

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

На правах рукописи



САНТРА СОГАТА

**ПРЯМОЕ С-С(Х)-СОЧЕТАНИЕ ПРИ АКТИВИРОВАННОЙ СВЯЗИ
СНС(У) В ГЕТЕРО-/КАРБОЦИКЛАХ КАК ИНСТРУМЕНТ ЗЕЛеноЙ
ХИМИИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Екатеринбург – 2024

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 консультант: доктор химических наук, профессор РАН,
Зырянов Григорий Васильевич

Официальные оппоненты: **АКСЕНОВ Николай Александрович**
доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета;
КОРОТАЕВ Владислав Юрьевич, доктор химических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ведущий научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики Института естественных наук и математики;
МУСТАФИН Ахат Газизьянович, доктор химических наук, профессор, Уфимский институт химии - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, заведующий лабораторией органических функциональных материалов

Защита диссертации состоится «16» декабря 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=6333>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Образование C–C связи является фундаментальным процессом построения углеродных каркасов разнообразных классов органических соединений. Современный органический синтез предлагает многообразные приёмы кросс-сочетания для формирования связей C–C и C–гетероатом: металл-катализируемые (Pd, Cu, Ni и т.д.) превращения в пре-функционализованных молекулах, металл-катализируемые (Pt, Rh, Au и т.д.) реакции при активированной C–H-связи, а также окислительное сочетание при C–H связи (*cross dehydrogenative coupling* (CDC)), получившее в последние 15 лет масштабное развитие. Реакции прямого нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) уже около полувека исследуются на кафедре Органической (и биомолекулярной) химии УрФУ и в ИОС УрО РАН под руководством академиков РАН Чупахина О.Н. и Чарушина В.Н., что отражено в огромном количестве исследовательских и обзорных статей, а также монографий. Процессы прямой C–H-функционализации имеют такие неоспоримые преимущества с позиции «зеленой» химии, как атомная экономичность, реактор- и стадия-экономичность, эти реакции перспективны для ретро-синтетического анализа.

В последние два десятка лет, наряду с концепцией PASE (*Pot, Step, Atom Economy*), термины «зеленая» (англ. *green*) и «устойчивая» (англ. *sustainable*) химия являются ключевыми в поисковых запросах. Как правило, эти понятия означают более рациональный органический синтез, проведенный в более щадящих/экологически безопасных условиях, воздействующих минимальным образом или вообще не оказывающих разрушительного воздействия на окружающую среду, что определяется более низкими значениями *E*-факторов (*E*-фактор – экологический фактор, соотношение массы отходов к массе продуктов) реакций. Известно, что в традиционных органических реакциях большая часть отходов образуется вследствие химических превращений исходных реагентов, а также за счет использования растворителей, в большинстве случаев, хлорсодержащих или ароматических. Поэтому, с точки зрения «зеленой» химии и рационального синтеза, реакции в отсутствие растворителей являются более предпочтительными, чем таковые в любых растворителях, даже в более экологических безопасных. Химические превращения, осуществленные в одной реакционной колбе, включая многоэтапные процессы, могут быть полезны для синтетической органической химии как приёмы минимизации количества отходов, уменьшения времени реакции и упрощения практических аспектов, связанных с выделением продуктов/интермедиатов на каждой стадии. Обширные перспективы для динамичного развития основных принципов и приемов рационального синтеза/«зеленой» химии в лабораторных и промышленных процессах органического синтеза базируются на замене некоторых традиционных токсичных реагентов их более экологически безвредными синтетическими эквивалентами, использовании альтернативных, более экологически безопасных способов осуществления и/или активации химических реакций, таких как проведение реакций в среде воды, ионных жидкостей или сверхкритических флюидов, процессы в условиях микроволнового нагрева, соно-, механо- или фотоактивации, а также катализ реакций с использованием гетерогенных/твердофазных катализаторов (например, наночастицы металлов, халкогениды/оксиды металлов, металлы на инертных носителях и т.д.) и биодоступных/биоразлагаемых катализаторов.

Таким образом, развитие «зеленых»/рациональных методов синтеза перспективных молекул, основанных на процессах C–C и C–X функционализации (X = гетероатом) связей

C(H)-C и C(H)-Y ($Y \neq C$) в рядах гетеро- и карбоциклических субстратов является актуальным.

Степень разработанности проблемы исследования

Исследования по разработке «зеленых»/рациональных методов синтеза перспективных органических молекул проводятся уже в течение более двух десятилетий научными группами профессоров Б. Рану, А. Мажи, А. Хаджры (Индия). Реакции окислительного кросс-сочетания получили распространение, начиная с работ профессора Х.-Ж. Ли (Канада, 2006 г). Развитие методологии прямого нуклеофильного замещения водорода в (гетеро)аренах уже около 50 лет реализуется на кафедре Органической (и биомолекулярной) химии УрФУ, а также в ИОС УрО РАН под руководством академиков РАН Чупахина О.Н. и Чарушина В.Н.

Предмет исследования – процессы прямой C-C(X)-функционализации при активированной экзо- и эндоциклической связи СНС(Y) в азагетеро- и карбоциклах.

Объект исследования – малые гетероциклы (азирины, азиридины и эпоксиды), карбонильные соединения и их производные (дикетоны, альдегиды, основания Шиффа), этилены, в том числе с активированной кратной связью, а также ацетилены.

Целью диссертационной работы является исследование процессов функционализации активированной связей C(H)C и C(H)Y ($Y =$ гетероатом) и сопутствующих трансформаций в рядах гетеро- и карбоциклических субстратов для развития «зеленых»/рациональных методов получения биологически активных молекул/известных лекарственных препаратов/прекурсоров, а также важных органических синтонов, трудно- или недоступных другими методами.

Для достижения целей работы должны быть решены следующие задачи:

- Исследовать процессы функционализации C(H)C и C(H)Y ($Y \neq C$) связи в малых стерически-напряженных гетероциклах, а именно в ази(ри)динах и эпоксидах;
- Исследовать процессы функционализации фрагмента C(H) при кратной связи в ациклических и циклических субстратах;
- Исследовать процессы функционализации C(H) - фрагмента при кратной связи в циклических субстратах;
- Исследовать применимость новых нетрадиционных сред (*non-conventional media*), а также «зеленых» катализаторов для осуществления данных превращений;
- Оценить реакционную способность исследованных объектов с использованием квантово-химических методов;
- Оценить методами «*in-silico*» биологическую активность полученных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость. В ходе выполнения работы были получены следующие результаты, обладающие научной новизной:

- Впервые осуществлено прямое ацилоксилирование фрагмента C(sp^3)-H в 2-арил-азиридинах (без раскрытия трехчленного цикла) в условиях фотоактивации;
- Впервые продемонстрирована возможность региоселективного нуклеофильного раскрытия цикла в азиридинах и азиринах в условиях активации ионными жидкостями, а также наночастицами CuO;
- Обнаружена ранее неописанная в литературе Cu(II)-катализируемая трансформация азиридинов и эпоксидов под действием аллилгалидов цинка, генерированных *in-situ*, с

образованием исключительно β -галогензамещенных *N*-Ts-аминов или β -гало спиртов и их производных, а не продуктов аллилирования;

- Найдена ранее неопиcанная трансформация *N*-Ts-замещенных азиридинов под действием нитратов Cu(II) или Zn(II) в растворителе или его отсутствии (в случае $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$), приводящая к образованию β -(нитроокси)замещенных *N*-Ts-аминов;

- Впервые продемонстрирован *само*-катализируемый синтез *N*-ацил-/*N*-формил- α -аминокетонов в реакциях 3-арил-2*H*-азиринов/2-Ме/Ph-3-арил-2*H*-азиринов с муравьиной, а также другими органическими кислотами;

- Впервые продемонстрирована возможность *O*-винилирования атома кислорода в 4-гидроксикумарилах под действием терминальных ацетиленов;

- Впервые показана возможность получения практически и биологически-важных селеноэфиров путем реакции α -амино карбинильных соединений и диселенидов;

- Впервые осуществлена прямая окислительная $C(sp^2)$ – H дифункционализация в 1,4-нафтохинолах под действием аминов и тиолов.

Практическая значимость работы. С использованием процессов прямой функционализации активированной связи C(H)C и C(H)Y (Y = гетероатом) и сопутствующих трансформаций в рядах гетеро- и карбоциклических субстратов синтезированы широкие ряды биологически-активных молекул/лекарственных препаратов/прекурсоров, а также важных органических синтонов:

Разработаны эффективные/зеленые методы синтеза ряда биоактивных веществ, лекарственных препаратов или их прекурсоров: мелатонина, катинона, золимидина, кумаринов, антиромботиков ряда варфарина и др.;

Найдены эффективные синтетические подходы к β -галоспиртам и их производным, β -функционализированным аминам и их производным состава XCCNRR' (R = H, CH₂OH, R' = Acyl, Ts; X = (Het)Ar, NHR'', Hal, =O, OR''' (R''' = Ac, Alk), ONO₂, SR'''' (R'''' = Alk, Ar)), а также α -аминокетонам, на примере последних продемонстрирована возможность получения потенциально биоактивных селеноэфиров, малодоступных другими методами;

Разработаны эффективные методы синтеза α,β -дифункционализированных алканов, на примере производных этиленгликоля продемонстрирована возможность получения замещенных 1,3-диоксоланов и энантиомерночистых замещенных 1,4-диоксанов;

С использованием процессов присоединения по активированной связи C(H)C и C(H)Y (Y = гетероатом) и сопутствующих трансформаций в рядах гетеро- и карбоциклических субстратов синтезированы широкие ряды соединений с постулированной биологической активностью: замещенных окса- и имидазолов и их аннелированных производных, (аза)хинолинов и их аннелированных производных, замещенных 4-гидроксикумаринов и их аннелированных производных (пирано[3,2-*c*]кумаринов), тиоаминозамещенных нафтохинонов, а также производных 2,2'-дипиррометанов и 3-замещенных индолов, включая 3,3'-бисиндолилметаны;

Разработаны и успешно реализованы «зеленые» методы активации (фото-, механо-, наночастицами металлов, ионными жидкостями, расплавленными солями и т.д.) процессов присоединения по (не)активированной связи C(H)–C и C(H)–Y (Y \neq C) в гетеро- и карбоциклах, а также ациклических производных. Предложенные реакции характеризуются низкими значениями *E*-факторов, протекают в отсутствие растворителя, требуют минимальной очистки продуктов (как правило без использования хроматографии).

В целом результаты диссертационной работы представляют интерес для развития «зеленых»/рациональных синтетических лабораторных и промышленных методов получения практически ценных молекул: органических синтонов, биоактивных соединений, а также потенциальных лигандов и флуорофоров.

Методология и методы диссертационного исследования заключаются в систематическом исследовании процессов функционализации связи C(H)C и C(H)Y (Y = гетероатом) и сопутствующих трансформаций в рядах гетеро- и карбоциклических субстратов под действием электрофильных и нуклеофильных реагентов. Все полученные продукты были выделены в чистом виде и охарактеризованы с применением современных инструментальных методов. Исходные соединения были получены согласно ранее описанным методам, которые, при необходимости, были улучшены или оптимизированы.

Степень достоверности результатов. Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократной воспроизводимостью этих синтезов, осуществленных как автором, так и его коллегами. Корректное установление структуры соединений, описанных в данной работе, подтверждается комплексом физико-химических методов анализа, таких как ^1H и ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, электронная микроскопия, элементный анализ, а также рентгеноструктурный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

- Исследование процессов функционализации связей C(H)–C и C(H)–Y (Y ≠ C) связи в азиридинах, азиринах и эпоксидах;
- Исследование процессов функционализации фрагмента C(H) при кратной связи в ациклических субстратах (халконах, альдегидах, азометинах, алкенах и алкинах);
- Исследование процессов функционализации фрагмента C(H) при кратной связи в некоторых циклических субстратах (хинонах и кумаринах);
- Исследование применимости новых нетрадиционных сред (*non-conventional media*), а также «зеленых» катализаторов для осуществления данных превращений;
- Сравнение реакционной способности исследованных субстратов с использованием квантово-химических методов;
- Оценка биологической активности полученных соединений с использованием молекулярного докинга и методов моделирования «*in-silico*».

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: III Международной научной конференции “Химия в федеральных университетах” (Екатеринбург, 2015), I-V Международных конференциях “Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов” MOSM 2017-2021 (Екатеринбург, 2017-2020 гг., Екатеринбург-Пермь, 2021 г.), V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), 16th CRSI National Symposium in Chemistry” (Mumbai, India, 2014), National Seminar on “Recent advances in chemistry” (NSRAC 2014) (Santiniketan, India, 2014), International Congress on Heterocyclic Chemistry “KOST-2015” (Москва, 2015), IV Sino-Russian ASRTU Symposium on Advanced Materials and Processing Technology (Екатеринбург, 2015), XX Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (Екатеринбург, 2016), National Seminar on Recent Trends in Chemistry Research (Santiniketan, India, 2017), IV International Young Researchers “Conference Physics,

Technologies, Innovation PTI-2017” (Екатеринбург, 2017), Lecture Workshop on Recent Trends in Interdisciplinary Sciences (Santiniketan, India, 2018), 4-й Всероссийской конференции по Медицинской химии (Екатеринбург, 2019), Международной конференции “Актуальные проблемы органической химии и биотехнологии” (Екатеринбург, 2020).

Публикации. Основные результаты диссертационной работы представлены в 60 публикациях, включая 27 тезисов докладов и 33 статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и индексируемых в международных базах цитирования, таких как *Scopus* и *WoS*.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 505 стр., содержит 88 таблиц, 414 схем, 28 рисунков, 404 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы.

Личный вклад автора. Вклад автора состоял в выборе направлений исследований, определении целей и задач исследования, систематизации литературных данных, планировании и проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обобщении результатов, подготовке материалов к публикации. Экспериментальная часть работы выполнена автором совместно с сотрудниками Кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ, а также Лаборатории органического синтеза и Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий НО и ИЦ ХФТ ХТИ УрФУ. Часть исследований, посвященная синтезу и исследованиям химических превращений азири(ди)нов, а также применению ионных жидкостей выполнена совместно с сотрудниками лаборатории проф. А. Мажи (Университет Висва-Бхарати, Индия).

Благодарности. Автор выражает сердечную благодарность и глубочайшую признательность за поддержку и наставничество научному консультанту диссертационной работы д.х.н., профессору РАН Г. В. Зырянову. Также автор выражает благодарность академику РАН В. Н. Чарушину за ценные советы по построению диссертации, академику РАН О. Н. Чупахину за поддержку и наставничество, заведующему Кафедрой органической и биомолекулярной химии ХТИ чл.-корр. РАН В. Л. Русинову, директору ХТИ д.х.н. М. В. Вараксину, директору НО и ИЦ ХФТ ХТИ УрФУ, д.х.н. профессору А.Н. Козициной, д.х.н. Д.С. Копчуку, к.х.н. В. К. А. Аль-Итхави (Ирак), к.х.н. И. С. Ковалеву, к.х.н. И. Л. Никонову, к.х.н. А.Ф. Хасанову, к.х.н. А. П. Криночкину, к.х.н. О. С.Тания, к.х.н. О. С. Ельцову и коллективу лаборатории структурных исследований и физико-химических методов анализа ХТИ УрФУ; коллективам: кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ, лабораторий Органического синтеза и Перспективных материалов, зеленых методов, и биотехнологий НО и ИЦ ХФТ ХТИ УрФУ; сотрудникам Химико-технологического института УрФУ и Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Отдельная благодарность д.х.н. Барташевич Е.В. (Южно-Уральский государственный университет) за проведенный квантово-химический анализ реакционной способности соединений, а также аспиранту Кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ Буторину И.И. за проведение *in-silico* скрининга биологической активности. Автор также выражает свою признательность проф. А. Мажи (Индия) и сотрудникам его лаборатории за помощь в проведении исследований.

Работа была выполнена в рамках проекта Совета Президента РФ по грантам (грант № НШ-2700.2020.3), а также грантов РНФ № 18-73-00301 и № 20-73-10205.

Работа выполнена в рамках Мегагранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-1118 от 29 июня 2022 г.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов экспериментальных исследований. В **первой главе** представлен анализ литературных данных в рамках тематики исследования. В **второй главе** представлены собственные результаты автора. Полученные данные разделены на несколько подглав, в зависимости от природы исследуемых соединений. Также, приведены данные квантово-химических расчетов с целью сравнения реакционной способности и данные «*in-silico*» скрининга противовирусной и противоопухолевой активности полученных соединений. В экспериментальной части (**глава 3**) представлены методики синтеза, описание полученных соединений, а также использованного оборудования, реактивов и материалов.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

В первой главе рассмотрены ранее описанные примеры реакции функционализации C(H)C и C(H)Y (Y ≠ C) фрагментов в гетеро- и карбоциклах, а именно в азиридинах, азиринах и эпоксидах (подраздел 1) процессов функционализации связей C(H)Y (Y ≠ C), в азометинах и карбонильных соединениях, приводящих к образованию открытоцепных продуктов и азагетероциклов (подраздел 2), а также процессов функционализации CC связи в олефинах и их производных (подраздел 3). По итогам главы 1 сделаны обобщающие выводы и обоснованы цель и задачи настоящей работы.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ C(H)C И C(H)Y (Y ≠ C) В ГЕТЕРО- И КАРБОЦИКЛАХ

В рамках данной диссертационной работы мы рассмотрели реакционную способность азиридинов, азиринов, эпоксидов, а также альдегидов, иминов и замещенных этиленов и их производных.

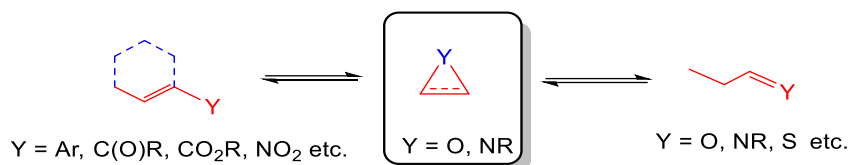


Рисунок 1

Последние три являются наиболее типичными прекурсорами, а также продуктами трансформации вышеупомянутых трехчленных гетероциклов (рисунок 1).

2.1.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ C(H)C И C(H)CY (Y ≠ C) СВЯЗИ В АЗИРИДИНАХ, АЗИРИНАХ И ЭПОКСИДАХ

Благодаря высокой напряженности цикла трехчленные гетероциклы имеют тенденцию вступать в реакции раскрытия цикла под действием нуклеофильных реагентов, при этом

селективность процесса определяется условиями реакции и природой реагентов. В рамках работы на начальном этапе нами были исследованы процессы раскрытия цикла *N*-тозилазиридинов **1** в присутствии т.н. ионных жидкостей (ИЖ) для конкретных задач (*task-specific ionic liquids*, TSIL), а именно ионной жидкости – кислоте Бренстеда (*Brønsted acid ionic liquid*, BAIL), 4-(3-метилимидазолий)бутан сульфонатов **BAIL**, представляющих собой подсемейство ионных жидкостей, характеризующихся высокой специфичностью по отношению к реакционным субстратам. Мы предполагали, что в данных ИЖ фрагмент C2-Н имидазола играет решающую роль для т.н. «электрофильной активации» азиридина **1** посредством образования водородной связи. Было показано, что в присутствии ИЖ **MS-1** (*MS – molten salt*) (10% мол.) под действием *C*-, *N*- и *O*-нуклеофилов имеет место региоселективное раскрытие азиридинового цикла путем нуклеофильной атаки по арилзамещенному атому углерода с образованием β-замещенных аминов **3** с выходами до 84% (Схема 1).

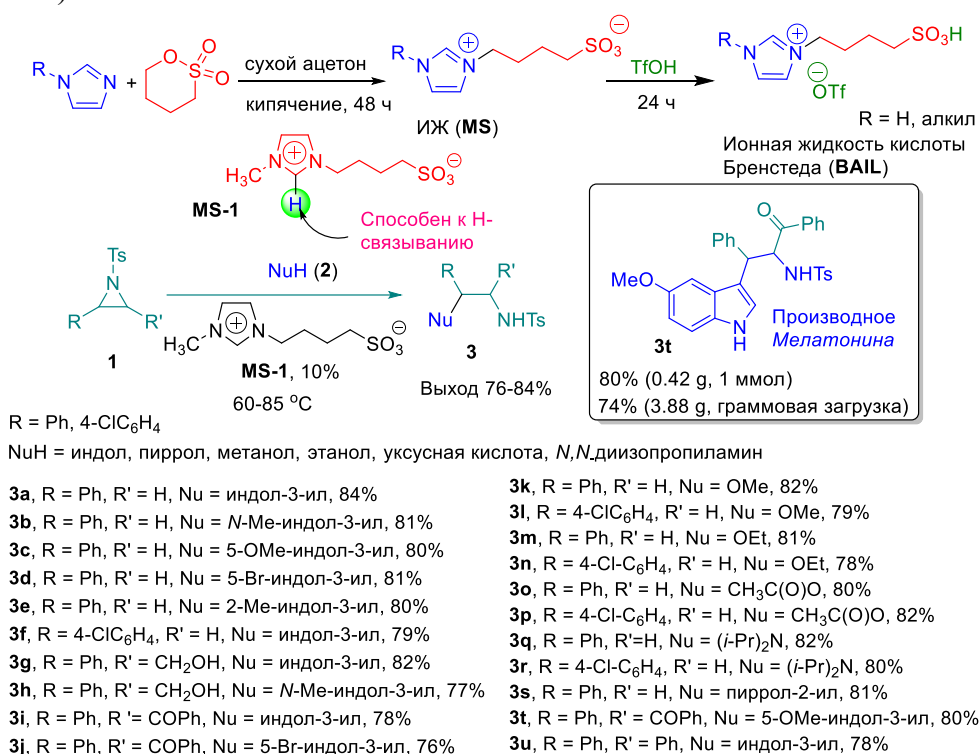
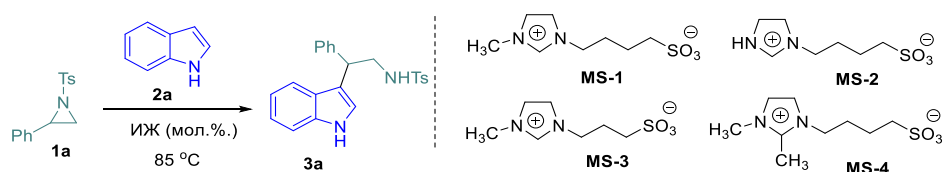


Схема 1

Среди полученных соединений особый интерес вызывают такие производные индола как **3k**, являющиеся структурными аналогами препарата *Мелатонин*. В этой связи на примере взаимодействия азиридина **1a** с индолом нами были оптимизированы условия реакции (Таблица 1) с использованием разных типов ИЖ. Очевидно, что наилучшим образом зарекомендовала себя ИЖ **MS-1**: целевой амин **3a** был получен с выходом 84%.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции



№	ИЖ (mol%)	T, °C	Время, ч	Выход (%)	№	ИЖ (mol%)	T, °C	Время, ч	Выход (%)
1	MS-1 (10)	85	3	84	6	MS-1 (10)	50	5	45
2	MS-2 (10)	85	3	70	7	MS-1 (10)	rt	10	Следы
3	MS-3 (10)	85	3	64	8	MS-1 (5)	85	3	70
4	MS-4 (10)	85	3	-	9	MS-1 (15)	85	3	85
5	MS-1 (10)	100	3	76	10	--	85	3	-

С целью изучения влияния типа активирующего агента на структуру образующегося продукта описанная выше трансформация была исследована в присутствии наночастиц оксида меди (II) (НЧ CuO). Как и в описанном выше примере, при действии на азиридины **1** спиртов, (тио)фенолов, меркаптанов, а также индола не наблюдалось изменения направления реакции: нуклеофильная атака происходила по арил-замещенному атому углерода, что приводило к образованию β -замещенных аминов **3a,n-r',t'** с выходом до 96% (Схема 2). На примере получения соединения **3n** было показано, что НЧ CuO могут быть повторно использованы до 5 раз без существенного падения выхода реакции (80%, 78%, 75%, 72%, 69%). Наряду с CuO была исследована каталитическая активность НЧ In₂O₃, НЧ NiO, НЧ ZnO, а также солей Cu(OAc)₂, CuBr, CuCl₂, CuI, Cu₂O, Cu(OTf)₂, которая была значительно ниже. Продукты **3** были выделены в виде коричневых кристаллов или смолистой массы, их строение было подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C и элементным анализом. Так, в спектрах ЯМР ¹H всех соединений сигналы бензильного протона проявляются в виде дублетов или триплетов в области 4.20-4.50 м.д., сигналы группы N-H представлены в виде уширенных синглетов в области 4.40-5.20 м.д. E-факторы синтезированных соединений варьировались в пределах 0.37-1.31. Возможной причиной эффективности НЧ CuO в данном превращении является их высокая азафильность, обуславливающая эффективное координирование по атому азота в азиридине **1**.

