

На правах рукописи



Адюков Иван Сергеевич

**1-АРИЛ-3-НИТРО- И 1-АРИЛ-3-БРОМ-3-НИТРОПРОП-2-ЕН-1-ОНЫ
В РЕАКЦИЯХ С СН-КИСЛОТАМИ
И АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»

Научный руководитель **Макаренко Сергей Валентинович**, доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Демидов Олег Петрович**, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», заведующий кафедрой аналитической химии

Рулёв Александр Юрьевич, доктор химических наук, старший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»**, ведущий научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук**

Защита состоится 10 сентября 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.383.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Белоколонный зал. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), <https://spbti.ru/filecat/517>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, e-mail: dissowet@spbti.ru

Автореферат разослан

Ученый секретарь

диссертационного совета

Григорьева Татьяна Алексеевна

Актуальность темы исследования. Сопряженные нитроалкены представляют собой высоко активные соединения, исследование которых проводится до настоящего времени. Их представители, содержащие в β -положении к нитрогруппе дополнительную электроноакцепторную группу, например ароильную, интересны как с точки зрения теоретической, так и синтетической органической химии, поскольку они являются отличными диенофилами в реакциях циклоприсоединения, а также биелектрофильными субстратами в нуклеофильных реакциях. Введение в геминальное положение к нитрогруппе атома галогена позволяет расширить их синтетический потенциал при получении новых карбо- и гетероциклических структур.

Вместе с тем, нитро- и галогеннитроалкены обладают практически значимыми свойствами. Представители нитроалкенов проявляют противомикробную, антибактериальную, противораковую активность, являются ингибиторами тирозинкиназы, а некоторые галогеннитроалкены обладают противогрибковыми, антибактериальными свойствами, ингибируют активность ферментов, участвующих в гликолизе и регулирующих окислительно-восстановительные процессы.

Учитывая вышесказанное, изучение поведения 1-арил-3-нитро- и 1-арил-3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-онов (нитропропенонов и бромнитропропенонов), как представителей β -функционализированных нитро- и галогеннитроалкенов, в реакциях с нуклеофильными реагентами, с целью формирования гетероциклических структур, представляется актуальным направлением.

Степень разработанности темы. Известно, что нитропропеноны выступают в качестве активных диенофилов в реакциях циклоприсоединения, а в реакциях с некоторыми нуклеофилами, способны образовывать продукты как по C^2 , так и по C^3 атомам. При этом дальнейшие превращения аддуктов позволяют синтезировать на их основе гетероциклические структуры.

В свою очередь, химия бромнитропропенонов, представленная единичным примером реакции с анилином, говорит о хороших перспективах их дальнейшего изучения.

Цели и задачи. Целью данной работы является изучение тонкого строения и химического поведения 1-арил-3-нитро- и 1-арил-3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-онов в реакциях с циклическими СН-кислотами и азотсодержащими нуклеофилами; синтез на их основе линейных, карбо- и гетероциклических структур.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Осуществить синтез исследуемых нитро- и бромнитропропенонов, а также изучить их тонкое строение.
2. Изучить взаимодействие нитро- и бромнитропропенонов с циклическими СН-кислотами, замещенными гидразинами, алифатическими и ароматическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-бинуклеофилами.
3. Охарактеризовать строение синтезированных продуктов данными комплекса физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ИК, УФ, а также рентгеноструктурного анализа (РСА).
4. Осуществить прогнозирование *in silico* потенциальных биологически активных свойств полученных веществ.

Научная новизна.

Впервые охарактеризовано тонкое строение нитро- и бромнитропропенонов методами спектроскопии ЯМР и РСА – показано, что они в растворе и в твердой фазе существуют в виде *E-s-цис*- и *Z-s-цис*-форм, соответственно.

Исследовано поведение нитро- и бромнитропропенонов в реакциях с широким рядом циклических СН-кислот. Установлено, что они протекают с первоначальной атакой по β -атому углерода относительно нитрогруппы и приводят к получению аддуктов Михаэля (в случае нитропропенонов) или продуктов их дальнейшей циклизации – фуранов и нитроциклопропанов (в случае бромнитропропенонов).

Обнаружено, что взаимодействие нитро- и бромнитропропенонов с представителями азотсодержащих нуклеофилов может протекать при участии обоих атомов углерода нитроэтенowego фрагмента в зависимости от природы субстрата и нуклеофила. В реакциях с замещенными гидразинами, *N,N*- и *N,S*-бинуклеофилами нитро- и бромнитропропеноны образуют *аза*-аддукты с первоначальной атакой β -атома углерода, которые под действием основания превращаются в замещенные гидразоны α -дикетонов и продукты гетероциклизации ряда хиноксалина, бензотиазина, пиперазина и морфолина. Нитропропеноны реагируют с *о*-аминофенолом с первоначальной атакой по атому углерода при нитрогруппе и образованием продуктов нуклеофильного винильного замещения последней – β -аминопропенонов, в тоже время, бромнитропропеноны сохраняют общую тенденцию реагирования по вицинальному к нитрогруппе атому углерода, с дальнейшим образованием гетероциклов ряда беноксазинона. Показано, что синтезированные замещенные гидразоны и семикарбазоны существуют в *E-s-транс*-форме, образуя в твердой фазе энантиомеры планарной хиральности. Установлено, что в структуре тетрагидропиперазинов и морфолинолов, получаемых на основе реакции бромнитропропенонов с этилендиамином и аминоэтаноном, нитроенаминовый фрагмент существует в *Z*-форме.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные экспериментальные результаты вносят существенный вклад не только в развитие химии сопряженных нитроалкенов и гетероциклических соединений, но и в теоретические представления о нуклеофильных реакциях в системах с высокоэлектрофильной кратной C=C связью. Представленный анализ систематизированных спектральных данных, а также данных рентгеноструктурного анализа, вносит вклад в изучение структурных особенностей нитросоединений, карбо- и гетероциклических структур. Разработаны методы синтеза нитропропанонов, содержащих остаток циклической СН-кислоты, конденсированных фурановых структур,

содержащих ароматический заместитель в β -положении фуранового кольца, нитроспироциклопропанов, гидразонов α -дикетонных, гетероциклических структур ряда хиноксалина, бензотиазина, дигидропиразина. Полученные карбо-, гетероциклические, а также линейные структуры могут представлять интерес в качестве биологически активных веществ, что подтверждается результатами проведенного предсказания их свойств *in silico* в программе PASS.

Методология и методы исследования. Установление структуры полученных соединений осуществляли с использованием современных методов исследования органических соединений: ИК, УФ, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{15}N с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности тонкого строения исследуемых нитро- и бромнитропропенонов, существующих в виде *E-s-цис*- и *Z-s-цис*-изомеров.
2. Закономерности химического поведения нитро- и бромнитропропенонов в реакциях с циклическими СН-кислотами, замещенными гидразинами, алифатическими и ароматическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-бинуклеофилами, приводящих к образованию новых линейных, карбо- и гетероциклических структур.
3. Особенности строения полученных продуктов, охарактеризованные данными физико-химических методов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением физико-химических методов исследования, в том числе рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии, а также квантово-химических расчетов [DFT B3PW91/6-311++G(df,p)] для подтверждения строения синтезированных продуктов и

маршрутов их образования, согласованностью полученных и литературных данных.

Результаты работы представлены на научных конференциях: «XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» (Сочи, 2024), «Химия нитросоединений и аминокислот» (Санкт-Петербург, 2024), «VI Всероссийская конференция по органической химии, приуроченная к 300-летию основания Российской академии наук, 85-летию Отделения химии и наук о материалах и 90-летию Института органической химии» (Москва, 2024), «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Москва, 2024), «Magnetic resonance and its applications. Spinus» (Санкт-Петербург, 2023, 2024), «New Emerging Trends in Chemistry» (Ереван, 2023), «Ломоносов-2023» секция «Химия» (Москва, 2023), «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023), «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023).

