

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

На правах рукописи



АКУЛОВ
Алексей Александрович

**КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНЫЕ C–N- И C–S-СОЧЕТАНИЯ
В РЯДУ АЗОЛОВ И АЗИНОВ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии и в Научно-образовательном и инновационном центре химико-фармацевтических технологий Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент,
ВАРАКСИН Михаил Викторович

Официальные оппоненты:

БАГРЯНСКАЯ Елена Григорьевна,
доктор физико-математических наук, профессор,
ФГБУН Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук, директор института;

БУРИЛОВ Александр Романович,
доктор химических наук, профессор, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», заведующий лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика;

ВАЦАДЗЕ Сергей Зурабович,
доктор химических наук, профессор, профессор РАН,
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

Защита состоится «19» мая 2025 г. в 16:30 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620062, 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=7057>.

Автореферат разослан «___» апреля 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Разработка эффективных подходов к синтезу новых азагетероциклических соединений, таких как: азолы, азины и их аннелированные производные, является одной из важнейших задач в процессе создания перспективных фармацевтических препаратов и «умных» материалов на основе малых органических молекул. При этом эффективность таких подходов в последние десятилетия во многом определяется не только непосредственной возможностью получения того или иного целевого продукта, но и степенью соответствия предлагаемых синтетических протоколов базовым принципам зеленой химии, а также реакторной, атомной и стадийной экономии (*PASE, Pot, Atom and Step Economy*). Прогресс в этом направлении связан с развитием методологии кросс-сочетания, позволившей значительно упростить процесс конструирования связей C–C и C–гетероатом путем селективного комбинирования двух порой весьма сложных структурных фрагментов. Несмотря на крайне широкие возможности и универсальность таких реакций, их осуществление зачастую требует предварительной функционализации обоих сочетаемых компонентов (например, введения в их состав галогенных, боронатных и других вспомогательных групп), что в ряде случаев может представлять отдельную проблему, особенно, если речь идет о поздних этапах синтетических схем получения целевого продукта. Методология прямой C–H-активации субстрата с последующим внедрением необходимого функционального фрагмента в его структуру может позволить частично избежать необходимости предфункционализации. Однако, пожалуй, наиболее востребованным и интересным решением в данном контексте является концепция кросс-дегидрогенативного сочетания (*CDC, cross-dehydrogenative coupling*), в рамках которой ни один из сочетаемых компонентов не требует предварительной функционализации, а роль уходящих групп играют атомы (или ионы) водорода.

Говоря о реакциях кросс-дегидрогенативного сочетания, нужно отметить, что наибольшее внимание в последние десятилетия уделялось процессам, приводящим к образованию новых связей углерод–углерод, что во многом обусловлено успешным применением палладий-катализируемых реакций Фудзивары–Моритани и модифицированных вариантов радикального алкилирования по Миниши под действием алканов, простых эфиров и других соединений, поддающихся прямой C(sp³)-H-активации. Что касается трансформаций, приводящих к образованию связей углерод–гетероатом, то здесь большая часть вновь разрабатываемых подходов продолжала базироваться на классических реакциях Ульмана, Бухвальда–Хартвига и Чана–Эванса–Лама, в то время как кросс-дегидрогенативные аминирование, халькогенирование и прочие процессы стали относительно активно развиваться лишь в 2010-е годы. Релевантные подходы, использовавшиеся прежде, зачастую представляли собой модификации реакции Чичибабина (нуклеофильного аминирования π-дефицитных азааренов), применимые лишь к ограниченному кругу азинов и аминопроизводных и зачастую требовавшие использования сильных окислителей (например, перманганата или гексацианоферрата(III) калия), оказывающих на многие субстраты разрушительное действие. В связи с вышесказанным, развитие концепции кросс-дегидрогенативного C–H/X–H-сочетания (X = гетероатом) применительно к азотсодержащим гетероциклическим соединениям является актуальным научным направлением. В первую очередь это касается непосредственной структурной модификации при эндоциклических sp²-гибридных углеродных центрах в молекулах азолов, азинов и азолазинов как производных, обладающих наибольшим прикладным потенциалом. Отдельную задачу представляет функционализация азометиновых C(sp²)-H-связей в *неароматических* азагетероциклах, для которых на сегодня только начинает формироваться методологический базис в рамках обсуждаемого типа сочетаний. При этом важным ориентиром в разработке новых синтетических подходов должна являться практическая значимость получаемых в результате продуктов.

Цель настоящей работы заключается в разработке методов и подходов для реализации кросс-дегидрогенативного C(sp²)-X-сочетания (X = N, S) в ряду азолов, азинов и их аннелированных производных. Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

- анализ и систематизация имеющихся литературных данных по соответствующей тематике и оценка возможных путей ее дальнейшей методологической проработки;

- выбор наиболее перспективных объектов исследования азаетероциклической природы, а также функциональных остатков для внедрения в их структуру;
- разработка синтетических подходов, в том числе оптимизация условий их реализации;
- оценка универсальности реализуемых подходов и выявление свойственных им закономерностей путем наработки серии продуктов кросс-сочетания;
- характеристика продуктов с использованием современных инструментальных и физико-химических методов анализа;
- исследование и интерпретация механизмов реакций кросс-дегидрогенативного сочетания в рамках реализуемых подходов;
- изучение возможностей использования полученных продуктов сочетания (в первую очередь, в области медицинской и фармацевтической химии).

Научная новизна и теоретическая значимость работы

- Проведен аналитический обзор литературных данных на тему функционализации $C(sp^2)$ - H -связей в ароматических и неароматических (гетеро)циклических соединениях, демонстрирующий основные направления и тенденции в этой области органического синтеза в контексте их соответствия постулатам зеленой химии и концепции PASE. В рамках обзора также проанализированы сведения о кросс-дегидрогенативных подходах и релевантных методах образования связей $C(sp^2)$ -гетероатом в парадигме зеленой химии.
- Показаны первые примеры не катализируемого металлами кросс-дегидрогенативного аминирования фенантридина остатками NH -содержащих азолов, а также аминирования циклических альдонитронов остатками алициклических аминов.
- Проведенные исследования механизма реакции аминирования циклических нитронов доказали радикальную природу этого превращения, что позволило расценивать его как один из первых случаев направленной радикальной функционализации азометиновых $C(sp^2)$ - H -связей в альдонитронах.
- Впервые показана возможность проведения кросс-дегидрогенативного арилсульфенилирования азолопиримидинонов: сочетание позволяет напрямую вводить (гетеро)ароматические тиоэфирные фрагменты в смежное с карбонильной группой положение азаетероциклического остова, формально обладающее нуклеофильным характером и, как следствие, не склонное к реакциям с подобными S -центрированными синтонами.

Практическая значимость работы

- При помощи вновь разработанных реакций кросс-дегидрогенативного $C(sp^2)$ - X -сочетания ($X = N, S$) получено и охарактеризовано более 40 ранее не описанных азаетероциклических производных с выходами до 97%. Для подходов продемонстрирована эффективность их задействования, в том числе, применительно к граммowym загрузкам исходных реагентов.
- Обозначены перспективы использования полученных соединений из ряда 5-аминированных 2*H*-имидазол-*N*-оксидов в дизайне эндотелио- и кардиопротекторных агентов. Показана применимость исследованных CDC-процессов для функционализации известных фармакоактивных соединений (норкветиапин).
- В результате исследования противовирусной активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 среди полученных арилсульфенилированных производных азолопиримидинов выявлено и запатентовано соединение-лидер, способствующее выраженному ингибированию вирусной нагрузки в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Методология и методы научного исследования. Научная информация, необходимая для составления литературного обзора, а также подкрепления ряда теоретических соображений, была получена и проанализирована с использованием международных баз данных CAS SciFinder-n, Dimensions, Reaxys, Scopus и др. В качестве центральной синтетической методологии использована стратегия кросс-дегидрогенативного сочетания органических субстратов. Анализ структурных характеристик соединений и механизмов реакций проводился с применением методов одномерной и двумерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрии (в том числе,

с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии), элементного и рентгеноструктурного анализов, спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), инфракрасной и УФ/видимой спектроскопии, методов квантово-химического моделирования.

Степень достоверности исследования. Структура и свойства полученных соединений охарактеризованы с использованием аналитического оборудования в Центрах коллективного пользования Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и Южно-Уральского государственного университета (г. Челябинск). Биологические испытания синтезированных веществ проведены на базе Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (научград Кольцово, Новосибирская область), а также на базе НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета (г. Белгород). Достоверность исследований подтверждается успешным прохождением независимого экспертного рецензирования в процессе рассмотрения ныне опубликованных данных редколлегией международных и российских научных журналов.

Положения, выносимые на защиту

- Прямое кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor[®] в дизайне оригинальных бидентатных лигандов и металлокомплексов на их основе.
- Иод-катализируемое кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание циклических альдонитронов с алициклическими вторичными аминами и детальное изучение механизма данного процесса.
- Реализуемое в присутствии системы иод/персульфат калия кросс-дегидрогенативное C–S-сочетание азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов и родственных структур с (гетеро)ароматическими тиолами и исследование особенностей протекания реакции.
- Оценка возможностей и перспектив использования синтезированных азагетероциклических соединений в области медицинской химии и смежных направлениях.

Личный вклад соискателя. Автором работы осуществлялись поиск, систематизация и анализ научной информации, концептуализация и разработка синтетических подходов, планирование и непосредственное выполнение синтетических экспериментов, расшифровка спектральных данных, а также интерпретация и обработка иной экспериментальной информации, участие в написании научных статей. В рамках проведения диссертационного исследования автор работы также руководил научно-исследовательской работой студентов, в результате которой были успешно защищены магистерская диссертация Нелюбиной А.А. «Катализируемое иодом C–N аминирование неароматических имидазол-*N*-оксидов» (2023), а также бакалаврские выпускные квалификационные работы Першина А.А. «Не катализируемые переходными металлами реакции C–N-азолирования фенантридина в синтезе лигандов» (2022) и Силаевой А.И. «Синтез новых арилтиозамещенных азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов – кандидатов в лекарственные средства с противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2» (2023). Таким образом, часть результатов, описанных в настоящей диссертации, отражена и в вышеупомянутых дипломных работах.

Апробация результатов. Основные результаты работы представлены на нижеперечисленных конференциях и конгрессах международного и всероссийского уровня с опубликованием тезисов докладов:

- Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (KOST-2021, г. Сочи, 2021);
- Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (WSOC-2022, пос. Лоо, Краснодарский край, 2022);
- VI и VII Международные научно-практические конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022 и MOSM 2023, г. Екатеринбург/Пермь, 2022 и 2023);
- Международная конференция «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2023, г. Ереван, Армения, 2023).
- VI Всероссийская конференция по органической химии (RCOC-2024, г. Москва, 2024);
- XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (фед. терр. «Сириус», 2024).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, а также индексируемых в базах Scopus и Web of Science, 1 патент РФ и 13 тезисов докладов на конференциях международного и всероссийского уровня.

* * *

Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина при финансовой поддержке Российского научного фонда (проекты № 20-43-01004, 20-73-10077, 23-63-10011), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-53-55003), Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект НШ-2700.2020.3), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашения № 075-15-2022-1118, 075-15-2020-777, государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23)).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 131 страница состоит из трех основных глав: аналитического обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, библиографического списка и списка условных сокращений. Работа содержит 242 ссылки на литературные источники, 9 таблиц, 54 схемы, 17 рисунков, 1 приложение.

