

На правах рукописи



Устименко Юлия Павловна

**СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ПИНОПИРИДИНОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ОКСИМА
ПИНОКАРВОНА**

1.4.3 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

- Научный руководитель: **Ткачев Алексей Васильевич**
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией терпеновых соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск
- Официальные оппоненты: **Юсубов Мехман Сулейман оглы**
доктор химических наук, профессор, в.н.с. Научно-исследовательского центра "Онкотераностика" Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск
- Чибиряев Андрей Михайлович**
кандидат химических наук, с.н.с. Отдела физико-химических методов исследования ФГБУН ФИЦ Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск
- Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Защита состоится «03» декабря 2021 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01 созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9, Конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российского Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «21» октября 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Особую группу интересных во многих отношениях вторичных метаболитов растений представляют собой терпеновые соединения. Во-первых, широкое распространение терпенов в природе и их лёгкая доступность позволяют рассчитывать на них как на удобные исходные вещества в органическом синтезе. Во-вторых, многие терпены выделяются из природных источников в энантиомерно чистом виде, что позволяет, с одной стороны, рассматривать их в качестве первичных источников хиральности в энантиоселективном синтезе, с другой стороны, даёт возможность синтеза на их основе разнообразных производных в оптически чистой форме, что важно в синтезе биологически активных веществ. Особый интерес на протяжении многих лет прикован к разработке методов синтеза азотсодержащих производных терпенов, поскольку соединения такого типа представляют интерес как биологически активные вещества, лиганды для энантиоселективного металлокомплексного катализа и для создания хиральных люминесцентных материалов, реагенты для расщепления рацематов и хироспецифического анализа, полупродукты для тонкого органического синтеза.

α -Пинен является самым распространённым монотерпеновым углеводородом и выделяется из продуктов переработки растительного сырья в виде обоих энантиомеров. По этой причине α -пинен является одним из самых перспективных исходных соединений для построения молекул новых производных различного назначения. В силу доступности природных исходных соединений с пиненовым остовом, относящихся к возобновляемому органическому сырью, развитие с их использованием новых синтетических подходов к практически важным гетероциклам азинового ряда является актуальным направлением тонкого органического синтеза, вносящим вклад в развитие фундаментальных аспектов органической химии с привлечением преимуществ «зелёной химии».

Среди синтетических производных пинанового ряда особый интерес представляют так называемые пинопиридины. Ранее в диссертационной работе к.х.н. Васильева Е.С. вводилось определение данного термина. Пинопиридины – группа разнообразных по структуре соединений, в молекулах которых пиридиновый цикл аннелирован с пинановым или нопинановым остовом (Схема 1).

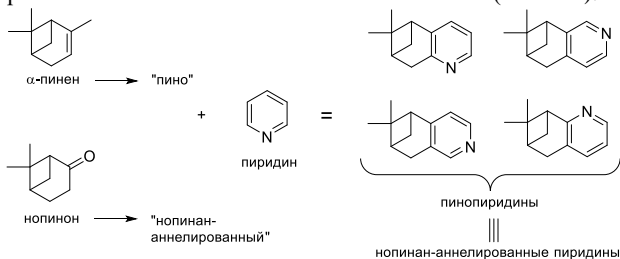


Схема 1

Строго говоря, молекула пинопиридина имеет в своей структуре пиридиновое ядро, конденсированное не с молекулой пинана, а с молекулой нопинана – *10-нор*-пинан. Поэтому полное наименование такой молекулы – «нопинан-аннелированный пиридин» [Васильев Е.С. Синтез замещённых нопинан-аннелированных пиридинов

и их химические превращения: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Васильев Евгений Сергеевич. – Новосибирск, 2014. – 98 с.].

Степень разработанности темы. На сегодняшний день известны подходы к получению пинопиридинов при взаимодействии оксима пинокарвона с кетозфирами, карбонильными соединениями и енаминами. Реакции с участием 1-арил-5-аминопиразолов в качестве енаминового фрагмента ранее не изучались.

В литературе описаны примеры получения пиридинов из α,β -непредельных оксимов и алкинов/алкенов с помощью C-H активации. В то время как использование оксимов, содержащих хиральные остовы, например терпеновые, практически не исследовано.

Известны примеры металл-катализируемого арилирования оксимов. Большая часть работ посвящена функционализации C_{sp^2} -H связи в оксимах арилалкилкетонов. Реакции с участием α,β -непредельных циклических оксимов с экзоспиральной кратной связью не известны.

Описаны взаимодействия незамещенных диазафлуоренонов с фенолами и нафтолами при кислотном катализе с образованием спироциклических соединений. Вовлечение в подобные превращения замещенных диазофлуоренонов для получения хиральных спиродипинодиазофлуоренов не исследовалось.

В целом, заявленная в работе тема ориентирована на расширение области применения указанных синтетических подходов с привлечением доступных природных субстратов. Изучение поведения этих природных остовов в выбранных условиях обеспечивает выявление и разработку новых методов направленного синтеза хиральных азагетероциклов.

Цель и задачи работы. Цель настоящего исследования заключается в разработке методов синтеза новых хиральных пинопиридинов из оксима пинокарвона – перспективного простейшего азотсодержащего производного, легко получаемого из α -пинена по реакции нитрозохлорирования/дегидрохлорирования.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Разработка методов получения новых хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов.
2. Синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и симметричных и несимметричных алкинов с использованием катализатора Уилкинсона.
3. Разработка каталитической системы с использованием палладиевого катализатора для синтеза пинопиридинов из *O*-метилового эфира оксима пинокарвона и арилалкенов.
4. Изучение реакционной способности *O*-метилового эфира оксима пинокарвона в реакциях C-C сочетания с арилиодидами.
5. Синтез ряда хиральных дипинодиазафлуоренов с различными ароматическими фенолами и нафтолами.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. В ходе научного исследования разработан общий метод синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов путем конденсации оксима пинокарвона с 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминами при катализе солями железа (III) и микроволновой активации. На этой основе синтезированы и полностью структурно охарактеризованы новые хиральные 1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины.

Показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона.

Показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе PdCl₂/AgNO₃/MeCN.

Проведена палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами, и обнаружено, что эта реакция сопровождается перегруппировкой пинанового фрагмента в 2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен.

Разработаны методы сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазафлуорена и замещённых ксантенов.

Фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе α -пинена, одного из самых распространённых продуктов возобновляемого растительного сырья.

Практическая ценность заключается в разработке методик синтеза новых хиральных нопинан-аннелированных пиридинов, которые представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза.

Методология и методы исследования. Работа выполнена с применением современных методов органического синтеза, в частности, реакций конденсации, металл-катализируемых реакций и реакций катализируемых суперкислотами. Синтез ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридинов был осуществлён с использованием современного исследовательского микроволнового реактора. Выделение и очистка продуктов осуществлялась методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, тонкослойной и колоночной хроматографий, а также с использованием полупрепаративного ВЭЖХ. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹F, температура плавления (ДСК), ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения (EI-HRMS), элементный анализ, поляриметрия, запись спектров флуоресценции, рентгеноструктурный анализ (РСА). Механизм реакции Мизороки-Хека исследован с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) и квантово-химических расчётов. Молекулярное моделирование выполнено методом функционала плотности (DFT) с использованием пакета ORCA (ver. 4.1.0). В качестве гибридного обменно-корреляционного функционала выбран PBE0. Расчёты проведены в следующих базисных наборах: aug-cc-pVDZ, def2-TZVP, def2-ECP, def2/J. Коррекцией дисперсии выполнена в рамках схемы D3BJ. Влияние растворителя учитывалось с использованием модели PCM.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка методов синтеза новых хиральных соединений с использованием оксима пинокарвона в качестве исходного соединения.
2. Методы получения новых хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов.
3. Синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и симметричных и несимметричных алкинов с использованием катализатора Уилкинсона.
4. Синтез пинопиридинов по реакции *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилалкенами в присутствии новой каталитической системы на основе палладия.
5. Превращения *O*-метилового эфира оксима пинокарвона в условиях каталитического кросс-сочетания с арилолидами. Установление

предположительного механизма реакции, сопровождающейся скелетной изомеризацией.

