

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»



На правах рукописи

Мукерджи Аниндита

**ТРАНСФОРМАЦИИ МОНО- И ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В РЕАКЦИЯХ С C-, N-, O-НУКЛЕОФИЛАМИ В УСЛОВИЯХ
МЕХАНОАКТИВАЦИИ И В ИОННЫХ ЖИДКОСТЯХ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

1.4.3. Органическая химия

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии и в лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор РАН,

Зырянов Григорий Васильевич

Официальные оппоненты: **Аксенов Николай Александрович,**

доктор химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета;

Мызников Леонид Витальевич,

доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», профессор кафедры химической технологии органических красителей и фототропных соединений;

Учускин Максим Григорьевич,

кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза химического факультета

Защита диссертации состоится «22» января 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира. 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

<https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=5572>

Автореферат разослан « »

2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Современное развитие органической химии требует использования рациональных синтетических методов для создания перспективных молекул и материалов на их основе. Примерами таких подходов являются т.н. «зеленые» методы, включая PASE (PASE – pot, atom, step economic) – методы, реакции в отсутствие растворителя, в том числе многокомпонентные, а также механохимические методы. Моно- и дикарбонильные соединения являются наиболее удобными синтонами в такого рода превращениях, прежде всего благодаря высокой реакционной способности карбонильной группы в реакциях с широким кругом нуклеофильных реагентов (как правило, *C*-, *N*- и *O*-нуклеофилов), при этом наиболее распространенным побочным продуктом такого рода реакции являются вода или спирты. Кроме того, в большинстве случаев взаимодействие эффективно протекает в отсутствие катализа тяжелыми металлами (например, Pd, Pt, Ni, Zn и т.д.), что позволяет успешно использовать данные синтетические методы с целью получения лекарственных кандидатов.

Говоря о многокомпонентных реакциях с участием карбонильных соединений, необходимо отметить чрезвычайно высокий синтетический потенциал таких процессов, при которых одномоментно однореакторным образом удастся осуществить целый каскад последовательных или параллельных химических превращений, что в результате селективно приводит к получению целевых продуктов, малодоступных традиционными методами. Однако, до настоящего времени относительно небольшим массивом публикаций представлены примеры трансформаций карбонильных соединений в ди- и мультикомпонентных реакциях в отсутствие растворителя. Здесь прежде всего можно отметить работы проф. М. Ш. Сингха (Индия). Интерес также представляют мультикомпонентные реакции в ионных жидкостях, описанные, например, проф. Ж. С. Ядава (Индия) и проф. З.Л. Лиу (Китай). Лишь немногочисленными примерами представлены механохимические процессы с участием карбонильных соединений, в том числе для получения биоактивных соединений/лекарственных кандидатов. Здесь следует выделить исследования проф. Б.Ч. Рану (Индия), проф. К. Бома, проф. С. Гратца, проф. Л. Борхарда (Германия), а также проф. Ф. Ламати (Италия). Таким образом, исследованные в данной работе превращения моно- и дикарбонильных соединений в реакциях с *C*-, *N*-, *O*-центрированными нуклеофильными реагентами являются актуальными как для фундаментальной науки (разработка новых синтетических методик), так и для прикладных целей (получение лекарственных кандидатов, флуорофоров, хемосенсоров и т.д.).

Объекты и предмет исследования. Объектами исследования работы являются моно-, 1,2- и 1,3-дикарбонильные соединения. Предметом исследования является изучение трансформаций данных соединений в условиях механоактивации и/или в ионных жидкостях.

Целью работы является изучение применимости синтетических трансформаций моно-, 1,2- и 1,3-дикарбонильных соединений в реакциях с *C*-, *N*-, *O*-центрированными нуклеофилами в отсутствие растворителя в условиях механоактивации и/или в ионных жидкостях как инструмента для создания некоторых перспективных молекул: потенциальных лекарственных кандидатов и флуорофоров.

Реализация поставленной цели достигается путем решения следующих **задач**:

- Анализ литературы по примерам взаимодействия моно- и дикарбонильных соединений с *C*-, *N*-, *O*-центрированными нуклеофилами.
- Подбор оптимальных условий реакций, исходя из доступности синтонов, катализаторов и *E*-фактора реакции.
- Изучение влияния природы реагента и синтона, а также условий реакции на направление трансформации.
- Установление структуры ключевых соединений, в том числе с использованием рентгеноструктурного анализа.
- Установление закономерностей «структура-свойство» как в отношении исходных синтонов, так и в отношении конечных продуктов.
- Исследование фотофизических свойств полученных продуктов.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Найдены эффективные методы синтеза 4-замещенных кумаринов путем конденсации производных 1,3-дикетонов с фенолами в качестве 1,3-*C*, *O*-динуклеофилов в условиях механоактивации или в среде ионных жидкостей.

Впервые осуществлена *C3*-функционализация 4-гидроксикумаринов в реакциях со стиrolами в отсутствие растворителя или в среде ионных жидкостей.

Впервые синтезированы новые производные хиноксалинов путем реакции 1,2-дикетонов и 1,2-диаминов в механохимических условиях или в среде ионных жидкостей.

Синтезированы новые синие флуорофоры на основе тетразамещенных производных пирролов путем мультикомпонентной реакции в механохимических условиях.

Впервые синтезированы новые производные 1-амидоалкил-2-нафтолов.

Обнаружена необычно высокая реакционная способность производных акриловой кислоты с аминами в условиях катализа ионными жидкостями, экстрактом чая, а также в условиях механоактивации, в результате чего селективно происходит образование производных β -аминопропионовой кислоты.

Практическая ценность работы заключается в разработках, основанных на превращениях моно- и дикарбонильных соединений в отсутствие растворителя, эффективных методов синтеза кумаринов, пирролов, феназинов и хиноксалинов, как перспективных флуорофоров и потенциальных лекарственных кандидатов. В ряде случаев удалось успешно осуществлять дальнейшую функционализацию полученных продуктов.

Показана возможность эффективного получения мультизамещенных пирролов, 1-амидоалкил-2-нафтолов, кумаринов, производных β -аминопропионовой кислоты с использованием «зеленых» методов.

Продemonстрированы перспективные фотофизические свойства полученных продуктов: мультизамещенных пирролов, а также арилзамещенных феназинов.

Продemonстрирована применимость некоторых мультизамещенных пирролов для визуального обнаружения нитроароматических (взрывчатых) веществ в растворах.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и систематизации литературных данных, касающихся цели и задач исследования; формировании на их основе аналитического обзора литературы; планирования, осуществления и описания экспериментальных синтезов; обработке и обсуждения их результатов; подготовке публикаций на их основе, а также представления этих результатов на конференциях.

Методология и методы диссертационного исследования заключаются в изучении взаимодействия функционализированных моно-/дикарбонильных соединений с

нуклеофилами, подборе условий взаимодействия и природы катализаторов. Все полученные соединения были выделены и охарактеризованы с применением необходимого набора инструментальных методов, включая рентгеноструктурный анализ. Исходные реагенты/синтоны являются коммерчески доступными или были получены по ранее описанным методикам, которые были воспроизведены полностью или оптимизированы.

Степень достоверности полученных результатов обеспечена применением необходимого набора инструментальных методов доказательства структуры органических соединений (^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, УФ-спектроскопии, элементного анализа, абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии). Исследования проведены при использовании оборудования Центра коллективного пользования «САОС» Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, а также на кафедре органической и бимолекулярной химии Химико-технологического института Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Результаты исследований трансформаций моно- и дикарбонильных соединений в реакциях с *C*-, *N*-, *O*-центрированными нуклеофилами, предполагаемые механизмы реакций и изучение границ их применимости.
2. Закономерности взаимодействия карбонильных соединений с вышеозначенными нуклеофилами в условиях механоактивации или в среде ионных жидкостей.
3. Результаты изучения фотофизических свойств полученных соединений, в том числе в качестве сенсоров/проб на присутствие (нитро)аналитов.

Апробация работы. Основные результаты данного диссертационного исследования представлены и обсуждены на конференциях различного уровня, таких как: Chemical Science Symposium on Functional Organic Materials (London, UK, 2019); XX-й Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 2016), XXI-й Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 2019); 4-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2019» (г. Екатеринбург, 2019); I-VI Всероссийские конференции с международным участием «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2017-2022) (г. Екатеринбург, 2017-2020, 2022; г. Екатеринбург- г. Пермь, 2021 г.).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 10 научных работах, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в издания, индексируемые в международных базах цитирования Scopus и WoS.

Подана заявка на патент РФ «Диметил 4-фенил-5-(2-фенил-1*H*-индолил-3-ил)-1-(1*H*-пирролил)-2,3-дикарбоксилат – оптический химический сенсор для обнаружения нитроароматических взрывчатых веществ (№ 2023107957 от 31.03.2023).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на английском языке на 129 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных диссертантом результатов, экспериментальной части, заключения и списка использованной литературы, который содержит 146 ссылок на российские и зарубежные источники.

