

ЛИМАНЦЕВА РЕГИНА МИНИЯРОВНА



**СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ ЦИКЛОПЕНТЕН АННЕЛИРОВАННЫХ
ПОЛИЦИКЛОВ С ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской Академии наук.

Научный руководитель **Савченко Римма Гафуровна**
кандидат химических наук, доцент

Официальные
оппоненты: **Глушков Владимир Александрович**
доктор химических наук, доцент
«Институт технической химии Уральского отделения
Российской Академии наук» – филиал Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Пермского федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской Академии наук /
старший научный сотрудник лаборатории
биологически активных соединений

Куковинец Ольга Сергеевна
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Башкирский государственный университет» /
кафедра технической химии и материаловедения

Ведущая организация **Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской Академии наук**

Защита диссертационной работы состоится «16» декабря 2022 г. в 10:30 на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан « ___ » _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Мультикомпонентные реакции играют важную роль при разработке эффективных и технологичных методов синтеза практически важных гетероциклических соединений, среди которых большое внимание уделяется тетрагидрохинолинам и фенантролинам, являющихся основой многочисленных биологически активных природных продуктов и синтетических фармацевтических средств. В 1965 году Поваров разработал нетрадиционный подход к синтезу замещенных хинолинов, заключающийся в формальном [4+2]-циклоприсоединении ароматических оснований Шиффа (иминов) к электронообогатенным олефинам. В последние годы широкое распространение получила модифицированная трехкомпонентная реакция Поварова, которая позволила упростить синтез тетрагидрохинолинов различной структуры. Развитие данного метода и расширение диапазона структур, вовлекаемых в реакцию, в том числе ряда аминных субстратов (изомерных фенилендиаминов, аминихинолинов) является важной и актуальной задачей, решение которой позволило бы найти эффективный подход к стереоселективному синтезу новых практически значимых гетерополициклов.

В этой связи в рамках данной диссертационной работы были проведены исследования, направленные на разработку атом-экономных, регио- и стереоселективных подходов для синтеза новых циклопентен-аннелированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент, с участием циклопентадиена (ЦПД) и малоизученных в реакции Поварова ариламинов и альдегидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №14-03-00286 в 2013–2014 гг. и программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» в 2012–2014 гг.

Степень разработанности темы исследования. Реакция Поварова является простым вариантом циклоприсоединения, обеспечивающая прямой путь к получению различных *N*-полициклов из доступных предшественников (аминов, альдегидов и олефинов). Трехкомпонентная реакция Поварова является эффективным методом для создания больших библиотек родственных *N*-полициклов с возможностью их дальнейшего скрининга на фармакологическую активность. Разработка новых эффективных методов для стереоселективного синтеза производных тетрагидрохинолина с использованием трехкомпонентной реакции Поварова остается актуальной задачей, а вовлечение в реакцию циклоконденсации ранее не изученных субстратов позволит расширить синтетический потенциал реакции.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам: 1 – «Выделение и очистка новых соединений»; 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Цель и задачи исследования. Цель работы состояла в разработке регио- и стереонаправленных методов синтеза циклопентен-аннелированных *N*-

полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент, на основе одnoreакторной трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов, альдегидов и цикlopентадиена.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) синтез фторсодержащих 3a,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолинов с арильной, метиленхроманильной и метиленфосфониевой группами в 4-положении, с последующей генерацией в их структуре озонидного цикла;
- 2) синтез трициклического дитерпеноида, конденсированного с тетрагидрохинолином и его 4-метиленхроманил замещенного;
- 3) синтез цикlopентен-аннелированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент, с участием фенилендиаминов и аминoхинолинов;
- 4) изучение регио- и стереоселективности реакции;
- 5) разработка одnoreакторного трехкомпонентного метода синтеза *N*-полициклов с участием ароматических аминов (*n*-фторанилин, 5-аминохинолин и *o*-фенилендиамин), альдегидов и цикlopентадиена в экологически совместимых условиях.

Научная новизна. В результате проведенных исследований кислотно-катализируемой трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов с ароматическими и алифатическими альдегидами и ЦПД разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза новых производных цикlopентен-аннелированных тетрагидрохинолинов.

При использовании в качестве аминной составляющей *n*-фторанилина в циклоконденсации с ароматическими альдегидами синтезированы новые цикlopентен-аннелированные 8-фтортетрагидрохинолины.

В циклоконденсации *n*-фторанилина с (6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметил-2-хроманил) ацетальдегидом и ЦПД синтезирован 8-фторированный цикlopентен-тетрагидрохинолин с хроманилметильной группой в 4-положении.

На основе продукта аннелирования, полученного с участием *n*-фторанилина, этилглиоксилата и ЦПД, разработана схема синтеза 8-фтор-4-(трифенилфосфонил)метилтетрагидрохинолина.

Впервые синтезированы гибридные структуры трициклического дитерпеноида и тетрагидрохинолина в одnoreакторной циклоконденсации метил-12-аминодегидроабиетата с алифатическими альдегидами (формальдегид и ацетальдегид) и ЦПД.

Озонирование *N*-трифторацетамидов, полученных ацетилированием цикlopентен-аннелированных тетрагидрохинолинов, привело к образованию ранее неизвестных стабильных озонидов, проявивших умеренную антипаразитарную активность.

С вовлечением в циклоконденсацию с ЦПД и ароматическими альдегидами изомерных аминoхинолинов и фенилендиаминов впервые синтезированы *N*-полициклы, содержащие цикlopентен-аннелированный тетрагидрохинолиновый фрагмент.

Предложены новые эко-совместимые подходы в среде ионной жидкости или лимонного сока для синтеза *cis*-циклопентен-аннелированных гетероциклических соединений, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент.

Теоретическая значимость. Теоретическая значимость заключается в разработке методологии одnoreакторного стереоселективного синтеза циклопентен-аннелированных тетрагидрохинолинов, тетрагидрофенантролинов и симметричных дициклопентен-аннелированных октагидропиридохинолинов и фенантролинов, образующихся в результате кислотно-катализируемой циклоконденсации ароматических аминов (*n*-фторанилина, изомерных фенилендиаминов, аминохинолинов и аминоизохинолинов) с альдегидами и циклопентадиеном. Реализован хемо- и стереоселективный подход введения фармакофорного 1,2,4-триоксоланового цикла в структуру гетероцикла при озонолитическом окислении эндоциклической двойной связи циклопентенового кольца, аннелированного с гетероциклом. Разработаны регио- и стереонаправленные синтезы потенциально фармакологически значимых циклопентен-аннелированных *N*-полициклов с участием в одnoreакторной кислотно-катализируемой циклоконденсации (6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметил-2-хроманил)-ацетальдегида и метил-12-аминодегидроабиетата.

Практическая значимость. Библиотека синтезированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент была протестирована на различные виды биологической активности. Выявлено, что озониды на основе 8-фтортетрагидрохинолинов и тетрагидро-1,7-фенантролин с *m*-хлорарильным фрагментом обладают умеренной антипаразитарной активностью в отношении кишечного паразита *Schistosoma mansoni* (Швейцарский институт тропической и общей санитарии); 4-(*o*-фторфенил)-3a,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-[1,7]фенантролин обладает умеренной активностью в отношении клеток линии рака молочной железы (Национальный институт рака, США); 3a,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-[1,8]фенантролины с *o*-фторфенильным и фенильным фрагментами в 4 положении проявили избирательную фунгицидную активность в отношении грибка *Cryptococcus neoformans* (Институт Квинсленда, Австралия); 4-арил-3a,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолины являются потенциальными агонистами экдизонового рецептора насекомых (Институт биохимии и генетика, Уфа). Полученные соединения могут иметь практическое значение в фармацевтической и агрохимической промышленности.

Методология и методы исследования. Базисным методом формирования *N*-полициклической матрицы послужила одnoreакторная трехкомпонентная кислотно-катализируемая циклоконденсация ариламинов, альдегидов и циклопентадиена. Трифторацетилирование *NH*-группы, озонолитическое окисление эндоциклической двойной связи циклопентенового фрагмента, гидридное восстановление сложноэфирной группы, бромирование в условиях реакции Апеля. Структуры и брутто-состав синтезированных соединений установлены с помощью гомо- (COSY, NOESY) и гетерокорреляционных (HSQC, HMBC) методов спектроскопии ЯМР,

элементного и рентгеноструктурного анализов и масс-спектрометрии HRMS/ESI и MALDI TOF/TOF.

Положения, выносимые на защиту.

1. Направленный синтез новых 4-арил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолинов кислотнo-катализируемой трехкомпонентной циклоконденсацией *n*-фторанилина, ароматических альдегидов и циклопентадиена. Озонирование циклопентенового фрагмента соответствующих *N*-трифторацетамидов.
2. Функционализация тетрагидрохинолинового остова с получением (3а*R*,4*S*,9b*S*)-[8-фтор-5-(трифторацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолин-4-ил]-трифенилфосфоний бромида.
3. Направленный синтез тетрациклических аза-гетероциклов, аннелированных с циклопентеном, с участием аминoхинолинов и аминoизохинолинов в однореакторной трехкомпонентной кислотнo-катализируемой циклоконденсации с альдегидами и циклопентадиеном.
4. Синтез конденсированных *N*-полициклов, ковалентно-связанных с (С2)-аналогом витамина Е, и гибридных молекул трициклического дитерпена и тетрагидрохинолина.
5. Синтез новых бис-циклопентаоктагидрофенантролинов и -пиридохинолинов с использованием кислотнo-катализируемой трехкомпонентной циклоконденсации изомерных фенилендиаминов с циклопентадиеном, ароматическими альдегидами и низшими алифатическими альдегидами (этилглиоксилатом и формальдегидом).
6. Эко-совместимые подходы для синтеза *цис*-циклопентен-аннелированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждена экспериментальными данными, полученными с применением современных физико-химических методов установления структуры органических веществ: одно- и двумерных методов спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии HRMS/ESI и MALDI TOF/TOF и рентгеноструктурного анализа. Результаты диссертационной работы доложены на X Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2021), III Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2021).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных трудов, из которых 4 статьи в журналах, индексируемых Scopus и WoS, 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 5 работ

опубликованы в материалах международных и российских научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитируемой литературы (171 ссылка). Объем диссертации составляет 131 страницу машинописного текста, включая 27 рисунков, 73 схемы и 3 таблицы.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность и признательность чл.-корр. РАН Толстикovu А.Г. и д.х.н. Одинокovu В.Н. за научные консультации, внимание и поддержку при выполнении работы и её оформлении, а также руководителю регионального центра коллективного пользования «Агидель» д.х.н. Халилову Л.М. за организацию структурных исследований синтезированных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, поставлена цель и определены задачи исследования, представлена научная новизна, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы, содержащему анализ современных (2014–2021 гг.) исследований реакции Поварова в синтезе производных тетрагидрохинолина, практически перспективных для использования в медицинской химии.

