

На правах рукописи



Цырульников
Сергей Александрович

РЕАКЦИИ *N,N*-ДИНУКЛЕОФИЛОВ
С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И ИЗОЦИАНИДАМИ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2010

Работа выполнена в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”

Научный руководитель

кандидат химических наук
Красавин Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Шестопалов Анатолий Михайлович

доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич

Ведущая организация:

ГОУВПО «Ивановский государственный университет»

Защита диссертации состоится 5 октября 2010 г. в 10 часов 00 минут на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу 119991, Москва, Ленинский проспект, 47. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан «___» _____ 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ИОХ РАН
доктор химических наук



Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Мультикомпонентные реакции изоцианидов (МКРИ) не только позволяют эффективно осуществлять синтез аналогов биологически активных соединений, но и открывают доступ к новым *гетероциклическим* системам, что достигается как путем подбора замен традиционным компонентам реакции Уги, так и использованием бифункциональных реагентов. Концептуально введение в реакцию с карбонильным соединением и изоцианидом бифункционального *N,N*-динуклеофила было впервые осуществлено в 1998 году (в форме реакции Гребке-Блакберна азотсодержащих аминогетероциклов). По-прежнему неизученной остается возможность использования в МКРИ алифатических и ароматических диаминов; сама же реакция Гребке-Блакберна оказывается неэффективной с некоторыми нереакционноспособными субстратами. Эти два раздела синтетической органической химии требуют исследования и изучаются в настоящей работе.

Работа является частью исследований, проведенных в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” ГОУ ВПО “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского” в период 2006-2010 годов по заказу ОАО “Исследовательский Институт Химического Разнообразия”, ООО “Интеллектуальный Диалог” и в рамках Государственного контракта № 02.740.11.0092 «Проведение комплексных научных исследований по разработке методов синтеза и получению новых органических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных средств» (Заказчик – Министерство образования и науки РФ).

Цель работы. Расширение круга *N,N*-динуклеофилов для МКРИ 1,2- и 1,3-диаминами. Установление структуры образующихся продуктов и путей их хемоспецифичной модификации. Расширение границ применения реакции Гребке-Блакберна вовлечением субстратов с низкой реакционной способностью.

Научная новизна. Показана возможность использования в МКРИ в качестве *N,N*-динуклеофилов 1,2- и 1,3-диаминов алифатического и (гетеро)ароматического ряда, на основе которых получены новые классы гетероциклических соединений: 3,4,5,6-тетрагидропиразин-2-амины, 6,7-дигидро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-5-амины и др. МКРИ впервые проведены при участии триметилхлорсилана, эффективность которого также показана в реакции Гребке-Блакберна. Для отдельных соединений обнаружена антипролиферативная активность, а также ингибиторное действие в отношении металлоэнзимов.

Практическая значимость работы. Показана возможность использования в МКРИ в качестве *N,N*-динуклеофилов 1,2- и 1,3-диаминов алифатического и (гетеро)ароматического ряда, на основе которых получены новые классы гетероциклических соединений: 3,4,5,6-тетрагидропиразин-2-амины, 6,7-дигидро[1,2,5]оксадиазоло [3,4-*b*]пиразин-5-амины и др. МКРИ впервые проведены при участии триметилхлорсилана, эффективность которого также показана в реакции Гребке-Блакберна. Для отдельных соединений обнаружена антипролиферативная активность, а также ингибиторное действие в отношении металлоэнзимов.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы поданы 2 международных патентные заявки, опубликовано 7 статей в научных журналах. Отдельные части работы были доложены на IV международной конференции «Multi-Component Reactions and Related Chemistry» (Екатеринбург, 2009), международном симпозиуме «Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry» (Киев, 2009) и др.

Положения, выносимые на защиту:

- Реакции 1,2- и 1,3-диаминов алифатического и ароматического ряда с карбонильными соединениями и изоцианидами. Региоспецифичное протекание реакции с несимметричными диаминами.

- Использование этих реакций в синтезе новых гетероциклических соединений, и направления их хемоселективной модификации.

- Триметилхлорсилан как эффективный катализатор для мультикомпонентных реакций изоцианидов.

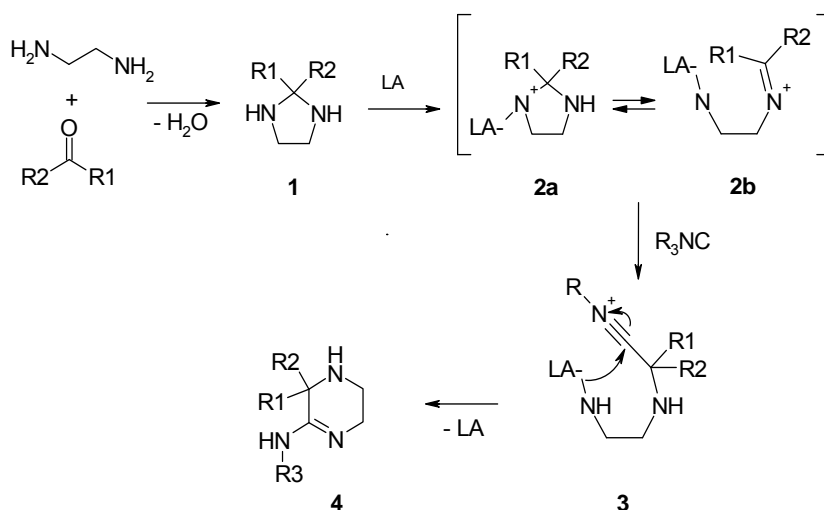
Структура работы. Диссертация состоит из введения, трех глав (Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть), основных выводов работы и списка литературы (119 источников). Работа содержит 11 таблиц, 54 схемы и 11 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакция 1,2-диаминов алифатического ряда с карбонильными соединениями и изоцианидами.

Одним из ключевых аспектов данного исследования было изучение реакции алифатических 1,2-диаминов с карбонильными соединениями и изоцианидами (эпизодический пример которой описан в литературе). Свою задачу мы видели как в изучении применимости данной реакции к широкому спектру реагентов, так и нахождении по возможности иного катализатора, нежели дорогостоящий (и токсичный) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. При успешной реализации этой задачи можно говорить о полноценном переводе изучаемой реакции в арсенал методов органической химии.

