

На правах рукописи

Гусев Дмитрий Михайлович

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *S*-, *Se*-, *N*-ЦЕНТРИРОВАННЫХ НУКЛЕОФИЛОВ С
АКТИВИРОВАННЫМИ ЕНИНАМИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2020

Работа выполнена в НИЛ-13 им. С. П. Коршунова «Органический синтез и анализ» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тольяттинский государственный университет».

Научный руководитель: **Голованов Александр Александрович**
кандидат химических наук, доцент, профессор
Центра медицинской химии, ФГБОУ ВО
«Тольяттинский государственный университет»

Официальные оппоненты: **Рамазанов Ильфир Рифович**
доктор химических наук, профессор РАН,
ФГБНУ Уфимский федеральный
исследовательский центр Российской академии
наук, г. Уфа

Князева Екатерина Александровна
кандидат химических наук, ФГБУН Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук, г. Москва

Ведущая организация ФГАОУ ВО «Самарский национальный
исследовательский университет имени
академика С.П. Королева», г. Самара

Защита состоится 22 сентября 2020 г. в 16.00 на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс (846) 3322122; e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета Д 212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время для синтеза сложных молекул, в том числе природных веществ и их аналогов, все чаще используют полифункциональные органические соединения, содержащие несколько реакционных центров. Особое место в ряду таких субстратов занимают электрофильно активированные енины (сопряженные ениноны и их карбоксилатные аналоги) – вещества, содержащие в своем составе двойную, тройную углерод-углеродные связи и карбонильную группу. Сопряженные ениноны успешно применяются в качестве удобных билдинг-блоков в синтезе сложных азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклических систем.

Кето-группа оказывает мощное электронацепторное влияние на двойную и тройную связи, тем самым повышая сродство сопряженных енинонов к нуклеофилам. Нуклеофильное присоединение поэтому является наиболее общим и типичным примером реакций енинонов. Однако следует отметить, что их полицентровый характер субстратов существенным образом сказывается на направлении этих процессов. Существует целый ряд неоднозначных и противоречивых сведений о регионаправленности реакций нуклеофильного присоединения *S*-нуклеофилов к сопряженным енинонам, позволяющий заключить, что основные факторы, управляющие региоселективностью реакций нуклеофильного присоединения, остаются по-прежнему невыясненными. Очевидно, что решение данной проблемы откроет новые пути синтеза многих практически значимых соединений, проявляющих, например, нелинейно-оптические, фотофизические и фотохимические свойства, а также полезные виды биологической активности (противоопухолевую, антиоксидантную, противомикробную, иммунодепрессантную и другие). В связи с этим весьма перспективным и актуальным представляется дальнейшее изучение реакций нуклеофильного тиолирования сопряженных ениновых кетонов, направленное на создание новых высокоэффективных методологий органического синтеза.

Цель и задачи научного исследования. Целью работы является создание эффективных методов синтеза функциональных производных серо-, селен- и азотсодержащих соединений на основе реакций нуклеофильного присоединения к активированным енинам. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

- получить представительный ряд сопряженных соединений, содержащих двойную, тройную связи и карбонильные группы;
- определить основные направления реакций сопряженных енинонов и некоторых их карбоксилатных аналогов с *S*- и *Se*-содержащими моонуклеофилами;
- изучить реакции сопряженных 2,4,1-енинонов с *N,S*-динуклеофилами; квантово-химическими методами выявить основные факторы, определяющие позиционную селективность таких превращений;
- разработать препаративные методы синтеза функциональных серо- и селенсодержащих производных пентадиенонов, ацетиленовых кетонов, фуранов, а также 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинов;

– определить границы применимости методов и найти среди полученных структур производные, обладающие полезной биологической активностью.

Научная новизна. Впервые установлено, что направление реакции сопряженных 2,4,1-енинонов с 2-меркаптопроизводными азолов и бензазолов определяется заместителями в положениях 4 и 5 реагента: симметрично замещенные имидазол-2-тиолы, бензо[*d*]тиазол-2-тиол и 1*H*-бенз[*d*]имидазол-2-тиол реагируют с замыканием сопряженной пентады субстрата, образуя фураны, тогда как 4-фенил-1*H*-имидазол-2-тиол последовательно вступает в две реакции Михаэля с участием двойной и тройной С–С-связей субстрата, давая производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина. При этом квантово-химическим расчетом показано, что данные циклизации подчиняются кинетическому контролю, то есть их направление определяется стерическим эффектом заместителей в молекуле реагента.

Показано, что нуклеофильное присоединение тиофенолов к 2,4,1-енинонам является кинетически- (2,4-присоединение) или термодинамически- (4,5-присоединение) контролируемым процессом. Впервые выделены и охарактеризованы промежуточные кинетически-контролируемые продукты реакции. Данные вещества являются синтетическими эквивалентами 2,4,1-енинонов и в ряде синтезов могут использоваться как их более эффективная альтернатива.

Установлено, что более сильный акцептор Михаэля – 2,2-диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион образует с тиолами лишь аддукты по тройной связи.

Впервые исследована реакция нуклеофильного селенирования сопряженных енинонов PhSeH и Ph₂Se₂ в присутствии NaBH₄. Показано, что в селенировании 4,2,1- и 1,4,3-енинонов участвует исключительно тройная связь. 2,4,1-Ениноны сначала образуют кинетически-контролируемые 2,3-аддукты, которые затем переходят в термодинамически-контролируемые 4,5-аддукты.

Практическая значимость работы заключается в разработке нового атом-экономного подхода к серосодержащим функциональным производным фурана и 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинам, труднодоступным другими методами. Разработаны эффективные методы синтеза изомерных селенсодержащих диенонов. В ряду полученных веществ обнаружены эффективные антиоксиданты и цитостатики.

Разработана экспресс-методика синтеза α-ацетиленовых альдегидов, обеспечивающая препаративную доступность сопряженных ениновых производных.

Разработанные в диссертации общие положения могут использоваться при планировании многостадийных синтезов гетероциклических соединений с участием ениновых субстратов.

Личный вклад автора. Вклад автора заключается в обобщении и систематизации известных литературных сведений в рамках рассматриваемого вопроса, непосредственном участии в получении и обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, участии в подготовке публикаций по теме данной работы.

На защиту выносятся следующие положения:

- основные факторы, определяющие направление реакций сопряженных енинонов и некоторых их карбоксилатных аналогов с тиолами жирноароматического, ароматического и гетероароматического рядов;
- методы синтеза производных фурана и 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина на основе атом-экономных реакций сопряженных 2,4,1-енинонов;
- методы синтеза 3- и 5-фенилселенил-1,5-диарилпента-2,4-диен-1-онов, а также 5-арил-1-фенил-3-(фенилселенил)пент-4-ин-1-онов;
- результаты квантово-химического исследования реакций 2,4,1-енинонов с *N,S*-динуклеофилами;
- данные об антиоксидантной активности синтезированных фурановых производных и цитотоксичности селенсодержащих диенонов.

Достоверность полученных данных обоснована значительным объемом полученных экспериментальных результатов. Разработанные методы подкреплены достаточным числом примеров соединений с различными заместителями. Определены границы применимости предлагаемых методов. Достоверность экспериментальных результатов обеспечена использованием современных высокоинформативных химических и инструментальных методов исследования.

Объекты исследования: сопряженные 2,4,1-, 4,2,1- и 1,4,3-ениноны, 2,2-диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (субстраты), бензилтиол, тиофенолы, тиолы имидазольного, бензимидазольного и бензотиазольного рядов, бензоселенол, дифенилдиселенид (реагенты) и продукты их взаимодействия в условиях катализа различными основаниями.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 7 научных статьях (в том числе 1 обзор) в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 главе в монографии, а также в 7 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2013 г.), VIII всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев 2014» (Санкт-Петербург, 2014, г.), III всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014 г.), III всероссийской научной конференции молодых ученых «Медико-биологические аспекты химической безопасности» (Санкт-Петербург, 2018 г.).

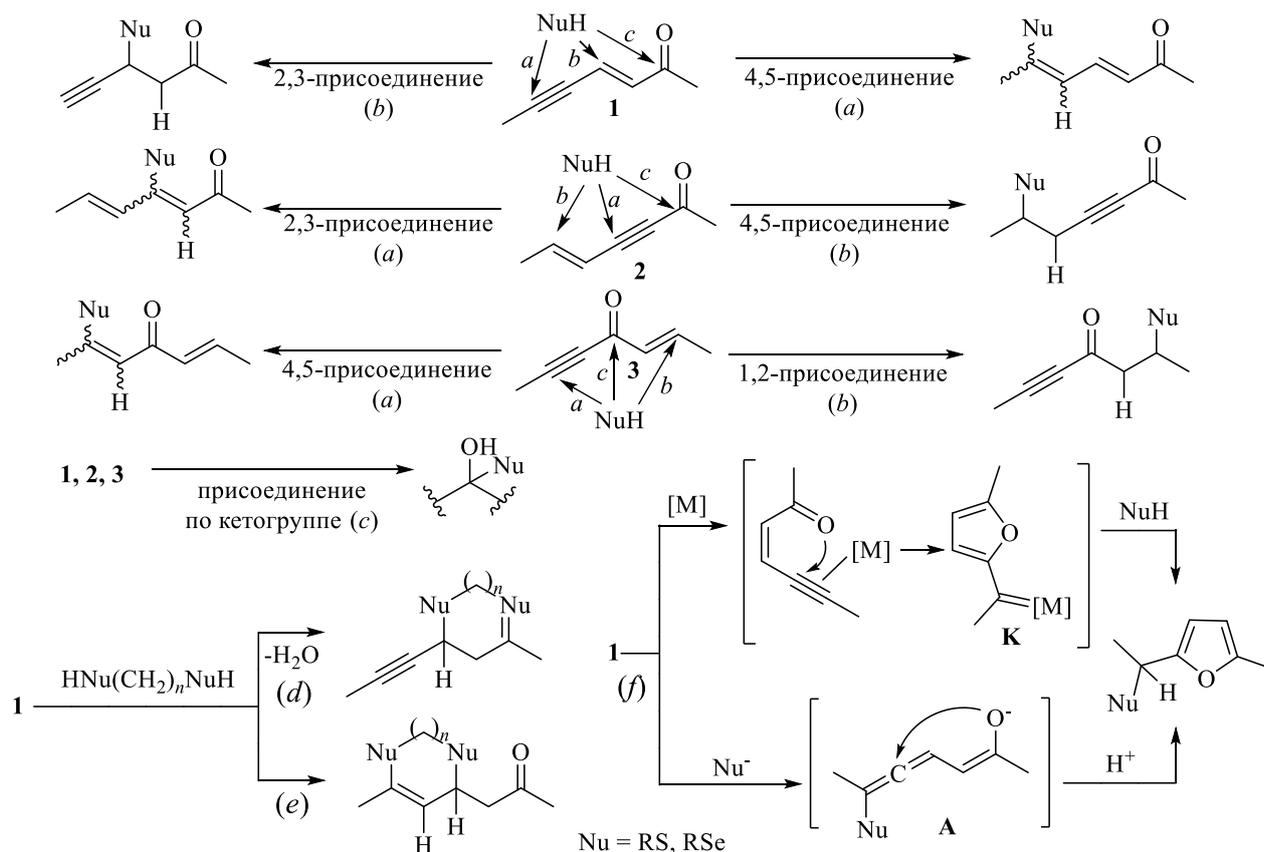
Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакциям сопряженных енинонов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 115 страницах, содержит 14 таблиц и 8 рисунков. Список цитируемой литературы включает 180 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Известные литературные сведения о реакциях сопряженных енинонов позволяют выделить следующие наиболее перспективные направления их взаимодействия с нуклеофилами как методы направленного органического синтеза (схема 1):