Во второй главе (обсуждение результатов) представлены результаты синтеза новых тетрагидрохинолиновых производных, аннелированных с циклопентадиеном, осуществленного трехкомпонентной одnoreакторной циклоконденсацией ароматических аминов (*n*-фторанилин, изомерные аминокхинолины и фенилендиамины, 12-аминодегидроабиеат), альдегидов и циклопентадиена.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит перечень приборов и реагентов, используемых в работе, методики синтеза и спектральные характеристики полученных соединений.

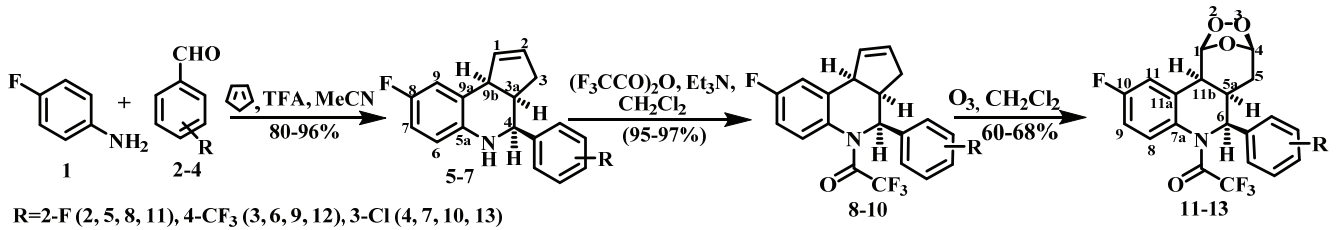
Синтез 8-фторсодержащих тетрагидрохинолинов, аннелированных с циклопентеном, циклоконденсацией *n*-фторанилина с ароматическими альдегидами

Наличие атома фтора в ароматическом кольце тетрагидрохинолинов повышает их фармакологическую активность (известны антибиотики 8-фтортетрагидрохинолинового ряда). Для синтеза новых производных 8-фтортетрагидрохинолинов нами использована трехкомпонентная реакция циклоконденсации, в которой впервые в качестве аминной компоненты задействован *n*-фторанилин.

Катализируемой трифторуксусной кислотой (TFA) циклоконденсацией *n*-фторанилина **1** с эквимолярным количеством ароматического альдегида **2-4** и пятикратным мольным избытком циклопентадиена были получены

соответствующие 4-арил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолины **5-7** (выход 80–96 %) (Схема 1).

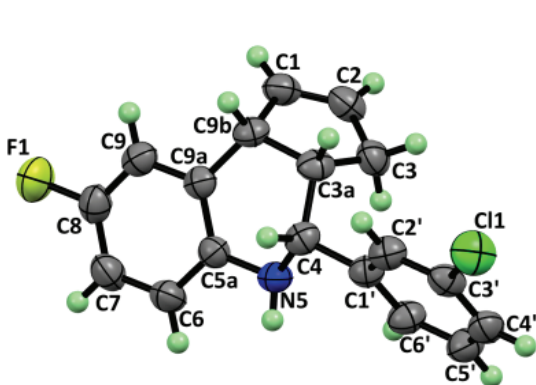
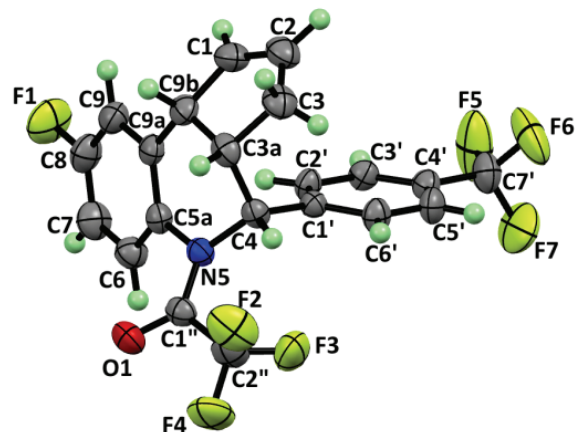
Схема 1



Из величин констант спин-спинового взаимодействия вицинальных протонов Н(3а) и Н(4) ($J = 3.2-3.6$ Гц), а также протонов Н(3а) и Н(9b), ($J = 8.8$ Гц) установлена взаимная *цис*-ориентация вновь образующихся асимметрических атомов С(3а), С(4) и С(9b) и их 3аR*, 4S* и 9bS* относительная конфигурация. Структура соединения **5** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА), согласно которому 4-арильная группа занимает псевдо-экваториальное положение (Рисунок 1).

Образующаяся эндоциклическая двойная связь циклопентенового фрагмента соединений **5-7** синтетически привлекательна для генерации фармакофорного озонидного цикла. Для защиты NH-группы, легко окисляющейся в условиях озонлиза, были получены N-трифторацетамидные производные 4-арил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов **8-10** соответствующей реакцией аминов **5-7** с (CF₃CO)₂O в присутствии Et₃N в CH₂Cl₂ (Схема 1).

Согласно РСА соединения **10**, вицинальные протоны при атомах углерода С(3а), С(4) и С(9b) имеют *цис*-ориентацию и, соответственно, 3аR*, 4S* и 9bS* относительную конфигурацию, с псевдо-аксиальным расположением 4-арильной группы (Рисунок 2), что обусловлено пространственным барьером объемной N-трифторацетильной группы.

Рисунок 1 – Структура соединения **5** в кристаллеРисунок 1 – Структура соединения **10** в кристалле

Озонирование цикlopентенового фрагмента N-трифторацет-амидных производных **8-10** в CH_2Cl_2 при 0°C приводит с высокой регио- и стереоселективностью к соответствующим озонидам **11-13** (схема 1).

В спектрах полученных озонидов **11-13** содержатся характерные для атомов C(1) и C(2) (ЯМР ^{13}C) сигналы (δ 98.7–99.2 м.д.), подтверждающие преобразование связи C=C в 1,2,4-триоксоланое кольцо.

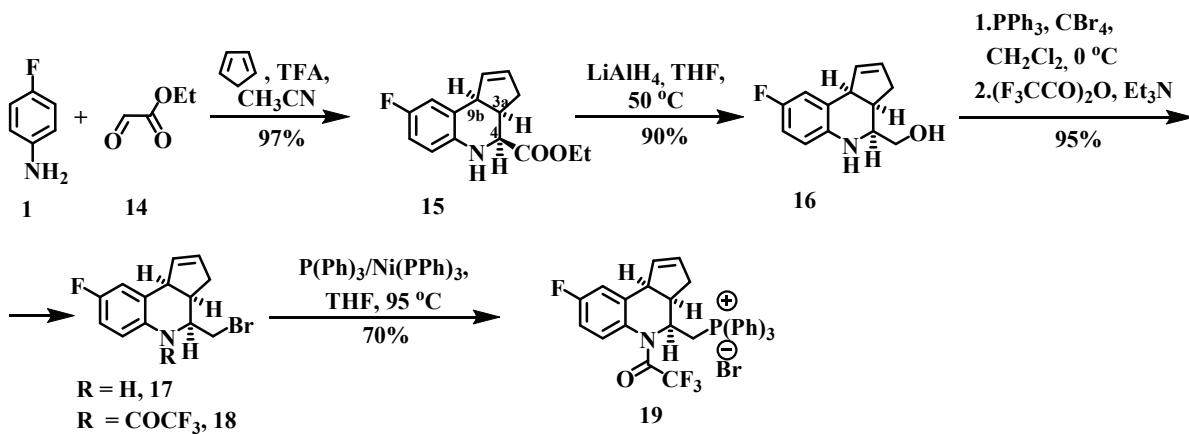
Таким образом, согласно ^1H и ^{13}C ЯМР структура синтезированных озонидов **11-13** соответствует (1R*,4S*,5aR*,6S*,11bR*)-7-трифторацетил-10-фтор-6-фенил-4,5,5a,6,7,11b-гексагидро-1H-1,4-эпокси-[1,2]диоксепино[5,4-c]-хинолинам.

Первичный скрининг биологической активности выявил наличие умеренного антипаразитарного (*Shistosoma mansoni*) эффекта для синтезированных озонидов **11-13** (Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel).

Синтез цикlopентен-аннелированного тетрагидрохинолина с трифенилфосфониевым катионом

Как известно, введение алкилтрифенилфосфониевого катиона в биологически активный субстрат широко используется в медицинской химии благодаря его липофильности и заряду, а также способности аккумулироваться в больной клетке, вызывая ее апоптоз. В ряду биологически активных полизамещенных тетрагидрохинолинов соединения с трифенилфосфониевым катионом не описаны. В этой связи с целью расширения области приложения синтетического и биологического потенциала полизамещенных тетрагидрохинолинов реализована циклоконденсация *n*-фторанилина **1**, этилглиоксилата **14** и ЦПД (Схема 2).