По теме диссертации опубликованы 2 оригинальные статьи в центральных реферируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 5 сообщений в виде материалов конференций различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах, включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список литературы, содержит 24 рисунка, 50 схем и 28 таблиц.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена по теме «Химия функционализированных нитросоединений и поиск на их основе веществ с практически полезными свойствами», а также при финансовой поддержке Министерства просвещения РФ в рамках государственного задания (Рег. № НИОКТР 123031500017-5, 2023 г.).

Спектральные характеристики и данные элементного анализа получены на оборудовании Центра коллективного пользования факультета химии

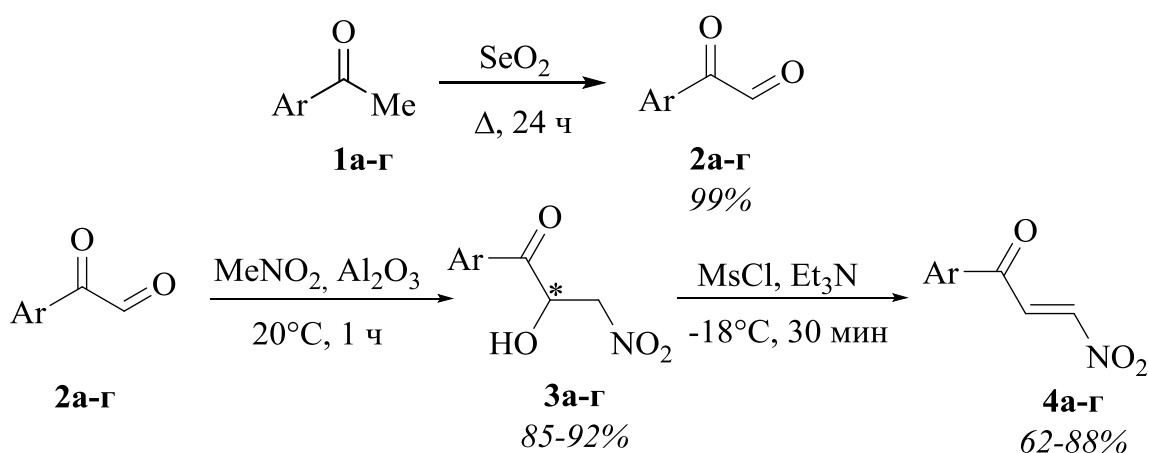
РГПУ им. А. И. Герцена. Рентгеноструктурный анализ выполнен на базе Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, а также МГУ им. М. В. Ломоносова. Квантово-химические исследования осуществлены на базе Химического института им. А. М. Бутлерова, Казанского федерального университета. Масс-спектры получены на базе Санкт-Петербургского государственного университета.

Искреннею благодарность автор выражает к.х.н. Пелипко Василию Васильевичу (РГПУ им. А. И. Герцена), к.х.н. Байчурину Руслану Измаиловичу (РГПУ им. А. И. Герцена), д.х.н. Литвинову Игорю Анатольевича (ИОФХ им. А. Е. Арбузова), д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (МГУ им. М. В. Ломоносова), д.х.н. Верещагиной Яне Александровне (КФУ, Химический институт им. А. М. Бутлерова), Oussama Abdelhamid Mammeri (СПбГУ) за неоценимую помощь в исследовании строения полученных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение 1-арил-3-нитропроп-2-ен-1-онов и 1-арил-3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-онов

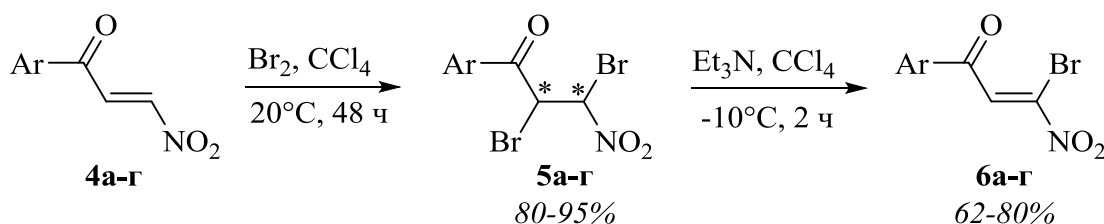
Изучаемые нитропропеноны получали по модифицированной литературной методике. Окисление ацетофенонов **1а-г** оксидом селена (IV) при нагревании в растворе толуола приводило к образованию арилглиокселей **2а-г**, выделяемых в кристаллическом виде с выходом до 99%. Их конденсация с нитрометаном в присутствии основного Al_2O_3 завершалась синтезом нитроспиртов – 1-арил-2-гидрокси-3-нитропропан-1-онов **3а-г** с выходами 85-92%. Взаимодействие гидроксинитропропанонов **3а-г** со смесью $MsCl$ и Et_3N при $-18^\circ C$ в течение 30 мин приводило к получению целевых нитропропенонов **4а-г** с выходами 62-88% (схема 1).



Ar = Ph (**1-4a**), 4-MeC₆H₄ (**1-4б**), 4-MeOC₆H₄ (**1-4в**), 4-BrC₆H₄ (**1-4г**)

Схема 1 – Получение нитропропенонов **4a-г**

Синтез изучаемых бромнитропропенонов **6a-г** осуществляли на основе известного синтетического подхода «галогенирование-дегидрогалогенирование». Бромирование нитропропенонов **4a-г** молекулярным бромом в безводном тетрахлорметане приводило к образованию 1-арил-2,3-дибром-3-нитропропан-1-онов **5a-г** с выходами 80-95%, выделяемых в виде смеси диастереомеров (схема 2). Их последующее дегидробромирование под действием триэтиламина в растворе тетрахлорметана при -10°C завершалось получением бромнитропропенонов **6a-г** с выходами 62-80% (схема 2). Стоит отметить, что за исключением первого представителя соединения **6б-г** выделены и описаны нами впервые.



Ar = Ph (**4a**, **5a**, **6a**), 4-MeC₆H₄ (**4б**, **5б**, **6б**), 4-MeOC₆H₄ (**4в**, **5в**, **6в**), 4-BrC₆H₄ (**4г**, **5г**, **6г**)

Схема 2 – Синтез бромнитропропенонов **6a-г**

Наблюдаемые в спектрах ЯМР ¹H нитропропенонов **4a-г** значения констант спин-спинового взаимодействия (³J_{H¹H²} = 13.2-13.3 Гц) сигналов протонов C²H (δ_H 8.07-8.12 м.д., д.) и C³H (δ_H 7.67-7.70 м.д., д.) указывают на E-конфигурацию кратной связи C=C, а величина химического сдвига

олефинового протона (δ_{H} 8.44-8.49 м.д., с.) бромнитропропенонов **ба-г**, свидетельствует о *Z*-конфигурации. Кроме того, результаты эксперимента ЯМР ^1H - ^1H NOESY, выполненного для нитро- и бромнитропропенонов **4б**, **в**, **ба**, **в**, указывают на наличие ядерного эффекта Оверхаузера (NOE) между протонами C^2H и H^α арильного заместителя, и соответственно на их близкое расположение в пространстве. Это позволяет предположить *s-цис*-конфигурацию связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$ в молекулах этих веществ, что подтверждается данными РСА (рисунок 1).

