

Надилова Марьяна Албертовна

3-Тиенилаллиламины и их аналоги в реакции с ангидридами непредельных кислот

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2021

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: **Зайцев Владимир Петрович**

кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук «Российского университета дружбы народов».

Официальные оппоненты: **Газиева Галина Анатольевна**

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук».

Малеев Виктор Иванович

доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории Асимметрического катализа ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук».

Ворожцов Николай Игоревич

кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Защита диссертации состоится «30» декабря 2021 г. в 13 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций _____ при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «30» ноября 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

ПДС 0200.002 «Химические науки»

кандидат химических наук

Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Разработка универсальных подходов синтеза практически полезных и труднодоступных иными путями соединений на основе дешёвых исходных реагентов безусловно является актуальной задачей, как синтетической химии, так и современного химического производства. Частично гидрированные изоиндолы и их аннелированные или замещенные производные обладают широким спектром полезных свойств, включая биологическую активность, и считаются привилегированными фрагментами в медицинской химии. В литературе описано несколько подходов к построению подобных скелетов. В настоящей работе нами предложен оригинальный метод синтеза изоиндолов, аннелированных с тиофеновым фрагментом, основанный на тандемной последовательности ацилирования / IMDAV реакции.

Степень разработанности темы исследования.

В течение последнего десятилетия на кафедре органической химии РУДН ведутся систематические исследования внутримолекулярного [4+2]циклоприсоединения производных α,β -ненасыщенных кислот к соединениям, содержащим стирольный, винилфурановый и винилтиофеновый фрагменты. В данной работе нами была синтезирована обширная линейка библиотек полизамещенных тиеноизоиндолов на основе 3-тиенилаллиламинов¹ и их аналогов. Было установлено, что процесс является тандемным и протекает через стадию образования малеинамидов, которые внутримолекулярно, спонтанно вступают в реакцию Дильса-Альдера. Была изучена кинетика процесса внутримолекулярного [4+2]циклоприсоединения диенофилов (например, малеинового ангидрида) с молекулами, объединяющими в своей структуре два диеновых фрагмента с разной реакционной способностью. Изучено влияние заместителей в положение С-3 тиофенового каркаса в исходных тиенилаллиламинах на ход IMDAV (от англ. *the IntraMolecular Diels-Alder Vinylarene reaction*) превращения и показано, что наличие заместителя в этом положении приводит к образованию производных валеролактона. Также было продемонстрировано, что 3-тиенилаллиламины вступают в тандемную трехкомпонентную последовательность *N*-ацилирования / [4+2]циклоприсоединения / Альдереновой реакции в присутствии *N*-замещенных малеинимидов и малеинового ангидрида.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, при поддержке грантов РФФИ (№ 16-03-00125, 17-53-45016, 19-53-04002), РНФ № 18-13-00456 и в рамках Госзадания Министерства науки и высшего образования РФ №075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017).

Цели и задачи работы состояли в следующем:

- 1) Разработать универсальный подход к синтезу полизамещенных тиено[2,3-*f*]изоиндолов на основе реакции внутримолекулярного [4+2]циклоприсоединения.
- 2) Оптимизировать ключевую стадию и изучить возможность кинетического и термодинамического контроля процесса циклоприсоединения в реакции тиенилаллиламинов с производными α,β -непредельных кислот.
- 3) Изучить влияние заместителей в стартовых аминах, ангидридах и галогенангидридах на ключевой процесс циклоприсоединения.
- 4) Изучить поведение 3-тиенилаллиламинов в трехкомпонентной последовательности *N*-ацилирования/IMDAV/Альдереновой реакции с малеиновым ангидридом и *N*-замещенными малеинимидами.

¹ Здесь и далее термин «тиенил» используется в общем виде для представления 2- и 3-тиенильных, а также бензотиофен-2- и -3-ильных фрагментов в акролеинах и аминах

Научная новизна.

Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются новыми и не имеют аналогов в литературе. Была разработана тандемная универсальная IMDAV стратегия, позволяющая синтезировать обширную библиотеку полизамещенных тиено[2,3-*f*]изоиндолов из доступных исходных 3-тиенилаллиламинов и их аналогов и ангидридов α,β -ненасыщенных кислот. Показано, что высокотемпературное взаимодействие 3-тиенилаллиламинов, имеющих заместитель в 3 положении тиофенового кольца, с малеиновым ангидридом не протекает как IMDAV процесс, а идет с образованием производных валеролактона. Изучена уникальная трёхкомпонентная последовательность *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения / Альдер-еновой реакции на примере 3-тиенилаллиламинов.

Практическая и теоретическая значимость работы. Разработана универсальная тандемная IMDAV стратегия, позволяющая синтезировать библиотеку полизамещенных тиено[2,3-*f*]изоиндолов из доступных исходных 3-тиенилаллиламинов и их аналогов и ангидридов α,β -ненасыщенных кислот. Всесторонне изучены синтетические границы используемого подхода. Осуществлен первичный биоскрининг синтезированных соединений. Было установлено, что двадцать образцов проявили антибактериальную активность (уровень МИК 32-256 мкг/мл) в отношении чувствительных штаммов *E.coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus subtilis*. Активность исследованных соединений оказалась ниже, чем контрольное соединение (пемфлоксацин), однако по значению МИК они приближаются к сульфониламидным препаратам и нитрофурановым антибиотикам.

Методология и методы.

Для выполнения работы применялись современные физико-химические методы анализа, а также классические методы синтетической органической химии.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на Школе-конференции молодых ученых «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (19-21 января 2018 года, 18-22 января 2019 года и 17-21 января 2020 года, Красновидово, МГУ, Россия), V Всероссийской конференции по органической химии 5th Russian Organic Chemistry Conference, ROCC-V (10-14 сентября 2018 года, Владикавказ, Северная-Осетия, Россия), конференции Mendeleev 2019 (09-13 сентября 2019, Санкт-Петербург, Россия), VI Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (27.10.2020 – 30.09.2020, Нижний Новгород, Россия), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (18–21 ноября 2020 года, Екатеринбург, Россия), XXVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (2-23 апреля 2021 года, Москва, Россия) и Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (12 - 16 октября 2021, г. Сочи, Россия).

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов работы подтверждается исследованиями с помощью ряда физико-химических методов анализа: ИК-спектроскопией, спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрией, элементным анализом и рентгеноструктурными исследованиями.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в реферируемых журналах и 9 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 120 наименований; содержит 101 схему, 20 таблиц и 16 рисунков.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез исходных 3-тиенилаллиламинов и их аналогов.
2. Разработка тандемной IMDAV стратегии, позволяющей синтезировать полизамещенные тиено[2,3-*f*]изоиндолы из доступных исходных 3-тиенилаллиламинов и ангидридов (галогенангидридов) α,β -ненасыщенных кислот.
3. Результаты изучения роли температурного режима проведения реакции, влияния растворителя и возможности кинетического и термодинамического контроля процесса циклоприсоединения в промежуточных малеинамидах.
4. Результаты исследования влияния заместителей, содержащихся в стартовых тиенилаллиламинах, ангидридах и галогенангидридах на протекание взаимодействия и выход целевых продуктов.
5. Методы получения сукцинил замещенных тиено[2,3-*f*]изоиндолов на основе трёхкомпонентной последовательности *N*-ацилирования / [4+2]циклоприсоединения / Альдер-еновой реакции на примере 3-тиенилаллиламинов, малеинового ангидрида и *N*-замещенных малеинимидов.

Личный вклад автора.

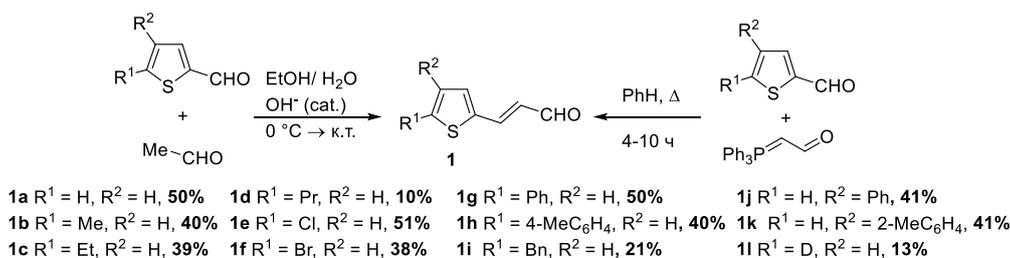
Автор выполнил все приведённые в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикации.

Основное содержание работы

1. Синтез стартовых 3-тиенилаллиламинов, оптимизация условий и влияние заместителей на реакцию [4+2]циклоприсоединения в промежуточных малеинамидах

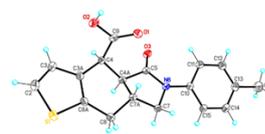
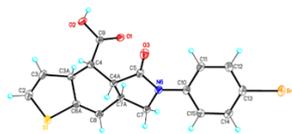
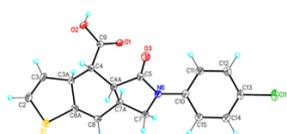
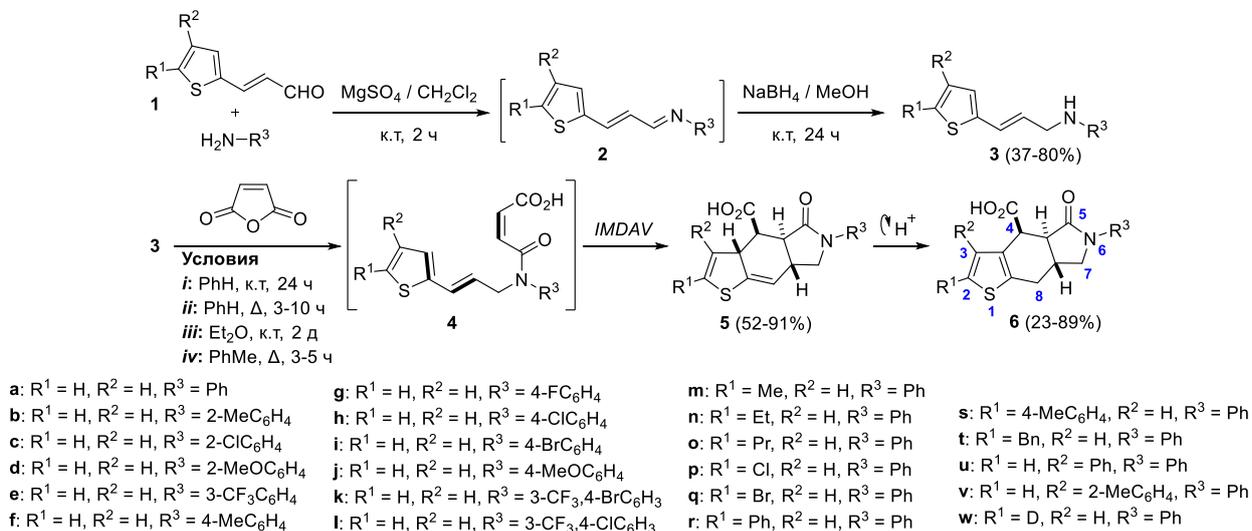
Исходные соединения - акролеины **1** – были получены из соответствующих тиофенкарбосальдегидов с использованием альдольно-кетоновой конденсации или реакцией Виттига. Принимая во внимание доступность и низкую стоимость исходных реагентов, в большинстве случаев мы не оптимизировали условия конденсации, выходы производных акролеина **1** колеблются от 10 до 51%.

