнатной температуре (Схема 14). В этом случае выход соединения **99** достигал 66%, а реакция завершалась за 0.5 ч. Причем окисление чистого *цис*-изомера **84** протекало быстрее и с большим выходом (15 мин, 71%), чем окисление *транс*-изомера **84** (90 мин, 61%). Аналогично, окислением смеси изомеров соединений **82-96** DDQ были получены пиридо[2,1-*a*]изохинолины **97-111** с выходами 36–79%.



**Рисунок 1.** Структура молекулярного комплекса **99'** (слева) и соединения **104** (справа) по данным РСА

Строение изохинолинового фрагмента молекулы тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82-84** и **87** не оказывает влияния на выход соединений **97-99** и **102** (64–70%), так же как и варьирование заместителей при атоме азота N(3) у соединений **84-86** и **96** на выход соответствующих производных **99-101** и **111** (61–68%) (Схема 14). Наличие в положении C-2 ( $\text{Ar}$ ) электронодонорных заместителей в соединениях **89** ( $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ), **91** ( $\text{Ar} = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ) и **92** ( $\text{Ar} = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ ) приводит к увеличению времени реакции и снижению выхода соответствующих соединений **104** (38%, 1 ч), **106** (42%, 1.5 ч) и **107** (44%, 1.5 ч) по сравнению с соединениями **99** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ , 66%, 0.5 ч) и **105** ( $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ , 79%, 0.5 ч).

С целью получения бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-онов (Схема 15), которые можно рассматривать как гетероаналоги бербериновых алкалоидов, нами было изучено взаимодействие тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов с оксихлоридом фосфора. Однако соединения **82, 84, 88, 89, 91** и **92** при кипячении в  $\text{POCl}_3$  превращались в соли оксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолиния, которые мы выделяли в виде перхлоратов **112-117** путем обмена аниона в водном растворе  $\text{NaClO}_4$  (Схема 15).

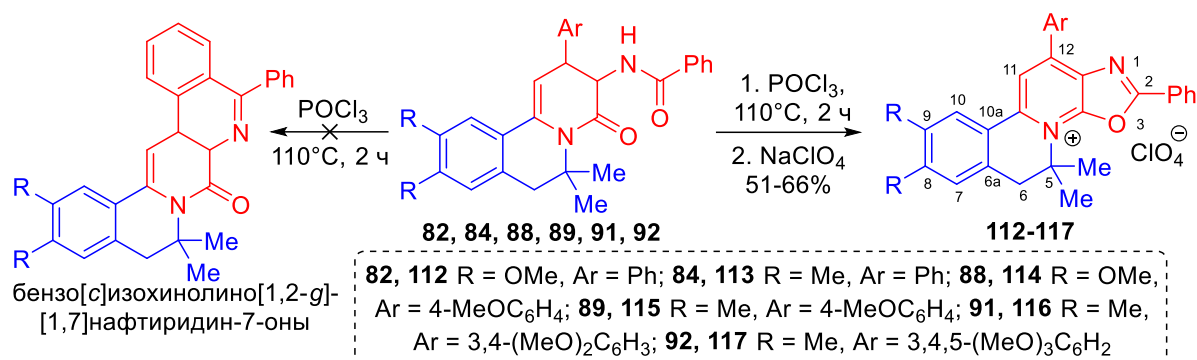


Схема 15

Соль 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолиния **113** при кипячении в водно-спиртовом растворе NaOH превращалась в смесь бензамида **99** и бензимидата **118** в соотношении 1:1 (по данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H) (Схема 16). Однако обработка реакционной смеси 6N HCl, после кипячения солей **113**, **116** и **117** в водно-спиртовом растворе NaOH, приводит к образованию только амидов **99**, **106** и **107** с выходами 50–55%. Кипячение амидов **99**, **116** и **117** в POCl<sub>3</sub> приводит вновь к их циклизации в соли **113**, **116** и **117** (Схема 16).

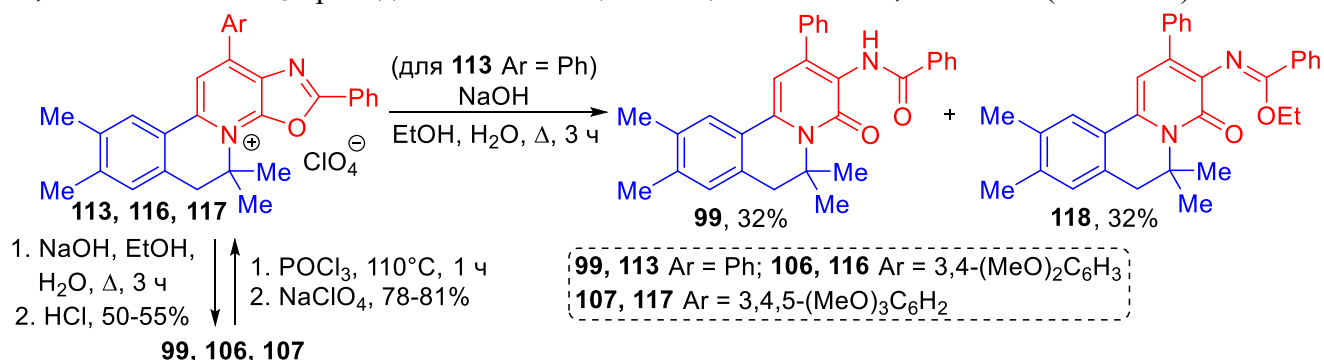


Схема 16

### 2.2.3. Реакции 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами

Реакция азлактона **14** с 3,4-дигидроизохинолинами ранее не изучалась. Мы исследовали взаимодействие этих соединений. Было установлено, что при нагревании в растворе ацетонитрила в течение 5 ч 2-фенил-4-фталидилиден-5-оксазолон **14** вступает во взаимодействие с 3,4-дигидроизохинолинами **27-31** и **35**, образуя пиридо[2,1-*a*]изохинолины **119-124** с выходами 74–83% (Схема 17).

Поскольку попытки кислотного и щелочного гидролиза амидной группы в соединениях **119-124** приводили к трудноразделимым смесям, мы изучили возможность ее гидролиза. Нагревание соединений **119-124** в гидразингидрате в течение 5 ч привело к образованию ранее неизвестной гетероциклической системы 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-диона **125-130** с выходами 92–95% (Схема 17).