Схема 1

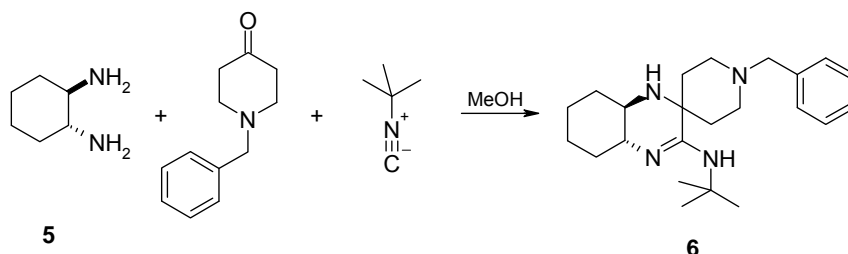


Роль катализатора как кислоты Льюиса, скорее всего, состоит в координации к одному из атомов азота первоначально образующегося из диаминa и карбонильного соединения симметричного аминаля **1**. Такое комплексообразование должно активировать аминаль **1** к раскрытию в иминиевый интермедиат **2b**. Последний, в соответствии с известной для изоцианидов реакционной способностью, уже способен взаимодействовать с присутствующим в реакционной смеси изоцианидом. Такое взаимодействие приводит к образованию нитрилиевого интермедиата **3**, который далее способен циклизоваться, давая продукт реакции **4** и возвращая катализатор в реакционную систему (схема 1).

Для подбора иного, чем $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, катализатора была выбрана удобная для мониторинга методом LCMS (хроматомасс-спектрометрия) реакция, представленная на схеме 2. Сравнив ее результаты в разных условиях, было установлено, что при ис-

пользовании эквимольных количеств триметилхлорсилана (значительно более доступного, чем $\text{Sc}(\text{OTf})_3$) достигается наибольшее содержание целевого продукта **6** в реакционной смеси (таблица 1). Полученный в эксперименте № 7 продукт был выделен в чистом виде с выходом 63%.

Схема 2



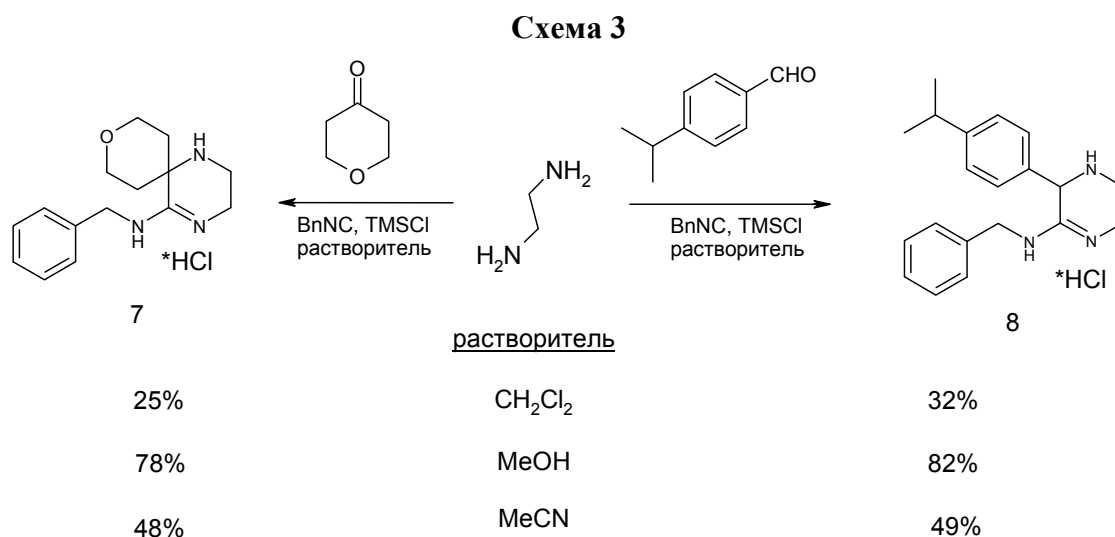
Это первый пример МКРИ, где в качестве *N,N*-динуклеофила выступает первичный 1,2-диамин.

Таблица 1

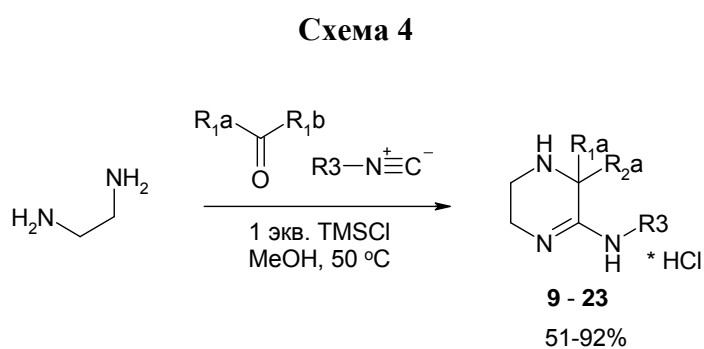
№ эксперимента	Катализатор	Используемое количество катализатора, мол. %	Содержание продукта в реакционной смеси (LCMS/ELSD), %
1	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	20	54
2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	20	64
3	TBDMSOTf	20	55
4	TBDMSCl	20	34
5	TMSCl	20	38
6	TBDMSOTf/ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$	20/20	81
7	TMSCl	100	91
8	TMSCl	200	89
9	HCl (8M р-р в диоксане)	100	64
10	нет	-	Следы

Оптимальным растворителем для проведения реакции оказался метанол (схема 3). Выход продукта **8** также оказался выше (на 25 %) в реакции с предварительной подго-

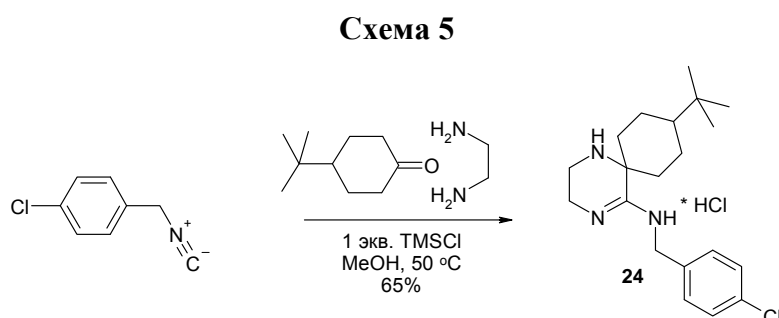
товкой аминаля. Таковая использовалась в качестве обязательной операции при проведении большинства описанных ниже реакций.



Нами были также синтезированы 15 других 3,4,5,6-тетрагидропирозин-2-аминов. По реакции этилендиамина с карбонильными соединениями (как с альдегидами, так и с кетонами) и алифатическими изоцианидами (схема 4) были получены с хорошим выходом продукты **9 – 23**.

