

Старосотников Алексей Михайлович

«Нитроарены как основа создания новых типов полициклических конденсированных гетеросистем»

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

21 июня 2016 года

Дата приема к защите

23 июня 2016 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

30 июня 2016 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



СТАРОСОТНИКОВ АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

**НИТРОАРЕНЫ КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВЫХ ТИПОВ
ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОСИСТЕМ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений (№18)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор химических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
Шевелев Святослав Аркадьевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Орлов Владимир Юрьевич
доктор химических наук, профессор
Ярославский государственный университет
им. П.Г. Демидова,
заведующий кафедрой органической и
биологической химии

Юровская Марина Абрамовна
доктор химических наук, профессор
МГУ им. М.В. Ломоносова,
ведущий научный сотрудник кафедры
органической химии

Рамш Станислав Михайлович
доктор химических наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический
университет), заведующий кафедрой
химической технологии органических
красителей и фототропных соединений

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГАОУ ВПО Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина (УрФУ)

Защита состоится 25 октября 2016 г. в 11 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak2.ed.gov.ru/catalogue>.

Автореферат разослан ” ____ ” июля 2016 г.

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 002.222.01
доктор химических наук

Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Химия гетероциклических соединений - одна из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии. Высокие темпы ее развития обусловлены исключительной важностью гетероциклов во многих областях, в частности, в медицине. По разным оценкам от 60 до 80% самых известных медицинских препаратов как синтетического, так и природного происхождения, содержат в своей структуре гетероциклический фрагмент.

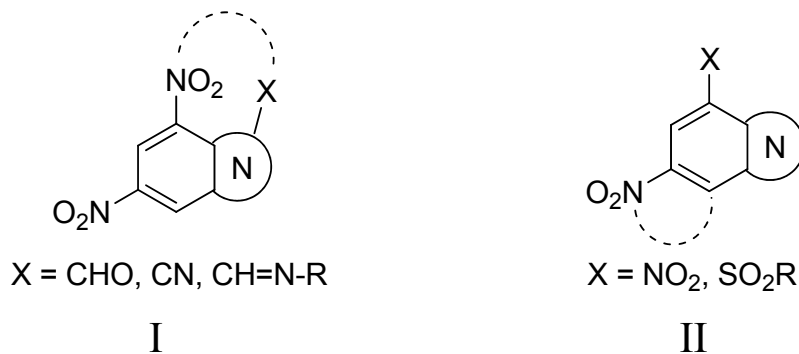
Основой множества биологически активных веществ, в том числе, алкалоидов и лекарственных препаратов (антибиотиков, миорелаксантов, нейролептиков и т.д.), являются конденсированные полициклические гетеросистемы. Они входят в состав красителей, нашли широкое применение в агрохимии и в некоторых других областях. Несмотря на большие успехи в синтезе и химии полициклических гетеросистем, разработка простых и удобных синтетических методов для получения новых структур и поиск новых подходов к уже известным классам полигетероциклов являются актуальными задачами. Их решение возможно лишь при наличии методологии, базирующейся на доступных исходных соединениях, обладающих высокой и разносторонней реакционной способностью. Таким условиям удовлетворяют нитроарены, обладающие широким синтетическим потенциалом и чрезвычайной доступностью: ряд ароматических нитросоединений производится промышленностью в больших масштабах. Так, имеется хорошая технологическая база для производства нитробензола, изомерных динитротолуолов, 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ) и др.

Цель работы – создание методологии направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе нитроаренов. Достижение поставленной цели требовало решения следующих основных задач:

- изучение взаимодействия нитрозамещенных бензоазолов и бензоазинов с широким кругом нуклеофильных реагентов с целью введения в *peri*-положение функциональных групп, пригодных для последующей гетероциклизации;
- разработка общих подходов к синтезу конденсированных полигетероциклов на основе продуктов нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в нитробензоазолах;
- вовлечение нитроаренов в перициклические реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения в качестве диполярофилов, диенофилов и гетеродиенов.

Объекты исследования. В качестве базовых объектов были выбраны моно- и *meta*-динитропроизводные бензаннелированных ароматических азотсодержащих

гетероциклов. Положение нитрогрупп и других заместителей в указанных бициклах определялось задачами диссертационного исследования. Так, для построения *peri*-аннелированных полициклических систем необходимо наличие в молекуле двух нитрогрупп и другого заместителя (CHO, CN, CH=N-R и др.) в *peri*-положении к одной из них (соединения типа I). Синтез ангулярно аннелированных полигетероциклов проводился на основе 4,6-динитро- или 4-(R-сульфонил)-6-нитробензогетероциклов (соединения типа II):



Выбор исходных соединений с *meta*-расположением нитрогрупп (или нитро- и сульфонильных групп) связан с тем, что при их совместном действии облегчается присоединение нуклеофила к бензольному ядру с образованием стабильных анионных σ^H -аддуктов. Кроме того, именно *meta*-динитропроизводные являются наиболее доступными, в частности, на основе химических трансформаций ГНТ.

Что касается перициклических реакций, то в них были изучены самые разнообразные нитроарены с различным числом и положением нитрогрупп, других заместителей и аннелированных гетероциклов.

Научная новизна и практическая значимость работы. В работе решена важная научно-прикладная проблема — разработана методология направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе нитроаренов. Развитая методология расширяет возможности синтетического использования нитроаренов и создает основу для эффективного получения широкого круга потенциально биологически активных соединений, материалов и т.д.

На основе ГНТ разработаны препаративные методы получения 4,6-динитробензо[d]изоксазолов и 4,6-динитроиндазолов, функционализированных по положению 3. Кроме того, на основе доступного 8-гидроксихинолина предложены эффективные методы синтеза 5,7-динитрохинолина и его N-оксида.

Впервые систематически изучены закономерности реакций 4,6-динитробензо[d]изоксазолов, -индазолов, -индолов, а также 5,7-

динитрохинолинов с нуклеофильными реагентами. Обнаружено, что нитрогруппа в *peri*-положении (4-NO₂ в динитробензоазолах и динитроиндолах или 5-NO₂ в динитрохинолинах) способна селективно замещаться под действием широкого круга анионных нуклеофилов. С использованием реакций нуклеофильного замещения *peri*-нитрогруппы под действием замещенных тиолов, способных к внутримолекулярной циклизации по активным функциональным группам (CHO, CN) в положении 3, разработаны подходы к синтезу ранее неизвестных *peri*-аннелированных трициклических гетеросистем: тиопирано[4,3,2-*cd*]индазолов и тиопирано[4,3,2-*cd*]бензо[*d*]изоксазолов. Обнаружено, что внутримолекулярное замещение 4-NO₂ в арилгидразонах 4,6-динитроиндазол-3-карбальдегида приводит к производным новой гетероциклической системы - 1,5-дигидропиразоло[3,4,5-*de*]циннолинам.

Выявлены новые закономерности нуклеофильного аминирования 4,6-динитропроизводных бензо[*d*]изоксазола, индазола и индола, а также их 4-RSO₂-аналогов. Показано, что в зависимости от используемого аминирующего реагента образуются 7-амино- или 5,7-диаминопроизводные. Полученные 7-амино-6-нитрозамещенные бензогетероциклы являются удобными предшественниками ранее неизвестных ангулярно аннелированных трициклических гетеросистем.

Так, окислительная циклизация этих *орто*-нитроаминов или замена аминогруппы на азидную группу с последующим термоллизом приводят к трициклическим системам, содержащим фуроксановый цикл: изоксазоло[5,4-*e*]бензофуроксанам, [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индол-3-оксидам и [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индазол-3-оксидам. С другой стороны при восстановлении указанных *орто*-нитроаминов образуются *орто*-диамины, реакции которых с электрофильными реагентами (карбоновыми кислотами, 1,2-дикарбонильными соединениями и др.) приводят к широкому кругу трициклических систем – индолам или индазолам, аннелированным по связи C(6)-C(7) имидазольным, триазольным, тиадиазольным или пиразиновым циклами.

На основе *мета*-динитрозамещенных бензоазолов разработан общий метод синтеза 3-*R*-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами (пиразолом, тиазолом или триазолом). Метод заключается в образовании гидридных σ^H -комплексов, с последующей циклизацией по Манниху.

Впервые показана возможность нитроаренов вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по ароматическим связям C=C,

активированным нитрогруппами, с нестабилизированными азометинидами в качестве диполей. Тем самым на основе нитропроизводных бензола, бензоазолов и хинолина разработаны общие подходы к синтезу новых полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов: изоиндолов, 2,3,3а,7а-тетрагидроизоиндолов и декагидропирроло[3,4-е]изоиндолов, конденсированных с пиразольным, изоксазольным, пиридиновым, фуразановым, тиадиазольным, селенадиазольным и др.

Предложены два новых одностадийных синтетических метода аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов: реакции полинитробензолов с N-алкилазаметинидами и реакции мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (мюнхнонов) с нитробензоазолами протекают с образованием двух C-C-связей и приводят к ранее неизвестным изоиндолам.

Создан новый тип нитроаренов, способных вступать в перициклические реакции [4+2]-циклоприсоединения: 14 π -электронные конденсированные системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксановым циклом и другим π -дефицитным ароматическим гетероциклом. Это позволило расширить круг высокоэлектрофильных нитроаренов, способных вступать в реакции Дильса-Альдера по нитровинильному фрагменту этих полициклов в качестве диенофилов (с нуклеофильными 1,3-диенами по связи C=C(NO₂)) и гетеродиенов (с виниловым эфиром по фрагменту C=C-N(O)=O). На этой основе синтезирован ряд полициклических систем новых типов, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных фрагментов, в частности, NO-донорный фуроксановый цикл. Такие производные могут служить основой для создания гибридных физиологически активных соединений, способных воздействовать одновременно на различные мишени.

При изучении механизма реакций Дильса-Альдера 5-нитро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-h]хинолинов показано (квантово-химически и экспериментально), что их реакции с нуклеофильными диенами протекают в две стадии: согласованная реакция с образованием [4+2]-циклоаддуктов (нитровинильный фрагмент как электрофильный гетеродиен C=C-N(O)=O) и последующая [3,3]-сигматропная перегруппировка, приводящая к [2+4]-циклоаддуктам (нитровинильный фрагмент формально как диенофил).

Показано, что глобальная (расчетная) электрофильность (ω) является количественной мерой реакционной способности в перициклических реакциях изученных типов конденсированных нитроаренов по отношению к N-

метилазометинилиду и 2,3-диметил-1,3-бутадиену. Результаты расчетов индексов реакционной способности би- и трициклических нитробензоазолов позволяют прогнозировать их способность вступать в реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения.

Проведена предварительная оценка биологической активности представительного ряда синтезированных полициклических структур. В ряду синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие выраженной антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, антиаритмической и ДНК-протекторной активностью. Также показано, что ряд синтезированных типов соединений способны генерировать оксид азота (II), причем наблюдаемые эффекты сравнимы с таковыми для известных индукторов NO или превышают их.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в определении направления исследований, проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы была защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Печенкин С.Ю., 2012 г.), были подготовлены и защищены три дипломные работы.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на I Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, Россия, 2000 г.), III Всероссийском симпозиуме по органической химии (Ярославль, Россия, 2001 г.), XX, XXIII-XXV Европейских коллоквиумах по гетероциклической химии (ЕСНС) (Стокгольм, Швеция, 2002 г., Антверпен, Бельгия, 2008 г., Вена, Австрия, 2010 г., Рединг, Великобритания, 2012 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей химии (Москва, Россия, 2007 г.), 23 Международном конгрессе по гетероциклической химии (IСНС) (Глазго, Великобритания, 2011 г.), 17 и 18 Европейских симпозиумах по органической химии (ESOC) (Крит, Греция, 2011 г. и Марсель, Франция 2013 г.), Международном конгрессе по органической химии (Бутлеровский конгресс) (Казань, Россия, 2011 г.), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии», (Екатеринбург, Россия, 2014 г.), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, Россия, 2015 г.), III-VI Молодежных конференциях ИОХ РАН (Москва, Россия, 2009, 2010, 2012, 2014 г.г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 3 обзора и 36 экспериментальных статей в изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты, полученные в работе, изложены в сборниках тезисов докладов (37 тезисов) 20 международных, 8 всероссийских и 5 региональных конференций.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 254 страницах и состоит из введения, трех глав, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (195 наименований). Материал диссертации включает 21 таблицу, 87 схем и 41 рисунок.

Гранты и программы. Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты 01-03-32261, 03-03-06220, 07-03-00414, 07-03-92173-НЦНИ_a (Россия – Франция), 10-03-00185, 12-03-31352мол_a, 13-03-00452), Совета по грантам при Президенте РФ (МК-1770.2005.3, МК-1293.2008.3 и МК-220.2011.3) и Российского научного фонда (грант 14-50-00126).

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – заслуженному деятелю науки РФ, профессору С.А. Шевелеву, а также своим соавторам: к.х.н. М.А. Бахракову, к.х.н. В.М. Виноградову, к.х.н. И.В. Глухову, д.х.н. И.Л. Далингеру, к.х.н. В.В. Качале, к.х.н. М.Е. Клецкому, д.х.н. С.В. Курбатову, к.х.н. С.Ю. Печенкину, д.х.н. Т.С. Пивинной, к.х.н. В.Н. Солкану, к.х.н. И.В. Федянину, к.х.н. Д.В. Хакимову за плодотворное сотрудничество.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

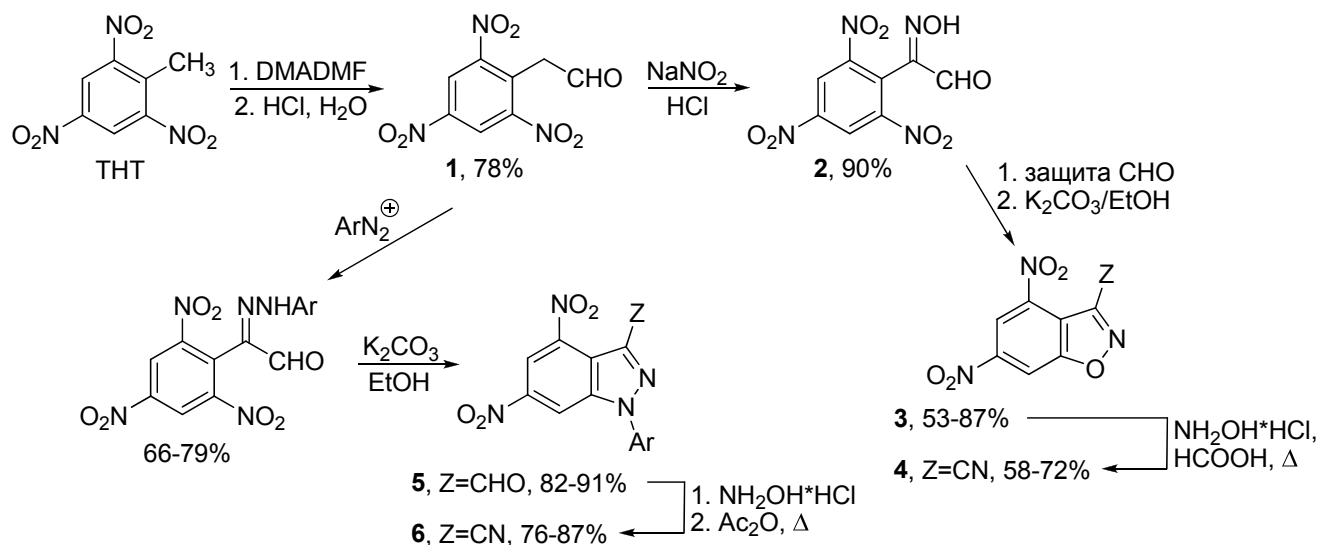
Глава 1. Синтезы на основе реакций ароматического нуклеофильного замещения в нитроаренах

В первой главе обсуждается синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций ароматического нуклеофильного замещения. Основные подходы к новым полифункциональным конденсированным гетероциклам:

- реакции нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы (S_NAr) с последующей циклизацией;
- реакции викариозного (VNS) и окислительного (ONS) нуклеофильного замещения водорода с последующей циклизацией;
- циклизация гидридных аддуктов *мета*-динитробензоазолов по Манниху.

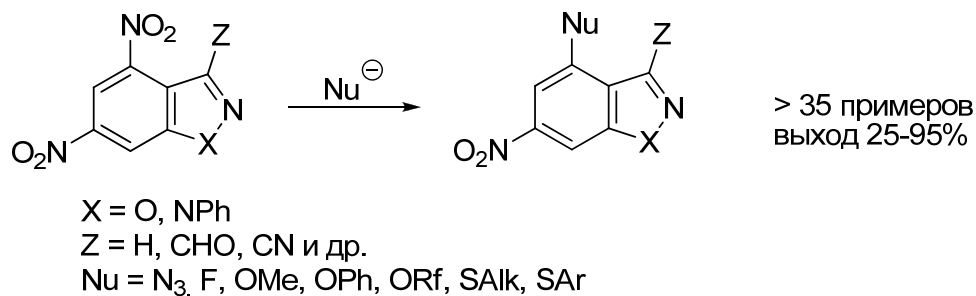
1.1. Синтез и реакции *мета*-динитробензогетероциклов

Первый шаг к созданию методологии синтеза новых полициклических систем заключался в поиске препаративных способов получения и изучении свойств динитробензоазолов, функционализированных таким образом, чтобы в дальнейшем их можно было использовать для построения полициклов. Начало этим работам было положено в рамках программы по конверсии 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ) и использования его в качестве многоцелевого химического сырья. На основе ТНТ нами был разработан способ получения пикрилацетальдегида **1**. Он легко реагирует с электрофилами по метиленовому фрагменту, например, его нитрозирование приводит к оксиму **2**. Защита формильной группы в соединении **2** и обработка продуктов основанием приводит к внутримолекулярному замещению нитрогруппы оксимат-анионом с образованием динитробензо[*d*]изоксазолов **3**, функционализированных по положению 3 ($Z=1,3$ -диоксолан-2-ил, $-\text{CH}=\text{NOMe}$, $-\text{CH}=\text{NNHAr}$, $-\text{CH}=\text{NAr}$, $-\text{CH}=\text{NNHCOAr}$). При реакции **1** с солями арилдиазония и последующей обработке основанием образуются 4,6-динитроиндазолы **5**:

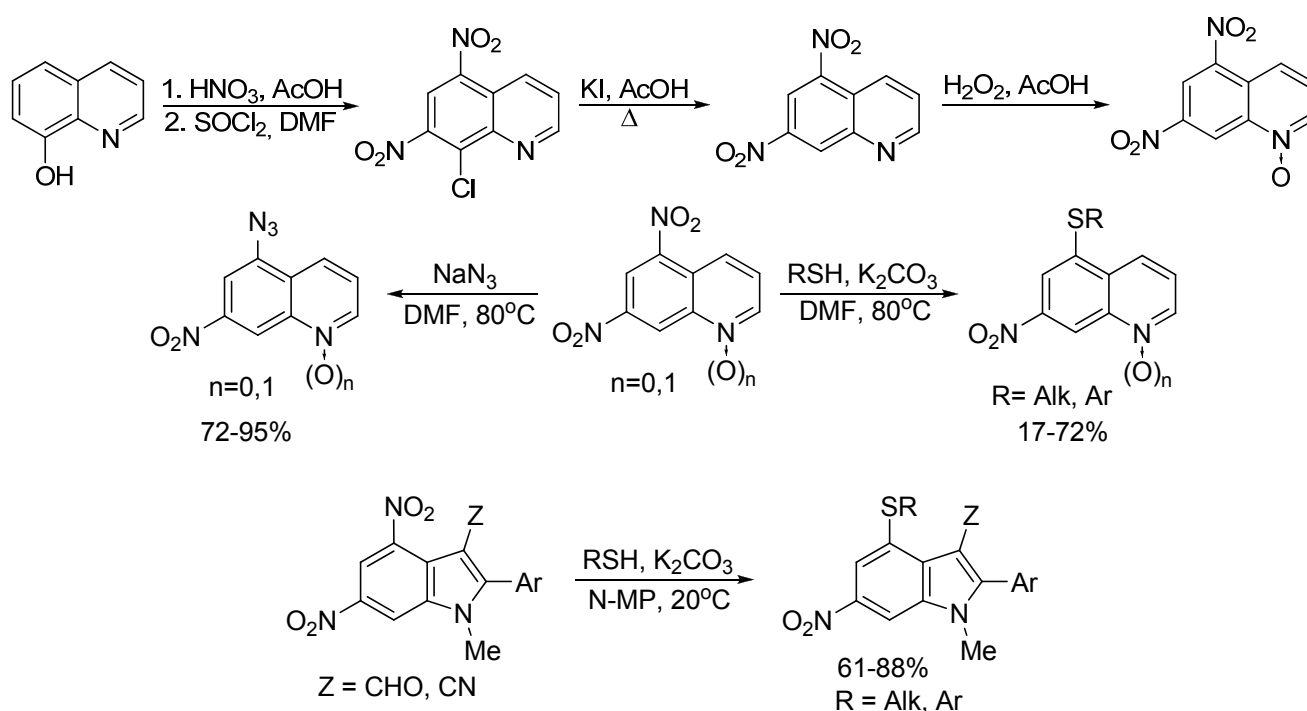


Соединения **3** и **5** могут быть превращены в 3-цианопроизводные **4** и **6** соответственно.