- Синтез ацетиленовых и диеновых производных в результате реакций нуклеофильного присоединения по тройной (a) или двойной связям (b) сопряженных 2,4,1- (1), 4,2,1- (2) и 1,4,3-енинонов (3). Маловероятно, хотя и не исключено направление атаки нуклеофильного реагента (c) по кето-группе субстратов 1–3.

Схема 1



- Синтез гетероциклических соединений в реакциях нуклеофильного присоединения и циклоконденсации с динуклеофилами (направления d,e) сопряженных 2,4,1-енинонов. В литературе не описаны синтезы гетероциклических соединений в результате двух последовательных реакций Михаэля по тройной и двойной связям сопряженных енинонов, то есть по направлению e. Однако оно обеспечивает 100%-ную атомную экономию синтеза и тем самым открывает эффективный путь ко многим труднодоступным гетероциклическим системам.
- Синтез производных фурана в результате циклизации сопряженной пентады 2,4,1-енинонов (путь f). Эта реакция может протекать как в каталитическом варианте, так и при действии P- и N-нуклеофилов, а также некоторых электрофилов. Представляет существенный практический интерес дальнейший поиск реагентов, в том числе S-нуклеофилов, обеспечивающих замыкание фуранового цикла в таких процессах без использования катализаторов на основе драгоценных металлов.

1. Синтез исходных веществ

Ениноны **1** получали альдольно-кетоновой конденсацией арилпропиналей с ацетофенонами и их гетероаналогами **7**. В качестве исходных соединений использовали алкины **4**, которые в виде Mg-органических производных обрабатывали $(\text{EtO})_3\text{CH}$. В результате с хорошими выходами были получены этилацетали **5a-k**. Показано, что гидролиз ацеталей **5a-k** легко протекает при нагревании ($60-95^\circ\text{C}$) в водной AcOH в течение 10–15 мин. Эффективность предложенного метода определяется высокими выходами, экспрессностью и простотой выделения целевых продуктов (перегонка, кристаллизация). Метод применен для синтеза алкиналей **6a-c**, арилпропиналей **6d-i**, (5-бромфуран-2-ил)пропиналя **6j** и TMS-пропиналя **6k** (схема 2).

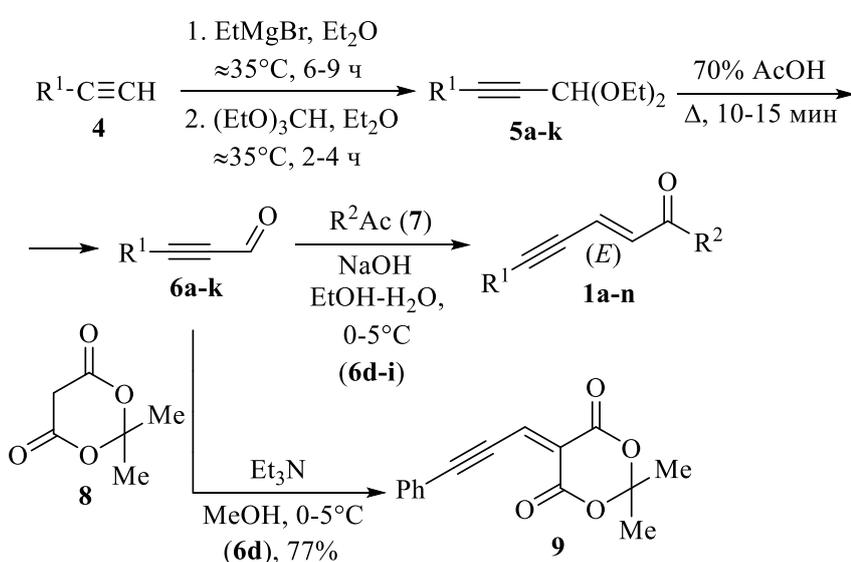


Схема 2

Ацетали 5: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**a**, 47%), Pr (**b**, 80%), Bu (**c**, 78%), Ph (**d**, 91%), 4- MeC_6H_4 (**a**, 81%), 4- MeOC_6H_4 (**f**, 79%), 4- FC_6H_4 (**g**, 73%), 4- ClC_6H_4 (**g**, 61%), 4- BrC_6H_4 (**i**, 66%), 5-бромфуран-2-ил (**j**, 47%), TMS (**i**, 66%).
Альдегиды 6: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**a**, 80%), Pr (**b**, 89%), Bu (**c**, 91%), Ph (**d**, 96%), 4- MeC_6H_4 (**e**, 95%), 4- MeOC_6H_4 (**f**, 97%), 4- FC_6H_4 (**g**, 99%), 4- ClC_6H_4 (**g**, 98%), 4- BrC_6H_4 (**i**, 99%), 5-бромфуран-2-ил (**j**, 86%), TMS (**i**, 95%).

Ениноны 1: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (**a**, 89%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**b**, 85%), 4- MeOC_6H_4 (**c**, 50%), 4- FC_6H_4 (**d**, 87%), 4- ClC_6H_4 (**e**, 93%), 4- BrC_6H_4 (**f**, 76%), Фуран-2-ил (**g**, 69%); $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**h**, 50%), 4- FC_6H_4 (**i**, 87%), 4- ClC_6H_4 (**j**, 57%), 4- BrC_6H_4 (**k**, 54%), $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**l**, 68%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**m**, 61%), нафт-2-ил (**n**, 70%)

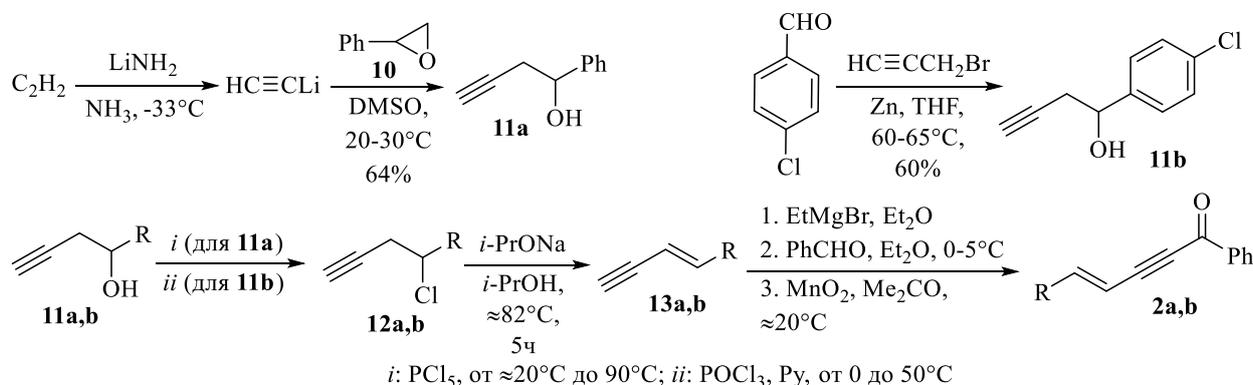
Отметим применимость метода и для получения ацидофобных альдегидов **6a** и **6j**. Таким образом, был предложен эффективный метод получения α -ацетиленовых альдегидов на основе доступных исходных веществ.

В результате конденсации Кневенагеля фенилпропиналя **6d** с кислотой Мельдрума **8** было синтезировано ениновое производное **9**. Следует отметить, что в литературе до сих пор практически не были описаны такие соединения.

Ениноны **2** получены ацетиленовых спиртов. Для этого фенилоксиран **10** обрабатывали ацетиленидом лития с получением 1-фенилбут-3-ин-1-ола **11a**. 1-(4-Хлорфенил)бут-3-ин-1-ол **11b** получили по реакции Барбье *n*-хлорбензальдегида с пропаргилбромидом. Ацетиленовые спирты **11a,b** превращали действием PCl_5 или POCl_3 в соответствующие хлориды **12a,b**, которые элиминировали *i*-PrONa в пропанол-2. Полученные енины **12a,b**

в виде Mg-органических производных вводили в реакцию с бенальдегидом и окисляли образующиеся спирты γ -MnO₂ (схема 5).