Благодарности. Автор выражает сердечную благодарность и глубочайшую признательность за научное руководство и поддержку научному руководителю диссертационной работы д.х.н., профессору РАН Г. В. Зырянову, PhD С. Сантре за

ценнейшие рекомендации и помощь при проведении исследования; д.х.н., доценту Э. В. Носовой, д.х.н. Д.С. Копчуку, к.х.н. И. С. Ковалеву, к.х.н. И. А. Халымбадже, к.х.н. А. П. Криночкину за неоценимую помощь в проведении исследования; к.х.н. А. Ф. Хасанову за измерение фотофизических характеристик; к.х.н. О. С. Ельцову и всему коллективу лаборатории структурных исследований и физико-химических методов анализа ХТИ УрФУ за проведение спектроскопии ЯМР; к.х.н. П. А. Слепухину за выполнение РСА; проф. А. Маджи (Университет Висва-Бхарати) за помощь в синтезе ионных жидкостей и субстратов; К. Giri (Университет штата Пенджаб, Индия) за проведение квантово-химических расчетов; заведующему кафедрой органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ, д.х.н., профессору, чл.-корр. РАН В. Л. Русинову; д.х.н. профессору, академику РАН В. Н. Чарушину; д.х.н., профессору, академику РАН О. Н. Чупахину, а также коллективам кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ и ИОС УрО РАН за помощь и поддержку при проведении диссертационного исследования.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант № НШ- 1223.2022.1.3) и Российского научного фонда (грант № 20-73-10205).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и Высшего образования РФ (мегагрант в рамках 220 Постановления Правительства РФ), соглашение № 075-15-2022-1118 от 29.06.2022.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и проанализирована степень разработанности темы исследования: механохимического синтеза и синтеза в ионных жидкостях с участием карбонильных соединений, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Сформулированы основные положения, вносимые на защиту, приведены сведения об апробации результатов работы, личном вкладе автора, публикациях, структуре и объеме работы.

В первой главе представлен обзор современного состояния исследований в области синтеза кумаринов, феназинов и пирролов, в том числе в ионных жидкостях и в условиях механоактивации. Приведены основные методы и подходы, проанализированы перспективы дальнейшего развития данных методов, представлены примеры синтезированных соединений. На основе проведенного литературного обзора определены задачи исследования, решение которых необходимо для достижения поставленной цели работы.

Во второй главе представлены собственные результаты автора. Полученные данные разделены на несколько подглав, в зависимости от природы синтезированных соединений.

1. Синтез производных кумаринов

Кумарин и его производные присутствуют в большом количестве био- и фотоактивных соединений, и синтез новых представителей данного ряда является актуальным. В рамках работы нами была исследована применимость реакций 1,3-дикарбонильных соединений с фенолами в механохимических условиях в отсутствие растворителя для синтеза кумаринов. В результате разработан эффективный, масштабируемый, экологически чистый протокол синтеза производных кумарина путем конденсации Пехмана фенолов в качестве 1,3-С,О-динуклеофилов с этилацетоацетатом в механохимических условиях (Схема 1).

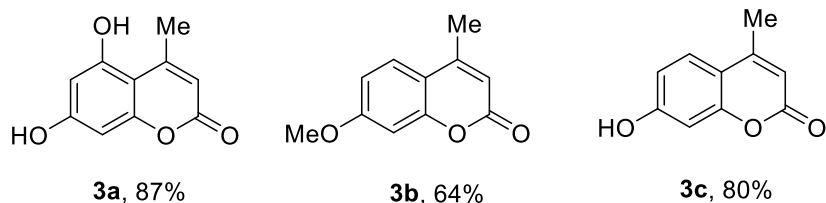
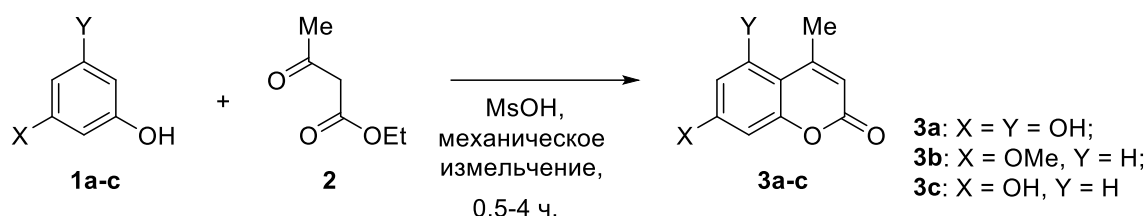
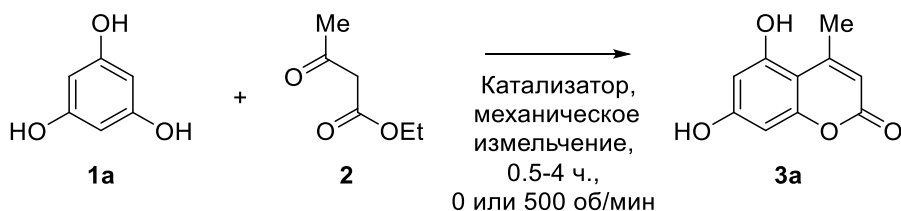


Схема 1. Механосинтез производных кумарина **3**

Таблица 1. Оптимизация условий реакции конденсации 1,3,5-тригидроксибензола с этилацетоацетатом в механохимических условиях



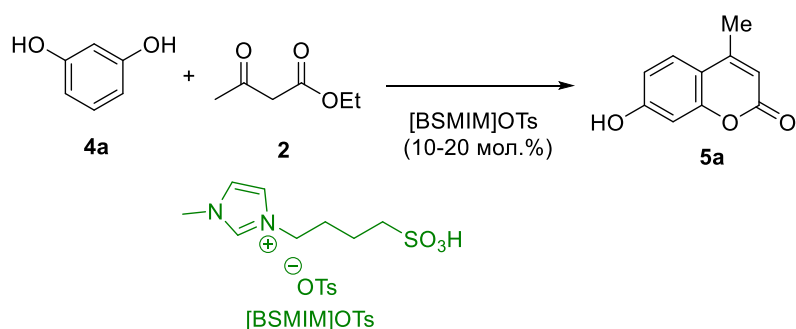
#	Катализатор	Загрузка катализатора, мол. %	Загрузка реагентов, ммоль	Обороты в минуту	Время, ч.	Выход, %
1	нет	-	5	500	1	0
2	TFA	10	5	500	2	63
3	TsOH	5	5	500	2	62
4	TsOH	10	5	500	2	71
5	MsOH	5	5	500	2	73
6	MsOH	10	5	500	2	87
7	MsOH	10	5	500	0.5	74
8	MsOH	10	5	500	4	80
9	MsOH	15	5	500	2	83
10	MsOH	10	25	500	2	91
11	MsOH	10	5	0	2	40

Реакция 1,3,5-тригидроксибензола **1a** с этилацетоацетатом **2** была выбрана для оптимизации условий, включая механохимические параметры реакции (Таблица 1). Так, в отсутствие катализатора продукт не образуется. Максимальный выход продукта (91%) был зафиксирован в присутствии метансульфонокислоты (MsOH, 10 мол. %) при двухчасовом механохимическом измельчении при 500 об/мин (строка 10). В отсутствие механоактивации выход продукта значительно падает (строка 11).

Далее в рамках исследования применимости катализа ионными жидкостями описанная выше конденсация была осуществлена в условиях отсутствия растворителя. Для оптимизации условий использовали реакцию резорцина **4a** и этилацетоацетата **2** в

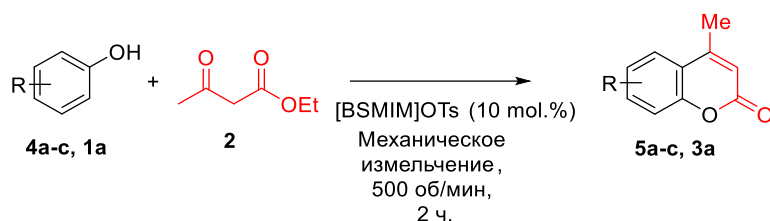
присутствии ионных жидкостей в виде кислоты Брэнстеда, а именно 1-бутансульфокислоты-3-метилимидазолия тозилата, [BSMIM]OTs, (5-20 мол.%). Для контроля реакцию проводили в органических растворителях (1,2-дихлорэтан (1,2-ДХЭ), этанол, тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (MeCN)), а также в водной среде. Оптимальный выход (88%) наблюдается при проведении реакции в присутствии 10 мол.% [BSMIM]OTs в отсутствие растворителя в течение 2 ч (Таблица 2, строка 6). Следует отметить высокую региоселективность реакции, так как никакой другой региоизомер кумарина выделен не был, а также легкость выделения и очистки продукта без использования колоночной хроматографии.

Таблица 2. Оптимизация условий реакции конденсации резорцина **4a** с этилацетоацетатом **2** в ионной жидкости [BSMIM]OTs



#	Загрузка катализатора, мол.%	Растворитель	Время, ч	Выход, %
1	10	1,2-ДХЭ	2	38
2	10	H ₂ O	2	46
3	10	EtOH	2	52
4	10	ТГФ	2	24
5	10	MeCN	2	следы
6	10	-	2	88
7	10	-	3	86
8	10	-	1	44
9	20	-	2	89
10	5	-	2	47

Далее оптимизированный протокол был расширен на другие фенолы, что позволило получить кумарины с выходом до 88% (Схема 2). Кроме того, *E*-факторы для предложенных процедур составляли 0.97-1.10. В отличие от ранее описанного метода без растворителя [ACS Omega 2019, 4, 8522-8527], где выход и время реакции составляли 76% и 3 ч соответственно, наш метод дает лучший выход при более коротком времени реакции с более низким *E*-фактором.



