

Квятковская Елизавета Александровна

**Линейные 1,3-дифурил замещённые субстраты в реакциях циклоприсоединения
с электронодефицитными алкенами и алкинами**

1.4.3. Органическая химия

(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2022

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: **Зубков Фёдор Иванович**, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук «Российского университета дружбы народов»

Официальные оппоненты: **Шихалиев Хидмет Сафарович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Воронежского государственного университета.

Волкова Юлия Алексеевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии стероидных соединений (№ 22) Института органической химии Российской Академии наук им. Н. Д. Зелинского.

Красавин Михаил Юрьевич, доктор химических наук, профессор лаборатории СБММ Санкт-Петербургского государственного университета.

Ведущая организация: -

Защита диссертации состоится «13» декабря 2022 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « » _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
кандидат химических наук



Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Разработка малостадийных путей получения новых и/или практически полезных гетероциклических систем на основе простых исходных соединений всегда находится в фокусе экспериментальной химии. В 21 веке пристальное внимание уделяется экологичности синтетических процедур, при этом, с учётом постепенного истощения невозобновляемых природных ресурсов, упор делается на использовании сырья, доступного в неограниченном количестве на базе возобновляемых источников – синтетических платформ будущего. Перечисленным критериям отвечает IMDAF подход (от англ. the IntraMolecular Diels-Alder Furan reaction – внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в фуранах). Фактически все использованные в настоящей работе производные фурана могут быть получены в 2–3 стадии из фурфурола – продукта, выделяемого из маловостребованных отходов сельского хозяйства и деревообрабатывающей промышленности. Таким образом, одностадийный метод сборки аннелированных оксабициклопептанов при помощи реакции циклоприсоединения между фурил-дифурилсодержащими субстратами и непредельным соединениям следует отнести к актуальным направлениям органического синтеза. Отметим, что разрабатываемая IMDAF стратегия является ценным инструментом для создания большого разнообразия продуктов, недоступных иными методами, и позволяет быстро и из дешёвых исходных нарабатывать обширные библиотеки гетероциклов, некоторые из которых небезынтересны в плане исследования их биологической активности. С учётом того, что в качестве субстратов в реакции Дильса-Альдера нами использовались соединения, содержащие два фурановых кольца (*бис*-фураны), отметим, что до наших работ в литературе имелось не более десяти статей, в которых описывался тандем реакций $[4+2]$ / $[4+2]$ циклоприсоединения в *бис*-фуранах.

Степень разработанности темы исследования. Описанный выше IMDAF подход широко изучается на кафедре органической химии РУДН в течение последнего десятилетия. Предлагаемая IMDAF стратегия является ценным инструментом для генерации широкого молекулярного разнообразия продуктов, недоступных иными методами, и позволяет быстро и из дешёвых исходных нарабатывать обширные библиотеки гетероциклов, некоторые из которых небезынтересны в плане их биологической активности. В данной работе нами была синтезирована обширная линейка библиотек оксабициклопептанов на основе различных *бис*-фурилдиенов. Показано, что превращение протекает через две последовательные стадии меж- и внутримолекулярного $[4+2]$ циклоприсоединения, приводя к аннелированным диэпоксинафталинам. Экспериментально доказано, что предложенный подход эффективен для широкого круга диенофилов (АДКЭ, *син*-гексафторбутин, дегидробензол, малеиновый ангидрид и малеинимиды), что позволяет диастереоселективно, в одну стадию получать сложные гетероциклические системы. Полученные соединения являются ценными билдинг блогами, которые легко вступают в реакции окисления, восстановления и ROCM реакции, что позволило расширить библиотеку для биологического тестирования, которое, в свою очередь, выявило новый класс веществ с каркасом 3,5а-эпоксифуоро[2,3,4-*de*]изохинолина, обладающих высокой и избирательной противоопухолевой активностью в отношении линии клеток рака простаты человека PC-3.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, при поддержке грантов РФФИ (№ 19-33-90221) и РНФ (№ 18-13-00456), а так же в рамках Госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

Цели и задачи:

1. Разработка эффективной стратегии синтеза 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с карбо- и гетероциклами, на основе тандемной реакции [4+2] / [4+2] циклоприсоединения между *бис*-фуранами и активированными алкенами и алкинами (аринами).
2. Описание механизма тандемных реакций Дильса-Альдера в *бис*-фуранах посредством динамического ЯМР и DFT расчетов. Установление зависимости скорости и стереонаправленности реакции от строения *бис*-диенов и диенофилов.
3. Исследование химических свойств образующихся циклоаддуктов, демонстрация их синтетической ценности.
4. Изучение всех синтезированных соединений на предмет наличия антибактериальной, противовирусной и цитостатической активности.

Научная новизна. Одностадийная домино-стратегия получения аннелированных 1,4;5,8-диэпоксинафталинов на основе *бис*-фуранов является новой. В частности, в ходе исследования взаимодействия *бис*-фуранов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) и *сим*-гексафторбутином был обнаружен редкий пример *полного* кинетического / термодинамического контроля в обратимых внутримолекулярных реакциях Дильса-Альдера, что открывает возможности для управления хемоселективностью химических процессов при помощи изменения одной лишь температуры. Очерчены границы применимости IMDAF метода, выявлена субстратная зависимость реакции как от диеновой, так и от диенофильной компоненты. Впервые показано, что тандемная реакция Дильса-Альдера (DA) в ряду *бис*-фуранов может успешно протекать с широким спектром диенофилов – от чрезвычайно высокорекционных дегидробензола и гексафторбутина до диенофилов со средней реакционной способностью – малеинового ангидрида и его производных. Выявлено, что во всех случаях циклоприсоединение протекает диастереоспецифично через две последовательные стадии *экзо*-[4+2] циклоприсоединения с образованием единственного диастереомера. Проведена экспериментальная оценка силы использованных диенофилов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложен общий, препаративный, экологически чистый (100%-ая атом-экономичность) метод построения мостиковых полигетероциклов, использующий в качестве исходных соединений продукты крупнотоннажного промышленного синтеза и/или возобновляемые природные источники. В ходе первичного биоскрининга полученных веществ были найдены высокоактивные субстраты, проявляющие *селективную* цитостатическую активность по отношению к клеточным линиям НСТ 116 (карцинома толстой кишки), НТ-1080 (фибросаркома), MDA-MB-231 (тройной отрицательный рак молочной железы), РС3 и DU-145 (рак простаты человека).

Методология и методы исследования. Для выполнения работы применялись современные физико-химические методы анализа, а также классические методы синтетической органической химии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Создание стратегии синтеза 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с другими карбо- и гетероциклами, на базе взаимодействия *бис*-фуранов с различными диенофилами.
2. Описание кинетики и механизма реакций тандемного [4+2] / [4+2] циклоприсоединения *бис*-фуранов с АДКЭ и *сим*-гексафторбутином методами квантовой химии и динамического ЯМР. Оценка влияния строения диеновой и диенофильной компоненты на скорость и стереонаправленность реакции.
3. Химические модификации синтезированных 1,4;5,8-диэпоксинафталинов.
4. Оценка первичной биологической активности полученных веществ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертации, обоснованность её основных положений подтверждаются публикацией материалов в реферируемых международных изданиях, включённых в БД WoS и Scopus. Индивидуальность полученных продуктов и корректность их структур подтверждена комплексом спектральных и физико-химических данных, включающих ИК и ЯМР спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения, элементный анализ и рентгеноструктурным анализом более чем 20 соединений.

Результаты настоящей работы были апробированы на 6 всероссийских и международных конференциях: XX Молодёжная школа-конференция по органической химии (18-21 сентября 2017 г., Казань, Россия); The fifth international scientific conference “Advances in synthesis and complexing” (22-26 апреля 2019 г., Москва, Россия); Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019 (18-22 ноября 2019 г., Москва, Россия); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения» (17-20 января 2020 г., Красновидово, Россия); МОБИ-ХимФарма 2020, VI междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (27-30 сентября 2020 г., Нижний Новгород, Россия); Научная конференция “Динамические процессы в химии элементоорганических соединений”, посвященная 75-летию ИОФХ им. А. Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН (11-13 ноября 2020 г., Казань, Россия).

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в журналах, реферируемых базами данных WoS и Scopus, и 6 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 303 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 269 наименований; содержит 151 схему, 14 графиков, 21 таблицу и 15 рисунков.

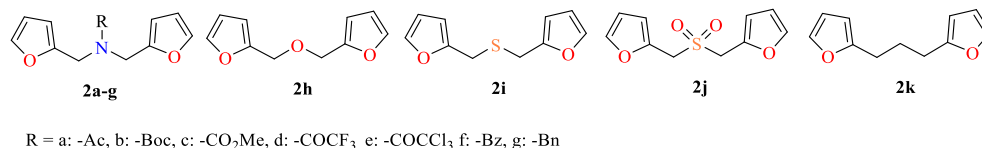
Личный вклад автора. Автором собственноручно были проделаны описанные в работе синтезы, обработаны результаты спектральных методов исследования полученных в результате образцов, составлен литературный обзор. Автор принимал непосредственное участие в обобщении и подготовке полученных экспериментальных данных к публикации в научной периодике.

