

На правах рукописи

САХАУТДИНОВ ИЛЬШАТ МАРАТОВИЧ



**ФОСФОРАНЫ И АЛЛЕНАТЫ
НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ
В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Уфа 2023

Работа выполнена в лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения ФГБУН Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)

Научный консультант **Юнусов Марат Сабирович**
доктор химических наук, академик РАН

Официальные оппоненты: **Шульц Эльвира Эдуардовна**
доктор химических наук, профессор
ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН / заведующая лабораторией медицинской химии

Климочкин Юрий Николаевич
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» / заведующий кафедрой органической химии

Латыпова Эльвира Разифовна
доктор химических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» / профессор кафедры органической и биоорганической химии

Ведущая организация ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита диссертационной работы состоится «15» февраля 2024 г. в 10:30 на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Одной из самых быстроразвивающихся областей современной органической химии представляется химия гетероциклических соединений. И это не случайно. Гетероциклы задействованы во многих областях, таких как медицина, сельское хозяйство, биохимия, производство красителей и полимеров. По разным оценкам, более 59% одобренных медицинских препаратов содержат в своей структуре азотсодержащие гетероциклические вещества. Несмотря на очевидные успехи в синтезе гетеросистем, разработка простых и удобных методов получения новых структур и поиск нетрадиционных подходов к уже известным представляется весьма актуальной задачей. Особо востребован, и это следует отметить, синтез труднодоступных изоиндолинов и их производных, обладающих высокой фармакологической активностью. Описанные схемы получения алкалоидов, содержащих в структуре изоиндолиновый фрагмент, как правило, сложны и многостадийны, а синтез с участием природных блоков не всегда реализуем.

Решение обозначенных проблем возможно лишь при наличии рациональных методологий и рентабельного подхода, базирующегося на доступных исходных субстратах с высокой и разносторонней реакционной способностью. Таким условиям удовлетворяют аминокислоты, отличающиеся огромным синтетическим потенциалом, доступностью и в ряде случаев используемые в промышленных масштабах. Их вовлечение во внутри- и межмолекулярные превращения открывает путь к получению многообразных производных изоиндолинов. Сюда можно отнести содержащие ненасыщенные углеводородные, различные циклические и гетероциклические структуры, включающие разнообразные фармакофорные группы: пирролизидина, индолизидина, изохинолина, пиразола, фталазина, триазола, циклопентена, циклобутана, фуллерида, аллена и многие другие.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ Уфимского института химии РАН по темам: «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий» (№122031400260-7), «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (АААА-А17-117011910025-6), при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8, грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и программы «ведущие научные школы» (РФ НШ-3756.2010.3, НШ-7014.2012.3), Российского научного фонда «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», проект «Дизайн, синтез и изучение зависимости структура-противовирусная активность производных природных терпеноидов и гетероциклов как противогриппозных агентов» (№14-13-01307), грантов РФФИ «Поиск и создание новых противовирусных препаратов на основе изоиндолиновых структур и алленов» (№14-03-00180) и «Синтез и механизмы противоопухолевого действия природных соединений,

содержащих алленовые и урацильные фрагменты» (№18-53-41004). Спектральная часть исследования проведена на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы

Химия аминокислот на сегодняшний день привлекает исследователей всего мира к созданию на их основе различных биологически активных линейных и гетероциклических структур. Аминокислоты – легкодоступные строительные блоки с огромным синтетическим потенциалом, что объясняется структурными особенностями, а именно присутствием хирального центра и двух ортогональных функциональных групп. Они незаменимые компоненты современной медицинской химии в синтезе полимеров, агрохимической и пищевой промышленности. α -Аминокислоты все интенсивнее используются для получения новых синтетических ферментов, гормонов и иммуностимуляторов. В отличие от самих аминокислот, трансформации их производных, таких как илиды, в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов мало изучены. Описаны попытки применения в синтезе и модификации гетероциклических соединений с числом атомов в цикле более трех. Как правило, реакции протекают в относительно мягких условиях с высокой стерео- и региоселективностью и во многих случаях по препаративной ценности превосходят известные классические методы синтеза гетероциклов. Например, что на основе сульфониевых илидов, синтезированных из N-фталилзамещенных аминокислот, разработан метод получения гетероциклических соединений со структурой пирролизидин- и индолизидиндионов в работах Ф.З. Галина и С.Н. Лакеева. В то же время исследования последних лет однозначно показывают, что использование аминокислот в химии и других областях науки и технологии перспективно и может привести к созданию новых материалов и препаратов с уникальными свойствами и широким спектром действия. Как правило, аминокислоты играют важную роль в медицине и фармакологии, где они используются для синтеза лекарственных препаратов и биологически активных соединений. Например, аминокислота глутамин является важным компонентом некоторых лекарственных препаратов, используемых для лечения онкологических заболеваний. Заявленная в настоящей работе тема поиска эффективных подходов к синтезу новых типов азотсодержащих полициклических гетеросистем и практически важных известных циклических структур на основе производных аминокислот (фосфораны и алленоаты) с последующим изучением влияния структуры на биологическую активность до этого времени не исследовались, поэтому результаты, которые легли в основу данной диссертации, можно считать новыми.

Цель работы – разработка эффективных подходов к синтезу новых и известных типов циклических гетеросистем с участием замещенных аминокислот и их производных.

Достижение поставленной цели требовало решения следующих основных задач:

-изучение основных закономерностей превращения производных N-замещенных аминокислот и бис-N-замещенных аминокислот в синтезе новых гетероциклических систем;

-разработка общих подходов к синтезу конденсированных гетероциклов и полигетероциклов на основе продуктов нуклеофильного присоединения илидов фосфора к электронодефицитному атому углерода в имидах изоиндолинов;

-расширение границ применения фосфоранов с последующей их трансформацией в алленоаты в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклических соединений;

-разработка доступных и эффективных методов получения функционализированных 2,3-диеноатов на основе аминокислот для синтеза производных пиразолов, триазолов, циклопентенов и фуллеридов;

-оптимизация подходов к получению новых гетероциклов и полигетероциклов; выявление зависимости «структура-активность».

Научная новизна

Развито перспективное научное направление по разработке рентабельных подходов направленного синтеза весьма востребованных, известных и новых конденсированных полициклических гетеросистем на основе фосфоранов и илидов серы. Кроме того, разработанные в данной работе подходы к синтезу расширяют возможности использования фосфоранов и создают основу для эффективного получения широкого круга потенциально биологически активных соединений.

Предложены селективные методы синтеза кетостабилизированных илидов фосфора с изоиндолиновым фрагментом на основе N-замещенных α -, β -, γ - и диаминокислот. Впервые осуществлен синтез бис-илидов фосфора из замещенных глутаминовой и аспарагиновой аминокислот и N,N-пиромеллитдизамещенных аминокислот. Показано, что в условиях внутримолекулярной циклизации стабилизированные фосфораны превращаются в пиридопиридазиноизохинолиновые, азепиновые, пирролизидиндионовые, индолизинопиридоизоиндолаовые, изохинофталазиноновые индолизидиндионовые, изохинопиридазинохинолиновые и циклогексеноновые структуры.

Разработан одnoreакторный метод синтеза широкого круга циклических структур путем внутримолекулярной циклизации имидсодержащих стабилизированных фосфоранов, полученных путем переилидирования N-замещенных аминокислот.

Разработан региоспецифичный и очень простой в исполнении метод синтеза пиразолов и метилпиразолов как результат реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения diaзoметана и 2,3-диеноатов с пиромеллитимидным, фенильным, фталимидным, сукцинимидным, малеопимаримидным фрагментами и остатками жирных кислот в присутствии триэтиламина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведенных в диссертационной работе исследований заключается в разработке эффективных методов синтеза новых и известных типов циклических гетеросистем на основе легкодоступных аминокислот и их производных. Полученные новые результаты вписываются

фундаментальные направления развития органической химии, перспективны и полезны при создании на их основе современных химических технологий синтеза функционализированных гетеросистем, биологически активных соединений и новых материалов.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований разработан простой в реализации препаративный метод получения иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты, перспективных с позиции практического применения в химии, сельском хозяйстве, медицине, биохимии и в других областях народного хозяйства. Предложена схема региоселективного синтеза пиразолов и N-метилпиразолов как результат реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к алленоатам в присутствии триэтиламина. Обнаружен новый рациональный способ синтеза известного феромона самца жука зерновки фасоловой *Acanthoscelides obtectus* (Say) на основе фосфорана. Разработан одnoreакторный метод синтеза практически важных в медицине и биоорганической химии гетероциклических соединений (изоиндолины, пирролизидиндионы, индолизидиндионы, пирролоизоиндолины и изоиндолохинолины) внутримолекулярной циклизацией имидсодержащих стабилизированных илидов фосфора. Процесс существенно интенсифицируется при микроволновом облучении при одновременном увеличении выхода целевого продукта. Получен ряд соединений, обладающих выраженной активностью в отношении клеток карциномы печени человека (*Hep G2*) и клеток лимфобластной лейкемии (*Jurkat*). Наибольшим цитотоксическим действием обладают алленоаты с дитерпеновым фрагментом, которые можно отнести к перспективным веществам с противоопухолевой активностью.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основывается на актуальных достижениях химии и выполнена с привлечением современных методов синтеза и изучения строения и свойств органических молекул. Выделение и очистку веществ осуществляли классическими методами органической химии (экстракция, перегонка, возгонка, кристаллизация и хроматография). Состав и строение синтезированных соединений устанавливали методами элементного и рентгеноструктурного анализа, одномерного ЯМР (^1H и ^{13}C), гомо-(COSY, NOESY) и гетероядерного (HSQC, HMBC) двухмерного ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Положения, выносимые на защиту:

- метод получения новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе моно- и бис-илидов серы и фосфора;
- новый региоспецифичный метод синтеза пиразолов и N-метилпиразолов путем циклоприсоединения диазосоединений к алленам в присутствии триэтиламина;
- одnoreакторный синтез N-содержащих гетероциклических соединений на основе аминокислот с интенсификацией процесса микроволновым облучением;
- демонстрация возможности получения конъюгатов фуллерена C_{60} путем [2+1]-, [2+3]-циклоприсоединения производных N-замещенных аминокислот;

-новые функционализированные 2,3-диеноаты как перспективные вещества с потенциальной противоопухолевой активностью, обладающие выраженной активностью в отношении клеток карциномы печени и лимфобластной лейкемии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в данной работе результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных методов анализа (ИК-, масс-, ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC, HSQC), рентгеноструктурный и элементный анализ) для установления структур синтезированных соединений. Результаты исследований представлены на Всероссийской школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Нанобиотехнологии: проблемы и перспективы» (Белгород, 2009); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2008, 2009, 2011, 2012); Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2009); Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009); научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета Башкирского государственного университета (Уфа, 2009, 2021, 2022); VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2009); Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2010, 2012); Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2009, 2010); XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Москва, 2011); Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Казань, 2011); XV Всероссийской молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012); XV Всероссийской молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012); XXVIII симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2016); Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016, 2017, 2020, 2022); III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2018); IX Научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2018); XXI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2018).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 300 страницах, содержит 110 схем, 8 таблиц и 11 рисунков и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений, списка литературы (297 библиографических ссылок) и приложений.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., профессору Ф.З. Галину, д.х.н., профессору А.Г. Мустафину, к.х.н., доценту Л.В. Спирихину, д.х.н., доценту Ю.Н. Бигловой, д.х.н., профессору Р.Р. Гатауллину (УфИХ УФИЦ РАН) – за неоценимую помощь и поддержку; зав. лаборатории ФХМА к.х.н.

С.П. Иванову (Уфимский институт химии УФИЦ РАН) и сотрудникам лаборатории – за помощь в исследовании физико-химических характеристик выделенных соединений.

ЯМР, ИК и масс-спектры спектры снимались на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез и химические трансформации фосфоранов и алленоатов N-замещенных аминокислот

В рамках обозначенной цели решались задачи, сопряженные с расширением областей применения реакции внутримолекулярной циклизации и межмолекулярного взаимодействия фосфоранов, что открывает путь к новым карбоциклическим, гетеро- и полициклическим структурам с потенциальной биологической активностью. В этой связи разработаны оригинальные схемы синтеза фосфоранов и алленоатов на основе замещенных аминокислот с последующей трансформацией, прежде всего, неописанные, а также известные в научной литературе гетероциклические системы.

1.1 Синтез илидов фосфора на основе фталимидзамещенных одноосновных аминокислот

Для получения из аминокислот кетостабилизированных илидов и изучения их внутримолекулярной циклизации проводили синтез илидов фосфора из N-фталилзамещенных α -, β - и γ -аминокислот. Общеизвестно, что илиды на основе аминокислот могут быть получены двумя путями: солевым методом, используя депротонирование фосфониевых солей, либо карбеновым – реакцией фосфинов с карбеном, генерированным из диазокетона при содействии катализатора. В настоящей работе получение фталимидсодержащих кетостабилизированных фосфониевых илидов осуществляли с участием следующих аминокислот: глицина, антралиловой кислоты, β -фенил- β -аланина.

Синтез илидов **4a-c** реализовали по Схеме 1, путь I. Диазокетоны **2a-c**, полученные по реакции Арндта-Айстерта из N-фталилзамещенных аминокислот **1a-c**, действием водного раствора NBr превращали в α -бромметилкетон, который далее при взаимодействии с трифенилфосфином образует фосфониевые соли **3a-c**. Депротонирование последних дает фосфониевые илиды **4a-c**. Илиды фосфора образуются и при каталитическом (в нашем случае применяли ацетат родия) разложении диазокетона в присутствии PPh_3 – карбеновый подход (Схема 1, путь II).

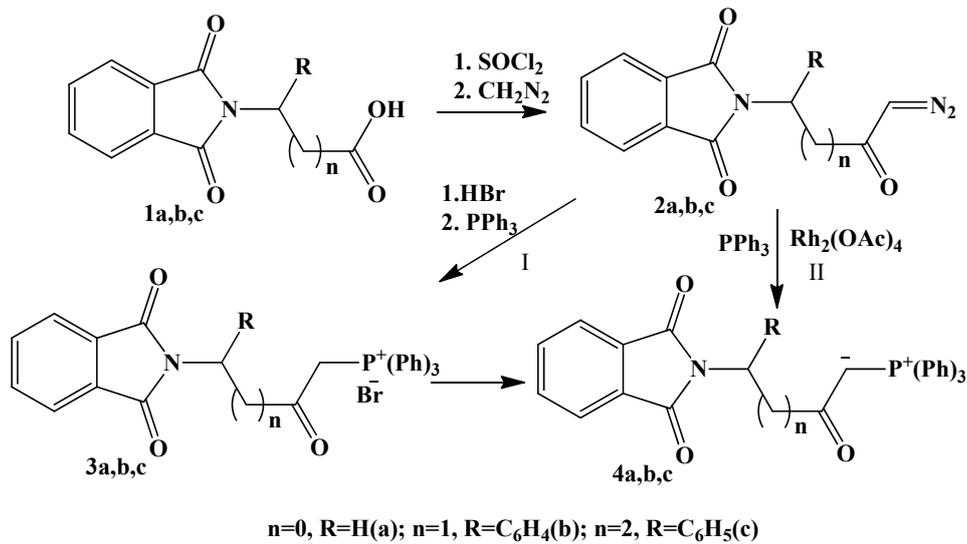


Схема 1

Термолиз илидов **4a-c** в кипящем толуоле в течение 40 ч при вовлечении каталитических количеств бензойной кислоты завершается образованием циклических продуктов изоиндольной структуры (Таблица 1).

Таблица 1 – Внутримолекулярная циклизация фосфоранов на основе фталиимидзамещенных одноосновных аминокислот

Илид	Условия, выход	Продукт	
4a	PhCH ₃ , PhCOOH, 110 °С, 53%		5
4b	PhCH ₃ , PhCOOH, 110 °С, 55%		6
	PhCH ₃ , 110 °С, 25%		
4c	PhCH ₃ , PhCOOH 110 °С, 85%		7
	PhCH ₃ , 110 °С, 12%		
4d	PhCH ₃ , PhCOOH, 110 °С, 15%		8
4e	PhCH ₃ , PhCOOH, 110 °С, 27%		9

Впервые нами на основе производных аминокислот для синтеза фосфоранов предложен метод «переилидирования». Несомненное преимущество разработанного метода – сокращение количества стадий в процессе и повышение выхода целевых продуктов при сопоставительном анализе обозначенными выше солевым и карбеновым подходами.

Оказалось, что для успешного протекания реакции «переилидирования» необходимо наличие двойного избытка алкилиденфосфорана на каждый хлорангидридный фрагмент молекулы, чтобы образующаяся на первой стадии фосфониевая соль депротонировалась второй молекулой илида. В результате реакции выделяли кетостабилизированные илиды фосфора **4a**, **4b**, **4d** и **4e** с количественным выходом (Схема 2).

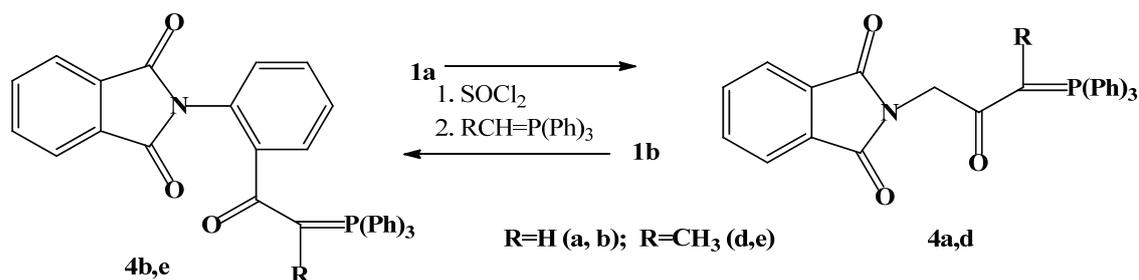


Схема 2

Поскольку илиды **4d,e** крайне нестабильны и уже при комнатной температуре претерпевают разложение (образуется смесь продуктов), в последующие реакции их вовлекали без выделения. Зарегистрировать ЯМР-спектры выделенных в индивидуальном виде фосфоранов по указанной причине не удалось. Однако факт их образования может быть зафиксирован по характерному для кетостабилизированных илидов длинноволновому смещению в ИК-спектре полосы поглощения, связанной с карбанионом карбонильной группы в области $\nu \sim 1550 \text{ см}^{-1}$. Кипячение илидов **4d,e** в толуоле в присутствии бензойной кислоты в качестве катализатора приводит к циклическим продуктам с пирролизидин- и индолизидиндионовыми структурами и выходами 15 и 27 %, соответственно (Таблица 1).

