

На правах рукописи



Голубенкова Александра Сергеевна

Домино-реакции циклических амидинов и электронодефицитных алкинов

1.4.3. Органическая химия

(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2023

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

Научный руководитель: **Воскресенский Леонид Геннадьевич**, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, декан факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Официальные оппоненты: **Анаников Валентин Павлович**, доктор химических наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Антипин Игорь Сергеевич, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра органической и медицинской химии Казанского (Приволжского) федерального университета

Ненайденко Валентин Георгиевич, доктор химических наук, профессор, кафедра органической химии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Ведущая организация: -

Защита диссертации состоится «5» декабря 2023 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 (ауд. 708).

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 «2» ноября 2023 года.

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



Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Одно из наиболее динамично развивающихся направлений органической химии – химия гетероциклических соединений, что связано с их ролью в технике, науке, природе и жизни человека. Разработка новых методов синтеза гетероциклических соединений, потенциально обладающих биологической активностью, является актуальной задачей тонкого органического синтеза. Несмотря на огромный набор инструментов, имеющихся в распоряжении органической химии, наибольшее значение при разработке новых методов отдается атом-экономичным подходам, позволяющим инкорпорировать максимальное количество атомов взятых исходных субстратов в структуру целевого соединения при минимальном количестве отходов. Другое немаловажное условие – возможность реализации нескольких синтетических стадий в одном реакционном сосуде без изменения условий, что позволяет сократить количество используемых растворителей и снижает временные затраты. Этим требованиям, несомненно, отвечают домино-процессы. В настоящей работе предложен новый, не описанный ранее тип *N*-винилпропаргиламинов, которые могут претерпевать домино-трансформации, инициируемые [3,3]-сигматропной перегруппировкой, при этом варьирование условий позволяет изменять направление домино-превращения с выходом к пятичленным, шестичленным или бициклическим продуктам. Реализация этих направлений делает возможным создание весьма широкого химического разнообразия.

Степень разработанности темы исследования.

Ключевые синтетические интермедиаты, потенциал которых был изучен в настоящей работе – это аддукты циклических амидинов (2-имидазолинов, 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов) и терминальных алкинов, содержащих электроноакцепторную функцию (кетонную, сложноэфирную, амидную). Данные аддукты можно разделить на две группы – аддукты молекулы имидазолина и двух молекул алкина и аддукты молекулы имидазолина и двух разных алкинов. В настоящей работе была синтезирована обширная серия 1,2,2,3-тетразамещенных имидазолидинов, что позволило достоверно определить границы применимости метода, изучено влияние заместителей на эффективность процесса. Также было показано, что полученные аддукты могут претерпевать сигматропную аза-перегруппировку Кляйзена, открывая доступ к тетразамещенным пирролам, пирроло[1,2-*a*]пиперазинам, имидазо[1,2-*a*]пиридинам и пиридиниевым солям.

Цели и задачи:

1. Разработка домино-подхода к синтезу аддуктов циклических амидинов и терминальных алкинов, содержащих электроноакцепторную функцию: кетонную, сложноэфирную и амидную, определение синтетических границ метода.
2. Изучение трансформаций полученных аддуктов в условиях термической активации в аэробной и анаэробной среде. Установление влияния заместителей на направление реакции.
3. Исследование поведения аддуктов, содержащих алифатический заместитель при атоме азота, в присутствии протонных кислот. Изучение возможных путей трансформации полученных продуктов, демонстрация их синтетической ценности.
4. Изучение синтезированных соединений на предмет наличия антибактериальной активности.

Научная новизна. Проведено систематическое исследование превращений циклических амидинов с участием терминальных алкинов, содержащих электроноакцепторную функцию, при этом полученные аддукты представляют собой принципиально новый класс

N-винилпропаргиламинов. Детальное изучение поведения *N*-винилпропаргиламинов в различных условиях – аэробные и анаэробные условия, кислотный и основной катализ – показало возможность их трансформаций в моно- и бициклические производные пиррола и пиридина. Все подходы являются новыми и не имеют прямых аналогий в литературе. По результатам первичных биологических испытаний выявлены пиридиновые соли, обладающие избирательной и достаточно высокой антибактериальной активностью.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложен общий, препаративный метод, позволяющий с высокой эффективностью и атом-экономичностью, получать *N*-пропаргил β -енамины и енаминоэфиры, которые в дальнейшем могут быть трансформированы в моно- и бициклические производные пиррола и пиридина. Переключение каналов реакционной способности осуществляется посредством варьирования условий – присутствия окислителя, основания или кислоты Бренстеда. В ходе первичных исследований были найдены активные субстраты, проявляющие антимикробную активность по отношению к бактериям – кишечной палочке, золотистому стафилококку, синегнойной палочке, *Klebsiella oxytoca* и дрожжеподобному грибку *Candida albicans*.

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

Положения, выносимые на защиту.

1. Закономерности взаимодействия циклических амидинов с терминальными электронодефицитными алкинами.
2. Закономерности домино-трансформаций аддуктов циклических амидинов и терминальных электронодефицитных алкинов в условиях термической активации в аэробной и анаэробной среде, с применением кислотного и основного катализа.
3. 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 и рентгеноструктурный анализ.

Результаты настоящей работы были апробированы на 8 всероссийских и международных конференциях: международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (18-21 ноября 2020 г., Екатеринбург, Россия); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (12-23 апреля 2021 г., Москва, Россия); XIV International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on «Actual Problems of Chemistry» (25-26 мая 2021 г., Баку, Азербайджан); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений КОСТ-2021 (12-16 октября 2021 г., Сочи, Россия); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (11-22 апреля 2022 г., Москва, Россия); VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике» (5-9 сентября 2022 г., Пермь, Россия); The sixth international scientific conference “Advances in synthesis and complexing” (26-30 сентября 2022 г., Москва, Россия);

Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (10-23 апреля 2023 г., Москва, Россия).

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в журналах, реферируемых базами данных WoS и Scopus, и 8 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 252 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 174 наименования; содержит 120 схем, 25 таблиц и 7 рисунков.

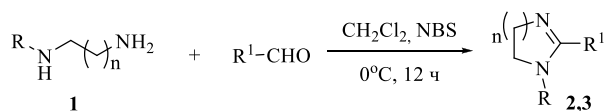
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме диссертации, составлении литературного обзора. Соискателем собственноручно были выполнены описанные в работе синтезы, выделены и полностью охарактеризованы с помощью спектральных методов исследования продукты реакций. Соискатель осуществила апробацию полученных результатов на конференциях. Диссертант принимала непосредственное участие в обобщении и подготовке полученных экспериментальных данных к публикации в научной периодике.

Основное содержание работы

1. Синтез циклических амидинов

Исходные 2-имидазолины были получены с применением нескольких методов из диаминов и аминоспиртов. Посредством конденсации *N*-монозамещенных этилендиаминов **1** и различных ароматических альдегидов с последующим добавлением NBS был осуществлен синтез ряда 2-имидазолинов **2**, содержащих алифатические заместители при атоме азота (Схема 1). Данный метод оказался весьма эффективен как для бензальдегидов, содержащих электроноакцепторные или электронодонорные группы, так и для стерически нагруженных ароматических альдегидов и гетероароматических производных, а потому было решено применить данный подход также для получения ряда *N*-бензил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов **3**.

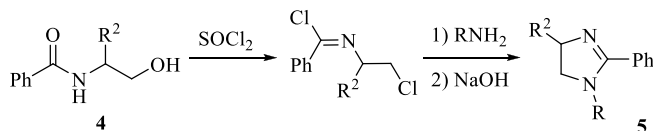
Схема 1. Синтез исходных 2-имидазолинов **2** и 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов **3** из диаминов.



