

На правах рукописи

ЖУМАБАЕВА Гульзар Акуновна

**РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В НИТРОАРЕНАХ
В СИНТЕЗЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ БЕНАЗОЛОВ И БЕНЗАЗИНОВ**

Специальность 02.00.03-Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург
2008

Работа выполнена на кафедре органической химии Уральского государственного
технического университета – УПИ

Научный руководитель: академик
Чупахин Олег Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Краюшкин Михаил Михайлович
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва)

доктор химических наук, в.н.с.
Бургарт Янина Валерьевна
(ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург)

Ведущая организация: Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН

Защита состоится « 25 » февраля 2008 г. В 15 часов на заседании диссертационного совета
Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете – УПИ по адресу:
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу:
620002, Екатеринбург К-2, Мира, 19, Уральский государственный технический университет,
ученому секретарю совета университета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного
технического университета.

Автореферат разослан «___» января 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
с.н.с., кандидат химических наук

Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Химия фторсодержащих соединений – одна из динамично развивающихся отраслей органического синтеза. Многие фторорганические соединения проявляют высокую биологическую активность, достаточно отметить фторхинолоны, хорошо известные на мировом фармацевтическом рынке как высокоэффективные антибактериальные препараты, противоопухолевые - 5-фторурацил и его нуклеозиды, противогрибковый - флюконазол, антималярийный - 5-фторпримахин, фторсодержащие хиноксалины – новый класс ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, обладающие анти-ВИЧ активностью (Патент США 5723461, Европейский патент 708093). Необычные свойства фторорганических соединений, их повышенная растворимость в липидах, легкость проникновения через клеточные мембраны и способность ингибировать специфические ферменты привлекают внимание химиков и биологов. Интерес к фторированным азагетероциклам значительно возрос в связи с выявлением аналогий между фторсодержащими аренами и урацилами (например, 2,4-дифтортолуолом и тиминном), - как в характере распределения электронной плотности в молекулах, так и способности атома фтора к образованию водородных связей F...N, определяющих комплементарность взаимодействия нуклеиновых оснований. Анализ литературных данных, а также результатов исследований, полученных ранее в УГТУ-УПИ, показывают, что разработка новых методологий синтеза фторсодержащих азагетероциклов как потенциальных биологически активных соединений является актуальным и перспективным направлением исследования.

В последние два десятилетия методология нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) становится все более значимым инструментом построения и функционализации арен и гетаренов. В настоящее время накоплен значительный материал, показывающий широкие синтетические возможности S_N^H -реакций. Особенно важна роль S_N^H -реакций в тех случаях, когда вытеснение атома (атомов) водорода под действием нуклеофилов происходит при наличии в кольце легко уходящих групп, – это увеличивает индекс функционализации, создает предпосылки для построения конденсированных структур. Циклизации, включающие стадию нуклеофильного замещения водорода в ряду электронодефицитных нитроаренов, являются эффективным методом построения конденсированных гетероциклов.

Автор выражает искреннюю благодарность академику В.Н. Чарушину и к.х.н., с.н.с. С.К. Котовской за постоянную помощь и поддержку в работе

В данной работе впервые сделана попытка применения методологии нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) для построения неизвестных ранее фторсодержащих бенззолов и бензазинов, в частности индолов, хинолинов и 1,2,4-бензотриазин.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 04-03-96090_a, 05-03-33112_a и 05-03-32792_a), Совета по грантам Президента РФ (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-9178.2006.3) и программы BR HE (грант CRDF BP2MO5).

Цель работы. Изучение конкурентных процессов нуклеофильного замещения водорода и фтора в нитроаренах, поиск условий реализации схем элиминационного (викариозного) и окислительного замещения водорода с целью разработки методов направленного синтеза ранее неизвестных фторсодержащих бенззолов и бензазинов, предназначенных для тестирования в качестве биологически активных веществ.

Научная новизна.

Реализованы реакции нуклеофильного замещения водорода в 3-фторнитроаренах под действием викариозного нуклеофила - хлорметилфенилсульфона, позволившие осуществить синтез ранее недоступных фторсодержащих 2-арил- и 3-сульфонилиндолов, а также хинолин-2,3-дикарбоксилатов.

Впервые в ряду фторсодержащих нитроаренов реализованы реакции нуклеофильного замещения водорода и циклоконденсации с участием нитрогруппы, открывшие путь к синтезу ранее неизвестных 5- и 7-фторзамещенных 3-амино-1,2,4-бензотриазин.

Показано, что в зависимости от природы заместителя R и условий реакции в результате конкурентных S_N^H - и S_N^{ipso} -процессов в 4-R-замещенных 3-фторнитробензолах образуются 5-фтор и (или) 7-фторзамещенные 1,2,4-бензотриазины.

Разработаны методы синтеза и функционализации фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазин; получены представительные выборки веществ, перспективных для дальнейшего биологического тестирования.

Практическое значение работы. Разработаны методы получения ранее неизвестных фторсодержащих бенззолов и бензазинов: 2-арилиндолов, 3-сульфонилиндолов, хинолин-2,3-дикарбоксилат-N-оксидов, хинолин-2,3-дикарбоксилатов, 3-амино-1,2,4-бензотриазин и 3-фенил-1,2,4-бензотриазин. В результате биологических испытаний найдены соединения, обладающие выраженной противовирусной и умеренной туберкулостатической активностью. Результаты исследования подтверждают целесообразность поиска биологически активных соединений в рядах фторсодержащих бенззолов и бензазинов, а, следовательно, и поиск новых подходов и эффективных методов их получения.

Апробация работы. Результаты работы были представлены: 19th International Conference on Antiviral research (Puerto Rico, USA, 2006), 3-я Международная конференция "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" (Черноголовка, 2006); Всероссийская конференция "Техническая химия. Достижения и перспективы", (Пермь, 2006); Всероссийская IX Научная школа-конференция по органической химии (Москва, 2006); Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2007); XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Москва, 2007); X Молодежная конференция по органической химии (Уфа, 2007).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 3 статьях и 7 тезисах докладов на международных и российских конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 110 стр. и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы и приложения, в которых приведены данные рентгеноструктурного анализа для синтезированных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Бензазолы и бензазины: методы синтеза и биологическая активность (литературный обзор)

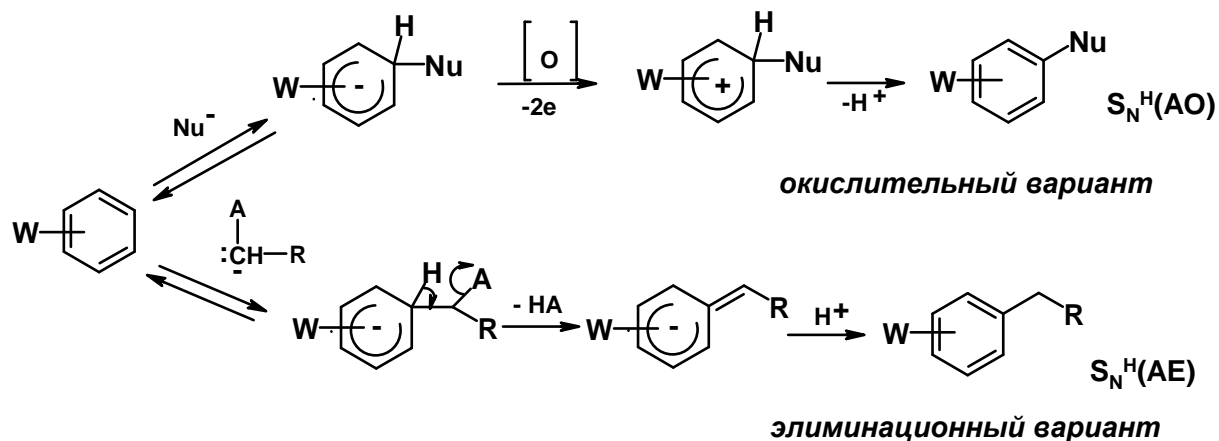
Представлен обзор литературных данных по методам получения и биологической активности нефторированных бензазолов (индолов) и бензазинов (хинолинов и бензотриазиннов), а также имеющиеся ограниченные сведения о фторсодержащих производных – аналогах соединений, изучаемых в данной работе.