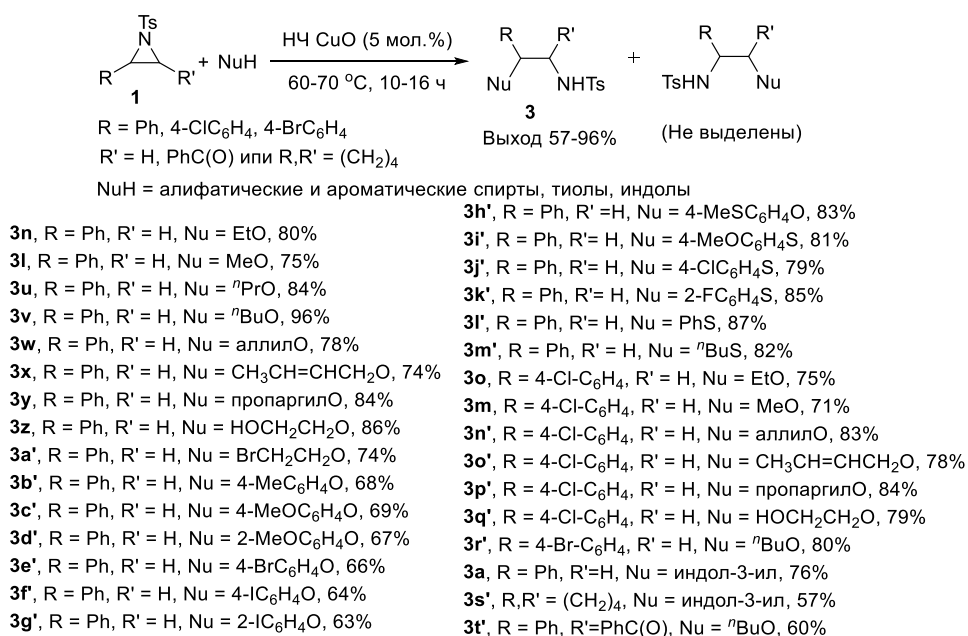


Схема 2

Продукты взаимодействия азиридинов **1** со спиртами привлекают особое внимание, в частности, *N*-(2-этокси-2-фенилэтил)-4-метилбензолсульфонамид **3n** является ценным прекурсором для получения производных аминоспиртов, а также α -аминокетонов, включая аналоги нейростимулятора *Катинон* (соединение **4**). Поэтому нами был осуществлен

граммовый синтез прекурсора **3n** без существенного снижения выхода (80% при загрузке 1 ммоль и 75% – при граммовой загрузке) (Схема 3).

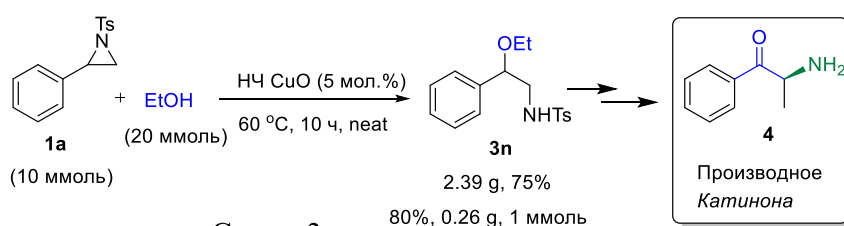
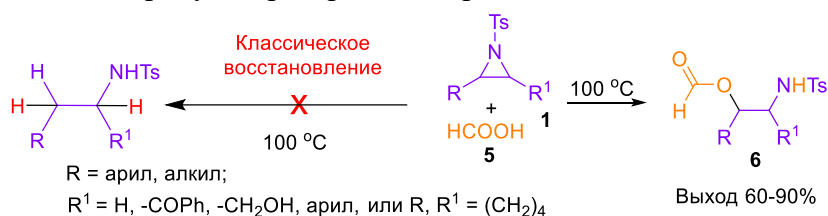


Схема 3

В продолжение исследований было изучено превращение азиридинов **1** с муравьиной кислотой **5**, которая в классических органических реакциях

используется в качестве источника протона и гидрид-иона из формиат-иона, а также в качестве источника формильной группы в реакции формилирования аминов. Здесь был получен интересный результат, когда при нагревании азиридинов **1** при температуре 100 °С в данной среде не наблюдалось образования продуктов восстановления, а региоселективно образовывались продукты раскрытия азиридинового кольца **6** с выходом до 90% (Схема 4).



6a, R = Ph, R¹ = H, 86%

6b, R = 4-ClC₆H₄, R¹ = H, 85%

6c, R = 2-ClC₆H₄, R¹ = H, 84%

6d, R = 4-BrC₆H₄, R¹ = H, 90%

6e, R = 3-FC₆H₄, R¹ = H, 85%

6f, R = 3-NO₂C₆H₄, R¹ = H, 80%

6g, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = H, 79%

6h, R = 3-MeC₆H₄, R¹ = H, 77%

6i, R = 4-CH₂ClC₆H₄, R¹ = H, 83%

6j, R = Ph, R¹ = COPh, 66%

6k, R = 4-ClC₆H₄, R¹ = COPh, 60%

6l, R = 4-FC₆H₄, R¹ = COPh, 62%

6m, R = Me, R¹ = CH₂OH, 84%

6n, R, R¹ = (CH₂)₄, 82%

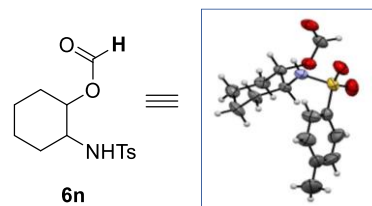


Схема 4

Рисунок 2. РСА продукта **6n**

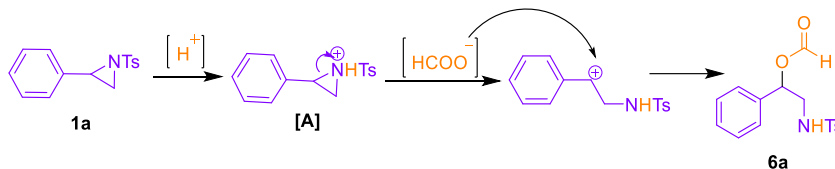


Схема 5

Предполагаемый механизм превращения представлен на схеме 5. Так, последовательно происходит протонирование азиридинового атома азота азиридина муравьиной кислотой с последующим раскрытием трехчленного цикла, образованием карбокатиона, который атакуется нуклеофильной частицей HCO₂⁻ по данному фрагменту (Схема 5). Структура продуктов **6** доказана методами спектроскопии ЯМР, элементного анализа, а также, для соединения **6n**, методом РСА (Рисунок 2). В спектрах ЯМР ¹H соединений **6** сигналы протонов бензильных фрагментов представлены дублетами или триплетами в области 5.50–6.20 м.д., сигналы протонов групп HC(O)O – синглетами в области 7.80–8.00 м.д., группы NH – уширенными синглетами при 5.00–5.50 м.д. Целевые продукты **6** выделены в виде бесцветных или бледно-желтых кристаллов. Как и описанные выше соединения, продукты раскрытия азиридинового цикла представляют интерес в качестве amino-замещенных синтонов.

Далее нами были исследованы возможности получения β -галогензамещенных аминов путем раскрытия азиридинового цикла под действием галогенирующих агентов в различных условиях. Так, взаимодействием 2-арил-3- R^2 -1-тозил-азиридинов **1** с NaIO_4 в присутствии гидроксилamina гидрохлорида с выходом 90% был получен *N*-(2-иодо-2-фенилэтил)-4-метилбенсульфамид **8a**. По-видимому, взаимодействие протекает с образованием молекулярного иода (I_2) согласно уравнению (Схема 6). Действительно, наши эксперименты с использованием непосредственно I_2 хотя и привели к образованию целевого продукта, но с более низкими выходами. Было показано, что 1-тозил-азиридины **1** могут быть количественно получены в подобных условиях из стиролов **7** при добавлении хлорамина-Т (Схема 6). Предполагаемый механизм получения азиридинов **1** из стиролов **7** представлен на схеме 7. Предположительно, в начале *in situ* генерируется 2-фенилиодиран-1-ум катион (**B**), который далее подвергается атаке хлортозиламидом, формирующимся также *in situ* из интермедиата (**A**), а затем происходит раскрытие цикла с образованием интермедиата (**C**) и последующей рециклизацией в целевой 1-тозил-азиридин **1**.

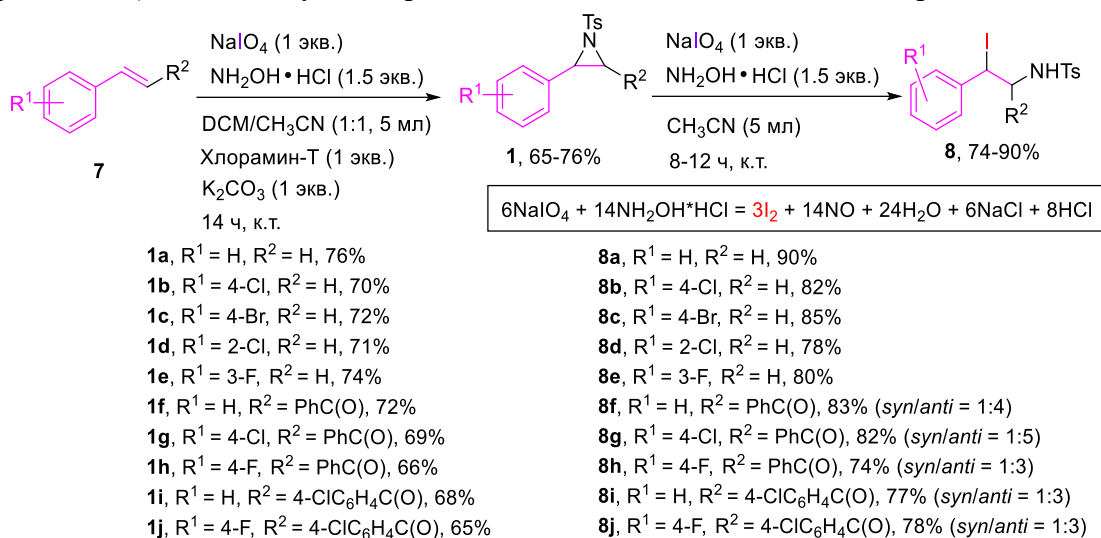


Схема 6

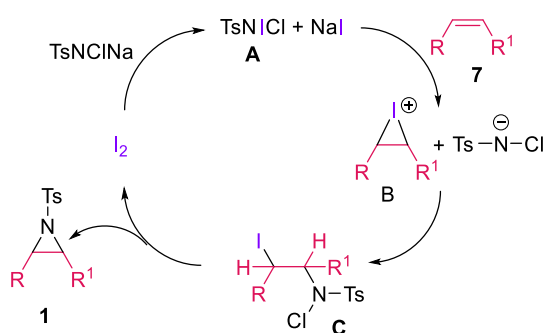


Схема 7

Для расширения рядов нуклеофилов нами в рамках работы было изучено взаимодействие *N*-Ts-азиридинов **1** с галогенидами аллилцинка **9**, генерированными *in situ* посредством взаимодействия аллилгалогенидов с цинковой пылью. Здесь нами была обнаружена ранее не описанная в литературе трансформация, когда в присутствии катализатора $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ азиридин **1** взаимодействовал с **9** с образованием не ожидаемых открыто-цепных продуктов аллилирования, а исключительно β -галогензамещенных *N*-Ts-аминов **10** (Схема 8) с выходами 69-84%. Соединения были получены в виде кристаллов коричневого или желтого цвета, их строение было доказано методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и, для *N*-(2-хлорциклогексил)-4-метилбензолсульфонамида **10l**, методом РСА (Рисунок 3б). В спектрах ЯМР ^1H соединений **10** были представлены сигналы протонов бензильного фрагмента в виде дублетов или мультиплетов в области 4.80-5.50 м.д., сигналы протонов

групп N-H - в виде уширенных синглетов в области 4.80-5.00 м.д., при этом сигналы протонов аллильного фрагмента отсутствовали. Было установлено, что протекание реакции зависит от природы заместителя в азиридиновом цикле. Так, *N*-тозилазиридины с электронодонорными группами, например, *пара*-толильной, с галогенидами аллилцинка не реагировали. Дифенилзамещенный *N*-тозилазиридин и (*S*)-2-бензил-1-тозилазиридин были также неактивны в данной реакции.

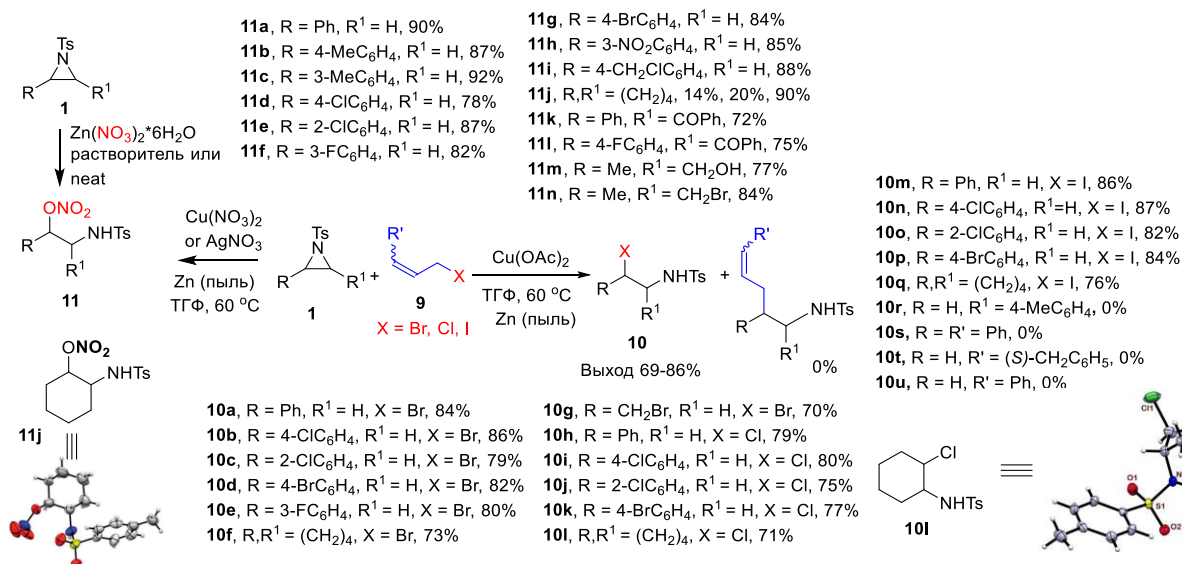


Рисунок 3а. РСА продукта **11j**

Схема 8

Рисунок 3б. РСА продукта **10l**

Следует отметить, что в случае 2,3-тетраметиленазиридина (азиридин, конденсированный с циклогексаном) при использовании вместо ацетата меди (II) других солей, например, трифталата меди (II), трифталата серебра (I) наблюдалось значительное снижение выхода целевого продукта ($\leq 15\%$). В случае же использования нитрата меди (II), а также нитрата серебра (I) в реакционной массе был зафиксирован неожиданный продукт **11j**, структура которого как 2-((4-метилфенил)сульфонамидо)циклогексил нитрата была установлена методом РСА (Рисунок 3а). Исходя из более высокого выхода **11j** (до 20%) в случае нитрата серебра (I), мы предположили, что реакция протекает вследствие образования *in situ* нитрата цинка (II). В подтверждение этого была проведена реакция с коммерчески доступным нитратом цинка (II) ($ZnNO_3 \cdot 6H_2O$) в отсутствие аллилгалогенидов, и в результате наблюдалось увеличение выхода ожидаемого продукта **11j** до 90%. Для развития метода были синтезированы другие β -(нитроокси)замещенные *N*-Ts-амины **11a-n**, полученные в виде бледно-желтых осадков или масел. Причем реакция эффективно протекает как в растворителе, так и в его отсутствие путем совместного нагревания компонентов. Строение продуктов реакции подтверждено методами ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединений **11** представлены характеристические сигналы протонов фрагмента CH-ONO₂ в виде мультиплетов в области 5.78-5.85 м.д. наряду с сигналами остальных фрагментов.

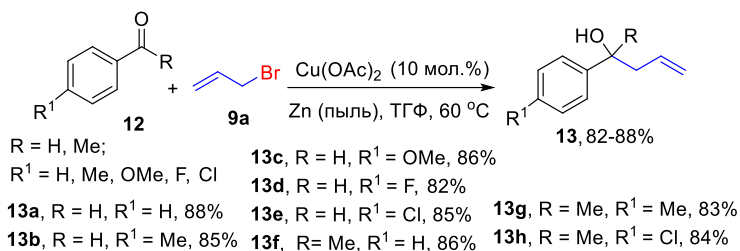


Схема 9

продемонстрировано нами далее на примере реакции **9a** с альдегидами и кетонами **12** в аналогичных условиях: в результате взаимодействия были получены соответствующие аллиловые спирты **13** с выходами до 88% (Схема 9). В спектрах ЯМР 1H соединений **13** представлены сигналы трех протонов винильного фрагмента в виде мультиплетов в области 5.80, 5.00 и 4.50 м.д., соответственно.

Обосновывая механизм реакции (Рисунок 4), мы можем предположить, что в условиях реакции аллилгалогенид цинка проявляет амбидентный нуклеофильный характер, где активными нуклеофильными центрами служат как аллильный фрагмент, так и галогенид-анион, причем эффект последнего, как правило, почти не выражен. В описанном нами случае азафильный $Cu(OAc)_2$ активирует азиридин к нуклеофильной атаке, при этом галогенид-анионы являются лучшими нуклеофилами, по-видимому, из-за большей стерической доступности. Так, они легко атакуют доступные электрофильные углеродные атомы азиридина, тогда как аллильные фрагменты связаны с катионом цинка и, тем самым, менее доступны стерически и, возможно, образование такого продукта невыгодно термодинамически.

В развитие метода аналогичное галогенирование было продемонстрировано на примере оксоаналога азиридина **1a**, а именно 2-фенилоксирана **14**, и в результате с выходами 77-88% были получены 2-гало-2-фенилэтан-1-олы **15** (Схема 10).

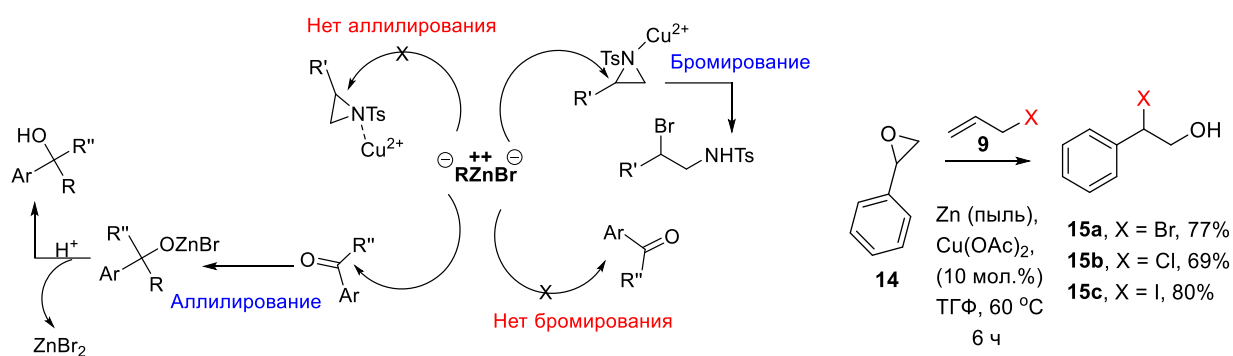
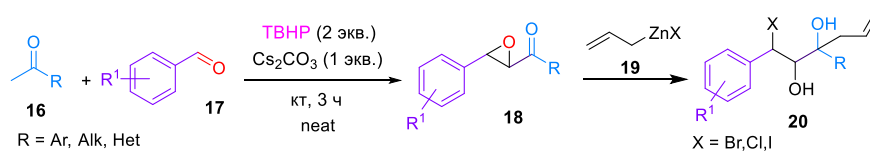


Схема 10

Рисунок 4. Предполагаемый механизм реакции

Также в рамках работы был исследован еще один тип арилоксиранов – α,β -эпоксикетоны **18**. Для этого был разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза данных соединений реакцией кетонов **16** и альдегидов **17** в присутствии карбоната цезия и *трет*-бутилпероксида водорода (ТВНР) в отсутствие растворителя (Схема 11).



18a , R = Ph, R ¹ = H, 96%	18k , R = Ph, R ¹ = 3-NO ₂ , 84%	18u , R = 4-SO ₂ MeC ₆ H ₄ , R ¹ = H, 88%	18e' , R = 2-тиенил, R ¹ = 4-F, 93%
18b , R = Ph, R ¹ = 4-Me, 94%	18l , R = Ph, R ¹ = 4-NO ₂ , 85%	18v , R = 4-MeC ₆ H ₄ , R ¹ = 4-Me, 94%	18f' , R = 2-тиенил, R ¹ = 4-Cl, 81%
18c , R = Ph, R ¹ = 4-OMe, 86%	18m , R = Ph, R ¹ = 2-нафтил, 89%	18w , R = 2-OMeC ₆ H ₄ , R ¹ = 4-Me, 88%	18g' , R = 2-тиенил, R ¹ = 2,6-Cl ₂ , 87%
18d , R = Ph, R ¹ = 2-OMe, 88%	18n , R = Ph, R ¹ = 3,4-метилендиокси, 91%	18x , R = 4-MeC ₆ H ₄ , R ¹ = 4-Cl, 96%	18h' , R = 2-тиенил, R ¹ = 4-NO ₂ , 83%
18e , R = Ph, R ¹ = 4-F, 91%	18o , R = 4-MeC ₆ H ₄ , R ¹ = H, 97%	18y , R = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ¹ = 4-Cl, 96%	18i' , R = 2-фурил, R ¹ = 4-Cl, 85%
18f , R = Ph, R ¹ = 2-F, 87%	18p , R = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ¹ = H, 96%	18z , R = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ¹ = 2-Cl, 91%	18j' , R = <i>cis</i> -Pr, R ¹ = H, 94%
18g , R = Ph, R ¹ = 4-Cl, 90%	18q , R = 4-ClC ₆ H ₄ , R ¹ = H, 93%	18a' , R = 4-ClC ₆ H ₄ , R ¹ = 4-Cl, 92%	18k' , R = <i>cis</i> -Pr, R ¹ = 4-Me, 92%
18h , R = Ph, R ¹ = 2-Cl, 93%	18r , R = 3-BrC ₆ H ₄ , R ¹ = H, 91%	18b' , R = 3-BrC ₆ H ₄ , R ¹ = 4-Br, 90%	
18i , R = Ph, R ¹ = 2,6-Cl ₂ , 92%	18s , R = 4-IC ₆ H ₄ , R ¹ = H, 85%	18c' , R = 2-тиенил, R ¹ = H, 89%	
18j , R = Ph, R ¹ = 4-Br, 89%	18t , R = 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ¹ = H, 87%	18d' , R = 2-тиенил, R ¹ = 2-OMe, 94%	

Схема 11

В результате была синтезирована библиотека арилоксиранов **18a-k'**, полученных в виде бесцветных или бледно-желтых кристаллов, их структура была подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C, элементарным анализом и, для соединения **18v**, данными РСА (Рисунок 6). В спектрах ЯМР ¹H соединений **18** сигналы двух эпоксидных протонов представлены отдельно в виде дублетов в области 4.20–4.50 м.д. и 4.00–4.20 м.д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы карбонильного углерода проявляются при 192.0–193.0 м.д.

В основе процесса лежит реакция типа «домино». В присутствии основания после образования соответствующего α,β -ненасыщенного кетона (**A**) в его β -положение протекает сопряженное присоединение пероксианиона, генерированного из *трет*-бутилпероксида водорода в основных условиях, при этом образуется β -пероксиенолят (**B**). Последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение по проксимальному атому кислорода разрушает слабую связь O-O с одновременным элиминированием алкоксидной уходящей группы, что приводит к формированию целевого эпоксида **18** (Рисунок 5). Алифатический альдегид в подобных условиях реакции дает β -гидроксикетон, а не α,β -ненасыщенный кетон (**A**), который является необходимым интермедиатом для эпоксида. Таким образом, путь реакции заключается в образовании халкона (**A**) и последующем его превращении в эпоксид **18**.

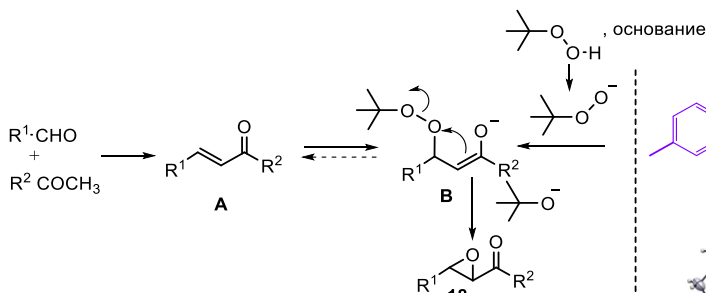


Рисунок 5. Предполагаемый механизм реакции

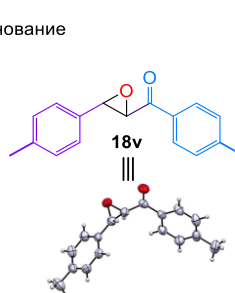


Рисунок 6. РСА продукта **18v**

Далее полученные соединения **18** были использованы в качестве модельных в реакциях с аллилгалогенидами цинка, в результате были получены малодоступные

другими методами 1-галоген-1,3-диарилгекс-5-ен-2,3-диола **20** (R = Ph, R¹ = H), представляющие собой продукты аллилирования карбонильной группы и раскрытия оксиранового цикла (Схема 11).

Исходя из практической применимости, в рамках диссертационной работы нами были изучены возможности реакций расширения азиридиновых циклов, например, для получения мультизамещенных оксазолов **21** (Схема 12). Так, в водном дихлорметане в

присутствии трифлата серебра наблюдалось раскрытие азиридинового цикла в 2-арил-1-тозилазиридинах **1** и последующее взаимодействие образующихся интермедиатов – *N*-Ts-арилаланинолов **22** (Схема 13), с *N*-бромсукцинимидом и замещенными стиrolами **7** (превращающихся *in situ* в арил-бромиран-1-иум катионы (**B**)). В результате с выходами до 67% были выделены 2-бензил-5-арил-3-тозилоксазолидины **21** (Схема 12), выделенные в виде коричневых или желтых смол. Более того, при $R = R^1$ превращение 2-арил-1-тозилазиридинов **1** в 2-бензил-5-арил-3-тозилоксазолидины **21** можно провести и в отсутствие стиrolов **7**. Строение продуктов **21** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H всех соединений **21** присутствуют сигналы протонов CH_2 группы бензильных фрагментов в виде мультиплетов в области 4.80-5.50 м.д., сигналы протонов фрагмента оксазолидина в виде мультиплетов при 2.50-3.00 м.д., 3.00-3.50 м.д., 3.60-4.00 м.д., а также сигналы протонов *N*-Ts фрагментов. Механизм превращения **1a** в **21a** представлен на схеме 14. В отличие от стиrolа, на втором этапе имеет место атака исходного 2-арил-1-тозилазиридина молекулой *N*-Ts-арилаланинола **22a**.