6. Синтез новых гибридных спироциклических дипинодиазафлуоренов.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур и тщательностью проведения эксперимента. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа, температурой плавления (ДСК), УФ- и ИК-спектроскопии, поляриметрии, спектрами флуоресценции. Были выращены монокристаллы представителя каждого из рядов пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, арилированных оксимов, а также дипинодиазафлуореновых производных и методом РСА установлены их молекулярные структуры.

Работа выполнена по Приоритетному направлению V.44 «Фундаментальные основы химии» в рамках бюджетного проекта V.44.5.8.(0302-2016-0002) «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» и при финансовой поддержке со стороны РФФИ (№ 17-43-540857, № 18-33-00243 и № 19-33-50081) и РНФ (№ 18-73-00148).

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 8 сообщений в виде тезисов докладов.

Личный вклад соискателя. Представленные в работе результаты получены автором при его непосредственном участии. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных задач. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, структурную идентификацию продуктов с использованием спектральных данных и выращивание монокристаллов для РСА. Также внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Благодарности. Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. Ткачеву Алексею Васильевичу. Отдельные слова благодарности автор выражает сотрудникам НИОХ СО РАН: к.х.н. Агафонцеву А.М., к.х.н. Васильеву Е.С., к.х.н. Бизяеву С.Н., Домрачеву Д.В., к.х.н. Ластовке А. В., к.х.н. Пантелеевой Е.В., к.х.н. Селивановой Г.А. Автор также благодарен: зав. лаб., академику РАН, д.х.н., проф. Ананикову В.П. (ИОХ РАН), к.х.н. Дегтяревой Е.С. (ИОХ РАН), к.х.н. Кокиной Т.Е. (ИНХ СО РАН), к.х.н. Брылёвой Ю.А. (ИНХ СО РАН), д.х.н., проф. Плюснину В. Ф. и м.н.с. Михайлису А.В. (ИХКГ СО РАН).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение к работе содержит представления об актуальности темы диссертации, цель и задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Глава 1 посвящена анализу литературных данных о синтезе пиразолопиридинов, пиридиновых производных с использованием реакций С-Н активации, а также рассматривается модификация 4,5-диазафлуоренона. В Главе 2 обсуждаются результаты выполненного исследования. Рассматриваются особенности и пути протекания реакций. Глава 3 содержит данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов и физико-химические характеристики новых соединений.

1. Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Известны методы получения пинопиридинов исходя из оксима пинокарвона при его взаимодействии с кетозфирами, карбонильными соединениями, а также с енаминами [Ustimenko, Y.P., Agafontsev, A.M., Komarov, V.Y., Tkachev, A. V. Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – N. 6. – P. 584–586]. Поскольку 5-аминопиразолы содержат в своей структуре енаминовый фрагмент, нами было решено исследовать их взаимодействие с оксимом пинокарвона с целью разработки метода получения новых производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих аннелированный к пиридиновому ядру монотерпеновый фрагмент.

Для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов необходимо было получить исходные аминопиразолы **3a-e**. Ряд замещенных аминопиразолов **3a-e** был получен конденсацией соответствующих арилгидразинов **2a-e** с 3-аминокротонитрилом с выходами от 30 до 93 % (Схема 2).

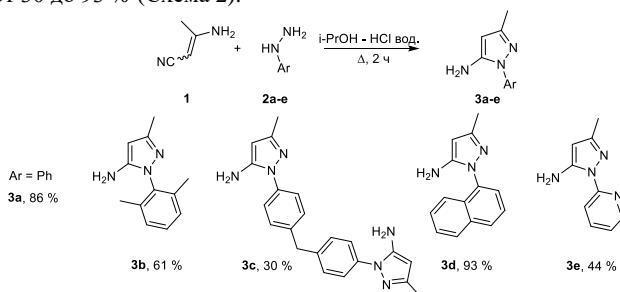


Схема 2

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **5a-e** были получены из соответствующих 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов **3a-e** и оксима пинокарвона **4** (Схема 3). Реакцию проводили при конвекционном (120 °С, FeCl₃·6H₂O, 1 ч) и микроволновом нагреве (180 °С, 1 ч). Выходы соединений **5a-e** составили от 15 до 35 %.

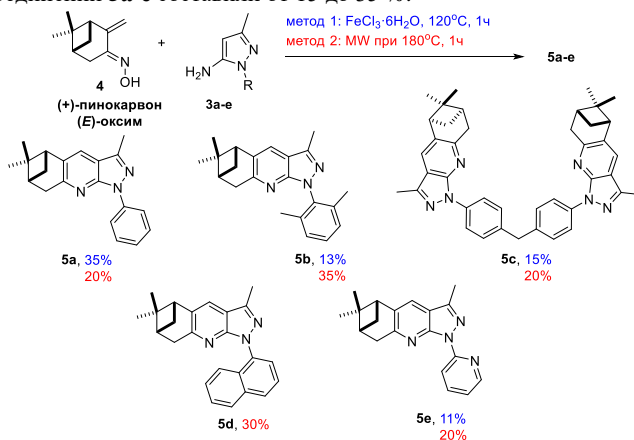


Схема 3

Строение нопинан-аннелированных производных **5a-e** было установлено из анализа молекулярных спектров (ЯМР-спектроскопии ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии

высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии). По данным молекулярных спектров все синтезированные соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду. Для соединения **5e** был выполнен РСА, который подтвердил наши выводы о строении этих соединений (Рисунок 1).

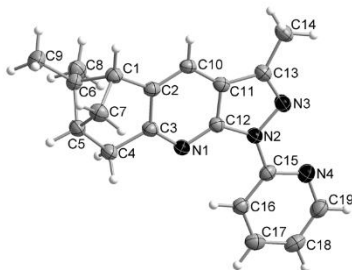


Рисунок 1. Строение пиразоло[3,4-*b*]пиридина **5e** по данным РСА.

Для нас наибольший интерес представляло соединение **5e**, так как предполагалось, что с ним лучше всего будут образовываться комплексы с фотолуминесцентными свойствами. Для того, чтобы увеличить выход данного соединения, провели реакцию на носителях. В качестве носителей мы использовали силикагель и безводный сульфат натрия. Вещество наносили в растворе и упаривали досуха. В случае использования силикагеля удалось увеличить выходы до 25 %. Согласно спектральным характеристикам, удалось выделить чистое соединение **5e**. Но оказалось, что **5e**, полученное этим способом, имеет другой угол оптического вращения, чем соединение **5e**, полученное по реакции без использования носителя. Нужно было выяснить, с чем это связано: с рацемизацией оксима в ходе реакции или оптической чистотой исходного оксима.

Таблица 1. Экспериментальные данные оптимизации соединения **5e**.

Эксперимент	Носитель	Выход, %	$[\alpha]$, ($\lambda = 589 \text{ nm}$)
MW, 180 °C, 1 ч, 4: 3e – 2:1	-	20	-84
MW, 180 °C, 1 ч, 4: 3e – 2:1 (нанесли в CHCl_3)	SiO_2	25	-35
MW, 180 °C, 1 ч, 4: 3e – 2:1 (нанесли в CHCl_3)	Na_2SO_4	20	-21
MW, 180 °C, 1 ч, 4: 3e – 2:1 (нанесли в C_6H_6)	Na_2SO_4	15	-41
MW, 180 °C, 1 ч, 4: 3e – 2:1 (нанесли в CCl_4)	Na_2SO_4	16	-26

Для того, чтобы решить вопрос о рацемизации или её отсутствии, нам было необходимо найти метод определения оптической чистоты, так как измерение удельного угла вращения не дает точных данных об энантиомерном избытке. Нам

были доступны хиральная газовая хроматография и ВЭЖХ, но с помощью данных методов разделить энантиомеры не удалось. Помимо хроматографических методов оценить относительное содержание энантиомеров возможно с помощью ЯМР-спектроскопии, для чего необходимо добавить хиральный реагент, который образует пару диастереомерных комплексов с энантиомерными пинопиридинами. В качестве хиральных добавок мы использовали L(+)-винную кислоту, (+)-диэтилтарtrat и β -циклодекстрин. Наиболее подходящим реагентом оказался β -циклодекстрин.