Основное содержание работы

1. Синтез бис-фурилдиенов

Бис-диены **2**, содержащие два фурановых остатка, связанных трёхатомным линкером, были получены по известным методикам или являются коммерчески доступными. При этом нами в широких пределах варьировались как электронная природа, так и стерический объём центральной функциональной группы линкера.

Рисунок 1 Бис-диены **2** – объекты исследования



2. Взаимодействие бис-диенов **2** с АДКЭ

Диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ), являясь одним из наиболее активных и часто используемых диенофилов в реакции Дильса-Альдера, был выбран в качестве первого объекта для исследования поведения бис-диенов **2** в реакциях тандемного [4+2] / [4+2] циклоприсоединения. Предпосылкой к настоящим исследованиям послужили сообщения *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5845–5855 и *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4418–4427, в которых авторами в аналогичных превращениях при комнатной температуре были выделены аддукты кинетического контроля типа **8** (схема 1)¹. Учитывая обратимость реакции Дильса-Альдера, мы предположили, что аддукты пинцетного циклоприсоединения **8** являются продуктами кинетического контроля и при повышенной температуре способны превращаться в более стабильные продукты термодинамического контроля **9**. Эта гипотеза сначала была подтверждена нами теоретически на основе данных DFT-расчетов² с использованием метода функционала плотности M06-2X в базисе 6-311++G(d,p). Было показано, что, действительно, переходные состояния, ведущие к аддуктам **9** выше по энергии, в то же время сами домино-аддукты **9** имеют более низкую энергию по сравнению с пинцет-аддуктами **8**. После этого мы приступили к подбору оптимальных экспериментальных условий для хемоселективного образования либо кинетически контролируемых пинцет-аддуктов **8**, либо термодинамически контролируемых аддуктов домино **9** (схема 1).

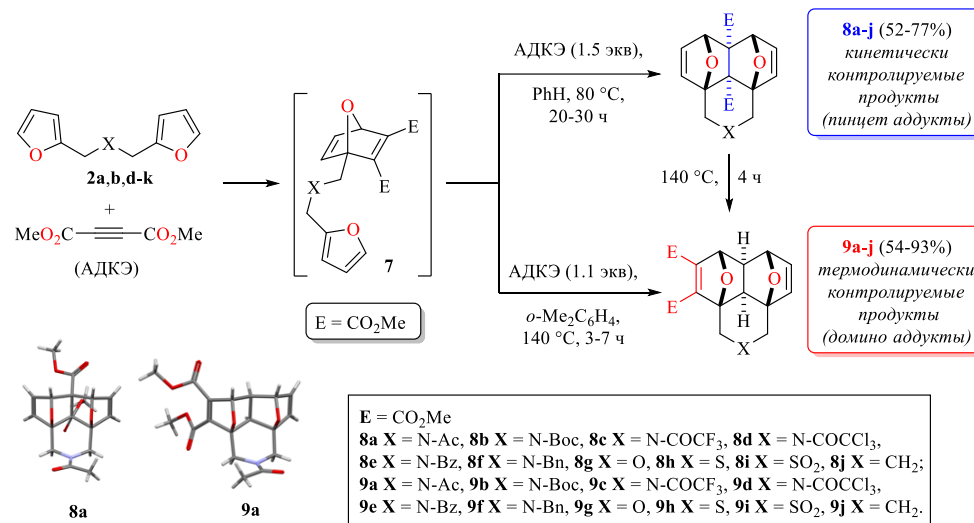
На примере модельных исходных диенов **2a** и **2h** установлено, что в интервале температур от +20 до +70 °С циклоприсоединение с АДКЭ протекает медленно (от 20 до 3

¹ Здесь и далее нумерация соединений в автореферате соответствует нумерации в основном тексте диссертации

² Автор выражает благодарность к.х.н. Айсину Р.Р., Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова, РАН за выполнение и интерпритацию расчетной части работы

дней), а при 80 °С в среде кипящего бензола пинцет-аддукты **8** образуются за 1–2 дня. Осуществление той же реакции в толуоле при 110 °С приводило к образованию смеси продуктов **8** и **9**.

Схема 1

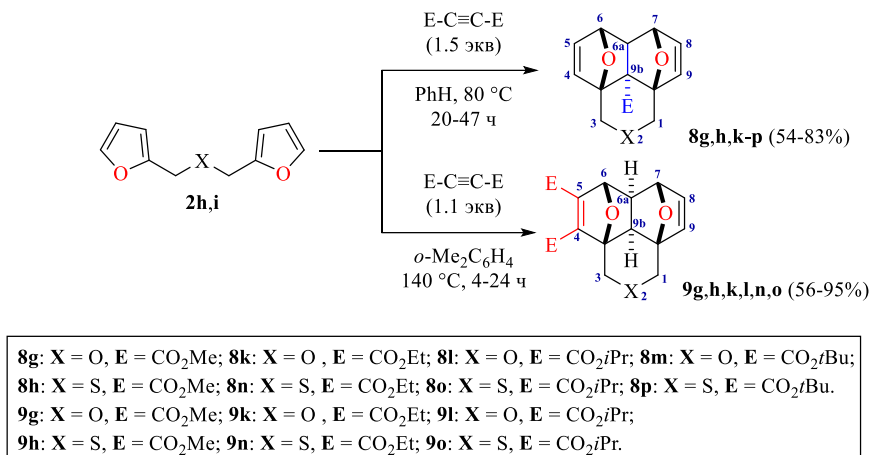


Последние при 140 °С (кипящий *o*-ксилол) оказывались единственными продуктами. Экспериментально подтверждено, что после непродолжительного кипячения в *o*-ксилоле (~ 4 ч) пинцет-аддукты **8** количественно превращаются в домино-аддукты **9** (см. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4840–4850). Таким образом, нами были подобраны условия хемоспецифичного образования либо продуктов кинетического контроля **8**, либо термодинамически контролируемых продуктов **9**. Выходы аддуктов **8** и **9** в обоих случаях колебались от средних до высоких. Все аддукты **8** и **9** образуются в виде единственного диастереомера через *экзо*-переходное состояние. Природа группы X в *бис*-диенах **2** существенно не влияла на скорость реакции и её выход.

Для оценки влияния объема сложноэфирной группы в диенофиле на скорость и хемоселективность реакции тандемного циклоприсоединения мы исследовали взаимодействие диметилового, диэтилового, диизопропилового и ди-*трет*-бутилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с модельными *бис*-диенами **2h** и **2i** (схема 2). Опыты проводили в условиях, подобранных нами ранее (см. схему 1). Для получения аддуктов типа пинцет **8** реакцию вели в среде бензола (~ 80 °С), а синтез домино-аддуктов **9** осуществляли в *o*-ксилоле (~ 140 °С).

Полученные экспериментальные данные демонстрируют, что объем сложноэфирной группы в диенофиле практически не влияет на выход и стереохимию аддуктов, как пинцет **8**, так и домино **9**.

Схема 2

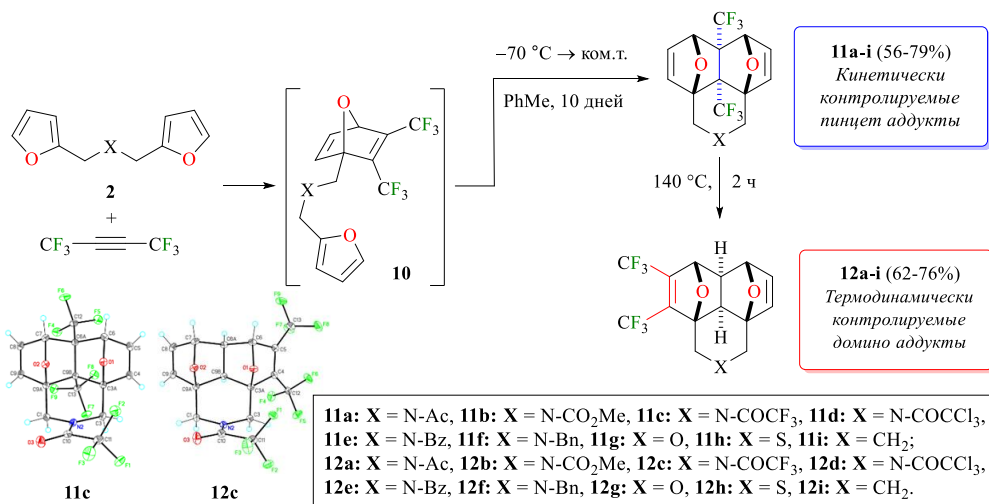


Исключение составили *трет*-бутиловые эфиры **9m,p**, которые нам не удалось выделить (вероятна термическая деструкция *трет*-бутоксикарбонильного заместителя при 140 °C) (см. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4840–4850 и *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 156–161).

3. Взаимодействие бис-фурфурил диенов **2** с гексафторбутином

Для расширения серии диенофилов, способных вступать в реакции тандемного [4+2] / [4+2] циклоприсоединения, было исследовано взаимодействие бис-фурфурилдиенов **2** с гексафторбутином (схема 3).