Схема 2



Реакция протекала стереоселективно, о чем свидетельствуют гомо- и гетерокорреляционные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C продукта циклоконденсации **15**. Конфигурация его образующихся асимметрических центров однородна, кросс-взаимодействия вицинальных протонов образующихся стереогенных центров C(3a), C(4), и C(9b) между собой (NOESY-спектр) подтверждала их взаимную *цис*-ориентацию, что согласуется с *эндо*, *цис*-направленностью реакции Поварова.

Данные РСА для монокристалла **15** однозначно подтверждали структуру (3a*R*^{*}, 4*S*^{*}, 9b*S*^{*})-4-этоксикарбонил-8-фтор-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента-[c]хинолина (Рисунок 3).

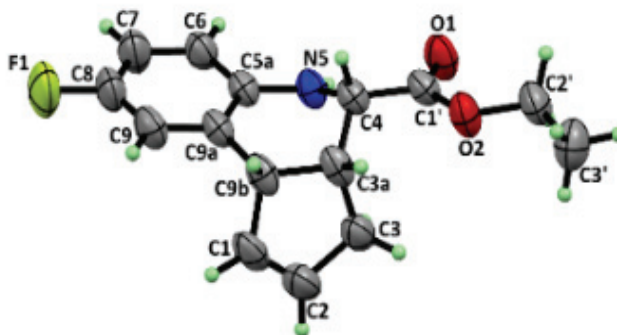


Рисунок 3 – Структура эфира **15** в кристалле

На основе 4-этоксикарбонил-8-фтор-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента-[c]хинолина **15** были разработаны синтетические трансформации по 4-этоксикарбонильной группе, приводящие к генерации в исходном субстрате 4-метиллен(трифенил)фосфоний бромидного фрагмента (Схема 2). Гидридное восстановление сложноэфирной группы в эфире **15** с образованием спирта **16** и последующее его бромирование реагентом Аппеля (CBr₄/PPh₃) дало соответствующий бромид **17**. Термическая конденсация *N*-трифторацетамида **18** с трифенилфосфином при катализе Ni(PPh₃)₃ приводила к целевой трифенилфосфониевой соли **19** (выход 50%). Структуры полученных соединений подтверждены с помощью гомо- и гетерокорреляционных методик (COSY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР. Данные РСА эфира **15** (Рисунок 3), спирта **16** (Рисунок 4) и трифторацетамида **18** (Рисунок 5), подтверждают *цис*-ориентацию вицинальных протонов при асимметрических атомах углерода C(3a), C(4) и C(9b) и, соответственно, их 3a*R*^{*}, 4*S*^{*} и 9b*S*^{*} относительную конфигурацию.

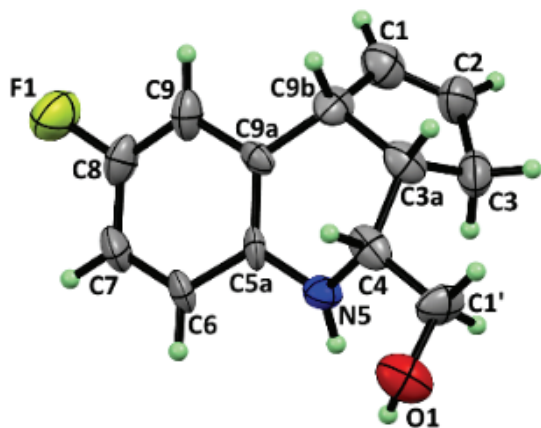


Рисунок 4 – Структура спирта **16** в кристалле

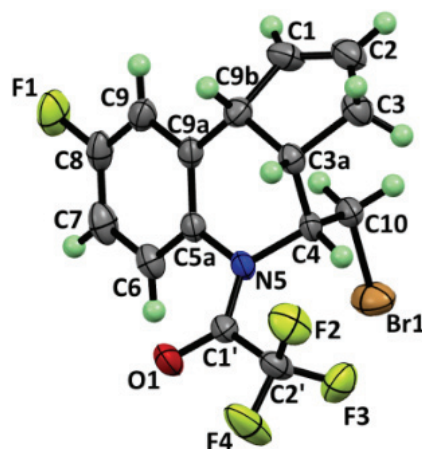


Рисунок 5 – Структура трифторацетамида **18** в кристалле

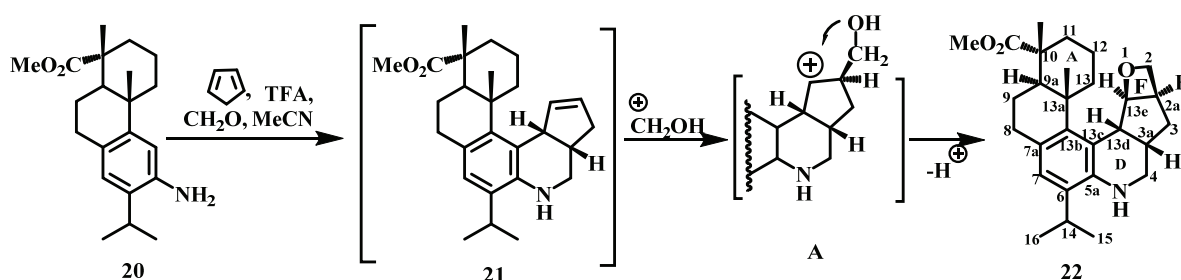
Синтез гибридных структур трициклического дитерпеноида и тетрагидрохинолина

Азотсодержащие гетероциклические производные трициклических дитерпеноидов обладают высоким потенциалом биологической активности. Одним из перспективных направлений модификации дегидроабиетиновой кислоты является аннелирование к ней разнообразных гетероциклических систем. Известно, что имидазол-, пиррол- и пиперазин производные дегидроабиетиновой кислоты обладают выраженной антивирусной активностью.

В этой связи нами впервые выполнена одnoreакторная циклоконденсация 12-аминодегидроабиетата **20** и циклопентадиена с участием формальдегида и ацетальдегида.

В трехкомпонентной конденсации 12-аминодегидроабиетата **20** с формальдегидом и циклопентадиеном ожидаемый продукт реакции Поварова – производное тетрагидрохинолина **21** образовался лишь в следовых количествах и был идентифицирован (после хроматографирования на колонке с SiO_2) по молекулярному иону (m/z 407.374) в спектре MALDI TOF/TOF. Главным же продуктом реакции было соединение **22** с молекулярным ионом m/z 438.363 $[M+H]^+$ в спектре MALDI TOF/TOF (схема 3). Его образование можно представить как результат реакции Принса между протонированным формальдегидом и циклопентеновым фрагментом промежуточного соединения **21**. По-видимому, нуклеофильная атака иона гидроксиметиленкарбения на стерически более доступный углеродный атом двойной связи приводила к образованию промежуточного иона карбения **A**, который после отщепления протона и замыкания в оксетановый цикл превращался в соединение **22** (Схема 3).

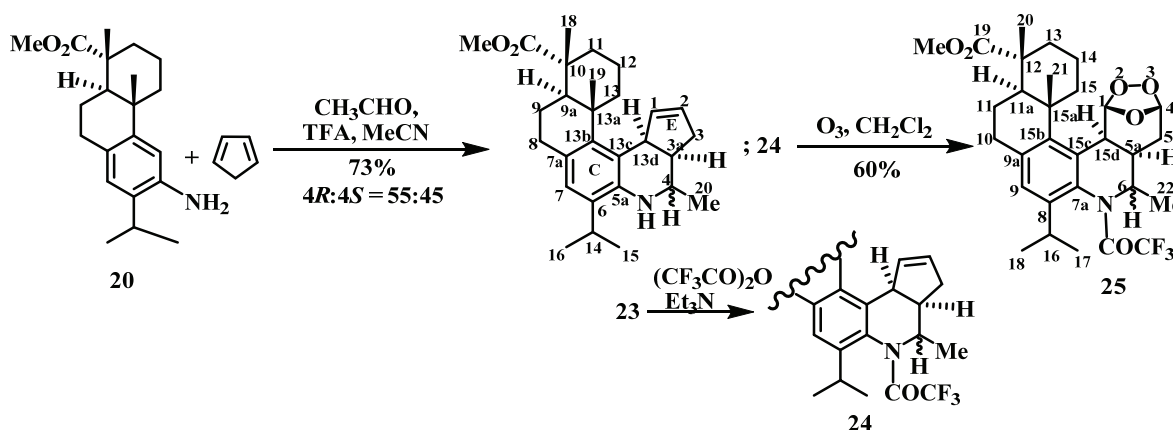
Схема 3



Трехкомпонентная конденсация амина **20**, ацетальдегида и циклопентадиена приводила к ожидаемому продукту реакции Поварова – соединению **23** в виде смеси (~55:45) диастереомеров, различающихся конфигурацией хирального атома C^4 (Схема 4). После хроматографирования на колонке с SiO_2 долю одного из диастереомеров в смеси удалось увеличить до 75%, что позволило сделать отнесение сигналов обоих диастереомеров в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C с помощью методик одно- и двумерной спектроскопии (HSQC, HMBC, COSY, NOESY). Соотношение $4R$ - и $4S$ -диастереомеров определялось из относительной интенсивности сигналов протонов H^1 в спектре ЯМР ^1H соединения **23** [δ 5.16 ($4R$ -изомер), 5.43 м.д. ($4S$ -изомер)] или H^2 [δ 5.74 ($4R$ -изомер), 5.87 м.д. ($4S$ -изомер)]. Трифторацетилирование аминогруппы

приводило к смещению сигналов протонов двойной связи трифторацетамидов **24** в слабое поле ($\Delta\delta$ 0.1-0.15 м.д.). Из интенсивностей сигналов H^1 в области δ 5.31 и 5.53 м.д. или H^2 в области δ 5.88 и 5.97 м.д. видно, что соотношение 4*R*- и 4*S*-диастереомеров при трифторацетилировании не изменяется. В спектрах MALDI TOF/TOF соединений **23**, **24** присутствуют молекулярные ионы m/z 421.348 и 517.231 соответственно. Смесь диастереомерных трифторацетамидов **24** озонированием в CH_2Cl_2 при 0 °С превращена в соответствующую смесь озонидов **25** (Схема 4).