Но для того, чтобы пиразолопиридин **5e** образовывал с β -циклодекстрином комплекс включения, его необходимо было перевести в водорастворимую форму. С этой целью получили гидрохлорид пиразолопиридина **5e**. На рисунке 2 представлены два ЯМР-спектра для соединения **5e**, полученного из оптически активного оксима (верхний спектр) и оксима с низкой оптической активностью (нижний спектр). По соотношению интегральной интенсивности определили соотношение энантиомеров в продукте **5e**. Для верхнего образца соотношение энантиомеров составило 97:3 (93 % e.e.), для нижнего – 57:43 (14 % e.e.). В результате анализа синтезированных образцов установили, что энантиомерная чистота синтезированного продукта пиразолопиридина в точности соответствует энантиомерной чистоте исходного оксима. В ходе конденсации энантиомерная чистота не меняется.

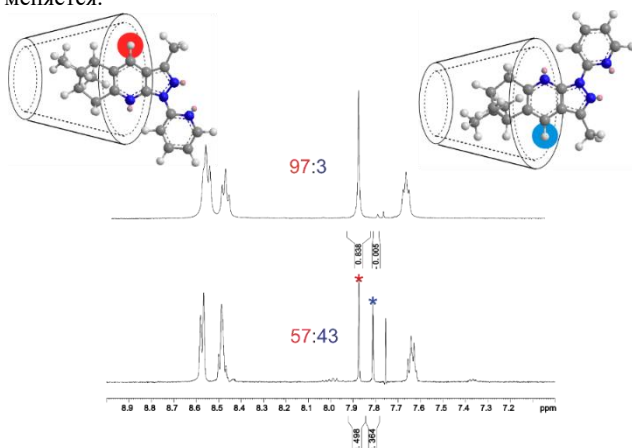


Рисунок 2. Спектры ЯМР ^1H комплексов включения β -циклодекстрина с пиразоло[3,4-*b*]пиридином **5e**.

Таким образом, эксперименты с оксимом пинокарвона известной оптической чистоты и β -циклодекстриновыми комплексами продуктов **5e** показали, что в использованных условиях проведения реакции не происходит рацемизации продукта, его оптическая чистота определяется оптической чистотой исходного оксима. Рацемизация происходит на этапе синтеза оксима пинокарвона.

Благодаря подходящему расположению донорных атомов азота пиразоло[3,4-*b*]пиридин **5e** способен выступать в качестве хелатного лиганда, образуя комплексные соединения, которые могут проявлять циркулярно-поляризованную люминесценцию. В лаборатории синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН удалось получить комплексы данного соединения с Sm, Tb и Eu. Для комплекса с $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ выполнен PCA (Рисунок 3), в котором ион лантаноида

десятикоординирован с тремя хелатными бидентатными лигандами нитрат-ионов и двумя бидентатными N,N-донорными лигандами **5e**. Для Eu, Tb и Sm был выполнен РФА. По данным РФА видно, что все комплексы изоструктурны (Рисунок 4).

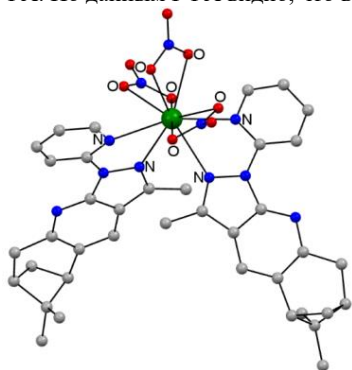


Рисунок 3. Строение комплекса $[\text{Eu}(\text{L}^1)_2(\text{NO}_3)_3]$ по данным PCA ($\text{L}^1 = \mathbf{5e}$).

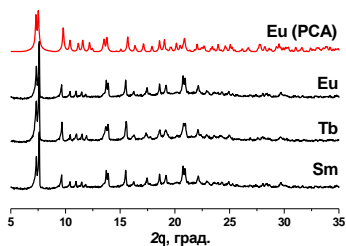


Рисунок 4. РФА спектры для комплексов с Eu, Tb и Sm.

Далее полученные комплексы исследовали в лаборатории фотохимии ИХКГ СО РАН, где были выявлены параметры люминесценции. Для этих комплексов наблюдается люминесценция как в растворе (Рисунок 5), так и в твердой фазе (Рисунок 6). Для свободного лиганда **5e** наблюдается более слабая люминесценция. Квантовый выход для комплексов в растворе и в твердой фазе увеличивается в порядке $\text{Sm} < \text{Eu} < \text{Tb}$. Комплекс с Tb обладает наилучшим квантовым выходом как в растворе ацетонитрила ($\varphi_f = 0.736$), так и в твердой фазе ($\varphi_f = 0.890$).

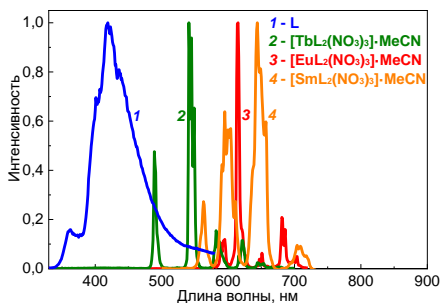


Рисунок 5. Спектры люминесценции лиганда (1), комплексов с Tb^{3+} (2), Eu^{3+} (3), Sm^{3+} (4) в растворе при возбуждении длиной волны 300 нм.

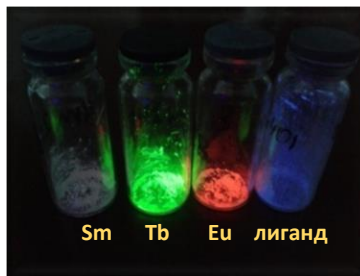


Рисунок 6. Свечение комплексов в сравнении с лигандом при облучении УФ светом при 360 нм.

Таким образом, при выполнении данной части диссертационной работы: 1) удалось получить ряд новых пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих пиненовый фрагмент; 2) подобрана удобная методика для определения оптической чистоты пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, использующая ЯМР-спектроскопию диастереомерных комплексов включения этих соединений с β -циклодекстрином; 3) получены

комплексы новых хиральных пиразолопиридинов с Eu, Tb, и Sm и изучены их люминесцентные свойства (сотрудниками ИНХ и ИХКГ СО РАН).

2. Использование каталитических реакций C-H активации в синтезе пинопиридинов

2.1 Синтез пинопиридинов с использованием катализатора Уилкинсона

Недавно стали появляться статьи, посвященные получению пиридинов из α,β -непредельных оксимов и алкинов/алкенов с помощью C-H активации [Li, J., Hu, Y., Zhang, D., Liu, Q., Dong, Y., Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 359. – N. 5. – P. 710–771]. Но неизвестны примеры с использованием более сложных терпеновых оксимов.

В работе [Parthasarathy, K., Jeganmohan, M., Cheng, C.-H. *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – N. 2. – P. 325–328] описана методика получения пиридинов из α,β -непредельных оксимов и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона. Мы решили применить эту методику к взаимодействию оксима пинокарвона и различных симметричных и несимметричных алкинов (Схема 4).