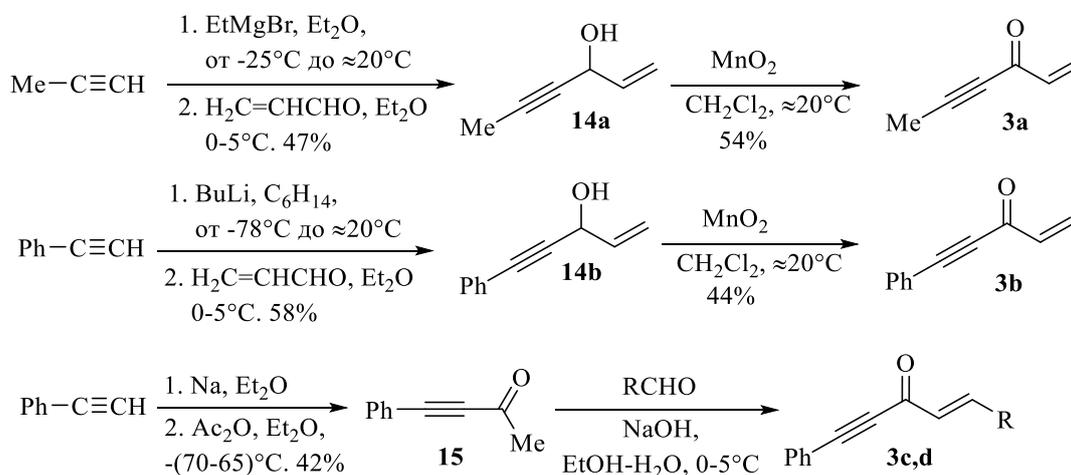
Схема 3



Алкины 12: R = Ph (**a**, 74%), 4-ClC₆H₄ (**b**, 71%); **Енины 13:** R = Ph (**a**, 63%), 4-ClC₆H₄ (**b**, 54%); **Енионы 2:** R = Ph (**a**, 47%), 4-ClC₆H₄ (**b**, 44%)

Для синтеза сопряженных 1,4,3-енинонов **3a–c** использовали аналогичный подход, заключающийся в окислении вторичных этинилвинилкарбинолов **14a–c** активным диоксидом марганца. Этинилвинилкарбинолы **14a–c** в свою очередь получали обработкой металлоорганических производных акролеином или (схема 4).

Схема 4



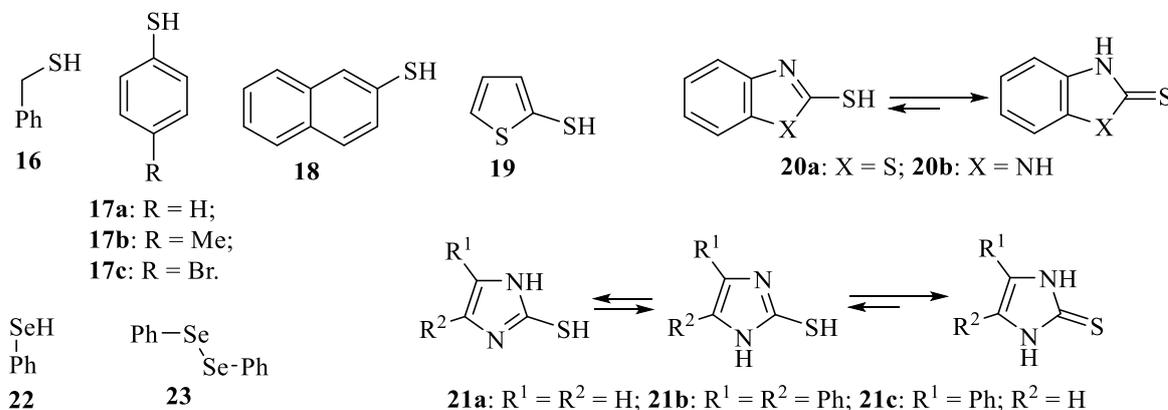
Енионы 3c,d: R = Ph (**a**, 89%), 3-FC₆H₄ (**b**, 53%)

1-Фенил-5-арилпент-1-ен-4-ин-3-оны **3d,e** получили в результате реакции Кляйзена-Шмидта бенальдегида или 3-фторбензальдегида с 4-фенил-3-ин-2-оном **15**.

В качестве нуклеофильных реагентов использовались бензилтиол **16**, ароматические тиолы (тиофенолы) **17a–c**, нафталин-2-тиол **18**, тиофен-2-тиол **19**, 2-меркаптобензазолы **20a,b**, 2-меркаптоимидазолы **21a–c**, бензоселенол **22** и дифенилдиселенид **23**. Для гетарильных тиольных производных **20a,b** и **21a–c** характерно тион-тиольное таутомерное

равновесие, причем оно сдвинуто преимущественно в сторону тионной формы. Для имидазолов **21** кроме того характерна прототропная таутомерия, связанная с миграцией атома водорода между двумя атомами азота, что в случае соединения **21c** при условии вовлечения в реакцию обоих реакционных центров (групп SH и NH) может приводить к образованию двух изомерных продуктов реакции.

Схема 5



2. Нуклеофильное тиолирование линейно-сопряженных енионов

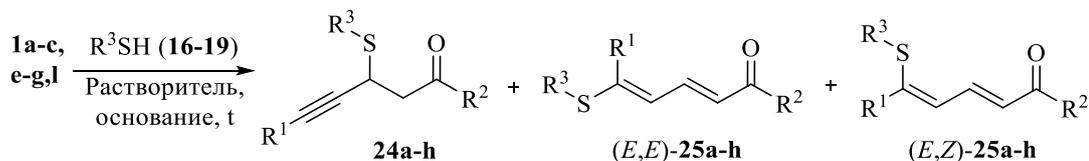
2.1. Реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с бензилтиолом и тиофенолами

Нуклеофильное присоединение тиолов алифатического, ароматического и жирноароматического рядов к сопряженным 2,4,1-енинонам и производным пент-2-ен-4-иноновых кислот может протекать по различным реакционным центрам. Однако полученные в данных работах сведения противоречивы и поэтому для надежного определения факторов, определяющих направленность процесса мы исследовали реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов **1** и 2,2-диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-диола **9** с набором различных тиолов **16–21**.

Прежде всего было показано, что енионы **1** вступают в реакцию с тиолами **16–21** лишь в присутствии катализаторов основной природы. Фактически, в таких условиях происходит тиолирование кратных связей сольватированными тиолят-ионами, тесным и сольватно-разделенными ионными парами и комплексами тиол-амин, соотношение которых преимущественно определяется природой используемого растворителя.

В качестве растворителей в синтезах применяли MeOH и EtOH. Взаимодействие енионов **1** с бензилтиолом **16**, ароматическими тиолами **17–19** протекает в присутствии Et₃N и полностью завершается за 2–4 ч. Оказалось, что бензилтиол **16** и тиолы **17–19** образуют с енионами **1** продукты различного строения (схема 10, таблица 1).

Схема 6¹



¹Расшифровка заместителей R¹, R² и R³ дана в таблице 1.

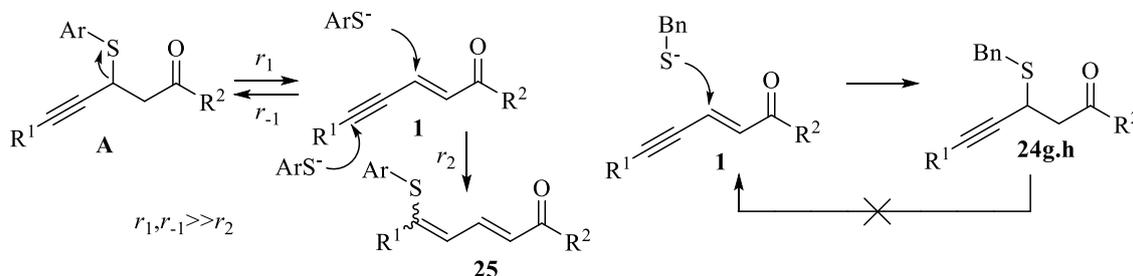
Таблица 1. Препаративные выходы продуктов тиолирования 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов 1

| Пример | Енинон | | | Тиол | | Условия реакции | | | Продукты реакции | | | | |
|--------|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|----------------------|
| | Шифр | R ¹ | R ² | Шифр | R ³ | Растворитель | Основание ¹ | t, °C ² | Кетосульфид 24 | | Кетосульфид 25 | | |
| | | | | | | | | | Шифр | Выход, % | Шифр | Выход, % | E,E : E,Z |
| 1 | 1a | Ph | Ph | 16 | PhCH ₂ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | 24a | 57 | – | 0 | – |
| 2 | 1b | Ph | 4-MeC ₆ H ₄ | 16 | PhCH ₂ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | 24b | 75 | – | 0 | – |
| 3 | 1e | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 16 | PhCH ₂ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | 24c | 89 | – | 0 | – |
| 4 | 1f | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 16 | PhCH ₂ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | 24d | 90 | – | 0 | – |
| 5 | 1g | Ph | Фуран-2-ил | 16 | PhCH ₂ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | 24e | 81 | – | 0 | – |
| 6 | 1k | 4-BrC ₆ H ₄ | Ph | 16 | PhCH ₂ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | 24f | 78 | – | 0 | – |
| 7 | 1a | Ph | Ph | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25a | 63 | 1 : 1.5 ³ |
| 8 | 1b | Ph | 4-MeC ₆ H ₄ | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25b | 82 | 1 : 2.7 |
| 9 | 1c | Ph | 4-MeOC ₆ H ₄ | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25c | 43 | (E,Z) |
| 10 | 1e | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 17a | Ph | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25d | 82 | 1 : 2.4 |
| 11 | 1e | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 17b | 4-MeC ₆ H ₄ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25e | 66 | (E,Z) |
| 12 | 1e | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25f | 83 | 1 : 2.2 |
| 13 | 1f | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 18 | Нафт-2-ил | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25g | 71 | 1 : 1.7 |
| 14 | 1l | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-BrC ₆ H ₄ | 19 | Тиофен-2-ил | EtOH | Et ₃ N | r.t. | – | 0 | 25h | 73 | 1 : 1.2 |
| 15 | 1a | Ph | Ph | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | PhH–C ₆ H ₁₄ | Et ₃ N | –10 ⁴ | 24g | 45 | – | 0 | – |
| 16 | 1a | Ph | Ph | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | PhH–C ₆ H ₁₄ | DBU | –10 ⁴ | 24g | 50 | – | 0 | – |
| 17 | 1a | Ph | Ph | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | PhH–C ₆ H ₁₄ | DABCO | –10 ⁴ | 24g | 69 | – | 0 | – |
| 18 | 1a | Ph | Ph | 17c | 4-BrC ₆ H ₄ | PhH–C ₆ H ₁₄ | DABCO ⁴ | –10 ⁵ | 24g | 51 | – | 0 | – |
| 19 | 1a | Ph | Ph | 18 | Нафт-2-ил | PhH–C ₆ H ₁₄ | DABCO | –10 ⁴ | 24h | 82 | – | 0 | – |

¹В экспериментах 1–17 и 19 концентрация основания составляла 10 мольн.% от соединения **1**. ²Продолжительность реакции в экспериментах 1–14 составляла 6 ч. ³Здесь и далее соотношение изомеров определено для перекристаллизованного продукта методом ЯМР ¹H. ⁴Продолжительность реакции в экспериментах 15–17,19 составляла 24 ч. ⁵В эксперименте 18 концентрация DABCO составляла 30 мольн.% от соединения **1** время реакции 3 ч.

