

ФИО соискателя Ращепкина Дарья Андреевна

Название диссертации *3-Нитробензофураны и 3-нитро-4Н-хромены: сходство и различия в реакциях сопряженного и циклоприсоединения*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

12 сентября 2024 года

Дата приема к защите

19 сентября 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

10 октября 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Ращепкина Дарья Андреевна

**3-НИТРОБЕНЗОФУРАНЫ И 3-НИТРО-4Н-ХРОМЕНЫ: СХОДСТВО
И РАЗЛИЧИЯ В РЕАКЦИЯХ СОПРЯЖЕННОГО И
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Самара – 2024

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель: **Осянин Виталий Александрович**,
доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии Самарского
государственного технического университета

Официальные оппоненты: **Абаев Владимир Таймуразович**
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой органической химии
Северо-Осетинского государственного
университета им. К. Л. Хетагурова

Белоглазкина Елена Кимовна
доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии, зав. лаб. биологически
активных органических соединений (БАОС)
химического факультета Московского
государственного университета им. М. В.
Ломоносова

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
университет», г. Краснодар

Защита состоится «11» декабря 2024 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук



Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности.

Деароматизация гетероаренов является ключевой стратегией синтеза разнообразных гетероциклических каркасов, которая открывает доступ к соединениям с уникальными структурными и функциональными свойствами. Результатом реакций деароматизации пятичленных ароматических гетероциклов являются разнообразные полифункциональные субстраты, которые представляют интерес, с одной стороны, с точки зрения их использования в медицинской химии и науках о материалах, и в качестве исходных соединений для изучения дальнейших превращений с получением более сложных гетероциклов, с другой. Как результат, аддитивные реакции пуш-пульных ароматических гетероциклов с участием кратной связи гетероцикла являются мощной синтетической платформой для получения различных азот-, сера- и кислородсодержащих гетероциклов путем быстрого наращивания молекулярной сложности из простых и доступных исходных веществ. Наличие нитрогруппы в β -положении к атому кислорода в бензофуране приводит к понижению электронной плотности в α -положении и делает их восприимчивыми к атаке нуклеофилами и 1,3- или 1,4-диполями. Тем не менее, синтетический потенциал 3-нитробензофуранов в реакциях деароматизации практически не исследован и представлен лишь несколькими разрозненными примерами, что во многом обусловлено их низкой доступностью. В то же время 3-нитро-4*H*-хромены можно рассматривать как структурные аналоги 3-нитробензофуранов. Наличие общего фрагмента $[-OCH=C(NO_2)-]$ с высокополяризованной двойной связью обуславливает сходство в их реакционной способности. С точки зрения выбора универсального и доступного субстрата, который может быть вовлечен в различные процессы гетероциклизации, хромены и бензофураны, содержащие в β -положении к гетероатому нитрогруппу, являются ценными соединениями для введения в разнообразные реакции сопряженного и циклоприсоединения.

Таким образом, актуальность предлагаемой тематики несомненна сразу как минимум в двух аспектах: для обогащения методологии и возможностей тонкого органического синтеза путем создания эффективных методов получения и выявления закономерностей построения функционально-замещенных гетероциклов и для решения прикладных задач, связанных, например, с поиском новых биологически активных соединений и разработкой фотохромных материалов.

Цель и задачи научного исследования. Цель работы заключалась в комплексном исследовании процессов деароматизации 3-нитробензофуранов в аддитивных реакциях с нуклеофилами, 1,3- и 1,4-диполями и в сопоставлении их химических свойств со свойствами 3-нитро-4*H*-хроменов как представителей циклических β -нитровиниловых эфиров.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- получение бензофуранов и 4*H*-хроменов, содержащих нитрогруппу в β -положении по отношению к атому кислорода фуранового или пиранового цикла;
- выявление закономерностей протекания реакций β -нитрозамещенных бензофуранов и 4*H*-хроменов с *N*- и *C*-нуклеофилами;
- разработка эффективных методов синтеза бензофурано- и хроменоконденсированных пиразоло[1,2-*a*]пиразолов, пирролов, пирролизинов, пиридо[2,1-*a*]изохинолинов и хинолизинов посредством реакций диполярного циклоприсоединения;

- изучение механистических особенностей реакций 3-нитрозамещенных бензофуранов и 4*H*-хроменов с 1,3- и 1,4-диполями методами квантовой химии;
- исследование синтетического потенциала α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитрозамещенных бензофуранов и бензохроменов в качестве диенофилов в реакциях с предшественниками *o*-метиленхинонов и аза-*o*-метиленхинонов.

Научная новизна. Впервые исследовано взаимодействие β -нитрозамещенных бензофуранов и 4*H*-хроменов с анилинами и вторичными циклическими аминами в качестве доноров Михаэля. Синтезирован ряд 2-арил-5-нитро-1,1-дицианопента-2,4-диен-1-идов, содержащих хромофорный 1,1-дицианопентадиенидный фрагмент, исследованы фотофизические характеристики полученных соединений. Установлено, что реакция 3-нитробензофуранов с карбонилстабилизированными сульфониевыми и пиридиновыми илидами протекает с раскрытием фуранового цикла и образованием цвиттер-ионных продуктов, в то время как взаимодействие β -нитрозамещенных 4*H*-хроменов с илидами пиридиния приводит к (2-гидроксинафталин-1-ил)метилзамещенным индолизинам как продуктам формального [3+2]-циклоприсоединения. На основе реакций *N,N*-циклических азотетимининов с 3-нитробензофуранами и 3-нитро-4*H*-хроменами получены производные пиразоло[1,2-*a*]пиразолов и исследована возможность восстановления полученных циклоаддуктов под действием цинковой пыли и триметилхлорсилана в метаноле. Исследованы регио- и диастереоселективность реакции 3-нитробензофуранов и 3-нитро-4*H*-хроменов с азотетин-илидами, генерируемыми *in situ* из изагинов и саркозина или пролина. Предложен подход к получению бензофурано- и хроменоконденсированных [2,3-*c*]пиррол-3,3-дикарбоксилатов на основе трехкомпонентной реакции β -нитрозамещенных бензофуранов и 4*H*-хроменов с ароматическими альдегидами и 2-аминомалонатами. Впервые показана возможность использования рассматриваемых β -нитрозамещенных гетероциклов в роли диполярофилов в реакциях с 1,4-диполями, генерируемыми *in situ* из пиридинов, изохинолинов или хинолина и ацетиленидикарбоксилатов. Методами квантовой химии исследованы механизмы формального [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения с участием 3-нитробензофуранов и 3-нитро-4*H*-хроменов. Разработан способ получения гибридных гетероциклов, содержащих линейно связанные фрагменты бензофурана и 4*H*-хромена или 1,4-дигидрохинолина, на основе взаимодействия α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитробензофуранов с предшественниками *o*-метиленхинонов и аза-*o*-метиленхинонов. Показано, что аналогичные реакции с участием α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитро-4*H*-хроменов приводят к представителям новой гетероциклической системы – бензо[5,6]хромено[3,2-*b*]пиррол-9(10*H*)-онам.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны новые подходы к синтезу высокофункционализированных фенолов, в том числе содержащих хромофорный 1,1-дицианопентадиенидный фрагмент, которые представляют интерес в качестве анионных красителей. Среди 4-нитро-2-(пиридин-1-ий-1-ил)-бута-1,3-диен-1-олатов обнаружены соединения, которые в растворе проявляют флуоресцентные свойства, что может быть использовано при создании флуоресцентных материалов. Предложен способ оценки реакционной способности 3-нитрозамещенных бензофуранов и 4*H*-хроменов в реакциях диполярного циклоприсоединения с *N,N*-циклическими азотетимининами с помощью зарядов по Хиршфельду. Предложены новые методы получения поликонденсированных

гетероциклических систем, структурный фрагмент которых встречается в большом числе природных и биологически активных соединений, что определяет перспективность исследования их биологической активности. Присутствие разнообразных функциональных групп в полученных продуктах (2-гидроксибензилзамещенных β -нитроснаминах, 2-арил-5-нитро-1,1-дицианопента-2,4-диен-1-идах, бензофуоро- и хромоноконденсированных пиразоло[1,2-*a*]пиразолах, пиридо[2,1-*a*]изохинолинах) обуславливает их ценность как строительных блоков при получении новых гетероциклических систем.

Личный вклад автора. Автор осуществил самостоятельное изучение и анализ литературных данных, разработку плана и проведение экспериментов, а также их оптимизацию. Самостоятельно изучены фотофизические свойства полученных веществ, проведены некоторые квантово-химические расчеты. Все выводы, сделанные в работе, основаны на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертации, представлял результаты в форме устных и постерных докладов на конференциях.