2a R = Bn, $R^1 = Ph$, n = 1, 71%	2i R = Bn, $R^1 = 2-NO_2C_6H_4$, n = 1, 68%	2p R = Bn, $R^1 = 3$ -бензотиенил, n = 1, 70%
2b R = Bn, $R^1 = 4-MeOC_6H_4$, n = 1, 87%	2j R = Bn, $R^1 = 2-FC_6H_4$, n = 1, 51%	2q R = Bn, $R^1 = 3$ -пиридил, n = 1, 76%
2c R = Bn, $R^1 = 4-ClC_6H_4$, n = 1, 69%	2k R = Bn, $R^1 = 1$ -нафтил, n = 1, 87%	2r R = Me, $R^1 = 4-PhC_6H_4$, n = 1, 83%
2d R = Bn, $R^1 = 4-NO_2C_6H_4$, n = 1, 89%	2l R = Bn, $R^1 = 2$ -фурил, n = 1, 80%	3a R = Bn, $R^1 = Ph$, n = 2, 72%
2e R = Bn, $R^1 = 3-MeOC_6H_4$, n = 1, 63%	2m R = Bn, $R^1 = 2$ -тиенил, n = 1, 78%	3b R = Bn, $R^1 = 4-ClC_6H_4$, n = 2, 63%
2f R = Bn, $R^1 = 3-NO_2C_6H_4$, n = 1, 67%	2n R = Bn, $R^1 = 3$ -тиенил, n = 1, 74%	3c R = Bn, $R^1 = 4-NO_2C_6H_4$, n = 2, 60%
2g R = Bn, $R^1 = 3-FC_6H_4$, n = 1, 87%	2o R = Bn, $R^1 = 2$ -бензотиенил, n = 1, 73%	3d R = Bn, $R^1 = 3-NO_2C_6H_4$, n = 2, 55%
2h R = Bn, $R^1 = 2-MeC_6H_4$, n = 1, 85%		

Для получения 2-имидазолинов, содержащих различные ароматические заместители при атоме азота в положении *N*-1, метильную и изопропильную группы, а также для получения 4-замещенных имидазолинов применялся иной подход, включающий обработку *N*-бензоилэтанолламинов **4** тионилхлоридом и различными аминами (Схема 2). В целом данный метод является достаточно универсальным в виду того, что в роли синтетических предшественников могут выступать как анилины, так и алифатические амины, более того возможно использование различных хлорангидридов карбоновых кислот и 2-аминоспиртов.

Схема 2. Синтез исходных 2-имидазолинов из *N*-бензоилэтанолламинов.

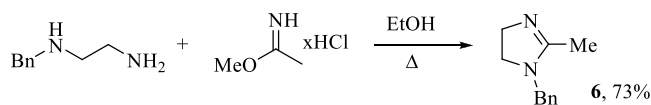


5a R = Ph, $R^2 = H$, 69%	5d R = $4-CF_3C_6H_4$, $R^2 = H$, 90%	5g R = <i>i</i> Pr, $R^2 = H$, 46%
5b R = $4-MeOC_6H_4$, $R^2 = H$, 67%	5e R = $2-MeC_6H_4$, $R^2 = H$, 86%	5h R = Me, $R^2 = Me$, 67%
5c R = $4-ClC_6H_4$, $R^2 = H$, 50%	5f R = Me, $R^2 = H$, 61%	5i R = Me, $R^2 = Bn$, 49%

Для определения характера воздействия, оказываемого заместителем в положении *C*-2 имидазолиновой системы, был получен 2-метил-2-имидазолин **6** кипячением в этаноле

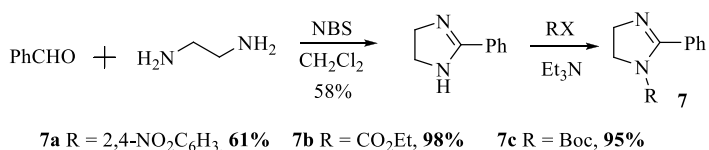
N-бензилэтилендиамина и гидрохлорида метилацетимидата (Схема 3). В данном соединении протоны метильной группы обладают некоторой подвижностью, что вполне вероятно может сказаться на ходе последующих превращений.

Схема 3. Получение 2-метил-2-имидазолина.



Ощутимое влияние на эффективность взаимодействия 2-имидазолинов с электронодефицитными алкинами должна оказывать нуклеофильность самих имидазолинов. Так для определения возможных границ применения 2-имидазолинов по нуклеофильности были получены субстраты **7a-c** с электроноакцепторными группами при атоме азота *N-1* (Схема 4). Для этого с использованием подхода, предложенного для синтеза имидазолинов 2, был получен *N*-незамещенный 2-фенил-2-имидазолин, который затем дополнительно подвергался функционализации действием таких реагентов как реактив Сенгера, этилхлорформиат и ди(*трет*-бутил)дикарбонат.

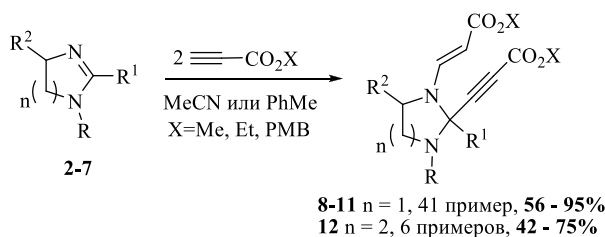
Схема 4. Получение 2-имидазолинов с электроноакцепторными группами при атоме азота.



2. Взаимодействие циклических амидинов с электронодефицитными алкинами

Следующим этапом работы стало осуществление взаимодействия 2-имидазолинов с наиболее доступными электронодефицитными терминальными алкинами – метилпропиолатом, этилпропиолатом, 4-метоксибензилпропиолатом.

Схема 5. Взаимодействие циклических амидинов с терминальными алкинами.



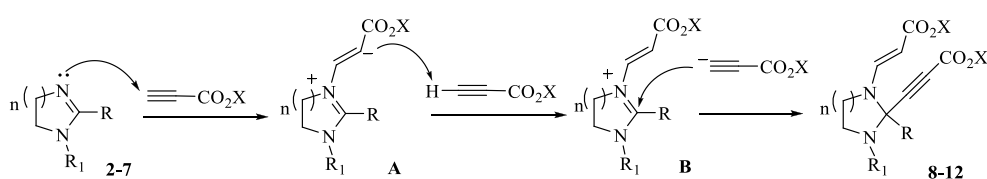
Для весьма широкого ряда 2-имидазолинов, а также 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов было показано, что в большинстве случаев взаимодействие амидинов с двукратным избытком алкина протекает при комнатной температуре, завершается за 2–4 часа и приводит к одному основному продукту с высоким выходом (Схема 5). В качестве растворителя применялись ненуклеофильные апротонные растворители – толуол и ацетонитрил.

Характер заместителя в положении *C*-2 не оказывал ощутимого влияния на эффективность процесса. Введение как электроноакцепторных, так и электронодонорных заместителей, а также объемных групп, создающих стерические затруднения, не приводило к снижению выхода или увеличению времени реакции. Стоит отметить, что увеличение времени реакции до 42 часов наблюдалось для производного, содержащего в положении *N*-1 фенильный заместитель с электроноакцепторной CF₃-группой, что можно объяснить снижением нуклеофильности 2-имидазолина вследствие сопряжения ароматического заместителя с амидиновым фрагментом. Для производных, содержащих карбаматные группы, требовалось значительное увеличение времени реакции или нагревание, однако целевые имидазолидины все же были получены с хорошими выходами. Единственным исключением стал 2,4-динитрофенилзамещенный имидазолин, который не удалось ввести во взаимодействие с метилпропиолатом даже при длительном кипячении.

Тетрагидропиримидины реагировали схожим образом с образованием аддуктов **12**, время реакции в среднем составило около 1 часа, однако выходы целевых продуктов оказались несколько ниже.

Механизм данной реакции включает сопряженное присоединение по Михаэлю молекулы амидина по тройной связи первой молекулы алкина, что приводит к цвиттер-иону **A**, который далее осуществляет отрыв терминального протона от второй молекулы алкина с формированием ацетиленид-иона. Нуклеофильное присоединение ацетиленид-иона по положению *C*-2 катиона **B** завершает превращение (Схема 6).

Схема 6. Механизм взаимодействия циклических амидинов с электронодефицитными алкинами.

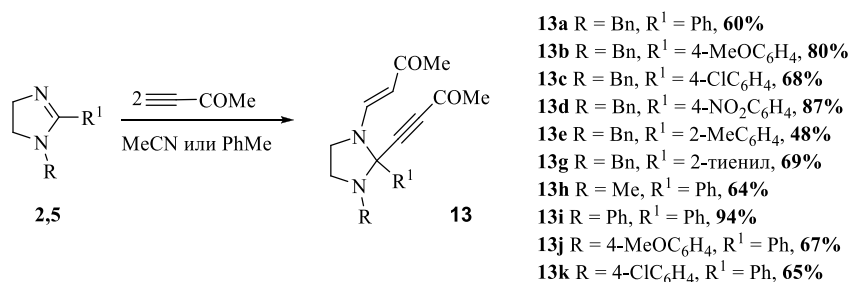


Таким образом, изучаемый псевдотрехкомпонентный домино-подход оказался весьма эффективен и показал высокую субстратную толерантность, хотя определенные ограничения по нуклеофильности все же были обнаружены.

