

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ
АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 547.316:547.326:547.824:577.112:004.942

МИНЕЕВА
ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**2-ЗАМЕЩЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ АЛЛИЛБРОМИДЫ
В СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
И ИХ ФРАГМЕНТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2022

Работа выполнена на кафедре органической химии Белорусского государственного университета (БГУ).

Научный консультант:

Шкуматов Владимир Макарович

доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор кафедры высокомолекулярных соединений БГУ, заведующий лабораторией биохимии лекарственных препаратов НИИ ФХП БГУ

Официальные оппоненты:

Королева Елена Вадимовна, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института химии новых материалов НАН Беларуси

Безбородов Владимир Степанович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии факультета технологии органических веществ БГТУ

Сивец Григорий Гаврилович, доктор химических наук, заведующий лабораторией химии нуклеотидов и полинуклеотидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Оппонирующая организация: Институт физико-органической химии НАН Беларуси

Защита состоится «29» июня 2023 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(17)3979612.

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «26» мая 2023 г.

Ученый секретарь

совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук

Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

Создание и разработка новых стереорегулируемых методов синтеза конформационно нежестких сложных молекул как природного, так и синтетического происхождения, таких как изопреноиды, макролиды и полиэфирные антибиотики, несущих определенные последовательности стереоцентров, остаются непреходящей проблемой в органической химии. Реакции с участием аллилбромидов оказались чрезвычайно успешными для синтеза этих востребованных структур, поскольку в них часто реализуется высокая степень диастерео- и энантиоселективности, открывая доступ к различным стереодидам и триадам. Наличие заместителей в аллилбромиде позволяет получать вещества с уникальным набором реакционных центров и их взаимным расположением.

Невзирая на то, что реакции с участием 2-замещенных функционализированных аллилбромидов являются разнообразными и стимулируют разработку синергетического взаимодействия между фундаментальными исследованиями и их прикладным применением в направленном синтезе, их систематизированное изучение не проводилось.

Функциональные группы, присутствующие в 2-замещенных аллилбромидах, могут позволить повторить присоединение несколько раз с последующей модификацией кратной связи и исходной функциональной группы, повторяя и имитируя тем самым природные процессы и биосинтетические схемы, закладывая основы для биомиметических подходов, которые также будут развиваться в рамках данного исследования.

Как следует из данных литературы, весь огромный синтетический потенциал 2-замещенных аллилбромидов не реализован в полной мере. На их основе возможно получение строительных блоков, готовых к внедрению в целевую молекулу.

Создание новых синтетических методологий применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов составляет актуальную, практически значимую современную задачу.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами.

Тематика диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190. Пункт 2. Химический синтез и продукты) и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156. Пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства, подпункты тонкий химический синтез, фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы).

Диссертационная работа выполнялась в рамках тематики научных исследований, проводимых на кафедре органической химии БГУ и НИЛЭОС, в соответствии с ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина», подпрограмма «Химфармсинтез», задание 2.33 «Направленный синтез органических веществ лекарственного назначения на основе реакций напряженных карбо- и гетероциклических систем» (2011-2015 гг., № Гос. рег. 20114349); Проект БРФФИ X13M-039 «Энантоселективный синтез феромонов насекомых с метилразветвленным углеродным скелетом на основе эфиров транс-3-метил-2,2-дихлорциклопропанкарбоновой и 3-бромметил-3-бутеновой кислот» (2013-2015 гг., № Гос. рег. 20131542); ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина», подпрограмма «Химфармсинтез», задание 4.25 «Синтез действующих веществ некоторых лекарственных препаратов и их аналогов» (2011-2015 гг., № Гос. рег. 20142849); ГПНИ «Химические технологии и материалы» Подпрограмма «Биологически активные вещества» задание 2.28 «Синтез природных и биологически- активных соединений с использованием регио- и стереоселективных реакций малых циклов» (№ Гос. рег. 20161638); Проект Dora Plus (Таллинский технический университет, 2018 г); ГПНИ «Химические технологии и материалы» 2016-2020 гг. подпрограмма «Биологически активные вещества» задание 2.43 «Регио- и стереоселективные реакции малых циклов в синтезе биологически активных полифункциональных и гетероциклических соединений» (2019-2020 гг., № Гос. рег. 20190809); Грант Министерства Образования Республики Беларусь «Аллилирование альдегидов, кетонов, азометинов 2-замещенными функционализированными аллилбромидами и аллилстаннанами» (№ Гос. рег. 20200568); ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021-2025 гг. Подпрограмма «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов», задание 2.2.1 «Синтез биологически активных соединений и реагентов для модификации

биомолекул» НИР 2.2.1.7 «Реакции малых циклов в методах создания новых С-С связей и синтезе природных и биологически активных карбо и гетероциклических соединений» (№ Гос. рег. 20211462); Проект БРФФИ № X21-131/1 «Синтез, *in silico* и микробиологическое тестирование стеролов, производных пиколиламина, кумарина и металлокомплексов функционализированных фенолов на бактериях рода *Pseudomonas* для моделирования биохимических процессов при бактериальном заражении эукариотических организмов и разработки новых биорегуляторов» (2021-2023 гг., № Гос. рег. 20213306).

Цель и задачи исследования. Цель исследования – разработать на основе 2-замещенных аллилбромидов новые эффективные стратегии синтеза ряда биоактивных природных соединений и их фрагментов.

Указанная цель достигалась решением следующих задач:

- изучить возможности и закономерности эффективного вовлечения 2-замещенных аллилбромидов в реакции аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов и на основе полученных продуктов разработать новые подходы к созданию определенных востребованных структурных фрагментов молекул;
- осуществить синтез новых гетероциклических соединений на основе МКР Ганча и Биджинелли и промодифицировать полученные соединения 2-замещенными аллилбромидом;
- разработать метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов, синтезированных из мезилатов циклопропанолов;
- изучить возможности вовлечения аллилстаннанов, полученных на основе 2-замещенных аллилбромидов, в реакции асимметрического аллилирования и применить полученные продукты в новых схемах синтеза природных биоактивных соединений;
- провести оценку биологических и фармакологических свойств новых гетероциклических соединений методами *in silico*, выявить наиболее перспективные соединения для биологии, медицины и сельского хозяйства.

Объект и предмет исследования. В качестве объекта исследования выбраны 2-замещенные функционализированные аллилбромиды как синтетические эквиваленты электрофильных и нуклеофильных частиц.

В качестве предмета исследования выбраны методы органического синтеза, направленные на расширение сферы применения 2-замещенных аллилбромидов как электрофильных и нуклеофильных реагентов.

Научная новизна. Селективные синтезы новых пятичленных гетероциклических соединений на основании 1,3-кетоацеталей из 2-(бромметил)-4,4-диэтоксипут-1-ена.

Новый высокоселективный метод получения альдегидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов.

Гексагидрат хлорида европия(III) предложен как новый эффективный катализатор для алифатического варианта МКР Ганча и Биджинелли.

Новая модификация алифатических производных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами.

Синтез тиазоло[3,2-а]пиримидинов, обладающих уникальной комбинацией фармакофорных фрагментов циклопропанола, бензо[*f*]кумарина, тиазола и пиримидина.

Новые схемы синтеза ряда феромонов насекомых, в том числе первый энантиоселективный синтез феромона *Miltchrista calamina*, востребованных биоактивных природных соединений, строительных блоков лаулималидов, амфидинолидов, зампанотида на основе разработанных методик эффективного аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами.

Высоко регио- и стереоселективное [3+2] нитрилоксидное циклоприсоединение к α,β -ненасыщенным- β -метил- δ -лактонам, а также уникальная дивергентная схема получения лактамов и лактонов с обращением конфигурации асимметрического центра

Докинг-расчеты для 1,4-дигидропиримидинов, 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов), содержащих остаток гексаналя и β -гидроксициклопропановых альдегидов, относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение 2-замещенных аллилбромидов в качестве источников нуклеофильных реагентов при разработке новых схем синтеза замещенных ацетоуксусных эфиров и бензо[*f*]кумаринов, ненасыщенных лактонов, гомоаллиловых спиртов.

2. Получение аллиламинов, ненасыщенных ацеталей, кетоацеталей, ипсенола, замещенных ацетоуксусных эфиров и новых 5-членных гетероциклических соединений, применяя 2-замещенные аллилбромиды в качестве источников электрофильных реагентов.

3. Высокоселективный метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью на основе окисления хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов, полученных через катионную циклопропил-аллильную изомеризацию мезилатов циклопропанолов.

4. Новый эффективный катализатор для МКР Ганча и Биджинелли с участием алифатических и β -гидроксициклопропановых альдегидов –

гексагидрат хлорида европия(III), а также модификация 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами.

5. Новые эффективные схемы синтеза (-)-(R)-массойя-лактона, (R)- δ -декалктона, (+)-(S)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Santaos Parentum* (White), мучного хрущака *Tenebrio molitor* L., гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leuconoe*, западного шершня *Vespa Orientalis*, тростниковоцветной лишайницы *Miltochrista calamina*, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов, серии перспективных строительных блоков к ценным природным соединениям на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами

6. Регио- и стереоселективное нитрилоксидное циклоприсоединение в α,β -ненасыщенных β -метил- δ -лактонах для получения новых изоксазолинов, синтез лактамов и лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы.

7. Оценка потенциальных биологических и фармакологических свойств относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий методами *in silico* для новых гетероциклических соединений.

Личный вклад соискателя. Постановка задач и определение целей исследования, решение методологических проблем проводилось совместно с научным консультантом д.б.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси В.М. Шкуматовым. Кандидатская диссертация была выполнена под руководством д.х.н., проф. О.Г. Куликовича. Основная часть синтетической работы, разработка стратегий, схем и методов синтеза, установление закономерностей протекания реакций, строения полученных соединений, обобщение результатов и их оформление в виде научных тезисов, докладов и статей выполнены соискателем. Отдельные этапы экспериментальной работы выполнялись ст. препод. В.С. Масюком, м.н.с. Ю.П. Ламекиной, м.х.н. А.А. Левданским, м.х.н. В.В. Варанчук, м.х.н. М.Ю. Новожиловой. Изучение биологических свойств соединений выполнено совместно с к.б.н., доц. Т.А. Кулаговой, к.х.н., доц. Я.В. Фалетровым. Эксперименты NOESY были выполнены к.х.н., в.н.с. Н.В. Масаловым, к.х.н., с.н.с. Д.Г. Канановичем, к.х.н., доц. А.Л. Гурским. Докинг-расчеты были выполнены совместно с к.х.н., доц. Я.В. Фалетровым. Рентгенофазовый анализ соединений выполнен к.х.н., доц. Л.С. Ивашкевич.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты были представлены на Международной научно-практической конференции «Перспективы развития химии и практического применения

алициклических соединений» (ALICYCL 2004, Самара); 61-ой и 77-ой Научной конференции студентов и аспирантов БГУ (Минск, 2004, Минск, 2020); VII молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017); Школе-конференции молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» WSOC 2017, WSOC 2018, WSOC 2020, WSOC 2021 (Москва, 2017, Москва, 2018, Москва 2020, Сочи 2021); Международной конференции «Balticum Organicum Syntheticum 2018» (Таллин, 2018); XVII Международной научной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2020» (Минск, 2020); 84-ой Научно-технической конференции, посвященной 90-летию юбилею БГТУ (с международным участием) (Минск, 2020); XXVII, XXVIII Симпозиуме «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» (Москва, 2021, Москва, 2022); Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021); 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021); VI Северо-кавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь, 2022).