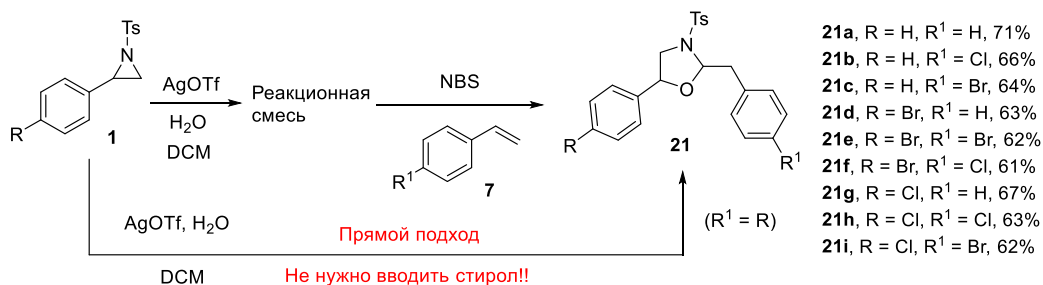


Схема 12

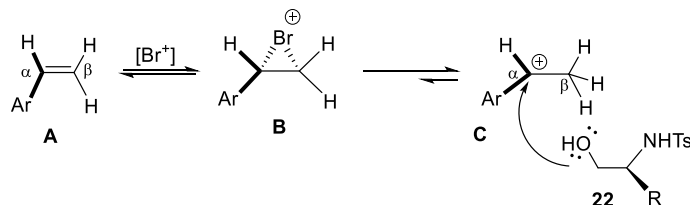


Схема 13

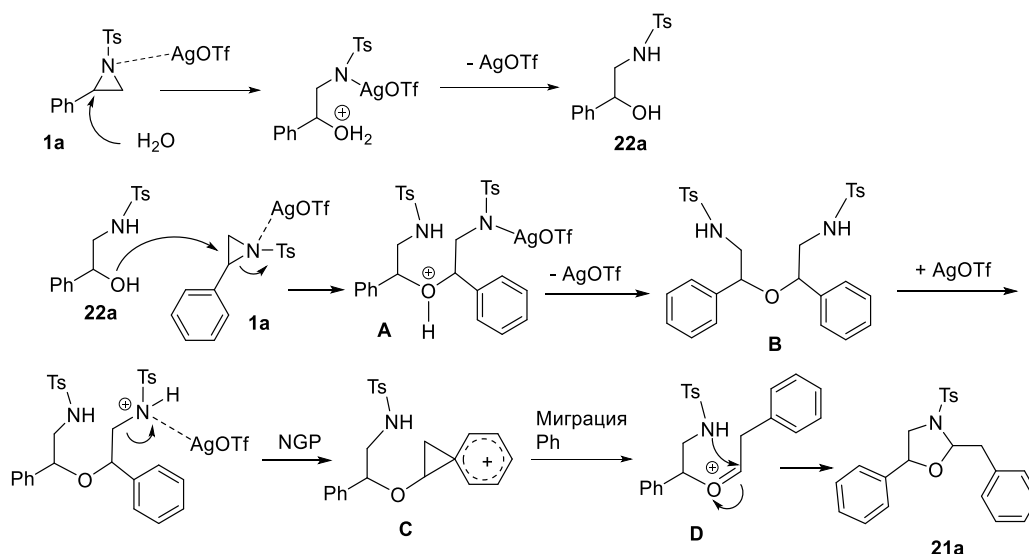


Схема 14

Далее в работе был исследован механохимический метод синтеза 2-*R*-4-арил-1-тозил-4,5-дигидро-1*H*-имидазолов **24a-h'** путем реакции 2-арил-1-тозилазиридинов **1** с нитрилами **23** в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты (Схема 15).

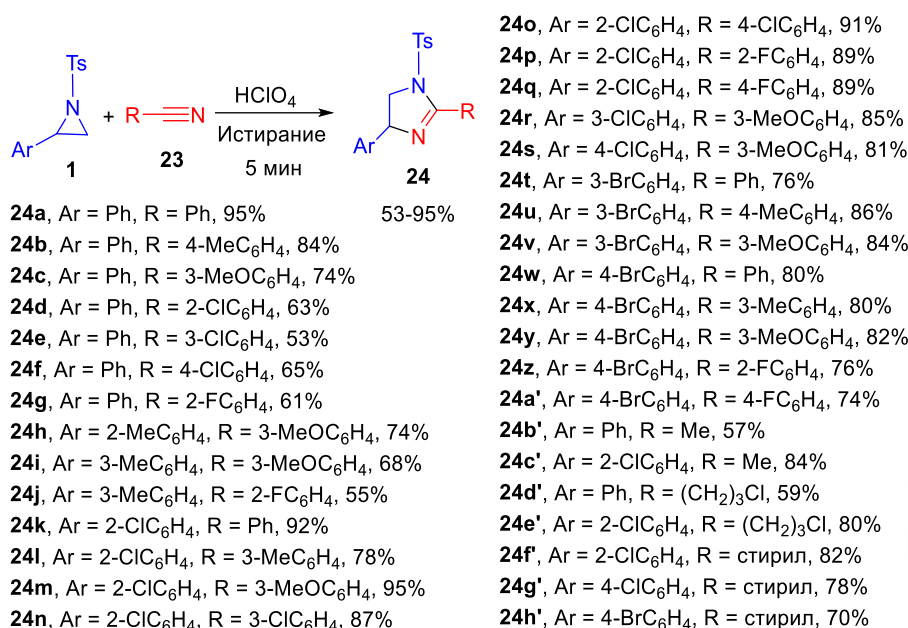


Схема 15

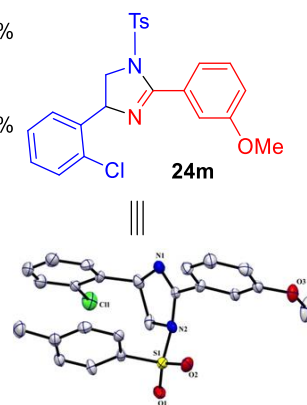


Рисунок 7. PCA продукта **24m**

Вероятно, реакция протекает через образование открыто-цепного карбокатиона (**B**) с последующей циклизацией путем взаимодействия с нитрилом **23** (Схема 16). Причем образование целевых имидазолинов **24** происходит с выходами до 95% в течение 5 минут независимо от природы заместителя в нитриле. Продукты **24** были получены в виде бесцветных масел, другие соединения представляли собой бесцветные или желтые кристаллы. Структура ключевых продуктов доказана методами спектроскопии ЯМР, элементного анализа, а также, для продукта **24m**, методом PCA (Рисунок 7). В спектрах ЯМР ¹H соединений **24** наблюдаются сигналы ароматических протонов и сигналы 2-имидазолина в виде мультиплетов в области 3.60-3.90 м.д., 4.40-4.50 м.д. и 4.90-5.20 м.д.

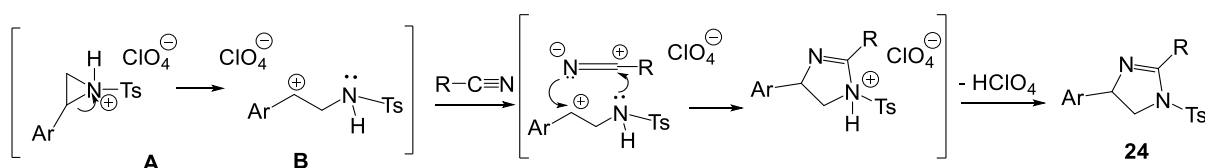


Схема 16

Высокая реакционная способность таких ненасыщенных аналогов азиридинов как 2*H*-азирины определяется напряжённостью трехчленного цикла, а также наличием лабильной π-связи C=N, более короткой по сравнению со связью C-N в азиридинах. Это обуславливает высокую склонность азиринов к региоселективному раскрытию кольца под действием нуклеофилов и электрофилов. В рамках работы были впервые исследованы некоторые неописанные ранее реакции 2*H*-азиринов. Так, была впервые продемонстрирована возможность само-катализируемого синтеза *N*-ацил-/*N*-формил-α-аминокетонов путем реакции 3-арил-2*H*-азиринов **25** (R' = H, Me, Ph) с муравьиной кислотой, а также другими органическими кислотами (Схема 17). В отличие от

вышеописанных превращений азиридинов (Схема 4) реакция протекает при комнатной температуре с образованием α -аминокетонов **27** с выходами до 94%. Продукты **27** были выделены в виде бесцветных или коричневых кристаллов либо коричневых или светло-желтых смол. В присутствии муравьиной кислоты **5** и формальдегида **28** реакция приводит к *N*-гидроксиметил-формамидам **29**, которые были получены в виде коричневых масел или кристаллов с выходами до 78%.

Структура продуктов **27** доказана методами спектроскопии ЯМР, а также, для *N*-(2-(2,4-диметилфенил)-2-оксоэтил)-2,2,2-трифторацетамида **27e**, методом РСА (Рисунок 5). В спектрах ЯМР ^1H протоны α - CH_2 -фрагментов представлены в виде дублетов в области 4.80 м.д. со значением $KCCB\ J = 4.4$ Гц, сигналы протонов групп NH представлены уширенными синглетами при 7.5 м.д. Для соединений **29** сигналы протонов формильной группы представлены в виде синглетов при 8.30 м.д. В ЯМР ^{19}F CF_3 -замещенных соединений фиксировался сигнал в области -75.7 м.д.

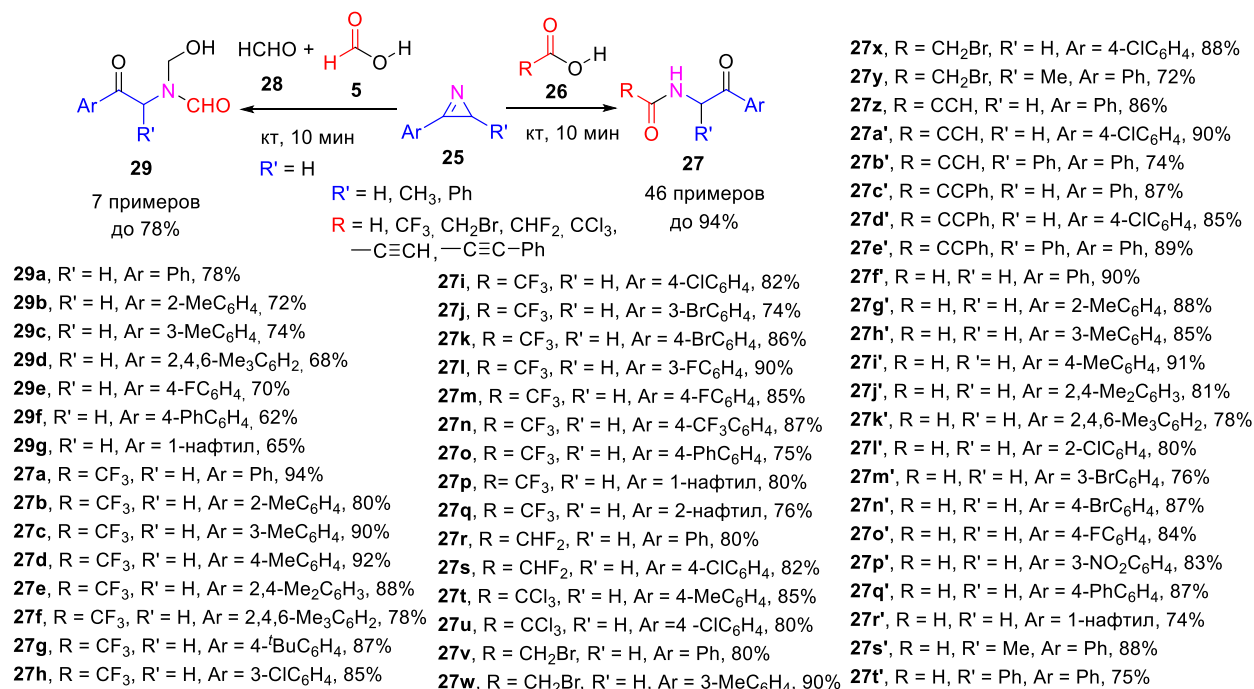


Схема 17

Синтетический потенциал α -аминокетонов **27** был продемонстрирован на примере получения малодоступного другими методами 3-трифторметил-6-фенил-1,2,4-триазина **30** (Схема 18), полученного с выходом 85% при нагревании 2,2,2-трифтор-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)ацетамида **27a** с гидразин-гидратом в уксусной кислоте.

Следует отметить, что аналогичные α -аминокетоны **27** могут быть также легко синтезированы путем кратковременного нагревания азиридина **1** в ДМСО в отсутствие катализа. А в присутствии диалкилмалонатов наблюдалась необычная трансформация **27**, приводящая с выходами 70-88% к 2-бензоилмалонатам **30** (Схема 18), выделенных в виде бесцветных или желтоватых жидкостей. Структура полученных соединений была доказана данными ЯМР ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

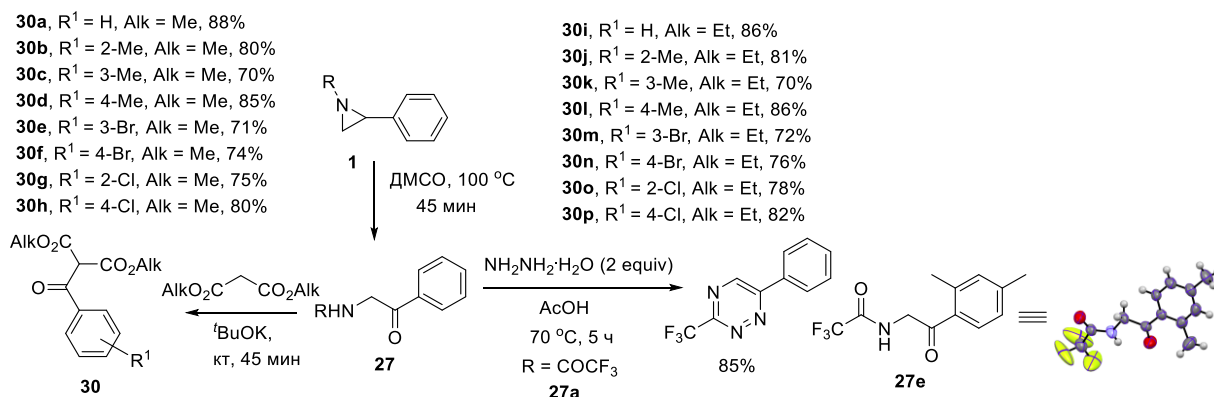


Схема 18

Рисунок 8. РСА продукта **27e**

В *2H*-азиринах селективная С-Н-функционализация в цикле является нетривиальной задачей, так как может сопровождаться легким раскрытием цикла. Из литературы известно, что (диацетокси)иодбензол (PIDA) успешно используется для активации С(*sp*³)-Н-связи в реакциях окислительного кросс-сочетания (*cross dehydrative coupling, CDC*), в том числе в *2H*-азиринах в условиях катализа переходными металлами. С другой стороны, фотокатализируемая прямая С-Н-функционализация с использованием органических фотоокислительно-восстановительных катализаторов представляет интерес для синтетической органической химии. В развитие данных исследований в рамках работы была исследована возможность ацетоксилирования С(*sp*³)-Н связи 3-арил-*2H*-азиринов **25** с использованием (диацетокси)иодбензола в условиях фотооблучения синей LED лампой (34 Вт) в толуоле на воздухе (Схема 19). Для оптимизации условий в качестве фотокатализаторов были исследованы эозин Y (выход целевого 3-фенил-*2H*-азиринов-2-илацетата **32a** составил 40%) и бенгальский розовый (выход **32a** достигал 85%), при этом в отсутствие же фотокатализатора продукт **32a** зафиксирован с выходом лишь 13%. С использованием бенгальского розового в оптимизированных условиях с выходами 58–85% были получены 3-арил-*2H*-азиринов-2-илацетаты **32**. Продукты были выделены в виде бледно-желтых масел, строение было подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H сигналы протонов фрагмента *2H*-азирина представлены синглетами в области 5.15-5.30 м.д., а сигналы протонов ацетоксигрупп представлены синглетами в области 2.01-2.10 м.д.

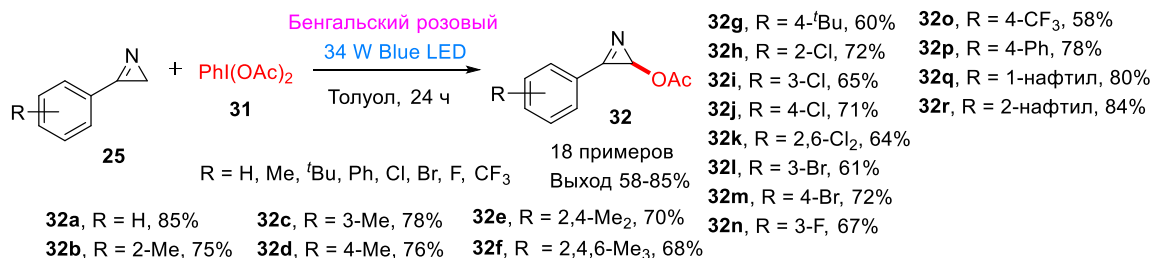


Схема 19

Механизм образования ацетоксиазининов **32** представлен на схеме 20. При фотовозбуждении имеет место одноэлектронный перенос (SET) от PIDA к бенгальскому розовому (RB) с образованием ацетоксирадикала (CH₃COO[•]), иодобензола (детектируется с помощью ГХ-МС) и ацетат-аниона (CH₃COO⁻), тогда как сам бенгальский розовый дает катион-радикал (RB^{•+}). Отрыв атома водорода ацетокси-радикалом приводит к

образованию 2*H*-азиринового радикала (**A**[•]). Затем радикал (**A**[•]) передает один электрон катион-радикалу (**RB**^{•+}), что приводит к образованию промежуточного карбокатиона (**B**⁺), регенерации фотокатализатора (**RB**) и завершению фотокаталитического цикла. Наконец, карбокатион (**B**⁺) реагирует с ацетат-анионом с формированием желаемого продукта **32**.

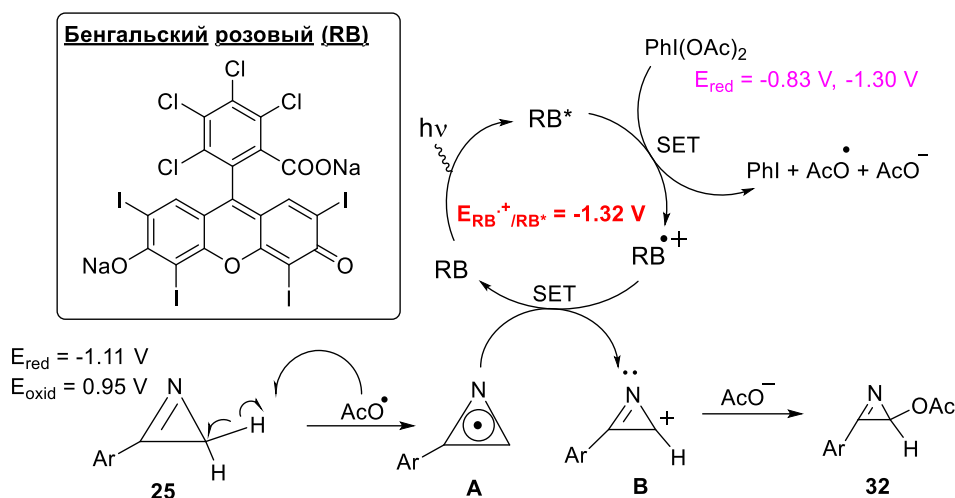


Схема 20

Таким образом, в главе 2.1.1 продемонстрированы возможности применения «зеленых»/рациональных синтетических методов для функционализации связей C(H) – C и C(H)–Y (Y = N, O) в азиридинах, азиринах и эпоксидах, открывающие широкие возможности получения перспективных синтонов и биологически активных кандидатов.

2.1.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ C(H)Y (Y ≠ C) СВЯЗИ В АЗОМЕТИНАХ

Известно, что азири(ди)ны способны трансформироваться в производные азометинов, с другой стороны, азометины могут циклизироваться в трехчленные азагетероциклы, т.е. азометины могут рассматриваться и как продукты трансформации азири(ди)нов, так и как их синтетические прекурсоры. Поэтому в рамках данной работы были исследованы методы синтеза и реакционная способность азометинов в некоторых ключевых превращениях. Типичным способом синтеза азометинов является взаимодействие карбонильной и амино-компоненты в растворителе. Также известно, что азометины способны подвергаться восстановлению в присутствии различных типов восстановителей, в том числе в присутствии муравьиной кислоты/формиатов с образованием вторичных аминов. Нами было найдено, что при непосредственном взаимодействии аминов и альдегидов в муравьиной кислоте при нагревании одnoreакторно образуются третичные амины с выходами до 30% (Схема 21). Продукты были получены в виде бесцветных кристаллов или желтых масел, строение было подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C и элементным анализом. Структура *N*-бензил-1-(тиофен-2-ил)-*N*-(тиофен-2-илметил)метанамина **36j** доказана методом РСА (Рисунок 9). В спектрах ЯМР ¹H соединений **36–38** сигналы протонов бензильных фрагментов проявляются в виде синглетов в области 3.30–3.80 м.д., а в ЯМР ¹³C – в области 57.0–60.0 м.д. Механизм

реакции включает образование азометинов *in situ* с последующей электрофильной атакой второй молекулы альдегида по C=N фрагменту.

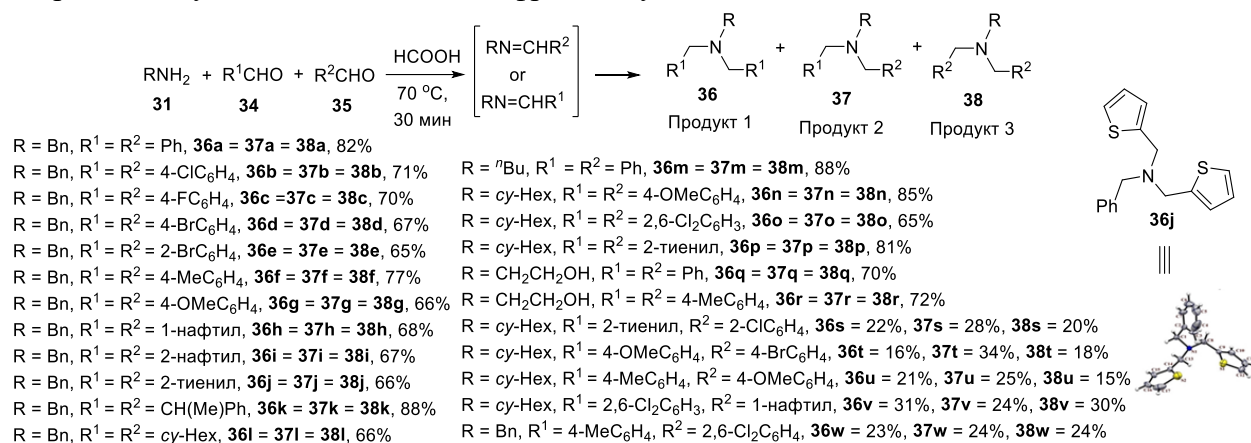


Схема 21

Рисунок 9. PCA продукта **36j**

В развитие исследований нами было исследовано взаимодействие первичных аминов с некоторыми карбонильными соединениями с использованием «зеленых» методов синтеза.

Например, нами была продемонстрирована возможность одnoreакторного синтеза дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5,11-дионов **41** путем взаимодействия производных орто-амино-бензойной (антраниловой) и орто-формилбензойной кислот в воде в условиях

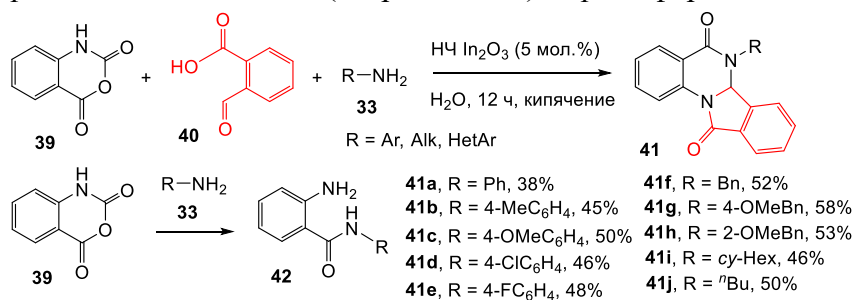


Схема 22

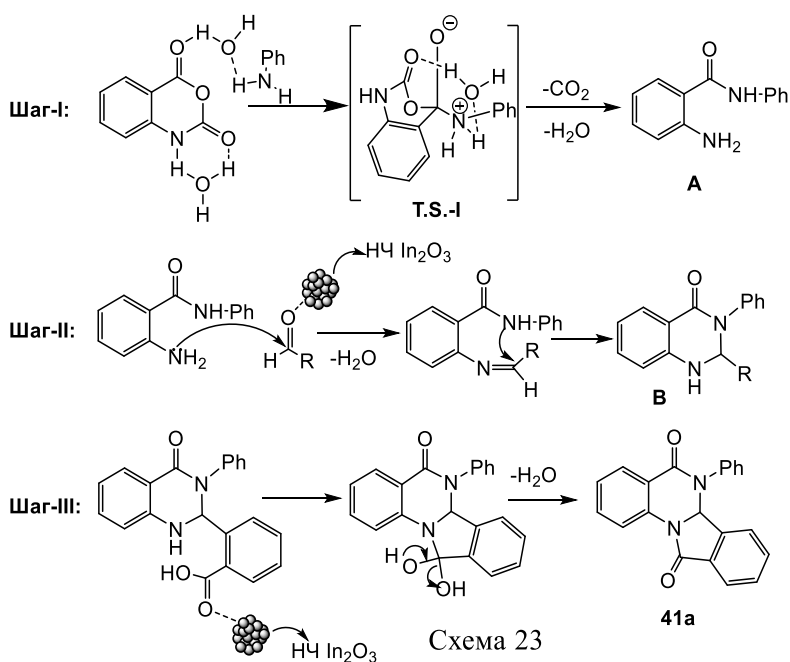


Схема 23

катализа HCl In₂O₃ (Схема 22). Амид антраниловой кислоты **42** может быть также сгенерирован *in situ* из ангидрида изатоевой кислоты **39** и аминов **33**. Целевые продукты **41** были выделены с умеренными выходами (35-58%) в виде бесцветных кристаллов. Строение **41** было подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и элементным анализом. Так, в спектрах ЯМР ¹H всех соединений представлены сигналы характеристических протонов фрагментов C2-H в виде синглетов в области 6.20-6.50 м.д., а в ЯМР ¹³C - в области 70.1-72.2 м.д. Кроме того, мы разработали более экологичные условия реакции с меньшими *E*-

факторами 0.45 и 0.47 в случаях синтеза **41a** и **41b** соответственно.