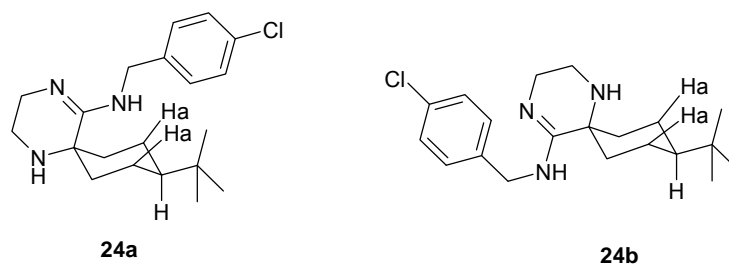


Использование ароматических изоцианидов в данной реакции затруднено (что верно и для большинства других мультикомпонентных реакций изоцианидов) в силу более низкой стабильности таковых в условиях реакции.



В реакции, представленной на схеме 5 с хорошим выходом образуется соединение **24**, способное существовать в виде цис (**24a**)- и транс (**24b**)-изомеров (рис. 1).

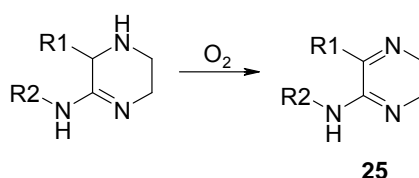
Рис. 1



Однако в последней реакции образуется преимущественно один стереоизомер **24b**. В работе обсуждаются вопросы стереохимического отнесения продуктов изучаемой реакции.

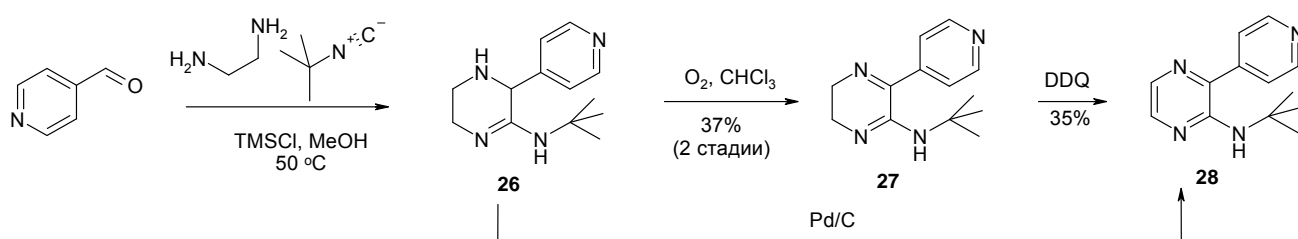
В ряде случаев, при получении 3,4,5,6-тетрагидропирозин-2-аминов **9** – **24**, наблюдалось образование незначительного количества (<5%) 5,6-дигидропирозинаминов **25** (схема 6). Данное обстоятельство подтолкнуло нас к идее их химического окисления в соответствующие 2,3-дизамещенные пирозины. Последнее, в случае успеха, могло бы явиться принципиально новым способом их получения.

Схема 6



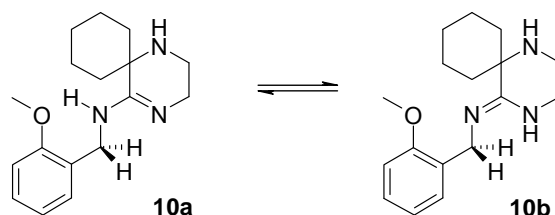
Такая стратегия была реализована для соединения **26**, которое может быть окислено в 5,6-дигидропирозин **27** при перемешивании на воздухе в хлороформе в течение ночи или давать полностью окисленный пирозин **28** дегидрогенированием на палладии. Соединение **28** также образуется из **27** под действием DDQ (схема 7).

Схема 7



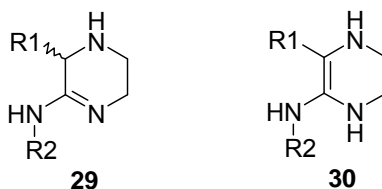
Продукт взаимодействия этилендиамина с кетоном и изоцианидом, например **10**, может существовать в 2-х таутомерных формах **10a** и **10b** (рис. 2).

Рис. 2



Доказательством того, что это соединение находится в форме **10a**, является наличие спин-спинового взаимодействия между протонами СН₂-группы *o*-метоксибензилизоцианида и NH-группы ($J = 5.1$ Гц).

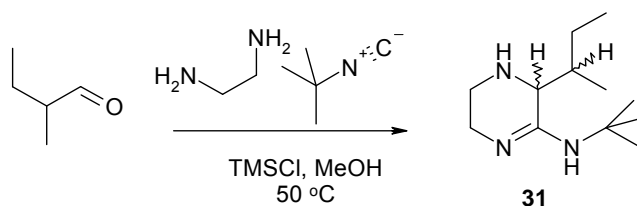
Рис. 3



Для продуктов взаимодействия этилендиамина с альдегидами, помимо **29** (рис. 3) возможна еще одна форма **30**.

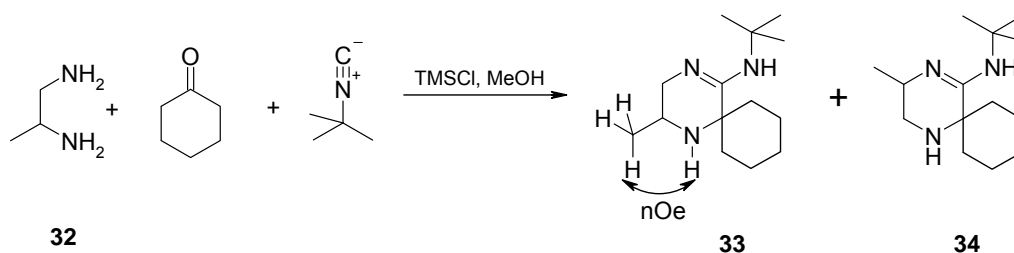
Доказательством в пользу формы **29** может служить химический сдвиг атома углерода амидинового фрагмента N-C=N в ¹³C ЯМР (~161 м.д.), что соответствует форме **29**. Кроме того, форма **29**, в отличие от **30**, является хиральной. Следовательно, при введении в реакцию с этилендиамином хирального альдегида, продукт реакции будет получен в виде смеси диастереомеров. Мы выполнили реакцию этилендиамина с 2-метилбутиральдегидом и *t*-BuNC. Хотя продукт этой реакции (**31**) выделить не удалось, в спектре ¹H ЯМР реакционной смеси четко наблюдается двойной набор сигналов, соответствующий диастереомерной смеси **31** (схема 8). Это является дополнительным подтверждением в пользу преобладания формы **29**.