2. Фторсодержащие бензазолы и бензазины: методы получения, основанные на реакциях нуклеофильного замещения во фторсодержащих нитроаренах

Эффективным способом функционализации электронодефицитных нитроаренов является нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) - ключевая стадия синтеза для построения конденсированных соединений на их основе. С одной стороны, нитрогруппа, активирует ароматический субстрат к нуклеофильной атаке, с другой стороны, сама может участвовать в формировании гетероцикла. Это обстоятельство позволяет использовать нитроарены для синтеза бензаннелированных азолов или азинов путем нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в элиминационном (викариозном) или окислительном вариантах.

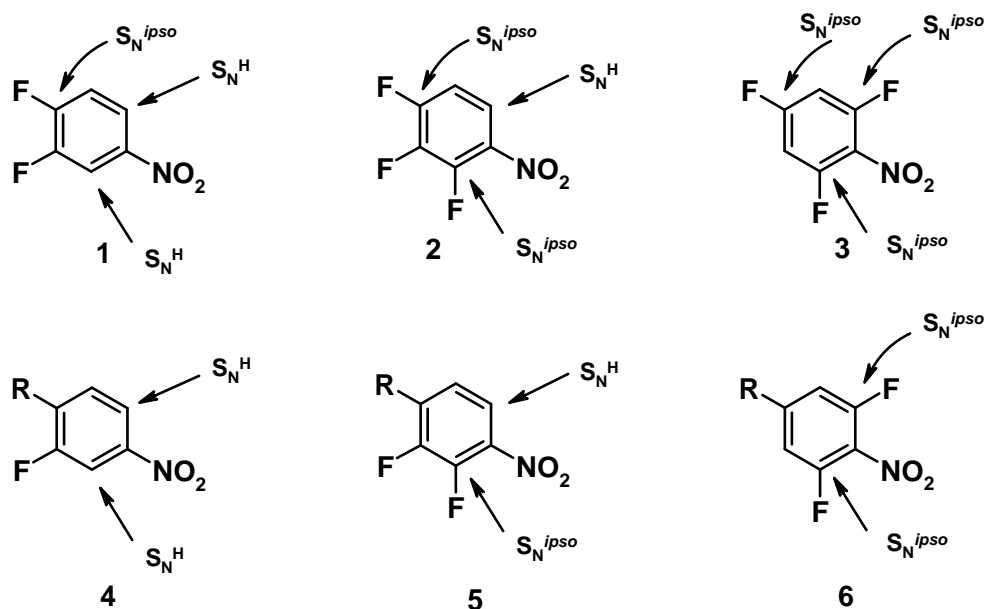
В окислительной версии нуклеофильное замещение водорода протекает с участием внешнего окислителя по схеме «присоединение – окисление» $S_N^H(AO)$, тогда как викариозное замещение реализуется по схеме «присоединение – отщепление» $S_N^H(AE)$. В этом случае

роль окислителя, уносящего из промежуточного σ^H -аддукта пару электронов, выполняет встраиваемая в интермедиат вспомогательная группа **A**, уходящая в виде аниона. Преимуществом S_N^H методологии является то, что в случае нитроаренов обе версии S_N^H -реакций позволяют сохранить атомы фтора, что открывает широкие возможности для дальнейших превращений.



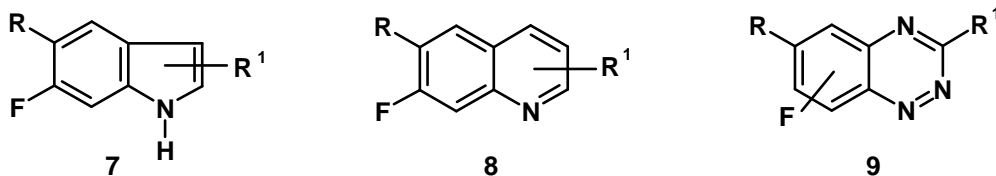
W- электроноакцепторная группа (NO_2 , NO), **A**- вспомогательная группа (Cl , CN , OAr , SAr и др.), **R**- активирующий заместитель (SO_2Ph , SPh , CN и др.)

В данной работе объектами исследования были выбраны фторнитробензолы **1-3** и замещенные фторнитробензолы **4-6**, содержащие остатки спиртов и циклоалкиламинов.



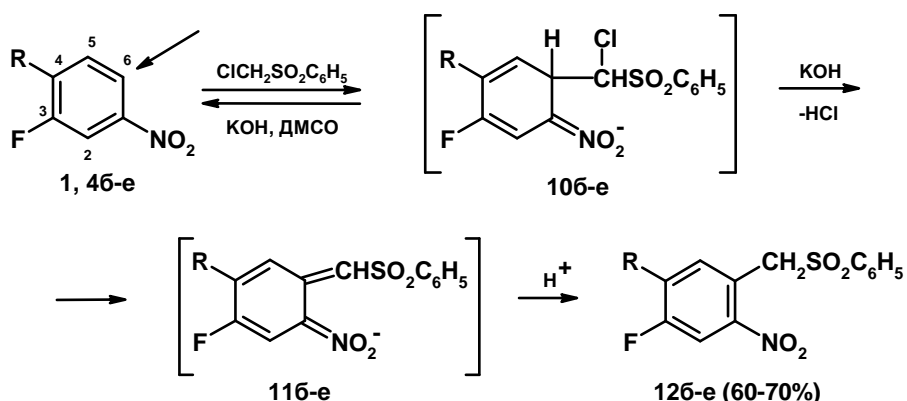
3,4-Дифторнитробензол **1** получали из *орто*-дифторбензола. В результате *ipso*-замещения фтора в нитробензолах **1-3** спиртами в присутствии NaOH или циклоалкиламинами в ДМСО синтезированы фторзамещенные нитроарены **4-6** - ключевые интермедиаты для синтеза целевых соединений.

Введение атома фтора в нитроарены существенно изменяет их реакционную способность. В работе исследованы процессы нуклеофильного замещения водорода и фтора в электронодефицитных фторнитроаренах различного строения и найдены методы построения на их основе ранее недоступных фторгетероциклов: индолы **7**, хинолины **8** и 1,2,4-бензотриазины **9**.



2.1. Реакции викариозного нуклеофильного замещения водорода в ряду 3-фторнитроаренов

Как уже упоминалось, викариозное нуклеофильное замещение водорода, является эффективным способом функционализации аренов и синтеза гетероциклических систем, благодаря возможности введения заместителей в *орто*-положение к нитрогруппе.