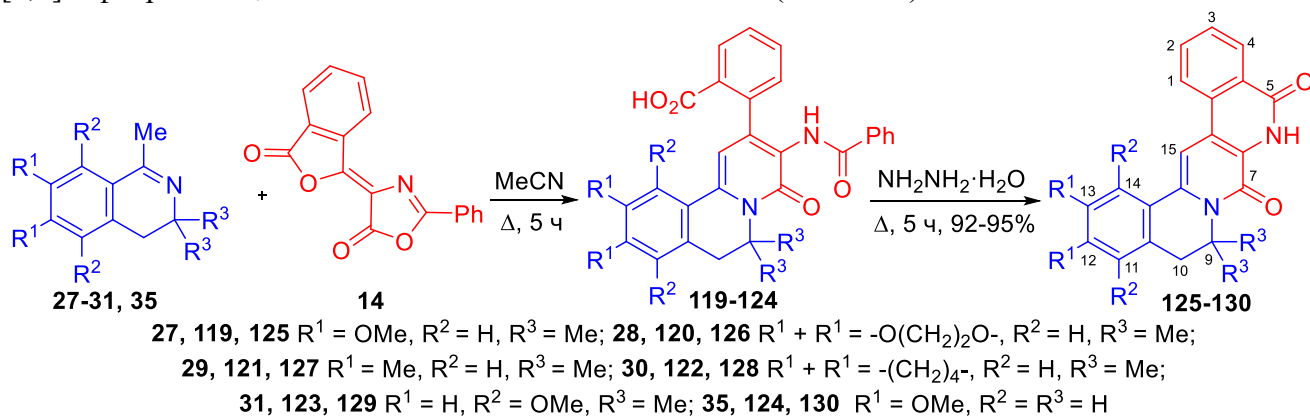


Схема 17



Строение полученных соединений **119-130** подтверждено данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также ИК-спектроскопией и элементным анализом. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **125**, записанном в растворе  $\text{DMSO-}d_6$ , фиксируются сигналы ядер всех атомов углерода. Замена растворителя на  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  приводит к уширению ряда пиков, а сигнал ядра атома C(15) пропадал совсем. По-видимому, это связано с пиридон-пиридольным таутомерным равновесием (Схема 18), которое зависит от таких факторов как температура, концентрация, pH-среды, природа растворителя и др. Когда скорость протонного обмена высока, в спектрах ЯМР наблюдается усредненный сигнал двух таутомерных форм. При низкой скорости могут фиксироваться обе таутомерные формы. Если скорость превращения имеет промежуточное значение, то сигналы уширяются, а в ряде случаев становятся малоразличимы. Подобное поведение для пиридонов-2 фиксировалось ранее неоднократно.

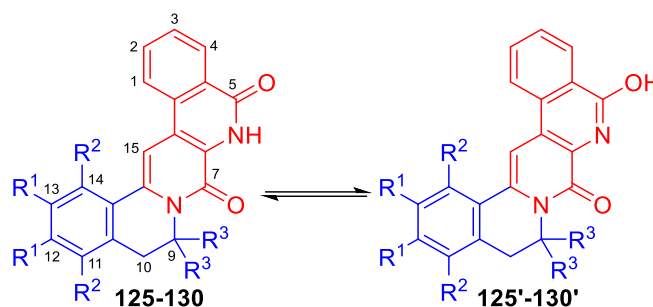


Схема 18

Известно, что атом галогена в  $\alpha$ -положении от азота пиридинового цикла легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения. Нагреванием 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино-[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-диона **127** с  $\text{POCl}_3$  в течение 30 мин нами был получен 5-хлорбензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-он **131** с выходом 75%. Нагревание хлорпроизводного **131** в избытке морфолина с выходом 65% привело к замещению атома галогена с образованием люминесцентного производного **132**. Соединение **131** может служить удобным строительным блоком для синтеза новых люминесцентных красителей (Схема 19).

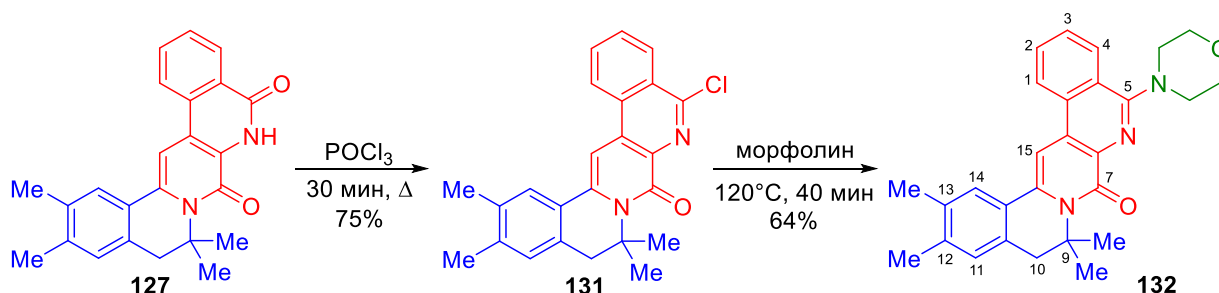
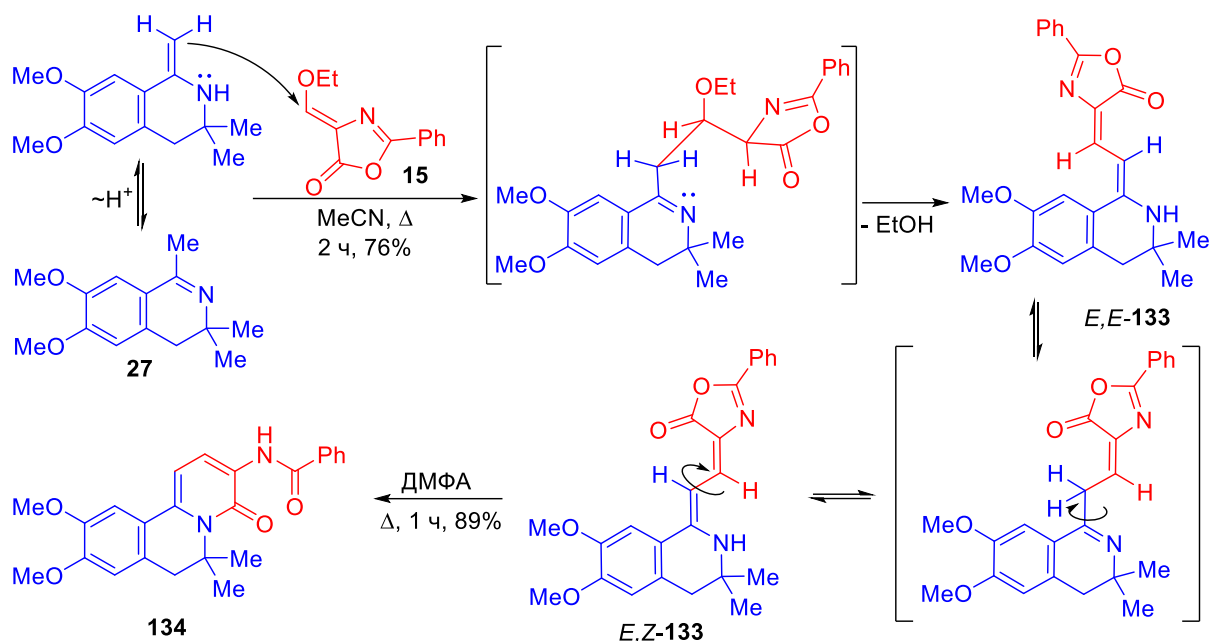