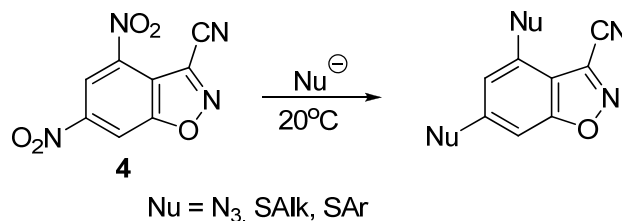
Характерным свойством *мета*-динитропроизводных **3-6** является региоспецифическое замещение нитрогруппы в положении 4 под действием широкого круга анионных нуклеофилов:



Показано, что аналогичной реакционной способностью обладают *мета*-динитропроизводные индолов и хинолинов – в них также замещается нитрогруппа в *перу*-положении. В случае 4,6-динитроиндолов такого рода замещение происходит лишь при введении электроноакцепторной группы (CHO, CN) в положение 3:



Единственным динитропроизводным, в котором в мягких условиях возможно замещение обеих нитрогрупп под действием тиолов и NaN₃, является нитрил **4**:



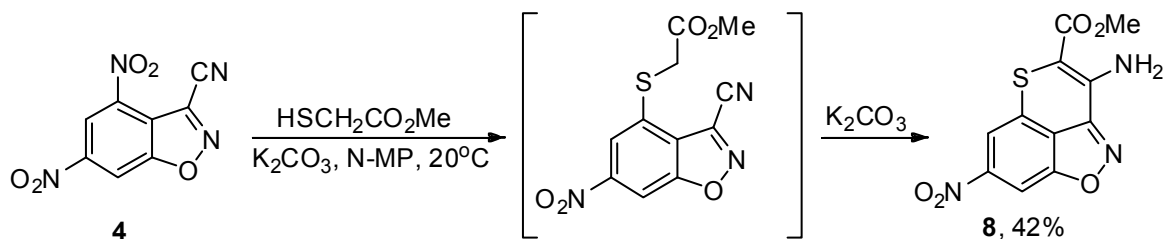
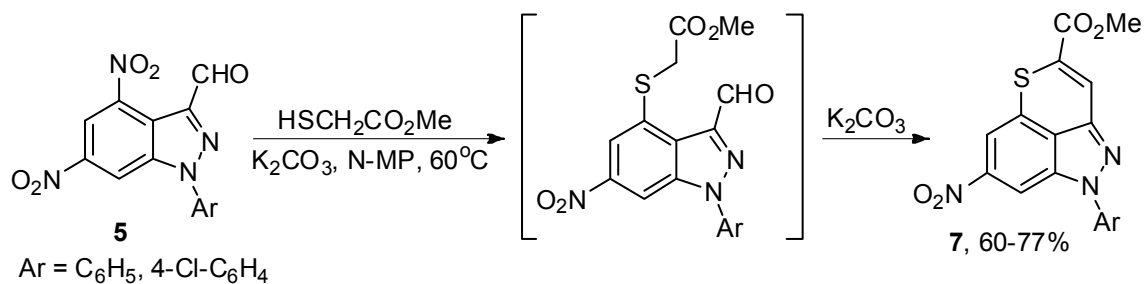
В данном случае при использовании эквимолярных количеств нуклеофильных реагентов наблюдается образование смеси продуктов замещения 4-NO₂ и 6-NO₂, а при действии избытка нуклеофила с высокими выходами образуются бисзамещенные производные, что свидетельствует о высокой электрофильности соединения **4**.

Квантово-химические расчеты* позволяют сделать вывод о решающем влиянии структурных, а не электронных факторов на региоспецифичность замещения 4-NO₂ в 4,6-динитробензоазолах. Согласно расчетам, нитрогруппа в положении 6 лежит в плоскости бензольного цикла, а 4-нитрогруппа повернута на определенный угол, величина которого напрямую связана с объемом заместителя Z в положении 3. Поворот нитрогруппы облегчает переход sp²-атома углерода в sp³-состояние при образовании *ipso*-σ-комплекса с нуклеофилом, что является лимитирующей стадией процесса. Это подтверждается и расчетом энтальпий реакций образования σ-комплексов для 3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-динитробензо[d]изоксазола с модельным нуклеофилом HS⁻: *ipso*-комплекс в положении 4 на 6.3 ккал/моль энергетически более выгоден, чем такой комплекс в положении 6. В случае 5,7-динитрохинолина и его N-оксида обе нитрогруппы лежат практически в плоскости бензольного цикла. При этом расчет свободных энергий образования σ-комплексов с модельным нуклеофилом CH₃S⁻ показал, что σ-комплекс по положению 5 более выгоден, чем по положению 7 (на 4.64 ккал/моль в газовой фазе и на 5.12 ккал/моль в среде полярного растворителя (CH₃CN)), что вероятно связано с лучшей делокализацией отрицательного заряда в случае 5-*ipso*-комплекса по сравнению с 7-*ipso*-комплексом.

1.2. Синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы (S_NAr)

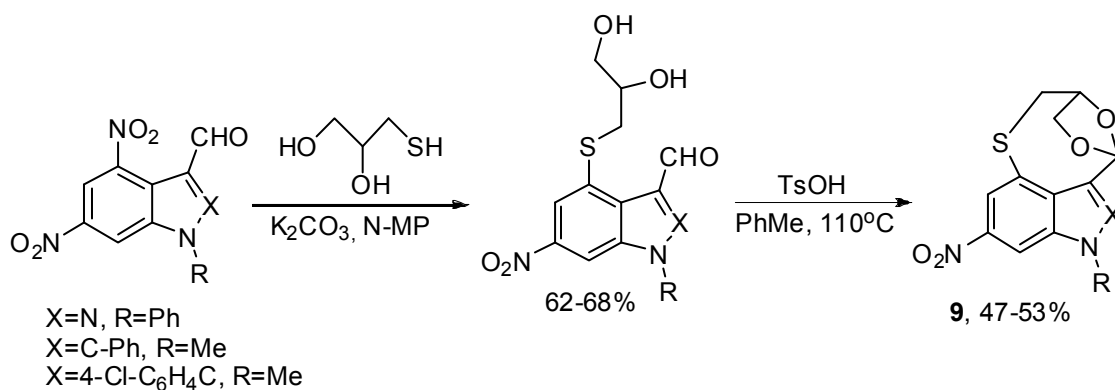
Для построения *peri*-аннелированных полициклических систем на основе 4,6-динитробензоазолов, о которых говорилось выше, нами использована высокая подвижность нитрогруппы в положении 4 и заместитель в положении 3. Нами найдено, что реакция соединений **5** с тиогликолевым эфиром приводит к трициклам **7**, а нитрил **4** дает аминопроизводное **8**.

* Квантово-химические расчеты (RHF/6-31+G*) проведены к.х.н. В.Н. Солканом (ИОХ РАН).

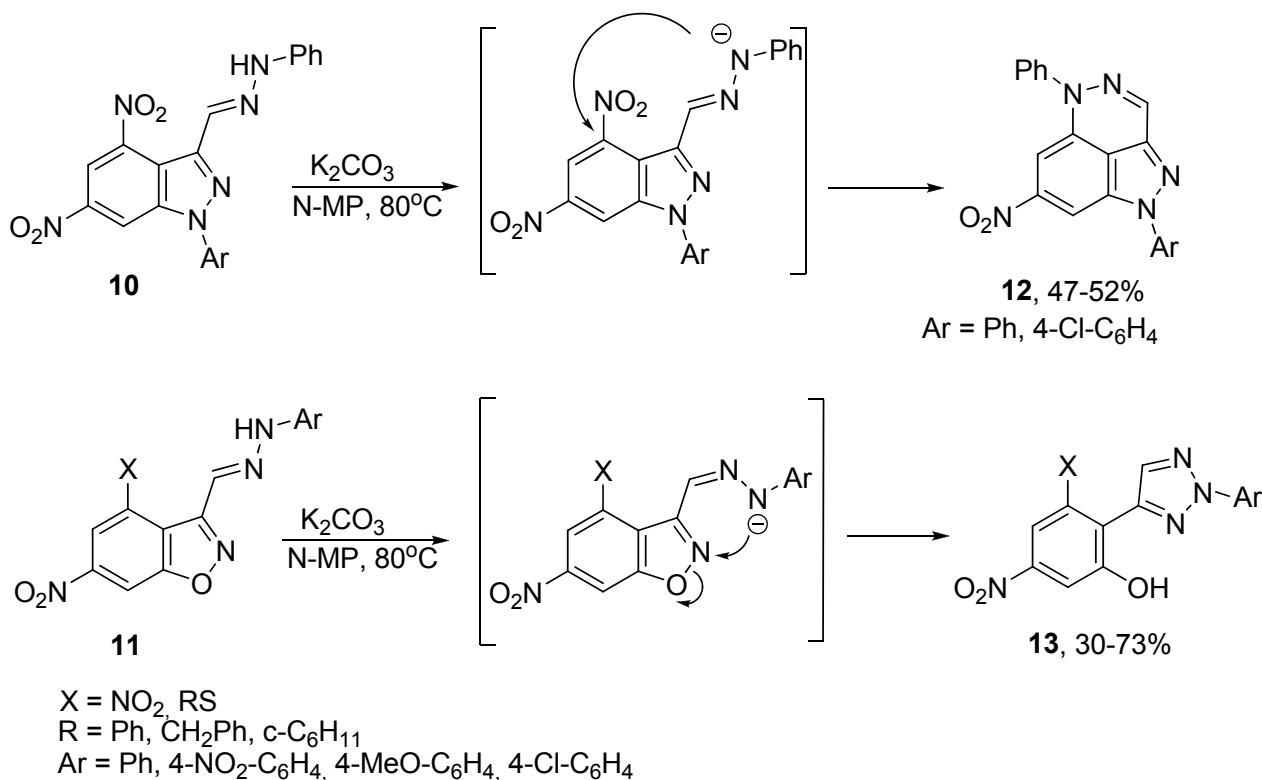


Такого рода *peri*-аннелированные 14π-электронные гетероароматические системы, состоящие из двух шестичленных и одного пятичленного циклов, являются довольно редким типом гетероциклов, а производные тиопирано[4,3,2-*cd*]бензо[*d*]изоксазолов ранее были не известны.

При использовании в качестве нуклеофильного реагента тиоглицерина продукты замещения нитрогруппы в кислых условиях дают ацетали **9**:



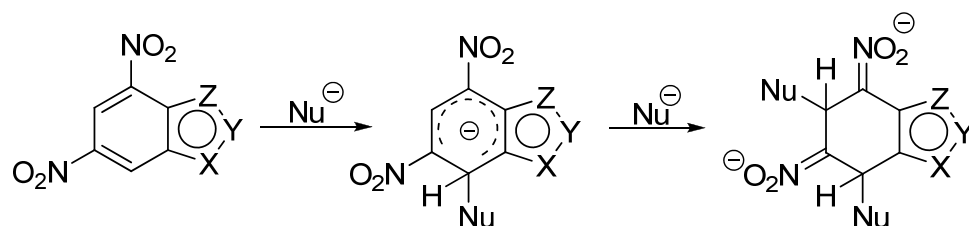
Мы предположили, что в случае гидразонов **10** и **11** возможно внутримолекулярное замещение нитрогруппы под действием основания. Действительно, нагревание индазолов **10** в присутствии карбоната калия привело к пиразолоциннолинам **12** – новой гетероциклической системе. В то же время бензоизоксазолы **11** реагируют иначе: происходит внутримолекулярная рециклизация с образованием триазолов **13**.



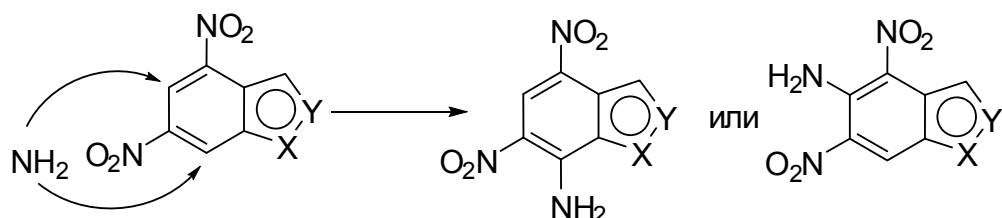
До нашей работы подобные перегруппировки бензоизоксазолов известны не были.

1.3. Синтез полициклических конденсированных гетеросистем с использованием реакций нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$)

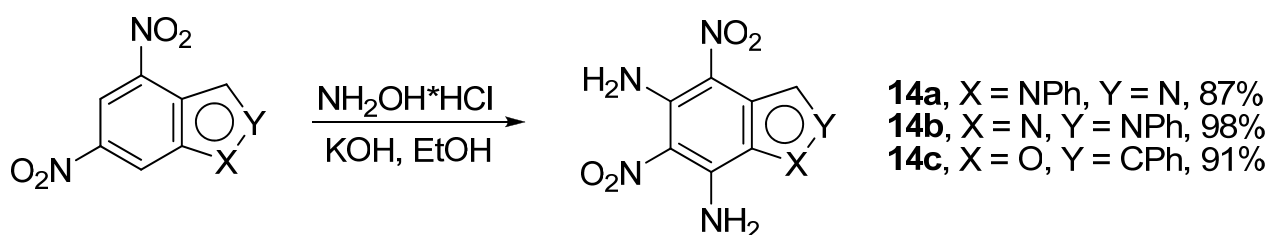
Важным свойством нитроаренов является их способность образовывать анионные σ^H -комплексы с нуклеофилами:



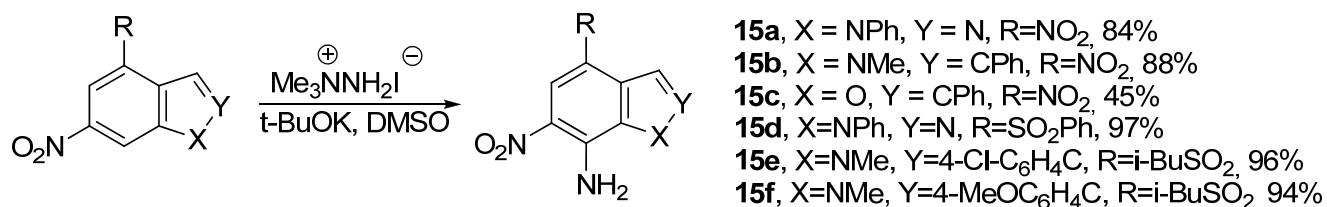
Это свойство лежит в основе функционализации ароматических нитросоединений за счет реакций нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$). Реакции нуклеофильного аминирования использованы нами для введения аминогрупп в *орто*-положение к нитрогруппе, т.к. наличие рядом нитро- и аминогрупп открывает пути к полициклическим соединениям различных классов.



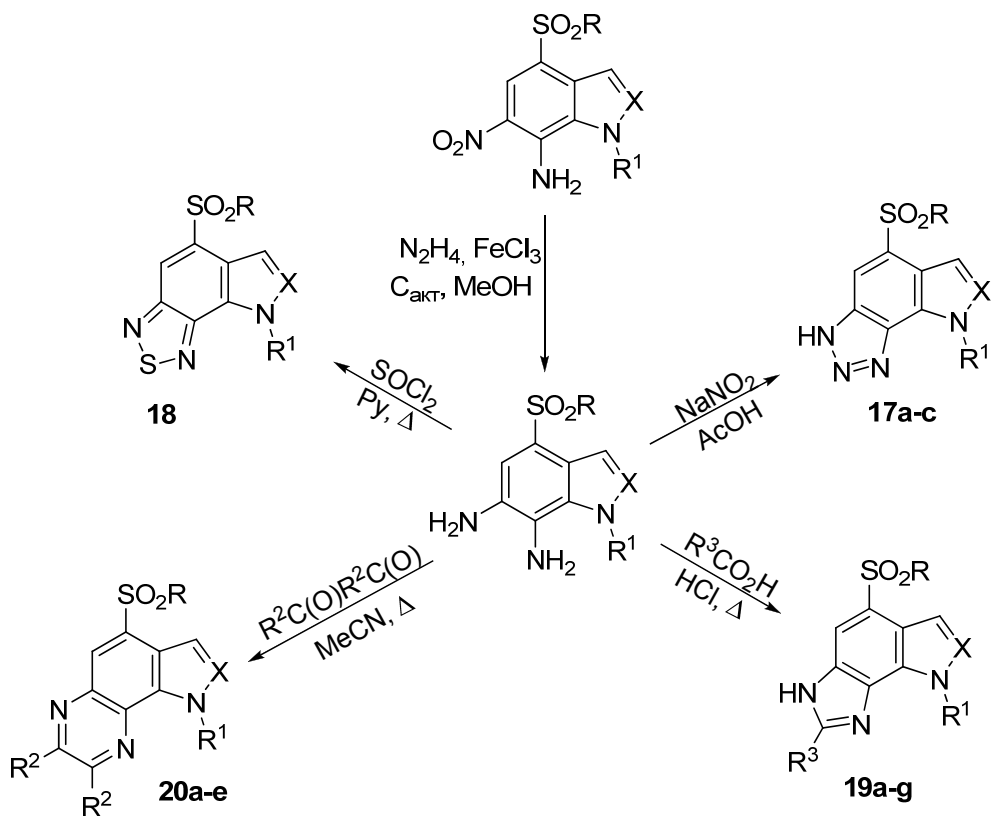
Изучено аминирование некоторых 4,6-динитробензогетероциклов в условиях викариозного нуклеофильного замещения водорода (VNS). При использовании гидроксилamina в качестве аминирующего реагента образуются только продукты двойного аминирования - динитродиамины **14**, структура которых подтверждена, в том числе, РСА:



Однако, применение другого VNS-аминирующего реагента – триметилгидразиний-иодида в присутствии основания позволило синтезировать моноаминопроизводные **15** ряда индола и индазола, реакции протекают региоселективно по положению 7. При этом в положении 4 может находиться не только нитрогруппа, но и другие электроноакцепторные заместители, например сульфонильная группа:

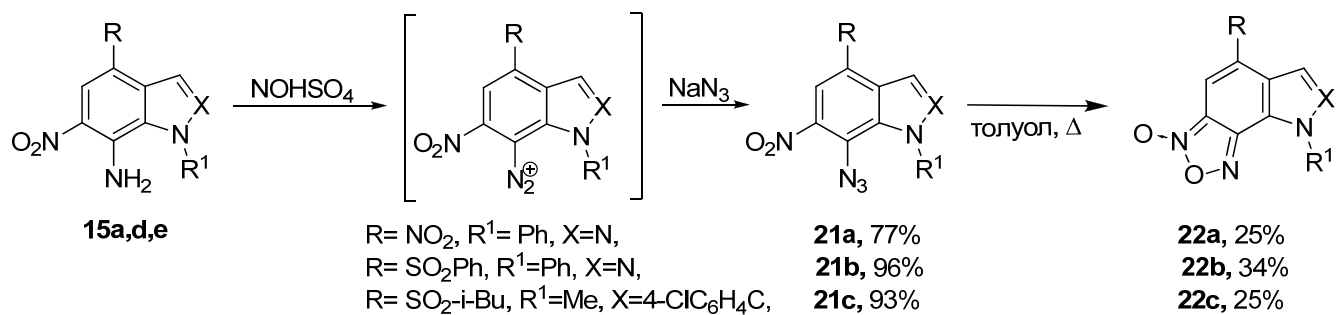


Восстановление нитрогруппы в соединениях **15d-f** приводит к *орто*-диаминам **16**, из которых получен набор трициклических структур **17-20**, путем аннелирования пиразина, имидазола, триазола и тиадиазола. Большинство этих систем являются ранее неизвестными.



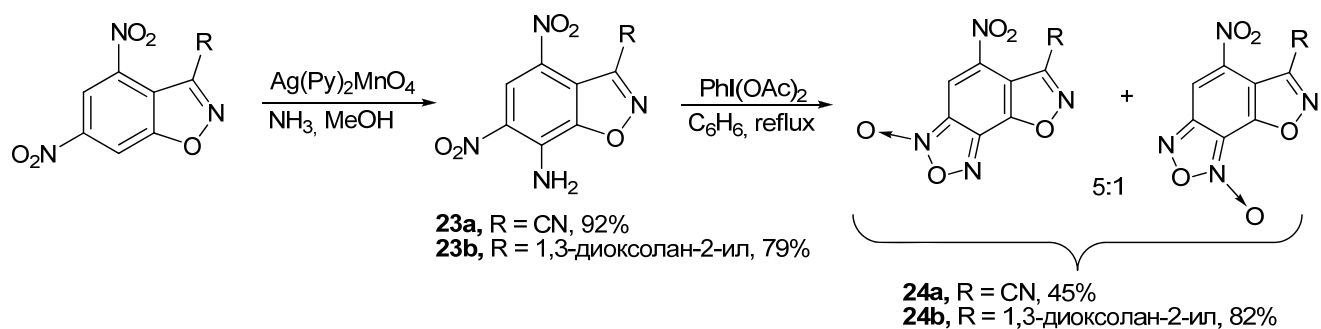
№	R	X	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
17a	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	-	87
17b	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	-	-	58
17c	Ph	N	Ph	-	-	77
18	Ph	N	Ph	-	-	36
19a	Ph	N	Ph	-	H	74
19b	Ph	N	Ph	-	Me	78
19c	Ph	N	Ph	-	CF ₃	80
19d	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	H	24
19e	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	Me	67
19f	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	-	CF ₃	75
19g	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	-	CF ₃	87
20a	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	H	-	35
20b	i-Bu	4-ClC ₆ H ₄ -C	Me	Me	-	65
20c	i-Bu	4-MeOC ₆ H ₄ -C	Me	Me	-	68
20d	Ph	N	Ph	H	-	86
20e	Ph	N	Ph	Me	-	73

Для аннелирования фуросанового цикла к нитропроизводным индола и индазола мы использовали последовательность превращений, включающую diazotирование аминов **15a,d,e**, замену диазогруппы на азидную и термолит *орто*-нитроазидов **21**:



Данные РСА позволили однозначно определить положение N-оксидного атома кислорода в продуктах циклизации **22**. Следует отметить, что в литературе отсутствовали сведения о синтезе производных индола, аннелированных по связи C(6)-C(7) фуроксановым циклом.