Опубликование результатов диссертации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 56 научных работах, включающих 34 статьи в рецензируемых научных журналах (всего 28.83 а.л.), 3 статьи в сборниках материалов научных конференций (всего 0.52 а.л.), 19 тезисов докладов в сборниках материалов научных конференций (всего 1.35 а.л.).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части работы, состоящей из 3 глав, заключения, библиографического списка и приложения. Диссертация изложена на 379 страницах, включает 44 таблицы на 33 страницах, 236 рисунков на 78 страницах, приложение в виде отдельного тома на 238 страницах. Библиографический список состоит из списка использованных источников, включающего 1394 работы на 108 страницах, и списка публикаций соискателя ученой степени, включающего 56 работ на 7 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 2-Замещенные функционализированные аллилбромиды как электрофильные и нуклеофильные реагенты. Применение в синтезе природных биоактивных соединений (обзор литературы)

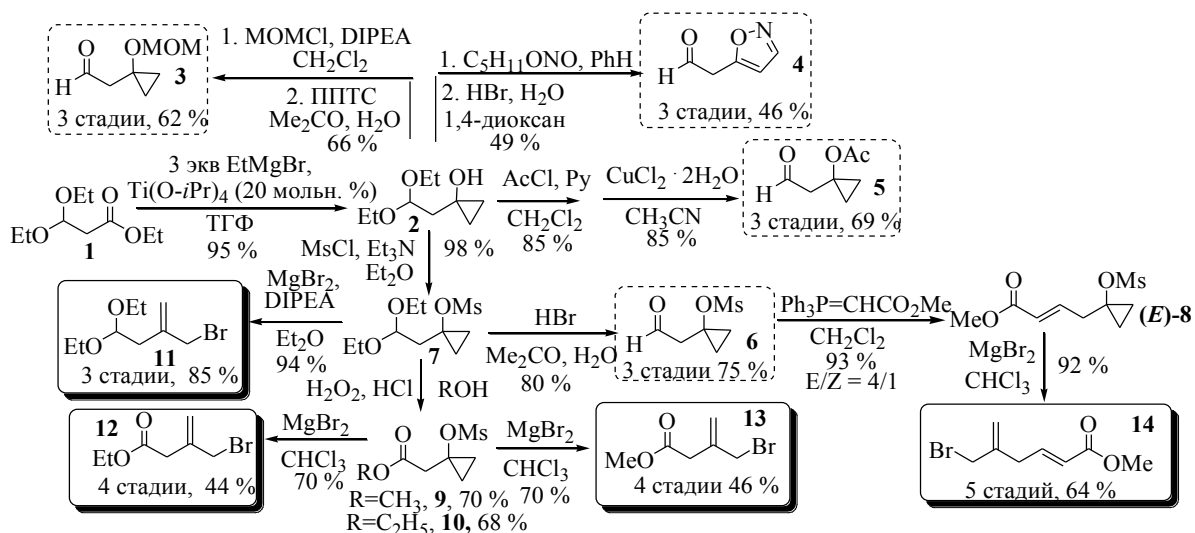
Обзор литературы основан на описании применения аллибромидов как электрофильных, так и нуклеофильных строительных блоков в соответствии применяемыми реагентами и стереохимической индукцией, реализуемой при формировании асимметрических центров.

Глава 2 2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов (результаты и их обсуждение)

2.1 Синтез из этил-3,3-диэтоксипропаноата 2-замещенных функционализированных аллилгалогенидов и альдегидов, в том числе содержащих защищенный циклопропанольный заместитель

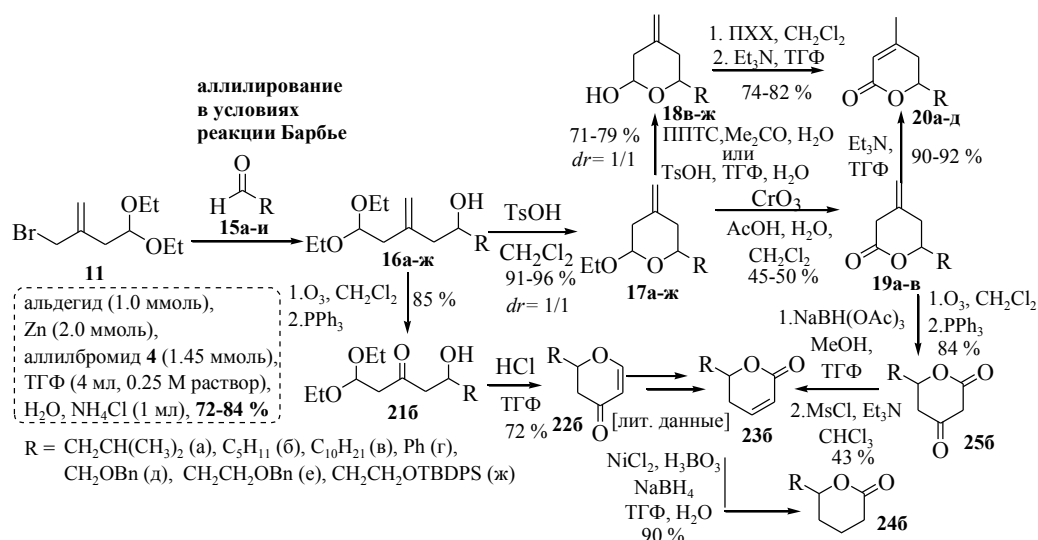
Сложный эфир **1** был превращен в ключевой циклопропанол **2**, последовательная постановка подходящих защитных групп в котором с последующим удалением диэтилацетальной защиты привели к целевым альдегидам **3-6**.

Мезилаты функционализированных циклопропанолов **7-10**, полученные на основе соединения **2**, без существенных осложнений были вовлечены в катионную циклопропил-аллильную перегруппировку с образованием соединений **11-14**, синтетическое применение которых обусловливается возможностью выступить в роли синтетических эквивалентов или предшественников синтонов карбокатионной или карбанионной природы.



2.2 Применение 2-(бромметил)-4,4-диэтоксибут-1-ена в реакции Барбье с альдегидами. Синтез биоактивных соединений

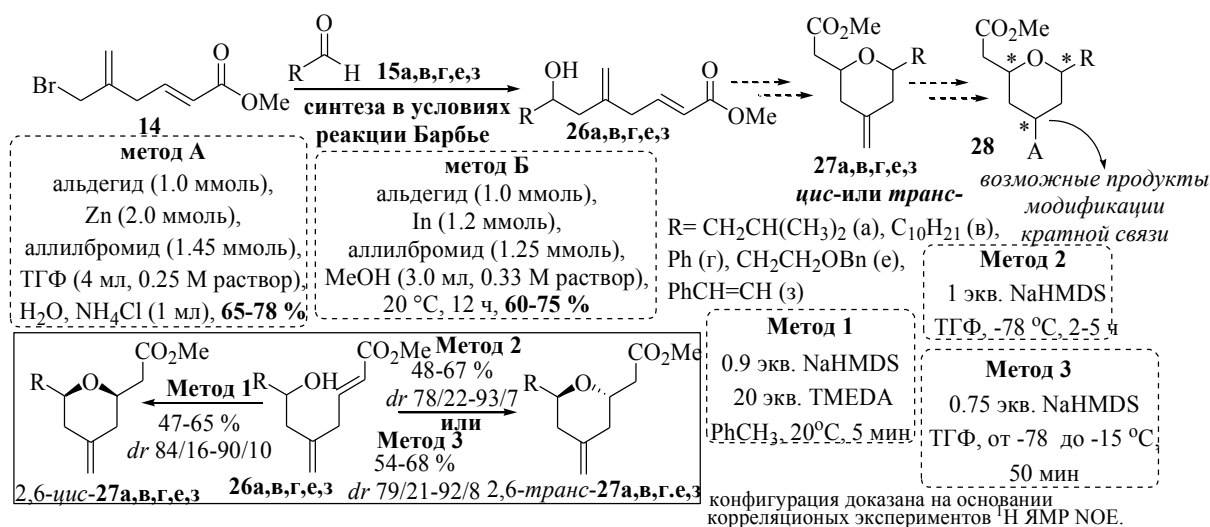
В ходе реакций аллилирования альдегидов **15а-ж** аллилбромидом **11** по Барбье были получены новые гомоаллиловые спирты **16а-ж**, а в качестве аллилирующих систем были выбраны те, что основаны на применении активных металлов, а также мягких и доступных активаторов. Разработанные удобные методики позволили на основе гомоаллиловых спиртов **16а-ж** получить ацетали **17а-ж**, ненасыщенные лактолы **18в-ж**, лактоны **19а-в**, **20а-д**.



На примере ацетала **16б** продемонстрировано превращение в кетоацеталь **21б** с последующим образованием пиранона **22б**, разработаны также удачные методики синтеза лактонов **23б-25б**.

2.3 Применение метил-(2E)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата в реакции Барбье с альдегидами. Стереодивергентный синтез *цис*- и *транс*-4-метилен-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов

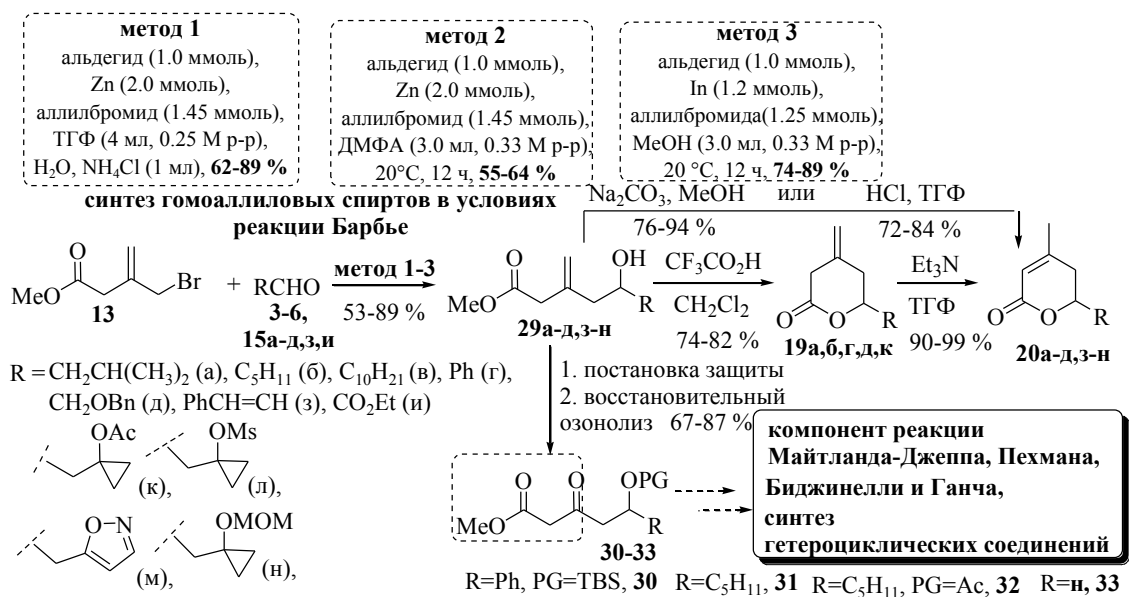
В реакции Барбье на основе аллилбромида **14** были получены новые гомоаллиловые спирты **26а,в,г,е,з**.



