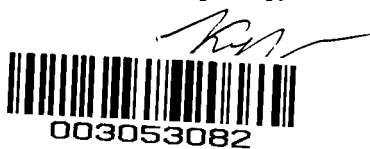


4

На правах рукописи



Курбатов Егор Сергеевич

**РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С УЧАСТИЕМ
ЦИАНАМИНОПИРАНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Ростов-на-Дону
2007

Работа выполнена в отделе химии гетероциклических соединений НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Межерицкий Валерий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Боровлёв Иван Васильевич
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Бичеров Александр Викторович


Ведущая организация: Кубанский Государственный Технологический
Университет (КубГТУ)

Защита состоится 16 февраля 2007 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.208.14 в НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Южного Федерального Университета (ул. Пушкинская, 148).

Автореферат разослан 12 января 2007 года.

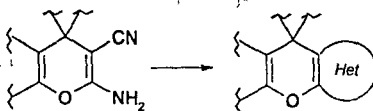
Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук

 И.Д. Садеков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Одной из важнейших задач современной органической химии является разработка методов синтеза новых гетероциклических соединений, обладающих практически значимой биологической активностью. Выбор первоочередных синтетических целей определяется развиваемой последние пятнадцать лет концепцией привилегированных структур – “молекулярных фрагментов, обладающих аффинитетом к большому числу рецепторов”¹. К таким привилегированным структурам относятся, в частности, 4Н-пираны, спироиндолины и азины различного строения². Для модификации их структуры особое значение приобретают синтетические пути, включающие мультикомпонентные конденсации, одnoreакторные процессы, каскадные циклизации и перегруппировки, часто объединяемые термином “домино реакции”³.

В этой связи превращения производных 2-амино-3-циано-4Н-пирана являются весьма привлекательными и в то же время малоизученными объектами исследования. С одной стороны, пирановый фрагмент входит в состав многих природных и/или биологически активных соединений, а с другой стороны



α -енаминитрил является ценным синтоном для формирования с его участием моно- и бисаннелированных к пирану гетероциклов.

Целями диссертационной работы являются:

- Разработка методов синтеза пиримидопиранов и триазолопиримидопиранов;
- Исследование путей структурной модификации оксидолоспиропиранов;
- Изучение кислотно- и основнокатализируемых перегруппировок иминопиримидопиранов.

¹ DeSimone R.W. et al. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery // *Combinatorial chemistry & High throughput screening*. 2004, Vol.7. P. 473-493.

² Todorovic A., et al. A review of melanocortin receptor small molecule ligands. // *Peptides*. 2005. P. 2026-2036.

³ Tietze L.F., Brasche G., Gericke K. Domino reactions in organic synthesis. 2005. Wiley-VCH. 617 P.

Научная новизна и практическая ценность:

- Разработаны препаративные методы синтеза триазолопиримидопиранов спиросопряженных с оксиндольным фрагментом. Взаимодействие α -этоксиметиленамино- β -цианопиранов с гидразидами кислот приводит к каскадному, последовательному формированию пиримидинового и триазольного циклов.
- Обнаружены ранее не известные перегруппировки иминопиримидопиранов. Установлено, что кислотность среды решающим образом влияет на регионаправленность “экзо-эндо” обмена гетероатомов.
- Результат трехкомпонентной реакции динитрила малоновой кислоты, бензальдегида и циклоалканона полностью управляется размером цикла. Разработаны методы гетероциклизации и функционализации полученных таким образом бикарбоциклических енаминонитрилов различного строения.
- Большинство гетероциклических систем могут служить скаффолдами с тремя-четырьмя точками диверсификации. Разработанные в ходе данного исследования однореакторные, мультикомпонентные протоколы синтеза можно использовать для создания представительных “библиотек соединений”, пригодных для высокопроизводительного скрининга.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на 4-ой Международной конференции молодых учёных по органической химии, г. Санкт-Петербург, 2005; на международной конференции по органической химии “Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности” г. Санкт-Петербург, 2006; на второй ежегодной научной конференции студентов и аспирантов базовых кафедр Южного Научного Центра РАН, г. Ростов-на-Дону, 2006; на 8-ом международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология), г. Азов, 2006; на 3-ей международной конференции “Химия и биологическая активность азот-содержащих гетероциклов”, г. Черноголовка, 2006.

Публикации. Содержание диссертации изложено в четырёх статьях и шести тезисах в сборниках докладов научных конференций.

Объём и структура работы. Материал диссертации изложен на 109 страницах, содержит 3 таблицы и 17 рисунков. Библиография включает 101 литературную ссылку. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор на тему “Реакции гетероциклизации с участием α -енаминонитрилов”, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и свойства продуктов реакции бензальдегида, малондинитрила и циклических кетонов различного строения

Известно, что одним из методов синтеза 2-амино-3-цианопиранов является взаимодействие метиленактивных дикарбонильных соединений с арилиденмалонитрилами. Так при взаимодействии циклогексан-1,3-диона или димедона с бензилиденмалонитрилом **1** происходит присоединение по Михаэлю с образованием 2-амино-3-циано-4Н-пирана **2**.

При кипячении **2a,b** в ортомуравьином эфире в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образуются соответствующие имидоэфиры **3a,b**.