Механизм образования дигидроиндолохинолинов **41** представлен на схеме 23. Так, на начальном этапе генерируется амид антраниловой кислоты (**A**), который взаимодействует с карбонильной компонентой с формированием азометина, последний подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке по фрагменту C=N с образованием хиазолин-4-она (**B**). Дальнейшая циклоконденсация по атому азота N1 приводит к целевому продукту **41a**.

В рамках работы нами были исследованы другие *амино*-компоненты и каталитические системы. Так, было показано, что взаимодействие формальдегида **34** с *орто*-фенилендиамином **43** одnoreакторно с выходами до 76% приводит к образованию 1-(алкоксиметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазолов **44** (Схема 24), выделенных в виде коричневых кристаллов или желтых масел. В качестве катализатора нами были исследованы InCl₃, In(OTf)₃, Zn(OTf)₂, нано-CuO, и нано-ZnO, а также порошок In₂O₃. Наиболее высокий выход был зафиксирован в присутствии нано-In₂O₃, тогда как в отсутствие катализа реакция не протекала. Реакция позволяет использовать спирты различной природы, включая ароматические, непредельные и фторированные. Процесс протекает через *in situ* образование азометина (**A**) с последующей нуклеофильной атакой молекулой спирта и внутримолекулярной циклизацией. Строение продуктов подтверждено данными ЯМР ¹H- и ¹³C спектроскопии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ¹H в области 5.50-5.70 м.д. присутствуют сигналы протонов фрагментов ROCH₂, сигналы протонов фрагментов спиртов, а также ароматических фрагментов в виде мультиплетов в области 7.15-7.95 м.д. В тех же условиях реакции с хорошими выходами (до 89%) были получены 1,2-дизамещенные 1*H*-бензо[*d*]имидазолы **45** при использовании других альдегидов, таких как бензальдегид и циннамальдегид. Продукты были выделены в виде коричневых кристаллов или желтых масел.

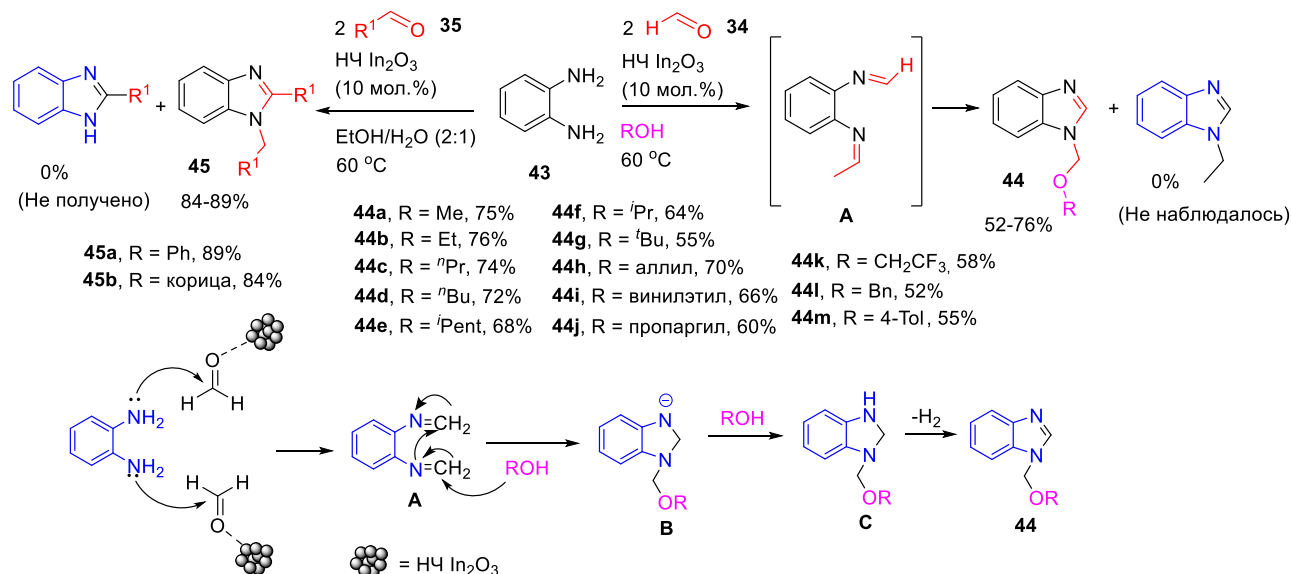


Схема 24

Далее на основе азометиннов **47**, полученных из α -аминопиридина, нами была продемонстрирована возможность синтеза продуктов, изомерных описанным выше бензимидазолам, а именно имидазоло[1,2-*a*]пиридинов **49** с выходами до 84% посредством

реакции первых с нитроалканами в присутствии хлорида железа (III) (Схема 25). Азометины могут быть вовлечены в реакцию как в виде индивидуальных соединений, что было продемонстрировано на примере *n*-хлорбензальдегида **34b**, так и могут быть синтезированы *in situ* из α -аминопиридина и альдегидов.

Также оказалось, что аналогичные продукты можно получить при взаимодействии 2-аминопиридинов с β -нитростиролами в присутствии аналогичной каталитической системы. Этот подход можно рассматривать как более рациональный метод получения имидазо[1,2-*a*]пиридинов **49**, поскольку реакция проводится за более короткое время, с участием доступных реагентов и катализатора (FeCl₃), а выход реакции достигает 84%. Продукты **49** выделены в виде бесцветных или бледно-желтых кристаллов, их строение подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C и элементным анализом. В спектре ЯМР ¹H соединений **49** (R = H) сигналы протонов С3-Н проявляются в виде синглетов в области 7.20–7.80 м.д.

Была также продемонстрирована возможность дальнейшей С-Н-функционализации положения С3 имидазо[1,2-*a*]пиридина **49** (R = H) путем Pd-катализируемой реакции с арилиодидами в 1,4-диоксане в присутствии Cs₂CO₃ и CuI при кипячении. 2,3-Диарилпроизводные **52** были получены с выходами 85-87% в виде коричневых кристаллов. Практическая значимость вышеописанного метода была продемонстрирована на примере синтеза противоязвенного препарата *Золимидин* (Zolimidine) **49q** с выходом до 68% (Рисунок 10).

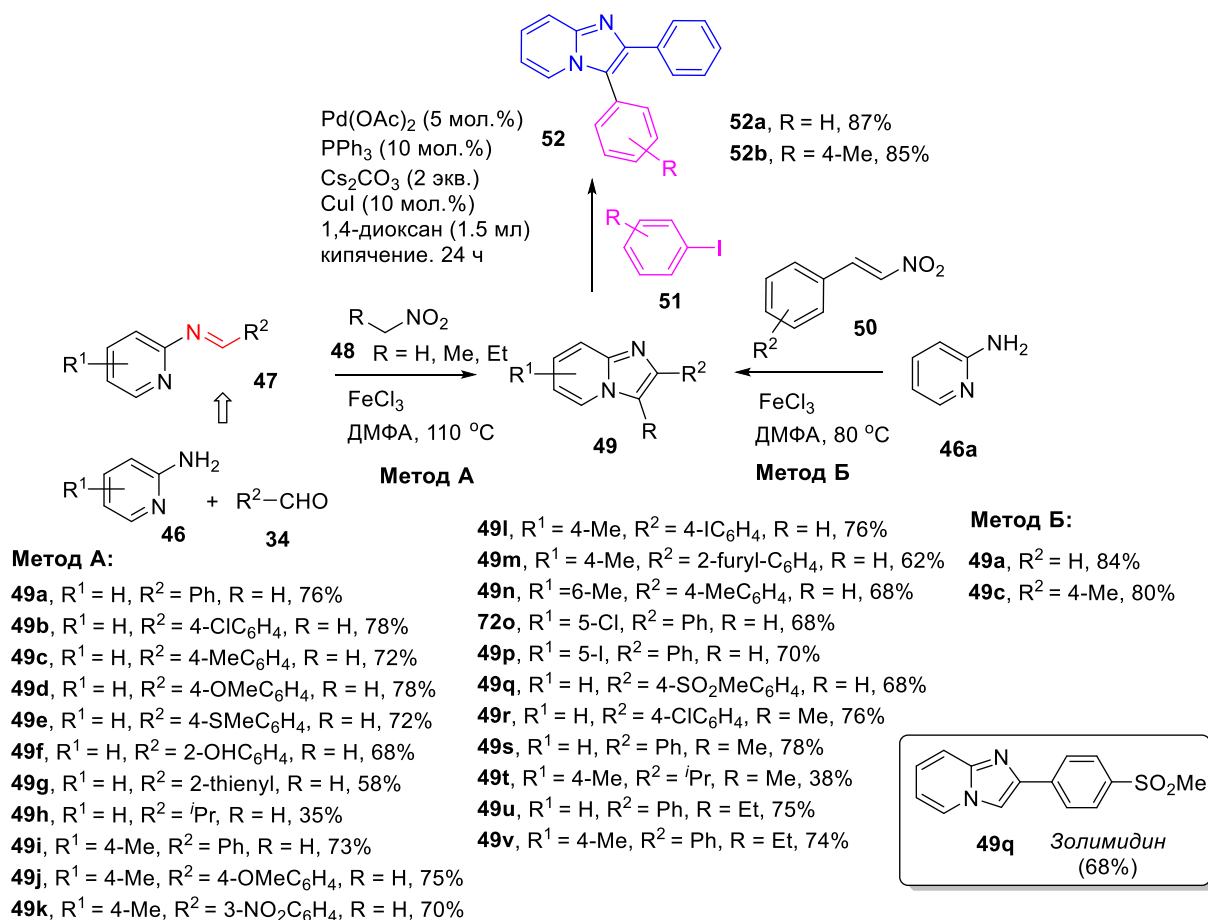
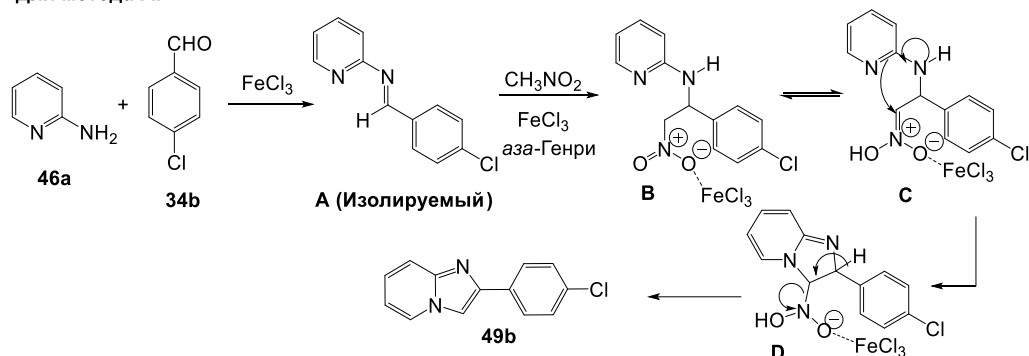


Схема 25

Рисунок 10

Механизм образования имидазо[1,2-*a*]пиридинов **49** представлен на схеме 26. Сначала протекает реакция *aza*-Генри между азометином (**A**) и нитроалканом с образованием интермедиата (**B**), который через интермедиат (**C**) циклизуется в имидазолин (**D**), а ароматизация последнего через отщепление молекулы азотистой кислоты дает целевой продукт. При использовании нитроолефинов **50** взаимодействие протекает посредством каскадной реакции, через присоединение по Михаэлю 2-аминопиридина **46** к нитроолефину **50** с образованием промежуточного нитроамина (**B**). Вероятно, FeCl₃ ускоряет реакцию, увеличивая электрофильность нитроолефина за счет координации. Второй этап представляет циклизацию интермедиата (**B**) с элиминированием воды и HNO, приводящую к формированию имидазо[1,2-*a*]пиридина **49**.

Для метода А:



Для метода А:

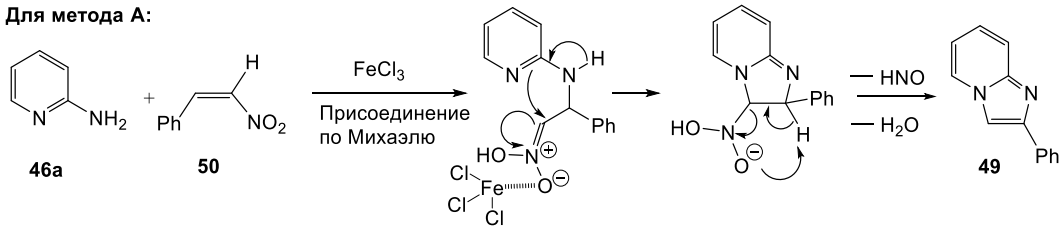
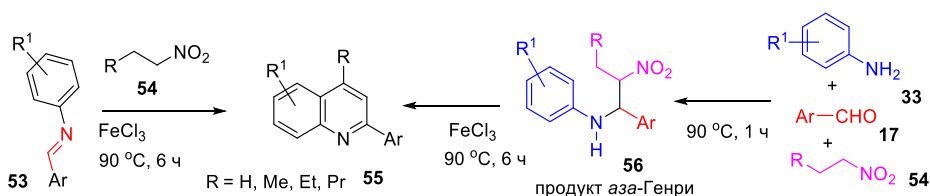


Схема 26



- | | | |
|--|---|---|
| 55a , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = Ph, 88% | 55t , R = H, R ¹ = 2-OMe, Ar = Ph, 70% | 55m' , R = H, R ¹ = H, Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 80% |
| 55b , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-MeC ₆ H ₄ , 80% | 55u , R = H, R ¹ = 4-F, Ar = Ph, 62% | 55n' , R = Me, R ¹ = 4-Me, Ar = Ph, 84% |
| 55c , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-MeC ₆ H ₄ , 76% | 55v , R = H, R ¹ = 4-Cl, Ar = Ph, 64% | 55o' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = Ph, 90% |
| 55d , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-OMeC ₆ H ₄ , 92% | 55w , R = H, R ¹ = 3-Cl, Ar = Ph, 70% | 55p' , R = Me, R ¹ = 4-Cl, Ar = Ph, 80% |
| 55e , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-OMeC ₆ H ₄ , 58% | 55x , R = H, R ¹ = 2-Cl, Ar = Ph, 67% | 55q' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-MeC ₆ H ₄ , 93% |
| 55f , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-FC ₆ H ₄ , 90% | 55y , R = H, R ¹ = 4-Br, Ar = Ph, 78% | 55r' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-OMeC ₆ H ₄ , 92% |
| 55g , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 88% | 55z , R = H, R ¹ = 4-CN, Ar = Ph, 90% | 55s' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 90% |
| 55h , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-BrC ₆ H ₄ , 85% | 55a' , R = H, R ¹ = 4-COOEt, Ar = Ph, 88% | 55t' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-BrC ₆ H ₄ , 91% |
| 55i , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-BrC ₆ H ₄ , 83% | 55b' , R = H, R ¹ = 2-Cl-4-Me, Ar = Ph, 90% | 55u' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = пиперонил, 88% |
| 55j , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-CF ₃ C ₆ H ₄ , 68% | 55c' , R = H, R ¹ = 2-Br-4-Me, Ar = Ph, 91% | 55v' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-нафтил, 89% |
| 55k , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-SMeC ₆ H ₄ , 89% | 55d' , R = H, R ¹ = 4-Cl, Ar = 4-MeC ₆ H ₄ , 90% | 55w' , R = Me, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-тиенил, 91% |
| 55l , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = пиперонил, 90% | 55e' , R = H, R ¹ = 4-Cl, Ar = 2-MeC ₆ H ₄ , 88% | 55x' , R = Et, R ¹ = 4-OMe, Ar = Ph, 80% |
| 55m , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-нафтил, 78% | 55f' , R = H, R ¹ = 4-Cl, Ar = 4-FC ₆ H ₄ , 89% | 55y' , R = Et, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-OMeC ₆ H ₄ , 83% |
| 55n , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 1-нафтил, 73% | 55g' , R = H, R ¹ = 4-Cl, Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 72% | 55z' , R = Et, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 90% |
| 55o , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-тиенил, 80% | 55h' , R = H, R ¹ = 4-Cl, Ar = 4-SMeC ₆ H ₄ , 92% | 55a'' , R = Et, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-BrC ₆ H ₄ , 91% |
| 55p , R = H, R ¹ = 4-OMe, Ar = 2-фурил, 62% | 55i' , R = H, R ¹ = 4-Me, Ar = 4-OMeC ₆ H ₄ , 90% | 55b'' , R = Et, R ¹ = 4-OMe, Ar = пиперонил, 92% |
| 55q , R = H, R ¹ = H, Ar = Ph, 78% | 55j' , R = H, R ¹ = 4-Me, Ar = 2-BrC ₆ H ₄ , 77% | 55c'' , R = Pr, R ¹ = 4-OMe, Ar = Ph, 78% |
| 55r , R = H, R ¹ = 4-Me, Ar = Ph, 75% | 55k' , R = H, R ¹ = 3-Me, Ar = 2-BrC ₆ H ₄ , 64% | 55d'' , R = Pr, R ¹ = 4-OMe, Ar = 4-MeC ₆ H ₄ , 86% |
| 55s , R = H, R ¹ = 3-Me, Ar = Ph, 68% | 55l' , R = H, R ¹ = H, Ar = 4-OMeC ₆ H ₄ , 82% | 55e'' , R = H, R ¹ = 4-OMe, ald = EtCHO, 80% |
| | | 55f'' , R = H, R ¹ = 4-OMe, ald = ⁿ PrCHO, 84% |

Схема 27

В рамках работы нами была также продемонстрирована возможность эффективного одnoreакторного синтеза замещенных хинолинов **55** с выходом до 93% при использовании аналогичной каталитической системы путем реакции ароматических азометинов **53** с нитроэтаном и его гомологами (Схема 27). Целевые продукты были выделены в виде бесцветных или желтых кристаллов, их строение было подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и элементным анализом. В спектрах ЯМР ^1H хинолинов **55** представлены сигналы протонов ароматических фрагментов в виде мультиплетов в области 7.01-8.60 м.д.

Согласно приведенному ниже механизму (Схема 28), реакция *aza*-Генри азометина (A), генерированного *in situ* или выделенного препаративно, с нитроалканом дает аддукт (B). В результате миграции двух протонов в интермедиате (B) образуется производное (C) с *gem*-гидроксильным фрагментом при атоме азота. После элиминирования молекул HNO и H₂O и *орто*-циклизации интермедиата (C) образуется новая связь C–C и генерируется промежуточный карбен (D). Наконец, происходит перегруппировка карбена (D) в дигидрохинолин, который окисляется до целевого хинолина **55**.

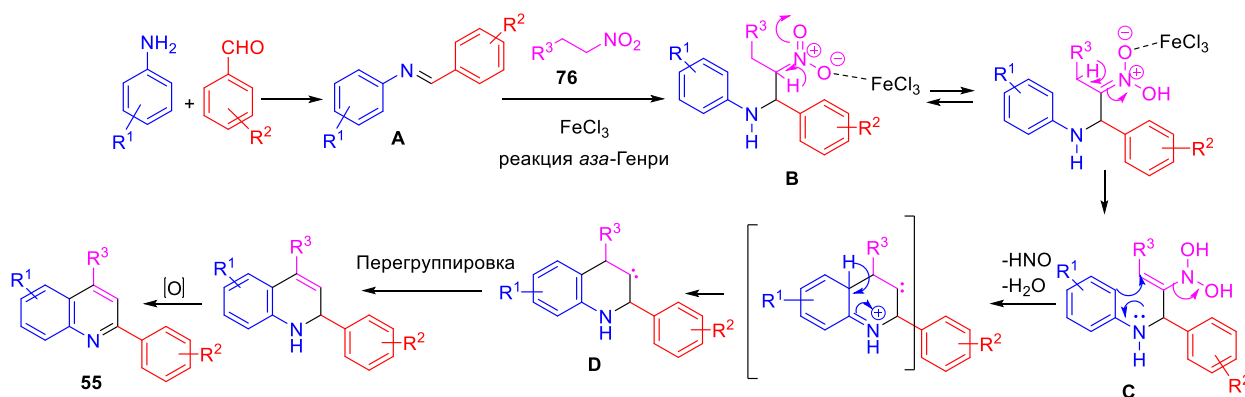


Схема 28

Далее в работе была исследована возможность функционализации некоторых гетероциклических оснований Шиффа **57** под действием *S*-нуклеофилов, а именно индолов, в присутствии каталитических количеств CF₃CO₂H в условиях перемешивания в шаровой мельнице при 500 об/мин в течение 4 ч или в среде анионной ионной жидкости/цвиттерионной соли 4-(3-метилимидазолий)бутансульфоната MS-1 (Схема 29). Было показано, что наряду с *N*-((1*H*-индол-3-ил)арил)метил)гетариламинами (A) – продуктами нуклеофильного присоединения по связи C=N азометина (выходы до 47%) образуются бисиндолилметаны **59** с выходами до 35%. Вероятно, происходит частичный гидролиз основания Шиффа с последующей реакцией образующегося альдегида с индолом, что было подтверждено реакцией между 4-нитробензальдегидом и индолом в присутствии CF₃CO₂H в условиях перемешивания в шаровой мельнице при 500 об/мин в течение 4 ч – с выходом до 95% образовывался биспиррометан **59o**.

Имеются литературные данные о катализируемых переходными металлами реакциях альдегидов с 2,5-дигидро-1*H*-пирролами и 2*H*-изоиндолами, приводящих к *N*-замещенным (бенз)пирролам. С другой стороны, известны процессы *N*-ацилирования- и *N*-алкилирования (бенз)пирролов под действием различных карбонилсодержащих компонентов при катализе переходными металлами/ионными жидкостями. Наконец, получил широкое распространение синтез биспирролилметанов взаимодействием

пирролов с альдегидами. Поэтому далее в рамках работы было исследовано взаимодействие пирролов **60** и индолов **58** (как *S*-нуклеофилов и/или предшественников аминок-содержащих фрагментов) в реакциях с альдегидами **34** в среде **MS-1** (Схема 29).

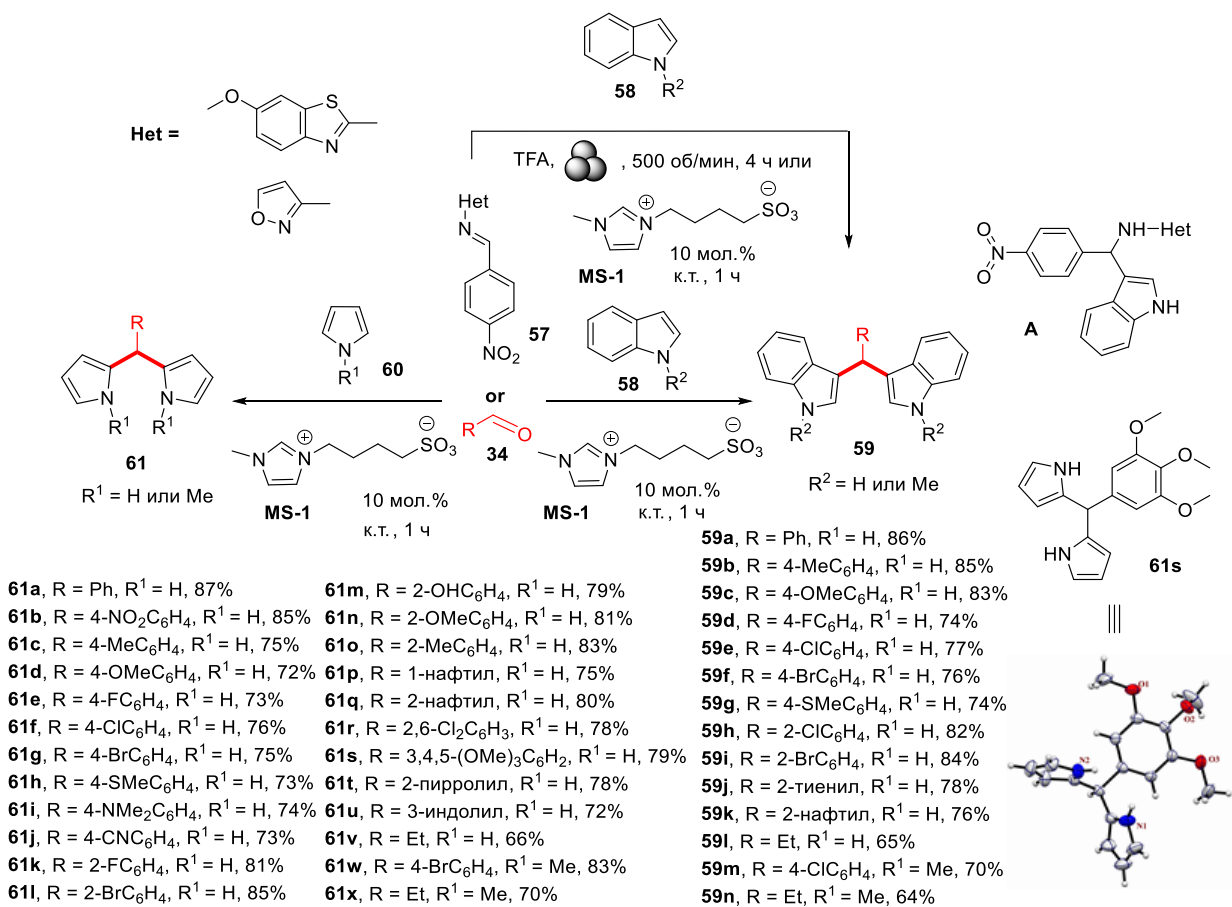


Схема 29

Рисунок 11. РСА продукта **61s**

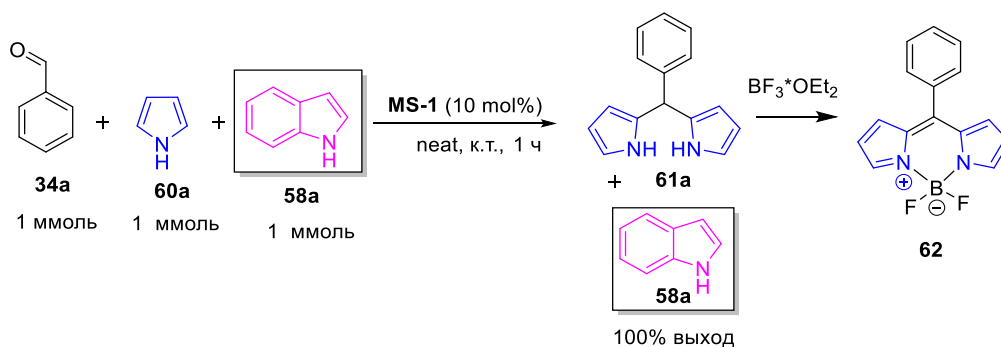


Схема 30

В результате реакции **34** с гетероциклами **60** и **58** образуются 2,2'-(арилметил)бис(1*H*-пирролы) **61a-x** и 3,3'-(арилметил)бис(1*H*-индолы) **59a-n**, соответственно (Схема 29). Целевые продукты **59**, **61** были выделены в виде коричневых кристаллов или желтых масел, их структура была доказана данными спектроскопии ЯМР, а также методом РСА для продукта **61s** (Рисунок 11). В спектрах ЯМР ¹H соединений **59** и **61** сигналы протона фрагмента C2-H представлены в виде синглетов в области 5.20–5.80 м.д., в спектрах ЯМР ¹³C сигнал этого фрагмента проявляется при 36.0–43.8 м.д. Описанная

реакция имеет более высокую хемоселективность для пирролов, и при одновременном взаимодействии 1*H*-индола **58a** и 1*H*-пиррола **60a** с бензальдегидом **34a** в описанных условиях нами наблюдалось исключительно образование биспиррометана **61a**, тогда как индол **58a** был выделен в неизменном виде (Схема 30). *N*-Замещение пиррольного цикла не влияло на направление и выходы реакции. Биспиррометаны **61** ($R^1 = H$) являются прекурсорами для получения красителей BODIPY, что было продемонстрировано на примере получения соединения **62**. *N*-Замещение пиррольного цикла не влияло на направление и выходы реакции.