Следующим этапом работы стало введение 2-имидазолинов во взаимодействие с другим электронодефицитным терминальным алкином – ацетилацетиленом. В данном случае реакции протекали заметно быстрее и приводили к образованию одного основного продукта. Взаимодействие 2-имидазолинов с ацетилацетиленом сопровождалось существенным количеством побочных процессов, что можно объяснить более высокой реакционной способностью ацетилацетилена по сравнению с тем же метилпропиолатом, и

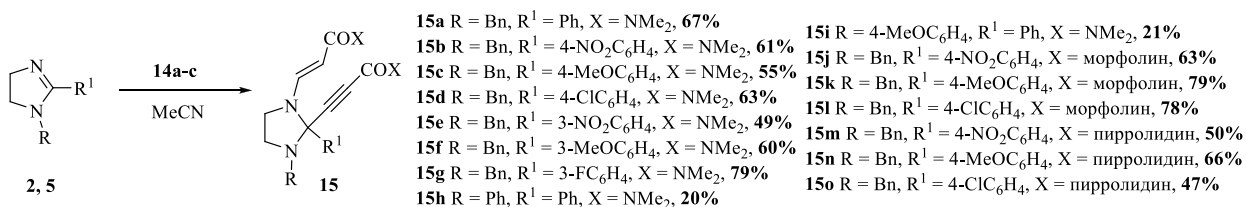
как результат, выходы производных **13** варьировались в относительно широких пределах от умеренных до высоких (Схема 7).

Схема 7. Взаимодействие 2-имидазолинов с ацетилацетиленом.



В качестве весьма удобных исходных реагентов также были выбраны терминальные электронодефицитные алкины – амиды пропиоловой кислоты **14**, предварительно полученные из вторичных аминов - диметиламина, пирролидина и морфолина. Данные амиды были введены во взаимодействие с 2-имидазолинами **2** и **5** в условиях, оптимизированных для метилпропиолата и ацетилацетилена (Схема 8). Для достижения полной конверсии при проведении реакции при комнатной температуре потребовалось 3 недели, при этом замена растворителя на толуол или диметилсульфоксид или проведение реакции при нагревании не позволили эффективно форсировать процесс в связи с резким увеличением количества протекающих побочных процессов. Тем не менее ряд аддуктов амидов пропиоловой кислоты и 2-имидазолинов был получен.

Схема 8. Взаимодействие 2-имидазолинов с амидами пропиоловой кислоты.



3. Термически индуцированные аэробные трансформации имидазолидинов

Наличие *N*-винилпропаргиламинового фрагмента в структуре аддуктов позволяет предполагать возможность протекания [3,3]-сигматропной перегруппировки.

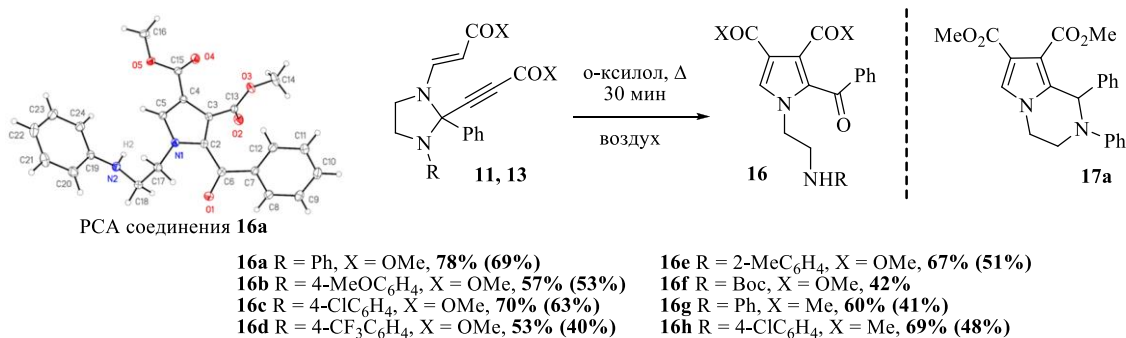
Первым этапом было решено изучить поведение *N*(3)-арилзамещенного аддукта **11a** в условиях микроволновой активации при 130°C. По данным ВЭЖХ-МС через 20 минут имидазолидин почти полностью превращался в одно основное вещество изомерное исходному, а увеличение времени реакции до 30 минут позволило добиться полной конверсии. В то же время, при выдерживании в толуольном растворе с доступом воздуха зафиксированный изомер претерпевал дальнейшие превращения с образованием другого продукта, который удалось выделить и полностью охарактеризовать совокупностью спектральных данных, в том числе и данными рентгеноструктурного анализа. Таким

образом, конечный продукт представляет собой диэфир 2-бензоилпиррол-3,4-дикарбоновой кислоты **16a** (Схема 9).

Безусловно столь существенное изменение структуры в ходе трансформации ставит вопрос о механизме, однако сначала необходимо прояснить, что является источником атома кислорода, который появляется в молекуле пиррола **16a**. Для поиска ответа на этот вопрос, были проведены дополнительные эксперименты, по результатам которых можно сделать вывод, что источником является кислород воздуха: в атмосфере аргона в закрытом реакторе образования пиррола не наблюдалось, при оставлении после микроволновой активации реактора с доступом воздуха было зафиксировано медленное выпадение продукта **16a** – в данном случае окисление полностью завершается за 24 часа, но полной конверсии можно достичь за 5 минут барботированием чистого кислорода через реакционную массу после микроволнового облучения.

Принимая во внимание, что одним из этапов формирования пиррола **16a** является окисление, поиск оптимальных условий было решено начать с экспериментов, осуществляемых с непосредственным доступом воздуха. Кипячение аддукта **11a** в растворе толуола в течение 30 минут позволило получить пиррол **16a** с выходом 34%, при этом не была достигнута полная конверсия, при увеличении времени реакции до 2 часов удалось добиться полной конверсии и выхода целевого продукта **16a** равному 73%. Применение более высококипящего хлорбензола позволило сократить время реакции до 30 минут, тогда как замена хлорбензола на диметилсульфоксид оказалась не эффективной, поскольку выход целевого пиррола **16a** составил 44%, а реакция сопровождалась образованием побочного продукта **17a**, который был выделен и полностью охарактеризован, по совокупности спектральных данных представляет собой 1,2,3,4-тетрапирроло[1,2-*a*]пиазин. Наиболее подходящим растворителем для проведения реакции оказался о-ксилол, позволяющий осуществить трансформацию при 144°C за 30 минут.

Схема 9. Термически индуцированные аэробные трансформации имидазолидинов.



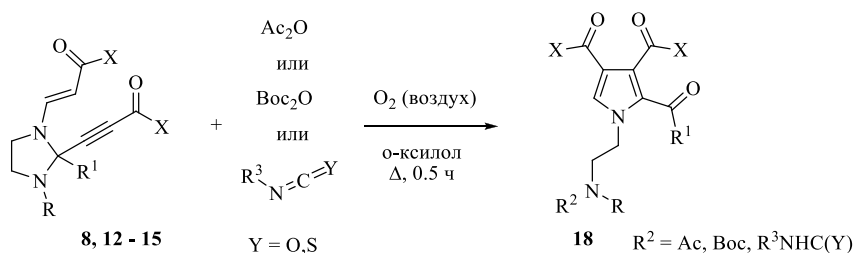
Стоит отметить, что пирролы **16** могут быть получены непосредственно из 2-имидазолинов **5** in one-pot, без промежуточного выделения аддуктов. Для этого к раствору

2-имидазолина в *o*-ксилоле при комнатной температуре добавляют 2 эквивалента алкина, метилпропиолата или ацетилацетилена, через 2 часа доводят реакцию смесь до кипения и выдерживают 30 минут с доступом воздуха. При таком подходе синтез пирролов **16** являет собой последовательный псевдочетырёхкомпонентный процесс, весьма удобный с практической точки зрения, поскольку позволяет минимизировать объем затрачиваемых растворителей и времени.