Известно, что «ионные жидкости» и микроволновое излучение (MW) часто существенно интенсифицируют химические процессы, повышают их селективность и ускоряют протекание многих превращений. Мы изучили реакции внутримолекулярной циклизации илидов фосфора с изоиндолдионовым фрагментом в «ионной жидкости» и в условиях микроволнового нагрева. В качестве «ионной жидкости» использовали 1-бутил-3-метилимидазолийтетрафторборат ($[\text{bmim}][\text{BF}_4]$), а источника термической активации – модифицированную мультимодовую микроволновую установку с максимальной потребляемой мощностью 750 Вт.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что нагревание кетостабилизированных илидов фосфора **4a**, **4b**, **4d**, **4e** в толуоле в присутствии «ионной жидкости» $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$, приводит к некоторому увеличению выхода

целевых продуктов. Микроволновая активация реакции позволила значительно увеличить выход продуктов и сократить время проведения синтеза; наилучшие результаты при этом отмечены при 750 Вт (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты проведения циклизации кетостабилизированных илидов фосфора в атмосфере аргона при конвекционном и микроволновом нагреве

Условия реакции	Время, ч	Выход соединений, %			
		5	6	8	9
[bmim][BF ₄], PhMe, 110 °С	12	61	67	32	36
MW, 450Вт, ТГФ и PhMe, Δ	1	72	77	39	78
MW, 750Вт, PhMe, Δ	0,5	85	89	58	81

Продемонстрированная в данном разделе возможность получения циклических продуктов изоиндолиновой структуры при участии одноосновных аминокислот не исчерпывает все возможности этого класса соединений. Использование двухосновных аминокислот, на основе которых могут быть получены моно- и бис-илиды фосфора расширяет синтетический потенциал продуктов.

1.2 Синтез моно- и бис-илидов фосфора на основе фталиимидзамещенных двухосновных аминокислот

На основе N-замещенной глутаминовой и аспарагиновой кислот возможно образование фосфоранов как по одной, так и по обеим карбоксильным группам (Схема 3).

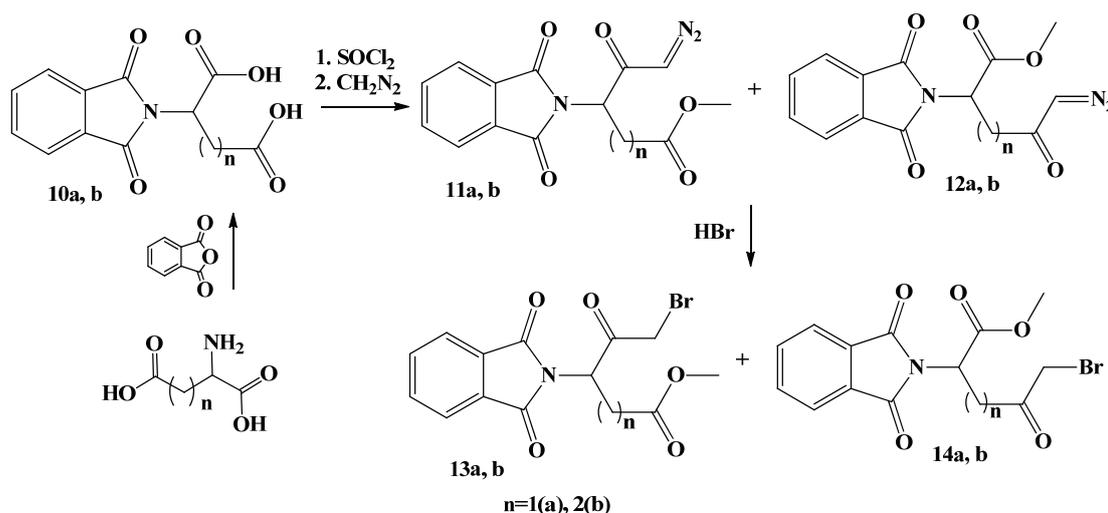


Схема 3

N-Фталилглутаминовую и N-фталиласпарагиновую кислоты **10a,b** синтезировали прямым сплавлением аминокислот с фталевым ангидридом.

Получение diaзокетонов **11a,b** и **12a,b** осуществляли в условиях реакции Арндта-Айстерта: взаимодействие N-фталилзамещенных аминокислот с SOCl_2 приводило к образованию ангидрида, который без выделения из реакционной массы обрабатывали избытком раствора diaзометана в CH_2Cl_2 . Обработка **11a,b** и **12a,b** водным раствором HBr приводит к соответствующим бромметилкетонам **13a,b** и **14a,b** с преимущественным образованием β -, γ -diaзокетонов относительно имидного фрагмента (Схема 3). Взаимодействие бромкетонов **13a,b** и **14a,b** с трифенилфосфином в среде безводного бензола или ацетона завершилось образованием фосфониевых солей **15a** и **16a,b** (Схема 4).

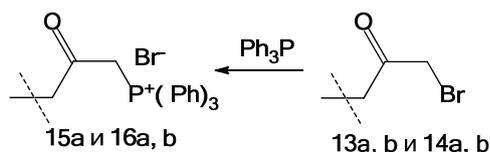


Схема 4

Дальнейшее депротонирование полученных солей гидридом натрия в среде сухого тетрагидрофурана привело к соответствующим илидам, которые подвергали нагреванию в различных условиях (Таблица 3).

Таблица 3 – Внутримолекулярная циклизация фосфоранов на основе фталимидзамещенных двухосновных аминокислот

Орг. соли	Илиды	Условия реакции	Продукты (выход, %)
15a	 17 (82%)	PhCH_3 , 110 °C	 20 (15%)
		MW, 1,4-диоксан 101 °C	 21 (10%) + 20 (25%)
16a	 18 (90%)	1,4-диоксан 101 °C	 22 (35%)
16b	 19 (93%)	<i>n</i> -трет-бутил- толуол 191 °C	 23 (25%) + 24 (53%)

Что касается α -фосфониевой соли N-замещенной глутаминовой кислоты, ее не удалось выделить даже при кипячении в толуоле, в то время как илид, генерированный карбеновым методом из диазокетона **12b**, осмоляется уже при комнатной температуре.

Используя в качестве хлорирующего агента PCl_5 , из **10b** удалось выделить дихлорангидрид **25** с выходом 79% (Схема 5).

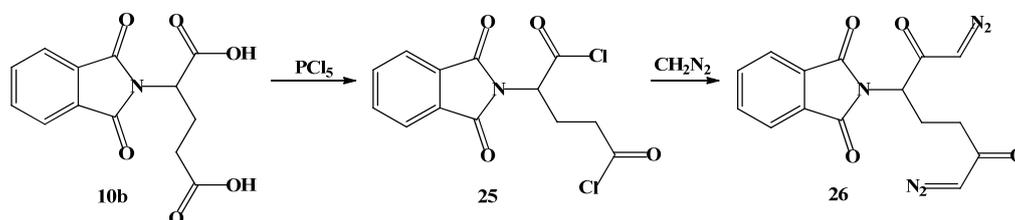


Схема 5

В условиях реакции Арнта-Айстера из дихлорангидрида **25**, без выделения бис-диазокетона **26**, получен дибромкетон **27** (Схема 6). Его вовлечение в дальнейшие трансформации по вышеприведенным схемам позволило синтезировать бис-илиды фосфора **30** и серы **31**. Вероятно, фосфоран **30** вступает во внутримолекулярную реакцию Виттига по ближнему карбонильному атому углерода относительно имидного фрагмента. В ходе процесса образуется нестабилизированный илид, что объясняет осмоление реакционной массы. Образование продукта **32** можно объяснить последующим элиминированием трифенилфосфиноксида (нет выделения трифенилфосфина) за счет взаимодействия с влагой воздуха. В ходе термоллиза бис-илида серы наблюдается внутримолекулярная рекомбинация в **33**. Соединение **33** получается также каталитическим дедиазотированием дидиазокетона **26**.

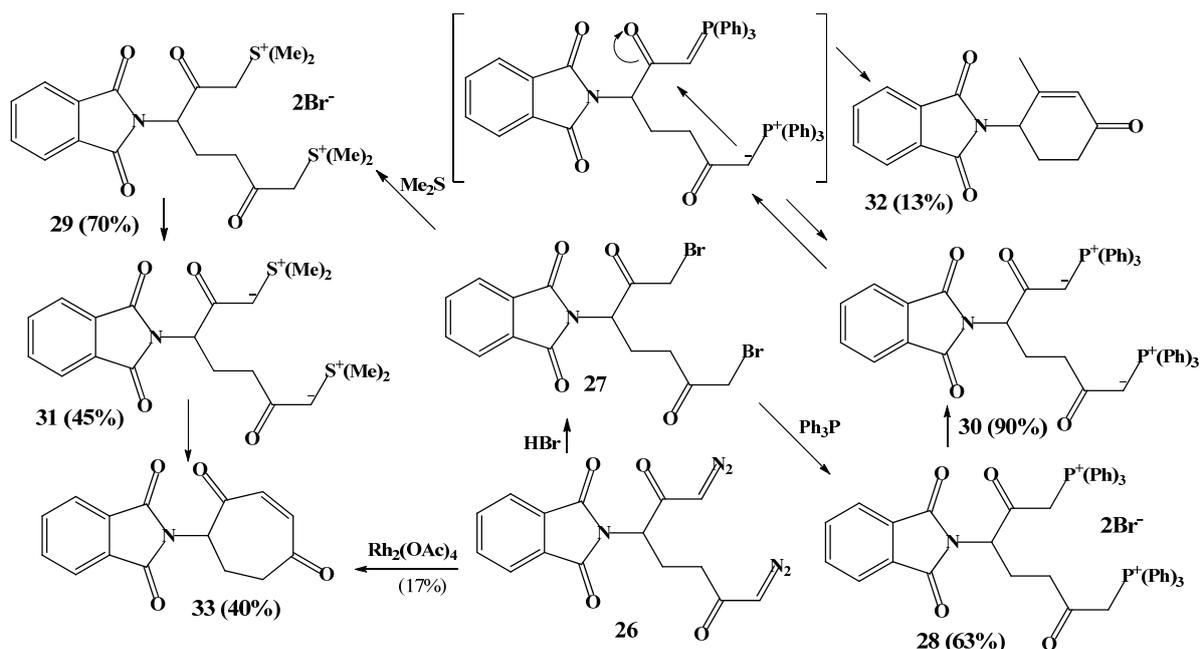


Схема 6

Таким образом, илиды серы представляются потенциальными предшественниками карбенов, что подтверждает предположения Кори и Чайковского: «Так как разложение диазосоединений протекает с образованием карбенового интермедиата, наиболее вероятно образование такого же типа интермедиата и в случае сульфоилидов».

Попытка использования разработанной для одноосновных фталилзамещенных аминокислот методики «переилидирования» к N-замещенным глутаминовой и аспарагиновой кислотам привела к смеси продуктов, не поддающихся идентификации. Наблюдаемое следует объяснить, по-видимому, образованием не только α -, β -(γ -) и бис-солей, но и возможностью возникновения межмолекулярных солей аминокислот.

Замена фталильного фрагмента на остаток жирной кислоты в представленных выше схемах привлекает возможностью выхода на новые жирорастворимые гетероциклические индолы. N-Стеароилглутаминовую кислоту **38** синтезировали из соответствующего диметилового эфира **37**, полученного в результате ацилирования диметилового эфира глутаминовой кислоты **36** хлорангидридом стеариновой кислоты **35** (Схема 7).

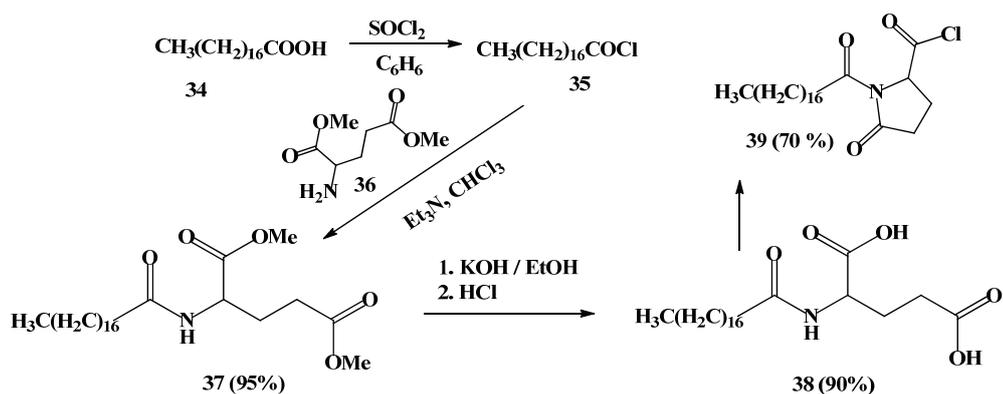


Схема 7

Введение аддукта **38** в ряд описанных выше трансформаций, позволяющих генерировать илиды, не увенчалось успехом, поскольку на стадии синтеза дихлорангидрида в ходе его внутримолекулярной циклизации имело место образование γ -лактама **39** (Схема 7). Дальнейшее введение этого лактама в реакцию Арндта-Эйстерта дает диазокетон **40** с выходом 50%, а также побочный продукт – хлорметилкетон **41** с выходом 10% (Схема 8).

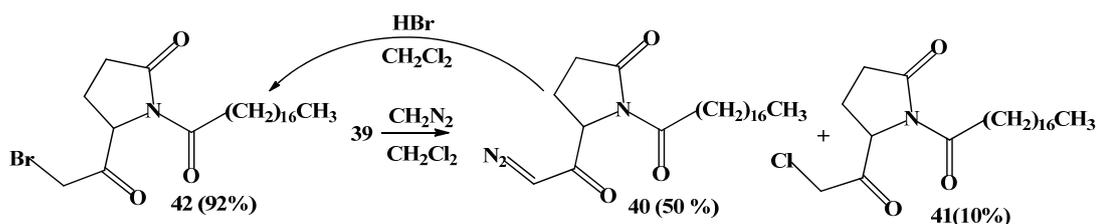


Схема 8

Взаимодействие диазокетона **40** с бромистоводородной кислотой привело к бромметилкетону **42** с выходом 92%.

Хлор- **41** и бромметилкетон **42**, реагируя с диметилсульфидом в среде абсолютного ацетона, образуют сульфониевые соли **43** и **44** с выходами 21 и 65 %, соответственно (Схема 9).

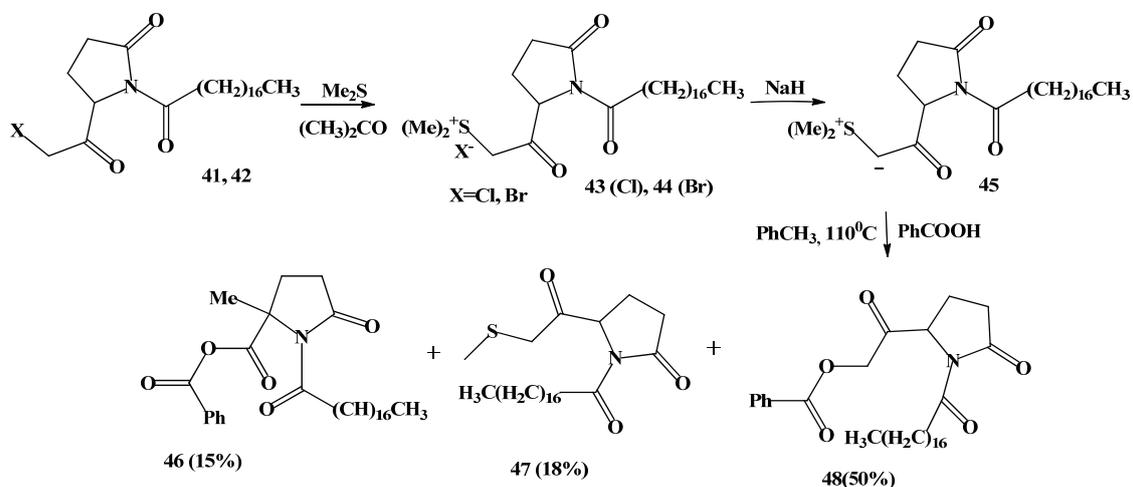


Схема 9

Обработка последних гидридом натрия приводит к кетостабилизированному илиду серы **45** с выходом 95%. Последний, в результате нагрева в среде кипящего толуола при содействии бензойной кислоты, приводит к пирролидонам **46**, **47** и **48** с выходами 15, 18 и 50 % соответственно (Схема 9). Образование соединения **46** можно объяснить, возникновением стабилизированного интермедиатного метилица **45a**, таутомерного илиду **45** (Схема 10).

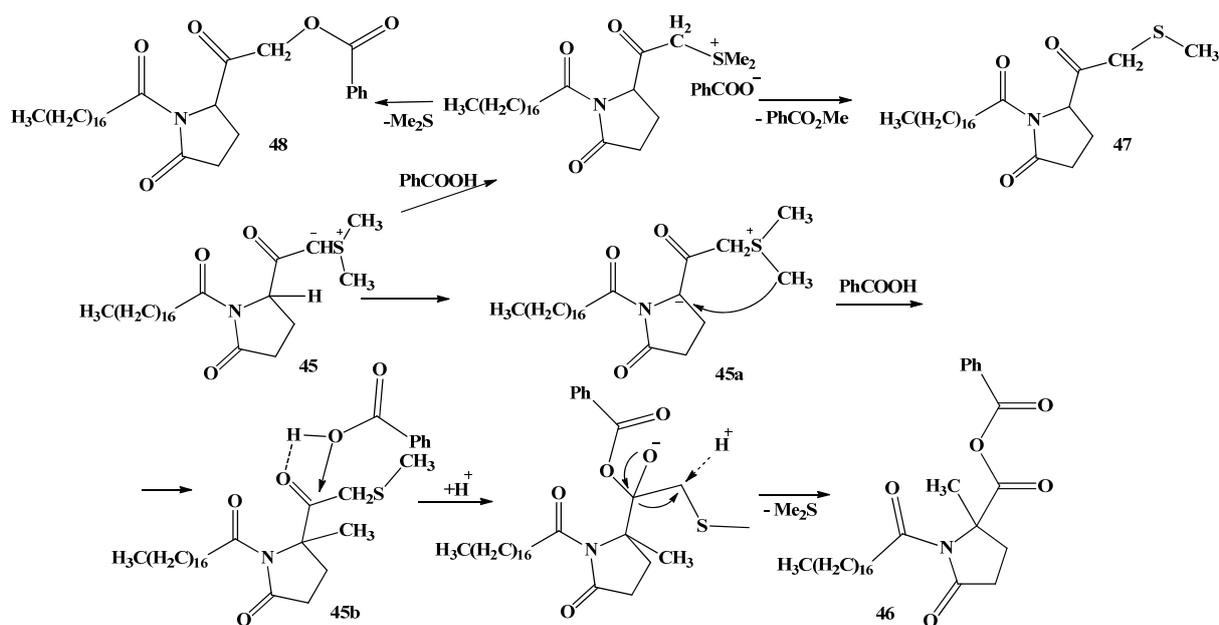


Схема 10

В дальнейшем происходит миграция метила сульфониевой части этого имида к новому анионному центру с образованием **45b**. Последующее взаимодействие с бензойной кислотой и стабилизацией молекулы за счет элиминирования молекулы диметилсульфида завершается возникновением **46**. Протонирование илида **45** и последующее бимолекулярное нуклеофильное замещение у атома углерода метиленовой или метильной группы при сульфониовом центре анионом бензойной кислоты завершается образованием соединений **47** и **48** соответственно.

1.3 Бис-илиды на основе пиромеллитового диангидрида

С целью исключения взаимодействия илидных частей молекулы в бис-илидах, осуществляли синтез последних, исходя из пиромеллитового диангидрида (**A**), антралиловой кислоты и β -фенил- β -аланина. Конденсацию пиромеллитового ангидрида проводили с двукратным избытком антралиловой кислоты и β -фенил- β -аланина в нитробензоле при 140-150 °С, выходы продуктов составляли 68 и 90 % соответственно (Схема 11). Далее в условиях реакции Арндта-Эйстера, используя дидиазокетоны **51**, **52** и последующую обработку водным раствором HBr выделяли бромкетоны **53**, **54**.