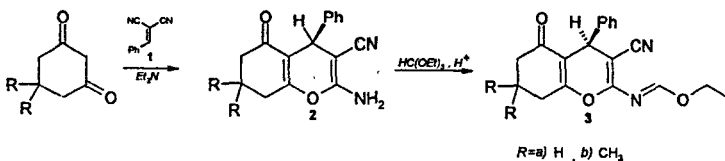


Схема 1

Синтез имидоэфиров является, на наш взгляд, весьма эффективным началом цепи синтетических превращений цианаминопиранов. Препаративная доступность имидоэфиров (лёгкость получения, высокие выходы, стабильность, возможность использования в дальнейших синтезах без дополнительной очистки) сочетается с высокой реакционной способностью к нуклеофильному замещению этоксигруппы. Это замещение может применяться для дальнейшего аннелирования либо бис-аннелирования других гетероциклов к пирановому фрагменту. Фрагмент $\text{N}=\text{CH}-$ может быть использован также в качестве линкера для связи с другой фармакофорной группой атомов. Так с вторичными аминами в случае соединений **3a,b** происходит нуклеофильное замещение этоксигруппы с образованием соответствующих амидинов **4(a-d)**:

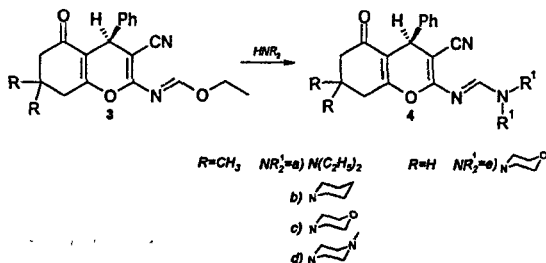


Схема 2

При взаимодействии **3a,b** с первичными аминами гладко проходит замыкание пиримидинового цикла. На первом этапе взаимодействия происходит образование амидинов **5(a-d)**, затем при добавлении метилата натрия, дальнейшая циклизация с образованием соединений **6(a-d)**:

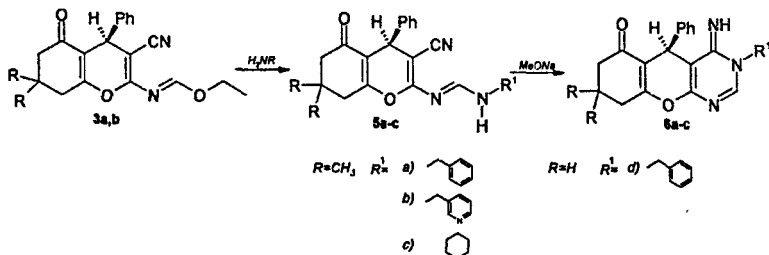


Схема 3

Реакция протекает при кипячении эквимольных количеств реагентов в толуоле. Наличие асимметрического углеродного атома в пирановом цикле приводит к магнитной неэквивалентности протонов всех метиленовых групп, имеющих в соединении, поэтому они обычно наблюдаются в спектрах ПМР в виде АВ-квartetов, при этом анизохронность метиленовых протонов закономерно уменьшается по мере удаления от стереогенного атома углерода.

Мы попытались применить вышеизложенные методы синтеза и функционализации цианаминов на основе циклических β-дикетонов к пяти-, шести-, и семичленным циклоалканонам. Необходимо отметить, что, несмотря на встречающиеся в ряде публикаций утверждения о том, что в результате реакции **7+8**, образуется **9**, в работе А.М. Шестопалова и сотр. было показано, что единственным продуктом является **10** (*Изв. АН Сер. хим.* 2003 С.1103).

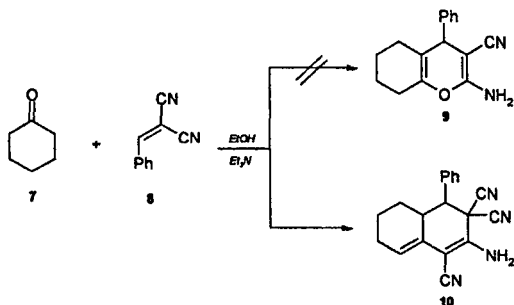


Схема 4

Проведя широкое варьирование условий синтеза (растворитель, катализатор, двух- или трехкомпонентная конденсация), мы убедились, что

всегда образуется гексагидронафталин **10**, но не пиран **9**⁴. Однако замена циклогексанола на циклопентанон и циклогептанон приводит к существенно различным результатам обсуждаемых взаимодействий.

Реакция бензилиденмалонитрила **11** с циклопентанонем также не приводит к образованию пирана **13**. Вероятно, реакция происходит по следующей схеме:

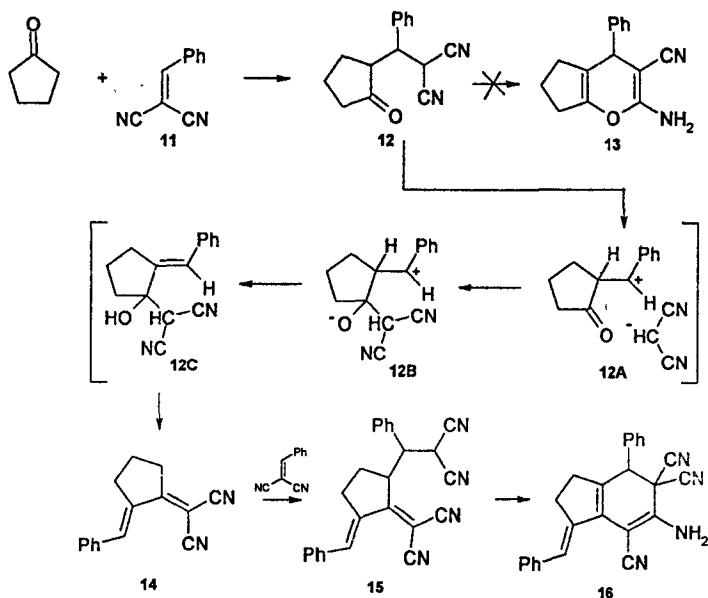


Схема 5

Сначала происходит образование производного **12**, и после внутримолекулярной перегруппировки (**12A**→**12B**→**12C**), присоединение **14** к бензилиденмалонитрилу **11** по Михаэлю с образованием тетранитрила **15**, циклизация которого приводит к образованию соединения **16**.

⁴ Полное отнесение сигналов в **10** проведено нами методом двумерной ЯМР¹H спектроскопии.