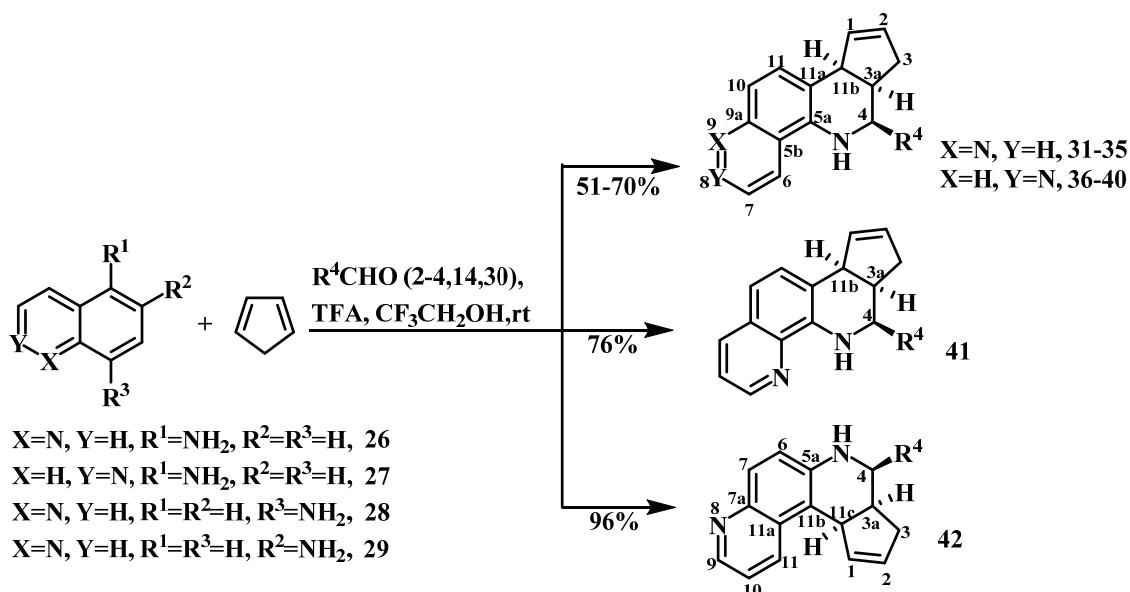
Схема 4



Присутствие 1,2,4-триоксоланового цикла в полученных озонидах подтверждено наличием в их спектрах ЯМР ^{13}C сигналов в характерной для озонидов области δ 98.30-102.69 м.д. [C^1 и C^4 вместо C^1 и C^2 в спектрах исходных алкенов (δ 130-135 м.д.)]. Образование озонидов замещенных тетрагидроцикло-пента[*c*]хинолинов происходило регио- и стереонаправленно с образованием эпоксидного мостика, ориентированного по направлению связей C^{5a} -H и C^{15d} -H, что отвечает, соответственно, *S*- и *R*-конфигурации хиральных центров C^1 и C^4 в озонидах **25**, которые представляют собой смесь 1-[(1*S*,4*R*,5*aS*,6*R*,11*aR*,12*R*,15*aS*,15*dR*)-6,12,15*a*-триметил-12-метоксикарбонил-8-(пропан-2-ил)-4,5,5*a*,6,7,10,11,11*a*,12,13,14,15,15*a*,15*d*-тетрадекагидро-1*H*-1,4-эпокси[1,2]диоксепино[5,4-*c*]нафто[1,2-*f*]хинолин-7-ил-2,2,2-трифторэтанона] и его 6*S*-диастереомера.

Синтез циклопентатetraгидрофенантролинов с использованием изомерных аминихинолинов в качестве аминной компоненты

Тетрагидропроизводные фенантролинов, являясь аналогами производных алкалоидов, обладают высоким потенциалом биологической активности (противораковой, противовоспалительной, антибактериальной, цитотоксической). С целью синтеза потенциально фармакологически значимых, ранее неизвестных тетрагидрофенантролинов, аннелированных с циклопентеном, нами изучена кислотно-катализируемая циклоконденсация 5-амино-**26**, 5-аминоизо-**27**, 8-амино-**28** и 6-аминохинолинов **29** с циклопентадиеном и альдегидами: *o*-фтор-**2**, *n*-трифторметил-**3**, *m*-хлор-**4** бензальдегидами, бензальдегидом **30** и этилглиоксилатом **14** (Схема 5).



Образование 4-арил-3а,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента[с]1,7-**31-35**, 1,8-**36-40**, 1,10-**41** и 4,7-фенантролинов **42**, аннелированных с циклопентеном, происходит с высокой диастереоселективностью (*dr* 90–99 %). Из величин констант спин-спинового взаимодействия вицинальных протонов Н(3а) и Н(4), а также протонов Н(3а) и Н(11b) (2,4-8.4 Гц) следует их взаимная *цис*-ориентация и 3аR*, 4S*, 11bS* относительная конфигурация новых асимметрических атомов.

При вовлечении в конденсацию 6-аминохинолина **29**, имеющего два свободных *орто*-положения у аминогруппы, можно было ожидать образования двух региоизомерных бис-аддуктов пиридохинолиновой и фенантролиновой структуры. Однако, из трехкомпонентной конденсации 6-аминохинолина **29**, этилглиоксилата и циклопентадиена удалось выделить только одно соединение с выходом 96%, молекулярный ион которого в масс-спектре MALDI TOF/TOF $[M]^+$ (*m/z* 294.159) отвечал массе циклоаддукта. С помощью гомо- и гетерокорреляционных методик (COSY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР его структура была установлена как (3аS*,4R*,11сR*)-этил-3а,4,5,11с-тетрагидро-3H-циклопента[а][4,7]-фенантролин-4-карбоксилат **42** (Схема 5).

Полученный ряд циклопентатетрагидрофенантролинов был протестирован *in vitro* на антипаразитарную активность в Швейцарском институте тропической и общей санитарии, а также на противоопухолевую активность в Национальном институте рака США и на противогрибковую активность в Университете Квинсленда (Австралия). В ряду синтезированных соединений **31-41** наибольшую активность против кишечного паразита *Schistosoma mansoni* проявили тетрагидро-1,7-фенантролин с *m*-хлорарильным фрагментом **33**. Умеренную активность в отношении клеток линии рака молочной железы (MDA-MB-468) проявил 4-(*o*-фторфенил)-3а,4,5,11b-

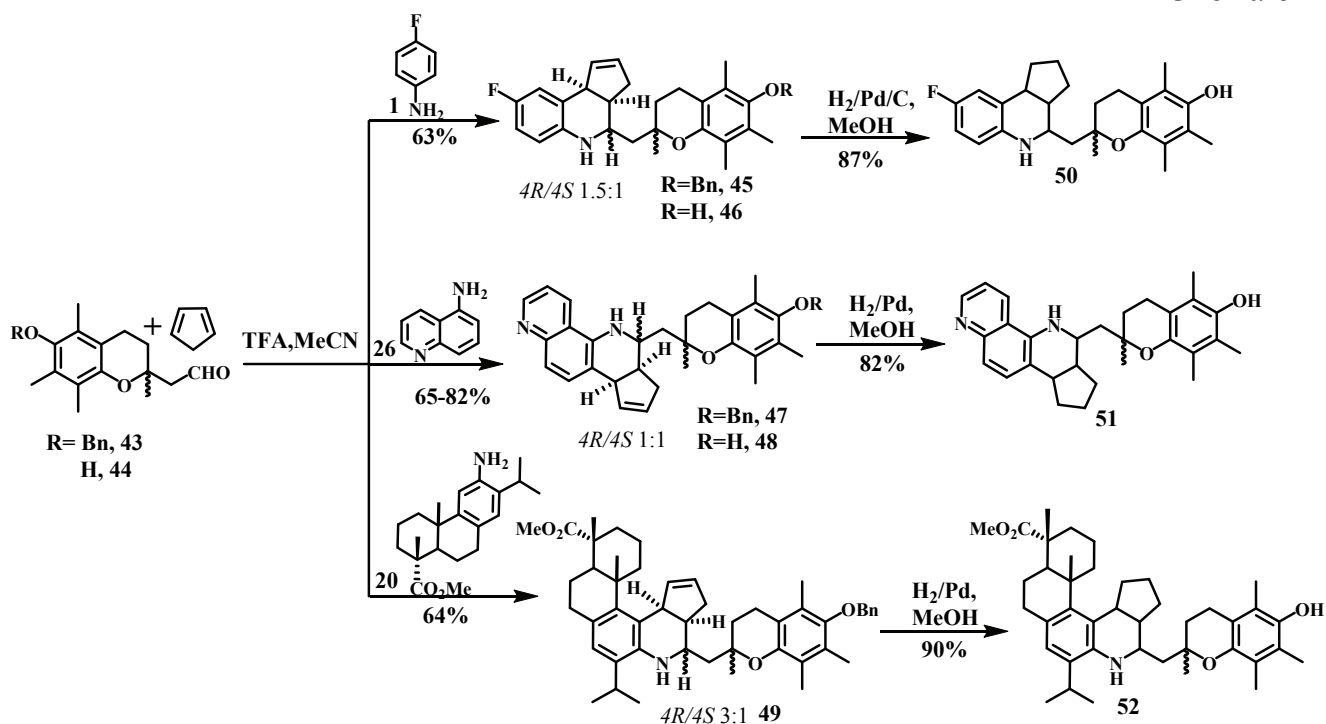
тетрагидро-3H-циклопента[с]-[1,7]фенантролин **31**. Избирательную фунгицидную активность в отношении грибка *Cryptococcus neoformans* проявили 4-(*o*-фторфенил)-3а,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента[с]-[1,8]фенантролин **36** и 4-фенил-3а,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента[с]-[1,8]фенантролин **39**.

