АННОТАЦИЯ РАБОТЫ

Цикл научных работ в 2009–2015 гг. по теме
**«Металлы в органических системах:
от малых молекул к функциональным материалам»**

Бокач Надежда Арсеньевна, д.х.н., профессор, профессор РАН
Ростовский Николай Витальевич, к.х.н., старший преподаватель
Болотин Дмитрий Сергеевич, к.х.н., старший преподаватель
Рассадин Валентин Анатольевич, к.х.н., стажёр-исследователь

РЕЗЮМЕ: Данный цикл научных работ посвящён разработке новых методологий синтеза практически значимых гетероциклических и ациклических соединений с использованием подходов «зелёной химии», когда получение новых промышленно и лабораторно значимых соединений осуществляется в результате металлокатализируемых и металлопромотированных реакций. Полученные вещества обладают целым рядом полезных свойств и представляют несомненный интерес не только для химиков-органиков в качестве значимых синтонов для молекулярного дизайна новых соединений, но также и в биомедицине как «строительные блоки» для создания лекарственных препаратов. Результаты исследований коллектива опубликованы в ведущих международных журналах (44 статьи, в частности, в *ACS Catal., Org. Lett., J. Org. Chem., Inorg. Chem., Organometallics* и *Dalton Trans.*), а также обобщены и представлены химической общественности в виде обзоров в *Chemical Reviews* и *Coord. Chem. Rev.* и в наиболее рейтинговом отечественном химическом журнале – *Успехи химии*. Совокупный импакт фактор представленных на конкурс работ более **209**. Проекты всех соискателей получили поддержку научных фондов (Российский научный фонд, Российский фонд фундаментальных исследований, Совет по грантам Президента РФ) в форме грантов, в которых каждый из соискателей является руководителем (см. таблицу на стр. 5).

Хотя по условиям конкурса работы 2016 г. не входят в представляемый цикл работ, стоит отметить, что соискатели не сбавили ни темп исследований, ни свою публикационную активность, и в 2016 г. ими были опубликованы статьи в ведущих международных журналах – *Chem. Rev., Coord. Chem. Rev., Inorg. Chem., Org. Biomol. Chem, Tetrahedron* и *Inorg. Chim. Acta*.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ: Синтез новых практически значимых веществ с давних пор является приоритетной задачей химика-синтетика. Однако в последние годы происходит изменение самой парадигмы органического синтеза, и в настоящее время становится важным не только то, что химики могут синтезировать, но и то, как это будет делаться. Дополнительные требования по энергоэффективности, безотходности и экологической безопасности производства вынуждают химиков-органиков разрабатывать новые малозатратные, атомэкономичные и безопасные подходы к синтезу целевых соединений. Поэтому разработка каталитических реакций, в частности, с участием металлоцентров – является приоритетным направлением развития современной химии.

Металлопромотируемый органический синтез – это сборка сложных и важных для человека органических молекул (например, лекарств) из простых компонентов с участием металлов. Это как детский конструктор, в котором есть элементы для сборки, есть гайки и винты, но обязательно нужен гаечный ключ, чтобы осуществить сборку. Роль такого ключа и играет металл и умелое использование данного ключа позволяет конструировать новые молекулы, среди которых препараты против рака и новые типы люминофоров, которые потенциально могут использоваться в светоизлучающих диодах.

Так 1,2,4-оксадиазолы имеющие широчайший спектр применения как в химии материалов в качестве компонентов полимеров, жидких кристаллов, люминесцентных и оптоэлектронных материалов, ингибиторов коррозии, так и в фармацевтике, были получены лишь благодаря металлопромотируемой (Pt(II), Pt(IV), Zn(II)) реакции сочетания амидоксимов с нитрилами или цианамидами. В тоже время получение 2,3-дигидро-1,2,4-оксадиазолов, тетразолов и триазолинов, стало возможным в следствии активаций тройной CN-связи соединениями Pt(II) и Zn(II). Таким образом благодаря металлопромотируемому синтезу удалось осуществить трансформации соединений, которые полностью инертны в "безметальных условиях". Дополнительно было показано, что координация к Pt(II) и Zn(II) приводит к активации нитрилов и цианамидов не только по отношению к диполярному циклоприсоединению, но и к нуклеофильному присоединению воды, аминов и амидной группы амидоксимов с образованием мочевиновых, амидиновых и 1,3,5-триазапентадиеновых комплексов. Последние являются многообещающими веществами для получения люминесцентных материалов.