Были найдены мягкие условия внутримолекулярной реакции окса-Михаэля, позволяющие на основе эфиров **26а,в,г,е,з** стереодивергентным образом получать как *цис*-(метод 1, термодинамический контроль) **27а,в,г,е,з**, так и *транс*-2,6-дизамещенные (метод 2, 3, кинетический контроль) тетрагидропираны **27а,в,г,е,з**. Соединения **26а,в,г,е,з** могут быть получены в оптически активном виде, что открывает путь к структурам вида **27, 28**, содержащим дополнительные асимметрические центры.

2.4 Применение метил-3-(бромметил)бут-3-еноата в реакции Барбье с альдегидами. Синтез замещенных ацетоуксусных эфиров и ненасыщенных лактонов

В условиях реакции Барбье альдегидов **3-6**, **15а-д,з-н** аллилбромид **13** и Zn порошка в ТГФ и при активации насыщенным водным раствором NH_4Cl при обратном порядке добавления с хорошим выходом были синтезированы ненасыщенные эфиры **29а-д,з-н** (метод 1). В случае применения Zn в ДМФА (метод 2), In в MeOH (метод 3) образовывалась смесь продуктов, содержащая как гидроксиэфиры **29б,г,д**, так и их циклические формы **19б,г,д** и **20б,г,д**.

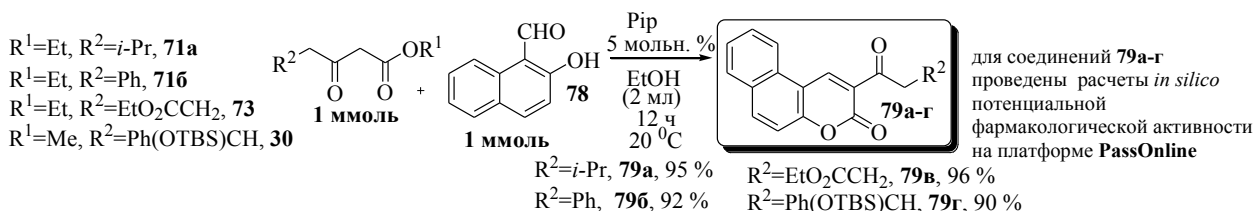


На основе ненасыщенных эфиров **29б,г,н** были синтезированы модифицированные ацетоуксусные эфиры **30-33** как субстраты для направленного синтеза многих востребованных соединений.

2.5 Применение 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ена как электрофильного строительного блока в реакциях с N-, C-, S-, O-нуклеофилами. Получение аллиламинов, ненасыщенных ацеталей, кетоацеталей и пятичленных гетероциклических соединений

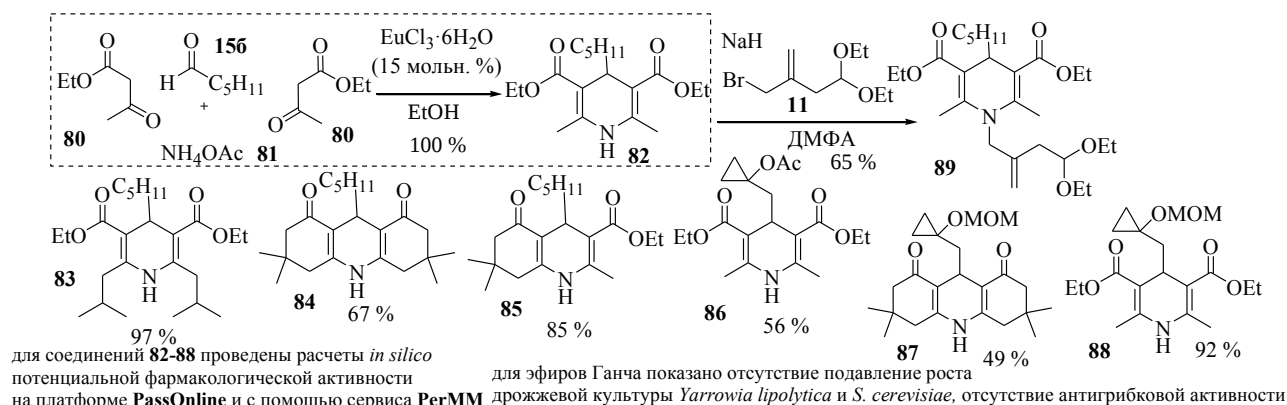
Аллилбромид **11** в реакции с сульфидом натрия **34** как S-нуклеофилом дал сульфид **35**, а в реакциях с N-нуклеофилами привел к серии новых аллиламинов **36-39**.

На основе аллилбромид **11** как электрофильного блока был реализован подход к синтезу сложного эфира семейства апокаротиноидов **40** с тризамещенной двойной связью, включавший получение ацетата **41**, его гидролиз в альдегид **42**, основной (2E)-изомер которого был выделен хроматографически и введен в реакцию селективного олефинирования фосфонатом **43** с образованием ацетата **44**. На основе ацетата **41** был также получен кетоацеталь **45**.

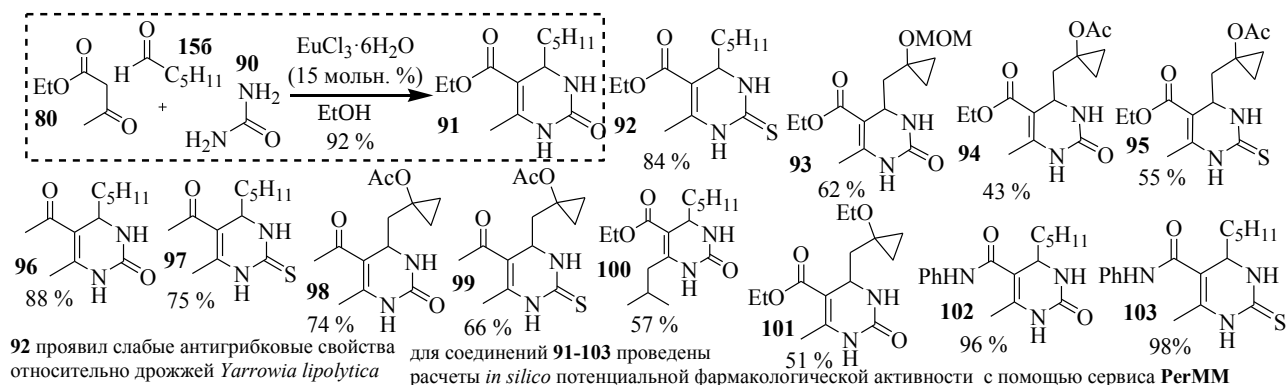


Поиск новых универсальных условий для реализации практически не описанного алифатического варианта МКР Ганча был осуществлен на основании данных модельной реакции с участием ацетоуксусного эфира **80**, гексаналя (**156**) и ацетата аммония (**81**) с образованием эфира **82** с применением катализа $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. На основании модифицированных 1,3-дикарбонильных соединений и лабильных альдегидов **3** и **5** были получены новые уникальные соединения **83-88**, сочетающие фармакофорные группы циклопропанового фрагмента и 1,4-дигидропиридинового кольца. На основании эфира Ганча **82** как *N*-нуклеофила и аллилбромиды **11** был синтезирован новый ацеталь **89**.

Впервые проведенный докинг эфиров Ганча относительно протеинкиназ и цитохромов P450 человека, цитохромов P450 и других оксидоредуктаз микобактерий показал высокую аффинность *in silico*.

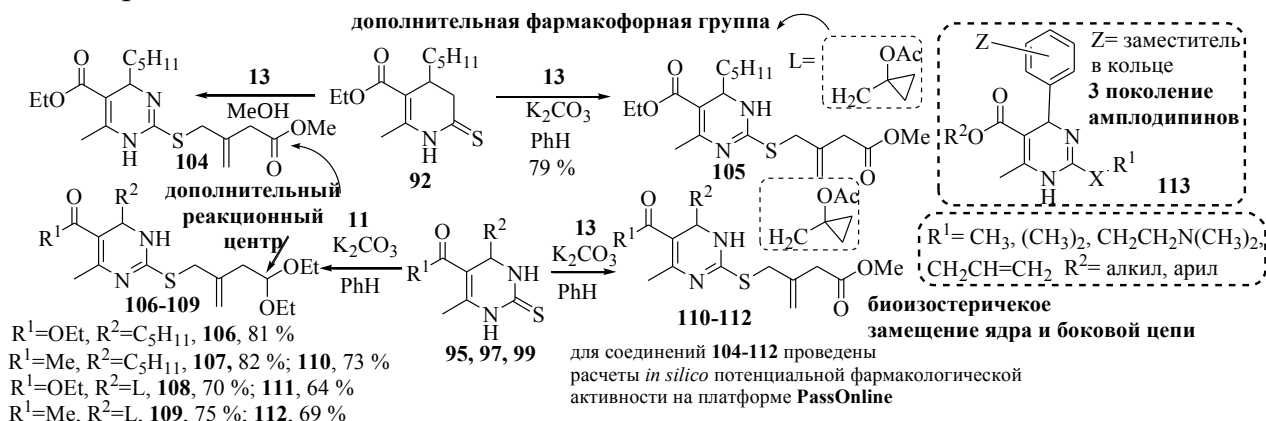


Поиск новых универсальных условий для реализации редкого алифатического варианта МКР Биджинелли был осуществлен на основании данных модельной реакции с участием ацетоуксусного эфира **80**, гексаналя (**156**) и мочевины (**90**) с образованием 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она **91** с применением $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ как катализатора. Замена мочевины на тиомочевину, ацетоуксусного эфира на другие 1,3-дикарбонильные соединения, а также применение альдегидов **3**, **5**, **6** привели к новым соединениям **92-103**.

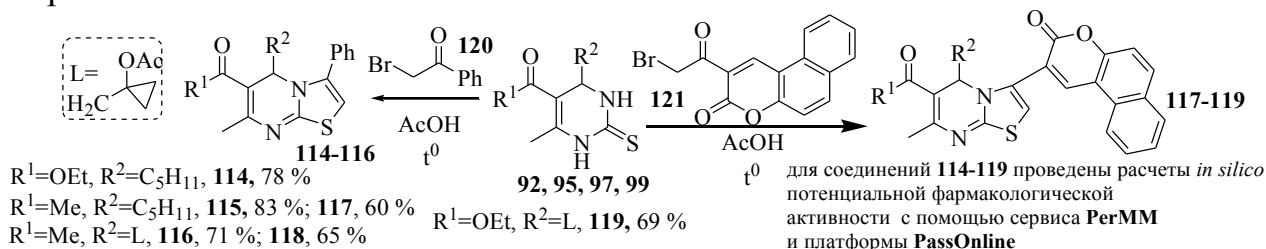


Проведенный докинг относительно цитохромов P450 микобактерий показал возможную окислительную модификацию циклопропанового цикла с образованием новых ингибиторов ферментов.