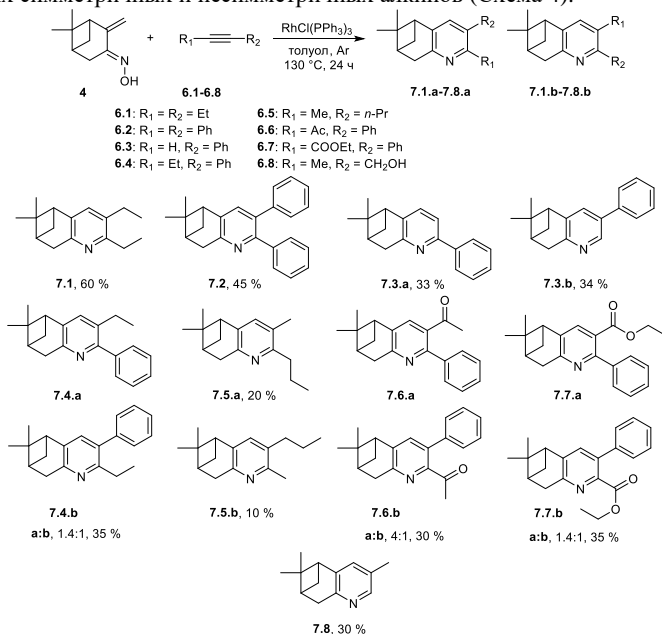


Схема 4

При взаимодействии оксима пинокарвона **4** с небольшим избытком симметричных алкинов **6** в присутствии 3 мол. % $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ в толуоле при нагревании до 130°C в закрытой пробирке в течение 24 ч достигается полная конверсия по оксиму. При масштабировании реакции в четыре раза до 1 ммоль оксима в тех же условиях его конверсия в среднем составляет 50%. В случае с терминальным алкином **6.3** достигается полная конверсия, но наблюдается образование двух региоизомеров в соотношении 1:1.

В случае интернальных несимметричных алкинов также наблюдается образование двух продуктов реакции с общим выходом около 30 %, которые не во всех случаях удалось разделить хроматографически. Наличие донорных или акцепторных заместителей существенно не влияет на выходы продуктов. Из полученных данных по соотношению региоизомеров в реакционной смеси можно сказать, что строение алкина практически не влияет на региоселективность.

Строение соединений **7** установлено из анализа молекулярных спектров (спектроскопии ЯМР ^{13}C и ^1H , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии). Для отнесения сигналов региоизомеров в ЯМР-спектрах были произведены расчеты параметров спектров ЯМР методом DFT (PBE0/def2-TZVP в CHCl_3 , SCF GIAO метод). Все квантово-химические расчеты в диссертации проводил д.х.н., профессор А.В. Ткачев.

2.2 Синтез пинопиридинов с использованием палладиевого катализатора

На сегодняшний день существует только несколько примеров, посвященных алкенированию эфиров α,β -непредельных оксимов с помощью С-Н активации на родиевых катализаторах [Hyster, T.K., Rovis, T. Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – N. 43. – P. 11846–11848].

Мы решили попробовать разработать эффективную каталитическую систему на основе соединений палладия (Схема 5).

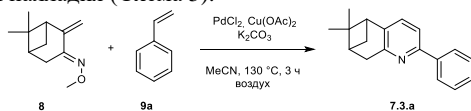


Схема 5

В качестве модельных субстратов выбрали метиловый эфир оксима пинокарвона **8** и стирол **9a**. При проведении этой реакции без катализатора продукта обнаружено не было. Образование целевого продукта **7.3.a** (10 %) наблюдали при использовании каталитической системы: PdCl_2 , K_2CO_3 (основание), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в MeCN на воздухе (в атмосфере аргона наблюдались только следовые количества продукта **7.3.a**). Реакцию проводили в закрытой пробирке. Выбор растворителя был обусловлен растворимостью PdCl_2 в ацетонитриле, а именно – образованием устойчивого и растворимого комплекса $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$. Поварьировав ряд предшественников катализатора ($\text{PdCl}_6(\text{NH}_4)_2$, $\text{PdCl}_2\cdot\text{DPPE}$ ([1,2-бис(дифенилфосфино)этан]дихлорпалладий (II)), $\text{PdCl}_2\cdot\text{DPPB}$ (1,4-бис(дифенилфосфино)бутан-палладий (II) хлорид), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), мы обнаружили, что наиболее эффективный катализатор – это PdCl_2 . Далее был проведен подбор оснований. При добавлении органических оснований (Py, DBU, NEt_3) продукта не наблюдали. В случае с неорганическими основаниями (Cs_2CO_3 , KOAc , NaOAc , Na_2CO_3 , K_3PO_4) лучше всего сработал K_2CO_3 (выход **7.3.a** 15 %).

Для реакций С-Н активации известно, что окислительные добавки могут существенно повлиять на выходы. Поэтому мы использовали следующие добавки: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuBr_2 , CuCl_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, AgNO_3 , AgSbF_6 , AgOTf , AgBF_4 . Лучшей из них оказался AgNO_3 (20 %). Использование различных лигандов (PPh_3 , DPPB , DPPF , фенантролин, бипиридин, Xantphos) не привело к увеличению выходов. При использовании в качестве исходных субстратов оксима пинокарвона и его сложных эфиров ($-\text{OAc}$, $-\text{OPiv}$) были получены следовые количества продукта **7.3.a**. При варьировании растворителей в случае использования толуола, 1,4-диоксана, ТГФ и

MeOH продукта не наблюдалось. При использовании ДМФА выход был 7 % и ДМСО – 15 %. При проведении реакции в MeCN выход составил 20 %.

Далее варьировали количество катализатора и AgNO₃. При загрузке в 10 мол. % PdCl₂ и 1 экв. AgNO₃ выход составил 20 %, тогда как увеличение количества добавки привело к увеличению выхода всего на 2 % (Таблица 2).

Увеличение продолжительности реакции с 3 до 20 ч при 130 °C не привело к увеличению выхода (Таблица 3). Но при этом стоит отметить, что конверсия **8** была неполная и в реакционной смеси осталось 13 % оксима. Дальнейшее увеличение продолжительности реакции было неэффективным, по-видимому, **8** быстрее расходуется в побочных процессах, чем в целевой реакции. Проведение реакции при 100 °C в течение 20 ч позволило достичь выход в 18 %, при этом осталось больше исходного оксима, поэтому дальнейшие реакции проводили при температуре 100 °C. По совокупности приведённых данных оптимальными реакционными условиями являются: оксим (0.25 ммоль), стирол (0.5 ммоль), PdCl₂ (0.025 ммоль), AgNO₃ (0.25 ммоль), MeCN (1 мл), температура 100 °C в течение 20 ч на воздухе.

Таблица 2. Оптимизация загрузок каталитической системы.

PdCl ₂ (экв.)	AgNO ₃ (экв.)	Выход 7.3.a , % ^[a]	Оксим 8 , % ^[a]	Стирол 9a , % ^[a]
0.1	-	0	70	97
0.1	0.1	2	70	90
0.1	0.5	11	50	75
0.1	1	20	35	70
0.1	3	22	10	50
-	1	0	77	100
0.05	1	8	52	82

^[a]Выходы определены по данным ¹H ЯМР

Таблица 3. Оптимизация температуры и времени реакции.

PdCl ₂ (0.1 экв.) AgNO ₃ (1 экв.) MeCN	Выход 7.3.a , % ^[a]	Оксим 8 , % ^[a]	Стирол 9a , % ^[a]
80 °C, 3 ч	0	71	85
80 °C, 20 ч	8	55	74
100 °C, 3 ч	5	54	84
100 °C, 20 ч	18	39	73
130 °C, 3 ч	20	35	68
130 °C, 20 ч	20	13	48

^[a]Выходы определены по данным ¹H ЯМР

Используя оптимальные условия в реакциях с участием стирольных реагентов получили ряд пинопиридинов с замещёнными ароматическими фрагментами в альфа-положении пиридинового цикла (Схема 6). Выходы продуктов составили от 11 до 20 % и не зависели от природы заместителя в ароматическом кольце. Низкие выходы обусловлены неполной конверсией по оксиму. При колоночной хроматографии реакционной смеси удалось выделить только оксим, стирол и целевой продукт.