При разработке метода синтеза 2-аминооксазолов, которые обладают противогрибковой и противовирусной активностью (HIV-1), ингибируют ферменты (VEGFR2, IMP), а также являются диуретиками и антигельминтными препаратами, авторы провели каталитическую электрофильную активацию неполярной C≡C-связи с помощью солей Au(I). Таким образом, удалось провести Au^{I}-катализируемое сочетание ацетиленов и цианамидов с образованием замещённых 2-аминооксазолов. Для синтеза фармакофорно-значимых 2*H*-1,4-оксазинов, которые применяются в противораковой терапии, а также для лечения мигрени и ожирения, авторы успешно применили реакцию присоединения диазосоединений к 2*H*-азиринам, катализируемую соединениями родия(II). Интересные результаты были получены при попытке осуществить синтез бициклических пирролинов и 2,5-дигидрооксазолов. Было установлено, что соединения меди(I) и меди(II) являются эффективными катализаторами раскрытия азиринового цикла, приводящего к образованию винилнитренового интермедиата, вступающего в реакцию циклоприсоединения к кратным связям с образованием пятичленных азотистые гетероциклов с хорошим выходом. Для реализации проекта по синтезу полициклических сультамов (циклические сульфонамиды), способных ингибировать серин транспептидазу, было необходимо разработать метод синтеза сультама, содержащего незамещенный атом азота. В ходе решения поставленной задачи авторам удалось разработать окислительный метод *N*-деарилирования 4-метоксифенильного фрагмента действием солей церия(IV). Полученные результаты стали отправной точкой в синтезе полициклических сульфонамидов, являющихся аналогами антибиотиков пенициллинового ряда.

Из приведенных выше примеров, становится очевидно, что «металл» является одним из самых важных «инструментов» в современной химии, а соискатели успешно им пользуются для решения конкретных практических задач.

Metals in organic systems: from small molecules to new materials

SYNOPSIS This series of works describes the development of atom-economic green routes toward practically useful heterocyclic compounds employing metal-catalyzed and metal-mediated reaction in a key step of the synthesis. Heterocycles are widely used in organic synthesis as a useful synthons for molecular design and they found application in drug design as building blocks for mastering pharmaceutical products. The results in this filed have been published in top international journals (44 articles, in particular, *ACS Catal., Org. Lett., J. Org. Chem., Inorg. Chem., Organometallics* и *Dalton Trans.*) and summarized and presented to the chemical community as a review in *Chem. Rev., Coord. Chem. Rev.* and the highest impact Russian chemistry journal, viz. *Russian Chemical Reviews*. The total IF of the published articles is **209+**. The projects of each applicant were supported by the Russian Science Foundation, the Russian Foundation for Basic Research and the Scientific Council of the President of the Russian Federation (in all cases applicants are PI's, see Table on page 5).

According to the contest rules, papers published in 2016 could not be considered, but it is, nevertheless, noteworthy that in 2016 the applicants have published a number of works in top international journals such as *Chem. Rev., Coord. Chem. Rev., Inorg. Chem., Org. Biomol. Chem, Tetrahedron* and *Inorg. Chim. Acta*.

RESEARCH SUMMARY Synthesis of new practically useful compounds is the most important challenge of organic chemistry. However, in present time we observe changing of common approach in organic synthesis. Not only do chemists consider what they can prepare, but they also think how to achieve it. Strong ecological restriction pushed organic-chemists to develop new energy saver, atom-economic and safe approaches to the synthesis of target molecules. This is why the development of catalytic reaction is one of foreground topic in modern chemistry.

Metal-mediated organic synthesis is assembling of complex and significant organic molecules (drugs, for example) from simple components assisted by a metal. This is like a constructor, which has building elements, screws, and screw-nuts, but it is required a tools to be assembled. A metal plays a role of the spanner and skillful employment of the spanner allows the construction of new molecules, which, in particular, are anticancer drugs and new types of luminophores, which potentially could be used for OLED.