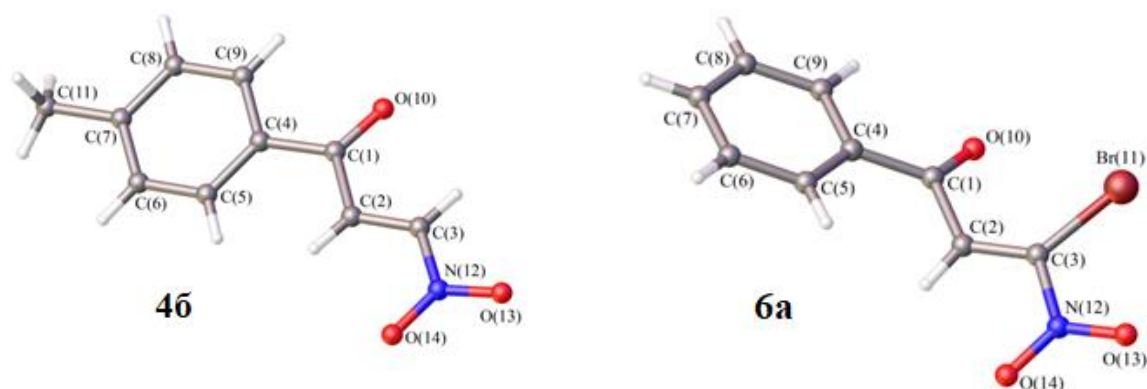


Рисунок 1 – Геометрия молекул **4б** и **ба** в кристалле

В отличие от плоскостной молекулы нитропропенона **4б**, копланарность бромнитропропенона **ба** несколько нарушена (рисунок 1). В его молекуле присутствуют два плоских фрагмента – бензоильная и бромнитроэтенная группы, развёрнутые относительно связи $\text{C}^1\text{--C}^2$ (τ $\text{O}(10)\text{C}(1)\text{C}(2)\text{C}(3)$ $36.2(3)^\circ$). При этом длины соответствующих связей в молекулах **4б** и **ба** совпадают в пределах экспериментальных погрешностей, за исключением длин связей при атоме C^3 . В молекуле бромнитропропенона **ба** связи $\text{C}^2=\text{C}^3$ и $\text{C}^3\text{--N}^{12}$ несколько увеличены по сравнению с таковыми в нитропропеноне **4б**. Эти различия в строении молекул **4б** и **ба** могут быть обусловлены наличием объёмного заместителя при атоме C^3 в молекуле **ба**.

2. Взаимодействие 1-арил-3-нитро- и 1-арил-3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-онов с циклическими СН-кислотами

Нами впервые изучено поведение нитропропенонов **4а-г** в реакциях с представителями циклических СН-кислот – 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом (димедоном), циклогексан-1,3-дионом (дигидрорезорцином), 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном, 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пирозол-3-оном и 4-гидроксихромен-2-оном. Взаимодействие осуществлялось в безводном метаноле при комнатной температуре в присутствии катализатора Родионова и приводило к образованию аддуктов Михаэля **7а-д** с выходами 68-88% (схема 3). Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H этих веществ сигнала протона C^2H свидетельствует о существовании СН-кислотного остатка в енольной форме.

Реакции бромнитропропенонов **ба-г** с дигидрорезорцином, димедоном, производными пиран-2-она и хромен-2-она, протекали в безводном метаноле в присутствии избытка ацетата калия (соотношение бромнитропропенон : СН-кислота : $\text{AcOK} = 1 : 1 : 1.5$) и приводили к образованию конденсированных фурановых структур **8-14** с выходом до 96% (схема 4).