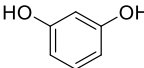
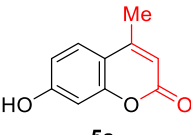
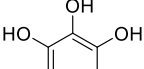
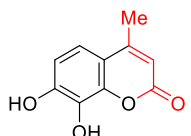
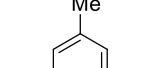
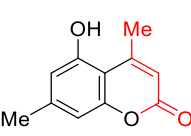
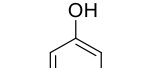
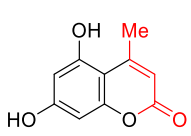
#	Фенол	Продукт	Выход, %	Е-фактор
1	 4a	 5a	88	0.97
2	 4b	 5b	84	0.99
3	 4c	 5c	80	1.10
4	 1a	 3a	82	1.04

Схема 2. Синтез производных кумарина **5a-c**, **3a** в присутствии ионной жидкости [BSMIM]OTs

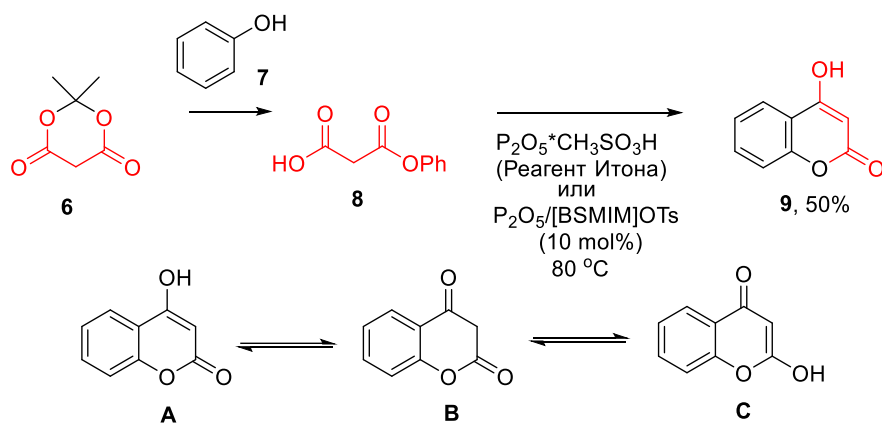


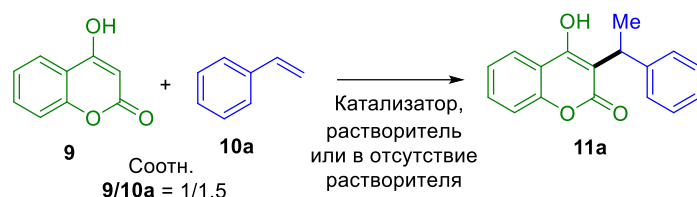
Схема 3. Синтез 4-гидроксикумарина **9** и его три таутомерные формы

Дополнительно, в рамках работы был синтезирован 4-гидроксикумарин **9** с выходом 50% по описанному ранее методу путем действия реагента Итона на монофениловый эфир малоновой кислоты **8**, либо при нагревании последнего при действии P_2O_5 в присутствии [BSMIM]OTs (Схема 3).

Согласно литературным данным, 4-гидроксикумарин **9** представляет собой циклическое 1,3-дикарбонильное соединение, которое может существовать в трех формах

(кето-енольной **A**, diketонной **B** и енол-кетонной **C**) или в их смеси (Схема 3). Присоединение алкенов и алкинов к 1,3-дикарбонильным соединениям является перспективным направлением исследований. Однако, как правило, процесс протекает в условиях катализа комплексами редких или переходных металлов. В рамках работы нами был разработан безметалльный метод присоединения *C*-нуклеофила к двойной *C*=*C* связи, катализируемого кислотой, которое можно рассматривать как *C*-бензилирование по положению 3 кумаринового остова. Наиболее оптимальным оказалось использование *para*-толуолсульфокислоты (TsOH) в качестве катализатора. Модельная реакция была исследована на примере взаимодействия 4-гидроксикумарина **9** и стирола **10a** (Таблица 3).

Таблица 3. Оптимизация условий реакции



№	Катализаторы (мол.%)	Растворитель (V = 2 мл)	Температура, °C	Выход, %
1	TsOH (20)	H ₂ O	80 °C	61
2	TsOH (20)	EtOH	80 °C	49
3	TsOH (20)	ДХЭ	80 °C	28
4	TsOH (20)	1,4-Диоксан	80 °C	33
5	TsOH (20)	Толуол	80 °C	16
6	TsOH (20)	MeCN	80 °C	21
7	TsOH (20)	-	80 °C	78
8	TFA (20)	-	80 °C	следы
9	HCl (20)	-	80 °C	-
10	HCO ₂ H (20)	-	80 °C	следы
11	AcOH (20)	-	80 °C	следы
12	PhCO ₂ H (20)	-	80 °C	следы
13	TsOH (20)	-	120 °C	75
14	TsOH (20)	-	50 °C	37
15	TsOH (10)	-	80 °C	45

Сначала реакцию проводили в присутствии 20 мол. % TsOH при перемешивании реагентов в воде при температуре 80 °C в течение 4 ч (Таблица 3, строка 1), что привело к получению целевого продукта с хорошим выходом (61%). Важно отметить, что в различных органических растворителях выходы были еще ниже (строки 2-6). Проведение же реакции в отсутствие растворителя обеспечило максимальный выход (78%) соединения **11a** (строка 7), что является оптимальным условием реакции. Более того, *E*-фактор этой модельной реакции равен 0.70. Применение других доступных кислот Бренстеда было неэффективным (строки 8-12).

Используя выбранные условия, нами далее была осуществлена C3-функционализация 4-гидроксикумарина **9** стиrolами **10a-j** с образованием соответствующих продуктов **11a-j** с выходами до 78% (Схема 4). Кроме того, мы успешно синтезировали препарат фенпрокумон **11h** с выходом 68% (*E*-фактор 0.96) путем обработки β-метилстиrolа 4-гидроксикумарином.

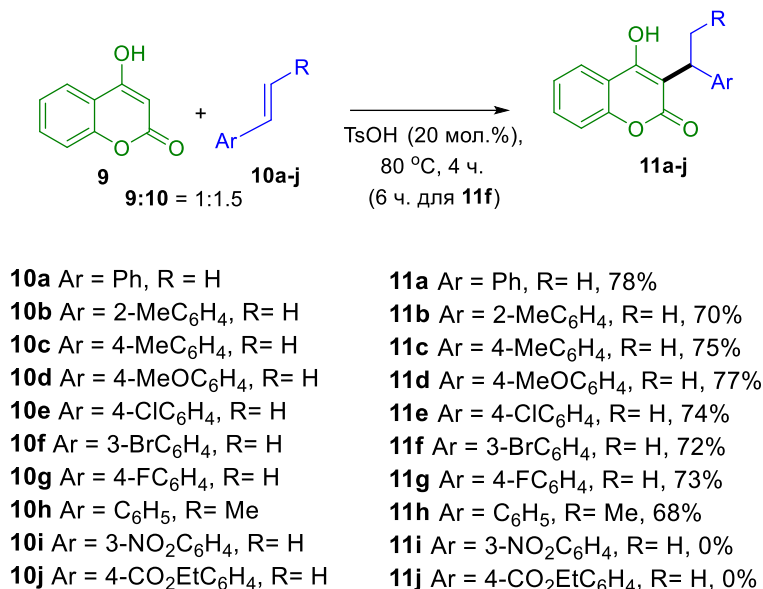


Схема 4. C3-функционализация 4-гидроксикумарина **9**

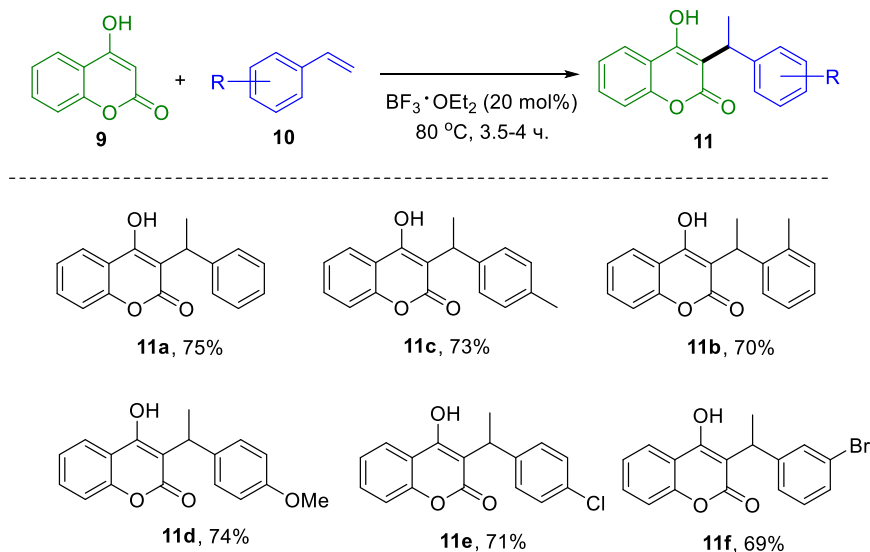


Схема 5. BF₃-катализируемое C3-алкилирование 4-гидроксикумарина **9**

Дополнительно, в рамках работы был предложен еще один каталитический метод прямого C3-алкилирования 4-гидроксикумаринов с использованием стиrolа и его производных. Реакция протекает в присутствии эфирата трехфтористого бора в качестве катализатора (BF₃·OEt₂) в отсутствие растворителя при температуре 80 °C и дает целевые продукты **11** с выходами до 75% (Схема 5). Следует отметить, что полученные соединения являются аналогами анти тромботиков варфаринового ряда. В отличие от ранее описанного

метода синтеза таких соединений [Synlett 2010, 1549–1553], предложенные нами подходы предпочтительнее с точки зрения выхода, температуры и времени реакции.

