

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
(ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Бикбулатова Эльмира Минуровна

**КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АМИНО- И ТИОМЕТИЛИРОВАНИЕ
АРОМАТИЧЕСКИХ СН-КИСЛОТ**

Направление 04.06.01 – Химические науки
Специальность 02.00.03 – Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа-2019

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Ахметова ВнираРахимовна
доктор химических наук, профессор

Рецензенты:

Парфенова Людмила Вячеславовна
доктор химических наук, заведующий
лабораторией органического синтеза ИНК
УФИЦ РАН

Зайнуллин Радик Анварович– доктор
химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО
УГНТУ

Защита научно-квалификационной работы (диссертации) состоится «28» августа 2019 года в 10⁰⁰ часов на заседании аттестационной комиссии в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Фенольные, пиррольные и индольные кольца, являясь структурным элементом природных флавоноидов, оксикумаринов или алкалоидов, обладают высоким потенциалом физиологической активности, а для их аза-полициклических производных характерны уникальные фармакологические свойства - индукция апоптоза опухолевых клеток, а также ингибирование окислительного стресса в живых системах. Известно, что функционализация аминами и сульфанильными группами фенольных и пиррольных ядер обеспечивает ингибирование генерации активного кислорода в живых организмах гораздо эффективнее, чем без заместителей в ароматических природных соединениях. Рациональный способ введения гетероатомов (N, S) в базовые ароматические молекулы основывается, на реакциях аминами- и тиометилирования по C-sp² положениям фенолов, пиррола и индола. Однако гетероциклизация ароматических СН-кислот этими способами мало изучена. Имеются примеры C,O-гетероциклизации фенолов и C,N-гетероциклизации производных пиррола, а C,C-функционализация проходит по пути межмолекулярной конденсации ароматических субстратов. Весьма актуальной задачей органического синтеза является разработка методологий внутримолекулярного циклоаминометилирования и тиометилирования ароматических СН-кислот с целью синтеза новых конденсированных ароматических систем или сульфанилсодержащих макроциклических соединений как перспективных лигандов металлов, фотохромных и биологически активных соединений.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа - обособленного структурного подразделения ФГБНУ УФИЦ РАН в рамках проектной части государственного задания «Металлокомплексный катализ в синтезе гетеро- и металлогетероциклов (АААА-А17-117012610060-7), «Металлокомплексный и гетерогенный катализ в конструировании макрогетероциклов и гетероатомных соединений» (АААА-А19-119022290010-9), а также при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Академии наук Республики Башкортостан (проект №17-43-020292 р_а), гранта поддержки молодых ученых и молодежных научных коллективов (постановление Правительства РБ № 48 18.02.2016)

Цель исследования. Разработка методологии направленного C,C-, C,N-амино- и тиометилирования ароматических СН-кислот (пиррола, индола, фенолов и нафтола) в присутствии катализаторов.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- 1) Разработать эффективные каталитические системы на основе кислот Льюиса и оснований для направленного C- и C,C-аминометилирования пиррола, C- и C,N-аминометилирования индола.
- 2) Разработать эффективный способ получения фармакологически значимых пиперазинопирролов, пиримидиноиндолов и триазинопирролов реакцией циклоаминометилирования пиррола, индола с формальдегидом и первичными аминами.
- 3) Разработать способ получения S-содержащих лигандов на основе тиометилирования ароматических СН-кислот.
- 4) Изучить антимикробную и противоопухолевую активность *invitro* N,S-содержащих производных фенола, пиррола и их медных комплексов.

Научная новизна. Найдены эффективные катализаторы для селективного моно- или диаминометилирования пиррола и индола с помощью *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина. Показано, что моноаминометилирование пиррола проходит в присутствии 5 мол % PdCl₂ (94%), K₂CO₃ (83%), AlCl₃ (78%), а диаминометилирование пиррола по 2,5 положению или индола по 1,3 положению проходит в присутствии 5 мол % ZrOCl₂·8H₂O.

Впервые осуществлено циклоаминометилирование пиррола и индола с помощью бисметоксиметиламинов или смеси (CH₂O)_n –RNH₂ с образованием из пиррола 3-алкил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диенов в присутствии [Ni(Py)₄Cl₂] · 0.76H₂O или *N*-((3-алкил-3-азабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диен-8-ил)метил)алкил-1-аминов в присутствии ZrOCl₂·8H₂O, а из индола при катализе ZrOCl₂·8H₂O - 3-алкил-3,4-дигидро-2*H*-1,5-(метено)бензо[*f*][1,3]дiazепинов.

Разработан новый синтез 3,5-диалкил-3,5,10-триазабицикло[5.2.1]дека-1(9),7-диенов на основе мультикомпонентного циклоаминометилирования пиррола с помощью смеси (CH₂O)_n –RNH₂ в мольном соотношении 1:3:2 в присутствии [Ni(Py)₄Cl₂] · 0.76H₂O.

Предложен способ получения тетрагидро-1,3-оксазол-3-ил, тетрагидро-1,3-оксазинан-3-ил, тетрагидро-1,3-оксазепан-3-ил замещенных пирролов, индолов Zr-катализированной реакцией аминметилирования пиррола и индола с помощью *bis*(1,3-оксазолидин-3-ил)метана, *bis*(1,3-оксазинан-3-ил)метана, *bis*(1,3-оксазепан-3-ил)метана.

Разработан новый синтез димерных производных фенолов и 2-нафтола с S-содержащими спейсерами на основе реакции нуклеофильного замещения диметиламинопроизводных субстратов меркаптанами. Показано, что прямое тиометилирование фенолов и нафтола проходит не селективно - одновременно по пути O- и C-тиометилирования.

Практическая значимость работы. Обнаружена высокая цитотоксическая активность *in vitro* аннелированных ди- и триазагетероциклов, синтезированных на основе пиррола, в отношении HEK-293, а также противоопухолевая активность в отношении клеточных линий UACC-62 и DU-145 3,5-диизопропил-3,5,10-триазабицикло[5.2.1]дека-1(9),7-диена. Для медь содержащих производных фенола и нафтола установлена фунгицидная активность в отношении *Candida albicans*, а также цитотоксическая активность биядерного комплекса меди(II) с 1-диметиламинотилнафтолом-2 в отношении клеточных линиях Jurkat, причем его активность выше лиганда в 13 раз. Тогда как в отношении клеточных линий K562, U937 цитотоксическая активность биядерного Cu(II) комплекса выше активности лиганда в 5.5 раз.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач использованы методология мультикомпонентных реакций (МКР), современные приемы каталитического синтеза, стандартные методы исследования и установления строения органических соединений (ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопия, ГХМС, масс-спектрометрия, монокристаллическая рентгеновая дифракция, элементный анализ).

Положения выносимые на защиту. Синтез аминметилированных и сульфанилзамещенных ароматических СН-кислот посредством мультикомпонентной реакции субстратов (фенолы, нафтол, пиррол, индол, карбазол), CH₂O, тиолови различных аминов, а также с участием реагентов аминметилирования. Важным аспектом обсуждения является разработка катализаторов, способных направленно получать целевые молекулы.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на II Всероссийской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение

современных технологий» Уфа, 2016; XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, Екатеринбург, 2016; IV международной научной конференции: «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва, 2017; Всероссийской научно-практической конференции «Прикладные аспекты инноваций в биотехнологии». Бийск, 2017; XX молодежной школы-конференции по органической химии. Казань, 2017; Научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Уфа, 2017; Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии», Шерегеш, 2018; V международной научной конференции: «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва, 2019.

Личный вклад автора. Соискатель непосредственно принимал участие в проведении экспериментальных исследований, разработке способов синтеза, обработке экспериментальных результатов, подготовке заявок на изобретения, тезисов докладов, научных статей.

Публикации. По результатам исследования опубликовано 2 статьи, рекомендованных ВАК, 3 статьи отправлены в редакции журналов, 8 докладов на российских и международных конференциях, имеется 2 патента РФ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, включает 74 схем, 12 рисунков и 5 таблиц. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (127 наименований).

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность член-корр. АН РБ Кунаковой Р.В. за внимание и поддержку при выполнении работы, д.х.н., проф. Ахметовой В.Р. за методическое руководство и обсуждение полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Структурные особенности ароматических СН-кислот таких как фенолы, нафтол, пиррол и индол, имеющие несколько $C-sp^2$, а также O- или N-нуклеофильных центров, открывают возможность к реакциям внутри- и межмолекулярной гетероциклизации с участием электрофильных реагентов, позволяющие синтезировать как конденсированные гетероциклы, так и макроциклы, содержащие в молекулах фенольные и пиррольные остовы. Для реализации таких процессов важным аспектом является выявление эффективных каталитических систем.

В данной работе осуществлен поиск селективных катализаторов реакций аминотиметилирования ароматических СН-кислот (пиррол, индол, фенолы, β -нафтол), проходящих по электрофильному замещению атомов водорода по СН-, ОН- или NH-кислотным центрам субстратов, в условиях МКР и под действием реагентов таких как N,N,N',N' -тетраметилметандиамина, бис(1,3-оксазациклоалк-3-ил)метан, ди(метоксиметил)алкиламины, оксадитиепан.

2.1. Каталитическое аминотиметилирование ароматических СН-кислот

2.1.1 Направленное аминотиметилирование ароматических СН-кислот реагентом N,N,N',N' -тетраметилметандиамином

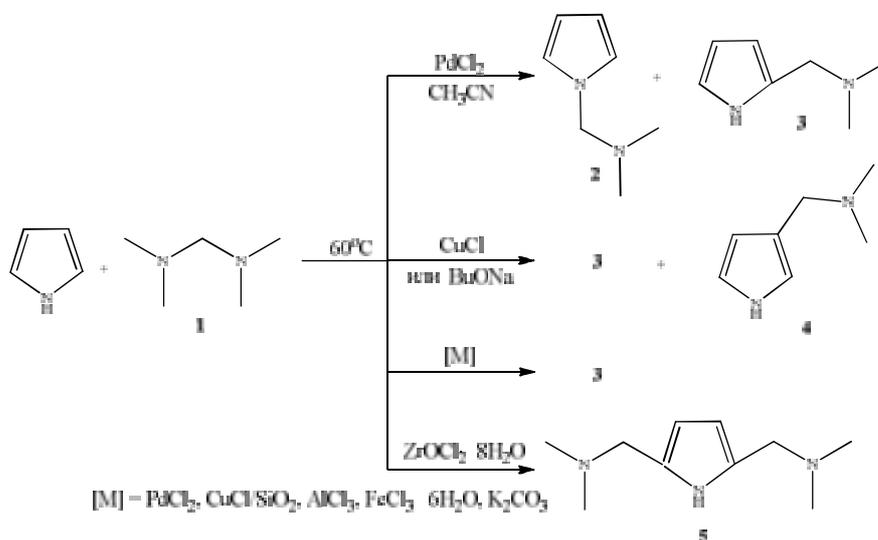
С целью поиска эффективных каталитических систем для селективного C-, C,N-, C,C-аминотиметилирования ароматических СН-кислот изучена реакция производных пиррола и фенола с N,N,N',N' -тетраметилметандиамином.