Thus 1,2,4-oxadiazoles which are widely used in material science as a components of polymers, liquid crystals and ionic liquids, luminescent, optoelectronic materials and in medical chemistry was obtained through metal-promoted coupling reaction of amidoximes and nitriles or cyanamides. Moreover the high yielding synthesis of 2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazoles, tetrazoles, and triazolines becomes available due to effective activation of CN-bond by Pt(II) и Zn(II) salts. Thereby, completely unreactive compounds were involved in novel transformations due to the key role of metal in their activation. In addition, it was demonstrated that the coordination to the platinum(II) and zinc(II) centers result in activation of the nitriles and cyanamides either toward 1,3-dipolar cycloaddition or nucleophilic addition of amines and water leading to the amidine and urea complexes.

In our study concerning the development of new synthetic routes leading to 2-aminooxazoles, which demonstrate a wide spectrum of biological activity such as antiviral (HIV-1), enzyme (VEGFR2, inosine monophosphate dehydrogenase), and valosin-containing protein inhibition, the authors employed activation of alkynes via its coordination to the Au(I) center. Thus, we provide Au^{I}-catalyzed acetylene–cyanamide coupling leading to substituted 2-aminooxadiazoles. Authors successfully used diazocompound–2*H*-azirine coupling reaction catalyzed by Rh(II) in the synthesis of pharmacology important 2*H*-1,4-oxazines applicable in anticancer therapy and curing

of migraine and obesity. Interesting results have been obtained while developing routes to preparation of bicyclic pyrrolines and 2,5-dihydrooxazoles. It was established that complexes of copper(I) and copper(II) are effective catalysts for azirine ring opening leading to the formation of vinylnitrene intermediate, which subsequently undergoes cycloaddition to unsaturated bonds to form five-membered azaheterocycles in good yields. Another part of our study was focused on the searching suitable method of synthesis of secondary sultams (cyclic analog of sulfonamides) through *N*-dearylation of easily available fully-substituted sultams. We demonstrated that 4-methoxyphenyl moiety could be easily removed from the nitrogen atom by treatment with cerium(IV) ammonium nitrate. The developed protocol of oxidative *N*-dearylation became a cornerstone in the synthesis of polycyclic sultams, which inhibit serine transpeptidases by acylation via ring opening.

Сведения о текущих грантах, в которых каждый из заявителей является руководителем проекта

Руководитель гранта	Номер гранта	Тема исследования
Бокач Н. А.	РНФ 14-13-00060	Координационная и элементоорганическая химия цианамидов
Бокач Н. А.	РФФИ 14-03-00080 а	Реакции активированной нитрильной группы в координационной и металлоорганической химии
Бокач Н. А.	РФФИ 16-33-50216 мол_нр	Промотируемые 3-d металлами реакции пушпульных нитрилов
Ростовский Н. В.	РФФИ мол_а_дк 16-30-60130	Новые подходы к синтезу азотсодержащих гетероциклов на основе домино-реакций 2*H*-азиринов
Рассадин В. А.	Грант Президента РФ МК-3228.2015.3	Синтез азотистых гетероциклов через активацию кратных связей комплексами переходных металлов
Болотин Д. С.	РФФИ а 16-03-00573	Реакции CH-, NH- и OH-нуклеофилов с нитрилиевыми производными клозо-декаборатного аниона

PI	Grant number	Title
Bokach N. A.	RSF 14-13-00060	Coordination and metal organic chemistry of cyanamides
Bokach N. A.	RFBR 14-03-00080 a	Reactions of activated nitriles in metal organic chemistry
Bokach N. A.	RFBR 16-33-50216 мол_нр	Reactions of push-pull nitriles promoted by 3d-metals
Rostovskii N. V.	RFBR 16-30-60130	New approaches to the synthesis of nitrogen heterocycles via domino-reactions of 2H-azirines
Rassadin V. A.	Scientific Council of the President of the RF MK-3228.2015.3	Syntheis of nitrogen containing heterocyclics via activation of multiply bond with transition metals
Bolotin D. S.	RFBR 16-03-00573	Reactions of CH-, NH-, and OH-nucleophiles with nitrilium derivatives of closo-decaborate anion,