

На правах рукописи

Ляпунова

ЛЯПУНОВА АННА ГЕННАДЬЕВНА

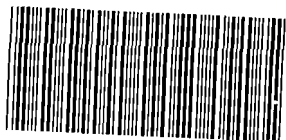
**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БЕНЗОСЕЛЕНОФЕНОВ НА ОСНОВЕ
ПРЕВРАЩЕНИЙ 4-(2-ГАЛОГЕНАРИЛ)-1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛОВ**

Специальность: 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

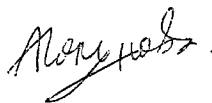
5 ДЕК 2013



005542326

Санкт-Петербург
2013

На правах рукописи



ЛЯПУНОВА АННА ГЕННАДЬЕВНА

**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БЕНЗОСЕЛЕНОФЕНОВ НА ОСНОВЕ
ПРЕВРАЩЕНИЙ 4-(2-ГАЛОГЕНАРИЛ)-1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛОВ**

Специальность: 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург
2013

Работа выполнена в лаборатории кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Научный руководитель:

Петров Михаил Львович

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Официальные оппоненты:

Анисимова Надежда Александровна

доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт растительных полимеров»

Москвин Андрей Вадимович

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С.М. Кирова»


Защита состоится «25» декабря 2013 года в 15.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.230.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, аудитория 19.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке СПбГТИ (ТУ).

Замечания и отзывы в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять на имя ученого секретаря по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет).
Справки по тел.: (812) 494-93-75; факс: (812) 712-77-91; e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат диссертации разослан «21» ноября 2013 года.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.230.02, кандидат химических наук, доцент

 Соколова Н.Б.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Развитие химии селеносодержащих соединений имеет большое значение как для фундаментальной науки, так и для практики. Селеносодержащие гетероциклы вызывают интерес в качестве основы для создания новых материалов для электроники, реагентов и катализаторов для органического синтеза. Кроме этого, селеноорганические соединения обладают различными видами биологической активности: антиоксидантной, противораковой, противовирусной, антигипертензивной, противогрибковой.

Селен – важный микроэлемент в организме человека. На молекулярном уровне селен выступает незаменимым компонентом активного сайта фермента глутатионпероксидазы, отвечающего за процессы защиты клеточных компонентов от окисления и повреждения свободными радикалами, являющимися причиной серьёзных патологий. Также селен входит в состав некоторых других ферментов в организме человека и животных.

Стимулом к разработке новых методов синтеза и исследованию свойств труднодоступных или ранее неизвестных селеносодержащих гетероциклов является большой потенциал применения этих соединений в медицине и промышленности. Одним из таких перспективных классов селеновых гетероциклов являются производные бензо[*b*]селенофена.

Свойства этого гетероцикла нашли широкое практическое применение. Так производные антигипертензивных средств милфасартана и эпросартана, в которых замещённый во второе положение тиофеновый фрагмент заменён на бензо[*b*]селенофеновый, проявили себя как антагонисты рецепторов ангиотензина II. Кроме того, различные 2,3-дизамещённых производные бензо[*b*]селенофена показали хорошую цитотоксичность на некоторых линиях опухолевых клеток, имея при этом сравнительно невысокую токсичность.

Конденсированные бензо[*b*]селенофены в последнее десятилетие стали привлекать к себе внимание в связи с возможностью создания на их основе новых полупроводниковых материалов для органических полевых транзисторов, обладающих рядом важных преимуществ по сравнению с обычными кремниевыми транзисторами.

Производные бензо[*b*]селенофена используются в органическом синтезе. В частности, 2-аминобензо[*b*]селенофен является ключевым промежуточным продуктом при получении полиметиновых красителей.

Вместе с тем, 2-аминобензо[*b*]селенофены остаются труднодоступными и, следовательно, малоизученными соединениями, что связано с отсутствием общих методов получения этих гетероциклов. Синтезу и изучению свойств соединений данного класса посвящено крайне незначительное количество публикаций. По данным электронной базы структурного поиска Reaxys известны 2-амино-3-фенилбензо[*b*]селенофен, 2-ацетамидобензо[*b*]селенофен и три его замещённых в третье положение производных, а также 2-бензоиламино-3-фенилбензо[*b*]селенофен. Малочисленность представителей данной группы производных бензо[*b*]селенофена объясняется отсутствием хорошо разработанных методов синтеза, что сопряжено с трудностью введения нуклеофильной аминогруппы во второе положение гетероцикла.

Целью работы является разработка и изучение нового общего метода синтеза труднодоступных производных бензо[*b*]селенофена, содержащего аминогруппу во втором положении гетероцикла на основе превращения 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- осуществить синтез ранее неописанных в литературе 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов;

34

- исследовать закономерности и особенности реакции трансформации 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов в 2-аминобензо[*b*]селенофены;
- изучить влияние природы галогена в исходном 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазоле на протекание реакции внутримолекулярной циклизации 2-(2-галогенарил)-1-аминоэтенселенолята в 2-аминобензо[*b*]селенофен.

Научная новизна. Предложен новый метод синтеза 2-аминобензо[*b*]селенофенов на основе взаимодействия 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов с аминами под действием оснований. Открыта новая конкурирующая с *ипсо*-замещением галогена реакция внутримолекулярного окислительного нуклеофильного замещения водорода, протекающая при разложении 4-нитроарил-1,2,3-халькогенодиазолов под действием основания с амином в присутствии окислителя. Изучено влияние природы галогена и амина на протекание реакции внутримолекулярной циклизации 1-амино-2-арилэтенселенолятов в 2-аминобензо[*b*]селенофены. Предложена схема каскадного превращения 4-арил-1,2,3-селенадиазолов в 2-аминобензо[*b*]селенофены.

Практическая значимость. Впервые получены и охарактеризованы труднодоступные 2-аминобензо[*b*]селенофены, а также их тиофеновые производные на основе реакции взаимодействия 4-(2-галогенарил)-1,2,3-халькогенодиазолов с вторичными аминами под действием оснований.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации были представлены на международном конгрессе по органической химии (Казань, 2011); XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); научно-технической конференции молодых ученых «Неделя науки» Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) (Санкт-Петербург, 2011, 2012, 2013); V всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011); научно-практической конференции, посвященной 183-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) (Санкт-Петербург, 2011); VI всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012» (Санкт-Петербург, 2012); XV молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012); научно-практической конференции, посвященной 184-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) (Санкт-Петербург, 2012); VII всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев 2013» (Санкт-Петербург, 2013); кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

По теме диссертации опубликовано 4 оригинальных статьи в научных рецензируемых журналах, из них 2 статьи в российских журналах, рекомендованных ВАК, 12 тезисов докладов российских и международных конференций.