В ходе исследования установлено, что реакция аминотетраметилирования ароматических СН-кислот, таких как пиррол, индол и карбазол в зависимости от типа катализатора протекает по-разному.

На примере пиррола была изучена каталитическая активность кислот Льюиса и оснований, способных активировать реакции С,N- и С,С-аминотетраметилирования пиррола и его бензоконденсированных систем – индола и карбазола с помощью доступного *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина **1**. В качестве катализаторов использовали «жесткие» (AlCl_3 , $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Cp_2TiCl_2 , HCl , K_2CO_3 , BuONa), «промежуточные» ($\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и «мягкие» (CuCl , PdCl_2) кислоты по Пирсону. Реакцию проводили с четырех мольным избытком *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина **1**, выполняющего роль эффективного С-электрофильного реагента.

Установлено, что взаимодействие пиррола с реагентом **1** при 60°C в присутствии «промежуточных» кислот Льюиса дает смесь N- (**2**) и С-аминотетраметилированных (**3**, **5**) продуктов, содержание которых определяли методом ГЖХ и ГХ-МС. Найдено, что аминотетраметилирование в присутствии «мягких» кислот PdCl_2 и CuCl/SiO_2 или «жестких», таких как AlCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, а также в присутствии основания K_2CO_3 селективно приводит к моноаминотетраметилированному продукту **3**, а в присутствии 5 мол% $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ или HCl – к 2,5-диаминотетраметилированному продукту **5** с высоким выходом. Не селективно проходит С-аминотетраметилирование под действием 5 мол% CuCl и BuONa с образованием смеси 2- и 3-диметиламинотетраметил пирролов **3** и **4** в соотношении 1:1. А реакция в среде ацетонитрила в присутствии 5 мол% PdCl_2 дает смесь продуктов **2** и **3** в соотношении 6:1 (схема 1). Реакция без участия катализаторов проходит с образованием смеси продуктов N- и С-аминотетраметилирования **2-4** общим выходом 30%.

Схема 1

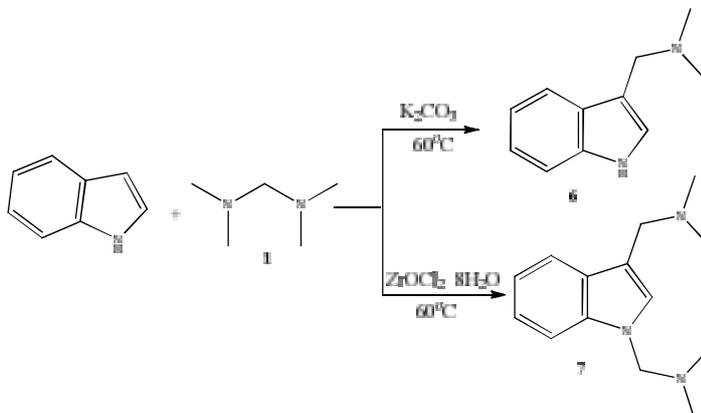


Таким, образом, при нагревании пиррола с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином **1** селективно проходят следующие реакции:

- 1) 2-аминотетраметилирование в присутствии кислот Льюиса – 5 мол% CuCl/SiO_2 ; PdCl_2 ; AlCl_3 и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или K_2CO_3 ;
- 2) 2,5-диаминотетраметилирование в присутствии 5 мол% $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ или HCl ;
- 3) преимущественное N-аминотетраметилирование в ацетонитриле в присутствии 5 мол% PdCl_2 .

Аналогично, направление аминотилирования индола с помощью реагента **1** зависит от типа катализатора. Реакция проходит в двух направлениях: С-аминометилование дает *N*-(1-индол-3-ил-метил)-*N,N*-диметиламин **6** в присутствии K_2CO_3 с конверсией индола лишь 10%. Однако в присутствии 5 мол% $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $PdCl_2$, $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ селективно образуется 1,3-аминометилованный продукт **7** с выходами 43, 52 и 79% соответственно (схема 2).

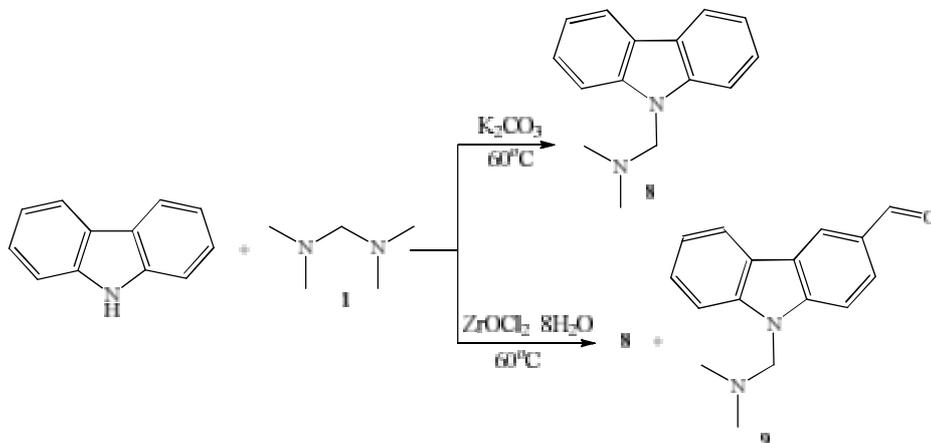
Схема 2



Стоит отметить, что при использовании эквимольного количества K_2CO_3 продукт **6** образуется с выходом до 70%.

Реакции карбазола с бисамином **1** в разработанных условиях проходят менее эффективно. Удастся осуществить *N*-аминометилование в ТГФ в присутствии основания K_2CO_3 с образованием *N,N*-диметил-9*H*-карбазол-9-метанамина **8** (схема 3), структура которого надежно подтверждается методом РСА (рисунок 1).

Схема 3



Реакция в присутствии 5 мол% $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ проходит с образованием смеси продуктов **8** и 3-формил-*N*-аминометилпроизводного **9**, соотношение которых зависит от природы растворителя (схема 3).

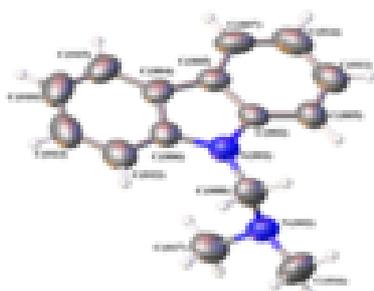
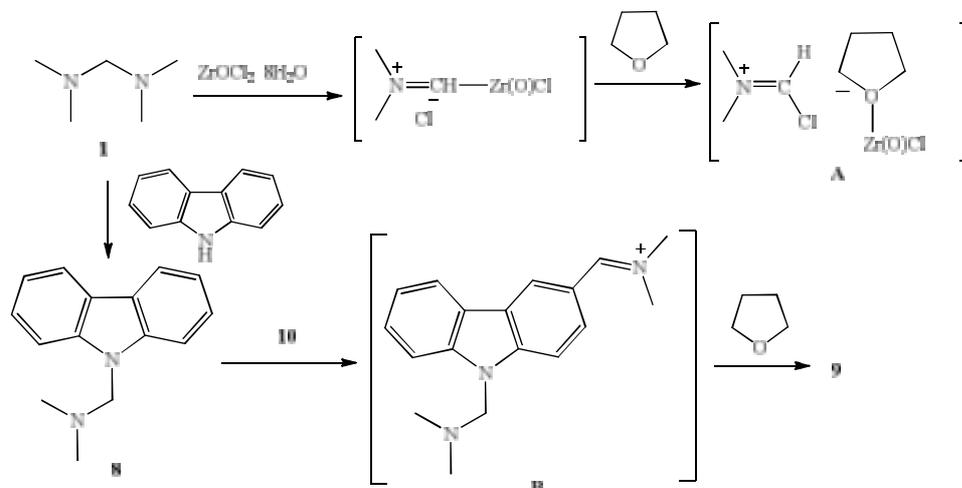


Рисунок 1. Структура *N,N*-диметил-9*H*-карбазол-9-метанамина **8** в кристалле

Можно предположить, что С-формилированиекарбазола с помощью реагента **1** проходит по аналогии с реакцией Даффачерез образование промежуточного комплекса **A** и интермедиата**B** (схема 4).

Схема 4

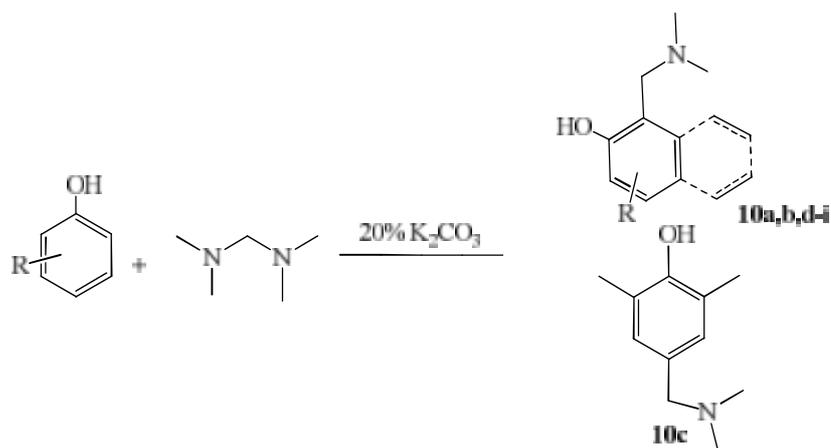


Таким образом, найдено, что катализатор $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ является эффективным для направленного С,С-аминометилированияпиррола, С,N-аминометилирования индола с помощью бисамина**1** без растворителей, а также С-формилирования и N-аминометилированиякарбазола в полярных растворителях. Выявлено, что катализ с помощью 5 мол% K_2CO_3 дает моно-С-аминометилированные продукты пиррола и индола, а для карбазола реакция реализуется в ТГФ как N-аминометилирование.

Хорошо известна термическая реакцияМанниха по *орто*-, *пара*- или*орто,орто*-положениям фенола с помощью *N,N,N',N'*-тетраметилдиаминометана**1** как синтетического эквивалента формальдегида и диметиламина. С целью селективного синтеза *орто*-аминометилированных фенолов – перспективных прекурсоров для металлогетерциклических соединений со структурой оксазинов, изучен катализ данной реакции с участием фенола, паратретбутилфенола, 2,3,5-триметилфенола, 2-изопропил-5-метилфенола, 3,5-диметилфенола, 4-пропоксифенола, арбутина, гидрохинона, 2,6-диметилфенола, нафтола.