1: R = F; 4, 10-12: R = OCH₃ (б); R = OC₂H₅ (в); R = *o*-*n*-C₃H₇ (г); R = *o*-*i*-C₃H₇ (д);
R = -N-(CH₂)₂O(CH₂)₂ (е)

В работе исследовано поведение 3,4-дифторнитробензола **1** и 4-R-3-фторнитробензолов **46-e** в реакциях с викариозным агентом - хлорметилфенилсульфоном. Реакции 4-R-3-фторнитробензолов **46-e** протекают в мягких условиях: в ДМСО в присутствии КОН при комнатной температуре. В результате селективного замещения атома водорода Н(6) в *орто*-положении к нитрогруппе единственными продуктами реакции являются 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторнитробензолы **126-e** с выходами 60-70%. В данном случае процесс сопровождается образованием α -галоген-карбаниона [ClCH⁻SO₂C₆H₅], который генерируется

непосредственно в реакционной массе - под действием основания на СН-кислоту в присутствии ароматического нитросоединения. Образовавшийся σ -аддукт **106-е** превращается в *орто*-нитробензолсульфон **126-е** вследствие 1,2-гидридного сдвига, согласованного с уходом аниона Cl^- , и индуцированного основанием β -элиминирования хлористого водорода.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **126-е** наблюдаются сигналы протонов: Н(5) в области δ 7.0-7.8 м.д. и Н(2) в области δ 7.6-7.9 м.д. в виде характерных дублетов с КССВ $^4J_{\text{H}(5),\text{F}(3)} = 8.2-8.8$ Гц и $^3J_{\text{H}(2),\text{F}(3)} = 10.1-11.4$ Гц.

Рентгеноструктурный анализ 4-морфолино-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **13е**, полученного восстановлением нитропроизводного **12е**, подтвердил селективное замещение атома водорода Н(6) в *орто*-положении к нитрогруппе на метилфенилсульфовую группу и показал взаимное пространственное расположение бензольных ядер, а также морфолинового фрагмента (рис. 1).

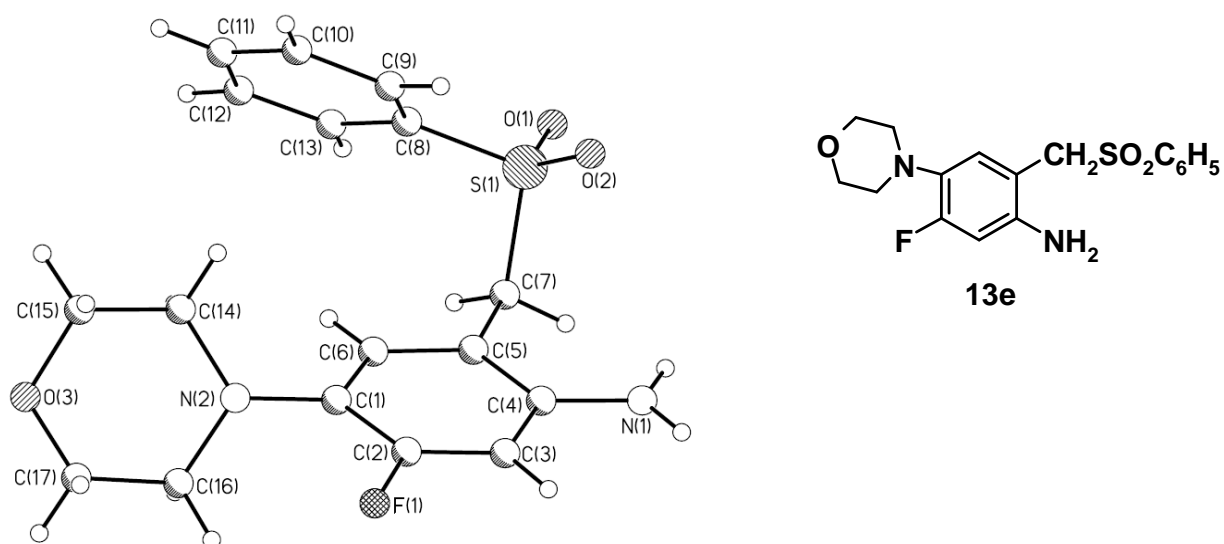


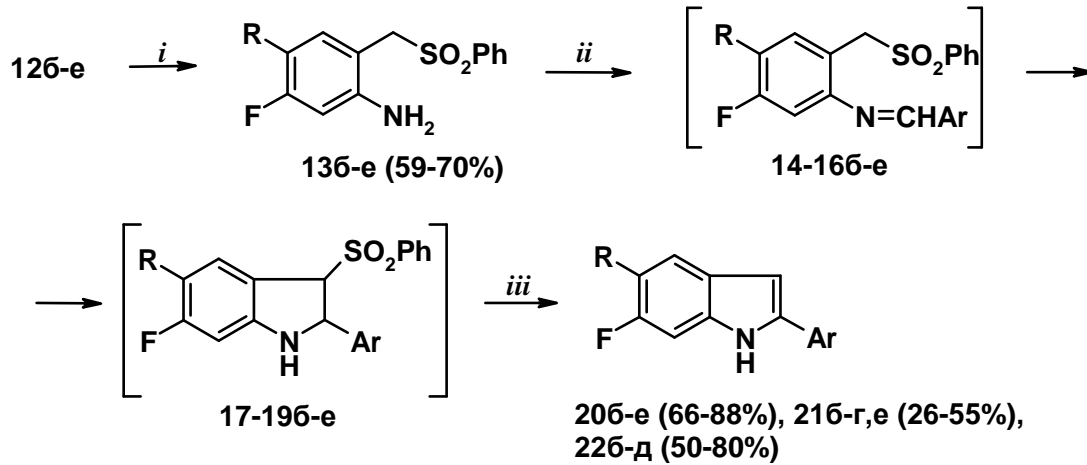
Рис. 1. Структура 4-морфолино-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **13е**

Получить продукт викариозного замещения водорода в реакции 3,4-дифторнитробензола **1** с хлорметилфенилсульфоном не удалось. Существенную роль в этом случае играют, по-видимому, несогласованные эффекты атомов фтора в *орто*-положении друг к другу; в результате доминирующим процессом оказывается *ipso*-замещение фтора в положении-4 на *трет*-бутоксигруппу.

Что касается викариозного нуклеофильного замещения водорода в 3-фторнитроаренах, то эти реакции протекают региоселективно и могут рассматриваться как эффективный метод синтеза 4-*R*-6-фенилсульфонилметил-3-фторнитробензолов **126-е**.

2.2. Синтез фторсодержащих индолов

Известно, что индольный цикл является структурным фрагментом многих лекарственных препаратов, широко использующихся в медицине (арбидол, индометацин, суматриптан и др.). В этой связи, в работе уделено внимание поиску методов синтеза фторсодержащих индолов на основе ключевых продуктов викариозного нуклеофильного замещения – 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторнитробензолов **126-e**.



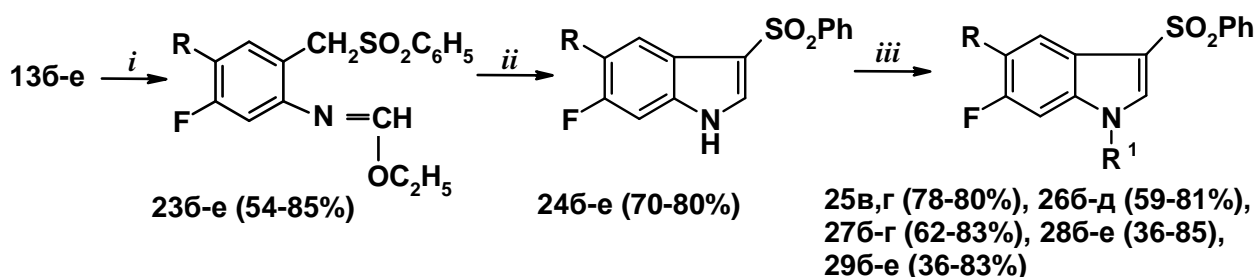
Реагенты и условия: *i*: Sn, MeOH, HCl; *ii*: ArCHO, NaOH, ДМСО; *iii*: NaOH/(-PhSO₂⁻), NH₄Cl.