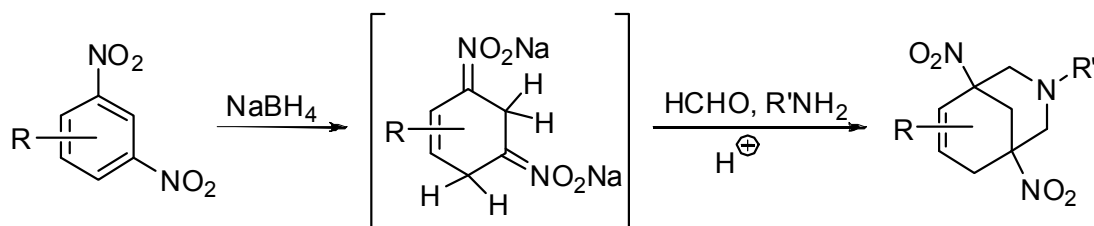
В случае динитробензо[d]изоксазолов наилучший результат был получен при использовании альтернативного метода аминирования, а именно окислительного нуклеофильного замещения водорода под действием аммиака в присутствии окислителя. Нитроамины **23a,b** под действием PhI(OAc)₂ претерпевают окислительную циклизацию с образованием фуроксанов **24a,b**:



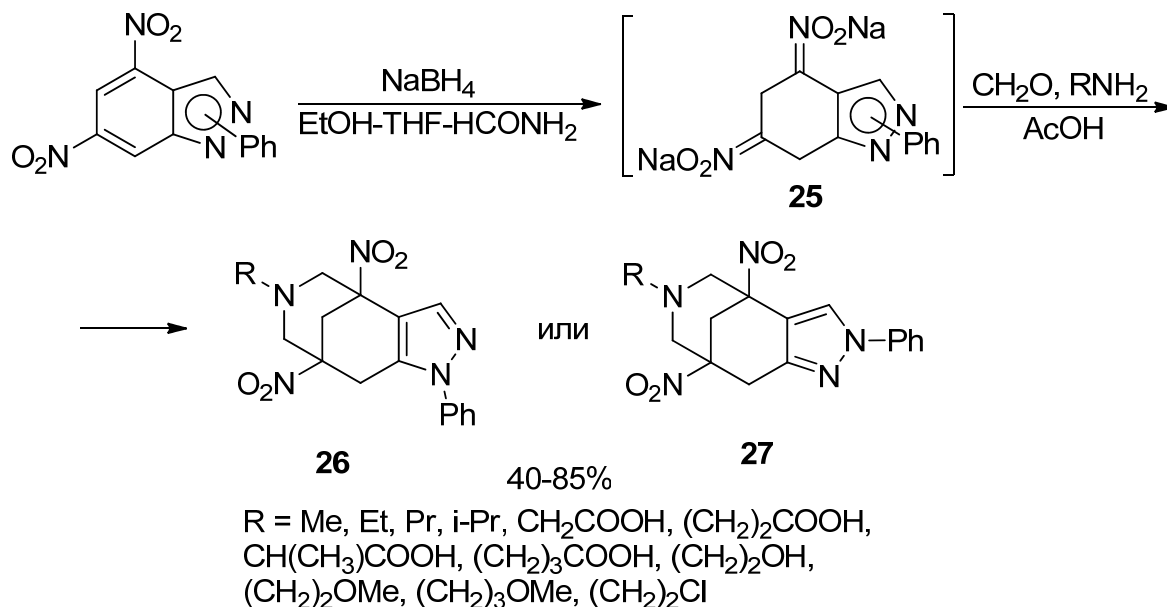
В отличие от предыдущих примеров, соединения **24** в растворе существуют в виде смеси изомеров, отличающихся положением экзоциклического атома кислорода.

1.4. Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами

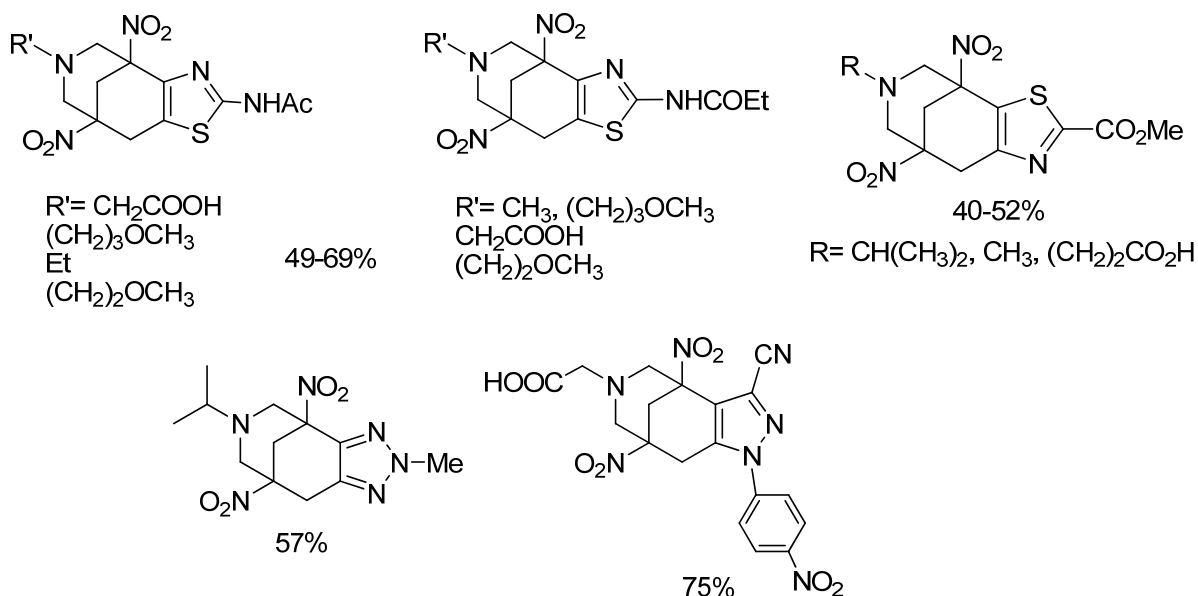
Известно, что замещенные *мета*-динитробензолы вступают в реакцию с NaBH₄, обработка образующихся гидридных аддуктов формальдегидом и первичными аминами приводит к 3-азабицикло[3.3.1]нонанам («двойная» реакция Манниха):



Нами разработан метод синтеза 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами. При действии NaBH_4 на изомерные 4,6-динитроиндазолы образуются гидридные аддукты **25**, обработка которых формальдегидом и первичными аминами (алкиламинами и аминокислотами) приводит к трициклическим системам **26** и **27**:



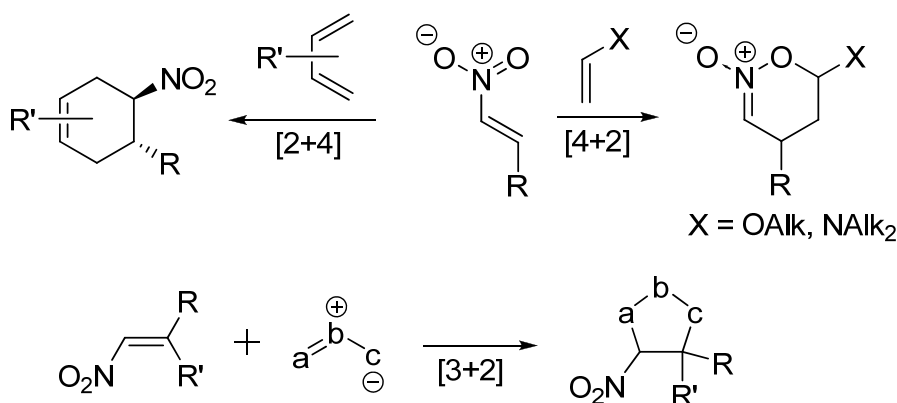
Эта реакция оказалась достаточно общей, природа азола и первичного амина практически не влияют на выход продукта, наличие в молекуле других функциональных групп также не препятствует протеканию процесса:



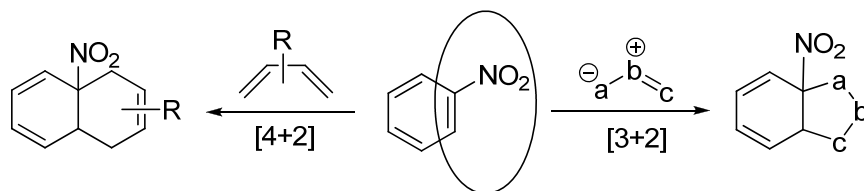
Глава 2. Синтезы на основе реакций циклоприсоединения с участием нитроаренов

Во второй главе рассмотрены перициклические реакции нитроаренов: реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (нитроарены как диполярофилы) и реакции Дильса-Альдера, в которых нитроарены выступают в качестве диенофила и/или гетеродиена.

Известно, что сопряженные нитроалкены вступают в реакции [4+2]-циклоприсоединения как в качестве диенофилов, так и гетеродиенов. Они также способны присоединять некоторые диполи, что приводит к пятичленным гетероциклам:



В то же время участие ароматических карбоциклов в качестве 2π -компонентов в перициклических реакциях встречается крайне редко из-за высокого энергетического барьера, связанного с ароматичностью. Однако известно, что под влиянием сильных электроноакцепторных фрагментов и групп, например NO_2 , ароматичность системы понижается. В этом случае можно ожидать, что фрагмент $\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$ будет близок по химическим свойствам к сопряженным нитроалкенам и может, в принципе, обладать способностью вступать в перициклические реакции:

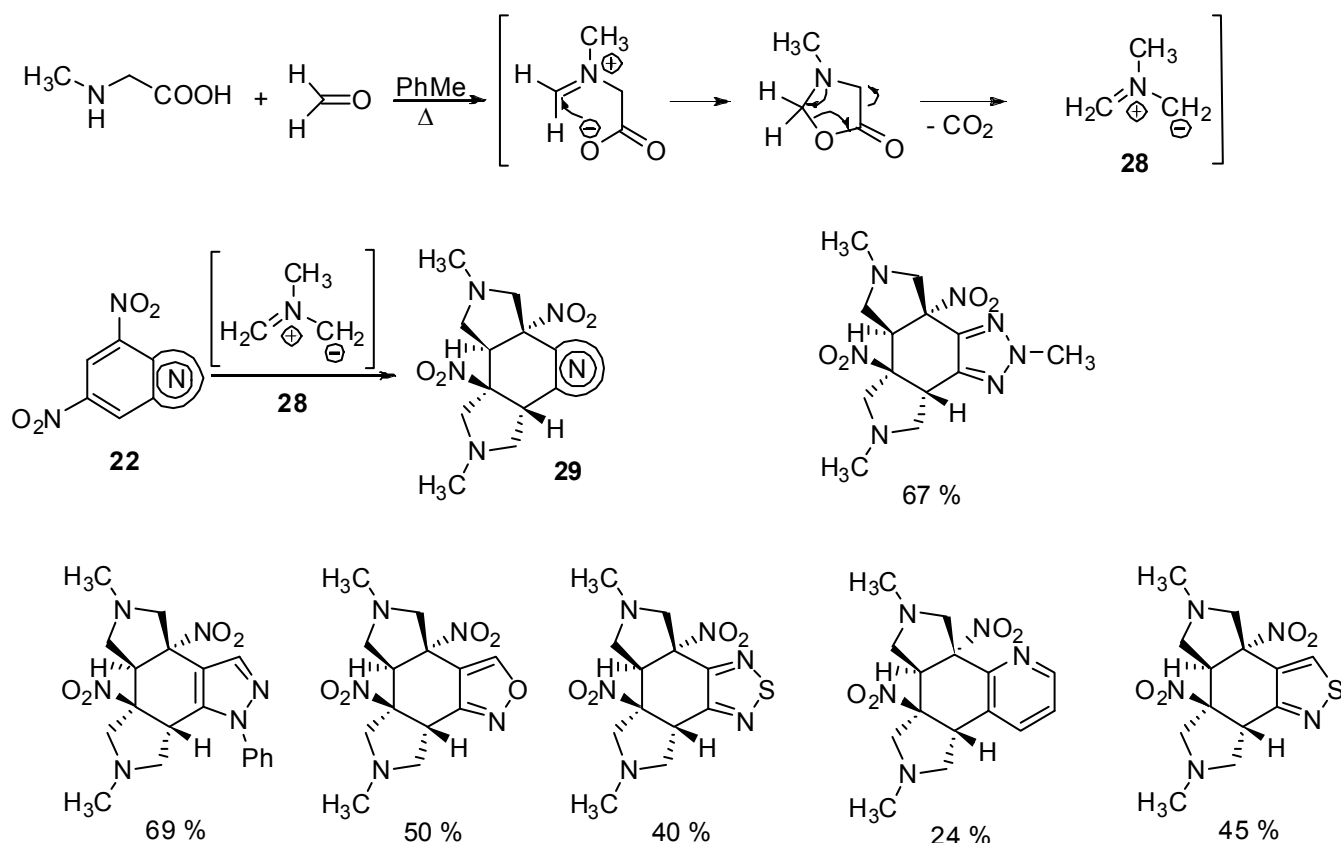


До нашей работы было известно всего несколько таких систем, так называемых суперэлектрофилов, которые дают аддукты с диенами и виниловым эфиром (см. раздел 2.2.). Что касается реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитроаренов в качестве диполярофилов, то до нашей работы они были

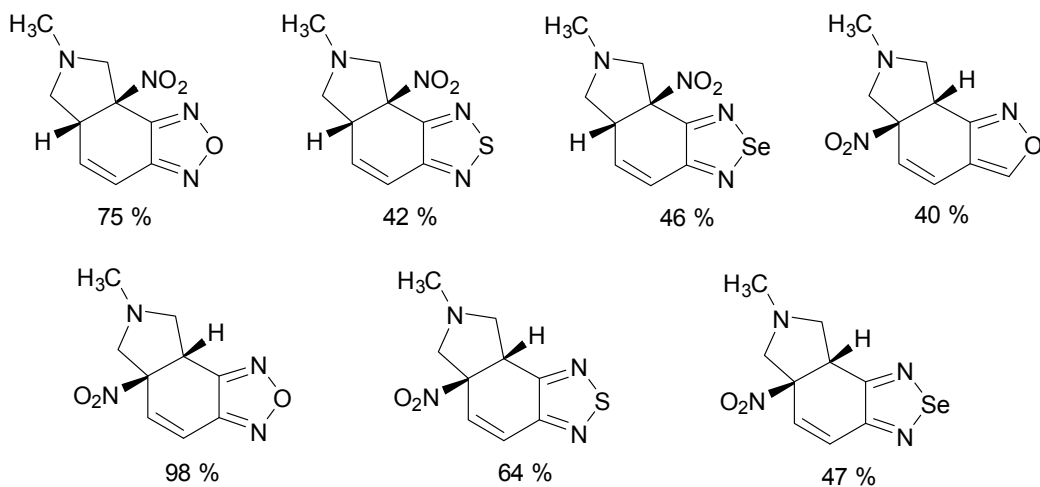
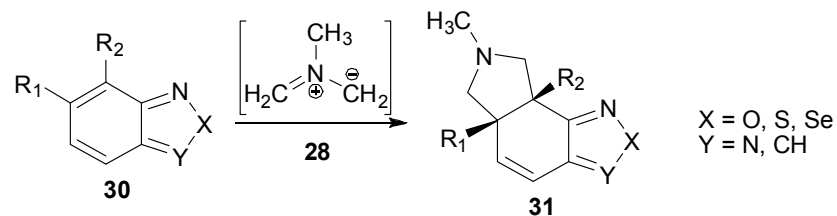
не изучены.

2.1. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитроаренов

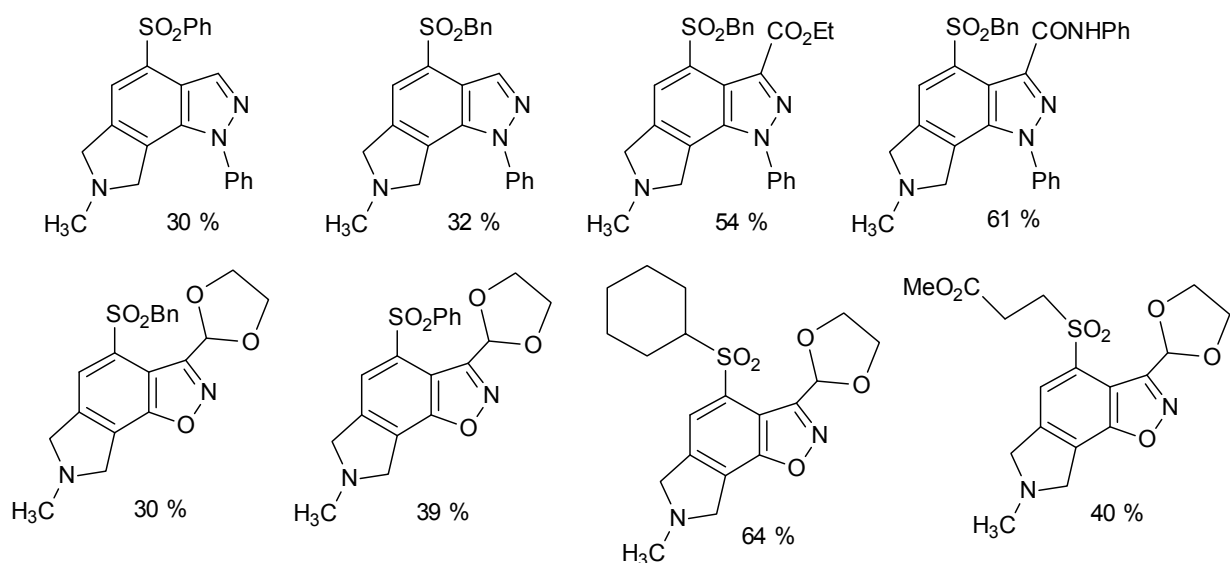
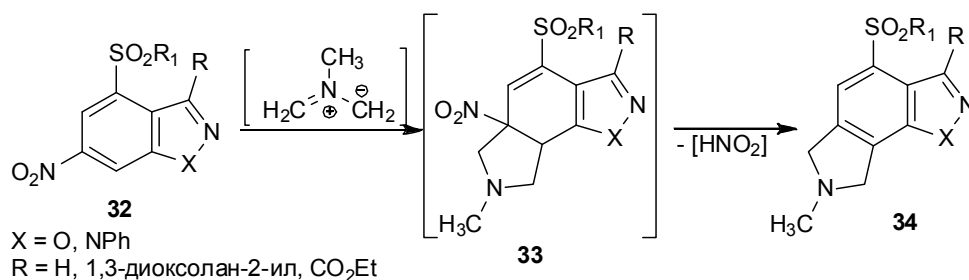
Нами впервые были осуществлены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к нитроаренам нестабилизированных азометинилидов. Первым примером таких реакций было взаимодействие 4,6-динитробензоазолов, а также 6,8-динитрохинолина с N-метилазометинилидом **28**, который генерировали из N-метилглицина и параформа в кипящем толуоле. Во всех случаях наблюдалось присоединение диполя по обоим нитровинильным фрагментам с образованием полициклов **29**, содержащих два пирролидиновых кольца. Реакции протекают стереоселективно, *цис*-присоединение двух молекул диполя происходит с разных сторон относительно плоскости бензольного цикла (данные ЯМР и РСА).



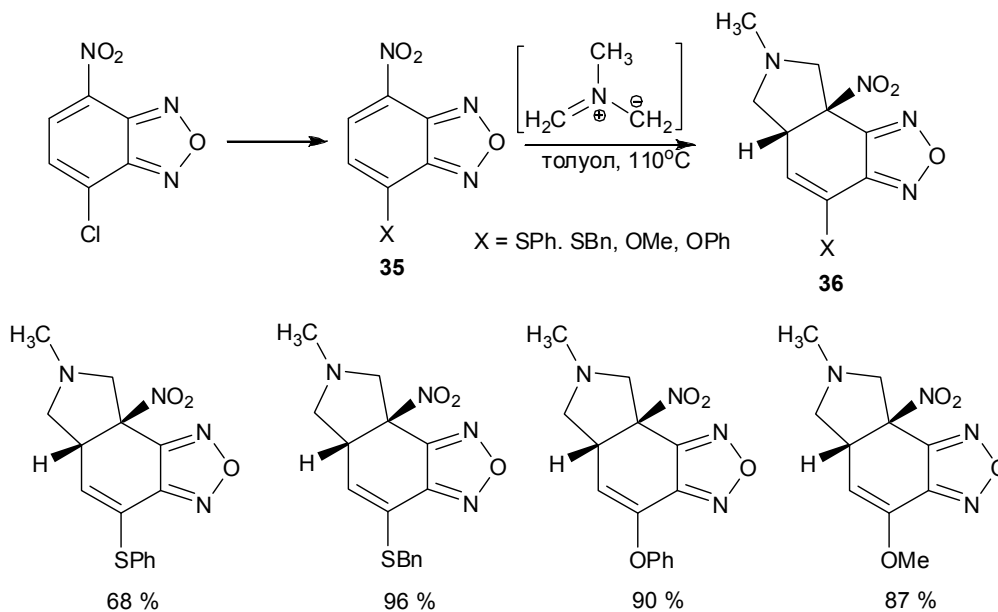
Было обнаружено, что и мононитробензоазолы **30** дают циклоаддукты с диполем **28**, который присоединяется только по связи C-C, активированной нитрогруппой. Мононитробензоазолы в отличие от динитросоединений должны содержать π -дефицитные гетероциклы, например циклоприсоединение не происходит в случае 1-арил-6-нитроиндазолов.