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность своему научному руководителю д.х.н. Варакину М.В. за всестороннюю поддержку и помощь в проведении исследования; академику РАН, д.х.н. Чупахину О.Н. и академику РАН, д.х.н. Чарушину В.Н. за ценные советы, консультации и внимание к работе; члену-корреспонденту РАН, д.х.н. Русинову В.Л., к.х.н. Котовской С.К., профессору РАН, д.х.н. Зырянову Г.В. за координацию исследования и содействие в его проведении; д.х.н. Уломскому Е.Н. и д.х.н. Носовой Э.В. за фундаментальные знания, консультации и помощь в работе; сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии и Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ УрФУ за разностороннее содействие в проведении исследования; сотрудникам Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ (зав. лаб. – к.х.н. Ельцов О.С.) за содействие в проведении структурных исследований; Нелюбиной А.А., Першину А.А. и Силаевой А.И. за помощь в выполнении синтетических экспериментов; Цмокалюку А.Н. за проведение ЭПР-исследований и квантово-химических расчетов; к.х.н. Ляпустину Д.Н., к.х.н. Дрокину Р.А., к.х.н. Мажукину Д.Г. (НИОХ СО РАН), д.х.н. Тихонову А.Я. (НИОХ СО РАН) за помощь в синтезе исходных материалов; к.х.н. Шевыринову В.А. за проведение исследований с применением ЖХ–МС высокого разрешения, д.х.н. Шарутину В.В. (ЮУрГУ) и к.х.н. Слепухину П.А. (ИОС УрО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа; к.х.н. Щур И.В. (ИОС УрО РАН) и к.х.н. Забелиной О.Н. за проведение элементного анализа; д.х.н. Козициной А.Н., к.х.н. Охохонину А.В., к.х.н. Сваловой Т.С. за проведение ряда электрохимических и структурных исследований; Буторину И.И. за проведение исследований *in silico* (в т.ч. фармакофорного поиска и молекулярного докинга); к.м.н. Мелехину В.В. за проведение исследования токсичности соединений на клеточной культуре; коллективу НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» (руководитель – д.м.н. Покровский М.В.) за проведение испытаний *in vivo* в отношении эндотелиальной дисфункции; коллективу Лаборатории особо опасных вирусных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (зав. отд. – к.б.н. Пьянков О.В.) за проведение испытаний *in vitro* и *in vivo* в отношении коронавируса SARS-CoV-2.

* * *

Автор диссертации посвящает работу памяти своего деда, ветерана атомной энергетики и промышленности, ветерана труда, сотрудника АО «СвердНИИхиммаш» (с 1969 по 2014 гг.) Валерия Сергеевича Постникова (1939–2024), оказавшего исключительное и бесценное влияние на личностное становление автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В ходе проведенного анализа литературных данных выявлены основные синтетические стратегии и приемы, используемые в настоящее время при разработке соответствующих концепции PASE подходов к прямой $C(sp^2)$ -H-функционализации ароматических и неароматических (гетеро)циклических соединений. Общее многообразие методов условно подразделено на некаталитические и каталитические превращения. К первому типу превращений отнесены реакции электрофильной, нуклеофильной и радикальной $C(sp^2)$ -H-функционализации, не требующие применения катализаторов. При обсуждении второго типа подходов акцент сделан на процессах, катализируемых переходными металлами, а также на органокаталитических методиках. Выделены перспективные направления развития методологии, среди которых можно обозначить отказ от использования избыточных количеств токсичных и дорогостоящих химических окислителей, продвижение подходов с использованием нативных и «транзитных» направляющих групп, а также более активное привлечение «альтернативных» физических методов воздействия на химические процессы (в частности, при использовании светового излучения). Что касается реакций кросс-дегидрогенативного сочетания, то они рассматриваются как один из ориентиров для повышения атомной эффективности синтеза, особенно в контексте некаталитических протоколов, зачастую сопряженных с производством большего количества отходов, чем при использовании их каталитических аналогов.

Настоящая работа направлена, в первую очередь, на раскрытие потенциала кросс-дегидрогенативных методик, в том числе каталитических, задействующих «нативные» направляющие группы в структуре избранных субстратов, а также не требующих применения реагентов на основе переходных металлов. Подробнее об аспектах разработки оригинальных подходов речь пойдет в последующих разделах.

1. Кросс-дегидрогенативные сочетания фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor®

Полициклические азины представляют класс соединений с расширенной системой π -сопряжения, проявляющий широкую палитру полезных с практической точки зрения свойств, в том числе благодаря своим фотофизическим и электрохимическим характеристикам, а также способности к комплексообразованию с переходными металлами. Особое место среди таких структур занимают производные фенантридина (бензо[с]хинолина), выделяющиеся, прежде всего, в силу своей способности к интеркаляции нуклеиновых кислот и, вследствие этого, нашедшие применение в качестве флуоресцентных зондов, использующихся в *in vivo*-диагностике для определения жизнеспособности клеток. Направленное же внедрение в структуру фенантридинового каркаса азольного заместителя может, в свою очередь, улучшить хелатообразующие свойства соединения за счет появления в молекуле дополнительного координационного центра; более того, с учетом расширенной системы π -сопряжения данных молекул логично предположить, что такие соединения способны в большей степени делокализовывать электронную плотность по сравнению с классическими бипиридиновыми лигандами или их 2-(пиразол-1-ил)пиридиновыми аналогами. Данное обстоятельство вполне могло бы быть использовано при настройке редокс-активности металлокомплексов, построенных на основе таких лигандов.

Ранее проведенные исследования позволили выделить в качестве одного из ориентиров направленный дизайн азолилфенантридиновых лигандов для синтеза медьсодержащих комплексов на их основе с последующим возможным приложением данных координационных соединений в качестве структурных элементов рецепторного слоя фотолюминесцентных и электрохимических сенсорных систем. При дизайне лигандов были рассмотрены различные азол-1-ильные заместители, которые могли бы быть внедрены в положение С6 фенантридинового каркаса, при этом обеспечивая бидентатное хелатирование с координационным центром потенциального комплекса.

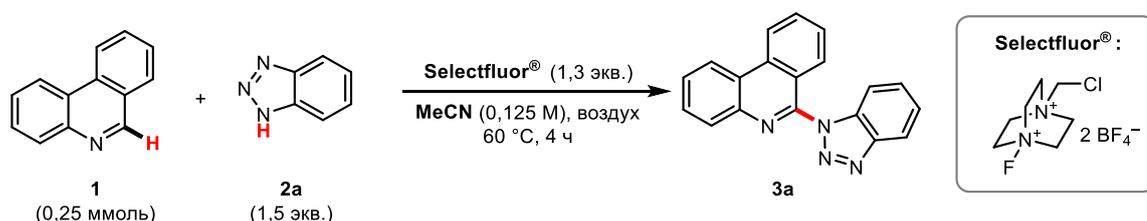
Известный метод синтеза 6-(азол-1-ил)замещенного фенантридина **3a** (структура представлена в таблице 1) предполагает его получение в три стадии из коммерчески труднодоступного 6-хлорфенантридина путем нуклеофильного замещения атома галогена на остаток *o*-нитроанилина с

последующими восстановлением полученного нитропроизводного до амина и замыканием триазольного цикла за счет диазотирования вновь образованной аминогруппы. Последние достижения в области С–Н-функционализации как одной из передовых синтетических методологий позволили нам предположить возможность одностадийного синтеза соединения **3a** – напрямую из коммерчески доступных незамещенного фенантридина (**1**) и 1*H*-бензотриазола (**2a**).

В качестве отправной точки для проведения оптимизации условий реакции между модельными фенантридином (**1**) и 1*H*-бензотриазолом (**2a**) была избрана методика, применявшаяся ранее для α-С–Н-азолирования моно- и бициклических азинов (пиридинов и хинолинов) и задействующая реагент Selectfluor® в качестве медиатора реакции С–N-сочетания. В то же время ее использование в отношении фенантридина и других полициклических азинов ранее описано не было. Более того, если говорить о реакциях α-С–Н-аминирования неактивированных производных фенантридина в широком смысле, подразумевая при этом функционализацию С–Н-связи любым азот-центрированным синтоном, то среди описанных к настоящему времени подходов можно выделить лишь классическое введение NH₂-группы по Чичибабину. Остальные же ранее известные методы С–Н-аминирования предполагают предварительную кватернизацию фенантридинового атома азота с образованием *N*-оксида или четвертичной соли с последующей функционализацией активированного субстрата каким-либо *N*-центрированным фрагментом.

Было выявлено, что в условиях, аналогичных ранее описанным для прямого С–Н-азолирования хинолинов и пиридинов, целевой продукт сочетания фенантридина с 1*H*-бензотриазолом образуется лишь с выходом 37% (таблица 1, № п/п 1). Варьирование используемых растворителей, а также медиаторов реакции не привело к желаемому улучшению выхода продукта **3a**. Однако изменение мольных соотношений исходных субстратов позволило получить целевое соединение с приемлемым выходом 70%.

Таблица 1 – Оптимизация условий реакции азолирования фенантридина (избранные опыты)



№ п/п	Отклонения от первоначальных условий	Выход выделенного продукта 3a , %
1	отсутствуют	37
2–5	замена растворителя на: DCE MeCN: H ₂ O (2:1) ТГФ ДМФА	0 12 следы (ТСХ) 11
6–7	температура 100°C + замена растворителя на: NMP MeNO ₂	следы (ТСХ) 34
8–9	замена Selectfluor® на: PhI(OAc) ₂ K ₂ S ₂ O ₈	28 следы (ТСХ)
10–12	соотношение [1]:[2a] = 1,0:1,0 1,5:1,0 2,0:1,0	33 50 70

Оптимизированные условия реакции позволили применить методику в отношении ряда других NH-содержащих азолов, в числе которых галогензамещенные бензотриазолы, а также бензимидазол и пиразол (схема 1). Отметим, что продукты реакций с последними двумя азолом отличаются лучшей растворимостью по сравнению с бензотриазольными аналогами; в то же время бензотриазольные производные фенантридина отличаются легкостью очистки, не требуя задействования колоночной хроматографии (так, эти продукты могут быть очищены при помощи перекристаллизации из водного ацетонитрила). Выходы выделенных продуктов составили 46–70%.

Далее был предпринят синтез металлокомплексных соединений на основе полученных производных **3**. Благодаря лучшей растворимости по сравнению с аналогами, наиболее подходящим кандидатом для синтеза медного комплекса оказался пиразолсодержащий лиганд **3b**. Так, с его использованием удалось получить комплекс **4** (схема 2) в виде желто-зеленых кристаллов, при этом в качестве источника меди был использован гексафторацетилацетонат меди(II). Структуры исходного лиганда и полученного комплекса были подтверждены методом РСА.