Схема 8



Изучаемая реакция, выполненная с несимметричным алифатическим 1,2-диамином (**32**), как ожидается из обсуждаемого выше механизма (схема 1), дает смесь 1:1 двух возможных региоизомеров **33** и **34** (схема 9). Последние были разделены колоночной хроматографией, и их региоизомерное строение было подтверждено по спектру NOESY.

Схема 9



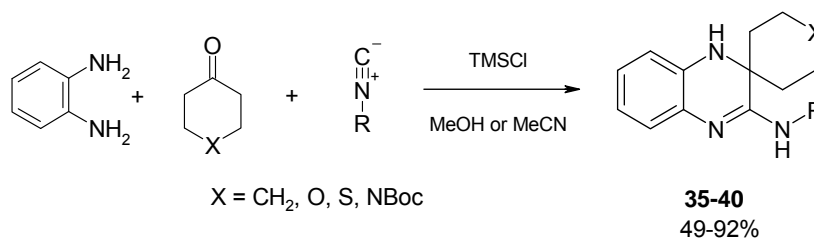
Все полученные в данном разделе соединения являются новыми, строение их доказано методом ^1H и ^{13}C ЯМР и подтверждено масс-спектрометрией высокого разрешения.

2. Реакция 1,2-диаминов ароматического ряда с карбонильными соединениями и изоцианидами.

Проведя изучение трехкомпонентной реакции алифатических 1,2-диаминов с карбонильными соединениями и изоцианидами, мы поставили задачу проверки возможности проведения аналогичной реакции с участием ароматических 1,2-диаминов.

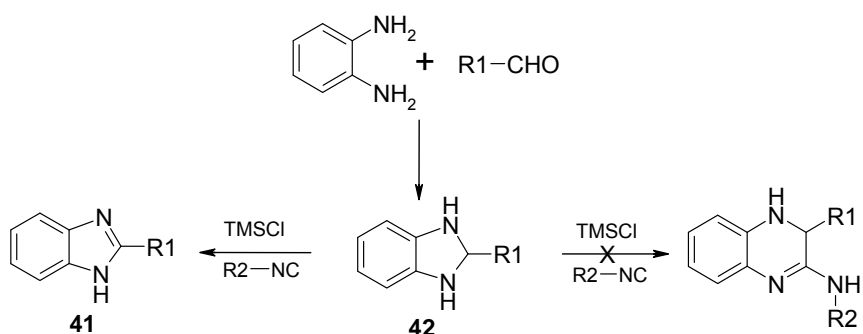
Попытки провести реакцию (в отработанных в предыдущем разделе условиях, т.е. 1 экв. TMSCl в метаноле при $50\text{ }^\circ\text{C}$) простейшего такого диамина – о-фенилендиамина – с рядом кетонов и изоцианидов (схема 10) были довольно успешными, однако соединения требовали дополнительной очистки хроматографией. Аналогичные реакции в ацетонитриле давали сравнимые выходы продуктов реакции **35** – **40**, которые выделялись из реакционной смеси в чистом виде обыкновенной фильтрацией.

Схема 10



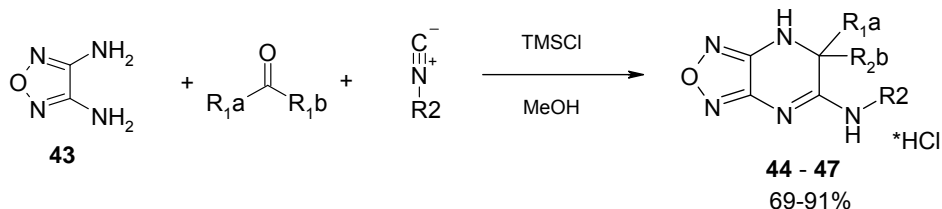
Реакции с альдегидами ни в ацетонитриле, ни в метаноле не привели к успеху. Во всех случаях основным продуктом являлся 2-арил-1*H*-бензимидазол **41** (схема 11), образующийся, скорее всего, быстрым окислением 2-арил-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазолина **42**. К сожалению, все попытки избежать образования бензимидазола (проведение реакции в бескислородной среде, использование гидрохинона как антиоксиданта) не привели к успеху.

Схема 11



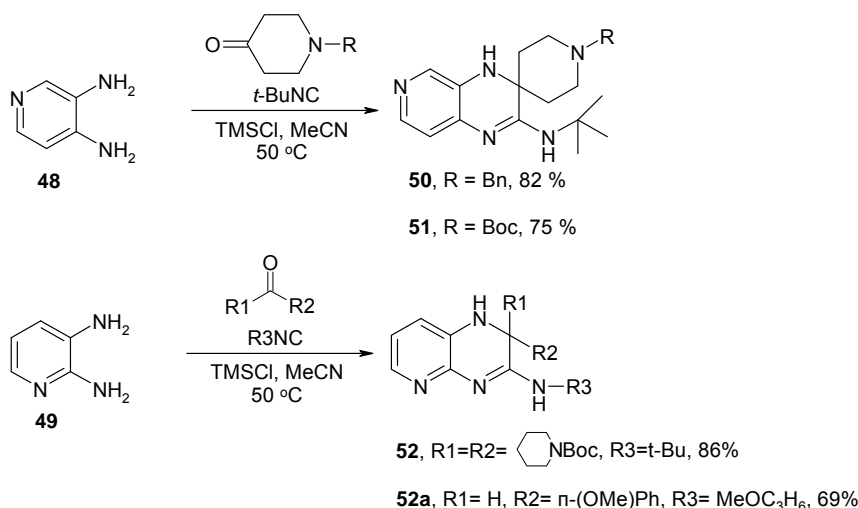
Использование другого ароматического 1,2-диамина - 3,4-диамино-1,2,5-оксадиазола (**43**) - в изучаемой реакции (схема 12), тем не менее, привело к получению целевых веществ **44** - **47** с хорошими выходами как с альдегидами, так и с кетонами в качестве карбонильной компоненты. Успешный синтез продуктов на основе альдегидов из 1,2-диамина **43** может объясняться электрон-дефицитным характером фуразанового ядра (в сравнении с бензольным) и связанной с этим меньшей склонностью соответствующих аминальных интермедиатов к окислению в имидазолы.