Схема 19

#### 2.2.4. Реакции 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами

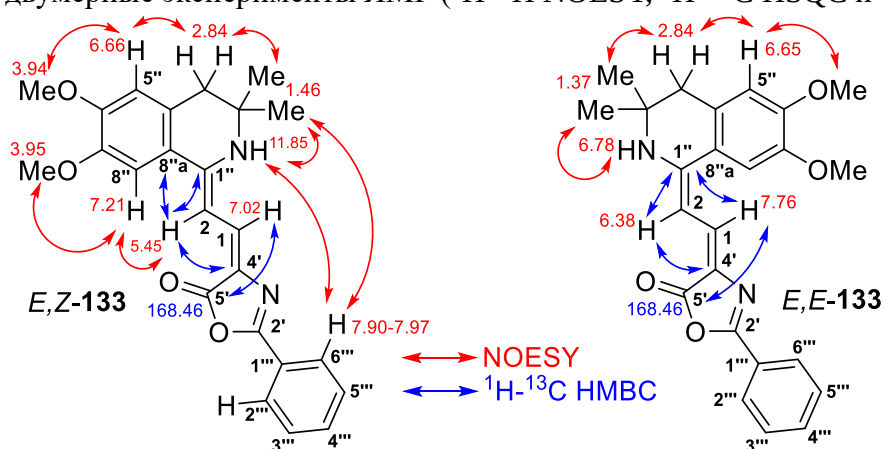
Реакции 3,4-дигидроизохинолинов **27-35** с азлактонами **15-21** ранее не были изучены. Мы исследовали взаимодействие этих соединений в различных условиях. Нагревание азлактона **15** и 3,4-дигидроизохинолина **27** в  $\text{EtOH}$  приводило к многокомпонентной смеси, по-видимому, в результате взаимодействия азлактона с растворителем. При проведении реакции между азлактонами **15**, **20** и изохинолином **27** при нагревании в отсутствие растворителя фиксировалось осмоление. В то же время, при кипячении растворов (4*Z*)-(этоксиметилен)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **15** и 6,7-диметокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **27** в  $\text{MeCN}$  в течение 2 ч был получен ярко-бордовый продукт конденсации этих соединений, имеющий сопряженную структуру **133** (Схема 20). Предлагаемый механизм образования соединения **133** представлен на схеме 21. Соединение **133** образуется в виде смеси *E,E*- и *E,Z*-изомеров, которые способны превращаться друг в друга в результате енамино-иминной таутомерии. Существование этих изомеров зафиксировано методом ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **133**, зарегистрированных в  $\text{CDCl}_3$  при 20–50°C, наблюдается уширение сигналов протонов при двойной связи, а также протонов ароматического кольца и NH-группы изохинолинового фрагмента. Уже при 0°C в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  фиксируется два

набора сигналов. При  $-30^{\circ}\text{C}$  были зарегистрированы хорошо разрешенные ЯМР спектры (Рисунок 2).



### Схема 20

Соотношение *E*-,*Z*-/*E*-,*E*-изомеров соединения **133** было установлено по интегральным интенсивностям сигналов атомов водорода H-1 в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и составляет соответственно 1.4:1.0. Для однозначного установления конфигурации продукта **133** были выполнены двумерные эксперименты ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC) (Рисунок 2).

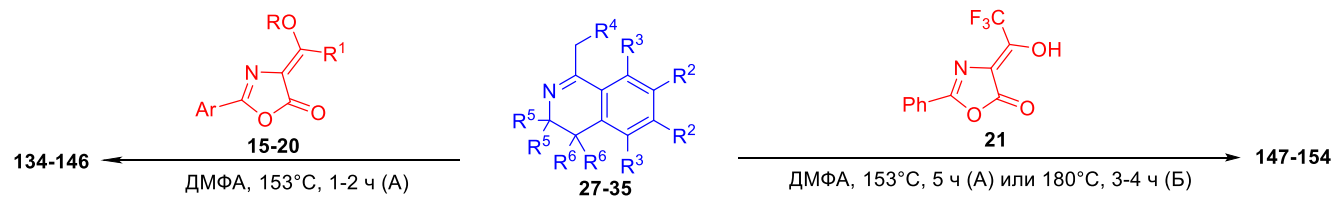


**Рисунок 2.** Основные корреляции в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC и  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **133** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $-30^\circ\text{C}$ ).

Нагревание соединения **133** в ДМФА в течение 1 ч приводит к его превращению в пиридо[2,1-*a*]изохинолин **134** с выходом 89% (Схема 20). Более эффективным оказался одностадийный синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов **134-154**. Соединения **134-146** были получены с выходами 66–89% в результате кипячения в ДМФА азлактонов **15-20** и 3,4-дигидроизохинолинов **27-35** в течение 1–2 ч (Схема 21, Метод А). Необходимо отметить, что азлактоны **20** и **21** в реакции с 6,7-диметокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином **27** в этих условиях оказались более инертны. Так, при их кипячении в MeCN реакция не протекала, а при нагревании в ДМФА приводила соответственно к 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онам **145** и **147** с выходами 15 и 33%. Лучшие результаты были достигнуты при сплавлении реагентов **21** и **27-35** в отсутствие растворителя (Схема 21, Метод Б). В этом случае выходы соединений **147-154** лежат в пределах 29–56%.

Нами было установлено, что увеличение эффективного объема заместителя  $R^4$  в положении С(1) 3,4-дигидроизохинолина, в случае конденсации с азлактоном **21**, существенно затрудняет образование пиридинового цикла.





**15** R = Et, R<sup>1</sup> = H, Ar = Ph; **16** R = Et, R<sup>1</sup> = H, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **17** R = Et, R<sup>1</sup> = H, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **18** R = Et, R<sup>1</sup> = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **19** R = Et, R<sup>1</sup> = Me, Ar = Ph;

**20** R = H, R<sup>1</sup> = Me, Ar = Ph; **27** R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>5</sup> = Me; **28** R<sup>2</sup> + R<sup>2</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>5</sup> = Me; **29** R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = H;

**30** R<sup>2</sup> + R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>5</sup> = Me; **31** R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>5</sup> = Me; **32** R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me;

**33** R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>4</sup> = *i*-Pr, R<sup>5</sup> = Me; **34** R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Me; **35** R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