Взаимодействие бромкетона **53** с трифенилфосфином в среде безводного ацетона, бензола, 1,4-диоксана завершилось образованием фосфониевой соли; исходный бромкетон **53** выделился из реакционной массы в неизменном виде.

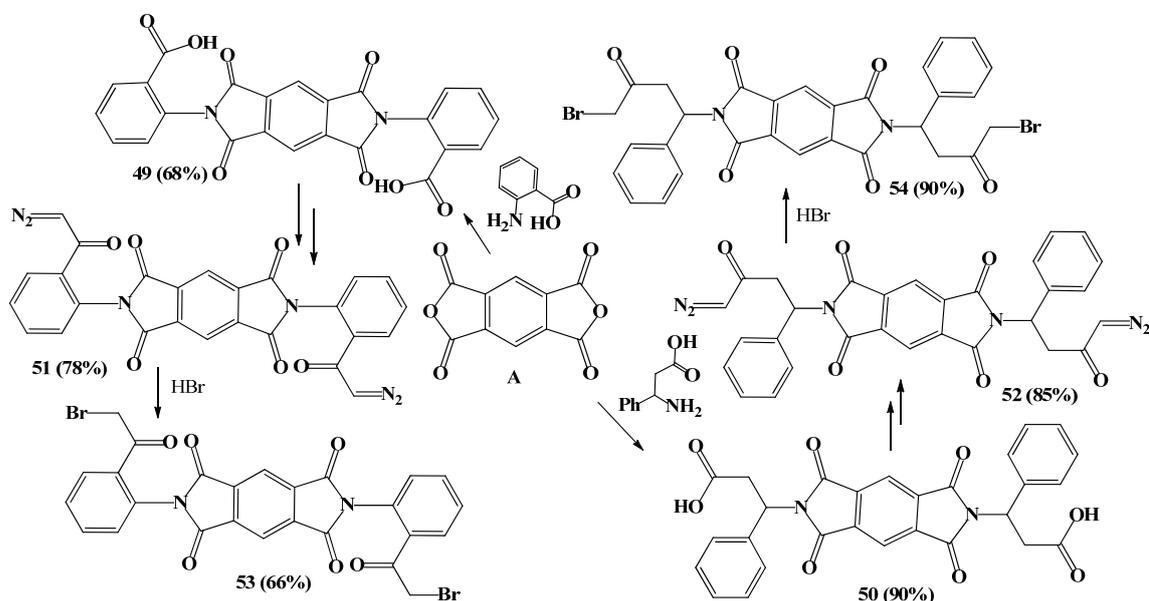


Схема 11

Однако применение альтернативного – карбенового метода получения илидов позволило достичь желаемого результата: посредством каталитического дедиазотирования диазокетона **51** синтезировали илид фосфора **55**. Последний без дополнительной очистки нагревали в *n*-трет-бутилтолуоле, а затем выделяли циклический продукт **56** с выходом 11% (Схема 12).

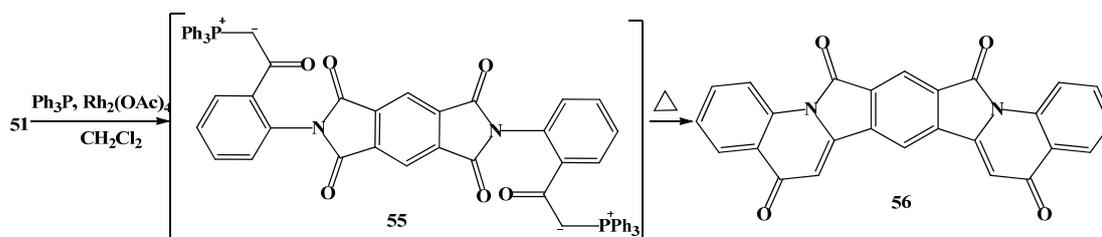


Схема 12

Бромкетон **54** вводили в реакцию с двукратным количеством трифенилфосфина в ацетоне, выход образовавшейся соли **57** составил 63%. Депротонирование синтезированной соли гидридом натрия в тетрагидрофуране приводило к фосфониевому илиду **58** с выходом 95% (Схема 13). Образование циклического продукта **59** (выход 10%) наблюдали при термоллизе илида **58** в кипящем толуоле, замена которого на *n*-*tert*-бутилтолуол позволила увеличить выход конечного продукта до 24%.

Отметим, что в рамках карбенового метода выход соединения **59** составил 12% в пересчете на исходный диазокетон. В случае использования микроволнового облучения на последней стадии процесса имело место повышение выхода указанного продукта до 36% и сокращение времени термоллиза фосфорана на порядок (Схема 13).

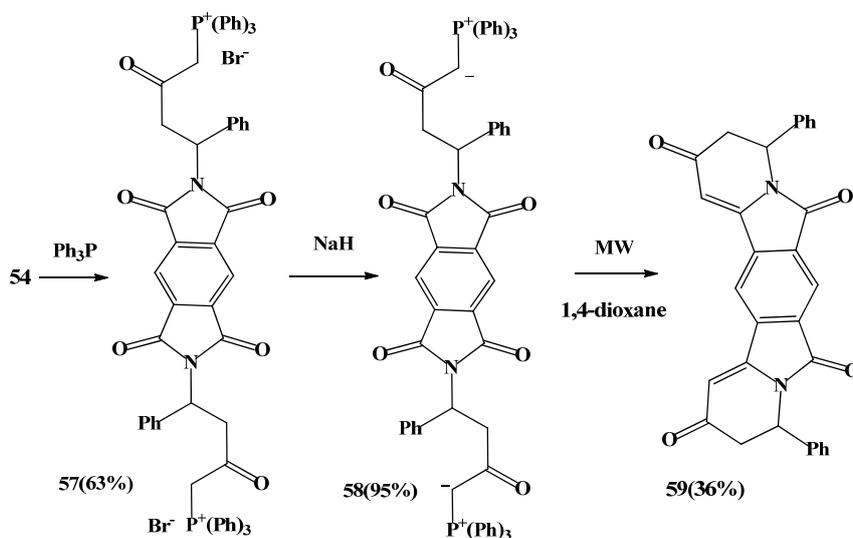


Схема 13

2 Синтез новых гетероциклических систем с фталазиндионовым фрагментом

Соединения с фталазиндионовым фрагментом обладают биологической активностью, в частности, проявляют ярко выраженную иммуотропную активность. Например, натриевая соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (препарат «галавит») является иммуномодулятором синтетического

происхождения, который успешно применяется для лечения острых инфекционных и хронических воспалительных заболеваний.

2.1 Синтез производных пиридазиндионов на основе фталевого ангидрида

Гетероциклические соединения фталазиновой группы представляют интерес для медицины и довольно легко образуются при взаимодействии фталевого ангидрида с различными гидразинами (Схема 14).

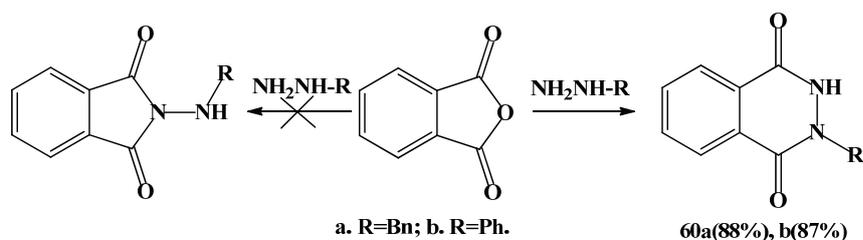
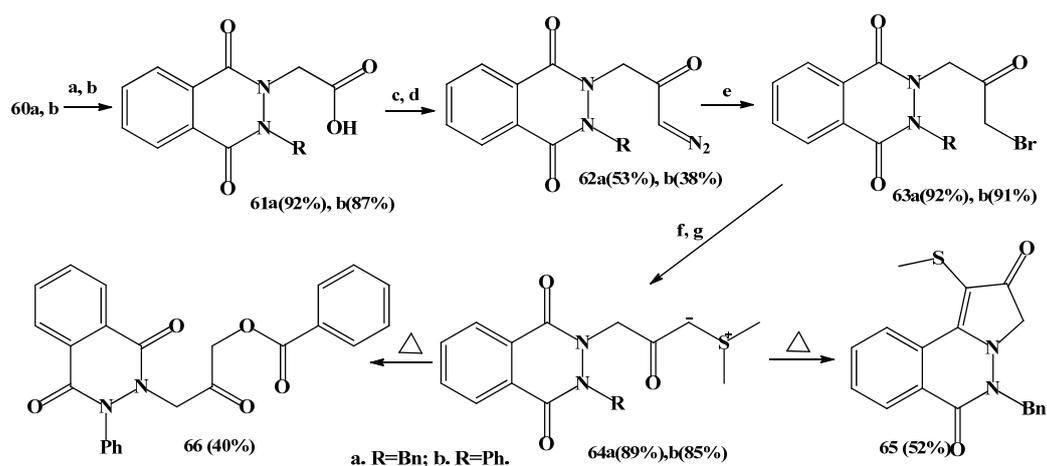


Схема 14

Нами предпринята попытка выхода на новые гетероциклические системы, содержащие фталазиновый фрагмент на основе отработанной методики с использованием илидов. Для этого осуществляли алкилирование производных 2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона **60a,b** метиловым эфиром α -бромуксусной кислоты в условиях межфазного катализа при ультразвуковом воздействии (Схема 15). В результате получили метиловые эфиры диоксофталазинсодержащих кислот, гидролиз которых привел к образованию диоксофталазинсодержащих кислот **61a,b** – исходных соединений в реакции Арнта-Эйстера. Вовлечение в обозначенный процесс соединений **61a,b** позволило синтезировать диазокетоны **62a,b**.



Реагенты и условия: a. BrCH₂COOCH₃, ТЭБАХ, КОН, ТГФ; b. КОН, MeOH; c. SOCl₂, C₆H₆, reflux; d. CH₂N₂, CH₂Cl₂, 5⁰C; e. HBr, CH₂Cl₂; f. Me₂S, CH₂Cl₂; g. 12.5Н NaOH, K₂CO₃, CHCl₃.

Схема 15

Диазокетоны **62a,b**, обработанные водным раствором HBr в среде CH_2Cl_2 , трансформируются в бромкетоны **63a,b**. Взаимодействие последних с диметилсульфидом в растворе CH_2Cl_2 приводило к сульфониевым солям, а депротонирование последних смесью насыщенного раствора поташа и 12,5 н раствора едкого натра давало илиды серы **64a,b** с выходами 89% и 85%, соответственно.

Нагревание илида серы **64a** в кипящем толуоле с эквимольным количеством бензойной кислоты дает трициклический продукт **65** с пирролофталазиндионовой структурой, выходом 52% (Схема 15).

Отметим, что нагревание илида серы **64b** в идентичных условиях завершилось образованием кетобензоата **66** с выходом 40%. Разница в результатах реакции, показанной на Схеме 15, по-видимому, связана с природой заместителя в соединениях **64a** и **64b**. В первом случае для соединения **64a** - это фенил, во втором соединении **64b** – бензил. Учитывая пространственное строение данных соединений, при фенильном заместителе возможна стабилизация структуры за счет образования комплекса ароматического кольца с сульфоневым фрагментом илида. При этом не отмечается внутримолекулярная циклизация, а образуется кетобензоат **66**. В случае бензильного фрагмента образование комплекса между ароматическим кольцом и сульфоневым фрагментом илида затруднено и реакция идет ожидаемо, а именно: нуклеофильная атака карбаниона илида серы по кето углероду имидного фрагмента молекулы с образованием соединения **65**.

Использование разработанного нами метода получения илидов фосфора путем переилидирования фталилзамещенных аминокислот приводит к фосфорану **67** и далее к продукту **68**, как это показано на Схеме 16.

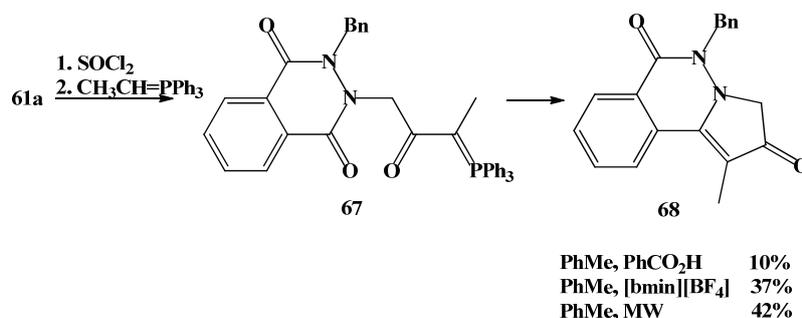


Схема 16

Присутствие каталитических количеств $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ при нагревании диоксофталазинсодержащего илида фосфора **67** в толуоле сопровождается повышением выхода с 10% (кипячение в толуоле в присутствии каталитических количеств бензойной кислоты) до 37%. Еще более заметное влияние на протекание реакции оказывает микроволновое облучение, использование которого повышает выход целевого продукта до 42%. Также осуществлено ацилирование соединений **60a,b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты и выделены бромметильные производные **69a,b** – промежуточные соединения в синтезе илидов «солевым» методом (Схема 17).

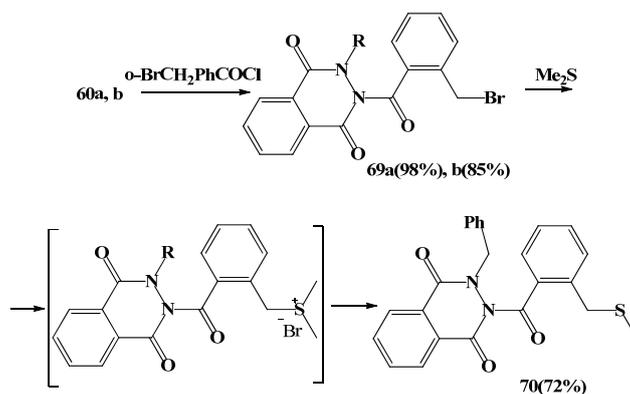


Схема 17

Взаимодействие последних с диметилсульфидом приводит к сульфиду **70** в случае бензильного производного, а при наличии фенильного фрагмента имеет место быстрое осмоление после добавления диметилсульфида (Схема 17). Как продемонстрировано на Схемах 15 и 17, участие илидов серы в процессах не всегда завершается образованием циклических продуктов. Сульфониевые илиды часто трансформируются в сульфиды или взаимодействуют с бензойной кислотой, используемой в данной реакции, что приводит к кетобензоатам соответствующего строения. Известно, что получение илидов серы – трудоемкий и многостадийный процесс, часто приводящий к неоднозначным результатам. Сложности синтеза с участием сульфониевых илидов побудили к исследованию этих процессов, исходя из илидов фосфора. В этой связи осуществлена оптимизация условий получения диоксофталазин-содержащих илидов фосфора и изучено их поведение в реакции внутри-молекулярной циклизации. Первоначально отработали схему на простом объекте – фталимиде с последующим переходом на целевой продукт с изо-индольной структурой. При ацилировании фталимида хлорангидридом *o*-бром-метилбензойной кислоты получали бензилбромид **71** с выходом 89% (Схема 18).

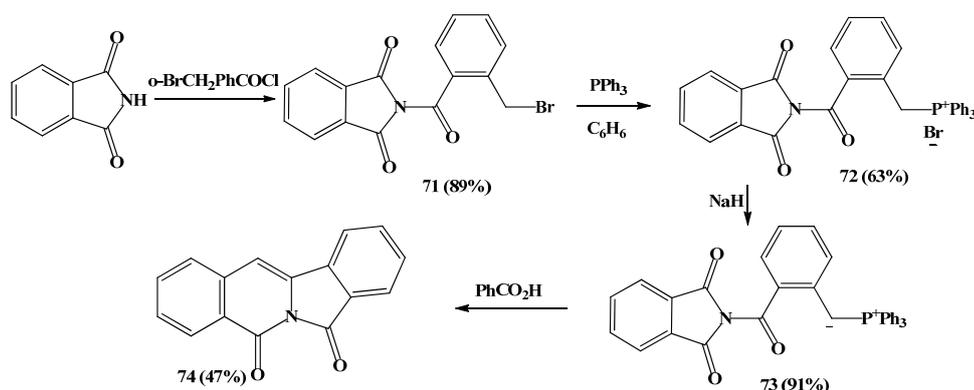


Схема 18

Реакция бензилбромидом **71** с PPh_3 в среде сухого бензола давала фосфониевую соль **72** с выходом 63%. Помимо бензола в этом процессе в качестве растворителя исследовали ацетон и хлористый метилен. Установлено, что в ацетоне фосфониевая соль не образуется, а в хлористом метиле ее

выход составил 13%. Депротонирование полученной соли гидридом натрия в среде сухого тетрагидрофурана привело к илиду фосфора **73** с выходом 91%. Нагревание последнего в кипящем диоксане в присутствии бензойной кислоты завершилось получением тетрациклического продукта [2,1-*b*]изохинолин-5,7-диона **74** с выходом 47%.

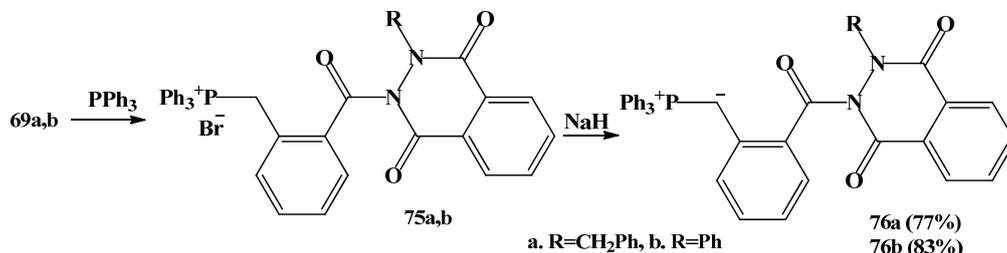


Схема 19

При взаимодействии с PPh₃ в среде сухого бензола бензилбромиды **69a,b** трансформировались в фосфониевые соли **75a,b** (Схема 19), депротонирование которых приводит к диоксофталазинсодержащим илидам фосфора **76a,b** с выходами 77% и 83%, соответственно.

Как оказалось, синтезированные диоксофталазинсодержащие илиды **76a,b** более устойчивы, чем фталиимидсодержащий **73**, и при длительном кипячении в толуоле имеет место образование с участием следов воды продуктов гидрогенолиза илидов **77** и **78** (Схема 20).

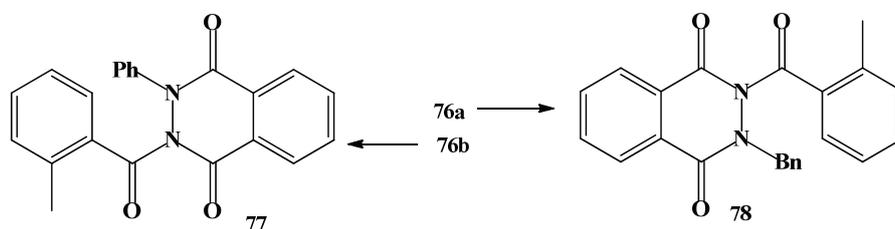


Схема 20

Использование в изучаемом процессе ионной жидкости или микроволнового облучения илида в случае **76a** привело к образованию целевого продукта внутримолекулярной циклизации **79** с умеренными выходами (Схема 21).