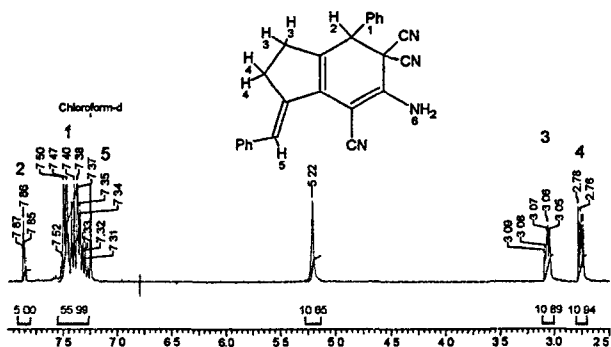


Рис. 1 Спектр ЯМР¹H 16 (CDCl₃, 300 МГц).

В ИК-спектре 16 наблюдаются валентные колебания NH₂ (3460, 3350, 3120 см⁻¹), CN (2200 см⁻¹), C=C-связей и ароматических колец (1620, 1540 см⁻¹). Структура подтверждается данными ЯМР спектроскопии, в масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона (M/Z = 347).

Циклогептанон взаимодействует с бензилиденмалонитрилом 11 также без образования цианаминопирана 17. Реакция приводит к производному бензола 21, вероятно, по нижеприведённой схеме:

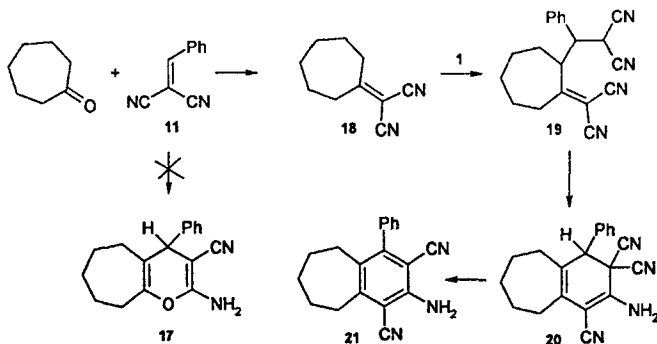


Схема 6

Вначале, как и в случае циклогексанона, происходит образование циклогептилиденмалонитрила 18, присоединение его к 11 по Михаэлю приводит к интермедиату 19, который циклизуется с образованием 20, затем происходит ароматизация с образованием 21. В отличие от 10 и 16, соединение 21 образуется с элиминированием молекулы HCN и

ароматизацией 20→21. Структура 21 подтверждается данными ЯМР и масс-спектрометрии.

Нами установлено, что аминогруппа, несмотря на понижение её нуклеофильности в результате электроноакцепторного действия трёх вицинальных цианогрупп и создаваемые ими же стерические затруднения, достаточно легко трансформируется в имидозфир.

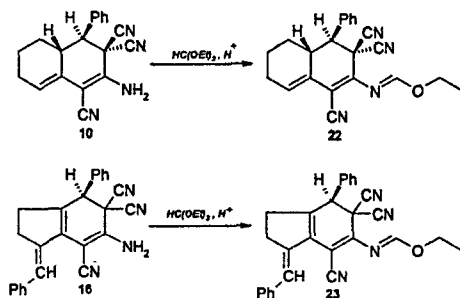


Схема 7

Соединения 10 и 16 при взаимодействии с ортомуравьиным эфиром в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образуют имидозфирны 22 и 23. При взаимодействии с вторичными аминами имидозфира 22 происходит нуклеофильное замещение этоксигруппы с образованием соответствующих амидинов 24(а-с).

Имидозфир 23 также вступает в реакцию с морфолином в тех же условиях, однако образование амидина сопровождается ароматизацией шестичленного цикла с отщеплением молекулы синильной кислоты. При этом образуется амидин 25.

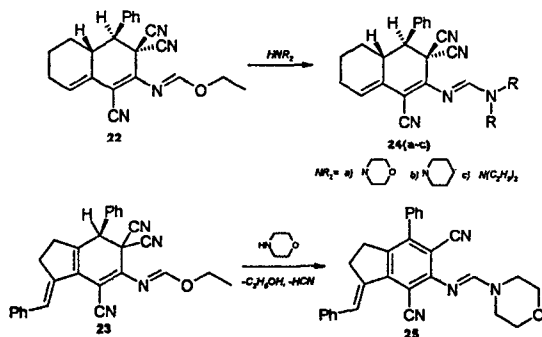


Схема 8

Различия в поведении имидоэфиров **22** и **23** также связаны с расположением двойных связей. В случае соединения **23**, имеющего циклогексадиеновую структуру, ароматизация проходит очень легко.

В ИК-спектрах амидинов **24(а-с)** наблюдаются валентные колебания CN-групп около 2200 см^{-1} , а также валентные колебания C=N, C=C-связей и ароматических колец при $1540\text{-}1630\text{ см}^{-1}$. В ИК-спектре амидина **25** проявляются помимо валентных колебаний CN-групп (2200 см^{-1}), также колебания C=C и C=N-связей и ароматического цикла ($1550\text{-}1620\text{ см}^{-1}$). Строение амидинов **24(а-с)**, **25** подтверждается данными ЯМР ^1H , в масс-спектре **25** наблюдается пик молекулярного иона ($M/Z=444$).

В химии гетероциклических *o*-аминонитрилов важное место занимает реакция их имидоэфиров с первичными аминами, которая приводит к замыканию пиримидинового цикла. В связи с этим нами было изучено взаимодействие имидоэфира **22** с бензиламином. Образование пиримидинового цикла в данном случае происходит в виде аза-фенантреновой структуры **27**, а не аза-антраценовой **28**. Сигнал метинового протона лежит при 3.0 м.д.. Сигнал протона NH - группы пиримидинового цикла проявляется в виде синглета в области 8.8 м.д. Протон NH-группы проявляется при 7.8 м.д.

