

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Направление подготовки/профиль 04.06.01 Химические науки / 1.4.3.

Органическая химия

Школа Инженерная школа новых производственных технологий

Отделение Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера

**Научный доклад об основных результатах подготовленной
научно-квалификационной работы**

Тема научного доклада
Разработка новых методов синтеза практически важных веществ пиридинового ряда УДК 547.822.6

Аспирант

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A9-17	Ерин Кирилл Дмитриевич		

Руководитель профиля подготовки

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Филимонов В.Д.	д.х.н., профессор		

Руководитель отделения

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Заведующий кафедрой - руководитель научно- образовательного центра на правах кафедры	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		

Научный руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Заведующий кафедрой - руководитель научно- образовательного центра на правах кафедры	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Производные пиридина являются важными строительными блоками для синтеза практически значимых веществ: современные материалы, биологически активные вещества, лекарственные средства. Так, по данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, пиридин является вторым по распространенности азотным гетероциклом среди всех лекарственных форм, одобренных США. В связи с этим является актуальной разработка удобных и эффективных методов функционализации пиридинового цикла.

Недавно в нашей лаборатории было показано, что диазотирование аминопиридинов в присутствии сульфокислот (*n*-толуолсульфокислота, трифторметансульфокислота) приводит к образованию не солей диазония, а эфиров указанных кислот – пиридилтозилатов (PyOTs) и пиридилтрифлатов (PyOTf). Сульфонатные группы, как известно, являются хорошо уходящими группами, а потому используются в органическом синтезе как альтернатива галогенид-анионам. В этой связи видится актуальным использование пиридилсульфонатов в качестве удобных полупродуктов для синтеза практически важных соединений пиридинового ряда.

Степень разработанности темы.

Ароматические эфиры сульфоновых кислот известны уже долгое время в как важные строительные блоки в органическом синтезе. Гетероароматические эфиры сульфокислот, в частности, пиридиновые изучены в меньшей степени. В основном, широкое применение нашли пиридин-3-ил сульфонаты из-за своей схожести с ароматическими эфирами. Электронное строение 2- и 4- пиридинилсульфонатов способствует протеканию различных побочных реакций, что обуславливает поиск решений для функционализации пиридинов по положениям 2 и 4. Получение новых субстратов для последующей модификации пиридинового ядра остается актуальной задачей для научного поиска.

Целью работы является поиск новых подходов к синтезу высокофункционализированных производных пиридина с потенциальной биологической активностью

Для достижения поставленной цели сформулированы задачи:

1. Исследование реакции diazotирования аминопиридинов в присутствии камфорасульфокислоты.
2. Исследование реакционной способности пиридинилсульфонатов в реакции с алкилгалогенидами.
3. Поиск эффективных условий синтеза (1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси пиридинов.
4. Исследование поведения пиридилсульфонатов под действием системы основание/ДМФА.

Научная новизна работы

1. Синтезирован ряд ранее неизвестных пиридилкамфорасульфонов, исследован характер их взаимодействия со спиртами и алкилгалогенидами в присутствии основания. Установлено, что продуктами этих взаимодействий являются N- и O-алкил(бензил)производные пиридинов.
2. Предварительно показано, что diazotирование 2-аминопиридинов в смеси ацетонитрил-гексафторизопропанол приводит к образованию ранее неизвестных гексафторпропан-2-ил-пиридин-2-аминов.
3. Впервые показано, что пиридилтрифлаты в растворе ДМФА в присутствии основания подвергаются процессу гомосочетания с образованием 2H-[1,2'-бипиридин]-2-онов и 2,2'-оксидипиридинов.
4. Показана принципиальная возможность синтеза 2,2'-бипиридинов из пиридил-2-трифлатов в присутствии ацетата палладия

Практическая значимость работы

1. Установлено, что синтезированные пиридилкамфорасульфонаты могут быть использованы для стереоселективного синтеза.

2. Впервые пиридилкамфорасульфонаты предложены как исходные продукты для синтеза N-алкил(бензил)замещенных пиридинов, представляющих значительный интерес для медицинских исследований.

3. Протестирован ряд органических растворителей для реакции диазотирования аминопиридинов в присутствии гексафторизопропанола. Установлено, что наиболее эффективным является тетрагидрофуран: его использование в качестве растворителя снижает образование побочных продуктов, обеспечивая тем самым хорошие выходы целевых гексафторизопропидлоксипиридинов – ценных полупродуктов органического синтеза.