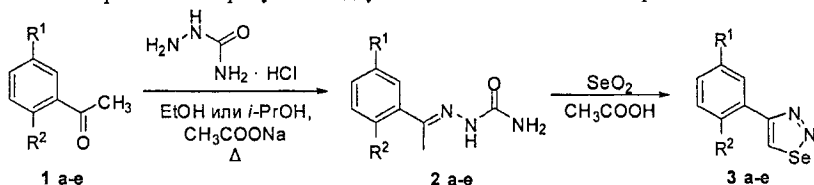
Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» в рамках программы «Научные основы образования новых полифункциональных элементоорганических и гетероциклических соединений» (номер государственной регистрации НИР: 01200962186).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 23 таблицы, 15 рисунков, 95 схем, состоит из введения, 3 глав: литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части; заключения, списка литературы, включающего 183 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ 4-АРИЛ-1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛОВ

Для синтеза исходных 4-арил-1,2,3-селенадиазолов (**3а-е**) использовался метод Хурда-Мори, заключающийся во взаимодействии диоксида селена в ледяной уксусной кислоте с семикарбазонами ацетофенонов (**2а-е**) (схема 1). Выход селенадиазолов составляет 58-71%. Семикарбазоны ацетофенонов (**2а-е**) с выходом 63-91% были синтезированы при реакции ацетофенонов (**1а-е**) с солянокислым семикарбазидом в этаноле или изопропанолe в присутствии двух эквивалентов ацетата натрия.



а) $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$; б) $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$; в) $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$;
 г) $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{F}$; д) $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{Br}$; е) $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$

Схема 1

2. СИНТЕЗ 2-АМИНОБЕНЗО[*b*]СЕЛЕНОФЕНОВ ИЗ 4-АРИЛ-1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛОВ

Для получения 2-аминобензо[*b*]селенофенов было решено провести внутримолекулярную циклизацию 2-арил-1-аминоэтенселенолата, который, судя по литературным данным, должен образовываться при взаимодействии амина с 2-арилселенокетеном. Нестабильность последнего привела к необходимости генерировать его *in situ* разложением 5-незамещённых-1,2,3-селенадиазолов под действием оснований.

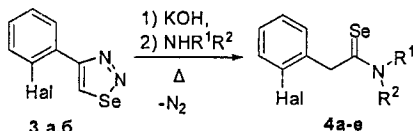
2.1. Реакция 4-(2-галогенфенил)-1,2,3-селенадиазолов с аминами под действием оснований

Мы предположили, что обозначенные выше превращения могут быть осуществлены на основе 4-(2-галогенфенил)-1,2,3-селенадиазолов (**3а,б**). На последней стадии внутримолекулярное замещение галогенид-иона в 2-арил-1-аминоэтенселенолате должно приводить к 2-аминобензо[*b*]селенофенам. В качестве галогена на начальном этапе был выбран хлор, так как 4-(2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазол **3а** наиболее доступен и был синтезирован из относительно недорогого *орто*-хлорацетофенона **1а**.

Для проведения разложения и реакции с амином 4-(2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазола **3а** было использовано действие гидроксида калия в избытке амина, в результате чего был синтезирован ряд амидов селеноуксусной кислоты **4а-д** (выход 20-75%) (схема 2). Замена хлора на бром не привела к каким-либо изменениям, и в результате реакции селенадиазола **3б** в тех же условиях был получен селенамид **4е** (70%). Внутримолекулярное замещение галогена не происходило, и 2-аминобензо[*b*]селенофен при этом получен не был.

Выбор использованных аминов определялся их доступностью. Реакция проводилась с аминами, имеющими pK_a в диапазоне 8.36 (морфолин) – 11.22 (пиперидин). При этом диэтилламин ($pK_a = 11.05$), имеющий разветвлённое строение, давал наиболее низкий выход селенамида (**4в**, 20%), а диэтиламин, имеющий близкое значение pK_a (10.98), позволил получить селенамиды **4а,е** с выходом 70-71%. Полученные результаты

позволяют сделать вывод о том, что размер и расположение в пространстве заместителей у атома азота вторичного амина существенно влияют на лёгкость протекания взаимодействия селенадиазола с данными аминами под действием гидроксида калия.



- а) Hal = Cl; б) Hal = Br
 а) Hal = Cl, R¹ = R² = Et; б) Hal = Cl, R¹ = H, R² = *i*-Pr;
 в) Hal = Cl, R¹ = R² = *i*-Pr; г) Hal = Cl, R¹, R² = -CH₂(CH₂)₃CH₂-;
 д) Hal = Cl, R¹, R² = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-; е) Hal = Br, R¹ = R² = Et

Схема 2

Строение селениаида **4в** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (РСА) (рисунок 1).

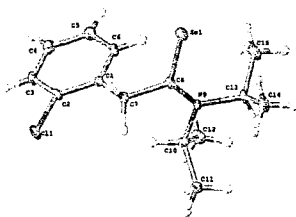


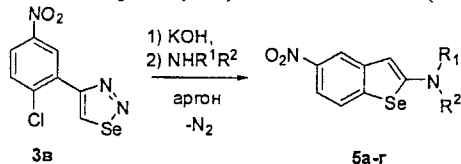
Рисунок 1 – Молекулярное строение *N,N*-дипропилаида 2-(2-хлорфенил)-селеноуксусной кислоты (**4в**)

2.2. Реакция 4-(5-нитро-2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазолов с аминами под действием оснований

2.2.1. Реакция 4-(5-нитро-2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазолов с аминами под действием оснований в инертной атмосфере

Не получив бензоселенофены при реакции селенадиазолов **3а,б** с аминами под действием гидроксида калия, мы решили активировать галоген в арильном заместителе для реакции нуклеофильного замещения путём введения в *para*-положение к нему электроноакцепторной нитрогруппы. Нитрогруппа, обладая сильным отрицательным мезомерным эффектом, увеличивает частичный положительный заряд на атоме углерода, связанном с галогеном, и, таким образом, должна сделать возможным протекание реакции ароматического нуклеофильного замещения галогена.

Введение в реакцию с амином под действием гидроксида калия в инертной атмосфере 4-(5-нитро-2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазола **3в** позволило синтезировать ряд 2-амино-5-нитробензо[*b*]селенофенов (**5а-г**) с выходом 47-79% (схема 3).



- а) R¹ = R² = Et; б) R¹, R² = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-;
 в) R¹, R² = -CH₂(CH₂)₃CH₂-; г) R¹, R² = -CH₂(CH₂)₂CH₂-.

Схема 3

Строение бензо[*b*]селенофена **5в** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (РСА) (рисунок 2).

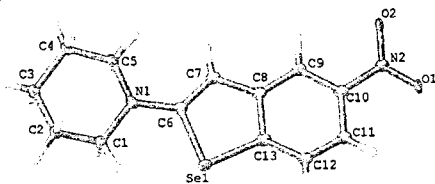


Рисунок 2 – Молекулярное строение 2-пиперидино-5-нитробензо[*b*]селенофена (**5в**)

2.2.2. Стадии превращений 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов в 2-амино-5-нитробензо[*b*]селенофены

Очевидно, что различный результат взаимодействия селенадиазолов **3а,б** или **3в** с аминами под действием оснований определяется способностью образующегося 1-амино-2-арилэтенселенолата **6** к внутримолекулярной циклизации. На схеме 4 представлены стадии трансформации, которые проходят 4-арил-1,2,3-селенадиазолы **3а-в**, независимо от своего строения, на пути превращений в этенселенолат **6**.