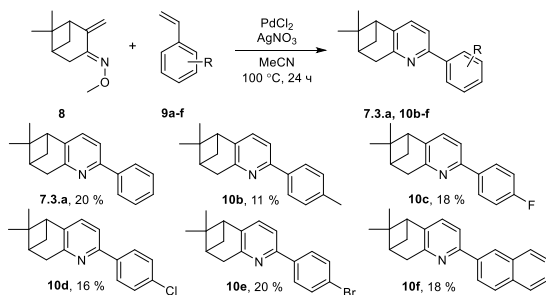


Схема 6

2.3 Палладий-катализируемая реакция С-Н активации оксима пинокарвона

Известны различные варианты арилирования двойных связей: с помощью С-Н активации [Liron, F., Oble, J., Logion, M.M., Poli, G. *European J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – N. 27. – P. 5863–5883] и реакций кросс-сочетания [Carral-Menoyo, A., Sotomayor, N., Lete, E. *Catal. Sci. Technol.* – 2020. – V. 10. – N. 16. – P. 5345–5361]. Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания между алкенами и арилиодидами (реакция Мизороки-Хека) – один из основных методов арилирования олефинов [Beletskaya, I.P., Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – N. 8. – P. 3009–3066].

При проведении реакции с *O*-метилловым эфиром оксима пинокарвона **8** данная реакция протекает с неизвестным ранее раскрытием 4-х членного цикла пинанового фрагмента и образованием арилированного и изомеризованного продукта (Рисунок 7). Такое поведение пинановой системы является весьма необычно, поскольку она является стабильной в химических реакциях и претерпевает фрагментацию лишь при высоких температурах. В частности, известно, что β-пинен при высокой температуре разрушается с образованием изомерных продуктов пара-ментанового ряда.

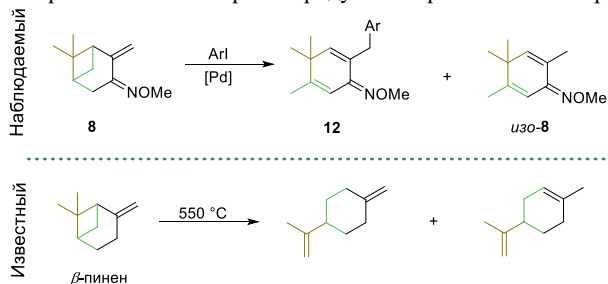
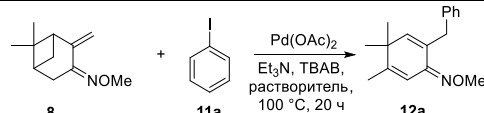


Рисунок 7. Сравнение термической и каталитической реакции раскрытия пинановой системы.

Образование целевого соединения **11a** (7 %) и дифенила (24 %), как основного побочного продукта, наблюдали в каталитической системе с Pd(OAc)₂ и Et₃N в качестве основания (выход 1, Таблица 4). Важно отметить, что данная реакция не идет в отсутствие катализатора.

Таблица 4. Оптимизация модельной реакции.

			
Опыт	Растворитель	Выход 12a , % ^[b]	Выход Ph-Ph, % ^[b]
1 ^[c]	ДМСО	7	24
2	ДМСО	19	9
3 ^[d]	ДМСО	24	75
4	ДМФА	41	53
5	НМП	32	40
6	MeCN	39	49
7	Толуол	8	83
8	EtOH	32	9

^[a]Реакцию проводили с **8**, **11a**, Pd(OAc)₂, ТБАБ и Et₃N в растворителе, в атмосфере аргона при 100 °С в течение 20 ч. ^[b]Выходы определены по данным ¹H ЯМР. ^[c]без добавления ТБАБ. ^[d]Реакция в атмосфере воздуха.

В реакциях кросс-сочетания хорошо зарекомендовали себя соли тетраалкиламмония, поэтому мы добавили тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ), что позволило увеличить выход **12a** до 19 % (выход 2, Таблица 4). Также провели реакцию на воздухе и заметили, что это позволило незначительно увеличить выход продукта (24 %), но при этом значительно увеличилось образование дифенила (выход 3, Таблица 4). Таким образом, дальнейшие эксперименты проводились в инертной атмосфере, чтобы избежать реакции гомосочетания.

Выбор растворителя является одним из ключевых параметров оптимизации в реакциях кросс-сочетания. Использование апротонных растворителей, таких как ДМФА, НМП, MeCN, привело к полной конверсии иодбензола с образованием продукта **12a** и дифенила (опыты 4-6, Таблица 4). В толуоле наблюдалось небольшое количество продукта и 83 % дифенила. В результате наиболее оптимальным оказался EtOH, так как в нем было получено 32 % **12a** и минимальное количество дифенила (9 %).

Далее изучили влияние различных оснований на продуктивность модельной реакции. Варьирование органических оснований не привело к увеличению выхода продукта реакции. Наиболее эффективные основания показаны на схеме 7. Необходимо отметить, что в реакциях с участием Na₂CO₃ и NaOAc появляется побочный продукт *изо-8*. Наилучший результат достигается с использованием NaOAc.

Для улучшения растворимости NaOAc в качестве дополнительного растворителя использовали воду. Наилучший выход **12a** (44 %) был получен в смеси растворителей EtOH:H₂O = 9:1 привело к увеличению выхода. Дальнейшие эксперименты показали, что чем выше содержание воды, тем больше образуется побочного продукта *изо-8*.

Увеличение температуры реакции со 100 до 130 °С приводило к деструкции исходного оксима. Однако при увеличении времени реакции до 72 ч при температуре 100 °С удалось получить продукт **12a** с выходом 62 %. Важно отметить, что дальнейшее увеличение времени реакции становится неэффективным. Это говорит

о том, что катализатор теряет свою активную форму в ходе реакции. Для того, чтобы обеспечить присутствие активной формы катализатора в реакционной смеси, решили разделить загрузку катализатора и ТБАБ на 3 порции. Мы добавляли по 1.5 мол. % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 0.33 экв. ТБАБ в EtOH каждые 24 ч. Таким образом, удалось получить **12a** с выходом 74 %.

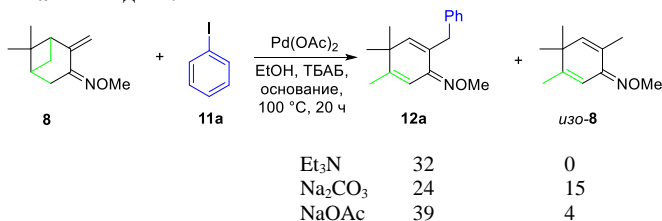


Схема 7

Опираясь на оптимизированные реакционные условия для модельной реакции, синтезировали ряд соединений **12**, содержащих замещенный ароматический фрагмент (Схема 8).

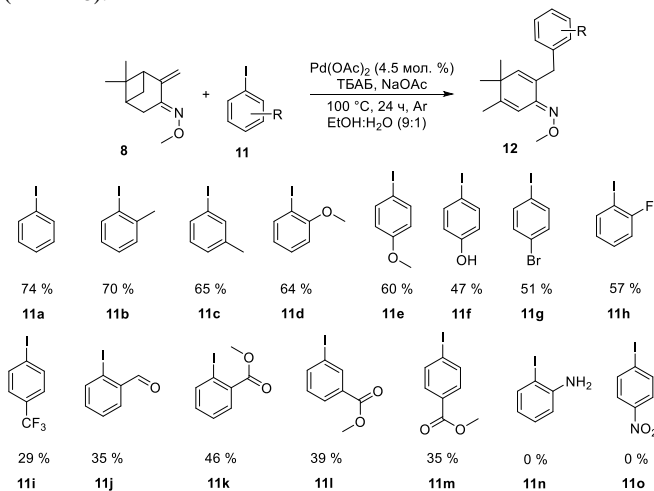


Схема 8

В случае арилиодидов с электронодонорными заместителями удалось выделить продукты с высокими выходами 50–70 %. В случае 4-иодфенола **12f** содержание продукта составило 47 %. Возможно, это связано с тем, что гидроксигруппа незащищена. Данная гидроксильная группа может выступать в качестве нуклеофила и замещать иод с образованием полиэфиров. Продукты **12g-m** реакций арилиодидов с электроноакцепторными заместителями выделены с хорошими и умеренными выходами. Положение заместителя в иодбензоле не сильно влияет на выходы продуктов. Реакция 1-бром-4-иодбензола протекала селективно по связи Ag-I , выход продукта **12g** составил 51 %. Однако, в случае 2-амино- и 4-нитро-замещенных арилиодидов продукты не были получены. Другие арилгалогены (Ph-Br , Ph-Cl) не активны в данных реакционных условиях.