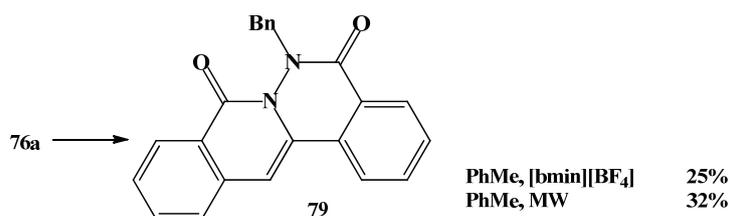


Схема 21

2.2 Синтез производных пиридазиндионов на основе ангидридов 2,3-пиридин- и 2,3-хинолиндикарбоновых кислот

Накопленный при проведении модельных реакций с участием диоксофталазинсодержащих илидов (описаны в предыдущем разделе) опыт стимулировал исследования по синтезу гибридных соединений, содержащих фталозиновый и пиридиновый фрагменты, и способствовал выявлению влияния пиридинового фрагмента на направление внутримолекулярной реакции Виттига. Для этого осуществили синтез продуктов с пиридазиндионовым фрагментом **80**, **81** на основе илидов фосфора, полученных исходя из ангидридов 2,3-пиридин- и 2,3-хинолиндикарбоновых кислот (Схемы 22, 23). Соединения пиридопиридазиноизохинолиндионовой структуры **80** получали на основе смеси бензилзамещенных 2,3-дигидропиrido[2,3-*d*]пиридазин-5,8-дионов **82a,b** путем прямого сплавления бензилгидразина с ангидридом пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты **83** (Схема 22).

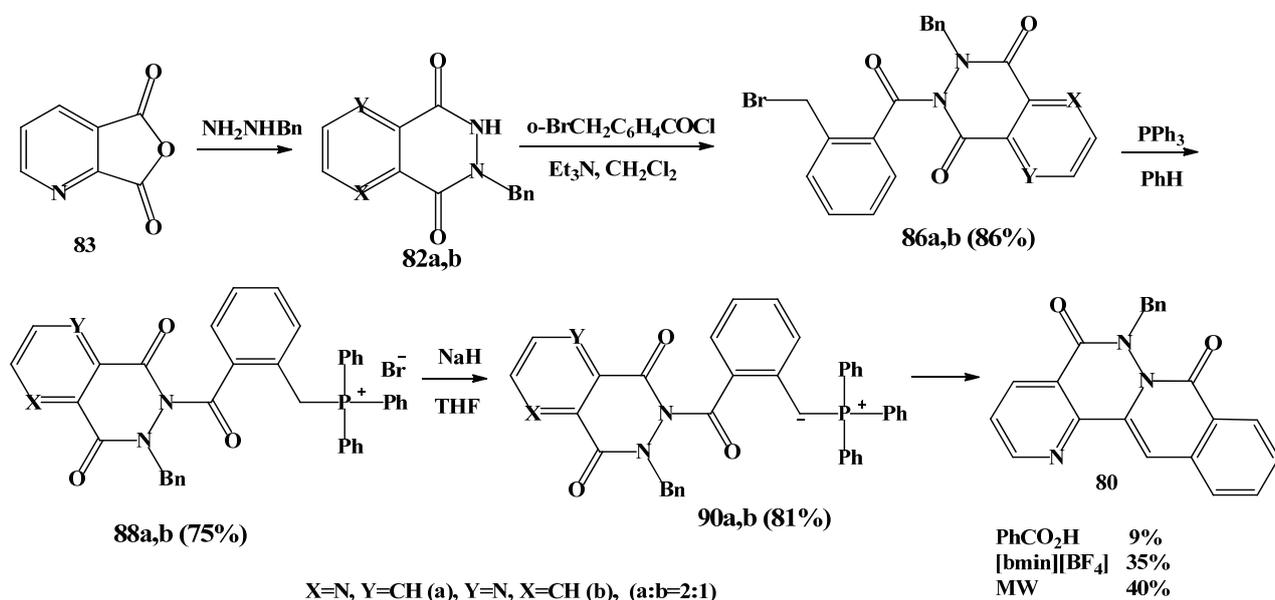


Схема 22

По аналогии, для синтеза соединения изохинопиридазинохинолиндионовой структуры **81** получали бензилзамещенные 2,3-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,4-дионы **84a,b** из бензилгидразина и ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты **85** (Схема 23). Выходы соединений **80** и **81** на Схематх 22 и 23 представлены в пересчете на исходные илиды **90b** и **91b** соответственно.

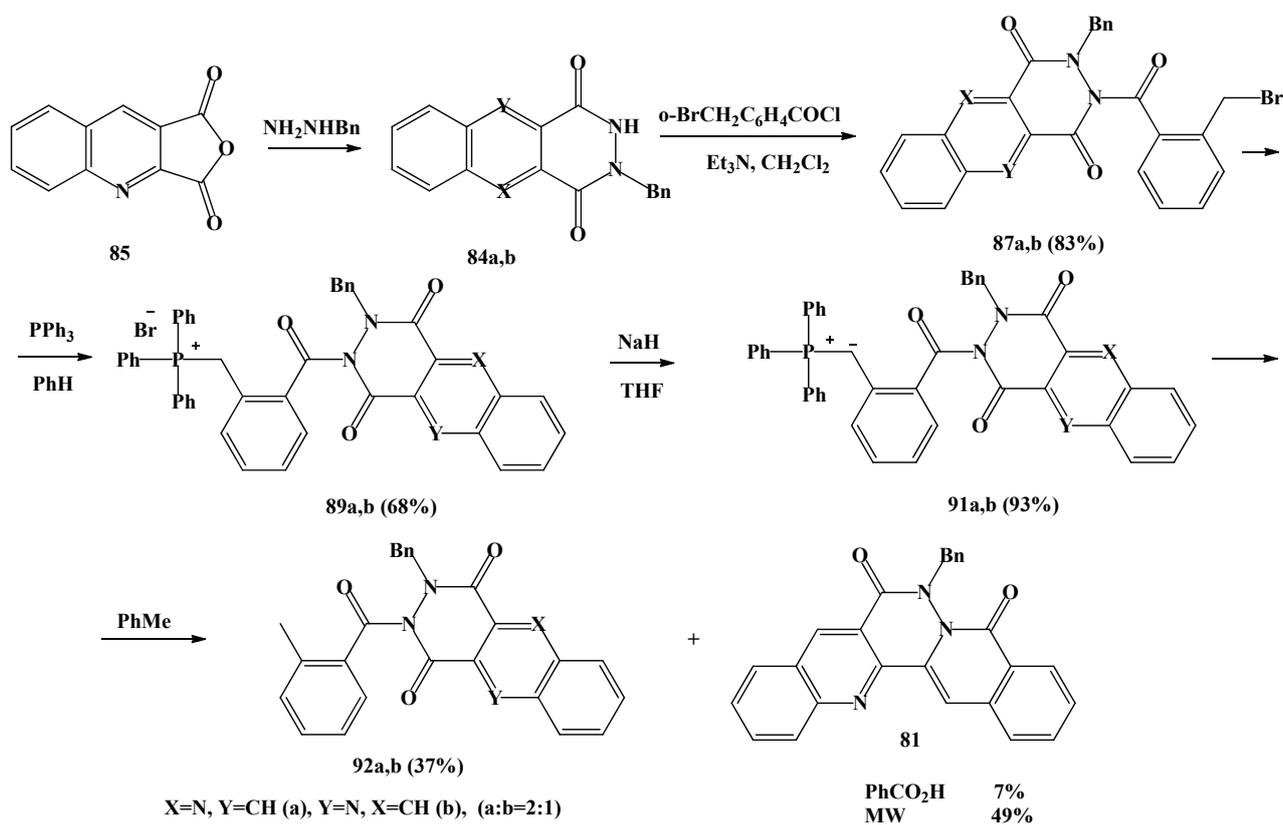


Схема 23

Ацилирование смесей бензилзамещенных 2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиридазин-5,8-дионов **82a,b** и бензилзамещенных 2,3-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,4-дионов **84a,b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты приводило к бензилбромидам **86a,b** и **87a,b** с общим выходом 86 и 83 % соответственно. В результате взаимодействия с PPh_3 последние в среде сухого бензола преобразовывались в фосфониевые соли **88a,b** и **89a,b**. Илиды фосфора **90a,b** и **91a,b** (выходы 81 и 93 % соответственно) синтезировали путем депротонирования солей NaN в ТГФ в атмосфере аргона. Илиды фосфора **90a,b** и **91a,b** в кипящем диоксане трансформируются в полициклические продукты **80** и **81** с незначительным выходом - не более 9%. Применение микроволнового облучения повышает выход целевых продуктов до 40 и 49 %, соответственно, в пересчете на **90b** и **91b**. Использование каталитических количеств бензойной кислоты при кипячении соединений **91a,b** в 1,4-диоксане приводит к метилбензоилпиридазинохинолиндионам **92a,b** с общим выходом 37%. На основе описанного выше следует констатировать, что использование ионной жидкости $[bmim][BF_4]$ или микроволнового излучения в процессе внутримолекулярной циклизации илидов фосфора по Виттигу существенно увеличивает выход целевых продуктов.

2.3 Синтез производных пиридазиндионов на основе пиромеллитового ангидрида

Рассмотрена возможность синтеза циклических структур на основе пиромеллитового диангирида **93**. Для получения полигетероциклических структур с пиридазинофталазинтетраон содержащим фрагментом в качестве исходного соединения применяли продукт конденсации **93** с двукратным количеством бензилгидразина. В нитробензоле образуется смесь двух региоизомеров - **94a** и **94b** в соотношении 1:1, общий выход которых составил 91% (Схема 24).

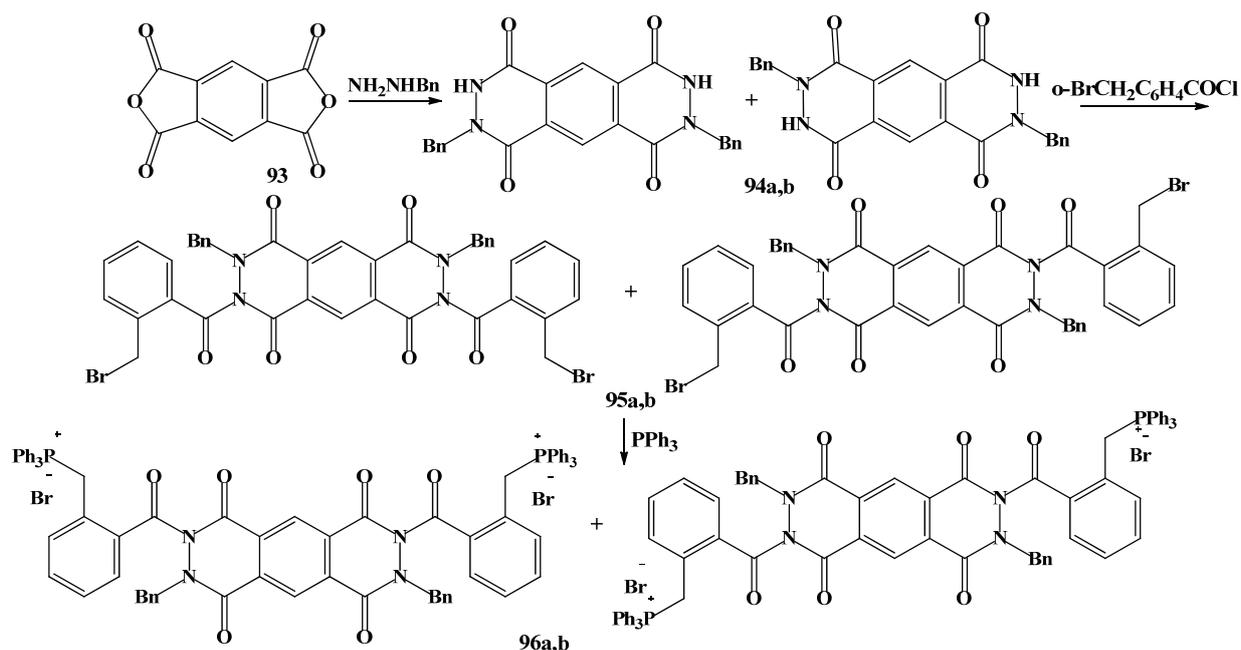


Схема 24

Ацилирование бензилзамещенных тетрагидропиридазино[4,5-*g*]фталазинтетраонов **94a,b** хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты привело к образованию бромпроизводных **95a** и **95b** (общий выход 73%), взаимодействие которых с трифенилфосфином (двукратный избыток) в среде сухого бензола завершилось образованием фосфониевых солей **96a,b**. При депротонировании последних получились пиридазинофталазинтетраон содержащие бис-илиды фосфора **97a** и **97b** с суммарным выходом 86% (Схема 25). Нагревание бис-илидов фосфора **97a** и **97b** в кипящем толуоле в присутствии каталитических количеств бензойной кислоты дало смесь продуктов внутримолекулярной циклизации **98a** и **98b** в соотношении 1.2:1 с низким общим выходом 8%. Использование в процессе циклизации бис-илидов фосфора **97a** и **97b** в качестве катализатора 1-бутил-3-метил-имидазолий тетрафторбората (кипящий толуол) повышает выход целевых продуктов **98a** и **98b** до 31%.

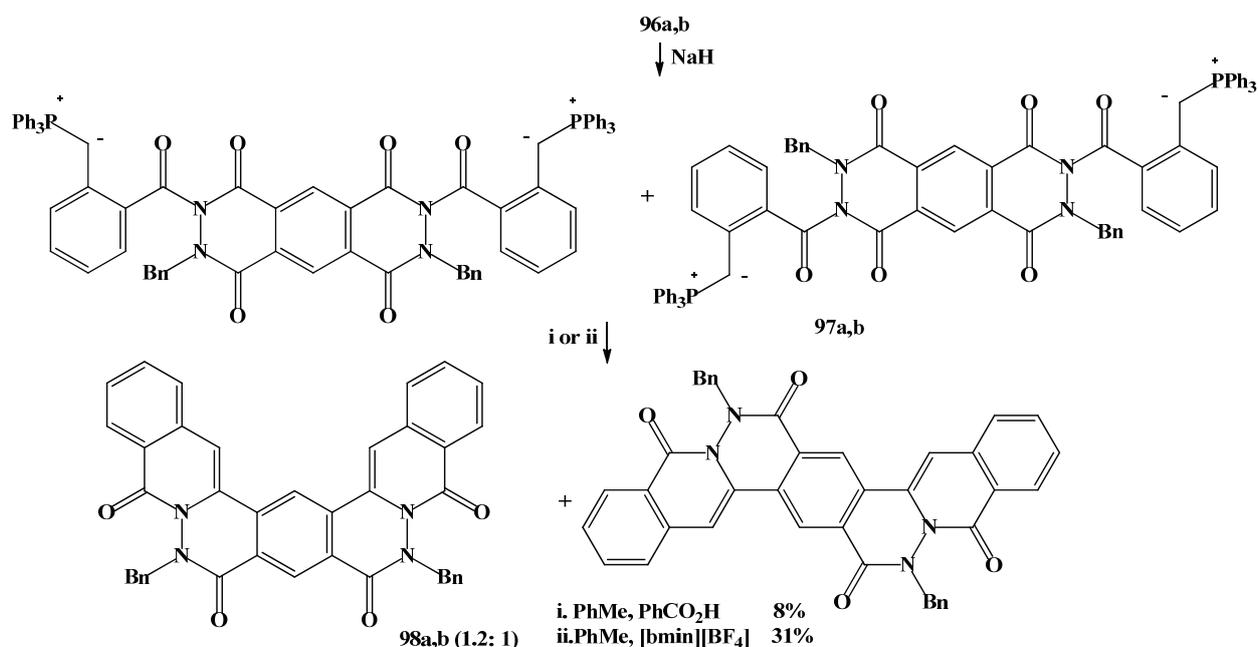


Схема 25

3. Синтез имидов малеопимаровой кислоты

Наличие ангидридной группы в молекуле малеопимаровой кислоты и ее производных позволяет получать различные имиды при взаимодействии с аминами и, в первую очередь, N-имиды метилового эфира малеопимаровой кислоты (МЭМПК). Для выхода на новые фосфораны с дитерпеновым фрагментом нами синтезированы N-замещенные малеопимаримиды из аминокислот и МЭМПК (Схема 26). Синтез соединений **99a-e** осуществляли конденсацией МЭМПК и двукратного избытка аминокислот в ДМФА. Целевые соединения образуются с небольшими выходами и это сопровождается их значительным осмолением, осложняющим выделение в индивидуальном виде. Соединения **99a-e** удалось качественно очистить, лишь проведя трехкратную колоночную хроматографию на силикагеле.

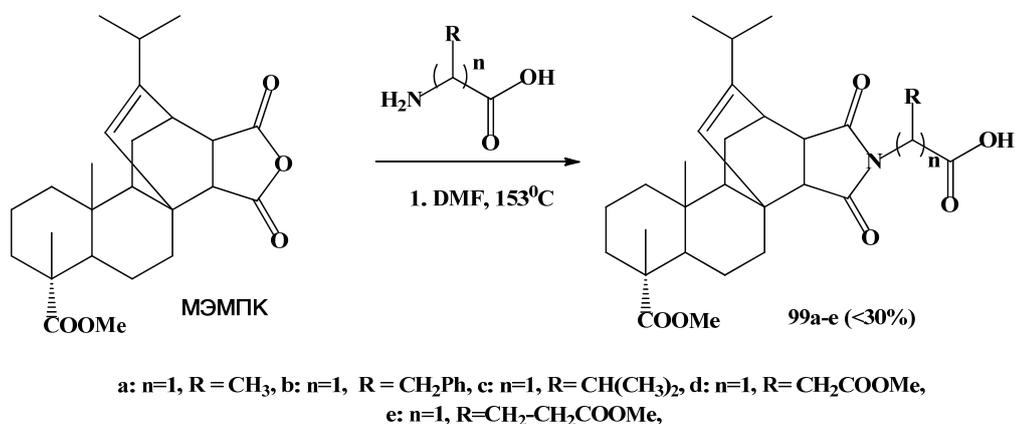


Схема 26

Известно, что МЭМПК легко вступает во взаимодействие с алкиламинами. Поэтому предложенные подходы к синтезу подобных кислот термической активацией не всегда приводят к образованию целевых продуктов с приемлемой конверсией МЭМПК. Подходы отличаются длительностью процесса, имеют ограничения по природе аминосоединения и протекают с низкими выходами. Синтез целевых продуктов при прямом сплавлении происходит лишь в случае, когда аддукты и образующиеся продукты плавятся в интервалах температур, при которых не подвержены возгонке и термическому разложению. В случае проведения конденсационных процессов в растворителе исходные амины обязательно должны в них растворяться. Как показано на Схеме 26, выходы N-малеопимаримидзамещенных аминокислот составляют менее 30%, а длительность процесса в некоторых случаях превышает 10 ч. С целью интенсификации взаимодействия метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминосоединениями разработан эффективный метод конденсации аминокислот в условиях ультразвукового (US) воздействия в среде диметилсульфоксида. Наилучшие результаты по конверсии МЭМПК обнаружили при ультразвуковом воздействии продолжительностью в 40 мин. В отсутствие ультразвукового воздействия в обозначенном процессе отмечали низкие выходы продуктов, либо реакция в таких условиях не приводила к образованию малеопимаримидов.