Схема 3



Перед осуществлением лабораторных экспериментов были сделаны DFT-расчеты (функционал M06-2X, базис 6-311++G(d,p), модель сольватации IEF-PCM)³ для оценки разницы в энергиях между переходными состояниями реакции Дильса-Альдера, ведущими к

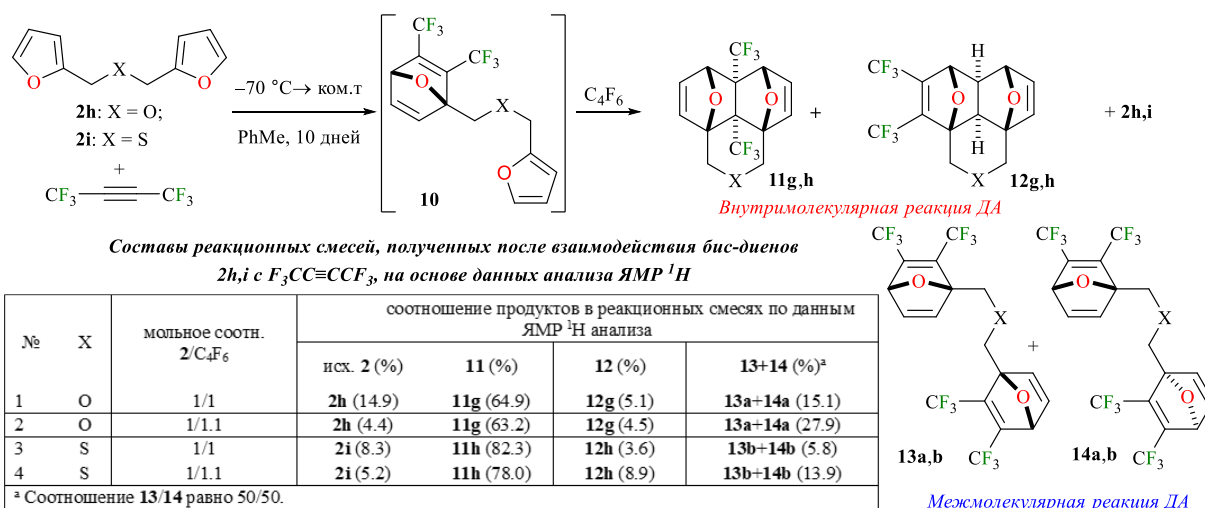
³ Автор выражает благодарность доктору физико-математических наук. Зубавичусу Я.В. (ведущий сотрудник Национального исследовательского центра «Курчатовский институт») за выполнение и интерпретацию расчетной части работы

аддуктам **11** и **12** через промежуточный интермедиат **10**, а также энергий самих этих продуктов. Результаты расчётов оказались близки к таковым для взаимодействия АДКЭ с бис-фуранами **2** (см. раздел 2), что позволило перейти к практическому синтезу.

Для получения пинцет-аддуктов **11** реакции проводили в запаянных ампулах при начальной температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ с использованием небольшого избытка алкина (1.1 – 1.4 эквивалента). Затем, медленно повышали температуру до комнатной и выдерживали реакционную смесь 10 дней при $22\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. После чего ампулы охлаждались до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и осторожно вскрывались. Изомерные домино-аддукты **12** получали путем непродолжительного кипячения (2 ч) пинцет аддуктов **11** в *o*-ксилоле при $140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

В подавляющем большинстве случаев обе реакции, в кинетически и термодинамически контролируемых условиях, протекали с высокой степенью хемо- и диастероселективности.

Схема 4



Однако два бис-диена: дифурфуриловый эфир и дифурфурилсульфид (**2h** X = O и **2i** X = S), продемонстрировали пониженный уровень хемоселективности в реакциях при комнатной температуре. В этих случаях помимо примесных домино-аддуктов **12**, образовывались побочные продукты двойного циклоприсоединения гексафторбутана по обоим фурановым кольцам – **13a,b** и **14a,b** (схема 4).

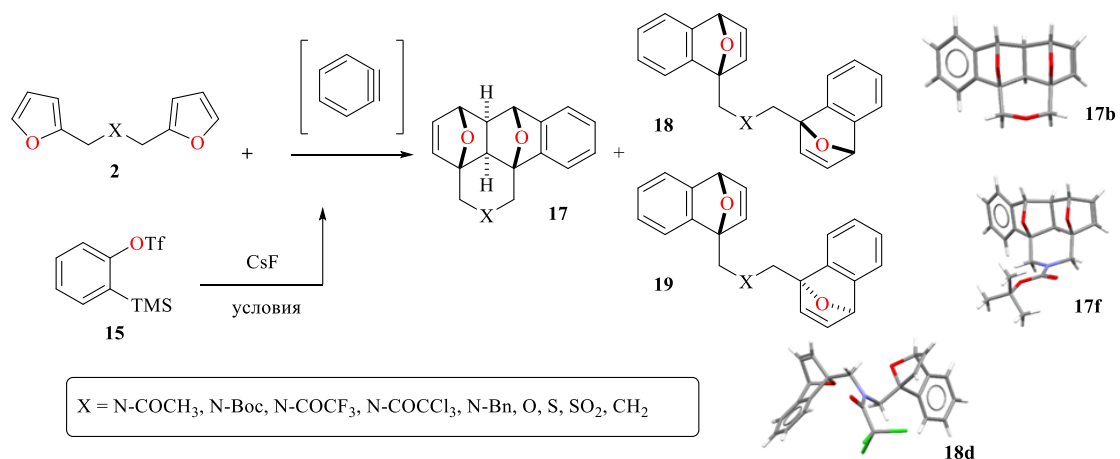
Данные таблицы на схеме 4 позволяют сделать вывод о том, что избыток алкина в случае бис-диенов **2h,i** оказывает существенное влияние на долю аддуктов двойного циклоприсоединения **13** и **14**, при этом соотношение **11/12** остается практически постоянным (колеблется в интервале от 96/4 до 93/7, подробнее см. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 20167–20180).

Обобщая данные разделов 2 и 3, подчеркнём, что здесь нами был теоретически предсказан и затем экспериментально подтверждён редкий случай полного кинетического и термодинамического контроля в ходе каскадной меж-/внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера. Оценено влияние силы диенофила и пространственных требований диена на хемо- и стереоселективность процесса.

4. Взаимодействие *бис*-фурфурил диенов с дегидробензолом

Очертив в предыдущих главах возможности циклоприсоединения активированных алкинов к *бис*-диенам, в этом разделе мы попытались расширить перечень диенофилов за счёт использования самого реакционноспособного из известных “алкинов” - дегидробензола. Для изучения взаимодействия дегидробензола с дифурфурил диенами **2** в качестве модельных исходных соединений использовались дифурфуриловый эфир **2h** (X = O) и незамещённый бензин, легко генерируемый *in situ* из трифлата *орто*-(триметилсилил)фенола **15** и фторида цезия (схема 5, таблица 1).

Схема 5



По аналогии с реакциями с АДКЭ и гексафторбутином, в качестве основного продукта реакции мы ожидали получить аддукт тандемной реакции Дильса-Альдера типа **17** между диеном и одной молекулой диенофила. Однако, в первых экспериментах помимо целевого аддукта **17** в реакционных смесях были обнаружены продукты циклоприсоединения двух молекул диенофила к одной молекуле *бис*-диена – **18** и **19**.

Для оптимизации условий образования целевого диэпоксидантрацена **17** мы варьировали соотношение исходных реагентов, метод введения прекурсора арина в реакционную смесь, растворитель, температуру и время проведения реакции, также было оценено влияние микроволнового излучения на выход и состав продуктов. Опытным путем было установлено, что наилучшими условиями для синтеза гексацикла **17f** (X=O) являются

MeCN, 140 °C, 30 мин, MW с использованием 2.2 экв. прекурсора арина **15** или кипячение в MeCN, 10 ч, 2–3 экв. **15**. Однако даже в этих оптимизированных условиях наблюдалось образование значительного количества линейных продуктов двойного циклоприсоединения **18f** и **19f** (X=O). В лучших экспериментах нам удалось достичь препаративного выхода продукта IMDAF реакции **17f** на уровне 40–50%. В дальнейших синтезах этой главы мы использовали одну из описанных выше процедур в зависимости от природы исходного субстрата **2**.

После установления закономерностей циклоприсоединения на примере модельного дифурфурилового эфира **2h**, были осуществлены аналогичные превращения всех доступных бис-фуранов **2** для оценки влияния природы линкера CH₂-X-CH₂ на эффективность IMDAF реакции с участием аринов (схема 5, таблица 1).