Таким образом, в рамках работы был предложен простой и эффективный метод синтеза аналогов антитромботиков ряда варфарина ((*R,S*)-4-гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2*H*-хромен-2-она). Синтез таких соединений является достаточно актуальным, так как применение самого варфарина ограничено из-за его слишком активного ингибирования системы свертывания крови, что создает риск желудочных и других кровотечений. В частности, соединения с более мощным действием, чем варфарин, используются для борьбы с грызунами, тогда как для нужд медицинской химии представляют интерес антитромботики с более мягким пролонгированным действием.

2. Синтез хиноксалинов и их аннелированных (аза)производных путем взаимодействия 1,2-дикарбонильных соединений с *N*-нуклеофилами, 1,2-диаминами

1,2-Дикарбонильные соединения являются удобными синтонами для синтеза 1,4-диазинов и их аннелированных производных. В рамках работы была исследована применимость вышеупомянутых соединений в присутствии ионных жидкостей или механохимических условиях для синтеза феназиновых **15a-c** и хиноксалиновых **18a-f** производных.

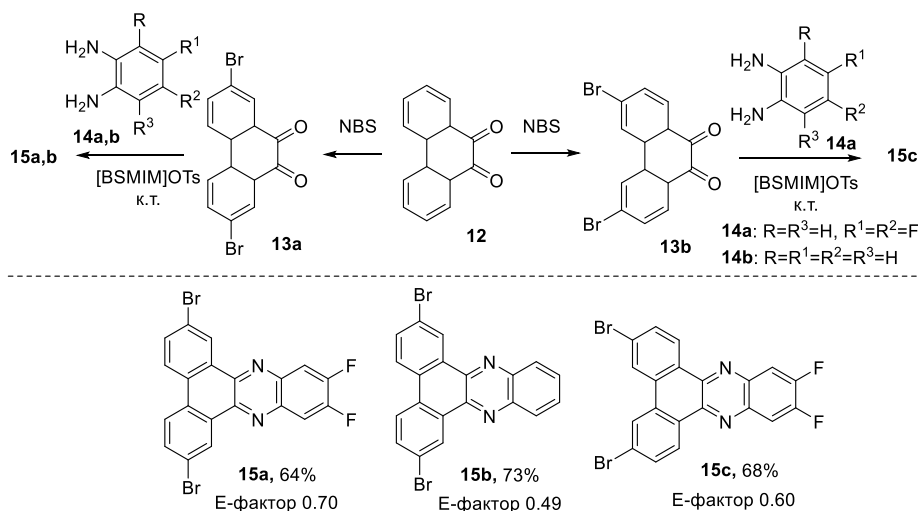


Схема 6. Синтез бромпроизводных 9,10-фенантрехинона **13a,b** и производных феназина **15a-c**

Первоначально для синтеза производных феназина в качестве стартовых синтонов были получены по ранее описанным методикам бромпроизводные 9,10-фенантрехинона **13a,b** (Схема 6). Для реализации синтетической методики получения производных феназинового и хиноксалинового ряда наиболее удобным оказалось применение ионной жидкости в виде кислоты Бренстеда [BSMIM]OTs в качестве катализатора. Реакцию проводили в отсутствие растворителя и при комнатной температуре, в результате чего получены феназины **15a-c** и хиноксалины **18a-g** с выходами до 84% и *E*-факторами от 0.31 до 0.73 (Схемы 6, 7). При этом [BSMIM]OTs может быть регенерирована и повторно использована до 5 раз без снижения выходов целевых продуктов. Следует также отметить,

что соединение **18g** далее может быть подвергнуто гидролизу с образованием анилина **18h**, структура которого была подтверждена данными PCA (Схема 7).

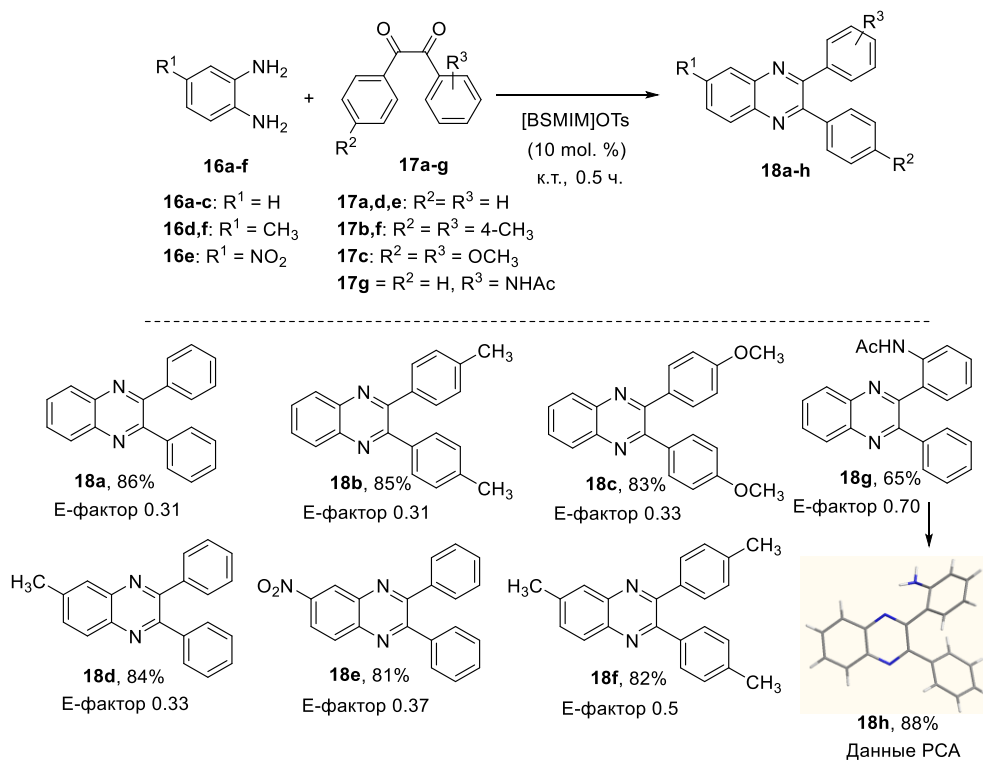


Схема 7. Синтез производных хиноксалина **18a-h**

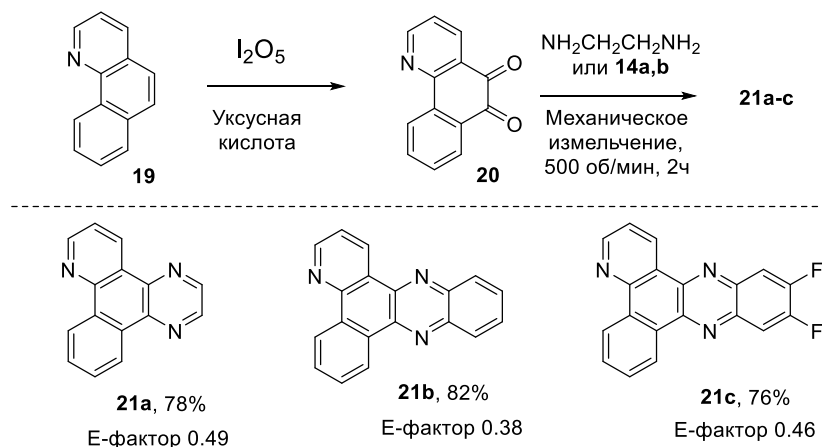


Схема 8. Синтез бензо[*h*]пиридо[3,2-*f*]хиноксалина **21a** и бензо[*c*]пиридо[3,2-*a*]феназинов **21b,c**

В развитие исследований, путем реакции хинона бензо[*h*]хинолина, полученного по известной процедуре, с 1,2-диаминами (этилендиамин, **14a,b**), но уже в условиях механосинтеза были синтезированы бензо[*h*]пиридо[3,2-*f*]хиноксалин **21a** и бензо[*c*]пиридо[3,2-*a*]феназины **21b,c** с выходами до 82% и низкими *E*-факторами (0.38-0.49) (Схема 8).