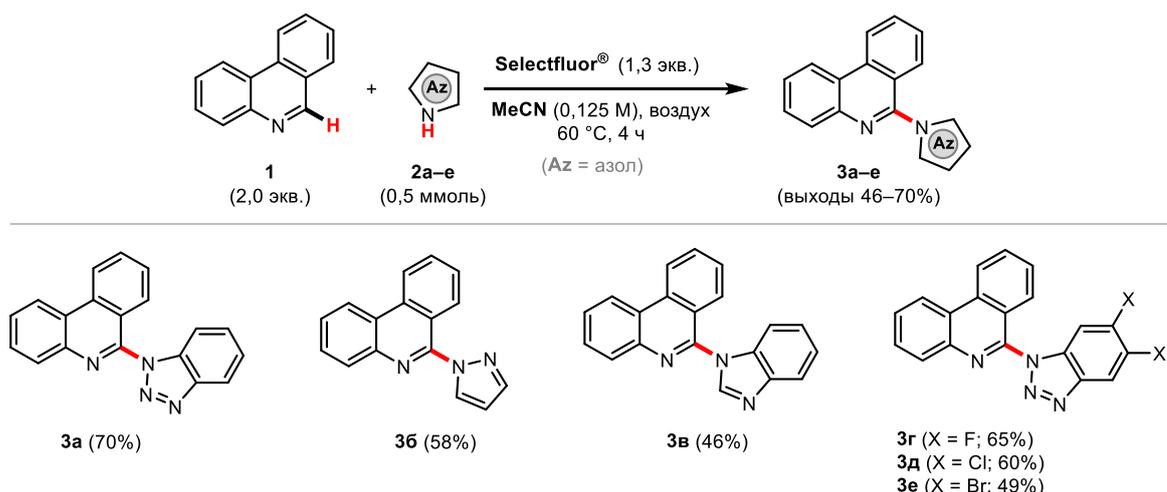


Схема 1 – Синтез азолилфенантридиновых лигандов

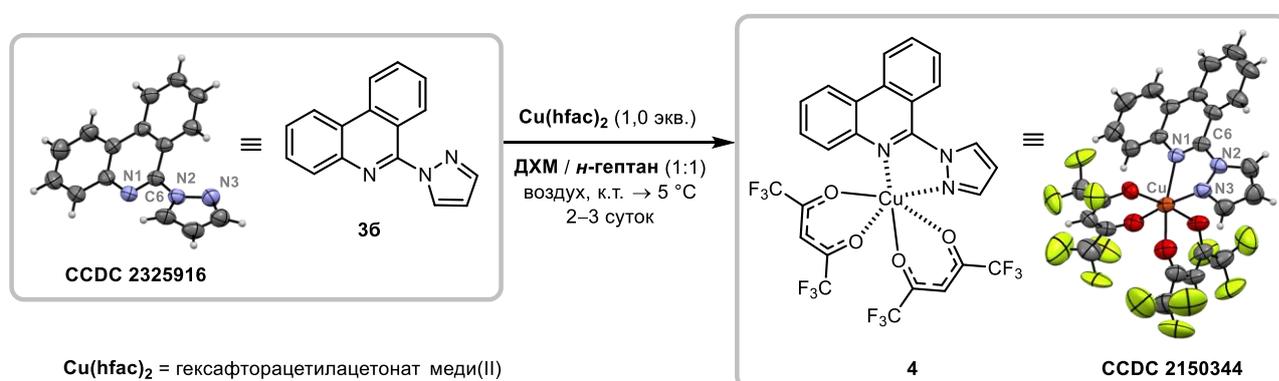


Схема 2 – Синтез медного комплекса 4 на основе азолилфенантридинового лиганда 36

Для полученного комплекса впоследствии было проведено исследование возможной электрокаталитической активности в процессе окисления холестерина в апротонной среде (работа проведена в сотрудничестве с коллективом кафедры аналитической химии ХТИ УрФУ). В результате детального изучения структурных, физико-химических и электрокаталитических свойств синтезированного комплекса 4 было установлено и теоретически обосновано лиганд-индуцированное увеличение его электрокаталитической активности в реакции бесферментного окисления холестерина в среде ДМСО по сравнению с аналогичным использованием Cu(hfac)_2 и CuCl_2 . Таким образом, полученные данные демонстрируют перспективность дальнейшей структурной оптимизации азолилфенантридиновых лигандов и комплексов на их основе с целью использования данных соединений в качестве чувствительных элементов портативных электрохимических платформ для медицинской диагностики.

2. Кросс-дегидрогенативные сочетания циклических альдонитронов с алициклическими аминами в условиях иодного катализа

Циклические альдонитроны представляют собой неароматические азаетероциклические соединения, содержащие в структуре цикла связь $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ в α -положении по отношению к N -оксидной функции. За счет своей предрасположенности к присоединению свободных радикалов данный класс веществ активно применяется в ЭПР-спектроскопии в роли спиновых ловушек, а применительно к биологическим системам изучается возможность использования таких молекул в качестве антиоксидантов, направленных на купирование негативных эффектов окислительного стресса. В то же время, нитроны могут рассматриваться и в качестве универсальных синтонов, способных послужить прекурсорами для получения целевых азаетероциклических соединений сложной архитектуры. Известно, что азометиновая C-N -связь в составе циклических альдонитронов принципиально может поддаваться селективной функционализации; в частности, это было много-

кратно показано на примере C–H-модификации модельных циклических альдонитронов, 2*H*-имидазол-1-оксидов, с образованием новых связей C–C. В то же время, прямая C–H-функционализация таких соединений гетероатом-центрированными синтонами долгое время оставалась неизвестной. Одним из первых примеров такого взаимодействия стало разработанное ранее нашей научной группой кросс-дегидрогенативное сочетание 2*H*-имидазол-1-оксидов с NH-содержащими азолами, осуществляемое в присутствии Selectfluor[®] и приводящее в результате к построению связей C–N (Akulov, A.A.; Varaksin, M.V.; Tsmokalyuk, A.N.; Charushin, V.N.; Chupakhin, O.N. Blue-light-promoted radical C–H azolation of cyclic nitrones enabled by Selectfluor[®] // Green Chem. 2021. Vol. 23. № 5. P. 2049–2057). Логическим продолжением этого исследования стала его экстраполяция в рамках настоящей работы от NH-содержащих азолов к алифатическим аминам, к которым разработанный Selectfluor[®]-опосредованный подход был не применим.

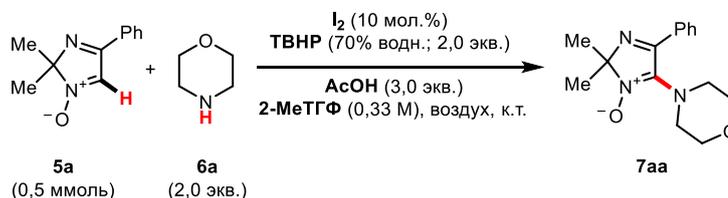
Основная проблема при разработке C–H-аминирования первичными или вторичными алифатическими аминами заключается в активации модифицируемого субстрата *in situ*. Если говорить об (*N*-оксид)содержащих субстратах, то активация таких соединений, как правило, достигается за счет повышения их электрофильности посредством *O*-ацилирования, сульфонилирования и подобных трансформаций с последующим взаимодействием сгенерированного таким образом C(sp²)-электрофильного интермедиата с нуклеофилом. Данная стратегия вполне может быть применена и для функционализации гетероциклических *N*-оксидов фрагментами аминов, которым присущи выраженные нуклеофильные свойства. Тем не менее, здесь необходимо учитывать специфическое (и, зачастую, негативное) влияние природы вспомогательного агента на хемоселективность реакции. Так, попытки применить эту концепцию в отношении аминирования неароматических 2*H*-имидазол-*N*-оксидов **5** были неудачными. В связи с этим, в настоящем исследовании нами был задействован альтернативный подход к инициации реакционного процесса, основанный на активации исходных аминов *in situ* путем их *N*-галогенирования с последующим гомолизом образованных промежуточных соединений. Сгенерированные таким образом азот-центрированные радикалы далее могут использоваться для целевого аминирования циклических альдонитронов, которые хорошо известны своей склонностью к улавливанию парамагнитных частиц. С учетом вышесказанного, при разработке нового метода было целесообразно ориентироваться на такие реакционные системы, которые ранее уже задействовались для генерации азот-центрированных радикалов посредством *N*-галогенированных интермедиатов. В качестве одной из таких потенциально эффективных систем была выделена комбинация катализатора на основе иода с (гидро)пероксидом в роли терминального окислителя.

На примере модельной реакции между нитроном **5a** и морфолином **6a** было установлено, что каталитическое количество молекулярного иода в сочетании с избытком 70%-ного водного *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) и уксусной кислотой способно успешно регулировать реакцию кросс-дегидрогенативного сочетания, приводящую к образованию продукта аминирования **7aa** (таблица 2). Оптимизация условий показала, что наилучшим растворителем для данного превращения является 2-метилтетрагидрофуран (2-МТГФ), хотя в качестве альтернативы вполне может использоваться ацетонитрил. В то же время достойной, но чуть менее продуктивной заменой I₂ как катализатора может послужить иодид тетра-*n*-бутиламмония (ТВАИ). Что касается окислителей, то такие пероксисодержащие соединения, как H₂O₂ (30% водн. р-р), ди-*трет*-бутилпероксид (ДТБР) и *m*-хлорпербензойная кислота (mCPBA), не показали своей эффективности в сравнении с ТВНР. В свою очередь, уксусная кислота в роли добавки существенно улучшала выход реакции, при этом ее замена на трифторуксусную кислоту или эфират трифторида бора (кислоту Льюиса) приводила к неудовлетворительному результату.

Отметим, что в случае рассматриваемого процесса аминирования освещение, по-видимому, также может оказывать весьма существенное воздействие на ход превращения – как и в описанном выше примере с азолированием циклических нитронов. Впрочем, использование светодиодного источника излучения здесь оказалось не столь утилитарным, т.к. оно не позволяло достигать воспроизводимых выходов (хотя и ускоряло при этом реакцию). Это можно связать с тем, что при интенсивном облучении вероятно чрезмерно активная генерация нестабильных аминильных радикалов,

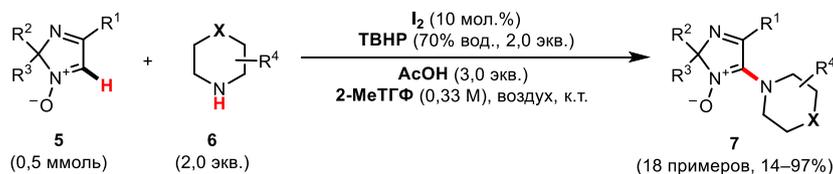
которая приводит к их частичной деградации (последняя, в свою очередь, является процессом, конкурирующим с улавливанием этих радикалов молекулами нитрона). Компромиссным решением в данном случае стало выдерживание реакции при обычном освещении, но в течение относительно длительного времени (2–3 суток). В целом же, с учетом установленных закономерностей, были выявлены наиболее оптимальные условия проведения превращения (таблица 2, № п/п 9).