Попытка осуществить синтез пирролов в оптимизированных условиях из имидазолидинов, содержащих алифатический заместитель в положении *N*-3 оказалась неудачной – происходило осмоление реакционной смеси. Это можно объяснить высвобождением в ходе реакции высоко нуклеофильной вторичной аминогруппы, способной принимать участие в межмолекулярных взаимодействиях со сложноэфирными группами, что приводит к сложной смеси ди- и олигомеров. В данном случае ацилирование образующейся алкил-замещенной аминогруппы может улучшить ситуацию. Для проверки данного предположения к раствору 3-метилзамещенного имидазолидина после выдерживания при 130°C в условиях микроволновой активации в течение 30 минут был добавлен ангидрид уксусной кислоты, что позволило выделить пиррол с амидной функцией **18a** с выходом 20%. Осуществление перегруппировки с последующим ацилированием при кипячении в растворе *o*-ксилола с предварительным добавлением уксусного ангидрида привело к пирролу **18a** с выходом 78%, а применение других электрофилов (таких как изоцианаты, изотиоцианаты и Voc_2O), сделало возможным получение обширной серии пирролов **18**.

Из аддуктов, содержащих во втором положении ароматические заместители, как с электроноакцепторными, так и с электронодонорными группами, были успешно получены пирролы **18**; из 2-тиенилзамещенного имидазолидина удалось получить пиррол **18i** с выходом 63%. Единственным исключением стал 2-метилзамещенный имидазолидин: образования соответствующего пиррола зафиксировано не было.

Схема 10. Термически индуцированные аэробные трансформации имидазолидинов.



Можно отметить, что выходы диацетильных производных оказались немного ниже, чем для сложноэфирных. Замена сложноэфирных групп на амидные не оказывает существенного влияния на протекание домино-процесса, что делает возможным получение

производных **18** с амидными функциями в третьем и четвертом положениях пиррольного цикла с хорошими выходами.

Таблица 1. Выходы пирролов **18**.

Шифр	R	R ¹	R ₂	X	n	Выход*, %
18a	Me	Ph	CH ₃ C(O)	OMe	1	78 (62)
18b	Me	Ph	PhC(O)	OMe	1	37
18c	Me	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	65 (55)
18d	Me	Ph	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	61 (45)
18e	Me	Ph	PhNHC(S)	OMe	1	57 (51)
18f	Me	Ph	<i>t</i> -BuOC(O)	OMe	1	48 (40)
18g	Bn	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	69 (60)
18h	Bn	C ₆ H ₄ (4-MeO)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	43 (38)
18i	Bn	C ₆ H ₄ (4-NO ₂)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	62 (55)
18j	Bn	Ph	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	65 (59)
18k	Bn	C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	64 (61)
18l	Bn	2-тиенил	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	1	63 (50)
18m	Bn	Ph	EtNHC(S)	OMe	1	69 (62)
18n	Me	Ph	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	2	40
18o	Me	C ₆ H ₄ (4-Me)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	2	50
18p	Me	C ₆ H ₄ (4-MeO)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	2	26
18q	Me	C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	OMe	2	41
18r	Me	Ph	<i>t</i> -BuOC(O)	Me	1	40 (29)
18s	Bn	C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	Me	1	45 (35)
18t	Bn	2-тиенил	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	Me	1	51 (39)
18u	Bn	Ph	PhNHC(S)	NMe ₂	1	45
18v	Bn	Ph	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	NMe ₂	1	30
18w	Bn	C ₆ H ₄ (4-MeO)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	морфолин	1	40
18x	Bn	C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	морфолин	1	45
18y	Bn	C ₆ H ₄ (4-MeO)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	пирролидин	1	55
18z	Bn	C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-ClC ₆ H ₄ NHC(O)	пирролидин	1	40

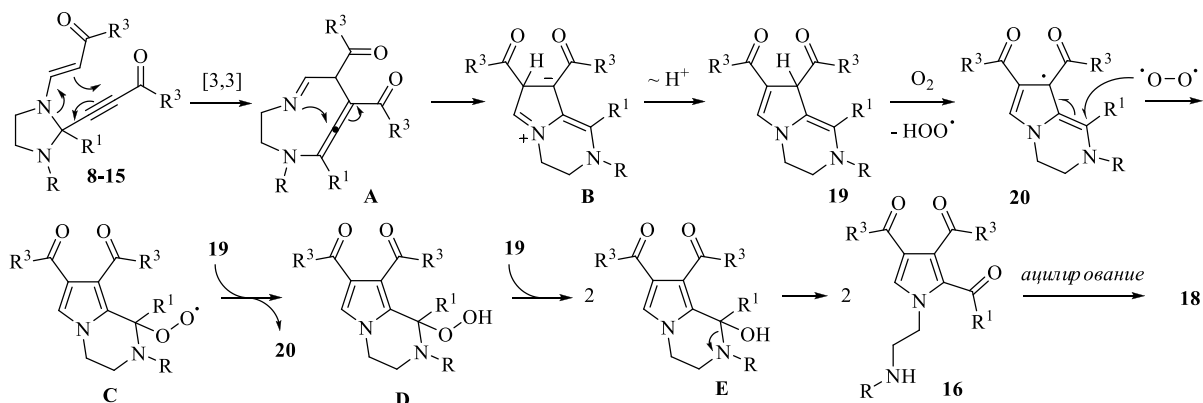
*Выходы продуктов **18**, полученных *in one-pot*, указаны в скобках.

Пирролы **18** могут быть получены *in one-pot* из 2-имидазолинов, минуя стадию выделения имидазолидинов, что ощутимо повышает препаративную ценность подхода, а введение ацилирующего агента позволяет рассматривать данный метод как последовательный псевдопятикомпонентный.

Механизм изучаемого *in one-pot* превращения приведен на схеме 11. Domino-превращение аддуктов запускает термически индуцированная [3,3]-сигматропная перегруппировка, в результате которой формируется лабильный 9-членный цикл **A** с алленовым фрагментом, способный исключительно быстро претерпевать внутримолекулярную нуклеофильную атаку атома азота по центральному атому углерода алленовой системы с образованием цвиттер-иона **B**. Результатом миграции протона является пирролопиазин **19** с электроноизбыточной двойной связью в шестичленном цикле. Автоокисление пирролопиазина **19**, инициируемое кислородом, протекает через

образование радикала **20**, который взаимодействует с ещё одной молекулой кислорода и даёт пероксидный радикал **C**, способный, поддерживая цепной процесс, отрывать атом водорода от пирролопиразина **19** и превращаться в гидропероксид **D**. В результате сопропорционирования гидропероксида **D** и интермедиата **19** формируются две молекулы циклического аминаля **E**, раскрытие пирразинового цикла которого завершает трансформацию формированием пиррола **16** или, в присутствии ацилирующего агента, пиррола **18**.

Схема 11. Механизм получения пирролов **16** и **18**.



В процессе изучения механизма превращения имидазолидинов в пирролы с помощью ЯМР и масс-спектрометрии был зафиксирован высоко лабильный интермедиат **19**, посредством осуществления перегруппировки аддукта в растворе дейтеробензола в условиях микроволновой активации в атмосфере аргона. В отличие от пирролопиразина **17a** пирролопиразин **19** при ионизации электроспреем даёт в масс-спектре пик наибольшей интенсивности $[M-H]^+$, а также в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C наблюдается иной набор сигналов, наиболее характеристичными являются химические сдвиги протонов в положениях 1 (6.54 м.д.) и 8 (4.01 м.д.) для пирролопиразин **17a** и **19**, соответственно. При оставлении интермедиата **19** с доступом воздуха наблюдалось образование пиррола **16a**, что является дополнительным подтверждением участия неароматического пирролопиразина в осуществлении процесса.