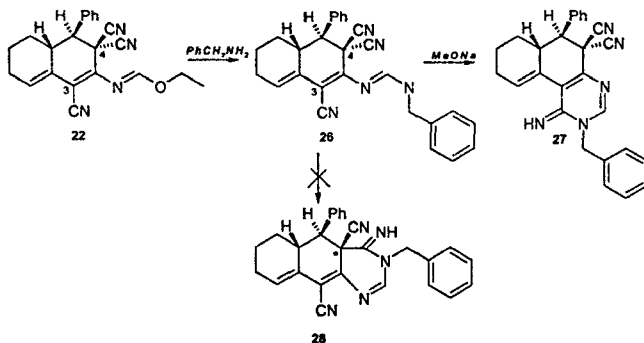


Схема 9

2. Синтез триазолопиримидопиранов методом каскадной гетероциклизации

Известно, что изатин является весьма активным кетоном, близким по реакционной способности к ароматическим альдегидам. В связи с тем, что на первом этапе работы было выявлено прохождение реакции бензальдегида с циклоалкандионами и $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ по "аномальному пути", вследствие образования на первой стадии непредельного циклического производного малонитрила, мы изучили взаимодействие циклогексанона с

дицианметиленовым производным изатина **29**, которое реагирует по “классическому” пути, образуя цианаминопиран **30**.

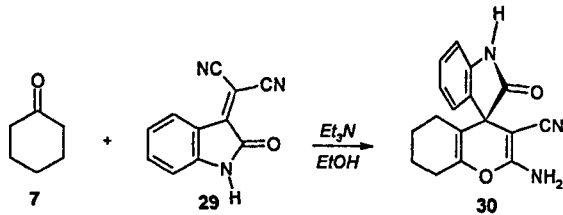


Схема 10

При взаимодействии **30** с избытком ортомуравьиного эфира в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образовался не ожидаемый нами имидозфир **31**, а его диэтоксиметильное производное **32**. В случае первичных аминов реакция начинается также с образованием диэтоксиметильного производного, которое после элиминирования EtOH стабилизируется в форме имидозфира (подобное элиминирование очевидно невозможно для вторичных аминов и амидов).

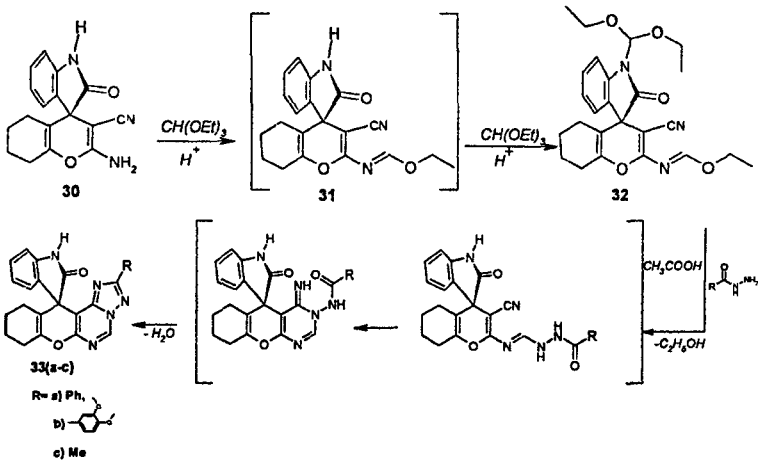


Схема 11

В ходе изучения свойств цианаминопирана **30** нами разработан препаративно удобный, одnoreакторный метод каскадного гетероаннелирования пиримидотриазольного фрагмента.

При взаимодействии **32** с гидразидами кислот происходит двойная гетероциклизация с замыканием пиримидинового (подобно первичным аминам), а затем и триазольного циклов, что с хорошим выходом приводит к

образованию соединений **33(а-с)**. Реакция протекает в уксусной кислоте, что приводит к отщеплению диэтоксиметильной группы от оксиндольного фрагмента.

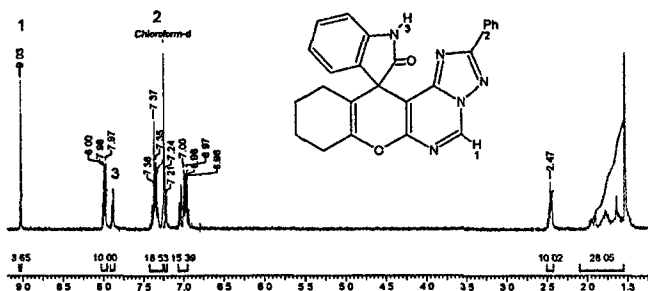


Рис.2 Спектр ЯМР¹H **33а** (CDCl₃, 300 МГц).

Строение соединений типа **33** доказано методами резонансной спектроскопии, а структура **33а** подтверждена методом РСА.

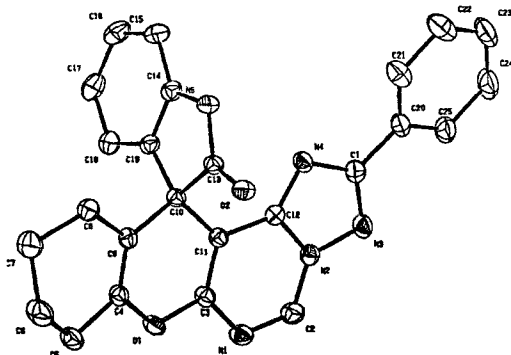
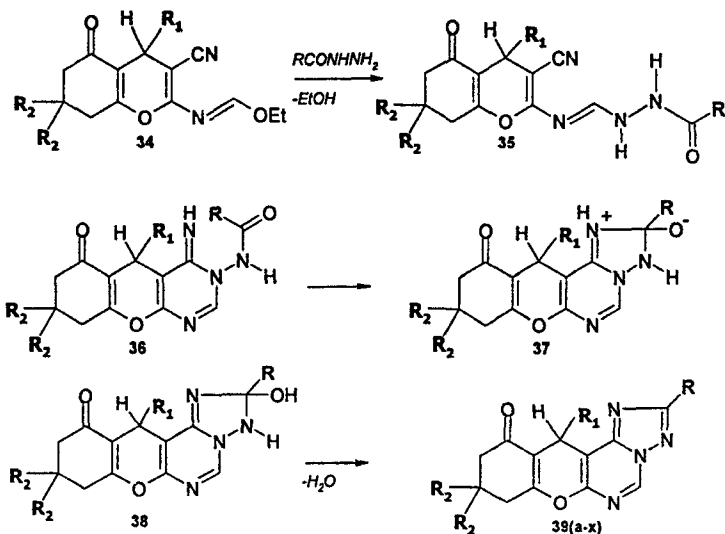