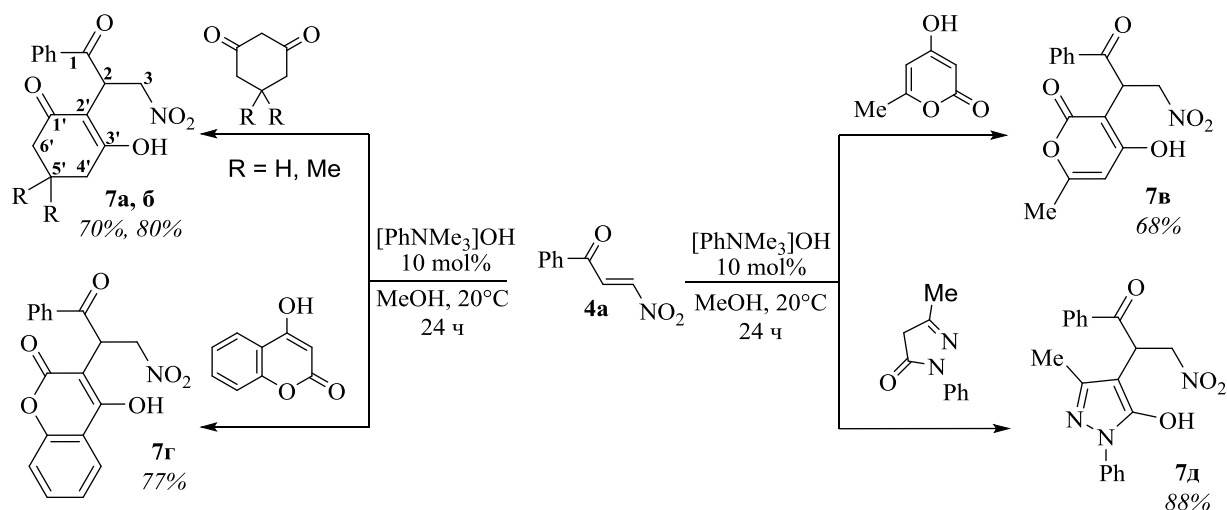


Схема 3 – Взаимодействие нитропропенонов **4а-г** с СН-кислотами

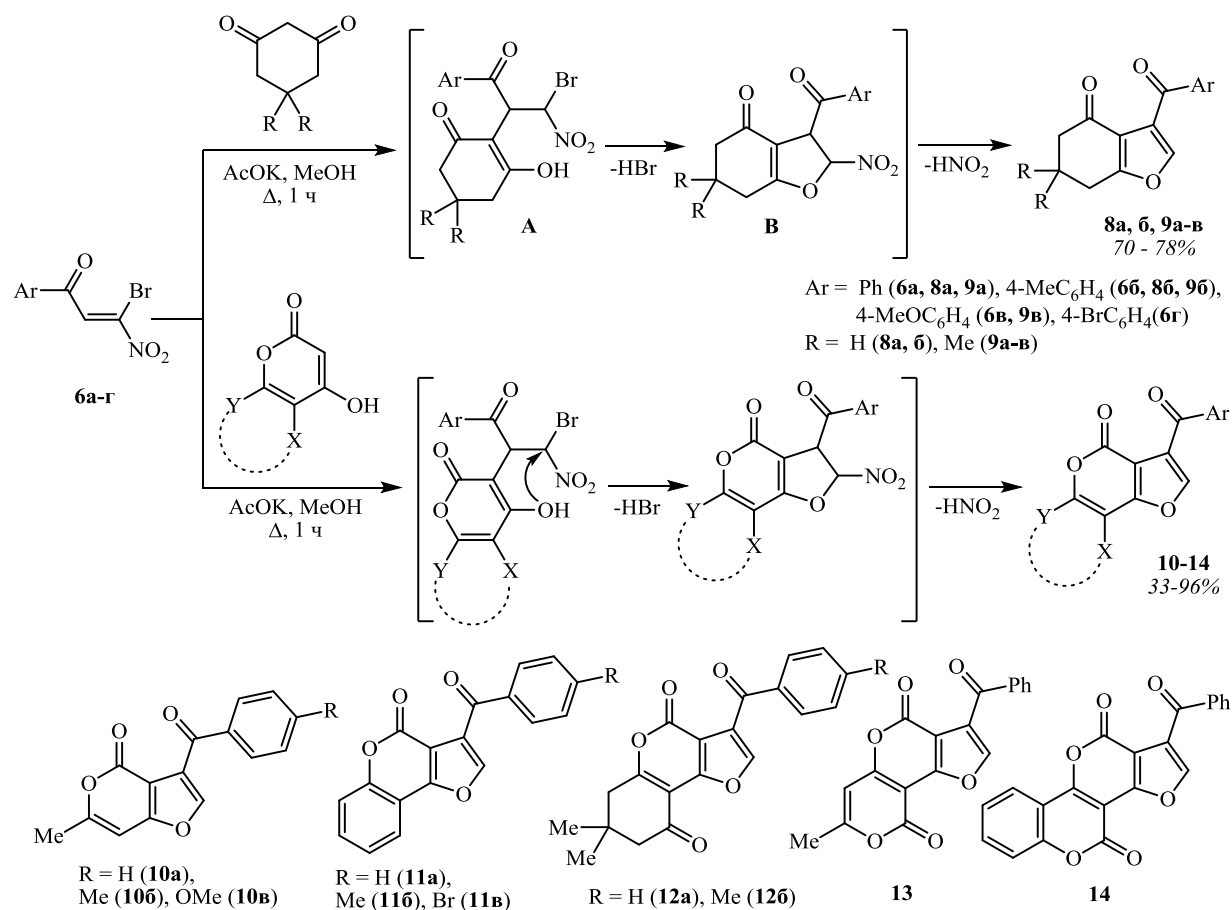


Схема 4 – Взаимодействие бромнитропропенонов **6a-г** с СН-кислотами

Отметим, что при взаимодействии бромнитропропенона **6a** с дигидрорезорцином при комнатной температуре в присутствии эквимольного количества ацетата калия спектрально зафиксировано образование смеси аддукта Михаэля (**A**) и дигидрофурана (**B**). Это позволяет сделать предположение о том, что реакция протекает по схеме домино-процесса, в котором первоначально образующийся аддукт Михаэля претерпевает внутримолекулярное *O*-алкилирование при участии енольного гидроксила и бромнитрометильного фрагмента. Завершается реакция путём ароматизации за счёт отщепления азотистой кислоты с образованием соответствующих конденсированных фурановых структур.

Изучение структуры соединения **8a** методом РСА показало, что плоский циклогексеноновый цикл $C^5C^4C^8C^9C^7$ имеет конформацию «софа». Бензоильный заместитель развёрнут относительно плоскости фуранового кольца, а длина связи C^3-C^{13} свидетельствует об отсутствии сопряжения этих планарных фрагментов (рисунок 2).

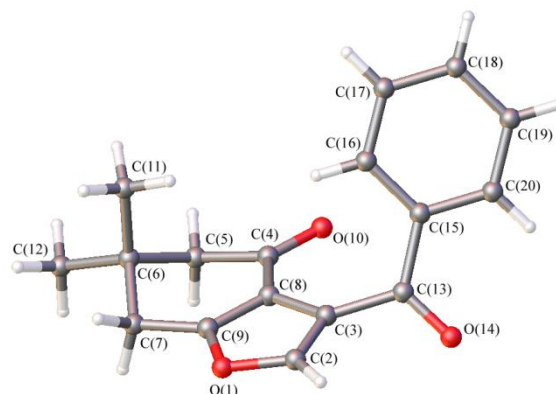


Рисунок 2 – Геометрия бензофурана **8a** в кристалле

Взаимодействие бромнитропропенонов **6a-в** с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дином, 1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионом и 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-оном при комнатной температуре в присутствии избытка ацетата калия протекало иначе на стадии трансформации аддуктов, которые в данных условиях претерпевали внутримолекулярное *S*-алкилирование, приводящее к образованию вицинальных ароилнитроспироциклопропанов **15-17** с выходом 47-85% (схема 5).

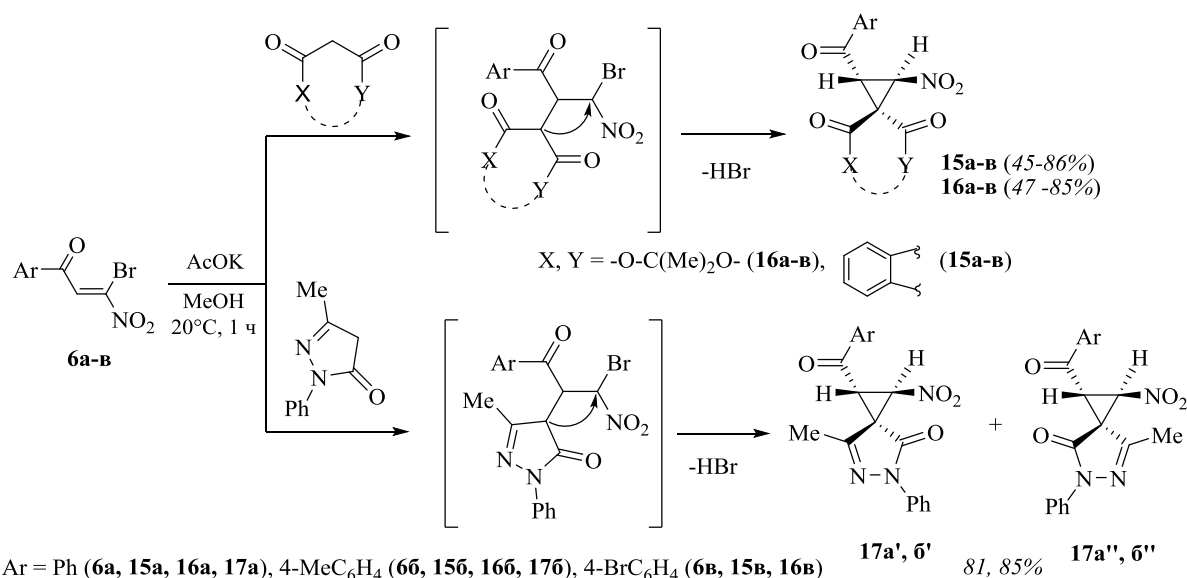


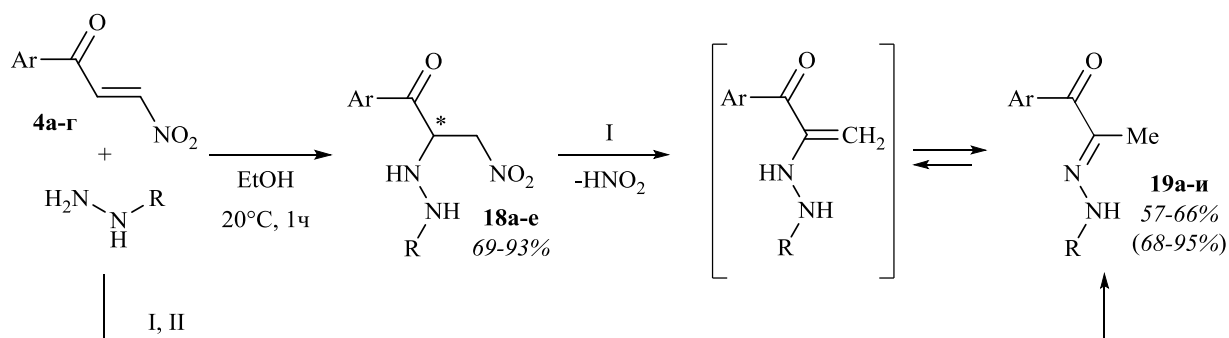
Схема 5 – Взаимодействие бромнитропропенонов **6a-в** с СН-кислотами

Наблюдаемая в спектрах ЯМР ¹H соединений **15-17** константа спин-спинового взаимодействия метиновых протонов (³J_{H¹H²} = 6.4-7.3 Гц) циклопропанового кольца свидетельствует об их трансoidalном расположении,

что согласуется с литературными данными для структурно близких соединений.

3. Взаимодействие 1-арил-3-нитро- и 1-арил-3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-онов с замещенными гидразинами

Взаимодействие нитропропенонов **4а-г** с эквимольным количеством гидразида бензойной кислоты или фенилсемикарбазидом протекало в растворе этанола при комнатной температуре и завершалось образованием соответствующих *аза*-аддуктов Михаэля **18а-е** с выходом до 93% (схема б).