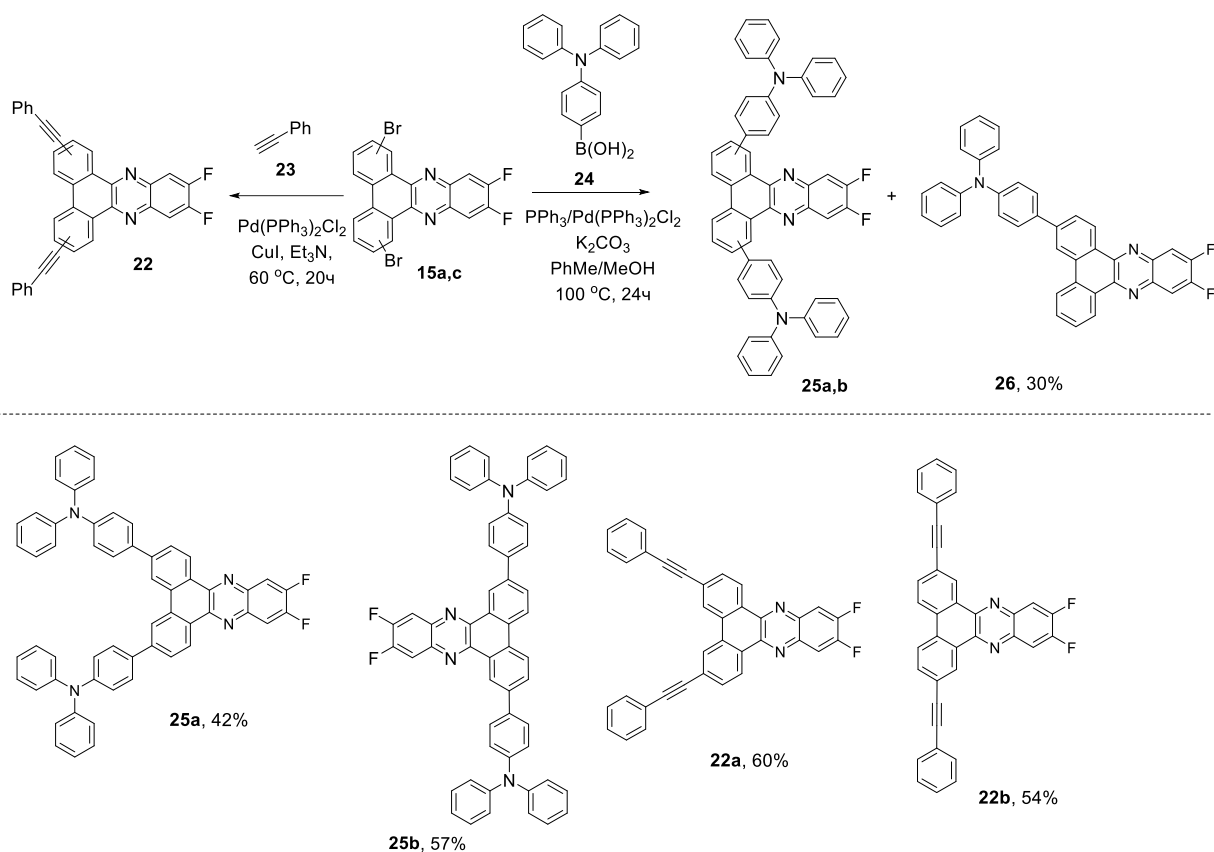


Схема 9. Пост-модификация феназинов **15** с использованием кросс-сочетания по методу Сузуки и Соногаширы

Далее в рамках работы в целях расширения системы сопряжения была осуществлена дальнейшая функционализация бромзамещенных производных феназинов **15a,c** с использованием процедуры кросс-сочетания по Сузуки действием 4-(дифениламино)фенилбороновой кислоты **24** с образованием продуктов моно- и дизамещения атома бора в ароматическом цикле **25-26**, а также процедуры Соногаширы с образованием 3,6-бис(фенилэтинил)-11,12-дифтордibenzo[*a,c*]феназина **22** (Схема 9). Полученные с выходами до 60% соединения **22**, **25-26** представляют собой перспективные пуш-пульные Y- и T-образные флуорофоры.

3. Механохимический синтез мультизамещенных пирролов

В продолжение работы по использованию механохимической активации для химической трансформации карбонильных соединений была исследована возможность использования еще одного 1,2-дикарбонильного соединения, фенилглиоксаля, для мультикомпонентной реакции с одновременным участием *N*-нуклеофилов (ароматических аминов) и *C*-нуклеофилов (индолов и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты) в условиях катализа кислотой Льюиса (хлорида железа (III)) (Схема 10). В результате были синтезированы мультизамещенные пирролы **31** с выходами до 92% и *E*-факторами, равными 0.24–0.49. Следует отметить, что это первое превращение представляет первый случай, когда мультизамещенные пирролы были синтезированы путем механосинтеза, при

этом настоящий подход обеспечивает хорошие выходы продуктов при коротком времени реакции.

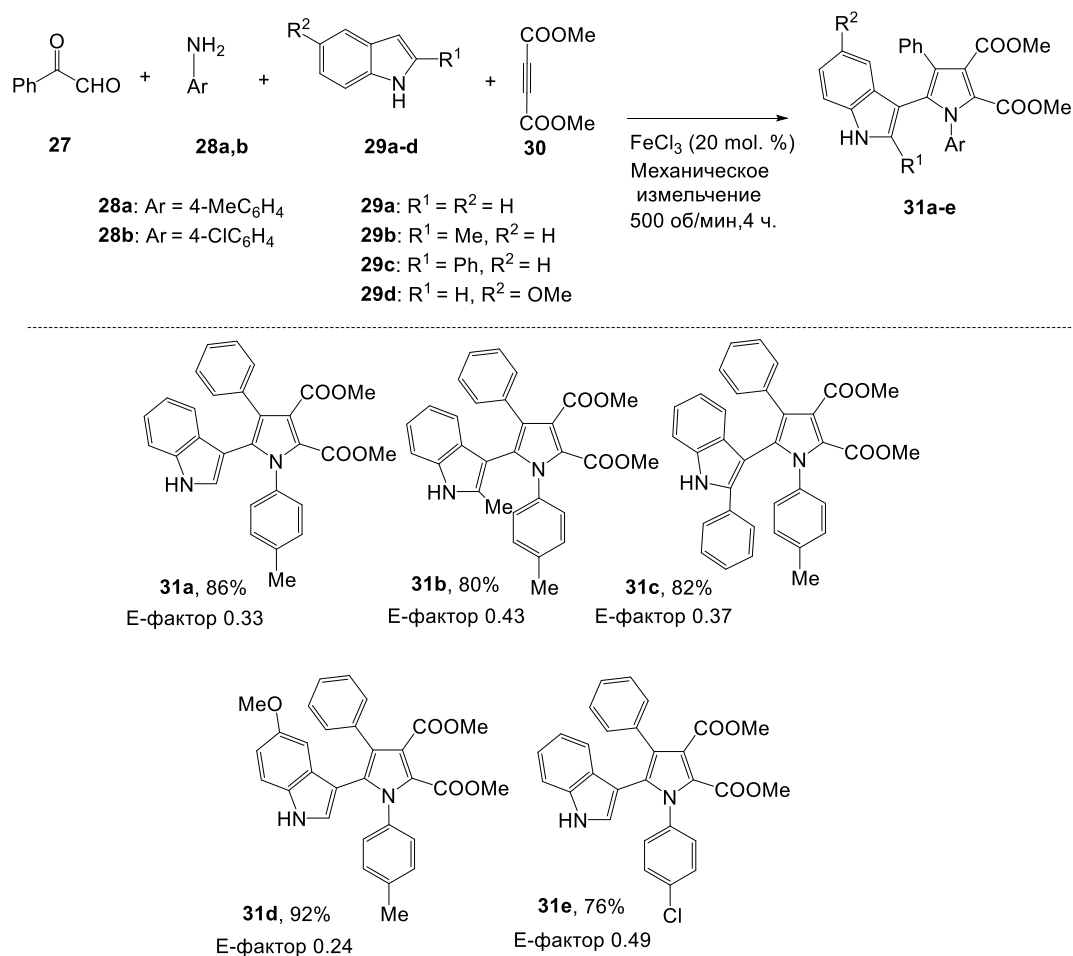


Схема 10. Механохимический синтез мультизамещенных пирролов **31a-e**

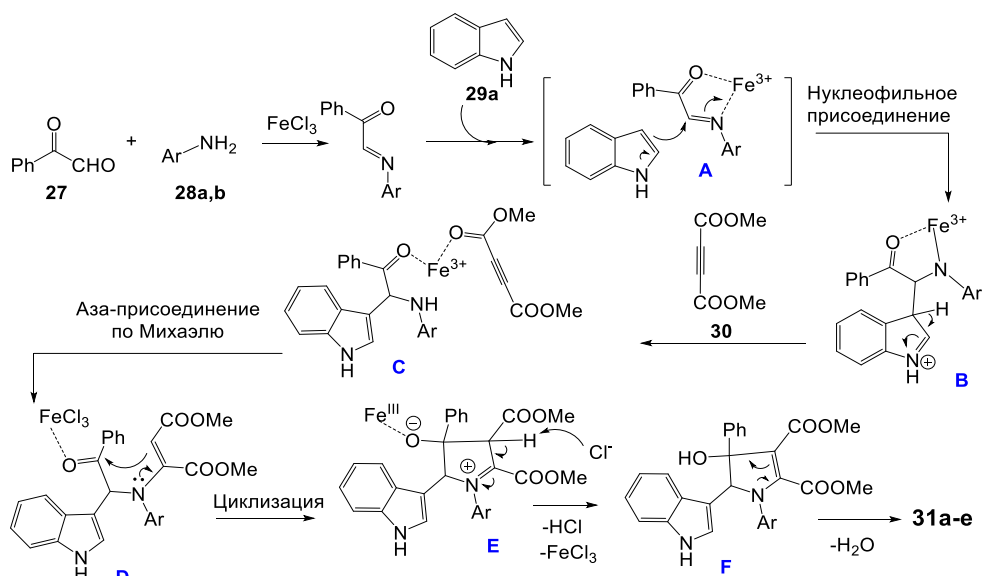
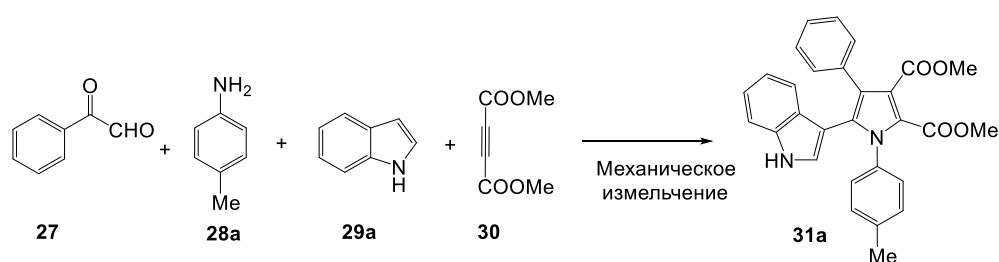