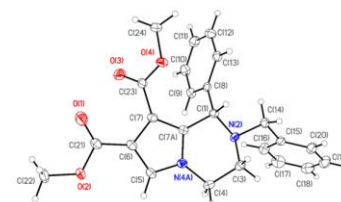
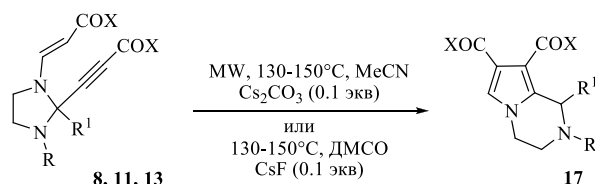
4. Термически индуцированные анаэробные трансформации имидазолидинов в присутствии основания

Наблюдавшееся ранее образование пирролопиразина **17a** как побочного продукта в синтезе пирролов **16**, а также анализ механизма, который был предложен для получения пирролов из имидазолидинов, позволяют предположить способность интермедиата **19** к перегруппировке в ароматический пирролопиразин **17a**. Однако, без применения катализаторов процесс протекает медленно, а при нагревании – сопровождается значительным осмолением. Для проверки возможности осуществления изомеризации к

раствору аддукта в хлорбензоле после получасовой микроволновой активации при 130°C был добавлен раствор HCl в диоксане, дальнейшая нейтрализация действием гидрокарбоната натрия позволяет выделить пирролопиазин **17** с выходом 82%, при использовании *t*-BuOK также наблюдалось образование продукта **17**, но с меньшим выходом, тогда как проведение трансформации в условиях микроволновой активации в присутствии 10 мольн.% *t*-BuOK делает возможным переход к домино-подходу. Скрининг оснований показал, что наилучшими катализаторами являются карбонат и фторид цезия, тогда как трет-бутилат калия, карбонаты натрия и калия, ацетат натрия, наряду с фосфатом калия и третичными аминами оказались малоэффективны. Осуществление трансформации в инертной атмосфере при нагревании в высококипящих растворителях, ДМФА и ДМСО, в присутствии 10 мольн.% карбоната или фторида цезия также позволяет получить целевой пирролопиазин с высокими выходами (выходы продуктов **17**, полученных при обычном нагревании указаны в скобках) (Схема 12).

Пирроло[1,2-*a*]пиазины **17** также могут быть получены из 2-имидазолинов *in open pot* без выделения аддуктов, поскольку и получение, и дальнейшее превращение имидазолидинов может быть реализовано в ДМСО. Данный метод во многих случаях показал выход близкий к суммарному выходу двух стадий с выделением аддукта.

Схема 12. Термически индуцированные анаэробные трансформации имидазолидинов.



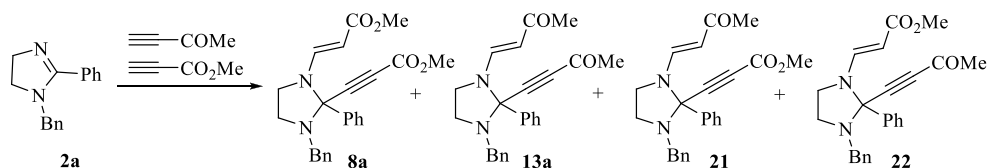
PCA соединения **17f**

17a R=Ph, R ¹ =Ph, X=OMe, 75%	17i R=Bn, R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , X=OMe, 86% (80%)	17q R=4-ClC ₆ H ₄ , R ¹ =Ph, X=Me, 55% (64%)
17b R=4-ClC ₆ H ₄ , R ¹ =Ph, X=OMe, 75% (77%)	17j R=Bn, R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , X=OMe, 76%	17r R=4-MeOC ₆ H ₄ , R ¹ =Ph, X=Me, 67% (73%)
17c R=4-MeOC ₆ H ₄ , R ¹ =Ph, X=OMe, 85% (79%)	17k R=Bn, R ¹ =4-NO ₂ C ₆ H ₄ , X=OMe, 60% (75%)	17s R=Bn, R ¹ =Ph, X=Me, 69% (65%)
17d R=4-CF ₃ C ₆ H ₄ , R ¹ =Ph, X=OMe, 90%	17l R=Bn, R ¹ =2-MeC ₆ H ₄ , X=OMe, 45% (43%)	17t R=Me, R ¹ =Ph, X=Me, 67% (67%)
17e R=2-MeC ₆ H ₄ , R ¹ =Ph, X=OMe, 85%	17m R=Bn, R ¹ =1-нафтил, X=OMe, 76%	17u R=Bn, R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , X=Me, 48% (60%)
17f R=Bn, R ¹ =Ph, X=OMe, 90% (88%)	17n R=Bn, R ¹ =2-фурил, X=OMe, 67%	17v R=Bn, R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , X=Me, 64% (61%)
17g R=Me, R ¹ =Ph, X=OMe, 52% (71%)	17o R=Bn, R ¹ =2-тиенил, X=OMe, 78%	17w R=Bn, R ¹ =2-тиенил, X=Me, 67%
17h R=Boc, R ¹ =Ph, X=OMe, 75%	17p R=Ph, R ¹ =Ph, X=Me, 55%	

Принимая во внимание, что ацетилацетилен реагирует с имидазолинами существенно быстрее, чем метилпропионат, было решено проверить возможность проведения истинного трёхкомпонентного синтеза имидазолидинов, в котором имидазолин вначале вступал во взаимодействие с одной молекулой более электрофильного ацетилацетилена, а затем – с молекулой метилпропиолата. В оптимизированных для псевдотрёхкомпонентной реакции условиях было осуществлено взаимодействие 1-бензил-2-фенилимидазолина с эквимольными количествами метилпропиолата и ацетилацетилена

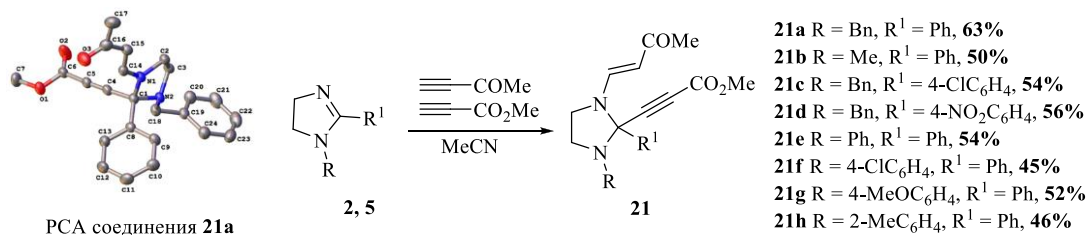
(Схема 13). В данной реакции ожидаемо была получена смесь из четырех продуктов, два из них – аддукты **8** и **13** – были ранее получены (это продукты псевдотрехкомпонентных реакций), а два других являются продуктами истинного трехкомпонентного взаимодействия. Снижение температуры на этапе добавления алкинов позволило добиться приемлемой селективности, так продукт трёхкомпонентной реакции **21** был выделен с выходом 63%, наряду с небольшим количеством продуктов псевдотрёхкомпонентных реакций **8a** (21%) и **13a** (12%).

Схема 13. Трехкомпонентное взаимодействие 2-имидазолина с алкинами.



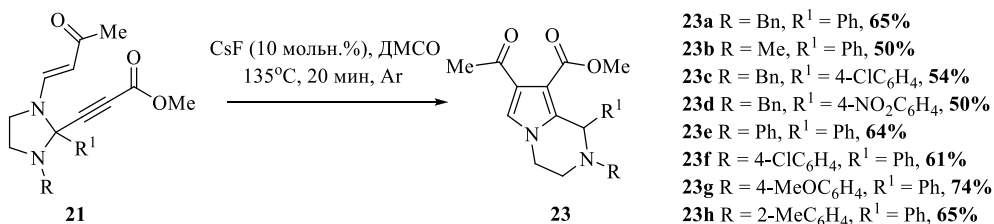
С применением данного подхода была получена серия перекрёстных продуктов **21a-h**. Данные рентгеноструктурного анализа, выполненного для соединения **21a**, подтверждают, что фрагмент ацетилацетилена находится при атоме азота, а фрагмент эфира пропиоловой кислоты при атоме углерода C-2.

Схема 14. Трехкомпонентное взаимодействие 2-имидазолина с двумя разными алкинами.



Далее аддукты **21** были успешно превращены в 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазины **23**, содержащие кетонную и эфирную группы, при нагревании в присутствии фторида цезия (10 мольн.%) (Схема 15). В целом выходы пирролопиазинов **23** оказались несколько ниже по сравнению с 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинами **17a-o** и сопоставимы с выходами диацетильных производных **17p-w**.