Положения, выносимые на защиту:

– результаты исследования реакций 3-нитробензофуранов и 3-нитро-4*H*-хромонов с *N*-нуклеофилами;

– особенности поведения 3-нитробензофуранов и 3-нитро-4*H*-хромонов в реакциях с 2-(1-арилэтилиден)малонитрилами и карбонилстабилизированными илидами имидазолия, пиридиния и сульфония;

– возможность использования β -нитрозамещенных гетероциклов в качестве дипольофилов в реакциях формального [3 + 2]-циклоприсоединения со стабилизированными *N,N*-циклическими азометин-имидами и нестабилизированными азометин-илидами, генерируемыми *in situ* из пролина или саркозина и изатинов, а также в реакциях формального [4 + 2]-циклоприсоединения с 1,4-диполями, генерируемыми *in situ* из (изо)хинолинов или пиридинов и ацелиндендикарбоксилатов;

– особенности взаимодействия α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитрозамещенных бензофуранов и бензохромонов с предшественниками *o*-метиленхинонов и аза-*o*-метиленхинонов.

Объекты исследования: 3-нитробензофураны, 3-нитро-4*H*-хромоны и их бензаналоги.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 5 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, а также в 7 тезисах докладов всероссийских и международных конференций: IV Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2024); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023); III Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2023); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2022); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021). XXII

Международная научно-практическая конференция Томского политехнического университета (Томск, 2021).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного нуклеофильной деароматизации высокополяризованных пятичленных гетероциклов и методам синтеза 3-нитробензофуранов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 218 страницах, содержит 6 таблиц и 50 рисунков. Список цитируемой литературы включает 221 источник.

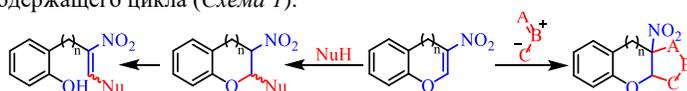
Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – д.х.н., проф. В. А. Осянину, к.х.н., доц. Д. В. Осипову, к.х.н., доц. М. Р. Демидову, к.х.н., доц. М. Р. Баймуратову за съемку спектров ЯМР, д.х.н., доц. О. П. Демидову (СКФУ, г. Ставрополь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н., доц. В. А. Ширяеву за помощь в проведении квантово-химических расчетов, м.н.с. К. С. Корженко за безграничную поддержку и помощь на всех этапах исследования, и всему профессорско-преподавательскому составу кафедры органической химии СамГТУ за передачу бесценных знаний.

Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проекты № 19-13-00421 и № 22-13-00253).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Нуклеофильная природа фуранового/пиранового цикла, обусловленная присутствием фрагмента винилового эфира, меняется на электрофильную за счет сопряжения с акцепторной группой. В связи с высокой активностью двойной связи 3-нитробензофураны и 3-нитро-4*H*-хромены могут использоваться для введения в разнообразные процессы как сопряженного присоединения в качестве акцепторов Михаэля, так и в реакции циклоприсоединения, при этом в случае 3-нитробензофуранов реакции сопровождаются потерей ароматичности, а первоначальные аддукты могут стабилизироваться за счет раскрытия кислородсодержащего цикла (Схема 1).

Схема 1

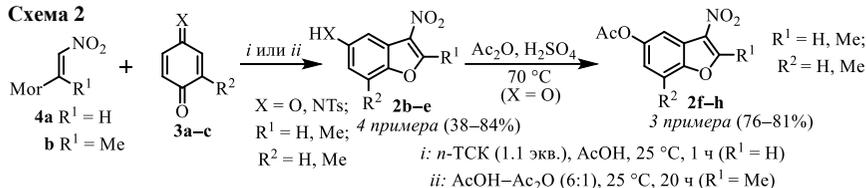


2.1. Синтез исходных соединений

5-Гидроксibenзофураны **2b–e**¹ были получены по реакции Неницеску из *n*-бензохинонов или хинонмоноимина **3a–c** и β-нитроенаминов **4a,b**. 5-Гидроксипроизводные **2b–e** подвергали ацилированию с получением соответствующих 5-ацетоксипроизводных **2f–h** (Схема 2).

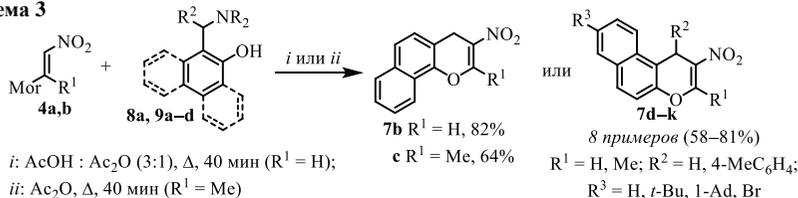
¹Нумерация соединений в тексте автореферата соответствует их нумерации в диссертационной работе.

Схема 2



3-Нитро-4*H*-бензо[*h*]хромены **7b,c** и 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хромены **7d-k** синтезированы из β-нитроенаминов **4a,b** и α- или β-нафтольных оснований Манниха **8a, 9a-d** (Схема 3).

Схема 3



2.2. Реакции β-нитрозамещенных бензофуранов и (бензо)хроменов с анилинами и вторичными циклическими аминами

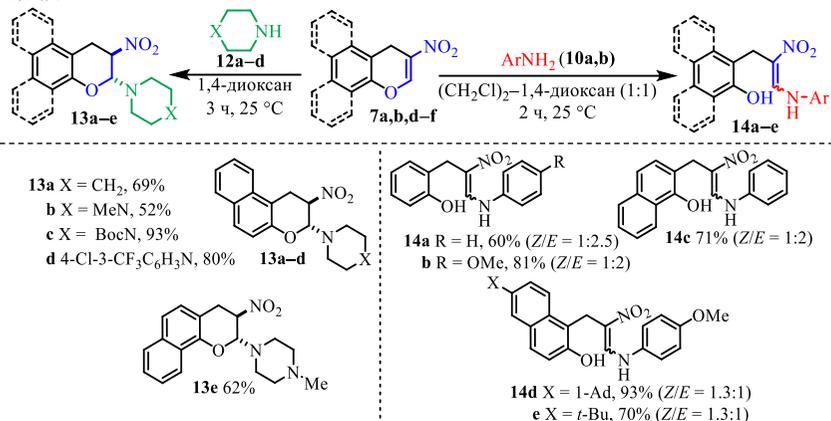
Взаимодействие нитрозамещенных бензофуранов и хроменов с первичными и вторичными аминами, первой стадией которого является аза-реакция Михаэля, может служить удобной моделью для изучения присоединения различных *N*-нуклеофилов к пуш-пульным гетероциклам. Было показано, что нуклеофильная деароматизация 3-нитробензофуранов **2a,d,f** под действием анилинов **10a-c** приводит к раскрытию фуранового цикла и образованию β-нитроенаминов **11a-f** (Схема 4). Полученные продукты в растворе ДМСО существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. На примере нитроенамина **11b** ($\text{R}^1 = \text{H}$, Ar = 4-MeOC₆H₄) методом РСА показано, что элементарная ячейка данного соединения содержит равное количество молекул *Z*- и *E*-изомеров (CCDC 2360567).

Схема 4



Взаимодействие бензохроменов **7b,d** с вторичными циклическими аминами **12a-d** в диоксане протекает *транс*-диастереоселективно с образованием α-аминозамещенных производных **13a-e**. В случае первичных ароматических аминов происходит раскрытие дигидропиранового цикла в первоначально образующихся продуктах аза-реакции Михаэля с образованием нитроенаминов **14a-e** (Схема 5). В растворе ДМСО нитроенамины **14a-e** также существуют в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров. Легкость раскрытия дигидропиранового цикла, по-видимому, определяется термодинамической выгодностью образования кросс-сопряженной системы и стабилизацией открытой формы меж- и внутримолекулярными водородными связями.

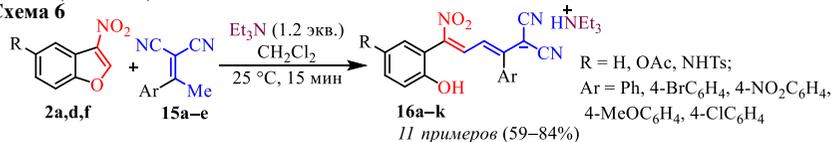
Схема 5



2.3. Нуклеофильная деароматизация 3-нитробензофуранов под действием 2-(1-арилэтилиден)малонитрилов

Было обнаружено, что реакции 3-нитробензофуранов **2a,d,f** с 2-(1-арилэтилиден)малонитрилами **15a-e** при комнатной температуре в безводном CH₂Cl₂ в присутствии Et₃N протекают с раскрытием фуранового цикла и образованием 2-арил-5-нитро-1,1-дцианопента-2,4-диен-1-идов триэтиламония **16a-k** (Схема 6).