Таким образом, разработан эффективный метод получения малеопимаримидов с применением ультразвукового воздействия и подобраны оптимальные соотношения компонентов реакции. Данный метод использован для получения малеопимаримидов на основе МЭМПК и широкого спектра аминокислот различного строения: α -аланина, фенилаланина, валина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, β -эфира аспарагиновой и γ -эфира глутаминовой кислот, глицина, β -аланина, γ -аминомасляной, 5-аминовалериановой и аминокaproновой кислот (Схема 27). При проведении синтеза необходим двукратный избыток аминокислоты.

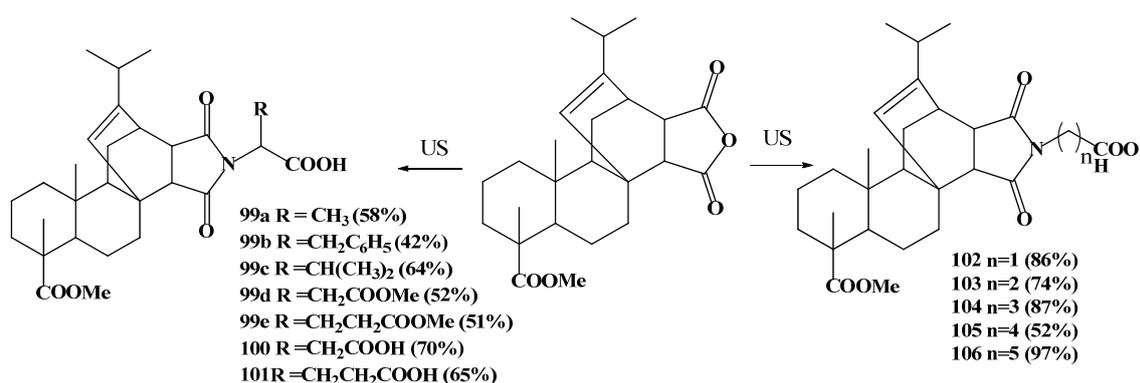


Схема 27

Как оказалось, разработанная методика универсальна и позволила синтезировать большую группу гибридных потенциально биологически активных соединений.

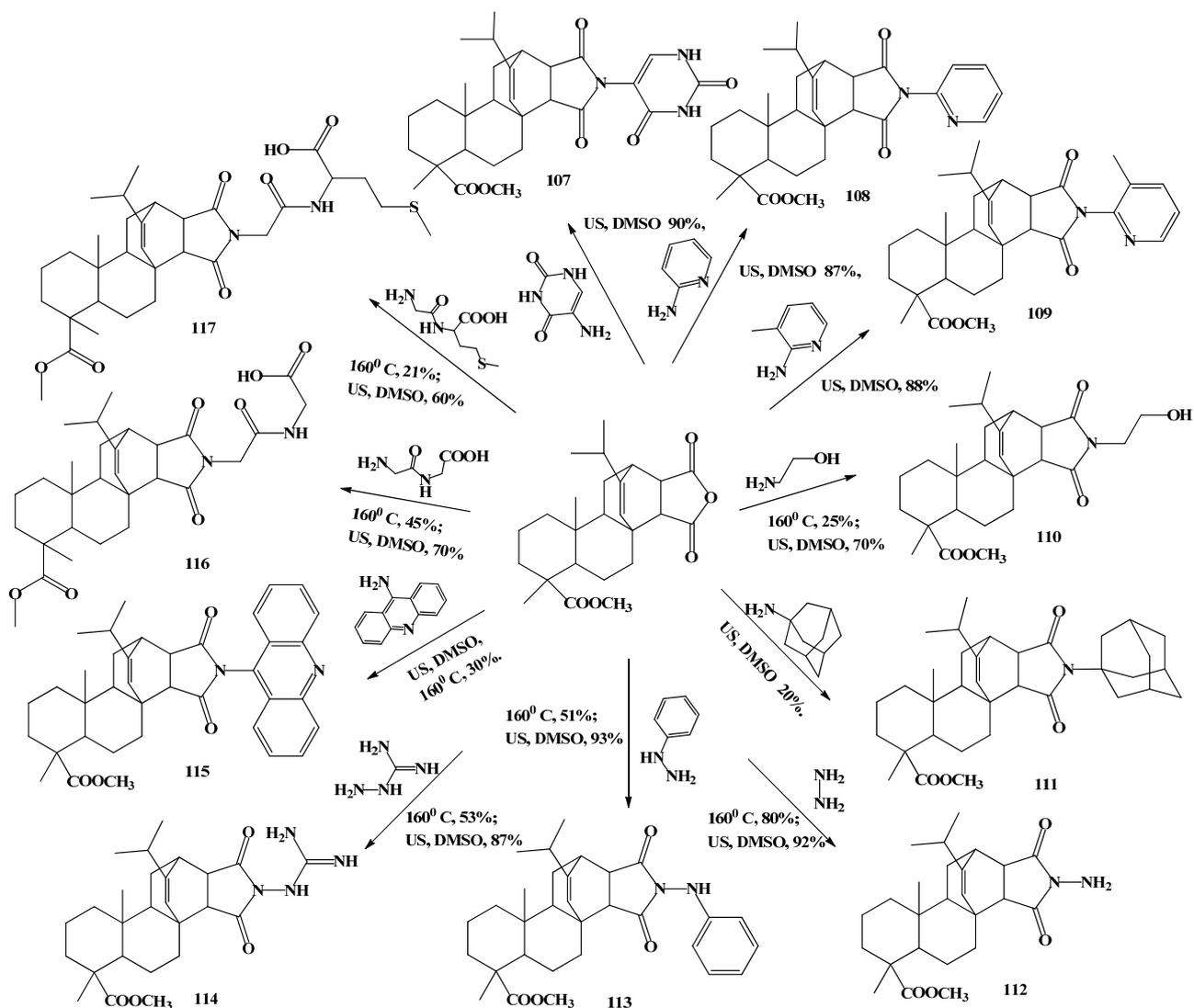


Схема 28

Предложенный метод также позволяет синтезировать новые производные МЭМПК, сочетающие весьма перспективные с точки зрения практического приложения фрагменты с уже известной биологической активностью. Как видно из Схемы 28, прямое взаимодействие аминоадамнтана с МЭМПК протекает с невысоким выходом. Нами предложен вариант введения обозначенного фармакофорного фрагмента в молекулу дитерпена, а именно: взаимодействие аминоадамнтана с хлорангидридами малеопимаримидзамещенных аминокислот (Схема 29). Так, из аддуктов МЭМПК с β -аланином **99a**, аминокислотой **99c**, аланином **103**, и валином **104** через соответствующие хлорангидриды кислот синтезированы соединения **118-121**.

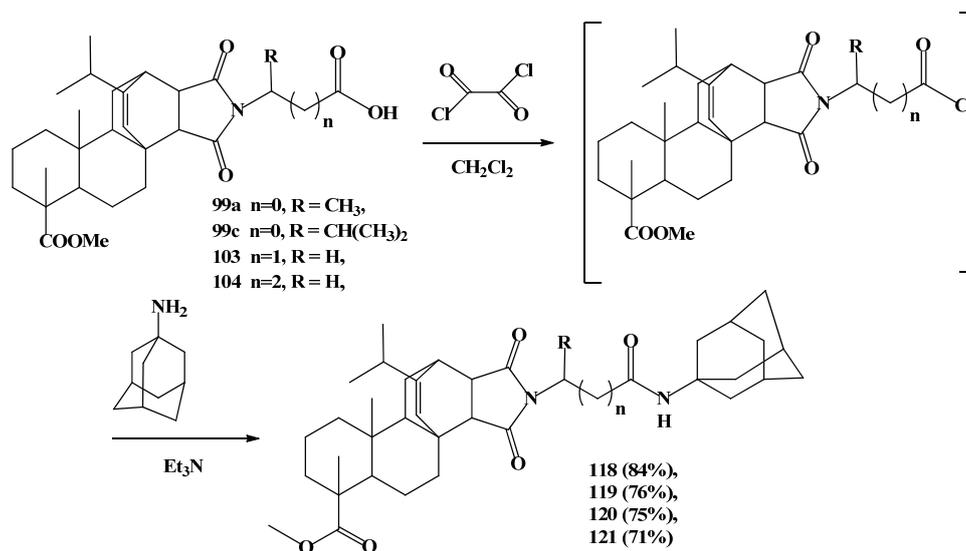


Схема 29

Возвращаясь к синтезу производных изоиндолинов внутримолекулярной циклизацией илидов, в условиях реакции Арндта-Айстера из карбоновых кислот **99a-e** и **100-106** через соответствующие хлорангидриды получены диазокетоны **122a-j** и хлорметилкетоны **123a-j** (Схема 30).

Как известно, возникновение хлорметилкетонов **123a-j** – следствие протекания побочной реакции Ниренштайна: диазокетон образуется в результате элиминирования хлороводорода из интермедиатного диазонийхлорида. Последний, отщепляя N_2 , трансформируется в побочный продукт – хлорметилкетон.

Взаимодействием диазокетонов **122a-j** с бромистоводородной кислотой получали бромметилкетоны **124a-j** с хорошими выходами (Схема 30).

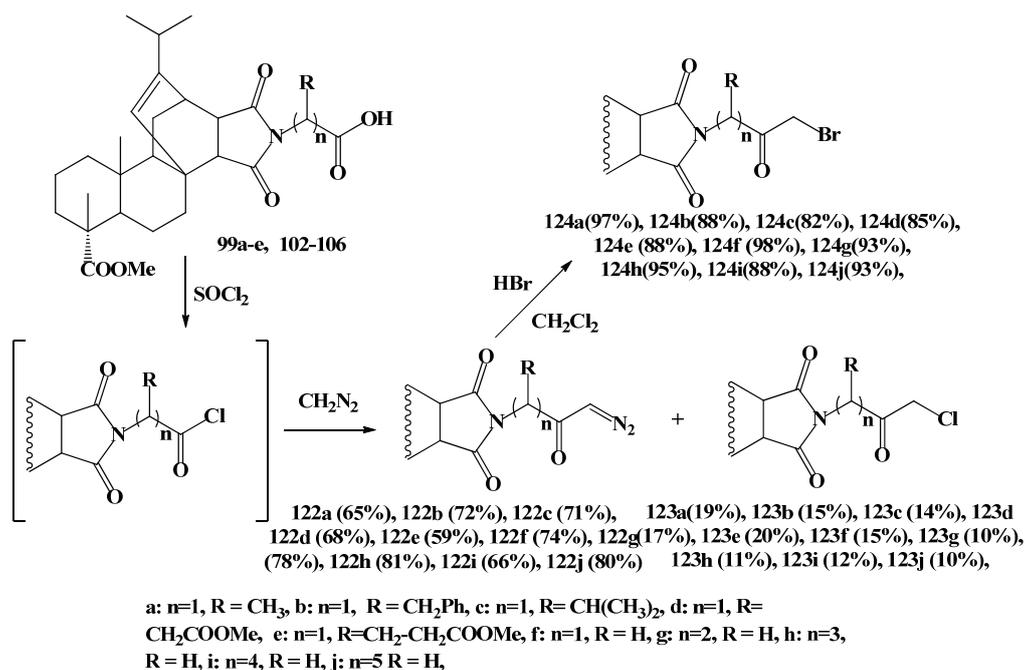


Схема 30

С целью получения новых, включающих изоиндолный фрагмент, гетероциклических соединений по разработанной ранее методике циклизации фосфоранов в условиях микроволнового излучения предпринята попытка синтеза илидов серы и фосфора из бромкетона **124a**, полученного в условиях реакции Арндта-Эйстера из N-малеопимаримида **99a**.

Бромметилкетон **124a** вводили в реакцию с диметилсульфидом и трифенилфосфином известным методом. Однако сульфониевая соль, образующаяся при взаимодействии бромметилкетона **124a** с диметилсульфидом, быстро претерпевает дезалкилирование с получением сульфида **125** (Схема 31).

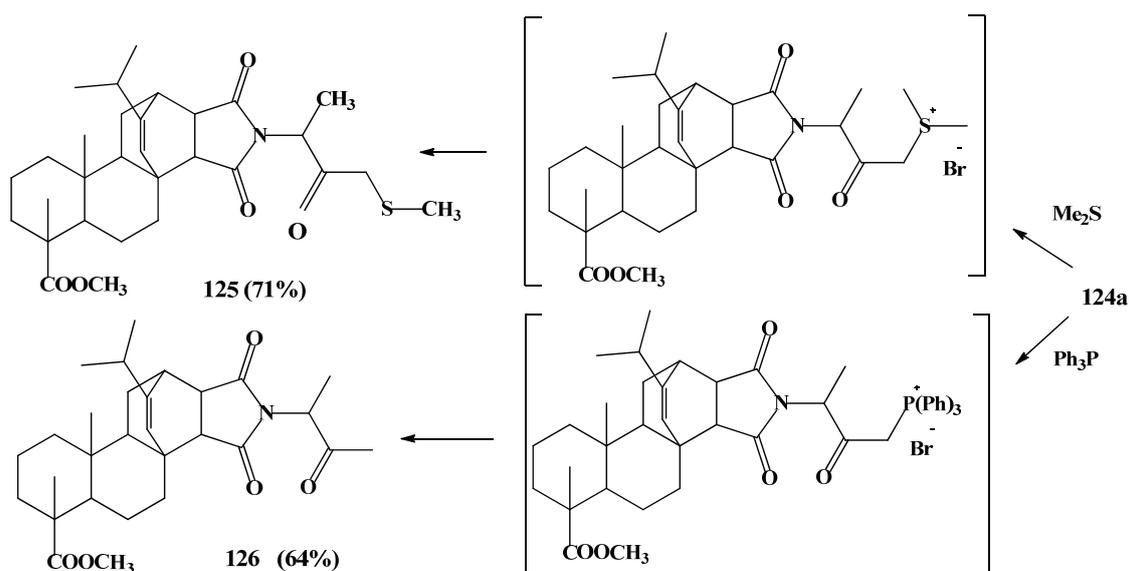


Схема 31

Нагревание соединения **124a** с трифенилфосфином в кипящем бензоле приводит к образованию кетона **126** с выходом 64%; в научной литературе подобные трансформации встречаются крайне редко. Образование продукта **126** можно объяснить протеканием галофильной реакции (Схема 32).

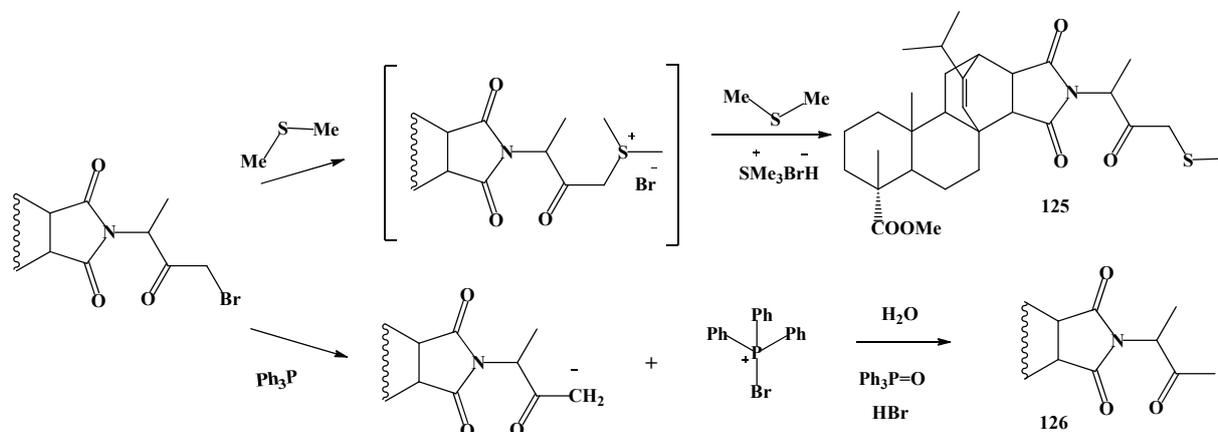


Схема 32

4 Синтез и изучение свойств алленоатов, полученных на основе фосфоранов

4.1 Алленоаты на основе N-фталилглицина

В предыдущих разделах продемонстрирована возможность применения фосфоранов в синтезах ценных гетероциклических соединений, содержащих фармакофорные группы, тем не менее синтетический потенциал данных интермедиатов гораздо шире, поскольку открывает путь к алленам. Предлагаемые в препаративном органическом синтезе методы позволяют получать достаточно чистые алленовые углеводороды, однако для этого требуются неординарные исходные реагенты, а синтезы зачастую отличаются многостадийностью.

Наиболее перспективные аллены, как представляется с точки зрения доступности и устойчивости, – производные эфиров 2,3-алкадиеновых кислот – алленоаты.

Аллоенат **128** синтезирован на основе N-фталилглицина **1a**. Из последнего был получен хлорангидрид N-фталилзамещенной аминокислоты, который с триэтиламинообразовывал кетен **127**, при взаимодействии которого с метил(трифенилфосфораниден)ацетатом проводило к образованию алленоата **128**. Обнаружено, что увеличение выхода до 63% и сокращение времени реакции в 10 раз происходит при замене растворителя ТГФ на хлористый метилен (Схема 33).