Полученные экспериментальные характеризуют особенности реакционной способности как реагентов, так и субстратов в этом процессе и могут быть объяснены следующим образом (схема 7). Из-за сопряжения двойной углерод-углеродной связи с кето-группой и ее более высокой поляризуемости данный реакционный центр енинонов **1** является более активным, чем тройная связь.

Схема 7



Поэтому присоединение тиофенолов **17–19** в начальный период реакции происходит по положению 2,3. Принимая во внимание обратимость *миа*-реакции Михаэля можно утверждать, что находящийся в равновесии с 2,3-аддуктами тиофенолят-ион присоединяется по тройной связи енинона **1**. Важно отметить, что 4,5-присоединение протекает медленнее, чем 2,3-присоединение. Поэтому со временем в реакционной смеси енинонов **1** с тиофенолами **17–19** накапливается 4,5-аддукт (диенон **25**). В отличие от ArS^- , ион PhCH_2S^- резонансно не стабилизирован, его образование термодинамически невыгодно и поэтому равновесие реакции нацело сдвинуто в сторону 2,3-аддуктов. По этой причине конечными продуктами этой реакции оказываются только соединения **24**.

Мы попытались подтвердить образование 2,3-аддуктов (интермедиаты **A**, на схеме 7). Нам удалось подобрать условия препаративного синтеза и охарактеризовать некоторые лабильные 2,3-аддукты тиофенолов типа **A** (примеры 15–19, таблица 1). Синтез вели в смеси $\text{PhH}-\text{C}_6\text{H}_{14}$ при температуре -10°C в присутствии различных катализаторов, среди которых наиболее эффективным оказался 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (DABCO) (примеры 17–19). Выбор подобной комбинации реагентов и субстрата в качестве примера объясняется относительно более высокой активностью двойной связи по сравнению с тройной в ениноне **1a** и легкостью кристаллизации соединения **24g,h** из реакционной смеси. Существенную роль играет среда, так как в неполярных растворителях ионное тиолирование двойных и тройных происходит гораздо медленнее, чем в спиртах. Это и позволило остановить реакцию на стадии образования соединений **24g,h**.

Структура соединений **24g,h** доказана спектрами ЯМР ^1H : присутствуют дублеты дублетов диастереотопных протонов H^2 при δ_{H} 3.5–3.6 м.д., а также триплет при δ_{H} 4.7–4.9 м.д., относящийся к протону H^3 . Спектры ЯМР ^{13}C фиксируют набор характеристических сигналов sp^3 - и sp -гибридных атомов углерода в сильнополярной области.

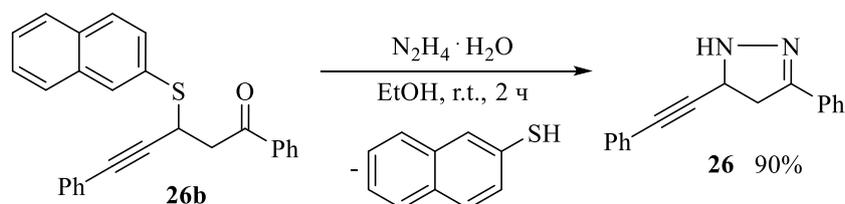
Интересно отметить, что изначально бесцветный раствор соединения **24g** в метаноле быстро желтеет, что свидетельствует о превращении 2,3-аддукта **24g** в 4,5-аддукт **25a**. Подтверждением этому служат данные ТСХ и УФ спектроскопии.

Таким образом, нам удалось показать, что нуклеофильное 2,3-присоединение тиолов к 2,4,1-енинонам **1** является быстрой и обратимой кинетически-контролируемой реакцией,

тогда как 4,5-присоединение протекает медленно и необратимо как термодинамически-контролируемый процесс.

Поскольку реакция 2,3-присоединения обратима, 2,3-аддукты тиофенолов **24g,h** в определенных условиях (*in situ*) могут служить источником сопряженных 2,4,1-енинонов, выступая таким образом их синтетическими эквивалентами, что может быть полезно для органического синтеза. Нами показано, что в реакции аддукта **24h** с гидразингидратом с высоким выходом образуется пиразолин **26** (схема 8).

Схема 8

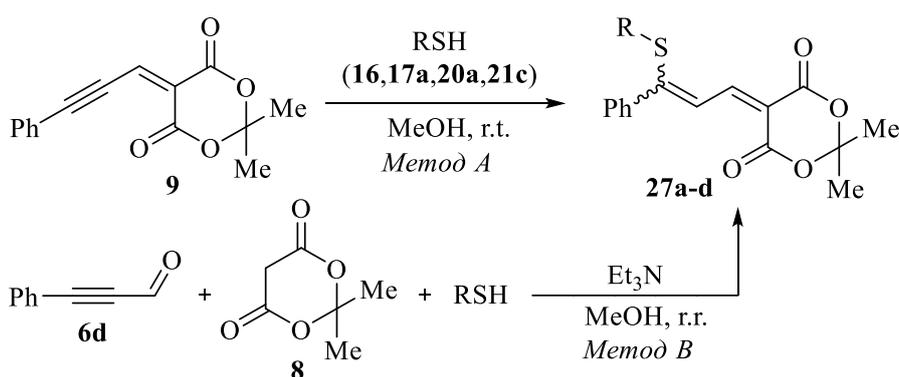


Пиразолин **26** ранее уже получали с более низким выходом (84%) в результате реакции енинона **1a** с гидразингидратом. Таким образом, 2,3-аддукты тиофенолов типа **24** как синтетические эквиваленты сопряженных 2,4,1-енинонов в некоторых случаях могут быть более предпочтительны.

2.2. Реакции 2,2-диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-диона с тиолами

Принимая во внимания потенциальную практическую значимость аллилиденовых производных кислоты Мельдрума¹, мы изучили присоединение тиолов **16**, **17a**, **20a** и **21c** к енину **9**. Присоединение этих реагентов протекает региоспецифично по тройной связи и, в отличие от сопряженных 2,4,1-енинонов **1**, без катализатора, в результате чего с высокими выходами образуются сульфанилаллилиденовые производные и **27a–d** (схема 9, метод A).

Схема 9



Соединения **27**: R = Ph (**a**, 80% (A), 99% (B), E : Z 1 : 4.5), Bn (**b**, 80% (A), <50% (B), E : Z 1 : 3.5), бензотиазол-2-ил (**c**¹, 89% (A), 83% (B)), 4-фенилимидазол-2-ил (**d**¹, 69% (A), <50% (B))

¹Соединения **27c,d** получены в виде чистых (Z)-изомеров.

Из этого следует что, активность тройной связи в енине **9** по отношению к тиолам за счет электроноакцепторного влияния двух карбоксильных групп значительно превосходит таковую для енинонов **1**. Соединения **27** могут быть получены за одну стадию – в трехкомпонентной реакции альдегида **6b**, кислоты Мельдрума **8** и соответствующего тиола

¹ Chem. Heterocycl. Compd., **52**, 7 (2016); Collect. Czech. Chem. Commun., **74**, 995 (2009).

длительном контакте с избытком реагента.

Таким образом, нуклеофильное тиолирование кетона **2a** идет региоспецифично по тройной связи; двойная углерод-углеродная связь кетона **2a** в условиях основного катализа неактивна по отношению к ароматическим и жирноароматическим тиолам.

Наконец, уместно упомянуть, что нуклеофильное тиолирование активированных енинов **1**, **2** и **9** по тройной связи в целом характеризуется теми же стереохимическими особенностями, что и реакция 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов с тиолами. Очевидно, во всех случаях в начальный период реакции образуются (*E*)-изомеры диеновых кетосульфидов (*син*-присоединение), которые затем в протонных полярных растворителях быстро изомеризуются, что и обуславливает образование смеси π -диастереомеров соединений **25**, **27** и **28**.

2.4. Реакции сопряженных 2,4,1-енинонов с гетарил-тиолами

В реакциях тиольных производных бензотиазола **20a**, бензимидазола **20b** и имидазола **21a–c** с 2,4,1-енинонами кроме путей *a* и *b* возможна реализация пути *e*, а также *f* (схема 1). Эти направления представляют существенный теоретический и практический интерес для химии гетероциклических соединений, так как образующиеся производные биологически активны. Предварительные эксперименты показали, что тиолы **20a,b** и **21a–c** вступают в реакцию с енинонами **1** в мягких условиях основного катализа и, в зависимости от структуры образующегося продукта, их можно разделить на две группы:

1) тиолы **20a,b** и **21a,b**, циклизующие сопряженную пентаду енинонов **1** в производные фурана;

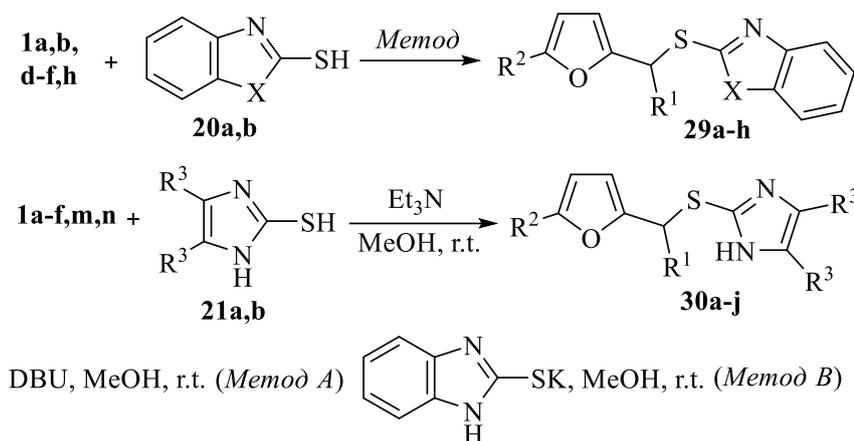
2) 4-фенил-1*H*-имидазол-2-тиол **21c**, реагирующий с енинонами **1** по двум реакционным центрам (двойная реакция Михаэля с участием –SH и –NH-групп реагента).