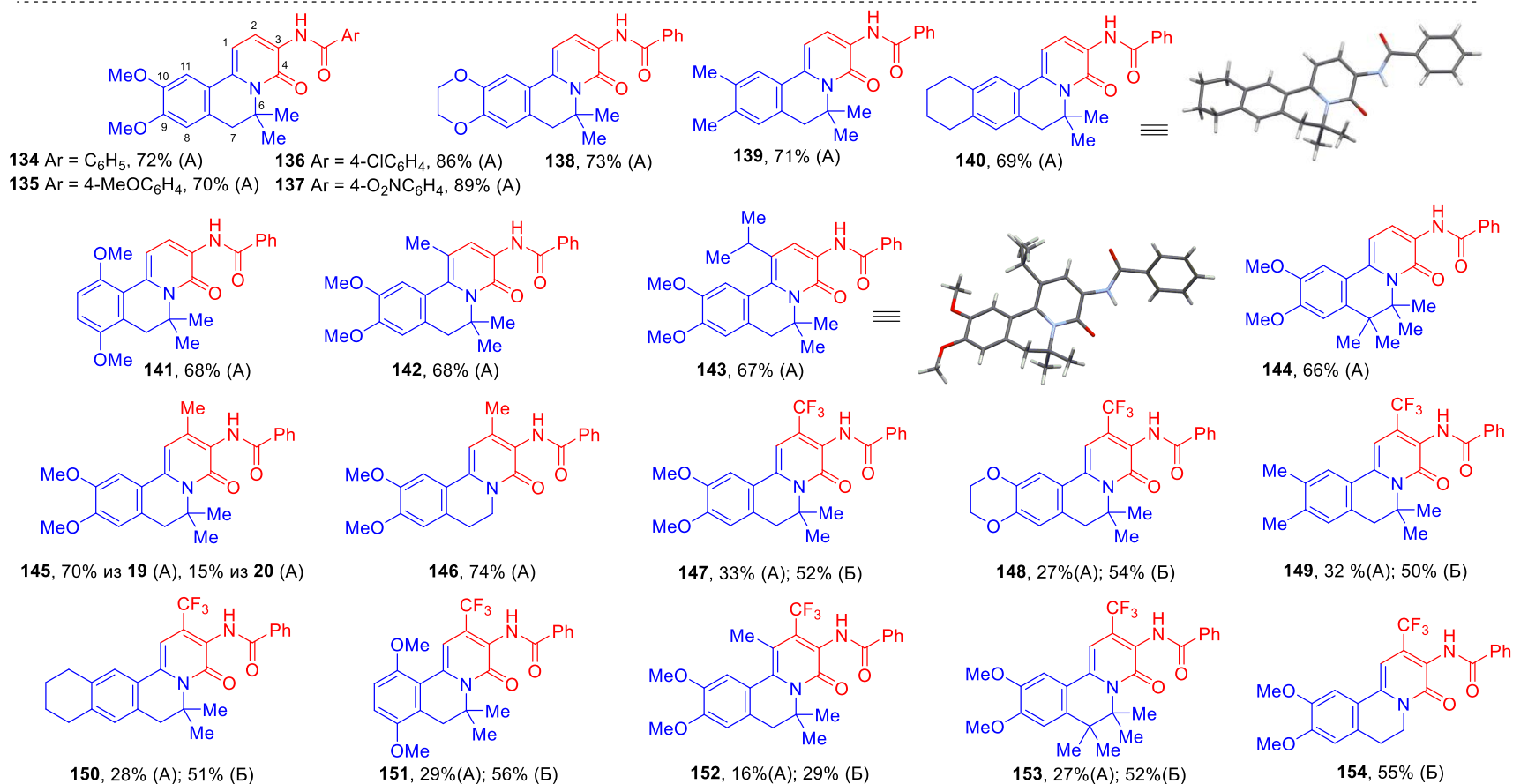


Схема 21

Увеличение акцепторных свойств заместителя в ароматическом ядре азлактонов **15-18** ведет к увеличению выхода продуктов **134-137** с 70% для 4-(этоксиметилиден)-2-(4-метоксифенил)-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **16** до 89% для 4-(этоксиметилиден)-2-(4-нитрофенил)-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **18** (Схема 21). Строение соединений **134-154** подтверждено данными спектроскопии ИК и ЯМР, элементным анализом, а для соединений **140** (CCDC 2083955) и **143** (CCDC 2083956) дополнительно рентгеноструктурным анализом (Схема 21).

Нагревание амидов **97**, **134** и **147** с разбавленной серной кислотой приводит к их гидролизу до 3-амино-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов **155**, **156** и **157** с выходами 68, 64 и 70% соответственно (Схема 22). С целью получения бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-она (Схема 22) по реакции Пикте-Шпенглера мы проводили нагревание амина **155** с бензальдегидом в 85% фосфорной кислоте, но, к сожалению, в результате этого образуется сложная реакционная смесь. При использовании более мягких условий реакция не протекала.

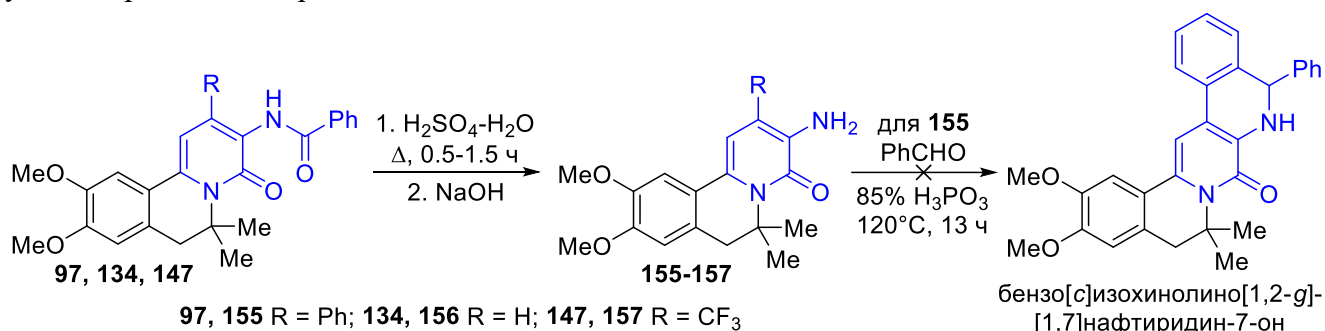


Схема 22

### 2.2.5. Реакции (*rac*)-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов\* с азлактонами

3,3-Диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридины **36** и **37** являются аналогами 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов, в связи с этим представлялось необходимым изучить их взаимодействие с азлактонами. Нагревание смеси *Z*- и *E*-изомеров 4-бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **1** (в соотношении 1:1) и 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов **36** и **37** в MeCN в течение 2 ч привело к образованию изомерной смеси ранее неизвестных тетрагидроферроцено[а]хинолизинов **158** и **159** с суммарными выходами соответственно 91 и 97% (2,3-*цис*-/*транс*-**158**, 1:4.4; 2,3-*цис*-/*транс*-**159**, 1:1.6) (Схема 23).