Схема 12



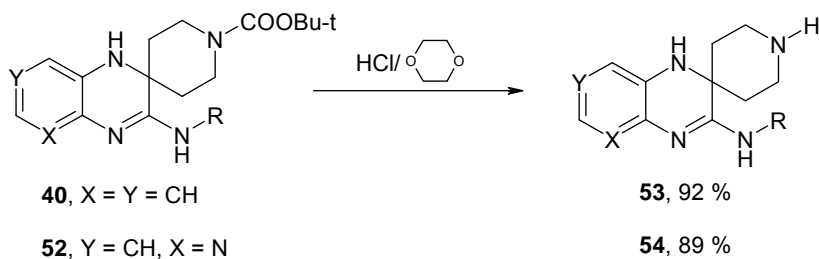
Также в реакции с кетонами и *трет*-бутилизонитрилом были протестированы и несимметричные, электрон-дефицитные ароматические 1,2-диамины - 2,3-диаминопиридин (**49**) и 3,4-диаминопиридин (**48**). Соответствующие продукты **50** - **52** образуются с хорошими выходами в виде одного региоизомера, строение которого установлено методом РСА (схема 13).

Схема 13



Поскольку синтезированные в данной работе новые гетероциклические соединения ориентированы, прежде всего, на поиск связанной с ними биологической активности, желательным является также исследование путей дальнейшей хемоселективной модификации первоначальных структур с целью оптимизации биологической активности. В настоящей работе нами была показана возможность хемоселективной модификации соединений **53** и **54**, которые были получены снятием защитной Boc-группы с соединений **40** и **52**, соответственно (схема 14).

Схема 14



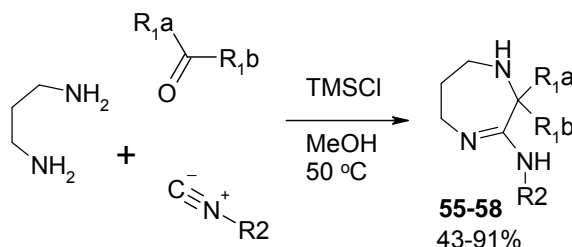
Все полученные в данном разделе соединения являются новыми, строение их доказано методом ¹H и ¹³C ЯМР и подтверждено масс-спектрометрией высокого разрешения.

3. Реакция 1,3-диаминов с карбонильными соединениями и изоцианидами.

В настоящем разделе диссертации было показано, что в реакцию с карбонильными соединениями и изоцианидами при катализе TMSCl в метаноле способны вступать и алифатические 1,3-диамины. На основе простейшего реагента такого рода –

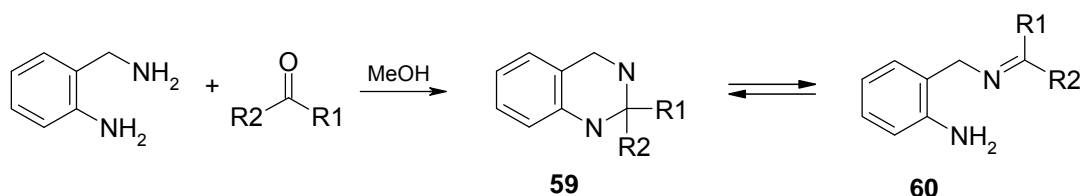
1,3-диаминопропана – были успешно получены (схема 15) 10 неописанных ранее 2,5,6,7-тетрагидро-1*H*-1,4-дiazепин-3-аминов **55**:

Схема 15



В реакции могут использоваться как альдегиды, так и кетоны. Хотя реакция приводит к образованию гетероцикла большего размера, чем описанные в предыдущих разделах, это не снижает выходов реакции их получения. Особого внимания заслуживает поведение в исследуемой реакции *o*-аминобензиламина. При взаимодействии с карбонильными соединениями он способен давать 1,2,3,4-тетрагидрохиназолины **59**, которые существуют в равновесии с соответствующими основаниями Шиффа **60** (схема 16).

Схема 16

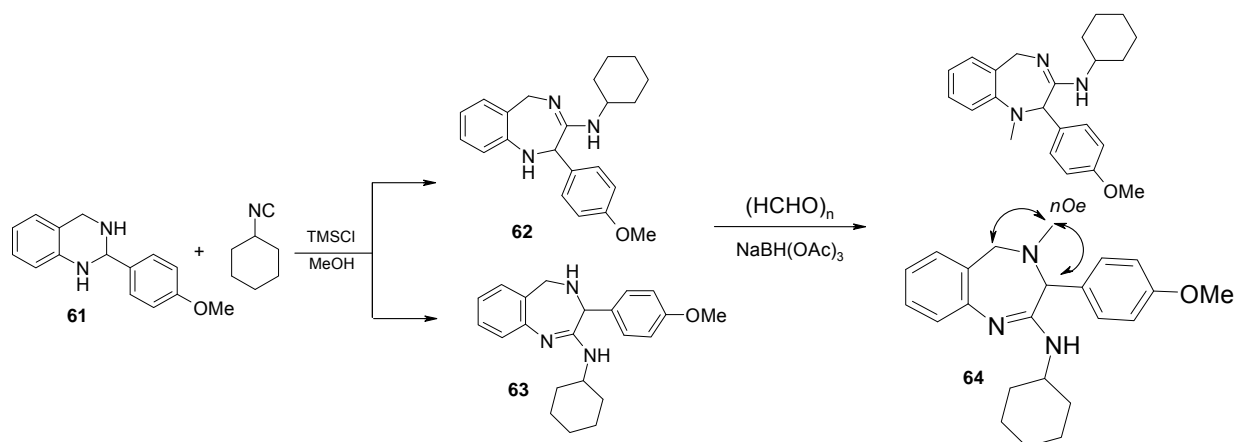


Нами была успешно проведена реакция между 2-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолином **61** и циклогексилизотиоцианидом, и с выходом 82% было получено вещество с целевым молекулярным весом, которому может быть присвоена как структура **62**, так и структура **63** (по спектру ¹H и ¹³C ЯМР). К сожалению, нам не удалось однозначно отнести эти структуры со спектрами NOESY и COSY полученного продукта. Последний тогда был подвергнут *N*-метилированию по реакции восстановительного алкилирования с избытком формалина и триацетоксиборгидрида натрия с количественным выходом (схема 17).

Строение образовавшегося метилированного продукта было подтверждено NOESY, согласно данным которого было обнаружены взаимодействия (показаны на схеме 17) протонов метильной группы с каждым из метиленовых протонов CH₂ груп-

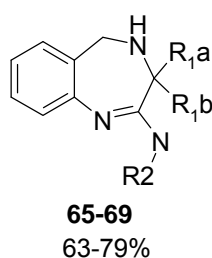
пы и с метиновым протоном (MeOC₆H₄)-CH. Все эти данные согласуются со структурой **64** и подтверждают образование в изучаемой реакции с изоцианидом продукта **63**.

Схема 17



По аналогии с соединением **63**, нами был синтезирован ряд 4,5-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-аминов **65** – **69** при участии как альдегидов, так и кетонов (рис. 4).