При разработке удобного способа функционализации феноловустановлено, что реакция аминометилирования успешно реализуется в присутствии 20 мол% K_2CO_3 с 4-ёхмольным избытком *N,N,N',N'*-тетраметилдиаминометана**1**при 60 °С с образованием соответствующих *орто*- (**10a,b,d-i**) и *пара*-замещенных (**10c**) фенолов (схема 5).

Схема 5



Выход продуктов ранжировался от 60 до 96 % в зависимости от структуры исходных фенолов. Как видно, на выход целевых продуктов в большей степени влияет объем заместителей в исходных фенолах (рисунок 2).

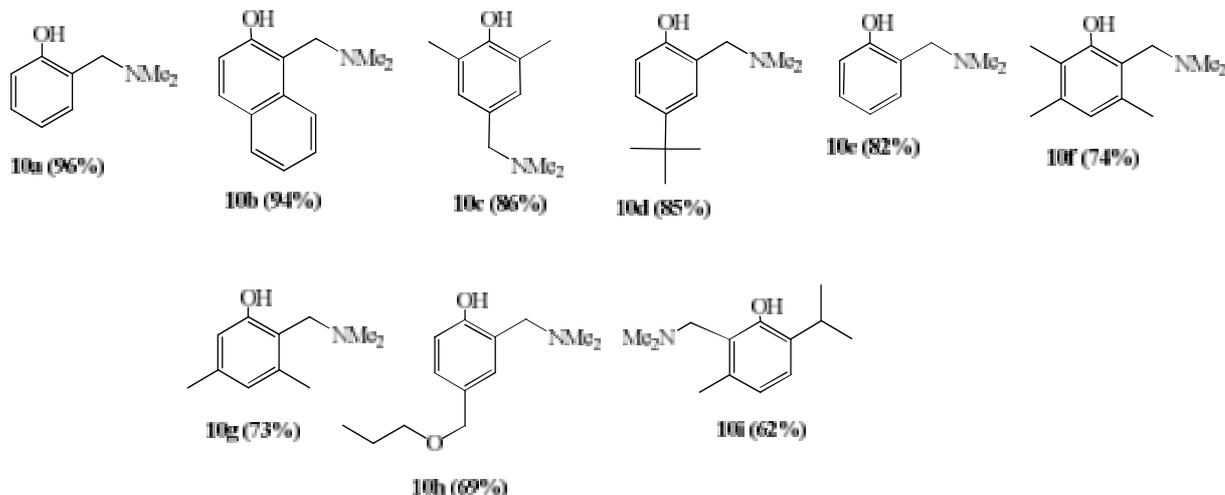
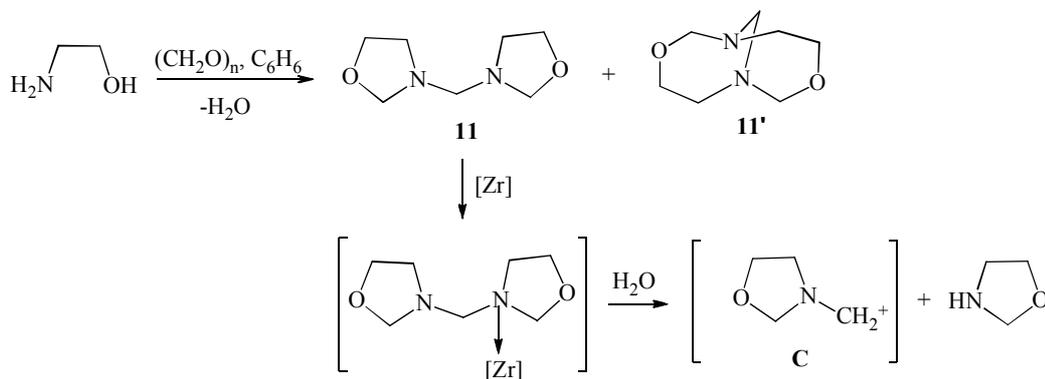


Рисунок 2. Аминометилированные фенолы 10a-i

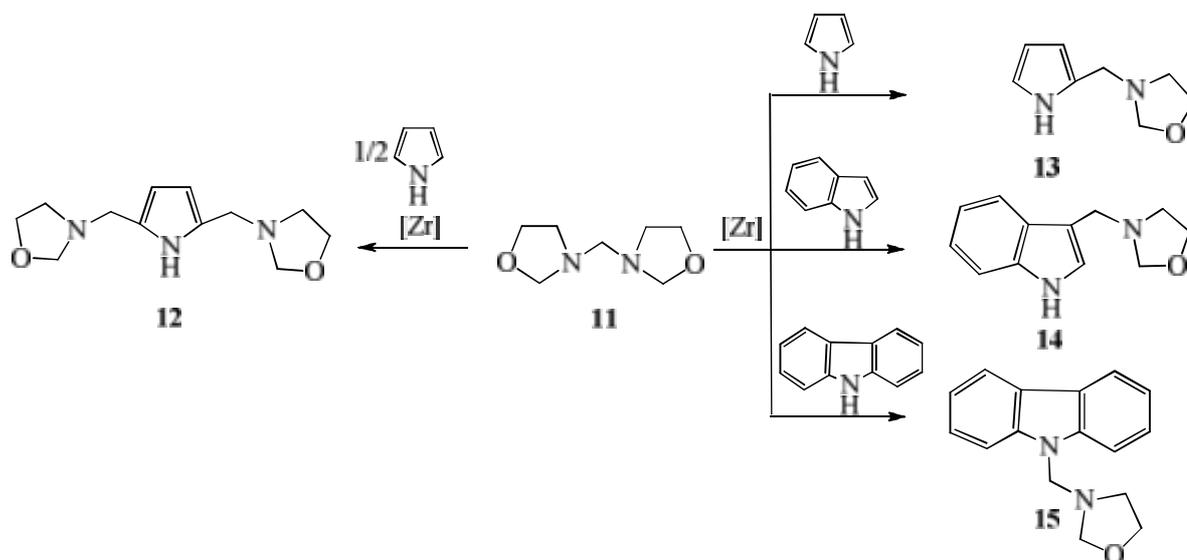
2.1.2 Каталитическое взаимодействие ароматических СН-кислот с бис(1,3-оксазациклоалк-3-ил)метанами

С целью конструирования новых типов гетероциклов, а также расширения границ приложения реакции аминометилирования ароматических СН-кислот нами был использован аминометилирующий реагент - бис-(1,3-оксазолидин-3-ил)метан **11**, полученный конденсацией моноэтаноламина с параформом (схема 6). Реагент **11** образуется в смеси с бицикло[4.4.1]-1,6-диаза-3,8-диоксаундеканом **11'** (30-35%) как результат межмолекулярной гетероциклизации двух молекул моноэтаноламина с тремя молями формальдегида. Реакционноспособным является продукт **11**, который в условиях реакции, очевидно, элиминирует молекулу оксазолидина с образованием аминометилирующего интермедиата С.

Схема 6



Катализируемое $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ взаимодействие пиррола с реагентом **11** в соотношении 1:2 приводит к триядерному 2,5-ди(1,3-изоксазолидин-3-илметил)пирролу **12** с 65% выходом. Селективно проходит реакция при соотношении реагент **11**– пиррол (1:1) с образованием диядерного производного - 2-(1,3-изоксазолидин-3-илметил)пиррола **13** с выходом 74%. На основе индола и карбазола в этих условиях получены 3-(1,3-изоксазолидин-3-илметил)индол **14** (87%) и N-(1,3-изоксазолидин-3-илметил)карбазол **15** (52%) (схема 7).

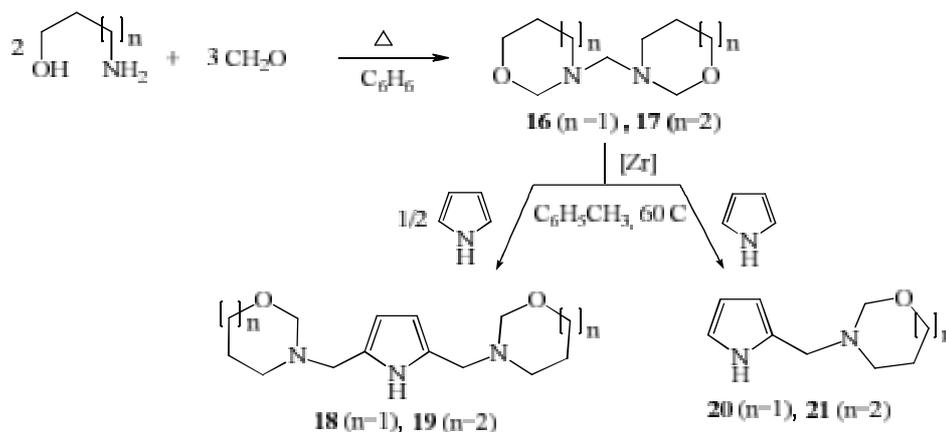


Строение полученных соединений подтверждено с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C , а также методом масс-спектрологии. В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов пиррольного кольца резонируют в области δ 5.9 м.д для соединения **12** и в области δ 5.9, 6.7, 7.3 м.д для соединения **13**. Метиленовые протоны между пиррольным и оксазолидиновым кольцами наблюдаются в области δ 3.7 м.д., а протоны NH группы при δ 7.20–9.35 м. д. соответственно. Сигналы метиленовых протонов оксазолидинового фрагмента, находящиеся между атомами азота и кислорода, проявляются в виде уширенного синглета при δ 4.3 м.д., тогда как протоны этиленового фрагмента оксазолидинового кольца проявляются в виде триплетов, $J=6.8$ Гц, соответственно у атома азота - в области δ 3.0 м.д., а при атоме кислорода в области 3.8 м.д. Для соединений **14** и **15** наряду с сигналами оксазолидинового кольца наблюдаются соответствующие сигналы атомов водорода ароматического кольца. В спектре MALDITOF/TOF синтезированных соединений **12-14** имеются интенсивные пики молекулярных ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$, соответственно, 153.0956 (расчетная масса 152.0949) (**12**), 238.1367 (расчетная масса 237.1477) (**13**), 203.1322 (расчетная масса 202.1137) (**14**). Для соединения **15** сигналы молекулярного иона фиксируются с m/z $[\text{M}]^+$ 252.1718 и $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253.1776 (расчетная молекулярная масса 252.1262).