Реакции с бензозол-2-тиолами **20a,b**, приводят к образованию фуранов **29a–h**. Наилучшие выходы в этой реакции достигались при использовании в качестве катализатора DBU (*метод A*). Исключение составляет фуран **29g**, который лучше получать обработкой енинона **1f** калиевой солью тиола **20b** (*метод B*). Тиолы **21a,b** образуют с енинонами **1** соответствующие фураны **30a–j**. В качестве катализаторов этой реакции были испытаны Et₃N, MeONa, *t*-BuONa, K₂CO₃, NaOH, DMAP и пиридин. Все они приводили к образованию фуранов **30**, но наибольший выход достигался при использовании Et₃N (схема 11).

Строение синтезированных фуранов подтверждено двумерными гетероядерными (¹H–¹³C) экспериментами НМВС и НМҚС, а также методом рентгеновской дифракции (рис. 2).

4-Фенил-1*H*-имидазол-2-тиол **21c**, в отличие от тиолов **20a,b** и **21a,b**, менее активен и взаимодействует с 2,4,1-енинонами в присутствии DABCO по двум нуклеофильным центрам, с участием обеих кратных углерод-углеродных связей субстрата, что приводит к 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинам **31a–d** (схема 12).

Схема 11



Соединения 29: R¹, R², X = Ph, Ph, S (**a**, 56% (A)); Ph, 4-MeC₆H₄, S (**b**, 50% (A)); Ph, 4-FC₆H₄, S (**c**, 50% (A)); Ph, 4-ClC₆H₄, S (**d**, 90% (A)); Ph, 4-BrC₆H₄, S (**e**, 87% (A)); Ph, 4-FC₆H₄, NH (**f**, 30% (A)); Ph, 4-BrC₆H₄, NH (**g**, 53% (B)); 4-MeC₆H₄, Ph, NH (**h**, 65% (A));
Соединения 30: R¹, R², R³ =

Ph, 4-ClC₆H₄, H (**a**, 57%); Ph, Ph, Ph (**b**, 77%); Ph, 4-MeC₆H₄, Ph (**c**, 63%); Ph, 4-MeOC₆H₄, Ph (**d**, 57%); Ph, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, Ph (**e**, 55%); Ph, 4-FC₆H₄, Ph (**f**, 72%); Ph, 4-ClC₆H₄, Ph (**g**, 58%); Ph, 4-BrC₆H₄, Ph (**h**, 74%); Ph, Нафт-2-ил, Ph (**i**, 12%); 4-ClC₆H₄, Ph, Ph (**j**, 38%)

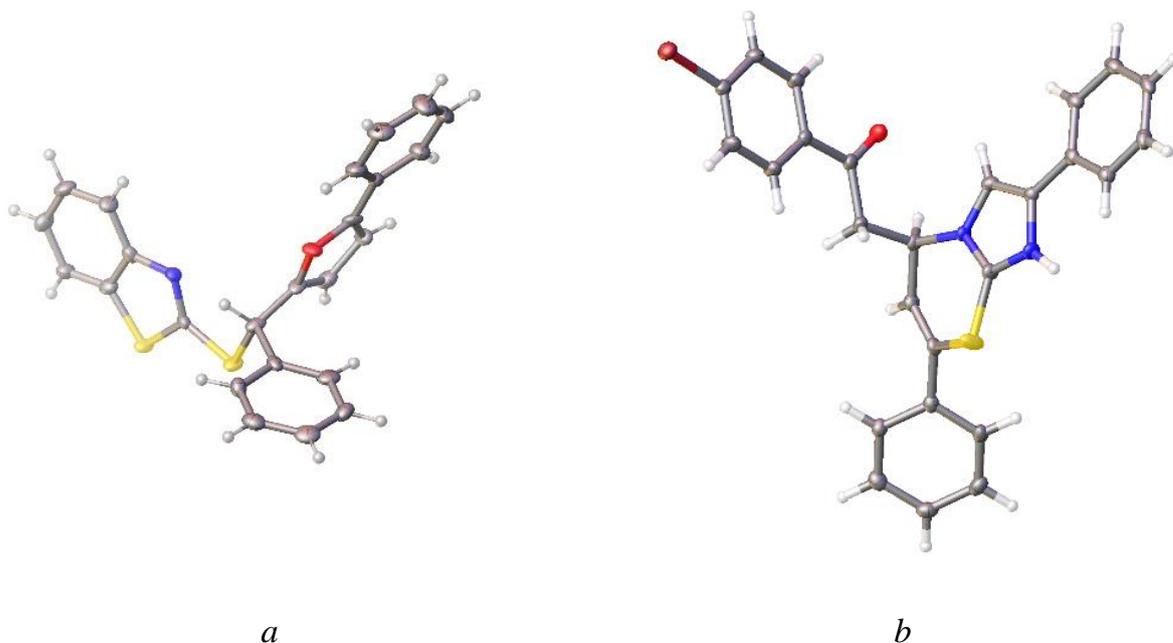


Рис. 2. Общий вид молекул **29a** (CCDC 1401663) и **30d** по данным PCA (в тепловых эллипсоидах с вероятностью 50%)

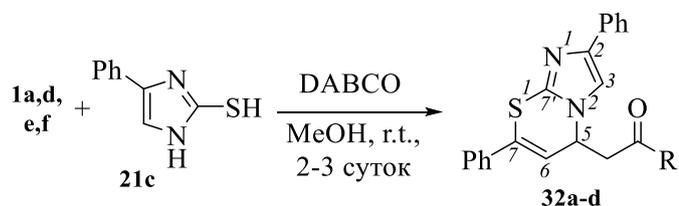


Схема 12

5H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазины 31a-d, R = Ph (**a**, 36%); 4-FC₆H₄ (**b**, 18%); 4-ClC₆H₄ (**c**, 20%); 4-BrC₆H₄ (**d**, 45%)

5H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазины 31 являются единственными продуктами, что однозначно подтверждается экспериментами ЯМР НМҚС и НМВС (¹H-¹³C, таблица 2), а также PCA (рис. 2).

Таблица 2. Некоторые сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **32a–d**

| Соединение | Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO- d_6) | | | | | | |
|------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------|
| | C ² | C ³ | C ⁵ | C ⁶ | C ⁷ | C ^{7'} | C=O |
| 31a | 137.0 | 116.7 | 52.1 | 114.7 | 134.0 | 143.2 | 196.4 |
| 31b | 127.2 | 118.4 | 52.6 | 116.2 | 165.7 | 141.8 | 196.0 |
| 31c | 135.9 | 118.3 | 52.6 | 116.3 | 136.8 | 141.8 | 196.5 |
| 31d | 136.5 | 116.5 | 52.0 | 114.7 | 133.5 | 143.3 | 195.4 |

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **31** присутствуют сигналы sp^3 -гибридных атомов углерода (атом C⁵ цикла и группа CH₂) около δ_{C} 45 и 52 м.д., а также сигнал кето-группы около δ_{C} 196 м.д. Атомы C^{2,3} гетероцикла дают сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C при δ_{C} 135–137 и 116–118 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода C⁶, C⁷ и C^{7'} резонируют при δ_{C} 114–116, 133–136 и 141–143 м.д. соответственно. Протон H³ резонирует в спектрах ЯМР ^1H при δ_{H} 7.4–7.6 м.д., а протоны H^{5,6} – при δ_{H} 5.7–5.9 и 6.3–6.5 м.д. соответственно.

Для объяснения направленности реакции – образование фуранов **29**, **30** или 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **31** – был применен квантово-химический расчет¹, который показал, что первоначально² происходит 4,5-присоединение тиолят-аниона к 2,4,1-енинону с образованием промежуточного аниона **V_{a,b}**, (схема 13, рис. 3) который имеет алленовую структуру, позволяющую наиболее эффективно делокализовать отрицательный заряд в сопряженной пентаде. Образование алленовой структуры подобного типа ранее постулировалось³. Далее происходит протонирование аниона **V_{a,b}** до диена **C_a**, который в результате второй реакции Михаэля превращается в 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина **31** (схема 13, путь а). Альтернативным направлением (схема 13, путь б) является циклизация аниона **V_{a,b}** с образованием фурана. Таким образом видно, что пути конкурирующих реакций расходятся после стадии образования интермедиата **V_{a,b}**. Причем, дальнейшее протекание процесса по пути а или б определяется преимущественно реакционной способностью **V_{a,b}**, определяемой зарядовыми, орбитальными и/или стерическими эффектами.

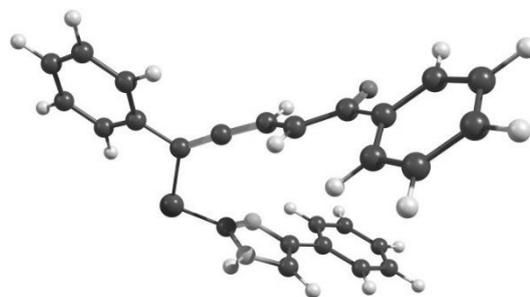
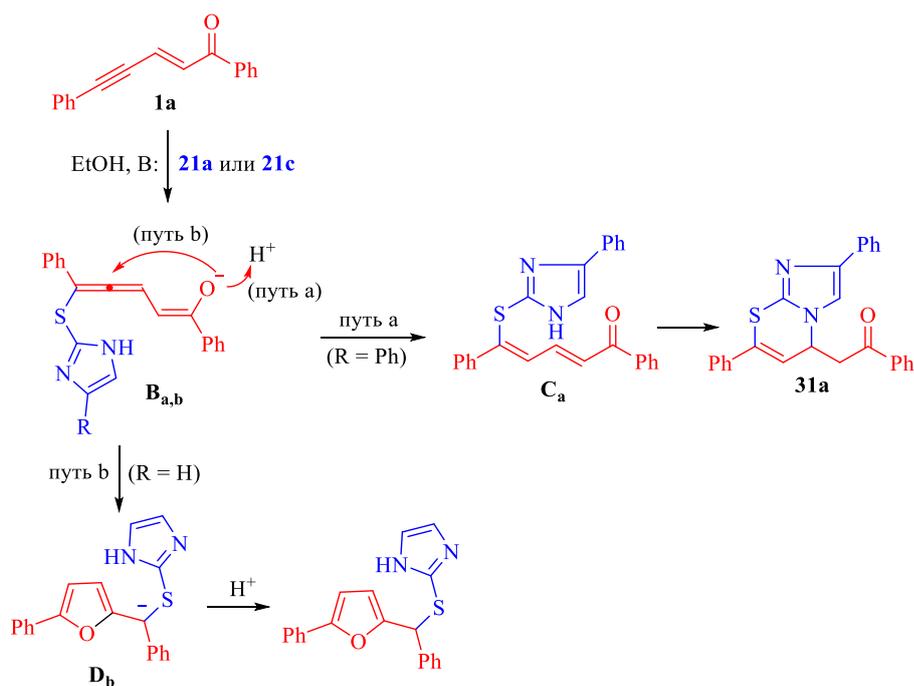


Рис. 3. Структура анионного переходного состояния реакции тиола **21c** с ениноном **1a** по данным квантово-химического расчета

¹ Метод DFT с функционалом B3LYP в базисном набором 6-31G+(d,p) для реакции в метаноле.