Схема 1. Синтез исходных тиенилаллиламинов **1**.



Вторичные тиенилаллиламины **3** были получены реакцией восстановительного аминирования акролеинов **1** с использованием анилинов, несущих различные заместители почти в каждом положении углеродного скелета (схема 2). Тиенилаллиламины **3** в большинстве случаев были выделены в виде вязких масел и далее были исследованы в реакции взаимодействия с малеиновым ангидридом. Нами показано, что ключевая стадия тандемного *N*-ацилирования / внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера протекает как *экзо*-циклоприсоединение с образованием «неароматических»² кислот **5**.

Схема 2. Синтез тиенилаллиламинов **3** и ключевые этапы IMDAV реакции.



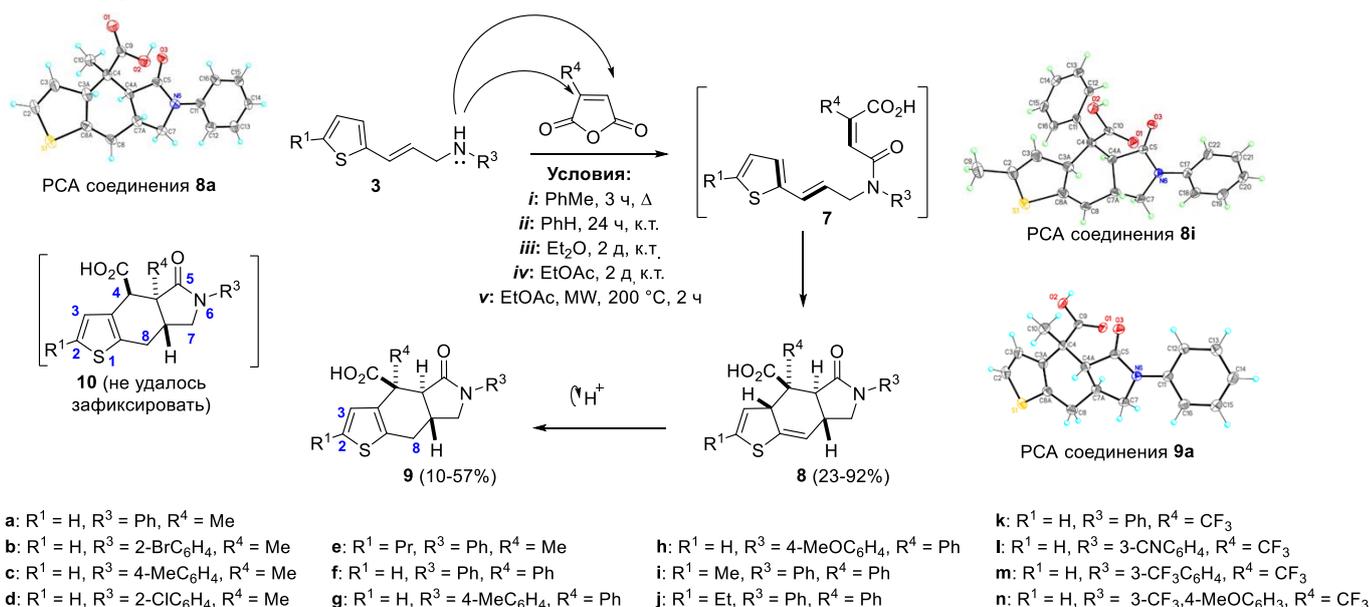
² Здесь и далее аддукты с неароматическим тиофеновым фрагментом будут обозначаться как «неароматические», с ароматическим тиофеновым фрагментом как «ароматические».

В ходе исследования влияния растворителей и температуры на скорость и хемоселективность циклоприсоединения было обнаружено, что строение конечных продуктов находится в прямой зависимости от температуры реакции. Когда взаимодействие между малеиновым ангидридом (МА) и аллиламинами **3** проводили при комнатной температуре в Et₂O или при 80 °С в PhH (продукты **a**, **e**, **f**, **h**), наблюдалось образование исключительно «неароматических» продуктов **5**. В этом случае, как правило, выходы продуктов **5** при комнатной температуре были выше, чем при 80 °С; однако для завершения реакции при комнатной температуре требовалось несколько дней. Когда в качестве растворителя для той же реакции был использован толуол (т.кип. 110 °С), процесс не останавливался на стадии циклоприсоединения, а сопровождался 1,3-гидридным сдвигом (предположительно за счет диссоциации карбоксильной группы и последующим кислотным автокатализом процесса ароматизации) в промежуточных «неароматических» аддуктах **5**, что приводило к выделению целевых тиено[2,3-*f*]изоиндолов **6** в виде единственного диастереоизомера с умеренными выходами. Среди всех протестированных растворителей (CH₂Cl₂, MeCN, CHCl₃, THF, диоксан, бензол, толуол), бензол и толуол оказались лучшими для данного превращения, вероятно потому, что они способствуют образованию целевых продуктов в виде осадка в ходе реакции или сразу после охлаждения реакционных смесей до комнатной температуры. При исследовании заместителей в анилиновом фрагменте исходных аминов очевидной закономерности влияния электронных эффектов на ход и выходы реакции не наблюдалось. С другой стороны, наличие алкильных заместителей в пятом положении тиофенового кольца аллиламинов **3** способствовало ароматизации промежуточных аддуктов **5**, которые претерпевали миграцию протона уже в кипящем PhH. Методом динамических ЯМР-экспериментов путем прямого смешивания растворов аминов **3a** (R¹ = Ph) или **3f** (R¹ = 4-MeC₆H₄) с малеиновым ангидридом в ампуле ЯМР с последующей регистрацией спектров ЯМР при 21 – 22 °С было обнаружено формирование амидов **4**, что подтверждает последовательность превращений, представленных на схеме 2.

Строение всех синтезированных соединений **5** и **6** были установлены комплексом спектральных методов анализа. Для доказательства экзо-переходного состояния процесса циклоприсоединения и надежного установления пространственной структуры циклоаддуктов **5** и **6**, был проведен рентгеноструктурный анализ нескольких «неароматических» аддуктов **5**, а также одной из целевых кислот **6** (схема 2).

Следующим этапом настоящей работы было расширение ряда возможных диенофилов для использования в реакции IMDAV. Мы исследовали циклоприсоединение трёх наиболее доступных несимметричных монозамещенных малеиновых ангидридов (схема 3). Практически во всех случаях ацилирование 3-тиенилаллиламинов **3** замещенными α, β-ненасыщенными ангидридами (метил-, трифторметил- и фенилмалеиновый ангидриды) протекало региоселективно. Нуклеофильная атака вторичного атома азота происходит по наиболее стерически доступной карбонильной группе малеиновых ангидридов. Как и в случае циклоприсоединения малеинового ангидрида к диенам **3** (см. схему 2), реакция IMDAV аллиламинов **3** с 3-R-замещенными малеиновыми ангидридами (схема 3) дает только «неароматические» аддукты **8** при температурах ниже 80 °С.

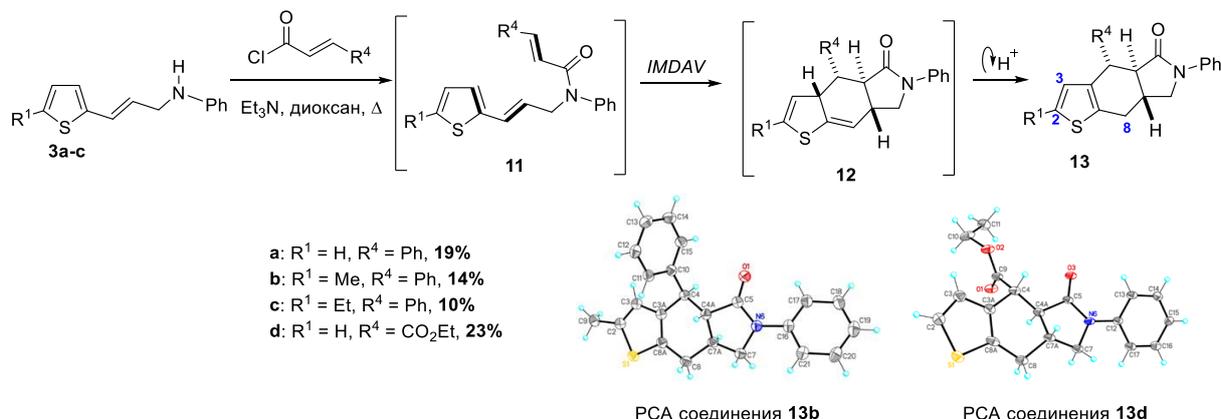
Схема 3. Цитраконовый, трифторметилмалеиновый и фенилмалеиновый ангидриды в IMDAV реакции.



Когда температура реакции превышала 100 °С, наблюдалось селективное образование продуктов **9** с ароматическим тиофеновым циклом. В спектрах ЯМР ¹Н ароматических кислот **9** из слабого поля пропадает сигнал протона Н-8, а сигналы Н-2 и Н-3 смещаются в более слабое поле в область 7.04 – 7.60 м. д. (д, *J* = ~ 5.5 Гц). Фильтрация выпавших аддуктов из этилацетатного или эфирного растворов дает «неароматические» аддукты **8** с хорошими выходами. Трифторметилмалеиновый ангидрид оказался наиболее реакционноспособным в выбранном ряду монозамещенных малеиновых ангидридов и реагировал при перемешивании с исходными аминами **3** в бензоле уже при комнатной температуре (пп. **8k-m**).