№	R	Ar	№	R	Ar
20б	OCH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CHO	21в	OC ₂ H ₅	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO
20в	OC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄ CHO	21г	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO
20г	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	4-F-C ₆ H ₄ CHO	21е	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO
20д	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	4-F-C ₆ H ₄ CHO	22б	OCH ₃	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CHO
20е	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	4-F-C ₆ H ₄ CHO	22в	OC ₂ H ₅	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CHO
21б	OCH ₃	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO	22д	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CHO

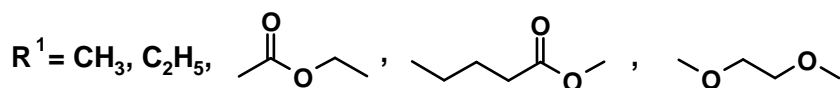
Восстановлением нитрогруппы в *орто*-нитробензолсульфонах **126-e** металлическим оловом в метаноле с соляной кислотой получены с выходами 59-70% 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилины **136-e**, которые при взаимодействии с фторсодержащими бензальдегидами в присутствии избытка щелочи легко образуют основания Шиффа **14-166-e**. В результате последующей внутримолекулярной циклизации, сопровождающейся элиминированием фенилсульфинат аниона, получены 2-арилиндолы **20-226-e** с выходами 26-88%. В спектрах ЯМР ¹H соединений **20-226-e** наблюдаются сигналы протонов: Н(4) в области δ 7.02-7.20 м.д. и Н(7) в области δ 7.06-7.28 м.д. в виде дублетов с КССВ ⁴J_{Н(4),F(6)} = 5.8-8.5 Гц и ³J_{Н(7),F(6)} = 8.6-10.7 Гц. Сигналы метиновых протонов Н(3) индольного кольца находятся в

области 6.58-6.74 м.д., а сигналы NH протонов - в виде уширенного синглета в области 11.09-11.41 м.д.

Фторсодержащие 3-сульфонилиндолы **246-е** получены из 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилинов **136-е**. При кипячении в *орто*-муравьином эфире в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образуются имидаты **236-е** с выходами 54-85%. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация имидатов **236-е** протекает в мягких условиях в основной среде с образованием фторсодержащих 3-сульфонилиндолов **246-е** (70-80%). В спектрах ЯМР ^1H соединений **246-е** наблюдаются сигналы протонов: H(4) в области δ 7.30-7,32 м.д. и H(7) в области δ 7.21-7.25 м.д. в виде дублетов с КССВ $^4J_{\text{H}(4),\text{F}(6)} = 7.5-8.3$ Гц и $^3J_{\text{H}(7),\text{F}(6)} = 10.8-12.3$ Гц. Сигналы метиновых протонов H(2) индольного кольца находятся в области 7.48-7.55 м.д., а сигналы NH протонов - в виде уширенного синглета в области 11.99-12.65 м.д.



13, 23-29: R = OCH₃ (б); R = OC₂H₅ (в); R = O-*n*-C₃H₇ (г); R = O-*i*-C₃H₇ (д); R = -N-(CH₂)₂O(CH₂)₂- (е)



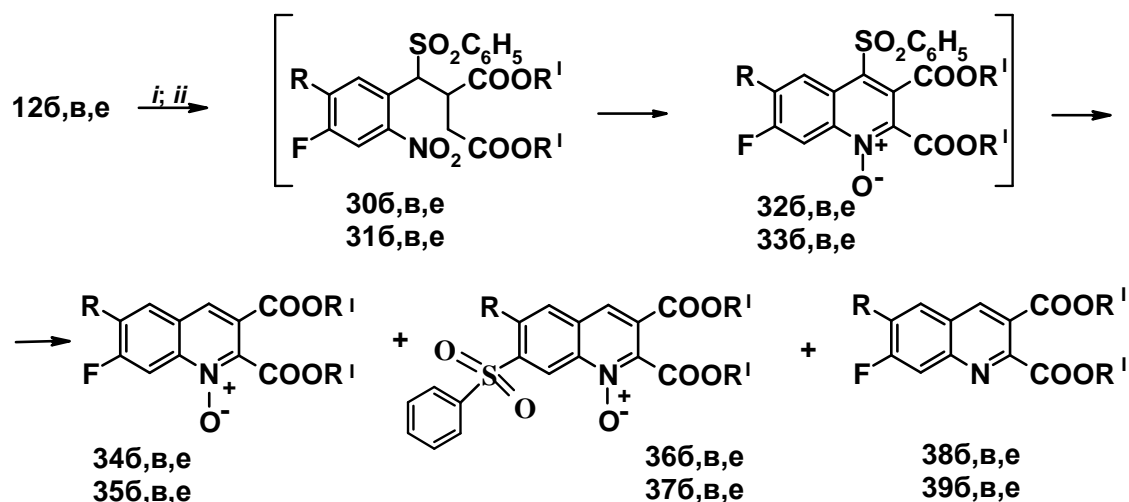
Реагенты и условия: *i*: HC(OEt)₃/H⁺; *ii*: NaOH/DMCO, *iii*: K₂CO₃, ДМФА

№	R	R ¹	№	R	R ¹
25в	OCH ₃	C ₂ H ₅	28в	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
25г	OCH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	28г	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ COOC ₂ H ₅
266	OC ₂ H ₅	CH ₃	28д	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	(CH ₂) ₄ COOCH ₃
26в	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	28е	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
26г	OC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	296	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃
27д	OC ₂ H ₅	(CH ₂) ₄ COOCH ₃	29в	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅
276	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	29г	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₂ COOC ₂ H ₅
27в	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	29д	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	(CH ₂) ₄ COOCH ₃
27г	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ COOC ₂ H ₅	29е	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
286	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃			

Для повышения липофильности молекул и облегчения их транспорта к биомембранам в молекулы индолов были введены фрагменты различных липофильных остатков, таких как этилацетат, бутилацетат, 2-метоксиэтоксиметил. Реакции проводились в ДМФА при 120 °С в присутствии карбоната калия. В результате получены значительные ряды соединений для биологического тестирования.

2.3. Синтез фторсодержащих хинолин-2,3-дикарбоксилатов

В результате реакций 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторнитробензолов **12б,в,е** с эфирами α , β -ненасыщенных кислот (диметилфумаратом и диэтилмалеатом) в ацетонитриле в присутствии избытка основания K_2CO_3 и каталитических количеств 18-краун-6 были получены смеси трех веществ, которые были разделены препаративной колоночной хроматографией: 6-R-7-фторхинолин-2,3-диметил (диэтил)-карбоксилат-N-оксиды **34б,в,е** и **35б,в,е** (18-30%), 6-R-7-фенилсульфонилхинолин-2,3-диметил (диэтил)-карбоксилат-N-оксиды **36б,в,е** и **37б,в,е** (35-40%) и 6-R-7-фторхинолин-2,3-диметил (диэтил)-карбоксилаты **38б,в,е** и **39б,в,е** (23-30%).