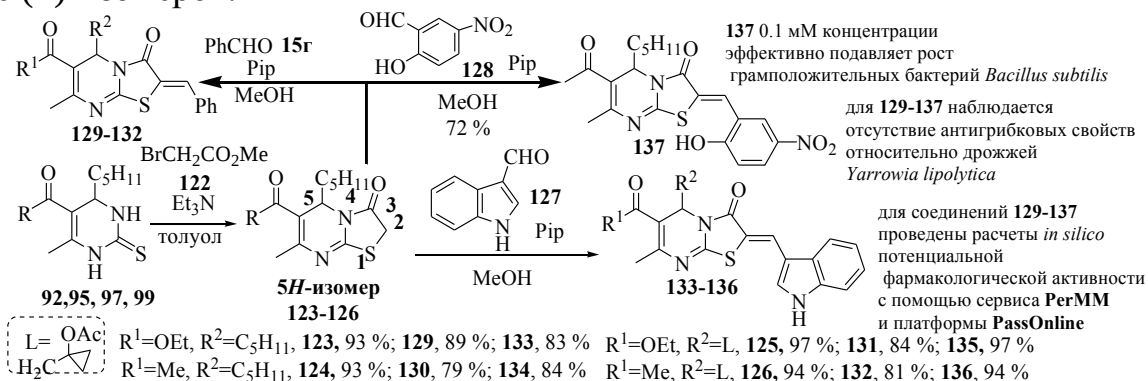
2-Замещенные аллибромиды **11**, **13** были впервые использованы для региоселективного аллилирования 3,4-ДГПТ-ов с образованием новых производных **104-112**, содержащих дополнительные реакционные центры и фармакофорную группу, неся в своей базе фрагмент ядра 3-го поколения амплодипинов **113**, которые в тестах проявляют свойства перспективных блокаторов кальциевых каналов.



Были синтезированы новые гетероциклические соединения **114-119**, содержащие уникальную комбинацию фармакофорных фрагментов за счет взаимодействия 3,4-ДГПТ-ов **92**, **95**, **97**, **99** как аналогов тиомочевин с α -бромкетонами **120** и **121**.



При взаимодействии соединений 3,4-ДГПТ-ов **92**, **95**, **97**, **99** как замещенных тиомочевин с метилбромацетатом (**122**) были получены 5*H*-изомеры пиримидинов **123-126**, которые в конденсации с альдегидами **15г**, **127**, **128** привели к образованию новых тиазоло[3,2-а]пиримидинов **129-137** в виде (*Z*)-изомеров.

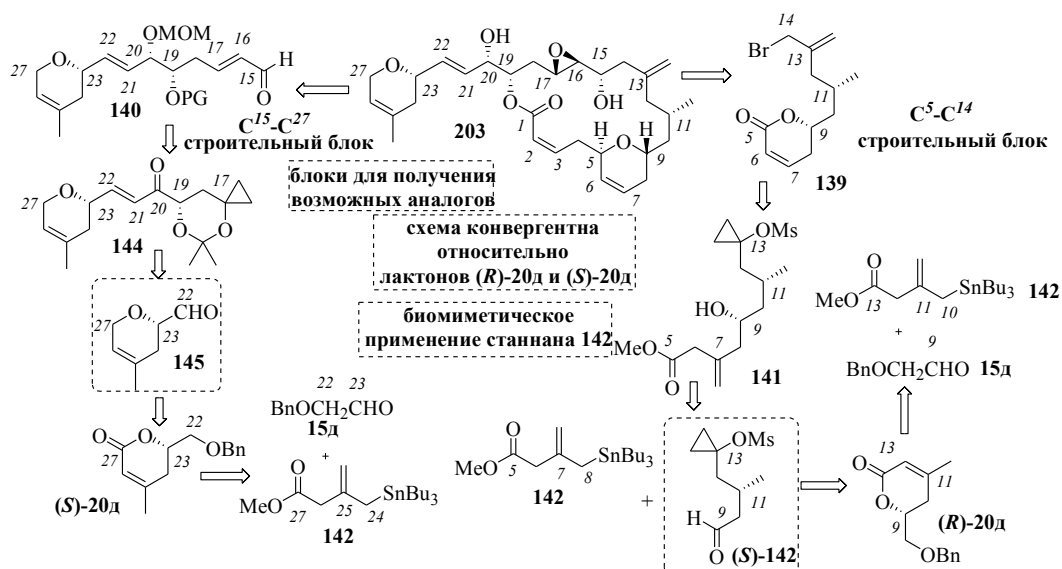


По результатам докинга относительно протеинкиназ – белков-мишеней уже работающих противоопухолевых препаратов наиболее перспективными для дальнейших исследований являются соединения **118, 119, 133-135, 137** (энергия связывания от -11,3 до -8,4 ккал/моль).

В результате докинга белков коронавируса SARS-CoV-2 и исследуемых веществ наибольшее количество комплексов, обладающих энергией связи ниже -7,5 ккал/моль, получено для соединений **130, 131, 134**.

2.9 Применение аллилстаннанов, полученных из 2-замещенных аллилбромидов, для асимметрического аллилирования альдегидов в направленном синтезе биоактивных соединений

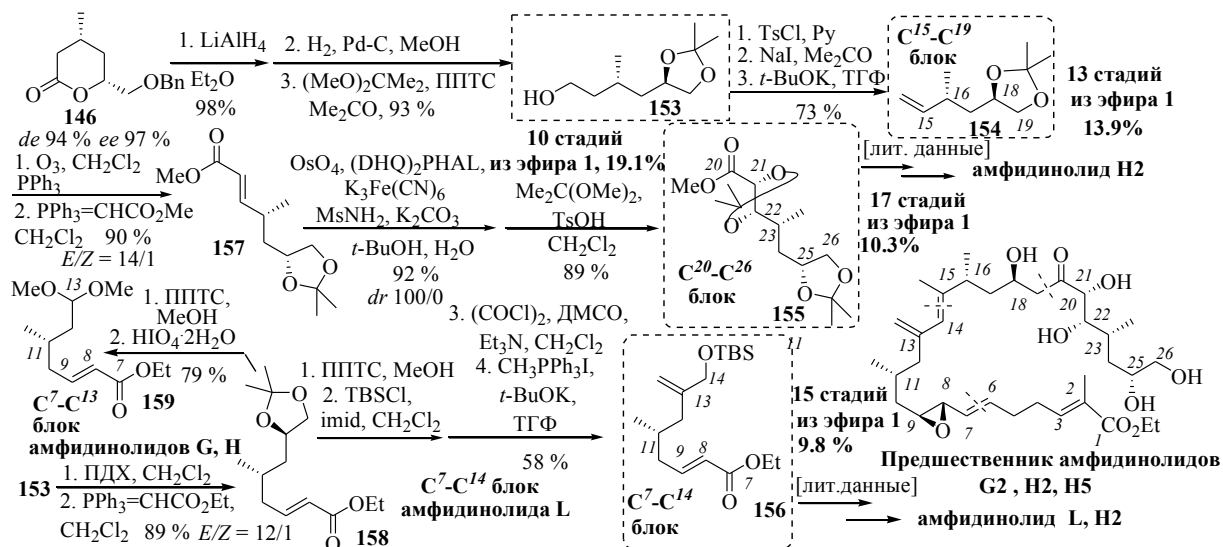
Ретросинтетический анализ молекулы малодоступного цитотоксического макролактона лаулималида **138** предполагает объединение ключевых C⁵-C¹⁴ **139** и C¹⁵-C²⁷ **140** блоков. Углеродный скелет предшественника C⁵-C¹⁴ фрагмента **141** планировалось создать на основе аллилирования C⁹-C¹³ блока (S)-**142** аллилстаннаном **143**, полученным из аллилбромидов **13**, как источника C⁵-C⁸ фрагмента. В свою очередь, соединение (S)-**142** можно синтезировать на основе лактона (R)-**20д** аллилированием альдегида **15д** как C⁹ фрагмента будущей молекулы тем же аллилстаннаном **143**, но уже в роли источника C¹⁰-C¹³ фрагмента. В синтезе C¹⁵-C²⁷ строительного блока **140** ранее нами было показано применение кетона **144**, полученного из альдегида **145** (C²²-C²⁷ строительный блок) на основе лактона (S)-**20д** также с привлечением реакции аллилирования альдегида **15д** (источник C²²-C²³ фрагмента) аллилстаннаном **143** как C²⁴-C²⁷ фрагментом молекулы в условиях реакции Кека.



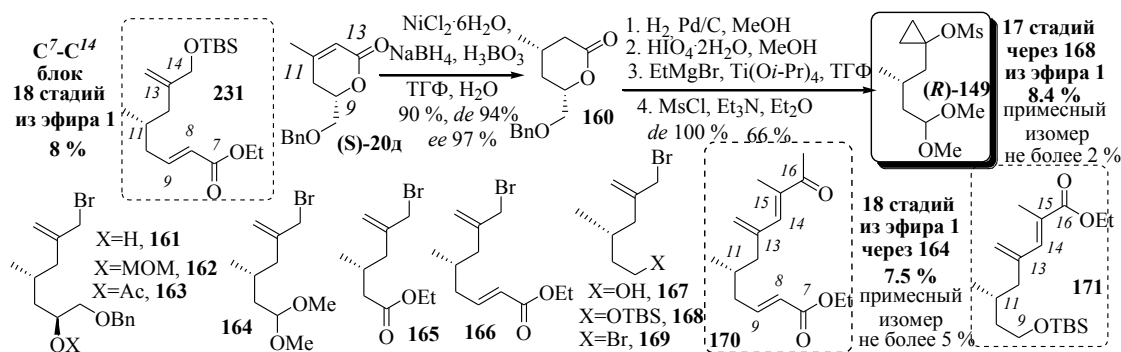
Диастереоселективное восстановление лактона (R)-**20д** в соединение **146**, удаление бензильной защиты и окислительная фрагментация лактона **147** дали ацеталь (R)-**148**. Последовательное превращение эфира (R)-**148** в мезилат (S)-**149** и гидролиз дали альдегид (S)-**142**, который в реакции асимметрического аллилирования сформировал целевой гидроксиэфир **141** с

[illegible]

Соединение **153** было последовательно трансформировано в алкен **154**, эфир **155** через промежуточное соединение **157**. Из спирта **153** был синтезирован как эфир **158**, являющийся описанным C⁷-C¹⁴ блоком амфидинолида L, эфир **156**, ранее примененный в синтезе C¹-C¹⁴ блока амфидинолида L, так и ацеталь **159**, синтетический аналог C⁷-C¹³ блока амфидинолидов G и H.

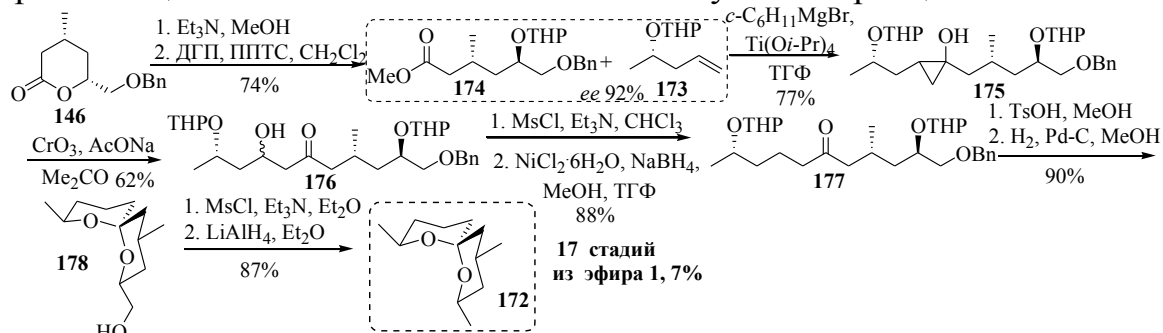


Общим структурным фрагментом многих амфидинолидов является сегмент, содержащий экзоциклическую C^{13} двойную связь, при получении которого впервые была применена катионная циклопропил-аллильная перегруппировка мезилатов циклопропанолов, поэтому на основании лактона **160** была получена серия 2-замещенных аллилбромидов **161-163** и строительный блок **156**. Ключевой мезилат (*R*)-**149** стал основой для получения серии новых 2-замещенных аллилбромидов **164-169**, которые были использованы в синтезе диеновых фрагментов амфидинолидов **170** и **171**.