Таблица 1 Условия проведения реакций и составы реакционных смесей для схемы 5

№	Исходное	X	Условия			Соотношение продуктов ²				Выход 17 , % ⁴
			Температура, °C	Время, ч	Количество прекурсора арина, экв ¹	2	17	18	19	
1	2a	NAc	80	8	2	–	64	16.9	19.1	45
2	2a	NAc	140, MW	0.5	2.2	–	31.8	31.8	36.4	25
3	2b	NBoc	80	6	2	–	51.5	25.2	23.3	41
4	2b	NBoc	140, MW	0.5	2.2	–	46	27	27	43
5	2d	NCOCF ₃	80	6	2	–	23	37.3	39.7	18
6	2d	NCOCF ₃	140, MW	0.5	2.2	–	68.4	15.8	15.8	58
7	2e	NCOCCL ₃	80	6	2	–	59.2	18.3	22.5	52
8	2e	NCOCCL ₃	140, MW	0.5	2.2	–	63.7	28.7	7.6	58
9	2g	NBn	r.t	24	1.5	–	18	41	41	– ⁵
10	2g	NBn	80	6	2	–	24.5 ⁴	14.3	10.8	19
11	2i	S	80	12	3	неразделимая смесь				0
12	2i	S	140, MW	0.5	2.5	неразделимая смесь				0
13	2j	SO ₂	r.t	24	3	92 ³	–	–	–	0
14	2j	SO ₂	80	12	3	неразделимая смесь				0
15	2j	SO ₂	140, MW	0.5	2.5	неразделимая смесь				0
16	2k	CH ₂	80	6	2	–	61.4	38.6		58
17	2k	CH ₂	140, MW	0.5	2.2	–	10.8	89.2		– ⁵

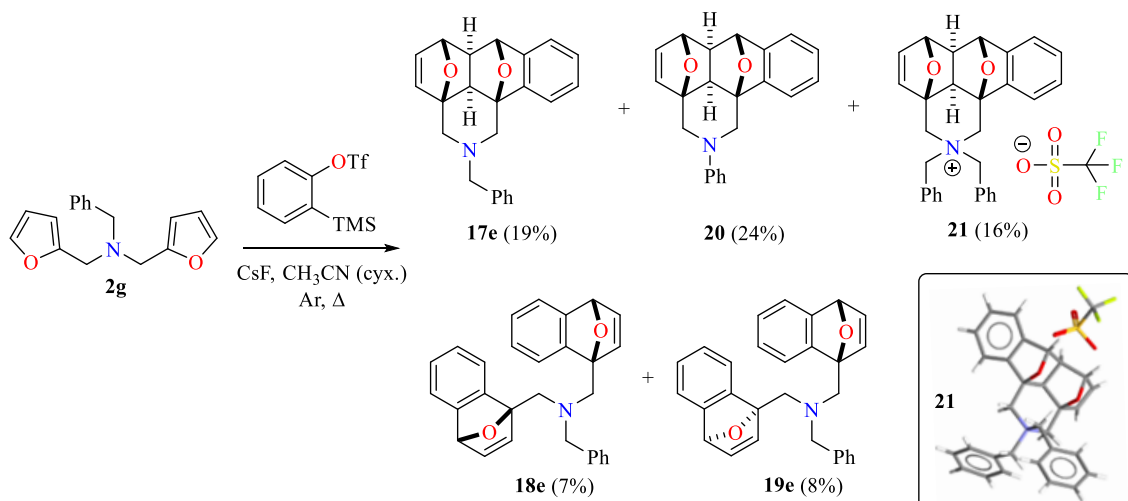
¹ Все реакции проводили в абс. MeCN с 5 экв. фторида цезия. Во всех случаях, кроме реакций при микроволновой активации, систему непрерывно продували аргоном. При введении в реакцию новой порции прекурсора арина прибавляли новую порцию фторида цезия (1 экв). ² Соотношение продуктов рассчитано для реакционных смесей по данным анализа ЯМР ¹H после фильтрации через слой силикагеля и осторожного упаривания растворителя в вакууме. ³ Изолированный выход. ⁴ Вместе с целевым аддуктом **17e** и продуктами двойного циклоприсоединения **18e/19e**, соединения **20** (29.4%) и **21** (21%) были обнаружены в ЯМР ¹H спектре. ⁵ Смесь не разделяли.

Результаты экспериментов, представленные в таблице 1, позволяют сделать вывод, что природа заместителя X не оказывает существенного влияния на выход и состав продуктов циклоприсоединения **17–19**. Исключением являются серосодержащие бис-диены, **2i** (строки

11 и 12) и **2j** (строки 13–15), которые под действием дегидробензола образуют многокомпонентную смесь продуктов.

N-Бензилзамещенный третичный амин **2g** претерпевал необычные превращения в присутствии дегидробензола при повышенных температурах (схема 6).

Схема 6



В описанной выше реакции образуются как минимум пять продуктов, которые были выделены методом колоночной хроматографии и затем детально охарактеризованы. Помимо ожидаемых аддуктов реакции Дильса-Альдера **17e**, **18e**, **19e**, также были выделены *N*-фенил замещенный пентацикл **20** и четвертичная аммонийная соль **21** (схема 6).

Экспериментами этой главы была продемонстрирована принципиальная возможность использования аринов в IMDAF реакции. Дегидробензол проявил себя как наиболее активный диенофил из всех исследованных нами в этой работе, о чем косвенно свидетельствует образование значительных количеств продуктов двойного циклоприсоединения в реакциях с бис-фурфурил диенами **2**. Материалы этой главы увидели свет в работе *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57 (9), 949–9615.

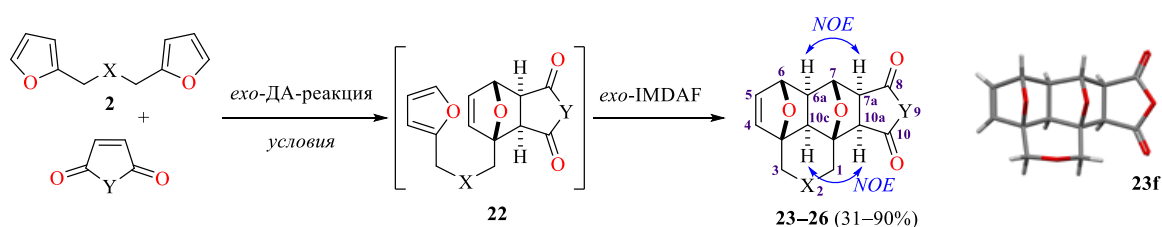
5. Взаимодействие бис-фурфурил диенов с активированными алкенами

Пятый раздел диссертационного исследования посвящен изучению тандемной реакции Дильса-Альдера бис-диенов **2** с электронодефицитными диенофилами средней активности, в качестве которых выступали сложные эфиры фумаровой и малеиновой кислот, малеиновый ангидрид и его имиды (схема 7).

При использовании в качестве модельного бис-диена дифурфуриловый эфир **2h**, было установлено, что его взаимодействие с эфирами фумаровой или малеиновой кислоты фактически не осуществимо в широком диапазоне условий, взаимодействие же с более

сильным диенофилом - малеиновым ангидридом оказалось возможным уже при комнатной температуре в растворе ацетона. Оптимизация условий по температуре и растворителю показала, что наилучший выход аддукта Дильса-Альдера (**23f** X = O, Y = O) наблюдается в среде кипящего бензола (45%). Таким образом, все реакции с малеиновым ангидридом проводили в сходных условиях. При введении в реакцию *N*-фенилмалеимида в качестве диенофила наилучшие результаты были достигнуты при кипячении исходных реагентов в толуоле (~ 110 °С) в течение 18 ч, что позволило выделить гексацикл **26g** (X = O, Y = N-Ph) с выходом 75%. Таким образом, все фураны **2** вводились в реакцию с *N*-замещенными малеимидами в аналогичных условиях (*подробнее см. New J. Chem. 2021, 45, 3400–3407*).

Схема 7



23a: X = N-Ac, Y = O; **23b:** X = N-Boc, Y = O; **23c:** X = N-CO₂Me, Y = O; **23d:** X = N-COCF₃, Y = O;
23e: X = N-Bz, Y = O; **23f:** X = O, Y = O; **23g:** X = S, Y = O.
24a: X = N-Boc, Y = N-Me; **24b:** X = N-CO₂Me, Y = N-Me; **24c:** X = N-COCF₃, Y = N-Me; **24d:** X = N-Bz, Y = N-Me;
24e: X = O, Y = N-Me; **24f:** X = S, Y = N-Me.
25a: X = N-Ac, Y = N-Et; **25b:** X = N-COCF₃, Y = N-Et; **25c:** X = O, Y = N-Et; **25d:** X = S, Y = N-Et.
26a: X = N-Ac, Y = N-Ph; **26b:** X = N-Boc, Y = N-Ph; **26c:** X = N-CO₂Me, Y = N-Ph; **26d:** X = N-COCF₃, Y = N-Ph;
26e: X = N-COCCl₃, Y = N-Ph; **26f:** X = N-Bz, Y = N-Ph; **26g:** X = O, Y = N-Ph; **26h:** X = S, Y = N-Ph; **26i:** X = SO₂, Y = N-Ph.

После скрининга условий путем варьирования заместителей X и Y в диеновой и диенофильной компонентах была синтезирована широкая палитра аддуктов **23–26** (схема 7). Следует отметить, что полученные данные не позволяют установить однозначную корреляцию между природой заместителей X и Y в исходных соединениях и выходами продуктов циклоприсоединения. Вероятно, значительное влияние на выход реакции оказывает склонность целевых продуктов к преципитации.

Экзо-экзо-конфигурация всех аддуктов **23–26** была установлена на основе данных 2D NOE спектров ЯМР, дополнительно конфигурация аддуктов **23–26** была подтверждена методом РСА, часть полученных данных рентгеноструктурного анализа приведена на схеме 7.

Таким образом, в пятой части диссертационного исследования были расширены возможности тандемной реакции DA/IMDAF, что позволило из легкодоступных прекурсоров (*бис*-фурилдиенов **2** и диенофилов с умеренной реакционной способностью) в одну стадию

получать сложные полифункциональные гетероциклы с заданным расположением заместителей.