Данная методология была успешно реализована для синтеза разнообразных полигетероциклов - 1,3-оксазинанил- и 1,3-оксазепанилзамещенных пирролов **18 - 21** использованием реагентов **16, 17** полученных гетероциклизацией 3-аминопропанола или 4-аминобутанола с формальдегидом. Катализ реакции $\text{C}\text{H-sp}^2$ -аминометилирования пиррола с помощью 5 мол % $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в зависимости от соотношения реагентов **16, 17**– пиррол (2:1 или 1:1) приводит к соответствующим три- или диядерным производным пиррола (схема 8). Масс-спектры соединений **18-21** содержат соответствующие пики положительных ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$. Для соединения **18** были сделаны отнесения сигналов с учетом гетероядерных методик. На основании HSQC эксперимента найдены следующие корреляции: мультиплет метиленовых протонов при δ 1.66 м.д. дает кросс-пик с сигналом атомов углерода при δ 22.03 м.д., триплет метиленовых протонов при δ 2.83 - с сигналом атомов углерода при δ 49.2 м.д., триплет метиленовых протонов при δ 3.82 м.д. - с сигналом атомов углерода при δ 68.8 м.д., уширенный синглет метиленовых протонов при δ 4.25 м.д. дает кросс-пик с сигналом атомов углерода при

δ 84.4 м.д., синглет протонов ароматического кольца при δ 5.92 м.д. соответствует атому углерода при 107.2 м.д.

Схема 8



Таким образом, получена серия 1,3-оксазациклоалкановых производных пирролов на основе формальдегида, α,ω -аминоспиртов и пиррола путем катализированной $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ реакции $\text{C}^{\text{H}}\text{-sp}^2$ аминотетилирования пиррола по 2,5- или 2-положениям в зависимости от соотношения реагентов. Реакция $\text{C}^{\text{H}}\text{-sp}^2$ аминотетилирования индола проходит в 3 положение субстрата, а для карбазола в этих условиях осуществляется *N*-аминотетилирование.

2.1.3 Каталитическое циклоаминометилирование ароматических C^{H} -кислот с помощью параформальдегида и первичных аминов

Внутримолекулярная гетероциклизация пиррола и индола по двум реакционным центрам субстратов каталитической реакцией циклоаминометилирования ограничивается единичными примерами. Для фенолов данная реакция проходит по C,O -положению с образованием бензоксазинов.

С целью направленного C,C - или C,N -циклоаминометилирования пиррола или индола с образованием новых связей $\text{C}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{N}$ исследованы реакции с ди(метоксиметил)алкиламинами **22** в качестве бифункциональных электрофилов или с системой "первичный амин–формальдегид" в соотношении 1:2.

На примере реакции пиррола с бис(метоксиметил)алкиламинами **22** (метод I) или параформальдегидом и первичными аминами в среде метанола (метод II), изучено влияние температуры и природы катализаторов на направление реакции аминотетилирования. В качестве катализаторов тестировались кислоты Льюиса на основе солей переходных металлов (Cr_2TiCl_2 , Cr_2ZrCl_2 , $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{Py})_4\text{Cl}_2] \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$, CuCl , PdCl_2 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и оснований (K_2CO_3 , BuONa). Из числа испытанных катализаторов наиболее эффективными в указанной реакции оказались $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{Py})_4\text{Cl}_2] \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$ и основание K_2CO_3 (таблица 1).

Установлено, что в условиях катализа реакция аминотетилирования проходит с образованием трех типов продуктов внутримолекулярной гетероциклизации (схема 9). Циклоаминометилирование пиррола успешно реализуется по положениям 2 и 5 при температуре 0-5°C под действием в качестве катализатора $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или $[\text{Ni}(\text{Py})_4\text{Cl}_2] \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$, как по методу I, так и по методу II с образованием пиперазинопирролов **25a-e**. Проведение реакции в присутствии $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора приводит к смеси $\text{C}^2, \text{C}^5, \text{N}$ - (**1**) и

C²- (2) аминотетрагидропирролов. Аналогично проходит реакция в присутствии K₂CO₃, однако смесь продуктов **23** и **24** образуется с меньшим выходом (~30%) вследствие низкой конверсии пиррола. Циклоаминотетрагидропирролование с участием анилина удается осуществить только в условиях метода II, так как по методу I при синтезе реагента бис(метоксиметил)анилина основным продуктом оказался 2,4,6-трифенилтриазиан. Наряду с целевыми продуктами образуется смесь олигомерных продуктов конденсации в виде черной смолы, которые удаляли из реакционной смеси колоночной хроматографией.

Схема 9

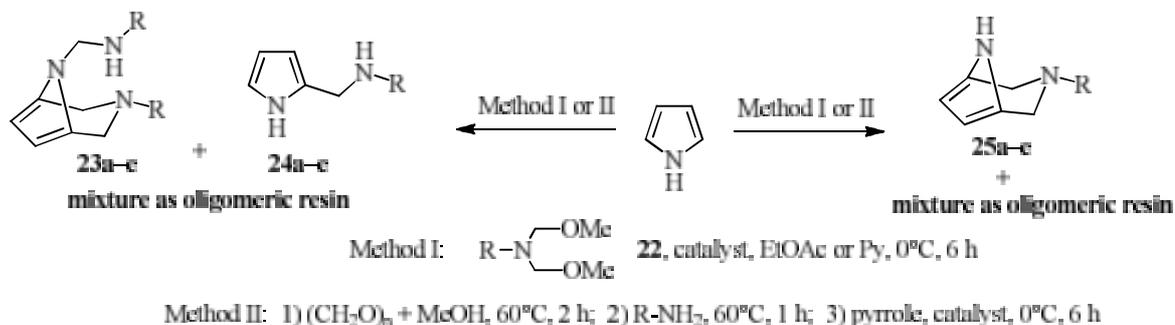


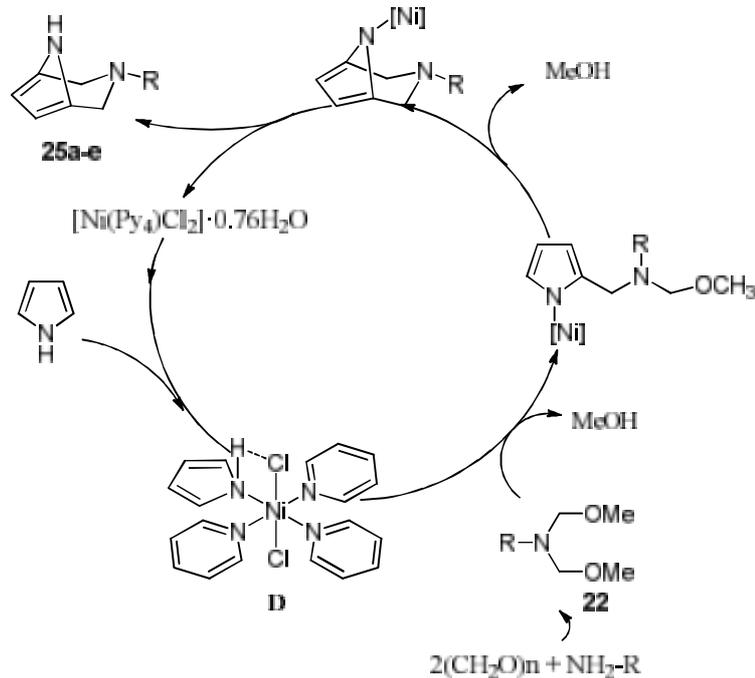
Таблица 1. Выход продуктов реакции в зависимости от условий циклоаминотетрагидропирролования пиррола

Опыт №	Катализатор (5 моль. %)	Метод/растворитель	Продукт	R	Выход, %	Соотношение соединений 23 и 24
1	–	I/ EtOAc	23b + 24b	<i>n</i> -Bu	7	1 : 1
2	BuONa	I/ EtOAc	23b + 24b	<i>n</i> -Bu	15	1 : 1
3	K ₂ CO ₃	I/ EtOAc	23b + 24b	<i>n</i> -Bu	27	1 : 1
4	K ₂ CO ₃	II/ MeOH	23a + 24a	<i>n</i> -Pr	34	3 : 1
5	CuCl	II/ MeOH	23a + 24a	<i>n</i> -Pr	25	1 : 1
6	FeCl ₃ ·6H ₂ O	II/ MeOH	23a + 24a	<i>n</i> -Pr	26	1 : 1
7	Cp ₂ TiCl ₄	I/ EtOAc	23b + 24b	<i>n</i> -Bu	37	1 : 2
8	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	I/ EtOAc	23a + 24a	<i>n</i> -Pr	67	2 : 1
9	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	I/ EtOAc	23b + 24b	<i>n</i> -Bu	85	2 : 1
10	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	I/ EtOAc	23c + 24c	<i>t</i> -Bu	60	2 : 1
11	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	II/ MeOH	23a + 24a	<i>n</i> -Pr	78	3 : 1
12	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	II/ MeOH	23b + 24b	<i>n</i> -Bu	86	3 : 1
13	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	II/ MeOH	23c + 24c	<i>t</i> -Bu	68	3 : 1
14	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	II/ MeOH	23d + 24d	Hex	59	1 : 3
15	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	II/ MeOH	23e + 24e	Ph	48	1 : 3
16	[Ni(Py) ₄ Cl ₂]·0.76H ₂ O	II/ MeOH	25a	<i>n</i> -Pr	42	
17	[Ni(Py) ₄ Cl ₂]·0.76H ₂ O	II/ MeOH	25b	<i>n</i> -Bu	48	
18	[Ni(Py) ₄ Cl ₂]·0.76H ₂ O	II/ MeOH	25c	<i>t</i> -Bu	37	
19	[Ni(Py) ₄ Cl ₂]·0.76H ₂ O	II/ MeOH	25d	Hex	35	
20	[Ni(Py) ₄ Cl ₂]·0.76H ₂ O	II/ MeOH	25e	Ph	43	
21	NiCl ₂ ·6H ₂ O	I / Py	25a	<i>n</i> -Pr	37	
22	NiCl ₂ ·6H ₂ O	I / Py	25b	<i>n</i> -Bu	40	
23	NiCl ₂ ·6H ₂ O	I / Py	25c	<i>t</i> -Bu	32	
24	NiCl ₂ ·6H ₂ O	I / Py	25d	Hex	30	

Таким образом, каталитическая реакция циклоаминометилирования пиррола позволила осуществить синтез ранее неописанных 3-алкил(фенил)замещенных гетероциклов со структурой 3,8-диазабицикло[2.3.1]окта-1(7),5-диенов **23** и **25**.