Таблица 2 – Оптимизация условий реакции аминирования (избранные эксперименты)

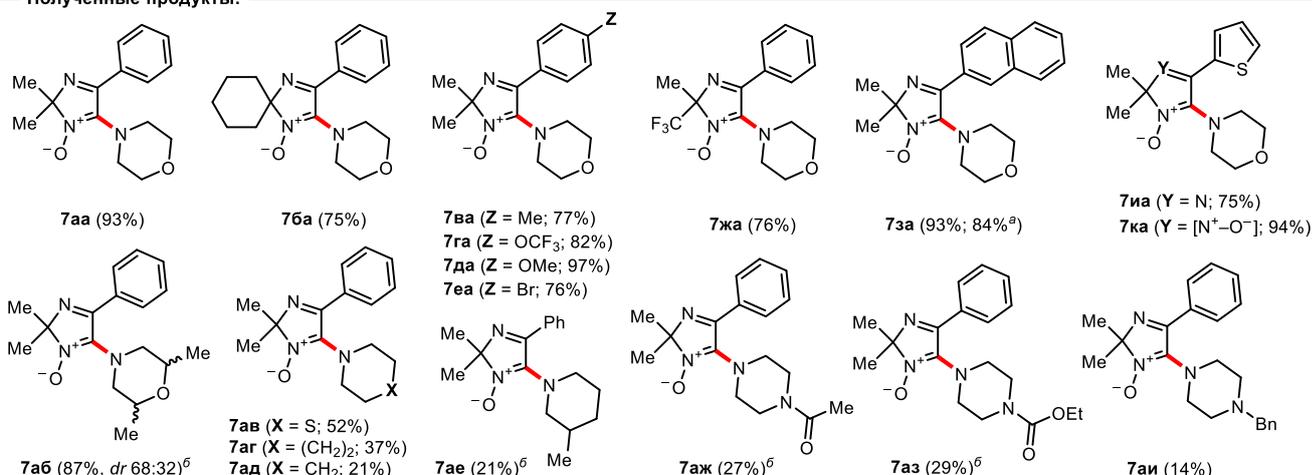


№ п/п	Отклонения от исходных условий	Выход выделенного продукта 7aa, %
1	отсутствуют	82
2	ТВАИ (10 мол. %) вместо I ₂	78
3	ТВАИ (10 мол. %) вместо I ₂ ; MeCN вместо 2-МеТГФ	75
4	ТВАИ (10 мол. %) вместо I ₂ ; 1,5 экв. TBHP	69
5–7	опыт в отсутствие: катализатора кислоты пероксида	следы (ТСХ) 40 15
8	1,0 экв. I ₂ ; без пероксида	64
9	отсутствуют; модифицирована методика выделения продукта (см. раздел 3.4.1 и приложение 1 диссертации)	93

С использованием оптимизированных условий реакции далее нами были изучены границы ее применимости. В части функционально замещенных нитронных субстратов приемлемыми оказались соединения, содержащие в своей структуре галогенные, метокси-, трифторметокси-, трифторметильные и тиенильные фрагменты, что позволило получить ряд аминированных производных **7** с выходами до 97% (схема 3). Что касается вариации аминов **6**, то при замене морфолина **6a** на аналоги (тиоморфолин, пиперидин, пирролидин) было обнаружено существенное снижение



— Полученные продукты:



Примечание: в результате попыток сочетания нитрона **5a** (R¹ = Ph; R², R³ = Me) с пирролидином (**6к**) и 1*H*-имидазолом (**6л**) целевых продуктов аминирования (**7ак** и **7ал**) обнаружено не было.

^а Выход для эксперимента в граммовых количествах.

^б Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль.

dr = диастереомерное соотношение

Схема 3 – Границы применимости подхода к аминированию нитронов **5**

выходов целевых продуктов (вплоть до нуля в случае пирролидина). Предположительно, это вызвано различием в величинах свободной энергии диссоциации связей (BDFE, *bond dissociation free energy*) N–I в соответствующих *N*-иодаминах, вероятно, образующихся *in situ* в ходе взаимодействия. Именно гомолитическая диссоциация связей N–I, согласно выдвинутой гипотезе, должна приводить к генерации реакционноспособных аминильных радикалов, которая, в свою очередь, определяет продуктивность всего превращения.

С целью верификации гипотезы были предприняты DFT-расчеты на уровне ω B97XD/def2-TZVP, направленные на установление величин BDFE для связей N–I в избранных *N*-иодаминах. Установлено, что данные величины, будучи исключительно низкими, возрастают в следующем ряду: *N*-иодморфолин ($\Delta G^\circ = 25,3$ ккал/моль), *N*-иодтиоморфолин (25,5 ккал/моль), *N*-иодпиперидин (25,7 ккал/моль) и *N*-иодпирролидин (29,0 ккал/моль). Такая тенденция хорошо коррелирует со снижением выходов продуктов **7** в реакциях **5a** с соответствующими аминами **6**. Несмотря на кажущуюся несущественность различий в вышестоящих значениях BDFE, в реальной системе эта разница может быть гораздо более ощутимой – в первую очередь, благодаря сольватационным эффектам. Таким образом, этот фактор вкуче с разницей в стабильности образующихся аминильных радикалов может обуславливать столь контрастирующие значения выходов.

Для детального выяснения механизма аминирования нами был предусмотрен ряд дальнейших экспериментов. В частности, опыты, проведенные в присутствии радикальных ловушек TEMPO и ВНТ (схема 4), продемонстрировали снижение выходов целевого продукта до 60 и 37% соответственно (выходы определены посредством спектроскопии ЯМР ^1H с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта). Это обстоятельство вполне может свидетельствовать о причастности свободнорадикальных интермедиатов к образованию аминированного производного **7** даже несмотря на то, что полного ингибирования хода реакции здесь не наблюдалось. Необходимо принимать во внимание тот факт, что исходные нитроны **5** сами по себе являются хорошими спиновыми ловушками и, таким образом, могут конкурировать с TEMPO и ВНТ за захват парамагнитных частиц. Проведенный впоследствии анализ реакционной смеси с добавлением ВНТ при помощи метода ВЭЖХ–МС подкрепил данное суждение, выявив наличие пика молекулярного иона, соответствующего продукту взаимодействия ВНТ с остатком морфолина (**8**; m/z 306,2436 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

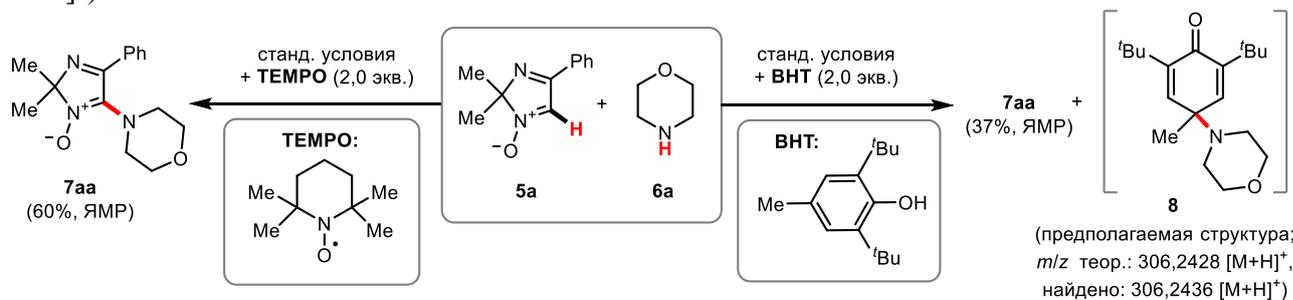


Схема 4 – Контрольные эксперименты в присутствии радикальных ловушек

Последующий анализ смесей реакционных компонентов методом спектроскопии ЭПР позволил уже однозначно подтвердить образование радикальных частиц в процессе сочетания. Так, при добавлении морфолина к раствору I_2 , ТВНР и уксусной кислоты в 2-МеТГФ было зафиксировано появление некоторого нестабильного парамагнитного соединения; дальнейшее же добавление имидазолоксида **1в** привело к регистрации четкого, разрешенного и весьма устойчивого сигнала (схема 5). Компьютерное моделирование данного сигнала при помощи квантовохимических методов позволило с высокой долей вероятности присвоить его структуре аминоксодержащего нитроксида **9**, что, в свою очередь, позволяет предположить и предварительное образование азот-центрированного морфолинового радикала, впоследствии улавливаемого молекулой нитрона **1в**.

Как отмечалось выше, наиболее предпочтительным способом генерации подобных азот-центрированных радикалов в данном случае является гомолиз связи N–I. Для проверки этого тезиса был проведен контрольный эксперимент (схема 6) с использованием заранее синтезированного гидроиодида *N*-иодморфолина в качестве катализатора исследуемого аминирования вместо

молекулярного иода (остальные параметры реакции при этом оставались неизменными). Как и ожидалось, в результате этого эксперимента продукт сочетания **7ва** был получен с выходом, близким к выходу реакции в стандартных условиях. Более того, нам удалось зафиксировать образование продукта **7ва**, даже когда *N*-иодморфолин · HI был вовлечен в сочетание в количестве 2,0 эквивалентов в отсутствие ТВНР и самого морфолина, что тем самым подтвердило осуществимость разрыва связи N–I при данных условиях.

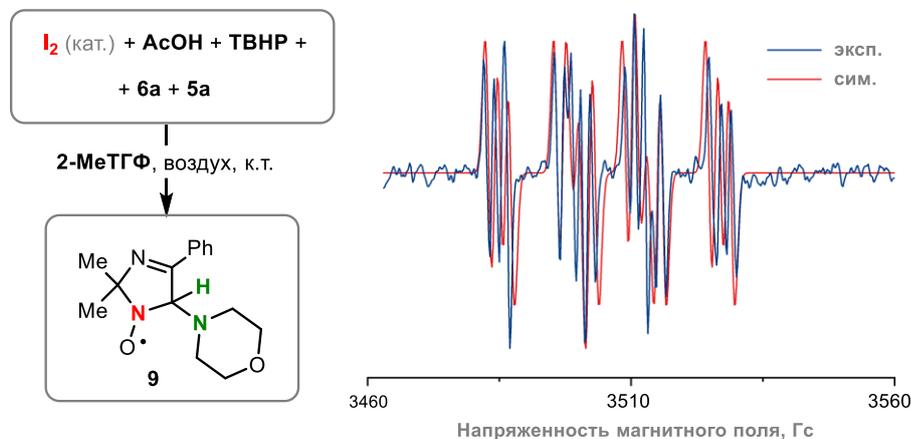


Схема 5 – Анализ реакционной смеси методом спектроскопии ЭПР

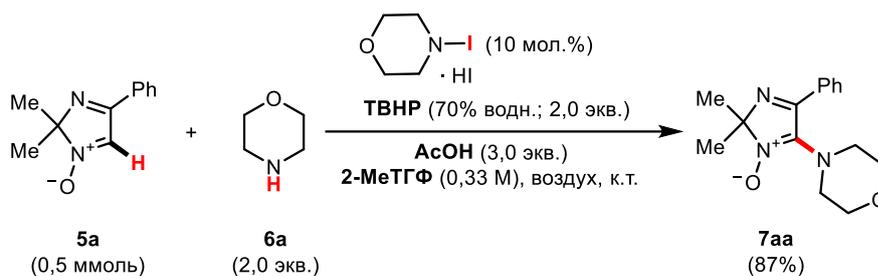


Схема 6 – Эксперимент с использованием *N*-иодморфолина · HI в качестве катализатора

Интересно отметить, что растворение *N*-иодморфолина · HI в чистом 2-МеТГФ само по себе провоцировало появление выраженного сигнала в спектре ЭПР. Это можно объяснить способностью растворителя, обладающего основностью по Льюису, облегчать диссоциацию «кислого» *N*-иодированного производного. При последующем добавлении к пробе морфолина **6а** и нитрона **5а** (в отсутствие уксусной кислоты и ТВНР!) нами был зарегистрирован спектр (схема 7), по сути идентичный представленному на схеме 6, но выраженный в более широких линиях.