12-39: R = OCH₃ (б); R = OC₂H₅ (в); R = -N-(CH₂)₂O(CH₂)₂- (е)

30, 32, 34, 37, 38: *i* = $\begin{matrix} R^1OOC & H \\ & \backslash / \\ & C=C \\ & / \backslash \\ H & COOR^1 \end{matrix}$, R¹ = CH₃; 31, 33, 35, 37, 39: *ii* = $\begin{matrix} H & H \\ & \backslash / \\ & C=C \\ & / \backslash \\ R^1OOC & COOR^1 \end{matrix}$, R¹ = C₂H₅

№	R	Выходы, % R ¹ = CH ₃			Выходы, % R ¹ = C ₂ H ₅		
		34	36	38	35	37	39
12б	OCH ₃	23	40	25	20	38	23
12в	OC ₂ H ₅	25	38	27	18	36	25
12е	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	30	35	30	25	40	28

Вероятнее всего, реакция начинается с присоединения по Михаэлю карбаниона $[\text{CH}^-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5]$ (фрагмента исходного соединения), к активированной двойной связи эфира, с последующей циклоконденсацией с участием нитрогруппы, что ведет к образованию 6-R-4-фенилсульфонил-7-фторхиолин-2,3-дикарбоксилат-N-оксидов **32б,в,е** и **33б,в,е**. Однако, длительное нагревание реакционной массы сопровождается элиминированием фенилсульфинат аниона, чем объясняется образование 6-R-7-фторхиолин-2,3-диметил (диэтил)-карбоксилат-N-оксидов **34б,в,е** и **35б,в,е**. В последних атом фтора, активированный N-O группой, легко подвергается *ipso*-замещению анионом фенилсульфона с образованием 6-R-7-фенилсульфонилхиолин-2,3-диметил (диэтил)-карбоксилат-N-оксидов **36б,в,е** и **37б,в,е**, а N-оксидная связь в соединениях **34б,в,е** и **35б,в,е** – восстановлению в присутствии избытка основания с образованием 6-R-7-фторхиолин-2,3-диметил (диэтил)-карбоксилатов **38б,в,е** и **39б,в,е**.

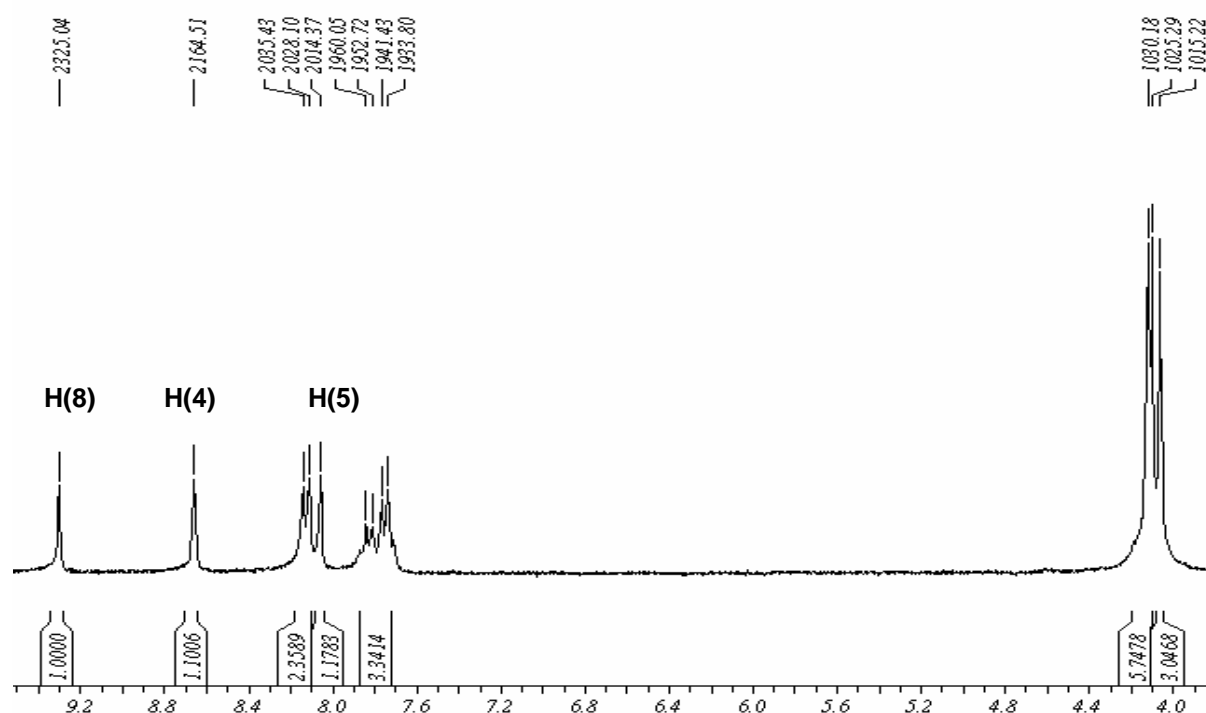


Рис. 2. ЯМР ^1H Спектр 6-метокси-7-фенилсульфонилхиолин-2,3-диметилкарбоксилат-N-оксида **36б**

В спектрах ЯМР ^1H хиолин-N-оксидов **34**, **35** сигналы протонов H(5) и H(8) при 7.69-7.88 м.д. и 7.82-8.24 м.д. проявлялись в виде характерных дублетов с КССВ $^4J_{\text{H}(5),\text{F}(7)}$ 8.8-9.6 Гц и $^3J_{\text{H}(8),\text{F}(7)}$ 11.6-13.4 Гц. Аналогичные сигналы протонов H(5) и H(8) хиолинов **38** и **39** претерпевают сдвиги в сильное поле на 0.13-0.16 м.д. и 0.06-0.40 м.д. соответственно. Спектры ЯМР ^1H соединений **36** и **37** отличались наличием 3-х синглетов ароматических прото-

нов при δ 8.04 м.д., 8.70 м.д. и 9.25 м.д. (рис. 2). РСА одного из соединений (**366**) показал, что происходит *ipso*-замещение C(7) углеродного атома фенилсульфоновой группой (рис. 3).

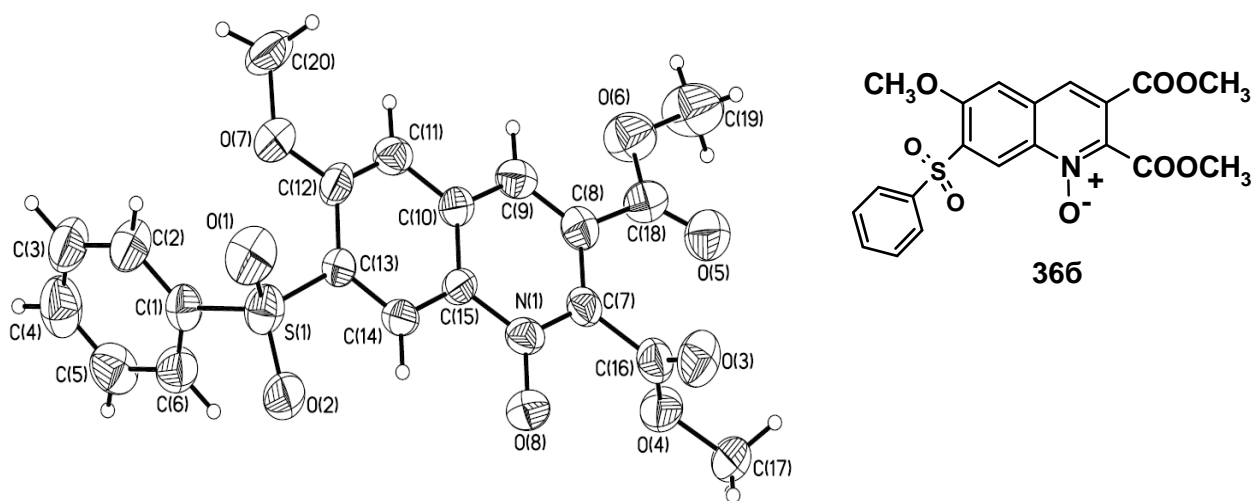


Рис. 3. Структура 6-метокси-7-фенилсульфонилхинолин-2,3-диметилкарбоксилат-N-оксида **366**