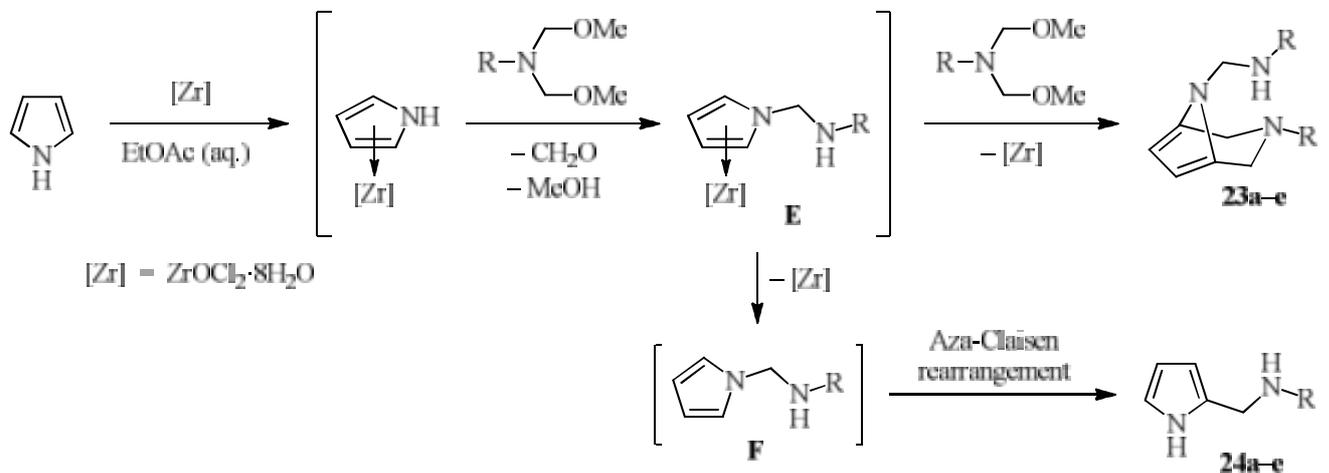
По-видимому, механизм реакции циклоаминометилирования пиррола в присутствии 5 моль. % $[\text{Ni}(\text{Py})_4\text{Cl}_2] \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$ или $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ включает формирование координационной связи $\text{N} \rightarrow \text{Ni}$ с образованием интермедиатного комплекса **D**, в котором атом водорода NH пиррольного цикла заблокирован за счет образования водородной связи с атомом хлора. Последующая атака 1,3-дизлектрофильного реагента **22** проходит последовательно по положениям 2 и 5 пиррола с селективным образованием 3-алкил- или фенилзамещенных 3,8-диазабицикло[2.3.1]окта-1(7),5-диенов **25a–e**. (схема 10).

Схема 10



При катализе $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, вероятно, с центральным атомом катализатора координируются π -электроны ароматического кольца пиррола (интермедиатный комплекс **E**, схема 11).

Схема 11



Реакции аминотетрациклизации проходят с участием либо трех реакционных центров пиррола (атомы С-2, С-5, N) с образованием продуктов **23a–e**, либо через *N*-аминотетрациклизованный продукт **F**, который трансформируется в продукты **24a–e** по типу перегруппировки аза-Кляйзена.

В масс-спектрах соединений **23a–e** и **25a–e** присутствуют соответствующие молекулярные ионы. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы атомов водорода соответствующих алкильных фрагментов или фенильного заместителя, ароматических протонов пиррольного ядра при 5.9–6.3 м. д., метиленовых протонов пиперазинового фрагмента при 3.4–3.65 м. д., протонов NH при 8.2–10.0 м. д.

В спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC для соединения **25b** наблюдаются кросс-пики между сигналами циклических метиленовых протонов при 3.52 м. д. и сигналом атомов углерода С-2,4 при 51.7 м. д. Наблюдается корреляция между сигналом метиновых протонов пиррола при 5.9 м. д. и сигналом ароматических атомов С-6,7 при 107.1 м. д.

В спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC наблюдается корреляция между ациклическими метиленовыми протонами у атома азота при 2.42 м. д. и углеродом циклических метиленовых протонов при 51.7 м. д. (рисунок 3), а также взаимодействия $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ в бутильном фрагменте.

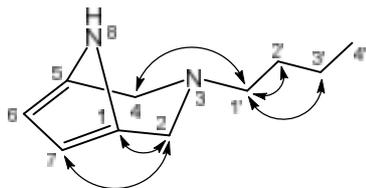
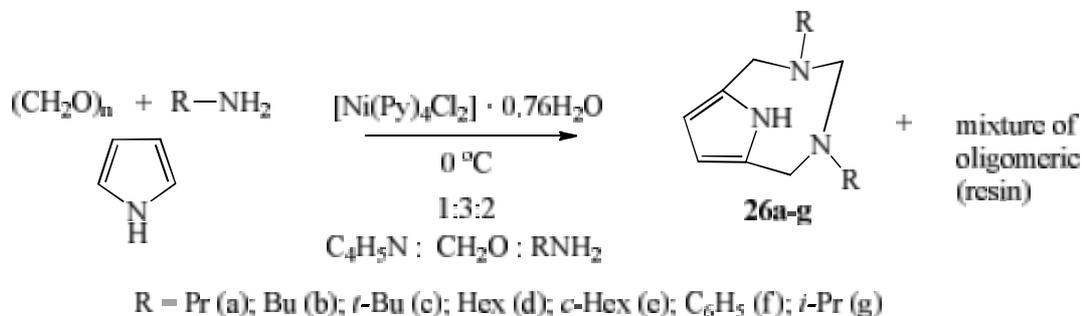


Рисунок 3. Гетероядерные спин-спиновые взаимодействия в спектре HMBC соединения **25b**

На основании спектральных данных соединению **25b** приписана структура 3-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диена.

В условиях мультикомпонентной реакции пиррола с параформальдегидом и аминами в метаноле в соотношении 1:3:2 под действием катализатора $\text{NiCl}_2 \cdot 4\text{Py}$ были получены новые 3,5-диалкилтриазабицикло[5.2.1]дека-1(9),7-диены. (схема 12)

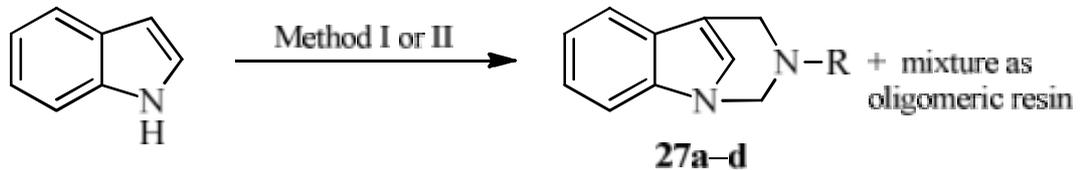
Схема 12



Каталитическая гетероциклизация индола в условиях метода I или II селективно проходит по положениям 1, 3 с образованием продуктов С,N-циклоаминотетрациклизации индола – 3-алкил(фенил)-3,4-дигидро-2*H*-1,5-(метено)бензо[*f*][1,3]дiazепинов **27a–d**. Наиболее высокую активность в данной реакции проявили катализаторы $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ и K_2CO_3 , с участием

которых выход целевых продуктов варьировался от 38 до 67% (рисунок 4). В качестве побочных соединений образуется смесь продуктов межмолекулярной конденсации, которые отделяли методом колоночной хроматографии (схема 13). В спектре ЯМР ^1H для соединений **27a–c** наблюдаются сигналы атомов водорода соответствующих алкильных фрагментов, ароматических протонов в области 7.18–7.78 м. д., метиленовых протонов пиримидинового фрагмента в области 3.39 и 4.98 м. д.

Схема 13



Method I: $\text{RN}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$, catalyst, EtOAc , 0°C , 6 h

Method II: 1) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, MeOH , 60°C , 2 h; 2) RNH_2 , 60°C , 1 h; 3) indole, catalyst, 0°C , 6 h

Catalyst = $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ or K_2CO_3

a R = *n*-Pr, b R = *n*-Bu, c R = *t*-Bu, d R = Ph

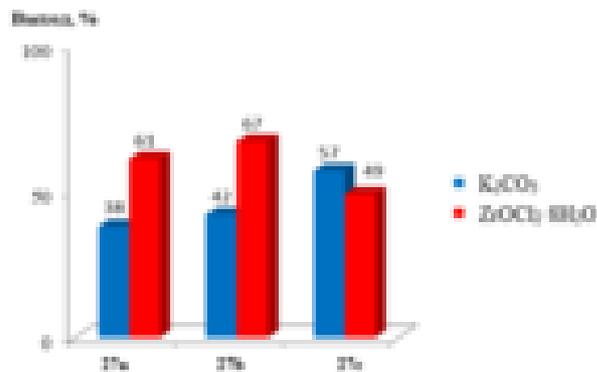


Рисунок 4. Выход *N*-алкил-3,4-дигидро-2*H*-1,5-(метено)бензо[*f*][1,3] diaзепинов **27a–c** в зависимости от используемого катализатора.

В спектре ^1H - ^{13}C CHSQC для соединения **27b** наблюдаются кросс пики между сигналами циклических метиленовых протонов при 3.39 м. д. и сигналом атомов углерода C-4 при 46.3 м. д., при 4.98 м. д. и сигналом атомов углерода C-2 при 64.2 м. д., а так же сигнал ациклических метиленового протона при 2.54 м. д. и сигналом атомов углерода C-1 при 49.2 м. д. В спектре ^1H - ^{13}C HMBC наблюдается взаимодействие между циклическими метиленовыми протонами при 3.39 м. д. с ароматическими углеродами при 109.4 и 122.2 м. д., (C-5, C-10), 4.98 м. д. с ароматическими углеродами при 122.2 и 137.5 м. д. (C-10, C-9a), а так же ^1H - ^{13}C -взаимодействия в бутильном фрагменте (рисунок 5).

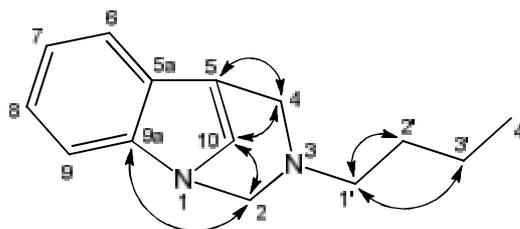


Рисунок 5. Гетероядерные спин-спиновые взаимодействия в спектре HMBC соединения **27b**.

Аминометилирование карбазола удалось осуществить лишь по группе NH действием бис(метоксиметил)аминов в тетрагидрофуране при 60 °С с селективным образованием *N*-замещенных карбазолов **28a–c** с выходом 35–63% (схема 14). Выход продуктов зависит от типа катализатора (рисунок 6).

Схема 14

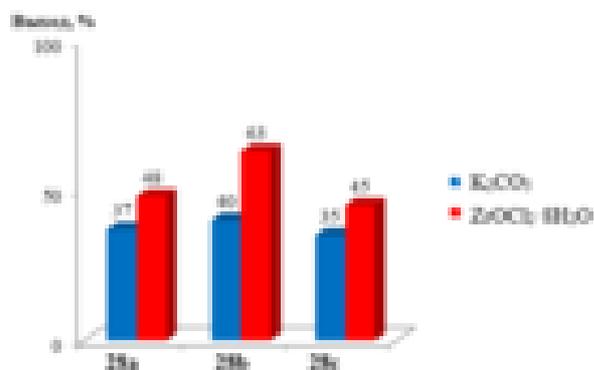
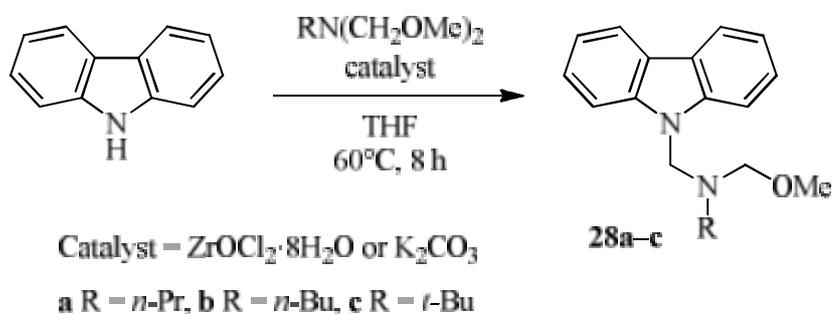


Рисунок 6. Выход *N*-алкилкарбазолов **28a–c** в зависимости от используемого катализатора.