Строение соединений **12** установлено из анализа молекулярных спектров (спектроскопии ЯМР ^{13}C и ^1H , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии). Для соединения **12f** был выполнен РСА (Рисунок 8), который подтвердил, что все синтезированные соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду.

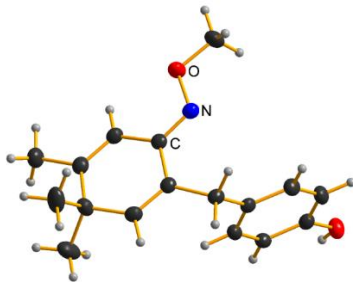


Рисунок 8. Молекулярная структура соединения **12f**.

2.3.1 Механизм реакции С-Н активации метилового эфира оксима пинокарвона с арилиодидами

Механизм каталитического арилирования *O*-метилового эфира оксима пинокарвона был исследован с использованием ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) (данные по ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения получены сотрудниками Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН к.х.н. Е.С. Дегтяревой и к.х.н. Ю.В. Бурькиной, возглавляемой академиком РАН В.П. Ананиковым). Для того, чтобы определить к чему координируется Pd к эфиру оксима или арилиодиду, увеличили количество $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до 20 мол. %. При мониторинге реакционной смеси, полученной с участием иодбензола **11a**, никаких изменений химических сдвигов оксима и арилиодида в ЯМР ^1H спектре не наблюдали. Важно отметить, что произошло активное выпадение осадка черного цвета. Эксперимент показал, что использование высоких загрузок палладия недопустимо для исследуемого процесса, таким образом, все дальнейшие исследования проводились с загрузкой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до 5 мол. %. Поэтому дальнейшие механистические исследования реакции были выполнены с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-MS) и tandemной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS), что позволило исследовать реакционную смесь с низким содержанием палладия и обнаруживать Pd-содержащие промежуточные соединения в ходе реакции.

Взаимодействие соединений **8** и **11k** с использованием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мол. %) и NaOAc (1 экв.) в EtOH было выбрано в качестве модели для масс-спектрометрического исследования ESI-MS. На первом этапе каталитическую систему смешали с исходными субстратами: (A) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ с **8** и (B) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ с **11k**, и записали масс-спектры (Рисунок 9A и B соответственно). В растворах A и B было обнаружено большое количество Pd-содержащих ионов. После этого зарегистрировали масс-спектр свежеприготовленной реакционной смеси **8** и **11k** с $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$, в котором был обнаружен новый набор Pd-содержащих сигналов (Рисунок 9C). Отсутствие комплексов Pd – арилиодид **11k**

(зеленый цвет линий, Рисунок 9В) и сохранение некоторых комплексов Pd с оксимом **8** (оранжевый цвет линий, Рисунок 9А) подтверждает предположение о более сильном взаимодействии Pd с оксимом, чем с ArI **11k**. Соответствующие сигналы были интерпретированы как ионы $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2]^+$ ($[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{MeO}]^+$, $[\text{M}+\text{OAc}-\text{CH}_3]^+$, $[\text{M}+\text{EtO}]^+$) (Таблица 5). *O*-метиловому эфиру оксима пинокарвона соответствует брутто-формула $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($m/z = 179.13$), остатку молекулы арилиодида без иода – $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2$ ($m/z = 179.13$), продукту – $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ($m/z = 313.16$).

Среди новых комплексов (фиолетовый цвет линий на рисунке 9С) были обнаружены ионы, соответствующие взаимодействию Pd с одной или двумя молекулами **8** и с одной арильной группой **11k**: $m/z = 420.07$, что соответствует $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$ и $m/z = 585.19$, 599.21 , что соответствует комплексам $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$ (Таблица 5)

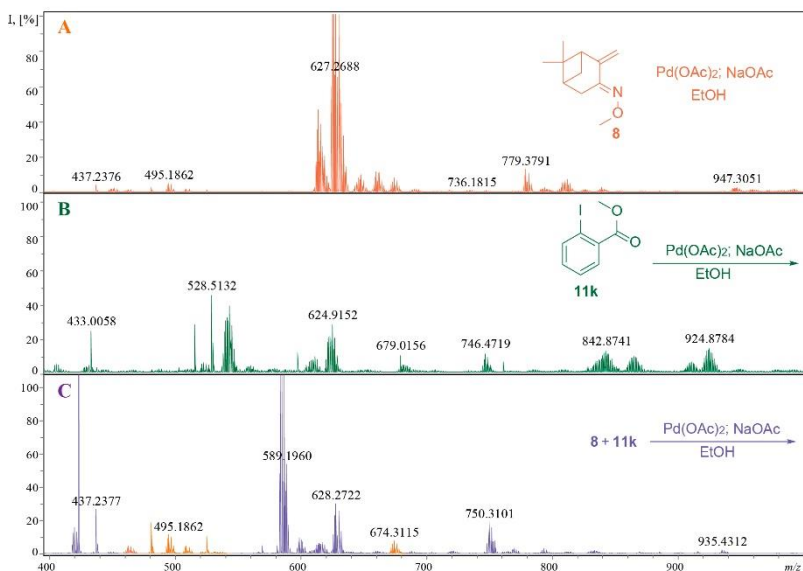


Рисунок 9. Масс-спектры высокого разрешения (ESI-MS): (А) Спектр оксима **8** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ в этаноле. (В) Спектр арилиодида **11k** смешанный с $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ в этаноле. (С) Спектр оксима **8** с арилиодидом **11k** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ в этаноле

Чтобы получить дополнительную информацию о структуре интермедиатов, был применен метод тандемной масс-спектрометрии ESI-MS/MS. Комплекс $m/z = 585.19$ был выбран для эксперимента ESI-MS/MS методом диссоциации, индуцированной столкновениями (CID). Выбранное значение энергии столкновения составляло 25 эВ. В масс-спектре были обнаружены сигналы, соответствующие потере **8**, $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe}$ и Me.

Зная о составе возможных комплексов палладия, мы проанализировали модельную реакцию между **8** и **11k** в EtOH с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}/\text{ТБАБ}$ с помощью ESI-(+)MS. Несмотря на высокую

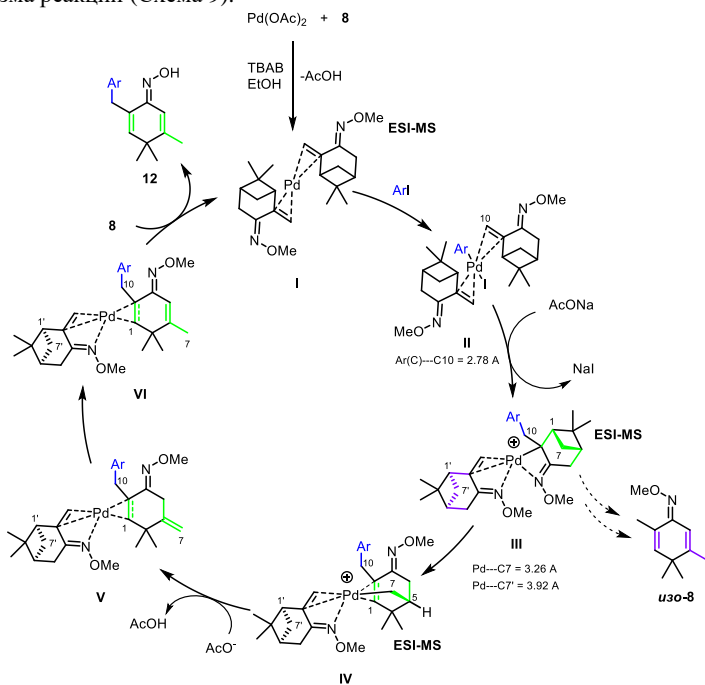
интенсивность сигнала, соответствующего ТБАБ-комплексам, были обнаружены Pd-содержащие ионы: $m/z = 420.0769$, 495.1843 , 585.1944 , содержащие $\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_{1-2}(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})_{0-1}$.