Основываясь на литературных данных, был предложен механизм образования соединений **59** и **61** (Схема 31). Цвиттерионная соль имидазолия содержит свободную связь С-Н, которая, вероятно, играет решающую роль в катализе процесса посредством электрофильной активации альдегидов. Ранее была предположена роль имидазолсодержащих ионных жидкостей посредством так называемой «двойной активации электрофила и нуклеофила» путем трансфера кооперативной водородной связи и зарядовых взаимодействий. В частности, для альдегида это реализуется за счет образования связи $O \cdots H$ с водородом при атоме С-2 имидазола и последующей нуклеофильной атаки молекулы (бенз)пиррола с образованием интермедиата (**A**). Далее имеет место отщепление молекулы **MS-1** с образованием (**B**), атака (бенз)пиррола (интермедиат (**C**)) и отщепление молекулы **MS-1** с образованием целевых продуктов **59,61**.

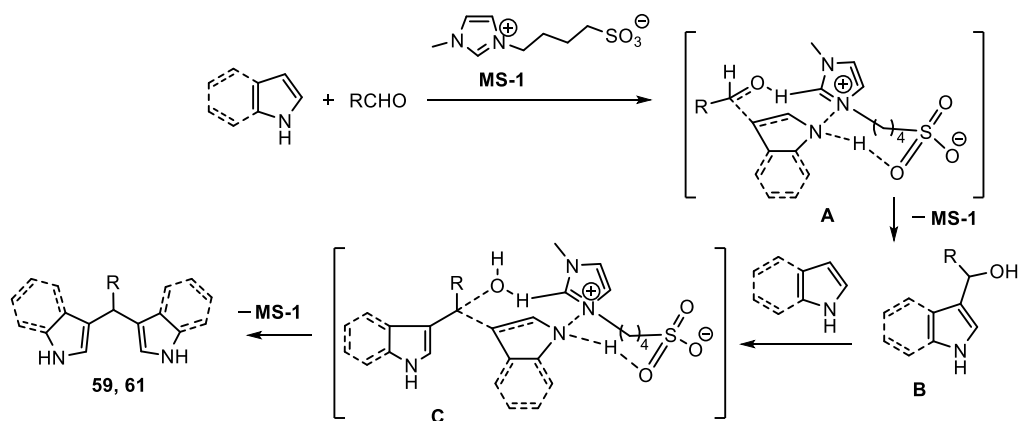


Схема 31

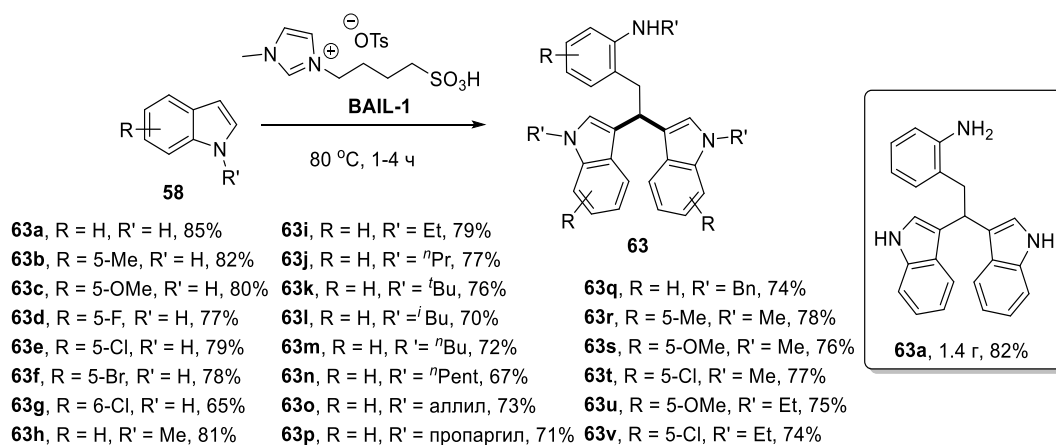
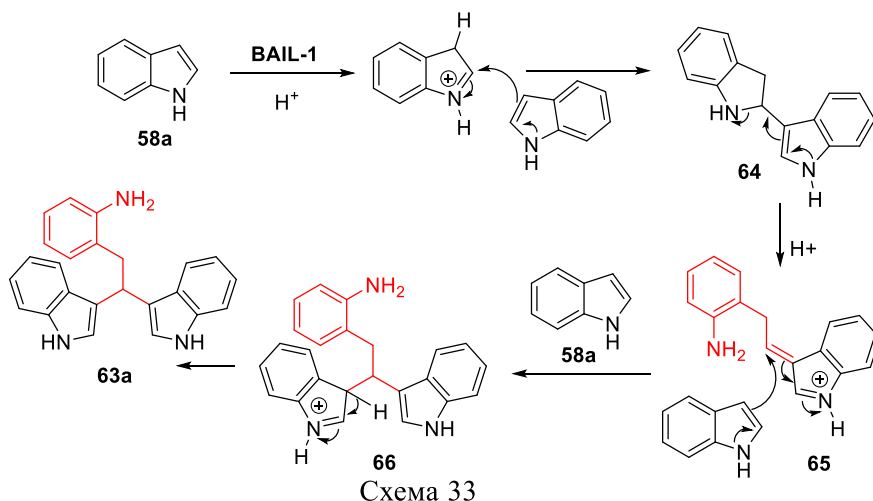


Схема 32

Рисунок 12. Ингибитор MDM2-p53

При более подробном исследовании описанной выше реакции нами было найдено,



что даже в отсутствие альдегидов индолы **58** в растворе **BAIL-1** способны к образованию продуктов формальной тримеризации, а именно 2-(2,2-ди(1-*R*-индол-3-ил)этил)анилинов **63**, с выходами до 81% (Схема 32), продукты были получены в виде бесцветных или коричневых осадков, их

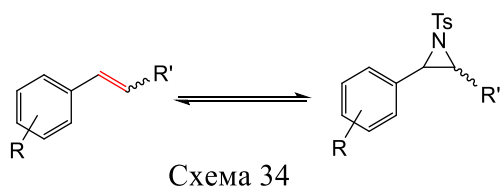
строение было подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C и элементным анализом. В спектрах ЯМР ^1H всех соединений на фоне сигналов гетероциклических и ароматических фрагментов присутствуют характеристические сигналы протонов фрагмента C2-H в виде триплетов при 4.55-4.95 м.д. ($J = 7.6$ Гц), в ЯМР ^{13}C имеются сигналы при 37.0-44.0 м.д.

Согласно предполагаемому механизму реакции (Схема 33) на начальном этапе имеет место димеризация индола с образованием промежуточного аддукта (**64**), который претерпевает кислотно-катализируемое раскрытие пиррольного цикла с образованием индолиденэтиланилина (**65**), последний подвергается нуклеофильной атаке еще одной молекулы индола по экзоциклической C=C связи с образованием целевого продукта **63**. Для подтверждения практической применимости, в рамках метода в граммовых количествах было синтезировано соединение **63a** – ингибитор связывания онкопротеина MDM2 с белком p53 (Рисунок 12).

Таким образом, в главе 2.1.2 продемонстрированы синтетические возможности применения «зеленых»/рациональных синтетических методов для функционализации связи C(H)=N в азометинах и/или связи C(H)=O в их прекурсорах, исследованы некоторые сопутствующие превращения, приводящие к образованию перспективных синтонов и биологически-активных соединений.

2.1.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ФРАГМЕНТА C(H)C В СОЕДИНЕНИЯХ С КРАТНОЙ СВЯЗЬЮ

Стиролы, как и азометины, могут рассматриваться в качестве прекурсоров азиридинов, а также продуктов их трансформации (Схема 34). Поэтому в рамках работы нами была



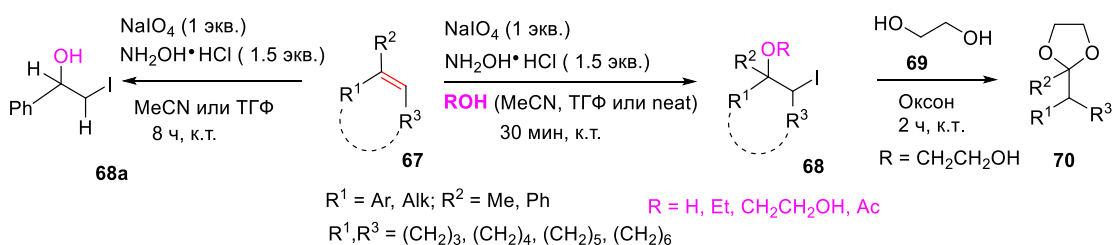
рассмотрена реакционная способность стиролов, в том числе активированных электроакцепторными группами, в некоторых ключевых для азиридинов превращениях, а также в новых трансформациях, недоступных в ряду азиридинов.

Так, на начальном этапе нами была исследована реакционная способность неактивированных стиролов **67** при взаимодействии с вышеописанной (Схема 6) для

азиридинов системой $\text{NaIO}_4/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. В результате, в случае стирола **67a** в ТГФ или CH_3CN при комнатной температуре на воздухе неожиданно был получен β -иодгидрин **68a**. Видимо, в данном взаимодействии остаточная вода в растворителе или воздухе выступает в качестве *O*-нуклеофила. Действительно, при использовании заявленной системы в присутствии *O*-нуклеофилов (вода, спирт и даже уксусная кислота) (1 мол. экв.) были синтезированы β -иодгидрины (**68**, $\text{R} = \text{H}$) или их эфиры и ацетаты (**68**, $\text{R} = \text{Et}$, Ac , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$) с выходами до 87% (Схема 36). β -Иодо- β' -гидроксиэфиры (**68p-a'**, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$) являются ценными синтонами, и под действием, например, этиленгликоля, в присутствии оксона (Охоне®) в качестве окислителя они легко трансформируются в соответствующие ацетали **70**. Соединения **68**, **70** были получены в виде желтых жидкостей, строение продуктов подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

В продолжение исследований во взаимодействие с системой $\text{NaIO}_4/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ были вовлечены халконы **71** – активированные ацильными фрагментами стиролы. Исходя из практической ценности описанного выше процесса (Схема 36), в качестве нуклеофильного агента был также исследован этиленгликоль. В итоге было показано, что реакция приводит к образованию 3-(2-гидроксиэтилокси)-2-иодо-1,3-диарил-1-онов **72**, выделяемых с выходами до 94% (Схема 36).

Попытка получения ацеталей по типу **70** (Схема 35) на примере взаимодействия соединения **72a** с оксоном привела к осмолению реакционной массы. С другой стороны, внутримолекулярное алкилирование **72** в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле с выходами до 95% приводит к 1,4-диоксанам **73**, полученным в виде бесцветных или желтых жидкостей (Схема 36).



- $\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{Alk}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}$
 $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5, (\text{CH}_2)_6$
- | | |
|---|---|
| 68a , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 83% | 68u , $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 81% |
| 68b , $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 84% | 68v , $\text{R}^1 = n\text{-Hex}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 80% |
| 68c , $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 81% | 68w , $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 82% |
| 68d , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 80% | 68x , $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 80% |
| 68e , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 81% | 68y , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OH}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 85% |
| 68f , $\text{R}^1 = n\text{-Hex}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 78% | 68z , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 82% |
| 68g , $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 76% | 68a' , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 81% |
| 68h , $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R} = \text{H}$, 70% | 68b' , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Ac}$, 79% |
| 68i , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$, 86% | 68c' , $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Ac}$, 82% |
| 68j , $\text{R}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$, 81% | 70a , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$, 72% |
| 68k , $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$, 83% | 70b , $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$, 71% |
| 68l , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OH}, \text{R} = \text{Et}$, 85% | 70c , $\text{R}^1 = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$, 94% |
| 68m , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$, 83% | 70d , $\text{R}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$, 93% |
| 68n , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$, 80% | 70e , $\text{R}^1 = n\text{-Hex}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$, 80% |
| 68o , $\text{R}^1 = n\text{-Hex}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$, 78% | 70f , $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3, \text{R}^2 = \text{H}$, 91% |
| 68p , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 87% | 70g , $\text{R}^1, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5, \text{R}^2 = \text{H}$, 81% |
| 68q , $\text{R}^1 = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 83% | 70h , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OH}$, 84% |
| 68r , $\text{R}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 81% | 70i , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}$, 74% |
| 68s , $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 87% | 70j , $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}$, 85% |
| 68t , $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 86% | |

Схема 35

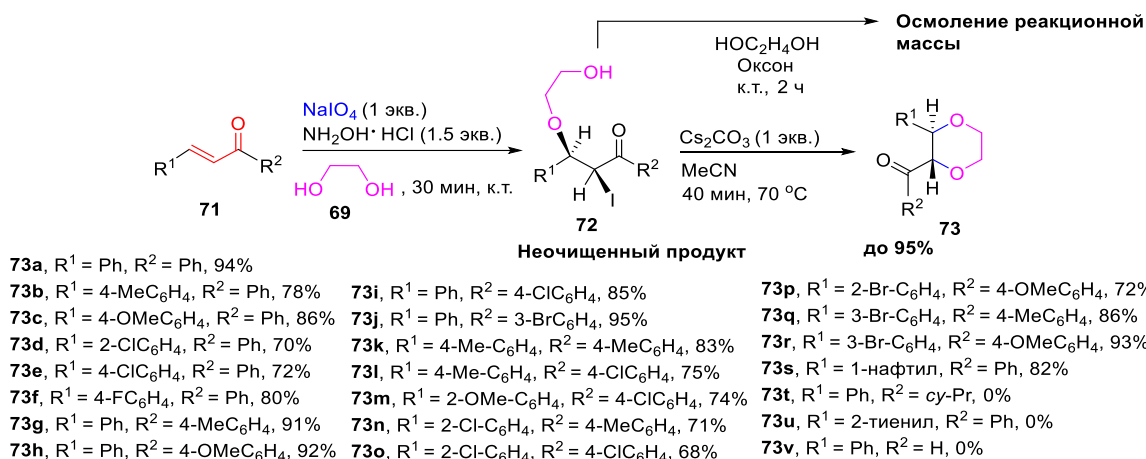


Схема 36

Для обоих превращений в качестве предполагаемого механизма можно предложить следующий (Схема 37). На первом этапе происходит генерирование *in situ* фенилиодиран-1-ум катиона, интермедиата (**A**), путем атаки I₂ по C=C-связи. Далее под действием *O*-нуклеофилов продукт (**A**) дает соединение **68** (R ≠ COAr², X ≠ C₂H₄OH) или **72**. Затем, в случае продукта **72**, в присутствии Cs₂CO₃ происходит внутримолекулярное алкилирование по Вильямсону, вероятно, по S_N2 механизму, с образованием 1,4-диоксана **73**.

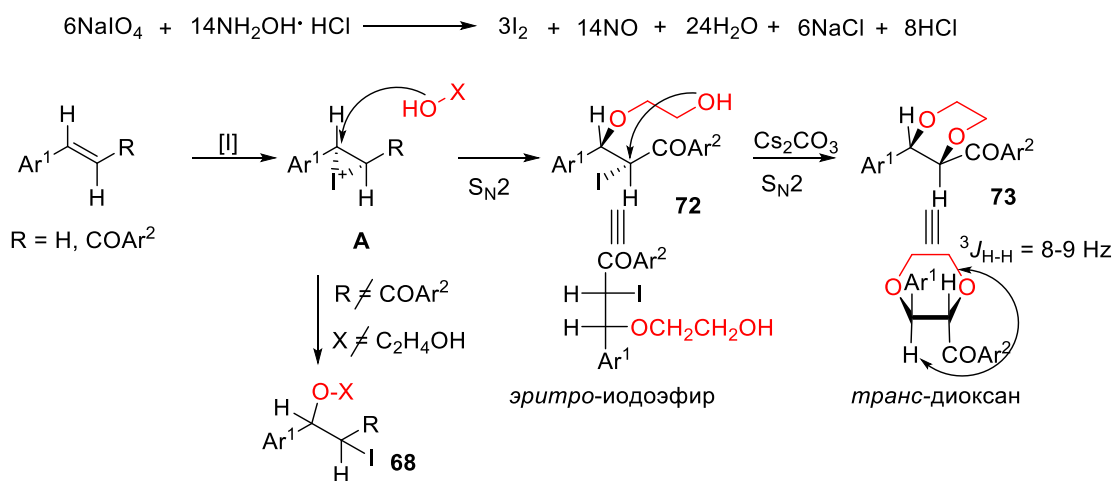


Схема 37

Строение продуктов подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и элементным анализом. Особо следует отметить высокую стереоселективность предлагаемого метода. Так, 1,4-диоксаны **73** образуются исключительно в виде *транс*-стереоизомеров, что установлено на основе значений констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между протонами в С2 и С3 диоксанового цикла. Согласно литературным данным, для *транс*-замещенных диоксанов такие константы имеют значение 9 Гц, в то время как *цис*-замещенные аналоги демонстрируют константы 4 Гц. В синтезированных нами продуктах **73**, в спектрах ЯМР ¹H характеристические сигналы протонов на С2 и С3 регистрировались в виде дублетов при 4.8–4.9 м.д. с константами ССВ 8–9 Гц.

Интересно, что в отсутствие *O*-нуклеофилов использование системы NaIO₄/NH₂OH·HCl в реакциях с халконами **74** или коричной кислотой приводит к образованию диодозамещенных производных **75** с выходами до 84% (Схема 38), выделенных в виде бесцветных осадков или смол. Структура полученных соединений **75** доказана методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, а также, для 2,3-дйод-3-(3-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-она **75с**, методом РСА (Рисунок 13). Так, в спектрах ЯМР ¹H целевых продуктов присутствуют сигналы характеристических протонов фрагментов СН вицинальных диодозтанов в виде дублетов в области 5.60-5.80 м.д.

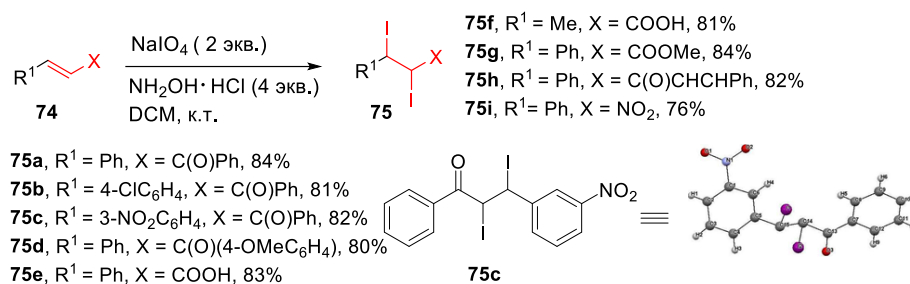


Схема 38

Рисунок 13. РСА продукта **75с**

Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 39. При окислении гидроксилamina генерируются I₂ и NO, которые могут давать чрезвычайно реакционноспособный агент NO⁺I⁻, который участвует в простом присоединении по Михаэлю к α,β-ненасыщенному карбонильному соединению, например халкону **74a**, образуя йоднитрозо-соединение (**A**). В присутствии избытка NaIO₄ или кислорода воздуха интермедиат (**A**) подвергается окислению до нитросоединения (**B**). Отщепление NO₂ приводит к образованию интермедиата (**C**), а последующая реакция с NO⁺I⁻ дает целевой 2,3-диидо-1,3-дифенилпропан-1-он **75a**.

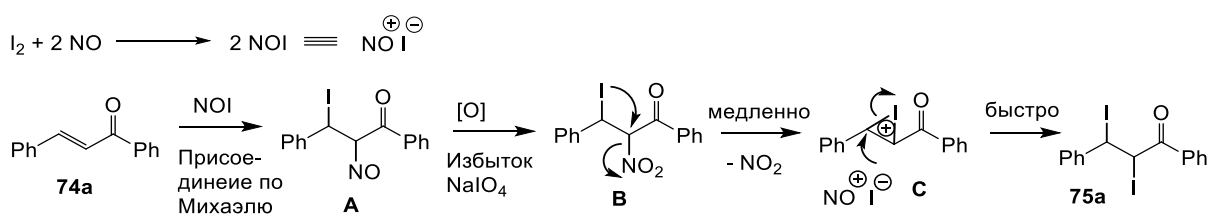


Схема 39

Взаимодействие винил(гет)аренов с *N*-нуклеофилами является перспективным способом получения amino/амидо-замещенных стиролов или алканов. Выше в рамках работы нами было продемонстрировано раскрытие азиридинового цикла под действием нуклеофилов, приводящее к образованию широкого круга β-функционализированных аминов (Схемы 1-8). Также, на примере азиринов была показана возможность получения α-аминокетонов (Схема 17). Для оценки возможности получения продуктов, подобных таковым, получаемым при нуклеофильной атаке на 2-арил-1-тозилазиридины, нами была исследована C-Н-функционализация стиролов **77**, 2-фенил-1-тозилазиридина **1a** (Схема 40), а также арилцетиленов **80** (Схема 41) под действием сульфамидов в присутствии PIDA в ацетонитриле при комнатной температуре. Так, стиролы **77**, независимо от природы

заместителя в данных условиях не превращались в ожидаемые продукты аминирования **78**, а азиридин **1a** давал этилендиамин-бистозилат **79**. При вовлечении же в аналогичную реакцию арилацетиленов **80** с выходами 72-87% были получены α -сульфоаминокетоны **81**. Продукты были выделены в виде бесцветных кристаллов. Структура соединений **81** доказана методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, а также, для продукта **81i**, методом РСА (Рисунок 14). В спектрах ЯМР ^1H все протоны фрагментов α - CH_2 представлены дублетами в районе 4.30–4.50 м.д. ($J = 4.8$ Гц), а сигналы протонов фрагментов NH проявляются в виде триплетов в области 5.60 м.д. Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 42.