² Медленная стадия, протекающая одновременно с быстрым обратимым 2,3-присоединением.

³ *Tetrahedron*, **60**, 1913 (2004).



Для определения вклада зарядовых эффектов был выполнен анализ заселенности по Малликену интермедиата **V_{a,b}**, который показал наибольшее положительное значение для атома C⁴ сопряженной пентады (рисунок 3, таблица 3). В случае замены тиола **21c** (R = Ph) на **21a** (R = H) распределение заряда по углеродной пентаде изменяется незначительно и из этого можно сделать вывод, что электронные эффекты не оказывают сколько-либо заметного влияния на направление процесса. Расчет энергии МО демонстрирует незначительное различие в энергиях ВЗМО и НСМО интермедиатов **D_a** и **D_b**, таким образом, зависимости направленности реакции от энергий МО не наблюдается. Это позволяет заключить, что направление реакции преимущественно определяется стерической загруженностью интермедиата **D** (R = Ph или H): заместители, находящиеся в положении 4 тиола **21** будут направлять реакцию в сторону образования 5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина, в остальных случаях – в сторону образования производных фурана.

Таблица 3. Энергии МО и заселенность по Малликену интермедиатов **B**

| Анион | E _{ВЗМО} , эВ | E _{НСМО} , эВ | q(C ¹) | q(C ²) | q(C ³) | q(C ⁴) | q(C ⁵) |
|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| B₁ | -4.473 | -1.205 | -0.966 | -0.204 | 0.224 | 0.382 | -0.052 |
| B₂ | -4.465 | -1.185 | -0.947 | -0.160 | 0.134 | 0.438 | -0.205 |

Для получения энергетического профиля реакции были рассчитаны свободная энергия Гиббса (таблица 4) и энергии активации реакций по пути а и b (см. диаграммы 1 и 2 на рисунке 4 и 5 соответственно). Из полученных данных следует, что энергетически выгодным направлением обеих реакций является образование диена типа **E**, однако из

диаграммы 2 видно, что образование фурана имеет более низкий барьер активации, следовательно, этот путь более предпочтителен.

Таблица 4 Термодинамические параметры реагентов и продуктов реакции

| Структура | $\varepsilon_0 + H_{корр}$, Хартри ¹ | $\varepsilon_0 + G_{корр}$, Хартри | S, кал/моль·К |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|---------------|
| B_a | -1585.078466 | -1584.985435 | 195.80 |
| B_b | -1354.061231 | -1353.981623 | 167.55 |
| C_a | -1585.567777 | -1585.477617 | 189.757 |
| C_b | -1354.552058 | -1354.474435 | 163.371 |
| D_a | -1585.082771 | -1584.995132 | 184.452 |
| D_b | -1354.064995 | -1353.990633 | 156.508 |
| TS_{C_a} | -1585.048804 | -1584.975490 | 152.198 |
| TS_{C_b} | -1354.008469 | -1353.944299 | 135.058 |
| TS_{D_a} | -1585.048457 | -1584.968599 | 168.075 |
| TS_{D_b} | -1354.025478 | -1353.954731 | 148.900 |

¹ 1 Хартри = 627.5095 ккал/моль

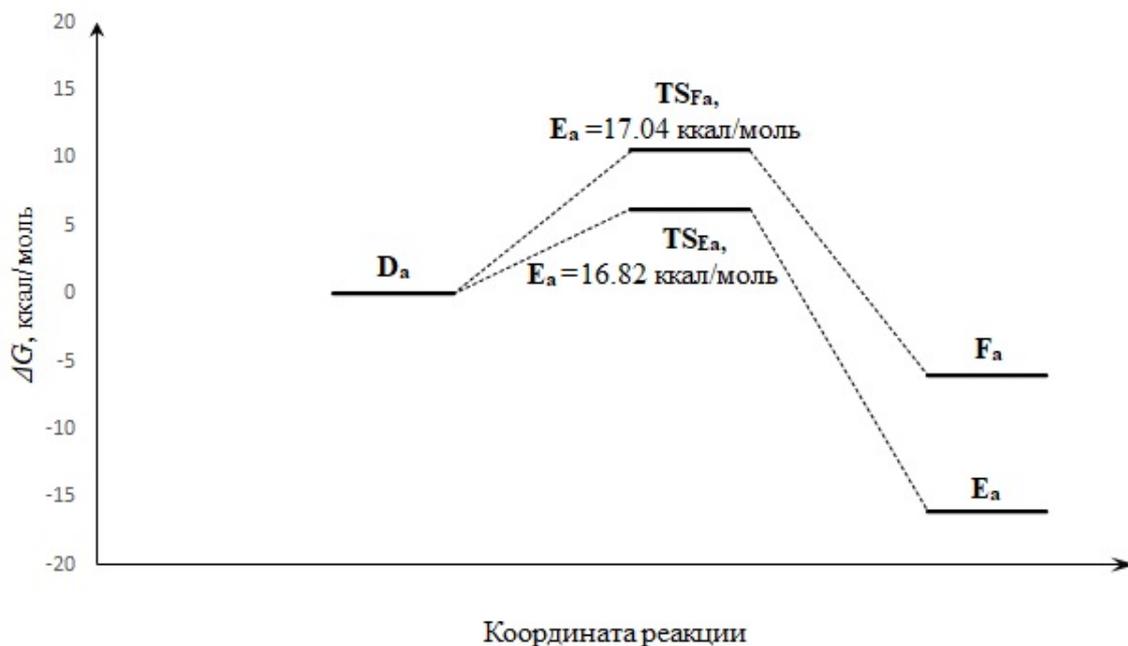


Рисунок 4. Энергетический профиль реакции **1a** и **21c**

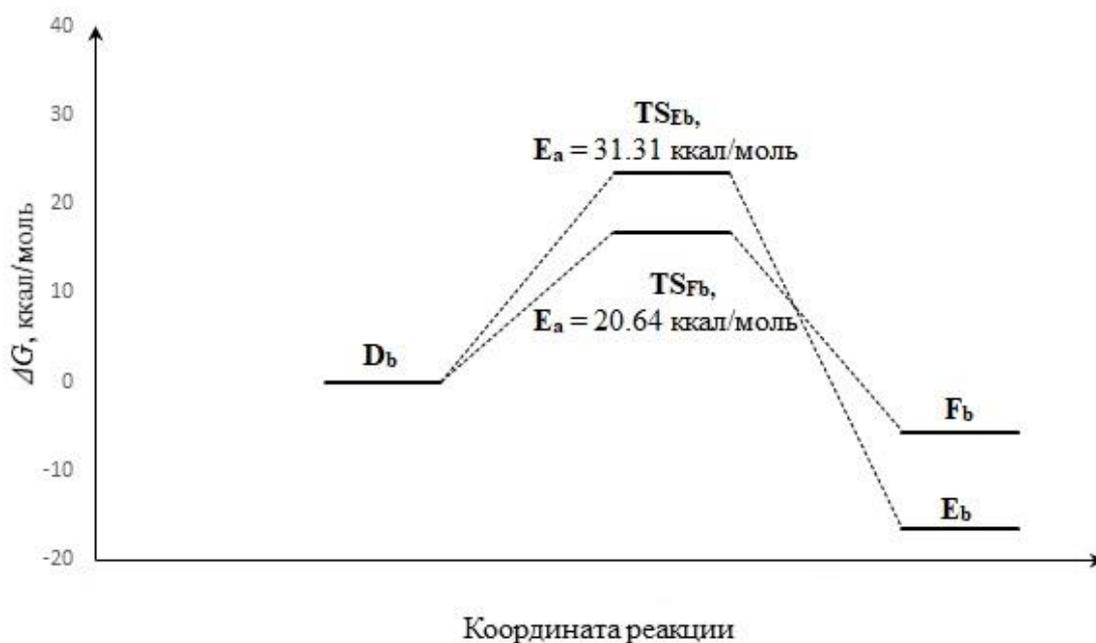


Рисунок 5. Энергетический профиль реакции **1a** и **21a**

Таким образом, согласно квантово-химическому расчету, направление реакции определяется стерическими эффектами заместителей в гетарил-тиола **21**. Отсюда ожидаемо, что наличие заместителя в положении 4(5) 1*H*-имидазол-2-тиола будет приводить к образованию производных 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина, во всех остальных случаях – к образованию производных фурана. Помимо этого, образование фурана также определяется кинетическим контролем. Полученные сведения о реакционной способности гетарил-тиолов, очевидно, представляют существенный практический интерес и могут использоваться при планировании синтезов с участием сопряженных 2,4,1-енинонов.

2.5. Нуклеофильное тиолирование сопряженных 1,4,3-енинонов

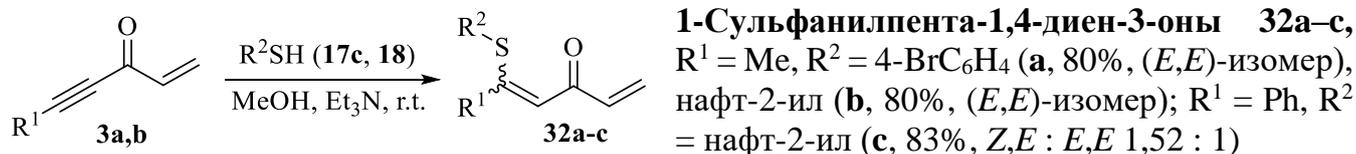
Взаимодействие 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онов с тиофенолами в условиях основного катализа ранее уже было подробно изучено¹. Независимо от природы заместителей в арильных кольцах реагентов и субстратов эти реакции идут подобно тиолированию енинона **2a** – исключительно с образованием аддуктов по тройной связи (4,5-присоединение) в виде смеси π -диастереомеров. Продукты тиолирования дизамещенной двойной углерод-углеродной связи (1,2-аддукты) не были обнаружены ни хроматографическими, ни спектральными методами. Между тем, можно ожидать, что монозамещенная двойная связь в сопряженных 1,4,3-енинонах может оказаться более активным реакционным центром, чем дизамещенная тройная². Поэтому нами было изучено взаимодействие енинонов **3a,b** с тиолами **17c** и **18** в условиях катализа Et₃N.