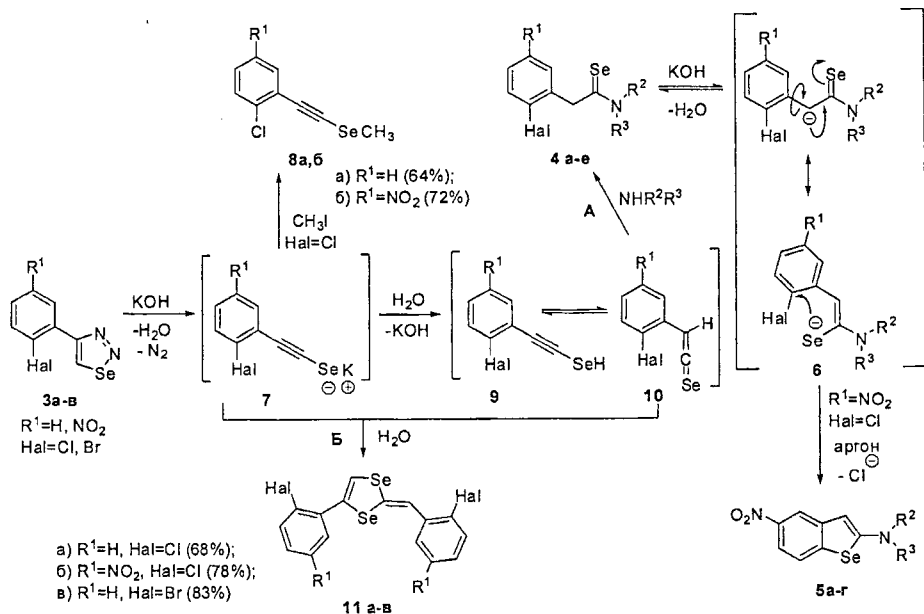


Схема 4

Под действием гидроксида калия происходит отрыв протона из 5-го положения селенадиазольного цикла, после чего выделяется молекула азота и образуется этинселенолат-анион **7**. Такой результат согласуется с известными данными о взаимодействии 1,2,3-селенадиазолов с основаниями. Необходимо отметить, что для разложения 1,2,3-селенадиазолов были использованы различные основания: *трет-*

бутилат калия в абсолютном ТГФ, поташ в ДМФА или ацетонитриле, гидроксид калия в амине. Все эти основания полностью с той или иной степенью интенсивности разлагали 1,2,3-селенадиазолы 3а-в, но, по причинам, которые будут обсуждаться далее, для синтеза бензо[*b*]селенофенов использовалась система КОН/амин.

Однако следует отметить, что при проведении реакции селенадиазола 3в с пирролидином ($pK_a=11.27$) основности амина оказалось достаточно для разложения селенадиазола. Гидроксид калия в этой реакции не использовался. Дальнейшее взаимодействие привело к получению 2-пирролидино-5-нитробензо[*b*]селенофена 5г.

Анион 7, полученный разложением 1,2,3-селенадиазолов 3а,в *трет*-бутилатом калия в ТГФ, был зафиксирован взаимодействием с йодистым метилом, что привело к получению ацетиленовых селеноэфиров 8а,б (схема 4). Таким образом, было показано, что стадия образования этинселенolata 7 является общей как при использовании в качестве исходного соединения селенадиазола (3в), содержащего нитрогруппу, так и при отсутствии таковой.

При взаимодействии этинселенolata 7 с протондонорным нуклеофилом образуется 2-арилэтинселенол 9 (схема 4). Протондонором в этой реакции выступает вода, выделяющаяся после разложения селенадиазола гидроксидом или карбонатом калия, или *трет*-бутиловый спирт, образующийся при разложении селенадиазола *трет*-бутилатом калия. 2-Арилэтинселенол 9 существует в таутомерном равновесии с 2-арилселенокетеном 10. Фиксирование указанных интермедиатов проводилось с помощью реакции между этинселенотом 7 и селенокетеном 10 (схема 4, направление Б). Для этого соответствующие селенадиазолы разлагались карбонатом калия в ацетонитриле и последующее нагревание с добавлением воды приводило к образованию 2-бензилиден-4-арил-1,3-диселенолов (называемых также диселенофульвеновыми «димерами») 11а-в. Образование диселенофульвеновых «димеров» (11а-в) согласуется с существующими представлениями о реакционной способности этинселенолов и селенокетенов.

Строение соединения 11а дополнительно подтверждено данными РСА (рисунок 3). *Цис*-конфигурация полученного «димера» 11а совпадает с конфигурацией аналогичных соединений, описанных ранее.

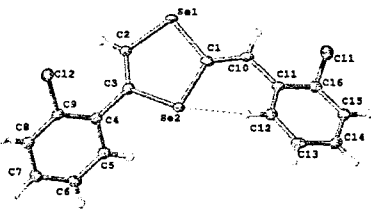


Рисунок 3 – Молекулярное строение 2-(2-хлорбензилиден)-4-(2-хлорфенил)-1,3-диселенола (11а).

Взаимодействие селенокетена 10 с этинселенотом 7, ведущее к образованию «димеров» (схема 4, направление Б), конкурирует с реакцией между этим же селенокетеном 10 и амином, позволяющей в конечном итоге получить 1-амин-2-арилэтинселенотат 6 (схема 4, направление А). Было показано, что при генерации арилселенокетена 10 из селенадиазола 3в действием *трет*-бутилата калия в ТГФ или поташа в ДМСО в присутствии 3- или 5-кратного избытка вторичного амина реакция протекала преимущественно по направлению образования диселенофульвенового «димера» 11б. Проведение реакции с гидроксидом калия в амине без растворителя позволяло вести реакцию преимущественно по направлению присоединения амина к селенокетену 10 и, в зависимости от природы заместителей в ароматическом ядре, получать в качестве конечных продуктов селенамиды 4 или 2-амино-5-нитробензо[*b*]селенофены 5, хотя небольшое количество «димера» образовывалось даже в

этом случае. Следует отметить, что синтез *N,N*-диизопропиламида 2-(2-хлорфенил)селеноуксусной кислоты **4в**, проводящийся при нагревании 4-(2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазола **3а** с гидроксидом калия в диизопропилаmine, вел к образованию «димера» **11а** в качестве основного продукта (47%), а соответствующий амид **4в** образовывался с выходом 20%. Такой результат можно объяснить трудностью присоединения пространственно затруднённого диизопропиламина к селенокетену **10**, из-за чего последний преимущественно реагирует с этинселенолатом **7**, образуя «димер» **11а**.

Присоединение амина к селенокетену **10** приводит к образованию селенамидов **4**, которые в присутствии гидроксида калия, вероятно, обратимо депротонируются и существуют в виде этенселенолат-аниона **6** (схема 4). Как было отмечено ранее, наличие электроноакцепторной нитрогруппы в арильном заместителе активирует анион **6** к внутримолекулярной циклизации, идущей по типу *inco*-замещения галогена. В результате этого процесса образуются 2-амино-5-нитробензо[*b*]селенофены **5а-г**. При отсутствии в арильном заместителе нитрогруппы анион **6** не претерпевает дальнейших превращений, и обработка реакционной смеси избытком воды приводит к выделению селенамидов **4а-е**.

Попытка синтезировать 2-аминобензоселенофены реакцией селенадиазола **3в** с первичными аминами, в качестве которых были использованы бензиламин, циклопропиламин, изопропиламин, не привела к желаемому результату. Из полученной смеси продуктов индивидуальные соединения выделены не были. Судя по всему, присоединение первичного амина к селенокетену **10** протекает обычным образом, но образующийся далее аминоэтенселенолат **6** не подвергается внутримолекулярной циклизации, а участвует в побочных процессах, вследствие чего не удалось выделить даже соответствующие селенамиды.