Рис. 4

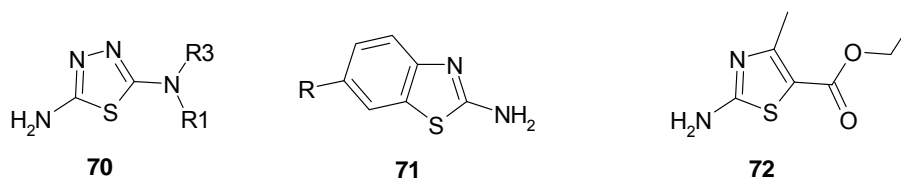


Вывод о строении синтезированных соединений подтвержден также РСА на примере одного из соединений. Последние представляют собой новый тип замещенных гетероциклов, синтез которых не был описан ранее.

4. Использование TMSCl для катализа реакции Гребке-Блакберна. Синтез новых имидазо[2,1-*b*]азолов.

Реакция 2-аминоазолов и 2-аминоазинов с альдегидами и изоцианидами, известная как реакция Гребке-Блакберна, была впервые описана в 1998 году и представляет собой принципиально новый способ получения имидазо[2,1-*b*]азолов и имидазо[1,2-*a*]азинов. Нами было обнаружено, что ряд аминокетероциклических субстратов **70** - **72** (рис. 5) либо совсем не вступает в реакцию Гребке-Блакберна в описанных в литературе условиях, либо приводит к низкому выходу целевых продуктов.

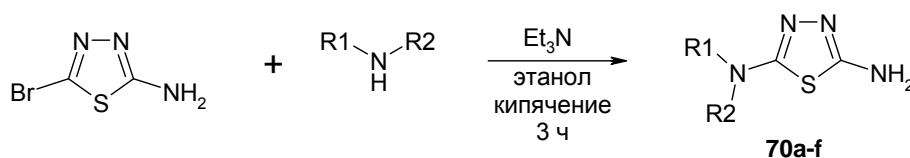
Рис. 5



Мы решили проверить эффективность TMSCl как катализатора этой реакции с «проблемными» субстратами **70** – **72**.

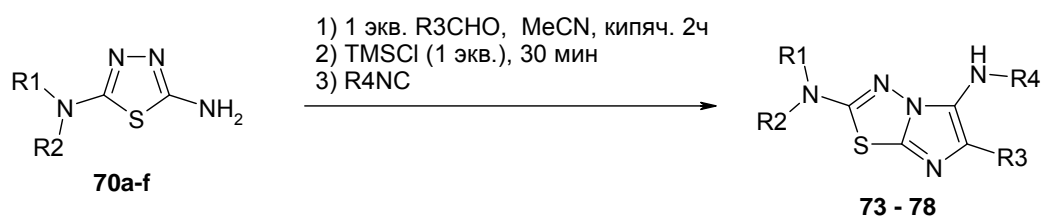
Ряд новых 2,5-диамино-1,3,4-тиадизолов **70a-f** был получен с хорошими выходами по известной реакции замещения (схема 18).

Схема 18



Реакция Гребке-Блакберна аминазолов **70a-f** с алифатическими изоцианидами и замещенными бензальдегидами (схема 19) действительно привела, при участии эквимолярного количества TMSCl в ацетонитриле, к целевым имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолам **73** – **78**, которые были выделены из реакционных смесей с хорошими выходами простой фильтрацией.

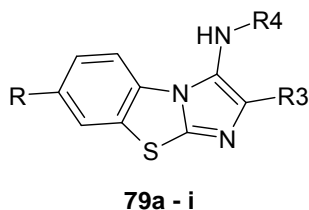
Схема 19



Выход аналогичных реакций в метаноле оказался на 15-25% ниже. Все соединения **73** - **78** были получены и охарактеризованы впервые.

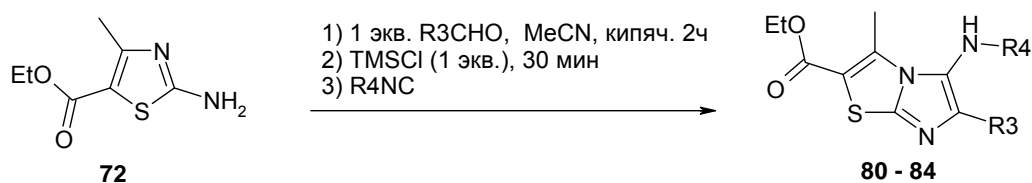
2-Амино-1,3-бензотиазолы **71** также успешно вступали в реакцию Гребке-Блакберна при участии TMSCl . На их основе был впервые получены 12 имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазолов **79a-i** (рис. 6).

Рис. 6



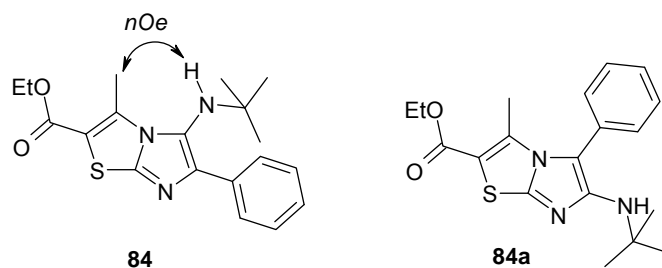
И наконец, третий «проблемный» субстрат для реакции Гребке-Блакберна – этиловый эфир 2-амино-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (**72**) – заслуживает отдельного упоминания, т. к. синтезированные на их основе новые имидазо[2,1-*b*]тиазолы **80** – **84** (схема 20) в настоящее время активно изучаются как ингибиторы $(Mn^{2+})_2$ металлоэнзимов с целью разработки лекарственных средств для лечения гипертонии и других сердечно-сосудистых расстройств.

Схема 20



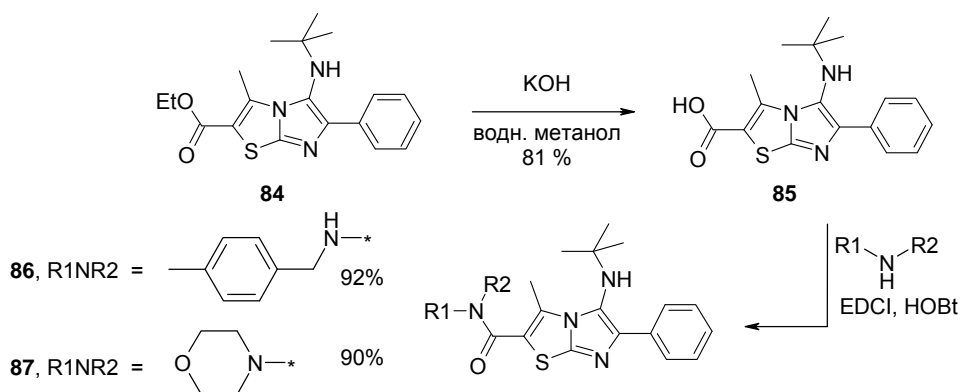
Примечательно, что в то время как образование смеси региоизомерных продуктов – широко описанный недостаток реакции Гребке-Блакберна, изученные нами реакции при катализе TMSCl приводят к образованию только одного продукта. На примере соединения **84**, по наличию взаимодействий в спектре NOESY между метильной группой и протоном NH-Bu-*t* группы была подтверждена именно такая структура этого соединения (в противоположность возможному региоизомеру **84a**, рис. 7).