I: KOH, 20°C, 2 ч, EtOH : H₂O = 2 : 1 (для **19а-е**); II: AcONa, 20°C, 1 ч, EtOH (для **19ж-и**)

Ar = Ph (**4а, 18а, 18г, 19а, 19г, 19ж**), 4-МeC₆H₄ (**4б, 18б, 18д, 19б, 19д, 19з**), 4-МeOC₆H₄ (**4в, 18в, 19в, 19и**),

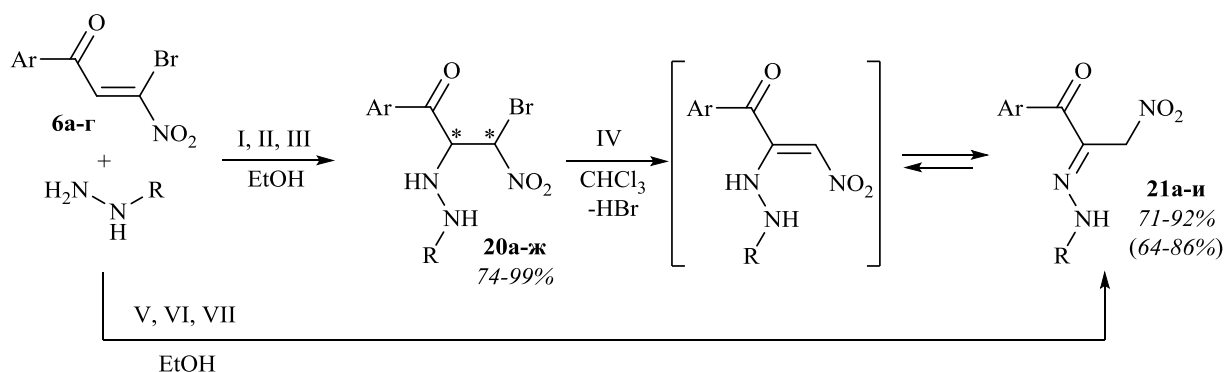
4-BrC₆H₄ (**4г, 17е, 18е**); R = C(O)NHC₆H₅ (**18а-в, 19а-в**), C(O)C₆H₅ (**18г-е, 19г-е**), C(O)NH₂ (**19ж-и**)

Схема б – Взаимодействие 1-арил-3-нитропропенонов **4а-г** с замещенными гидразинами

Дальнейшая обработка полученных соединений **18а-е** гидроксидом калия в водно-спиртовом растворе при комнатной температуре приводила к отщеплению азотистой кислоты с образованием 2-(3-оксо-3-арилпроп-1-ен-2-ил)-*N*-фенилгидразинкарбоксамидов **19а-в** или *N'*-(3-оксо-3-арилпроп-1-ен-2-ил)бензогидразидов **19г-е** с выходом до 66% (схема б). Данные превращения осуществлены и однореакторным методом с выходом до 95%. Взаимодействие с семикарбазидом гидрохлоридом, получаемым из его гидрохлорида действием избытка ацетата натрия, протекало без выделения промежуточных *аза*-аддуктов, завершаясь образованием семикарбазонов **19ж-и** с выходом до 88% (схема б).

Введение бромнитропропенонов **ба-г** в реакцию с фенилсемикарбазидом и гидразидом бензойной кислоты приводило к

образованию соответствующих *аза*-аддуктов Михаэля **20а-е**, выделяемых в виде смеси диастереомеров с выходом 74-99% (схема 7). Дальнейшая их обработка триэтиламином в хлороформе приводила к элиминированию бромоводорода и получению соответствующих 2-(3-оксо-3-арилпроп-1-ен-2-ил)-*N*-фенилгидразинкарбамидов **21а-в** или *N'*-(3-оксо-3-арилпроп-1-ен-2-ил)бензогидразидов **21г-е**. Взаимодействие бромнитропропенона **6а** с семикарбазидом, получаемым из его гидрохлорида действием избытка ацетата натрия, протекало без выделения промежуточных *аза*-аддуктов Михаэля и завершалось образованием соответствующего нитрозамещенного семикарбазона **21ж** с выходом 86% (схема 7).



I: 20°C, 1 ч (для **20а-г**); II: 0°C, 1 ч (для **20д, е**); III: 1M NaOH, 0°C, 1 ч (для **20ж**);

IV: Et_3N , 20°C, 2 ч (для **21а-е**); V: Δ , 1 ч (для **21д**); VI: AcONa, 20°C, 1 ч (для **21ж**); VII: 2M NaOH, 20°C, 1 ч (для **21з, и**).
 Ar = Ph (**6а, 20а, 20г, 21а, 21г, 21ж**), 4-MeC₆H₄ (**6б, 20б, 20д, 21б, 21д, 21з**), 4-MeOC₆H₄ (**6в, 20в, 20ж, 21в, 21и**),
 4-BrC₆H₄ (**6г, 20е, 21е**); R = C(O)NHC₆H₅ (**20а-в, 21а-в**), C(O)C₆H₅ (**20г-е, 21г-е**), C(O)NH₂ (**20ж, 21ж-и**).

Схема 7 – Взаимодействие 1-арил-3-бром-3-нитропропенонов **6а-г** с замещенными гидразинами

Отметим, что взаимодействие соединений **6в, 6г** с бензоилгидразином и **6б, 6в** с семикарбазидом при комнатной температуре приводило к образованию смеси *аза*-аддуктов Михаэля **20д, е, 21з, и** и продуктов их дегидробромирования **21д, е, 21з, и** (соотношение аддукт : безоилгидразон = 1 : 1; аддукт : семикарбазон = 3 : 1). Понижение температуры, а также замена основания на эквимольное количество гидроксида натрия для раскисления семикарбазиды, позволило выделить промежуточные *аза*-аддукты **20д, е** и **20ж** в виде смеси диастереомеров с выходом до 85% и 66%. На примере соединения **6б** показано, что его кипячение с бензоилгидразином в этаноле позволяет получить соответствующий нитрозамещенный бензоилгидразон

21д с выходом 78% одnoreакторно. Также одnoreакторно получены нитрозамещенные семикарбазоны **21з**, и при использовании двукратного избытка щелочи в реакции бромнитропропенонов **6б, в** с семикарбазидом гидрохлоридом с выходом до 68% (схема 7).

Продукты **19а-и**, **21а-в** и **21ж-и**, судя по спектрам ЯМР ^1H , образуются конфигурационно однородными. В спектрах нитрозамещенных бензоилгидразонов **21г-е** в растворе ДМСО- d_6 наблюдаются два набора сигналов, указывающих на их существование в виде смеси двух изомеров – имина и енамина.

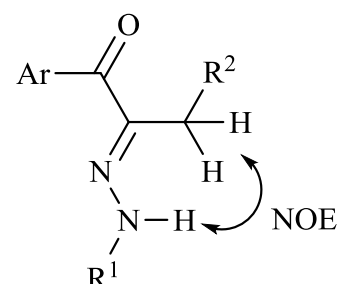


Рисунок 3 – NOE эффект в соединениях **19б, 21а**

В экспериментах ^1H - ^1H NOESY, проведенных для соединений **19б** и **21а**, наблюдается NOE эффект между протонами NH и метильной (метиновой для **21а**) групп, что свидетельствует об их близком расположении в пространстве и, соответственно, о *E*-конфигурации кратной связи (рисунок 3). Кроме того, отсутствие кросс-пика между протонами метильной (метиленовой для **21а**) группы и арильного заместителя (в спектрах ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединений **19б, 21а**) позволяет предположить *E-s-транс*-конфигурацию всего ряда полученных соединений **19** и **21**, что подтверждается данными РСА.

В кристаллах соединений **19ж** и **21б** независимую часть ячейки составляют две молекулы (рисунок 4). В своей структуре они имеют два планарных фрагмента, которые развёрнуты друг относительно друга. При этом, одна молекула инвертирована относительно другой. Несмотря на то, что молекулы соединения **19ж** и **21б** не содержат асимметрических атомов кристалл является нецентросимметричным и его пространственная группа хиральна (группа Зонке). Таким образом, независимые молекулы соединений **19ж** и **21б** являются энантиомерами планарной хиральности (типа бинафтилов). При этом обе молекулы имеют *E-s-транс*-конфигурацию.