Следует отметить, что для проведения обсуждаемых превращений (схема 4) достаточно использовать один эквивалент гидроксида калия (или 5-10% избыток), так как после разложения селенадиазола на стадии образования алкинселенола **9** происходит регенерация гидроксида калия, и, таким образом, он может действовать повторно на стадии депротонирования селенамида **4**.

2.2.3. Реакция 4-(5-нитро-2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазолов с аминами под действием оснований в присутствии окислителя

Все рассмотренные ранее синтезы бензо[*b*]селенофенов проводились в инертной атмосфере. Попытка провести реакцию между 4-(5-нитро-2-хлорфенил)-1,2,3-селенадиазолом **3в** и диэтиламино под действием гидроксида калия в присутствии кислорода воздуха привела к смеси продуктов, из которой был выделен полученный ранее 2-*N,N*-диэтиламино-5-нитробензо[*b*]селенофен **5а** (8%) и соединение **12а** (30%).

Анализ спектральных данных и сравнение с аналогичными спектрами бензоселенофена **5а** позволили сделать вывод, что полученное соединение **12а** представляет собой 2-*N,N*-диэтиламино-7-нитро-4-хлорбензо[*b*]селенофен.

Обсуждаемую реакцию можно представить в виде схемы (схема 5):

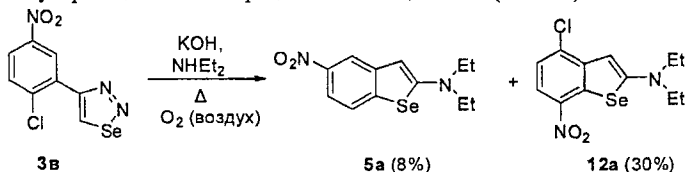


Схема 5

Очевидно, что соединение **12а** представляет собой результат внутримолекулярной циклизации этенселенолата **6**, в ходе которой происходит замещение водорода в *орто*-

положении к нитрогруппе. Отрыв водорода становится возможным благодаря присутствию окислителя (в данном случае кислорода воздуха). С одной стороны процессы межмолекулярного окислительного нуклеофильного замещения водорода (ОНЗВ) широко описаны в литературе, но при этом полученный результат оказался достаточно неожиданным, поскольку представляет собой редкий тип внутримолекулярной реакции ОНЗВ, в которой нуклеофилом является селенолат-анион. Нуклеофилы такого типа в реакциях ОНЗВ ранее описаны не были.

Полученная смесь продуктов указывает на конкурентный характер двух процессов — *inco*-замещения галогена и ОНЗВ. Как известно, спонтанный выброс гидрид-иона из промежуточного σ^H -аддукта при ОНЗВ невозможен, и для его удаления требуется использование окислителя, например, такого как перманганат калия. Среди его преимуществ можно отметить дешевизну и доступность. Нами был проведён синтез на основе 1,2,3-селенадиазола **3в** с диэтиламино и гидроксидом калия в присутствии перманганата калия. Продукт *inco*-замещения хлора при этом обнаружен не был, и с выходом 83% образовывался исключительно 2-*N,N*-диэтиламино-7-нитро-4-хлорбензо[*b*]селенофен **12а**. В аналогичных условиях были проведены синтезы бензоселенофенов **12б-г** (выход 60-74%) (схема 6). Наконец, мы решили распространить данное превращение на не содержащий хлора в *para*-положении к нитрогруппе 4-(3-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазол **3е**, в результате чего был синтезирован 2-*N,N*-диэтиламино-7-нитробензо[*b*]селенофен (**12д**), представляющий собой продукт ОНЗВ в *ortho*-положении к нитрогруппе. Возможный продукт *para*-замещения выделен не был.

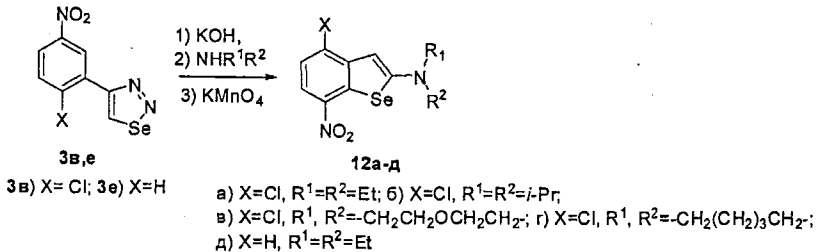


Схема 6

2.2.4. Конкурентный характер окислительного нуклеофильного замещения водорода и нуклеофильного ароматического замещения хлора в 1-амино-2-(2-хлор-5-нитрофенил)этенселенолате

Основываясь на известных литературных данных и наших экспериментальных наблюдениях образования исключительно продуктов ОНЗВ в присутствии сильного окислителя, можно сказать, что реакция образования бензо[*b*]селенофенов **12а-д** протекает через быстрое обратимое внутримолекулярное присоединение нуклеофильного этенселенолат-аниона **6** в *ortho*-положение к нитрогруппе, занятое водородом, с образованием σ^H -аддукта **14** (схема 7). Это может означать, что скорость образования σ -комплекса выше в случае σ^H -аддукта **14**, чем в случае σ^{Cl} -аддукта **13**; окисление **14** также относительно быстрый процесс. В отсутствие окислителя σ^H -аддукт **14** перегруппировывается в σ^{Cl} -аддукт **13**, который необратимо превращается в конечный продукт замещения **5** после ухода хлорид-иона.

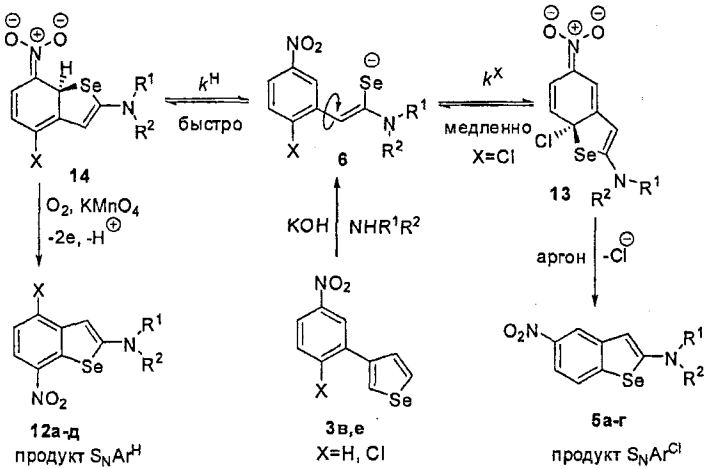


Схема 7

Значительная хемоселективность реакции в направлении образования продукта ОНЗВ в присутствии окислителя может быть объяснена на основании рассмотрения возможного пути образования σ^{H} -аддукта 14 (схема 8). Как было показано на схеме 4, при разложении селенадиазола 3в под действием гидроксида калия образуется алкинселенолат-анион 7, который после протонирования приводит к образованию высоко реакционноспособного селенокетенового интермедиата 10. Предположительно, интермедиат 10 может существовать в виде двух конформеров 10-I и 10-II. В любом случае последующая нуклеофильная атака амина происходит преимущественно со стороны, противоположной положению объёмного арильного заместителя, в результате чего образуются конформеры этенселенолата 6-I и 6-II.