Таким образом, масс-спектрометрические исследования показали, что в системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{ArI} - O$ -метоксиоксим (**8**) образуются частицы следующего состава:

Таблица 5. Ионы, зарегистрированные в масс-спектрах.

Брутто-формула	m/z
$[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2]^+ = [\text{M}]^+$	464.16
$[\text{M}+\text{MeO}]^+$	495.18
$[\text{M}+\text{OAc}-\text{CH}_3]^+$	538.20
$[\text{M}+\text{EtO}]^+$	509.19
$[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$	420.07
$[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$	599.21
$[\text{Pd}(\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4)]^+$	585.19

С учётом данных изучения реакционных смесей методами масс-спектрометрии и с использованием квантово-химических расчетов предложена следующая схема механизма реакции (Схема 9).



На первой стадии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ восстанавливается до $\text{Pd}(0)$ в среде $\text{EtOH}/\text{вода}$. Важно отметить, что эта стадия требует значительного избытка ТБАБ, чтобы избежать агломерации $\text{Pd}(0)$. Далее $\text{Pd}(0)$ координируется к двум молекулам O -метилового эфира оксима с образованием димерного комплекса **I**. Затем происходит

окислительное присоединение AgI к комплексу **I** с образованием интермедиата **II**. На следующей стадии осуществляется перегруппировка с переносом фенильной группы с атома Pd на атом C10 пинанового фрагмента с образованием интермедиата **III**. Мы полагаем, что NaOAc играет свою роль не только во время восстановительного элиминирования иода, но он необходим для дополнительного обмена иода на ацетат с образованием растворимых кластеров палладия и для увеличения скорости перехода от интермедиата **II** в **III**.

Структура **III** характеризуется различными расстояниями от атома Pd до атомов C7 и C7' разных пинановых фрагментов. Если атом Pd внедряется в ближайшую в пространстве связь C1-C7 с образованием связей C1-Pd и C7-Pd, то это ведёт к структуре **IV** и, в конечном счёте, к продукту **12**. Если же перенос атома Pd происходит на атом C7', то образуется изомеризованный оксим *изо-8*.

Под действием ацетат-аниона катионный комплекс **IV** подвергается депротонированию и перегруппировке в нейтральный комплекс **V**. Комплексы **III**, **IV** и **V** стабилизируются дополнительной координацией Pd с атомом азота метилоксимной группы второй молекулы **8**, которая может служить лигандом. Возможность превращения **III** \rightarrow **IV** \rightarrow **V** оценивалась квантово-химическими расчетами (Рисунок 10). Для ускорения расчетов фрагменты одной молекулы **8** были усечены. В результате внедрение палладия в терпеновый мостик происходит через небольшой активационный барьер ($\Delta G \neq (\text{IIIa} \rightarrow \text{IIIa-TS}) = 14,8$ ккал / моль). Еще более выгодна стадия депротонирования, протекающая под действием ацетата ($\Delta G \neq (\text{IVa} \rightarrow \text{IVa-TS}) = 10,2$ ккал / моль).

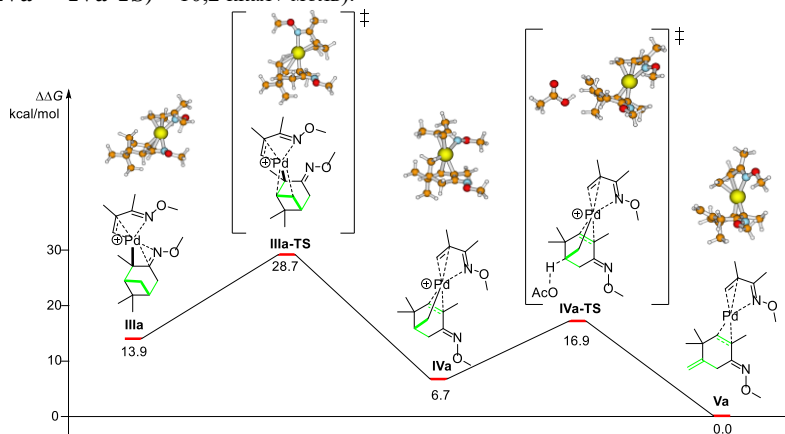


Рисунок 10. Профиль свободной энергии для стадий внедрения (**III** \rightarrow **IV**) и депротонирования (**IV** \rightarrow **V**) с оптимизированными структурами комплексов и переходных состояний. Молекулы комплексов были упрощены с сохранением геометрии координационных центров (**IIIa**, **IVa** и **Va** соответственно). Уровни энергии включают влияние растворителя EtOH .

Каталитический цикл замыкается после восстановительного элиминирования молекулы продукта **12** из интермедиата **V** или **VI**, которое происходит за счет координации новой молекулы субстрата **8**, тем самым регенерируя катализатор $\text{Pd}(0)$ (**I**).

3. Синтез хиральных спиро-дипинодiazофлуоренов

Известно превращение, когда незамещённый диазафлуоренон реагирует с фенолами и нафтолами в стехиометрическом соотношении 1:2 при катализе трифторметансульфокислотой с образованием продуктов *спиро*-архитектуры, содержащих ксантеновый и диазафлуореновый фрагменты [Romain, M., Tondelier, D., Jeannin, O., Geffroy, B., Rault-Berthelot, J., Poriel, C. J. Mater. Chem. C. – 2015. – V. 3. – N. 37. – P. 9701–9714]. Данный метод позволяет конструировать ароматические донорно-акцепторные *спиро*-связанные системы, чья способность участвовать в фотоиндуцированном переносе электронов и другие необычные физико-химические свойства вызывают интерес исследователей по всему миру [Vasilyev, E.S., Bizyaev, S.N., Komarov, V.Y., Tkachev, A. V. Mendeleev Commun. – 2019. – V. 29. – N. 5. – P. 584–586].

В данной работе хиральный диазафлуоренон **13** вводили в реакцию с избытком фенола или нафтола в присутствии избытка трифторметансульфокислоты и *n*-хлорбромбензола в качестве растворителя. При этом были получены *спиро*-продукты стехиометрии 1:2 (Схема 10).

Наилучшие выходы реакции спироциклизации были для 1-нафтола (90 %) и резорцина (75 %), гидрохинон давал продукт с хорошим выходом (50 %), незамещённый фенол и 1,6-дигидроксинафталин давали продукты с умеренным выходом (18 и 30 % соответственно). Не удалось найти желаемого продукта в реакционных смесях с пирокатехином, гваяколом, *O*-метилгидрохиноном, флюороглюцином, 1,1'-бинафтолом и 8-гидроксихинолином. Таким образом, хороший выход получен в реакциях с умеренно *π*-избыточными ароматическими системами.

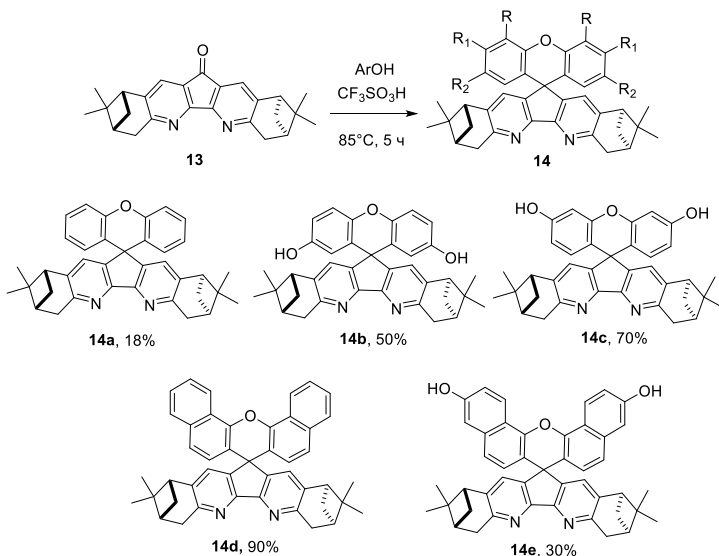


Схема 10

Строение соединений **14** установлено из анализа молекулярных спектров. Для соединения **14c** был выполнен РСА (Рисунок 11), который подтвердил, что все

синтезированные соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду.