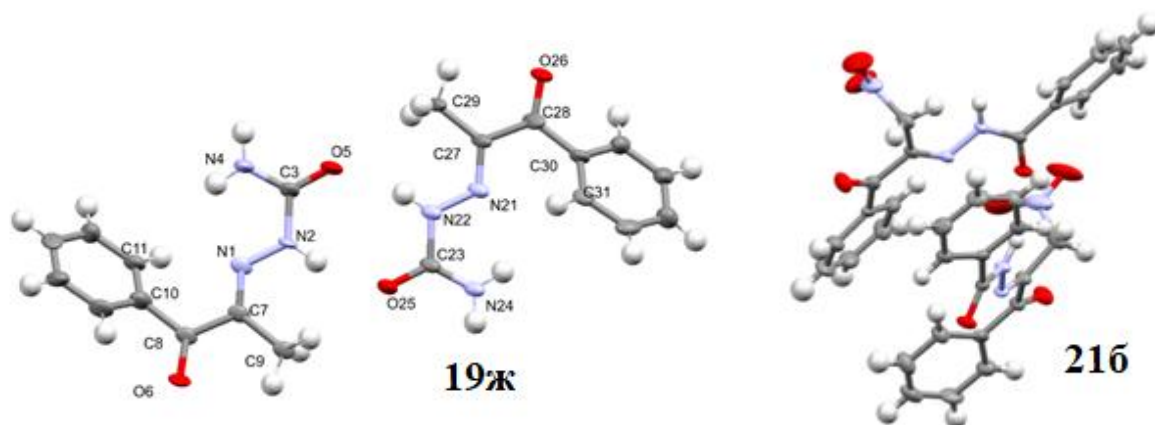


Рисунок 4 – Геометрия молекул **19ж** и **216** в кристалле

4. 1-Арил-3-нитро- и 1-арил-3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-оны в реакциях с ароматическими и алифатическими бинуклеофилами

Взаимодействие нитропропенона **4a** с избытком *o*-фенилендиамина протекало в этилацетате при комнатной температуре и приводило к образованию соответствующего фенилхиноксалина **22a** с выходом 53% (схема 8). Первоначально образующийся *aza*-аддукт Михаэля претерпевал внутримолекулярную гетероциклизацию за счёт атаки второго нуклеофильного центра по ароильному фрагменту с последующей ароматизацией путём элиминирования нитрометана и воды. В этих же условиях реакция нитропропенона **4a** с 1,2-диамино-4,5-дихлорбензолом приводила к образованию смеси 2-метил-3-фенил-6,7-дихлорхиноксалина **22б** и 2-фенил-6,7-дихлорхиноксалина **X**, зафиксированных спектрально (схема 8). Варьирование реакционных условий (кипячение реагентов в этаноле с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты) позволило выделить только 4,5-дихлорфенилхиноксалин **22б** с выходом 55% (схема 8).

Взаимодействие нитропропенонов **4a**, **б** с *o*-аминофенолом протекало в растворе этилацетата при комнатной температуре и приводило к образованию 1-фенил-3-((2-гидроксифенил)амино)проп-2-ен-1-онов **23a**, **б** с выходами 82-97% (схема 9). В данном случае, процесс предполагает первоначальную атаку по C^3 атому и протекание реакции по пути

образования продукта нуклеофильного винильного замещения. Следует отметить, что такое поведение нитропропенонов **4а, б** не противоречит литературным данным.

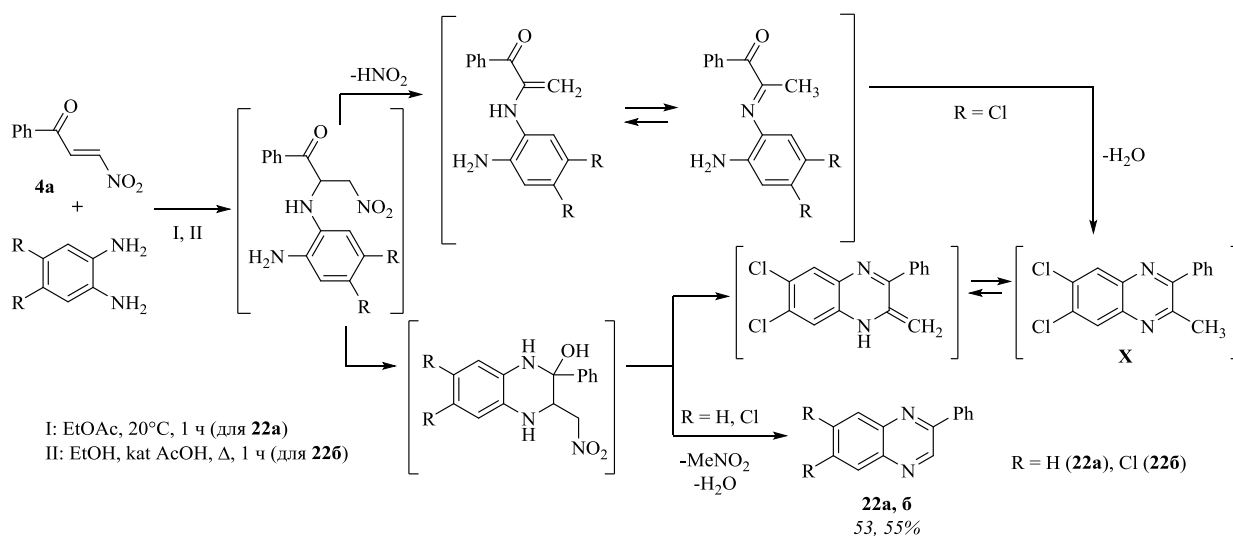


Схема 8 – Взаимодействие нитропропенона **4а** с ароматическими *N,N*-бинуклеофилами

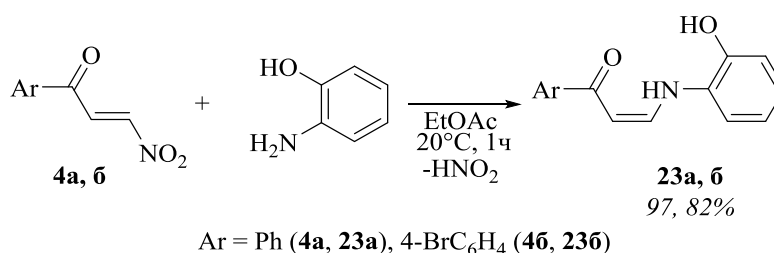


Схема 9 – Взаимодействие нитропропенонов **4а, б** с *o*-аминофенолом

Взаимодействие бромнитропропенона **ба** с избытком *o*-фенилендиамина и 1,2-диамино-4,5-дихлорбензолом протекало при кипячении в безводном бензоле и завершалось образованием соответствующих фенилхиноксалина **22а** и 2-метил-3-фенил-6,7-дихлорхиноксалина **22б** с выходом 41 и 98%, соответственно (схема 10). Маршрут реакции, вероятно, предполагает первоначальное образование аддукта Михаэля, дальнейшее превращение которого проходило по пути замыкания цикла за счёт бензоильного фрагмента и последующего отщепления бромнитрометана.