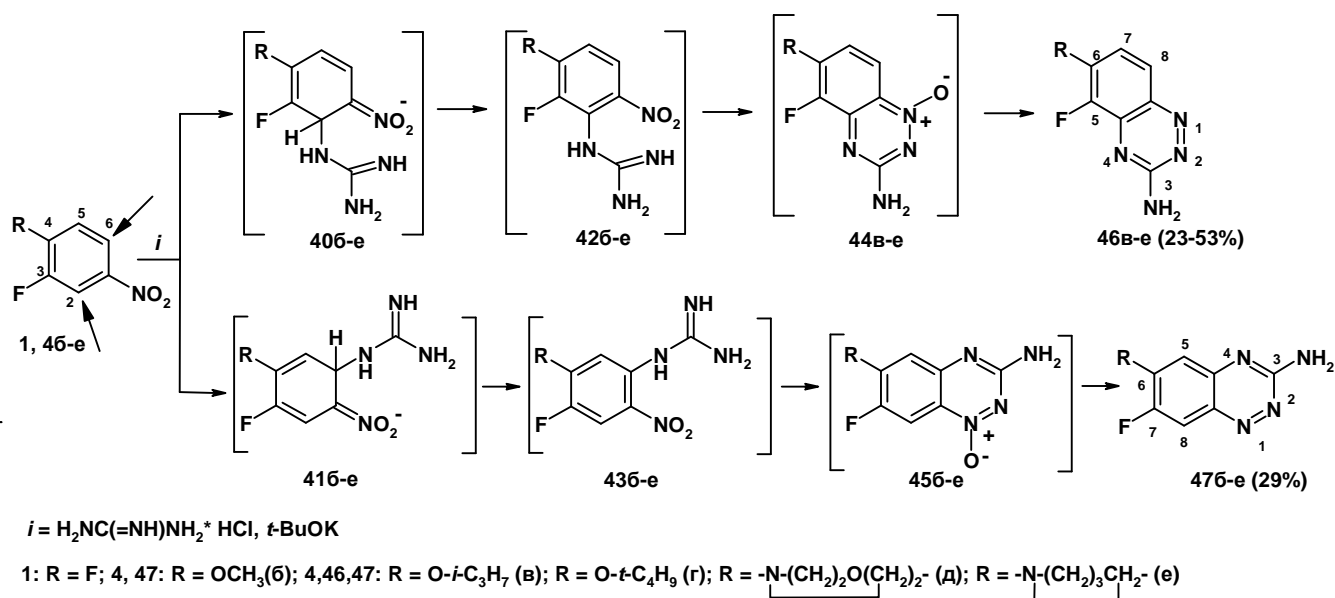
Таким образом, наряду с наблюдаемыми ранее процессами циклоконденсации с участием нитрогруппы и десульфонилирования, в данном случае обнаружены побочные реакции, а именно *ipso*-замещение фтора и восстановление N-оксидной связи.

2.4. Реакции S_N^H нитроаренов как метод построения фторсодержащих 1,2,4-бензотриазин

Исследовано поведение 3,4-дифторнитробензола **1**, 4-R-3-фторнитробензолов **4**, 2,3,4-трифторнитробензола **2**, 4-R-2,3-дифторнитробензолов **5**, 2,4,6-трифторнитробензола **3** и 4-R-2,6-дифторнитробензолов **6** в реакциях с гуанидином с целью аннелирования к ним 1,2,4-триазинового цикла.

В 3-фторнитроаренах **1** и **46-e** имеются два реакционных S_N^H центра, а именно активированные нитрогруппой атомы углерода C(2) и C(6). В результате реакции 3,4-дифторнитробензола **1** с гидрохлоридом гуанидина в сухом ТГФ в присутствии избытка *t*-BuOK при 60-62 °С в течение 6 ч получена смесь 6-*tert*-бутоксизамещенных 5- и 7-фторпроизводных 3-амино-1,2,4-бензотриазин **46г** и **47г** в соотношении 3: 1, из которой при разбавлении водой был выделен 5-фтортриазин **46г** с выходом 51%. В аналогичной реакции с гуанидином заведомо синтезированного 4-*tert*-бутоксид-3-фторнитробензола **4г** образуется 5-фтортриазин **46г** с выходом 53%. Следовательно, реакция 3,4-дифторнитробензола **1** с гидрохлоридом гуанидина проходит через *ipso*-замещение фтора в *para*-положении к нитрогруппе.

При взаимодействии 4-метокси-3-фторнитробензола **46** с гуанидином также получена смесь триазинов, при этом 7-фтортриазин **476** получен с выходом 29%, а экстракцией хлористым метилом из реакционной массы выделен с выходом 23% 5-фтортриазин **46г** (продукт переалкоксилирования OCH_3 на $\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$), что подтверждено данными ЯМР ^1H и масс-спектров.



№	R	Соотношение изомеров в смеси	Выходы, (%)	
			5-F-изомер	7-F-изомер
1	F	46г + 47г, (3:1)	46г (51%)	-
46	OCH_3	476 + 46г, (2:1)	46г (23%)	476 (29%)
4в	$\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7$	46в + 47в, (2:1)	-	-
4г	$\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$	46г + 47г, (2:1)	46г (53%)	-
4д	$-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)-$	46д + 47д, (1:1)	46д (51%)	-
4е	$-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$	46е + 47е, (3:1)	-	-

В реакции 4-морфолино-3-фторнитробензола **4д** с гуанидином получена смесь 5-фтор- и 7-фторзамещенных триазинов **46д** и **47д** в соотношении 1: 1, а через 12 ч в тех же условиях из смеси изомеров в соотношении 2: 1 выделен осаждением водой 3-амино-6-морфолино-5-фтор-1,2,4-бензотриазин **46д** с выходом 51%.

Строение 5-фтортриазинов **46г,д** и 7-фтортриазина **476** установлено на основании ЯМР ^1H спектров, в которых ароматические сигналы протонов имеют различную мультиплетность. В спектре ЯМР ^1H 5-фтортриазинов **46г,д** наблюдаются сигналы протона Н(7) в области δ 6.61-7.31 м.д. и сигналы протона Н(8) – при δ 7.52-8.20 м.д. в виде характерных дублетов дублетов с КССВ $J = 9.2\text{-}9.6$ Гц, $^4J_{\text{H}(7),\text{F}(5)} = 7.5\text{-}8.1$ Гц и $J = 9.2\text{-}9.6$ Гц, $^5J_{\text{H}(8),\text{F}(5)} = 1.4\text{-}1.8$ Гц. В спектре ЯМР ^1H 7-фтортриазина **476** сигналы протонов Н(5) с δ 6.98 м.д. и Н(8) при δ 7.76 м.д. имеют другие значения КССВ $^4J_{\text{H}(5),\text{F}(7)} = 8.2$ Гц и $^3J_{\text{H}(8),\text{F}(7)} = 10.5$ Гц.

В аналогичных реакциях 4-изопропокси-3-фторнитробензола **4в** и 4-пирролидино-3-фторнитробензола **4е** с гуанидином получены трудноразделимые смеси 5-фтор и 7-фтор-замещенных триазинов **46в,е** и **47в,е** в соотношениях 2: 1, которые идентифицированы методом ЯМР ^1H (табл. 1).