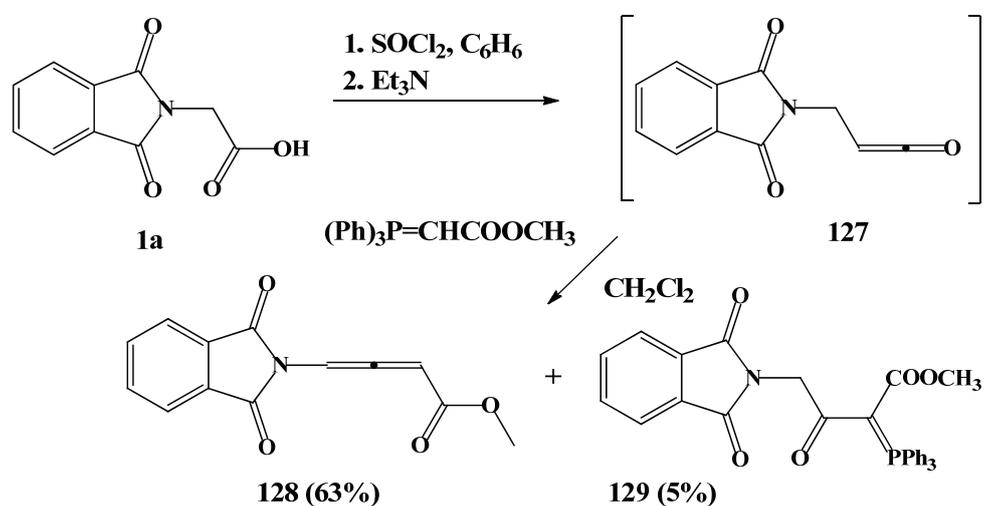


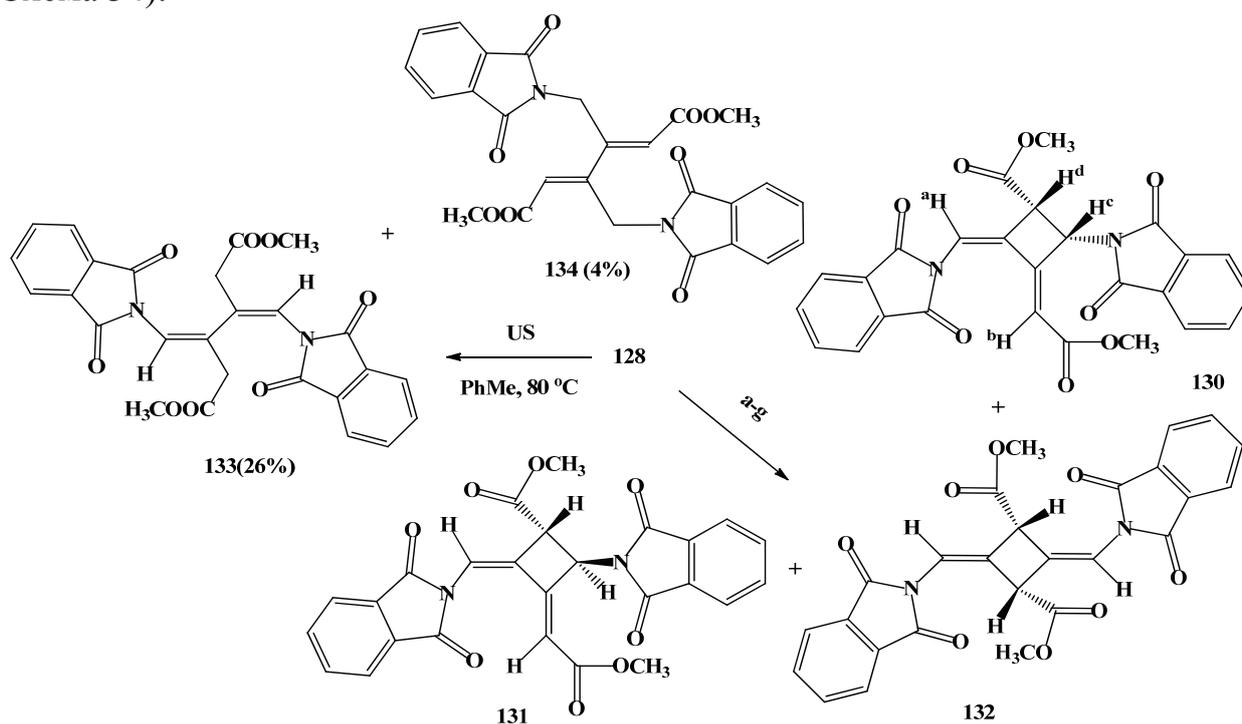
Схема 33

В результате описанной реакции также выделяли дважды стабилизированный илид **129** с выходом 5%. В спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы алленовых углеродов при δ_c 91.75 м.д., δ_c 96.66 м.д. и сигнал центрального четвертичного углеродного атома, который проявляется при δ_c 209.97 м.д.

4.2 Термическая олигомеризация метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бута-2,3-диеноата

Нехарактерная для алленов высокая стабильность, отмеченная для стабилизированного акцепторной группой соединения **128**, вызвала сомнение в проявлении данным соединением основных химических свойств, характерных для лабильных реакционноспособных алленов.

Обычно термическая олигомеризация алленов приводит к циклобутанам. В результате кипячения соединения **128** в толуоле при конвекционном и микроволновом способах нагрева выделили замещенные циклобутаны **130-132** (Схема 34).



a – CHCl_3 , ДАК, 80-90 °С; **b** – CHCl_3 , ДАК, вакуум, 80-90 °С; **c** – CHCl_3 , вакуум, 80-90 °С;
d – Δ , PhMe, 110 °С; **e** – MW, 750 Вт, PhMe, 110 °С; **f** – ДМАД, C_6H_6 , 80 °С;
g – US, 1,4-диоксан, 75 °С

Схема 34

В Таблице 4 представлены условия и выходы продуктов термической циклодимеризации алленоата **128**. При ультразвуковом воздействии в диоксане при 75 °С в течение 18 ч удалось достичь полной конверсии алленоата **128**. При этом образовывались циклобутаны **130-132** с выходами 36, 12 и 21 % соответственно; присутствовала и неидентифицируемая смесь продуктов.

Согласно спектральным данным, из возможных вариантов изомерных диенов при ультразвуковом воздействии в среде толуола отмечали присутствие только двух симметричных изомеров **133** и **134**.

Таблица 4 – Условия и выходы продуктов термической циклодимеризации алленоата **128**

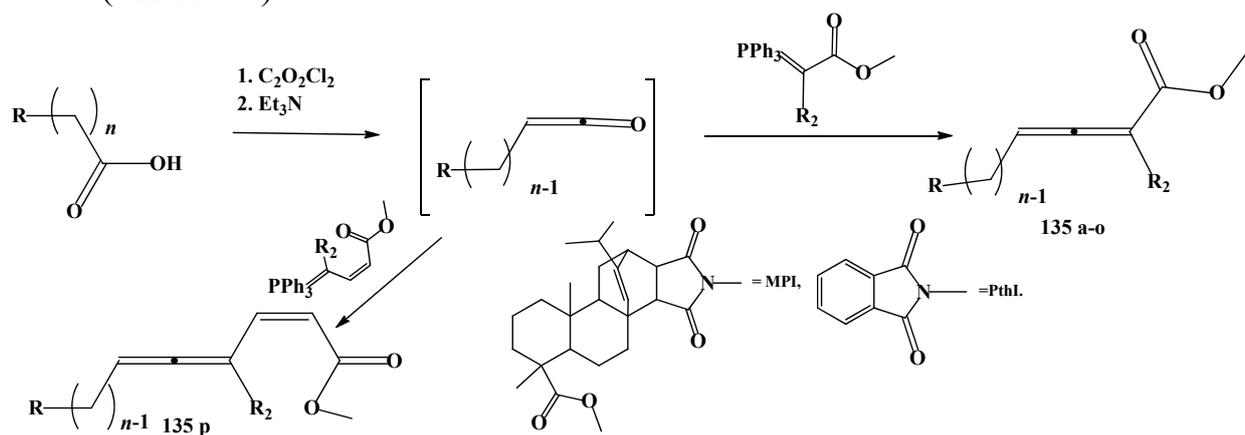
Условия реакции (по Схеме 34)	Время, ч	Степень конверсии соединения 128 , %	Выход соединений, %		
			130	131	132
a	50	60	10	7	7
b	50	65	22	8	14
c	50	63	27	10	24
d	40	85	39	18	-
e	0.5	80	16	4	13
f	3	87	40	5	-
g	18	100	36	12	21

*ДАК – динитрил азобисизомаляной кислоты

**ДМАД – диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты

4.3 Синтез функционализированных 2,3-алленоатов

Высокая реакционная способность алленов позволяет синтезировать на их основе разнообразные труднодоступные функционально замещенные непредельные органические соединения с открытой и циклической структурами, которые перспективны при создании лекарственных препаратов. Одними из наиболее привлекательных алленов с точки зрения доступности и устойчивости являются кетостабилизированные аллены. В рамках поставленной в данной работе цели синтезирован ряд стабильных алленов **135a-o** (Схема 35).



a – R= PhtI, n=2, R₂=H, 75%; b – R= PhtI, n=3, R₂=H, 87%; c – R= PhtI, n=5, R₂=H, 56%; d – R= PhtI, n=1, R₂=CH₃, 73%; e – R= PhtI, n=3, R₂= CH₃, 86%; f – R= PhtI, n=5, R₂= CH₃, 42%; g – R=Ph, n=1, R₂=H, 86%; h – R=Ph, n=1, R₂= CH₃, 74%; i – R= MPI , n=1, R₂=H, 73%; j – R= MPI, n=2, R₂=H, 84%; k – R= MPI, n=3, R₂=H, 82%; l – R= MPI, n=4, R₂=H, 75%; m – R= MPI, n=5, R₂=H, 70%; n – R= CH₃ , n=15, R₂=H, 77%, o – R= CH₃ , n=15, R₂= CH₃, 40%. p – R= CH₃, n=8, R₂=H, 35%.

Схема 35

Синтез алленов **135a-o** осуществляли на основе полученных выше N-замещенных аминокислот, а так же из стеариновой, бензойной кислот. На основе коммерчески доступных метил-4-бромкротоната и декановой кислоты провели синтез рацемического феромона **135p** (Схема 35).

По аналогии с отработанной выше методикой, осуществлен синтез бис-алленоата **138** на основе пиромеллитового ангидрида **93** (Схема 36). Продукт прямого сплавления пиромеллитового ангидрида и глицина (**136**) переводили в соответствующий дикетен **137**, который *in situ* вовлекали в реакцию олефинирования с метил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом с образованием целевого бис-аллена **138**.

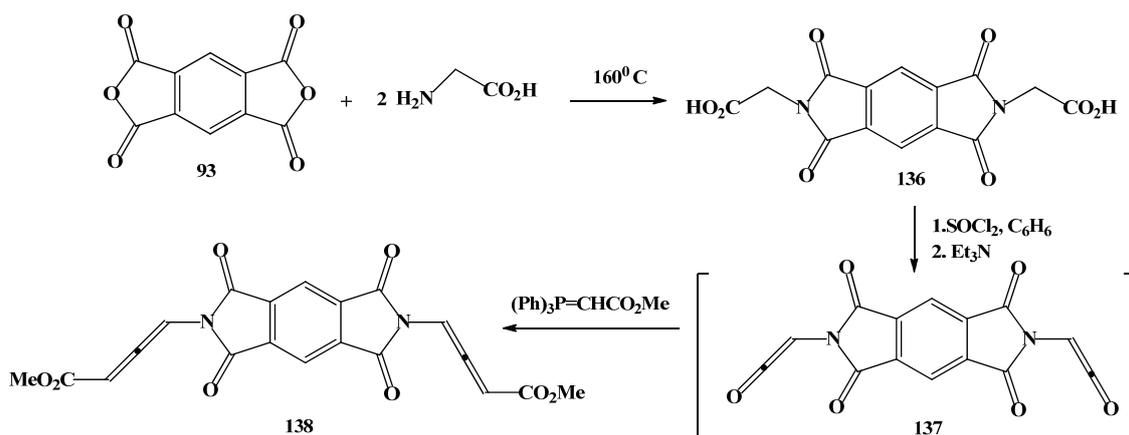


Схема 36

Выход **138** составил 12%, что существенно меньше такого в случае выделения моноалленов. По-видимому, это можно объяснить протеканием конкурирующих реакций образования моно- и бис-дважды стабилизированных илидов.

Для синтеза фенилзамещенных стабилизированных алленов изначально использовали илид фосфора **142**, полученный из продукта ацилирования фталимида хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты (Схема 37). Путем ацилирования фталимида хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты выделяли замещенный бензилбромид **140** с выходом 89%.

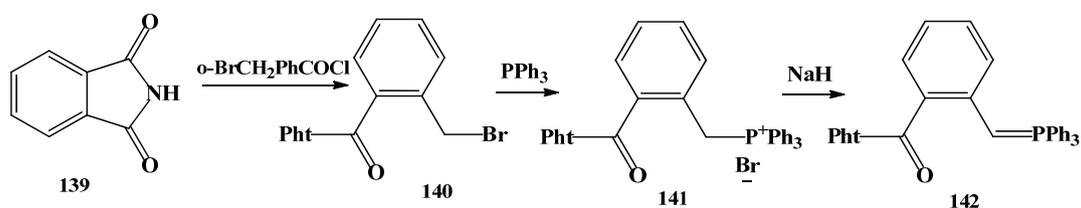


Схема 37

Взаимодействие бензилбромида **140** с PPh_3 в среде сухого бензола привело к образованию фосфониевой соли **141** с выходом 63%. Депротонирование полученной соли гидридом натрия в абсолютном тетрагидрофуране приводило

к илиду фосфора **142** с выходом 91%. Попытка олефинирования кетена стеариновой кислоты полученным илидом фосфора **142** не привела к желаемому алленовому соединению **143** (Схема 38).

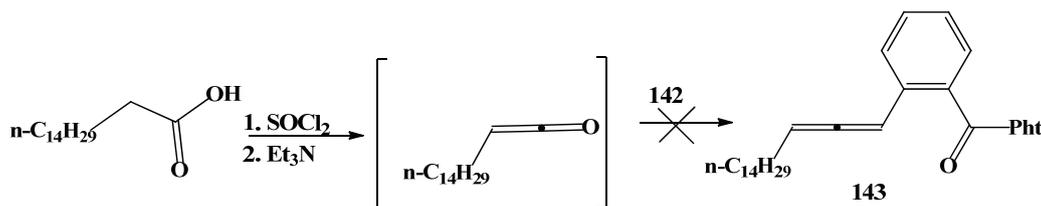


Схема 38

Как результат внутримолекулярной циклизации по Виттигу фосфорана **142** имеет место образование изоиндоло[2,1-b]изохинолин-5,7-диона **144** с выходом 47% (Схема 39).

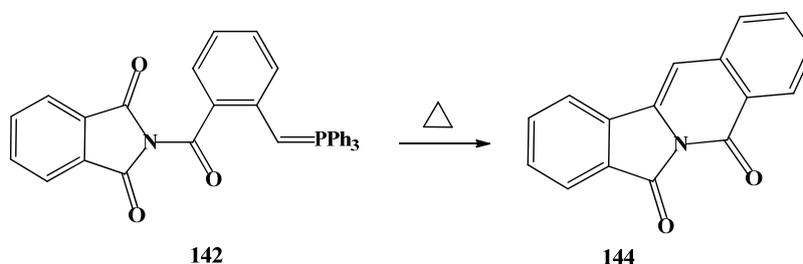


Схема 39

4.4 Синтез производных пиразола на основе алленоатов с изоиндольным фрагментом

Аллоеноаты могут быть полезны в качестве удобных синтонов в синтезе соединений, содержащих хорошо зарекомендовавшие себя фармакофорные группы. В этом контексте весьма перспективны с позиции их биоактивности соединения, включающие пиразольный фрагмент. Подобные гетероциклы отличает широкий спектр полезных свойств: это противодиабетические, противовирусные, противомикробные, антибактериальные и противоопухолевые препараты, а также молекулярные магнитные устройства, сенсоры и многое другое. Хотя научная литература и изобилует многочисленными примерами применения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазопроизводных к олефинам, тем не менее эта методология применительно к алленовым соединениям почти отсутствует. Пиразолы могут образовываться при взаимодействии диазосоединений с алленами, функционализированными электроноакцепторными группами. Алленоат **128** характеризуется низкой реакционной способностью в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. При его взаимодействии с диазометаном целевые пиразолы выделить не удалось (из-за интенсивного осмоления). Имея

ввиду, что присутствие оснований Льюиса в значительной мере ускоряет процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения, мы использовали в качестве катализатора триэтиламин. Так, реакция алленоата **128** с избытком диазометана в присутствии эквимольного количества триэтиламина привела к образованию содержащих фталимидный фрагмент изомерных производных N-метилпиразола **145**, **146** с выходами 33 и 40% соответственно (Схема 40). Эти N-алкилированные производные возникают и при получении пиразолов даже при небольшом избытке диазометана; оптимален его шестикратный избыток.

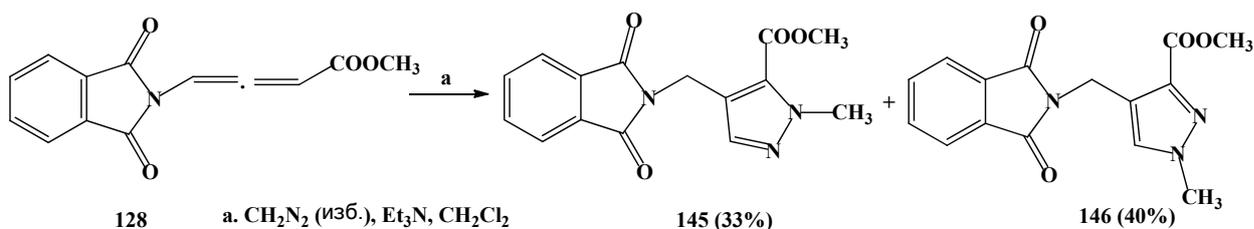


Схема 40

Региоизомерные соединения **145**, **146** выделяли в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Для идентификации соединения **145** использовали метод РСА (Рис. 2).

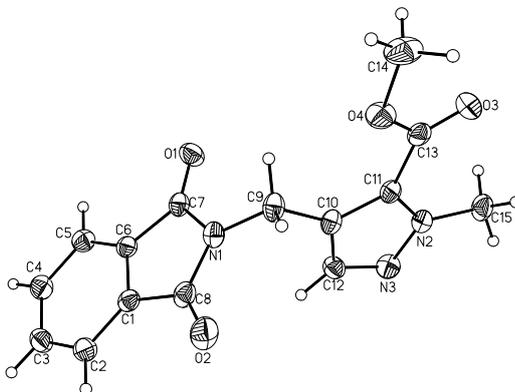


Рисунок 2 – Общий вид молекулы метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата **145** по данным РСА

Попытки вырастить кристалл соединения **146** для РСА оказались безуспешными. Поэтому его структуру доказывали путем сравнительного анализа ЯМР-спектров соединений **145** и **146**, с привлечением методов гомо- и гетероядерных двумерных корреляций COSY, NOESY, HSQC, HMBC и ¹H-¹⁵N-NMBC. Полное соотнесение взаимодействий в двумерных ЯМР-спектрах пиразольного фрагмента молекул соединений **145**, **146** приведено на Рисунке 3.

Протекание процесса с участием эквимольных количеств аллена и диазометана приводило к кристаллическому соединению, которое, согласно спектральным характеристикам и данным РСА, идентифицируется как пиразол **147** (Рисунок 4).

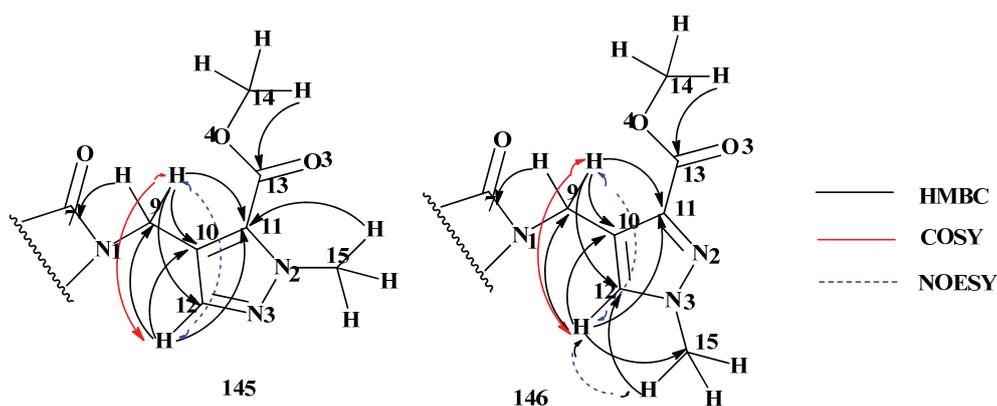


Рисунок 3 – Полное соотнесение взаимодействий в двумерных ЯМР-спектрах пиразольного фрагмента молекул соединений **145**, **146**

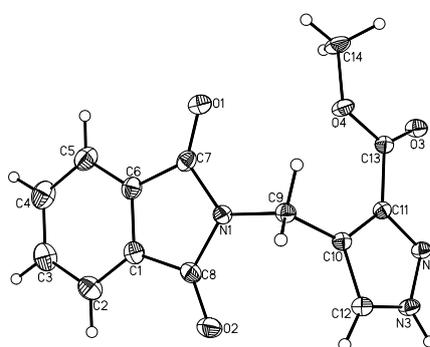


Рисунок 4 – Общий вид молекулы метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата **147** по данным РСА

Образование двух изомеров **145** и **146** объясняется возникновением интермедиата **147**, который существует в виде смеси таутомеров (Схема 41).