¹ Зиганшина Э. Х. Нуклеофильное тиолирование α,β -непредельных кетонов. Инверсия реакционной способности реагента: дисс. канд. хим. наук : 02.00.03 / Э. Х. Зиганшина. – Тольятти, 1989. – 141 с.

² *ЖОрХ*, **53**, 1629 (2017); *ЖОрХ*, **54**, 657 (2018).

Однако оказалось, что даже в таких субстратах со стерически разгруженной двойной связью в диапазоне температур от -15 до 25°C атака тиофенолят-аниона приходится только по тройной связи. В результате были выделены лишь 1-сульфанилпента-1,4-диен-3-оны **33a–c** (схема 14).

Схема 14



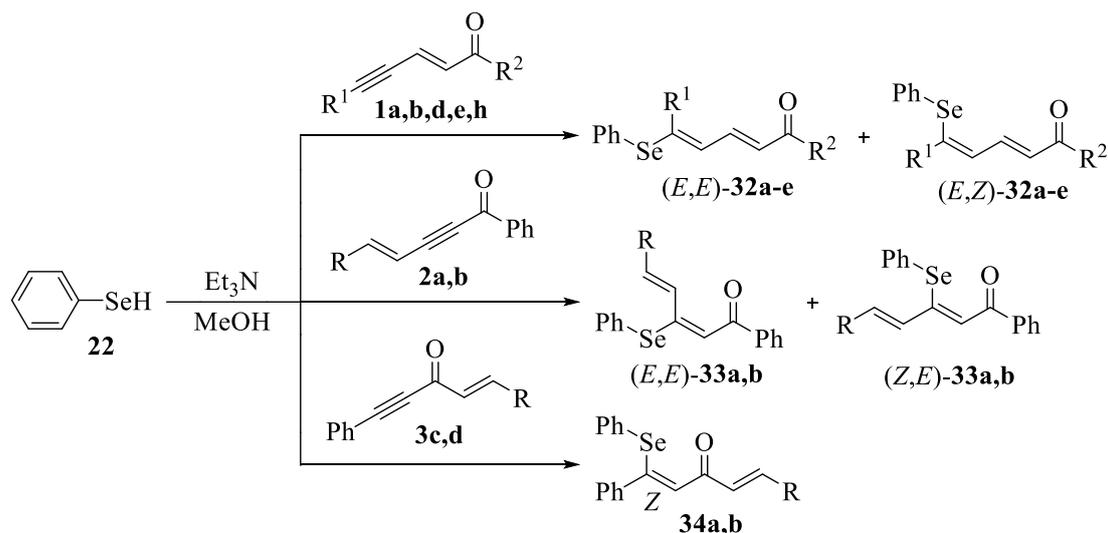
Таким образом, полученные результаты в совокупности с ранее известными данными свидетельствуют о более высокой активности тройной связи в кросс-сопряженных енинонах (как и в ениноне **2a**), по сравнению с двойной углерод-углеродной связью, независимо от наличия или отсутствия заместителя.

3. Нуклеофильное селенирование сопряженных енинонов

Органическая и биоорганическая химия селена в последние десятилетия интенсивно развивается и это связано, прежде всего, с наличием у органоселеновых производных некоторых полезных видов биологической активности¹. Например, селеноорганические соединения перспективны в качестве профилактических противоопухолевых средств, а также при химио- и радиотерапии онкологических заболеваний в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. 2-Фенил-1,2-бензоселеназол-3-он (нейропротекторный препарат эбселен) и его производные обладают антиоксидантными свойствами. В этой связи актуален поиск новых селеноорганических производных, обладающих противоопухолевой и антиоксидантной активностью, а также их синтетических предшественников. Данные о присоединении к полифункциональным субстратам – сопряженным енинонам соединений, содержащих функцию $-\text{SeH}$, до настоящего времени неизвестны. Между тем, очевидно, что диеноны – возможные продукты таких реакций могут представлять прикладной интерес в качестве цитотоксических агентов и как прекурсоры селеносодержащих функциональных производных гетероциклических соединений.

Нуклеофильное присоединение селенофенола **22**, выбранного в качестве тестового объекта ввиду его доступности, к линейно- (соединения **1a,b,d,e,h** и **2a,b**) и кросс-сопряженным (соединения **3c,d**) енинонам, как и в случае тиолов протекает в присутствии Et_3N . Реакция идет при комнатной температуре и полностью завершается за 15–20 мин. Во всех случаях центром нуклеофильной атаки оказывается исключительно β -атом углерода тройной связи субстрата (схема 15).

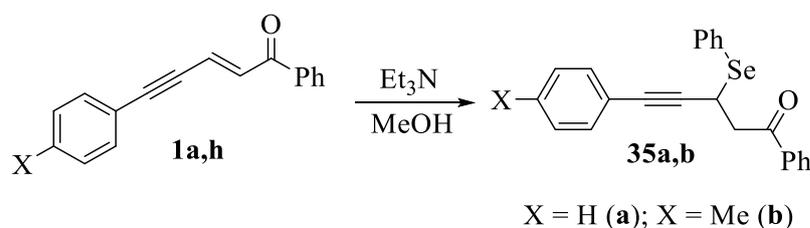
¹ *ARKIVOC*, ii, 457 (2017); *Dalton Trans.*, **41**, 6390 (2012); *Chem. Res. Toxicol.*, **19**, 1196 (2006).



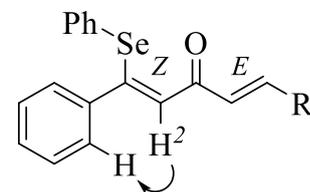
5-Фенилселенилпента-2,4-диен-1-оны 32a–e, $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (**a**, 40%, $E,E : E,Z$ 1.2 : 1); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$ (**b**, 44%, $E,E : E,Z$ 1.2 : 1); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**c**, 50%, $E,E : E,Z$ 1.8 : 1), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**d**, 53%, $E,E : E,Z$ 1.8 : 1), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**e**, 53%, $E,E : E,Z$ 1.8 : 1). **3-Фенилселенилпента-2,4-диен-1-оны 33a,b**, $R = \text{Ph}$ (**a**, 81%, $E,E : E,Z$ 1 : 2.5); $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**b**, 71%, $E,E : E,Z$ 1 : 2.4). **1-Фенилселенилпента-2,4-диен-1-оны 34a,b**, $R = \text{Ph}$ (**a**, 71%); $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**b**, 91%)

В результате образуются 5- и 3-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-оны **32a–e**, **33a,b** и 1-(фенилселенил)пента-1,4-диен-3-оны **34a,b**. Выход продуктов зависит от взаимного расположения кратных связей в сопряженных субстратах: 2,4,1-ениноны **1a,b,d,e,h**, тройная связь которых отделена от кето-группы винильным фрагментом, реагируют с выходами 44–68%, тогда как 4,2,1- (**2a,b**) и 1,4,3-ениноны (**3c,d**) дают соответствующие диеноны **33,34** с гораздо большим выходом (71–91%).

Кроме того, в случае 1,5-дифенилзамещенного енинона **1a** и енинона **1h**, содержащего донорный *n*-толильный заместитель в 5-м положении, в виде минорных примесей были обнаружены 5-арил-1-фенил-3-(фенилселенил)пент-4-ин-1-оны **35a,b** – промежуточные кинетически контролируемые продукты реакции (схема 16).



Как и при тиолировании активированных тройных связей продукты реакции **32,33** образуются, в виде смеси (*E,E*)- и (*E,Z*)- (*Z,E*)- изомеров, о чем свидетельствуют удвоенные сигналы в их спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . В отличие от 3- и 5-(фенилселенил)замещенных пента-2,4-диен-3-онов **32, 33**, 1-(фенилселенил)пента-1,4-диен-3-оны **34a,b**, по данным двумерных экспериментов NOESY, представляют собой чистые (*Z,E*)-изомеры. В спектрах ЯМР ^1H этих веществ присутствуют характеристические синглеты протонов H^2 около δ_{H} 7.3 м.д., которые резонируют с *орто*-протоном фенильного кольца в 1-м положении (рис. 4). Атомы H^4 и H^5 попадают в области резонанса ароматических протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C удается надежно интерпретировать сигналы при δ_{C} 124–125 м.д., относящиеся к атому C^4 , и сигналы кето-группы (δ_{C} 187–188 м.д.).

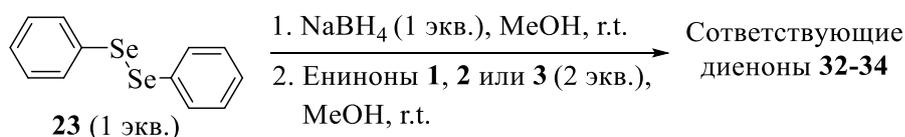


34a,b
Рис. 6. Избранные корреляции NOESY (стрелки) для (*Z,E*)-изомеров диенонов **34a,d**

Вероятно, как и в реакции нуклеофильного тиолирования 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов, сначала образуются (*E,E*)-изомеры (продукты *син*-присоединения). Однако, в отличие от (*E,E*)-изомеров диенонов **32** и **33** они в условиях эксперимента превращаются в (*Z,E*)-изомеры нацело, что является особенностью нуклеофильного селенирования сопряженных 1,4,3-енинонов.

Селенирование енинонов **1–3** может быть осуществлено с помощью дифенилдиселенида **23** в восстановительной среде (NaBH_4 , схема 17).

Схема 17



Использование в качестве селенирующего реагента дифенилдиселенида **23** позволяет отказаться от непосредственного применения токсичного и дурно пахнущего бензоселенола **22**, причем выход селеносодержащих продуктов **32–34** не снижается.

Таким образом, нуклеофильное селенирование линейно- и кросс-сопряженных енинонов бензоселенолом и дифенилдиселенидом пентенинонов может служить удобным методом синтеза изомерных селеносодержащих диенонов, представляющих интерес в качестве цитотоксических агентов и как исходные соединения в синтезе функционально замещенных селеносодержащих производных азагетероциклов¹.