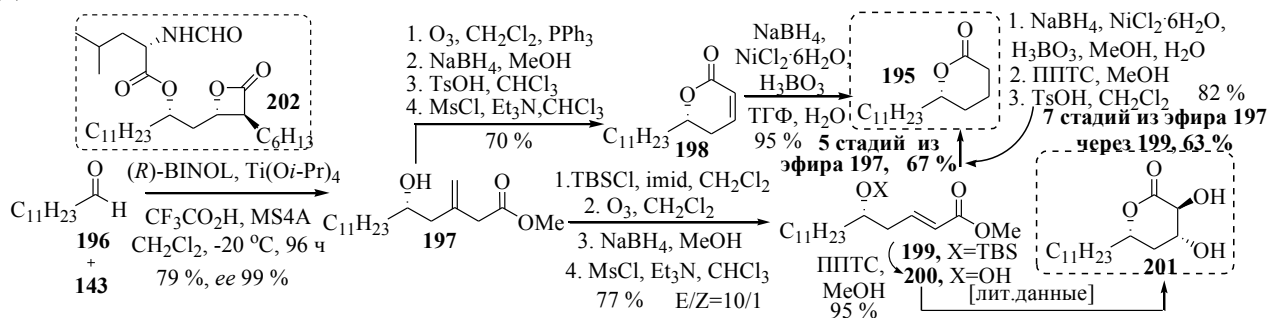
Ключевые соединения **146**, (*R*)- и (*S*)-**148**, **153**, **160** были предложены нами для направленного синтеза более 40 фрагментов биоактивных молекул и феромонов насекомых.

Принципиальным компонентом секрета абдоминальной железы клопа-щитника *Cantao Parentum* является ацеталь **172**, для создания углеродного скелета которого была применена реакция восстановительного циклопропанирования с лигандным обменом между алкеном **173** и сложным эфиром **174**, синтезированным на основе лактона **146**. Циклопропанол **175** в виде смеси диастереомеров был подвергнут региоселективному окислительному расщеплению кольца по связи C1-C2. Элиминирование гидроксильной группы в кетоне **176**, восстановление двойной связи и выдерживание соединения **177** в метаноле в присутствии TsOH привело не только к удалению защитных групп, но и к формированию циклического ацетала, после удаления бензильной защиты в котором основной диастереомер спирта **178** был отделен от примесного эпимера хроматографически и исчерпывающе восстановлен в лабильный и летучий спироацеталь **172**.

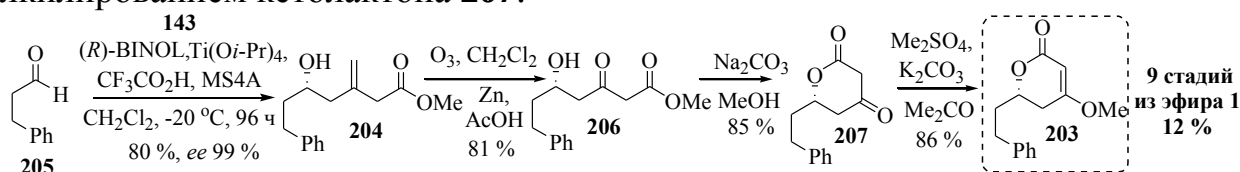


Стартовое соединение (*R*)-**296** было синтезировано по реакции каталитического асимметрического аллилирования по Кеку гексаналя (**156**)

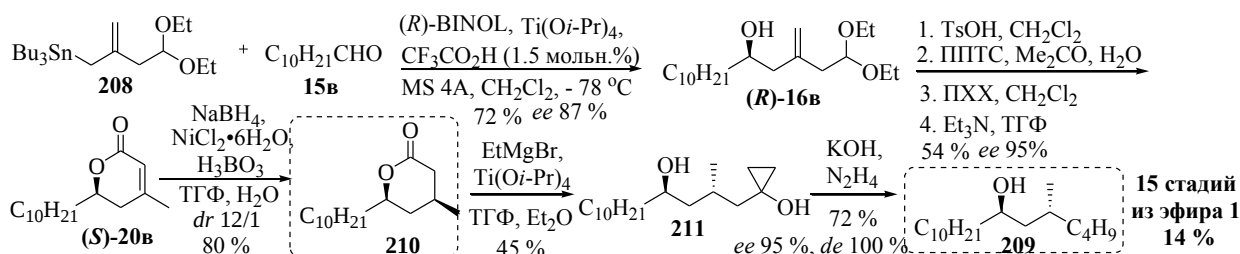
трансформирован в ненасыщенный лактон **198**, восстановление которого привело к целевому феромону **195**. На основании промежуточного эфира **199** был вновь получен лактон **195**, а также через спирт **200** может быть синтезирован диол **201**, обладающий сильными фунгицидными и антибактериальными свойствами. Лактон **198** по данным литературы был использован при получении тетрагидролипстатина **202**, компонента препарата для снижения веса.



(+)-(S)-7,8-Дигидрокаваин **203** из растения рода *Kava Piper mythisticum* проявляет широкий спектр свойств, эффективен при лечении болезней связанных с α -фактором некроза опухолей. Спирт **204**, полученный аллилированием альдегида **205** станнаном **143**, был введен в реакцию восстановительного озонлиза с последующей лактонизацией **206** и алкилированием кетолактона **207**.



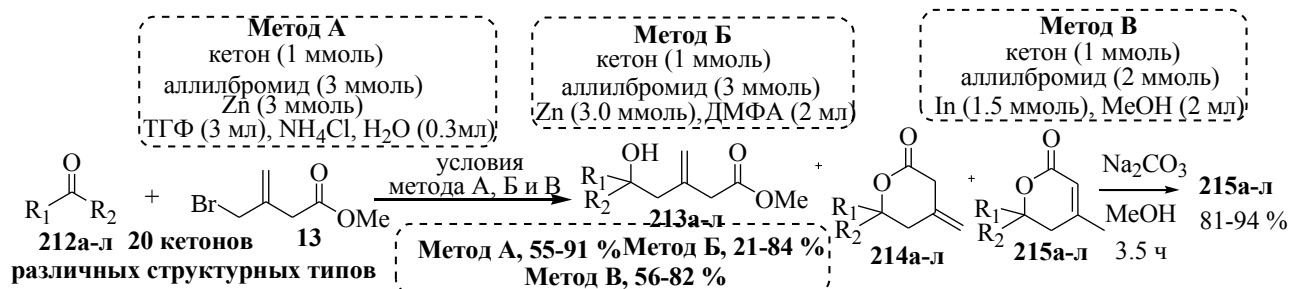
Аллилированием ундеканала (**15в**) аллилстаннаном **208**, полученным из аллилбромаида **11** в условиях реакции Барбье, был синтезирован спирт (*R*)-**16в**, на основании которого нами был реализован первый энантиоселективный синтез полового феромона тростниковоцветной лишайницы рода медведиц *Miltochrista calamina* **209**.



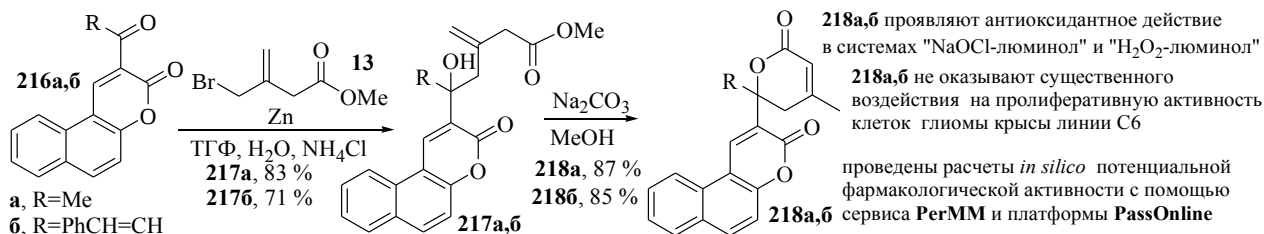
По разработанной стратегии спирт (*R*)-**16в** был превращен в лактон (*S*)-**20в**, *син*-диастереоселективное восстановление которого с последующим восстановительным циклопропанированием соединения **210** привели к диолу **211** в виде единственного диастереомера после колоночной хроматографии. Циклопропанол **211** в условиях реакции Кижнера-Вольфа подвергался раскрытию цикла с последующим восстановлением в целевой спирт **209**.

2.10 Метил-3-(бромметил)бут-3-еноат и 2-(бромметил)-4,4-диэтоксипут-1-ен в реакциях аллилирования кетонов. Синтез биоактивных ненасыщенных лактонов на основе бензо[*f*]кумарина и его производных

Разработанные на незамещенных субстратах методики аллилирования (метод А-В) были применены к кетонам различных структурных типов **212a-л** и аллилбромиду **13**. В отдельных случаях кетоны отличались повышенной активностью, что приводило к смесям новых продуктов линейного **213a-л** и циклического строения **214a-л**, **215a-л**, такие смеси в основной среде превращали в соединения **215a-л**.



Бензо[*f*]кумарины **216a,б** в условиях реакции аллилирования по Барбье привели к лабильным эфирам **217a,б**, трансформированным в основной среде в лактоны **218a,б**. Было показано, что соединения **218a,б** обладают заметной фотоактивностью, максимумом поглощения в области 380-400 нм и люминесценцией (при возбуждении на максимуме поглощения) в области 438-525 нм.



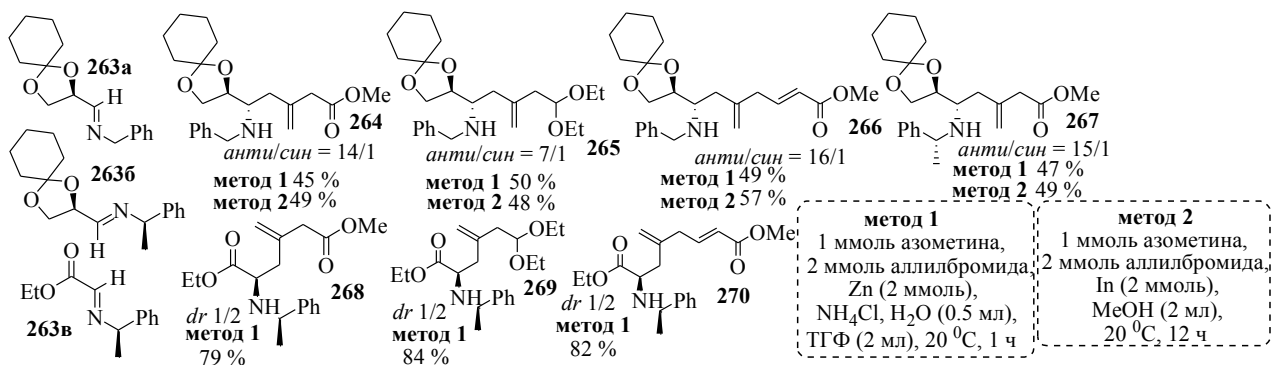
Также была показана возможность аллилирования кетонов аллилбромидом **11**.

2.11 Реакции диастереоселективного аллилирования α-гидрокси- и α,β-дигидроксизамещенных альдегидов 2-замещенными функционализированными аллилбромидом и аллилстаннанами. Применение в направленном синтезе природных соединений

В случае альдегида **219** в реакции Барбье с аллилбромидом **11** и **13** во всех случаях получалась смесь диастереомеров **220**, **221** в соотношении 1/1. Аллилирование альдегидов **222** и **223** аллилбромидом **13** привело во всех экспериментах к *анти*-диастереомерам гомоаллиловых спиртов **224** и **225**. Применение аллилбромидов **11**, **14** привело к *анти*-диастереомерам спиртов **226** и **227**. Аллилирование защищенных α-гидроксиальдегидов 2-замещенными аллилстаннанами в различных условиях также привело практически во всех случаях к преобладанию *анти*-диастереомеров спиртов.