Схема 6



Полученные 1,1-дцианопентадиенидные производные **16a-k** стабильны при хранении на воздухе, являются глубоко окрашенными кристаллическими соединениями, хорошо растворимы во многих полярных органических растворителях. С целью получения более подробной информации об электронном строении синтезированных соединений были записаны их спектры поглощения в растворителях с различной полярностью (Рисунок 1).

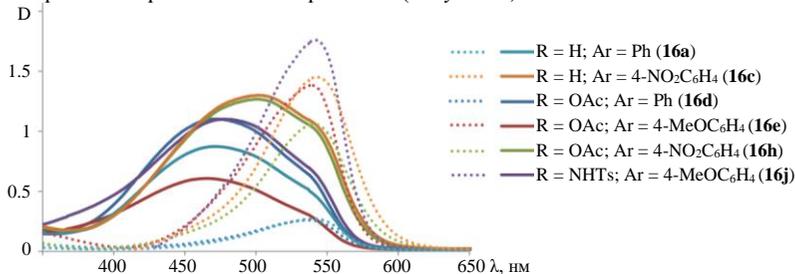


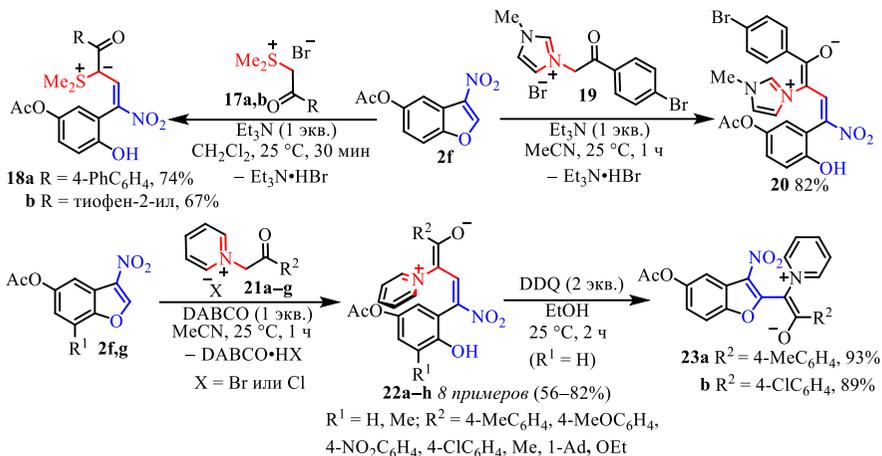
Рисунок 1. Спектры поглощения растворов солей **16a,c-e,h,j** в H₂O (сплошная линия) и *i*-PrOH (пунктир).

В растворе *i*-PrOH или ДМСО влияние электронных эффектов заместителей в бензольных циклах не проявляется, что свидетельствует об отсутствии электронного взаимодействия этих групп с π -системой полиметинового фрагмента. Спектры поглощения, записанные в H₂O, значительно отличаются, наблюдается гипсохромный сдвиг и уширение полос поглощения. Благодаря интенсивной окраске как в растворе, так и в кристаллической форме полученные соли представляют интерес в качестве анионных красителей.

2.4. Раскрытие фуранового и пиранового циклов под действием карбонилстабилизированных илидов пиридиния, имидазолия и сульфония

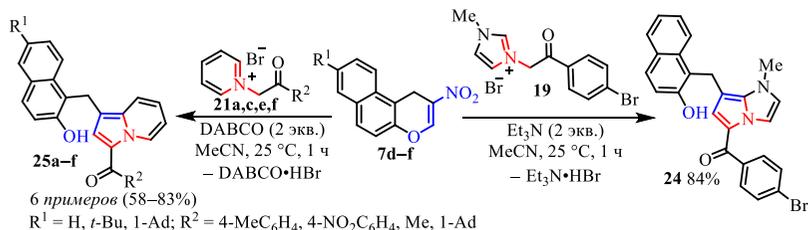
Было установлено, что в реакциях 3-нитробензофуранов с солями диметилсульфония **17a,b**, имидазолия **19** и пиридиния **21a–g** в присутствии основания происходит раскрытие фуранового цикла и образование цвиттер-ионных соединений **18a,b**, **20** и **22a–h** (Схема 7). При окислении цвиттер-ионов **22a,d** DDQ происходит реароматизация с образованием бензофуранов **23a,b**.

Схема 7



В то же время взаимодействие 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хроменов **7d–f** с солью имидазолия **19** и солями пиридиния **21a,c,e,f** не приводит к образованию цвиттер-ионных структур. В результате реакции были получены (2-гидроксинафталин-1-ил)метилзамещенные пирроло[1,2-*a*]имидазол **24** и индолизины **25a–f** (Схема 8).

Схема 8

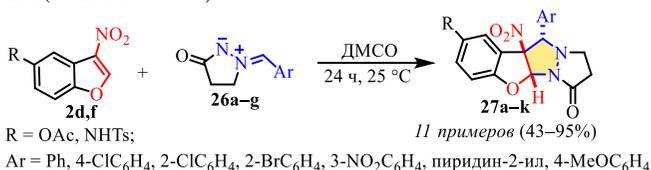


2.5. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

2.5.1. Синтез пиразоло[1,2-*a*]пиразолов на основе формального [3 + 2]-циклоприсоединения *N,N*-циклических азотетиниминов к 3-нитробензофуранам и 3-нитро-4*H*-хроменам

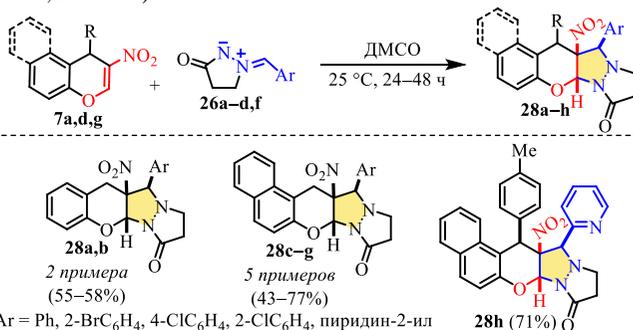
Было показано, что [3 + 2]-циклоприсоединение *N,N*-циклических азотетиниминов к 3-нитробензофуранам приводит к бензофуроконденсированным пиразоло[1,2-*a*]пиразолам **27a–k** (Схема 9). При этом π -избыточные ароматические фрагменты в азотетинимине снижают его реакционную способность по отношению к 3-нитробензофуранам. Так, в реакциях с 2-тиенил- и 2,3-диметоксифенилзамещенными азотетиниминами соответствующие продукты не образовывались. Структура циклоаддукта **27a** (R = OAc, Ar = Ph) была подтверждена методом PCA (CCDC 2076737).

Схема 9



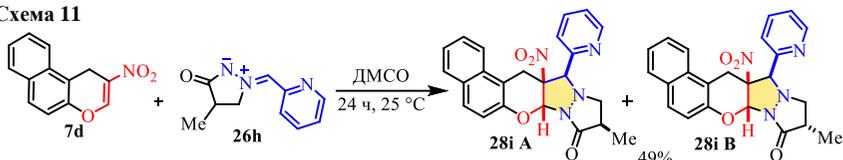
Реакция азотетиниминов **26a–d,f** с β -нитрохроменами **7a,d** протекала диастереоселективно и приводила к хромено[2,3-*c*]пиразоло[1,2-*a*]пиразолам **28a–g**. В случае 1-(*n*-толил)-2-нитробензо[*f*]хромена **7g** из-за стерического эффекта арильного заместителя скорость реакции была ниже, и циклоаддукт **28h** был получен через 48 ч с выходом 71% в виде единственного диастереомера (Схема 10). Структуры соединений **28e** (Ar = 2-ClC₆H₄) и **28h** были подтверждены методом PCA (CCDC 2077063, 2076671).

Схема 10



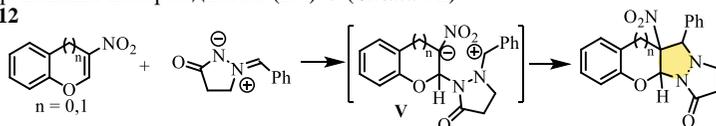
Реакция 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хромена **7d** с метилзамещенным азотетиниминном **26h** протекает диастереоселективно по отношению к образуемому пиразолидиновому циклу. Однако наличие метильной группы в исходном азотетинимине приводит к образованию циклоаддукта **28i** в виде смеси двух диастереомеров (*dr* 4:1) с преобладанием изомера А (Схема 11), который был выделен в чистом виде путем многократной перекристаллизации, его структура подтверждена методом PCA (CCDC 2083590).