Циннамоил- и этилфумароилхлориды, будучи более слабыми диенофилами по сравнению с малеиновыми ангидридами, также могут участвовать в реакции тандемного ацилирования / IMDAV с винилтиофенами **3**. Результаты этого превращения представлены на схеме 4.

Схема 4. Синтез тиено[2,3-*f*]изоиндолов **13** с использованием хлорангидридов ненасыщенных кислот.

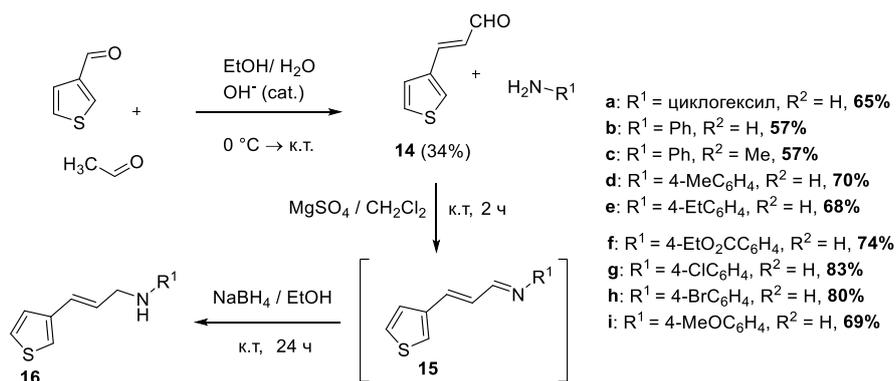


К сожалению, выходы тиено[2,3-*f*]изоиндолов **13** оказались низкими, и поэтому эти реакции нельзя рекомендовать в качестве препаративного метода для синтеза соответствующих целевых гетероциклов. Нам не удалось выделить продукты циклоприсоединения **12** в случае реакции акрилоил- (или метакрилоил-)хлоридов с аллиламинами **3**. Несмотря на низкие выходы аддуктов **13**, они хорошо кристаллизуются. Интерпретация ¹Н спектров показала, что сигналы

H-3 и H-2 наблюдаются при значениях 6.42 и 7.03 м. д., соответственно, а сигнал протона H-8 исчезает из области слабого поля, что соответствует структурам с ароматическим характером тиофенового каркаса. Пространственная структура соединений **13** была доказана с помощью рентгеноструктурного анализа.

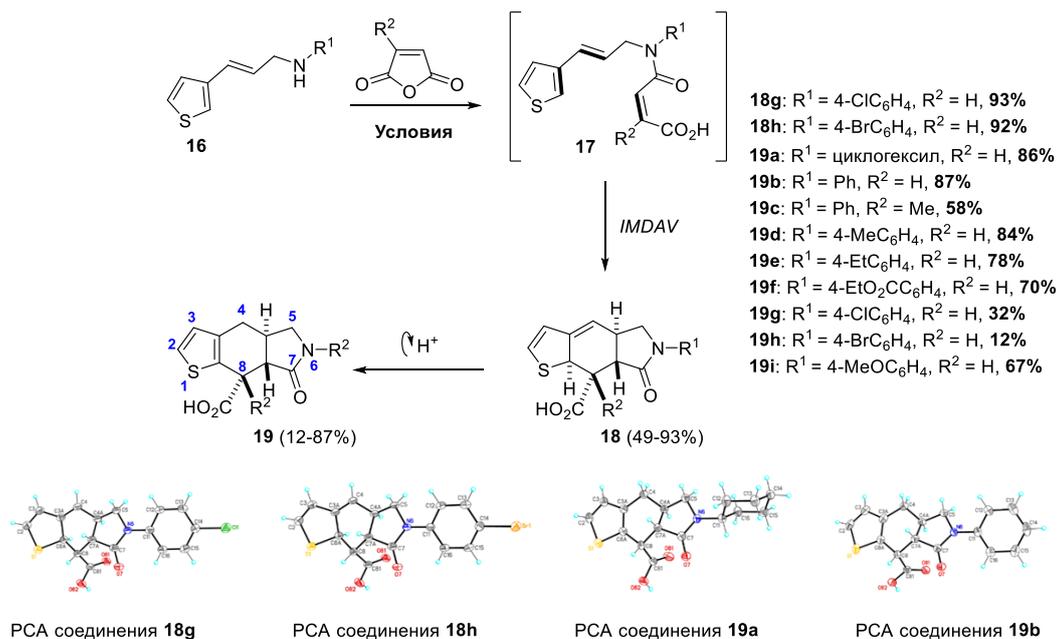
Далее нами осуществлено расширение химической библиотеки искомых тиеноизоиндолов за счет использования 3-тиен-3-илакрилового альдегида **14**, который был получен реакцией альдольно-кратоновой конденсации. После очистки фракционированием при пониженном давлении, тиенилакролеин **14** был запущен в следующую стадию синтеза аллиламинов **16** реакцией восстановительного аминирования (по аналогии с синтезом аминов **3**, схема 3).

Схема 5. Синтез исходного акролеина **14** и аллиламинов **16**.



Синтезированные 3-тиенилаллиламины **16** далее были изучены в ключевой последовательности реакций тандемного *N*-ацилирования / IMDA. Ацилирование аминов **16** малеиновым или цитраконовым ангидридами также сопровождается спонтанным внутримолекулярным [4+2] циклоприсоединением и в итоге приводит к образованию циклоаддуктов **18** или **19** в зависимости от выбранных условий реакции. Реакция, осуществляемая при комнатной температуре, приводит к медленной кристаллизации чистых соединений **18g** и **18h** с отличными выходами. Длительное кипячение в бензоле приводит к *H*-сдвигу в «неароматических» тиено[2,3-*f*]изоиндолах **18** и заканчивается образованием кислот **19**, содержащих ароматическое тиофеновое кольцо. Следует отметить, что в большинстве случаев выходы тиено[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновых кислот **18**, **19** были выше, чем выходы их 4-карбоксии региоизомеров (**5**, **6**, **9**), представленных на схемах 2 и 3. В большинстве экспериментов бензол был лучшим растворителем для синтеза целевых изоиндолов **19**. Тем не менее, в двух случаях - **19g** и **19h** (вероятно, наименее растворимые продукты), использование кипящего бензола и толуола приводило к образованию смесей аддуктов **18g/19g** и **18h/19h** в соотношениях от 1/1 до 1/0.25.

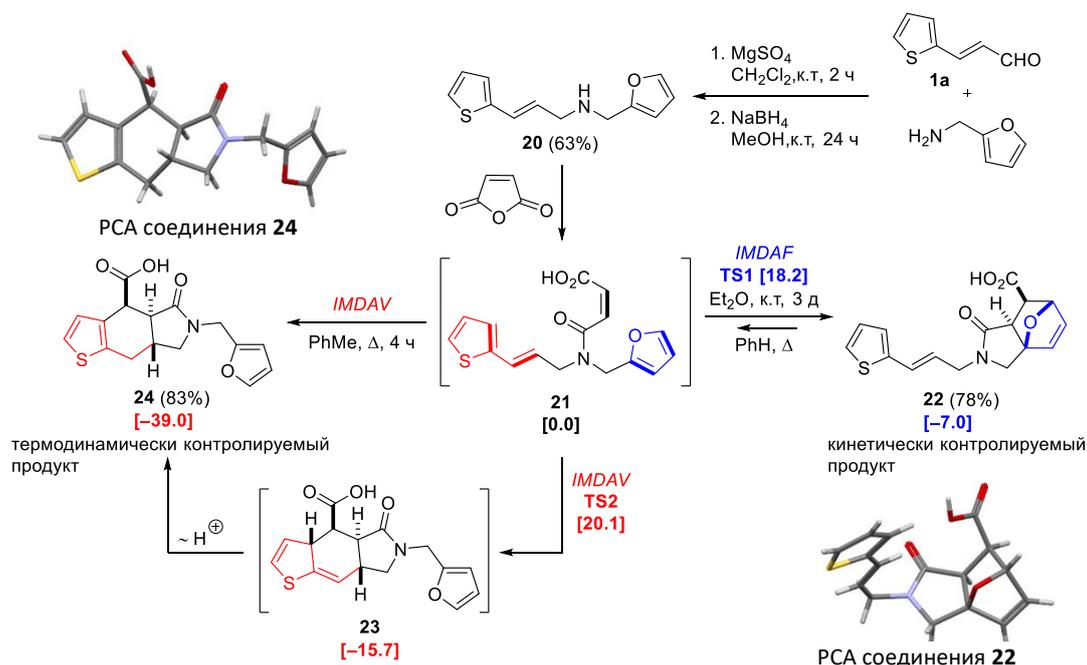
Схема 6. 3-Замещенные тиофены **16** в синтезе тиено[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновых кислот **18** и **19**.



В дополнение к скрупулезной расшифровке спектров ЯМР были выполнены рентгеноструктурные исследования промежуточных циклоаддуктов (**18g, h**) и конечных продуктов (**19a, b**) для выяснения их пространственной структуры. Это позволило однозначно установить пространственное строение тиено[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновых кислот **18** и **19** и предположить, что реакция также протекает как *экзо*-циклоприсоединение (см. схемы 3 и 4).