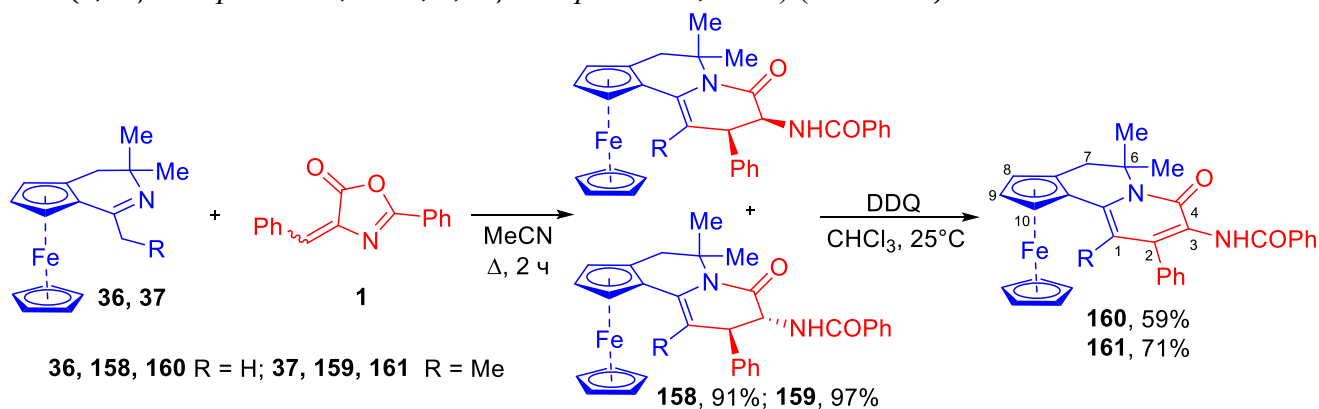


Схема 23

Соотношение изомеров в смеси определяли по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Наиболее эффективным реагентом для окисления ферроцено[а]хинолизинов **158** и **159** является DDQ. Взаимодействием смеси изомеров **158** и **159** с DDQ в хлороформе были получены бензамиды 3-

\*(*rac*)-3,4-Дигидроферроцено[с]пиридины **36** и **37** были получены из «Лаборатории синтеза активных реагентов» Института технической химии УрО РАН (г. Пермь) от к.х.н. Рожковой Ю. С.

амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-она **160** и **161** с выходами 59 и 71% соответственно (Схема 23). Изучение взаимодействия 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов **36** и **37** с 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном **14** показало, что нагревание этих соединений в MeCN в течение 4 ч приводит к 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[а]хинолизин-2-ил)бензойным кислотам **162** и **163** с выходами 51 и 76% соответственно (Схема 24).

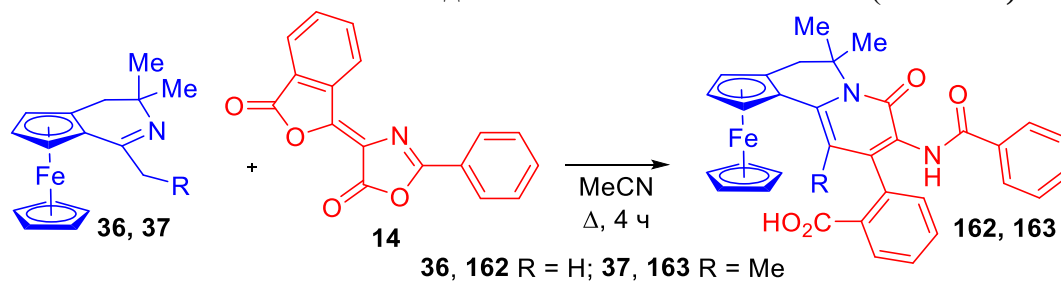


Схема 24

Нам удалось выделить и охарактеризовать продукты присоединения азлактона **15** по алкильной группе 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов **36** и **37** (Схема 25). Нагревание этих соединений в MeCN в течение 2 ч приводит к ярко-бордовым продуктам **164** и **165**, содержащим сопряженную систему связей, которые имеют строение (по данным ЯМР) *E,E*-**165** и смеси *E,E*-**164** / *E,Z*-**164** изомеров (в соотношении 1:2.9) с выходами 69 и 79% соответственно.

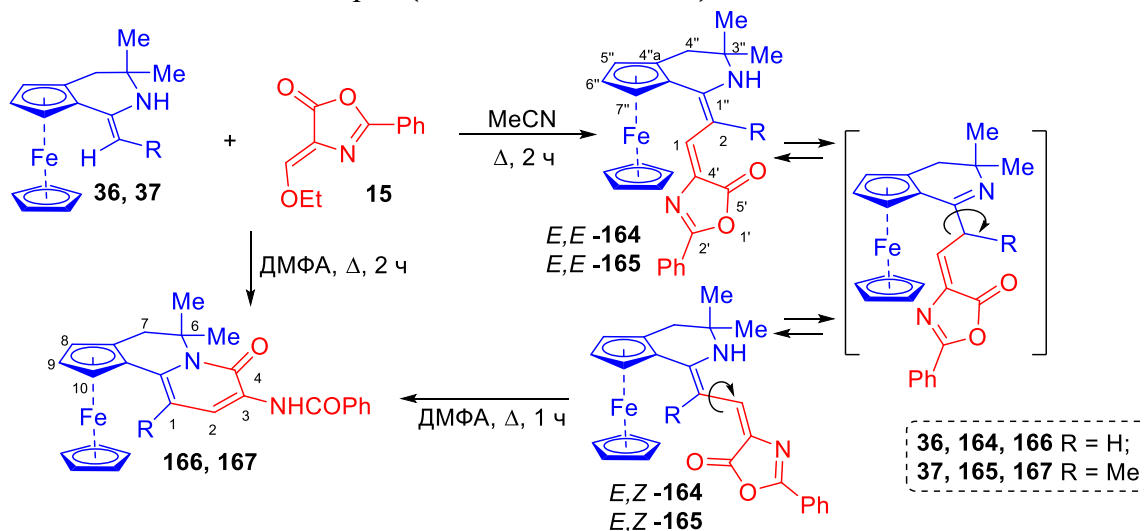
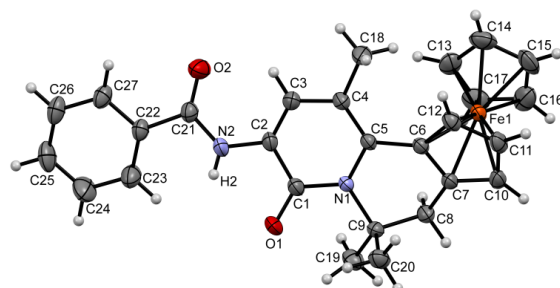


Схема 25

При нагревании смеси соединений *E,E*-**164** и *E,Z*-**164**, а также соединения *E,E*-**165** в ДМФА в течение 1 ч были получены бензамиды 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-она **166** и **167** с выходами 43 и 50% соответственно. По-видимому, в условиях реакции соединения *E,E*-**164** и *E,E*-**165** превращаются в способные к замыканию пиридинового цикла соединения *E,Z*-**164** и *E,Z*-**165** в результате имин-енаминовой таутомерии (Схема 25). Ферроцено[а]-хинолизин-4-оны **166** и **167** были получены также в одну стадию нагреванием исходных соединений **15** и **36, 37** в ДМФА в течение 2 ч с выходами 34 и 46% соответственно (Схема 25). Строение и состав полученных соединений подтвержден данными ИК-спектроскопии, спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и элементным анализом. Структура соединения **167** дополнительно подтверждена РСА (Рисунок 3).