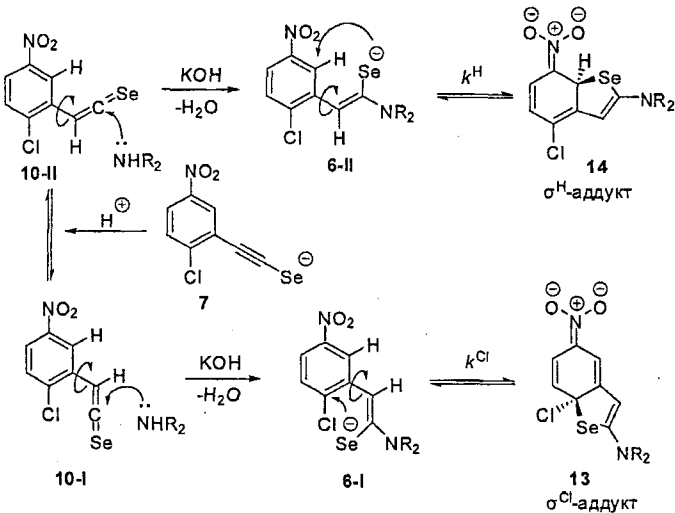


Схема 8

Одним из факторов, облегчающим образование σ^H -аддукта **14**, является слабое пространственное отталкивание между большим атомом селена и маленьким атомом водорода в переходном состоянии на пути от аниона **6-II** к σ -комплексу **14** в сравнении более сильным отталкиванием между атомом хлора и селена при переходе от **6-I** к σ^{Cl} -аддукту **13**. Дополнительная стабилизация σ^H -аддукта **14**, вероятно, достигается через образование водородной связи между атомом кислорода нитрогруппы и атомом водорода при sp^3 -гибридном атоме углерода в σ^H -аддукте **14**. Такой дополнительной стабилизации нет в случае образования σ^{Cl} -аддукта **13**. Быстрое накопление вместе с высокой концентрацией и стабильностью σ^H -аддукта **14** по причинам, которые обсуждались выше, существенно влияют на преобладание продукта **12a** (30%, S_NAr^H) над продуктом **5a** (8%, S_NAr^{Cl}) даже в присутствии такого умеренного окислителя как кислород воздуха. В присутствии сильного окислителя ($KMnO_4$), даже несмотря на его низкую растворимость в реакционной смеси, происходит образование только продукта **12a**.

2.3. Влияние природы галогена на взаимодействие 4-(2-галоген-5-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазолов с аминами под действием оснований

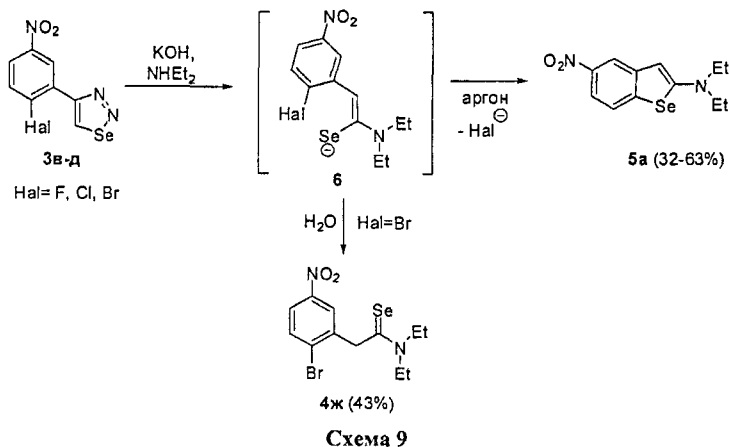
Как известно, природа галогена оказывает существенное влияние на протекание реакций ароматического нуклеофильного как *ipso*-замещения галогена, так и замещения водорода. В первом случае речь идёт о галогене как уходящей группе, во втором – как о заместителе в активированном нитрогруппой ароматическом ядре. Для изучения влияния природы галогена на реакции внутримолекулярного *ipso*-замещения с участием этенселенолат-аниона **6** были проведены реакции 4-(2-галоген-5-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазолов (**Зв-д**) с диэтиламино и гидроксидом калия в инертной атмосфере (схема 9). Во всех случаях реакция велась в кипящем диэтиламине (56°C), и с различными выходами был получен 2-*N,N*-диэтиламино-5-нитробензо[*b*]селенофен (**5a**). Время превращения и выходы бензо[*b*]селенофена **5a** представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Время синтеза и выходы 2-*N,N*-диэтиламино-5-нитробензо[*b*]селенофена (**5a**) в зависимости от замещаемого галогена в исходном 4-(2-галоген-5-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазоле (**Зв-д**)

Исходный селенадиазол (Hal)	Время, ч	Выход 5a , %
Зв (Cl)	4	54
Зг (F)	2,5	63
Зд (Br)	5	32 ^a

^aПомимо соединения **5a** выделен *N,N*-диэтиламин 2-(2-бром-5-нитрофенил)-селеноуксусной кислоты (**4ж**) (43%).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее эффективно и быстро реакция *ipso*-замещения галогена происходит при использовании в качестве исходного соединения 4-(5-нитро-2-фторфенил)-1,2,3-селенадиазола (**Зг**). Попытка провести реакцию замещения брома привела к получению целевого бензо[*b*]селенофена (**5a**) с более низким выходом, но при этом был выделен селенамид **4ж** (схема 9), что не удавалось сделать в случае фтор- и хлорпроизводных из-за более быстрого превращения образующихся в этих случаях промежуточных этенселенолат-анионов **6** (Hal=F, Cl) в бензо[*b*]селенофен **5a**.



Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что способность галогена к замещению в реакциях внутримолекулярной *inco*-циклизации 1-амино-2-арилэтенселенолатов снижается в ряду F - Cl - Br, что согласуется известными данными по нуклеофильному ароматическому замещению галогенов.

Фтор в селенадиазоле 3г оказался настолько подвижен, что замещался пиперидином при проведении реакции между этими двумя веществами при комнатной температуре на воздухе. Также следует отметить, что в этом случае для разложения селенадиазола 3г не потребовалось использование гидроксида калия – селенадиазол 3г разлагался под действием пиперидина. Полученная сложная смесь продуктов (схема 10) указывает на конкуренцию при замещении фтора между пиперидином и 1-пиперидино-2-(5-нитро-2-фторфенил)этенселенолат-анионом.

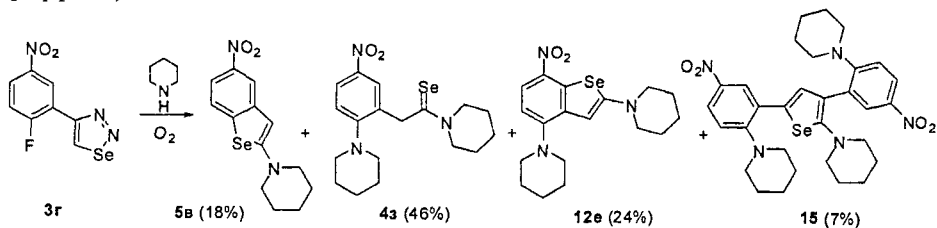


Схема 10

Имеющиеся данные не позволяют однозначно сказать, в какой момент начинается замещение фтора пиперидином: до разложения селенадиазола 3г, на стадии образования селенокетена или пиперидиламида 2-(5-нитро-2-фторфенил)-селеноуксусной кислоты. Возможно, эти процессы идут параллельно и конкурируют между собой. Однако полученный результат не противоречит представленным ранее данным и укладывается в предложенную выше схему образования 2-амино-5-нитробензо[*b*]селенофенов 5 (схема 4).