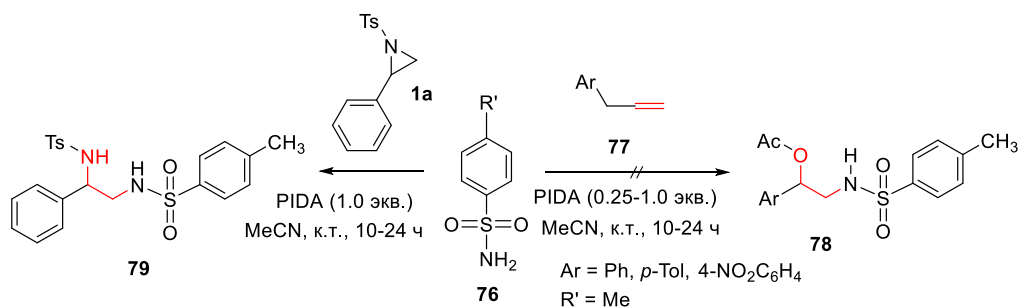


Схема 40

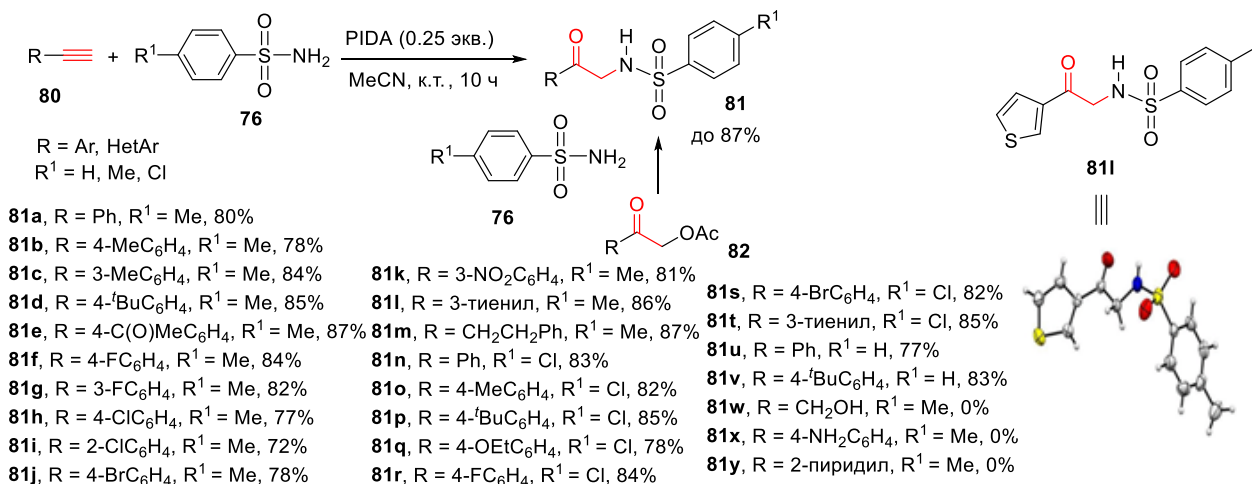
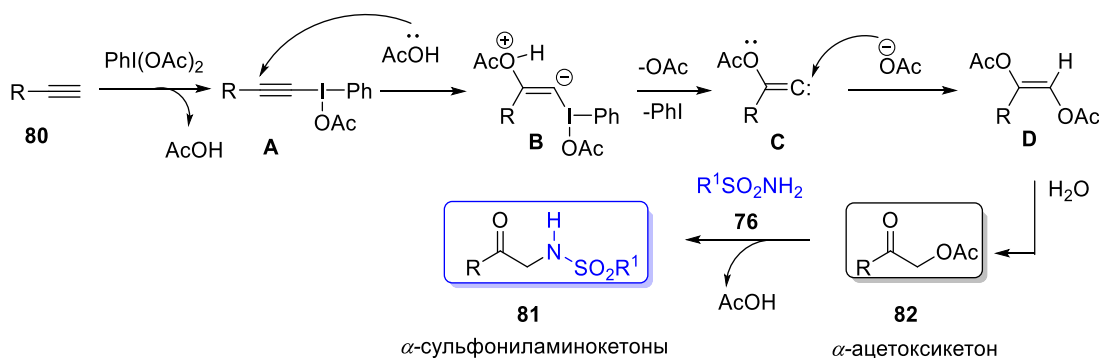


Схема 41

Рисунок 14. РСА продукта **81i**



α -сульфоаминокетоны

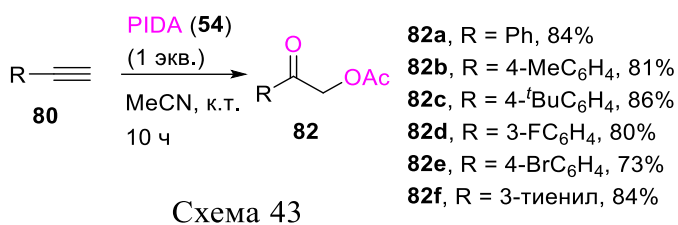
α -ацетоксикетон

Схема 42

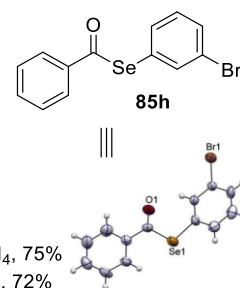
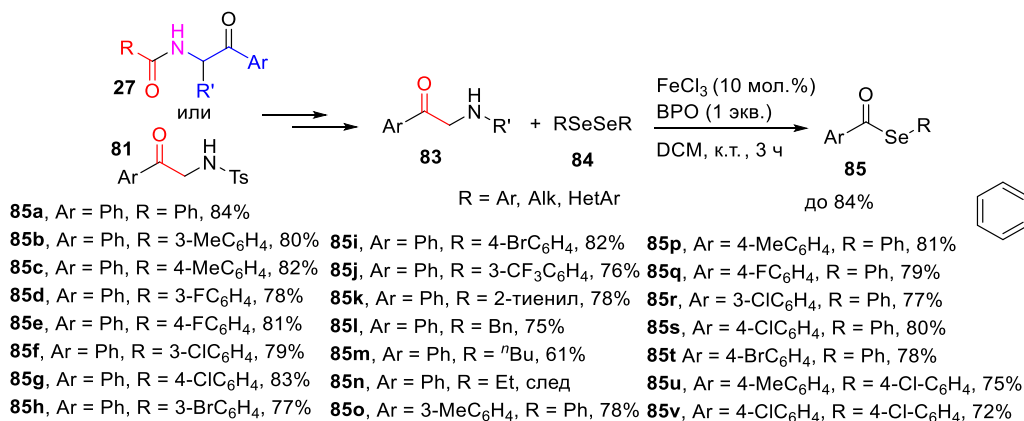
На начальной стадии происходит образование фенилалкинилиоданилацетата (A), который вступает в реакцию с AcOH по типу Михаэля и превращается в интермедиат (B). Отщепление ацетат-аниона и фенилиодида дает карбен (C), который затем реагирует с ацетат-анионом или уксусной кислотой с образованием замещенного этилен-1,2-диил диацетата (D). Данный интермедиат путем взаимодействия со следами воды дает α -ацетоксикетон **82**, и, затем в присутствии сульфонамидов дает α -сульфониламинокетоны **81**.

В подтверждение механизма мы провели реакцию в отсутствие сульфонамидов и получили α -ацетоксикетоны **82** с выходами до 86%. Продукты были выделены в виде бесцветных кристаллов (Схема 43). Дополнительно, была показана возможность получения целевых продуктов **81** путем реакции соединений **82** с сульфонамидами **76** (Схема 41), что также свидетельствует в пользу предложенного механизма.

Далее нами было установлено, что полученные α -сульфониламинокетоны **81**, а также описанные выше (Схема 17) *N*-ацил- α -аминокетоны **27** являются удобными синтонами для получения *N*-замещенных α -аминокетонов **83**. Последние были впервые

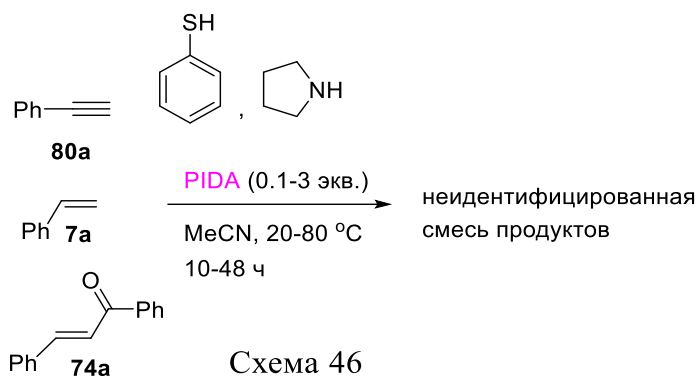
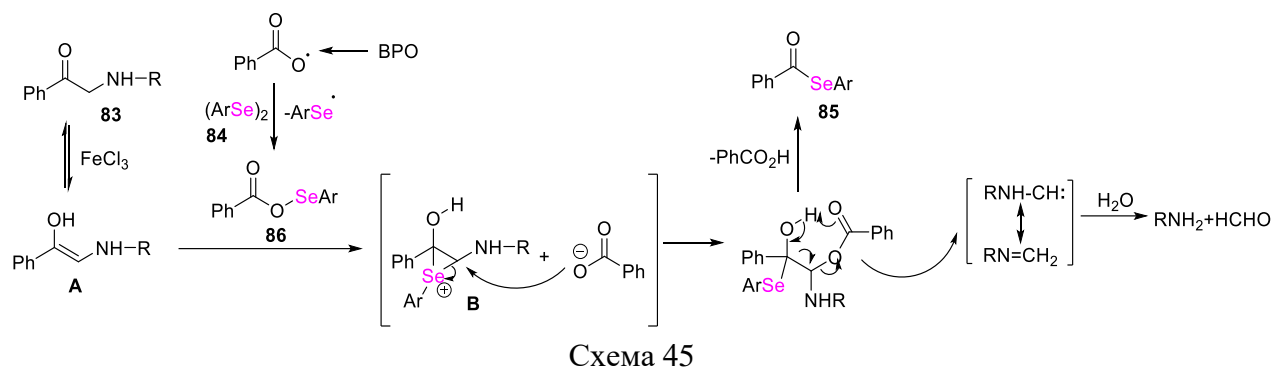


использованы для получения малодоступных другими методами селеноэфиров **85** с выходами до 84% путем взаимодействия с диселенидами **84** в присутствии хлорида железа (III) и перекиси бензоила в дихлорметане при комнатной температуре. В результате реакции были получены обширные ряды мультизамещенных селеноэфиров **85** (Схема 44), выделенных в виде бесцветных или желтых кристаллов. Следует отметить, что реакция характеризуется высокой хемоселективностью и не протекает в присутствии дителлуридов и дисульфидов. Строение продуктов **85** подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C и элементным анализом, а также, для соединения **85h**, методом РСА (Рисунок 15). Механизм реакции представлен на схеме 45.



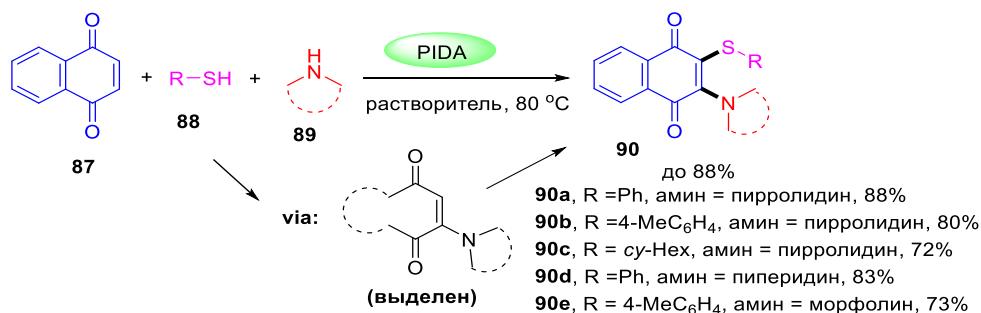
Так, при разложении бензоилпероксида (BPO) образуется бензоилокси-радикал, который реагирует с $(\text{ArSe})_2$ с образованием бензоилоксиселенида **86**. Затем реакция бензоилоксиселенида с α -аминокарбонильным соединением **83** может протекать по ионному механизму, при этом фенилселененильный ион (PhSe^+) присоединяется к енольной форме (A) α -аминокарбонила с образованием промежуточного иона селенирования (B).

Элиминирование из интермедиата (**B**) бензойной кислоты и карбена (разлагающегося до анилина и формальдегида) дает желаемый продукт **85**. Следует отметить, что в присутствии ловушек радикалов, таких как (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМРО), бензохинон (ВQ) и 1,1-дифенилэтилен (DPE), селеноэстеры получены не были, и только следовые количества продуктов были выделены в присутствии бутилгидрокситолуола (ВНТ). Эти данные позволяют предположить, что реакция протекает по радикальному пути.



Основываясь на успешном опыте получения α -сульфоаминокетонов и в развитие дальнейших исследований, в работе была изучена возможность использования PIDA для активации при проведении реакций тиамирования, т.е. одновременного введения фрагмента аминов и тиолов по кратной связи

$C=C/C\equiv C$ в алкенах/алкинах. Для этого в вышеописанных условиях (Схемы 41, 43) было исследовано взаимодействие неактивированного алкена, стирола **7a**, активированного алкена, халкона **74a**, а также фенилацетилена **80a** с наиболее доступными пирролидином и тиофенолом в присутствии PIDA. Однако, взаимодействие не привело к образованию ожидаемых продуктов тиамирования, а во всех случаях в реакционной массе фиксировалась неидентифицированная смесь нескольких продуктов (Схема 46). Это свидетельствует о необходимости более подробного изучения данных процессов.



С другой стороны, *para*-хиноны, которые можно формально рассматривать как α,β -непредельные карбонильные соединения, вступали в реакцию тиоаминирования в описанных выше условиях, что было показано на примере 1,4-нафтохинона **87**. В результате трехкомпонентного одnoreакторного процесса между 1,4-нафтохиноном **87**, циклоалкиламинами и тиофенолами с выходами до 88% были получены целевые продукты **90a-e** (Схема 47). Продукты были выделены в виде красноватых кристаллических осадков, их структура была доказана методами спектроскопии ЯМР и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **90** представлены сигналы ароматических протонов остатка хинона и тиофенола в виде мультиплетов в области 7.00-8.10 м.д., также присутствуют сигналы протонов циклоалкиламинов в виде мультиплетов возле 4.00 м.д. и 2.00-3.00 м.д.

Механизм взаимодействия представлен на схеме 48. Первоначально циклоалкиламин (например, пирролидин) присоединяется к 1,4-нафтохинону по Михаэлю, и образуется интермедиат (**A**), который легко окисляется PIDA с образованием интермедиата (**B**), который удалось препаративно выделить. 1,4-Нафтохинон далее легко регенерируется путем аэробного окисления гидрохинона. С другой стороны, недавно было показано, что в присутствии PIDA тиофенол может генерировать ион сульфения. Впоследствии это интермедиат может быть подвергнут окислению с получением желаемого продукта тиоаминирования **90**.

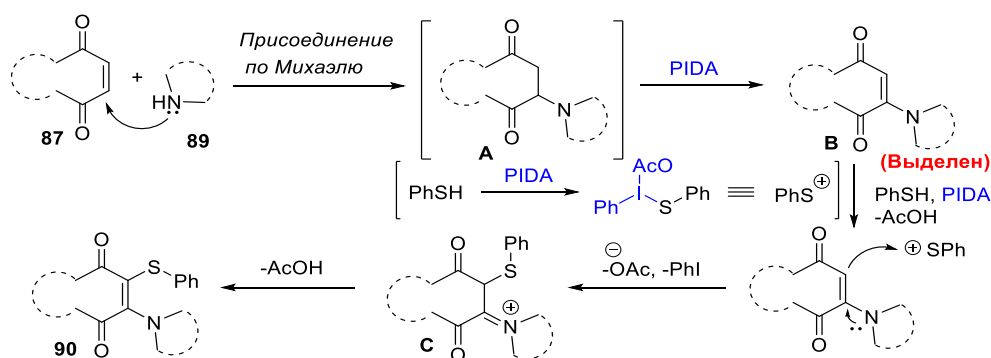


Схема 48

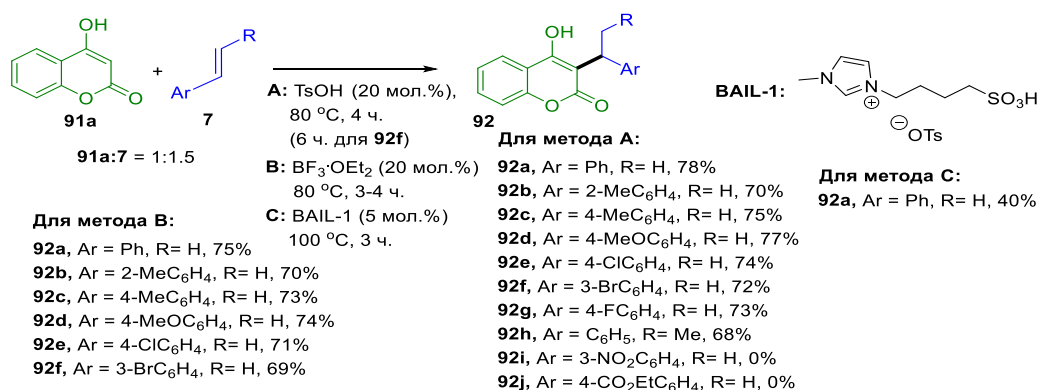
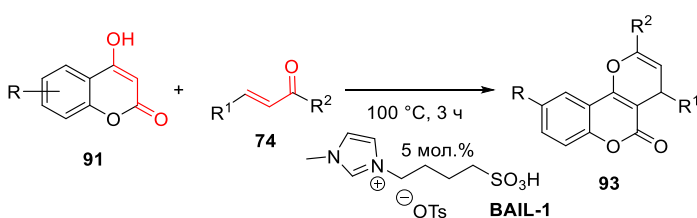


Схема 49

Для развития тематики нами было исследовано взаимодействие вышеописанных соединений с кратной связью с таким нетипичным *S*-нуклеофилом как 4-гидроксикумарин **91a** (исходя из того, что кумарины являются потенциальными фармакофорами и

флуорофорами). Взаимодействие стиролов **7** с **91a** приводило к образованию продуктов С-бензилирования по положению С3 кумарина. Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции в присутствии *para*-толуолсульфокислоты (TsOH, 20 мол. %) в качестве катализатора при перемешивании реагентов при 80 °С в течение 4 часов (Схема 49). В результате с выходами до 78% были получены целевые продукты **92**, выделенные в виде бесцветных или желтых кристаллов.



- | | |
|---|--|
| 93a , R = H, R ¹ = Ph, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , 84% | 93j , R = H, R ¹ = 2-фурил, R ² = Ph, 75% |
| 93b , R = H, R ¹ = Ph, R ² = Ph, 85% | 93k , R = H, R ¹ = Ph, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , 82% |
| 93c , R = H, R ¹ = 4-MeC ₆ H ₄ , R ² = Ph, 80% | 93l , R = H, R ¹ = Ph, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ , 80% |
| 93d , R = H, R ¹ = 4-FC ₆ H ₄ , R ² = Ph, 80% | 93m , R = H, R ¹ = Ph, R ² = 4-IC ₆ H ₄ , 79% |
| 93e , R = H, R ¹ = 4-ClC ₆ H ₄ , R ² = Ph, 82% | 93n , R = H, R ¹ = Ph, R ² = 2-тиенил, 80% |
| 93f , R = H, R ¹ = 4-BrC ₆ H ₄ , R ² = Ph, 83% | 93o , R = H, R ¹ = 4-MeC ₆ H ₄ , R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , 78% |
| 93g , R = H, R ¹ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ² = Ph, 82% | 93p , R = H, R ¹ = 4-MeC ₆ H ₄ , R ² = 2-OMeC ₆ H ₄ , 83% |
| 93h , R = H, R ¹ = пиперонил, R ² = Ph, 83% | 93q , R = H, R ¹ = 2-ClC ₆ H ₄ , R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , 82% |
| 93i , R = H, R ¹ = 2-thienyl, R ² = Ph, 78% | 93r , R = H, R ¹ = 4-FC ₆ H ₄ , R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , 78% |

- 93s**, R = 6-Me, R¹ = Ph, R² = Ph, 79%
93t, R = 6-Me, R¹ = Ph, R² = 4-MeC₆H₄, 82%
93u, R = 6-Me, R¹ = Ph, R² = 4-OMeC₆H₄, 81%
93v, R = 6-Me, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = Ph, 83%
93w, R = 6-Me, R¹ = пиперонил, R² = Ph, 85%
93x, R = 7-OH, R¹ = Ph, R² = Ph, 78%
93y, R = 7-OH, R¹ = Ph, R² = 4-MeC₆H₄, 80%
93z, R = 7-OH, R¹ = пиперонил, R² = Ph, 82%

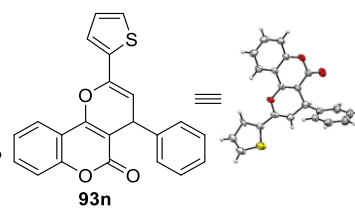


Схема 50

Рисунок 16. PCA продукта **93n**

Также, реакция протекает в присутствии некоторых кислот Льюиса, например, BF₃*OEt₂ – продукты **92** были получены с сопоставимыми выходами. В присутствии ионной жидкости **ВАИЛ-1** выход соединения **92a** был несколько ниже (40%). Следует отметить, что полученные соединения являются аналогами анти тромботиков варфаринового ряда.

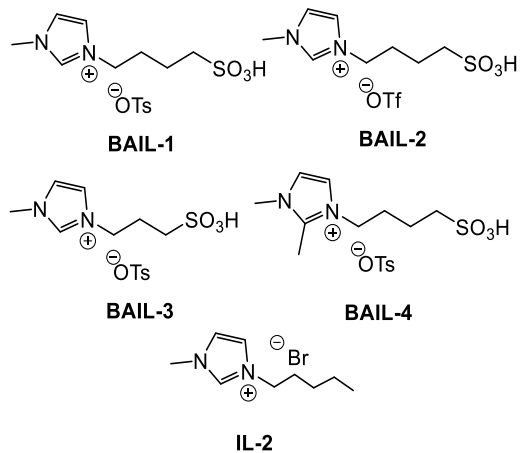
В случае использования таких активированных алкенов как халконы **74**, взаимодействие с 4-гидроксикумаринами **91** протекает глубже и, в результате тандемной циклизации, с выходом до 85% приводит к образованию пирано[3,2-с]кумаринов **93** (Схема 50), изолированных в виде бесцветных кристаллов. *E*-факторы синтезированных соединений варьировались от 0.23 до 0.41. Структура соединений **93**, доказана методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, а также, для продукта **93n**, методом PCA (Рисунок 16).

На примере модельной реакции 4-гидроксикумарина **91a** и 3-фенил-1-(*n*-толил)-проп-2-ен-1-она было исследовано несколько других ионных жидкостей, синтезированных в нашей лаборатории (Таблица 2). При использовании 5 мол. % **ВАИЛ-2** (строка 2) выход значительно ниже (72%), чем **ВАИЛ-1** (84%). Аналогично, **ВАИЛ-3** и **ВАИЛ-4** были менее эффективны и давали продукты с выходами 76% и 65%, соответственно (строки 3 и 4). Выходы реакции снижаются при уменьшении количества фрагментов CH₂ в ионной жидкости (**ВАИЛ-3**) (строка 3). Не было получено значительного количества продукта **93** с использованием **ИЛ-2** (<10 %, строка 5). Соответственно, мы выбрали **ВАИЛ-1** как наиболее оптимальный катализатор этой тандемной циклизации. Так, при использовании 5 мол.% **ВАИЛ-1** выход продукта был выше (84%) по сравнению с 2 мол.% (выход 72%) (строка 6), в случае же 10 мол. % катализатора повышения выхода не наблюдалось (строка 7). Другие

кислотные катализаторы, такие как кислоты Бренстеда (TsOH или H₂SO₄) или Льюиса (BF₃•OEt₂) оказались менее эффективными, отмечены более низкие выходы продукта (43–52%, строки 8–10). В отсутствие какого-либо катализатора реакция не идет (строка 11).

Таблица 2. Оптимизация условий реакции

№	Катализатор	Загрузка, (мол.%)	Выход, %
1	BAIL-1	5	84
2	BAIL-2	5	72
3	BAIL-3	5	76
4	BAIL-4	5	65
5	IL-1	5	<10
6	BAIL-1	2	72
7	BAIL-1	10	84
8	TsOH	10	52
9	H ₂ SO ₄	10	43
10	BF ₃ •OEt ₂	10	51
11	Без катализа	-	0



Как и для описанного выше примера (Схема 50) вероятный механизм (Схема 51) предполагает присоединение по Михаэлю фрагмента 4-гидроксикумарина **91** к халкону **74** с образованием интермедиата (**A**), который при внутримолекулярной циклизации дает интермедиат (**B**), при последующем элиминировании воды образуется пиранокумарин **93** при последующем элиминировании воды. Роль ионной жидкости заключается в активировании халкона **74**, а также в катализе стадии внутримолекулярной циклизации за счет протонирования карбонильной группы халкона (на начальной стадии) и интермедиата (**A**).

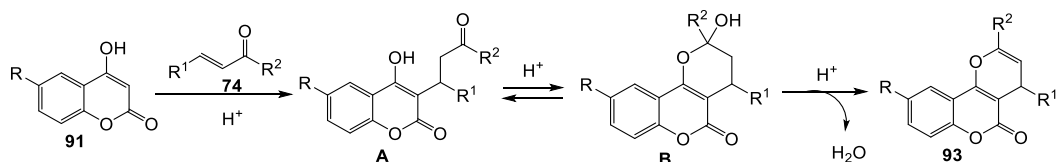


Схема 51

В отличие от халконов, ацетилены взаимодействовали с 4-гидроксикумаринами **91** несколько иначе. Так, в условиях катализа BF₃•OEt₂ образуются исключительно продукты прямого *O*-винилирования с выходами до 82% (Схема 53), выделенные в виде желтых смол. В случае (проп-1-ин-1-ил)бензола реакция с 4-гидроксикумарином приводила к соответствующему продукту *O*-винилирования с соотношением изомеров *E/Z* 3:1. Структура полученных соединений доказана методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, а также, для продукта **81t**, методом РСА (Рисунок 17). В спектрах ЯМР ¹H соединений **81** сигналы протонов CH₂ группы винильного фрагмента представлены в виде дублетов в области 5.10 и 5.50 м.д. со значением констант ССВ *J* = 2.8 Гц.

Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 53. На начальном этапе имеет место координирование BF₃•OEt₂ по 4-гидроксильному фрагменту. Далее единственно

возможное нуклеофильное присоединение карбонильного кислорода лактона к алкину **80** протекает по правилу Марковникова и дает интермедиат (**A**), который подвержен влиянию неподеленной пары соседнего атома кислорода. При протонировании этого центра формируется винил анион, далее образуется интермедиат (**B**), последний в конечном итоге превращается в желаемый продукт **94**. Следует отметить, что аналогичный результат был получен при взаимодействии 4-гидроксикумарина **91a** с фенилацетиленом в присутствии **ВАП-1** в условиях, описанных выше (Схема 52) – результатом реакции стало образование продукта **94a** с выходом 72%.