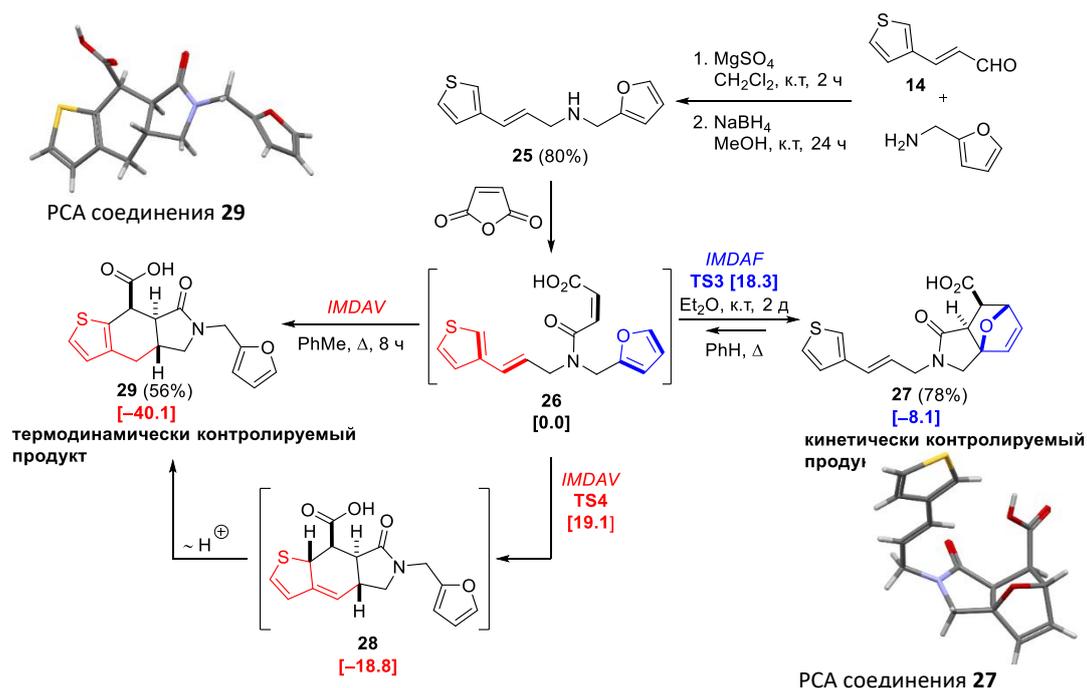
Далее мы изучили хемоселективность внутримолекулярного [4 + 2]циклоприсоединения диенофилов (например, малеинового ангидрида) с молекулами, включающими в свою структуру два диеновых фрагмента с разной реакционной способностью. В контексте нашего исследования *N*-фурфурил-3-(тиен-2-ил)аллиламин **20** и *N*-фурфурил-3-(тиен-3-ил)аллиламин **25**, каждый из которых одновременно обладает винилтиофеновым и фурановым фрагментами, оказались лучшими модельными соединениями для изучения проблемы хемоселективности и определения направления конкурентной реакции Дильса-Альдера (схемы 7 и 8). Ацилирование атома азота в этих аминах малеиновым ангидридом приводит к промежуточным малеиновым амидам **21** и **26**. Теоретически эти два промежуточных соединения могут подвергаться конкурирующим IMDAF (внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера фуранов) или IMDAV (внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера винилтиофенов) процессам. Расчеты (DFT (IEFPCMM06-2X/6-311++G**)) и эксперименты показали, что и то и другое возможно в зависимости от условий реакции. IMDAF аддукты **22, 27** осаждались из эфирного раствора при комнатной температуре с хорошими выходами. При повышенной температуре аддукты **22** и **27** подвергались ретро-реакции Дильса-Альдера с образованием исходных малеиновых амидов **21, 26**, которые вступали в повторную реакцию внутримолекулярного циклоприсоединения, приводящую к продуктам **23, 28**. Как показано выше (схемы 2, 3 и 4), при температурах выше 80 °С «неароматические» аддукты **23, 28** превращались в соответствующие ароматические производные **24, 29**. Поскольку последнее превращение включает стадию необратимой ароматизации, равновесие реакции полностью смещается в сторону образования тиеноизоиндолов **24, 29**.

Схема 7. Пример кинетического (реакция IMDAF) и термодинамического (реакция IMDAV) контроля в процессе конкурентного [4+2]циклоприсоединения фрагмента малеиновой кислоты к фурановому или винилтиофеновому фрагментам в амидах **21** (значения свободной энергии Гиббса указаны в квадратных скобках в ккал/моль).



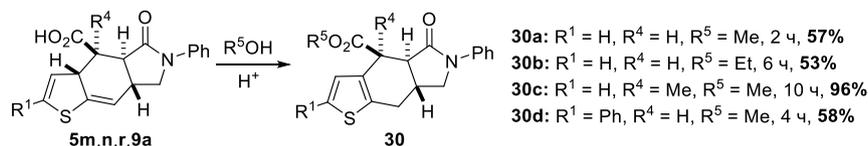
Следовательно, **IMDAF** аддукты **22**, **27** представляют собой кинетически контролируемые продукты, в то время как **IMDAV** аддукты **23**, **28** являются термодинамически контролируемыми продуктами реакции [4+2] циклоприсоединения. Это рассуждение, как и возможность реакции *ретро*-Дильса-Альдера в эпоксиизоиндолонах **22**, **27**, также было подтверждено экспериментально. При нагревании соединений **22**, **27** в толуоле в течение 2 ч продукты **24**, **29** были получены с выходами 83% и 56% соответственно.

Схема 8. Пример кинетического (реакция **IMDAF**) и термодинамического (реакция **IMDAV**) контроля в процессе конкурентного [4+2]циклоприсоединения фрагмента малеиновой кислоты к фурановому или винилтиофеновому фрагментам в амидах **26** (значения свободной энергии Гиббса указаны в квадратных скобках в ккал/моль).



Далее нами была изучена реакция этерификации синтезированных ранее «неароматических» карбоновых кислот. Кипячение соответствующих тиеноизоиндолкарбоновых кислот **5m**, **n**, **r**, и **9a** в метаноле или этаноле (2–10 ч) в присутствии каталитического количества серной кислоты давало сложные эфиры **30** с «ароматическим» характером тиофенового фрагмента с выходами 53 – 96% (схема 9). Этот факт хорошо согласуется с предположением о том, что стадия ароматизации аддуктов Дильса-Альдера является кислотнокатализируемым процессом.

Схема 9. Тандемная реакция ароматизации/этерификации гексагидро-4*H*-тиено[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновых кислот **5**, **9** в кислых условиях.



На заключительном этапе этой части работы был осуществлен синтез оптически активных тиено[2,3-*f*]изоиндолов **32**, **34** на основе предложенного метода. Чтобы изучить возможное применение стратегии IMDAV для синтеза энантиоочищенных веществ, мы проверили влияние асимметричной индукции на ход реакции. Для синтеза исходных аллиламинов **31**, **33** были использованы коммерчески доступные (*R*)- и (*S*)-1-фенилэтиламины. Энантиомерно чистые амины **31A**, **31B**, а также **33A**, **33B** были получены с помощью двухстадийного последовательного подхода, начиная с 2- и 3-тиенилакролеинов **1a** и **14** соответственно (схемы 10 и 11). Далее амины реагировали с цитраконовым ангидридом, что приводило к образованию диастереомерных смесей тиеноизоиндолонов **32A**, **B** и **34A**, **B**.

Схема 10. Асимметричная индукция в ходе IMDAV реакции между 3-(тиен-2-ил)аллиламинами (**31**) и цитраконовым ангидридом.

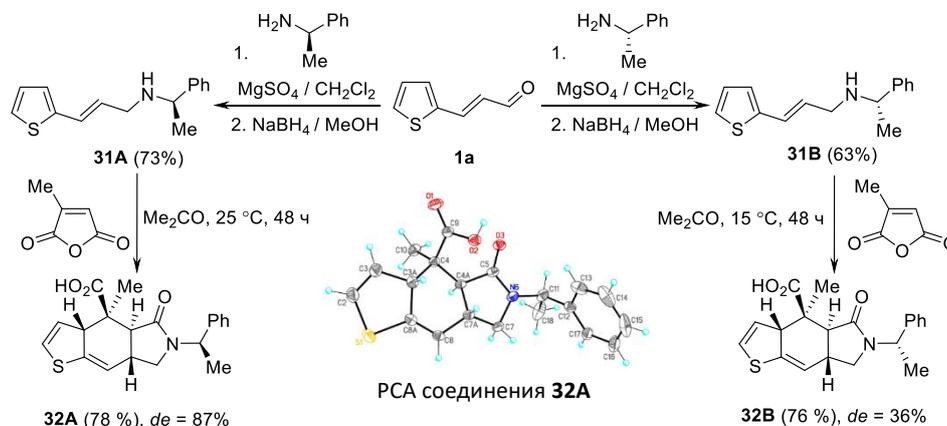
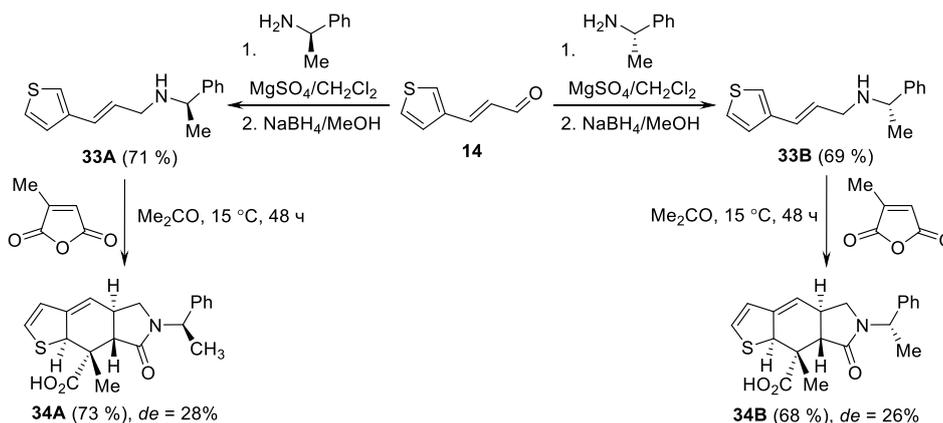


Схема 11. Асимметричная индукция в ходе IMDAV реакции между 3-(тиен-3-ил)аллиламинами (**33**) и цитраконовым ангидридом.

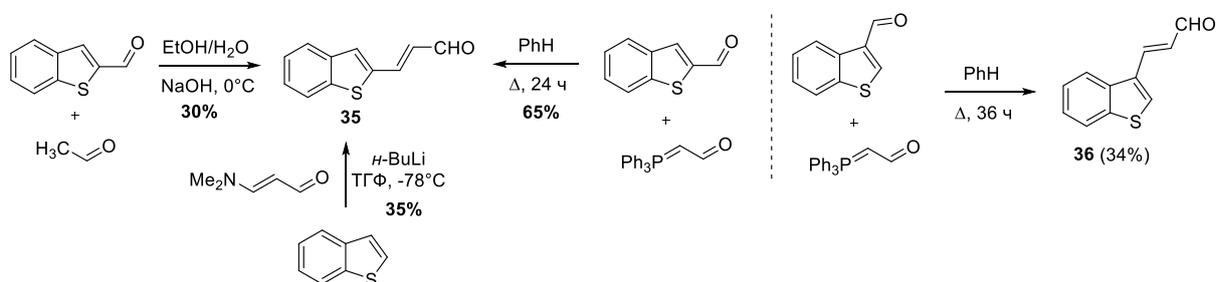


Таким образом, нами был синтезирован ряд стартовых 3-тиенилаллиламинов **3**, проведена оптимизация условий реакций *N*-ацилирования/IMDAV и исследовано влияние заместителей на реакцию [4+2]циклоприсоединения в промежуточных малеинамидах. Продемонстрирована принципиальная возможность получения диастереомерно обогащенных тиеноизоиндолонов путем тщательного контроля температуры реакции.