2.12 2-Замещенные функционализированные аллилбромиды и метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноат в реакциях аллилирования азометинов

Наиболее эффективные из протестированных систем (метод 1, 2) были использованы для аллилирования модельных азометинов **263а-в** в синтезе новых 1,2-аминоспиртов **264-270** с высокой диастереоселективностью, что может найти применение в синтезе природных соединений.



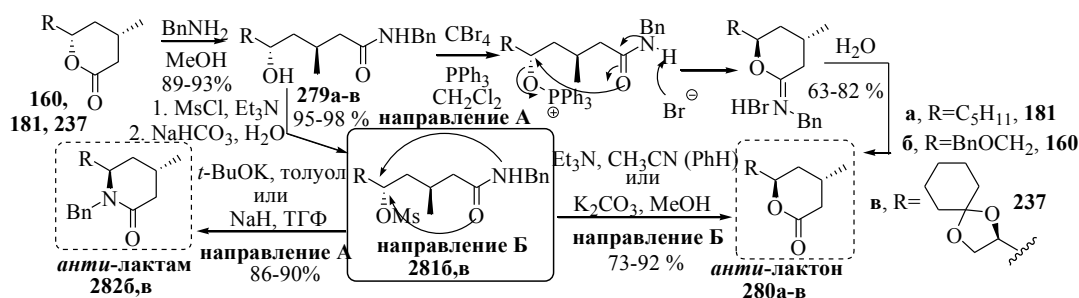
Аллилирование азометина **263а** аллилстаннаном **143** в присутствии мягких активаторов привело к смеси *анти*- и *син*-гомоаллиламинов **264**.

2.13 α,β -Ненасыщенные β -метил- δ -лактоны в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения. Дивергентная схема получения насыщенных лактонов и лактамов

α,β -Ненасыщенные β -метил- δ -лактоны были впервые вовлечены в реакцию [3+2] циклоприсоединения с образованием серии новых изоксазолинов **271-278**. Наличие различных защитных групп в исходных лактонах и структурные особенности не мешали реакции циклоприсоединения.

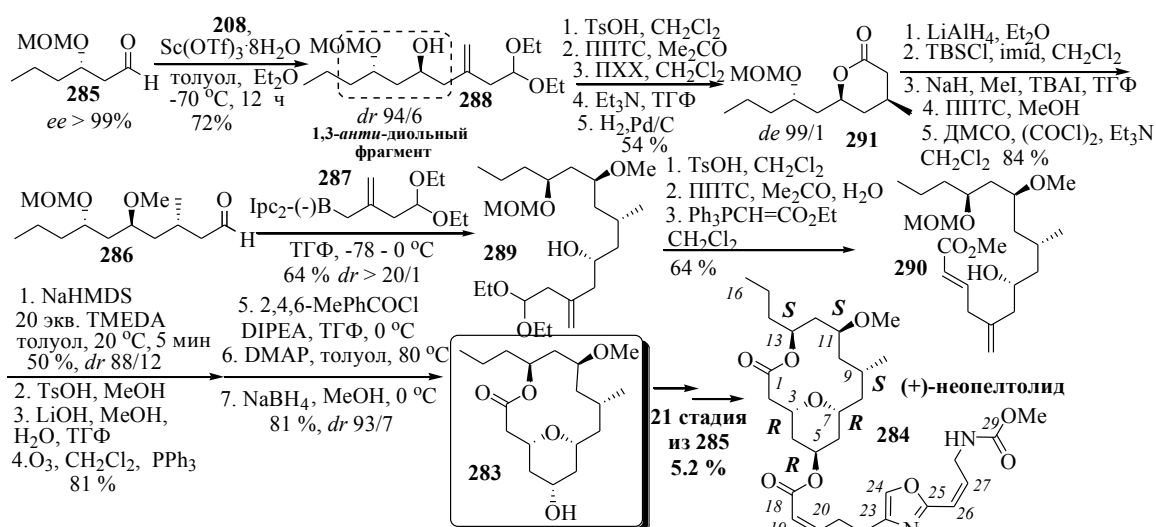


Новые амиды **279а-в** в реакции нуклеофильного замещения с CBr₄ и PPh₃ привели к образованию *анти*-лактонов **280а-в** с высоким выходом в виде единственного диастереомера. Превращение амидов в мезилаты **281б,в** с последующей обработкой сильными основаниями привело к *анти*-лактамам **282б,в**, в то время как действие мягких оснований в подходящем растворителе – к лактонам **280б,в** с обращением конфигурации хирального центра у гидроксильной группы.



2.14 Защищенные β -гидроксиальдегиды в реакциях энантио- и диастереоселективного аллилирования нуклеофильными реагентами на основе 2-замещенных аллилбромидов

В новой биомиметической стратегии получения лактона **283** – ядра потенциального антипролиферативного соединения (+)-неопелтолида **284** основные стереоцентры были созданы реакциями асимметрического аллилирования альдегидов **285**, **286** при участии аллилбромидов **11** как предшественника нуклеофильных реагентов **208** и **287**, а также с привлечением разработанных синтетических стратегий трансформации гомоаллиловых спиртов **288-290** и лактона **291**.



Продемонстрирована возможность расширения сферы применения многоцелевой стратегии использования 2-замещенных аллилбромидов и продуктов их превращений к синтезу сложных природных объектов.

Глава 3 Экспериментальная часть

Описаны примененные методы для установления структуры веществ, энантио- и диастереоселективности реакций, данные ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР, поляриметрии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации:

1. 2-Замещенные аллилбромиды как источники нуклеофильных реагентов были изучены в реакциях аллилирования альдегидов и кетонов по Барбье при

действии цинка и индия в различных растворителях с образованием новых гомоаллиловых спиртов, на основании которых разработаны подходы к созданию биоактивных соединений циклического и линейного строения [20-А - 23-А; 30-А; 31-А; 33-А; 35-А; 38-А; 39-А; 42-А; 44-А; 54-А].

2. Разработаны новые селективные способы получения замещенных ацетоуксусных эфиров и бензо[*f*]кумаринов, 1,3-кетоацеталей, пиразолов, изоксазолов, ипсенола, ипсидиенола на основе продуктов реакций 2-замещенных аллилбромидов с *N*-, *C*-, *S*-, *O*-нуклеофилами [33-А - 35-А; 38-А; 50-А; 54-А].

3. На основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов был разработан новый высокоселективный метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью для направленного синтеза природных соединений, заключающийся в действии NMMO в ДМФА при нагревании [27-А].

4. Применяя новый катализатор – гексагидрат хлорида европия(III), реализован алифатический вариант МКР Ганча и Биджинелли. Проведена модификация 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами в присутствии карбоната калия как основания с образованием производных, биоизостерических аналогов 3-го поколения амплодипинов, содержащих дополнительные реакционные центры [29-А; 32-А; 34-А; 36-А; 45-А; 47-А; 49-А; 50-А; 52-А; 55-А; 56-А].

5. Реализованы новые эффективные схемы синтеза (-)-(R)-массойя-лактона, (R)- δ -декалактона, (+)-(S)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Cantao Parentum*, мучного хрущака *Tenebrio molitor L.*, гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leuconoe*, западного шершня *Vespa Orientalis*, тростниковоцветной лишайницы *Miltochrista calamina*, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов и ряда синтетически востребованных строительных блоков к природным соединениям, основанные на превращении продуктов реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилстаннанами, доступными из 2-замещенных аллилбромидов [1-А - 19-А; 25-А; 31-А; 40-А - 44-А; 48-А; 51-А].

6. α,β -Дигидроксизамещенные альдегиды были исследованы в реакциях диастереоселективного аллилирования 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами. На основании полученных продуктов были получены феромоны мучного хрущака *Tenebrio molitor L.* и моли болиголова весеннего *Lambdina athasaria*, универсальные строительные блоки для синтеза лаулималидов, амфидинолидов, зампанонида [20-А - 23-А; 37-А; 46-А; 53-А].

7. Проведено исследование азометинов в реакциях аллилирования 2-замещенными аллилбромидами при действии цинка и индия в различных растворителях и метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноатом при

активации кислотами Льюиса с образованием 1,2-*анти*-аминоспиртов с высокой селективностью [24-A; 26-A].

8. α,β -Ненасыщенные β -метил- δ -лактоны, синтезированные реакциями аллилирования, были впервые вовлечены в реакцию [3+2] нитрилоксидного циклоприсоединения с образованием изоксазолинов в виде единственного регио- и стереоизомера. Разработана новая дивергентная схема получения лактамов и лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы [31-A; 54-A].

9. Для новых гетероциклических соединений была проведена оценка их потенциальных биологических и фармакологических свойств методами *in silico* относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий. Выявлены соединения, активно влияющие на рост культур *Yarrowia lipolytica*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Bacillus subtilis* [28-A - 30-A; 32-A; 49-A; 52-A; 54-A - 56-A].

Рекомендации к практическому применению результатов

Соединения, полученные с применением МКР Ганча и Биджинелли, замещенные бензо[f]кумарины, изоксазолы, изоксазолины, пиразолы, могут быть полезны для биологических и биомедицинских исследований, разработки новых лекарственных средств, для практики тонкого органического синтеза в научно-исследовательской и учебной лаборатории.

Новые схемы синтеза феромонов насекомых-вредителей могут стать полезными для научно-исследовательских работ биологов, изучающих насекомых, и специалистам смежных областей.

Полифункциональные строительные блоки цитотоксических макролактонов могут стать полезными для полного синтеза этих молекул и их аналогов по другим схемам.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры органической химии химического факультета БГУ при изучении дисциплин «Спектроскопия органических соединений», «Квантовая химия и строение молекул», «Тонкий органический синтез» «Введение в химию природных соединений», «Органические вещества в жизнедеятельности человека» (5 актов внедрения) и кафедры ВМС химического факультета БГУ по учебной дисциплине «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» (1 акт внедрения).

Произведенные исследования позволили осуществлять учебный процесс на высоком научном уровне, подготовить кадры высшей квалификации при выполнении дипломных работ, магистерских (6) и кандидатской диссертаций (1).

Результаты исследований по разработке новых схем синтеза ипсенола и ипсидиенола, которые являются компонентами зарегистрированных и

производимых феромонных препаратов ИПСВАБОЛ В и Ш, применяются в научно-исследовательской деятельности НИЛЭОС кафедры органической химии БГУ (отчеты НИР). Выполнена серия практико-ориентированных научных программ и тем для нужд лесного хозяйства Республики Беларусь (№ Гос. рег. 20114349, 20131542, 20161638, 20181459, 20190809, 20211462).

За серию публикаций по асимметрическому синтезу природных соединений автор в 2013 г получил малую премию под эгидой РАН и МАИК «Наука/интерпериодика» за лучшую публикацию в издаваемых ею журналах (диплом № 169, визированный президентом РАН, академиком В. Е. Фортовым).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1-А. **Минеева И. В.** Асимметрический синтез (–)-(6R)-массойя лактона, (R)-δ-декалактина, (+)-(4R,6R)-4-гидрокси-6-деканонида и формальный синтез вербалактона // Журн. Орг. Хим. – 2012. – Т. 48, № 7. – С. 980-984.