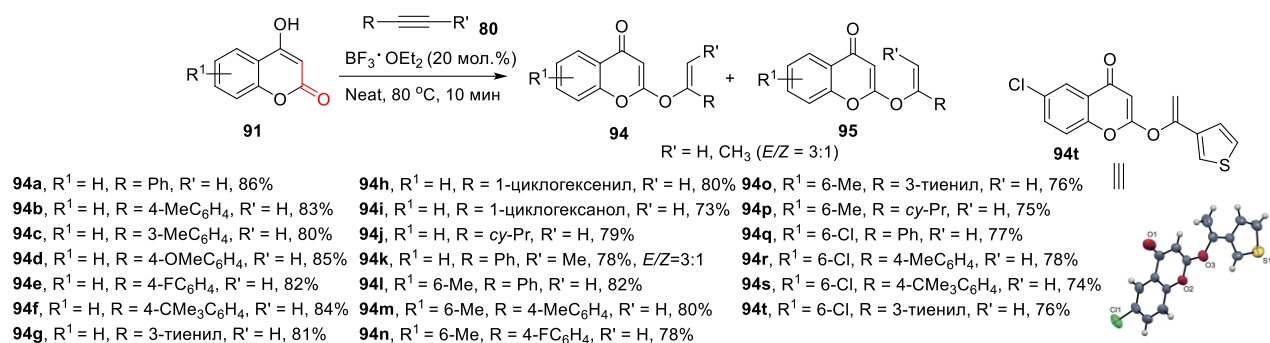


Схема 52

Рисунок 17. РСА продукта **81t**

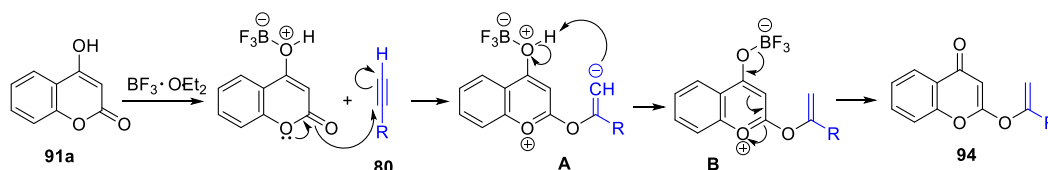
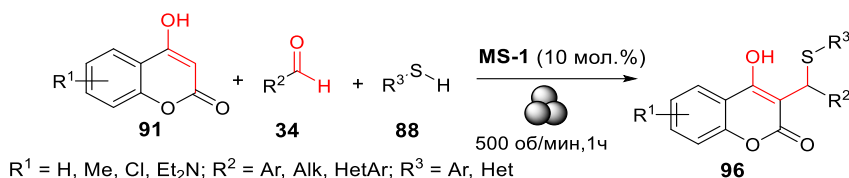


Схема 53

В литературе описаны многочисленные примеры получения бис-кумаринов в реакциях 4-гидроксикумаринов с альдегидами, а также случаи введения тиолов в кумарины, при этом реакции протекали в растворах при нагревании. В рамках работы было исследовано взаимодействие 4-гидроксикумаринов **91** с альдегидами и тиолами при комнатной температуре в среде ионной жидкости, (4-(3-метилимидазолил)бутансульфоната **MS-1** в условиях механосинтеза. В результате с выходами до 85% были получены 4-гидрокси-3-тиометилкумарины **96** (Схема 54), выделенные в виде бесцветных кристаллов. Структура соединений **96** подтверждена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **96** присутствуют сигналы протонов тиольных фрагментов, ароматических фрагментов кумарина, характеристических протонов С-Н в виде синглетов в области 6.00–6.85 м.д., а также протонов группы ОН в виде уширенных синглетов в области 10.05–11.00 м.д. *E*-факторы синтезированных соединений варьировались от 0.07 до 0.64.



- MS-1:**
- | | |
|---|--|
| 96a , R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = Ph, 91% | 96s , R ¹ = H, R ² = <i>cy</i> -Hex, R ³ = Ph, 68% |
| 96b , R ¹ = H, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , R ³ = Ph, 87% | 96t , R ¹ = H, R ² = ^{<i>n</i>} Pr, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 82% |
| 96c , R ¹ = H, R ² = 2-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = Ph, 84% | 96u , R ¹ = H, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-OMeC ₆ H ₄ , 87% |
| 96d , R ¹ = H, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = Ph, 88% | 96v , R ¹ = H, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-ClC ₆ H ₄ , 90% |
| 96e , R ¹ = H, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ , R ³ = Ph, 86% | 96w , R ¹ = H, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = 2-нафтил, 92% |
| 96f , R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 89% | 96x , R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = Bn, 79% |
| 96g , R ¹ = H, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 88% | 96y , R ¹ = H, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = Bn, 88% |
| 96h , R ¹ = H, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 82% | 96z , R ¹ = H, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ , R ³ = Bn, 89% |
| 96i , R ¹ = H, R ² = 4-OHC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 67% | 96a' , R ¹ = H, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = <i>cy</i> -Hex, 70% |
| 96j , R ¹ = H, R ² = 4-FC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 83% | 96b' , R ¹ = H, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , R ³ = ^{<i>n</i>} Bu, 74% |
| 96k , R ¹ = H, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 90% | 96c' , R ¹ = 6-Me, R ² = Ph, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 93% |
| 96l , R ¹ = H, R ² = 2-BrC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 80% | 96d' , R ¹ = 6-Me, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 83% |
| 96m , R ¹ = H, R ² = 4-BrC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 87% | 96e' , R ¹ = 6-Me, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 89% |
| 96n , R ¹ = H, R ² = 4-SMeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 76% | 96f' , R ¹ = 6-Cl, R ² = Ph, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 90% |
| 96o , R ¹ = H, R ² = 1-нафтил, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 84% | 96g' , R ¹ = 6-Cl, R ² = 4-OMeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 75% |
| 96p , R ¹ = H, R ² = 2-нафтил, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 81% | 96h' , R ¹ = 6-Cl, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ , R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 91% |
| 96q , R ¹ = H, R ² = 2-пиперонил, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 89% | 96i' , R ¹ = 7-Et ₂ N, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ , R ³ = 4-OMeC ₆ H ₄ , 85% |
| 96r , R ¹ = H, R ² = 3-фурил, R ³ = 4-MeC ₆ H ₄ , 64% | |

Схема 54

Вероятный механизм предполагает активацию электрофильных центров альдегида и нуклеофильных центров 4-гидроксикумарина в ионной жидкости за счет водородных связей и/или зарядовых взаимодействий (Схема 55). Так, электрофильность альдегида может быть усилена за счет образования водородной связи с C2–Н фрагментом имидазолиевого катиона. Далее следует стадия конденсации по типу Кляйзена–Шмидта с образованием α,β -ненасыщенного кетона (A), который действует как акцептор Михаэля и вступает во взаимодействие с тиолом с образованием целевого продукта 96a.

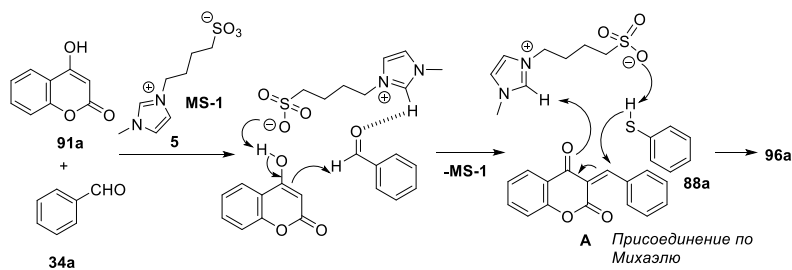


Схема 55

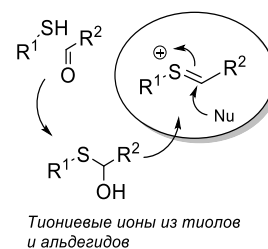


Схема 56

Еще одним вариантом реакции может быть прямое взаимодействие тиониевых катионов, генерированных *in situ* из альдегидов и тиолов, с 4-гидроксикумарином как нуклеофилом с непосредственным образованием целевого продукта (Схема 56).

Таким образом, в рамках главы 2.1.3 разработаны эффективные стратегии функционализации кратных связей C=C в стиролах, халконах, 1,4-нафтохиноне, кумаринах, а также связи C≡C в арилацетилене, с применением «зеленых»/рациональных методов, и исследованы способы получения уникальных синтонов, а также потенциально биоактивных полифункциональных молекул, перспективных для медицинской химии.

2.2. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ И ОЦЕНКА РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КЛЮЧЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В рамках работы была проведена оценка реакционной способности ключевых представителей азиридинов, азиринов, эпоксидов, в сравнении с альдегидами и замещенными стиrolами в реакциях замещения при кратной связи под действием электрофильных и нуклеофильных реагентов. Методом DFT были рассчитаны показатели реакционной способности соединений: ионизационный потенциал I , сродство к электронам A , электронно-химический потенциал μ , индекс электрофильности ω , индекс нуклеофильности N , индекс нуклеофильности по Рою N' , а также функция Фукуи f^- и двойной дескриптор Δf , учитывающие особенности распределения электронной плотности.

Таблица 3. Дескрипторы глобальной реактивности для структур оптимизированной равновесной модели, все значения указаны в эВ. В качестве соединения сравнения использован тетрацианоэтилен (ТЦЭ)

Соединение	E _{НОМО}	E _{LUMO}	I	A	μ	ω	N	N'
1a	-6.554	-1.026	6.55	1.03	-3.79	2.60	2.57	2.57
14	-6.500	-0.202	6.50	0.20	-3.35	1.78	2.62	2.98
18a	-6.498	-1.729	6.50	1.73	-4.11	3.55	2.62	2.26
25a	-6.788	-1.449	6.79	1.45	-4.12	3.18	2.33	2.32
25r	-6.716	-1.404	6.72	1.40	-4.06	3.10	2.40	2.36
25s	-6.038	-1.537	6.04	1.54	-3.79	3.19	3.08	2.47
7a	-6.031	-0.832	6.03	0.83	-3.43	2.26	3.09	2.86
50a	-6.946	-2.632	6.95	2.63	-4.79	5.32	2.18	1.79
74g	-6.339	-1.695	6.34	1.70	-4.02	3.48	2.78	2.31
74a	-6.312	-2.094	6.31	2.09	-4.20	4.19	2.81	2.12
47a	-6.094	-1.775	6.09	1.77	-3.93	3.58	3.03	2.33
53a	-5.903	-1.553	5.90	1.55	-3.73	3.20	3.22	2.50
34a	-6.943	-1.712	6.94	1.71	-4.33	3.58	2.18	2.17
87	-7.174	-3.171	7.17	3.17	-5.17	6.68	1.95	1.56
91a	-6.397	-1.590	6.40	1.59	-3.99	3.32	2.72	2.35
ТЦЭ	-9.121	-4.959	9.12	4.96	-7.04	11.91	0.00	1.00

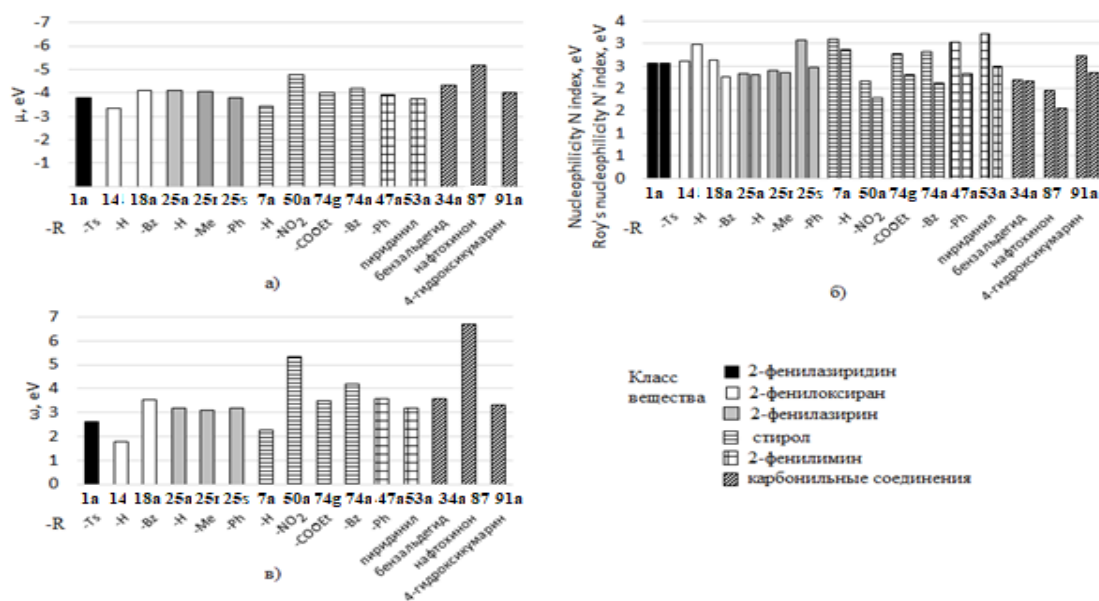


Рисунок 18. Значения для изученных структур: а) электронного химического потенциала μ ; б) индексов нуклеофильности N и N' ; в) индексов электрофильности ω .

Согласно литературным данным, по величине индекса электрофильности ω , соединения могут быть разделены на сильные ($\omega > 1.5$ eV), средние ($0.8 < \omega < 1.5$ eV) и слабые электрофилы ($\omega < 0.8$ eV). Аналогично, по индексу нуклеофильности N , соединения делятся на сильные ($N > 3.0$ eV), с умеренной нуклеофильностью ($2.0 < N < 3.0$ eV) и слабые нуклеофилы ($N < 2.0$ eV). Функция Фукуи f^- и двойной дескриптор Δf позволяют также оценить нуклеофильные и электрофильные области молекул при первичной атаке.

Дескрипторы глобальной реактивности структур оптимизированной равновесной модели для соединений **1a**, **14**, **18a**, **25a**, **25r**, **25s**, **7a**, **50a**, **74g**, **74a**, **47a**, **53a**, **34a**, **87** и **91a** приведены в таблице 3. Так, согласно значениям электронного химического потенциала μ , среди трехчленных циклов можно заметить, что 2-бензоил-3-фенилэпоксид **18a** более реакционноспособен, чем 2-фенилэпоксид **14**, а среди азиринов наиболее реакционноспособен 2-фенилазирин **25a**. Нафтохинон **87** и бензальдегид **34a** имеют самые высокие значения μ (рис. 18а), а у 4-гидроксикумарина **91a** μ существенно ниже. Этилены также показывают довольно высокие значения μ , наиболее реакционноспособным является нитростирол **50a**. При замене заместителя при кратной связи на бензоильную и сложноэфирную группу значение μ снижается. Наименее реакционноспособен стирол **7**.

Для сравнения реакционной способности соединений **1a**, **14**, **18a**, **25a**, **25r**, **25s**, **7a**, **50a**, **74g**, **74a**, **47a**, **53a**, **34a**, **87** и **91a** с электрофильными реагентами были оценены их индекс нуклеофильности N и индекс нуклеофильности по Рою N' (рис. 18б). Согласно данным (Табл. 3), большинство субстратов проявляют свойства нуклеофилов средней силы.

Согласно данным литературы для высокой вероятности электрофильной атаки реакционные центры должны иметь высокое значение функции Фукуи f^- . Наиболее положительная часть функции f^- , представленная на рис. 20, в соединениях с трехчленными циклами **1a**, **14**, **18a**, **25a**, **25r**, **25s** локализована на гетероатомах, а в 2,3-дифенилазирине **25s** она локализована и на атомах углерода азиринового кольца. В то же время все гетероциклы, кроме азиридина **1a**, характеризуются разным значением f^- на двух атомах углерода цикла. Это показывает их неэквивалентность в реакциях с электрофильными реагентами. В соединениях других классов повышенные значения f^- наблюдаются на атомах двойной связи C=C, C=N и C=O, поскольку эти участки благоприятны для электрофильной атаки.

Двойной дескриптор показывает благоприятный центр для первичной электрофильной атаки, если $\Delta f < 0$. Эти центры (рис. 20) в трехчленных циклах располагаются на гетероатомах и, кроме того, на атомах углерода в эпоксидах и азиринов. В то же время в эпоксидах **14** ненасыщенный атом углерод более нуклеофилен, а в эпоксидах **18a** углерод при электронакцепторной бензоильной группе более электрофилен. То же самое наблюдается и для азиринов. Пониженные значения функции характерны только в 2,3-дифенилазирине **6** для атома углерода, замещенного электронакцепторной группой. В структурах с двойными связями пониженные значения Δf локализуются в положении C=C, на атомах азота связи C=N- и атома кислорода карбонильной группы.

Для способности соединений **1a**, **14**, **18a**, **25a**, **25r**, **25s**, **7a**, **50a**, **74g**, **74a**, **47a**, **53a**, **34a**, **87** и **91a** к реакциям присоединения с нуклеофильными реагентами, а также в реакциях

аза-Генри и Михаэля важным является значение показателя электрофильности ω (Рис. 18в). Для всех изученных соединений этот параметр превышает 1.5, что означает проявление всеми соединениями свойства сильных электрофилов. Значения индекса электрофильности для разных классов веществ (азиринов, эпоксидов, иминов, алкенов, карбонильных соединений) лежат примерно в одном диапазоне, а внутри каждого класса значения ω зависят от природы заместителей. Так, согласно данным расчетов, среди карбонильных соединений 1,4-нафтохинон является лучшим электрофилом, в ряду этиленов наиболее ярко-выраженной электрофильностью обладает нитростирол **50a** и халкон **74a**, а среди трехчленных циклов электрофильные свойства наиболее выражены у 3-бензоил-2-фенилэпоксида **18a**. Тенденция изменения этого дескриптора во многом аналогична оценкам глобальной реакционной способности, рассчитанной по химическому потенциалу электронов μ (рис. 18а). Это позволяет предположить, что в большинстве превращений все изученные соединения проявляют преимущественно свойства электрофилов.

Двойной дескриптор $\Delta f > 0$ обычно указывает на благоприятный сайт для нуклеофильной атаки. Эти положения, показанные на рисунке 20, среди трехчленных циклов внутри цикла характерны только для азиринов и расположены на атоме углерода по связи C=N. Также в нафтохиноне **87** наиболее благоприятны для атаки карбонильные атомы углерода хинонового кольца, в структурах **50a**, **74g**, **74a** наиболее благоприятны для атаки атомы углерода с фенильным заместителем при связи C=C.

Таблица 4. Сравнение расчетных и экспериментальных данных*

Структура	Электрофильный центр для нуклеофильной атаки (эксп.)	Центр с максимально высоким положительным Δf	
1a	N(Ts)-C(Ar)	N(Ts)-C(Ar); оба атома восприимчивы к нуклеофильной атаке	
14	O-C(R)	O-C(R); оба атома восприимчивы к нуклеофильной атаке	
7a	C(Ar)=C	C(Ar)=C	
50a	C(Ar)-C(=O)	C(Ph)-C(=O)	
	C=C(NO ₂)	C=C(NO ₂)	
74g	C(Ar)=C-C(=O)	C(Ph)=C-C(=O)	
74a	C(Ar)=C-C(=O)	C(Ph)=C-C(=O)	
	C(Ar)-C-C(=O) интермедиата	C(Ar)=C-C(=O)	
	C(Ar)-C(=O)		
47a	N=C	N=C	
34a	C=O	C=O	
87	C=C	C=C	
Структура	Нуклеофильный центр для электрофильной атаки (эксп.)	Центр с наиболее высоким положительным f^+	Центр с максимально негативным значением Δf
25a	N=C(Ar)	N=C(Ar)	N=C(Ar)
25r	N=C(Ar)	N=C(Ar)	N=C(Ar)
25s	N=C(Ar)	N=C(Ar)	N=C(Ar)
74a	C(Ar)=C-C(=O) с образованием трехатомного цикла	C(Ar)=C-C(=O)	C(Ar)=C-C(=O)

*Серый цвет указывает на то, что двойной дескриптор не воспроизводится или воспроизводится не полностью.

В реакциях, в которых происходит отрыв атома водорода, лучшей реакционной способностью будут обладать соединения с низкой полярностью связи и низким сродством к электрону. По соответствующему дескриптору A (табл. 4) к числу изученных относятся эпоксиды, азиридины и азирины.

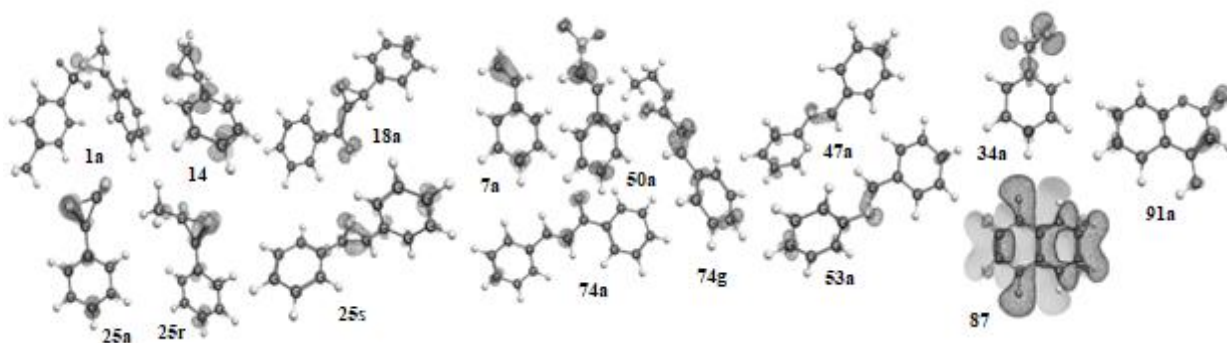


Рисунок 19. Функция Фукуи f^- с контуром 0,007 а.е. Темные линии и светлая поверхность соответствуют положительным и отрицательным областям f^- функции соответственно.

Согласно вышеописанным экспериментальным данным, в реакциях присоединения нуклеофил или электрофил зачастую атакует один и тот же атом при двойной связи. Сравнение экспериментальных данных для каждого соединения со значениями Δf (таблица 4) показывает, что в большинстве случаев теоретически-рассчитанное значение Δf совпадает с экспериментально полученными данными относительно места атаки нуклеофильными и электрофильными реагентами, за исключением 2-фенил-*N*-тозилазирина **1a** и 2-фенилэпоксида **14**. Также для халкона **74a** по каждому С атому при С=С связи возможно протекание реакции с образованием сначала трехатомного цикла, а затем с нуклеофильной атакой. Однако, расчетные данные Δf показывают, что эти атомы углерода существенно различаются по электрофильности и нуклеофильности.

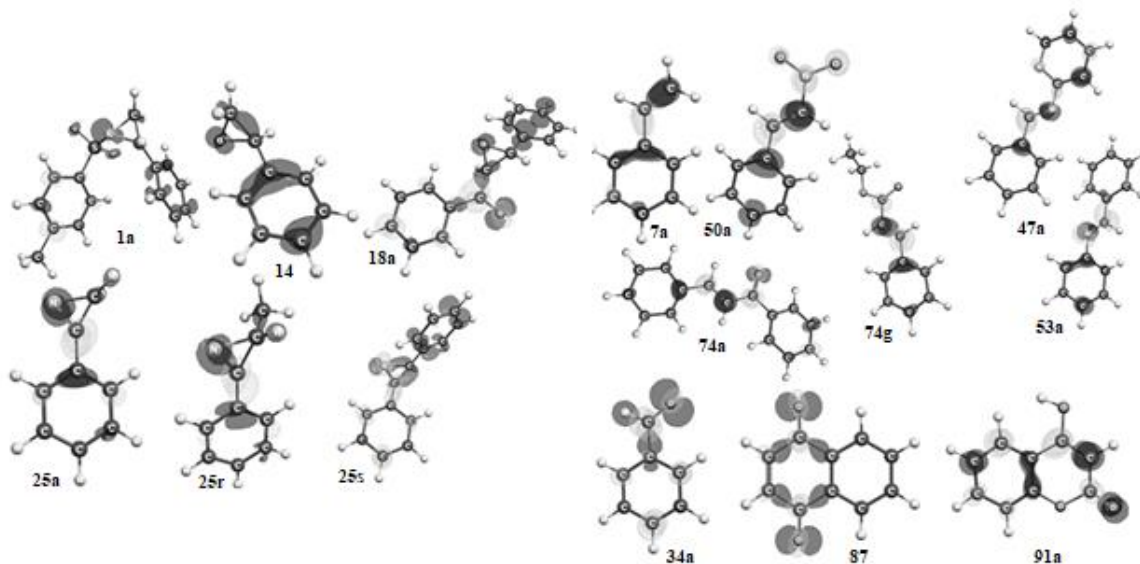


Рисунок 20. Двойной дескриптор Δf с контуром 0,007 а.е. На картах светлые и темные поверхности соответствуют положительной и отрицательной областям функции Δf соответственно.

Таким образом, на основании теоретических расчетов, в том числе подтвержденных экспериментальными данными, можно утверждать, что азирины, азиридины и эпоксиды в реакциях с электрофилами и нуклеофилами проявляют реакционную способность, сходную с альдегидами и стиролами, что следует из значений индексов нуклеофильности и

электрофильности. При этом, согласно данным расчетов индекса нуклеофильности N и функции Фукуи f^- среди трехчленных гетероциклов эпоксиды обладают лучшими нуклеофильными свойствами. Все рассмотренные соединения проявляют преимущественно свойства электрофилов. Во всех классах изученных соединений структуры с арильными заместителями обладают лучшими электрофильными свойствами.

2.3. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА И МЕТОДОВ МОДЕЛИРОВАНИЯ «*IN-SILICO*».

На заключительном этапе была оценена биологическая активность полученных соединений, а именно противоопухолевая и противовирусная (в отношении *SARS-COV-2*). Для этого была оценена способность предварительно отобранных соединений (Рисунок 21) ингибировать циклин-зависимые киназы (ЦЗК, CDK) в комплексе **CDK2**/циклин в сравнении с известным противоопухолевым препаратом Динациклиб (SCH-727965) (Рисунок 22а), а также способность к ингибированию основной протеазы *SARS-COV-2* в сравнении с экспериментальным препаратом **X77** (Рисунок 22б).