Синтез новых гибридных полициклов с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами

Использование фармакозначимых компонентов в реакции циклоконденсации ароматического амина, альдегида и электронообогащенного олефина позволяет синтезировать гибридные молекулы с требуемым биологически-активным потенциалом. Интересной биологической активностью обладают короткоцепочные эндогенные метаболиты α -токоферола – производные 3,4-дигидро-2H-бензопиран-2-ил-алкановых кислот, используемые в синтезе ионных производных для лечения болезней, вызванных процессами окислительного стресса организма: стенокардии, ишемии и инфаркта миокарда. Введение (*R,S*)-6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегида в качестве альдегидной компоненты в кислотно-катализируемую циклоконденсацию с ароматическим амином и циклопентадиеном дает возможность в одну синтетическую стадию стереоселективно синтезировать гибридные азотсодержащие полициклические молекулы с хромановым фрагментом.

Катализируемая трифторуксусной кислотой циклоконденсация 4-фторанилина **1** с эквимольным количеством (6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил) ацетальдегида **43** и трехкратным мольным избытком ЦПД, приводила к образованию 4-[(6-бензилокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман)-2-ил)-метил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолина **45** (Схема 6).

Схема 6



Соединение **45** представляет собой $3aR^*$, $4R^*$, $9bS^*$ - и $3aR^*$, $4S^*$, $9bS^*$ (или $4RS$) диастереомерную смесь (1.5:1), из которой методом колоночной хроматографии был выделен индивидуальный $4R$ -диастереомер **45**. Величины КССВ вицинальных протонов при хиральных атомах углерода C(3a), C(4) и C(9b), равные $J_{(3a,4)} = 2.5$, $J_{(3a,9b)} = 9$ Гц свидетельствуют об их взаимной *цис*-ориентации, что согласуется с *эндо*, *цис*-направленностью реакции Поварова. Данные РСА для циклоаддукта **45** однозначно подтверждают его структуру ($3aR^*$, $4R^*$, $9bS^*$)-4-[(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил-)-метил]-8-фтор-3a,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[*c*]хинолина (Рисунок 6).

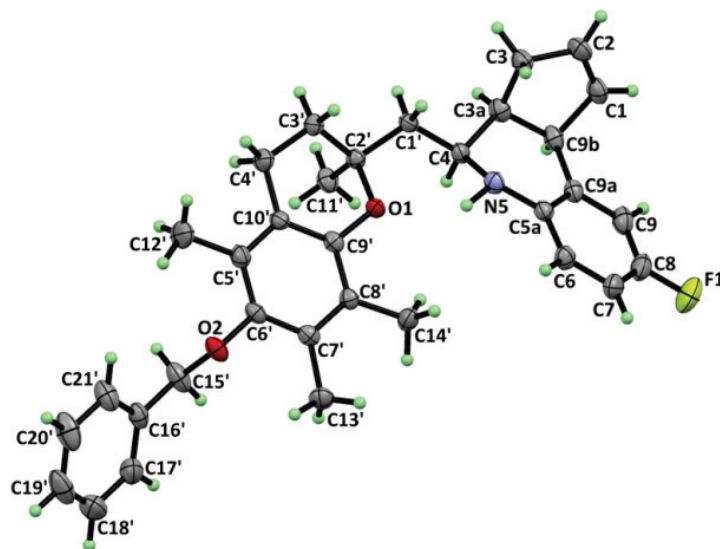


Рисунок 6 – Структура соединения **45** в кристалле

Использование 5-аминохинолина **26** в циклоконденсации с альдегидом **43** и циклопентадиеном приводило к количественному образованию циклоаддукта **47**. Согласно гомо- и гетерокорреляционным методам ЯМР ^1H и ^{13}C образование 4-хроманил-1,7-тетрагидрофенантролиновой структуры **47** происходило в виде практически эквимольной $4R/S$ -диастереомерной смеси (Схема 6).

При вовлечении в трехкомпонентную конденсацию с хромановым альдегидом **43** и циклопентадиеном дитерпенового амина **20** происходило образование преимущественного *эндо*, *цис*-аддукта **49** (Схема 6). С помощью гомо- и гетерокорреляционных методик ЯМР (APT, HSQC, HMBC, COSY, NOESY) было установлено, что продукт реакции **49** обогащен изомером с аксиальным протоном H^4 , что соответствует *R*-конфигурации хирального атома C^4 . Соотношение $4R$ - и $4S$ -диастереомеров (3:1) определялось из относительной интенсивности сигналов протонов H^1 в спектре ЯМР ^1H соединения **49** [5.16 ($4R$ -изомер), 5.43 м.д. ($4S$ -изомер)] или H^2 [5.73 ($4R$ -изомер), 5.85 м.д. ($4S$ -изомер)].

При удалении бензильной защиты в соединениях **45**, **47** и **49** путем каталитического гидрогенолиза происходило также восстановление

эндоциклической двойной связи с образованием соответствующих циклопентан-аннелированных тетрагидрохинолинов **50-52** (Схема 6).

Оптимизировать синтез удалось трехкомпонентной кислотно-катализируемой циклоконденсации 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегида **44** с аминами **1** или **26** и ЦПД, приводящей к циклопентан-аннелированным гибридным молекулам **46** или **48** (Схема 6). Брутто-составы синтезированных циклоаддуктов **45-52** подтверждены регистрацией соответствующего молекулярного иона в масс-спектрах высокого разрешения.

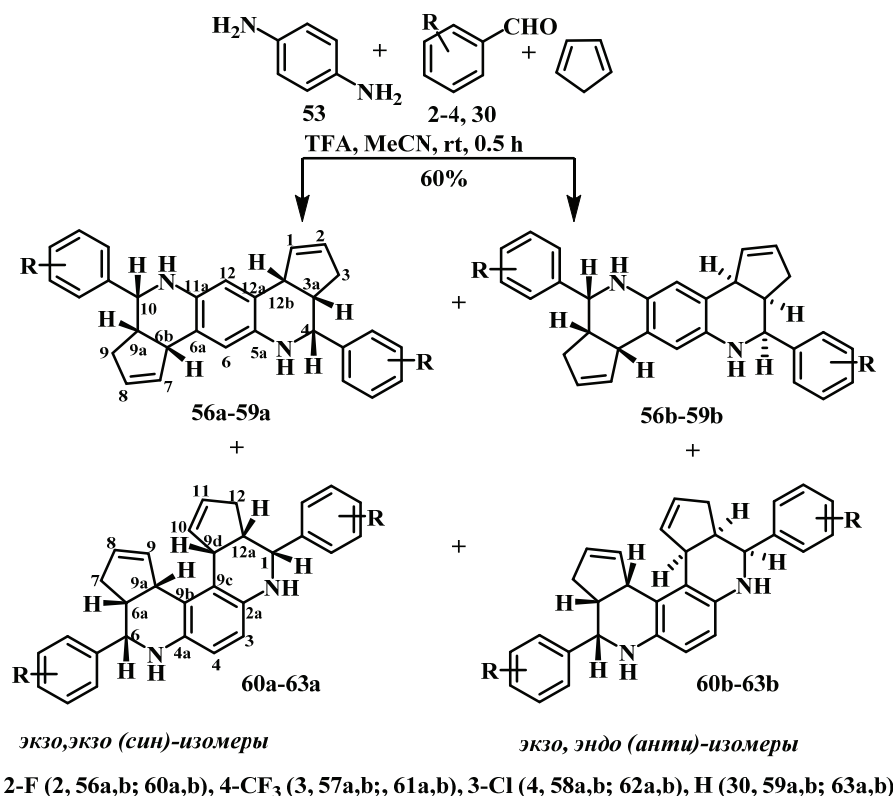
Изучение антиокислительных свойств синтезированных гибридных молекул на кинетической модели инициированного окисления 1,4-диоксана показало, что введение хроманильного фрагмента в структуру способствует ингибированию окислительного процесса на выбранной модели. В исследуемом ряду для соединений **46**, **50**, **52** антиокислительная способность сопоставима с таковой для 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)ацетальдегида **44**, тогда как для гибридной молекулы 4-{[(6-гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]метил}-3а,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-1,7-фенантролина **48** антиокислительная способность выше и сопоставима с активностью тролокса - метаболита α -токоферола.

Синтез бис-циклопентадекагидрофенантролинов и -пиридохинолинов с участием изомерных фенилендиаминов

Применение ароматических диаминов в реакции Поварова ограничено, имеются лишь единичные сведения о вовлечении *o*-фенилендиамина в реакцию с формальдегидом и циклопентадиеном. Участие изомерных фенилендиаминов в циклоконденсации с альдегидами и ЦПД позволяет расширить границы эффективного атом-экономного подхода для синтеза новых симметричных *N*-полициклов с практически значимым тетрагидрохинолиновым фрагментом.