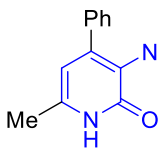
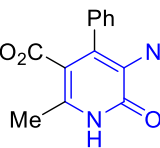
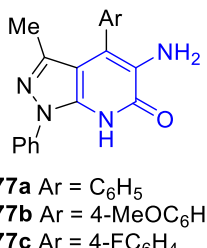
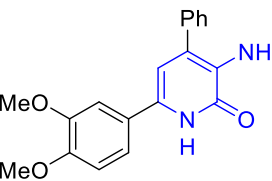
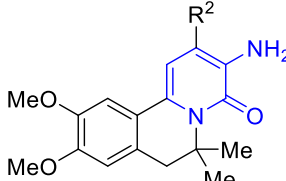
**Рисунок 3.** Молекулярная структура соединения **167** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2113685).

### 2.3. Фотофизические свойства полученных соединений

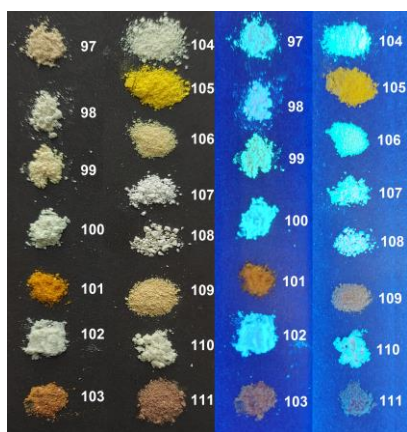
Производные 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, имеющие в своей структуре фрагмент аминокислоты, представляют интерес не только как перспективные биологически активные соединения, но и как красители для иммуноферментного анализа и гистохимического окрашивания тканей. Поэтому синтезированные соединения представляли интерес как потенциальные люминофоры. Мы исследовали фотофизические свойства полученных соединений. С целью установления зависимости «структура-свойство» их оптические характеристики сравнивались с известными данными для их аналогов **168–171**.

Сравнение спектра аминопиридоны **74a** и соединения **168**, полученного ранее, показывает, что сложноэфирная группа в пиридоновом цикле **74a** приводит к гипсохромному сдвигу как максимума поглощения, так и испускания, а также существенному снижению квантового выхода люминесценции с 0.76 (для соединения **168**) до 0.05 (**74a**) (Таблица 2). Замена метильного заместителя на арильный в положение С(6), а также связывание пиридонового цикла и арильного заместителя мостиком, наоборот, приводит к батохромному сдвигу полосы поглощения, относящейся, по-видимому, к  $\pi$ - $\pi^*$  переходу (334 нм – **168**, 353 нм – **169**, 365 нм – **155**), и падению квантового выхода люминесценции (0.18 – **169**, 0.02 – **155**), которое, по-видимому, связано с ростом безызлучательных потерь энергии, возникающих в результате внутримолекулярных вращений и колебаний бензольного кольца. Среди полученных производных 3-амино-4-арилпиридин-2-онов лучшим квантовым выходом (0.31) обладало соединение **77a** (Таблица 2).

**Таблица 2.** Данные спектров поглощения и флуоресценции соединений **74a**, **77a-с**, **155–157** и **168–170** в растворе EtOH ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  моль/л).

| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>168</b> R<sup>1</sup> = H;<br/><b>170</b> R<sup>1</sup> = C(=O)Ph</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>74a</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>77a</b> Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><br/><b>77b</b> Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><br/><b>77c</b> Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>169</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>155</b> R<sup>2</sup> = Ph; <b>156</b> R<sup>2</sup> = H;<br/><b>157</b> R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub></p> </div> </div> |                           |                                                                      |                         |                             |                          |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| №                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | УФ-спектры                |                                                                      | Фотолюминесценция       |                             |                          |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | max λ <sub>abs</sub> , нм | ε, 10 <sup>3</sup> ,<br>М <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup><br>(λ, нм) | λ <sub>ex</sub> ,<br>нм | max λ <sub>em</sub> ,<br>нм | Сдвиг Стокса,<br>нм (эВ) | Квантовый<br>выход, Φ <sub>F</sub> <sup>*</sup> |
| <b>74a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 323                       | 8.4±0.1 (323)                                                        | 310; 315                | 415                         | 92 (0.85)                | 0.05±0.00                                       |
| <b>168</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 236, 334                  | 8.9±0.2 (334)                                                        | 335; 350                | 435                         | 101 (0.86)               | 0.76±0.03                                       |
| <b>170</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 321                       | 8.5±0.1 (321)                                                        | 320                     | —                           | —                        | —                                               |
| <b>77a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 273; 333                  | 9.9±0.3 (333)                                                        | 320; 330;<br>350        | 427                         | 94 (0.82)                | 0.31±0.01                                       |
| <b>77b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 273; 331                  | 11.8±0.4 (331)                                                       | 330; 340                | 413                         | 82 (0.74)                | 0.16±0.01                                       |
| <b>77c</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 270; 330                  | 9.4±0.2 (330)                                                        | 330; 340                | 421                         | 91 (0.81)                | 0.19±0.01                                       |
| <b>155</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 241; 365                  | 24.8±0.9(365)                                                        | 365                     | 418                         | 53 (0.43)                | 0.02±0.00                                       |
| <b>156</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 234; 295; 356             | 13.0±0.8(356)                                                        | 350; 355                | 457                         | 101 (0.77)               | 0.12±0.01                                       |
| <b>157</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 240; 297; 368             | 24.7±0.8(368)                                                        | 355; 365                | 421                         | 53 (0.43)                | 0.21±0.01                                       |
| <b>169</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 266, 303, 353             | 15.9±0.7(353)                                                        | 350; 355                | 442                         | 89 (0.71)                | 0.18±0.01                                       |

\*значение относительного квантового выхода (стандарт хинин сульфат раствор в 1М Н<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Φ<sub>F</sub> = 0.54)



**Рисунок 5.** Фотографии порошков соединений **97–111** при дневном свете (слева) и УФ-излучении (справа).

Растворы амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **59a**, **97**, **134** и **170** люминесцентными свойствами не обладают. В то же время, бензамиды 3-амино-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиrido[2,1-*a*]изохинолин-4-онов **97–111**, кроме **101**, **105** и **109**, при облучении УФ-светом, флуоресцируют в кристаллическом состоянии (Рисунок 5) с максимумом испускания при 445–488 нм.