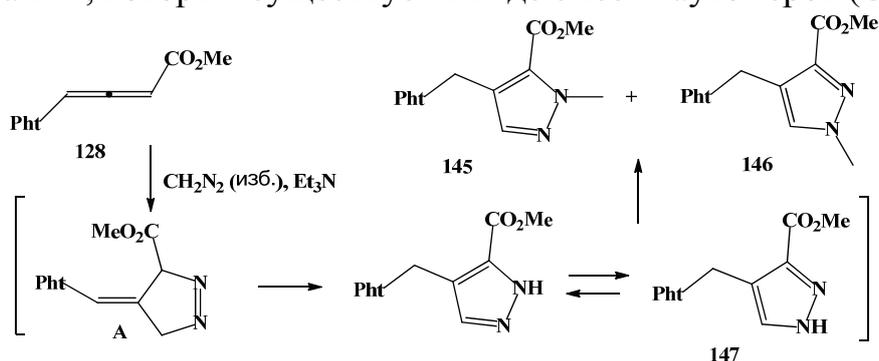


Схема 41

Образование изомерных производных N-метилпиразолов объясняется миграцией в кольцо экзоциклической двойной связи в первоначально возникающем метилен-1-пиразолине **A**. N-Алкилированные производные **145**, **146** образуются уже при небольшом избытке диазометана.

Таким образом, в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к алленоатам в присутствии триэтиламина имеет место региоселективный синтез пиразолов. В отсутствие триэтиламина в реакционной массе образуется сложная смесь продуктов, которую не удастся разделить и идентифицировать. По-видимому, триэтиламин, взаимодействуя с диазометаном, даёт комплекс, который региоселективно атакует электрофильный центральный *sp*-гибридизованный атом углерода с замыканием по нуклеофильному углероду, находящемуся в α -положении к эфирной группе (Рисунок 5).

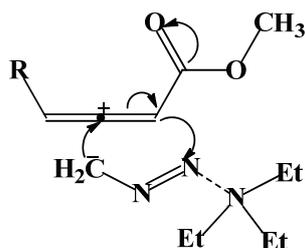


Рисунок 5 – Вероятный механизм взаимодействия триэтиламина и диазометана с алленоатами

Предположение о взаимодействии оснований Льюиса именно с диазометаном, а не с алленоатами, подтверждается результатами модельной реакции с PPh_3 . В двух колбах растворяли алленоат **128**, и растворы охлаждали до -10°C . Далее в одну из колб добавляли раствор диазометана и эквимольное количество PPh_3 в хлористом метиле, а в другую – только раствор PPh_3 . Присутствующая в колбе смесь диазометана и трифенилфосфина окраску не меняла, тогда как во втором сосуде регистрировали ярко-красное окрашивание и характерное длинноволновое смещение для илидов в ИК-спектре полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы, связанной с карбанионом, в области $\nu \sim 1558 \text{ cm}^{-1}$.

Также нами исследовано взаимодействие алленоатов **135a,b,g**, полученных на основе *N*-фталил- β -аланина, *N*-фталил- γ -аминомасляной и фенилуксусной кислот, с избытком диазометана в присутствии триэтиламина. В результате реакции региоспецифично образуются изомерные производные *N*-метилпиразола **147a,b,g** и **148a,b,g** (Схема 42).

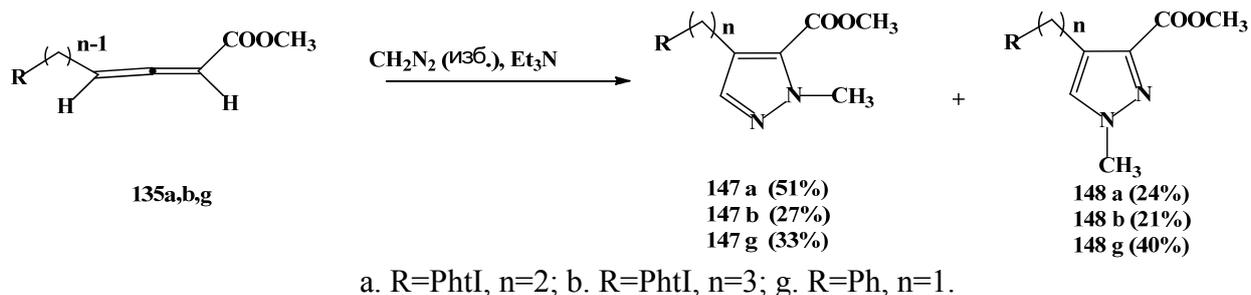


Схема 42

4.5 Синтез производных пиразола реакцией фталимидсодержащих алленоатов с диазокетонем стеариновой кислоты

Синтез диазокетона стеариновой кислоты **149** (Схема 43) осуществляли в условиях реакции Арнта-Айстерта.

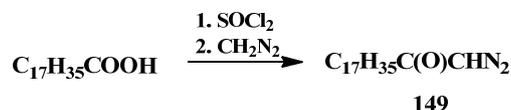


Схема 43

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения диазокетона стеариновой кислоты **149** к алленоатам **128**, **135a,b** при ультразвуковом воздействии в бензоле при 65°C в течение 20 ч завершалась региоселективным образованием производных пиразола **150**, **151a, b** с выходами 51, 67 и 43 %, соответственно (Схема 44).

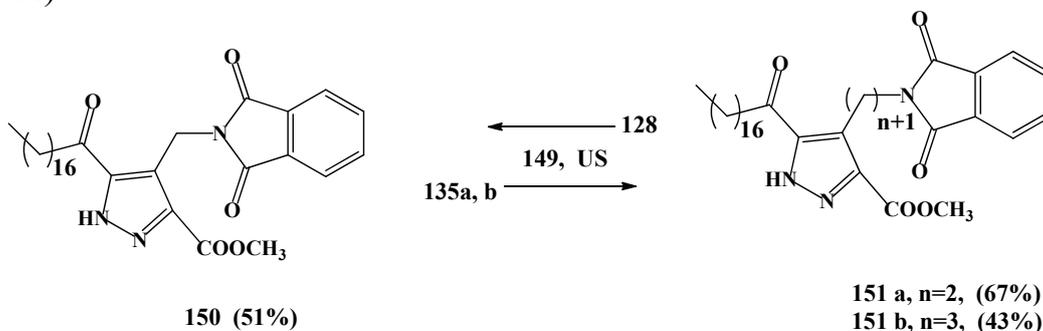


Схема 44

Структуры синтезированных соединений **150**, **151a,b** устанавливали совокупностью физико-химических методов анализа. Вовлечение полученных пиразолов **150**, **151a,b** во взаимодействие с избытком диазометана (до тридцатикратного) или диазокетона стеариновой кислоты не дало ожидаемые продукты NH-внедрения.

4.6 Синтез производных пиразола и 1,2,3-триазолов на основе метилового эфира малеопимаровой кислоты

С целью получения потенциально биологически активных соединений на основе алленоатов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезировали ряд новых гибридных соединений с дитерпеновым фрагментом, содержащих фармакофорные пиразольную и триазольную группы.

Проведение реакции алленоатов **135i,j,k** с двукратным избытком диазометана в присутствии эквимольного количества триэтиламина региоселективно привело к пиразолам **152a,b,c** (Схема 45). В результате обработки последних шестикратным избытком диазометана выделены изомерные производные N-метилпиразола **153a-f**.

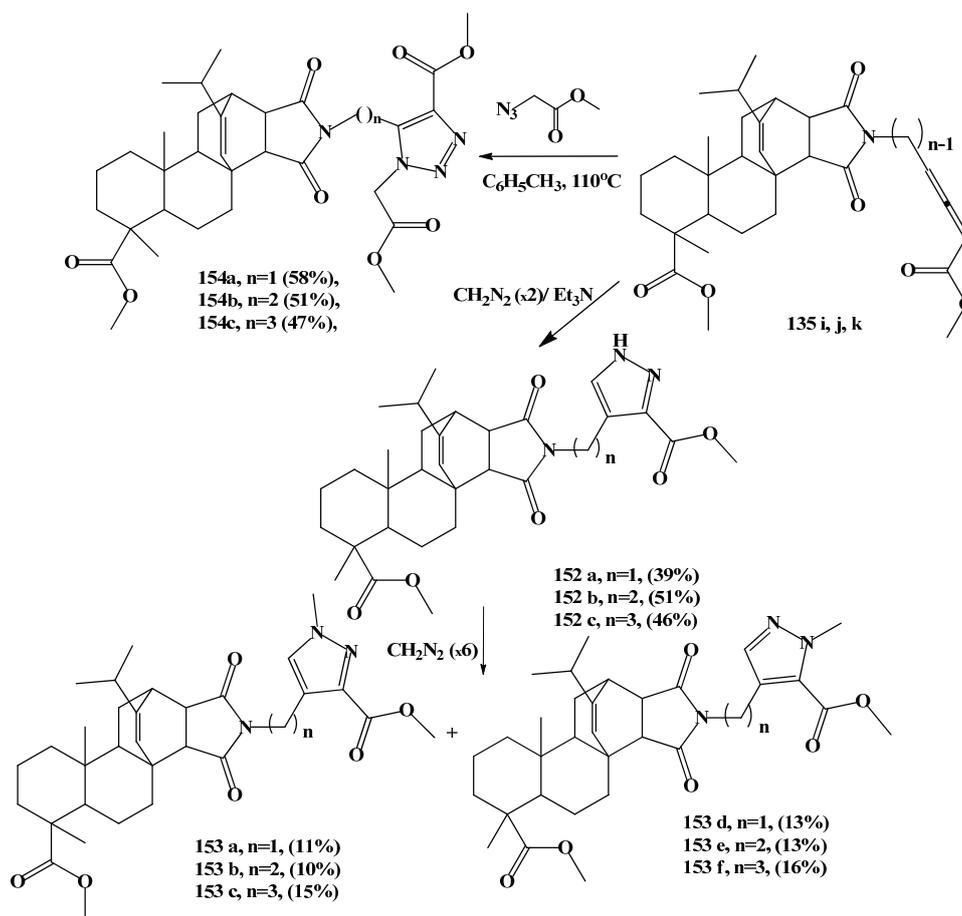


Схема 45

Структуру полученных соединений подтверждали данными ЯМР-спектра, полученного в режиме НМВС.

Путем 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидоацетата к описанным выше алленоатам **135i,j,k** при кипячении в толуоле в течение 10 ч синтезировали соединения, содержащие триазольное кольцо **154a,b,c** (Схема 45). Следует отметить, что по стандартной методике получения триазолов с введением эквимольного количества азида, выходы триазолов не превышают 20%, тогда как использование двукратного избытка метил-2-азидоацетата позволило повысить выход целевых продуктов более чем в два раза.

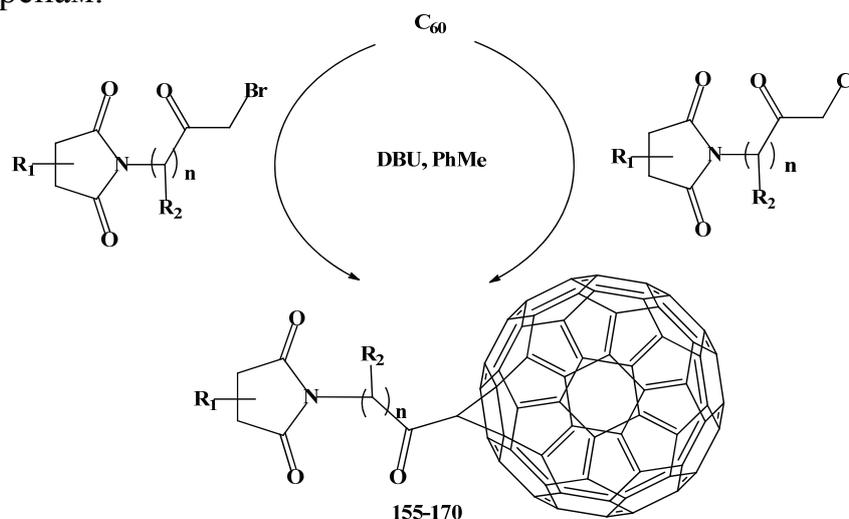
5 Взаимодействие хлор-, бромметилкетонов и алленовых производных МЭМК с фуллереном C₆₀

Важнейшая задача органического синтеза на сегодня – направленное получение соединений запланированного строения для практического применения. Использование фуллеренов в качестве «строительных блоков» позволило синтезировать множество различных молекул, сочетающих в себе совокупность ценных свойств. Перспективным представляется применение производных фуллеренов в медицине, косметологии, оптике, для изготовления солнечных элементов. Органическая фотовольтаика за последние 15 лет

превратилась в приоритетное направление изысканий мирового значения. Касаются они, прежде всего, синтеза и всестороннего исследования свойств фотоактивных и электропроводящих органических веществ. Поэтому закономерна интенсификация работ по получению новых продуктов на основе фуллерена C_{60} , с целью их применения в солнечных батареях.

5.1 Синтез метанофуллеренов

Самым распространенным и эффективным способом первичной функционализации ядра C_{60} представляется подход Бингеля – [2+1]-циклоприсоединение к фуллереновому каркасу, ведущее к замещенным метанофуллеренам.



155. $R_1 = \text{MPI}$, $n=1$, $R_2 = \text{CH}_3$ (56% Cl, 43% Br), **156.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=1$, $R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (52% Cl, 38% Br), **157.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=1$, $R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (69% Cl, 46% Br), **158.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=1$, $R_2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ (61% Cl, 40% Br), **159.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=1$, $R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$ (62% Cl, 36% Br), **160.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=1$, $R_2 = \text{H}$ (74% Cl, 41% Br), **161.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=2$, $R_2 = \text{H}$ (78% Cl, 47% Br), **162.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=3$, $R_2 = \text{H}$ (81% Cl, 56% Br), **163.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=4$, $R_2 = \text{H}$ (66% Cl, 49% Br), **164.** $R_1 = \text{MPI}$, $n=5$, $R_2 = \text{H}$ (80% Cl, 48% Br), **165.** $R_1 = \text{PHTI}$, $R_2 = \text{H}$, $n=1$ (50% Cl, 39% Br), **166.** $R_1 = \text{PHTI}$, $R_2 = \text{H}$, $n=3$ (45% Cl, 42% Br), **167.** $R_1 = \text{PHTI}$, $R_2 = \text{H}$, $n=5$ (42% Cl, 39% Br), **168.** $R_1 = \text{PHTI}$, $R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $n=1$ (57% Cl, 36% Br), **169.** $R_1 = \text{PHTI}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $n=1$ (40% Cl, 27% Br), **170.** $R_1 = \text{PHTI}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $n=1$ (55% Cl, 28% Br).

Схема 46

Участие полученных нами ранее хлор- и бромметилкетонов в реакции Бингеля с C_{60} в среде толуола в присутствии DBU привело к образованию метанофуллеренов **155-170** (Схема 46). Максимальный выход метанофуллеренов при этом достигается в случае хлорметилкетонов в течение 20 мин. Дальнейшее увеличение времени реакции приводило к снижению выхода продуктов моноприсоединения и росту числа аддендов, связанных с фуллереновым каркасом.

Структуры выделенных соединений доказаны комплексом ЯМР 2D экспериментов HSQC, HMBC, COSY, NOESY.

5.2 Синтез циклопентенофуллеренов

Как свидетельствуют литературные источники, в части первичной функционализации ядра C_{60} не менее интересен и вариант функционализации путем [3+2]-циклоприсоединения, - путь к новым продуктам, существенно расширяющий спектр их полезных свойств. Известно, что алленоаты, активированные нуклеофильной атакой фосфина по центральному *sp*-гибридизованному атому, успешно применяются как трехатомные строительные блоки в реакциях циклоприсоединения к электронодефицитным алкенам с образованием ненасыщенных пятичленных циклов. В результате фосфин-катализируемого [3+2]-присоединения алленоатов к фуллереновому каркасу, как диполярофилу, генерируются циклопентенофуллерены. Процесс начинается с нуклеофильной атаки центрального атома углерода алленоата фосфином, что приводит к цвиттерионному интермедиату. Далее последний, выступающий в роли 1,3-диполя, атакует C_{60} по двойной связи и возникает пятичленный фосфорный ирид; элиминирование катализатора завершает получение целевого аддукта. Привлекая обозначенную методику, из алленоатов **135a,b,d,j,k,m** синтезировали ранее неизвестные, хорошо растворимые в большинстве типовых органических растворителей моноаддукты фуллерена **171-177** с представленными на Схеме 47 выходами.

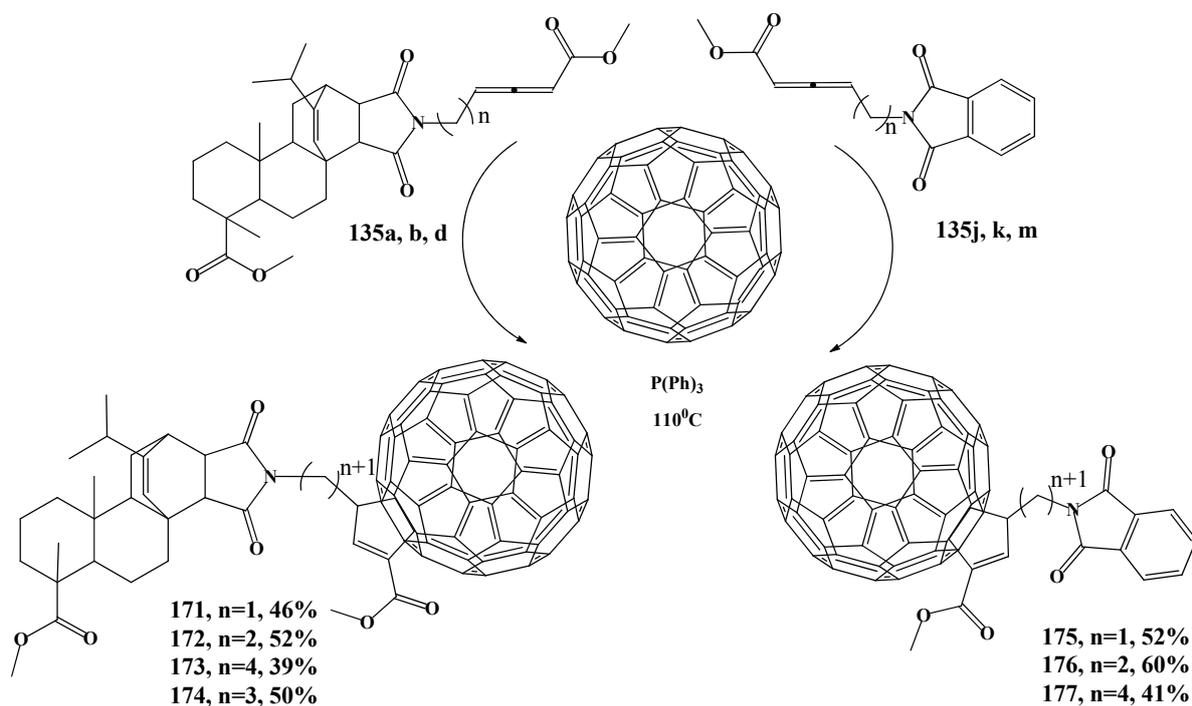


Схема 47

Поскольку C_{60} отличается крайне низкой растворимостью в подавляющем большинстве растворителей, синтезированные хорошо растворимые моноаддукты представляют самостоятельный интерес.