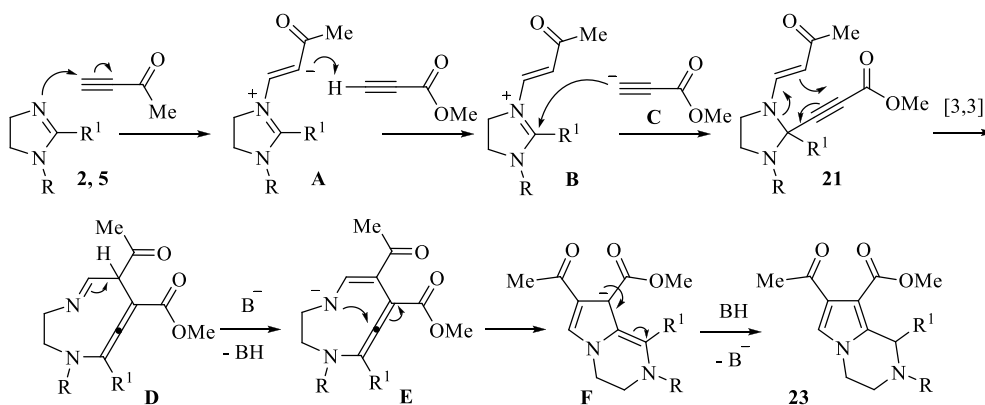
Схема 15. Получение перекрёстных пирроло[1,2-*a*]пиазинов.



Отдельно следует остановиться на механизме исследованных превращений. При взаимодействии имидазолина с терминальными электронодефицитными алкинами,

метилпропиолатом и ацетилацетиленом, вначале происходит Михаэлевское присоединение имидазолина к первой молекуле алкина с образованием цвиттер-иона **A**. Существенно быстрее происходит присоединение к более электрофильному ацетилацетилену, что и определяет в этом случае селективность процесса. Далее цвиттер-ион **A** депротонирует вторую молекулу терминального алкина, а образовавшийся ацетиленид-ион **C** атакует положение 2 имидазолинииевого иона **B** с формированием имидазолидинов. При нагревании этих аддуктов происходит [3,3]-сигматропная перегруппировка, которая приводит к девятичленному аллену **D**. Далее под действием основания осуществляется отрыв протона из α -положения к имино-группе, после чего образовавшийся анион подвергается трансаннулярной циклизации, в результате которой после протонирования аниона **F** образуются конечные 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазины **23** (Схема 16).

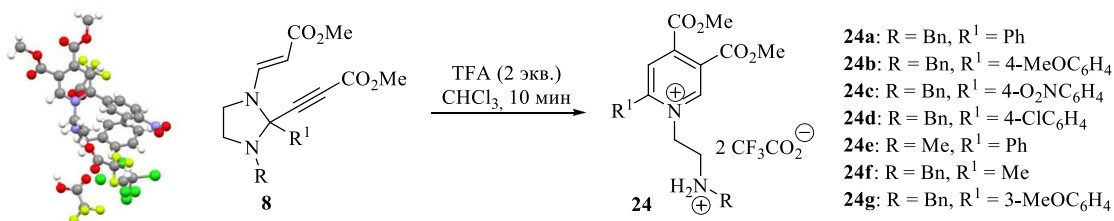
Схема 16. Механизм получения перекрестных пирроло[1,2-*a*]пиазинов.



5. Кислотно-катализируемые трансформации имидазолидинов

Также было обнаружено, что при добавлении к раствору аддукта **8**, содержащего алифатический заместитель при атоме азота, в хлороформе двух эквивалентов трифторуксусной кислоты при комнатной температуре полное израсходование исходного соединения наблюдается через 5–10 мин, при этом в качестве единственного продукта образуется бистрифторацетат **24a** (Схема 17). Несмотря на то, что данную соль не удалось выделить в кристаллическом виде, по данным ЯМР-спектроскопии она имеет достаточную чистоту. Установлено, что реакция инициируется даже при добавлении менее чем 1 эквивалента трифторуксусной кислоты, при этом аддукт превращается в конечный продукт – пиридиновую соль **24**, но реакция останавливается по мере расходования ионов водорода. С применением аналогичного подхода был получен пикрат **25** с выходом 87%.

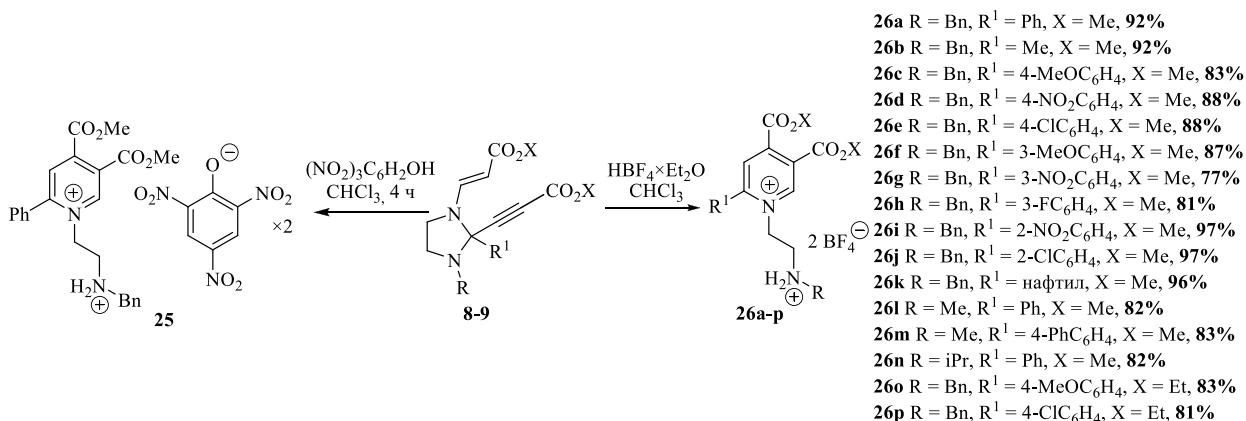
Схема 17. Получение бистрифторацетатов **24**.



РСА соединения **24c**

Серия кристаллических тетрафторборатов **26** была выделена с выходами 77–97% высаживанием эфиром из реакционной смеси при обработке аддуктов **8** и **9** эфиром HBF₄ (Схема 18). Соли **26** представляют собой окрашенные стабильные при хранении соединения. Наличие как донорных, так и акцепторных заместителей в бензольном кольце в положении 2 имидазолидина не оказывало существенного влияния на выходы тетрафторборатов.

Схема 18. Получение пикрата **25** и тетрафторборатов **26**.



Далее было показано, что при добавлении к раствору трифторацетата **24a** в хлороформе водного раствора NaHCO₃ происходит циклизация в результате атаки аминогруппы боковой цепи по второму положению соли пиридиния с образованием имидазо[1,2-*a*]пиридина **27a**. Такой же продукт был получен при обработке тетрафторбората **26a** раствором NaHCO₃ и разложении пикрата **25** раствором NaOH. Скрининг условий получения имидазопиридина **27a** показал, что использование 2 эквивалентов трифторуксусной кислоты в CHCl₃ дает наилучшие результаты (Схема 19).

Схема 19. Получение имидазо[1,2-*a*]пиридинов.

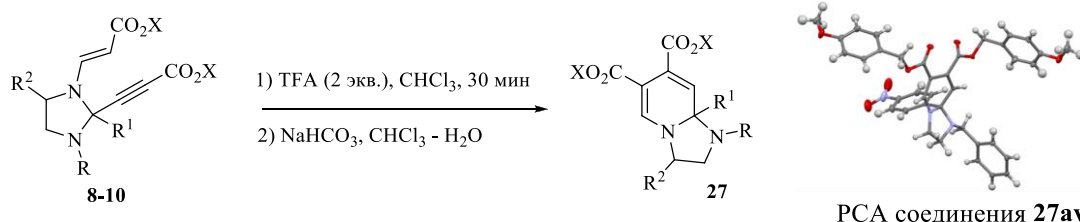


Таблица 2. Выходы имидазо[1,2-*a*]пиридинов.