Рис.3 Строение молекулы **33а** по данным РСА.⁵

Нами также было обнаружено, что подобное взаимодействие имидоэфиров гетероциклических *o*-аминонитрилов пиранового ряда с гидразидами кислот имеет общий характер, и свойственно также для имидоэфиров типа **3**. Реакция легко проходит при кипячении эквимолекулярных количеств имидоэфиров и гидразидов алифатических,

⁵ РСА выполнен Стариковой З.А. (ИНЭОС РАН)

ароматических и гетероароматических кислот в хлорбензоле по следующей схеме:



- | | |
|--|--|
| a) R ₂ =Me, R ₁ =Ph, R=4-pyridyl | m) R ₂ =H, R ₁ =4-methoxyphenyl, R=Me |
| b) R ₂ =Me, R ₁ =Ph, R=4-methoxyphenyl | n) R ₂ =H, R ₁ =4-methoxyphenyl, R=thienyl |
| c) R ₂ =Me, R ₁ =Ph, R=3-pyridyl | o) R ₂ =H, R ₁ =4-methoxyphenyl, R=Ph |
| d) R ₂ =Me, R ₁ =Ph, R=3,4-dimethoxybenzyl | p) R ₂ =H, R ₁ =3,4-dimethoxyphenyl, R=2-hydroxyphenyl |
| e) R ₂ =Me, R ₁ =Ph, R=2-chlorophenyl | q) R ₂ =H, R ₁ =3,4-dimethoxyphenyl, R=furyl |
| f) R ₂ =H, R ₁ =Ph, R=Ph | r) R ₂ =H, R ₁ =3,4-dimethoxyphenyl, R=4-pyridyl |
| g) R ₂ =H, R ₁ =Ph, R=4-methoxyphenyl | s) R ₂ =H, R ₁ =furyl, R=4-fluorophenyl |
| h) R ₂ =H, R ₁ =Ph, R=4-fluorophenyl | t) R ₂ =H, R ₁ =furyl, R=Me |
| i) R ₂ =H, R ₁ =Ph, R=furyl | u) R ₂ =H, R ₁ =furyl, R=4-chlorophenyl |
| j) R ₂ =H, R ₁ =Ph, R=Me | v) R ₂ =H, R ₁ =furyl, R=4-pyridyl |
| k) R ₂ =H, R ₁ =4-methoxyphenyl, R=4-pyridyl | w) R ₂ =H, R ₁ =furyl, R=Ph |
| l) R ₂ =H, R ₁ =4-methoxyphenyl, R=2-hydroxyphenyl | x) R ₂ =H, R ₁ =furyl, R=furyl |

Схема 12

Лёгкость протекания бис-гетероциклизации обусловлена рядом факторов. Исходные гидразиды имеют активную высокоосновную аминогруппу, что способствует конденсации с образованием амидинов 35 и их последующей циклизации в иминопиридины 36, при этом возрастает электрофильность атома углерода амидной CO-группы, так как атом N гидразидного фрагмента в соединении входит в электроноакцепторный иминопиримидиновый цикл.

Кроме того, наличие азольного атома N рядом с иминогруппой повышает нуклеофильность атома N иминогруппы. Все это облегчает циклизацию соединения **36** с образованием интермедиата **37**. Перенос протона и последующая дегидратация **38** приводит к соединению **39**. Структуры типа **33** и **39** можно рассматривать как “скаффолд” с тремя-четырьмя точками диверсификации.

Соединения типа **33** и **39** легко синтезируются из коммерчески доступных реактивов в три реакционные стадии (трехкомпонентная конденсация в цианаминопираны – получение имидоэфира – каскадная гетероциклизация с гидразидом кислоты).

3. Синтез производных спиропиранооксиндола

По данным *Chem. Abstr.*, соединения содержащие подструктуру A, проявляют чрезвычайно широкий спектр биологической активности, однако енаминонитрильная группировка ни разу не была использована для какой-либо модификации структуры спиропиранооксиндолов.

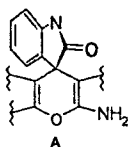


Схема 13

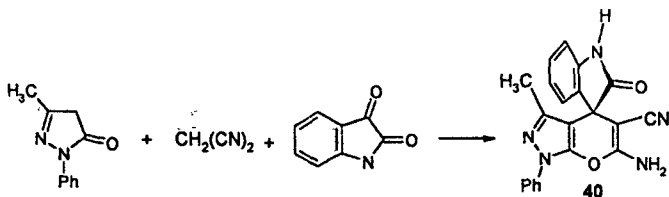


Схема 14

При взаимодействии **40** (синтезированного трехкомпонентной конденсацией пиразолона, малондинитрила и изатина) с избытком ортомуравьиного эфира в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образовалось производное **42**.