Циклоаддукт из алленимида на основе N-фталил- и N-малео-пимарилглицина выделить не удалось, что, по-видимому, следует отнести за счет протекания термической олигомеризации алленоата **128** (показано выше) и наличием стерических затруднений, создаваемых близостью имидной группы.

6 Исследование биологической активности синтезированных соединений

In vitro исследовано цитотоксическое действие синтезированных соединений в отношении эмбриональных клеток почки человека (HEK293), клеток карциномы печени человека (Hep G2) и клеток лимфобластной лейкемии (Jurkat). Получены данные о влиянии структуры на биологическую активность синтезированных соединений. Наименьшую цитотоксическую активность проявляют фенилаллены **22**, **23** и соединения с метильной группой в α -положении к сложноэфирному фрагменту **11-13**. Ярко выраженное действие в отношении клеток опухолевого происхождения проявляют алленоаты с изоиндольным фрагментом **9** и **65**, полученные на основе γ -аминомасляной кислоты. Повышенную чувствительность к данным соединениям обнаруживают клетки лимфобластной лейкемии Jurkat.

Имид МЭМПК (**113**) с остатком фенилгидразина показал выраженную цитотоксичность в отношении исследованных клеточных линий и не оказывал существенного влияния на прогрессию клеточного цикла условно нормальных клеток (см. Приложение 1).

Аллоноаты **135i** и **135l** можно отнести к перспективным веществам с потенциальной противоопухолевой активностью (Jurkat $IC_{50}=3.82\pm 0.78$ мкМ для **135i** и Jurkat $IC_{50}=1.58\pm 0.16$ мкМ для **135l**).

Использованный в виде 2%-ного раствора на основе подсолнечного масла конъюгат фуллерена **159** проявил ранозаживляющие свойства на модели термического ожога у крыс.

Имид **116** и алленоат **135k** с дитерпеновым остовом испытаны на острую токсичность, в результате чего по стандарту ГОСТ 12.1.007.76 имид **116** может быть отнесен к четвертому классу умеренно опасных веществ, а соединение **135k** - к третьему классу.

Соединения **6a**, **6b**, **16**, **28**, **29** прошли испытания на противотуберкулезную активность (штамм H37Rv) в Национальном институте аллергологии и инфекционных заболеваний. Соединение **16** проявляет умеренную противотуберкулезную активность в отношении штамма H37Rv.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Впервые предложены эффективные подходы к синтезу новых типов полициклических гетеросистем и известных циклических структур в результате систематического исследования меж- и внутримолекулярной циклизации производных N-замещенных протеиногенных аминокислот.

2. Разработаны селективные методы синтеза стабилизированных фосфоранов с изоиндольным фрагментом на основе различных N-замещенных аминокислот. Выявлено, что при нагревании α -илиды образуют пирролизидиндионовые структуры; β -илиды претерпевают внутримолекулярную циклизацию в индолизидиндионы; γ -илиды трансформируются в два продукта азепиновой и циклогексеновой структуры.
3. Впервые с участием рацемических форм N-замещенных дикарбоновых и ди-N-пиромеллитдизамещенных протеиногенных аминокислот реализован синтез бис-фосфоранов. Показано, что в результате термической обработки илида из пиромеллитдизамещенного β -фенил- β -аланина региоселективно образуется замещенный 2H,6H-индолизино[2,1-f]пиридо[2,1-a]симм-изоиндол, а из пиромеллитдизамещенной антраниловой кислоты – замещенный бензо[5',6']индолизино[2',1':5,6]изоиндоло[2,1-a]хинолин.
4. Разработана методика синтеза новых гетероциклических систем, включающих фталазиндионовый фрагмент, основанная на внутримолекулярной циклизации диоксофталазинсодержащих фосфоранов и сульфониевых илидов. Установлено, что внутримолекулярная циклизация стабилизированных фосфоранов и сульфониевых илидов протекает региоспецифично и приводит к изохинофталазиндионовой, пиридопиридазиоизохинолиндионовой и изохинопиридазиохинолин-дионовой структурам.
5. Предложен синтез гетероциклических систем бис(изохино)пиридазиофталазиновой структуры на основе фосфоранов. Показано увеличение выхода целевого продукта более чем в три раза при введении в процесс каталитических количеств «ионной жидкости» [bmim][BF₄].
6. Разработан универсальный однореакторный метод синтеза широкого круга гетероциклических соединений (изоиндолины, пирролизидиндионы, индолизидиндионы, пирролоизоиндолины и изоиндолохинолины) путем внутримолекулярной циклизации имидсодержащих стабилизированных фосфоранов. Процесс существенно интенсифицируется при микроволновом облучении (время реакции сокращается в 12÷24 раза) при одновременном увеличении выхода целевого продукта (на 22÷45 %).
7. Найдена возможность эффективного синтеза Alk-, N-сукцинимид-, бис-N,N-пиромеллит-, N-фталимид-, N-малеопимаримид-1,2-диеноатов, основанного на взаимодействии кетенов с метил(трифенилфосфоранилден)-ацетатом. Термическая димеризация метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бута-2,3-диеноата при конвекционном, микроволновом нагреве и ультразвуковом воздействии приводит к производным циклобутана.
8. Обнаружен простой и доступный способ получения различных пиразолов в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к 2,3-диеноатам со фталимидным, сукцинимидным, малеопимаримидным и фенильным фрагментами в присутствии триэтиламина. Показано региоспецифичное взаимодействие диазометана с 1,2-диеноатами по сопряженной со сложноэфирной группой кратной связи.

9. Предложен эффективный метод синтеза имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты путем его конденсации с аминосоединениями (аминокислоты, гидразины, аминоспирты, гетероциклические соединения и пептиды) при ультразвуковом воздействии в среде диметилсульфоксида.
10. Впервые в результате [2+1]-, [2+3]-циклоприсоединения осуществлен синтез конъюгатов C_{60} с N-замещенными аминокислотами и алленоатами, приводящих к ряду метано- и циклопентенофуллеренов, соответственно. Продемонстрирована возможность использования функционализированных фуллеренов в качестве акцепторных составляющих в органической фотовольтаике. Наилучшие акцепторные свойства выявлены в случае аддукта с имидной группой в μ -положении к фуллереновому ядру.
11. В ряду синтезированных соединений обнаружена выраженная цитотоксическая активность в отношении клеточных линий опухолевого происхождения *Jurkat*. Показано, что полученные метанофуллерены проявляют ингибирующие способности в процессах жидкофазного радикально-цепного окисления.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 79 научных трудах, в том числе:

32 статьи опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS:

1. Сахаутдинов И.М. Внутримолекулярная циклизация илидов фосфора / Н.А. Сергеева, И.М. Сахаутдинов, И.Р. Батыршин, Л.В. Сайтгалиева, А.М. Гумеров, Ф.З. Галин // Вестник Башкирского университета.– 2012.–Т.17(2) – С.860-870.
2. Sakhautdinov I. M. Maleated rosin-derived advanced materials: preparation, properties and application / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov // J. Iran. Chem. Soc.– 2022.– V.19(8).– Pp.3229-3248.
3. Sakhautdinov I. M. Formation of quasi-stable nanostructures from *L*-N-stearoyl glutamic acid and its dimethyl ester on solid surfaces / T.I. Sharipov, I.M. Sakhautdinov, R.F. Talipov, R.R. Garafutdinov // Journal of Nanoparticle Research – 2023.– V.25.– Article number 64.
4. Sakhautdinov I. M. Kinetic investigation of the cyclopropanation process of fullerene C_{60} by halogenmethyl ketones under the conditions of the Bingel reaction / Y.N. Biglova, I.M. Sakhautdinov, R.N. Garifullin, G.F. Sakhautdinova, A.G. Mustafin. // New J. Chem.– 2020.– V.44.– Pp.7277-7285.
5. Sakhautdinov I. M. Synthesis and Cytotoxic Activity of a Number of Functionalized 2,3-Allenoates / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, M.A. Maksimova, U. Sh. Kuzmina, Yu. V. Vakhitova & M. S. Yunusov. // Russ J Bioorg Chem.– 2020.– V.46.– Pp.115-119.
6. Sakhautdinov I. M. Synthesis and Cytotoxic Activity of a Series of Functionalized Maleopimarimides / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov,

- E.O.Terenteva, Z.S. Khashimova, M. S. Yunusov, Sh. S. Azimova // *Chem Nat Compd.*– 2020.– V.56.– Pp.101-104.
7. Сахаутдинов И.М. Синтез новых метанофуллеренов с фталимидным фрагментом / И. М. Сахаутдинов, Г. Ф. Сахаутдинова, А.Г. Мустафин // *Журнал общей химии.*– 2020.– Т.90(2).–С.268-273.
 8. Сахаутдинов И.М. Влияние фуллерена, содержащего малеопимаримидный заместитель, на кинетику жидкофазного радикально-цепного окисления этилбензола / Л.Р. Якупова, И. М. Сахаутдинов, Р.Н. Маликова, Р. Л. Сафиуллин // *Кинетика и катализ.*– 2019.– Т.60(1).– С.25-32.
 9. Sakhautdinov I. M. Synthesis of New Pyrazoles and 1,2,3-Triazoles from Allenoates Based on *N*-Maleopimarimide-Substituted Proteinogenic Amino Acids / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, M.S. Yunusov // *Chem Nat Compd.*– 2019.– V.55.– Pp.60-65.
 10. Sakhautdinov I. M. Effective synthesis and cytotoxic activity of methyl maleopimarate imides. / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, D.V. Khasanova, L.F. Zainullina, V.A. Vakhitov, A.N. Lobov, Yu.V. Vakhitova, M.S. Yunusov // *Lett. Org. Chem.*– 2018.– V.15(10).– Pp.854-862.
 11. Sakhautdinov I. M. Bingel cycloaddition of *N*-maleopimarimide-substituted amino-acid chloromethylketones to fullerene C₆₀ / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, T.R. Nugumanov, Yu.N. Biglova, A.B. Atangulov, M.S. Yunusov. // *Chem. Nat. Compd.*– 2018.– V.54(3).– Pp.481-486.
 12. Sakhautdinov I. M. Synthesis of methyl maleopimarates with adamantyl substituents. / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, M.S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.*– 2018.– V.54(1).– Pp.102-105.
 13. Sakhautdinov I. M. Effective synthetic method and rotameric isomerization of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-maleopimarate / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, S.M. Ishbaeva, A.N. Lobov, L.V. Spirikhin, M.S. Yunusov. // *Chem. Nat. Compd.*– 2018.– V.54(2).– Pp.365-367.
 14. Sakhautdinov I. M. Cyclopentene-fused [C₆₀]-fullerenes: synthesis and electrochemical properties. / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, Yu.N. Biglova, R.A. Khusnutdinov, A.M. Gumerov, E.M. Khamitov, S.P. Ivanov, M.S. Yunusov // *J. Iran. Chem. Soc.* - 2018.– V.15(9).– Pp. 1975-1985.
 15. Sakhautdinov I. M. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo- and chloromethylketones *N*-substituted proteinogenic amino acids. / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, O.V. Akchurina, S.F. Petrova, M.S. Yunusov // *Lett. Org. Chem.*– 2017.– V.14(8).– Pp. 575-584.
 16. Sakhautdinov I. M. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from 2,3-dienoates of methyl maleopimarate. / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, M.F. Abdullin, A.F. Mukhametyanova, M.S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.*– 2017.– V.53(2).– Pp. 341-344.
 17. Сахаутдинов И.М. Производные фуллерена C₆₀ как эффективные окислители в мягких условиях кислородом воздуха / Р.Н. Маликова, И.М. Сахаутдинов, С.М. Ишбаева, М.С. Юнусов // *Журнал общей химии* – 2017.– Т.87, №10.– С.1749-1751

18. Sakhautdinov I. M. Synthesis of New Pyrazole–Methylmaleopimarate Conjugates / I. M. Sakhautdinov, A. M. Gumerov, R. N. Malikova, A. A. Fatykhov, M. S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.*– 2016.– V.52(4).– Pp.651-655.
19. Sakhautdinov I. M. Synthesis of a bromomethylketone based on N-maleopimarimide and its unusual transformation during preparation of sulfonium and phosphonium salts / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, O.V. Zakir'yanova, M.F. Abdullin, M.S. Yunusov. // *Chem. Nat. Compd.*– 2016.– V.52(1).– Pp.73-76.
20. Sakhautdinov I. M. Synthesis of a 2,3-Dienoate Based on Methyl Maleopimarate / I.M. Sakhautdinov, A.M. Gumerov, G.G. Gibadullina // *Chem Nat Compd.*– 2015.– V.51.– Pp.383-384.
21. Сахаутдинов И.М. Синтез и внутримолекулярная циклизация кетостабилизированного бисилида фосфора в условиях микроволнового облучения / Р.Н. Маликова, И.М. Сахаутдинов, Л. М. Гайнетдинова, М.С. Юнусов // *Бутлеровские сообщения.*– 2015.– Т.41, №1.– С.33-36.
22. Сахаутдинов И.М. Синтез изоиндол[2,1-*b*]изохинолин-5,7-диона на основе реакции внутримолекулярной циклизации илида фосфора по Виттигу / А.М. Гумеров, И.М. Сахаутдинов, М.С. Юнусов // *Журнал общей химии.*– 2015.– Т.85(11).– С.1927-1929.
23. Sakhautdinov I. M. Synthesis of pyrazoles based on functionalized allenoates / I.M. Sakhautdinov, A.M. Gumerov, I.R. Batyrshin, A.A. Fatykhov, K.Yu. Suponitsky, M.S. Yunusov // *Heterocycles.*– 2014.– V.89(3).– Pp.641-651.
24. Сахаутдинов И.М. Гидратация фталимидсодержащих алленоатов в условиях конвекционного и ультразвукового воздействия / А.М. Гумеров, Л.М. Гайнетдинова, А.Ф. Мухаметьянова, И.М. Сахаутдинов, А.А. Фатыхов, М.С. Юнусов // *Бутлеровские сообщения.*– 2014.– Т.39(7).– С.78-81.
25. Sakhautdinov I. M. Molecular structures of methyl 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-methyl-1H-pyrazol-5-carboxylate and methyl 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylate / I.M. Sakhautdinov, I.R. Batyrshin, A.A. Fatykhov, V.M. Yumabaeva, K.Yu. Suponitskii, M.Yu. Antipin, M.S. Yunusov // *Journal of Structural Chemistry.*– 2013.– V.54.– Pp.383-387.
26. Сахаутдинов И.М. Синтез новых циклопентенофуллеренов и метанофуллеренов с сукцинимидным фрагментом / А.Ф. Исламова, И.М. Сахаутдинов // *Журнал органической химии.*– 2022.– Т.58(9).– С. 951-964.
27. Сахаутдинов И.М. Интенсификация получения производных пирролизидин- и индолизидиндиона под действием «ионной жидкости» и микроволнового излучения / И.М. Сахаутдинов, И.Р. Батыршин, Н.А. Сергеева, Ф.З. Галин, М.С. Юнусов // *Журнал органической химии.*– 2012.– Т.48(6).– С.792-796.
28. Сахаутдинов И.М. Термическая олигомеризация метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бута-2,3-диеноата / И.Р. Батыршин, И.М. Сахаутдинов, А.А. Фатыхов, Ф.З. Галин, М.С. Юнусов // *Журнал органической химии.*– 2012.– Т.48(6).– С.797-802.

29. Sakhautdinov, I. M. Antioxidant Activity of Methano- and Cyclopentenofullerenes / L. R. Yakupova, D. R. Diniakhmetova, I. M. Sakhautdinov, R. L. Safiullin // *Kinetics and catalysis*.– 2022.– V.63(5).– Pp.463-469.
30. Сахаутдинов И.М. Синтез 6-бензил-9,12-дигидро-6Н-изохино[3,2-а]фталазин-5,8-диона в «ионной жидкости» / О.Р. Тухватуллин, И.М. Сахаутдинов, Ф.З. Галин // *Вестник Башкирского университета*.– 2008.– Т.13(2).– С.254-255.
31. Сахаутдинов И.М. Синтез производных пирролизидин- и индолизидиндиона на основе N-фталиласпарагиновой кислоты / И.М. Сахаутдинов, Н.А.Леонтьева, Ф.З. Галин, Г.Ф. Вафина // *Журнал органической химии*.– 2008.– Т.44(7).– С.1020-1023.
32. Сахаутдинов И.М. Синтез производного пирроло[2,1-а]фталазин-2,6-диона из диоксофталазинсодержащего илида серы / Ф.З. Галин, И.М. Сахаутдинов, О.Р. Тухватуллин // *Изв. АН. Сер. Хим.*– 2007.– №11.– С.2227-2229.

1 монография:

33. Сахаутдинов И.М. Современная химия бензогетероциклов / С.С. Злотский, И.Б. Абдрахманов, И.М. Сахаутдинов.– Germany: Lap Lambert Academic Publishing GmbH&Co, 2012.– 100 с.

3 главы в книгах:

34. Сахаутдинов И.М. Синтез пиразолов на основе функционализированных алленоатов / И.М. Сахаутдинов, И.Р. Батыршин, А.М. Гумеров, М.С. Юнусов // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* / под редакцией В.Г. Карцева.– М.: МБФНП.– 2014.– Т.1.– С.379-384.
35. Сахаутдинов И.М. Синтез гетероциклических соединений с фталазиндионовым фрагментом / И.М. Сахаутдинов, О.Р. Тухватуллин, В.М. Юмабаева, Ф.З. Галин. // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* / под редакцией В.Г. Карцева.– М.: МБФНП.– 2014.– Т.1.– С.385-389.
36. Сахаутдинов И.М. 6-Бензил-6Н-пиридо[3',2':4,5]пиридазино[1,6-в]изохинолин-5,8-дион / И.М. Сахаутдинов, О.Р. Тухватуллин, Ф.З. Галин // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* / под редакцией В.Г. Карцева.–М.: МБФНП.– 2014.– Т.2.– С.424-427.

1 патент РФ:

37. Патент РФ №2015119314. Способ получения иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты / И.М. Сахаутдинов, Р.Н. Маликова, Ю.В. Вахитова, О.В. Закирьянова, М.С. Юнусов // *Опубл.* 05.02.2016.

42 работы в материалах международных, всероссийских конференций и в сборниках научных трудов.