Схема 11



Квантово-химическое исследование механизмов упомянутых циклоприсоединений проводилось на уровне DFT/mPW1PW91 в базе 6-311G++(2d,2p). Расчет реакции между незамещенным 3-нитробензофураном **2a**, 3-нитро-4*H*-хроменом **7a** и азетинимином **26a** в качестве модельных субстратов не выявил признаков согласованного процесса и единственно возможным вариантом оказался ступенчатый процесс с двумя переходными состояниями (TS) и одним цвиттер-ионным интермедиатом (IM) **V** (Схема 12).

Схема 12



Для объяснения диастереоселективности образования циклоаддуктов **27** и **28** мы оценили энергетические профили реакций. В случае 3-нитробензофурана **2a** наиболее энергетически выгодным процессом является экзо-присоединение *анти*-изомера **26a**, что должно приводить к *цис*-циклоаддукту **27** (Рисунок 2). Однако поскольку такие реакции обратимы, а барьер превращения *анти*,*экзо*-интермедиата в *анти*,*эндо*-интермедиат практически такой же, как и у переходного состояния TS2, то образуется более термодинамически стабильный *транс*-циклоаддукт.

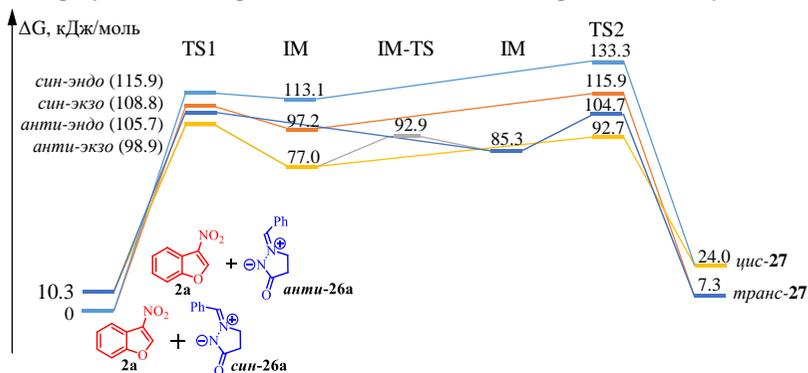


Рисунок 2. Энергетический профиль реакции азетинимина **26a** с 3-нитробензофураном **2a**.

При использовании 3-нитро-4*H*-хромена **7a** в качестве диполярофила наиболее энергетически выгодный процесс включает *экзо*-присоединение *анти*-изомера **26a** с образованием более термодинамически стабильного *цис*-продукта (Рисунок 3).

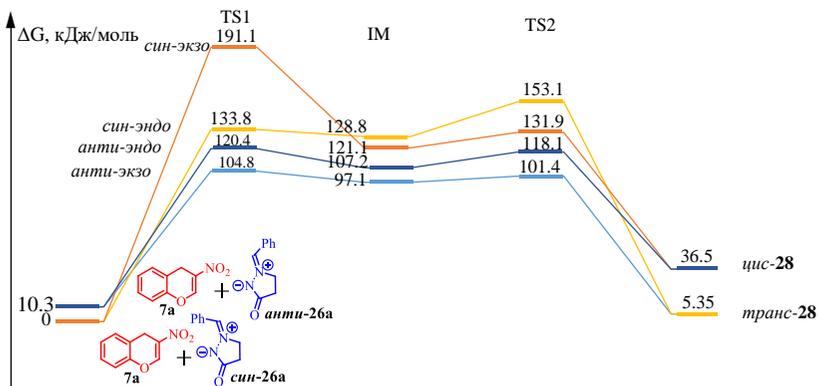
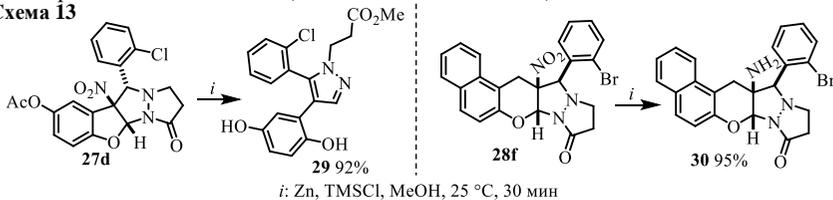


Рисунок 3. Энергетический профиль реакции азетиминина **26a** с 3-нитро-4*H*-хроменом **7a**.

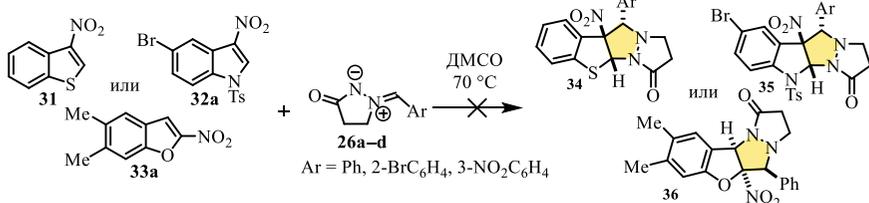
Различие в реакционной способности бензофурановых и хроменовых циклоаддуктов обнаружено при попытке восстановления в них нитрогруппы. Так, циклоаддукт **27d** превращается в пиразол **29** под действием цинковой пыли и триметилхлорсилана в MeOH. В то же время циклоаддукт **28f** в тех же условиях восстанавливается до амина **30** (Схема 13). Строение продуктов **29** и **30** было подтверждено методом PCA (CCDC 2083589, 2117341).

Схема 13



Далее были исследованы границы применимости предложенного метода синтеза гетероконденсированных пиразоло[1,2-*a*]пиразолов. Мы попытались ввести в реакцию с азетимининами другие пуш-пульные ароматические гетероциклы. Однако [3 + 2]-циклоприсоединение азетимининов к 3-нитробензотиофену **31** и 3-нитроиндолу **32a** или 2-нитробензофурану **33a** не протекает в ДМСО ни при комнатной температуре, ни при нагревании (Схема 14).

Схема 14



Для объяснения наблюдаемых результатов было проведено квантово-химическое исследование наиболее благоприятного *анти-экзо*-присоединения азетиминина **26a** к 3-нитробензотиофену **31**, 1-метил-3-нитроиндолу **32b** и

2-нитробензофурану **33b** в качестве модельных субстратов. Расчеты показали, что в большинстве случаев энергетические барьеры реакций значительно выше, чем в случае 3-нитробензофурана (Рисунок 4). Полученные результаты могут свидетельствовать о меньшей ароматичности 3-нитрозамещенных бензофуранов по сравнению с другими рассматриваемыми гетероциклами.

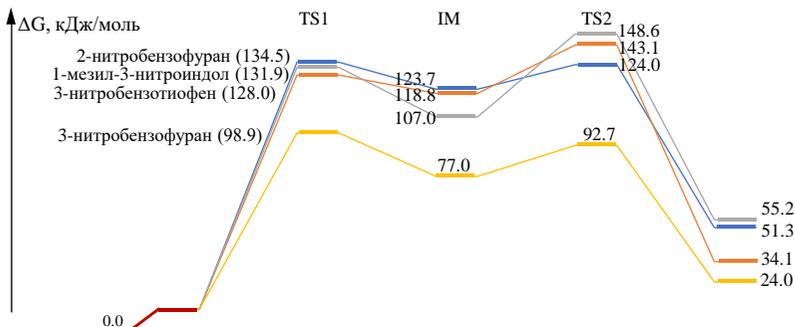


Рисунок 4. Энергетический профиль реакций экзо-присоединения *анти*-изомера **26a** к нитрозамещенным пятичленным гетероциклам.

В поисках полезного критерия оценки реакционной способности пуш-пульных гетероциклов в реакциях диполярного циклоприсоединения мы обратили внимание на атомные заряды Хиршфельда (Hirshfeld). Рассчитанные значения заряда на

атомах углерода, связанных с нитрогруппой, и соседних СН-углеродных атомах модельных нитрогетероциклов **2a**, **7a**, **31**, **32b** и **33b** показывают, что только 3-нитробензофуран **2a** и 3-нитро-4H-хромен **7a** имеют заметный положительный заряд на электрофильном α-углеродном атоме (Рисунок 5). По-видимому, это позволяет азометинмину атаковать их по α-положению на первой стадии с последующим образованием пиазоло[1,2-*a*]пиазолов. Напротив, 3-нитробензотиофен **31**, 1-метил-3-нитроиндол **32b** и 2-нитробензофуран **33b** характеризуются отрицательным зарядом на α-углеродном атоме (β-углеродном атоме в случае **33b**), что, по-видимому, препятствует протеканию первой стадии циклоприсоединения. Рассчитанные значения зарядов для модельных нитрогетероциклов коррелируют с выявленной реакционной способностью исследованных аналогов.