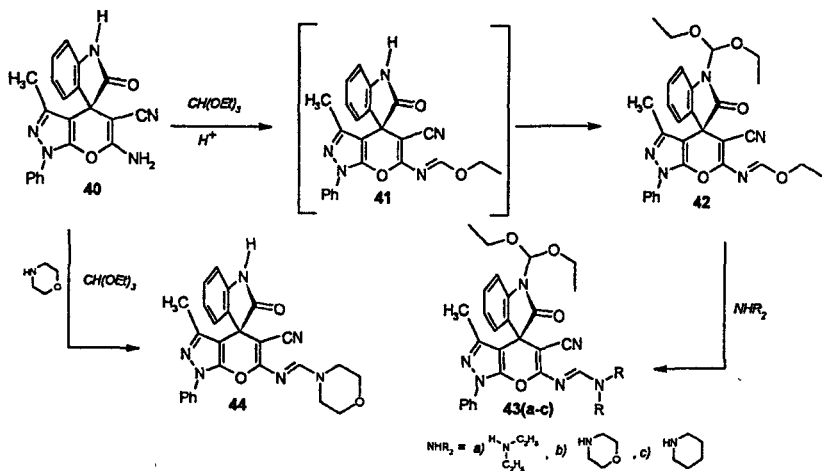
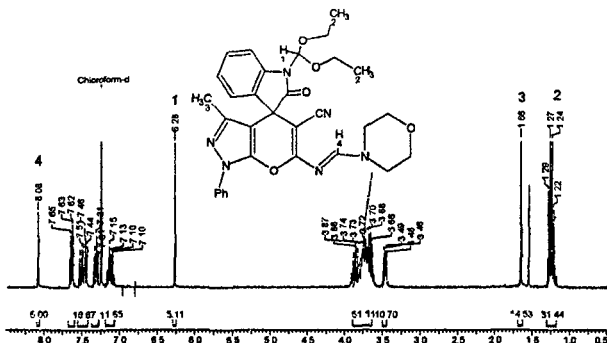


Схема 15

Реакция 42 с вторичными аминами легко и с хорошим выходом приводит к амидинам 43(а-с). Нужно отметить, что диэтоксиметильный фрагмент при этом не затрагивается.

Рис.4 Спектр ЯМР¹H 43b (CDCl₃, 300 МГц).

Подобные амидины могут быть также получены одnoreакторным (с несколько меньшим выходом) взаимодействием 40 с ортомуравьиным эфиром и избытком вторичного амина, но при этом диэтоксиметилирование оксиндольного азота не происходит (амидин 44). Сигнал протона NH – фрагмента проявляется в виде синглета в области при 7.7 м.д.

Наиболее вероятным объяснением этого факта является то, что в последнем случае реакция проходит не в кислой, а в слабосредной среде, тогда как для электрофильной атаки по атому азота оксидола требуется генерация диэтоксикарбониевого иона, что возможно только в условиях кислотного катализа.

Эти взаимодействия могут быть расширены на замещённые в ядре и N-алкилированные изатины. N-метил-5-метилизатин в условиях трёхкомпонентной конденсации с пиразолоном и малондинитрилом образует цианамин 45.

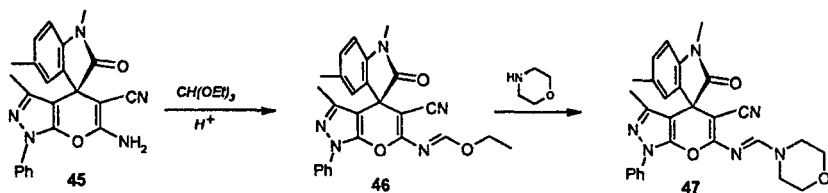


Схема 16

Реакция имидозифра 46 с морфолином протекает аналогично с образованием амидина 47. Строение 43b доказано методом РСА.

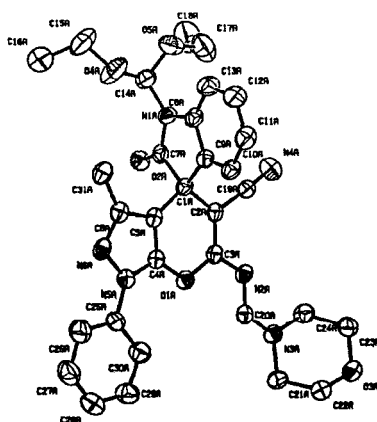


Рис.5 Строение молекулы 43b по данным РСА⁶.

⁶ РСА выполнен Стариковой З.А. (ИНЭОС РАН)

4. Перегруппировки пиримидопиранов

Известно, что пиримидиновый и пирановый циклы являются достаточно реакционноспособными и могут под действием как электрофильных, так и нуклеофильных реагентов легко трансформироваться. Исследование перегруппировки пиримидопиранов **6a,b** в спиртовой среде в присутствии кислотных и щелочных катализаторов привело к весьма неожиданным результатам. Так, при кипячении в 96% этаноле в присутствии каталитических количеств концентрированной соляной кислоты происходит перегруппировка по Димроту пиримидинового кольца **6a,b** с образованием аминопиримидопиранов **48a,b**:

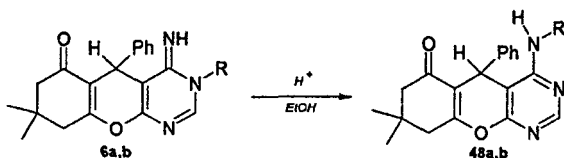


Схема 17

Как видно на рис.6, в соединении **6a** одна из метиленовых групп димедонового фрагмента наблюдается в виде АВ-квартета при 2,2 м.д., вторая в виде синглета при 2,5 м.д., а метиленовая группа N-бензильного заместителя также в виде АВ-квартета (4,8-5,3 м.д.).

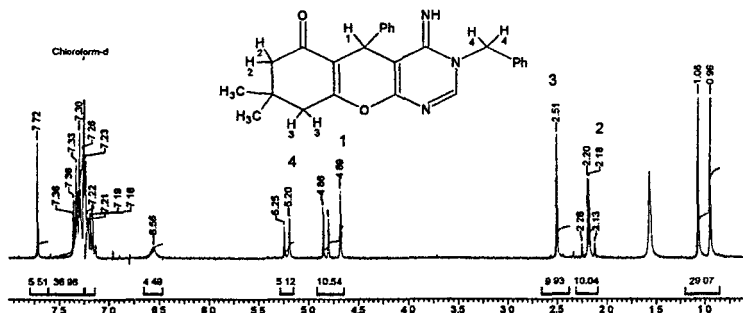


Рис.6 Спектр ЯМР¹H **6a** (CDCl₃, 300 МГц).

В результате протекания классической перегруппировки Димрота N-CH₂ группа производного **48a** оказывается рядом с N-H фрагментом. На ЯМР ¹H спектре хорошо видно спин-спиновое взаимодействие этих протонов.