2. Тиенилаллиламины, конденсированные с карбо- и гетероциклами, в реакции с ангидридами ненасыщенных кислот

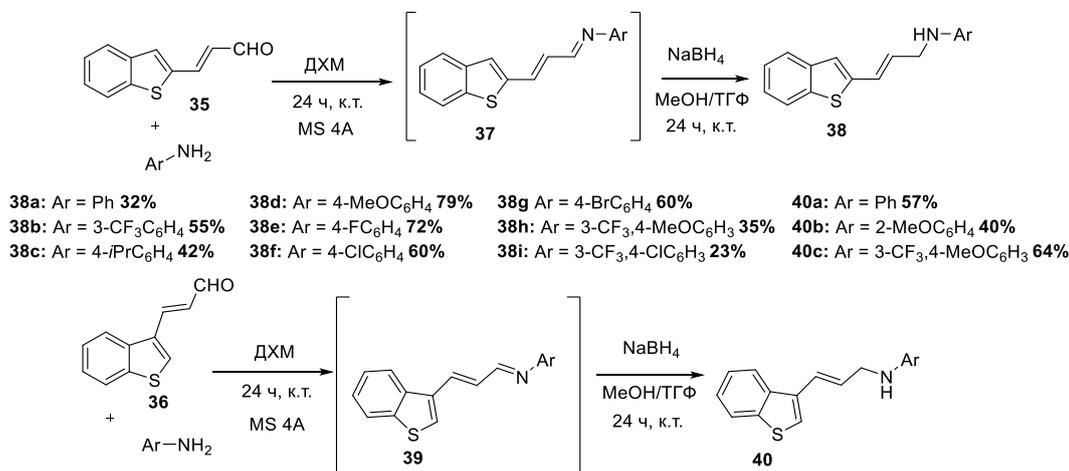
Для синтеза 3-бензотиенилакролеинов **35** и **36** нами были использованы реакции альдольно-кетоновой конденсации, реакция литирования бензотиофена с последующим взаимодействием с 3-(*N,N*-диметиламино)акролеином и реакция Виттига. Наиболее перспективным подходом оказалось олефинирование по Виттигу, а именно взаимодействие соответствующих бензотиофенкарбоксальдегидов с (трифенилфосфоранилиден)ацетальдегидом, обеспечив образование продуктов **35** и **36** с выходами, указанными на схеме 12.

Схема 12. Синтез исходных бензотиенилакролеинов **35** и **36**.



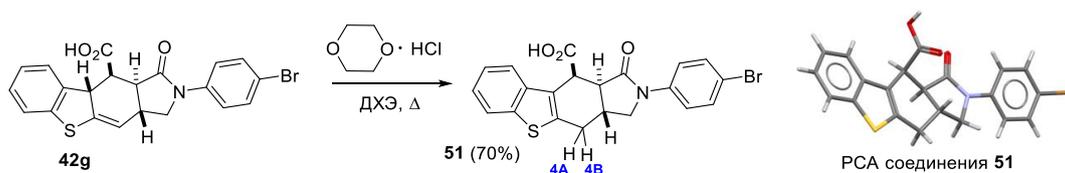
На следующем этапе работы 3-бензотиенилакролеины **35**, **36** по стандартной методике были превращены в соответствующие бензотиенилаллиламины **38** и **40** (схемы 13).

Схема 13. Синтез исходных бензотиенилаллиаминов **38** и **40**.



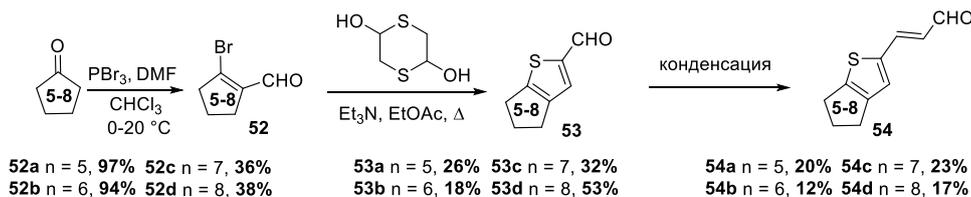
Далее аллиламины **38** и **40** вводились в реакцию с малеиновым и 3-(трифторметил)малеиновым ангидридами (схема 14) в различных условиях. Из испытанных растворителей и температур (Et₂O, ТГФ, MeCN, диоксан, бензол, толуол, *o*-ксилол, диапазон температур 25 – 140 °С) наилучшие результаты были получены в кипящем бензоле. При температуре 80 °С (кипячение в бензоле) реакция циклоприсоединения завершалась за 2 – 3 часа. Процесс *экзо*-циклоприсоединения в амидах **41** и **43** приводил к образованию основных продуктов **42** и **44**, которые кристаллизовались из реакционных смесей.

Схема 16. «Ароматизация» кислоты **42g**.



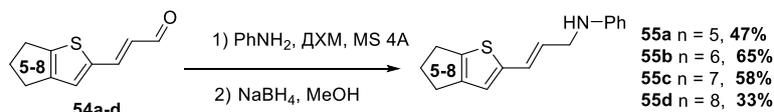
Следующим этапом работы было изучение тиенилаллиламинов, конденсированных с различными алифатическими карбо- и гетероциклами. Нами предложен трехстадийный синтез целевых тиенилакролеинов **54** аннелированных с карбоциклическим фрагментом (схема 17). На первом этапе был осуществлен синтез соответствующих бромальдегидов **52a-d** из различных коммерчески доступных циклоалканонов ($n = 5-8$) в условиях реакции Вильсмейера-Хаака. Бромальдегиды **52a-d** запускались в следующую стадию гетероциклизации на основе реакции Фиссельмана без дополнительной очистки. При взаимодействии полученных бромальдегидов **52a-d** с 2,5-дитиандиолом в присутствии триэтиламина в кипящем этилацетате получены 2-тиофенкарбоксальдегиды, конденсированные с соответствующими карбоциклами **53a-d**. Альдегиды выделены колоночной хроматографией в виде жёлтых масел с выходами 18-53% и полностью охарактеризованы. Тиенилакролеины **54** получены с небольшим выходом кипячением с 1.4 кратным избытком реагента Виттига ((трифенилфосфоранилиден)ацетальдегид) в сухом бензоле в течение 6 часов (схема 17).

Схема 17. Синтез исходных тиенилакролеинов **54**.



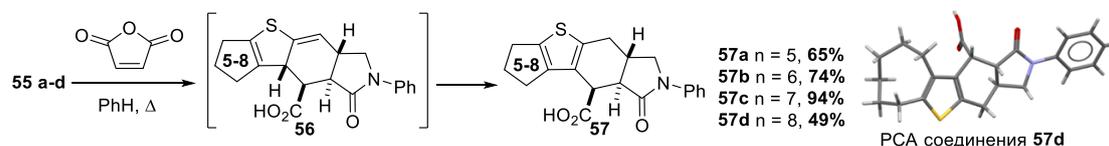
Превращение 3-тиенилакролеинов **54a-d** в 3-тиенилаллиламины **55a-d** осуществлено при помощи реакции восстановительного аминирования. Реакция конденсации протекала в мягких условиях в присутствии молекулярных сит (4 \AA). При этом промежуточные азометины, как и в предыдущих случаях, в индивидуальном виде не выделялись, а были *in situ* восстановлены боргидридом натрия в метаноле.

Схема 18. Синтез исходных бензотиенилаллиаминов **55**.



Аллиламины **55** далее были использованы в тандемной реакции ацилирования / [4+2] циклоприсоединения с малеиновым ангидридом в кипящем бензоле. Реакцию проводили в течение 3 часов (контроль ТСХ), после охлаждения, фильтрации и сушки на воздухе были получены тиеноизоиндолонкарбоновые кислоты **57** с выходами 49-94% в виде бесцветных кристаллов.

Схема 19. Синтез тиено[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновых **57**.

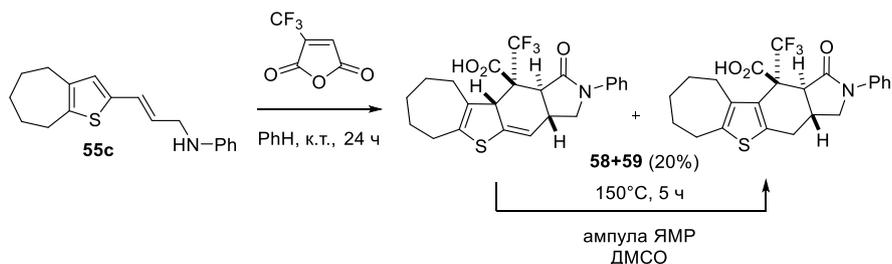


Структуры соединений **57a-d** также были подтверждены комплексом спектральных данных и в одном случае методом PCA. При этом реакция не останавливается на стадии

образования кислот **56**. Как и в реакции тиенилаллиламинов **3m-o** с малеиновым ангидридом, наблюдается образование ароматических продуктов **57** в результате миграции протона.

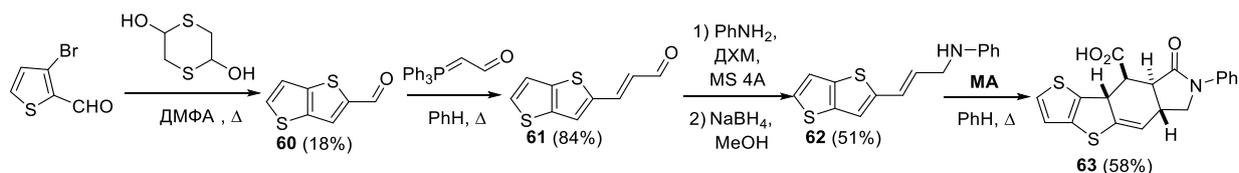
Реакция амина **55c** с трифторметилмалеиновым ангидридом, как с более сильным диенофильным агентом, протекает уже при комнатной температуре в течение суток в бензоле. При этом, по данным ЯМР ^1H , помимо целевой кислоты **59** в смеси присутствует ее «неароматический» предшественник **58**, что косвенно подтверждает предложенную ранее последовательность реакции. Соотношение **58/59** – 0.1/1. Получить полностью ароматический продукт **59** удалось выдерживанием образца смеси в ампуле ЯМР при $\sim 150^\circ\text{C}$ в течение ~ 5 часов с последующей регистрацией спектра (схема 20).