2-А. **Минеева И. В.** (4R,6R)-6-(Гидроксиметил)-4-метилтетрагидро-2-Н-пиран-2-он в синтезе полифункциональных соединений с метил разветвленным углеродным скелетом // Журн. Орг. Хим. – 2013. – Т. 49, № 2. – С. 262-267.

3-А. **Минеева И. В.** Энантиселективный синтез (+)-(S)-7,8-дигидрокаваина и (4R,6R)-4-гидрокси-6-фенилтетрагидро-2Н-2-пиранона – лактонового аналога компактина и мевинолина // Журн. Орг. Хим. – 2013. – Т. 49, № 5. – С. 729-733.

4-А. **Минеева И. В.** Метил (3R,5R)-3,5-дигидроксидеканоат в асимметрическом синтезе феромона *Idea leucopoe* и формальных синтезах (+)-(3R,5R)-3-гидрокси-1,5-деканонида, вербалактона и пентаэфира *Tolypothrix* // Журн. Орг. Хим. – 2013. – Т. 49, № 6. – С. 855-859.

5-А. **Минеева И. В.** Метил (5R)-5-гидрокси-3-метилендеканоат как перспективный строительный блок в асимметрических синтезах биоактивных природных соединений // Журн. Орг. Хим. – 2013. – Т. 49, № 7. – С. 995-1001.

6-А. **Минеева И. В.** Асимметрический синтез (+)-(S)-массойя-лактона, феромона *Idea leucopoe*. Формальный полный синтез валилактона и лахнеллуловой кислоты // Журн. Орг. Хим. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1665-1672.

7-А. **Минеева И. В.** Асимметрический синтез валилактона // Журн. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 1. – С. 109-113

8-А. **Минеева И. В.** (3S,5R)-6-(Бензилокси)-3-метилгексан-1,5-диол в синтезе феромонов насекомых с метилразветвленным углеродным скелетом и фрагмента C7-C14 амфидинолида *L.* // Журн. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 180-185.

9-А. **Минеева И. В.** Новый асимметрический синтез компонента феромона клопа-щитника *Santaolus Parentum* // Журн. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 3. – С. 408-417.

10-А. Коваленко В. Н., **Минеева И. В.** Циклопропановые интермедиаты при получении хиральных спиртов с метилразветвленным углеродным скелетом. Применение в синтезе феромонов насекомых // Журн. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 7. – С. 954-962.

11-А. **Минеева И. В.** (5S)-5-Гидрокси-3-метиленгексаноат как ключевой интермедиат при получении тетрагидролипостатина и феромона

шершня *Vespa Orientalis* // Журн. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1574-1577.

12-А. **Минеева И. В.**, Масюк В. С., Коваленко В. Н., Бондаренко М. М. (4S,6R)-4-Метил-6-пентилтетрагидро-2Н-пиран-2-он как эффективный интермедиат при получении хиральных строительных блоков с метилразветвленным углеродным скелетом. Применение в синтезе биоактивных соединений // Журн. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1635-1641.

13-А. **Минеева И. В.** Циклопропанольная методология синтеза (3R)- и (3S)-3-метил-5-пентанолидов. Применение в синтезе феромонов насекомых с метилразветвленным углеродным скелетом // Журн. Орг. Хим. – 2015. – Т. 51, № 3. – С. 359-368.

14-А. **Минеева И. В.** Асимметрический синтез лактонового ядра тетрагидролипстатина и тетрагидроэстерастина а также феромона западного шершня *vespa orientalis* // Журн. Орг. Хим. – 2015. – Т. 51, № 6. – С. 859-865.

15-А. **Минеева И. В.** Синтез этил (2E,5S)-7-{{трет-бутил(диметил)-силил}окси}метил)-5-метилокта-2,7-диеноата – универсального C7-C14 строительного блока для получения амфидинолидов В, D, G, H, L типов // Журн. Орг. Хим. – 2015. – Т. 51, № 7. – С. 942-951.

16-А. **Минеева И. В.** Разработка нового подхода к синтезу макроциклического ядра цитотоксического лактона (+) неопелтолида. Синтез C7-C14 сегмента на основе циклопропанольных интермедиатов // Журн. Орг. Хим. – 2015. – Т. 51, № 8. – С. 1083-1092.

17-А. **Минеева И. В.** (3S)-4-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-3-метилбутан-1-ол – универсальный строительный блок для получения основных фрагментов амфидинолидов G и H типов // Журн. Орг. Хим. – 2016. – Т. 52, № 1. – С. 111-118.

18-А. **Минеева И. В.** Циклопропанольные интермедиаты в синтезе C5-C14 сегмента лаулималидов // Журн. Орг. Хим. – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 376-388.

19-А. **Минеева И. В.** Новые 2-замещенные функционализированные аллилгалогениды в синтезе фрагментов амфидинолидов В, D, G, H, L типов // Журн. Орг. Хим. – 2017. – Т. 53, № 3. – С. 432-442.

20-А. **Минеева И. В.** Синтез (2S)-4-метил-3,6-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегида и (2S)-4-метил-6-оксо-3,6-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегида для получения C22-C27 фрагментов фиджианолидов и их синтетических аналогов // Журн. Орг. Хим. – 2018. – Т. 54, № 9. – С. 1329-1336.

21-А. **Минеева И. В.** Функционализированные 2-замещенные аллилбромиды в реакциях аллилирования по Барбье (R)-2,3-О-изопропилиденглицеральдегида. Применение в синтезе C8–C17, C8–C18 и

C5–C17 строительных блоков лаулималидов и их синтетических аналогов // Журн. Орг. Хим. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 635-644.

22-А. **Минеева И. В.** (R)-2,3-О-циклогексиденглицеральдегид в реакциях аллилирования метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом. Метил 3-{(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноат как удобный универсальный строительный блок для получения ключевых фрагментов биоактивных соединений // Журн. Орг. Хим. – 2019. – Т. 55, № 8. – С. 1203-1214.

23-А. **Минеева И. В.** Синтез феромона мучного хрущака *Tenebrio Molitor* L. // Журн. Орг. Хим. – 2020. – Т. 56, № 6. – С. 885-892.

24-А. Снетков Д. А., **Минеева И. В.** Метил-3-(бромметил)бут-3-еноат и метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноат в реакциях аллилирования азометинов // Журн. Орг. Хим. – 2020. – Т. 56, № 8. – С. 1157-1166.

25-А. Masiuk U. S., **Minyeva I. V.**, Kananovich D. G. Highly diastereoselective chelation-controlled 1,3-anti-allylation of (S)-3-(methoxymethyl)hexanal enabled by hydrate of scandium triflate // *Symmetry*. – 2021. – Vol. 13. – P. 470-457.

26-А. **Минеева И. В.** Диастереоселективное аллилирование α -гидроксиазометинов 2-замещенными функционализированными аллилбромидами // Журн. Орг. Хим. – 2021. – Т. 57, № 9. – С. 1290-1305.

27-А. Масюк В. С., Козырьков Ю. Ю., **Минеева И. В.** Синтез α,β -ненасыщенных альдегидов с Е-тризамещенной кратной связью на основе реакций раскрытия циклопропанолов // Журн. Орг. Хим. – 2021. – Т. 57, № 10. – С. 1357-1370.

28-А. **Минеева И. В.**, Фалетров Я. В., Старовойтова В. А., Шкуматов В. М. Синтез новых тиазоло[3,2-а]пиримидинов и *in silico* анализ их биоактивности // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 456-462.

29-А. **Минеева И. В.**, Фалетров Я. В., Старовойтова В. А., Шкуматов В. М. Синтез новых 1,4-дигидропиридинов: оптимизация условий синтеза и *in silico* анализ биоактивности полученных соединений // Журн. Орг. Хим. – 2022. – Т. 58, № 3. – С. 248-263.

30-А. Ламекина Ю. П., Кулагова Т. А., Шумский В. А., **Минеева И. В.** Метил-3-(бромметил)бут-3-еноат в реакциях аллилирования кетонов. Синтез биоактивных ненасыщенных лактонов на основе бензо[f]кумарина и его производных // Журн. Орг. Хим. – 2022. – Т. 58, № 6. – С. 585-600.

31-А. **Минеева И. В.** α,β -Ненасыщенные β -метил- δ -лактоны в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения и получение насыщенных лактонов и лактамов // Журн. Орг. Хим. – 2022. – Т. 58, № 6. – С. 601-618.

32-А. **Минеева И. В.**, Фалетров Я. В., Старовойтова В. А., Шкуматов В. М. Синтез, *in silico* прогноз биологической активности и острая токсичность тиазоло[3,2-а]пиримидинов, содержащих фрагменты алифатических альдегидов // Журн. Орг. Хим. – 2022. – Т. 58, № 7. – С. 686-705.

33-А. **Минеева И. В.** 2-Замещенные аллилбромиды как электрофильные и нуклеофильные структурные блоки для создания фрагментов 1,3-дикарбонильных соединений. Применение в синтезе гетероциклических соединений // Журн. Орг. Хим. – 2022. – Т. 58, № 9. – С. 936-950.

34-А. **Минеева И. В.**, Шкуматов В. М. Применение 2-замещенных функционализированных аллилбромидов для S-функционализации 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов // Журн. Орг. Хим. – 2022. – Т. 58, № 9. – С. 975-984.

Статьи в сборниках материалов научных конференций:

35-А. **Минеева И. В.**, Козырьков Ю. Ю. Превращение мезитатов циклопропанолов в замещенные метилидентетрагидрофураны // Сборник работ 61 науч. конф. студентов и аспирантов БГУ, Минск, 14-16 мая 2004 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 13-16.

36-А. Левданский А. А., **Минеева И. В.** Использование алифатических альдегидов в синтезе новых гетероциклических соединений // Технология органических веществ: материалы докладов 84 науч.-техн. конф., посвященной 90-летию юбилею БГТУ и Дню белорусской науки (с международным участием), Минск, 3-14 февраля 2020 г. / УО «БГТУ»; редкол.: И. В. Войтов (отв. за изд.) [и др.]. – Минск, 2020. – С. 103-105.

37-А. Варанчук В. В., **Минеева И. В.** Синтез C1-C8 строительного блока амфидинолидов C и F // Сборник работ 77 науч. конф. студентов и аспирантов БГУ, Минск, 11-22 мая 2020 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В. Г. Сафонов (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2020. – Ч. 1. – С. 377-380.

Тезисы докладов:

38-А. Матюшенков Е. А., **Минеева И. В.**, Козырьков Ю. Ю., Кулинкович О. Г. Превращение эфиров карбоновых кислот в метилензамещенные кислородные гетероциклы через сульфонаты циклопропанолов // Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений (ALICYCL 2004): междунар. науч.-практ. конф., Самара, 1-4 июня 2004 г.: тез. докл. / СамГТУ – Самара, 2004. – С. 170.

39-А. Масюк В. С., **Минеева И. В.** Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в синтезе изопреноидов, лактонов и 2,6-дизамещенных тетрагидропиранов // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых

«Органическая химия: традиции и современность», Москва, 13-18 января 2017 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2017. – С. 170.

40-А. Масюк В. С., **Минеева И. В.** Разработка нового синтетического подхода к построению макроциклического ядра неопелтолида // VII Молодежная конф. ИОХ РАН, Москва, 17-18 мая 2017 г.: тез. докл. / М.: МАКС Пресс. – Москва, 2017. – С. 29.