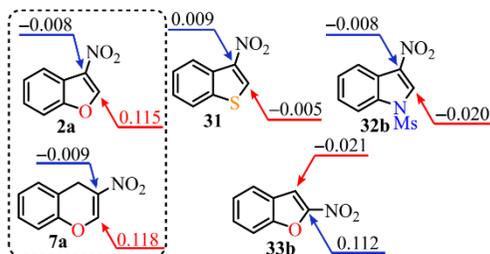


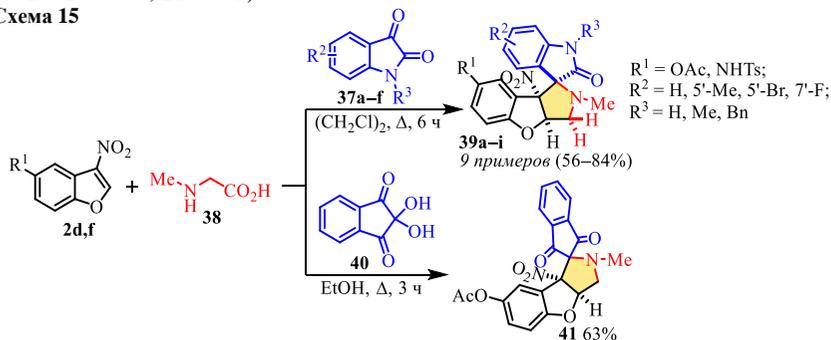
Рисунок 5. Рассчитанные методом Хиршфельда атомные заряды для нитрозамещенных гетероциклов.

2.5.2. Трехкомпонентный синтез спирогетероциклов с участием 3-нитробензофуранов и 3-нитро-4H-хроменов

Введение в реакцию [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых *in situ* из изатинов и аминокислот, открывает путь к получению широкого спектра оксидолов спироциклического строения. Показано, что реакция

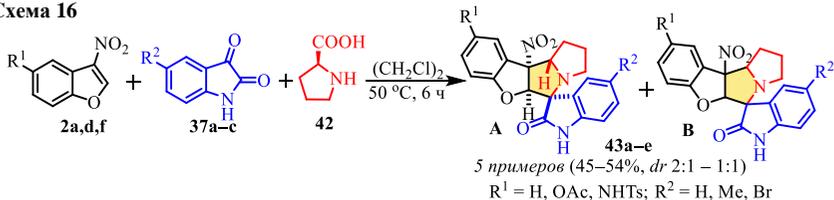
3-нитробензофуранов **2d,f** с азометин-идами на основе изатинов **37a–f** или нингидрина и саркозина **38** протекает диастереоселективно и приводит к циклоаддуктам **39a–i** и **41**. Стоит отметить, что введение в реакцию изатинов, содержащих акцепторный заместитель (Br, F), приводило к увеличению выходов. В то же время реакция с 4,6-диметоксиизатином не протекала (Схема 15). Структуры соединений **39a** ($R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$) и **41** были подтверждены методом PCA (CCDC 2083598, 2180975).

Схема 15



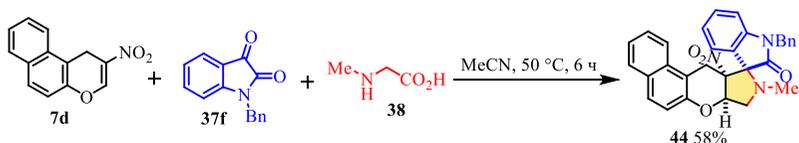
Далее было изучено взаимодействие 3-нитробензофуранов **2a,d,f** с азометин-идами на основе изатинов **37a–c** и *L*-пролина **42** (Схема 16). Реакция протекала с образованием циклоаддуктов **43a–e** в виде смеси диастереомеров. Преобладающий изомер циклоаддукта **43a** ($R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$) был выделен в индивидуальном виде путем многократной перекристаллизации, его структура подтверждена методом PCA (CCDC 2083597).

Схема 16



Реакции нитрохроменов **7a,d** с азометин-идами на основе изатинов **37a–c,f** и саркозина **38** (Схема 17) или *L*-пролина **42** (Схема 18) протекали диастереоселективно с образованием продуктов спироциклического строения **44** и **45a–e**. Структуры соединений **44** и **45c** были подтверждены методом PCA (CCDC 2360568, 2080974).

Схема 17



В то же время квантово-химический расчет энергетического профиля реакции с участием 3-нитро-4*H*-хромена **7a** (Рисунок 7) иллюстрирует, что наиболее энергетически выгодным является *W*-экзо-присоединение, приводящее к диастереомеру **A**. При этом разница в энергиях интермедиатов **IM(A)** и **IM(B-D)** составляет минимум 12.5 кДж/моль, чем, вероятно, и объясняется предпочтительное экзо-присоединение *W*-азометин-илида и сопутствующая диастереоселективность процесса.

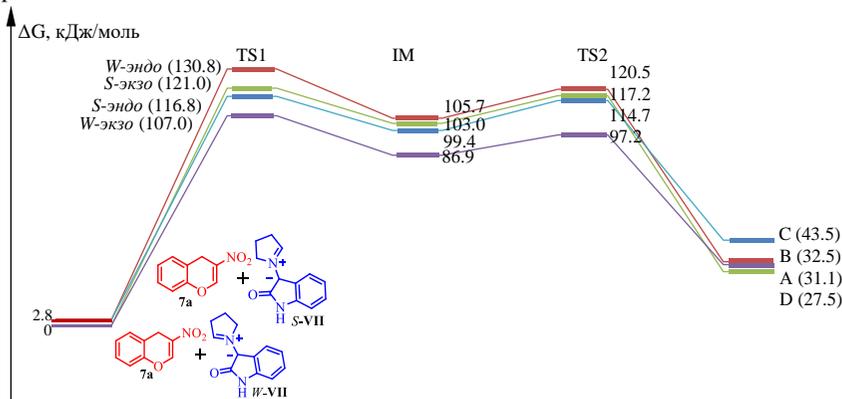
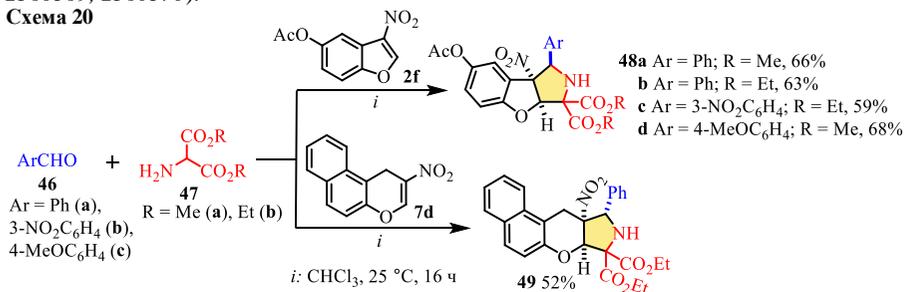


Рисунок 7. Энергетический профиль реакции 3-нитро-4*H*-хромена **7a** с 1,3-диполем, генерируемым из изатина **37a** и *L*-пролина.

2.5.3. Реакции β-нитрозамещенных 5-ацетоксибензофурана и 1*H*-бензо[*f*]хромена с азометин-илидами на основе ароматических альдегидов и аминмалоновых эфиров

Было показано, что трехкомпонентная конденсация 3-нитробензофурана **2f** или 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хромена **7d**, ароматических альдегидов **46a-c** и аминмалоновых эфиров **47a,b** приводит к циклоаддуктам **48a-d** и **49** (Схема 20). При этом и для производных бензофурана, и для 1*H*-бензо[*f*]хромена процесс протекает диастереоселективно, однако стереохимический результат реакций различен. Структуры соединений **48a** и **49** были подтверждены методом PCA (CCDC 2360569, 2360570).