Схема 20. Синтез тиено[2,3-*f*]изоиндол-8-карбоновых **58** и **59**.



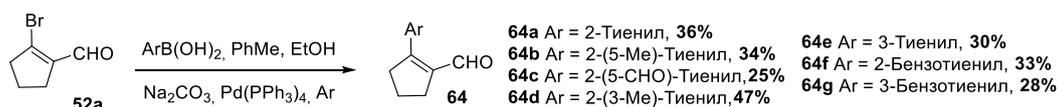
Далее нами осуществлена разработка методологии синтеза тиеноизоиндолкарбоновых кислот, конденсированных с тиофеновым кольцом (схема 21). По аналогии с реакцией, описанной на схеме 17, из коммерчески доступного 3-бромтиофен-2-карбоксальдегида нами был синтезирован исходный тиенотиофенкарбоксальдегид **60** с выходом 18%, который в свою очередь был использован в следующей стадии получения акролеина **61** реакцией олефинирования по Виттигу. Выделенное колоночной хроматографией соединение **61** вводили в реакцию восстановительного аминирования с анилином, в результате чего был получен аллиламин **62** с выходом 51%. Синтезированный таким образом амин **62** далее был изучен в реакции с малеиновым ангидридом при кипячении в бензоле в течение 4 часов. Совокупность спектральных методов анализа показала, что в результате описанного превращения образуется только «неароматическая» тиено[4,5]тиено[2,3-*f*]изоиндол-9-карбоновая кислота **63**.

Схема 21. Синтез тиено[4,5]тиено[2,3-*f*]изоиндол-9-карбоновой кислоты **63**.



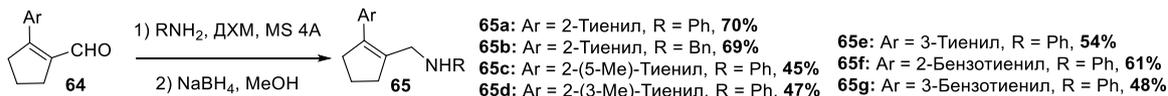
Далее нами исследовано влияние заместителей при двойной связи винильного фрагмента. Синтезированный ранее бромальдегид **52a** был введен в реакцию кросс-сочетания Сузуки-Мияуры с различными тиофенбороновыми кислотами.

Схема 22. Синтез исходных (тиенилциклопентенил)альдегидов **64**.



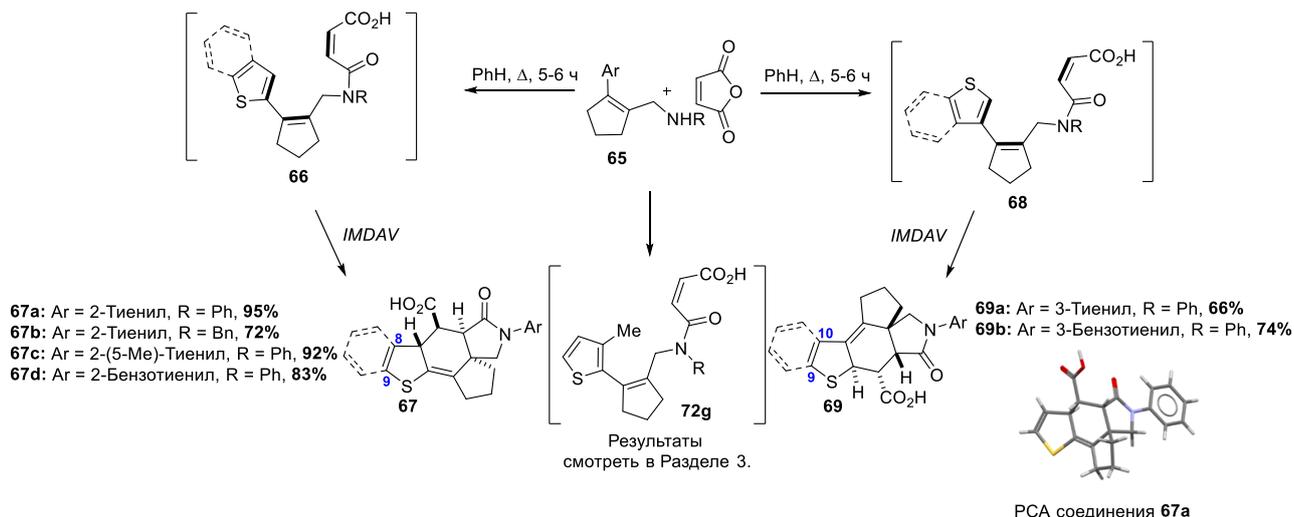
Далее, восстановительная конденсация полученных альдегидов **64** с соответствующими аминами привела к образованию аминов **65**. Очищенные колоночной хроматографией амины **65** были охарактеризованы совокупностью спектральных методов анализа (ЯМР, ИК и масс-спектрометрия) и использованы в следующей стадии.

Схема 23. Синтез аминов 65.



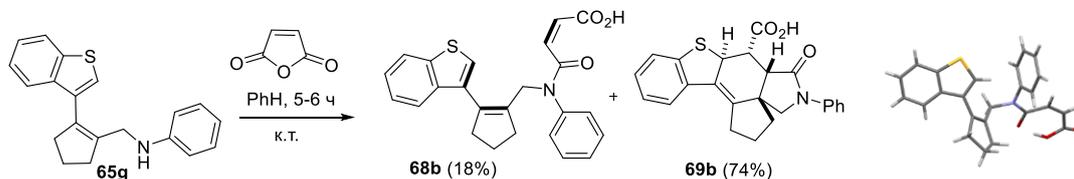
Наличие в полученных соединениях **65** тиенилаллиламинового фрагмента также позволяет осуществить тандем реакций: ацилирование с последующим IMDAV присоединением. Реакцию проводили в классических условиях - в бензоле при кипячении в течение 5-6 часов, в результате чего целевые тиеноизоиндолоны **67** и **69** выделяли из реакционной смеси в виде бесцветных порошков.

Схема 24. Синтез тиено[2,3-*f*]циклопента[*d*]изоиндолкарбоновых кислот **67**, **69**.



В спектрах ЯМР ^1H в диапазоне 6.47 – 6.02 м. д. и 6.71 – 6.09 м. д. наблюдались реперные сигналы протонов Н-8, Н-9 (2дд., $J = 2.5, 6.1$ Гц) и Н-9, Н-10 (2д, $J = 6.1$ Гц) тиофенового фрагмента синтезированных кислот **67a,b** и **69a** соответственно. Пространственное расположение заместителей, в том числе и цикlopentanового кольца, было доказано методом РСА. Здесь стоит упомянуть о том, что нам удалось выделить минорный продукт **68b** ацилирования исходного амина малеиновым ангидридом, а также проанализировать его методом РСА. Выделенный амид **68b** косвенно подтверждает предположение о том, что тандемный процесс начинается со стадии ацилирования малеиновым ангидридом исходных тиенилаллиламинов и предшествует стадии циклоприсоединения.

Схема 25. Успешная попытка выделения промежуточного малеинамида **68b**.

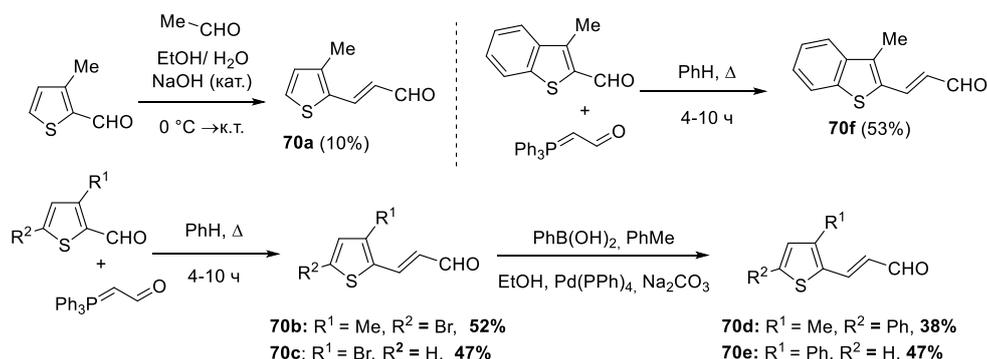


Таким образом, в данном разделе нами был исследован тандем реакций *N*-ацилирования/IMDAV в ряду тиенилаллиламинов, конденсированных с карбо- и гетероциклами. При этом строение цикла аннелированного с тиофеновым каркасом или входящего в винилтиофеновый фрагмент драматически влияет на строение продукта циклоприсоединения.

3. Изучение влияния заместителей при атоме углерода С-3 тиофенового фрагмента в исходных тиенилаллиламинах на ход IMDAV превращения

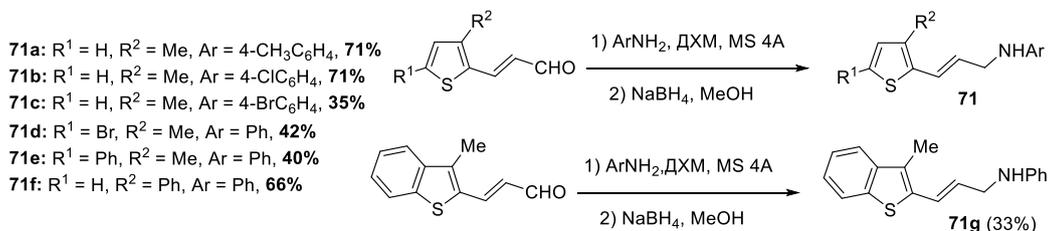
Следующий раздел настоящей диссертационной работы был посвящён изучению влияния заместителей при атоме углерода С-3 тиофенового кольца исходных аллиламинов на ход ключевой реакции [4+2]циклоприсоединения. 3-Метилзамещённый тиенилакролеин **70a** был получен альдольно-кетоновой конденсацией из коммерчески доступного 3-метилтиофен-2-карбоксальдегида с выходом 10%. Использование реакции олефинирования соответствующих бромзамещённых тиофен-2-карбоксальдегидов позволило получить целевые акролеины **70b** и **70c** с выходами 52% и 47% соответственно (схема 26). Бензотиенилакролеин **70f** получен по реакции Виттига аналогично. Тиенилакролеины **70d** и **70e** были синтезированы реакцией кросс-сочетания Сузуки-Мияуры с умеренными выходами.