Схема 11. Механизм реакции образования пирролов **31a-e**

Был предложен вероятный механизм этой многокомпонентной каскадной реакции (Схема 11). Первоначально фенилглиоксаль **27** и анилин **28a,b** образуют С-ацилиминовый интермедиат **A**, который подвергается нуклеофильному присоединению индольным С-нуклеофилом **29a** (в присутствии соли Fe(III)) [J. Am. Chem. Soc., 2022, 144, 2637] с образованием промежуточного соединения **B**. Катализируемое Fe(III) *aza*-присоединение по Михаэлю амина **C** к активированному алкину **30** дает аддукт **D**, который далее подвергается каскадной циклизации с образованием циклической соли иминия **E**. Депротонирование интермедиата **E** с последующей ароматизацией дает конечные продукты **31a-e**.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции образования мультизамещенного пиррола **31a**^a



№	Катализатор	Загрузка катализатора, мол. %	Время, ч	Выход, %
1	-	-	5	0
2	FeCl₃	20	4	86
3	FeBr ₃	20	4	32
4	Fe(OTf) ₃	20	4	18
5	AlCl ₃	20	4	следы
6	BF ₃ ·OEt ₂	20	4	следы
7	FeCl₃	20	4	87^b
8	FeCl ₃	20	6	85
9	FeCl ₃	30	4	86
10	FeCl ₃	10	4	54

^aУсловия реакции: смесь **27** (1 ммоль), **28a** (1 ммоль), **29a** (1 ммоль), катализатор, шаровое измельчение (500 об/мин) 0.5 ч. без растворителя, затем добавляли **30** (1 ммоль), шаровое измельчение (500 об/мин) 3.5 ч.

^bдобавлено 0.2 мл MeCN на 1 ммоль загрузки.

С целью оптимизации условий реакции вышеописанное взаимодействие было исследовано для модельных субстратов, а именно фенилглиоксаль **27**, *n*-толуидина **28a**, индола **29a** и диметилацетилендикарбоксилата **30** (Таблица 4). Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции в присутствии 20 мол. % FeCl₃ в качестве катализатора при механоактивации в течение 4 ч (500 об/мин). Реакция протекает с высокой степенью региоселективности в отсутствие растворителя с выходом целевого продукта 86% (строка 2). Было показано, что в отсутствие катализа в условиях механоактивации целевой диметил 5-(1*H*-индол-3-ил)-1-(*n*-толил)-4-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилат **31a** не образуется (строка 1). Увеличение времени реакции, а также применение в качестве катализатора других солей железа и распространенных кислот Льюиса оказалось менее эффективным. Также следует отметить, что добавление небольшого количества MeCN (0.2 мл на 1 ммоль загрузки) повышало выход до 87% (строка 7).

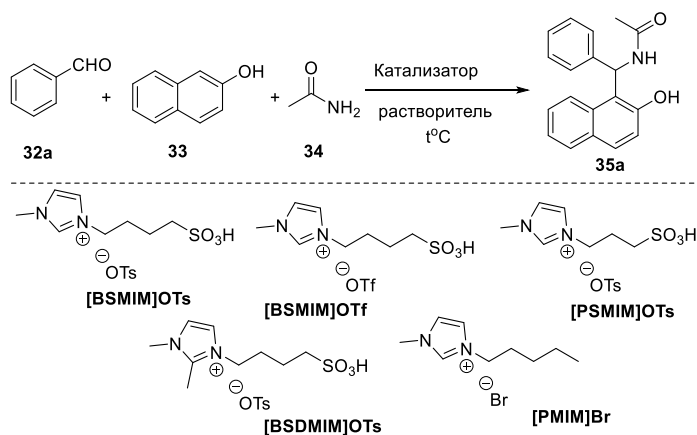
Следует отметить, что полученные соединения представляют интерес в качестве структурных аналогов природных люминофоров люциферинового ряда, например ваггулина.

Таким образом, был разработан эффективный и дешевый метод синтеза индолил-замещенных пирролов, как возможных структурных аналогов природных люминофоров люциферинового ряда, например, варгулина. Синтез такого рода биолуминесцентных красителей, особенно в отсутствие комплексов цитотоксичных металлов (Pd, Pt, Cu и др.) является весьма актуальной задачей, поскольку эти соединения могут быть эффективно использованы для биовизуализации *in/ex-vivo*.

4. Реакции монокарбонильных соединений с N-нуклеофилами

В продолжение исследований превращений карбонильных соединений под действием нуклеофилов в рамках работы путем трехкомпонентной реакции между таким типичным представителем монокарбонильных соединений, как бензальдегид, а также β -нафтолом и ацетамидом в среде ионных жидкостей был осуществлен синтез 1-амидоалкил-2-нафтолов. Данные соединения являются ценными прекурсорами для получения перспективных лекарственных кандидатов, например, 1,3-оксазинов, среди которых найдены препараты с активностью против болезни Альцгеймера, а также 1-аминоалкил-2-нафтолов, обладающих кардиоваскулярной активностью.

Таблица 5. Оптимизация условий реакции



№	Катализатор (10 мол.%)	Растворитель	t, °C	Выход, %
1	[BSMIM]OTs	-	80	85
2	[BSMIM]OTf	-	80	82
3	[PSMIM]OTs	-	80	79
4	[BSDMIM]OTs	-	80	77
5	[PMIM]Br	-	80	следы
6	[BSMIM]OTs	H ₂ O	80	51
7	[BSMIM]OTs	ДХЭ	80	38
8	[BSMIM]OTs	-	100	85

Традиционный трехкомпонентный синтез 1-амидоалкил-2-нафтолов, катализируемый кислотами Бренстеда или Льюиса, обладает существенными недостатками, например, использование большой загрузки катализаторов, зачастую плохо согласующихся с протоколами «зеленой химии», низкие выходы продуктов, длительное время реакции, а также использование растворителей. Поэтому ионные жидкости с функцией кислот Бренстеда являются удобной средой для проведения такого рода реакции, так как они сочетают в себе одновременно свойство катализатора и растворителя.

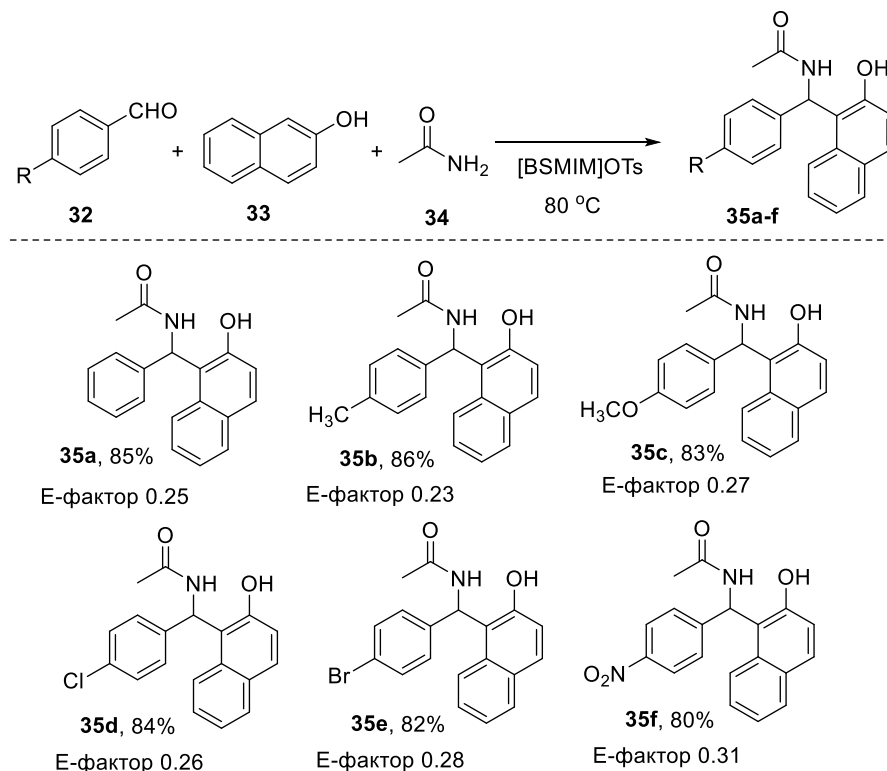


Схема 12. Трехкомпонентный синтез 1-амидоалкил-2-нафтолов **35a-f**

В рамках работы был разработан одnoreакторный многокомпонентный синтез производных 1-амидоалкил-2-нафтолов **35** путем реакции ароматических альдегидов, β -нафтола и амидов в присутствии ионных жидкостей. Для оптимизации условий была исследована модельная реакция бензальдегида, β -нафтола и ацетамида в присутствии ионных жидкостей (Таблица 5).