Строение соединения **28c** подтверждено методом РСА (рисунок 7).

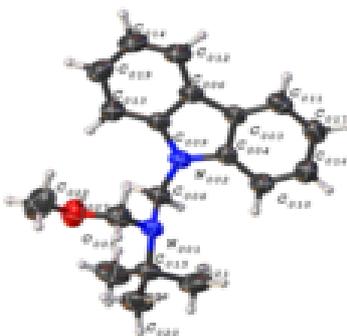


Рисунок 7. Структура *N*-[(9*H*-карбазол-9-ил)метил]-2-метил-*N*-(метоксиметил)пропан-2-амина **28c** в кристалле.

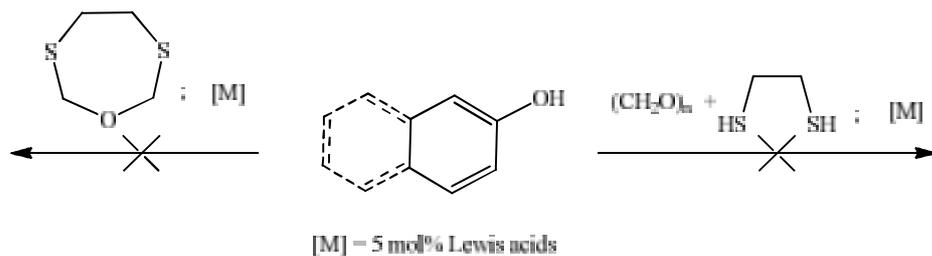
Таким образом, впервые осуществлено циклоаминметилирование пиррола и индола, инициированное катализаторами на основе соединений циркония и никеля, с образованием *N*-{[3-алкил(фенил)-3-азабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диен-8-ил]метил}алкил-1-аминов, 3-алкил(фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диенов и 3-алкил-3,4-дигидро-2*H*-1,5-(метено)бензо[*f*][1,3]дiazепинов.

2.2 Каталитическое тиометилирование ароматических СН-кислот

2.2.1 Каталитическое тиометилирование ароматических СН-кислот с помощью параформальдегида и α,ω -дитиолов.

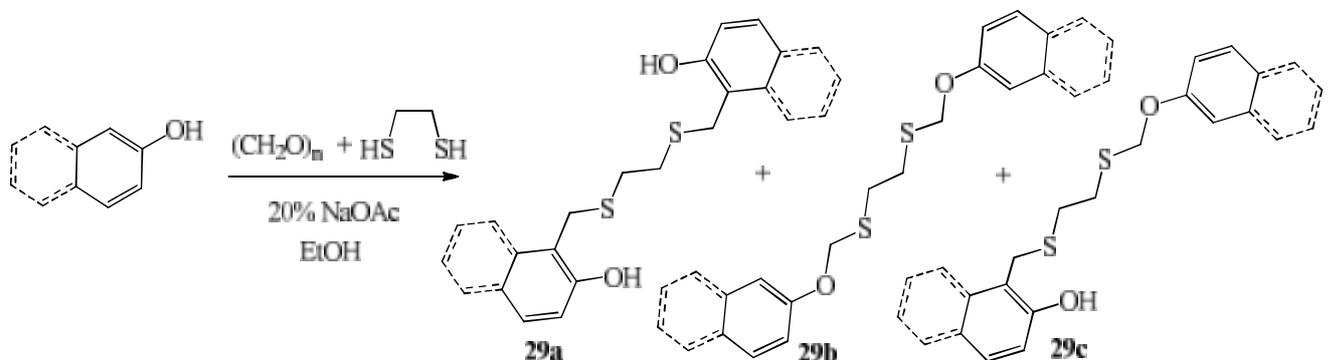
Рациональный подход к синтезу тиометилированных продуктов СН-кислот является мультикомпонентная реакция с формальдегидом и тиолами по типу реакции Манниха. Однако, оказалось, что тиометилирование ароматических пирролов и фенолов в условиях двухкомпонентной реакции под действием оксидитиопана или в условиях МКР с участием формальдегида и тиола в присутствии кислот Льюиса не реализуется (схема 15).

Схема 15



Установлено, что при использовании в качестве катализатора оснований NaOAc или BuONa реакция с фенолом или нафтолом проходит, но не селективно, а именно, одновременно по пути O- и C-тиометилирования с образованием трудноразделимой смеси продуктов **29a-c** (схема 16).

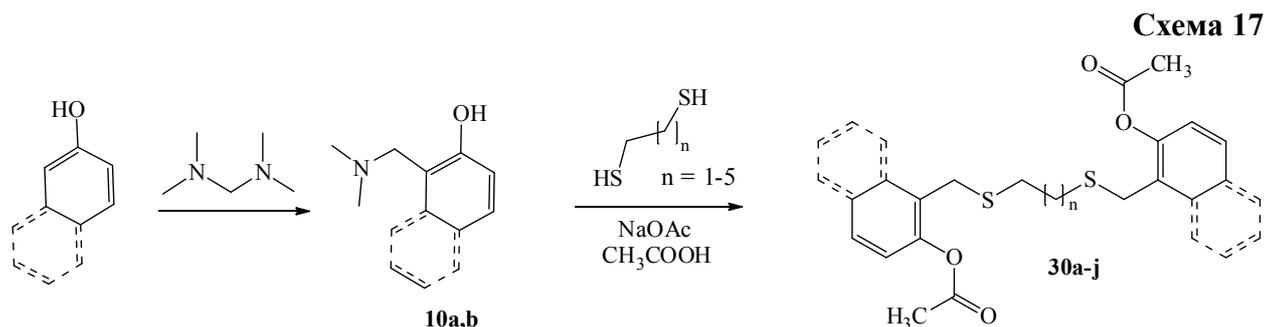
Схема 16



2.2.2 Каталитическое тиометилирование фенола и нафтола на основе аминотетилированных производных

С целью селективного получения тиометилированных производных фенола, нафтола нами изучен подход на основе нуклеофильного замещения аминотетилированных производных. В ходе изучения реакции замещения для получения сульфанилметилзамещенных продуктов тестировались в качестве катализаторов различные кислоты Льюиса и основания. Показано, что реакция нуклеофильного замещения 2-(диметиламинотетил)фенола **10a** или 1-(диметиламинотетил)-2-нафтола **10b** осуществляется с 1,2-этандитиолом в присутствии 20 мол% ацетата натрия в ледяной уксусной кислоте или в уксусном ангидриде (схема 17). Особенность данной реакции в том, что тиометилирование

проходит только под действием в качестве катализатора ацетата натрия. В других условиях реакция тиометилирования не идет.



В условиях реакции наряду с замещением аминогруппы на сульфидную реализуется реакция ацилирования гидроксильной группы нафтаола-2, что является ожидаемым ввиду эффективности его ацилирования под действием уксусной кислоты в присутствии катализаторов.

Таким образом, в результате tandemных реакций «деаминирование-сульфанирование-ацилирование» образуются бис[[2-ацетокси-нафтил-1)-метилсульфанил]этаны **30a-j**.

Для соединений **30a** выполнен PCA (рисунок 8). Как видно на рисунке 8 молекулы соединения **30a** располагаются своими центрами в центрах инверсии кристалла. Асимметричная ячейка включает в себя половину молекулы ($Z' = 0.5$). В кристалле соединения **30a**, ацетокси-нафтильные заместители находятся в *транс*-положении относительно этандисульфанильного спейсера (рисунок 8, а). Ацетатный и нафталиновый фрагменты лежат в разных плоскостях, диэдральный угол составляет $57.86(18)^\circ$. Молекулы **30a** в виде димерных стопок располагаются своими центральными фрагментами $-SCH_2CH_2S-$ в центрах инверсии кристалла (рисунок 8, б).

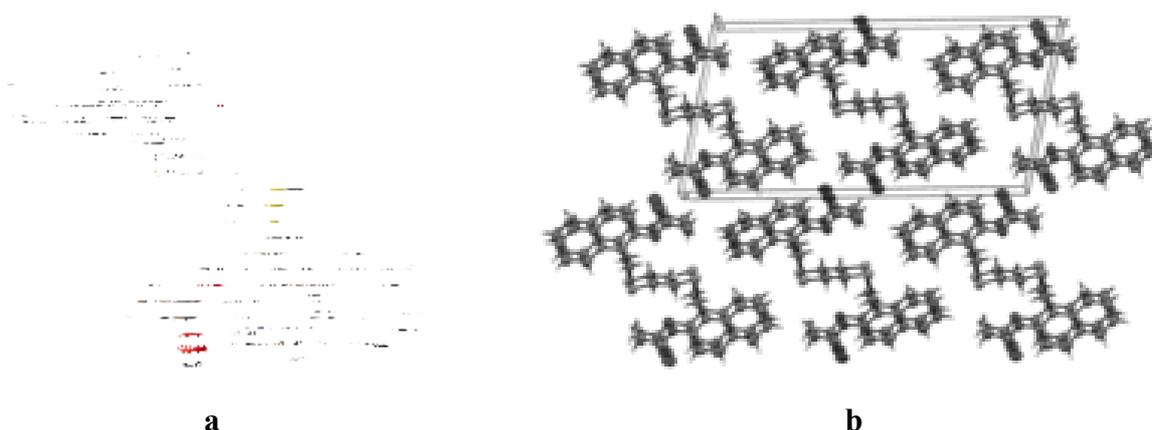


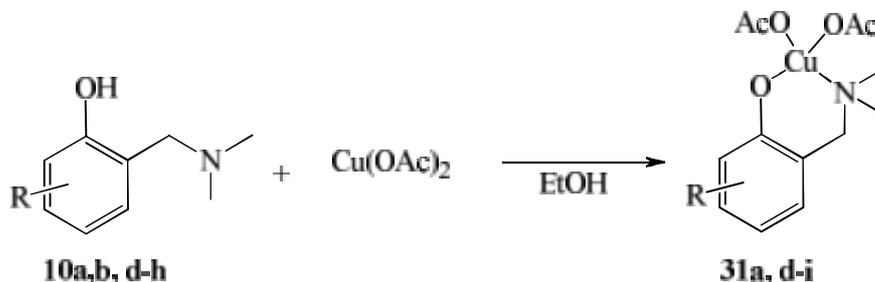
Рисунок 8 Молекулярная структура соединения **30a** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$) (а). Упаковка молекул в кристалле вдоль оси b (б).