Каждый из диастереотопных протонов N-CH₂ группы, (они помечены на рис.7, цифрой 4) проявляются в виде двух дублетов в области 4.5 миллионных долей. N-H протон проявляется в виде триплета при 4.96 м.д.

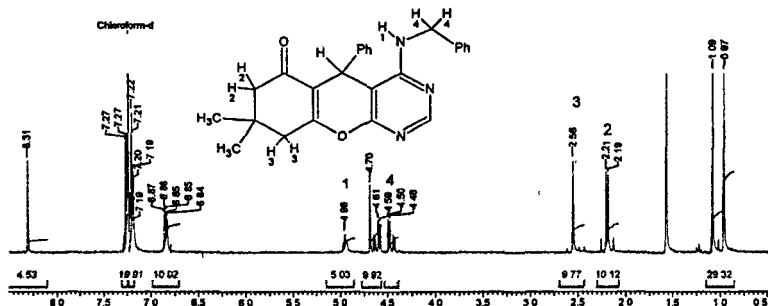


Рис.7 Спектр ЯМР¹H 48a (CDCl₃, 300 МГц).

Следует подчеркнуть, что в литературе данные о кислотнокатализируемых перегруппировках Димрота крайне редки, а для пиримидопиранов отсутствуют вовсе.

При кипячении соединений ба,b в 96% этаноле в присутствии каталитических количеств NaOH пиримидиновый цикл не затрагивается, а происходит перегруппировка с раскрытием пиранового цикла и рециклизацией в дигидропиридиновое производное 49 а,b.

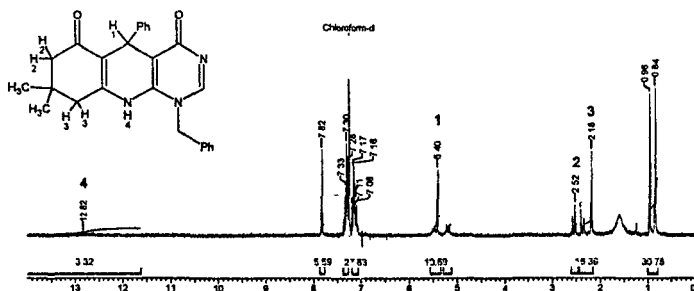


Рис.8 Спектр ЯМР¹H 49a (CHCl₃, 300 МГц).

В соединении 49a метиновый протон испытывает закономерный слабопольный сдвиг на 0.7 м.д. по сравнению с 48а, (сигнал протона обозначен на рис.8 цифрой 1). Это связано с заменой атома азота на более

электроотрицательный атом кислорода. По тем же причинам (замена кислорода на азот) сигнал CH_2 - группы димедонового фрагмента (обозначена 3) смещается в сильное поле. NH-протон проявляется в очень слабом поле, в виде сильно уширенного сигнала, в области 12.5 м.д. (4). Столь значительное увеличение его подвижности обусловлено, на наш взгляд, соседством с двумя $\text{C}=\text{C}$ связями, сопряжёнными с $\text{C}=\text{O}$ группами. Такое же синтетическое и спектральное поведение характерно и для 3-пиридинного производного 6b.

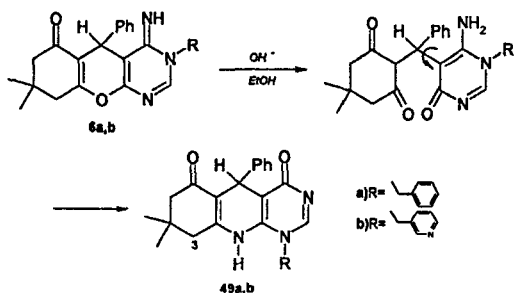
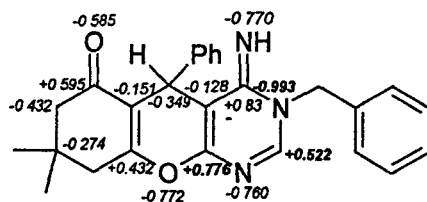


Схема 18

Из-за существенного различия (>5 эВ) в энергиях граничных МО субстрата 6a и атакующих частиц рассматриваемые нами процессы являются скорее зарядово-, чем орбитально-контролируемыми. Поэтому далее рассматривались только наиболее вероятные варианты атаки пиримидинового фрагмента системы протоном и гидроксид-анионом, руководствуясь маллиkenовскими зарядами на атомах.

Рис. 16 Маллиkenовское зарядовое распределение в 6a⁷.

На схеме 19 изображен возможный путь перегруппировки, сопровождающей электрофильную атаку 6a протоном по атому азота пиримидинового кольца с наибольшим отрицательным зарядом. Вначале происходит протонирование 6a далее раскрытие цикла с образованием

⁷ Квантово-химические расчёты (DFT в базисе B3LYP/6-31G^{*})

нитрильного катиона **51**, затем поворот вокруг С-С связи **52**, циклизация **53**, и депротонирование **53**→**48a**.

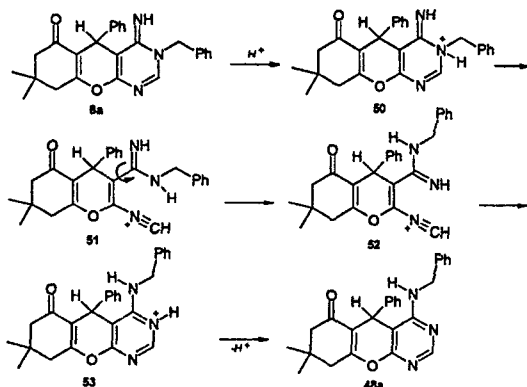


Схема 19

На схеме **20** приведен один из возможных путей перегруппировки в щелочной среде в результате атаки гидроксид-анионом по атому углерода пиридинового фрагмента ($q_c = +0.522$). Происходит раскрытие цикла, затем следует перегруппировка и далее циклизация. Здесь пирановый цикл не затрагивается (классическая перегруппировка Димрота).