4. Разработан новый подход к синтезу 2H-[1,2'-бипиридин]-2-онов и 2,2'-оксидипиридинов (малодоступных прекурсоров для получения биологическиактивных соединений), заключающийся в простом нагревании пиридилтрифлатов в ДМФА в присутствии дешевого K_2CO_3 .

Методы исследования

В работе использованы методы органического синтеза, газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ионизация электронным ударом), высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электроспреем, тонкослойной хроматографии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии, элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Синтез N- и O-алкил(бензил)замещенных пиридинов из пиридин-2-ил-камфорасульфонов.

2. Синтез 2H-[1,2'-бипиридин]-2-онов и 2,2'-оксидипиридинов из пиридин-2-ил-трифлатов при нагревании в ДМФА в присутствии основания.

3. Палладий катализируемая реакция гомосочетания придин-2-илтрифлатов с образованием бипиридинов.

4. Использование тетрагидрофурана для синтеза 2-[(1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]пиридинов через диазотирование аминопиридинов в присутствии стехиометрических количеств 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены международных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2019 г., 2021 г., 2023 г.), X международной научно-практической конференции «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине. Российский и международный опыт подготовки кадров» (Томск, 2020).

Публикации

Основные положения научно-квалификационной работы опубликованы в 5 работах, из них в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых Web of Science и Scopus – 2.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении кратко приведены актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава представляет собой обзор биологически активных соединений на основе функционализированных 2-пиридинов. Обсуждаются области применения этих соединений в медицине, и их потенциал в качестве противораковых, противовирусных, противомикробных и антиоксидантных агентов.

Во второй главе описан разработанный способ синтеза пиридилкамфорсульфонатов (ранее неизвестных органических соединений), обсуждаются особенности метода их получения и идентификации. Во втором разделе описана текущая разработка и оптимизация метода получения 2-[(1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]пиридинов.

В третьей главе описан способ получения N- и O-алкилированных 2-пиридонов из пиридин-2-ил сульфонов, обсуждаются особенности методов, механизм реакции и ее региоселективность.

В четвертой главе обсуждается использование пиридин-2-ил сульфонов в реакции Хека, во втором разделе описана разработка способа синтеза 2-2'-бипиридинов, обсуждаются особенности метода и сложности при его оптимизации. В третьем разделе описана разработка метода получения [1,2'-бипиридин]-2-онов и 2,2'-оксидипиридинов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ерин К.Д. Синтез арилсульфонатов через реакцию диазотирования в присутствии трифторметансульфонокислоты/ К.Д. Ерин, А.Н. Санжиев, Е.А. Краснокутская// XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2019. – С. 162-163.
2. Ерин К.Д. Формильные производные аминозамещенных полифтортрифенил-4,5-дигидро-1H-пиразолов: синтез и использование в качестве донорных блоков в структурах нелинейно-оптических хромофоров / В.В. Шелковников, Н.А. Орлова, И.Ю. Каргаполова, К.Д. Ерин, А.М. Максимов, А.А. Чернонос // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 10. – С. 1551-1566.
3. Ерин К.Д. Пиридилкамфорасульфоноваты – новые строительные блоки органического синтеза / К.Д. Ерин, А.Н. Санжиев, Е.А. Краснокутская // X международная научно-практическая конференция «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине. Российский и международный опыт подготовки кадров». – Томск. 2020. – С. 24.
4. Ерин К.Д. Исследование свойств пиридилсульфонатов в Pd-катализируемых реакциях C-C сочетания / К.Д. Ерин, А.Н. Санжиев, Е.А. Краснокутская // XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2021. – С. 180-181.

5. Ерин К.Д. Синтез и исследование физико-химических свойств 1-оксипиридиндиазоний камфорсульфонатов/ А.Ж. Касанова, А.Н. Санжиев, К.Д. Ерин, // XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2021. – С. 242-243.
6. Ерин К.Д. Диазотирование аминопиридинов в присутствии камфорсульфокислоты. Синтез и некоторые свойства пиридинилкамфорсульфонатов / А.Н. Санжиев, Е.А. Краснокутская, К. Д. Ерин, В.Д. Филимонов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 6. – С. 842-851.