6. Бис-диены, несущие 2-х или 4-х атомный линкер между фурановыми ядрами в реакции тандемного [4+2] циклоприсоединения

Для того, чтобы очертить синтетические границы применимости IMDAF реакции, по методикам, описанным ранее (*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4418–4427), нами были синтезированы бис-диены **27a** и **27b**, имеющие в своем составе двух- и четырех-звенные линкеры между фурановыми фрагментами (схема 8, таблица 2). Отметим, что ранее при взаимодействии фуранов **27a** и **27b** с 1 экв. АДКЭ в диэтиловом эфире при комнатной температуре авторам не удалось выделить желаемых продуктов тандемного циклоприсоединения, ими были выделены лишь смеси аддуктов межмолекулярного [4+2] циклоприсоединения по одному или обоим фурановым ядрам.

Мы ввели бис-фураны **27** в реакцию с *N*-фенилмалеимидом (схема 8, таблица 2). К сожалению, в свою очередь, нам не удалось ни выделить, ни зафиксировать методом ЯМР реакционных смесей целевые продукты типа **33**. Вместо аддуктов тандемного [4+2] / [4+2] циклоприсоединения из многокомпонентных реакционных смесей во всех случаях были выделены только линейные продукты Дильса-Альдера **31** и **32** (в виде диастереомерных смесей), а также непрореагировавшие исходные **27**.

Схема 8

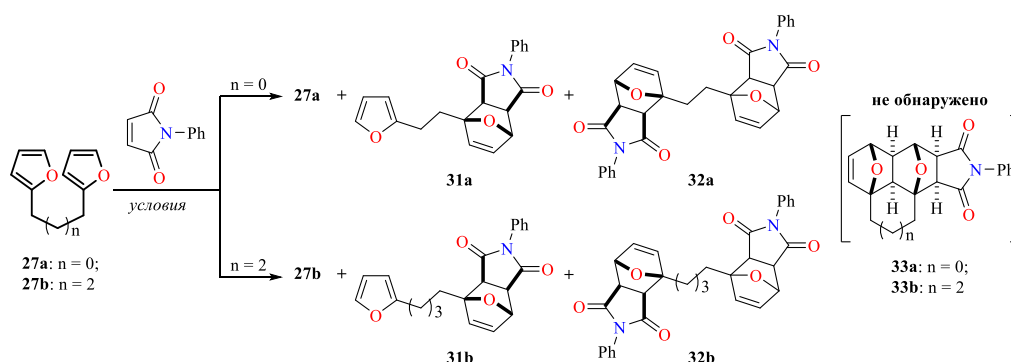


Таблица 2 Условия реакции и состав реакционных смесей реакции между бис-диенами **27** и *N*-фенилмалеимидами

Исходное	Условия	Выход, % ^a
27a	PhMe, Δ, 8 ч, 1 экв. малеимида	27a/31a/32a = 37/20/12
27a	PhMe, Δ, 8 ч, 2 экв. малеимида	27a/31a/32a = 13/14/23
27b	PhMe, Δ, 12 ч, 1 экв. малеимида	27b/31b/32b = 30/24/13
27b	PhMe, Δ, 12 ч, 2 экв. малеимида	27b/31b/32b = 22/14/25
27b	MeCN, MW, 180 °C, 160 мин., 1 экв. малеимида	27b/31b/32b = 31/15/9

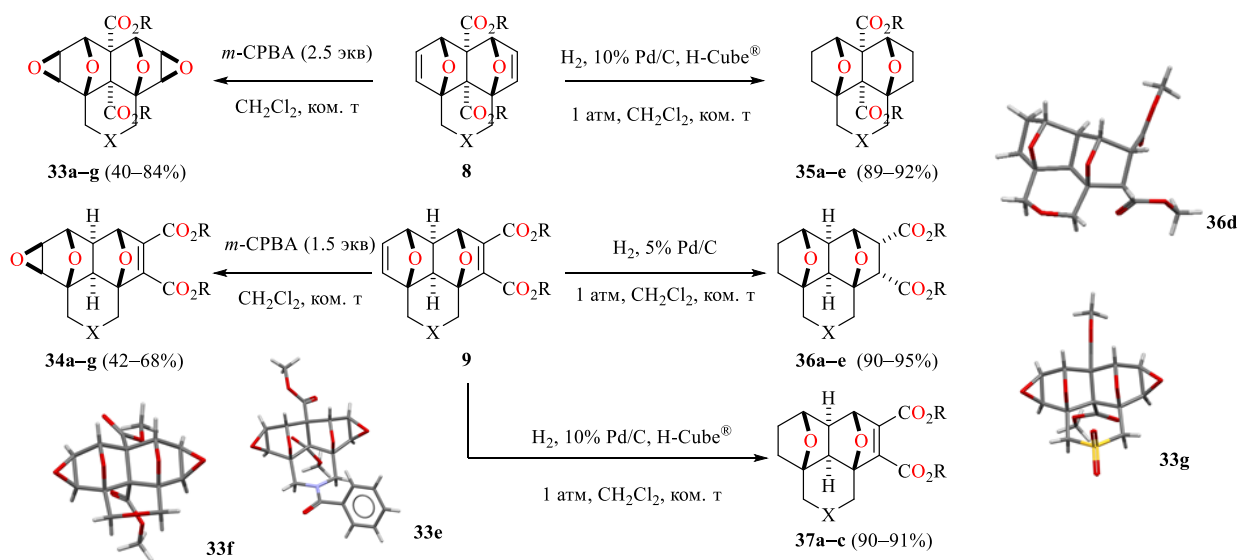
^a Препаративные выходы аддуктов после очистке при помощи колоночной хроматографии на силикагеле

Таким образом, в этом разделе было экспериментально подтверждено, что в исследуемую тандемную реакцию Дильса-Альдера вступают только *бис*-фураны, имеющие трёхатомный линкер между фурановыми циклами. Это, очевидно, объясняется стерическим напряжением при образовании пятичленного кольца в **33a** ($n = 0$) при использовании двухатомного мостика, либо же заметным вкладом энтропийного фактора при внутримолекулярной циклизации, ведущей к образованию семичленного цикла в **33b** ($n = 2$).

7. Химические превращения аддуктов тандемного циклоприсоединения

Для увеличения химического разнообразия доступных для последующего биоскрининга образцов, в седьмом разделе была осуществлена модификация циклоаддуктов **8**, **9**, **11**, **12** и **23–26**, полученных ранее. Наиболее очевидным реакционным центром молекул **8** и **9** являются кратные связи оксабициклопентеновых фрагментов, по которым и были осуществлены реакции окисления, восстановления и метатезиса под действием этилена, также в настоящем разделе описаны процессы удаления *O* и *N*-защитных групп в аддуктах **8** и **9** (схемы 9–14).

Схема 9



33a: X = N-Ac, R = Me; **33b:** X = N-Boc, R = Me; **33c:** X = N-COCF₃, R = Me; **33d:** X = N-COCCl₃, R = Me; **33e:** X = N-Bz, R = Me;
33f: X = O, R = Me; **33g:** X = SO₂, R = Me;
34a: X = N-Ac, R = Me; **34b:** X = N-Boc, R = Me; **34c:** X = N-COCF₃, R = Me; **34d:** X = N-COCCl₃, R = Me; **34e:** X = N-Bz, R = Me;
34f: X = O, R = Me; **34g:** X = O, R = *i*Pr;
35a: X = N-Ac, R = Me; **35b:** X = N-COCF₃, R = Me; **35c:** X = N-Bz, R = Me; **35d:** X = O, R = Me; **35e:** X = SO₂, R = Me;
36a: X = N-Ac, R = Me; **36b:** X = N-COCF₃, R = Me; **36c:** X = N-Bz, R = Me; **36d:** X = O, R = Me; **36e:** X = O, R = *i*Pr;
37a: X = N-COCF₃, R = Me; **37b:** X = N-Bz, R = Me; **37c:** X = O, R = *i*Pr;

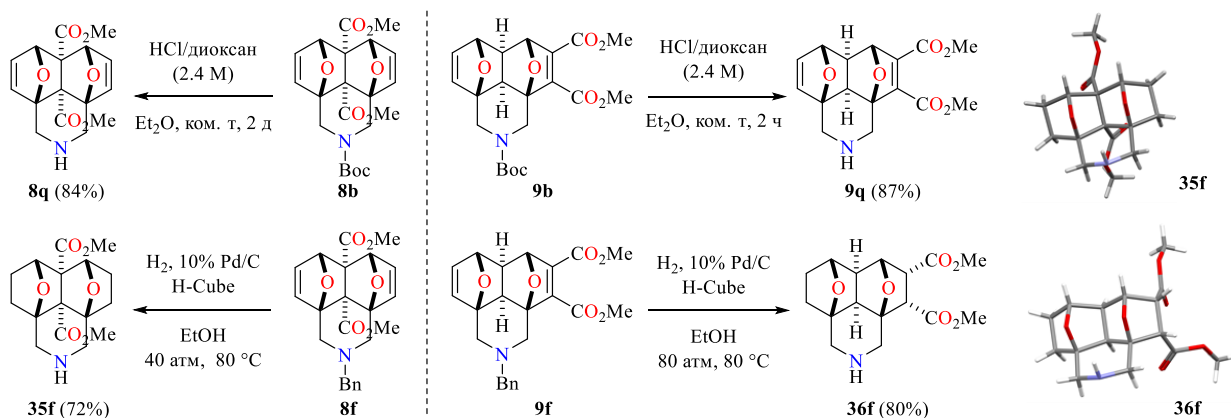
Для окисления кратных связей соединений **8** и **9** использовались классические условия реакции Прилежаева – избыток *m*-хлорнадбензойной кислоты в дихлорметане при комнатной температуре. Эксперименты показали, что в случае пинцет-аддуктов **8** окисляются обе

кратные связи оксабициклогептенового фрагмента, приводя к эпоксидам **33**, в то время как при окислении домино-аддуктов (**9**) реакция осуществляется с участием лишь одной, наименее замещённой, связи C=C, приводя к триэпоксидам **34**.