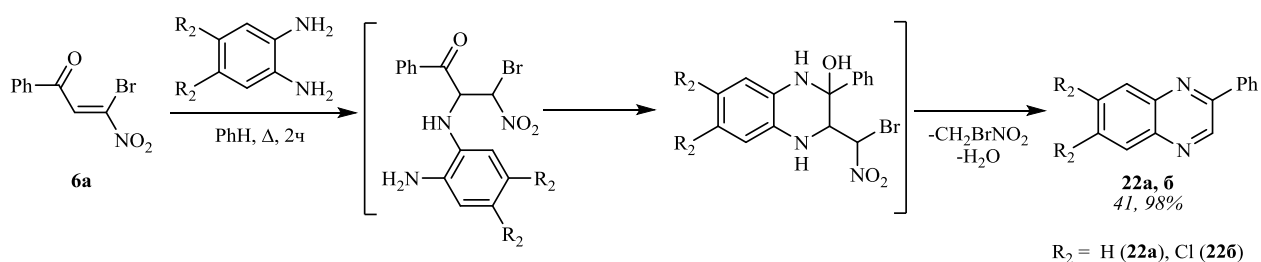


Схема 10 – Взаимодействие бромнитропропенона **6a** с ароматическими *N,N*-бинуклеофилами

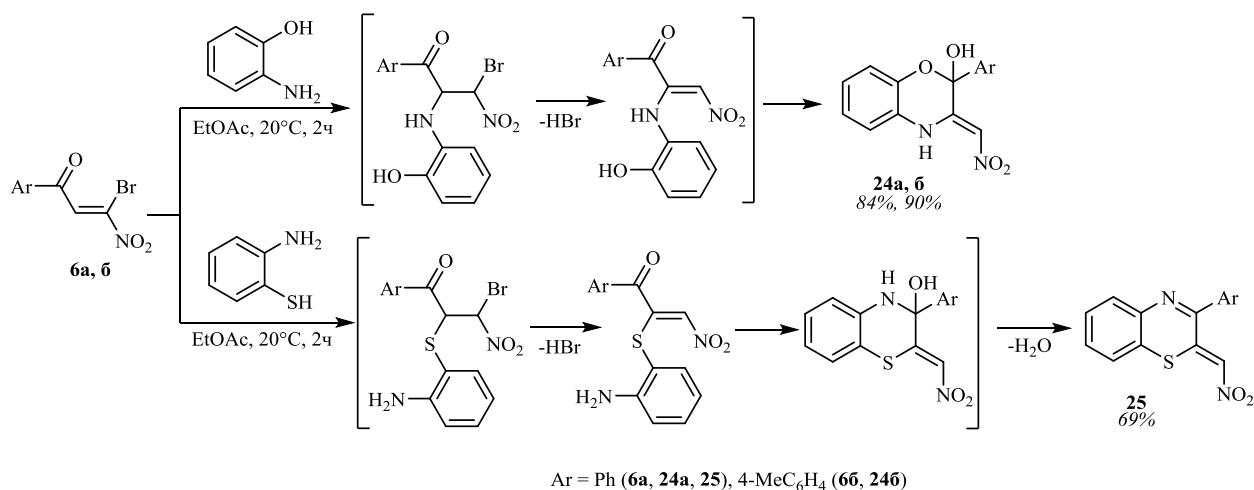


Схема 11 – Взаимодействие бромнитропропенонов **6a**, **б** с ароматическими *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилами

Реакции бромнитропропенонов **6a**, **б** с избытком *o*-аминофенола или *o*-аминотиофенола протекали в растворе этилацетата при комнатной температуре, также как и для нитропропенонов **4a**, **б**, однако завершались образованием соответствующих нитрометилденбензоксазиолов **24a**, **б** или нитрометилденбензотиазина **25** с выходами 84, 90 и 69%, соответственно (схема 11). Реакция протекала по пути образования аддукта Михаэля с дальнейшим отщеплением бромоводорода и замыканием цикла за счёт бензоильного фрагмента.

Изучение поведения бромнитропропенонов **6a**, **б** в реакции с представителями алифатических бинуклеофилов – этилендиамином и аминоэтанолом, показало, что реакции протекают при комнатной температуре в растворе ацетонитрила с избытком нуклеофила и завершаются образованием соответствующих гетероциклов – 6-(нитрометилден)-5-арил-1,2,3,6-тетрагидропиазинов **26a**, **б** и 3-(нитрометилден)-2-арилморфолин-2-олов **27a**, **б** с выходом до 89 и 90%, соответственно (схема 12).

Гетероциклы **26а, б** и **27а, б**, судя по спектрам ЯМР ^1H , ^{13}C выделяются конфигурационно однородными, а наблюдаемые сигналы протонов $=\text{CHNO}_2$ (δ_{H} 6.17-6.20 м.д., с.) и аминогруппы (δ_{H} 10.30-10.40 м.д., уш. с.) свидетельствуют об их существовании в энаминной форме, что подтверждено данными РСА (рисунок 5) и согласуется с литературными аналогиями.

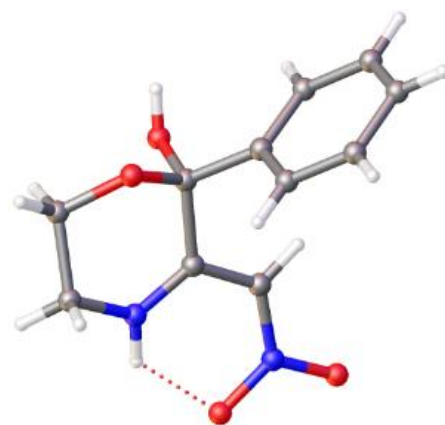


Рисунок 5 – Геометрия соединения **27а** в кристалле

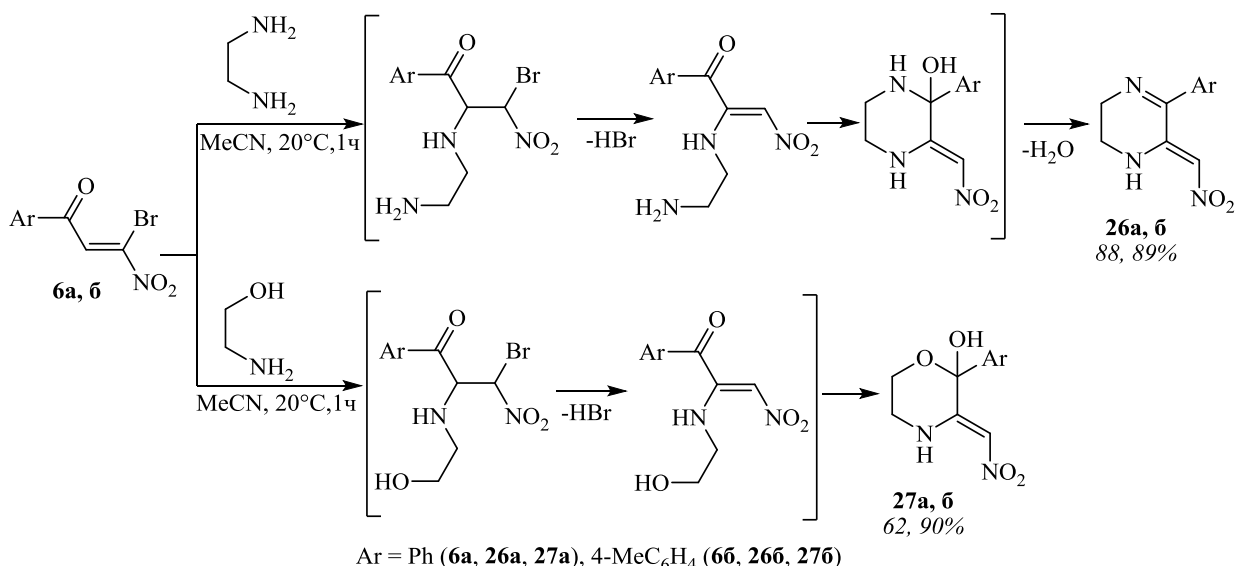


Схема 12 – Взаимодействие бромнитропропенонов **6а, б** с алифатическими *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами

Вместе с тем, выдержка (2 часа) соединения **27а** в растворе CD₃CN приводила к образованию смеси морфолинола **27а** и, вероятно, промежуточных нитроенаминов **A'** и **A''** (соотношение **27а** : **A'** и **A''** = 1 : 0.5: 2, по данным спектра ЯМР ^1H), в то время как соединение **27б** при растворении сразу давало аналогичную смесь веществ (рисунок 6).