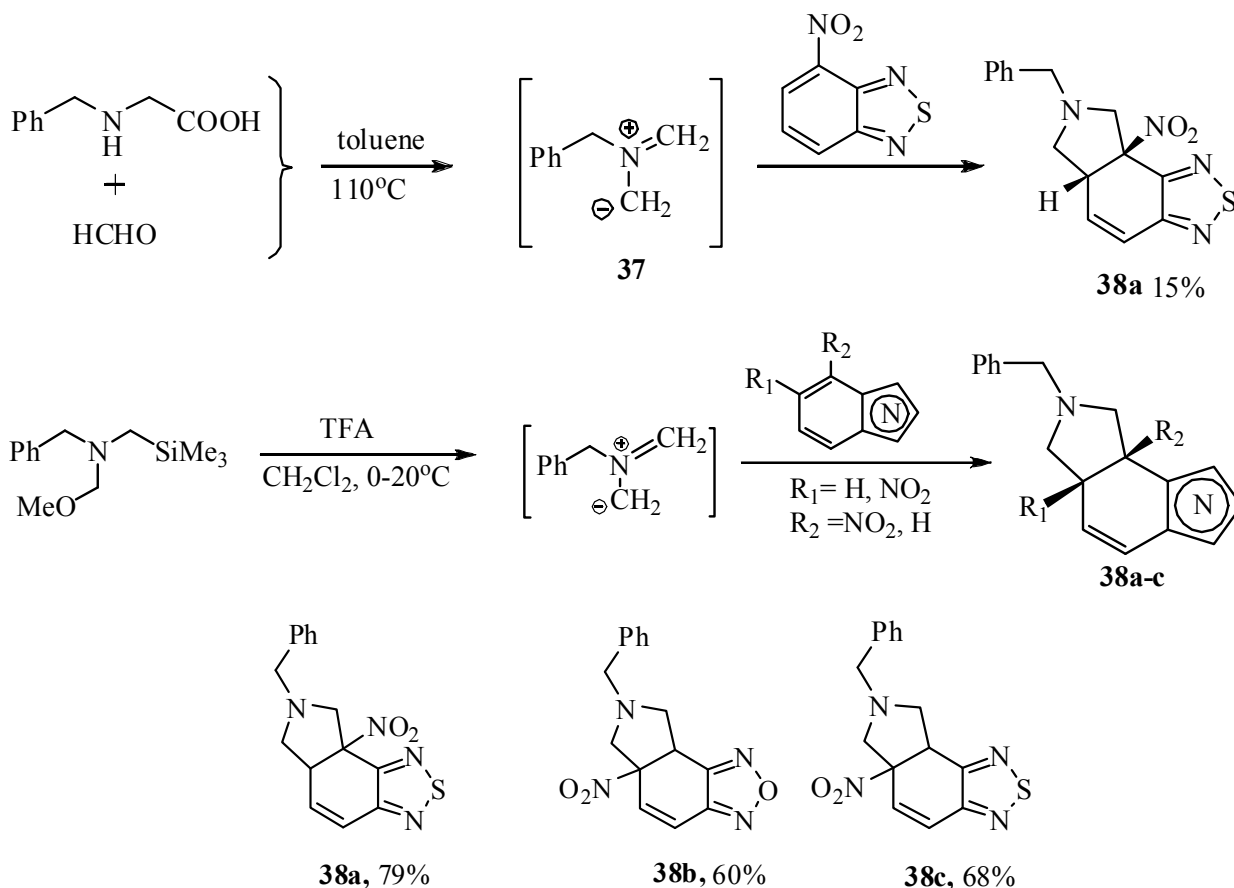
Сульфонильные производные **32**, также содержащие одну нитрогруппу, дают промежуточные аддукты **33**, которые в условиях реакции претерпевают реароматизацию бензольного цикла с элиминированием азотистой кислоты, что приводит к изоиндолинам **34**:



Изучены аналогичные реакции с 4-нитробензофуразами, замещенными в положении 7. В случае тио- и алкоксипроизводных циклоприсоединение проходит обычным образом, аддукты **36** образуются с высокими выходами.

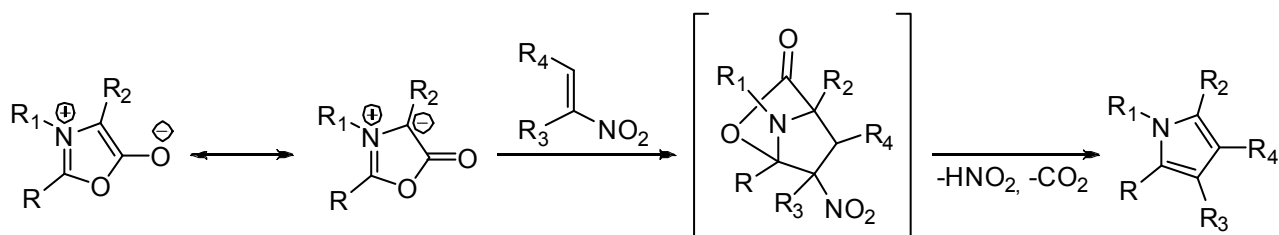


N-Бензилазومتинилд **37** реагирует с нитроаренами аналогично, но в данном случае выход аддуктов зависит от способа генерации диполя и увеличивается при снижении температуры реакции.

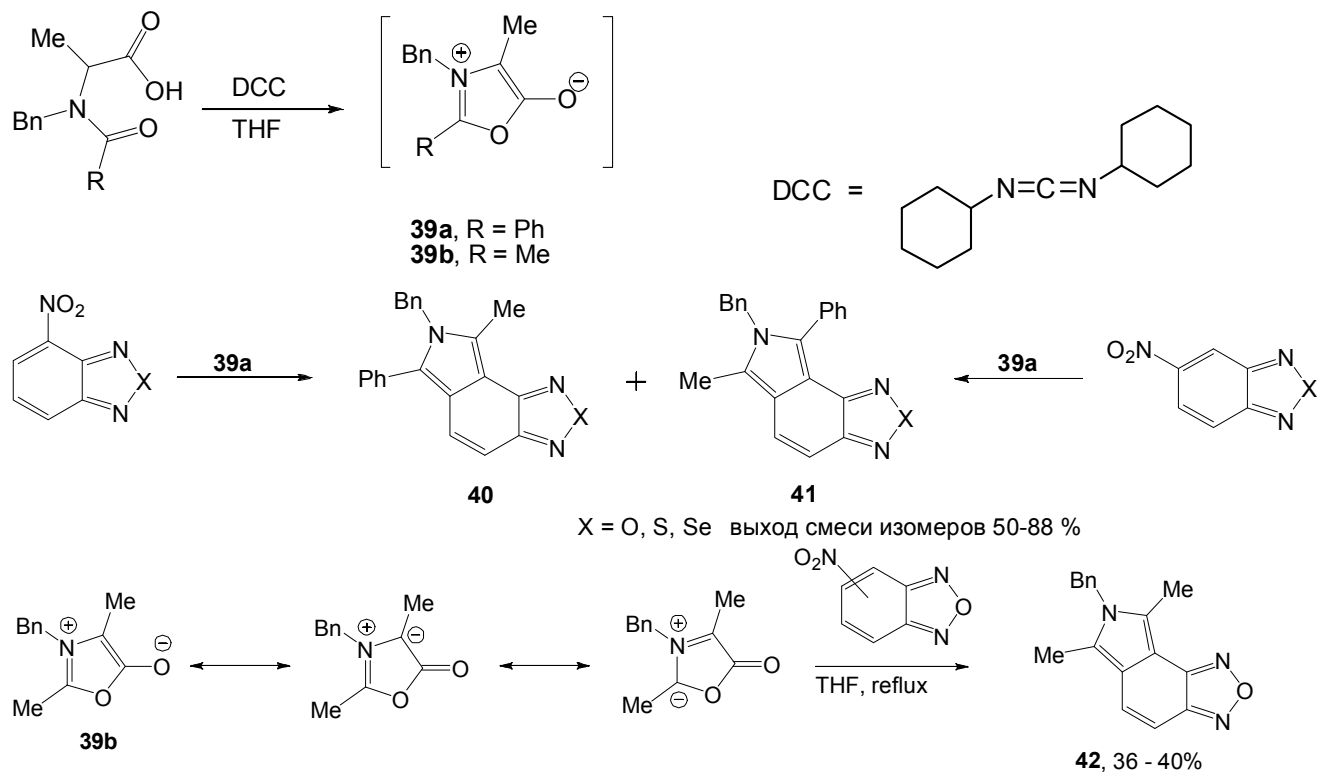


Важно отметить, что во всех упомянутых выше случаях реакция протекает стереоселективно: происходит *цис*-присоединение диполя, образуется один диастереомер в виде рацемической смеси энантиомеров (за исключением соединений **34**, когда происходит реароматизация).

Еще один пример диполярного циклоприсоединения с участием нитроаренов - взаимодействие нитробензоазолов с родственным типом диполей - мезоионными 1,3-оксазолиятами-5 или мюнхнонами, которые содержат в своей структуре фрагмент, аналогичный азометинилиду. Реакция мюнхнона с нитроалкеном приводит к бициклическому интермедиату, затем происходит элиминирование HNO_2 и CO_2 и образуется пиррол:

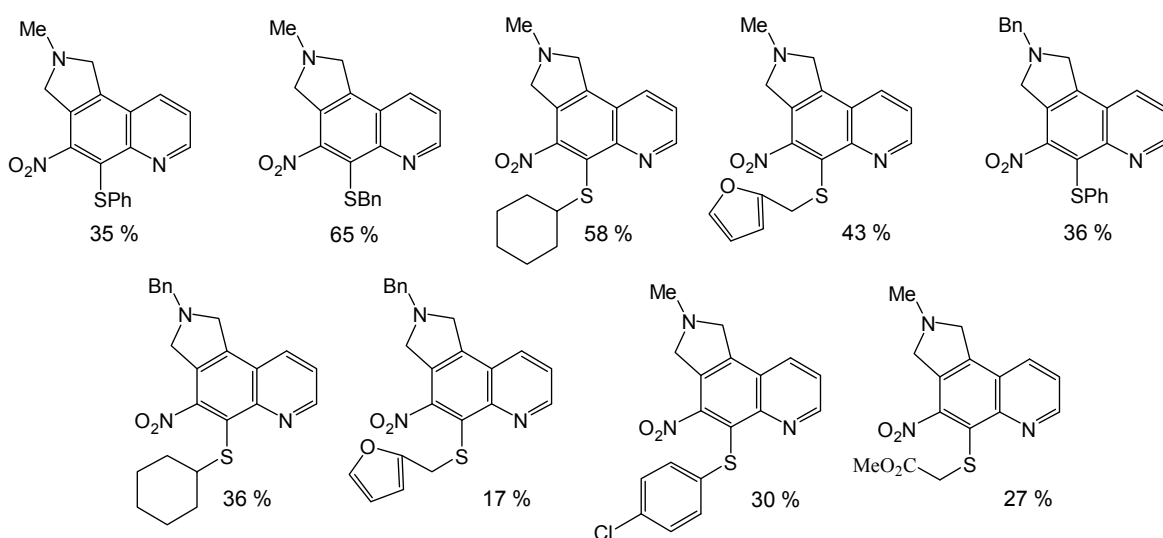
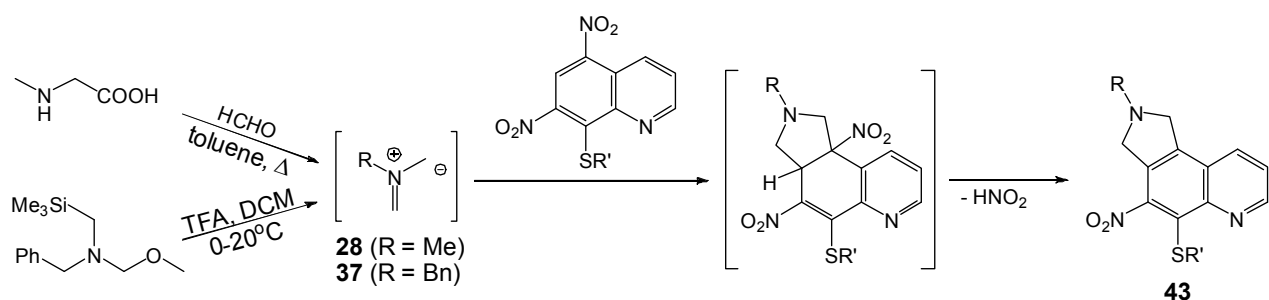


Несимметричный мюнхнон **39a** с нитробензоазолами даёт смеси изомерных изоиндолов **40** и **41**, каждый из которых выделен в индивидуальном состоянии. В случае симметричного диметилмюнхнона **39b** в результате реакций с изомерными нитробензофуразаминами образуется один и тот же изоиндол **42**:

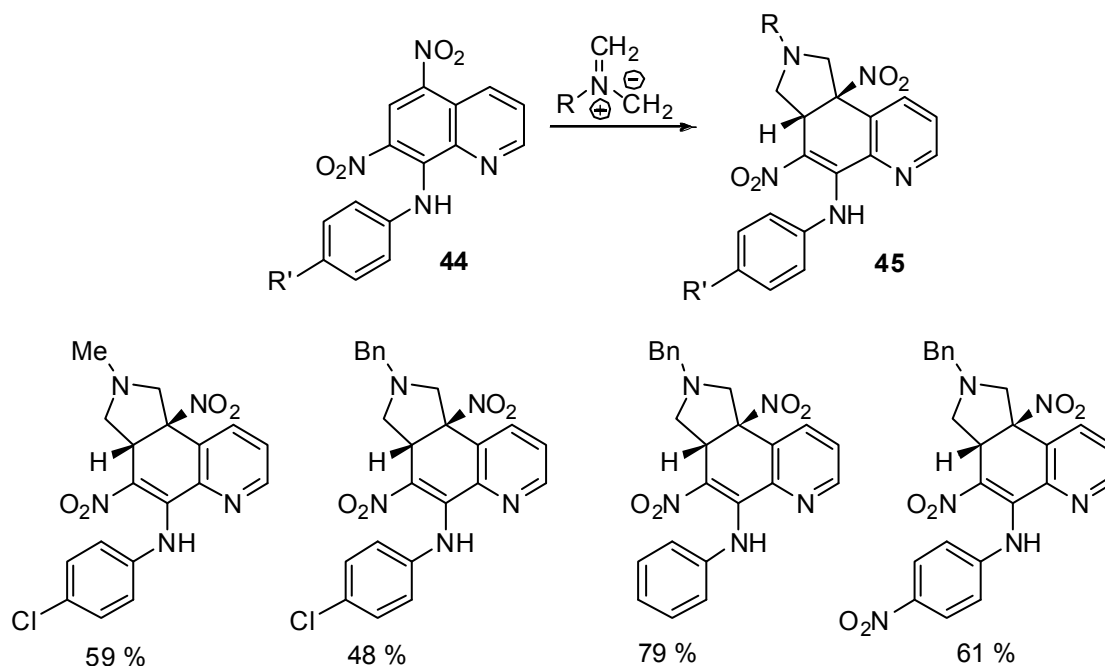


Особо следует остановиться на реакциях циклоприсоединения в ряду 8-замещенных динитрохинолинов, которые были синтезированы на основе

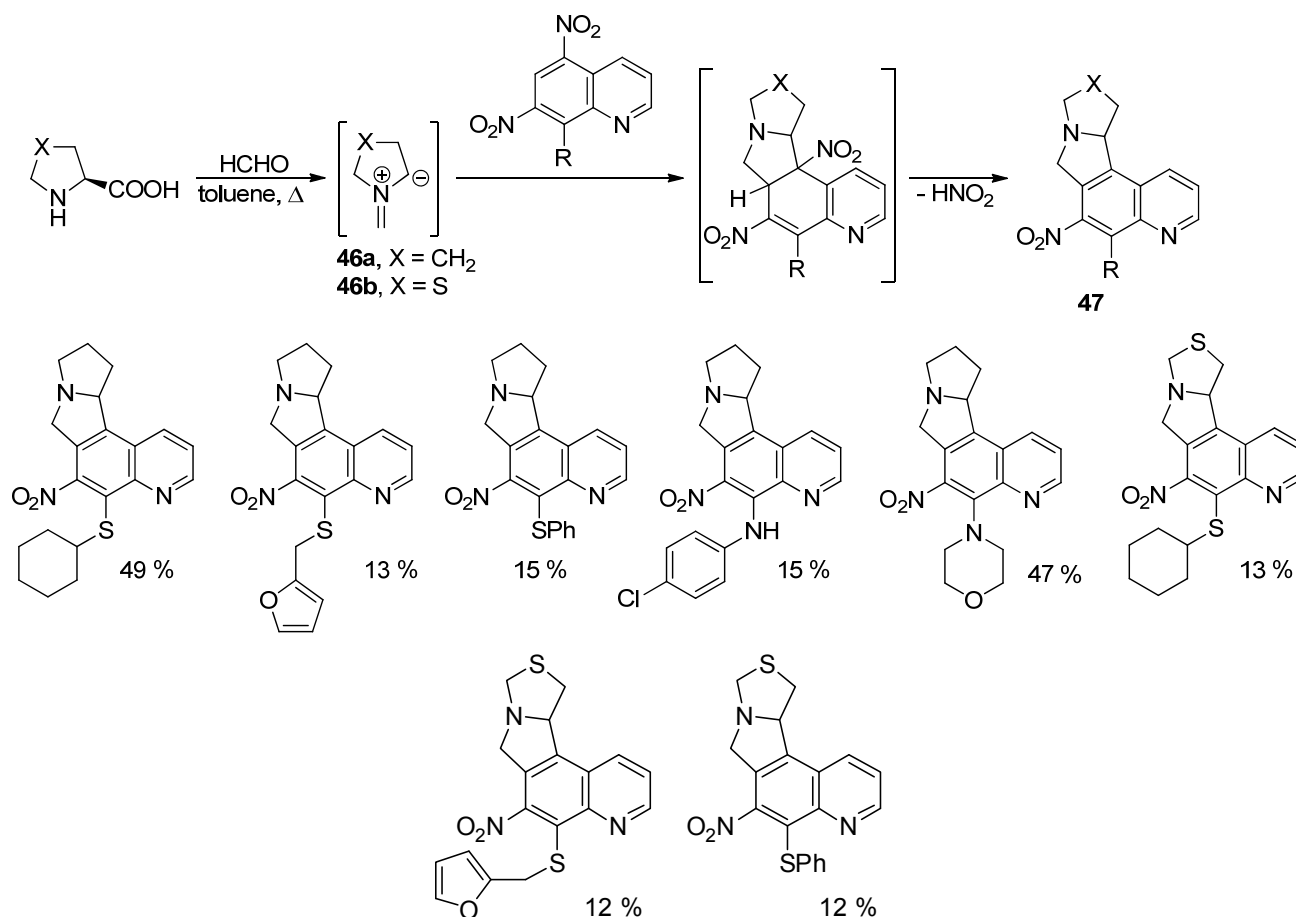
доступного хлординитрохинолина, с N-алкилазотметинидами. В этом случае результат зависит от характера заместителя 8-R: при R = SAlk или SAR независимо от использованного диполя и температуры циклоприсоединение протекает региоселективно по связи C(5)-C(6), после чего происходит элиминирование HNO₂ и реароматизация бензольного цикла – образуются изоиндолины **43**. Связь C(7)-C(8) не способна к присоединению диполя видимо из-за наличия заместителя в положении 8. Вероятно, элиминирование HNO₂ происходит с большей скоростью, чем циклоприсоединение диполя, т.к. промежуточный аддукт не удается зафиксировать инструментальными методами (¹H ЯМР-мониторинг).



При взаимодействии 8-ариламинозамещенных динитрохинолинов **44** с N-метил- и N-бензилазотметинидами образуются продукты деароматизации - конденсированные пирролидины **45** с хорошими выходами. В отличие от 8-тиозамещенных хинолинов, в данном случае элиминирования азотистой кислоты обычно не происходит:

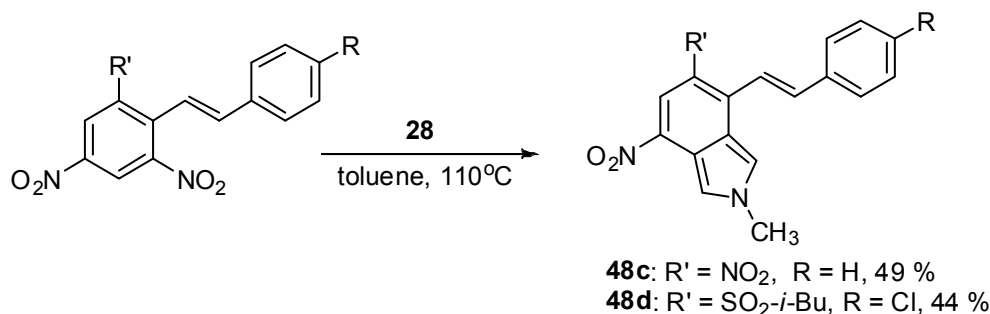
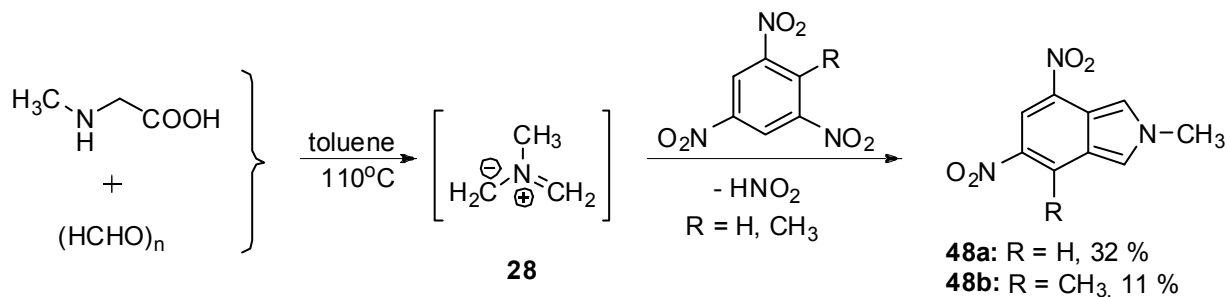


В результате реакций динитрохинолинов с циклическими азометинидами **46** нами получены поликонденсированные производные **47**. То есть первоначально образующиеся циклоаддукты претерпевают реароматизацию бензольного цикла:

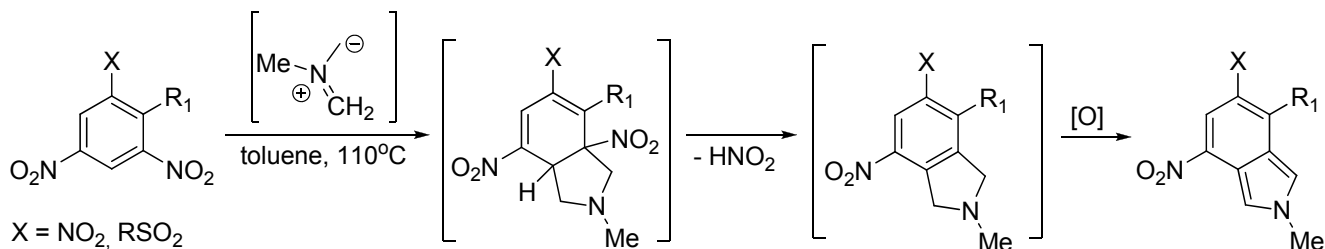


Кроме того, были изучены реакции некоторых моноциклических нитроаренов - замещенных ди- и тринитробензолов с рядом N-алкилазометинидами. Симметричный тринитробензол и его замещенные и сульфонильные аналоги при

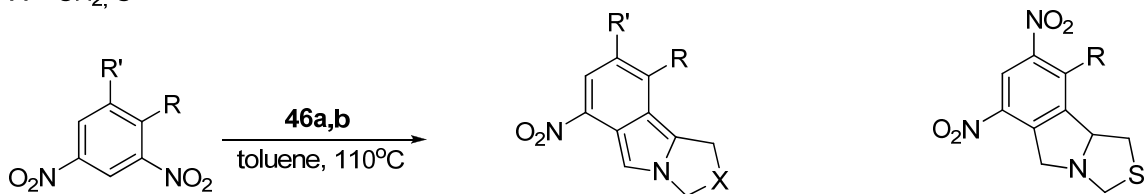
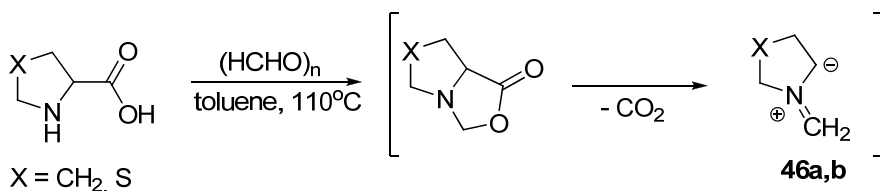
реакции с диполем **28** дают изоиндолы **48**. Интересно, что в отличие от подобных реакций нитробензоазолов в данном случае присоединения диполя сопровождается отщеплением HNO_2 и последующим окислением. Кроме того, присоединение происходит селективно по положениям 2 и 3 относительно заместителя R_1 . В результате были получены стабильные нитропроизводные изоиндола.