Рис. 7



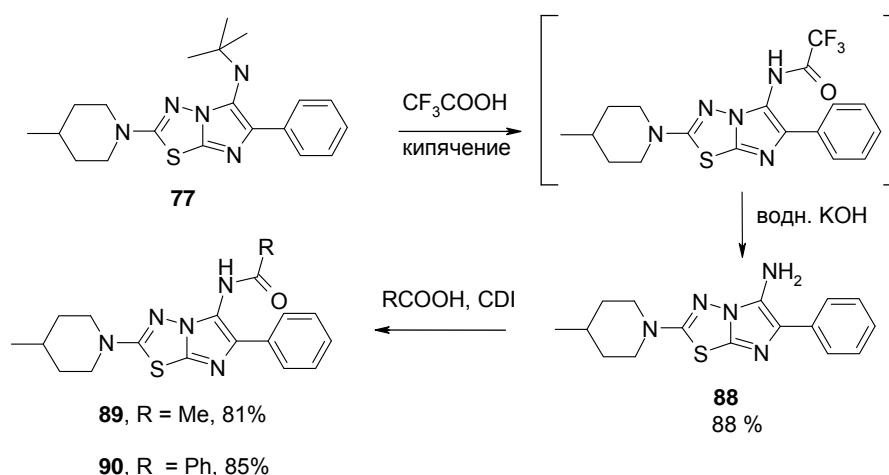
На примере соединения **84** нами было показано, что данный тип имидазо[2,1-*b*]тиазолов может подвергаться гидролизу сложноэфирной группы получением карбоновой кислоты **85**. По реакции последней с аминами были получены амиды **86** и **87** (схема 21).

Схема 21



Было также показано, что имидазо[2,1-*b*]азолы, синтезируемые по реакции Гребке-Блакберна с участием *трет*-бутилизоцианида, могут быть *N*-деалкилированы кипячением в трифторуксусной кислоте с последующим гидролизом промежуточного лабильного трифторацетамида.

Схема 22



Так, соединение **77** в этих условиях дает первичный амин **88**, который далее может быть селективно ацилирован по аминогруппе (давая ацетамид **89** и бензамид **90**), что открывает новые возможности для синтеза аналогов этих веществ с целью установления взаимосвязей «структура-активность» (схема 22).

4. Биологическая активность полученных соединений.

Все соединения, полученные в настоящей работе, были протестированы на антипролиферативную активность. Тестирование проводилось в отношении клеточных линий рака DLD-1 (аденокарцинома прямой кишки), DU-145 (карцинома мозга) и T-47D (опухоль молочной железы). В концентрации 30 мкМ соединения **44** и **45** показа-

ли наибольшую антипролиферативную активность на всех трех клеточных линиях, выраженную в величинах процента ингибирования клеточного роста (таблица 2):

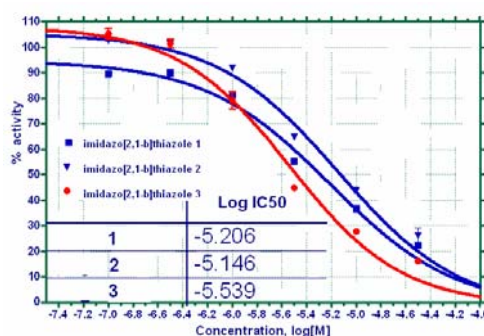
Таблица 2

№	Клеточная линия рака , % подавления роста (30 мкм)		
	DLD-1	DU-145	T-47D
44	45	67	70
45	48	77	61

Было показано, что соединения **44** – **45** при той же концентрации приводят к сравнимому (в процентном выражении) ингибированию ABL-киназы, одной из важнейших киназ, регулирующих клеточную пролиферацию и дифференциацию. Уровни ингибирования ABL-киназы этими соединениями, конечно, проигрывают по сравнению, например, с клинически используемым (для лечения хронической миелоидной лейкемии и других пролиферативных расстройств) препаратом Иматиниб (Gleevec™). Последний ингибирует ABL-киназу со значением $IC_{50} = 0.6$ мкМ. Однако в качестве отправных точек для дальнейшей оптимизации свойств, синтезированные нами ингибиторы ABL-киназы являются вполне привлекательными. Таким образом, эти вещества могут служить перспективными кандидатами для разработки противораковых препаратов.

Нами было также установлено, что соединения **80**, **81** и **84** являются эффективными ингибиторами бис-марганцевых $[(Mn^{2+})_2]$ ферментов с измеренными значениями $IC_{50} < 10$ мкМ (кривые ингибирования приведены на рис. 7). Данные значения ингибирования сопоставимы с таковыми для известных ингибиторов металлоэнзима аргиназы I - перспективной биомишени для поиска препаратов против аллергических легочных воспалений. Так соединение AIP (2-(S)-амино-5-(2-аминоимидазол-1-ил)пентановая кислота) ингибирует данный фермент со значением $IC_{50} = 4.0$ мкМ и при этом значительно снижает гиперчувствительность дыхательных путей в животных моделях в дозе 80 мг/кг.

Рис. 7



Аналоги этих имидазо[2,1-*b*]тиазолов в настоящее время изучаются с точки зрения разработки на их основе лекарственных кандидатов для лечения гипертонии и других сердечно-сосудистых расстройств.

Выводы

1. Исследована реакция 1,2-диаминов алифатического и (гетеро)ароматического ряда с карбонильными соединениями и изоцианидами. С ее помощью впервые получен ряд новых гетероциклических систем. Отработаны оптимальные условия ее проведения при участии триметилхлорсилана. Исследованы стерео- и региоселективные особенности данной реакции, а также возможность дальнейшего хемоспецифичного превращения ее продуктов.

2. Круг *N,N*-динуклеофилов как бифункциональных реагентов для данной реакции расширен за счет использования 1,3-диаминопропана. В результате его взаимодействия с карбонильными соединениями и изоцианидами получены неизвестные ранее 2,5,6,7-тетрагидро-1*H*-1,4-дiazепин-3-амины.