Схема 26. Синтез исходных тиенилакролеинов **70**.



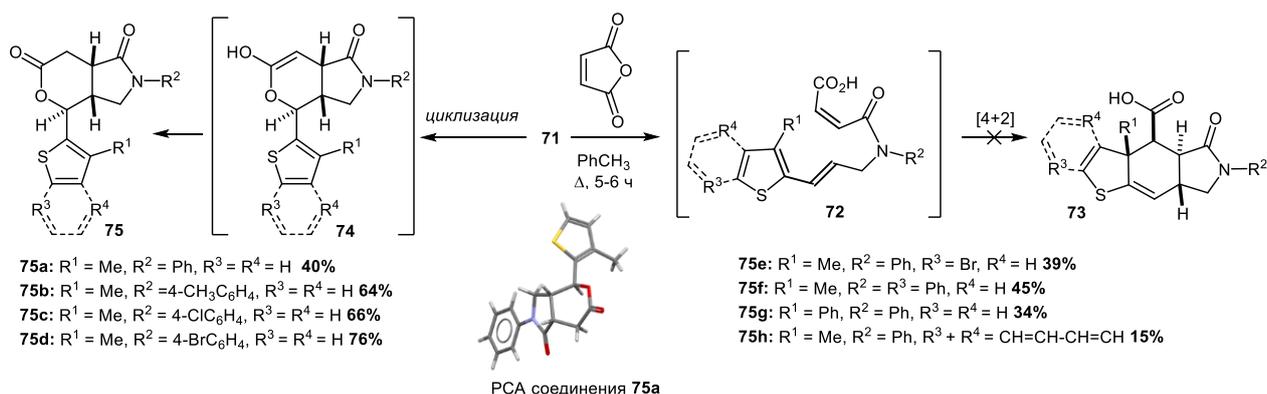
Далее синтезированные неопределённые альдегиды **70a-f** были использованы в реакции восстановительного аминирования (схема 27) для получения стартовых тиенилаллиламинов **71**. После колоночной хроматографии все амины были выделены в виде жёлтых масел с выходами, указанными на схеме 27.

Схема 27. Синтез исходных тиенилаллиламинов **71**.



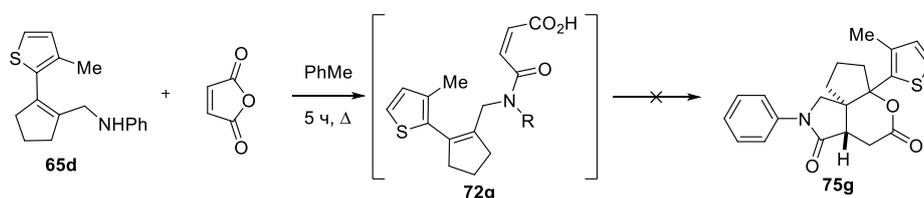
Выделенные амины **71**, в свою очередь, также были изучены в реакции с малеиновым ангидридом при нагревании. Было показано, что в случае наличия заместителя в положении С-3 тиофенового кольца, реакция протекает по иному направлению. Совокупность методов ЯМР и РСА помогла определить, что в качестве основных продуктов взаимодействия аллиламинов **71** с малеиновым ангидридом образовывались лактоно-лактамы **75**. Необычное протекание реакции объясняется наличием заместителя (R² ≠ H) в положение С-3 тиофенильного фрагмента, который препятствует стандартному протеканию IMDAV процесса (схема 28). Заметим, что лактоно-лактамы типа **75**, известны как фармакофорные скаффолды, проявляющие антимикробную и цитотоксическую активность по отношению к различным мишеням (*Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity* edited by Tomasz Janecski, Wiley Publications 2014).

Схема 28. Синтез пирано[3,4-*c*]пиррол-1,6-дионов **75.**



В случае циклопентенилзамещенного аллиламина **65d** имеющего метильный заместитель в положении 3 тиофенового кольца, к сожалению, не удалось выделить полизамещенный валеролактон в связи с образованием трудноразделимой смеси.

Схема 29.

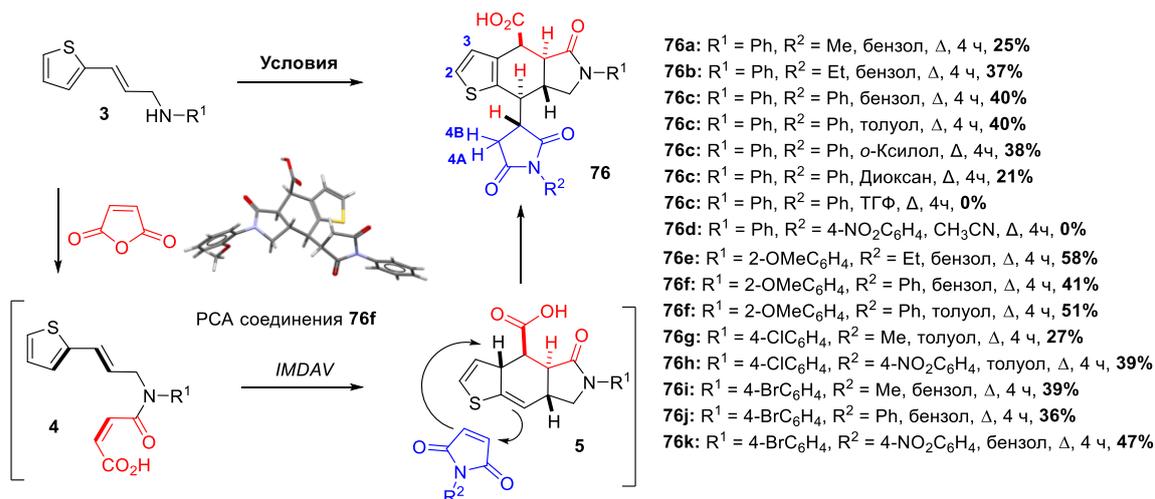


Таким образом, высокотемпературное взаимодействие тиенилаллиламинов типа **71** с малеиновым ангидридом, показало, что реакция не протекает как IMDAV процесс, а идет с образованием производных валеролактона. Структура синтезированных соединений была доказана методом PCA.

4. Изучение трехкомпонентной тандемной IMDAV/Альдер-еновой реакции в ряду тиенилаллиламинов **3.**

Ранее на кафедре органической химии нами были получены первичные результаты, продемонстрировавшие принципиальную возможность осуществления трехкомпонентной тандемной IMDAV/Альдер-еновой реакции между 3-фенилаллиламинами, малеиновым ангидридом и *N*-замещёнными малеинимидами. Результаты PCA продуктов мультикомпонентной реакции показали, что бензо[*f*]изоиндол-4-карбоновые кислоты образовывались в виде единственного диастереомера. Заметим, что многокомпонентные реакции, включающие стадии ацилирования, [4+2] циклоприсоединения, Альдер-еновой реакции не были известны в литературе до наших работ. Поэтому нами была изучена последовательность трехкомпонентной реакции с использованием 3-тиенилаллиламинов **3**, малеинового ангидрида и *N*-замещенных малеинимидов. Для оптимизации условий реакции был опробован ряд растворителей (THF, MeCN, диоксан, PhH, PhMe и ксилол) в широком диапазоне температур; тиенилаллиламин **3a** был выбран в качестве модельного субстрата.

Схема 30. Мультикомпонентная последовательность *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения / Альдер-еновой реакции на примере 3-тиенилаллиламина **3a**.



Результаты, представленные на схеме 30, позволяют сделать вывод о том, что использование кипящего бензола или толуола в течение 4 часов более предпочтительно для образования «неароматического» IMDAV аддукта **5** и способствуют постепенному образованию осадка продуктов Альдер-еновой реакции **76**. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений присутствуют характерные сигналы протонов Н-2 и Н-3 двойной связи тиофенового фрагмента соединений **76** в области 6.55 – 6.62 м. д. и 5.44 – 5.81 м. д. соответственно (д, *J* = ~ 5.5 Гц), а также реперные сигналы протонов 4А и 4В.

Таким образом, было показано, что 3-тиенилаллиламины **3** вступают в тандемную трехкомпонентную последовательность *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения / Альдер-еновой реакции, что было успешно исследовано в рамках данного исследования.

5. Исследование *in vitro* антимикробной активности серий синтезированных соединений.

На последнем этапе нашего исследования был осуществлен первичный скрининг синтезированных библиотек соединений **5**, **6**, **8**, **19**, **42** и **46**, **57** и **76**. Исследования в отношении штаммов грамм-отрицательных бактерий *E. coli* (С600) и *Pseudomonas fluorescens* (IC7), грамм-положительных бактерий *Staphylococcus aureus* (АТСС-25923) и *Bacillus subtilis* (ВКМ В3142Д) были выполнены в Центре трансфера фармацевтических технологий им. М.В.Дорогова (г. Ярославль, РФ). Активность исследованных соединений оказалась ниже, чем контрольное соединение (пепфлоксацин), однако по значению МИК приближаются к сульфониламидным препаратам и нитрофурановым антибиотикам. Образцы **5e** (32 мкг/мл, *S. aureus*), **5p** (32 мкг/мл, *S. Aureus* и *E. coli*), **6m** (32 мкг/мл, *S. Aureus* и *E. coli*), **8m** (32 мкг/мл, *S. Aureus* и *B. Subtillis*; 64 мкг/мл, *E. Coli* и *P. fluorescens*), **42b** (32 мкг/мл, *S. Aureus*; 64 мкг/мл, *B. Subtillis*, *E. Coli* и *P. fluorescens*), **42c** (32 мкг/мл, *S. Aureus*; 64 мкг/мл, *B. Subtillis*, *E. Coli* и *P. fluorescens*), **42h** (64 мкг/мл, *S. Aureus*, *B. Subtillis*, *E. Coli* и *P. fluorescens*) показали наименьшие значения МИК в исследовании и рекомендованы для дальнейшего изучения бактериостатических свойств на патогенных микроорганизмах и цитостатической активности в отношении здоровых и раковых клеточных линий.