Реакция, по-видимому, протекает по следующей схеме:



Использование циклических аминокислот вместо саркозина позволяет получать изоиндолы, конденсированные с ещё одним гетероциклом. Так, в случае пролина и тиапролина были получены трициклы **49-51**.



49a: R' = NO₂, R = CH=CHPh, 38 %

49b: R' = SO₂-*i*-Bu,
R = CH=CH-(4-Cl-C₆H₄), 58 %

49c: R' = NO₂, R = Me, 11 %

50b, R = CH=CHC₆H₅, 35 %

51a, R = CH₃, 36 %

51b, R = CH=CHC₆H₅, 34 %

Недавно группа французских авторов[†] использовала в реакции с *N*-бензилазаметинилидом иные моноциклические нитроарены и показала, что, например, *o*- и *m*-динитробензолы дают бис-аддукты при 0–20°C.

Нами проведена оценка реакционной способности нитросодержащих бензогетероциклов в реакции [3+2]-циклоприсоединения с *N*-метилазаметинилидом **28**. В соответствии с теорией граничных молекулярных орбиталей в перициклических реакциях циклоприсоединения основной вклад в энергию образования переходного состояния вносит взаимодействие высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) донора и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) акцептора. Энергия активации такого перициклического процесса прямо пропорциональна разнице между энергиями этих двух орбиталей: $\Delta E = E_{\text{НСМО}}(\text{акцептор}) - E_{\text{ВЗМО}}(\text{донор})$. Чем меньше ΔE , тем эффективнее перекрывание этих двух орбиталей и тем ниже энергия активации конкретной реакции.

Для оценки реакционной способности изученных в реакции с азаметинилидом **28** нитросодержащих бензогетероциклов мы исследовали связь между расчетной глобальной электрофильностью ω^\ddagger (или точнее разницей между значениями глобальной электрофильности нитросубстрата и диполя **28** ($\Delta\omega$)) и разницей в энергии $\Delta E = E_{\text{НСМО}}(\text{нитросубстрата}) - E_{\text{ВЗМО}}(1,3\text{-диполя})$. Глобальная электрофильность рассчитывается по формуле:

$$\omega = \mu^2/2\eta,$$

[†] S. Lee, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 472–476

[‡] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, *JACS*, **121**, 1922 (1999)

где μ – электронный химический потенциал, η – химическая жесткость. В свою очередь, индексы μ и η вычисляются через энергии граничных молекулярных орбиталей:

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{\text{ВЗМО}} + E_{\text{НСМО}}), \eta = E_{\text{НСМО}} - E_{\text{ВЗМО}},$$

где $E_{\text{ВЗМО}}$ – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО), $E_{\text{НСМО}}$ – энергия низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО).

Результаты расчетов индексов реакционной способности (в эВ) исследованных соединений представлены в таблице[§]:

	Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$	$E_{\text{НСМО}}$	μ	η	ω	ΔN_{max}	ΔE	$\Delta \omega$
-	N-метилазометинилид	-3.94	0.35	-1.80	4.29	0.38	0.42	--	--
-	6-нитро-1-фенилиндазол	-6.28	-2.53	-4.41	3.76	2.59	1.17	1.41	2.21
1	6-нитро-1-фенил-4-(фенилсульфонил)индазол	-6.41	-2.68	-4.55	3.73	2.77	1.22	1.26	2.40
2	6-нитробензо[с]изоксазол	-6.83	-2.98	-4.92	3.85	3.13	1.28	0.95	2.75
3	4-нитробензотиадиазол	-7.41	-3.28	-5.35	4.13	3.46	1.29	0.66	3.08
4	2-метил-4,6-динитробензотриазол	-7.66	-3.32	-5.49	4.34	3.47	1.27	0.62	3.10
5	5-нитробензотиадиазол	-7.37	-3.30	-5.34	4.08	3.49	1.31	0.64	3.12
6	4,6-динитро-1-фенилиндазол	-6.79	-3.23	-5.01	3.56	3.53	1.41	0.70	3.16
-	5,7-динитрохинолин	-7.71	-7.71	-3.43	4.29	3.62	1.30	0.51	3.24
7	6,8-динитрохинолин	-6.88	-6.88	-3.37	3.51	3.74	1.46	0.57	3.36
8	4-нитробензофуразан	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.39
9	5-нитробензофуразан	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.40
10	4,6-динитробензо[с]изоксазол	-7.54	-3.84	-5.69	3.70	4.38	1.54	0.10	4.00
11	4,6-динитробензотиадиазол	-8.07	-3.98	-6.02	4.09	4.43	1.47	-0.04	4.06

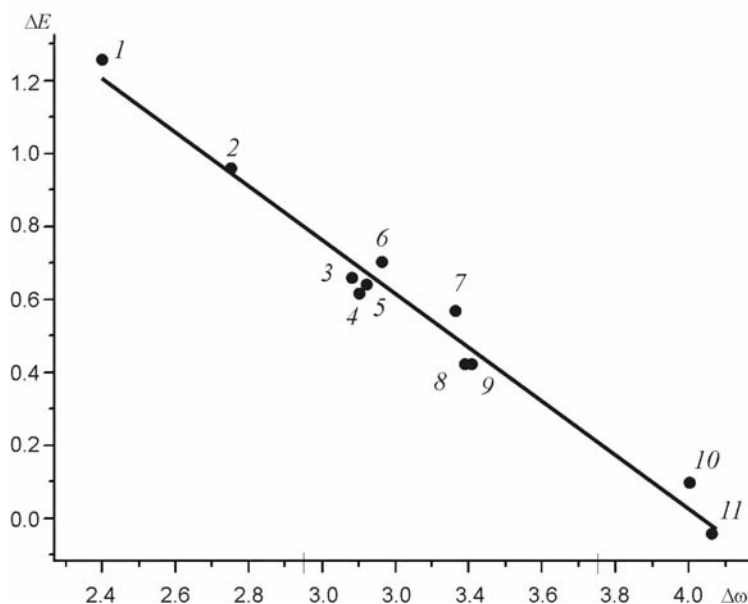
$\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta$ – максимальное количество отрицательного заряда, которое может принять электрофильный партнер, ΔE – разность энергий НСМО диполярфила и ВЗМО диполя.

Так как во всех случаях μ диполя $>$ μ диполярфила, то 1,3-диполярное циклоприсоединение N-метилазометинилида **28** к нитро- и динитробензазолам осуществляется за счет взаимодействия ВЗМО диполя с НСМО диполярфилов, т.е. диполь **28** является донором, а нитросубстраты – акцепторами и процесс

[§] Расчеты энергий граничных орбиталей и других индексов реакционной способности выполнены к.х.н. Д.В. Хакимовым (ИОХ РАН) с использованием метода DFT в базе B3LYP G-31G*.

протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями.

Нами обнаружена линейная зависимость между значениями ΔE и $\Delta\omega$:



Зависимость разности энергий НСМО и ВЗМО (ΔE , эВ) реактантов от разности их электрофильностей ($\Delta\omega$, эВ), нумерация соединений соответствует таблице (см. выше).

Эта зависимость описывается уравнением:

$$\Delta E = -0.73632 \cdot (\Delta\omega) + 2.97042, R^2 = 0.97$$

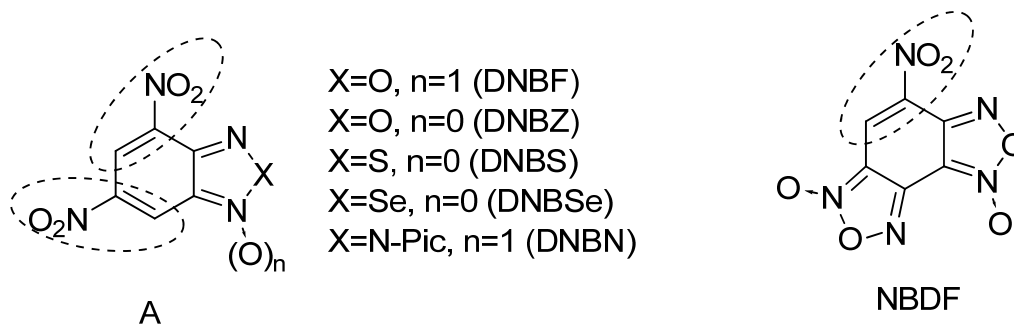
Таким образом, нами показано, что глобальная (расчетная) электрофильность ω является количественной мерой реакционной способности в перициклических реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения диполя – нестабилизированного N-метилазометинида **28** к моно- и динитробензазолам и вероятно к динитробензаминам. Полученные результаты позволяют прогнозировать способность нитросодержащих бензазолов вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполем **28**, а также рационально конструировать структуры указанного типа, способные к такого рода превращениям. Приведенные индексы реакционной способности подтверждают, что циклоприсоединение N-метилазометинида к изученным диполярофилам имеет строго полярный характер (большие значения $\Delta\omega$) и протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями.

Что касается механизма этих реакций, то, по-видимому, он согласованный асинхронный. Подтверждением этого может служить стереохимия продуктов реакций: в случаях, когда элиминирования азотистой кислоты не происходит, образуются исключительно *цис*-аддукты, как это имеет место в большинстве

реакций азометинилидов с непредельными соединениями. Кроме того, на стереоселективность не влияет полярность растворителя и температура, что может косвенно подтверждать отсутствие каких-либо бетаиноподобных интермедиатов.

2.2. Реакции [4+2]-циклоприсоединения нитроаренов

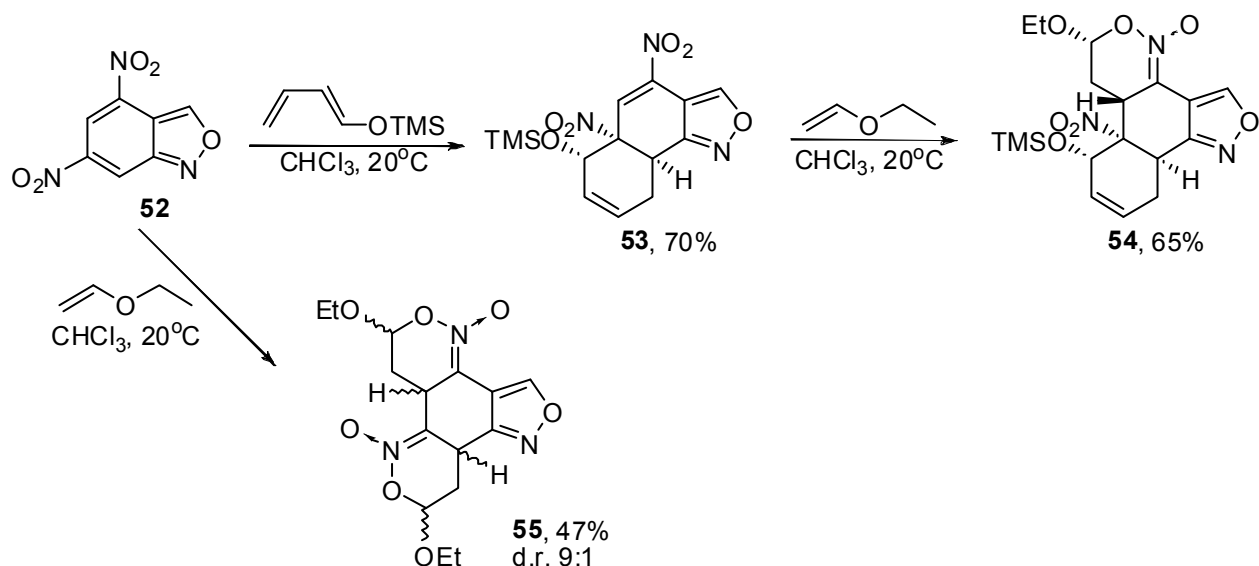
Способность нитроаренов присоединять нуклеофилы к ароматическому ядру с образованием σ^H -комплексов определяет их электрофильность и указывает на их пониженную ароматичность. Так называемые суперэлектрофилы образуют σ^H -комплексы даже с водой в отсутствие каких-либо катализаторов. Низкая ароматичность суперэлектрофилов приводит к тому, что они способны вступать в реакцию Дильса–Альдера, причем чем выше электрофильность нитроарена. До нашей работы было известно всего несколько нитроаренов, способных присоединять диены. Это суперэлектрофилы 4,6-динитробензофуроксан, -фуразан и их S-, Se- и N-аналоги (системы А), а также нитробензодифуроксан:



Соединения типа А способны в реакциях с 1,3-диенами выступать в качестве диенофилов по связи C=C, активированной нитрогруппой (C=C(NO₂), нормальные электронные требования), а с нуклеофильными алкенами, например, с этилвиниловым эфиром, - в качестве электрофильных гетеродиенов (по фрагменту C=C-N(O)=O, обращенные электронные требования). Как видно, круг суперэлектрофилов очень ограничен. Наша задача в этой области заключалась в расширении круга нитросубстратов, способных вступать в диеновый синтез.

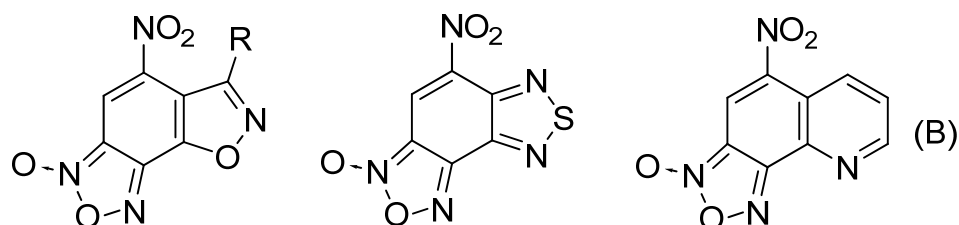
Мы обратили внимание, что вполне доступный 4,6-динитробензо[с]изоксазол (4,6-динитроантранил) **52** по глобальной электрофильности ($\omega=4.38$) близок к суперэлектрофилам, а его структура напоминает 4,6-динитробензофуразан. Были изучены свойства этого соединения и обнаружено, что он очень легко образует аддукты Дильса-Альдера с диенами, а с виниловым эфиром ведет себя как гетеродиен, при этом происходит

аннелирование сразу двух оксазиновых циклов:



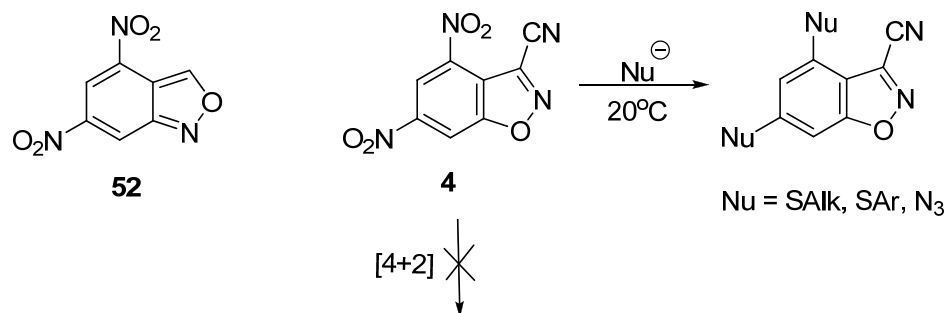
Реакции протекают региоселективно, а также диастереоселективно: в случае винилового эфира соотношение *эндо*-/*экзо*-аддуктов составляет 9 к 1, в случае 1,3-диена наблюдалось образование единственного диастереомера.

Мы обнаружили, что в ряде случаев аннелирование фуроксанового цикла к 4,6-динитробензоазолам по связи C(6)-C(7) увеличивает их способность вступать в реакции Дильса-Альдера. Нами синтезирован ряд конденсированных нитроаренов, представляющих собой нитробензол, аннелированный фуроксановым циклом и другим ароматическим π -дефицитным гетероциклом, уступающим фуроксану по электроноакцепторности (тип **B**):



Как оказалось, все приведенные нитросубстраты типа **B** являются эффективными партнерами в реакции Дильса-Альдера (конкретные примеры см. далее). Тот результат, что нитробензольный фрагмент 14 π -электронных трициклов типа **B** способен вступить в реакцию Дильса-Альдера значительно расширяет круг конденсированных нитроаренов бензоидного типа, способных вступить в диеновый синтез. В этом случае в создание структур типа **B** могут быть вовлечены гетероциклы с меньшей электроноакцепторностью в отличие от структур типа **A**, в которых для осуществления реакций Дильса-Альдера необходимо наличие максимально электроноакцепторных гетероциклов. Действительно, как уже упоминалось в разделе 1.1., аналог соединения **52**

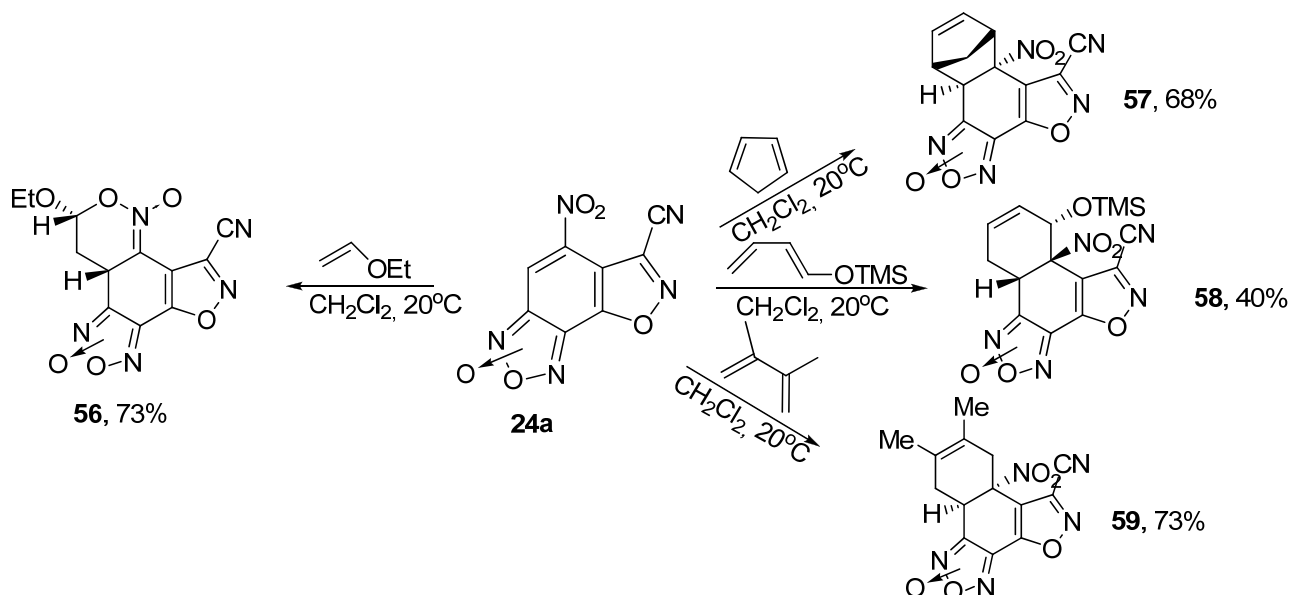
динитробензо[d]изоксазол **4** обладает высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофилам (замещаются обе нитрогруппы):



Тем не менее, это производное не способно вступать в реакции с диенами даже при повышенной температуре и давлении. Как показало экспериментальное определение его термодинамической электрофильности, выполненное совместно с коллегами из Версальского университета, его pK_a в метаноле составляет 13.5, что значительно выше подобных значений у суперэлектрофилов (например, 6.05 для динитробензофуразана). Таким образом, электрофильность **4** – структурного аналога суперэлектрофилов типа **A** - оказывается недостаточной для осуществления реакций с диенами.