Таблица 1. Данные спектров ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) смеси изомеров 5- и 7-фтор-замещенных 3-амино-1,2,4-триазинов **46в-е** и **47в-е**

№	Соотношение изомеров В смеси	Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., (J/ Гц)	
		5-F-изомер 46в-е	7-F-изомер 47в-е
1	46г+47г (3:1)	1.45 (с, 9 H, Me ₃ CO); 7.25 (д.д, 1 H, H(7); $J = 9.2$, $^4J_{\text{H,F}} = 7.3$); 7.40 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.95 (д.д, 1 H, H(8), $J = 9.2$, $^5J_{\text{H,F}} = 1.5$)	1.57 (с, 9 H, Me ₃ CO); 7.05 (д, 1 H, H(5), $^4J_{\text{H,F}} = 8.2$); 7.35 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.85 (д, 1 H, H(8), $^3J_{\text{H,F}} = 10.1$)
4в	46в+47в (2:1)	1.38 (с, 6 H, Me ₃); 4.98 (м, 1 H, CHO); 6.95 (д.д, 1 H, H(7); $J = 9.6$, $^4J_{\text{H,F}} = 7.4$); 7.25 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.52 (д.д, 1 H, H(8), $J = 9.2$, $^5J_{\text{H,F}} = 1.8$)	1.33 (с, 9 H, Me ₂); 4.98 (м, 1 H, CHO); 6.52 (д, 1 H, H(5), $^4J_{\text{H,F}} = 8.1$); 6.82 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.42 (д, 1 H, H(8), $^3J_{\text{H,F}} = 11.0$)
4д	46д+47д (1:1)	3.65-3.90 (м, 8 H, N(CH ₂) ₄ O); 7.18 (д.д, 1 H, H(7), $J = 9.5$, $^4J_{\text{H,F}} = 8.2$); 7.38 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.84 (д.д, 1 H, H(8), $J = 9.4$, $^5J_{\text{H,F}} = 1.4$)	3.25 (м, 4 H, N(CH ₂) ₂); 3.42 (м, 4 H, O(CH ₂) ₂); 6.78 (д.д, 1 H, H(5), $^4J_{\text{H,F}} = 8.4$); 7.40 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.64 (д, 1 H, H(8), $^3J_{\text{H,F}} = 13.2$)
4е	46е+7е (3:1)	2.00 (м, 4 H, (CH ₂) ₂); 3.59 (м, 4 H, (CH ₂) ₂); 6.68 (д.д, 1 H, H(7), $J = 9.2$, $^4J_{\text{H,F}} = 8.8$); 7.85 (д.д, 1 H, H(8), $J = 9.4$, $^5J_{\text{H,F}} = 1.4$)	2.04 (м, 4 H, (CH ₂) ₂); 3.55 (м, 4 H, (CH ₂) ₂); 6.33 (д, 1 H, H(5), $^4J_{\text{H,F}} = 8.1$); 7.15 (уш.с, 2 H, NH ₂); 7.85 (д, 1 H, H(8), $^3J_{\text{H,F}} = 9.6$)

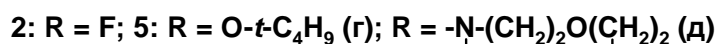
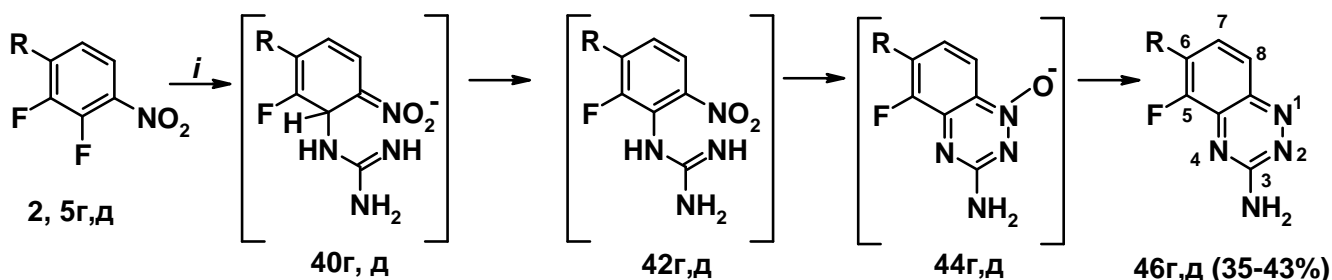
Полученные результаты позволяют полагать, что в результате конкурентных S_{N}^{H} -процессов, затрагивающих оба *орто*-положения по отношению к нитрогруппе, образуется смесь σ^{H} -аддуктов **40** и **41**, образование которых обусловлено наличием в кольце нитрогруппы, способной эффективно делокализовывать отрицательный заряд. В результате окислительной ароматизации σ^{H} -аддуктов **40** и **41** образуются S_{N}^{H} продукты – нитрогуанидиновые производные **42** и **43**. В роли окислителя выступает кислород воздуха, поскольку в среде аргона реакция не идет. Далее следует внутримолекулярная нуклеофильная атака на нитрогруппу, которая сопровождается формированием 1,2,4-триазин N-оксидов **44** и **45** с последующим их восстановлением до 3-амино-1,2,4-бензотриазинов **46** и **47**.

Предположение о формировании 1,2,4-триазинового кольца через образование соответствующих N-оксидов основано на данных масс-спектрометрии. В масс-спектрах смеси, выделенной из реакционной массы в реакции 4-морфолино-3-фторнитробензола **4д** с гуанидином, наряду с пиком молекулярного иона смеси морфолинозамещенных-1,2,4-бензотриазинов **46д** и **47д** с m/z 249 $[\text{M}]^+$ ($I_{\text{отн}} = 100\%$) наблюдается пик молекулярного иона N-оксидов **44д** и **45д** с m/z 265 $[\text{M}]^+$ ($I_{\text{отн}} = 7\%$). Аналогичная картина получена для 4-пирролидино-3-фторнитробензола **4е** - пик молекулярного иона смеси пирролидинозамещенных 1,2,4-бензотриазинов **46е** и **47е** с m/z 233 $[\text{M}]^+$ ($I_{\text{отн}} = 86\%$) и пик молекулярного иона N-оксидов **44е**

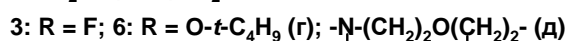
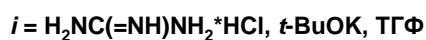
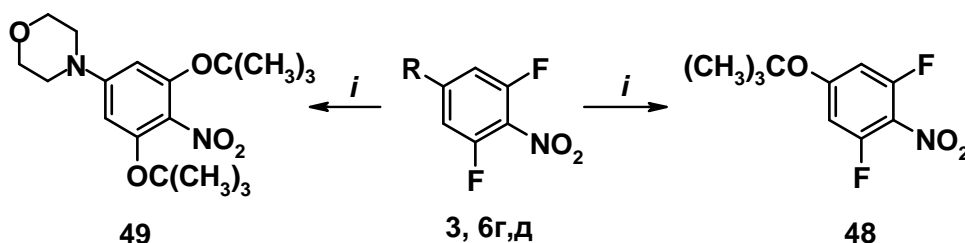
и **45e** с m/z 249 $[M]^+$ ($I_{\text{отн}} = 6\%$). Выделить N-оксиды 1,2,4-триазинов не удалось, поскольку N-оксидная связь достаточно легко восстанавливается в условиях реакции – в присутствии избытка *t*-BuOK.

В реакциях нитроаренов, содержащих фрагменты первичных аминов (метил- и этиламин, циклогексиламин, моноэтаноламин) получить 3-амино-1,2,4-бензотриазины не удалось, вероятно, из-за недостаточной электрофильности соответствующих фторнитробензолов.