Сравнение электронных спектров соединения **65a** с оксазоло[5,4-*b*]пиридином **171** показало, что они мало отличаются друг от друга (Таблица 3). В спектрах поглощения оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **65a** и **171** присутствуют два максимума с центрами в области 256–259 и 313–319 нм, относящиеся к  $\pi$ - $\pi^*$  и  $n$ - $\pi^*$  переходам соответственно.

Введение акцепторного заместителя в пиридиновый цикл соединения **65a** приводит к небольшому гипсохромному сдвигу как полос поглощения, так и люминесценции, а также к падению квантового выхода люминесценции с 0.82 (соединение **171**) до 0.16 (Таблица 3).

**Таблица 3.** Данные спектров поглощения и флуоресценции соединений **65a**, **76a-c**, **125**, **127**, **130**, **132** и **171** в растворе EtOH ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  моль/л).

| Соединение | УФ-спектры                       |                                                                                    |                            | Фотолюминесценция                  |                          |                                |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|            | $\max \lambda_{\text{abs}}$ , нм | $\epsilon$ , $10^3$ ,<br>$\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} (\lambda, \text{нм})$ | $\lambda_{\text{ex}}$ , нм | $\max \lambda_{\text{em}}$ ,<br>нм | Сдвиг Стокса,<br>нм (эВ) | Квантовый<br>выход, $\Phi_F^*$ |
| <b>65a</b> | 256; 313                         | 31.0±0.5 (313)                                                                     | 290; 310                   | 366                                | 53 (0.57)                | 0.16±0.00                      |
| <b>171</b> | 259; 319                         | 27.5±0.7 (319)                                                                     | 310; 320                   | 364                                | 45 (0.48)                | 0.82±0.03                      |
| <b>76a</b> | 281; 358                         | 18.9±0.6 (358)                                                                     | 350; 360                   | 439                                | 81 (0.64)                | 0.54±0.01                      |
| <b>76b</b> | 247; 289; 359                    | 19.9±0.2 (359)                                                                     | 350; 355                   | 428                                | 69 (0.56)                | 0.52±0.01                      |
| <b>76c</b> | 281; 359                         | 14.5±0.6 (359)                                                                     | 345; 350                   | 438                                | 79 (0.62)                | 0.54±0.01                      |
| <b>125</b> | 222; 228;<br>280; 347; 372       | 15.8±0.4 (372)                                                                     | 345; 355                   | 453                                | 81 (0.59)                | 0.11±0.01                      |
| <b>127</b> | 227; 278;<br>344; 368            | 13.8±0.2 (368)                                                                     | 340; 350                   | 436                                | 68 (0.53)                | 0.11±0.01                      |
| <b>130</b> | 280; 344; 370                    | —                                                                                  | 340;<br>350; 370           | 444                                | 74 (0.56)                | 0.19±0.01                      |
| <b>132</b> | 233; 288;<br>381                 | 29.3±0.6 (381)                                                                     | 370; 380                   | 449                                | 68 (0.49)                | 0.20±0.01                      |

\*значение относительного квантового выхода (стандарт хинин сульфат раствор в 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  $\Phi_F = 0.54$ )

Спектры поглощения 9,10-дигидро-5*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7(6*H*)-дионов **125**, **127** и **130** похожи. Они имеют широкие малоструктурированные полосы поглощения с максимумами в области 278–280 и 344–347 нм. Их растворы в этаноле люминесцируют с квантовым выходом 0.11–0.19 нм. Необходимо отметить, что алкильные группы в дигидропиридиновом цикле изохинолинового фрагмента уменьшают квантовый выход

(сравнение **125** и **130**). По-видимому, это связано с большим отклонением от планарности арильного и пиридинового цикла для соединений **125** и **127**. Превращение амидной группы в амидиновую (сравнение соединений **127** и **132**) приводит к небольшому росту квантового выхода (Таблица 3).

Из соединений, синтезированных в данной работе, 4-арил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]-пиразоло[4,3-*e*]пиридины **76a-c** обладают наибольшими значениями квантового выхода (0.52–0.54). При переходе от соединения **76a** (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) к **76b** (Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) наблюдается гипсохромный сдвиг полосы испускания с 439 до 428 нм, а также уменьшение сдвига Стокса на 0.08 эВ (Таблица 3).

## 2.4. Исследование противовирусной активности

Для ряда синтезированных соединений была проведена оценка противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса осповакцины (*Vaccinia virus*, штамм «Копенгаген») и вируса гриппа А H1N1. Исследование выполнено сотрудниками ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (р. п. Кольцово, Новосибирская обл.) по стандартным методикам. Результаты скрининга указаны в таблице 4.

На основании данных скрининга на противовирусную активность установлено, что исследуемые образцы имеют низкую токсичность и неактивны против вируса осповакцины, а соединения **133** и *цис*-**82** показали низкую активность против вируса гриппа А H1N1, в то время как пиридо[2,1-*a*]изохинолин *цис*-**88** является перспективным для дальнейших исследований, так как имеет хороший индекс селективности препарата (TC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>) SI = 15.47 (Таблица 4).

**Таблица 4.** Противовирусная активность синтезированных соединений

| Соединение               | Вirus гриппа А H1N1       |                           |              | Вirus осповакцины         |                           |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|                          | TC <sub>50</sub> , мкг/мл | IC <sub>50</sub> , мкг/мл | SI           | TC <sub>50</sub> , мкг/мл | IC <sub>50</sub> , мкг/мл |
| <b>133</b>               | >100                      | <b>26.385</b>             | <b>3.79</b>  | >100                      | н. а.                     |
| <b>53a</b>               | >100                      | н. а.                     | –            | >100                      | н. а.                     |
| <i>транс</i> - <b>82</b> | >100                      | н. а.                     | –            | >100                      | н. а.                     |
| <i>цис</i> - <b>82</b>   | >100                      | <b>35.39</b>              | <b>2.83</b>  | >100                      | н. а.                     |
| <i>транс</i> - <b>83</b> | >100                      | н. а.                     | –            | >100                      | н. а.                     |
| <i>цис</i> - <b>83</b>   | >100                      | н. а.                     | –            | >100                      | н. а.                     |
| <i>транс</i> - <b>88</b> | >100                      | н. а.                     | –            | >100                      | н. а.                     |
| <i>цис</i> - <b>88</b>   | >100                      | <b>6.466</b>              | <b>15.47</b> | >100                      | н. а.                     |

TC<sub>50</sub> – 50%-я токсическая концентрация препарата, при которой разрушается 50% клеток неинфицированного монослоя; IC<sub>50</sub> – 50%-я ингибирующая вирус концентрация препарата, при которой сохраняется 50% клеток инфицированного монослоя; SI – индекс селективности препарата, отношение TC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>; н. а. – нет активности.