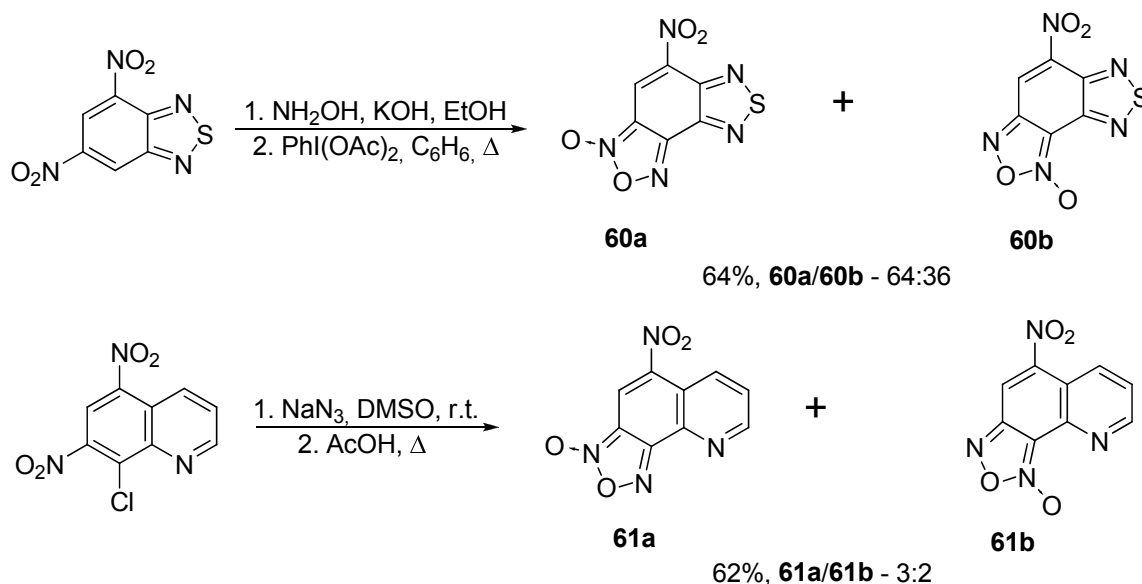
Нами также показано, что не способны вступать в реакцию Дильса-Альдера построенные по типу **A** 5,7-динитро- и 6,8-динитрохинолины. Что касается S-аналога 4,6-динитробензофуразана (DNBS), то хотя его и относят к суперэлектрофилам, но в реакциях Дильса-Альдера он малоэффективен: с циклогексадиеном он реагирует очень медленно и за 7 дней реакции не доходят до конца, в то время как в случае DNBF и DNBZ 100%-ная конверсия наблюдается уже через несколько часов. В то же время нами показано, что соединения типа **B** вполне эффективны в реакциях Дильса-Альдера.

Так, соединение **24a** (синтез см. в разд. 1.3.) вступает в диеновый синтез с нуклеофильными диенами и виниловым эфиром, при этом реакции протекают диастереоселективно и региоселективно:



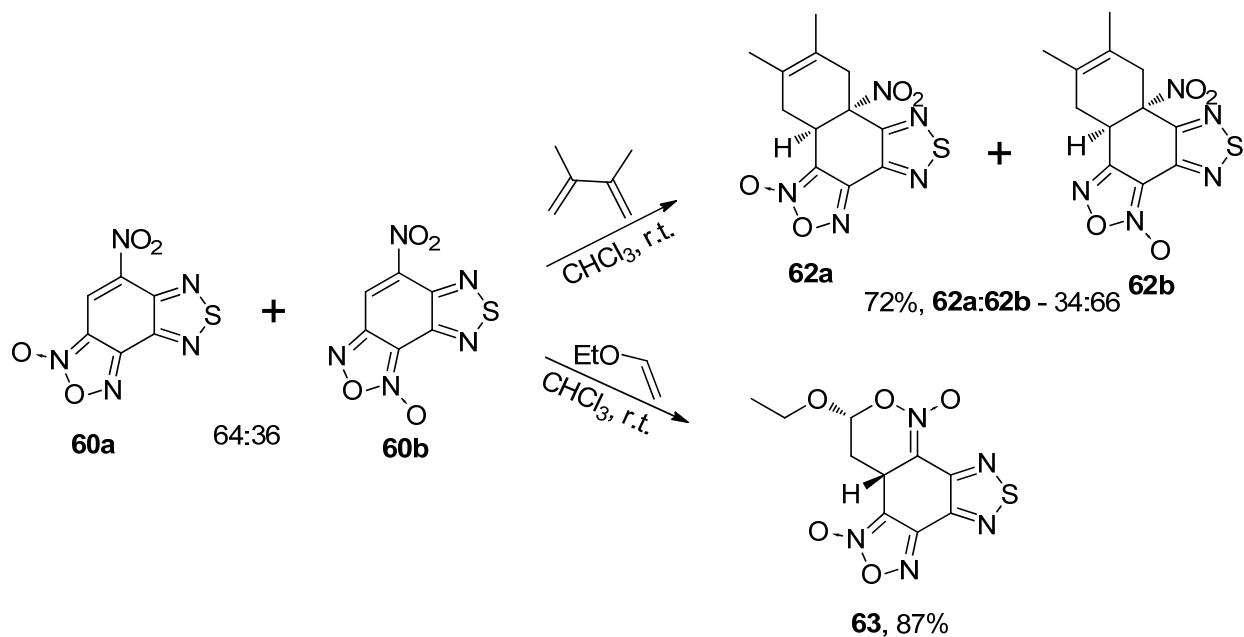
Во всех случаях соотношение образовавшихся фуруксановых региоизомеров варьировалось пределах от 5:1 до 20:1 (данные ЯМР ^1H). Таким образом, замена одного из нитроолефиновых фрагментов на π -дефицитный фуруксановый цикл позволяет получать достаточно сложные полициклические системы за счет реакций циклодеароматизации.

Этот подход мы распространили на некоторые другие системы: бензотиадиазол и хинолин, в которых аннелированные гетероциклы по своим акцепторным и π -дефицитным свойствам уступают фуруксану. Аннелирование фуруксанового цикла проводили как показано на схеме:

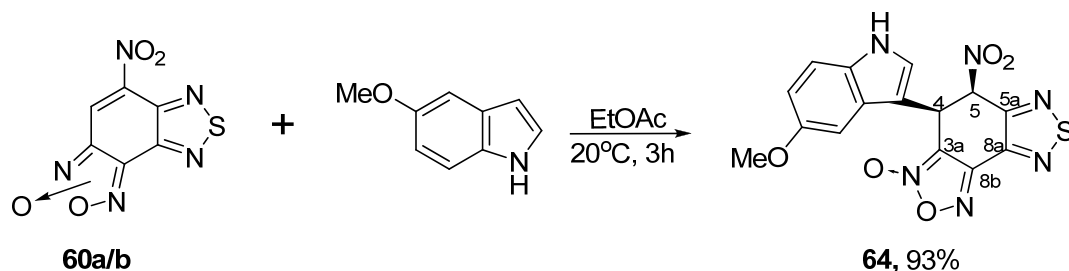


В обоих случаях неизвестные ранее продукты представляют собой смесь изомерных фуруксанов, отличающихся положением экзоциклического атома кислорода.

Обнаружено, что фуроксаны **60a,b** в мягких условиях (CHCl_3 , 20°C , 24 ч) дают циклоаддукты с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном и этилвиниловым эфиром с выходами 72% и 87% соответственно, обе реакции диастереоселективны:

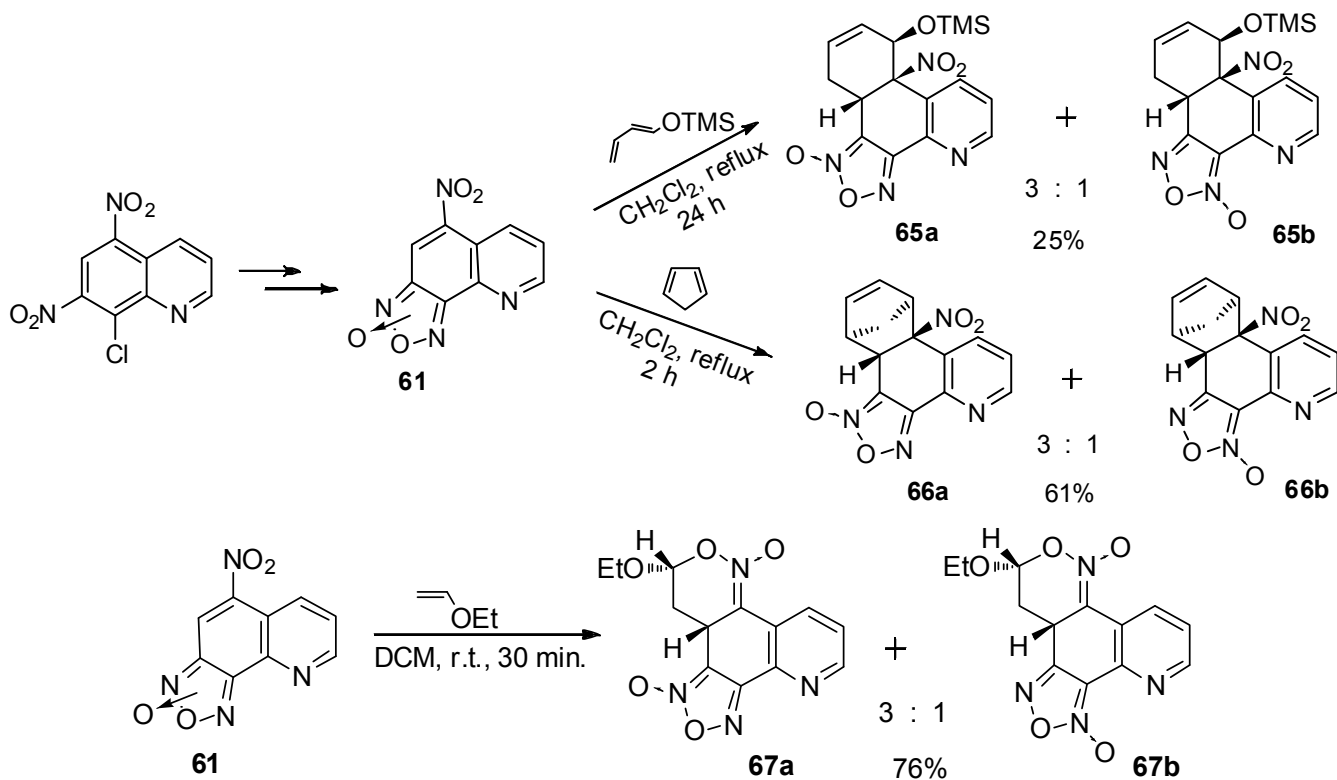


Соединения **60a,b** не только способны вступать в реакцию Дильса-Альдера, но и присоединяют 5-метоксииндол по Михаэлю:

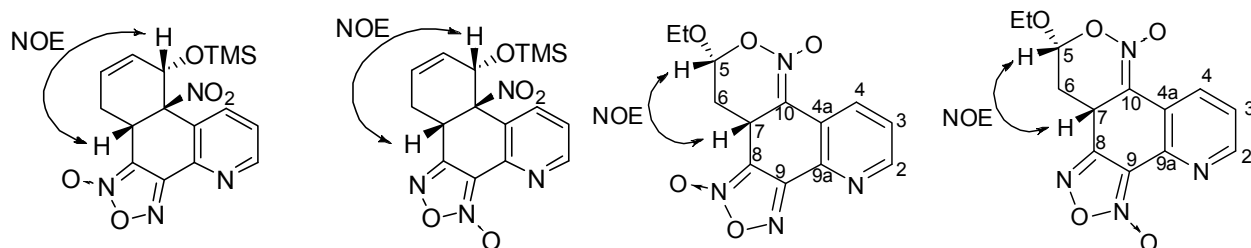


С помощью двумерных экспериментов ЯМР было установлено, что аддукт **64** имеет *цис*-конфигурацию заместителей при атомах C(4) и C(5).

Подробно мы изучили реакции Дильса-Альдера с фуроксанохинолином **61**. Несмотря на относительно слабую акцепторность и π -дефицитность пиридинового цикла, это соединение в мягких условиях, дает аддукты с циклопентадиеном, триметилсилоксибутадиеном, с виниловым эфиром, всюду реакции протекают с высокой стереоселективностью и в каждом случае образуется по два фуроксановых изомера в соотношении 3:1:

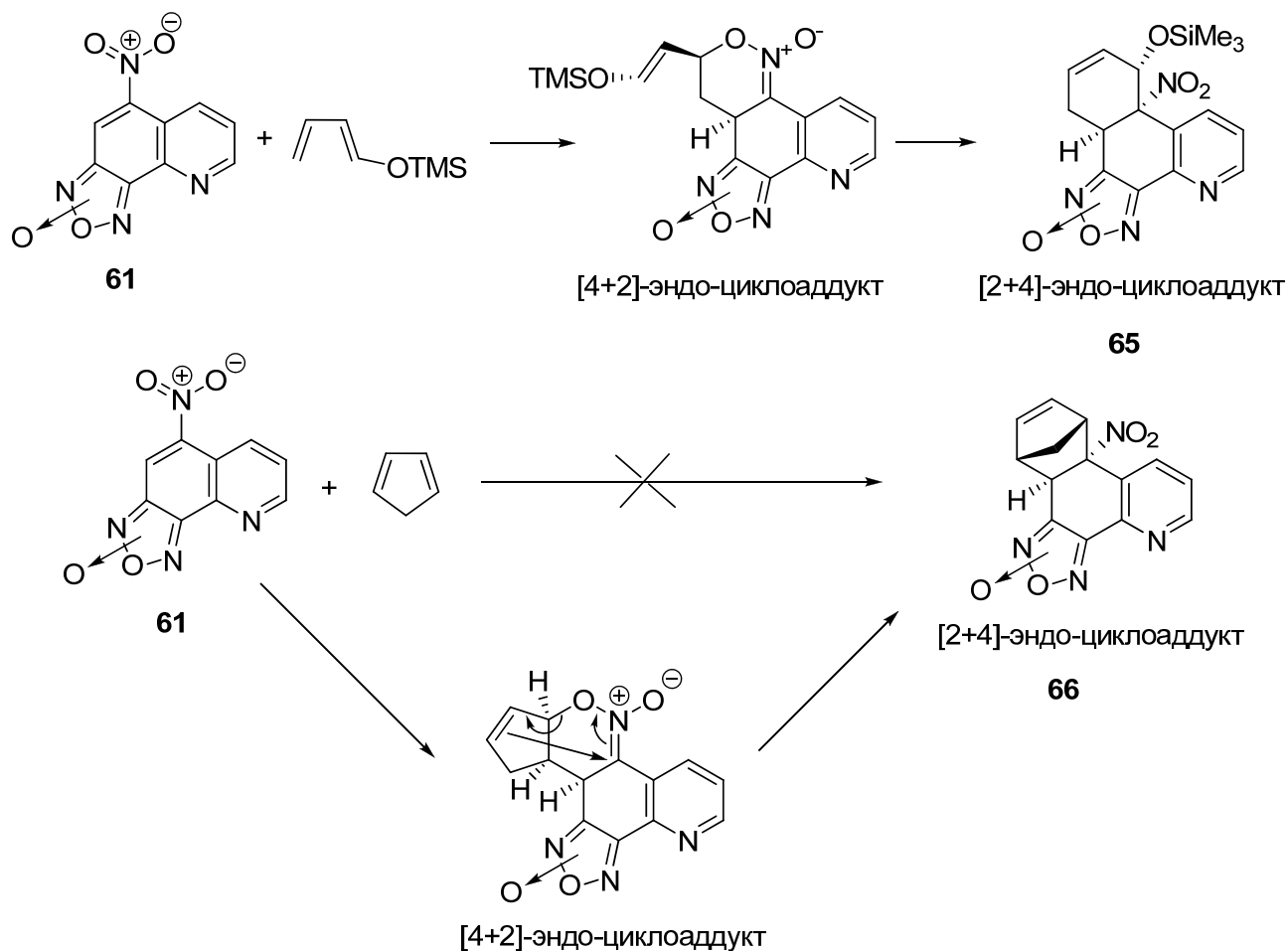


Стереохимия реакций была установлена с привлечением спектральных методов, в спектрах ЯМР всегда наблюдается двойной набор сигналов, соответствующих изомерным фуросанам. Ниже приведены характерные взаимодействия пространственно сближенных протонов каждого из изомеров:



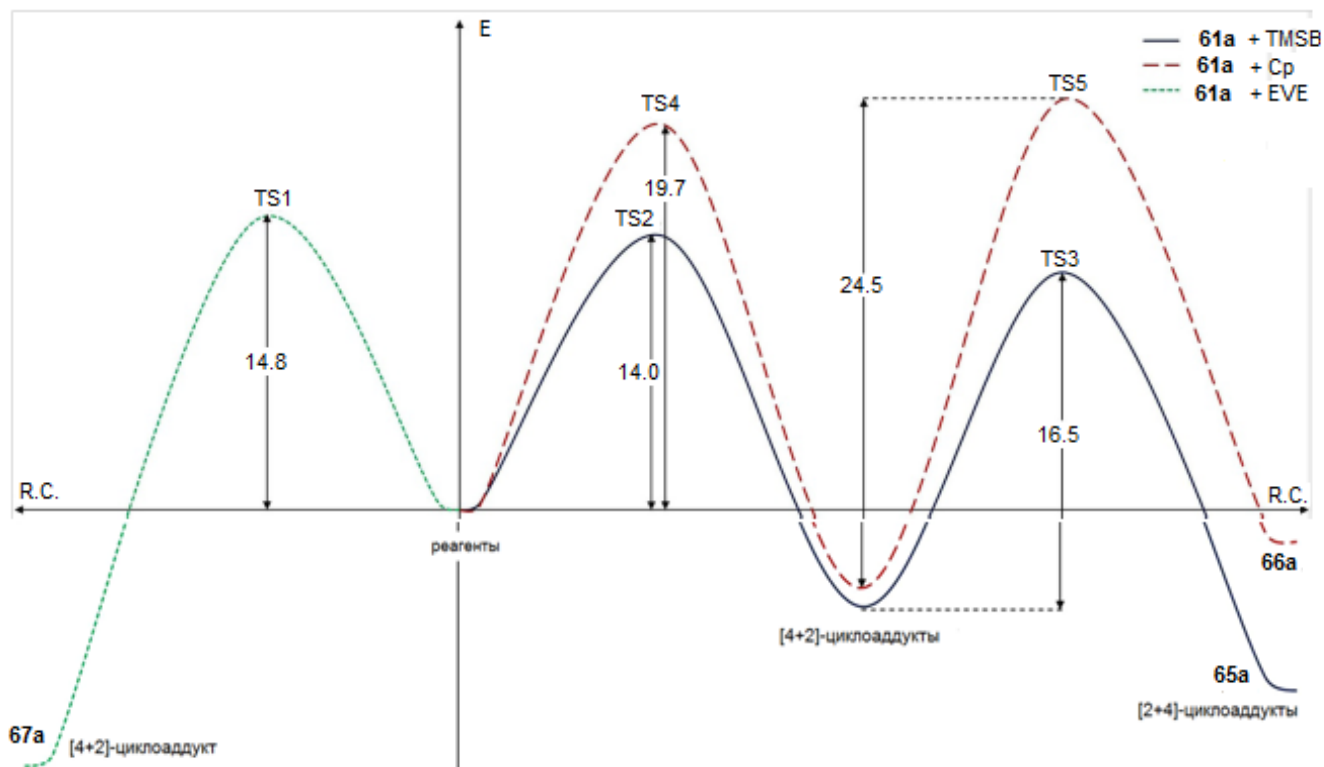
Кроме того, строение аддуктов подтверждено данными РСА.

Совместно с сотрудниками Южного федерального университета с использованием DFT/B3LYP и *ab initio* RHF квантово-химических расчетов в базе 6-31++G** был детально изучен механизм циклоприсоединения для взаимодействия 5-нитро-7,8-фуросанохинолина **61** с этилвиниловым эфиром, 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиеном и цикlopentадиеном. Было обнаружено, что механизм реакции практически не зависит от положения экзоциклического атома кислорода.



Расчеты показали, что процесс протекает в две стадии: первоначально согласованная реакция с диенами приводит к [4+2]-эндо-циклоаддуктам (т.е. нитроарен выступает в роли гетеродиена, а наиболее нуклеофильная связь C=C диена – в роли диенофила, обращенные электронные требования). Затем в результате сигматропной [3,3]-перегруппировки Кляйзеновского типа происходит образование термодинамически более стабильных [2+4]-эндо-циклоаддуктов, которые в итоге и были выделены. На поверхности потенциальной энергии отсутствует стационарная точка непосредственного образования [2+4]-циклоаддукта **66**, вероятно, такая реакция невозможна. В одном из экспериментов (реакция **61** с циклопентадиеном) [4+2]-циклоаддукт удалось выделить и записать для него спектр ^1H ЯМР.