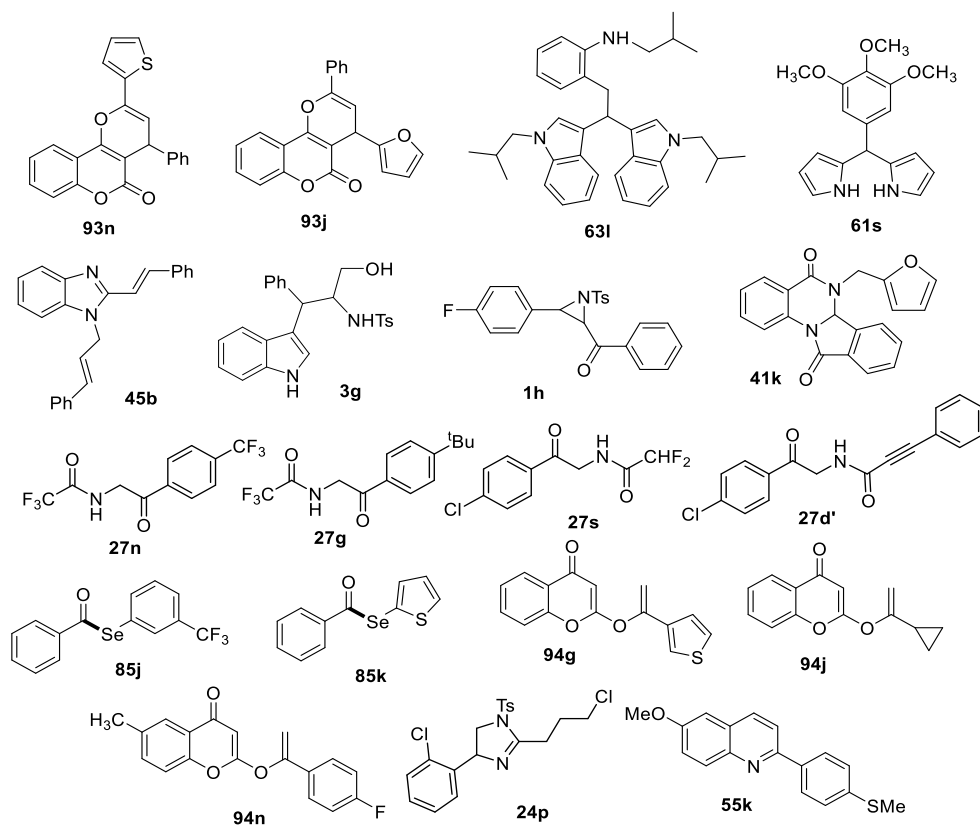


Рисунок 21. Структуры отобранных соединений

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 5. Так, соединением-лидером по противоопухолевой активности является дизамещенный бензимидазол **44l** (свободная энергия связывания -13.58 ккал/моль), тогда как аналог мелатонина **3g** являлся наиболее перспективным противовирусным кандидатом (-10,25 ккал/моль).

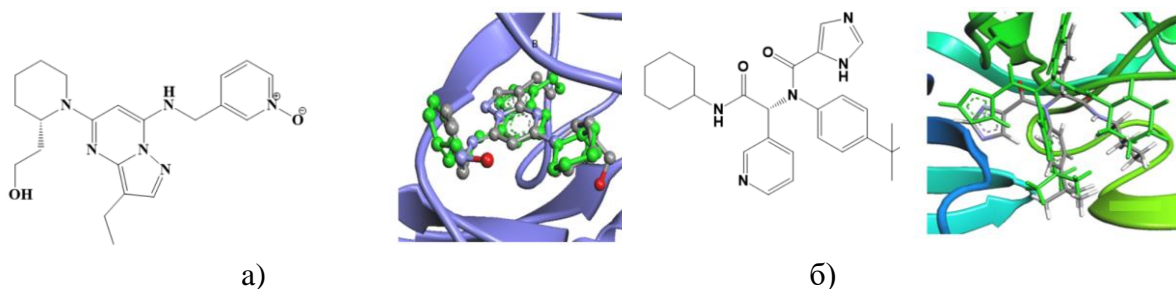


Рисунок 22. Исследования докинга нативных лигандов: а) Динациклиб (SCH-727965) – экспериментальный препарат, ингибирующий циклинзависимые киназы (ЦДК) в комплексе **CDK2/циклин E**; б) **X77** – ингибитор основной протеазы *SARS-COV-2*.

На рисунке 23 показан комплекс соединения **44l** с целевым белком **CDK2** в сравнении с Динациклибом, а на рисунке 24 представлен комплекс соединения **3g** с основной протеазой *SARS-COV-2* в сравнении с ингибитором **X77**.

Таблица 5. Результаты докинга **CDK2 (512w)** и **Mpro SARS-COV-2 (6w63)**

Соединение	Свободная энергия связывания, ΔG , ккал/моль		Соединение	Свободная энергия связывания, ΔG , ккал/моль	
	512w	6w63		512w	6w63
Динациклиб ($K_i=1\text{нМ}$)	-10,88	-	Динациклиб ($K_i=1\text{нМ}$)	-10,88	-
X77 ($IC_{50}=2,3\text{мкМ}$)	-	-9,18	27n	-9,06	-7,35
93n	-12,81	-7,98	27g	-9,00	-7,42
93j	-12,24	-9,16	27s	-8,21	-7,04
63l	-11,99	-9,01	27d'	-11,99	-8,56
61s	-8,03	-8,01	85k	-10,05	-8,32
44l	-13,58	-9,12	94j	-9,73	-7,43
3g	-12,67	-10,25	94n	-11,59	-8,01
1h	-13,34	-9,20	24p	-12,51	-8,39
41k	-10,69	-7,65	55k	-11,32	-7,95

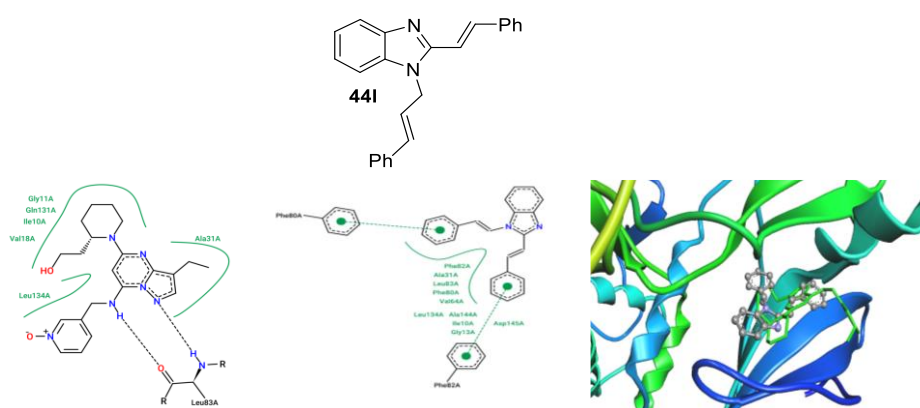


Рисунок 23. Комплекс соединения **44l** с целевым белком **CDK2** в сравнении с Динациклибом (зеленым цветом)

Согласно данным таблицы 5, соединения **93n**, **93j**, **63l**, **44l**, **3g**, **1h**, **27d'**, **85j**, **94g**, **94n**, **24p**, **55k** также потенциально могут обладать противоопухолевой активностью и их способность связываться с **CDK2** выше, чем у Динациклиба. Соединение-лидер **44l** имеет несколько иной профиль нековалентных взаимодействий в белке.

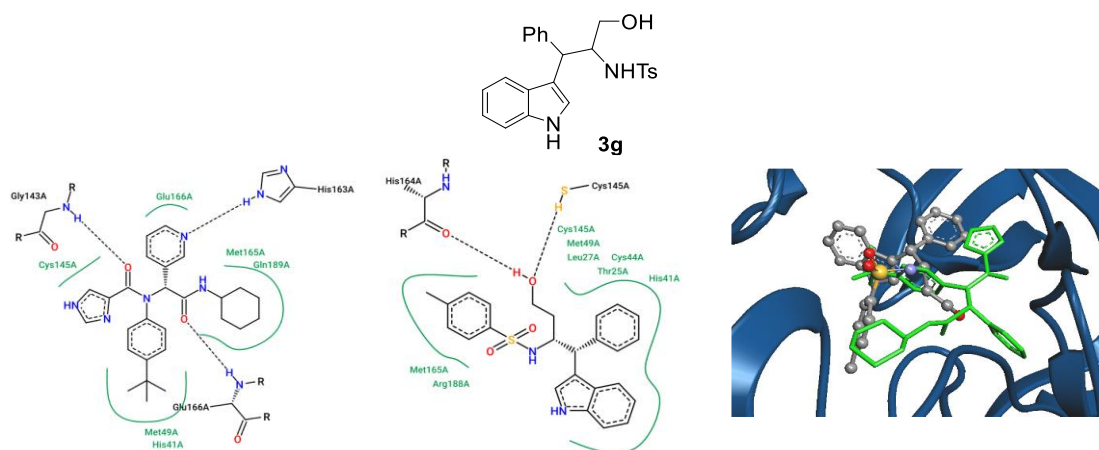


Рисунок 24. Комплекс соединения **3g** с основной протеазой SARS-COV-2 в сравнении с ингибитором **X77** (выделено зеленым цветом)

Аналогично, для соединений **44l**, **3g** и, возможно, для **93j** также можно ожидать противовирусную активность, которая более высока по сравнению с **X77**. Однако, данные соединения имели другой профиль взаимодействия с основной протеазой SARS-COV-2, что может негативным образом сказаться на реально проявляющейся биологической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность полученных в диссертационной работе результатов по исследованию процессов прямой функционализации связи C(H)C и C(H)Y (Y = гетероатом) и сопутствующих трансформаций в рядах азири(ди)нов и эпоксидов, а также их прекурсоров и/или продуктов трансформации цикла (стиролов, ацетиленов, халконов, 1,4-хинонов, альдегидов и азометинов), установленные закономерности и сформулированные на их основе выводы и положения являются **крупным научным достижением в области органической химии**, которое заключается в разработке «зеленых»/рациональных методов получения биологически-активных молекул/лекарственных препаратов или их прекурсоров/аналогов, а также важных органических синтонов, как правило, недоступных традиционными синтетическими методами. Подход основан на детальном анализе возможных направлений трансформации упомянутых выше субстратов в различных условиях, выявлению закономерностей типа «структура-свойство», установлению закономерностей протекания реакций. В рамках работы получены следующие важные результаты:

1. Детально исследованы трансформации азири(ди)нов и эпоксидов в реакциях с C-, N-, S-, O-центрированными реагентами, а также галогенирующими агентами:
 - 1.1. Впервые продемонстрирована возможность прямого C(sp³)-H ацилоксилирования в 2-арилазиридинах в условиях фотоактивации;
 - 1.2. Продемонстрирован само-катализируемый синтез N-ацил-/N-формил- α -аминокетонов, как важных синтонов, путем взаимодействия 3-арил-2H-азиринов/2-Me/Ph-3-арил-2H-азиринов с муравьиной кислотой, а также другими органическими кислотами;
 - 1.3. Продемонстрировано катализированное кислотами Льюиса и Бренстеда, а также наночастицами CuO, региоселективное раскрытие цикла в азиридинах под действием C-, S-, O- и N-нуклеофилов с образованием β -замещенных аминов;

- 1.4. Разработан метод синтеза замещенных оксазолидинов путем AgOTf-катализируемого нуклеофильного раскрытия цикла в азиридинах в отсутствие других внешних синтонов;
- 1.5. Разработаны методы получения малодоступных β -галогензамещенных аминов и β -галоспиртов путем раскрытия азиридинового или эпоксидного цикла под действием галогенирующих агентов, в том числе, впервые, под действием таких нетипичных, как галогениды аллилцинка, генерированные *in situ*;
- 1.6. Разработан метод получения β -(нитроокси)замещенных *N*-Ts-аминов путем нагревания *N*-Ts-замещенных азиридинов с коммерчески доступным $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, в том числе в отсутствие растворителя;
- 1.7. Разработан метод синтеза замещенных имидазолов путем $HClO_4$ -катализируемого раскрытия азиридинового цикла под действием нитрилов в условиях механосинтеза.
2. Изучены трансформации азометинов и их производных в реакциях с *C*-,*N*-,*O*-центрированными реагентами, продемонстрированы возможности получения обширных рядов ациклических производных: третичных аминов, 2,2'-(арилметил)бис(1*H*-пирролов), 3,3'-(арилметил)бис(1*H*-индолов), а также перспективных гетероциклов: дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5,11-дионов, 1,2-дизамещенных-1*H*-бензо[*d*]имидазолов, хинолинов.
3. Исследованы трансформации соединений с кратной связью (этиленов, ацетиленов, α,β -непредельных соединений и др.) в реакциях с *C*-,*N*-,*S*-,*O*-центрированными реагентами, а также галогенирующими агентами:
- 3.1. Синтезированы широкие ряды важных органических синтонов, недоступных другими методами, а именно вицинальных диодолканов, β -иодгидринов, их эфиров и ацетатов, α -ацетоксикетонов, α -сульфониламинокетонов, а также циклических продуктов: ацеталей, энантиомерно чистых 1,4-диоксанов, *S*3-бензилированных кумаринов, пирано[3,2-*c*]кумаринов, 4-гидрокси-3-тиометилкумаринов, замещенных 1,4-нафтохинонов и других;
- 3.2. Обнаружено ранее неописанное *O*-винилирование атома кислорода в 4-гидроксикумарилах под действием терминальных ацетиленов;
- 3.3. Впервые продемонстрирована возможность получения практически и биологически важных селеноэстеров реакцией α -аминокарбинильных соединений с диселенидами.
4. С использованием квантово-химических методов произведена оценка реакционной способности исследованных в работе соединений и выявлены общие закономерности электрофильных и нуклеофильных свойств субстратов.
5. Методами молекулярного докинга и моделирования *in silico* оценена биологическая активность полученных соединений и отобраны потенциальные противоопухолевые и противовирусные агенты.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы:

В рядах полученных соединений перспективным является поиск лигандов для катионов металлов, а также потенциальных флуорофоров и хемосенсоров. Также, согласно данным *in-silico* скрининга, в рядах полученных соединений целесообразен поиск соединений, обладающих противовирусной, а также противоопухолевой активностью. Требуется также расширение границ применимости реакций в условиях механосинтеза и катализируемых ионными жидкостями, например, для осуществления многокомпонентных процессов, в том числе стереоселективных реакций.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Mukherjee, A. Синтез α -аминокарбонильных соединений: краткий обзор / A. Mukherjee, S. Mahato, Д.С. Копчук, **S. Santra**, Г.В. Зырянов, А. Мажее, Чупахин О.Н. // *Успехи химии*. 2023. – Т. 92. – № 3. – статья RCR5046.
Mukherjee, A. Synthesis of α -amino carbonyl compounds: a brief review / A. Mukherjee, S. Mahato, D. S. Kopchuk, **S. Santra**, G. V. Zyryanov, A. Majee, O. N. Chupakhin // *Russian Chemical Reviews* // 2023. – Vol. 92. – Iss. 3. – Article # RCR5046 (1.06 п.л./0.30 п.л.) (*Scopus, WoS*).
2. Kovalev, I.S. Folic Acid Antimetabolites (Antifolates): A Brief Review on Synthetic Strategies and Application Opportunities / I.S. Kovalev, G.V. Zyryanov, **S. Santra**, A. Majee, M.V. Varaksin, V.N. Charushin // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – Iss. 19. – Article # 6229. (1.43 п.л./0.30 п.л.) (*Scopus, WoS*).
3. Chatterjee, R. An expedient solvent-free C-benylation 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. (0.13 п.л./0.05 п.л.) (*Scopus, WoS*).
4. De, Aramita. A practicable synthesis of 2, 3-disubstituted 1,4-dioxanes bearing a carbonyl functionality from α , β -unsaturated ketones using the Williamson strategy / Aramita De, **S. Santra**, I. A. Khalymbadza, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2021. – Vol. 19. – Is. 6. – P. 1278-1286. (0.56 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
5. Sarkar, S. Mechanochemical Synthesis and Antimicrobial Studies of 4-Hydroxy-3-thiomethylcoumarins Using Imidazolium Zwitterionic Molten Salt as an Organocatalyst / S. Sarkar, R. Chatterjee, A. Mukherjee, D. Mukherjee, N.C. Mandal, S. Mahato, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. –2021. –Vol. 9. –Is. 16. –P. 5557-5569. (0.81 п.л./0.2 п.л.) (*Scopus, WoS*).
6. Pal, S. Metal-Free, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -Promoted Oxidative $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ Difunctionalization: Synthesis of Thioaminated Naphthoquinones / S. Pal, R. Chatterjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Advanced Synthesis & Catalysis*. –2021. –Vol. 363. –Is. 23. –P. 5300-5309. (0.62 п.л./0.15 п.л.) (*Scopus, WoS*).
7. De, Aramita. Self-Catalyzed Rapid Synthesis of N-Acylated/N-Formylated α -Aminoketones and N-Hydroxymethylated Formamides from 3-Aryl-2H-Azirines and 2-Me/Ph-3-Aryl-2H-Azirines / Aramita De, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Organic Letters*. –2020. –Vol. 22. –Is. 10. –P. 3926-3930. (0.31 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
8. Chatterjee, R. CuO Nanoparticles as a Simple and Efficient Green Catalyst for the Aziridine Ring-Opening: Examination of a Broad Range of Nucleophiles / R. Chatterjee, **S. Santra**, N. C. Ghosal, K. Giri, G.V. Zyryanov, A. Majee // *ChemistrySelect*. –2020. –Vol. 5. –Is. 15. –P. 4525-4529. (0.31 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
9. Chatterjee, R. Brønsted acidic ionic liquid-catalyzed tandem trimerization of indoles: An efficient approach towards the synthesis of indole 3, 3'-trimers under solvent-free conditions / R. Chatterjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. –2020. – Vol. 57. –Is. 4. –P. 1863-1874. (0.75 п.л./0.15 п.л.) (*Scopus, WoS*).
10. De, Aramita. Synthesis of 2-imidazolines by co-grinding of N-tosylaziridines and nitriles / Aramita De, **S. Santra**, I.S. Kovalev, D.S. Kopchuk, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, A. Majee // *Mendeleev Communications*. –2020. –Vol. 30. –Is. 2. –P. 188-189. (0.12 п.л./0.05 п.л.) (*Scopus, WoS*).

11. Zyryanov, G.V. Rational synthetic methods in creating promising (hetero)aromatic molecules and materials / G.V. Zyryanov, D.S. Kopchuk, I.S. Kovalev, **S. Santra**, M. Rahman, A.F. Khasanov, A.P. Krinochkin, O.S. Taniya, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Mendeleev Communications*. –2020. –Vol. 30. –Is. 5. –P. 537-554. (1.13 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
12. Samanta, S. A new tandem synthesis of bis(β,β' -dialkoxy carbonyl) compounds by oxidative cleavage of aziridines under metal-free conditions / S. Samanta, **S. Santra**, R. Chatterjee, A. Majee // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2020. – Vol. 18. – Is. 3. – P. 551-556. (0.38 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
13. Samanta, S. Nano indium oxide-catalyzed domino reaction for the synthesis of *N*-alkoxylated benzimidazoles / S. Samanta, S. Mahato, R. Chatterjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – Vol. 61. – Is. 32. – P. 152177. (0.31 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
14. 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. (3.38 п.л./0.35 п.л.) (*Scopus, WoS*).
15. De, Aramita. Visible-Light-Induced Regioselective C(sp³)-H Acyloxylation of Aryl-2H-azirines with (Diacetoxy)iodobenzene / Aramita De, **S. Santra**, A. Hajra, G.V. Zyryanov, A. Majee // *The Journal of Organic Chemistry*. –2019. –Vol. 84. –Is. 18. –P. 11735-11740. (0.38 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
16. Mahato, S. Metal-Free Amidation Reactions of Terminal Alkynes with Benzenesulfonamide / S. Mahato, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *The Journal of Organic Chemistry*. –2019. –Vol. 84. –Is. 6. –P. 3176-3183. (0.67 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
17. Mahato, S. Facile synthesis of substituted quinolines by iron(III)-catalyzed cascade reaction between anilines, aldehydes and nitroalkanes / S. Mahato, A. Mukherjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Organic & Biomolecular Chemistry*. –2019. –Vol. 17. –Is. 34. –P. 7907-7917. (0.68 п.л./0.15 п.л.) (*Scopus, WoS*).
18. Chatterjee, R. Iron(III)-catalyzed synthesis of selenoesters from α -amino carbonyl derivatives at room temperature / R. Chatterjee, A. Mukherjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Tetrahedron*. –2019. –Vol. 75. –Is. 43. – Article 130624. (0.43 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
19. Chatterjee, R. Use of allylzinc halide as a source of halide: Differential addition of nucleophiles to Ts-aziridines and aldehydes under similar reaction conditions / R. Chatterjee, S. Samanta, A. Mukherjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Tetrahedron Letters*. –2019. –Vol. 60. –Is. 3. –P. 276-283. (0.50 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
20. Chatterjee, R. Vinylation of carbonyl oxygen in 4-hydroxycoumarin: synthesis of heteroarylated vinyl ethers / R. Chatterjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Synthesis*. – 2019. –Vol. 51. –Is. 11. –P. 2371-2378. (0.50 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
21. Ghosal, N.C. An Efficient Synthesis of Oxazolidines by Tandem Ring-Opening / Closing Reaction of Ts-Aziridine Using Formic Acid / N.C. Ghosal, A. De, S. Mahato, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *ChemistrySelect*. –2018. –Vol. 3. –Is. 37. –P. 10509–10514. (0.38 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
22. Samanta, S. Synthesis of diverse β -(nitrooxy)-substituted amines by regioselective ring-opening of aziridines under neat conditions / S. Samanta, R. Chatterjee, S. Mahato, A. Hajra, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Synthetic Communications*. – 2018. – Vol. 48. – Is. 14. – P. 1857–1866. (0.75 п.л./0.2 п.л.) (*Scopus, WoS*).

23. Mahato, S. A domino approach for the synthesis of α,β -epoxy ketones from carbonyl compounds under neat conditions at ambient temperature / S. Mahato, **S. Santra**, A. De, R. Chatterjee, G.V. Zyryanov, A. Majee // *ChemistrySelect*. –2018. –Vol. 3. –Is. 26. –P. 7596-7601. (0.38 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
24. Chatterjee, R. Imidazolium Zwitterionic Molten Salt: An Efficient Organocatalyst under Neat Conditions at Room Temperature for the Synthesis of Dipyrromethanes as well as Bis(indolyl)methanes / R. Chatterjee, S. Mahato, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Hajra, A. Majee // *ChemistrySelect*. –2018. –Vol. 3. –Is. 21. –P. 5843-5847. (0.31 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
25. De, A. Scope and Limitations of Leuckart-Wallach-Type Reductive Amination: Chemoselective Synthesis of Tertiary Amines from Aldehydes under Neat Conditions / A. De, N. C. Ghosal, S. Mahato, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *ChemistrySelect*. –2018. –Vol. 3. –Is. 15. –P. 4058-4066. (0.56 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
26. Mahato, S. A Domino Approach for the Synthesis of α -Iodo- β -dicarbonyl Compounds from α -Epoxy-carbonyls / S. Mahato, R. Chatterjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Hajra, A. Majee // *ChemistrySelect*. –2017. –Vol. 2. –Is. 22. –P. 6254-6259. (0.38 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus*).
27. Ghosal, N.C. A Mild and Efficient Method for the Syntheses and Regioselective Ring-Opening of Aziridines / N.C. Ghosal, S. Mahato, R. Chatterjee, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Majee // *SynOpen*. –2017. –Vol. 1. –Is. 1. –P. 15-23. (0.56 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
28. Mahato, S. Brønsted acidic ionic liquid-catalyzed tandem reaction: an efficient approach towards regioselective synthesis of pyrano[3,2-*c*]coumarins under solvent-free conditions bearing lower E-factors / S. Mahato, **S. Santra**, R. Chatterjee, G.V. Zyryanov, A. Hajra, A. Majee // *Green Chemistry*. –2017. –Vol. 19. –Is. 14. –P. 3282-3295. (0.88 п.л./0.2 п.л.) (*Scopus, WoS*).
29. **Santra, S.** Combination of $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ and NaIO_4 : a new and mild reagent for the synthesis of vicinal diiodo carbonyl compounds / **S. Santra**, S.K. Kundu, N. C. Ghosal, R. Chatterjee, S. Mahato, I.A. Khalymbadzha, G.V. Zyryanov, A. Hajra, A. Majee // *Arkivoc*. –2016. –Vol. 2016. –Is. 5. –P. 416-426. (0.69 п.л./0.15 п.л.) (*Scopus, WoS*).
30. Chosal, N.C. Organocatalysis by an aprotic imidazolium zwitterion: regioselective ring-opening of aziridines and applicable to gram scale synthesis / N.C. Ghosal, **S. Santra**, S. Das, A. Hajra, G.V. Zyryanov, A. Majee // *Green Chemistry*. –2016. –Vol. 18. –Is. 2. –P. 565-574. (0.63 п.л./0.15 п.л.) (*Scopus, WoS*).
31. Chosal, N.C. Conversion of aziridines to oxazolidines through geminal difunctionalization of vinyl arenes or by tandem ring-opening/closing reaction of aziridine itself / N.C. Ghosal, **S. Santra**, G.V. Zyryanov, A. Hajra, A. Majee // *Tetrahedron Letters*. –2016. –Vol. 57. –Is. 31. –P. 3551-3555. (0.31 п.л./0.50 п.л.) (*Scopus, WoS*).
32. Chakraborty, N. Combination of $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ and NaIO_4 : an effective reagent for molecular iodine-free regioselective 1,2-difunctionalization of olefins and easy access of terminal acetals / N. Chakraborty, **S. Santra**, S.K. Kundu, A. Hajra, G.V. Zyryanov, A. Majee // *RSC Advances*. –2015. –Vol. 5. –Is. 70. –P. 56780-56788. (0.56 п.л./0.1 п.л.) (*Scopus, WoS*).
33. **Santra, S.** Iron(III)-Catalyzed Three-Component Domino Strategy for the Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines / **S. Santra**, S. Mitra, A.K. Bagdi, A. Majee, A. Hajra // *Tetrahedron Letters*. –2014. –Vol. 55. –Is. 37. –P. 5151-5155. (0.31 п.л./0.05 п.л.) (*Scopus, WoS*).