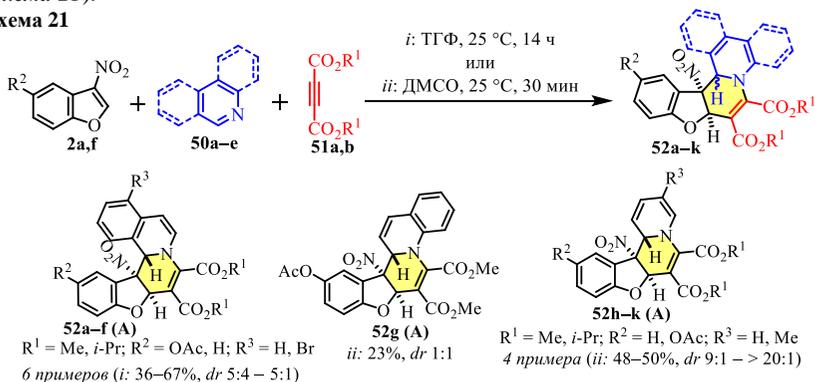
Схема 20



2.6. Трехкомпонентный синтез пиrido[2,1-*a*]изохинолинов и хинолизинов на основе реакций формального [4 + 2]-циклоприсоединения с участием β -нитрозамещенных гетероциклов

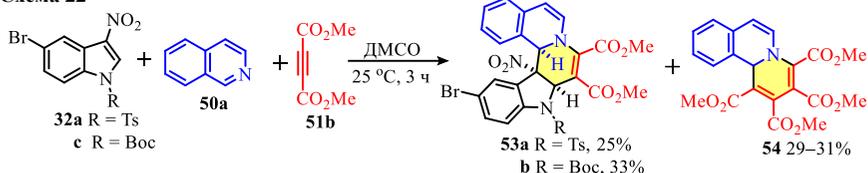
Мы показали, что 3-нитробензофураны **2a,f** вступают в реакцию с 1,4-диполями, генерируемыми *in situ* из ацетилендикарбоксилатов **51a,b** и (изо)хинолинов или пиридинов **50a–e**, в мягких условиях с получением пиrido[2,1-*a*](изо)хинолин-8,9-дикарбоксилатов и хинолизин-6,7-дикарбоксилатов **52a–k**. Реакция не является диастереоселективной, преобладающий изомер соединения **52a** ($R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{OAc}$, $R^3 = \text{H}$) был выделен в индивидуальном виде, его строение подтверждено методом PCA (CCDC 2180977). В реакциях с изохинолинами наилучшая диастереоселективность достигалась при проведении реакции в ТГФ при комнатной температуре (метод *i*). Однако в реакциях с пиридином, β -пиколином или хинолином при проведении процесса в ТГФ выделить циклоаддукты **52g–k** препаративно не удастся из-за их неустойчивости в растворе. С целью решения проблемы выделения циклоаддуктов **52g–k** до их разложения мы предложили использовать в качестве растворителя ДМСО (метод *ii*), в результате время реакции сократилось до 30 мин. Это позволило выделить желаемые продукты с высокой диастереоселективностью для пиридиниевых циклоаддуктов **52h–k** (от 9:1 до >20:1) и в виде равной смеси диастереомеров для циклоаддукта **52g** на основе хинолина (Схема 21).

Схема 21



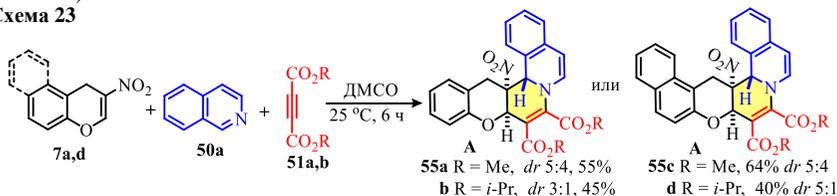
Далее мы исследовали возможность деароматизации других высокополяризованных пятичленных гетероциклов. При проведении реакции между 3-нитроиндолами **32a,c**, изохинолином **50a** и DMAD **51b** в ДМСО при комнатной температуре получены ожидаемые циклоаддукты **53a,b**, наряду с которыми в качестве побочного продукта был выделен продукт формального [2+2+2]-циклоприсоединения **54** между изохинолином и двумя молекулами DMAD **51b** (Схема 22).

Схема 22



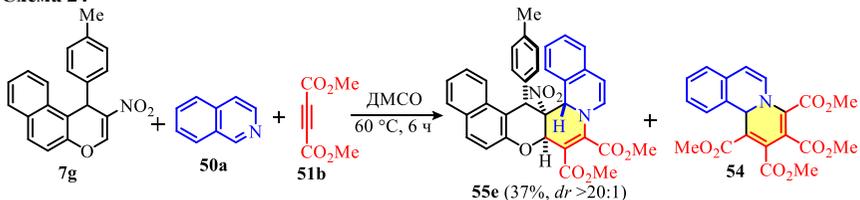
Циклоприсоединение β -нитрозамещенных (бензо)хроменов **7a,d** с изохинолином **50a** и ацетиленидикарбоксилатами **51a,b** протекало с участием пушпупольной двойной связи пиранового фрагмента, в результате чего были получены хромено[3',2':3,4]пиридо[2,1-*a*]изохинолины **55a–d**. Было обнаружено, что реакция с диизопропилацетилендикарбоксилатом **51a** протекала с лучшей диастереоселективностью (*dr* (A:B) 3–5 : 1), чем с DMAD (*dr* (A:B) 5:4). Такой результат, вероятно, обусловлен стерическим фактором (Схема 23). Строение преобладающего изомера соединения **55d** было подтверждено методом PCA (CCDC 2180976).

Схема 23



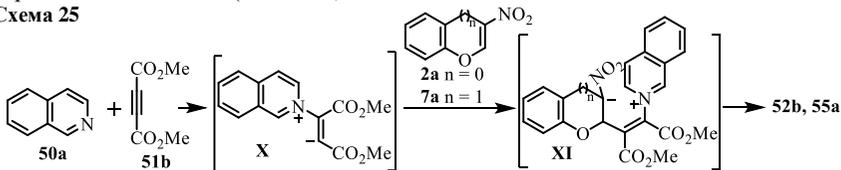
1-(*n*-Толлил)-2-нитробензо[*f*]хромен **7g** не вступал в реакцию с изохинолином **50a** и DMAD **51b** при комнатной температуре. Был выделен только побочный продукт **54**. Однако при увеличении температуры до 60 °C циклоаддукт **55e** был получен с выходом 37% в виде единственного диастереомера (Схема 24).

Схема 24



Проведенный на уровне DFT/B3LYB 6–311G++(2d,2p) квантово-химический расчет реакций между 3-нитрозамещенным бензофураном **2a** или 4*H*-хроменом **7a** и 1,4-диполем **X**, генерируемым из изохинолина и DMAD, в качестве модельных субстратов не выявил признаков согласованного процесса. На основании этого нами был предложен механизм, включающий образование одного интермедиата **XI** и двух переходных состояний (Схема 25).

Схема 25



Расчет показал (Рисунок 8) существенную разницу в энергиях *цис*- и *транс*-циклоаддуктов ($\Delta\Delta G = 39.4$ кДж/моль), чем, по-видимому, объясняется преимущественное образование более термодинамически стабильного *транс*-изомера в случае продукта **52b** (*dr* 5:1).

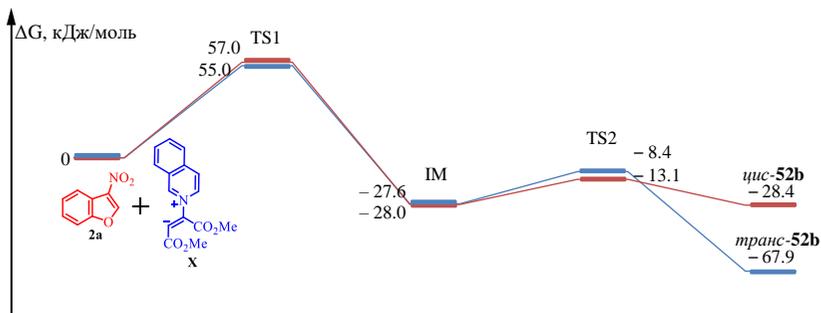


Рисунок 8. Энергетический профиль реакции 3-нитробензофурана **2a** с 1,4-диполем **X**.

Энергетический профиль реакции 3-нитро-4*H*-хромена **7a** с 1,4-диполем **X**, генерируемым из изохинолина и DMAD, характеризуется близкими энергиями *экзо*- и *эндо*-присоединения. Кроме того, разница в энергиях *цис*- и *транс*-циклоаддуктов составляет всего 8.4 кДж/моль, чем, по-видимому, и обусловлено отсутствие диастереоселективности (Рисунок 9).

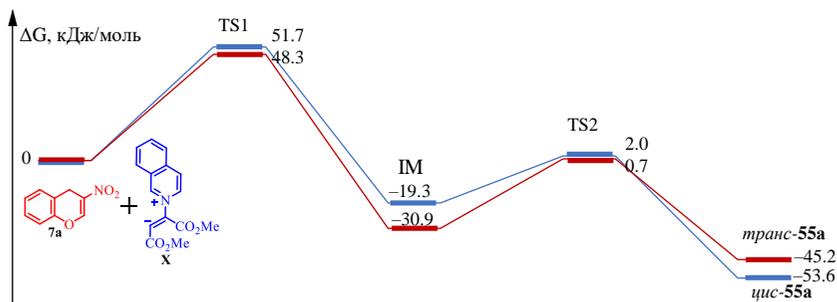


Рисунок 9. Энергетический профиль реакции 3-нитро-4*H*-хромена **7a** с 1,4-диполем **X**.