Реакции восстановления проводились двумя способами – с использованием гидрирующего проточного реактора (условия отображены на схеме 9) или барботированием водорода через раствор циклоаддукта при атмосферном давлении в присутствии палладия, нанесённого на уголь. Для восстановления кратных связей аддуктов **8** использовался гидрирующий реактор H-Cube Pro[®]. При комнатной температуре и атмосферном давлении образуются продукты восстановления обеих кратных связей оксабициклогептенового каркаса **35** с высокими выходами. При восстановлении домино-аддуктов **9** в тех же условиях были выделены продукты частичного гидрирования **37**, протекающего по незамещённой связи C=C. Интересно, что при восстановлении аддуктов **9** путем барботирования водорода через их растворы и применении в качестве катализатора 5% Pd/C получались продукты полного гидрирования **36**. Вероятнее всего, эти результаты можно объяснить *кратковременным* контактом раствора исходного вещества **9** с поверхностью катализатора при использовании проточного гидрирующего реактора.

Для увеличения молекулярного разнообразия целевых диэпоксиафталинов были осуществлены реакции удаления защитных групп на примерах *N*-Boc и *N*-Bn замещённых циклоаддуктов **8** и **9**. В первом случае использовался 4N HCl в диоксане, а в случае *N*-Bn замещённых аддуктов реакцию проводили в проточном гидрирующем реакторе H-Cube Pro[®] (схема 10). Пространственное строение продуктов **33** и **36** доказано комплексом физико-химических методов анализа, включая РСА.

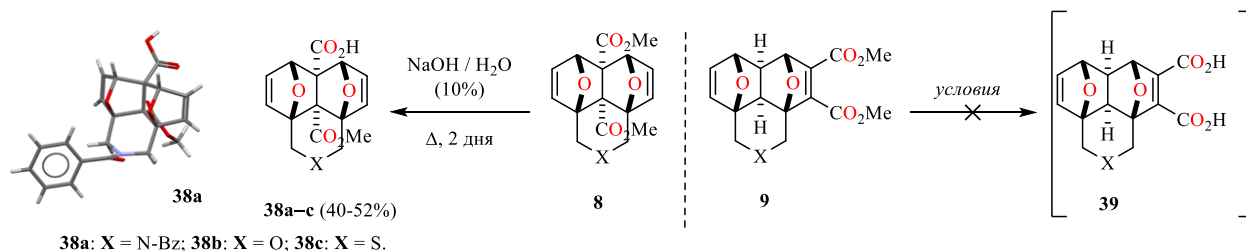
Схема 10



Были предприняты попытки гидролиза сложноэфирных групп в аддуктах **8** и **9**. На трёх примерах показано, что омыление аддуктов **8** в условиях, указанных на схеме 11,

протекает лишь по одной наиболее стерически доступной сложноэфирной группе. При этом нам не удалось подобрать условия для удаления обеих сложноэфирных групп в диэфирах **8** и в аддуктах домино-циклоприсоединения **9**. Вероятно, в сильноосновной среде происходит неселективное разрушение эпоксидных фрагментов исходных молекул.

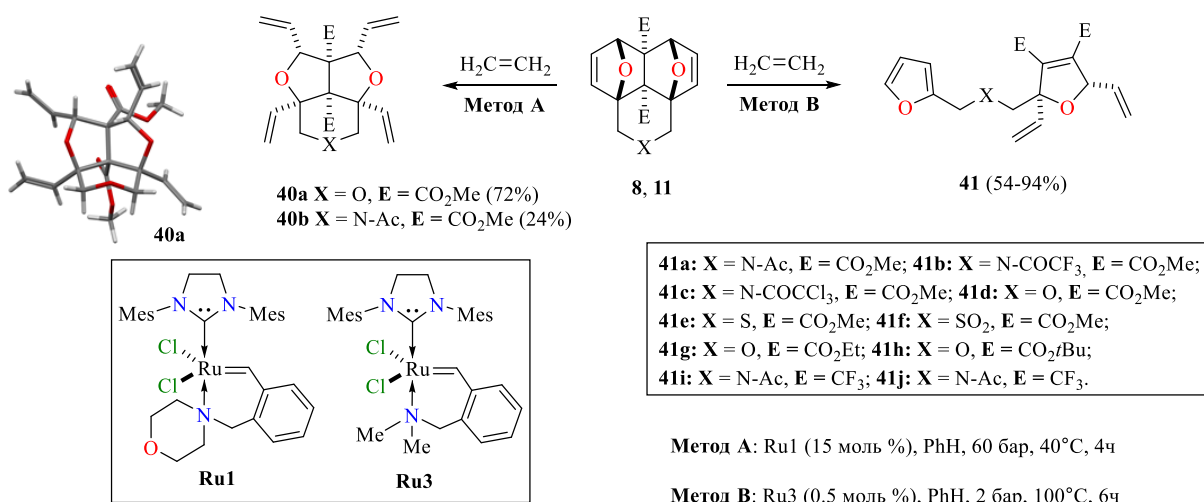
Схема 11 Омыление сложноэфирных групп в аддуктах **8** и **9**



Пространственное строение моноэфира **38a** и вторичных аминов **35f** и **36f** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (схемы 10 и 11).

Реакции кросс-метатезиса проводили действием этилена на аддукты **8**, **9**, **11**, **12** и **23–26** (схемы 12–14) в присутствии новых рутениевых катализаторов метатезиса олефинов типа Ховейды-Граббса, синтезированных ранее нашей научной группой (*Acta Cryst.* **2019**, 75, 342–345 и *Organometallics* **2020**, 39, 4599–4607). Этилен был выбран в качестве второго компонента во избежание образования региоизомерных продуктов кросс-метатезиса с раскрытием цикла (ROCM). Предварительные эксперименты ROCM для диэпоксида **8g** показали, что реакция может идти по двум путям с образованием тетравинил производного **40** или фурана **41** (схема 12) (*подробнее см. New J. Chem.* **2021**, 45, 19497–19505).

Схема 12



Дальнейшие опыты были направлены на подбор оптимальных условий хемоселективного образования каждого из продуктов метатезиса путём варьирования

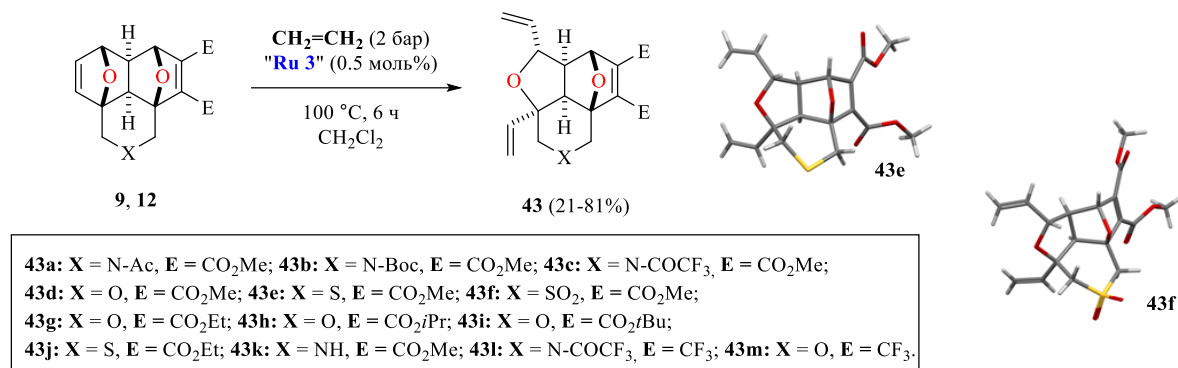
различных параметров: температуры, давления этилена, природы и количества катализатора, а также времени эксперимента.

Следует отметить, что нами было осуществлено более 50-ти пробных экспериментов для подбора условий образования каждого из возможных продуктов. В результате чего были отобраны две наилучшие методики для образования либо тетравинильных производных **40** (метод А), либо фуранов **41** (метод В), которые отображены на схеме 12.

В условиях метода А мы смогли выделить с приемлемыми выходами и охарактеризовать лишь два продукта ($X = O$ и $X = N\text{-Ac}$; $E = CO_2Me$), в остальных случаях желаемый продукт метатезиса типа **40** нам не удалось локализовать в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии. Напротив, метод В позволят получать дивинильные производные **41** практически со 100% конверсией (выходом).

Как отмечено выше, наилучшие результаты в РОСМ пинцет-аддуктов **8** продемонстрировал *N,N*-диметилзамещённый рутениевый комплекс **Ru3** (см. строение на схеме 12), в этой связи этенолиз домино-аддуктов **9** и **12** осуществлялся с использованием модифицированных условий В в присутствии того же катализатора (схема 13).