4. Биологическая активность серо- и селеносодержащих продуктов²

Исследование на свободном радикале 2,2-дифенил-1-пикрилгидразиле (DPPH) показало высокую антиоксидантную активность бензазолилфурфурилсульфидов **29a–h**. В этом ряду наиболее активным оказался 2-([5-(4-бромфенил)фуран-2-ил]фенилметил)-сульфанил)-1*H*-бензимидазол **29g**. Минимальная антиоксидантная активность этого

¹ ХГС, **48**, 607 (2012).

² Исследования выполнены в Лаборатории медицинской химии низкомолекулярных ингибиторов киназ Тольяттинского государственного университета под руководством А. С. Бунева.

соединения проявляется уже при концентрации 10^{-6} моль \times л $^{-1}$, а при концентрации 10^{-3} моль \times л $^{-1}$ она достигает 80% от активности аскорбиновой кислоты (стандартное вещество).

Селеносодержащие диеноны **32–34** были испытаны на предмет цитотоксичности по отношению к ряду опухолевых клеточных линий, а именно эпидермоидной карциноме (A431), карциноме молочной железы (MCF-7), опухоли мочевого пузыря (T24), меланоме (A375) и колоректальному раку (HCT116) (таблица 4).

Таблица 5 Цитотоксичность селеносодержащих диенонов **32–34**

| Соединение | Доля выживших клеток, % ¹ | | | | |
|------------|--------------------------------------|-------|-----|------|--------|
| | A431 | MCF-7 | T24 | A375 | HCT116 |
| 32a | >99 | 42 | 83 | 61 | >99 |
| 32b | >99 | >99 | >99 | >99 | >99 |
| 32c | >99 | 71 | 84 | 92 | >99 |
| 32d | >99 | 50 | 68 | 74 | >99 |
| 32e | 27 | 47 | 14 | 54 | 95 |
| 33a | >99 | 70 | 89 | 83 | >99 |
| 33b | >99 | >99 | >99 | 82 | >99 |
| 34a | 42 | 57 | 84 | 55 | 87 |

Цитотоксичность оценивалась с помощью МТТ-теста при обработке клеток исследуемыми соединениями в концентрации 30 мкмоль \times л $^{-1}$ в течение 48 ч.

Данные таблицы 3 показывают, что ярко выраженную цитотоксичность проявляет соединение **32e** в отношении четырех исследуемых линий, менее выраженным эффектом обладает соединение **34a**.

Отметим, что исследуемые соединения не проявили явно выраженного цитотоксического эффекта в отношении линии HCT116. Наиболее чувствительной к действию диенонов **32–34** оказалась линия MCF-7.

Цитотоксичность фурановых производных **30** и 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **31** изучалась на тех же клеточных линиях, однако эти функциональные производные гетероциклов не показали сколько-нибудь заметной активности.

¹ После 48 ч экспозиции в присутствии 30 мМ исследуемых соединений.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые систематически изучены реакции нуклеофильного тиолирования (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с использованием широкого набора тиолирующих агентов. Показано, что присоединение тиолов по двойной связи этих соединений (2,3-присоединение) протекает обратимо, как кинетически контролируемый процесс. Присоединение по сопряженной тройной связи 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов (4,5-присоединение) реализуется как необратимая термодинамически контролируемая реакция. Выделены и охарактеризованы кинетически- и термодинамически-контролируемые аддукты 2,4,1-енинонов с тиофенолами и бензилтиолом.
2. Установлено, что 2,2-диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илден)-1,3-диоксан-4,6-дион взаимодействует с ароматическими, гетероароматическими и жирноароматическими тиолами по тройной связи. На основе трехкомпонентной реакции арилпропиналей, тиолов и кислоты Мельдрума разработан метод синтеза сульфанилзамещенных аллилиденовых производных 1,3-диоксан-4,6-диона.
3. На основе соответствующих ацеталей разработана удобная препаративная методика синтеза α -ацетиленовых альдегидов – прекурсоров сопряженных 2,4,1-енинонов.
4. Установлено, что нуклеофильное тиолирование 1,5-дизамещенных (*E*)-пент-1-ен-4-ин-3-онов и (*E*)-пент-4-ен-2-ин-1-онов протекает по тройной связи. В 1-незамещенных кросс-сопряженных енинонах более активной по отношению к тиолам является тройная связь.
5. Показано, что взаимодействие (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с 1*H*-имидазол-2-тиолом, бензо[*d*]тиазол-2-тиолом и 1*H*-бенз[*d*]имидазол-2-тиолом сопровождается замыканием фуранового цикла. Разработан метод синтеза 2-((арил(5-арилфуран-2-ил)метил)сульфанил)бензо[*d*]тиазолов и 2-((арил(5-арилфуран-2-ил)метил)сульфанил)-1*H*-бенз[*d*]имидазолов, проявляющих антиоксидантные свойства.
6. Установлено, что в реакции (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с 4-фенил-1*H*-имидазол-2-тиолом участвуют двойная и тройная углерод-углеродные связи субстрата и оба реакционных центра реагента ($-\text{SH}$ и $=\text{NH}$ функции), в результате чего образуются производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина. Методами квантовой химии показано, что направление реакций сопряженных 2,4,1-енинонов с гетарил-тиолами определяется преимущественно стерическим эффектом тиола. Отсюда ожидаемо, что наличие заместителя в положении 4(5) 1*H*-имидазол-2-тиола будет приводить к образованию производных 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина, во всех остальных случаях – к образованию производных фурана. Помимо этого, образование фурана также определяется кинетическим контролем.
7. Впервые изучено нуклеофильное селенирование сопряженных 2,4,1-, 4,2,1- и 1,4,3-енинонов бензоселенолом и дифенилдиселенидом (в присутствии NaBH_4). Синтезированы изомерные селенсодержащие диеноны и показано, что некоторые из

них обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеточным линиям A431, MCF7, T24, A375 и HCT116.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Гусев, Д. М. Синтез и цитотоксичность селенсодержащих диенонов / Д. М. Гусев, А. С. Бунев, А. А. Голованов // *ЖОХ*. – 2020. – Т. 90. – № 2. – С. 236–243.
2. Соков, С. А. Ениновые производные кислоты Мельдрума: синтез и реакции Михаэля с аминами и тиолами / С. А. Соков, И. С. Один, Д. М. Гусев, Ю. А. Кунавин, А. В. Вологжанина, Е. Д. Воронова, А. А. Голованов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. – Т. 69. – № 2. – С. 305–312.
3. Голованов, А. А. Сопряженные 2,4,1- и 1,4,3-ениноны как полицентровые электрофилы в синтезе гетероциклических соединений / А. А. Голованов, Д. М. Гусев, И. С. Один, С. С. Злотский // *ХГС*. – 2019. – Т. 55. – № 4/5. – С. 333–348 (*Обзор*).
4. Голованов, А. А. Тиилирование (*E*)-1,5-дифенилпент-4-ен-2-ин-1-она / А. А. Голованов, Д. М. Гусев, С. С. Злотский // *ЖОрХ*. – 2016. – Т. 52. – № 8. – С. 1212–1213.
5. Голованов, А. А. Новый пример циклизации (*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана / А. А. Голованов, В. В. Бекин, С. С. Злотский, Ю. А. Кунавин, А. В. Вологжанина, Д. М. Гусев, А. С. Бунев // *ХГС*. – 2015. – Т. 51. – № 10. – С. 929–932.
6. Голованов, А. А. Нуклеофильное тиилирование 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов / А. А. Голованов, Д. М. Гусев, А. В. Вологжанина, В. В. Бекин, В. С. Писарева // *ЖОрХ*. – 2014. – Т. 50. – № 1. – С. 21–28.
7. Vologzhanina, A. V. (*E,Z*)-1-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-5-(phenylsulfanyl)penta-2,4-dien-1-one / A. V. Vologzhanina, D. M. Gusev, A. A. Golovanov, V. S. Pisareva // *Acta Cryst. (E)*. – 2013. – V. 69. – No. 9. – P. 1479.

Глава в монографии

8. Аношина, О.С., Гусев, Д.М., Злотский, С.С., Голованов, А.А. Методы синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений на основе ацетиленовых и винилацетиленовых производных // *Органический синтез и нефтехимия в УГНТУ. Итоги и перспективы: сборник научных трудов* / под общ. ред. акад. АН РБ проф., д-ра физ.-мат. наук Р.Н. Бахтизина. – Уфа : Гилем, 2018. – С. 349–377.

Тезисы докладов и материалы конференций

9. Golovanov, A.A. Vinyl ethynyl ketones: preparation, properties, use in organic synthesis / A.A. Golovanov, S.S. Zlotskii, O.S. Anoshina, I.S. Odin, D.M. Gusev // *Advances in synthesis and complexing*. V. 1: book of abstracts. – Moscow. – 2019. – P. 67.
10. Гусев, Д.М. Синтез и изучение цитотоксического действия некоторых *O*-, *S*- и *N*-содержащих гетероциклических соединений / Д.М. Гусев, А.С. Бунев, А.А. Голованов //

- Медико-биологические аспекты химической безопасности*: тез. докл. III Всеросс. научн. конф. молодых ученых. – Санкт-Петербург, **2018**. – С. 99–100.
11. **Гусев, Д.М.** Взаимодействие линейно-сопряженных енинонов с тиолами / **Д.М. Гусев, А.А. Голованов** // *Химия и технология гетероциклических соединений*: тез. докл. Всеросс. конф. молодых ученых, посв. празднованию 100-летия образования РБ. – Уфа, **2017**. – С. 119–120.
12. **Гусев, Д.М.** Внутримолекулярная циклизация (*E*)-1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов в функциональные производные фурана / **Д.М. Гусев, В.В. Бекин, Ю.А. Кунавин, А.А. Голованов** // *KOST-2015*: тез. докл. Междунар. конгресса по химии гетероцикл. соед. – Москва, **2015**. – С. 416.
13. **Гусев, Д.М.** Синтез ацетиленовых и диеновых кетосульфидов на основе винилацетиленовых кетонов ароматического ряда / **Д.М. Гусев, А.А. Голованов** // *Успехи синтеза и комплексообразования*: тез. докл. Всеросс. конф. с междунар. участием. – Москва, **2014**. – С. 148.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05 при
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»
(протокол № 4 от 14 июля 2020 г.)

Подписано в печать 20.07.2020. Формат 60 60×84/16
Печать оперативная. Усл. п. л. 1,57
Тираж 100 экз. Заказ № 4-05-20

Издательство Тольяттинского государственного университета
445020, г. Тольятти, ул. Белорусская, 14.