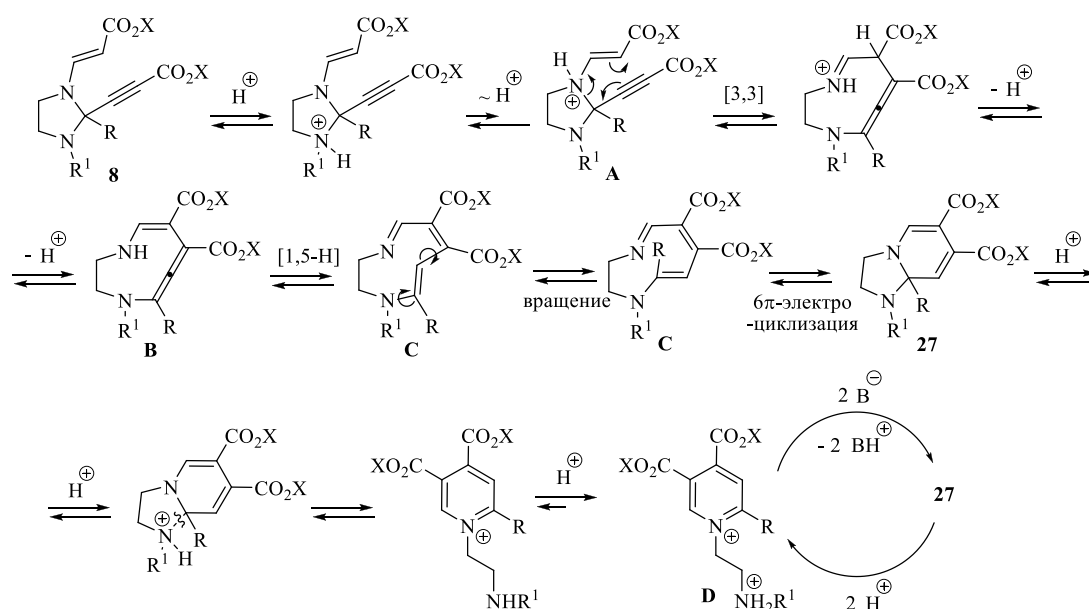
Шифр	R	R ¹	R ²	X	Выход, %
27aa	Bn	Ph	H	Me	90
27ab	Bn	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	62
27ac	Bn	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Me	75
27ad	Bn	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Me	88
27ae	Bn	3-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	82
27af	Bn	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Me	72
27ag	Bn	3-F-C ₆ H ₄	H	Me	89
27ah	Bn	2-фурил	H	Me	52
27ai	Bn	2-тиенил	H	Me	59
27aj	Bn	3-тиенил	H	Me	83
27ak	Bn	3-бензотиенил	H	Me	83
27al	Bn	2-бензотиенил	H	Me	81
27am	Bn	2-пиридил	H	Me	90
27an	Me	Ph	H	Me	78
27ao	Me	4-Ph-C ₆ H ₄	H	Me	76
27ap	<i>i</i> Pr	Ph	H	Me	90
27aq	Bn	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Me	80
27ar	Bn	2-F-C ₆ H ₄	H	Me	73
27as	Me	Ph	Me	Me	58
27at	Me	Ph	Bn	Me	68
27au	Me	Ph	H	PMB	52
27av	Bn	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	PMB	61
27aw	Bn	4-Cl-C ₆ H ₄	H	PMB	60
27ax	Bn	Ph	H	Et	67
27ay	Bn	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Et	60
27az	Bn	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Et	65
27ba	Bn	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Et	79

Имидазопиридины **27as** и **27at** были получены в виде смеси диастереомеров в соотношении 3 к 1 и 9 к 1, соответственно.

Механизм трансформации имидазолидинов в пиридиниевые соли и имидазопиридины можно описать следующим образом. Протонирование имидазолидина происходит преимущественно по более основному атому азота в положении 3, содержащему алкильную группу. Вместе с тем образование небольшого количества менее устойчивого катиона **A** в результате переноса протона к енаминовому атому азота запускает [3,3]-сигматропную аза-перегруппировку Кляйзена. Получающийся после потери протона девятичленный аллен **B** превращается в результате 1,5-сдвига водорода в более устойчивый сопряжённый азатриен **C**. Данный азатриен подвергается 6π-электроциклизации с формированием частично насыщенной имидазо[1,2-*a*]пиридиновой системы **27**. Имидазолидиновый фрагмент после протонирования атома азота в положении 1 раскрывается, а высвобождающаяся аминогруппа боковой цепи связывает ещё один протон, что приводит к пиридиниевой соли **D**. Вторичное протонирование делает весь

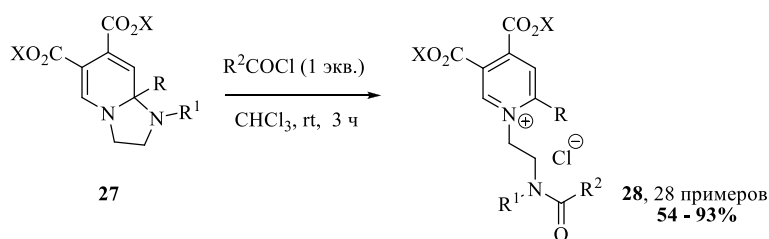
процесс практически не обратимым. Добавление основания к дикатиону приводит к последовательному отрыву двух протонов от экзоциклического атома азота, что сопровождается рециклизацией в имидазо[1,2-*a*]пиридин **27**. В свою очередь, последовательное двойное протонирование атома азота в положении **8a** приводит снова к соли **D** (Схема 20).

Схема 20. Механизм образования имидазо[1,2-*a*]пиридинов.



Раскрытие пятичленного цикла имидазо[1,2-*a*]пиридинов **27** в результате присоединения протона наводит на мысль о возможности применения других электрофилов, а именно, хлорангидридов. Добавление хлорангидридов уксусной, бензойной, 4-метоксифенилуксусной, гексановой и декановой кислот к раствору имидазо[1,2-*a*]пиридинов **27** в хлороформе позволило получить серию пиридиниевых солей **28**, содержащих амидную функцию в боковой цепи, что расширяет синтетический потенциал разработанного метода (Схема 21).

Схема 21. Получение пиридиниевых солей с амидной функцией.

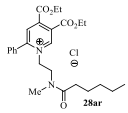
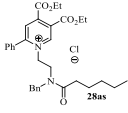
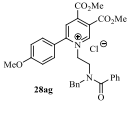
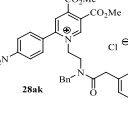
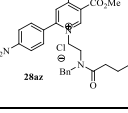
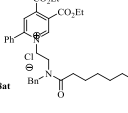


Можно заключить, что нами обнаружена катализируемая протонными кислотами домино-трансформация аддуктов 2-имидазолинов и эфиров пропиоловой кислоты с образованием пиридиниевых солей, содержащих в положении 1 протонированную алкиламиноэтильную группу. Рециклизация таких солей в присутствии основания даёт выход к имидазо[1,2-*a*]пиридинам.

6. Биологическая активность пиридиновых солей

Завершающим этапом настоящей диссертационной работы стало изучение биологической активности полученных пиридиновых солей **28**, поскольку их структура позволяет предполагать наличие антибактериальной и противогрибковой активности. Антимикробная активность исследовалась по отношению к следующим микроорганизмам: *Escherichia coli* ATCC 25982, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, *Pseudomonas aeruginosa* 3057 и *Klebsiella oxytoca* 3003. Все биологические испытания проводились на базе Российского университета дружбы народов. В качестве отрицательного контроля (К⁻) был выбран физиологический раствор хлорида натрия, а в качестве положительного контроля (К⁺) – цефтазидим с клавулоновой кислотой, коммерческий тест диск.

Таблица 3. Сводная таблица зон задержки роста для наиболее активных соединений.

Образец	Микро-организм	Концентрация, мкг/мл								К ⁺	К ⁻
		100.0	50.0	25.0	12.5	6.2	3.1	1.6	0.8		
 28ar	<i>E. coli</i>	13	11	13	6	0	0	0	0	12	0
	<i>St. aureus</i>	20-14	21-13	10	10	6	0	0	0	18	0
	<i>C. albicans</i>	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
 28as	<i>E. coli</i>	23	20	17	15	12	8	7	0	15	0
	<i>St. aureus</i>	22	20	18	16	12	8	6	0	22	0
	<i>C. albicans</i>	14	9	6	0	0	0	0	0	0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	10	8	6	0	0	0	0	0	12	0
 28ag	<i>E. coli</i>	14	12	8	6	0	0	0	0	17	0
	<i>St. aureus</i>	14	13	8	7	0	0	0	0	23	0
	<i>K. oxytoca</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	14	0
 28ak	<i>E. coli</i>	8	6	0	0	0	0	0	0	15	0
	<i>St. aureus</i>	9	7	6	0	0	0	0	0	21	0
	<i>P. aeruginosa</i>	6	5	0	0	0	0	0	0	13	0
	<i>K. oxytoca</i>	8	6	5	0	0	0	0	0	13	0
 28az	<i>E. coli</i>	9	9	9	9	8	8	7	7	24	0
	<i>St. aureus</i>	7	9	9	8	8	7	7	6	20	0
 28at	<i>E. coli</i>	8	6	6	0	0	0	0	0	25	0
	<i>St. aureus</i>	10	10	10	8	7	6	0	0	21	0
	<i>C. albicans</i>	9	9	8	0	0	0	0	0	0	0

Согласно полученным в ходе эксперимента данным, наиболее перспективными для дальнейшего исследования являются пиридиновые соли **28as**, **28ar**, **28ag**, **28ak**, **28at** и **28az**, показавшие выраженную активность по отношению к представленным группам микроорганизмов.