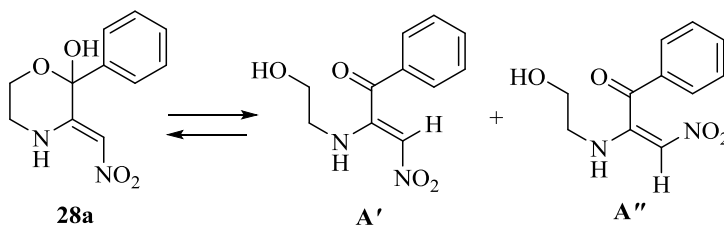


Рисунок 6 – Продукты превращения соединения **27а** в растворе CD₃CN

Об этом свидетельствует появление в спектре ЯМР ^1H двух синглетов протонов $=\text{CHNO}_2$ группы при 6.5 и 6.8 м.д., а также уширенного сигнала аминогруппы при 9.6 м.д.

5. Прогнозирование *in silico* биологически активных свойств с помощью программы PASS

Прогнозирование *in silico* возможной биологической активности полученных в исследовании соединений осуществлялось в программе PASS на основе анализа взаимосвязей «структура–активность». В результате оказалось, что представители синтезированных соединений могут проявлять ряд общих активностей, вместе с тем, имея высокие показатели в некоторых индивидуальных активностях. Так, соединения **11а, 9а, 10а, 14, 17а, 21г, 21ж, 23а, 25** имеют близкие высокие показатели возможной активности в качестве субстрата CYP2J, ингибиторов тестостерон 17 β -дегидрогеназы (NADP+), убихинол-цитохром-*c*-редуктазы, аспульвинон диметилаллилтрансферазы и фактора комплемента D. Представители синтезированных фуранов **10в, 14** могут выступать в качестве ингибиторов экспрессии HIF1A, альдегидоксидазы, а представители циклопропанов **16а, 17а** в качестве усилителя экспрессии HMGCS2, ингибиторов сахаропепсина, химозина, акроцилиндропсина, в то время как представители гидразонов **18г, 19г** – в качестве ингибиторов этаноламинооксидазы, тауриндегидрогеназы, изопенициллин-*N*-эпимеразы, агониста целостности мембраны.

Заключение

В результате проведенного исследования:

1. Осуществлен синтез нитропропенонов и ранее неизвестных представителей бромнитропропенонов, которые существуют в твердой фазе и в растворе в виде *E-s-цис*- и *Z-s-цис*-изомеров соответственно.
2. Показано, что при взаимодействии исследуемых соединений с представителями циклических СН-кислот первоначальная атака C^2 атома нитропропеноновой системы приводит к образованию аддуктов

Михаэля, а реакции бромнитропропенонов идут более глубоко, приводя к образованию конденсированных фурановых и нитроспироциклопропановых структур.

3. Установлено, что в реакциях нитро- и бромнитропропенонов с замещенными гидразинами первоначально образующиеся *аза*-аддукты Михаэля под действием основания отщепляют азотистую кислоту или бромоводород, соответственно, и превращаются в гидразоны α -дикетонов. Установлено, что полученные бензоилгидразоны, содержащие нитрогруппу, существуют в растворе в виде смеси иминной и енаминной форм.
4. При взаимодействии исследуемых соединений с представителями алифатических и ароматических бинуклеофилов первоначально образующиеся C^2 -аддукты трансформируются в шестичленные гетероциклические структуры ряда хиноксалина, бензотиазина, пиперазина и морфолина.
5. Обнаружено, что реакция нитропропенонов с *о*-аминофенолом протекает с образованием продукта нуклеофильного винильного замещения.
6. Осуществлено прогнозирование *in silico* биологически активных свойств полученных соединений, выявлен ряд перспективных общих и некоторых специфических возможных активностей.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Synthesis of condensed furan structures based on 1-aryl-3-bromo-3-nitropropenones / **I. S. Adyukov**, V. V. Pelipko, I. A. Litvinov, O. A. Mammeri, R. I. Baichurin, S. V. Makarenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2024. – Vol. 60. – №. 9/10. – P. 1-6.
2. 1-Aryl-3-nitro- and 3-Bromo-3-nitroprop-2-en-1-ones: Synthesis and Structural Features / **I. S. Adyukov**, V. V. Pelipko, R. I. Baichurin, I. A. Litvinov, S. V. Makarenko // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94. – №. 3. – P. 497-507.

3. β -Ароилсодержащие нитро- и *гем*-бромнитроэтенy в синтезе открытоцепных, карбо-и гетероциклических соединений / **И. С. Адюков**, В. В. Пелипко, С. В. Макаренко // Сборник тезисов докладов XXII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус», Россия, 7-12 октября 2024) – С. 72.
4. Взаимодействие нитро- и *гем*-бромнитропропенонов с нуклеофилами / **И. С. Адюков**, В. В. Пелипко, С. В. Макаренко // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции по органической химии, приуроченной к 300-летию основания Российской академии наук, 85-летию Отделения химии и наук о материалах и 90-летию Института органической химии (Москва, Россия, 23-27 сентября 2024) – С. 85.
5. The geometric configuration determination of 2-(1-aryl-1-oxopropan-2-ylidene)hydrazinecarboxamides with ^1H - ^1H NOESY / **I. S. Adyukov**, V. V. Pelipko, R. I. Baichurin, S. V. Makarenko // Proceedings 21 International School-Conference «Magnetic resonance and its applications. Spinus - 2024» (СПб, Россия, 1-5 April 2024) – P. 186-187.
6. Взаимодействие нитро- и *гем*-бромнитропропенонов с нуклеофилами / **И. С. Адюков**, В. В. Пелипко, С. В. Макаренко // Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием «Химия нитросоединений и аминокислот», посвященная 65-летию лаборатории нитросоединений РГПУ им. А. И. Герцена (СПб, Россия, 25-29 марта 2024) – С. 27.
7. 1-Арил-3-нитро- И 3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-оны в реакциях с циклическими СН-кислотами / **И. С. Адюков**, Ю. О. Полехова, В. В. Пелипко, С. В. Макаренко // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (WSOC-2024) (Пансионат МГУ Красновидово, Россия, 19-22 января 2024) – С. 19.
8. 1-Aryl-3-nitroprop-2-en-1-ones in reactions with substituted hydrozines / **I. S. Adyukov**, V. V. Pelipko, S. V. Makarenko // Book of adstracts Conference «New Emerging Trends in Chemistry (NewTrendsChem-2023)» (Yerevan, Armenia, 24-28 September 2023) – P. 98.

9. 1-Фенил-3-нитро- и 3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-оны в реакции с о-фенилендиаминами / **И. С. Адюков**, В. В. Пелипко, С. В. Макаренко // Сборник тезисы докладов Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023», посвященной 65-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и 85-летию академика Б.А. Трофимова (Иркутск, Россия, 04-08 сентября 2023) – С. 220.
10. Гем-бромнитропропенон в реакции с циклическими СН-кислотами / **И. С. Адюков**, В. В. Пелипко, И. А. Литвинов, С. В. Макаренко // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, Россия, 26-30 июня 2023) – С. 209.
11. 1-Арил-3-нитро- и 3-бром-3-нитропроп-2-ен-1-оны: синтез и строение / **И. С. Адюков**, В. В. Пелипко, И. А. Литвинов, С. В. Макаренко // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия» (Москва, Россия, 10-21 апреля 2023) – С. 496.
12. Homo- and heteronuclear NMR spectroscopy experiments in studying structure of 3-bromo-3-nitro-1-phenylprop-2-en-1-one / **I. S. Adyukov**, V. V. Pelipko, R. I. Baichurin, S. V. Makarenko // Proceedings 20 International School-Conference «Magnetic resonance and its applications. Spinus - 2023» (СПб, Россия, 27-30 March 2023) – P. 156-157.