3. Продемонстрирована возможность использования в реакции с карбонильными соединениями и изоцианидами *o*-аминобензиламина – 1,3-*N,N*-динуклеофила с «несимметричной реакционной способностью». Установлено, что эта реакция приводит к региоспецифичному образованию неизвестных ранее 4,5-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-аминов.

4. Установлено, что триметилхлорсилан является эффективным катализатором реакции аминозагетероциклов с карбонильными соединениями и изоцианидами (реакции Гребке-Блакберна). Последняя была впервые осуществлена для 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолов, а также для ряда других субстратов с низкой реакционной способностью в стандартных условиях ее проведения. Отработаны основные направления хемоспецифичной модификации продуктов данной реакции.

5. Для отдельных полученных веществ обнаружена антипролиферативная активность *in vitro*, некоторые новые соединения проявляют себя как ингибиторы $(Mn^{2+})_2$ металлоэнзимов. Таким образом, данные соединения могут являться прототипами для разработки противораковых препаратов.

Публикации, отражающие основное содержание работы:

1. Tsirulnikov, S. TMSCl-promoted isocyanide-based MCR of ethylenediamines: An efficient assembling of 2-aminopyrazine core / V. Kysil, S. Tkachenko, S. Tsirulnikov *et al.* // Tetrahedron Letters. – 2007. – 48. – 36. – P. 6239-6244.

2. Tsirulnikov, S. Poorly reactive 5-piperazin-1-yl-1,3,4-thiadiazol-2-amines rendered as valid substrates for Groebke-Blackburn type multicomponent reaction with aldehydes and isocyanides using TMSCl as a promoter / M. Krasavin, S. Tsirulnikov, M. Nikulnikov *et al.* // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – 49. – 36. – P. 5241-5243.
3. Tsirulnikov, S. Tert-butyl isocyanide revisited as a convertible reagent in the Groebke-Blackburn reaction / M. Krasavin, S. Tsirulnikov, M. Nikulnikov *et al.* // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – 49. – 51. – P. 7318-7321.
4. Tsirulnikov, S. Multicomponent approach to unique 1,4-diazepine-2-amines / V. Kysil, A. Khvat, S. Tsirulnikov *et al.* // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – 50. – 24. – P. 2854-2856.
5. Tsirulnikov, S. Trimethylsilyl Chloride as a Promoter for the Groebke-Blackburn Reaction: Preparation of Imidazo[2,1-b][1,3]Benzothiazoles / S. Tsirulnikov, V. Kysil, M. Krasavin *et al.* // *Synthetic Communications*. – 2010. – 40. – 1. – P. 111-119.
6. Tsirulnikov, S. General Multicomponent Strategy for the Synthesis of 2-Amino-1,4-diazaheterocycles: Scope, Limitations, and Utility / V. Kysil, A. Khvat, S. Tsirulnikov *et al.* // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010.- 3. – P. 1525-1543.
7. Цырульников, С.А. Получение этиловых эфиров замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолкарбоновых кислот по реакции Гребке-Блакберна / С. А. Цырульников, М. Ю. Красавин. // *Изв. Вузов, Химия и Химическая Технология*. – 2010. – Т. 53. - № 6. – С. 18-21.
8. Международный патент WO2005105805. Annelated carbamoylase-heterocycles, focused library, pharmaceutical compositions and methods for the production and use thereof. / Ivashchenko A.V., Vvedensky V. Y., Tsirulnikov S.A. *et. al.* - Оpubл. 10.11.2005.
9. Международный патент WO2007117180. Azaheterocycles, combinatory library, focused library, pharmaceutical composition and methods for the production thereof. / Ivashchenko A.V., Ilyn A.P., Tsirulnikov S.A. *et. al.* - Оpubл. 18.10.2007.
10. Цырульников, С.А. Крупномасштабный синтез новых *N*-Алкил-1'*H*-*N*-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-аминов / С.А Цырульников, В.М. Кисиль, М.Ю. Красавин *и др.* // Тезисы докладов XXI международной научно-технической конференции "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии", Уфа, 14-16 октября 2008 г. – С. 27.
11. Tsirulnikov, S. Continued Evidence for the utility of TMSCl as a Promoter for the Groebke-Blackburn Reaction: Preparation of Imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazoles / S. Tsirulnikov, M. Krasavin. // Тезисы докладов IV международной конференции "Multi-Component Reactions and Related Chemistry", Екатеринбург, 24-28 мая 2009г. – С. 20.

12. Tsirulnikov, S. Novel Multicomponent reaction: scope, limitations, and vistas in focused libraries design / V. Kysil, S. Tsirulnikov, A. Ivashchenko *et al.* // Тезисы докладов международного симпозиума "Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry", Киев, 23-27 августа 2009 г. – С. 39.

Автор выражает искреннюю благодарность к.х.н. В.М. Кисилю за помощь в интерпретации спектральных данных и научное консультирование по некоторым разделам работы.

Цырульников Сергей Александрович (Россия)

«Реакции *N, N*-динуклеофилов с карбонильными соединениями и изоцианидами»

Исследована МКРИ 1,2-диаминов алифатического и (гетеро)ароматического ряда. Отработаны оптимальные условия ее проведения при катализе триметилхлорсиланом. Исследованы аспекты стерео- и региоселективности данной реакции, а также возможность дальнейшего хемоспецифичного превращения ее продуктов.

Круг *N, N*-динуклеофилов как бифункциональных реагентов для МКРИ расширен за счет использования 1,3-диаминопропана, а также *o*-аминобензиамина – 1,3-*N, N*-динуклеофила с «несимметричной реакционной способностью».

Триметилхлорсилан исследован также как катализатор реакции Гребке-Блакберна. Последняя впервые осуществлена для 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолов, а также для ряда других субстратов с низкой реакционной способностью.

Tsirulnikov, Sergey Aleksandrovich (Russia)

“*N, N*'-Bis-nucleophiles in Reactions with Carbonyl Compounds and Isocyanides”

Aliphatic and (hetero)aromatic 1,2-diamines were studied as partners in IMCR. Optimal conditions for such reaction were established under trimethylsilyl chloride catalysis. The reaction was shown to proceed with regio- and stereoselectivity in some cases. Opportunities for further chemoselective modification of its products were identified.

The range of *N, N*'-bis-nucleophiles was extended to 1,3-diaminopropane and *o*-aminobenzylamine – a ‘non-symmetrically reactive’ bis-nucleophile.

Trimethylsilyl chloride was also evaluated as catalyst for the Groebke-Blackburn reaction with a variety of poorly reactive 2-aminoazole substrates.