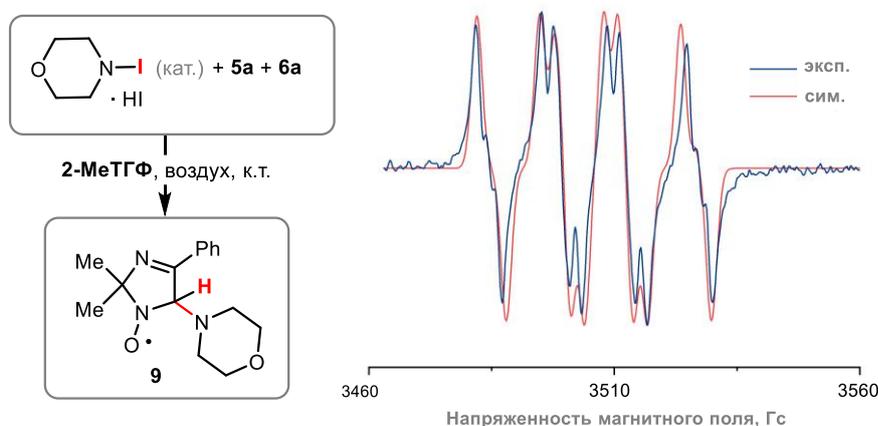


Схема 7 – ЭПР-эксперимент с использованием *N*-иодморфолина · HI в качестве катализатора

Идентичность двух спектров была подкреплена симуляцией вновь полученного спектра с использованием тех же констант сверхтонкого взаимодействия, которые были использованы при симуляции предыдущей развертки, но с увеличенной шириной спектральных линий. Любопытно, что при последующем добавлении к анализируемой пробе ТВНР происходило немедленное подавление ЭПР-сигнала, свидетельствующее о вероятной причастности пероксида к отщеплению водородного атома от нитроксида **9**, приводящего к образованию финального продукта **7аа**.

Полученная информация о механизме позволила предположить наиболее вероятный путь протекания процесса аминирования (схема 8). Так, на начальном этапе амин **6** подвергается *N*-иодированию под действием молекулярного иода или его активных производных, таких как ацетилгипоидит AcOI (последний вариант особенно актуален для случаев, где в качестве катализатора используется ТВАИ или иной иодид). Генерируемый таким образом *N*-иодамин ИМ-1, находящийся в равновесии со своей протонированной формой, претерпевает гомолитическое расщепление связи N–I, чему могут способствовать молекулы растворителя или иного вещества, проявляющего льюисовскую основность. В результате образуется аминильный радикал ИМ-2, который далее захватывается молекулой нитрона **5**, приводя к нитроксидам ИМ-3, а также атом иода, возвращаемый в каталитическую форму путем взаимодействия с ТВНР и уксусной кислотой. Пероксид при этом высвобождает крайне реакционноспособные кислород-центрированные радикалы, которые обеспечивают отщепление водородного атома от нитроксида ИМ-3, тем самым преобразуя его в финальный продукт **7**. В отсутствие пероксида такое отщепление вполне может индуцироваться иными электрофильными радикалами, присутствующими в реакционной среде.

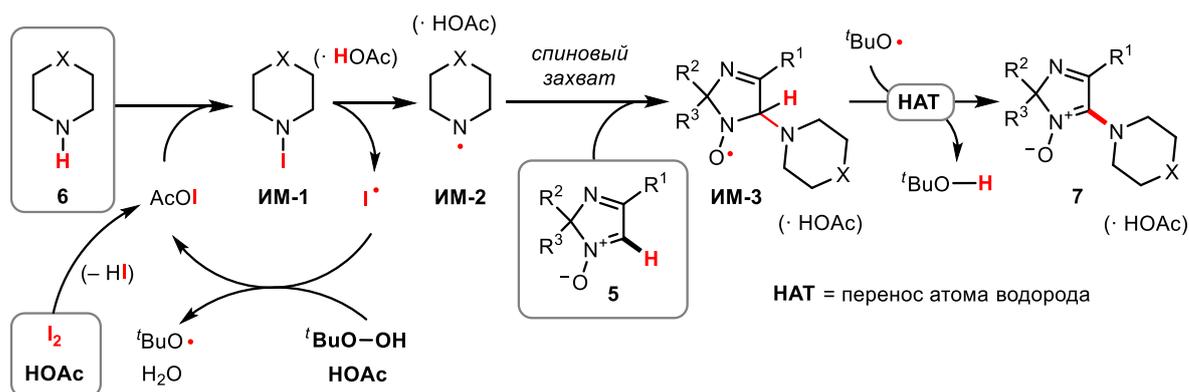


Схема 8 – Предполагаемый механизм реакции сочетания циклических нитронов **5** с алициклическими аминами

Как и в случае с Selectfluor[®]-опосредуемым азотированием фенантридина, важным пунктом при разработке настоящего подхода стала оценка потенциала его дальнейшего применения. В этом контексте нами была продемонстрирована возможность использования данного кросс-дегидрогенативного сочетания для «поздней» модификации норкветиапина – активного метаболита известного атипичного нейролептика кветиапина (схема 9).

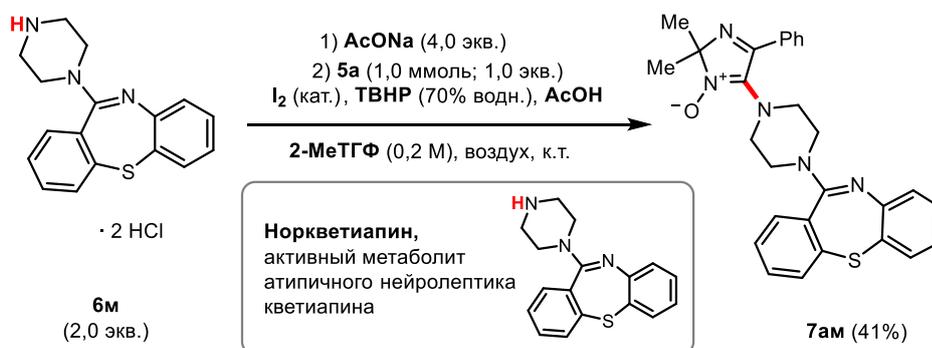


Схема 9 – Модификация норкветиапина фрагментом циклического нитрона **5а** с использованием разработанного подхода

Помимо этого, была представлена возможность дезоксигенирования продуктов аминирования **7** на примере соединения **7aa** – снятие *N*-оксидной функции осуществлялось при помощи фоторедокс-катализируемой процедуры с использованием эфира Ганча в качестве терминального восстановителя (схема 10).

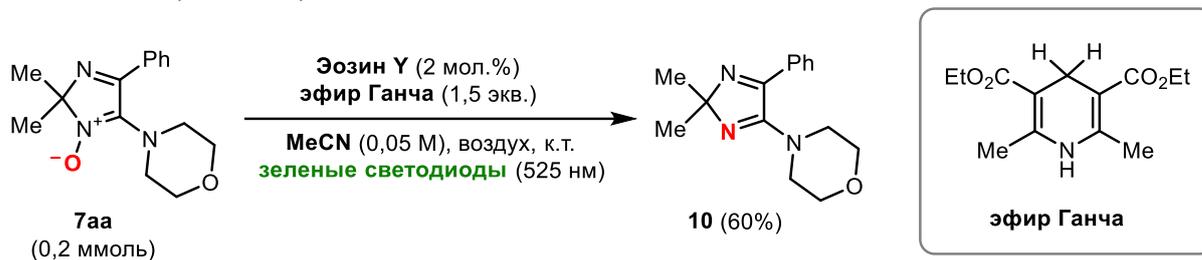


Схема 10 – Пример дезоксигенирования продукта аминирования **7**

Важным преимуществом большей части синтезированных продуктов **7** является их водорастворимость, что разительно отличает их от исходных альдонитронов **5**. Разумеется, данное свойство является крайне выгодным в контексте изучения потенциала биологической активности новых молекул. Так, в настоящее время серия соединений, полученных при помощи обсуждаемого превращения, испытывается в сотрудничестве с НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного университета (НИУ «БелГУ») на предмет возможного эндотелиопротекторного действия. Первоначально на базе Уральского федерального университета проведен компьютерный скрининг аффинности структур **7** к ряду биомишеней, ассоциированных с патогенезом и прогрессированием эндотелиальной дисфункции и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, – синтазы оксида азота(II) (NOS), β_2 -адренорецепторов (β_2 AR), фосфодиэстеразы 5a (PDE5a), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия 2-го типа (VEGFR2), эндотелинпревращающего фермента 1 (ECE1) и диметиларгининдиметиламиногидролазы 1 (DDAH1). На основании совокупности полученных данных, а также с учетом синтетической доступности молекул, были выявлены 2 приоритетных кандидата для дальнейших исследований – соединения **7aa** и **7za** (расчетные энергии связывания этих веществ с избранными мишенями приведены в таблице 3). Последующая оценка их токсичности в эксперименте *in vitro*, проведенная на линии клеток почки эмбриона человека HEK293, показала низкий уровень токсического действия для обоих веществ, что дало основания для исследования их биологической активности уже на живых организмах.

Таблица 3 – Результаты молекулярного докинга для соединений **7aa** и **7za**

№ п/п	Соединение	Расчетные энергии связывания с биомишенями, ккал/моль					
		NOS	β_2 AR	PDE5a	VEGFR2	ECE1	DDAH1
1	7aa	-9,91	-9,05	-9,23	-8,39	-9,91	-8,04
2	7za	-11,2	-11,44	-12,45	-9,73	–	-7,84
3	Нативный лиганд	-8,83 (3-бром-7-нитроиндазол; PDB: 1m9r)	-10,35 (каразолол; PDB: 7bvq)	-9,17 (силденафил; PDB: 1tbf)	-11,9 (AAL993; PDB: 5ew3)	-12,24 (фосфорамидон; PDB: 3dw3)	-8,38 (L-257; PDB: 2jaj)

В ходе экспериментов *in vivo*, проведенных на базе НИУ «БелГУ» на модели L-NAME-индуцированной (L-NAME – метиловый эфир *N*-нитро-L-аргинина) эндотелиальной дисфункции у мышей-самцов линии C57Bl/6 было показано, что соединения **7aa** и **7za** проявляют высокую эндотелиопротекторную активность, а также обладают статистически значимым кардиопротекторным эффектом в тесте с нагрузкой объемом и пробе на адренореактивность. Экспериментально установлены полуэффективные дозы (ED₅₀) для данных соединений применительно к смоделированному дефициту оксида азота, который, собственно, является одной из причин возникновения эндотелиальной дисфункции (таблица 4, столбец 4). При этом оценка острой токсичности веществ на белых мышах линии BALB/c (виргинных самках) позволила определить значения LD₅₀ (таблица 4, столбец 3) и, как результат, отнести соединение **7aa** к 5-му классу токсичности («практически нетоксично» по класси-

фикации К.К. Сидорова), а соединение **7за** – к 4-му классу («малотоксично»). Таким образом, полученные результаты дают основания для оптимистичной оценки перспектив применения разработанного класса соединений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 4 – Избранные результаты испытаний **7аа** и **7за** в экспериментах *in vivo*

№ п/п	Соединение	LD ₅₀ (мыши), мг/кг	ED ₅₀ (мыши), мг/кг
1	7аа	2500	108,33
2	7за	2000	56,67

В целом, разработанный подход к кросс-дегидрогенативному аминированию позволил получить 20 ранее не описанных аминозамещенных производных 2*H*-имидазола с выходами до 97%. Следует подчеркнуть, что методика также оказалась применима для граммовых загрузок исходных реагентов – в частности, продукт **7за** удалось получить в масштабированном опыте с выходом 84%. Что касается проведенных исследований механизма рассмотренной в данном разделе реакции аминирования, то они предоставили весьма ценные сведения о сущности иод-катализируемых процессов С–Н/Н–С-сочетания и могут послужить фундаментом для дальнейшего усовершенствования метода, особенно в части расширения субстратного ряда.