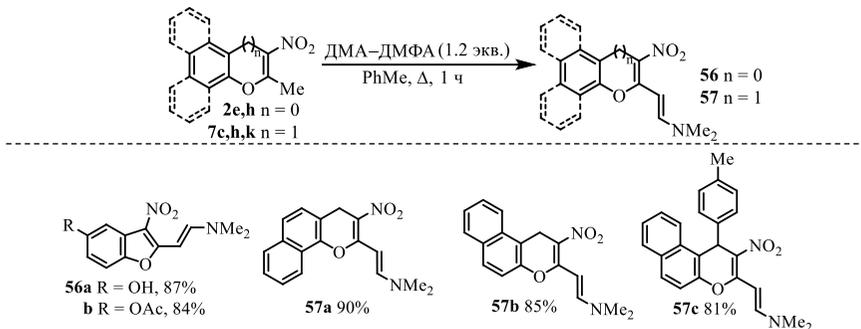
2.7. Реакции α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитрозамещенных бензофуранов и бензохроменов с α,β -непредельными электрофильными субстратами

Наличие высокополяризованной бутадиеновой системы в структуре α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитрозамещенных бензофуранов и бензохроменов предполагает, что они могут выступать в качестве диенов и диенофилов в реакциях циклоприсоединения, что открывает путь к синтезу новых гибридных структур, содержащих бензофурановый и бензохроменовый фрагменты.

Исходные α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитробензофураны **56a,b** и бензохромены **57a-c** были получены при нагревании соответствующих α -метил- β -

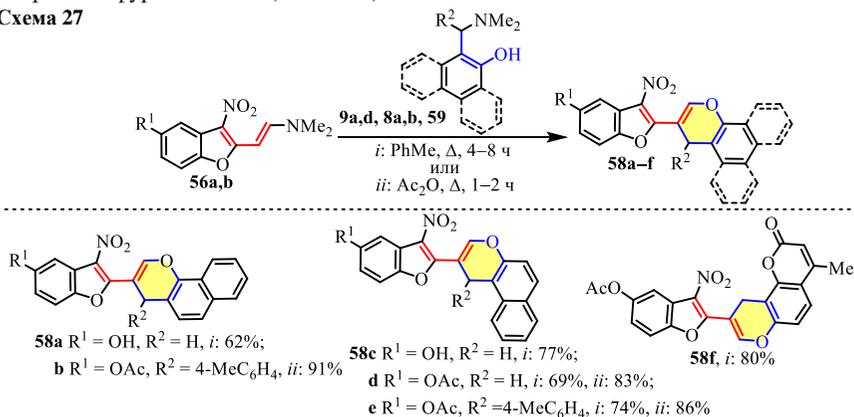
нитробензофуранов **2e,h** и бензохроменов **7c,h,k** с диметилацеталем ДМФА (Схема 26).

Схема 26



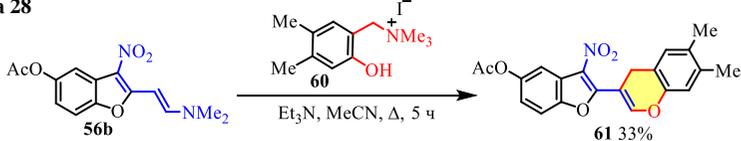
Показано, что 3-нитробензофураны **56a,b** вступают в реакцию с основаниями Манниха, полученными из 7-гидрокси-4-метилкумарина, α - или β -нафтолов, при нагревании в PhMe (метод *i*) или Ac₂O (метод *ii*) с образованием 2-хроменил-3-нитробензофуранов **58a-f** (Схема 27).

Схема 27



Также было продемонстрировано, что в качестве предшественника *o*-метилхинона (*o*-MX) в реакции с бензофураном **56b** может быть использована четвертичная аммонийная соль фенольного основания Манниха **60**, в результате был получен 2-(4*H*-хромен-3-ил)-3-нитробензофуран **61** с выходом 33% (Схема 28).

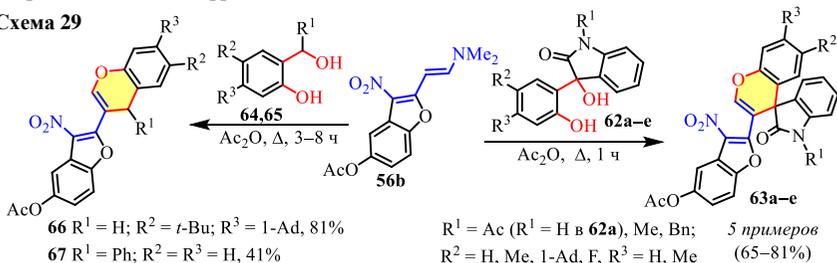
Схема 28



Салициловые спирты также являются распространенными предшественниками *o*-MX и широко используются для построения хроменого цикла. В реакции бензофурана **56b** с салициловыми спиртами **62a-e**, **64** и **65** были получены

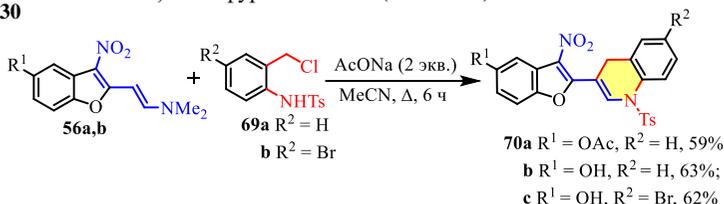
α -(хромен-3-ил)- β -нитробензофураны **63a-e**, **66** и **67**, в том числе содержащие спирооксиндольный фрагмент (Схема 29).

Схема 29



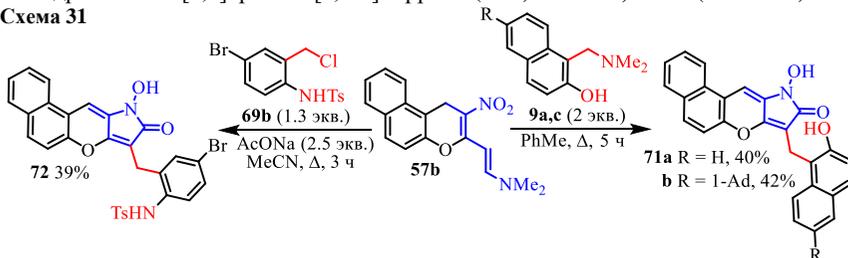
Реакции аза-*o*-MX менее распространены по сравнению с кислородсодержащими аналогами, что обусловлено их более низкой реакционной способностью и трудностью получения соответствующих предшественников. Нами было показано, что 2-[2-(диметиламино)винил]-3-нитробензофураны **56a,b** способны вступать в реакции с аза-*o*-MX, генерируемыми *in situ* из *N*-[2-(хлорметил)фенил]-4-метилбензолсульфонамидов **69a,b** под действием AcONa при нагревании в абсолютном MeCN, с образованием 3-нитро-2-(1-тозил-1,4-дигидрохиолин-3-ил)бензофуранов **70a-c** (Схема 30).

Схема 30



Также была исследована способность α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитробензохроменов выступать в качестве диенофилов в реакциях с *o*-MX и аза-*o*-MX. Однако вместо ожидаемых циклоаддуктов были выделены 10-гидроксибензо[5,6]хромено[3,2-*b*]пиррол-9(10*H*)-оны **71a,b** и **72** (Схема 31).