2.3. Комплексообразование *N*- и *S*-производных фенолов

С целью повышения биологической активности, изучен синтез комплексов эссенциальных металлов на примере солей меди (II) с моноаминометилированными фенолами, для которых характерна антимикробная и противоопухолевая активность.

Орто-замещенные аминотетилрованные фенолы **10a,d-i** являются перспективными лигандами для металлооксазиновых комплексов. В результате реакции аминотетилрованных фенолов с солями меди получен ряд металлоорганических комплексов в виде зеленых порошков **31a,d-i** (схема 18).

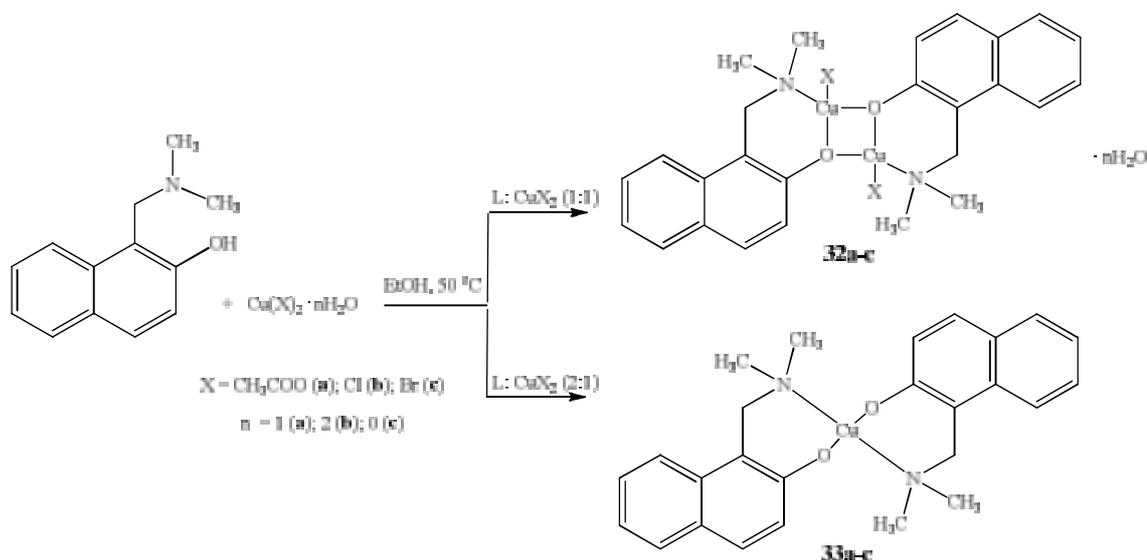
Схема 18



Строение соединений подтверждалось при помощи ИК, УФ и масс спектроскопии. В ИК-спектре полосы поглощения связи Cu-O проявляются в области ν 667 cm^{-1} , а связь Cu-N в области ν 519-586 cm^{-1} [14]. Для комплекса меди **31a** в УФ-спектре проявляются полоса поглощения в области λ 279.60 нм и плечо в области λ 401.03 нм. В масс-спектре соединения **31a** наблюдается молекулярный ион с $[M^+]$ 331.229.

Для *N*- и *S*-гетероатомных производных нафтола **10b** и **30a** синтезированы хелатные комплексы Cu(II) и Cu(I). С учетом принципа Пирсона, нами осуществлена реакция аминопроизводного β -нафтола **10b** как «промежуточного» основания с солями меди (II) при 50 °С. Установлено, что в зависимости от соотношения лиганд-соль меди образуются зеленые биядерные **32a-c** или черные моноядерные комплексы **33a-c** (схема 19).

Схема 19



Соединение **32a** в кристалле содержит плоский 2,4-дикупра-1,3-диоксетановый цикл и два неплоских 2-купра-1,3-оксазиновых ядра (рис. 3 а.). Координационное окружение атомов меди образовано атомами азота N8 (N11) и двумя атомами кислорода O2 (O1) лиганда 1-[(диметиламино)метил]нафтелен-2-ола, а также атомами кислорода O4 (O3) ацетатного лиганда. В кристаллах соединения **32a** сосуществуют две независимые, несколько геометрически отличающиеся молекулы (рисунок 9b).

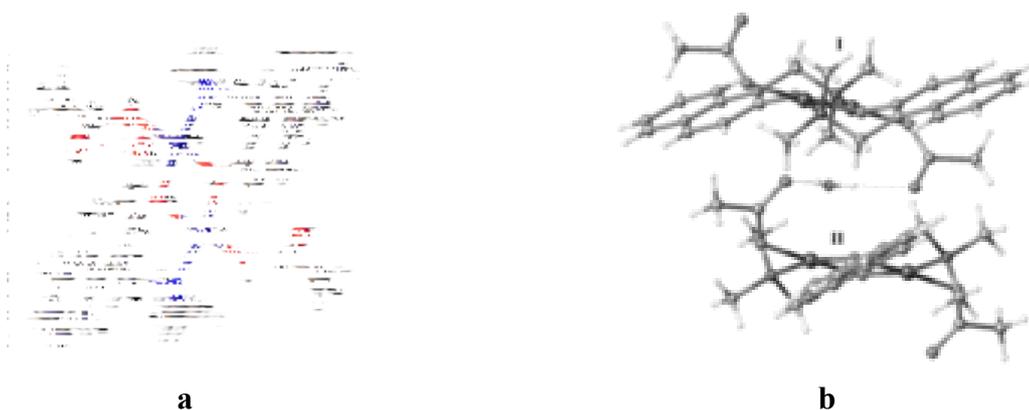


Рисунок 9. Молекулярная структура кристаллогидрата биядерного комплекса меди **32a** (a)
Упаковка молекулы в кристалле (b)

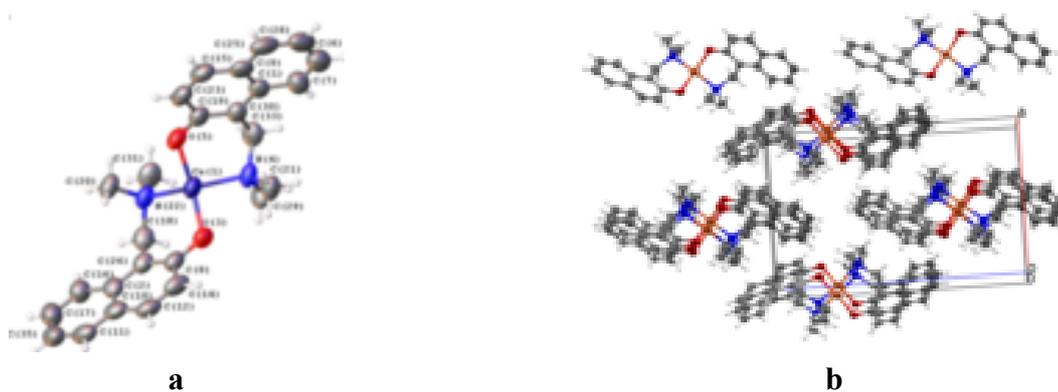
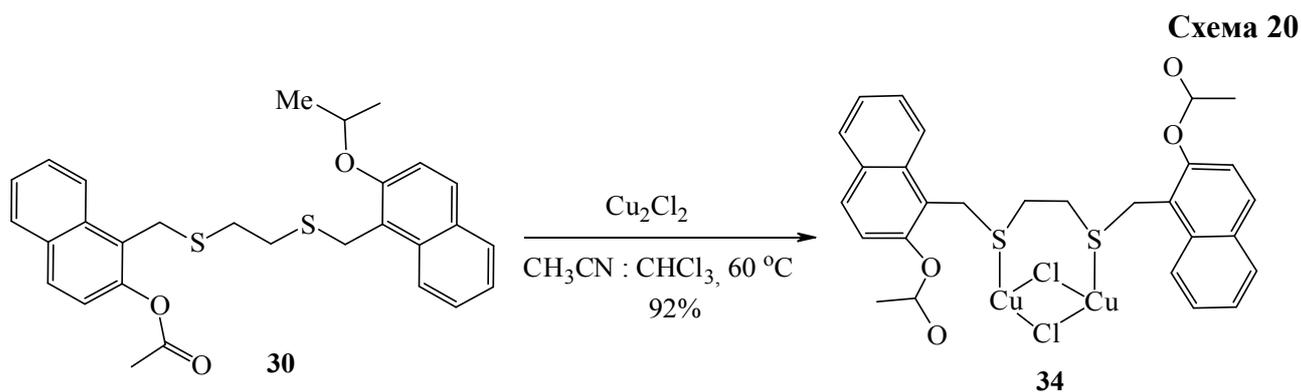


Рисунок 10. Молекулярная структура кристаллогидрата биядерного комплекса меди **33a**(a).
Упаковка молекулы в кристалле (b)

Реакция сульфанилпроизводного **30a** как «мягкого» основания реализуется с одновалентной солью меди (схема 20). В итоге были получены Cu-биядерные аддукты, содержащие *O,N*-оксазиновый **32a-c** и *S,S*-дителиацикловый **34** металлгетероциклы в виде димерных аддуктов нафтаола.



2.4. Исследование биологической активности синтезированных соединений.

2.4.1 Противомикробная активность

Проведена оценка на противогрибковую активность синтезированных соединений **5**, **12**, **23a-e**, **25a-e**, с чистотой не менее 95% методом диффузии в агар в УИБ УФИЦ РАН. В качестве тест-объектов использовали фитопатогенные грибы *Fusarium oxysporum*, *Bipolaris sorokiniana* и

Rhizoctoniasolani, которые являются возбудителями различных заболеваний сельскохозяйственных культур.

Установлено, что 2,5-аминометилированные пирролы **5,12**, а также *N*-бутил- и *N*-(*трет*-бутил)замещенные соединения **23b,c** при минимальной концентрации 0.02 моль/л проявляют фунгистатическое действие по отношению к *Rhizoctoniasolani*, задерживая его развитие и способствуя формированию нетипичного мицелия, тогда как *N*-фенилзамещенное соединение **23e** при минимальной концентрации 0.017 моль/л полностью подавляет спорообразование грибка. Соединение **25b** при минимальной концентрации 0.03 моль/л подавляло развитие *Bipolaris sorokiniana* в зоне своего действия.