Продукт 15, полученный с незначительным выходом, можно рассматривать как результат 1,3-анионного циклоприсоединения *E*-1-пиперидино-2-(5-нитро-2-пиперидинофенил)этенселенолата 17 к ацетилену 16, образовавшегося в реакционной смеси в результате разложения селенадиазола 3г (схема 11). Следует отметить, что пиперидино-2-(5-нитро-2-пиперидинофенил)этенселенолат 17, по-видимому, существует

преимущественно в *Z*-конфигурации, благодаря чему возможно образование продукта **12e**. Но, судя по образованию селенофена **15**, небольшое количество *E*-изомера также присутствует в реакционной смеси.

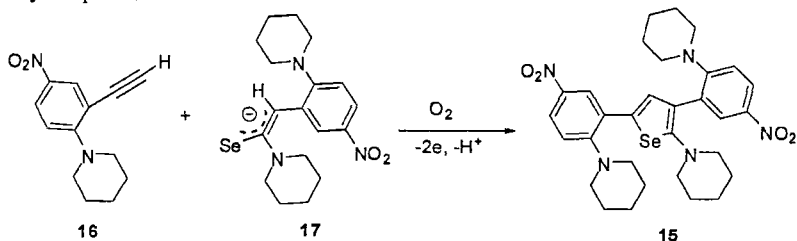


Схема 11

Строение селенофена **15** было доказано методами масс-спектрометрии и РСА (рисунок 4).

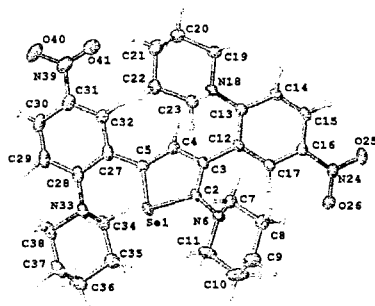


Рисунок 4 – Молекулярное строение 2-пиперидино-3,5-ди(5-нитро-2-пиперидино)фенилселенофена (**15**)

Изучение влияния природы галогена на протекание реакции ОНЗВ в сопоставимых условиях позволило нам сделать некоторые выводы.

Так результаты реакции селенадизола **3г** с пиперидином на воздухе (схема 10), после которой не было выделено продукта ОНЗВ с незамещённым атомом фтора в *para*-положении к нитрогруппе, указывают на то, что в этом случае замещение водорода протекает существенно медленней, чем замещение галогена, т.е. наличие атома фтора в молекуле не способствует протеканию реакции ОНЗВ.

Проведение реакции 4-(2-бром-5-нитрофенил)-1,2,3-селенадазола **3д** с диэтиламино и диизопропиламино на воздухе под действием гидроксида калия (схема 12) привело к получению в первом случае смеси 2-аминобензо[*b*]селенофенов **5а** и **12ж**, во втором был выделен только продукт ОНЗВ **12з** (таблица 2).

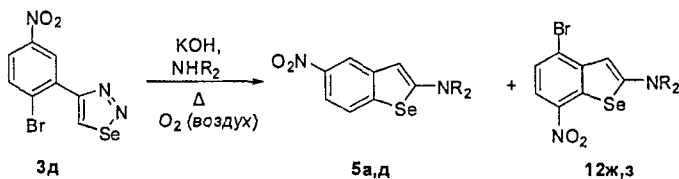


Схема 12

Таблица 2 – Соотношение продуктов S_NAr^{Br} и S_NAr^H реакции 4-(2-бром-5-нитро)-1,2,3-селенадиазола (3д) с аминами под действием KOH.

R	Продукт S_NAr^{Br} (выход, %)	Продукт S_NAr^H (выход, %)
Et	5а (10%)	12ж (43%)
<i>i</i> -Pr	5д (-) ^a	12з (51%)

^a Предполагаемый продукт 5д фиксировался по ТСХ, но не был получен в чистом виде и количестве достаточном для идентификации.

Сравнение результатов первой реакции с аналогичной для хлорсодержащего селенадиазола 3в (схема 6) указывает на более эффективное протекание замещения водорода в случае бромпроизводного.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что внутримолекулярная реакция ОНЗВ протекает легче при наличии в *para*-положении к нитрогруппе в арильном заместителе атома брома. В ряду Br-Cl-F эта активность снижается. Такой результат согласуется с известными литературными данными для реакций нуклеофильного замещения водорода.

3. СИНТЕЗ 2-АМИНОБЕНЗО[*b*]ТИОФЕНОВ ИЗ 4-АРИЛ-1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ В ПРИСУТСТВИИ ОКИСЛИТЕЛЯ

Реакции нуклеофильного замещения хлора в 1-амин-2-(5-нитро-2-хлорфенил)-этилолате, приводящие к получению 2-амино-5-нитробензо[*b*]тиофенов были описаны ранее. Вместе с тем, получение 2-аминобензо[*b*]тиофенов внутримолекулярным окислительным замещением водорода, как это показано выше для соответствующих селенопроизводных, не наблюдалось. Мы изучили реакции ОНЗВ для синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов. Для этого по известной методике были синтезированы 4-арил-1,2,3-тиадиазолы 19а,б (схема 13). Взаимодействием ацетофенонов 1в,е с этоксикарбонилгидразидом в среде изопропанола в присутствии каталитического количества уксусной кислоты были получены этоксикарбонилгидразоны ацетофенонов 18а,б. Воздействие на последние хлористого тионила позволило синтезировать 4-арил-1,2,3-тиадиазолы 19а,б.

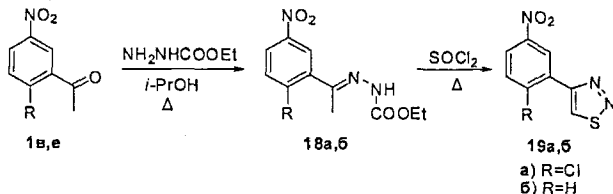


Схема 13

В условиях, аналогичных тем, которые использовались для получения 2-амино-7-нитробензо[*b*]селенофенов (12а-д) (схема 6), под действием гидроксида калия на

тиадиазол **19a** в избытке диэтиламина и последующем добавлении перманганата калия был получен бензо[*b*]тиофен **20a** (схема 14). Однако разложить тиадиазол **19a** в диизопропиламин и пиперидине не удалось, поэтому с этими аминами реакция велась в абсолютном ТГФ, и разложение проводилось под действием *трет*-бутилата калия (таблица 3).

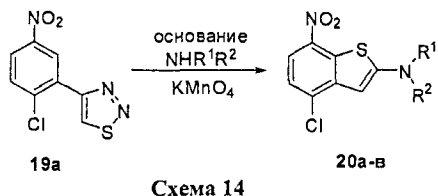


Таблица 3 – Условия проведения реакции получения, выходы и характеристики 2-амино-7-нитро-4-хлорбензо[*b*]тиофенов (**20a-в**)

Соединение	R ¹	R ²	Основание/растворитель	Выход, %	Т.пл., °С
20a	Et	Et	КОН/ННEt ₂	46	65-66
20б	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -BuOK/ТГФ	19	43-44
20в	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		<i>t</i> -BuOK/ТГФ	32	132-133

В спектрах ЯМР ¹H 2-аминобензо[*b*]тиофенов (**20a-в**) присутствует характерный синглетный сигнал гетероциклического протона в области 6.03-6.22 м.д. и сигналы протонов алкиламиногрупп в алифатической части спектра. Спектры ЯМР ¹³C полученных 2-аминобензо[*b*]тиофенов (**20a-в**) похожи на аналогичные спектры 2-аминобензо[*b*]селенофенов (**12a-г**), сигнал ядра гетероциклического атома углерода C³_{нет} проявляется в области 91.7 – 94.4 м.д. (для бензо[*b*]селенофенов (**12a-г**) – в области 93.7-96.4 м.д., соответственно). В масс-спектрах 2-аминобензо[*b*]тиофенов (**20a-в**) зафиксированы пики молекулярных ионов, изотопный состав которых соответствует рассчитанному молекулярному иону.