Таблица 6. Исследования повторного использования катализатора для модельной реакции

Опыт	Время, ч.	Выход, %	Опыт	Время, ч.	Выход, %
1	1	85	4	1.5	74
2	1	81	5	2	70
3	1	76	-	-	-

Очевидно, что проведение реакции в ионной жидкости [BSMIM]OTs в отсутствие растворителя при 85 °С является наиболее оптимальным и дает высокие выходы целевого продукта (строка 1), поэтому далее в рамках работы с использованием выбранных условий

был синтезирован расширенный ряд производных 1-амидоалкил-2-нафтолов **35a-f** с выходами до 86% (Схема 12) и низкими *E*-факторами (0.23-0.31).

С целью исследований возможности повторного использования катализатора была исследована модельная реакция бензальдегида **32** (1 экв.), β -нафтола **33** (1 экв.) и ацетамида **34** (1 экв.) в присутствии [BSMIM]OTs (10 мол.%). Катализатор извлекался фильтрованием с последующей сушкой вакуумированием от следов воды. После пятикратного использования все еще наблюдалась достаточно высокая эффективность катализатора (70% выход продукта) (Таблица 6).

Таким образом, был осуществлен одnoreакторный синтез 1-амидоалкил-2-нафтолов посредством трехкомпонентной реакции конденсации с участием альдегидов, β -нафтола и амидов в ионной жидкости.

Метод имеет такие заметные преимущества, как короткое время реакции, мягкие условия, простота выделения продуктов, их хорошие выходы, и, наконец, возможность повторного использования катализатора (до 5 раз).

Отдельный интерес представляло использование для получения 1-амидоалкил-2-нафтолов производных акриламида. Наиболее типичным методом получения акриламидов является взаимодействие акрилоилхлорида с аминами (как правило, в хлорсодержащих растворителях), что относится к так называемым «хлорным технологиям». С другой стороны, (активированные) эфиры карбоновых кислот, включая акрилаты, эффективно образуют соответствующие амиды в достаточно мягких условиях. В рамках работы были сделаны попытки разработать «зеленый» метод синтеза акриламида, исходя из коммерчески-доступного метилового эфира акриловой кислоты.

Для этой цели было исследовано взаимодействие метилакрилата с аминами в условиях механосинтеза (ступка и пестик), в условиях катализа ионной жидкостью [BSMIM]OTs, а также в условиях катализа «зеленым катализатором» - экстрактом чая. Однако, во всех условиях, использованных для модельной реакции между метилакрилатом **36a** и бензиламином **37a**, было найдено, что образуется не акриламид **39a**, а продукт нуклеофильного присоединения амина по кратной связи, метил 3-(бензиламино)пропаноат **38a** с выходом до 90% (Схема 13).

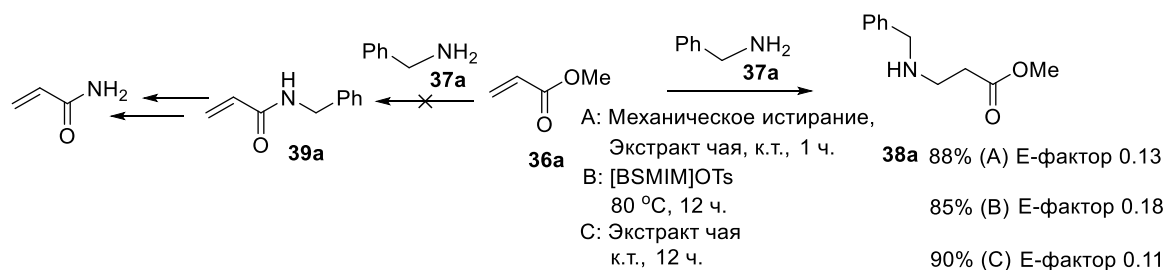
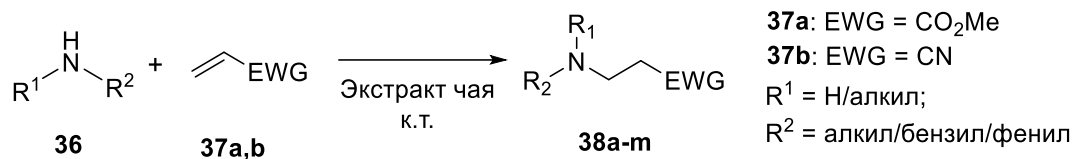
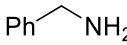
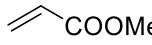
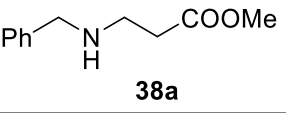
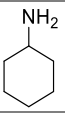
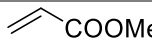
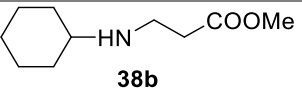
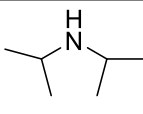
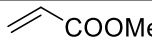
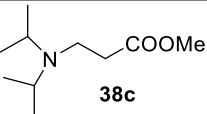
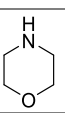
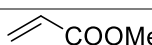
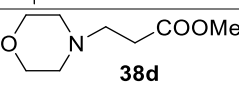

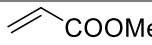
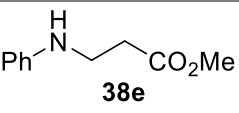
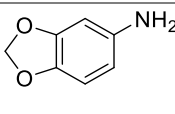
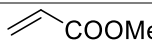
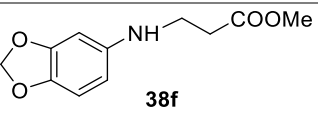
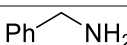
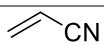
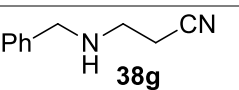
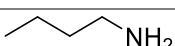
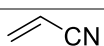
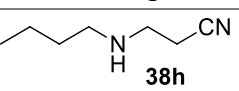
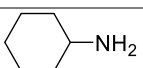
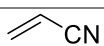
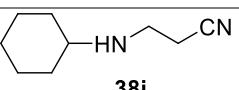

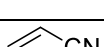
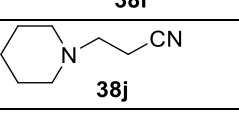

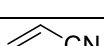
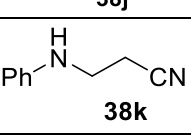
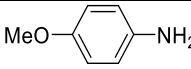
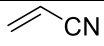
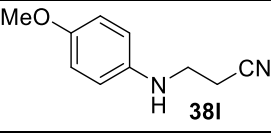
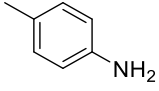
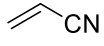
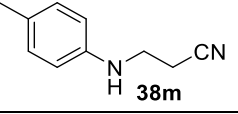


Схема 13. Взаимодействие бензиламина **37a** с метилакрилатом **36a**

Таблица 7. Расширение применимости реакции



№	N-нуклеофил	Акрилат	Продукт	Время	Выход, %
1			 38a	40 мин.	90
2			 38b	50 мин.	90
3			 38c	20 мин.	94
4			 38d	20 мин.	90
5			 38e	20 ч.	85
6			 38f	12 ч.	88
7			 38g	20 ч.	92
8			 38h	20 мин.	96
9			 38i	20 мин.	96
10			 38j	10 мин.	96
11			 38k	18 мин.	75
12			 38l	24 ч.	75
13			 38m	24 ч.	80

Настоящее превращение представляет собой типичный пример сопряженного присоединения N-нуклеофилов к акцепторам Михаэля (акрилатам), и аналогичный

результат был получен при взаимодействии других аминов с акрилатом **36a**, а также исследованным для расширения применимости реакции нитрилом акриловой кислоты **36b** – в результате образуются исключительно 1,2-дизамещенные этаны **38**, производные β -аминопропионовой кислоты, с выходами до 96% (Таблица 6). В этих трех условиях (механосинтез, реакция в ионной жидкости или чайном экстракте) *E*-факторы образования **38a** также оказались очень низкими и составляли 0.11-0.18 (Схема 13).

Было установлено, что и алифатические, и ароматические амины дают продукты с близкими выходами. Причем, в случае использования первичных аминов β -аминопроизводные были получены в отсутствие продуктов диприсоединения, что доказано методами ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Таким образом, на примере взаимодействия производных акриловых кислот с аминами была продемонстрирована высокая эффективность «зеленого» органокатализа, катализа ионными жидкостями, а также механоактивации для синтеза производных β -аминопропионовой кислоты, а на примере трехкомпонентной реакции с участием амида уксусной кислоты, нафтола и бензальдегида в среде ионных жидкостей продемонстрирована возможность эффективного синтеза 1-амидоалкил-2-нафтолов.

6. Исследование фотофизических и координационных свойств некоторых из полученных соединений

Полученные в рамках работы соединения представляют собой полиядерные азаароматические структуры с развитой системой сопряжения, в результате чего ожидаемо проявление у некоторых из полученных продуктов перспективных фотофизических свойств.

Таблица 8. Фотофизические свойства индолил-замещенных пирролов **32a,c** и дибензофеназинов **22**, **25a,b**, **26**

Флуорофор	λ_{abs}	λ_{em}	Φ , %	Флуорофор	λ_{abs}	λ_{em}	Φ , %
31a	289	445	-	22	276, 319 _{пл} , 396, 409	437	9.69
31c	305	439	-	25a	258, 268, 287, 335, 432	613	6.75
26	258, 281 _{пл} , 337, 420	608	6.30	25b	263 _{пл} , 300, 337	395, 411 _{пл}	46.85

Так, в растворах ТГФ индолилзамещенные пирролы **32a,c** проявили интенсивную синюю флуоресценцию с максимумами испускания, лежащими в области 440-445 нм, что позволяет их отнести к т.н. «*true-blue*» флуорофорам. Феназин **22** демонстрировал интенсивную эмиссию в области 437 нм (квантовый выход до 9%). Феназины **25a,b**, **26**, моно- и дифункционализированные фрагментами трифениламина, явились наиболее перспективными флуорофорами с оранжевой флуоресценцией в области 608-616 нм и квантовым выходом до 15% (Таблица 8).