Выводы

1. Была разработана тандемная универсальная IMDAV стратегия, позволяющая синтезировать обширную библиотеку полизамещенных тиено[2,3-*f*]изоиндолов из доступных исходных 3-тиенилаллиламинов и их аналогов и ангидридов α,β -ненасыщенных кислот.
2. Раскрыта ключевая роль температуры и возможность кинетического и термодинамического контроля в процессе циклоприсоединения в промежуточных малеинамидах.
3. Изучено влияние заместителей, содержащихся в стартовых тиенилаллиламинах и (галоген)ангидридах. Показано, что высокотемпературное взаимодействие 3-тиенилаллиламинов, имеющих заместитель в 3 положении, с малеиновым ангидридом не протекает как IMDAV процесс, а идет с образованием производных валеролактона.
4. Изучена уникальная трёхкомпонентная последовательность *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения / Альдер-еновой реакции на примере 3-тиенилаллиламинов, малеинового ангидрида и замещенных малеинимидов, приводящая к образованию полизамещённых тиено[2,3-*f*]изоиндолов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

- 1) Horak, Y.I.; Lytvyn, R.Z.; Laba, Y.-O.V.; Homza, Y.V.; Zaytsev, V.P.; Nadirova, M.A.; Nikanorova, T.V.; Zubkov, F.I.; Varlamov, A.V.; Obushak, M.D. The intramolecular Diels-Alder vinylthiophen (IMDAV) reaction: An easy approach to thieno[2,3-*f*]isoindole-4-carboxylic acids. // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 4103–4106.
- 2) Zaytsev, V.P., Mertsalov, D.F., Nadirova, M.A., Dorovatovskii, P.V., Khrustalev, V.N., Sorokina, E.A., Zubkov, F.I., Varlamov, A.V. [3+2] Cycloaddition of *o*-nitrophenyl azide to 3a,6-epoxyisoindoles. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – V. 53. – P. 1199 – 1206.
- 3) Toze, F.A.A.; Nadirova, M.A.; Mertsalov, D.F.; Sokolova, J.S.; Dorovatovskii, P.V.; Khrustalev V.N. IMDAV reaction between phenylmaleic anhydride and thienyl(furyl)allylamines: Synthesis and molecular structure of (3a *SR*,4 *RS*,4a *RS*,7a *SR*)-5-oxothieno- and (3a *SR*,4 *SR*,4a *RS*,7a *SR*)-5-oxofuro[2,3-*f*]isoindole-4-carboxylic acids. // *Acta Cryst. Sect. E.* – 2018. – V. 74. – P. 1400-1404.
- 4) Nadirova, M.A.; Laba, Y.-O.V.; Zaytsev, V.P.; Sokolova, J.S.; Pokazeev, K.M.; Anokhina, V.A.; Khrustalev, V.N.; Horak, Y.I.; Lytvyn, R.Z.; Siczek, M.; Kinzhybalov, V.; Zubavichus, Y.V.; Kuznetsov, M.L.; Obushak, M.D.; Zubkov, F.I. Application of the Intramolecular Diels–Alder Vinylarene (IMDAV) Approach for the Synthesis of Thieno[2,3-*f*]isoindoles. // *Synthesis.* – 2020. – V. 52. – P. 2196-2223.
- 5) Gurbanov, A.V., Mertsalov, D.F., Zubkov, F.I., Nadirova, M.A., Nikitina, E.V., Truong, H.H., Grigoriev, M.S., Zaytsev, V.P., Mahmudov, K.T., Pombeiro, A.J.L. Role of Halogen Substituents on Halogen Bonding in 4,5-DiBromohexahydro-3a,6-Epoxyisoindol-1(4*H*)-ones. // *Crystals.* – 2021. – V. 11. – N. 2. – P. 1 – 10.
- 6) Mertsalov, D.F., Nadirova, M.A., Sorokina, E.A., Vinokurova, M.A., Çelikesir, S.T., Akkurt, M., Kolesnik, I.A., Bhattarai, A. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (*RS*)-3-hydroxy-2-[[[(3a*RS*,6*RS*,7a*RS*)-2-(4-methyl-phenyl-sulfon-yl)-2,3,3a,6,7,7a-hexa-hydro-3a,6-epoxy-1*H*-isoindol-6-yl]meth-yl]isoindolin-1-one. // *Acta Cryst. Sect. E.* – 2021. V. 77. – P. 260 – 265.
- 7) Mertsalov, D.F., Nadirova, M.A., Chervyakova, L.V., Grigoriev, M.S., Shelukho, E.R., Çelikesir, S.T., Akkurt, M., Mlowe, S. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 4,5-di-bromo-6-methyl-2-phenyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octa-hydro-3a,6-epoxy-1*H*-isoindol-1-one. // *Acta Cryst. Sect. E.* – 2021. V. 77. – P. 237 – 241.
- 8) Nadirova, M.A., Khanova, A.V., Zubkov, F.I., Mertsalov, D.F., Kolesnik, I.A., Petkevich, S.K., Potkin, V.I., Shetnev, A.A., Presnukhina, S.I., Sinelshchikova, A.A., Grigoriev, M.S., Zaytsev, V.P. Cascade of the Hinsberg / IMDAF reactions in the synthesis 2-arylsulfonyl-3a,6-epoxyisoindoles and 4a,7-epoxyisoquinolines in water. // *Tetrahedron.* – 2021. V. – 85. – N. 132032.
- 9) Надирова М.А., Соколова Ю.С., Айдарбек Уулу Б., Никанорова Т.В., Зайцев В.П., Зубков Ф.И. Синтез тиено[2,3-*f*]изоиндолов реакцией IMDAV. // Школа-конференция молодых ученых «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». // Сборник устных докладов и докладов молодых ученых, МГУ, Красновидово, 2018, с. 168.
- 10) Надирова М.А., Айдарбек Уулу Б., Никанорова Т.В., Соколова Ю.С., Зайцев В.П., Зубков Ф.И. Синтез тиено[2,3-*f*]изоиндолов реакцией IMDAV. // V Всероссийская конференция по органической химии (5th Russian Organic Chemistry Conference, ROCC-V). // Сборник устных докладов и докладов молодых ученых, Владикавказ, респ. Северная Осетия – Алания. 2018, с. 410.
- 11) Надирова М.А., Показеев К.М., Зайцев В.П., Зубков Ф.И., Шетнев А.А. Синтез тиено[2,3-*f*]изоиндолов реакцией IMDAV. // Школа-конференция молодых ученых «Марковниковские

- чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». // Сборник устных докладов и докладов молодых ученых, МГУ, Красновидово, 2019, с. 143.
- 12) Pokazeev K.M., Nadirova M.A., Zaytsev V.P., Zubkov F.I. The synthesis of benzo[4,5]thieno[2,3-f]isoindole carboxylic acids by IMDAV reaction. // Конференция Mendeleev 2019. // Book of abstracts XI International Conference on Chemistry for Young Scientists, СПбГУ, Санкт-Петербург, 2019, p. 323.
- 13) Надирова М.А., Показеев К.М., Зайцев В.П. Мультикомпонентный подход к построению бензоизоиндолов на основе последовательности ацилирование / [4+2]циклоприсоединение / еновая реакция. // Школа-конференция молодых ученых «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». // Сборник устных докладов и докладов молодых ученых, МГУ, Красновидово, 2020, с. 168.
- 14) Зайцев В.П., Надирова М.А., Показеев К.М., Зубков Ф.И., Шетнев А.А. IMDAV подход к тиено[2,3-f]изоиндолам и пирано-[3,4-c]пиррол-1,6-дионам. Синтез и антимикробная активность. // МОБИ-ХимФарма 2020, VI Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». // Сборник тезисов и докладов, Нижний Новгород, 2020, с. 32.
- 15) Pokazeev K.M., Nadirova M.A., Zaytsev V.P., Zubkov F.I. The synthesis of benzo[4,5]thieno[2,3-f]isoindole-carboxylic acids by IMDAV reaction. // Международная научная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». // Сборник тезисов и докладов, УФУ, Екатеринбург, 2020, с. 283 – 284.
- 16) Надирова М.А., Алексеева К.А., Зайцев В.П., Зубков Ф.И. Мультикомпонентная реакция ацилирования / [4+2] циклоприсоединения / еновая реакция. // XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». // Сборник материалов конференции (онлайн), МГУ, Москва, 2021, с. 493.
- 17) Зайцев В.П., Присяжнюк Е.Д., Яковлева Е.Д., Показеев К.М., Надирова М.А., Мерцалов Д.Ф., Зубков Ф.И. IMDAV подход в синтезе полигетероциклических соединений. // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». // Сборник материалов конференции, г. Сочи, 2021, с. 102.

Надилова Марьяна Албертовна (Россия)

3-Тиенилаллиламины и их аналоги в реакции с ангидридами непредельных кислот

В рамках настоящей диссертационной работы был изучен и оптимизирован универсальный подход к получению полизамещенных тиено[2,3-*f*]изоиндолов с помощью тандемной реакции *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения. Раскрыта ключевая роль температуры в процессе реакции, а также исследовано влияние заместителей, содержащихся в стартовых тиенилаллиламинах и (галоген)ангидридах. Изучена возможность кинетического и термодинамического контроля в процессе внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения. Исследована уникальная трёхкомпонентная последовательность *N*-ацилирования / [4+2] циклоприсоединения / Альдер-еновой реакции на примере 3-тиенилаллиламинов, малеинового ангидрида и замещенных малеинимидов, приводящая к образованию полифункциональных тиено[2,3-*f*]изоиндолов.

Nadirova Mariana Albertovna (Russia)

3-Thienylallylamines and their derivatives in reaction with unsaturated acid anhydrides

The approach to the preparation of polysubstituted thieno[2,3-*f*]isoindoles by the tandem reaction of *N*-acylation / [4 + 2] cycloaddition has been studied and optimized. The key role of temperature and the influence of the substituents contained in the starting thienylallylamines and (halogen) anhydrides are revealed. The possibility of kinetic and thermodynamic control in the course of intramolecular [4 + 2] cycloaddition has been studied. A unique three-component sequence of *N*-acylation / [4 + 2] cycloaddition / Alder-ene reaction has been investigated using the example of 3-thienylallylamines, maleic anhydride and substituted maleimides, leading to the formation of polyfunctional thieno [2,3-*f*]isoindoles.