41-А. Масюк В. С., **Минеева И. В.** Разработка нового синтетического подхода к построению макроциклического ядра неопелтолида // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Москва, 19-23 января 2018 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2018. – С. 150.

42-А. **Минеева И. В.** (4R,6R)-6-[(Бензилокси)метил]-4-метилтетрагидро-2H-пиран-2-он в синтезе фрагментов биоактивных природных соединений // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Москва, 19-23 января 2018 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2018. – С. 158.

43-А. Новожилова М. Ю., Масюк В. С., **Минеева И. В.** Использование диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала в синтезе феромона *Miltoschista Calamina* // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Москва, 19-23 января 2018 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2018. – С. 180.

44-А. Masiuk U. S., **Mineyeva I. V.** 3-Bromomethyl-3-butenal diethylacetal in the synthesis of polyunsaturated compounds and macrocyclic antitumor drugs // *Balticum Organicum Syntheticum* 2018, Tallin, Estonia, July 1-4, 2018: abstracts. / Tallin. 2018. – PR 160.

45-А. Левданский А. А., **Минеева И. В.** Алифатические альдегиды в мультикомпонентных реакциях Ганча и Биджинелли // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Москва, 17-20 января 2020 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2018. – С. 181.

46-А. Варанчук В. В., **Минеева И. В.** Синтез C1-C8 строительного блока амфидинолидов C и F // XVII Междунар. науч. конф. молодых ученых «Молодежь в науке – 2020», Минск, 22-25 сентября 2020 г.: тез. докл. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых; редкол.: В.Г Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Беларуская навука, 2020. – С. 494-497.

47-А. Левданский А. А., **Минеева И. В.** Синтез новых гетероциклических соединений на основе реакций Ганча и Биджинелли // XVII Междунар. науч. конф. молодых ученых «Молодежь в науке – 2020», Минск, 22-25 сентября 2020 г.: тез. докл. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых; редкол.: В.Г Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Беларуская навука, 2020. – С. 517-520.

48-А. Масюк В. С., Кананович Д. Г., **Минеева И. В.** Формальный синтез (+)-неопелтолида // XVII Междунар. науч. конф. молодых ученых «Молодежь в науке – 2020», Минск, 22-25 сентября 2020 г.: тез. докл. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых; редкол.: В.Г Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Беларуская навука, 2020. – С. 527-529.

49-А. **Минеева И. В.**, Фалетров Я. В., Шкуматов В. М. Синтез новых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов по реакции Биджинелли и прогноз их биологических свойств методом молекулярного докинга // XXVII симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств», Москва, 5-7 апреля 2021 г.: тез. докл. / Москва: Институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича. – Москва, 2021. – С. 85.

50-А. **Минеева И. В.**, Шкуматов В. М. Синтез новых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Сочи, 12-16 октября 2021 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2021. – С. 359.

51-А. Masiuk U. S., Kananovich D. G., **Mineyeva I. V.** Stereodivergent synthesis of cis- and trans- 2,6-disubstituted tetrahydropyrans via intramolecular oxa-Michael reaction: application to the synthesis of (+)-neopeltolide and (–)-diospongins A and B // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Сочи, 8-11 октября 2021 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2021. – С. 163.

52-А. **Минеева И. В.**, Фалетров Я. В., Старовойтова В. А., Шкуматов В. М. Синтез новых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов и прогноз их биологических свойств методом молекулярного докинга // 5 Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», Волгоград, 16-19 мая, 2022 г.: тез. докл. / Волгоград: Издательство ВолгГМУ. – Волгоград, 2021. – С. 426.

53-А. **Mineyeva I. V.** Synthesis of the principal building blocks of amphidinolide families B, D, G, H, L // VI Северо-кавказский симпозиум по органической химии, Ставрополь, 18-22 апреля 2022 г.: тез. докл. / Ставрополь: СКФУ. – Ставрополь, 2022. – С. 247.

54-А. **Mineyeva I. V.**, Shkumatov V. M. 2-Substituted allyl bromides as electrophilic and nucleophilic building blocks. Synthesis of new heterocyclic compounds and in silico analysis of bioactivity of obtained compounds // XXVIII

symposium «Bioinformatics and computer-aided drug discovery», Moscow, May 22-24, 2022: abstracts. / Moscow: Institute of Biomedical Chemistry. – Moscow, 2022. – P. 125.

55-A. **Mineyeva I. V.**, Faletrov Y. V., Staravoitava V. A., Shkumatov V. M. Docking of original thiazolo[3,2-a]pyrimidines with SARS-COV-2 proteins // XXVIII symposium «Bioinformatics and computer-aided drug discovery», Moscow, May 22-24, 2022: abstracts. / Moscow: Institute of Biomedical Chemistry. – Moscow, 2022. – P. 126.

56-A. **Mineyeva I. V.**, Faletrov Y. V., Staravoitava V. A., Shkumatov V. M. Synthesis of new 1,4-dihydropyridines and in silico analysis of bioactivity of compounds by the method of molecular docking // XXVIII symposium «Bioinformatics and computer-aided drug discovery», Moscow, May 22-24, 2022: abstracts. / Moscow: Institute of Biomedical Chemistry. – Moscow, 2022. – P. 127.



РЕЗЮМЕ

Минеева Ирина Владимировна

2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов

Ключевые слова: 2-замещенные аллилбромиды и аллилстаннаны, β -гидроксициклопропановые альдегиды, реакция Кека, мультикомпонентные реакции, α,β -ненасыщенные β -метил- δ -лактоны, феромоны насекомых, эфиры Ганча, бензо[f]кумарины, 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он(тион)ы, тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, изоксазолины, лактамы, докинг, цитохромы P450, анализ *in silico*

Цель работы: получить новые 2-замещенные аллилбромиды и разработать на их основе стратегии синтеза ряда биоактивных природных соединений и их фрагментов.

Методы исследования: органический синтез, ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, ВЭЖХ.

Полученные результаты и их новизна: Реализованы дивергентные схемы синтеза новых 2-замещенных функционализированных аллилбромидов, аллилстаннанов и методики эффективного аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов для синтеза ряда ценных природных соединений и их фрагментов. Новый высокоселективный метод получения альдегидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью. Селективные синтезы новых гетероциклических соединений на основе 2-(бромметил)-4,4-диэтоксиди-1-ена. Хлорид европия(III) предложен как новый эффективный катализатор для алифатического варианта МКР Ганча и Биджинелли. Синтез тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, обладающих уникальной комбинацией фрагментов циклопропанола, бензо[f]кумарина, тиазола и пиримидина. Расчеты *in silico* потенциальной активности новых гетероциклических соединений, в том числе относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий.

Рекомендации по использованию: Методики синтеза серии новых соединений на основе 2-замещенных аллилбромидов для практики тонкого органического синтеза, деятельности научно-исследовательской и учебной лаборатории, феромонов насекомых-вредителей для нужд лесного хозяйства.

Область применения: органическая, биоорганическая и медицинская химия, лесное хозяйство, фармакология, медицина.

РЭЗІЮМЭ

Мінеева Ірына Уладзіміраўна

2-Замешчаныя функцыяналізаваныя алілбраміды ў сінтэзе прыродных біяактыўных злучэнняў і іх фрагментаў

Ключавыя словы: 2-замешчаныя алілбраміды і алілстаннаны, β -гідроксицыклапрапанывыя альдэгіды, рэакцыя Кека, мультыкампанентныя рэакцыі, α,β -ненасычаныя β -метыл- δ -лактоны, феромоны насякомых, эфіры Ганча, бенза[f]кумарыны, 3,4-дгідрапірымідын-2(1H)-ён(ціён)ы, тязола[3,2-a]пірымідыны, ізоксазаліны, лактамы, докінг, цытахром P450, аналіз *in silico*.

Мэта працы: атрымаць новыя 2-замешчаныя алілбраміды і распрацаваць на іх аснове стратэгіі сінтэзу шэрагу біяактыўных прыродных злучэнняў і іх фрагментаў.

Метады даследавання: арганічны сінтэз, ЯМР, ВК спектраскапія, мас-спектраметрыя, ВЭВХ.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: рэалізаваны дывергентныя схемы сінтэзу новых 2-замешчаных функцыяналізаваных алілбрамідаў, алілстаннанаў і методыкі эфектыўнага алілявання альдэгідаў, кетонаў, азаметынаў розных структурных тыпаў для сінтэзу шэрагу каштоўных прыродных злучэнняў і іх фрагментаў. Новы высокаселектыўны метада атрымання альдэгідаў з (E)-трызамешчанай падвойнай сувяззю. Селектыўныя сінтэзы новых гетэрацыклічных злучэнняў на аснове 2-(бромметыл)-4,4-дыэтоксібут-1-ену. Хларыд еўропія(III) прапанаваны як новы эфектыўны каталізатар для аліфатычнага варыянту МКР Ганча і Біджынэлі. Сінтэз тязола[3,2-a]пірымідынаў, якія валодаюць унікальнай камбінацыяй фрагментаў цыклопропанола, бенза[f]кумарыну, тязола і пірымідына. Разлікі *in silico* патэнцыйнай актыўнасці новых гетэрацыклічных злучэнняў, у тым ліку адносна пратэінкіназ ракавых клетак, цытахрома P450 чалавека і мікабактэрыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: методыкі сінтэзу серыі новых злучэнняў на аснове 2-замешчаных алілбрамідаў для практыкі тонкага арганічнага сінтэзу, дзейнасці навукова-даследчай і вучэбнай лабараторыі, ферамонаў насякомых-шкоднікаў для патрэб лясной гаспадаркі.

Галіна выкарыстання: арганічная, біяарганічная і медыцынская хімія, лясная гаспадарка, фармакалогія, медыцына.

SUMMARY

Mineyeva Iryna U.

2-Substituted functionalized allyl bromides in the synthesis of natural bioactive compounds and their fragments

Keywords: 2-substituted allyl bromides and allylstannanes, β -hydroxycyclopropane aldehydes, Keck reaction, multicomponent reactions, α,β -unsaturated β -methyl- δ -lactones, insect pheromones, Hantzsch esters, benzo[f]coumarins, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one(thione)s, thiazolo[3,2-a]pyrimidines, isoxazolines, lactams, docking, cytochromes P450, *in silico* analysis

Aim of the work: to obtain new 2-substituted allyl bromides and develop strategies for the synthesis of a number of bioactive natural compounds and their fragments based on them.

Research methods: organic synthesis, NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry, HPLC.

Obtained results and their novelty: divergent schemes for the synthesis of new 2-substituted functionalized allyl bromides, allyl stannanes and methods for the efficient allylation of aldehydes, ketones, azomethines of various structural types for the synthesis of a number of valuable natural compounds and their fragments have been implemented. A new highly selective method for the preparation of aldehydes with (E)-trisubstituted double bond. Selective synthesis of new heterocyclic compounds based on 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene. Europium(III) chloride was proposed as a new efficient catalyst for the aliphatic variant of MCR by Hantzsch and Biginelli. Synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidines with a unique combination of cyclopropanol, benzo[f]coumarin, thiazole, and pyrimidine moieties. Calculations *in silico* of the potential activity of new heterocyclic compounds. including protein kinases of cancer cells, human cytochromes P450 and mycobacteria.

Recommendations for application: methods for the synthesis of a series of new compounds based on 2-substituted allyl bromides for the practice of fine organic synthesis, the activities of a research and educational laboratory, insect pest pheromones for the needs of forestry.

Scope: organic, bioorganic and medical chemistry, forestry, pharmacology, medicine.