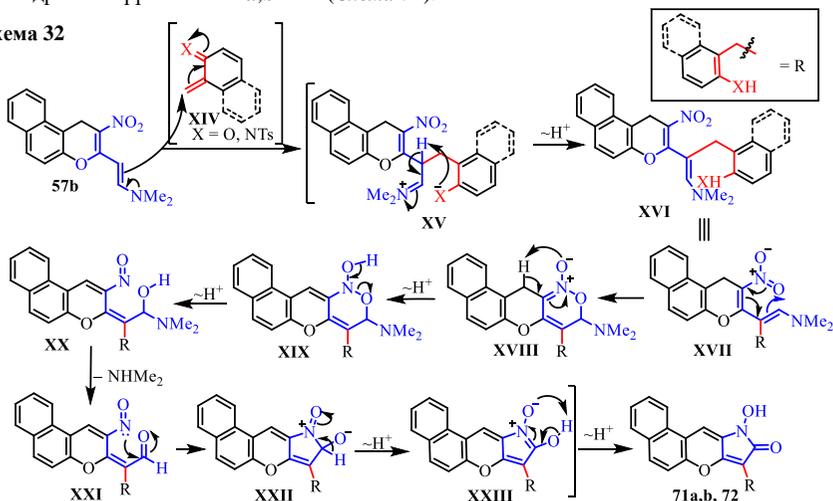
Схема 31



Возможный путь образования продуктов **71a,b** и **72** включает генерирование (аза)-*o*-MX **XIV** с последующим сопряженным присоединением к нему енамина и бл-электроциклизацией, что приводит к производному 1,2-оксазина **XVIII**. Дальнейшее образование двойной C=C связи, родственное получению алкенов по Коупу, расщепление 1,2-оксазинового цикла и элиминирование приводят к нитрозоальдегиду **XXI**. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака атома азота нитрозогруппы на

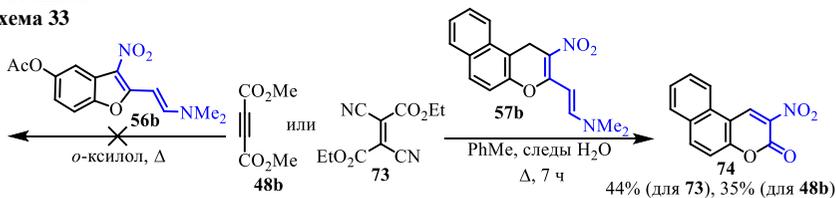
карбонильный атом углерода и таутомерные сдвиги водорода приводят к конечным *N*-гидроксипирролонам **71a,b** и **72** (Схема 32).

Схема 32



Далее на примере реакций с такими активными диенофилами, как DMAD **48b** и диэтилдцианофумарат **73**, мы исследовали способность α -[2-(диметиламино)винил]- β -нитрозамещенных бензофуранов и бензохроменов вступать в реакции [4 + 2]-циклоприсоединения в качестве диенов. Было показано, что бензофуран **56b** не реагирует с эфирами **48b** и **73**. В случае бензохромена **57b** вместо продуктов реакции Дильса-Альдера в обоих случаях наблюдалось образование одного и того же 2-нитробензо[*f*]кумарина **74** (Схема 33). Стоит отметить, что в отсутствие диэтилдцианофумарата или DMAD реакция не протекала.

Схема 33



Таким образом, в ходе данного исследования нами показано, что β -нитрозамещенные бензофураны и 4*H*-хромены являются активными акцепторами Михаэля и диполярфилами, что обеспечивает доступ к различным конденсированным и линейно связанным гетероциклическим системам.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что реакции β -нитрозамещенных бензохроменов с вторичными циклическими аминами протекают *транс*-диастереоселективно с образованием аддуктов Михаэля бензохромановой структуры, а сопряженное присоединение с

участием анилинов, так же как и в случае нуклеофильной деароматизации 3-нитробензофуранов, приводит к соответствующим β-нитроенаминам.

2. Показано, что 3-нитробензофураны подвергаются деароматизации с раскрытием фуранового цикла под действием 2-(1-арилэтилиден)малонитрилов и карбонилстабилизированных илидов пиридиния, имидазолия и сульфония.

3. Обнаружено, что 3-нитробензофураны и 3-нитро-4*H*-хромены выступают в роли диполярфилов в реакциях с *N,N*-циклическими азометинимидами и азометинидами с образованием бензофууро- и хроменоконденсированных пиразоло[1,2-*a*]пиразолов и пирролидинов.

4. Установлено, что 3-нитробензофураны и 3-нитро-4*H*-хромены реагируют с 1,4-диполями, генерируемыми *in situ* из пиридинов, изохинолинов или хинолина и ацетиленидикарбонилатов, с образованием соответствующих бензофууро- и хроменоконденсированных циклоаддуктов.

5. С помощью квантово-химических расчетов выявлено, что реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения с участием 3-нитрозамещенных бензофуранов и 4*H*-хроменов протекают асинхронно через стадию образования цвиттер-ионного интермедиата.

6. Показано, что реакции 2-[2-(диметиламино)винил]-3-нитробензофуранов с предшественниками *o*-метиленхинонов и аза-*o*-метиленхинонов протекают с образованием 2-(хромен-3-ил)- и 2-(1,4-дигидрохинолин-3-ил)-3-нитробензофуранов. В то же время в случае 3-[2-(диметиламино)винил]-2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хроменов были выделены 10-гидроксibenзо[5,6]хромено[3,2-*b*]пиррол-9(10*H*)-оны.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях
Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК**

1. Osipov, D. V. Catalyst-free formal [3 + 2] cycloaddition of stabilized *N,N*-cyclic azomethine imines to 3-nitrobenzofurans and 3-nitro-4*H*-chromenes: access to heteroannulated pyrazolo[1,2-*a*]pyrazoles / D. V. Osipov, K. S. Korzhenko, **D. A. Rashchepkina**, A. A. Artemenko, O. P. Demidov, V. A. Shiryaev, V. A. Osyanin // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 10156–10168.

2. Осипов, Д. В. Нуклеофильная деароматизация 3-нитробензофуранов под действием 2-(1-арилэтилиден)малонитрилов / Д. В. Осипов, **Д. А. Ращепкина**, А. А. Артёменко, О. П. Демидов, В. А. Осянин // Химия гетероцикл. соединений. – 2021. – Т. 57. – С. 996–1001.

3. Осянин, В. А. Методы получения 3-нитробензофуранов / В. А. Осянин, Д. В. Осипов, **Д. А. Ращепкина**, Ю. Н. Климочкин // Химия гетероцикл. соединений. – 2021. – Т. 57. – С. 615–623.

4. Осипов, Д. В. Методы получения 2-нитробензофуранов / Д. В. Осипов, **Д. А. Ращепкина**, П. Е. Красников, В. А. Осянин // Химия гетероцикл. соединений. – 2023. – Т. 59. – С. 183–192.

5. Осипов, Д. В. Реакции β-нитрозамещенных 1*H*-бензо[*f*]хроменов и бензофуранов с нуклеофилами / Д. В. Осипов, А. А. Артеменко, К. С. Корженко, **Д. А. Ращепкина**, О. П. Демидов, В. А. Осянин // Журн. орг. химии. – 2023. – Т. 59. – С. 382–399.

Журналы РИНЦ, патенты, тезисы докладов и материалы конференций

6. **Ращепкина Д. А.** Деароматизация 3-нитробензофуранов под действием азометинилидов в синтезе спирооксиндолов / **Д. А. Ращепкина**, Д. В. Осипов, В. А. Осянин // XXII Международная научно-практическая конференция Томского политехнического университета: Тезисы докладов. – Томск 2021. – С. 235. (*устный доклад*)
7. **Ращепкина Д. А.** Синтез спирооксиндолов через формальное 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов к 3-нитробензофуранам и 3-нитро-4H-хроменам / **Д. А. Ращепкина**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»: Тезисы докладов. – Сочи 2021. – С. 75. (*устный доклад*)
8. Осипов Д. В. Деароматизация 3-нитробензофуранов и 3-нитроиндолов в реакциях формального [3+2]-циклоприсоединения с азометин-имидами и азометин-илидами / Д. В. Осипов, **Д. А. Ращепкина**, М. Р. Демидов, К. С. Корженко, В. А. Осянин // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: Тезисы докладов. – Сочи 2021. – С. 127. (*устный доклад*)
9. **Ращепкина Д. А.** Реакции β -нитро-замещенных бензофуранов и 4H-хроменов с ацетилендикарбоксилатами и изохинолинами или пиридинами / **Д. А. Ращепкина**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»: Тезисы докладов. – Лоо 2022. – С. 165. (*постерный доклад*)
10. **Ращепкина Д. А.** Синтез потенциально биоактивных гетероциклов на основе высокополяризованных бензофуранов / **Д. А. Ращепкина**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов // III Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации»: Тезисы докладов. – Москва 2023. – С. 80. (*постерный доклад*)
11. **Ращепкина Д. А.** Деароматизация 3-нитробензофуранов в реакциях с нуклеофилами и 1,3-диполями / **Д. А. Ращепкина**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов // Международная конференция по химии "Байкальские чтения-2023": Тезисы докладов. – Иркутск 2023. – С. 191. (*постерный доклад*)
12. **Ращепкина Д. А.** Синтез гибридных гетероциклов, содержащих бензофурановый и хромоновый фрагменты / **Д. А. Ращепкина**, В. А. Осянин // IV Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации»: Тезисы докладов. – Москва 2024. – С. 128. (*постерный доклад*)