В этой связи нами изучена трехкомпонентная кислотно-катализируемая циклоконденсация изомерных фенилендиаминов **53-55** с альдегидами **2-4**, **14**, **30** и циклопентадиеном. В реакции с участием *n*-**53** и *m*-фенилендиаминов **54**, обладающих двумя свободными *ortho*-положениями у каждой аминогруппы, можно ожидать образование двух региоизомерных бис-аддуктов с удаленными и сближенными циклопентеновыми фрагментами. С другой стороны, в реакции с *o*-фенилендиамином **55** способен образоваться лишь один бис-аддукт. Для понимания и объяснения результатов реакции была выполнена серия квантово-химических расчетов¹ в приближении M06-2X//B3LYP/6-311+G(d,p)+IEFPCM(SMD) модельного кислотно-катализируемого взаимодействия диаминов **53-55** с бензальдегидом **30** и ЦПД. Катализируемое трифторуксусной кислотой взаимодействие *n*-фенилендиамина **53**, двукратного мольного количества бензальдегида **2-4**, **30** и шестикратного мольного избытка ЦПД в ацетонитриле приводило к образованию эквивалентной смеси региоизомерных циклоаддуктов **56a,b-59a,b** и **60a,b-63a,b**, которые были разделены хроматографически (SiO₂) (Схема 7).

¹ автор благодарит за выполнение расчетов д.х.н., проф. Хурсан С.Л.



Образование пентациклического остова циклоаддуктов происходило по двум *орто*-положениям аминогрупп и приводило к паре региоизомерных продуктов с *син*- или *анти*-ориентированными циклопентеновыми фрагментами относительно плоскости ароматического кольца, в соответствии с результатами теоретического анализа. Для C₂-симметричных октагидропиридохинолиновых структур **56a,b-59a,b** характерно наличие парно-совпадающих сигналов для атомов углерода и водорода в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР, а величины КССВ вицинальных протонов хиральных атомов углерода, равные 8 Гц, свидетельствовали об их взаимном *цис*-расположении. С использованием колоночной хроматографии были разделены пары *син/анти*-изомерных октагидропиридохинолиновых **56a,b** и октагидрофенантролиновых **60a,b** продуктов. Сигналы стереогенных атомов 3a/9a, 4/10, 6b/12b *анти*-ориентированной структуры октагидропиридохинолина **56b** смещаются в более сильное поле относительно сигналов соответствующих стереогенных атомов *син*-структуры **56a**. Согласно данным РСА для соединения **56a**, циклопентеновые кольца компланарны и *син*-ориентированы относительно плоскости пиридохинолинового остова, а парные асимметрические углеродные атомы (3a и 9a), (4 и 10), (6b и 12b) имеют относительную S*, R*, S* конфигурацию (Рисунок 7).

Более полярные соединения **60a,b-63a,b** имеют C_s-симметричную структуру, а их спектры ЯМР ¹H и ¹³C также содержат набор парносовпадающих сигналов. Для *анти*-изомера октагидрофенантролина **60b** характерным является смещение сигналов sp²-углеродов циклопентенового фрагмента в более сильную область спектра (ΔC = 1.5-2.3 м.д.), относительно соответствующих сигналов *син*-изомера **60a**, и согласно данным РСА

монокристалла **60b** симметрично расположенные хиральные атомы углерода (1 и 6), (6a и 12a), (9a и 9d) имеют попарно совпадающую относительную ($1S^*$ и $6S^*$), ($6aR^*$ и $12aR^*$), ($9aS^*$ и $9dS^*$) конфигурацию (Рисунок 8).

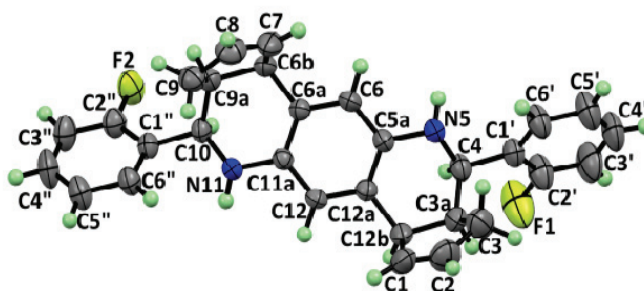


Рисунок 7 – Структура соединения **56a** в кристалле

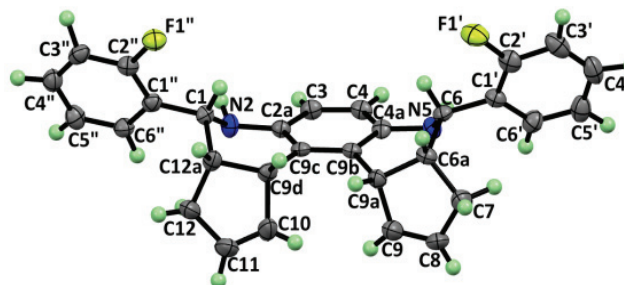


Рисунок 8 – Структура соединения **60b** в кристалле

Данные PCA для кристалла **60a** соответствуют структуре ($1R^*$, $6S^*$, $6aR^*$, $9aS^*$, $9dR^*$, $12aS^*$)-1,6-бис(2-фторфенил)-1,2,5,6,6a,7,9a,9d,12,12a-декагидродициклопента[а,к]-4,7-фенантролина с взаимно *син*-ориентированными циклопентеновыми фрагментами (Рисунок 9).

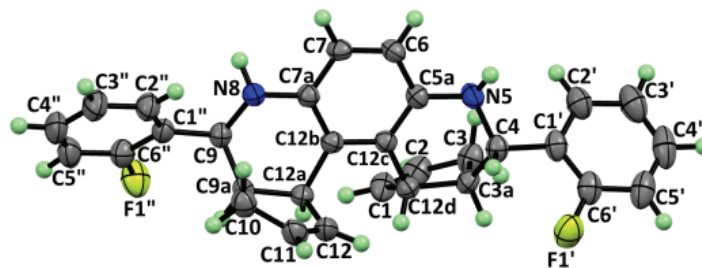
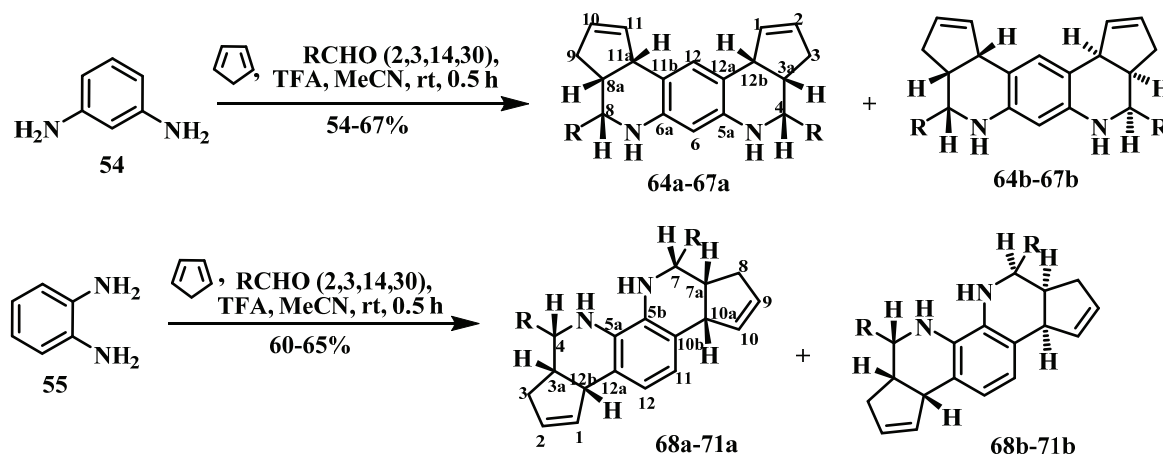


Рисунок 9 – Структура соединения **60a** в кристалле

Как и в случае диамина **53**, при вовлечении в конденсацию *m*-фенилендиамина **54**, имеющего два свободных *орто*-положения у каждой аминогруппы, также можно было ожидать образования двух региоизомерных бис-аддуктов октагидропиридохинолиновой и октагидрофенантролиновой структуры. Однако, DFT анализ модельной реагирующей системы «*m*-фенилендиамин **54** – бензальдегид – ЦПД» выявил значительную термодинамическую предпочтительность образования интермедиатов пиридохинолиновой структуры по сравнению с интермедиатами фенантролинового типа. В полном соответствии с теоретическим прогнозом из трехкомпонентной конденсации диамина **54**, альдегида **2**, **3**, **14**, **30** и ЦПД удалось выделить только один региоизомер, молекулярный ион которого в масс-спектре соответствовал брутто-составу бисциклоаддукта. Его структура была установлена с помощью гомо- и гетерокорреляционных методик (COSY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР и оказалась родственной структуре октагидропиридохинолиновых соединений

(Схема 8). Двойной набор сигналов атомов водородов и углеродов одинаковой интенсивности в спектрах C_2 -симметричных соединений **64a,b-67a,b** свидетельствовал об их *син-/анти*-изомерном составе, согласно DFT-анализу образование изомерной смеси происходит в сопоставимых количествах, что и наблюдается в эксперименте.