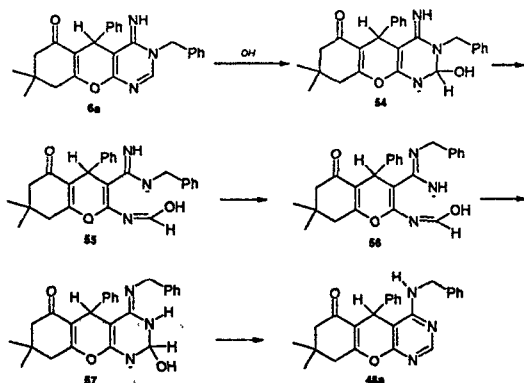


Схема 20

На схеме **21** представлен альтернативный путь реакции, где нуклеофильная атака OH^- -группой идёт по углероду пиранового цикла (экспериментально наблюдаемая аномальная перегруппировка).

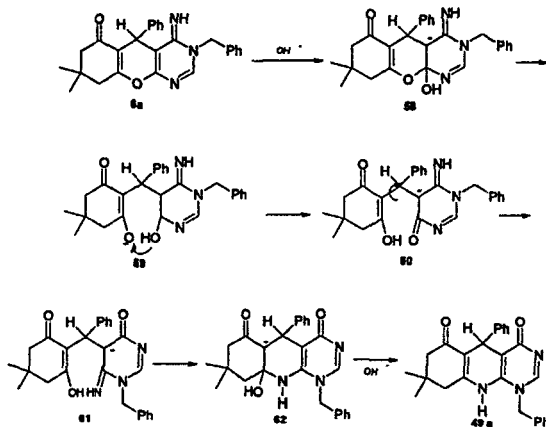


Схема 21

Структура 61, соответствующая экспериментально наблюдаемому пути перегруппировки 6a→49a, на 17.3 ккал/моль энергетически более выгодна, чем структура 56 на схеме 20. Изучение конкурирующих механизмов требует детальных расчётов более высокого уровня для всех стационарных точек ППЭ, указанных на схемах 20 и 21.

Выводы

1. Разработаны препаративно доступные методы синтеза, функционализации и гетероаннелирования гидрированных бикарбоциклических α -енаминитрилов. Установлено, что размер кольца вводимого в реакцию циклоалкана решающим образом влияет на строение продуктов циклизации.

2. Взаимодействие α -этоксиметиленамино- β -цианопиранов с гидразидами карбоновых кислот приводит к каскадному формированию пиримидинового и триазольного циклов. Разработан удобный метод однореакторного синтеза триазолопиримидопиранов различного строения.

3. Впервые разработаны методы синтеза и функционализации производных оксиндолоспиропиранов. Экспериментально установлено, что этоксиметилиденовая группа может быть эффективно использована как в качестве синтона для гетеро- и бис-гетероаннелирования, так и в качестве линкера для ковалентного связывания различных фармакофорных фрагментов.

4. Экспериментально обнаружена ранее не известная рециклизация пиримидопиранов в пиримидодигидропиридины. Методами квантовой химии обосновано влияние кислотности среды на направление и механизм перегруппировки.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В. Бикарбоциклические орто-аминокарбонитрилы – новые препаративно доступные синтоны. // *ЖОрХ*. 2006, т. 42, вып. 3. С. 472-474.
2. Воробьев Е.В., Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В., Усваев Е.В. Синтез и перегруппировки 7Н-пирроло[3,2-с][1,2,4]триазоло[1,5-с]-[4,3-с]пиримидинов. // *Изв. АН Сер.хим.* 2006. Вып. 8. С. 1438-1450.
3. Курбатов Е.С., Старикова З.А., Красников В.В., Межеричкий В.В. Синтез бензопиранотриазолопиримидина спиросочленённого с оксиндольным фрагментом. // *ХГС*. 2006. Вып. 10. С.1580-1582.
4. Курбатов Е.С., Старикова З.А., Красников В.В., Межеричкий В.В. Новый метод функционализации оксиндолспиропиранов. // *ЖОрХ*. 2006. т. 42. Вып. 10. С. 1578-1580.
5. Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В. Новый метод функционализации оксиндолспиропиранов. // *4-я Международная конференция молодых учёных по органической химии. г.Санкт-Петербург. 2005*. С. 171-172.
6. Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В. Двойная гетероциклизация на примере функционализации оксиндолспиропиранов. // *Международная конференция по органической химии. "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности" г.Санкт-Петербург. 2006*. С. 299-300.
7. Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В. Каскадная гетероциклизация – новый эффективный метод синтеза триазолопиримидопиранов. *Вторая ежегодная научная конференция студентов и аспирантов базовых кафедр Южного Научного Центра РАН. г.Ростов-на-Дону. 2006*. С. 87-88.
8. Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В. Препаративный синтез триазолопиримидинопиранов спиросопряжённых с оксиндольным фрагментом. // *Сборник трудов аспирантов РГУ. 2006*. С. 32-33.
9. Курбатов Е.С., Павленко Д.А., Красников В.В., Межеричкий В.В. ЯМР ¹H спектральный мониторинг перегруппировки Димрота // *8-ой международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология). г. Азов. 2006*. С. 118.
10. Курбатов Е.С., Павленко Д.А., Красников В.В., Межеричкий В.В. Перегруппировки пирано[2,3-d]пиримидинов. // *3-я Международная конференция "Химия и биологическая активность азот-содержащих гетероциклов". г. Черноголовка. 2006*. С. 167.

Издательство ООО «ЦВР». Лицензия ЛР № 65-36 от 05.08.99 г.
Сдано в набор 10.01.07 г. Подписано в печать 10.01.07 г. Формат 60*84 1/16
Заказ № 802. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».
Оперативная печать. Тираж 100 экз. Печ. Лист 1,0. Усл печ.л. 1,0
Типография: Издательско-полиграфический комплекс «Биос» РГУ
344091, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 28/2, корп. 5 «В», тел (863) 247-80-51.
Лицензия на полиграфическую деятельность № 65-125 от 09.02.98 г.