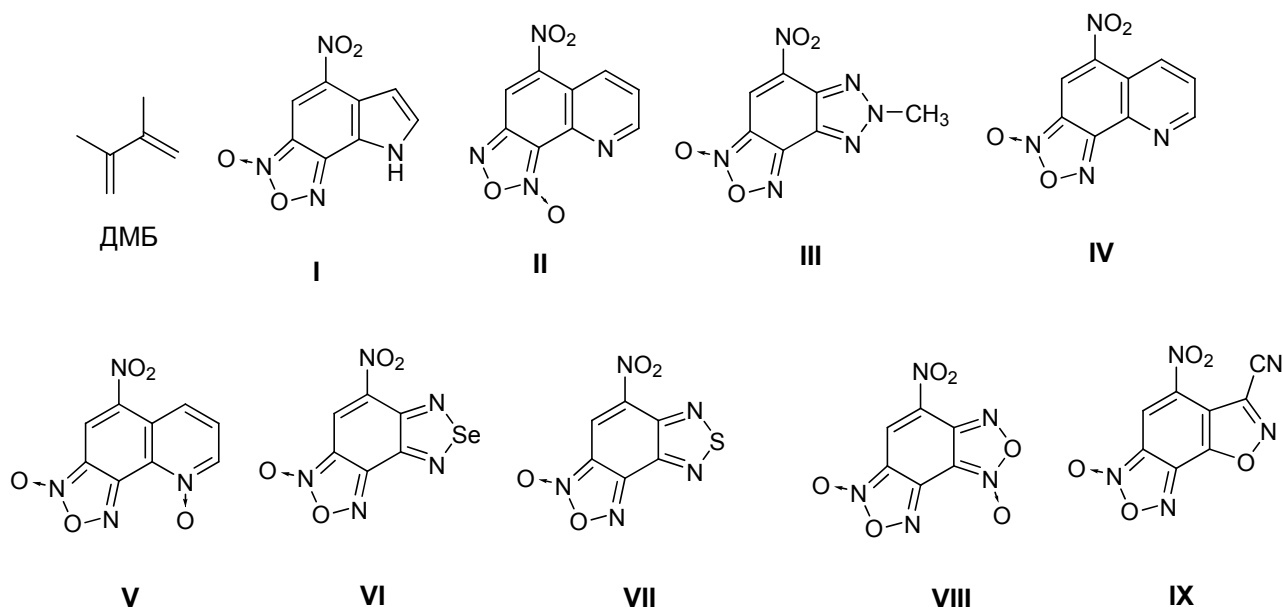
На следующем рисунке приведен энергетический профиль реакций фуросанохинолина **61a** с диенами и этилвиниловым эфиром. Из рисунка видно, что в случае реакций с диенами [4+2]-аддукты образуются через соответствующие переходные состояния TS2 и TS4, энергетические параметры приведены на рисунке. Затем в результате сигматропной [3,3]-перегруппировки происходит образование [2+4]-циклоаддуктов:



Отсутствие каких-либо бетаиноподобных интермедиатов на поверхности потенциальной энергии свидетельствует о том, что механизм циклоприсоединения согласованный полярный. Об этом говорит также значительная величина переноса отрицательного заряда в переходных состояниях от донора (циклопентадиена) к акцептору (нитроарену): $0.37e^-$ и $0.42e^-$ для переходных состояний TS4 и TS5 соответственно. Первоначальное образование [4+2]-аддуктов характерно и для суперэлектрофилов. Результат, полученный с фуросанохинолином, свидетельствует о том, что спектр нитроаренов, способных вступать в реакции Дильса-Альдера может быть значительно расширен путем модификации пиридинового цикла или аннелирования других моно- и полиазинов.

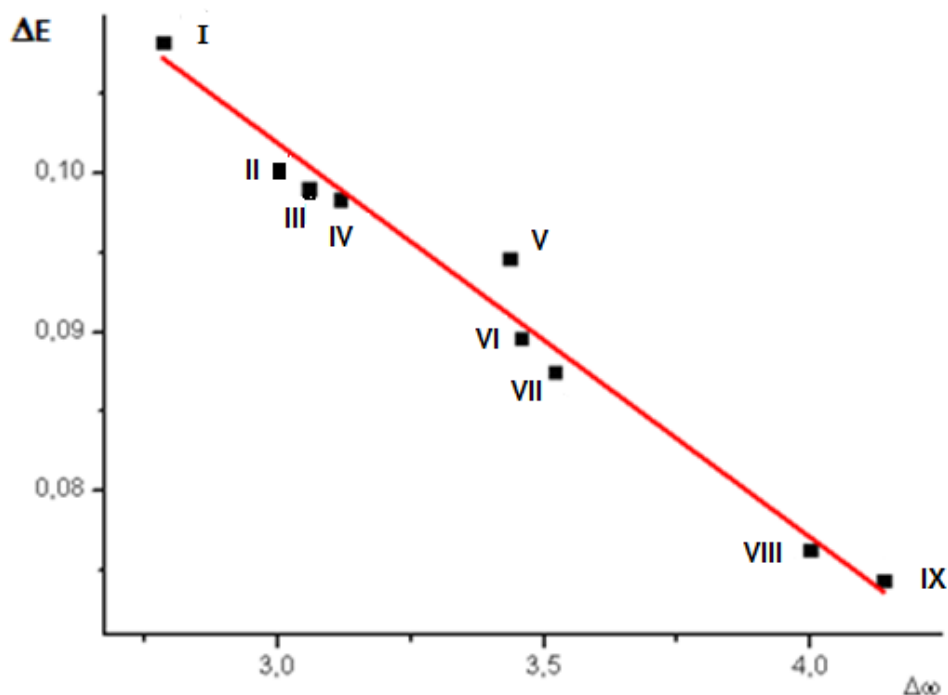
Для оценки реакционной способности трициклических систем типа **B** использовались индексы реакционной способности, как и в случае реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения (см. раздел 2.1.). В качестве референтного 1,3-диена был выбран 2,3-диметил-1,3-бутадиен (ДМБ). В таблице приведены данные как систем типа **B** уже изученных в реакции Дильса-Альдера, так и возможных кандидатов для этой реакции^{**}:

^{**} Расчеты энергий граничных орбиталей и других индексов реакционной способности выполнены к.х.н. Д.В. Хакимовым (ИОХ РАН) с использованием метода DFT в базе B3LYP G-31G*.



	E_{HOMO} , а.е.	E_{LUMO} , а.е.	μ , а.е.	η , а.е.	ω , эВ	$\Delta\omega$, эВ	ΔE , а.е.
ДМБ	-0,2257	-0,0037	-0,1147	0,2220	0,81	-	-
I	-0,2352	-0,1174	-0,1763	0,1178	3,59	2,78	0,1082
II	-0,2484	-0,1249	-0,1867	0,1234	3,84	3,04	0,1009
III	-0,2546	-0,1267	-0,1906	0,1279	3,86	3,06	0,0990
IV	-0,2522	-0,1273	-0,1898	0,1249	3,92	3,12	0,0983
V	-0,2436	-0,1311	-0,1873	0,1126	4,24	3,44	0,0946
VI	-0,2632	-0,136	-0,1996	0,1271	4,26	3,46	0,0896
VII	-0,2677	-0,1382	-0,2029	0,1295	4,33	3,52	0,0875
VIII	-0,2795	-0,1493	-0,2144	0,1302	4,81	4,00	0,0763
IX	-0,2783	-0,1513	-0,2148	0,1270	4,94	4,14	0,0744

Т.к. химический потенциал (μ) ДМБ больше химических потенциалов нитросубстратов **I-IX**, то ДМБ является донором, а нитросубстраты – акцепторами. Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением глобальной электрофильности ω нитросубстрата (или разности $\Delta\omega = \omega_{\text{нитросубстрата}} - \omega_{\text{ДМБ}}$) увеличивается его реакционная способность. Нами обнаружена линейная зависимость между значениями ΔE и $\Delta\omega$:



Эта зависимость описывается уравнением:

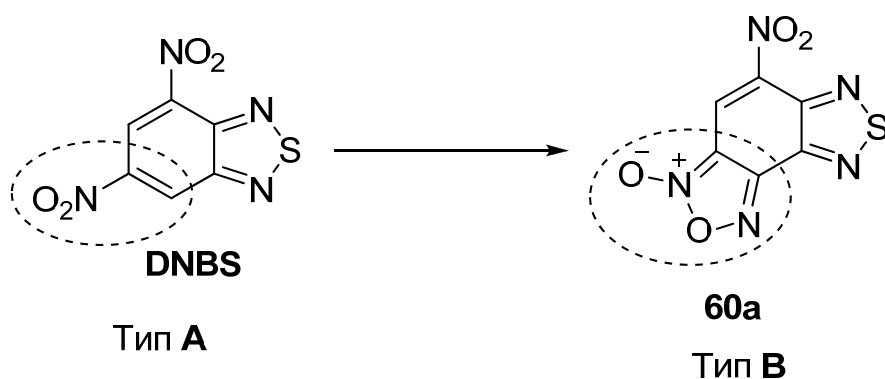
$$\Delta E = -0.0248\Delta\omega + 0.17628$$

Таким образом, показано, что глобальная (расчетная) электрофильность ω является количественной мерой реакционной способности в перициклической реакции Дильса-Альдера ([4+2]-циклоприсоединения) при взаимодействии 2,3-диметил-1,3-бутадиена с нитрофуроксанобензоазами и –азинами. Полученные результаты позволяют прогнозировать способность нитроаренов указанного типа вступать в реакцию диенового синтеза с ДМБ, а также рационально конструировать новые структуры нитрофуроксанобензоазолов и –азинов, способных вступать в реакцию Дильса-Альдера. Так, соединение **I** ($\omega = 3.59$) не способно вступать в реакцию диенового синтеза, т.к. пиррол является π -избыточным гетероциклом. Следовательно, целевые структуры должны иметь $\omega > 3.59$. В то же время наименьшее значение глобальной электрофильности изученного ряда нитросубстратов, способных к реакции диенового синтеза, это региоизомер **II**, $\omega = 3.84$. Поэтому можно ожидать, что соединения этого ряда с $\omega \geq 3.84$ могут быть партнерами в реакции Дильса-Альдера.

Из полученных результатов следует, что нитрофуроксанобензоазолы и –азины (соединения типа **B**) для осуществления реакции Дильса-Альдера не обязательно должны быть суперэлектрофилами. Вероятно, нитросоединения типа **B** обладают несколько пониженной электрофильностью по сравнению с соединениями типа **A** (например, по данным о глобальной электрофильности),

но, несмотря на это обстоятельство вполне эффективны в реакции диенового синтеза. Как можно полагать, дополнительное снижение ароматичности, что необходимо для реализации реакции Дильса-Альдера, может быть связано с увеличением длины ароматического π -сопряжения при переходе от 10π -электронных бициклов типа **A** к 14π -электронным конденсированным трициклам типа **B**.

Важно было сравнить реакционную способность суперэлектрофилов (группа **A**) и аналогичных нитросубстратов группы **B** в реакции Дильса-Альдера. Структурно переход от бицикла группы **A** к аналогу группы **B** заключается в замене нитровинильного фрагмента на аннелированный фуроксановый цикл. Это приводит к резкому повышению реакционной способности оставшегося нитровинильного фрагмента как диенофила. На следующей схеме это показано на примере суперэлектрофила – 4,6-динитробензотиадиазола **DNBS** и его фуроксанового аналога (5-нитро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-е]бензофуроксана) **60a**:



В случае **DNBS** реакция с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном для достижения выхода бис-аддукта 45% требуется не менее 10 дней (при 20°C), десятикратный мольный избыток диена, в среде CH_2Cl_2 или CHCl_3 . В то же время фуроксан **60a** в идентичных условиях образует аддукт по связи $\text{C}=\text{C}$ нитровинильного фрагмента с выходом 72% всего за 1 сутки, схема 80. Иными словами, реакционная способность фуроксанов **60** как диенофила (тип **B**) значительно выше, чем у суперэлектрофила **DNBS** (тип **A**).

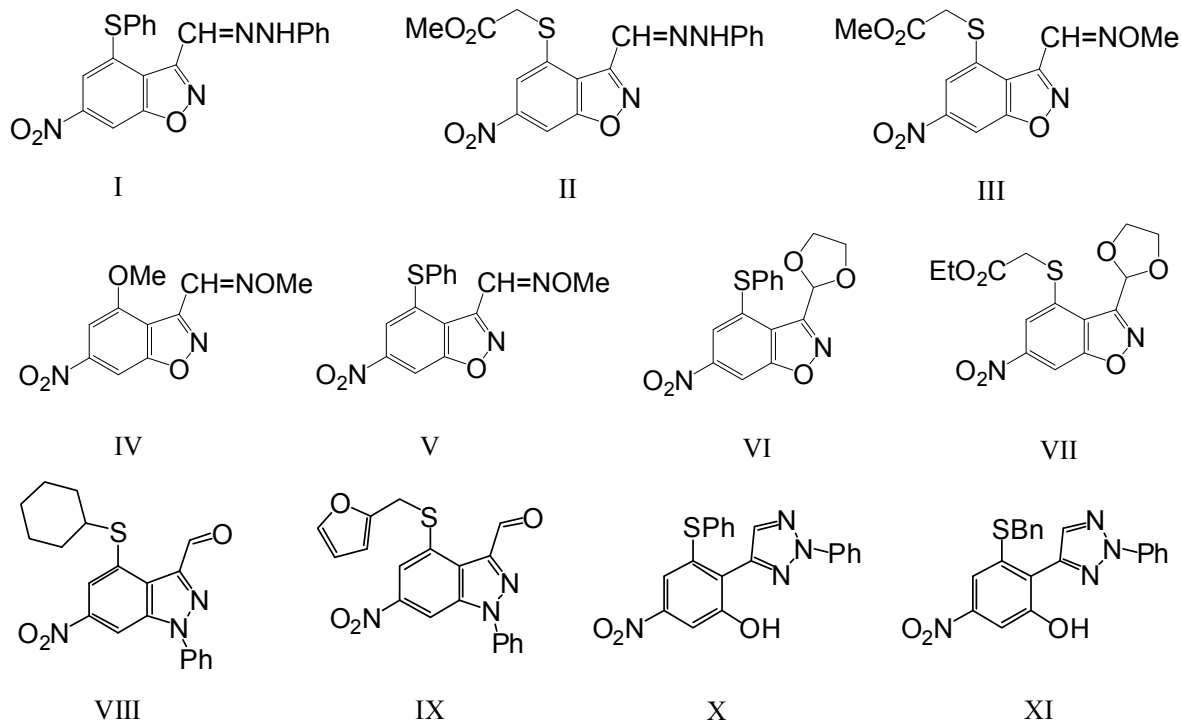
Таким образом, создан новый тип нитроаренов, способных вступать в перициклические реакции $[4+2]$ -циклоприсоединения: 14π -электронные конденсированные системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксановым циклом и другим электроноакцепторным π -дефицитным ароматическим гетероциклом. Тем самым значительно расширен круг конденсированных нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса-Альдера в качестве диенофилов и гетеродиенов. Это позволило синтезировать ряд полициклических

систем новых типов, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных циклов и фрагментов.

Глава 3. Оценка биологической активности характерных представителей синтезированных соединений

Основная задача настоящей работы – создание методологии синтеза новых полициклических гетеросистем. Вместе с тем большой интерес вызывает первичная оценка их возможностей как биологически активных веществ на примере характерных представителей синтезированных типов соединений. Это позволило бы определить направления дальнейшего исследования такого рода соединений как возможной основы создания новых медицинских препаратов.

В Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) изучена биологическая активность представительного ряда полученных соединений. Производные бензо[d]изоксазола и др. (I-XI) исследовали как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. Исследования проводили по ряду показателей, характеризующих общетоксическое, противовоспалительное действие, а также антибактериальную и противогрибковую активность.



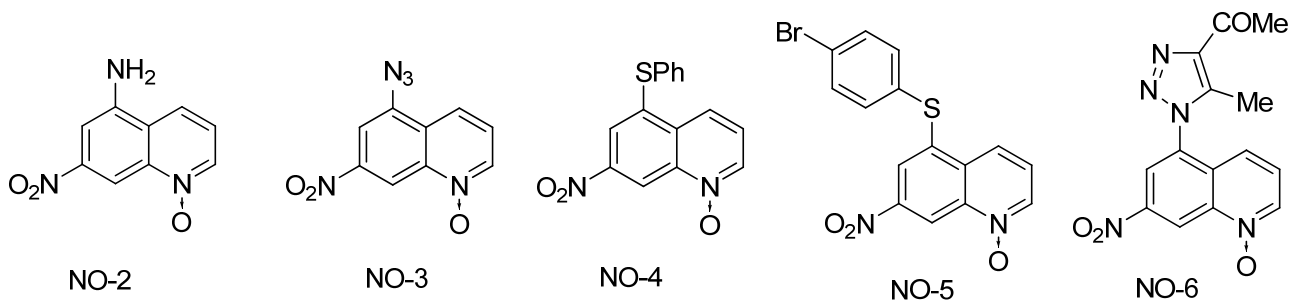
При оценке острой токсичности обнаружено, что производные бензо[d]изоксазола I-VII являются малотоксичными (ЛД₅₀ 578-1725 мг/кг), а соединения VIII-XI – умеренно или высокотоксичными (ЛД₅₀ 106-246 мг/кг)

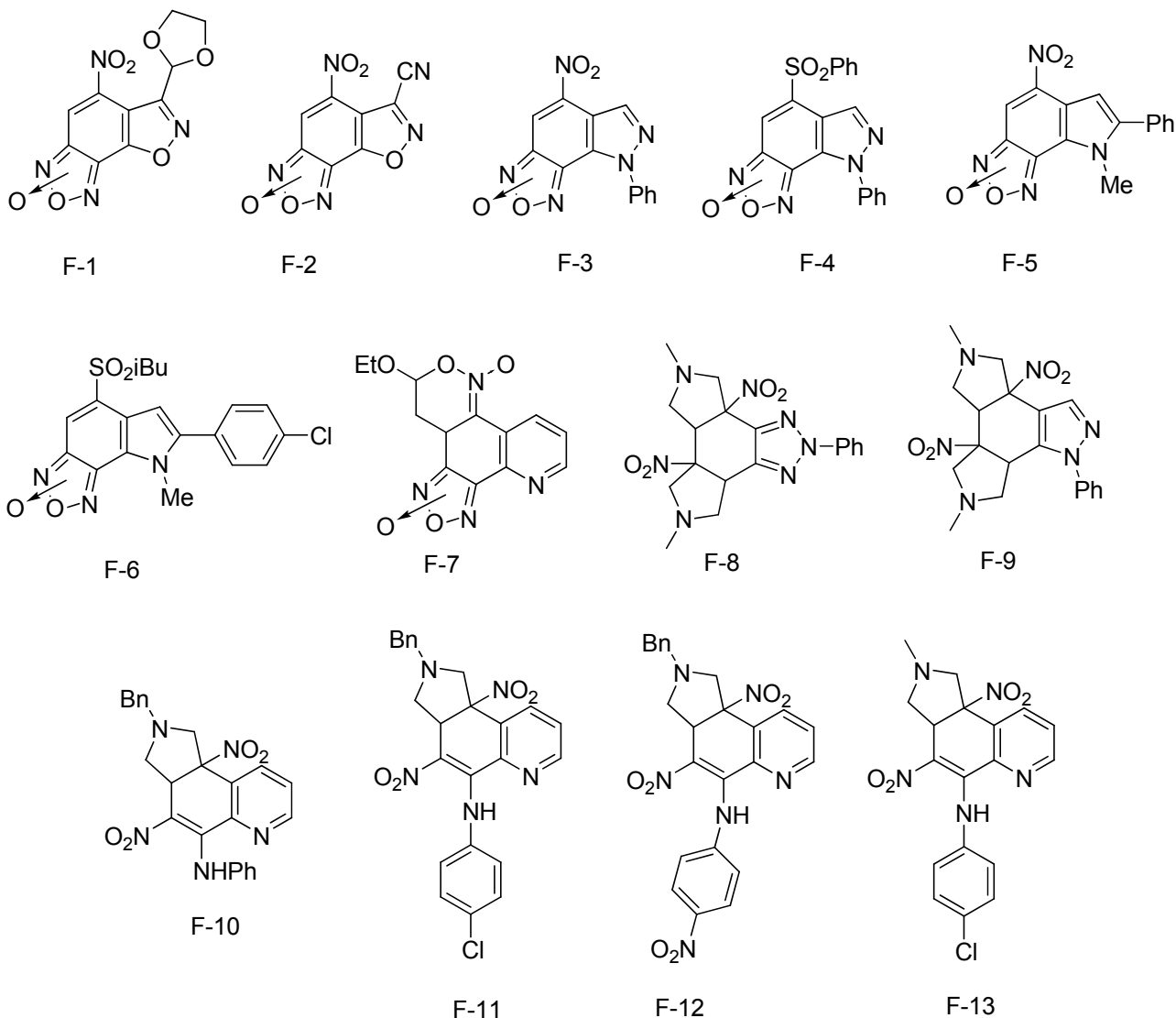
Как показали результаты исследований антибактериальной (St. Aureus. ATCC 6538-p, Bac. Subtilis ATCC 6633, E. Coli ATCC 25992, Pr. Vulgaris ATCC 6896, Ps. Aerogenosa ATCC 27853) и противогрибковой (M. Canis 3/83, Tr. Gypseum 5/85, C. Albicans ATCC 885-653) активности *in vitro*, из всех соединений III и VII при низкой токсичности обладают наиболее выраженным ингибирующим действием на все виды указанных бактерий (МИК 1,5-12,5 мкг/мл) и наиболее широким спектром противогрибковой активности (МИК 3,0-12,5 мкг/мл). Соединения III и VII по активности находятся на уровне фурацилина, а на некоторых объектах даже несколько превосходят его.

Исследования антибактериальной активности *in vivo* проводили на модели септицемии у мышей, вызванной клиническими штаммами бактерий Staph. Aureus 178, в качестве препарата сравнения использовали фуразолидон. Установлено, что соединения III, VII и фуразолидон (в дозах соответственно 85, 105 и 115 мг/кг) предупреждают гибель 100% инфицированных стафилококком животных в группах.

Исследования противовоспалительной активности показали, что соединения VII и IX обладают выраженной противовоспалительной активностью и значительно превосходят по влиянию на острый воспалительный отек ортофен и ацетилсалицилат лизина (АСЛ). Кроме того соединения обладают выраженным антиэкссудативным действием на модели перитонита у мышей и превосходят по активности АСЛ ($ЭД_{50}$ – соответственно 72. 41.3 и 150 мг/кг). Соединения VII и IX также проявляют выраженное анальгетическое действие на болевой модели, “корчи” у мышей и превосходят по этому показателю АСЛ ($ЭД_{50}$ – соответственно 118.6, 132.0 и 320.5 мг/кг). Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения производных нитробензоазолов как возможных медицинских препаратов.

Ряд синтезированных соединений были изучены в Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»:





Обнаружено, что соединения F-1 – F-3 и F-6 – F-13 в концентрациях 0.01-1 мг/мл обладают ДНК-протекторной активностью в стандартной системе диоксидин/*E. Coli* (36-100%). При этом протекторная активность F-3, F-7 и F-12 достигала 100%. Обращает на себя внимание, что 100%-ной протекторной активностью обладают не только фуроксансодержащие соединения F-3, F-7, но и аддукт с азометинилидом F-12. Протекторная активность одного из наиболее сильных природных антиоксидантов альфа-токоферола в данной системе не превышает 50%. Наличие высокой ДНК-протекторной активности указывает на то, что данные соединения могут быть потенциальными стимуляторами заживления ран, включая трофические язвы и др. Особый интерес вызывают данные по изучению ДНК-протекторной активности 5-R-7-нитрохинолин-N-оксидов (NO-2 – NO-6)^{††}. Из представленных 5 соединений такого типа у трех (NO-2 – NO-4) обнаружена 100%-ная активность, у NO-6 – 90%. Можно полагать, что соединения такого типа являются новой группой эффективных ДНК-

^{††} Их синтез приведен в диссертации и в статье: Asian J. Org. Chem., 2016, Vol. 5, 685-690/

протекторов, о чем свидетельствует самая различная природа заместителей в положении 5 (NH_2 , N_3 , SAr , производное *виц*-триазола) при значениях ДНК-протекторного действия 90-100%. ДНК-протекторная активность определялась с использованием гес-биосенсора, предназначенного для детектирования повреждения ДНК по интенсивности люминесценции SOS-ответа.