Схема 8

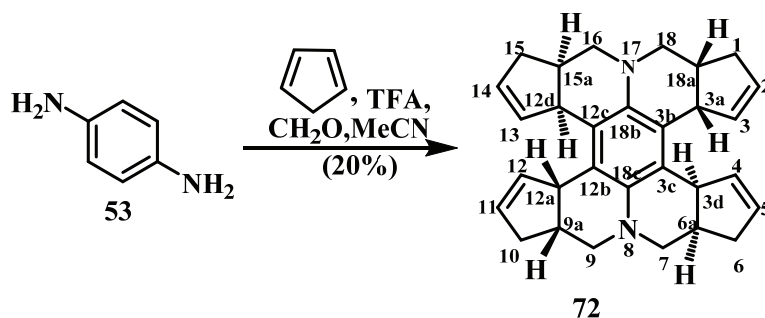


R = 2-FC₆H₄ (2; 64a,b; 68a,b), 4-CF₃C₆H₄ (3; 65a,b; 69a,b), C₆H₅ (30; 66a,b; 70a,b), CO₂Et (14; 67a,b; 71a,b)

Для *o*-фенилендиамина **55** в реакции с альдегидами и ЦПД наблюдалось образование бис-аддукта исключительно октагидро-1,10-фенантролинового типа в виде сопоставимой смеси геометрических изомеров **68a,b-71a,b** (Схема 8) (в соответствии согласованности данных ЯМР-анализа с данными квантово-химической модели реакции, разработанной в приближении M06-2X//B3LYP/6-311+G(d,p)+IEFPCM(SMD)). Брутто-состав бис-аддуктов **68a,b-71a,b** подтвержден присутствием соответствующего молекулярного иона в HRMS-спектре. Из изомерной смеси **68a,b** был выделен кристалл индивидуального *эндо, цис; экзо, цис*- (или *анти*-) изомера, данные РСА для монокристалла **68b** однозначно подтверждают структуру (3a*S*^{*}, 4*R*^{*}, 7*S*^{*}, 7a*R*^{*}, 10a*R*^{*}, 12b*S*^{*})-4,7-дифенил-3,3a,4,5,6,7,7a,8,10a,12b-декагидроциклопента[*c,i*]-1,10-фенантролина (Рисунок 10).

Таким образом в соответствии с результатами теоретического анализа и полученными экспериментальными данными катализируемая трифторуксусной кислотой реакция (*o*-, *m*-, *p*-) фенилендиамина, альдегида и ЦПД приводила к образованию региоизомерных октагидропиридохинолинов и (или) октагидрофенантролинов с *син*- и *анти*-ориентированными циклопентеновыми фрагментами. Установлено, что формирование тетрагидрохинолинового фрагмента в образующихся полициклах октагидропиридохинолинового или октагидрофенантролинового типов происходит стереоселективно.

Применение алифатических альдегидов в реакции Поварова ограничено вследствие протекания побочных процессов самоконденсации альдегидов, имеющих α -протоны. Интересный результат был нами получен при вовлечении в реакцию формальдегида. При его взаимодействии с *n*-фенилендиаминном **53** и циклопентадиеном в MeCN образуется нонациклическое соединение **72** (Схема 9).



Структура соединения **72** установлена с помощью РСА (Рисунок 11). Как видно, симметричная структура **72** содержит планарный центральный пентациклический фрагмент, аннелированный с четырьмя взаимно антипланарно ориентированными циклопентеновыми кольцами.

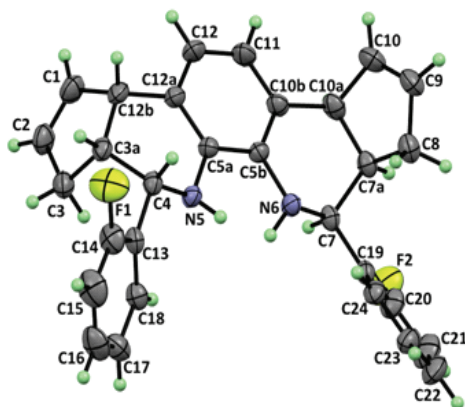


Рисунок 10 – Структура соединения **68b** в кристалле

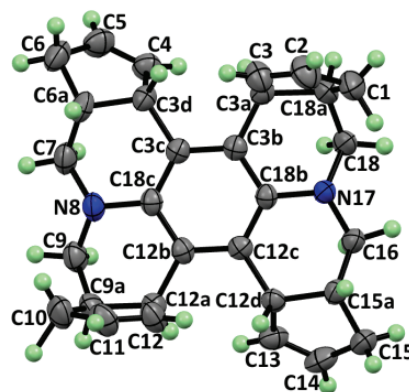


Рисунок 11 – Структура соединения **72** в кристалле

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **72** выполнено с использованием одно- и двумерных спектральных методов ЯМР. В его спектре ЯМР ^{13}C присутствует всего лишь 7 сигналов, что отвечает его симметричной структуре. На основании спектральных данных соединению **72** следует приписать структуру (3aR*,3dR*,6aS*,9aS*,12aR*,12dR*,15aS*,18aS*)-1,3a,3d,6,6a,7,9,9a,10,12a,12d,15,15a,16,18,18a-гексадекагидродициклопента[a,k]бис-(циклопента[4,5]-пиридо[1,2,3-d:e:3',2',1'-g,h])-4,7-фенантролина. В масс-спектре MALDI TOF/TOF соединения **72** присутствует соответствующий молекулярный ион m/z [M^+] 420.

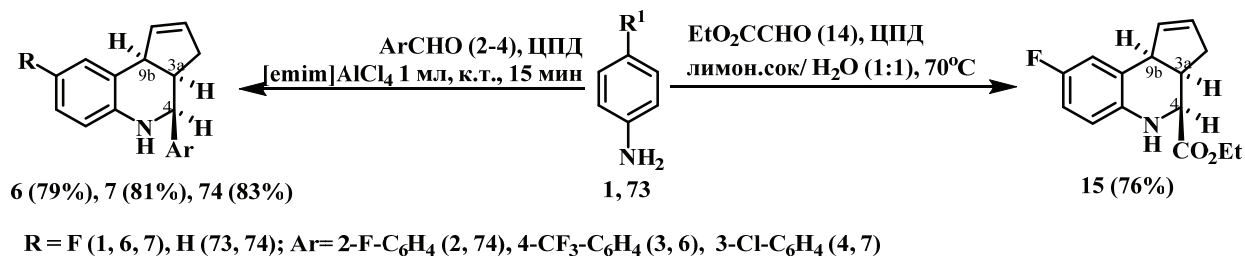
Синтез замещенных тетрагидрохинолинов в эко-условиях

С целью разработки экологически совместимых подходов для синтеза полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент, нами реализована однореакторная трехкомпонентная циклоконденсация в водном лимонном соке и ионной жидкости (ИЖ).

Взаимодействие 4-фторанилина **1** с эквимольным количеством этилглиоксилата **14** и трехкратным мольным избытком циклопентадиена в водном лимонном соке (1:1) приводило в течение 15 мин к образованию целевого

циклопентен-аннелированного тетрагидрохинолина **15** с выходом 40%. Значительно повысить выход удалось при нагреве реакционной смеси до 70 °С в течение 20 мин (Схема 10).

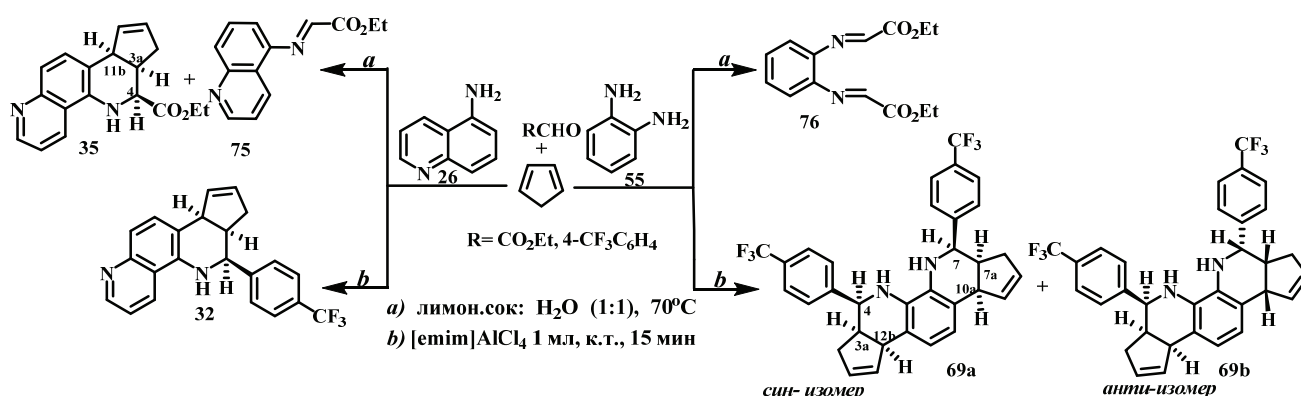
Схема 10



При попытке вовлечения ароматических альдегидов **2-4** в трехкомпонентную циклоконденсацию с 4-фторанилином **1** в разработанных условиях мы наблюдали образование только оснований Шиффа. Синтез 4-арил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов **6, 7, 74** удалось осуществить в среде ИЖ (1-этил-3-метилимидазолий тетрахлоралюминат). Так, взаимодействие 1 моля аминов **1, 73** с арилальдегидами **2-4** и ЦПД в 1 мл ИЖ в течение 15 мин привело к количественному и стереоселективному образованию соответствующих тетрагидрохинолинов **6, 7, 74**, *цис*-аннелированных с циклопентеном (схема 10). Их образование подтверждалось сходимостью данных физико-химических отнесений в сравнении с данными описанными ранее. Величины констант спин-спинового взаимодействия атомов водорода Н(3а), Н(4), Н(9b) соединений **6, 7, 74**, равные $J=8$ Гц подтверждали их взаимную *цис*-ориентацию и 3аR*, 4S* и 9bS* относительную конфигурацию стереогенных центров.