В Австралийском центре был проведен скрининг ингибирующей фунгицидной активности 11-ти синтезированных соединений **10a,b**, **31a-f**, **32a-c**. Скрининг показал, что медьоксиновые производные фенола **31a-f** и нафтола **32a-c** подавляют развитие грибов *Candida albicans*, вызывающих опасное заболевание кандидоз, тогда как исходный лиганд является не активным. Наиболее активным оказался *N,O*-комплекс **32c**, так как он подавляет развитие не только гриба *Candida albicans*, но и *Cryptococcus neoformans*. Установлено, что при минимальной ингибирующей концентрации (МИС) соединения **31f** в ДМСО 8 мкг/мл достигается максимальное ингибирование до 96.40 % (таблица 2).

Таблица 2. Оценка *N,O*-комплексов меди (II) на тест-культуру грибов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*.

Соединение	МИС, мг/мл (% максимального ингибирования)	
	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
31a	16 (98.20)	-
31b	16 (98.10)	-
31e	16 (97.90)	-
31f	8 (96.40)	-
32a	32 (75.87)	-
32b	32 (93.15)	-
32c	32 (101.77)	32 (89.31)

В Австралийском центре был проведен скрининг на противомикробную активность 3-х образцов аминметилированных производных пиррола. Установлено, что среди испытанных соединений, производные пиррола, содержащие пропильный, бутильный и гексильный заместители при атомах азота, обладают ингибирующей активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов.

Таблица 3. Оценка противомикробной активности циклоаминометилированных производных пиррола **23b, 23d, 26b**

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
23b	+	+	-	-	-	+
23d	+	+	-	+	+	+
26b	+	-	-	+	-	+

2.4.2 Цитотоксическая активность

Для пиперазинопирролов выявлена цитотоксическая активность. Полученные результаты свидетельствуют о том, что *N*-алкил-*N*-{[3-алкил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диен-8-ил]метил}амины **23 b,d** проявляют цитотоксическую активность в отношении линии клеток почки эмбриона человека HEK293 в опытах *in-vitro* (Таблица 4).

Таблица 4. Оценка цитотоксической активности в отношении клеточной линии HEK293 *N*-алкил-*N*-{[3-алкил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диен-8-ил]метил}аминов (**23b,d**)

Соединения	CC ₅₀ , мкг/мл HEK293(D _{Max})
23b	9.71 (93.30)
23d	11.8 (95.90)

Цитотоксический эффект соединений **10b** и **32a**, определенный с помощью проточной цитофлуориметрии, по отношению к трем опухолевым клеточным линиям имеет выраженный дозозависимый характер, индивидуальный для каждого соединения (таблица 5). Из таблицы видно, что в целом, значение ингибирующей концентрации IC₅₀ для соединений **10b** и **32a**, полученных в результате экспозиции исследуемых соединений на клеточных линиях Jurkat, K562, U937 с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируется в зависимости от клеточной культуры. Наименьшее значение IC₅₀, мкМ для культуры Jurkat и составляет 0.029 мкМ для AV17 и 0.373 мкМ для AV16. В случае с концентрацией цисплатина для клеток линии Jurkat - она составляет 0.69 мкМ. Таким образом, цитотоксическая активность исследуемых соединений значительно выше препарата сравнения цисплатина (таблица 5). Причем в отношении клеточных линий Jurkat активность медного комплекса выше лиганда в 13 раз. Тогда как в отношении клеточных линий K562, U937 цитотоксическая активность комплекса выше активности лиганда в 5.5 раз.

Таблица 5. Цитотоксическая активность соединений **10b,32a**, изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, U937) (мкМ).

Номер соединения	IC ₅₀ , мкМ		
	Jurkat	K562	U937
10b	0.373±0.034	0.428±0.046	0.475±0.041
32a	0.029±0.005	0.077±0.010	0.086±0.007
Цисплатин	0.691±0.023	0.544±0.065	0.962±0.076

Таким образом, медный комплекс **32a** может быть выбран в качестве соединения-лидера для изучения апоптозиндуцирующей активности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ РАБОТЫ:

1. Найдены эффективные катализаторы для селективного моно- или диаминометилирования пиррола и индола с помощью *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина. Показано, что моноаминометилирование пиррола проходит в присутствии PdCl₂ (94%), K₂CO₃ (83%), AlCl₃ (78%), а диаминометилирование пиррола по 2,5 положению или индола по 1,3 положению проходит в присутствии ZrOCl₂·8H₂O.

2. Впервые осуществлено циклоаминометилирование пиррола и индола с помощью бисметоксиметиламинов или смеси $(\text{CH}_2\text{O})_n - \text{RNH}_2$ с образованием из пиррола 3-алкил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диенов в присутствии $[\text{Ni}(\text{Py})_4\text{Cl}_2] \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$ и *N*-((3-алкил-3-азабицикло[3.2.1]окта-1(7),5-диен-8-ил)метил)алкил-1-аминов в присутствии $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, а из индола при катализе $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ - 3-алкил-3,4-дигидро-2*H*-1,5-(метено)бензо[*f*][1,3]дiazепинов.

3. Разработан новый метод синтеза 3,5-диалкил-3,5,10-триазабицикло[5.2.1]дека-1(9),7-диенов на основе мультикомпонентного циклоаминометилирования пиррола с помощью смеси $(\text{CH}_2\text{O})_n - \text{RNH}_2$ в мольном соотношении 1:3:2 в присутствии $[\text{Ni}(\text{Py})_4\text{Cl}_2] \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$.

4. Предложен способ получения тетрагидро-1,3-оксазол-3-ил, тетрагидро-1,3-оксазинан-3-ил, тетрагидро-1,3-оксазепан-3-ил замещенных пирролов, индолов *Zr*-катализированной реакцией аминметилирования пиррола и индола с помощью *bis*(1,3-оксазолидин-3-ил)метана, *bis*(1,3-оксазинан-3-ил)метана, *bis*(1,3-оксазепан-3-ил)метана.

5. Разработан новый синтез димерных производных фенолов и 2-нафтола с *S*-содержащими спейсерами на основе реакции нуклеофильного замещения диметиламинопроизводных субстратов меркаптанами. Показано, что прямое тиометилирование фенолов и нафтола проходит не селективно - одновременно по пути *O*- и *C*-тиометилирования.

6. Обнаружена высокая цитотоксическая активность *invitro* аннелированных ди- и триазагетероциклов, синтезированных на основе пиррола, в отношении НЕК-293, а также противоопухолевая активность в отношении клеточных линий UACC-62 и DU-145 3,5-диизопропил-3,5,10-триазабицикло[5.2.1]дека-1(9),7-диена. Для медь содержащих производных фенола и нафтола установлена фунгицидная активность в отношении *Candida albicans*.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

Статьи в журналах:

1. Ахметова В. Р. Катализируемые переходными металлами реакции *C,C*- и *C,N*-циклоаминометилирование пиррола и индола / Ахметова В. Р., Бикбулатова Э. М., Ахмадиев Н.С., Галимзянова Н.Ф., Кунакова Р. В., Ибрагимов А. Г. // Химия гетероциклических соединений. – 2018. –Т. 54. № 5. – С. 520-527.
2. Ахметова В. Р. Направленное аминметилирование пиррола, индола и карбазола *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином / Ахметова В. Р., Бикбулатова Э. М., Ахмадиев Н. С., Яныбин В. М., Бойко Т.Ф., Кунакова Р. В., Ибрагимов А. Г. // Журнал органической химии. – 2018. –Т. 54. №5. – С. 699-704.
3. Ахметова В.Р. Скелетное разнообразие в каталитическом синтезе (1,3-оксазациклоалк-3-илметил)замещенных пирролов / Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Кунакова Р.В., Амета К.Л., Ибрагимов А.Г. // Журнал общей химии. – 2019. –Т. 89. №8. – в печати.
4. Ахметова В.Р. Новые *N*- и *S*-производные 2-нафтола –перспективные лиганды в синтезе биядерных комплексов меди / Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Мещерякова Е.С., Ахмадиев Н.С., Абдуллин М.Ф., Ибрагимов А.Г. // Synlett. – в печати.
5. Ахметова В.Р. Ингибитор альфа-амилазы на основе комплекса меди(II) с 2-диметиламинометил-арбутином: синтез и оценка *invitro* типа ингибирования / В.Р. Ахметова,

Э.М. Бикбулатова, Н.А. Глушкова, Р.В. Кунакова. // Башкирский химический журнал. – в печати.

Патенты:

6. Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Ибрагимов А.Г., Ахмадиев Н.С., Джемилев У.М. Способ получения 3-алкил-3-азабицикло [3.3.1] нона-1 (9),5,7-триен-9-оловили 3-алкил-3,4-дигидро-2n-1,3-бензоксазинов. Патент РФ № 2016146963. (16.05.2018) Бюллетень №14.
7. Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Ибрагимов А.Г., Ахмадиев Н.С., Джемилев У.М. Способ получения водорастворимых 2,5-аминометилированных производных пиррола, проявляющих фунгистатическое действие. Заявка на выдачу патента 2017135991 от 10.04.2019.

Тезисы докладов:

8. Бикбулатова Э.М. Изучение хемоселективности реакции аминометилирования фенола. // ПВсероссийской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» Уфа, 2016, С.77
9. Кунакова Р.В., Бикбулатова Э.М., Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. Новая методология циклоаминометилирования фенолов // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Екатеринбург, 2016, (1) С. 241.
10. Э.М. Бикбулатова, Н.С. Ахмадиев, В.Р. Ахметова, Р.В. А.Г. Ибрагимов. Реакция С,С- и О, С-циклоаминометилирования фенола с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)аминов // IV международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва, РУДН, 2017, С. 109.
11. Р.В. Кунакова, О.Ю. Бодрова, Э.М. Бикбулатова, Н.С. Ахмадиев, В.Р. Ахметова. Прогнозирование биологической активности 1,3-оксазинсодержащего арбутина методом *in vivo* с помощью дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Всероссийской научно-практической конференции «Прикладные аспекты инноваций в биотехнологии». Бийск, 2017, С.8.
12. Э.М. Бикбулатова, Н.С. Ахмадиев, В.Р. Ахметова, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Селективное С-аминометилирование пиррола и индола – эффективный путь к биологически активным полиядернымазолам // XX молодежной школы-конференции по органической химии. Казань, 2017, С. 101.
13. Э.М. Бикбулатова, А.Д. Халитова, В.Р. Ахметова, Г.З. Раскильдина. Новый синтез тиометилзамещенных фенолов, перспективных антиоксидантов полимерных материалов // 68-й Научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Уфа, УГНТУ, 2017, – С. 449.
14. Э.М. Бикбулатова, Ахметова, Р.В. Н.С. Ахмадиев, В.Р. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Мультикомпонентный синтез новых пиперазино[с,d]пирроловых и пиримидино[с,d]индоловых соединений // Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии», Шерегеш, 2018, С. 44.
15. Ахметова В.Р., Ахмадиев Н.С., Бикбулатова Э.М. Дизайн дикарбоновых и ароматических СН-кислот в синтезе металлогетероциклов // V международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, РУДН, 2019, С. 58.