Выходы синтезированных 2-амино-7-нитро-4-хлорбензо[*b*]тиофенов (**20a-в**) (таблица 3) оказались ниже выходов селеносодержащих аналогов. Это, возможно, связано с тем, что перманганат калия окисляет не только σ^H-аддукт, но и предшествующий ему 1-аминоэнттиолат-анион, что приводит к снижению выхода 2-аминобензо[*b*]тиофена. Известно, что выбор подходящего окислителя оказывает существенное влияние на успешное проведение реакций ОНЗВ. Полученный результат свидетельствует о том, что, несмотря на возможность получения 2-аминобензо[*b*]тиофенов реакцией ОНЗВ, использование перманганата калия для окислительной стадии реакции является не самым подходящим.

Ранее было показано, что использование в качестве исходного соединения для синтеза 2-аминобензо[*b*]селенофена 4-(3-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазола **3e** в условиях реакции ОНЗВ приводит к продукту замещения водорода в *орто*-положении к нитрогруппе (**12д**). Мы использовали аналогичные условия для синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов из 4-(3-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазола (**19б**). Как и с тиадиазолом **19a**, провести реакцию в избытке амина под действием гидроксида калия оказалось возможно только в случае диэтиламина. Реакции с пиперидином и диизопропиламинем велись в абсолютном ТГФ при разложении *трет*-бутиллатом калия. В качестве окислителя использовался перманганат калия.

В результате проведённых реакций с низкими выходами были получены смеси 2-аминобензо[*b*]тиофенов (**21** и **22**) (схема 15). В случае диэтиламинопроизводного из двух

возможных продуктов был выделен только продукт *орто*-циклизации (**21а**, 35%), тогда как с пиперидином и диизопропиламином наблюдалось также и образование продуктов замещения водорода в *пара*-положении к нитрогруппе (**22а,б**). Соотношения полученных 2-аминобензо[*b*]тиофенов определялись по данным спектроскопии ЯМР ^1H для выделенной смеси продуктов (таблица 4).

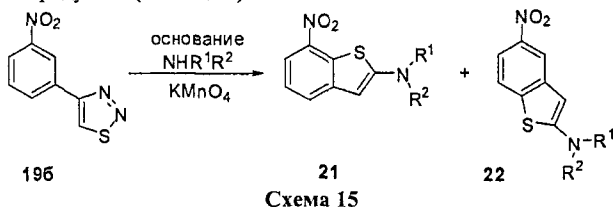


Схема 15

Таблица 4 – Условия проведения реакции получения и соотношения 7-нитро- и 5-нитро-2-аминобензо[*b*]тиофенов (**21** и **22**)

Соединение	R ¹	R ²	Основание/растворитель	Соотношение 21:22	Выход 21 , %
21а	Et	Et	КОН/NEt ₂	100% 21а	35
21б, 22а	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -BuOK/ТГФ	5:1	17
21в, 22б	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	<i>t</i> -BuOK/ТГФ	5:1	11

Продукты **22а,б** в индивидуальном виде выделены не были; данные структуры были приписаны им на основании совпадения сигналов в спектре ЯМР ^1H смеси бензо[*b*]тиофенов того продукта, который присутствовал в меньшем количестве, со спектрами ранее описанных 2-*N,N*-диизопропиламино- и 2-пиперидино-5-нитробензо[*b*]тиофенов, соответственно.

Наблюдаемое почти исключительное образование только 7-нитро-2-аминобензотиофена, представляющего собой продукт *орто*-циклизации, можно объяснить наличием у нитрогруппы не только сильного мезомерного эффекта, но и сильного отрицательного индукционного эффекта.

Дополнительно нами предпринята попытка, используя методы квантовой химии, проанализировать ключевую стадию данной каскадной реакции - промежуточные *орто*- и *пара*-σ^H-аддукты (**23а,б**), образующиеся в случае циклизации 2-(3-нитрофенил)-1-пиперидилэтен-1-тиолат (схема 16). В частности, определены полные энергии как *орто*- так и *пара*-изомеров σ^H-аддукта двумя полумпирическими методами: в приближении РМ6 и методом, основанным на теории функционала электронной плотности (DFT) в приближении В3LYP/6-31+G(d,p) без учета влияния растворителя и катиона. Квантово-химические расчеты проведены с помощью программного комплекса Gaussian 98W. В результате квантово-химических расчетов были найдены стационарные точки данных изомеров.

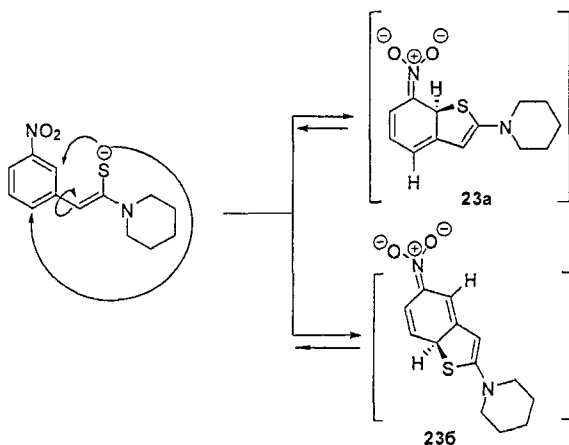


Схема 16

Данные квантово-химических расчетов подтверждают, что полная энергия *орто*- σ^H -аддукта (**23a**) меньше полной энергии *пара*- σ^H -аддукта (**236**) на 8.20 кДж/моль (по данным расчета в приближении PM6) и на 8.34 кДж/моль (при расчете в приближении B3LYP/6-31+G(d,p)).

4. ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Был проведен расчет биологической активности синтезированных полифункциональных гетероциклических соединений с помощью программного комплекса PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Проведенный анализ показал, что потенциально использоваться в терапии фобических расстройств могут как 1,2,3-селенадиазол (**3a**), так и селенамиды (**4a-e**), а также бензоселенофены (**56**, **12a,в,г**). Помимо этого для синтезированных селенамидов с большой долей вероятности характерны антисеборейная (**4a,в**), антидискинетическая (**4г**) и антиневротическая (**4д**) виды активности. Кроме того, селенамиды (**4б,в**) могут являться ингибиторами омплина (протеазы болезнетворных энтеробактерий). 4-(5-Нитро-2-хлорфенил)-1,2,3-тиадиазол (**19б**), возможно, обладает ноотропной активностью. 1,2,3-Тиадиазолы (**19a,б**) и бензоселенофен **12e** могут быть использованы для лечения раковых заболеваний, а именно: тиадиазолы как ингибиторы киназы анапластической лимфомы, а бензоселенофен **12e** в качестве антинеопластического препарата.