3. Кросс-дегидрогенативные сочетания азолопиримидинонов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы иод/персульфат калия

В рамках разработки новых подходов к кросс-дегидрогенативным сочетаниям азогетероциклов отдельный интерес вызывает возможность применения данной синтетической стратегии к азолазиновым производным, отличающимся выраженным фармакологическим потенциалом. С началом пандемии COVID-19 особое внимание стало приковано к направленному дизайну противовирусных препаратов на основе малых молекул, в том числе относящихся к азолазиновому классу. Последнее обосновано активным использованием таких препаратов, как ремдесивир (Ремдеформ[®]) и риамиловир (Триазавирин[®]), в целях противодействия SARS-CoV-2 и ряду других РНК-вирусных инфекций (гриппу, геморрагическим лихорадкам и т.д.). Логично предположить, что рациональная структурная модификация данных соединений может привести к сопутствующему улучшению фармакологических и токсикологических параметров, что делает синтез аналогов таких молекул весьма востребованной задачей.

Проведенный литературный поиск позволил выделить в качестве одного из перспективных вариантов модификации замену фармакофорной нитрогруппы в молекуле Триазавирин[®] на ароматический сульфидный фрагмент. Кроме того, выполненные впоследствии эксперименты *in silico* (см. ниже) показали, что тиоэфирные производные на основе азолазинового каркаса могут иметь средство к ключевому ферменту возбудителя COVID-19 – главной протеазе SARS-CoV-2 (M^{pro}).

В ходе анализа возможных подходов к получению целевых арилсульфенилсодержащих структур было установлено, что такие соединения могут быть синтезированы при помощи прямого кросс-дегидрогенативного C(sp²)–S-сочетания соответствующих С–Н-активных азолазинов с ароматическими тиолами. Так, на примере реакции азолопиримидинона **11а** с тиофенолом **12а** продемонстрирована возможность получения функционального производного **13аа** при помощи системы реагентов молекулярный иод/персульфат калия (таблица 5). Последующая оптимизация условий данного превращения позволила достигнуть существенного улучшения выходов (вплоть до 93% по данным ЯМР-анализа), в то же время показав тщетность попыток замены иода на более удобные в эксплуатации иодиды, а персульфата – на другие распространенные окислители (например, ТВНР).

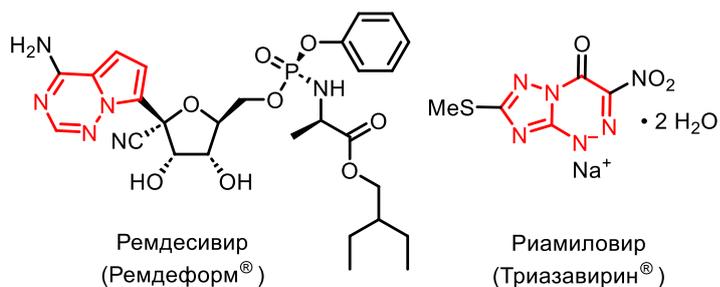
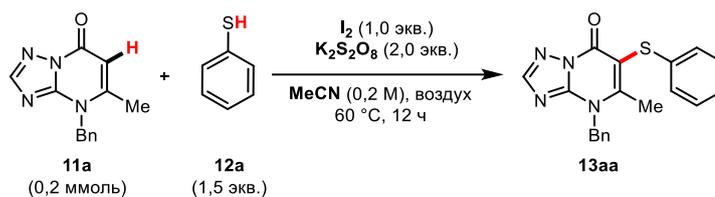


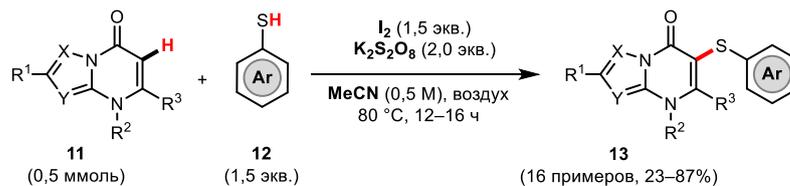
Таблица 5 – Оптимизация условий реакции арилсульфенилирования



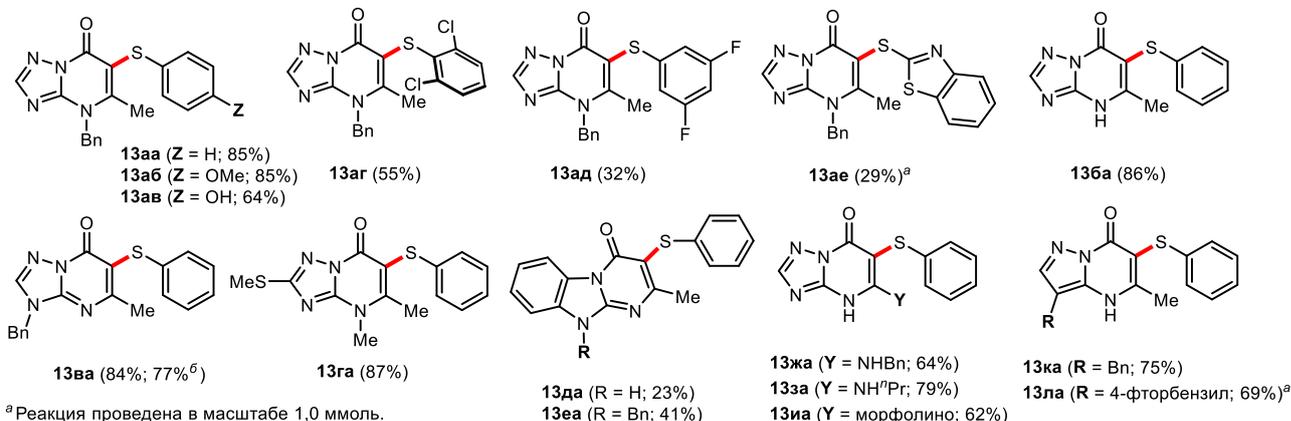
№ п/п	Отклонения от исходных условий	Выход 13aa, % ^a
1	отсутствуют	23
2–3	KI (1,0 экв.) TBAI (1,0 экв.) вместо I ₂	н.о. н.о. ^б
4–5	растворитель: MeCN (0,5 M) MeCN: H ₂ O (1:1; 0,5 M)	35 следы
6	ТВНР (70% водн.; 2,0 экв.) вместо K ₂ S ₂ O ₈ ; MeCN (0,5 M)	12
7	DMCO (0,5 M) вместо MeCN; без K ₂ S ₂ O ₈	<10
8	I ₂ (1,5 экв.); MeCN (0,5 M); время – 16 ч	78
9	I ₂ (1,5 экв.); MeCN (0,5 M); температура – 80 °C	93
10–11	условия как для № п/п 9, но: без I ₂ без K ₂ S ₂ O ₈	н.о. следы
12–13	условия как для № п/п 9, но с использованием 1,1 экв. 3,0 экв. K ₂ S ₂ O ₈	61 81

^a Выход определялся методом спектроскопии ЯМР ¹H с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта. ^б н.о. = не обнаружено.

Применение оптимизированной процедуры позволило далее вовлечь различные азолозины **11** в кросс-сочетание с тиофенолом **12a**, в результате чего были синтезированы соединения **13aa–ла** с выходами до 87% (схема 11). Отметим, что выделение этих соединений не потребовало использования колоночной хроматографии – очистка достигалась при помощи простого переосаждения. В данных экспериментах более низкие выходы были зафиксированы для реакций с участием исходных материалов, отличающихся низкой растворимостью, таких как **11д,е**. NH-Содержащие субстраты оказались вполне совместимы с применяемыми реакционными условиями, а вот наличие первичных аминогрупп в структуре **11** ограничивало проведение сочетания. В случае субстратов, содержащих C(sp²)–H-связи как при азиновом, так и при азольном кольце, не наблюдалось каких-либо проблем с региоселективностью процесса, приводившего к образованию исключительно продуктов сульфенилирования по азиновому циклу.



Полученные продукты:



^а Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль.

^б Выход для эксперимента в граммовых количествах.

Схема 11 – Синтез арилсульфенилированных азолопиримидинов

Следующим шагом стало исследование различных ароматических тиолов в реакции с **11a**. Так, с реакционными условиями оказались совместимы соединения, содержащие в своей структуре атомы галогенов, а также метокси- и гидроксильную группы, что позволило получить продукты сочетания **13аб–ад**. В свою очередь, исходные компоненты, содержащие карбоксильную или первичную аминогруппу, оказались к подходу не применимы. Было рассмотрено также и поведение гетероароматических тиолов в изучаемом превращении, с участием одного из которых нам удалось получить бензотиазолсодержащий тиоэфир **13ae**. При этом использование 2-меркаптопиридина и тиофен-2-тиола не привело к целевым продуктам. Неудовлетворительный результат, к сожалению, был получен и при вовлечении в исследуемое сочетание алифатического тиола – (3-меркаптопропил)триметоксисилана.

С другой стороны, следует отметить возможность образования селеноэфирных производных азолопиримидинов при помощи данного подхода, что было продемонстрировано на примере синтеза производного **15** с использованием дифенилдиселенида **14** (схема 12) в качестве более удобного и распространенного синтетического эквивалента селенофенола.

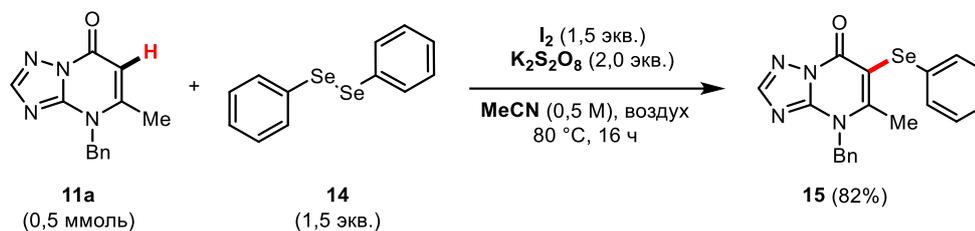


Схема 12 – Получение селеноэфирного производного **15**

С точки зрения механизма предполагается, что рассматриваемая реакция протекает через образование электрофильного интермедиата – сульфенилиодида (или селанилиодида), а не через генерацию халькоген-центрированных радикалов. Такое суждение выдвинуто на основании экспериментов в присутствии радикальных ловушек (2,0 экв. ТЕМРО или ВНТ), в результате которых по-прежнему наблюдалось формирование сульфенилированного азолопиримидина (**13aa**) в значительных количествах, а признаков наличия в реакционных массах тиольных радикалов зафиксировано не было (согласно анализу методом ЖХ–МС). Кроме того, было выявлено, что в отсутствие тиола **12** в реакционной системе и при сохранении прочих стандартных условий субстрат **11a** подвергается С–Н-иодированию, что приводит к получению продукта **16a** с выходом 85% (схема 13a). Та же реакция протекает гораздо менее охотно в отсутствие $K_2S_2O_8$, указывая на вероятную причастность персульфата к генерации более электрофильных (а значит, более реакционноспособных) соединений иода по сравнению с собственно молекулярным иодом I_2 . При вовлечении полученного иодированного производного **16a** в реакцию с тиофенолом **12a** в стандартных условиях (схема 13б) был получен продукт сульфенилирования **13aa** с выходом, практически идентичным выходу аналогичного сочетания между **11a** и **12a**, что свидетельствует о возможном участии соединения **16a** в данном сочетании в качестве образуемого *in situ* высокоактивного интермедиата. В то же время, сульфенилирования не наблюдалось в случае взаимодействия между **16a** и **12a** в отсутствие I_2 – вместо этого результатом опыта стало выделение исходного **16a** с выходом 79% (схема 13в). Это показывает существенную роль иода не только в части иодирования **11a**, но и в части активации тиольного компонента – вероятно, за счет вышеупомянутого образования сульфенилиодида. Интересно заметить, что в случае проведения реакции между **16a** и **12a** в отсутствие как иода, так и персульфата, был выделен с хорошим выходом продукт тиолопосредованного деиодирования **11a** (схема 13г). Это явление в некоторой степени напоминает процесс деиодирования тиреоидных гормонов под действием селеногидрильных или сульфгидрильных фрагментов и протекает, предположительно, благодаря заметной кислотности тиофенольной SH-группы. Судя по всему, при добавлении персульфата (как на схеме 13в) тиольная группа немедленно окисляется до дисульфидной, что блокирует возможность дегалогенирования.