Схема 13



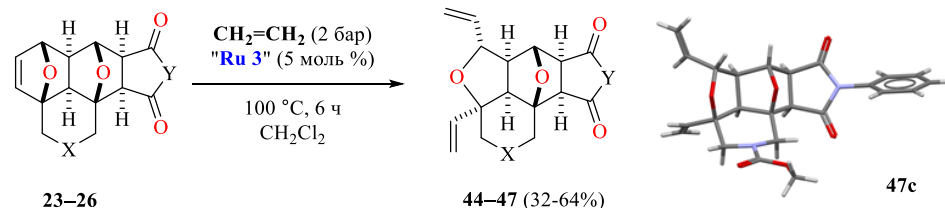
Реакции этенолиза домино-аддуктов **9** и **12** протекают практически во всех случаях со 100% конверсией и высоким выходом, за исключением тиопиранов **9h,n**, содержащих атом серы в заместителе X, что, вероятно, связано с быстрой деградацией рутениевого катализатора в присутствии сильного нуклеофила.

Все продукты метатезиса **40**, **41** и **43** были выделены при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, а их строение было подтверждено комплексом физико-химических данных, в том числе для подтверждения взаимного расположения образующихся функциональных групп было проведено рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений **40a**, **43e** и **43f** (схемы 12 и 13). Для введения аддуктов **23–26** в реакцию кросс-метатезиса с этиленом подбор оптимальных условий осуществлялся на примере наиболее

доступного 1,4:5,8-диэпоксинафталина **26g**. Необходимость использования специальных условий в этом случае была обусловлена невысокой растворимостью аддуктов **23–26** в большинстве органических растворителей, пригодных для реакций метатезиса.

Как и в случае аддукта **8g**, оптимизация условий метатезиса **26g** проводилась путем варьирования начального давления этилена (от 1 до 5 бар), температурного режима (60–100 °С) и количества катализатора (от 1 до 10 моль %). Эксперименты показали, что наилучшими условиями являются: 2 бар этилена, дихлорметан в качестве растворителя в присутствии 5 моль % катализатора при 100 °С. Найденные условия были распространены на метатезис других гексациклов **23–26** (схема 14). Как правило, выходы дивинил производных **44–47** варьировали в интервале от 45 до 65% независимо от природы групп **X** и **Y**. Следует отметить, что присутствие атома серы ($X = S$) в структурах **23g**, **25d** и **26h** приводит к быстрой дезактивации катализатора и, как следствие, к уменьшению выходов пентациклов **44e**, **46c**, **47g** до 15–48%.

Схема 14



44a: X = N-Ac, Y = O; **44b:** X = N-Boc, Y = O; **44c:** X = N-Bz, Y = O; **44d:** X = O, Y = O; **44e:** X = S, Y = O.
45a: X = SO₂, Y = N-CH₃.
46a: X = N-COCF₃, Y = N-Et; **46b:** X = O, Y = N-Et; **46c:** X = S, Y = N-Et.
47a: X = N-Ac, Y = N-Ph; **47b:** X = N-Boc, Y = N-Ph; **47c:** X = CO₂Me, Y = N-Ph; **47d:** X = N-COCF₃, Y = N-Ph;
47e: X = N-COCCl₃, Y = N-Ph; **47f:** X = O, Y = N-Ph; **47g:** X = S, Y = N-Ph; **47h:** X = SO₂, Y = N-Ph.

Аналогичный эффект фиксируется в присутствии сульфоксидной группы ($X = \text{SO}_2$) в субстратах **24g** и **26i**, что, вероятно, связано с чрезвычайно плохой растворимостью этих веществ в CH_2Cl_2 .

Таким образом, было показано, что синтезированные в предыдущих главах работы соединения являются прекрасными объектами для постмодификаций, а также являются перспективными исходными для синтеза на их основе новых гетероциклических каркасов посредством реакции кросс-метатезиса.

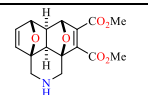
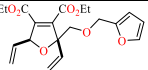
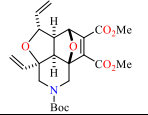
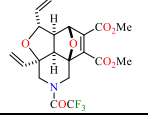
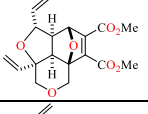

8. Биологический скрининг аддуктов циклоприсоединения и продуктов их модификаций

Последняя часть диссертационного исследования посвящена изучению биологической активности продуктов, синтезированных в первых частях работы. На базах

крупнейших российских научно-исследовательских институтов были выполнены исследования антибактериальной, противогриппозной, противовирусной и противоопухолевой видов активностей (Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Новосибирский институт органической химии СО РАН совместно с Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» (ГНЦ ВБ «Вектор») и Центр медицинской химии Тольяттинского государственного университета).⁴ К сожалению, подавляющее число биотестов не выявило существенной активности, обладающие результаты были получены лишь в отношении противоопухолевой активности.

Эксперименты проводились на основе МТТ-теста в формате 96-луночного планшета для всей библиотеки синтезированных выше соединений. Как видно из данных таблицы 3, соединения **9q**, **43b** и **43c** оказывают значительное и селективное цитотоксическое воздействие на линию клеток рака предстательной железы человека РС3.

Таблица 3. Значения IC_{50} , определенные для соединений активных по отношению к линиям раковых клеток и нормальной клеточной линии сравнения WI-26 VA4

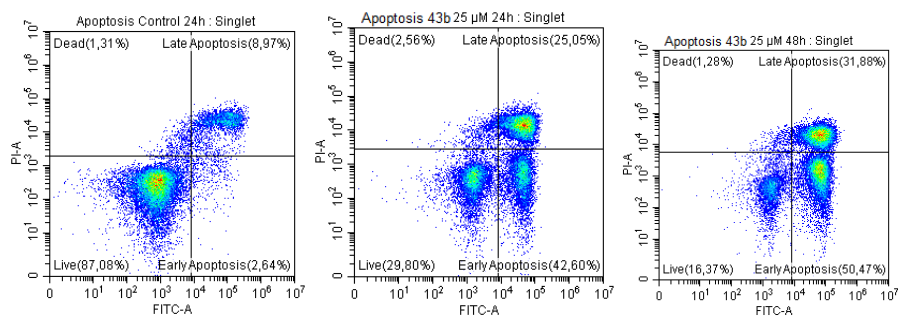
Соединение	Формула	IC_{50} , мкМ ^a					
		НСТ 116 ^b	РС3 ^b	DU-145 ^b	HT-1080 ^b	MDA-MB-231 ^b	WI-26 VA4 ^b
9q		н.а.	17.90±2.37	44.9±8.65	37.86±1.81	29.31±1.71	12.56±0.85
41g		н.а.	16.95±1.43	46.02±6.63	55.67±4.20	35.52±3.27	16.68±0.99
43b		59.25±17.83	11.04±1.15	54.07±11.61	30.37±1.87	24.48±1.44	10.02±0.52
43c		95.15±18.88	15.07±1.28	35.53±7.2	31.66±2.11	24.59±1.79	9.16±0.50
43d		н.а.	21.49±2.64	54.25±11.61	34.76±1.89	37.74±3.57	14.52±1.02
33f		42.63±18.72	11.88±1.45	46.05±14.22	17.93±0.7	16.63±1.37	4.27±0.28

^a Конц. соединения, необходимая для уменьшения пролиферации клеток на 50%, определена методом МТТ в условиях, позволяющих необработанному контролю пройти по крайней мере два последовательных цикла размножения. Данные представляют собой средние значения для трех независимых определений. ^b НСТ 116 – линия клеток колоректального рака, РС3 и DU-145 – линии клеток рака простаты человека, HT-1080 – линия раковых клеток фибросаркомы, MDA-MB-231 – линия клеток рака молочной железы, WI-26 VA4 – клеточная линия фибробластов человека.

⁴ Автор выражает благодарность всем причастным к биоиспытаниям учёным, а в частности, Директору Центра медицинской химии ТГУ Буневу А.С.

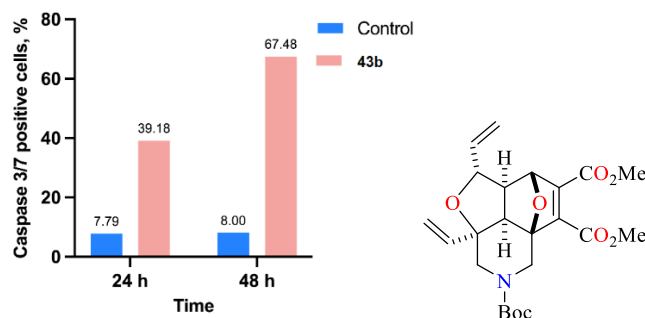
С целью уточнения механизма действия наиболее активного цитотоксического агента (см. таблицу 3) был проведен анализ двойного окрашивания аннексин V-FITC/пропидий йодид (AV/PI) для изучения влияния соединения **43b** в концентрации 25 мкМ на уровень индукции раннего и позднего апоптоза в клетках PC3 (рис. 2). Полученные морфологические данные показали, что обработка клеток PC3 25 мкМ раствором вещества **43b** приводила к значительному увеличению процента аннексин V-FITC-положительных клеток с ранним апоптозом, более того, доля клеток позднего апоптоза также увеличивалась в тех же условиях.