С определенной долей вероятности можно сказать, что большинство полученных соединений будут выступать ингибиторами различных ферментов, участвующих в таких процессах как метаболизм белков и ксенобиотиков, энергетический обмен, дыхательная регуляция и процессы старения.

Результаты выполненного анализа свидетельствуют о целесообразности и перспективности поиска высокоэффективных биологически активных веществ среди новых полифункциональных селеносодержащих соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен новый метод синтеза 2-амино-5-нитробензо[*b*]селенофенов на основе реакции ароматического нуклеофильного *ипсо*-замещения галогена, происходящего при

действии оснований и вторичных аминов на 4-(2-галоген-5-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазолы.

2. Открыта новая конкурирующая с *ипсо*-замещением галогена реакция окислительного нуклеофильного замещения водорода (ОНЗВ), протекающая при взаимодействии 4-нитроарил-1,2,3-селенадиазолов с вторичными аминами под действием основания в присутствии окислителя. Продуктом реакции является 2-амино-7-нитробензо[*b*]селенофен.

3. Открыта реакция внутримолекулярного окислительного нуклеофильного замещения водорода в 1-амино-2-(3-нитроарил)этиолиатах, приводящая к получению 2-амино-7-нитробензо[*b*]тиофенов.

4. Предложена схема каскадного превращения 4-арил-1,2,3-селенадиазолов при взаимодействии с аминами и основаниями в 2-аминобензо[*b*]селенофены. Промежуточные интермедиаты зафиксированы с помощью соответствующих химических реакций.

5. Показано, что в реакциях внутримолекулярного ароматического нуклеофильного *ипсо*-замещения галогена, происходящих с 1-амино-2-(2-галоген-5-нитрофенил)этенселенолятами, лёгкость замещения галогена падает в ряду F – Cl – Br. В конкурирующей реакции внутримолекулярного ОНЗВ влияние галогена в *пара*-положении к нитрогруппе на лёгкость замещения водорода уменьшается в ряду Br – Cl – F.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Петров, М.Л. Новый метод синтеза 2-аминобензо[*b*]селенофенов из 4-(2-хлорарил)-1,2,3-селенадиазолов / М. Л. Петров, А. Г. Ляпунова, Д. А. Андросов // Журнал Органической Химии. – 2012. – Т.48, Вып. 1. – С. 151-154.
2. Петров, М.Л. Новое превращение 4-(нитроарил)-1,2,3-селенадиазолов в бензо[*b*]селенофен-2-амины / М. Л. Петров, А. Г. Ляпунова, Д. А. Андросов // Журнал Органической Химии. – 2013. – Т. 49, Вып. 4. – С. 644-646.
3. Lyapunova, A.G. A Novel Synthesis of Benzo[*b*]selenophenes via Regioselective Intramolecular Transformation of 4-(3-Nitroaryl)-1,2,3-selenadiazoles / A. G. Lyapunova, M. L. Petrov, D. A. Androsov // Organic Letters. – 2013. – V. 15, №7. – P. 1744-1747.
4. Lyapunova, A.G. A convenient synthesis of benzo[*b*]chalcogenophenes from 4-(2-chloro-5-nitrophenyl)-1,2,3-chalcogenadiazoles / A. G. Lyapunova, M. L. Petrov, D. A. Androsov // Tetrahedron Letters. – 2013. – V. 54, №26. – P.3427-3430.
5. Ляпунова А. Г., Петров М. Л. Новый подход к синтезу 2-аминобензоселенофенов на основе 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов. // Тезисы докладов Научно-технической конференции молодых ученых «Неделя науки - 2011» Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – Санкт-Петербург. – 2011 (30 марта – 1 апреля). – С. 11.
6. Ляпунова А.Г., 4-(2-Галогенарил)-1,2,3-селенадиазолы как исходные соединения в синтезе 2-аминобензоселенофенов. // Тезисы докладов V всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире». – Санкт-Петербург. – 2011 (18-22 апреля). – С. 350.
7. Petrov M. L., Lyapunova A. G., Teplyakov F. S., Androsov D. A. 4-Aryl-1,2,3-thia-and-selenadiazoles: synthesis, reactivity and applications in heterocyclic chemistry // International Congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts. – Kazan. – Russia. – 2011 (18-23 September). – P. 470.
8. Петров М. Л., Ляпунова А. Г., Теплякова Ф. С., Андросов Д. А. Новые методы синтеза 2-замещённых бензо[*b*]тио- и селенофенов на основе 4-арил-1,2,3-тиа и селенадиазолов // Тезисы докладов XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Волгоград. – 2011 (25-30 сентября). – Тезисы докладов в 4-х томах, Т. 1. – С 332.

9. Ляпунова А.Г., Петров М. Л. Синтез 2-аминобензоселенофенов на основе превращений 4-(2-галогенарил)-1,2,3-селенадиазолов // Тезисы докладов Научно-практической конференции, посвященной 183-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – Санкт-Петербург. – 2011 (24-25 ноября). – С. 38.
10. Ляпунова А.Г. Конкурентные реакции образования 2-аминобензо[b]селенофенов на основе превращений 4-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,2,3-селенадиазолов. // Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012». – Санкт-Петербург. – 2012 (3-6 апреля). – С. 327-328.
11. Ляпунова А.Г., Петров М. Л. Новый метод получения 2-амино-4-хлор-7-нитробензо[b]селенофенов // Тезисы докладов Научно-технической конференции молодых ученых «Неделя науки - 2012» Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – Санкт-Петербург. – 2012 (28-29 марта). – С. 10.
12. Ляпунова А.Г., Петров М.Л., Андросов Д.А. 4-(2-Галогенарил)-1,2,3-селенадиазолы – получение, реакционная способность и применение для синтеза бензоселенофенов // Тезисы докладов XV Молодежной школы–конференции по органической химии. – Уфа. – 2012 (31 мая-2 июня). - С. 162-163.
13. Петров М. Л., Новожилов А.В., Ляпунова А.Г. Новый метод синтеза 2-аминобензотио-и селенофенов из 4-(3-нитроарил)-1,2,3-халькогенодиазолов // Тезисы докладов Научно-практической конференции, посвященной 184-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – Санкт-Петербург. – 2012 (29-30 ноября). – С. 41.
14. Петров М.Л., Ляпунова А.Г., Новожилов А.В., Андросов Д.А. Новый подход к синтезу 2-аминозамещенных бензоселенофенов на основе 4-нитроарил-1,2,3-селенадиазолов // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев 2013». – Санкт-Петербург. – 2013 (2-5 апреля). – С. 40-42.
15. Ляпунова А.Г., Новожилов А.В., Андросов Д.А., Петров М.Л. Новое направление окислительной внутримолекулярной циклизации аминоксантиолов // Тезисы докладов Научно-технической конференции молодых ученых «Неделя науки - 2013» Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – Санкт-Петербург. – 2013 (2-4 апреля). – С. 9.
16. Петров М.Л., Тепляков Ф.С., Ляпунова А.Г., Васильева Т.Г., Андросов Д.А. 4-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,2,3-халькогенодиазолы в синтезе конденсированных гетероциклов // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». – Санкт-Петербург (пос. Репино). – 2013 (17-21 июня). – С. 177.

Отпечатано с оригинал-макета. Формат 60x90¹/₁₆
Объем 1,0 печ.л. Тираж 90 экз. Зак. № 187.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)»

190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26
Типография издательства СПбГИ (ТУ), тел. 49-49-365