Для расширения потенциала реакции циклоконденсации, протекающей в водном лимонном соке и ИЖ, в качестве аминной компоненты были задействованы 5-аминохинолин **26** и *o*-фенилендиамин **55** и получены соответствующие циклоаддукты **32, 35** и **69a, 69b** (Схема 11). Образование 4-этоксикарбонил-3а,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента[с]1,7-фенантролина **35**, аннелированного с циклопентеном, в среде водного лимонного сока происходило с низким выходом (7%). При повышении температуры и продолжительности реакции основным продуктом реакции оказался имин **75**. Изменить ход реакции в сторону образования целевого продукта удалось в среде ИЖ. Так, трехкомпонентная конденсация *n*-трифторметилбензальдегида, аминихинолина **26** и ЦПД приводила к 4-[4-(трифторметил)фенил]-3а,4,5,11b-тетра-гидро-3H-циклопента[с][1,7]фенантролину **32** с выходом 81%. Следует отметить, что образование продукта циклоконденсации в эко-условиях происходило стереоселективно и с более высоким выходом, в отличие от ранее разработанных условий (CF₃CH₂OH, CF₃COOH, Ar, ~25 °С) синтеза циклопента[с]1,7-фенантролинов.

Конденсация *o*-фенилендиамина с этилглиоксилатом и ЦПД в среде водного лимонного сока приводила к образованию основания Шиффа **76**, а целевой продукт аннелирования **69** был получен с выходом 64% в среде ИЖ.



С использованием биологического скрининга² (*Musca domestica*) проведена оценка эффектов действия замещенных 4-арил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов на репродукцию имаго комнатной мухи и начальный этап онтогенеза потомства в сравнении с природным гормоном насекомых. С участием программ молекулярного докинга³ Autodock 4.2, AutoDock Vina и GOLD Suite выявлены наиболее вероятные факторы стабилизации соединений **6**, **7**, **15**, **74** в активном центре рецептора *Heliothis virescens*. Показано, что по результатам трех оценочных функций стереоизомеры 4-(3-хлорфенил)-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолина образуют наиболее устойчивый комплекс с выбранным рецептором. Данные биологического скрининга и молекулярного докинга позволяют отнести синтезированные соединения к потенциальным агонистам EcR-USP.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

В рамках диссертационной работы проведено исследование одnoreакторной трехкомпонентной кислотно-катализируемой циклоконденсации ароматических аминов и диаминов с альдегидами и циклопентадиеном.

1. С использованием *n*-фторанилина синтезированы ранее неизвестные 8-фтортетрагидрохинолины, аннелированные с циклопентеном. Озонированием циклопентенового фрагмента получены стабильные озониды, биологический скрининг которых на кишечном паразите *Shistosoma mansoni* выявил умеренную антипаразитарную активность. Разработана схема синтеза циклопентен-аннелированного 8-фтортетрагидрохинолина, содержащего фармакологически значимый трифенилфосфониевый катион.
2. С использованием в трехкомпонентной циклоконденсации 12-аминодегидроабиетата, низших алифатических альдегидов (формальдегида и ацетальдегида) и циклопентадиена синтезированы гибридные структуры дитерпеноида и тетрагидрохинолина с оксетановым и циклопентеновым фрагментом, соответственно.

² автор благодарит за выполнение биологических испытаний д.б.н., Беньковскую Г.В.

³ автор благодарит за выполнение расчётов д.х.н., Хайруллину В.Р.

3. Вовлечением в трехкомпонентную циклоконденсацию в качестве аминной составляющей изомерных аминокинолинов были синтезированы с высокой диастереоселективностью (*dr* 90–99 %) циклопента тетрагидрофенантролины. В результате тестирования *in vitro* ряда синтезированных тетрагидрофенантролинов были выявлены соединения, активные против кишечного паразита *Shistosoma mansoni*, а также соединения, обладающие умеренной активностью в отношении клеток рака молочной железы и фунгицидной активностью к грибку *Cryptococcus neoformans*.
4. С целью повышения антиокислительной способности полициклических соединений в циклоконденсацию с ароматическими аминами и циклопентадиеном был вовлечен 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегид – С-2 аналог α -токоферола, и синтезированы гибридные полициклы с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами. Исследования синтезированных соединений на кинетической модели инициированного окисления 1,4-диоксана показали, что 4-{[(6-гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]метил}-3а,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-1,7-фенантролин обладает антиокислительной способностью, сопоставимой с тролоксом.
5. Впервые изучена регио- и стероселективность трехкомпонентной циклоконденсации с участием изомерных фенилендиаминов, альдегидов и ЦПД. Синтезированы производные декагидрофенантролинов и -пиридохинолинов с *син*- или *анти*-ориентированными циклопентеновыми фрагментами. Взаимодействием *n*-фенилендиамина с формальдегидом и циклопентадиеном синтезирован уникальный гибридный бис-циклопентапиридофенантролин
6. Впервые разработаны эко-совместимые условия синтеза *цис*-циклопентенаннелированных гетероциклических соединений, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент в среде ионной жидкости или лимонного сока. Согласно данным биологического скрининга и молекулярного докинга синтезированные 4-арил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолины являются потенциальными агонистами экдизонового рецептора насекомых.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 12 научных трудах, в том числе:

– в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ:

1. Савченко, Р.Г. Синтез и антиокислительные свойства новых полициклов с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами / Р.Г. Савченко, Р.М. Лиманцева, И.В. Сафарова, Г.М. Шарипова, Е.С. Мещерякова, А.Г. Толстикова, В.Н. Одинокоев // Журнал Органической Химии.– 2022.– Т.58, №2.– С.188-199.
2. Толстикова, А.Г. Синтез 6-арил-6,6а,7,9а-тетрагидро-5*H*-циклопента[с]1,7- и -1,8-фенантролинов / А.Г. Толстикова, Р.Г. Савченко, Е.С. Лукина, Р.М. Лиманцева, В.Н. Одинокоев // Известия Академии наук. Серия химическая.– 2014.– №9.– С.2077-2080.
3. Толстикова, А.Г. Циклоконденсация метил-12-аминодегидроабиетата с метаналем, этаналем и циклопентадиеном. Синтез трициклического дитерпеноида, конденсированного с тетра-

гидрохинолином / А.Г. Толстиков, Р.Г. Савченко, Е.С. Лукина, Д.В. Недопекин, Р.М. Шакирова*, В.Н. Одинок // Журнал Органической Химии.– 2014.– Т.50, №1.– С.136-140.

– в рецензируемых журналах, включенных в базы данных *Scopus* и *WoS*:

4. Savchenko, R.G. Towards understanding the regioselectivity of the one-pot reaction of phenylenediamines with aldehydes and cyclopentadiene (Povarov reaction). Combined experimental and theoretical approaches / R.G. Savchenko, R.M. Limantseva, S.L. Khursan, E.S. Mescheryakova, A.G. Tolstikov, V.N. Odinkov // J. Heterocycl. Chem. – 2022. – №1.
 5. Sharipova, G.M. Kinetics and mechanism of antioxidant action of polysubstituted tetrahydroquinolines in liquid-phase oxidation reactions of organic compounds by oxygen / G.M. Sharipova, I.V. Safarova, V.R. Khairullina, A.Y. Gerchikov, Y.S. Zimin, R.G. Savchenko, R.M. Limantseva // Int. J. Chem. Kinet. – 2022. – V.54, №1.– Pp.435-443.
 6. Tolstikov, A.G. One-pot synthesis of novel cyclopentene-fused octahydropyridoquinolines and octahydrophenanthrolines / A.G. Tolstikov, R.G. Savchenko, E.S. Lukina, R.M. Limantseva, D.V. Nedopekin, L.M. Khalilov, E.S. Mescheryakova, V.N. Odinkov // Synthesis. – 2015. – V.47, №16.– Pp.2467-2472.
 7. Tolstikov, A.G. Synthesis of 4-aryl-8-fluoro-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinolines and their ozonides / A.G. Tolstikov, R.G. Savchenko, E.S. Lukina, D.V. Nedopekin, R.M. Limantseva, L.M. Khalilov, E.S. Mescheryakova, V.N. Odinkov // Helvetica Chimica Acta. – 2014. – V.97, №10.– Pp.1317-1325.
- в материалах международных и всероссийских конференций:
8. Лиманцева, Р.М. Изомерные фенилендиамины в трехкомпонентной циклоконденсации с ароматическими альдегидами и циклопентадиеном / Р.М. Лиманцева, Р.Г. Савченко, Е.С. Лукина, В.Н. Одинок // X Всерос. научная интернет-конф. «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии».– Уфа, 2016.– С.52-54.
 9. Лиманцева, Р.М. Синтез (3aR,4S,9bS)-[8- фтор-5-(трифтоацетил)-3a,4,5,9b- тетрагидро-3H-циклопента[c]хинолин-4-ил]трифенилфосфоний бромида / Р.М. Лиманцева, Р.Г. Савченко, Е.С. Лукина, В.Н. Одинок // VII Молодежная конференция ИОХ РАН.– Москва, 2017.– С.121.
 10. Лиманцева, Р.М. Синтез новых полизамещенных тетрагидрохинолинов с дитерпеновым и хромановым фрагментами / Р.М. Лиманцева, Р.Г. Савченко, Е.С. Лукина, В.Н. Одинок // Всерос. научная конф. с международным участием «Современные проблемы органической химии».– Новосибирск, 2017.– С.217.
 11. Лиманцева, Р.М. Синтез новых полизамещенных тетрагидрохинолинов с хромановым фрагментом / Р.М. Лиманцева, Р.Г. Савченко, В.Н. Одинок // VI Всерос. научно-практ. конф. студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы».– Ростов-на-Дону, 2021.– С.590-592.
 12. Лиманцева, Р.М. «Зеленый» однореакторный синтез новых полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом / Р.М. Лиманцева, Р.Г. Савченко, В.Н. Одинок // III Школа-конф. для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием).– Казань, 2021. – С. 105.

* Шакирова Р.М. сменила фамилию на Лиманцева Р.М.