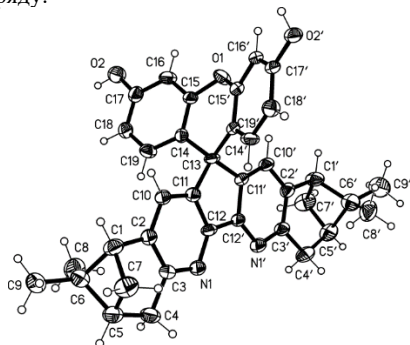


Рисунок 11. Молекулярная структура и нумерация атомов соединения **14c**.

Синтезированные молекулы имеют формальную симметрию C_2 с поворотной осью, проходящей через середину связи C12-C12', атом C13 и ксантеновый атом O. Именно этим объясняется "половинный" набор сигналов в спектрах ЯМР. Самой устойчивой формой ксантенового фрагмента является изогнутая форма (как в данных PCA).

Растворы всех полученных веществ обладают фотолюминесценцией. Общий их вид почти не меняется при варьировании ксантеновой части и представляет собой широкую полосу в области 360-370 нм. На рисунке 12 приведён спектр возбуждения и люминесценции вещества **14e** в хлороформе.

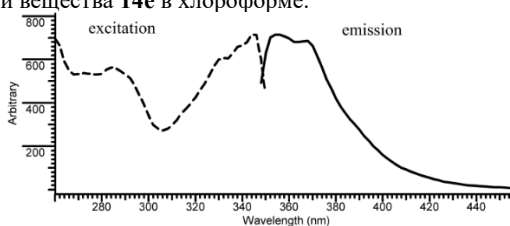


Рисунок 12. Спектр фотолюминесценции вещества **14e**. Спектр возбуждения показан пунктиром.

Полученные вещества представляют собой в твердом состоянии сольваты с хлороформом (по данным PCA для **14c** и из данных спектров ЯМР, записанных без $CDCl_3$), которые быстро разрушаются на воздухе (кристаллы после удаления маточного раствора мутнеют и растрескиваются на воздухе).

Таким образом, нами получена серия хиральных *спиро*-диазафлуоренов, обладающих фиолетовой фотолюминесценцией в растворе.

Выводы

1. Разработаны методы синтеза новых хиральных соединений с использованием оксима пинокарвона в качестве исходного соединения. Синтезировано 24 новых пинопиридинов, 13 производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена и 5 хиральных *спиро*-дипинодиазафлуоренов. Структура всех полученных соединений доказана с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов.

2. Обнаружено, что конденсация оксима пинокарвона с 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолами как при конвекционном, так и микроволновом нагреве приводит к образованию хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Показано, что синтезированные пиразоло[3,4-*b*]пиридины являются перспективными хиральными лигандами для координационной химии, поскольку образуются люминесцентные комплексы с лантаноидами.

3. Изучена возможность использования реакции С-Н активации оксима пинокарвона с алкинами в присутствии $[RhCl(PPh_3)_3]$ катализатора и показано, что по этой реакции можно получать пинопиридины ряда замещенных 6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов, в которых характер заместителей при атомах С-2 и С-3 определяется природой используемого алкина.

4. Разработана новая каталитическая система на основе палладиевого катализатора ($PdCl_2/AgNO_3/MeCN$) для синтеза пинопиридинов из оксима пинокарвона и производных стирола с образованием 2-арилзамещенных 6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов.

5. Найдена каталитическая система на основе палладиевого катализатора ($Pd(OAc)_2/TBAB/NaOAc/EtOH:H_2O$), позволяющая проводить сочетание *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами по реакции Мизороки-Хека. Обнаружена необычная перегруппировка пинанового остова с образованием производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексана. Предложен механизм этой новой перегруппировки, ключевым моментом которой является внедрение палладия по связи С1-С7 пинанового фрагмента.

6. Конденсацией дипинодиазафлуоренона с одно- и двухатомными фенолами и нафтолами синтезированы новые хиральные гибридные пинопиридины, молекулы которых содержат спироциклическое ядро спиро[циклопента[1,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-5,9'-ксантена].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Y.P. Ustimenko, A.M. Agafontsev, V.Y. Komarov, A.V. Tkachev. Synthesis of chiral nopinane annelated 3-methyl-1-aryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines by condensation of pinocarvone oxime with 1-aryl-1*H*-pyrazol-5-amines // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – N. 6. – P. 584–586.

2. T.E. Kokina, Y.P. Ustimenko, M.I. Rakhmanova, L.A. Sheludyakova, A.M. Agafontsev, P.E. Plyusnin, A.V. Tkachev, S.V. Larionov. Luminescent Complexes of Zn(II) and Cd(II) with Chiral Ligands Containing 1,10-Phenanthroline and Natural Monoterpenoids (+)-3-Carene or (+)-Limonene Fragments // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2019. – V. 89. – N. 1. – P. 87–95.

3. Y.P. Ustimenko, E.S. Vasilyev, S.N. Bizyaev, T.V. Rybalova, A.V. Tkachev. Synthesis of chiral spirodiazfluorenes // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56. – N. 11. – P. 1429–1433.

4. Y.A. Bryleva, Y.P. Ustimenko, V.F. Plyusnin, A.V. Mikheilis, A.A. Shubin, L.A. Glinskaya, V.Y. Komarov, A.M. Agafontsev, A.V. Tkachev. Ln(III) complexes with a chiral 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivative fused with a (–)- α -pinene moiety: synthesis, crystal structure, and photophysical studies in solution and in the solid state // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – N. 4. – P. 2276–2284.

5. J.P. Ustimenko, A.M. Agafoncev. Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines containing the α -pinene fragment. Всероссийская научная конференция с

международным участием «Современные проблемы органической химии»: сборник тезисов. Новосибирск, 5-9 июня 2017, С. 128.

6. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев. Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих фрагмент α -пинена. Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых: сборник тезисов докладов международной научной конференции. Иркутск, 27 августа – 2 сентября 2017, С. 145.

7. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев. Синтез хиральных нопинан аннелированных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Всероссийская молодёжная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии": сборник тезисов. п. Шерегеш, 12-16 марта 2018, С. 85.

8. Yu.A. Bryleva, Yu.P. Ustimenko, E.D. Novikova, A.S. Kupryakov and M.I. Rakhmanova. Luminescent Ln(III) complexes based on chiral terpene-containing ligands. Кластер конференций «InorgChem 2018»: book of abstracts. 16-23 September 2018, Astrakhan, P. 285-286.

9. Ю.П. Устименко Синтез хиральных 3-метил-1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. XX Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых: сборник тезисов. 20–23 мая 2019, Томск, С. 214.

10. Y.P. Ustimenko, A.M. Agafontsev, E.S. Vasilyev, Yu.A. Bryleva. Synthesis of chiral pyridines containing the α -pinene fragment. International Conference Catalysis and organic synthesis ICCOS-2019: book of abstracts. 15-20 September 2019, Moscow, P. 244.

11. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев Синтез пинопиридинов с использованием палладиевого катализатора. XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов»: сборник тезисов. 12-23 апреля 2021, Москва, С. 740.

12. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев Синтез пинопиридинов в условиях металлокомплексного катализа. XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященная 125-летию со дня основания Томского политехнического университета: сборник тезисов. 17-20 мая 2021, Томск, С. 256.