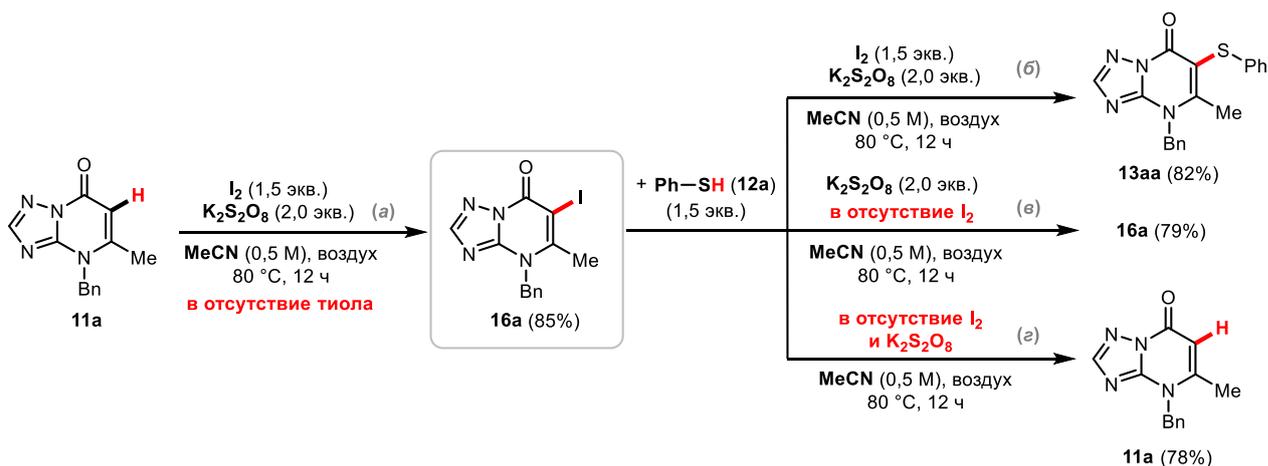


Схема 13 – Эксперименты по изучению механизма кросс-сочетания

С учетом результатов контрольных экспериментов был предложен возможный механизм сульфенилирования азолопиримидинов **11** (схема 14). На начальном этапе термолит персульфата инициирует окисление тиола **12** до дисульфида **ИМ-4**, а также образование высокоэлектрофильных соединений иода. Это активирует процесс иодирования субстрата **11**, приводя к интермедиату **16**. В то же время, диарилдисульфид **ИМ-4** реагирует с молекулярным иодом или его производными, в результате чего образуется *S*-электрофильный арилсульфенилиодид **ИМ-5**. Последующее *inco*-замещение иода в структуре **16** сульфенильным остатком из **ИМ-5** позволяет получить сульфенилированный азолопиримидин **13** вместе с I_2 в качестве побочного продукта.

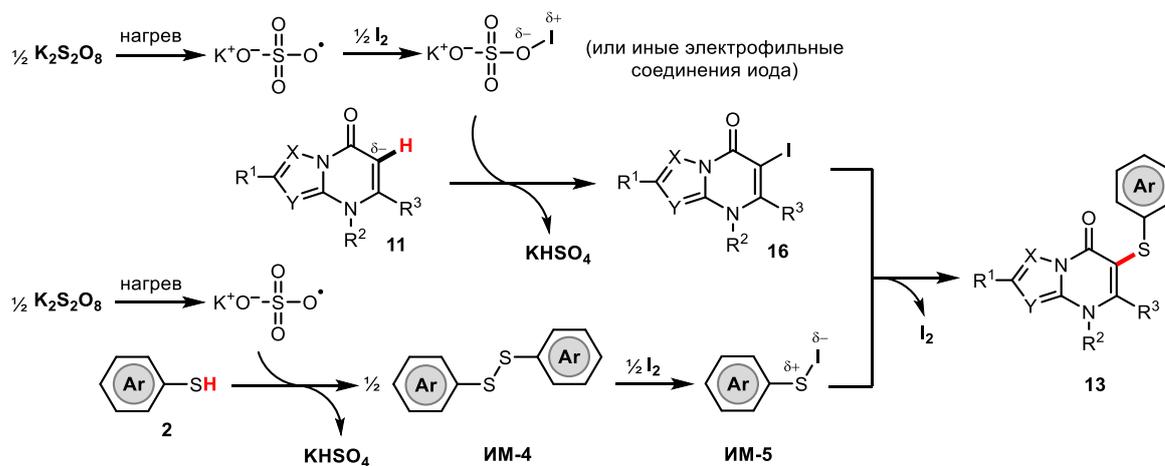


Схема 14 – Предполагаемый механизм реакции

Таким образом, разработанный подход позволил получить ряд из 17 ранее не описанных тио-/селеноэфирных производных азолопиримидинов. На примере синтеза **13ва** показана возможность масштабирования процесса до граммовых загрузок. В дополнение была показана возможность постмодификации полученных серосодержащих производных **13**: так, под действием *m*-хлорпербензойной кислоты (mCPBA) сульфидная группа в модельном соединении **13aa** была окислена до сульфоновой с выходом 78% (схема 15).

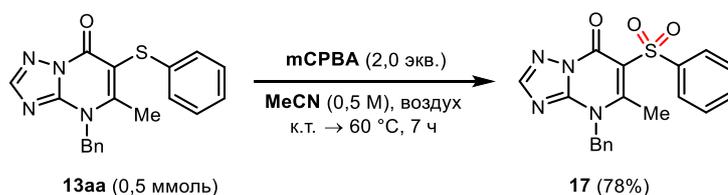


Схема 15 – Постмодификация соединения **13aa**

Одним из маркеров противовирусного потенциала полученных соединений **13** могло бы стать фармакофорное сходство с молекулами с подтвержденной и измеренной активностью в отношении SARS-CoV-2. В результате проведенного фармакофорного поиска было установлено, что среди всех соединений, сгруппированных по их основному вирусному белку-мишени (спайк-гликопротеин, нуклеопротеин, главная протеаза), достаточная степень сходства (>85%) имеет место только в отношении ингибиторов главной протеазы (M^{pro}). Это обстоятельство позволило выбрать M^{pro} в качестве основной мишени для дальнейшего молекулярного моделирования.

Наряду с этим, большая часть вновь синтезированных соединений была испытана на базе ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (Кольцово, Новосибирская обл.) в экспериментах *in vitro* в отношении штамма SARS-CoV-2 hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 в перевиваемой линии клеток *Vero*. Среди исследованных веществ выявлено соединение-лидер **13ва**, для которого определены следующие значения цитотоксичности и противовирусной активности: $TC_{50} = 101,76$ мкМ; $IC_{50} = 34,70$ мкМ (индекс селективности $TC_{50}/IC_{50} = 2,93$). Полученные данные позволили далее исследовать фармакологическое действие вещества в опытах *in vivo*. Так, в эксперименте на модели сирийского хомячка установлено, что соединение **13ва** в дозе 300 мг/кг при внутрижелудочном введении обладает противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2, что подтверждается достоверным ($p < 0,0001$) снижением в 3,4 раза вирусной нагрузки в тканях носовой полости животных на четвертые сутки после инфицирования.

Для оценки возможного механизма связывания с вирусной мишенью соединения **13ва**, а также изомерного ему **13аа**, показавшего несколько меньшую активность в эксперименте *in vitro* ($IC_{50} = 81,2$ мкМ), проведен молекулярный докинг в сервисе Janda (с веб-сервера ProteinsPlus) с использованием модели белок–лигандного комплекса главной протеазы SARS-CoV-2 с нековалентным микромолярным ингибитором Mcule-5948770040 (рисунок 1).

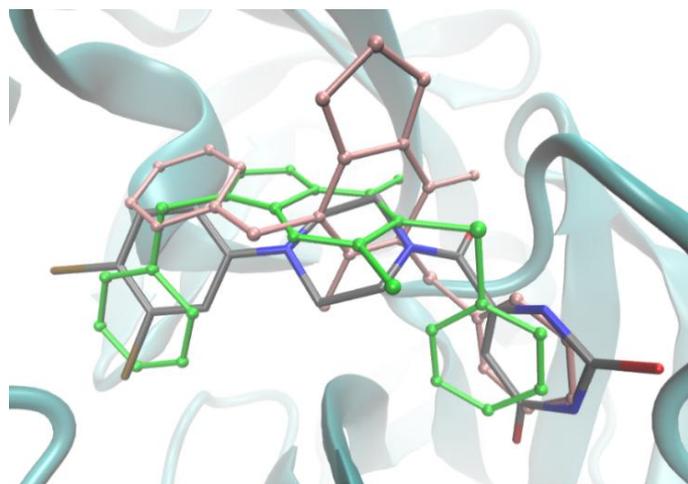


Рисунок 1 – Суперпозиция нативного лиганда Mcule-5948770040 (раскраска по СРК), **13аа** (розовый) и **13ва** (зеленый) в сайте связывания M^{pro}

Здесь стоит обратить внимание на различие профилей взаимодействий исследуемых соединений и нативного лиганда с мишенью. В отличие от структуры Mcule-5948770040, образующей водородные связи (с His163, Gly143), стэкинг (с His41) и гидрофобные взаимодействия в сайте связывания, соединение **13ва** связывается с ферментом только за счет π - π стэкинга с His41 и гидрофобных контактов. Любопытно, что производное **13аа** продемонстрировало худшую по сравнению с **13ва** активность не только в эксперименте *in vitro*, но и в опыте *in silico*, характеризуясь более низким по модулю показателем оценочной функции Janda (т.е. худшей аффинностью к мишени), несмотря на наличие дополнительных водородных связей с остатками Asn142 и Gly143.

Таким образом, разработанный подход к прямому кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -S-сочетанию азолопиримидинов с (гетеро)ароматическими тиолами не только открыл доступ к серии ранее не описанных тиоэфирных производных, но и сформировал четкий задел для его дальнейшего применения в части получения новых малых молекул, обладающих антикоронавирусным действием, которое, в частности, может быть реализовано за счет ингибирования главной протеазы SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного диссертационного исследования получены новые сведения о реакциях кросс-дегидрогенативного $C(sp^2)$ -X-сочетания ($X =$ гетероатом) применительно к химии азолов, азинов и их аннелированных производных, а также о возможностях практического использования синтезированных в рамках работы молекулярных систем. Ключевые результаты выполненной работы тезисно изложены ниже.