Рисунок 2. Индукция апоптоза, вызванная 25 мкМ соединения **43b** против линии клеток PC-3



Для дальнейшего установления пути гибели клеток, индуцированного веществом **43b**, была оценена активация каспазы 3/7. Как и ожидалось, в полном соответствии с полученными морфологическими данными, активация каспазы 3/7 ярко проявлялась соединением **43b** (рис. 3). Таким образом, результаты исследования показали, что апоптозу способствовало соединение **43b** посредством каспазы в клетках PC3.

Рисунок 3. Активация расщепленной каспазы 3/7, вызванная веществом **43b** после инкубации с клетками PC-3 в течение 24 и 48 ч при концентрации соединения 25 мкМ



Таким образом, биологические испытания синтезированных в работе продуктов выявили новый тип гетероциклического каркаса с избирательной активностью по отношению к линии клеток PC-3 рака простаты человека.

Выводы

1. В ходе исследования тандемного [4+2] / [4+2] циклоприсоединения *бис*-фурилдиенов к АДКЭ и гексафторбут-2-ину обнаружен редкий пример полного кинетического и термодинамического контроля в реакциях Дильса-Альдера. При комнатной температуре реакция протекает хемоселективно, приводя к аддуктам типа пинцет. Исключительное образование домино-аддуктов, аннелированных 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, наблюдается при температуре 140 °С.
2. Показано, что взаимодействие *бис*-фурилдиенов с дегидробензолом приводит к системе 1,4:9,10-диэпоксиантрацена. При этом реакция во многих случаях осложняется побочными процессами.
3. Описаны первые примеры тандема реакций Дильса-Альдера в ходе взаимодействия между *бис*-фурилдиенами и диенофилами средней реакционной силы (малеиновый ангидрид и малеинимиды). Процесс проходит через две последовательные стадии меж- и внутримолекулярного *экзо*-[4+2] циклоприсоединения, приводя к целевым аддуктам в виде единственного диастереоизомера.
4. Только *бис*-фураны, имеющие трёхатомный линкер (CH₂-X-CH₂) между фурановыми фрагментами, способны вступать в тандем реакций [4+2] / [4+2] циклоприсоединения с активированными алкенами и алкинами. *Бис*-фураны с двухатомными или четырёхатомными линкерами предпочтительно дают в тех же условиях продукты межмолекулярного циклоприсоединения.
5. С целью расширения структурного разнообразия доступных для биоскрининга продуктов осуществлены реакции окисления по Прилежаеву, каталитического гидрирования, РОСМ и удаления N-защитных групп в аддуктах типа пинцет и домино.
6. Биологическое тестирование библиотеки синтезированных соединений выявило новый класс веществ с каркасом 3,5а-эпоксифуоро[2,3,4-*de*]изохинолина, обладающих высокой и избирательной противоопухолевой активностью в отношении линии клеток рака простаты человека РС-3.

Основное содержание диссертации изложено в работах

1. K. K. Borisova, E. A. Kvyatkovskaya, E. V. Nikitina, R. R. Aysin, R. A. Novikov, F. I. Zubkov. Classical example of total kinetic and thermodynamic control: the Diels–Alder reaction between DMAD and bis-furyl dienes. // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – N. 8. – P. 4840–4850.
2. E. A. Kvyatkovskaya, E. V. Nikitina, V. N. Khrustalev, B. Galmés, F. I. Zubkov, A. Frontera. Through-space “ α -effect” between the bridging oxygen atoms in diepoxybenzo[*de*]isothiochromene derivatives. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – N. 2. – P. 156–161.
3. E. A. Kvyatkovskaya, P. P. Epifanova, E. V. Nikitina, A. A. Senin, V. N. Khrustalev, K. B. Polyanskii, F. I. Zubkov. Synthesis and ethylene-promoted metathesis of adducts of tandem [4+2] / [4+2] cycloaddition between bis-furyl dienes and maleic acid derivatives. // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – P. 3400–3407.
4. E. A. Kvyatkovskaya, P. P. Epifanova, K. K. Borisova, S. I. Borovkova, M. S. Grigoriev, F. I. Zubkov. Dehydrobenzene in the reaction of a tandem [4+2] / [4+2] cycloaddition with linear bis-furyl dienes. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2021. – V. 57. – N. 57. – P. 949–961.
5. E. A. Kvyatkovskaya, K. K. Borisova, P. P. Epifanova, A. A. Senin, V. N. Khrustalev, M. S. Grigoriev, A. S. Bunev, R. E. Gasanov, K. B. Polyanskii, F. I. Zubkov. IMDAF approach to annelated 1,4:5,8-diepoxy-naphthalenes and their metathesis reaction leading to novel scaffolds displaying an antiproliferative activity toward cancer cells. // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – P. 19497–19505.
6. F. I. Zubkov, E. A. Kvyatkovskaya, E. V. Nikitina, P. N.-A. Amoyaw, V. V. Kouznetsov, V. A. Lazarenko and V. N. Khrustalev. Comment on “An unexpected formation of the novel 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene skeleton during the reaction of furfurylamine with maleimides and their bioprospection using a zebrafish embryo model” by C. E. Puerto Galvis and V. V. Kouznetsov, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 407. // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 6447–6450.
7. Квятковская Е.А., Борисова К.К. Тандемное [4+2]-циклоприсоединение в бис-диенах, содержащих фуран, пиррол или тиофен. // XX Молодёжная школа-конференция по органической химии. // Тезисы докладов, Казань, Казанский научный центр РАН, 2017, с. 152.
8. Kvyatkovskaya E.A. New type of Hoveyda-Grubbs catalysts for ROCM reactions of oxabicycloheptenes with styrene. // Тезисы докладов The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». // Тезисы докладов, Москва, РУДН, 2019, с. 175.
9. Kvyatkovskaya E.A., Zubkov F.I., Kumadin P.A., Paspertov P.S., Polyanskii K.B. New type of Hoveyda-Grubbs catalysts for ROCM reactions of oxabicycloheptenes with alkenes. // «Химия

элементоорганических соединений и полимеров 2019» // Тезисы докладов, Москва, ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, 2019, с. 184.

10. Квятковская Е.А., Зубков Ф.И., Полянский К.Б. Новые катализаторы Ховейды-Граббса в РОСМ реакции оксабициклопентенов с различными алкенами. // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения». // Сборник устных докладов и докладов молодых ученых, МГУ, Красновиново, 2020, с. 123.

11. Квятковская Е.А., Епифанова П.П., Надирова М.А., Зубков Ф.И., Полянский К.Б. Новые катализаторы Ховейды-Граббса в РОСМ реакциях. // VI Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии, МОБИ-Хим Фарма 2020». // Тезисы докладов, Нижний Новгород, ПИМУ, 2020, с. 45.

12. Квятковская Е.А., Епифанова П.П., Зубков Ф.И. Новые катализаторы Ховейды-Граббса в РОСМ реакциях. // II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН. // Тезисы докладов, Казань, 2020, с. 116.

Квятковская Елизавета Александровна (Россия)

Линейные 1,3-дифурил замещённые субстраты в реакциях циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами и алкинами

В работе исследованы границы тандемной DA/IMDAF реакции между активированными алкенами/алкинами и линейными *бис*-диеновыми системами, содержащими два фурановых кольца, соединённых трёхзвенным линкером. Показано, что превращение протекает через две последовательные стадии меж- и внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения, приводя к аннелированным диэпоксинафталинам. Экспериментально доказано, что предложенный подход эффективен для широкого круга диенофилов (АДКЭ, *син*-гексафторбутин, дегидробензол, малеиновый ангидрид и малеинимиды), что позволяет диастереоселективно, в одну стадию получать сложные гетероциклические системы. Полученные соединения являются ценными билдинг блогами, которые легко вступают в реакции окисления, восстановления и ROCM реакции, что позволило расширить библиотеку для биологического тестирования, которое, в свою очередь, выявило новый класс веществ с каркасом 3,5а-эпоксифуоро[2,3,4-*de*]изохинолина, обладающих высокой и избирательной противоопухолевой активностью в отношении линии клеток рака простаты человека PC-3.

Kvyatkovskaya Elizaveta Alexandrovna (Russia)

Linear 1,3-difuryl substituted substrates in cycloaddition reactions with electron-deficient alkenes and alkynes

Frontiers of the tandem DA/IMDAF reaction between activated alkenes/alkynes and linear *bis*-diene systems containing two furan cycles possessing a three-atom linker were investigated. It was shown that the transformation proceeds through two successive stages of inter- and intramolecular [4+2] cycloaddition, providing annulated diepoxynaphthalenes. It has been experimentally proved that the proposed approach is effective for a wide range of dienophiles (DMAD, *sym*-hexafluorobutyne, dehydrobenzene, maleic anhydride and maleimides), which allows complex heterocyclic systems to be obtained diastereoselectively in one synthetic step. The obtained compounds are valuable building blocks that easily enter into oxidation, reduction and ROCM reactions, which allows to form a broad library of compounds for biological tests. During these studies, it was found a new class of substances with a 3,5a-epoxifuro[2,3,4-*de*]isoquinoline scaffold possessing a high and selective antitumor activity against the cell line of human prostate cancer PC-3.