## 2.5. Исследование антиоксидантной активности полученных соединений

Для ряда соединений была изучена антиоксидантная активность по модифицированному методу FRAP относительно стандартного вещества – аскорбиновой кислоты. Полученные результаты обобщены в таблице 5. Аминопиридоны **77a-c** и **155–157** показали сопоставимую с аскорбиновой кислотой АОА (0.85–0.98 моль-экв). Учитывая то, что эти соединения обладают люминесцентными свойствами, это делает их перспективными в качестве зондов для определения активных форм кислорода, а также флуоресцентных красителей для иммуноферментного анализа.

**Таблица 5.** Антиоксидантная активность полученных соединений

| Соединение | АОА, мольАК/моль |
|------------|------------------|
| <b>74a</b> | 0.40±0.02        |
| <b>77a</b> | 0.90±0.01        |
| <b>77b</b> | 0.98±0.01        |
| <b>77c</b> | 0.77±0.01        |
| <b>155</b> | 0.87±0.02        |
| <b>156</b> | 0.88±0.01        |
| <b>157</b> | 0.85±0.02        |



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан способ получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, основанный на превращении амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-она в 7-арил-4,7-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридины, окисляющихся в реакционной среде до 7-арил-4,7-оксазоло[5,4-*b*]пиридинов и последующим их гидролизе.
2. Разработан синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов взаимодействием 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов с 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онами. Предложен механизм этой реакции, выделены и охарактеризованы ее интермедиаты, найдены ограничения, установлено влияние строения исходных соединений и условий на выход и состав продуктов.
3. Впервые установлено, что 1-алкил-(*rac*)-3,4-дигидроферроцено[с]пиридины вступают во взаимодействие с 4-бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном и с 2-фенил-4-(1-этоксиметил)оксазол-5(4*H*)-онами с образованием ранее неизвестных производных 3-амино-6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-она. Выделены и охарактеризованы промежуточные продукты.
4. Изучено взаимодействие 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она и 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинами и показано, что продуктами этих реакций являются ранее неизвестные 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойные кислоты, 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[а]хинолизин-2-ил)бензойные кислоты и 3-бензамидо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолины.
5. Установлено, что 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойные кислоты при нагревании с гидразингидратом подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием ранее неизвестных 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-дионов.
6. Показано, что эфиры 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот, а также 4-арил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридины при нагревании в присутствии хлорида алюминия способны перегруппировываться в соответствующие производные бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она.
7. Изучены фотофизические свойства синтезированных соединений и установлены закономерности влияния на них строения. Из числа синтезированных соединений найдены эффективные люминофоры.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** автор диссертационного исследования видит в расширении области применения разработанных подходов синтеза новых производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она, например, аннелированных другими гетероциклическими системами. Полученные таким образом производные 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она, имеющие в своей структуре фрагмент аминокислоты, представляют интерес как перспективные биологически активные соединения и люминесцентные зонды для визуализации биохимических процессов.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:  
Статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК РФ:**

1. **Shuvalov, V. Yu.** Novel Approach to the Synthesis of 3-amino-4-arylpyridin-2(1*H*)-one Derivatives / **V. Yu. Shuvalov**, S. A. Chernenko, A. L. Shatsauskas, A. L. Samsonenko, M. V. Dmitriev, A. S. Fisyuk // Chem. Heterocycl. Comp. – 2021. – Vol. 57. – P. 764–771.
2. **Shuvalov, V. Yu.** Synthesis of 3-aminopyrido[2,1-*a*]isoquinolin-4-one derivatives via condensation of azlactones with 1-alkyl-3,4-dihydroisoquinolines / **V. Yu. Shuvalov**, A. L. Samsonenko, Yu. S. Rozhkova, V. V. Morozov, Yu. V. Shklyayev, A. S. Fisyuk // ChemistrySelect. – 2021. – Vol. 6. – P. 11265–11269.

3. **Shuvalov, V. Yu.** Synthesis of 3-amino-6,7-dihydroferroceno[*a*]quinolizin-4-one derivatives via the reaction of 3,4-dihydro-ferroceno[*c*]pyridines with azlactones // **V. Yu. Shuvalov**, Yu. S. Rozhkova, I. V. Plekhanova, A. S. Kostyuchenko, Yu. V. Shklyayev, A. S. Fisyuk // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2022. – Vol. 58. – P. 7–14.

**Тезисы докладов:**

4. **Шувалов, В. Ю.** Синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов взаимодействием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами / **В. Ю. Шувалов**, А. С. Шилов, А. С. Фисюк // V Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: Сборник тезисов. – Красновидово. – 2020. – С. 167 (стендовый доклад).
5. **Шувалов, В. Ю.** Синтез хинолизидинонов взаимодействием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами / **В. Ю. Шувалов**, Т. А. Цыбукова, А. С. Фисюк // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 10-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2020. – С. 49 (устный доклад).
6. Фисюк, А. С. 4-Арил-3-аминопиридин-2(1*H*)-оны / А. С. Фисюк, А. Л. Шацаускас, А. С. Костюченко, **В. Ю. Шувалов** // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Междунар. науч. конф. – Екатеринбург: Издательство АМБ. – 2020. – С. 58-59 (стендовый доклад).
7. **Шувалов, В. Ю.** / Синтез 2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов // **В. Ю. Шувалов**, А. С. Фисюк // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Междунар. науч. конф. – Екатеринбург: Издательство АМБ. – 2020. – С. 463-464 (стендовый доклад).
8. **Шувалов, В. Ю.** / Синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов взаимодействием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Междунар. науч. конф. – Екатеринбург: Издательство АМБ. – 2020. – С. 464-465 (стендовый доклад).
9. **Шувалов, В. Ю.** Синтез и оптические свойства оксазоло[5,4-*b*]пиридинов и пиридин-2(1*H*)-онов / **В. Ю. Шувалов**, С. А. Черненко, А. С. Фисюк // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 11-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2021. – С. 218–219 (устный доклад).
10. **Шувалов, В. Ю.** Взаимодействие *rac*-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с азлактонами / **В. Ю. Шувалов**, А. С. Фисюк, Ю. С. Рожкова // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 11-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2021. – С. 219–220 (устный доклад).
11. Фисюк, А. С. Новая перегруппировка 4-арилбенз[*d*]оксазолов и их аналогов / А. С. Фисюк, А. Л. Шацаускас, А. С. Костюченко, **В. Ю. Шувалов** // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: Сборник тезисов. – Сочи. – 2021. – С. 69 (приглашенный доклад).
12. **Шувалов, В. Ю.** Синтез 9,10-дигидро-5*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7(6*H*)-дионов / **В. Ю. Шувалов**, С. А. Черненко, А. С. Фисюк // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: Сборник тезисов. – Сочи. – 2021. – С. 323 (стендовый доклад).
13. **Шувалов, В. Ю.** Синтез производных пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов / **В. Ю. Шувалов**, А. С. Фисюк // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 12-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2022. – С. 216–217 (устный доклад).