Следует также отметить, что в отсутствие фрагментов фенилэтинила и трифениламина исходные 1,4-диазины, а также их аза- и аннелированные аналоги не

проявляли значимых фотофизических свойств. Полученные результаты свидетельствуют в пользу перспективности поиска новых флуорофоров в данных рядах.

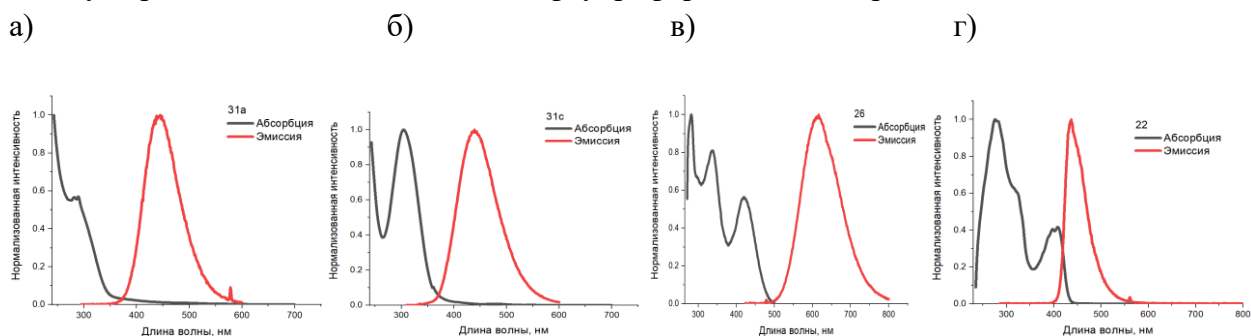


Рисунок 1. Спектры абсорбции (черный) и эмиссии (красный) (в ТГФ) полученных соединений: а) **31a**; б) **31c**; в) **26**; г) **22**

Флуоресцентное обнаружение нитроароматических соединений

Известно, что производные индола проявляют флуоресцентный отклик по отношению к нитроароматическим взрывчатым соединениям. В рамках работы нами была оценена возможность применения ранее синтезированных флуорофоров в качестве хемосенсоров для флуоресцентного обнаружения нитросодержащих (взрывчатых) веществ. Так, продукты **31a** и **31c** в растворе ТГФ (10^{-6} М) демонстрируют интенсивный «turn-off» отклик по отношению к 2,4-динитротолуолу (ДНТ) и пикриновой кислоте (ПК) с константами тушения Штерна-Фольмера в пределах $1.2 - 6.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (Таблица 9) что значительно превышает значения, описанные для известных хемосенсоров ($\sim 2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$).

Таблица 9. Константы тушения соединений **31a** и **31c** в присутствии ДНТ и ПК

Соединение	$K_{\text{sv}}^{\text{ДНТ}}$	$K_{\text{sv}}^{\text{ПК}}$
31a	$1.17 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	$6.14 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$
31c	$1.75 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	$3.47 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$

Таким образом, было показано, что поиск в рядах полученных соединений хемосенсоров для обнаружения нитросодержащих взрывчатых веществ является весьма перспективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Продемонстрирована применимость реакций моно- и дикарбонильных соединений с *N*-, *O*-, *C*-центрированными нуклеофилами в условиях механоактивации и в ионных жидкостях для синтеза практически полезных соединений (лигандов, флуорофоров и лекарственных кандидатов):

1.1. Разработан метод синтеза 4-замещенных кумаринов путем взаимодействия производных 1,3-дикетонов с фенолами как 1,3-*C*-,*O*-динуклеофилами в условиях механоактивации, а также в отсутствие растворителя в среде ионных жидкостей.

1.2. Впервые осуществлена прямая *C3*-функционализация 4-гидроксикумаринов в реакциях с замещенными стиrolами в отсутствие растворителя или в среде ионных жидкостей.

1.3. Разработан метод синтеза новых производных хиноксалинов, феназинов и их полициклических и азапроизводных путем реакции 1,2-дикетонов и 1,2-диаминов в отсутствие растворителя в механохимических условиях или в среде ионных жидкостей.

- 1.4. Разработан эффективный метод построения новых тетразамещенных производных пирролов путем мультикомпонентной реакции в механохимических условиях.
- 1.5. Разработан эффективный метод синтеза 1-амидоалкил-2-нафтолов путем мультикомпонентной реакции в среде ионных жидкостей.
- 1.6. Разработан метод синтеза производных β -аминопропионовой кислоты путем реакции производных акриловой кислоты с аминами в условиях катализа ионными жидкостями, катализа экстрактом чая, а также механоактивации.
2. Среди полученных соединений, производных индолил-замещенных пирролов и дибензофеназинов, обнаружены перспективные синие и оранжевые флуорофоры.
3. Продемонстрирована применимость индолил-замещенных пирролов для флуоресцентного “*turn-off*” обнаружения компонентов взрывчатых веществ в растворах с константами тушения до 10^4 - 10^5 М⁻¹, что превосходит таковые для известных соединений.

Рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы

В рамках дальнейшего развития темы можно рассмотреть возможность расширения рядов флуорофоров на основе феназинов и хиноксалинов, а также мультизамещенных пирролов. Перспективным также является поиск среди полученных соединений лекарственных кандидатов.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. Rahman, M. Recent Advances on Diverse Decarboxylative Reactions of Amino Acids / M. Rahman, **A. Mukherjee**, I.S. Kovalev, D.S. Kopchuk, G.V. Zyryanov, M.V. Tsurkan, A. Majee, B.C. Ranu, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, S. Santra // Adv. Synth. Catal. – 2019. – Vol. 361. – Iss. 10. – P. 2161-2214. (3.375 п.л./0.375 п.л.) (Scopus, WoS).
2. Chatterjee, R. Metal and Solvent Free Direct C3-Alkylation of 4-Hydroxycoumarins with Styrene / R. Chatterjee, **A. Mukherjee**, G.V. Zyryanov, A. Majee // AIP Conf. Proc. – 2020. – Vol. 2280. – Iss. 1. – P. 0018329. (0.25 п.л./0.125 п.л.) (Scopus, WoS).
3. Chatterjee, R. Synthesis of Quinoxaline Derivatives Catalyzed by Brønsted Acidic Ionic Liquid under Solvent-Free Conditions / R. Chatterjee, S. Mahato, **A. Mukherjee**, G. V. Zyryanov, A. Majee // AIP Conf. Proc. – 2020. – Vol. 2280. – Iss. 1. – P. 0018532. (0.312 п.л./0.05 п.л.) (Scopus, WoS).
4. Chatterjee, R. Brønsted Acidic Ionic Liquid Promoted Synthesis of Amidoalkyl Naphthols under Solvent-Free Conditions / R. Chatterjee, **A. Mukherjee**, S. Pal, S. Santra, G.V. Zyryanov, A. Majee // AIP Conf. Proc. – 2020. – Vol. 2280. – Iss. 1. – P. 0018528. (0.312 п.л./0.1 п.л.) (Scopus, WoS).
5. Chatterjee, R. An expedient solvent-free C-benzylation of 4-hydroxycoumarin with styrenes / R. Chatterjee, **A. Mukherjee**, S. Santra, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, A. Majee // Mendeleev Commun. – 2021. – Vol. 31. – Iss. 1. – P. 123-124. (0.125 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, WoS).

6. **Mukherjee, A.** Iron(III) chloride-catalyzed mechanochemical cascade synthesis of highly-substituted pyrrolyl indoles / **A. Mukherjee**, D.S. Kopchuk, S. Santra, A. Majee, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – Is. 5. – P. 624-626 (0.125 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, WoS).

Другие публикации:

7. **Mukherjee, A.** Green approach towards Synthesis of Quinoxaline Derivatives / **A. Mukherjee**, D. S. Kopchuk, S. Santra, G. V. Zyryanov, O. N. Chupakhin // VI Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2022). Сборник тезисов. – 2022. – С. III-53.

8. **Mukherjee, A.** Iron(III)-catalyzed Multicomponent Synthesis of Highly Substituted Pyrroles under Ball-Milling Conditions / **A. Mukherjee**, B.S. Al-Ghezi, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin // V Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2021). Сборник тезисов. – 2021. – С. PR186.

9. Mahato, S. Synthesis of Quinoxaline Derivatives Catalyzed by Brønsted Acidic Ionic Liquid under Solvent-Free Conditions / S. Mahato, R. Chatterjee, **A. Mukherjee**, G.V. Zyryanov, A. Majee // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019). Сборник тезисов. – 2019. – С. DR34.

10. **Mukherjee, A.** Conjugated Addition of Amines to Electron Deficient Alkenes: A Green Approach / **A. Mukherjee**, R. Chatterjee, A. De, S. Samanta, S. Mahato, N.C. Ghosal, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Chimica Techno Acta.* – 2017. – Vol. 4. – No. 2. — P. 140-147. (0.5 п.л./0.1 п.л.).