Тестирование потенциальной способности генерировать оксид азота, являющийся полифункциональным биорегулятором, с использованием Sox-lux биосенсора *E.Coli* по интенсивности билюминесценции показало, что максимальные эффекты соединений F-1 – F-4, F-7, F-9 и F-12 превышают таковой для нитроглицерина в 1,5-6 раз. Наименьшая концентрация, для которой отмечен значимый эффект данных веществ – 0,00001 мг/мл.

Выводы

1. В результате проведенного комплексного исследования создана новая методология синтетического использования ароматических нитросоединений, позволяющая получать широкий спектр ранее неизвестных или труднодоступных конденсированных полигетероциклов. В основе развитой методологии – уникальные свойства нитроаренов: способность вступать в реакции региоселективного нуклеофильного замещения нитрогруппы ($\text{S}_\text{N}^{\text{Ar}}$) и водорода ($\text{S}_\text{N}^{\text{H}}$), впервые осуществленные в ряду нитроаренов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, реакции Дильса-Альдера.
2. Разработаны препаративные методы получения *мета*-динитропроизводных бензаннелированных N-гетероциклов (бензо[d]изоксазолов, индазолов, хинолинов) – необходимых прекурсоров в синтезе разнообразных полициклических гетеросистем.
3. На основе реакций региоспецифического нуклеофильного замещения 4- NO_2 в 4,6-динитробензо[d]изоксазолах, -индазолах и -индолах под действием замещенных тиолов и последующей циклизации разработаны методы синтеза новых трициклических *пери*-аннелированных гетеросистем, в частности, тиопирано[4,3,2-cd]индазолов и тиопирано[4,3,2-cd]бензо[d]изоксазолов.
4. Способность нитроаренов образовывать устойчивые σ^{H} -аддукты с нуклеофилами использована для направленной функционализации *мета*-динитробензогетероциклов. Викариозное и окислительное нуклеофильное аминирование с последующими трансформациями полученных нитроаминов в

полигетероциклы, а также образование гидридных σ^H -комплексов с последующей циклизацией по Манниху позволили создать подходы к более чем 20 полициклическим гетеросистемам, большинство из которых были ранее неизвестными.

5. Впервые показана возможность нитроаренов вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по ароматическим связям С-С, активированным нитрогруппами, с нестабилизированными азометинидами в качестве диполей, и тем самым разработаны общие подходы к синтезу новых полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов.
6. Предложены два новых одностадийных синтетических метода аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов: реакции полинитробензолов с N-алкилазометинидами и реакции мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (мюнхнонов) с нитробензоазами протекают с образованием двух С-С-связей и приводят к труднодоступным изоиндолам.
7. Создан новый тип нитроаренов, способных вступать в перициклические реакции [4+2]-циклоприсоединения: 14π -электронные конденсированные системы, в которых нитробензол аннелирован фуроксановым циклом и другим π -дефицитным ароматическим гетероциклом. Тем самым значительно расширен круг конденсированных нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса-Альдера в качестве диенофилов и гетеродиенов. Это позволило синтезировать ряд полициклических систем новых типов, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных циклов и фрагментов.
8. Показано, что глобальная (расчетная) электрофильность (ω) является количественной мерой реакционной способности в перициклических реакциях изученных типов конденсированных нитроаренов по отношению к N-метилазометиниду ([3+2]-циклоприсоединение) и 2,3-диметил-1,3-бутадиену ([4+2]-циклоприсоединение). Результаты расчетов индексов реакционной способности би- и трициклических нитробензоазолов позволяют прогнозировать способность представителей этих классов вступать в реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения.
9. Проведена предварительная оценка биологической активности (*in vitro* и *in vivo*) представительного ряда синтезированных полициклических структур. Обнаружено, что отдельные соединения или их типы обладают выраженной антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, антиаритмической и ДНК-протекторной активностью. Кроме того показано,

что фуросансодержащие полициклы, а также аддукты азометинилидов с нитроаренами способны генерировать оксид азота (II), причем наблюдаемые эффекты сравнимы с таковыми для известных индукторов NO.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Обзоры:

1. M.A. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Synthesis of benzannelated five-membered heteroaromatic compounds from 2,4,6-trinitrotoluene // *Arkivoc*, **2009**, No. 4, 88-114.
2. С.А. Шевелев, **А.М. Старосотников**, Перициклические реакции [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения нитроаренов в синтезе гетероциклов // *XTC*, **2013**, №1, 102-128.
3. Svyatoslav Shevelev, **Alexey Starosotnikov**, Direct Functionalization of C-H Fragments in Nitroarenes as a Synthetic Pathway to Condensed N-Heterocycles // *Topics in Heterocyclic Chemistry*, **2014**, Vol. 37, 107-154.

Статьи в рецензируемых журналах:

4. V.M. Vinogradov, I.L. Dalinger, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Synthesis and transformations of picrylacetaldehyde // *Mendeleev Commun*, **2000**, No. 4, 140-141.
5. В.М. Виноградов, И.Л. Далингер, **А.М. Старосотников**, С.А. Шевелев, Синтез 4,6-динитро-3-R-бензо[d]изоксазолов и их превращения под действием нуклеофилов // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2001**, №3, 445-450.
6. **А.М. Старосотников**, В.М. Виноградов, В.В. Качала, С.А. Шевелев, Новая перегруппировка бензо[d]изоксазолов: рециклизация арилгидразонов 4-R-6-нитробензо[d]изоксазол-3-карбальдегидов в 2-арил-4-(6-R-2-гидрокси-4-нитрофенил)-1,2,3-триазолы // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2002**, №8, 1399-1401.
7. V.M. Vinogradov, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Synthesis and reactions of 1-aryl-3-formyl-4,6-dinitro-1H-indazoles // *Mendeleev Commun.*, **2002**, 12(5), 198-200.
8. **A.M. Starosotnikov**, V.M. Vinogradov, S.A. Shevelev, Synthesis of 14 π -electron *peri*-annelated tricyclic heteroaromatic systems based on 2,4,6-trinitrotoluene // *Mendeleev Commun.*, **2002**, 12(5), 200-202.
9. **А.М. Старосотников**, В.В. Качала, А.В. Лобач, В.М. Виноградов, С.А. Шевелев, Синтез на основе пикрилацетальдегида 1-арил-4,6-динитро-1H-индазолов, замещенных в положении 3, и особенности их поведения в реакциях с нуклеофилами // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, №8, 1690-1697.

10. **А.М. Старосотников**, А.В. Лобач, В.М. Виноградов, С.А. Шевелев. Синтез перинаннелированных гетероциклических систем на основе 3-замещенных 1-арил-4,6-динитро-1H-индазолов // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, №8, 1686-1689.
11. А.А. Корлюков, **А.М. Старосотников**, К.А. Лысенко, С.А. Шевелев, М.Ю. Антипин, Структурное исследование 3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-динитробензо[d]изоксазола // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, №10, 1985-1988.
12. **А.М. Старосотников**, С.А. Шевелев, Особенности нуклеофильного замещения в ряду 4-(R-сульфонил)-6-нитро-1-фенил-1H-индазолов и бензо[d]изоксазолов // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, №8, 1703-1705.
13. **А.М. Старосотников**, А.В. Лобач, В.В. Качала, С.А. Шевелев, Региоспецифичность нуклеофильного замещения в 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазоле // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2004**, №3, 557-560.
14. **А.М. Starosotnikov**, A.V. Lobach, S.A. Shevelev, A new efficient one-step method for conversion of β -(N,N-dimethylamino)styrenes into arylacetonitriles // *Synthesis*, **2005**, No. 17, 2830-2833.
15. **А.М. Старосотников**, А.В. Лобач, Ю.А. Хомутова, С.А. Шевелев, Синтез 4,6-динитро-3-цианобензо[d]изоксазола и его реакции с анионными нуклеофилами // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2006**, №3, 523-528.
16. М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, В.В. Качала, Е.Н. Нестерова, С.А. Шевелев, Синтез 3-R-2-арил-4,6-динитроиндолов и особенности их реакций с анионными нуклеофилами // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2007**, №8, 1543-1547.
17. Е.М. Asadulina, М.А. Bastrakov, **А.М. Starosotnikov**, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, Synthesis of 3-substituted-1,5-dinitro-3-azabicyclo[3.3.1]nonanes containing a pyrazole fragment // *Mendeleev Commun.*, **2008**, No.4, 213-214.
18. М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, А.Х. Шахнес, С.А. Шевелев, Функционализация 2-арил-4,6-динитроиндолов по положению 7 // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2008**, №7, 1508-1511.
19. М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, В.В. Качала, И.В. Глухов, С.А. Шевелев, Синтез полициклических конденсированных гетероциклов на основе 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазола // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2009**, №2, 407-412.
20. М.А. Bastrakov, **А.М. Starosotnikov**, М.А. Leontieva, A.Kh. Shakhnes, S.A. Shevelev, Synthesis of polycyclic indole derivatives from 2,4,6-trinitrotoluene // *Mendeleev Commun.*, **2009**, No.1, 47-48.
21. М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, И.В. Глухов, С.А. Шевелев, Синтез и окислительная циклизация 7-амино-3-R-4,6-динитробензо[d]изоксазолов // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2009**, №2, 418-421.
22. Е.М. Асадулина, М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, В.В. Качала, С.А. Шевелев, Синтез 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с азолами // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2009**, №2, 413-417.
23. B. Cottyn, **A. Starosotnikov**, D. Vichard, R. Goumont, S. Shevelev, F. Terrier, The Versatile Electrophilic Reactivity of 4,6-Dinitrobenzo[d]isoxazole-3-carbonitrile // *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, Vol. 7, 1137-1146.

24. M.A. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, S. Yu. Pechenkin, V.V. Kachala, I.V. Glukhov, S.A. Shevelev, Double 1,3-dipolar cycloaddition of N-methyl azomethine ylide to meta-dinitrobenzene annelated with nitrogen aromatic heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.*, **2010**, Vol. 47, 893-896.
25. **A.M. Starosotnikov**, M.A. Leontieva, M.A. Bastrakov, A.V. Puchnin, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, “Super-electrophilic” nature of 4,6-dinitrobenzo[*c*]isoxazole (4,6-dinitroanthranil) in [4+2]-cycloaddition reactions and σ^H -complex formation // *Mendeleev Commun.*, **2010**, No.3, 165-166.
26. L.S. Konstantinova, M.A. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, I.V. Glukhov, K.A. Lysov, O.A. Rakitin, S.A. Shevelev, 4,6-Dinitrobenzo[*c*]isothiazole: synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition with N-methyl azomethine ylide // *Mendeleev Commun.*, **2010**, Vol. 20, 353-354.
27. **A.M. Starosotnikov**, M.A. Bastrakov, S.Yu. Pechenkin, M.A. Leontieva, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, 1,3-Dipolar cycloaddition of unstabilized N-methyl azomethine ylide to nitrobenzene annelated with azoles // *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, Vol. 48, 824-828.
28. **А. М. Старосотников**, Д. В. Хакимов, М. А. Бастраков, С. Ю. Печенкин, С. А. Шевелев, Т. С. Пивина, Особенности 1,3-дипольного циклоприсоединения N-метилазометинида к нитробензолам // *ХГС*, **2011**, №2, 271-278.
29. S. Yu. Pechenkin, **A.M. Starosotnikov**, M.A. Bastrakov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, Synthesis of fused isoindoles via 1,3-dipolar cycloaddition of 1,3-oxazolium-5-olates (Münchnones) with nitro benzazoles // *Mendeleev Communications*, **2012**, No. 1, 35-36.
30. С.Ю. Печенкин, **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, И.В. Глухов, С.А. Шевелев, 4-R-7-Нитробензофуразаны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с N-метилазометинилидом // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2012**, №1, 73-75.
31. **A.M. Starosotnikov**, M.A. Bastrakov, V.V. Kachala, P.A. Belyakov, I.V. Fedyanin, S.A. Shevelev, One-Step Method for the Synthesis of Nitroisoindoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Polynitrobenzenes // *Synlett*, **2012**, Vol. 23, 2400-2404.
32. А.В. Пучнин, М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, С.В. Попков, С.А. Шевелев, Синтез пиразоло- и тиазолоаннелированных 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2012**, №3, 594-597.
33. М.А. Бастраков, А.И. Леонов, **А.М. Старосотников**, И.В. Федянин, С.А. Шевелев // 8-R-5,7-Динитрохинолины в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с N-метилазометинилидом // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2013**, №4, 1051-1058.
34. M.A. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, I.V. Fedyanin, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, 5-Nitro-7,8-furoxanoquinoline: A New Type of Fused Nitroarenes Possessing Diels-Alder Reactivity // *Mendeleev Commun.*, **2014**, 24, 203-205.
35. M.A. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, V.V. Kachala, I.V. Fedyanin, S.A. Shevelev, Facile Dearomatization of Nitroquinolines through [3+2]- and [4+2]-Cycloaddition Reactions // *Asian J. Org. Chem.*, **2015**, Vol. 4, 146-153.
36. М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, В.В. Качала, И.Л. Далингер, С.А. Шевелев, 3-R-4-Нитро-6,7-фуроксанобензо[*d*]изоксазолы – новый тип конденсированных нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса–Альдера // *ХГС*, **2015**, 51, 496-499.

37. O.N. Burov, D.V. Steglenko, S.A. Shevelev, M.E. Kletskii, A.V. Lisovin, **A.M. Starosotnikov**, P.G. Morozov, S.V. Kurbatov, V.I. Minkin, M.A. Bastrakov, Quantum-chemical and NMR study of nitrofuroxanoquinoline cycloaddition // *XTC*, **2015**, 51, 845-857.
38. **A.M. Starosotnikov**, V.N. Nikol'skiy, A.N. Borodulya, V.V. Kachala, M.A. Bastrakov, V.N. Solkan, S.A. Shevelev, Synthesis and Functionalization of 5,7-Dinitroquinoline and its N-Oxide // *Asian J. Org. Chem.*, **2016**, Vol. 5, 685-690.
39. **A.M. Starosotnikov**, M.A. Bastrakov, A.A. Pavlov, I.V. Fedyanin, I.L. Dalinger, S.A. Shevelev, Synthesis of novel polycyclic heterosystems based on 5-nitro[1,2,5]thiadiazolo[3,4-e]benzofuroxan // *Mendeleev Commun.*, **2016**, 26, 217-219.

Тезисы докладов:

- 1 **A.M. Старосотников**, В.М. Виноградов, С.А. Шевелев, Синтез и некоторые реакции 1-арил-4,6-динитро-3-формил-1Н-индазолов // III Всероссийский симпозиум по органической химии "Стратегия и тактика органического синтеза", Ярославль, 3-6 марта 2001 г. Сб. тез. докл., стр. 101.
- 2 **A.M. Starosotnikov**, V.M. Vinogradov, S.A. Shevelev, Synthesis of 14 π -electron *peri*-annulated tricyclic heteroaromatic systems based on 2,4,6-trinitrotoluene // XX European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Stockholm, Sweden, August 2002, Book of abstracts, p. 106.
- 3 **A.M. Старосотников**, А. В. Лобач, С. А. Шевелев, Синтез и реакции 4,6-динитро-1-фенил-3-циано-1Н-индазола // IV Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?», Москва-Углич, 5-7 июля 2003 г. Сб. тез. докл., стр. 154.
- 4 **A.M. Старосотников**, А.В. Лобач, С.А. Шевелев, Новый эффективный одностадийный метод синтеза арилацетонитрилов на основе β -(N,N-диметиламино)стиролов // 4 международная конференция молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования», Санкт-Петербург, 27-30 июня 2005 г., Сб. тез. докл., стр. 235-236.
- 5 М.А. Бастраков, Е.М. Асадулина, **A.M. Старосотников**, С.А. Шевелев, Аминирование в условиях викариозного нуклеофильного замещения 4,6-динитробензаннелированных пятичленных ароматических гетероциклов XVIII Менделеевский съезд по общей химии, Международный симпозиум «Нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах и родственные реакции», Москва, 2007, Сб. тез. докл., Т. 5, стр. 457.
- 6 **A.M. Старосотников**, Е.М. Асадулина, М.А. Бастраков, В.В. Качала, С.А. Шевелев, Синтез 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, содержащих азольный фрагмент // XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», Волгоград, 3-6 июня 2008 г., Сб. тез. докл., стр. 36.
- 7 М.А. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Functionalization of 4,6-dinitro-1-phenyl-1H-indazole and synthesis of polycyclic fused heterocycles on its basis // 23rd European

Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Antwerp, Belgium, September 9-13, 2008, Book of abstracts, P213.

- 8 **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.А. Шевелев, R. Goumont, F. Terrier, Нитросодержащие 2,1- и 1,2-бензоизоксазолы как диенофилы и гетеродиены // Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск, 3-8 мая 2009 г., Сб. тез. докл., С441-442.
- 9 М.А. Bastrakov, **А.М. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Double 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to meta-dinitrobenzene fragment of benzannelated heterocycles. A new design of fused heterocyclic systems // 13th Blue Danube symposium on heterocyclic chemistry, Bled, Slovenia, September 20-23, 2009, Book of abstracts, PO-5, p. 63.
- 10 **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.Ю. Печенкин, С.А. Шевелев, Нитробензоазолы в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с азометинилидами // International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry”, Miskhor, Crimea, June 21-25, 2010, Book of abstracts, C-197.
- 11 М.А. Bastrakov, **А.М. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Mononitroarenes fused with azoles in [3+2]-cycloaddition reactions with azomethine ylides // 24th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Vienna, Austria, August 23-27, 2010, Book of abstracts, PO-1.
- 12 С.А. Шевелев, **А.М. Старосотников**, Дизайн полициклических конденсированных гетеросистем на основе нитроаренов // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», Москва, 18-21 октября 2010 г., Сб. тез. докл., П43.
- 13 М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, С.Ю. Печенкин, Реакции [3+2]-циклоприсоединения: от нитроаренов к изоиндолинам // IV Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 11-12 ноября 2010 г., Сб. тез. докл., стр. 19.
- 14 С.Ю. Печенкин, М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, Реакции замещенных 4-нитробензофуразанов с N-метилазометинилидом // IV Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 11-12 ноября 2010 г., Сб. тез. докл., стр. 148.
- 15 С.Ю. Печенкин, **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.А. Шевелев, Мезоионные 1,3-оксазолийолаты-5 (мюнхноны) в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с нитробензоазолами // II Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Железноводск, 25-30 апреля 2011 г., С-118, стр. 210.
- 16 **А.М. Starosotnikov**, М.А. Bastrakov, S.Yu. Pechenkin, S.A. Shevelev, Synthesis of Novel Fused Heterocyclic Systems via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrobenzoazoles // 23th International Congress on Heterocyclic Chemistry, Great Britain, Glasgow, July 31 – August 4, 2011, P.1.34.
- 17 М.А. Bastrakov, **А.М. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, New Superelectrophilic Systems: Synthesis and [4+2]-Cycloaddition Reactions // 17th European Symposium on Organic Chemistry, Greece, Crete, 10-15 July, 2011, P1.290.
- 18 **А.М. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Nitroarenes as a basis for the synthesis of benzo-fused N-heterocycles // International Congress on Organic Chemistry (Butlerov’s Congress), Russia, Kazan, 18-23 September, 2011, O-90.

- 19 А.И. Леонов, М.А. Бастраков, **А.М. Старосотников**, Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 8-R-5,7-динитрохинолинов с N-метилазометинилидом // V Молодежная конференция ИОХ РАН, 28-29 марта 2012 г., Сб. тез. докл., С-31.
- 20 **A.M. Starosotnikov**, М.А. Bastrakov, S.A. Shevelev, One-step Method for the Synthesis of Nitroisindoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Polynitrobenzenes // 6th International Conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”, 12–16 November 2012, Kharkiv, Ukraine, Book of abstracts, P-1.
- 21 М.А. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Pericyclic cycloaddition reactions of 8-R-5,7-dinitroquinolines // 25-th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry/ UK, Reading, 13-17 August 2012, Book of abstracts, POP2.
- 22 М.А. Bastrakov, А.И. Leonov, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Dinitroquinolines in [3+2]-Cycloaddition Reactions with N-alkyl Azomethine Ylides // 18th European Symposium on Organic Chemistry, France, Marseille, July 7-12 2013, Book of abstracts, P1-036.
- 23 **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.А. Шевелев, Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду производных 1,3,5-тринитробензола // III Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Пятигорск, 17-21 сентября 2013 г., Сб. тез. докл., с. 281.
- 24 В.В. Никольский, **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.А. Шевелев, 5,7-Динитрохинолин: синтез и реакции с нуклеофилами // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, 16-17 апреля 2014 г., Сб. тез. докл., с. 228-229.
- 25 **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.А. Шевелев, Нитроарены в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии», Екатеринбург, 8-12 июня 2014, Сб. тез. докл., с. 91.
- 26 М.А. Bastrakov, **A.M. Starosotnikov**, S.A. Shevelev, Dual Reactivity of Nitroarenes in [4+2]-Cycloaddition Reactions // International Conference “Molecular Complexity in Modern Chemistry”, Moscow, September 13-19 2014, Book of abstracts, P. 123.
- 27 **А.М. Старосотников**, М.А. Бастраков, С.А. Шевелев, Циклодеароматизация нитроаренов – новый подход к конденсированным гетероциклическим системам // IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 22-27 ноября 2015 г., Сб. тез. докл., с. 69.