1. На основании проведенного анализа литературной информации выявлены основные тенденции и особенности, характерные для методологии $C(sp^2)$ -N-функционализации в ароматических и неароматических циклических соединениях в контексте ее соответствия базовым принципам зеленой химии и концепции PASE. Определено текущее положение и перспективы реализации стратегии кросс-дегидрогенативного сочетания в рамках данной методологии.

2. Разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -N-сочетанию фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor[®]. При помощи данного подхода синтезировано 6 азолилфенантридиновых производных, 5 из которых синтезировано впервые. Показана возможность использования полученных соединений как бидентатных N,N' -лигандов в дизайне координационных соединений на основе меди с перспективой дальнейшего применения в качестве чувствительных элементов электрохимических сенсоров для бесферментного количественного определения холестерина в апротонной среде.

3. Разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -N-сочетанию 2*H*-имидазол-1-оксидов с алициклическими аминами в присутствии иодного катализа. При помощи данного подхода и сопутствующих реакций синтезировано 20 новых соединений с выходами до 97%. Исследованы особенности механизма сочетания, свидетельствующие о радикал-опосредованной природе превращения, что позволяет характеризовать его как один из первых описанных примеров направленной *радикальной* функционализации азометиновой $C(sp^2)$ -H-связи в альдонитронах. Показаны перспективы применения полученных продуктов аминирования в разработке препаратов с эндотелиопротекторным и кардиопротекторным действием.

4. Разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -S-сочетанию азолопиримидинов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы $I_2/K_2S_2O_8$. При помощи данного подхода синтезировано 19 новых соединений с выходами до 87%. Одно из соединений запатентовано как вещество, проявляющее выраженную противовирусную активность в отношении возбудителя COVID-19 в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выявленные в рамках данной работы синтетические закономерности в будущем могут быть использованы для реализации кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием родственных классов гетероциклических соединений. Также будет продолжаться применение данных подходов для расширения субстратных рядов в рамках уже исследованных классов, в ряду которых были найдены структуры с потенциалом фармакотерапевтического действия. В частности, представляет интерес получение водорастворимых азолопиримидинсодержащих тиоэфиров, обладающих повышенной биодоступностью, которая, в свою очередь, может поспособствовать кратному усилению их противовирусной активности по сравнению с синтезированными прототипами. Перспективным является и поиск в ряду аминоксодержащих имидазолов с целью выявления новых эндотелиопротекторов с усовершенствованным фармакологическим профилем. Работы по всем вышеперечисленным направлениям ведутся в настоящее время в нашей лаборатории.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Zlotin, S.G. The green chemistry paradigm in modern organic synthesis / S.G. Zlotin, K.S. Egorova, V.P. Ananikov, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, K.P. Bryliakov, A.D. Averin, I.P. Beletskaya, E.L. Dolengovski, Y.H. Budnikova, O.G. Sinyashin, Z.N. Gafurov, A.O. Kantyukov, D.G. Yakhvarov, A.V. Aksenov, M.N. Elinson, V.G. Nenajdenko, A.M. Chibiryaev, N.S. Nesterov, E.A. Kozlova, O.N. Martyanov, I.A. Balova, V.N. Sorokoumov, D.A. Guk, E.K. Beloglazkina, D.A. Lemenovskii, I.Y. Chukicheva, L.L. Frolova, E.S. Izmet'ev, I.A. Dvornikova, A.V. Popov, A.V. Kutchin, D.M. Borisova, A.A. Kalinina, A.M. Muzafarov, I.V. Kuchurov, A.L. Maximov, A.V. Zolotukhina // *Russ. Chem. Rev.* 2023. Vol. 92. № 12. RCR5104. (Scopus, WoS) (11,69 п.л./0,29 п.л.)

Злотин, С.Г. Парадигма «зеленой» химии в современном органическом синтезе / С.Г. Злотин, К.С. Егорова, В.П. Анаников, **А.А. Акулов** [и др.] // *Успехи химии.* 2023. Т. 92. № 12. RCR5104. (10,94 п.л./0,27 п.л.)

2. **Akulov, A.A.** Direct Cross-Dehydrogenative C–N-Coupling of Phenanthridine with 1*H*-Benzotriazole / **A.A. Akulov**, A.A. Pershin, D.S. Kопchuk, M.V. Varaksin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin // *Russ. J. Org. Chem.* 2023. Vol. 59. № 7. Pp. 1255–1259. (Scopus, WoS) (0,38 п.л./0,06 п.л.)

Акулов, А.А. Прямое кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание фенантридина с 1*H*-бензотриазолом / **А.А. Акулов**, А.А. Першин, Д.С. Копчук, М.В. Вараксин, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // *Журнал органической химии.* 2023. Т. 59. № 7. С. 961–966. (0,31 п.л./0,05 п.л.)

3. Okhokhonin, A.V. Azolyphenanthridine-ligated Cu(II) catalyst for electrochemical oxidation of cholesterol in aprotic medium / A.V. Okhokhonin, **A.A. Akulov**, Y.V. Izmozherova, A.A. Pershin, A.N. Tsmokalyuk, T.S. Svalova, V.V. Sharutin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, M.V. Varaksin, A.N. Kozitsina // *Inorg. Chim. Acta.* 2024. Vol. 572. № 122305. (Scopus, WoS); Q2 (SJR) / Q2 (JCR) (0,5 п.л./0,05 п.л.)

4. **Akulov, A.A.** Iodine-Catalyzed Radical C–H Amination of Nonaromatic Imidazole Oxides: Access to Cyclic α -Aminonitrones / **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, A.A. Nelyubina, A.N. Tsmokaluk, D.G. Mazhukin, A.Ya. Tikhonov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *J. Org. Chem.* 2024. Vol. 89. № 1. Pp. 463–473. (Scopus, WoS); Q2 (SJR) / Q1 (JCR) (0,69 п.л./0,09 п.л.)

5. **Akulov, A.A.** Azolopyrimidine-Based Thioethers: Synthesis via Cross-Dehydrogenative C–S Coupling and *In Silico* Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 Activity / **A.A. Akulov**, A.I. Silaeva, M.V. Varaksin, I.I. Butorin, D.N. Lyapustin, R.A. Drokin, S.K. Kotovskaya, A.V. Zaykovskaya, O.V. Pyankov, V.L. Rusinov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *ChemPlusChem.* 2025. Vol. 90. № 2. e202400594. (Scopus, WoS); Q1 (SJR) / Q2 (JCR) (0,5 п.л./0,04 п.л.)

Патенты:

6. Пат. 2808622 РФ, МПК C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 31/14. 3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(3*H*)-он, обладающий противовирусной активностью в отношении коронавируса SARS-CoV2 / **А.А. Акулов**, С.К. Котовская, А.И. Силаева, М.В. Вараксин, В.Л. Русинов, В.Н. Чарушин, О.В. Пьянков, А.В. Шиповалов, Г.А. Кудров, А.В. Зайковская, М.О. Скарнович, Е.И. Филиппова; заявители и патентообладатели Урал. фед. ун-т и ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. – № 2022134461; заявл. 26.12.22; опубл. 30.11.23, Бюл. № 34. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=56018138>. (0,75 п.л./0,06 п.л.)

Тезисы докладов и материалы конференции:

7. Першин, А.А. Реакции C–N-азолирования фенантридина в присутствии реагента Selectfluor[®] / А.А. Першин, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: сборник тезисов / г. Сочи (12–16 октября 2021 г.). – М.: Изд-во МГУ им. М.В. Ломоносова, 2021. С. 261. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

8. **Акулов, А.А.** Реакции прямого радикального C–N-аминирования циклических нитронов при использовании иодного катализа / **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, А.А. Нелюбина, А.Н. Цмокалюк, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сборник тезисов / пос. Лоо, Краснодарский край (16–21 сентября 2022 г.). – М., 2022. С. 36. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

9. Першин, А.А. Реакции прямого С–Н-азолирования фенантридина в синтезе лигандов и металлокомплексов на их основе / А.А. Першин, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сборник тезисов / пос. Лоо, Краснодарский край (16–21 сентября 2022 г.). – М., 2022. С. 161. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
10. Силаева, А.И. Реакции прямого С–Н-тиолирования азолопиримидинов в синтезе структурных аналогов Триазавирин[®] / А.И. Силаева, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сборник тезисов / пос. Лоо, Краснодарский край (16–21 сентября 2022 г.). – М., 2022. С. 172. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
11. **Akulov, A.A.** Radical C–H Amination of Cyclic Nitrones Enabled by Iodine Catalysis / **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, A.A. Nelyubina, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // VI Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург (7–11 ноября 2022 г.). – Екатеринбург, 2022. I-31. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
12. Pershin, A.A. Transition Metal-Free C–H-Azolation of Phenanthridine in the Ligand Synthesis Catalysis / A.A. Pershin, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin // VI Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург (7–11 ноября 2022 г.). – Екатеринбург, 2022. I-32. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
13. Silaeva, A.I. Direct C–H Thiolation of Azolopyrimidines in the Synthesis of Triazavirin[®] Structural Analogues / A.I. Silaeva, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, V.N. Charushin, V.L. Rusinov // VI Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург (7–11 ноября 2022 г.). – Екатеринбург, 2022. I-33. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
14. Чарушин, В.Н. Новые методы C(sp²)–H-функционализации: вклад в зеленую химию / В.Н. Чарушин, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, О.Н. Чупахин // VII Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург–Пермь (10–16 сентября 2023 г.). – Пермь: Изд-во ПГНИУ, 2023. С. 23. (0,06 п.л./0,02 п.л.)
15. Нелюбина, А.А. Катализируемое йодом С–Н-аминирование циклических нитронов: исследование механизма реакции / А.А. Нелюбина, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, А.Н. Цмокалюк, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // VII Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург–Пермь (10–16 сентября 2023 г.). – Пермь: Изд-во ПГНИУ, 2023. С. 296. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
16. **Akulov, A.A.** C–H Sulfenylation of Azolopyrimidines in the Design of Novel Antiviral Triazavirin[®] Congeners / **A.A. Akulov**, A.I. Silaeva, M.V. Varaksin, I.I. Butorin, V.N. Charushin, V.L. Rusinov // «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023): Book of Abstracts / Yerevan, Armenia (September 24–28, 2023). – Yerevan: Printway, 2023. P. 101. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
17. Nelyubina, A.A. Iodine-Catalyzed C–H Amination of Cyclic Nitrones: A Mechanistic Study / A.A. Nelyubina, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023): Book of Abstracts / Yerevan, Armenia (September 24–28, 2023). – Yerevan: Printway, 2023. P. 244. (0,06 п.л./0,01 п.л.)
18. **Акулов, А.А.** Конструирование новых связей C(sp²)–гетероатом путем прямого кросс-дегидрогенативного сочетания азагетероциклов / **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // VI Всероссийская конференция по органической химии: сборник тезисов / г. Москва (23–27 сентября 2024 г.). – М., 2024. С. 86. (0,06 п.л./0,02 п.л.)
19. **Акулов, А.А.** Радиальная С–Н-функционализация циклических нитронов как дивергентный подход к синтезу перспективных азагетероциклических производных / **А.А. Акулов**, А.А. Нелюбина, А.А. Першин, А.А. Делева, М.В. Чугаев, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сборник тезисов докладов (в 7 томах) / Федеральная территория «Сириус» (7–12 октября 2024 г.). – М.: ООО «Буки Веди», 2024. Т. 1. С. 76. (0,06 п.л./0,01 п.л.)