Выводы

1. Получена широкая серия аддуктов 2-имидазолинов с терминальными алкинами, содержащими электроноакцепторную функцию – сложноэфирную, ацетильную или амидную. Изучено влияние заместителей в структуре имидазолина и типа алкина на протекание процесса. Подтверждено, что во всех случаях аддукты являются 1,2,2,3-тетразамещенными имидазолидинами.
2. Показана возможность эффективного превращения полученных имидазолидинов в эфиры 1-(2-(ариламино)этил)-2-ароилпиррол-3,4-дикарбоновых кислот и 1,1'- (2-бензоил-1-(2-ариламино)этил-1*H*-пиррол-3,4-диил)диэтаноны с помощью домино-трансформации, включающей [3,3]-сигматропную перегруппировку и заключительный окислительный этап.
3. Разработан эффективный способ превращения синтетически легкодоступных 2-имидазолинов в полизамещенные пирролы с помощью домино-трансформации, включающей псевдотрехкомпонентную реакцию имидазолина с двумя молекулами электронодефицитного алкина, последующую сигматропную перегруппировку полученного аддукта, трансаннулярное присоединение по алленовому фрагменту с образованием пирролопиразиновой системы, окислительное расщепление шестичленного цикла и в случае 1-алкилзамещенных имидазолинов – ацилирование.
4. Разработан эффективный метод синтеза производных пирроло[1,2-*a*]пиразина из тетразамещенных имидазолидинов в присутствии карбоната цезия в условиях микроволновой активации.
5. Показана возможность осуществления трехкомпонентного взаимодействия молекулы имидазолина с двумя разными терминальными алкинами. Получены производные пирроло[1,2-*a*]пиразина, содержащие сложноэфирную и ацетильную функции.
6. Разработана катализируемая протонными кислотами домино-трансформация аддуктов 2-имидазолинов и эфиров пропиоловой кислоты с образованием пиридиновых солей, содержащих в положении 1 протонированную алкиламиноэтильную группу. Рециклизация таких солей в присутствии основания даёт выход к имидазопиридинам, которые, в свою очередь, при взаимодействии с хлорангидридами карбоновых кислот могут быть превращены в пиридиновые соли, содержащие в положении 1 ациламиноэтильную группу.

Основное содержание диссертации изложено в работах

1. N.E. Golantsov, A.S. Golubenkova, A.A. Festa, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. A Domino Route toward Polysubstituted Pyrroles from 2-Imidazolines and Electron-Deficient Alkynes. // *Org. Lett.* – 2020. – V.22. – N.12. – P. 4726 – 4731.
2. A.S. Golubenkova, N.E. Golantsov, A.A. Festa, L.G. Voskressensky. 1-Benzyl-2-(thien-2-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazole. // *Molbank.* – 2020. – M. 1137.
3. N.E. Golantsov, A.S. Golubenkova, A.A. Festa, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Assembly of 1,2,3,4-Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazines via the Domino Reaction of 2-Imidazolines and Terminal Electron-Deficient Alkynes. // *J. Org. Chem.* – 2022. – V.87. – N.5. – P. 3242 – 3253.
4. A.S. Golubenkova, N.E. Golantsov, L.G. Voskressensky. Methyl (2E)-3-[3-Benzyl-2-(3-methoxy-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-2-(1-naphthyl)imidazolidin-1-yl]acrylate. // *Molbank.* – 2021. – M1176.
5. N.E. Golantsov, A.S. Golubenkova, A.A. Festa, A.P. Novikov, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Domino Approach for the Synthesis of Pyridinium Salts and 1,2,3,8a-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridines from 2-Imidazolines and Propiolic Acid Esters. // *J. Org. Chem.* – 2023. – V.88. – N.16. – P. 11603 – 11617.
6. A.S. Golubenkova, N.E. Golantsov, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Green synthesis of polysubstituted pyrroles through a domino sequence of aza-Claisen rearrangement/nucleophilic addition/oxidation/acylation. // *AIP Conference Proceedings.* – 2022. – V.2030. – 020019.
7. A.S. Golubenkova, N.E. Golantsov, A.V. Varlamov, L.G. Voskressensky. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles through a Domino Sequence of aza-Claisen rearrangement/nucleophilic addition/oxidation/acylation. // *Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии».* // Сборник тезисов и докладов, УФУ, Екатеринбург, 2020, с.44.
8. А.С. Голубенкова. Домино-реакции 2-имидазолинов и электронодефицитных алкинов. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов».* // Сборник материалов конференции (онлайн), МГУ, Москва, 2021, с.546.
9. А.С. Голубенкова, Н.Е. Голанцов, Л.Г. Воскресенский. Домино-реакции 2-имидазолинов и электронодефицитных алкинов. // *XIV International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on «Actual Problems of Chemistry».* // Сборник материалов конференции, Баку, Азербайджан, 2021, с.21 - 22.
10. А.С. Голубенкова, Н.Е. Голанцов, Л.Г. Воскресенский. Домино-реакции 2-имидазолинов и электронодефицитных алкинов. // *Всероссийский конгресс по химии*

гетероциклических соединений «KOST – 2021». // Сборник материалов конференции, г.Сочи, 2021, с.192.

11. А.С. Голубенкова, Т.Д. Хромова. Domino-реакции 2-имидазолинов и электронодефицитных алкинов. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». // Сборник материалов конференции, МГУ, Москва, 2022, с.472.

12. А.С. Голубенкова, Н.Е. Голанцов, Л.Г. Воскресенский. Domino-реакции 2-имидазолинов и электронодефицитных алкинов. // VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике». // Сборник тезисов докладов, УрО РАН, Пермь, 2022, с.155.

13. A.S. Golubenkova, N.E. Golantsov, L. G. Voskressensky. Domino reactions of 2-imidazolines and electron-deficient alkynes. // The sixth international scientific conference «Advances in synthesis and complexing». // Сборник тезисов докладов, Москва, РУДН, 2022, с.172.

14. А.С. Голубенкова, В.В. Чернобровкина. Domino-реакции 2-имидазолинов и электронодефицитных алкинов. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». // Сборник материалов конференции, МГУ, Москва, 2023, с.555.

Голубенкова Александра Сергеевна (Россия)

Домино-реакции циклических амидинов и электронодефицитных алкинов

В рамках настоящей диссертационной работы был разработан домино-подход, открывающий доступ к новому классу *N*-винилпропаргиламинов. Изучены превращения полученных аддуктов в условиях термической активации в аэробной и анаэробной среде. Разработана катализируемая протонными кислотами домино-трансформация аддуктов 2-имидазолинов и эфиров пропиоловой кислоты с образованием пиридиниевых солей, содержащих в положении 1 протонированную алкиламиноэтильную группу, рециклизация которых в присутствии основания даёт выход к имидазопиридинам. Показана возможность функционализации имидазо[1,2-*a*]пиридинов при взаимодействии с хлорангидридами карбоновых кислот, что позволило получить пиридиниевые соли, обладающие антибактериальной активностью.

Golubenkova Alexandra Sergeevna (Russia)

Domino reactions of cyclic amidines and electron-deficient alkynes

Domino approach which provides access to a new class of *N*-vinylpropargylamines has been developed. The study focused on the transformations of the obtained adducts under thermal activation conditions in both aerobic and anaerobic conditions. Additionally, the protonic acid-catalyzed domino transformation of adducts of 2-imidazolines and propiolic acid esters was studied, resulting in the formation of pyridinium salts containing a protonated alkylaminoethyl group in position 1. These salts can be recycled in the presence of a base to yield imidazopyridines. The possibility of functionalization of imidazo[1,2-*a*]pyridines through interaction with carboxylic acid chlorides which made it possible to obtain pyridinium salts with antibacterial activity was shown.