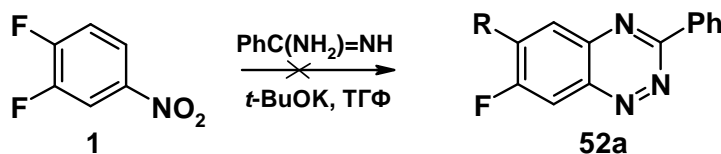
Показано, что реакции 2,3,4-трифторнитробензола **2** и 4-R-2,3-дифторнитробензолов **5г,д** с гуанидином в аналогичных условиях сопровождаются образованием только 5-фторзамещенных 3-амино-1,2,4-бензотриазинов **46г,д** с выходами 35-43%. В данном случае формирование 1,2,4-триазинового цикла включает *ipso*-замещение атома фтора при С (2) гуанидином и последующую циклоконденсацию с участием нитрогруппы.



В аналогичной реакции 2,4,6-трифторнитробензола **3** и 4-R-2,6-дифторнитробензолов **6г,д** происходит *ipso*-замещение фтора на *tert*-бутоксигруппу с образованием нитробензолов **48** и **49**; выделить циклические продукты не удалось.



С целью получения фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов исследована реакция 3,4-дифторнитробензола с бензамидином в присутствии избытка *t*-BuOK. Однако найти условия для получения этих соединений не удалось.

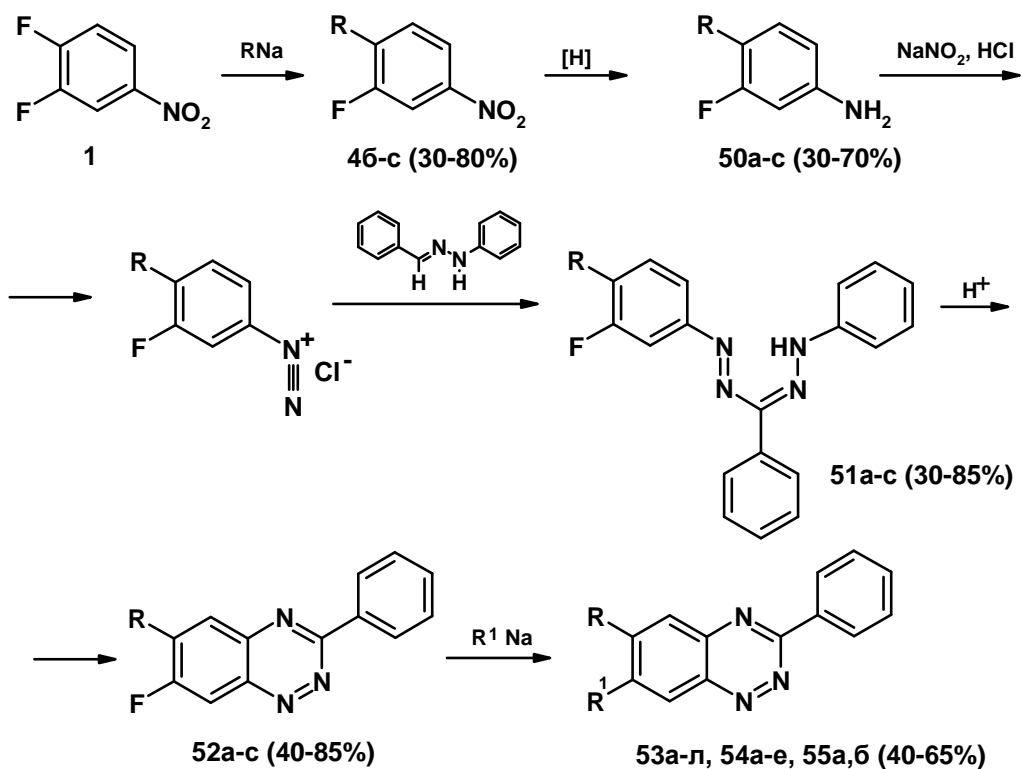


3. Фторсодержащие 3-фенил-1,2,4-бензотриазины: методы получения и функционализации

Для получения фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов **52a-c** в работе использована модифицированная методика Бамбергера. 6,7-Дифтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин **52a** получали из 3,4-дифторанилина **50a**: диазотированием и азосочетанием соли диазония анилина с фенилгидразоном бензальдегида получен 1-(3,4-дифторфенил)-3,5-дифенилформаза **51a**, а в результате внутримолекулярной циклизации последнего в присутствии BF_3/AcOH комплекса - 3-фенилтриазин **52a**. Для повышения липофильности молекул в бензотриазины были введены фрагменты различных спиртов $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ линейного и разветвленного строения, а также циклических спиртов и биогенных циклоалкиламинов. Предназначенные для биотестирования противовирусного действия 3-фенилтриазины **52a-c**, **53a-л**, **54a-e** и **55a,б** приведены на схеме.

При исследовании нуклеофильного замещения атомов фтора в триазине **52a** установлено, что в реакциях с алкоголями линейных спиртов образуются смеси продуктов монозамещения 6-F и 7-F атомов и дизамещения атомов фтора в различных соотношениях. Для получения монофторзамещенных 6-R-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазинов **52б-с** (40-85%) замещение атома фтора алкоголями спиртов проводилось на более ранней стадии, а именно в 3,4-дифторнитробензоле **1**. Алкоксидфторирование проводили в ДМСО в присутствии NaOH при комнатной температуре. 4-Алкокси-3-фторнитробензолы **4б-с** (30-80%) восстанавливали гидразингидратом в присутствии никеля Ранея, а полученные анилины **50б-с** (30-70%) без дополнительной очистки использовали для получения соответствующих формаза **51б-с** (30-85%) и триазин **52б-с**.

Найдены условия позволяющие проводить замещение второго атома фтора в молекуле 6-R-7-фтор-3-фенилбензотриазин **52a,б,д,е,ж,и** на нуклеофилы, что значительно расширило возможности функционализации. Реакцией фторированных триазин **52a,б,д,е,ж,и** с алкоголями натрия в среде соответствующего спирта получены триазины **53a-л** (40-60%), содержащие $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигруппы в положении 7.



№/№	R	№/№	R	R ¹
50a-52a	F	53a	OCH ₃	OCH ₃
46-52б	OCH ₃	53б	OCH ₃	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇
4в-52в	OC ₂ H ₅	53в	OC ₂ H ₅	OCH ₃
4г-52г	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	53г	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
4д-52д	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	53д	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃
4е-52е	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	53е	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅
4ж-52ж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	53ж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃
4з-52з	O- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	53з	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅
4и-52и	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	53и	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇
4к-52к	OC ₁₀ H ₂₁	53к	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉
4л-52л	OC ₁₅ H ₃₁	53л	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	OC ₂ H ₅
4м-52м	OC ₁₆ H ₃₃	54a	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₂ -O(CH ₂) ₂ -
4н-52н	OC ₂₀ H ₄₁	54б	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₄ -
4о-52о	OCH-(CH ₂) ₃ CH ₂ -	54в	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₅ -
4п-52п	OCH-(CH ₂) ₄ CH ₂ -	54г	OC ₂ H ₅	-N-(CH ₂) ₄ -
4р-52р	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-	54д	OC ₂ H ₅	NH-CH(CH ₂) ₅ -
4с-52с	OCH ₂ CF ₃	54е	OC ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ OH
		55a	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-
		55б	OCH ₂ -CHCH ₂ CH ₂ -	OCH ₂ -CHCH ₂ CH ₂ -

Для замещения 7-фтора на циклоалкиламины (морфолин, пирролидин, пиперидин, циклогексиламин) и моноэтаноламин с образованием триазинов **54a-e** (40-65%) необходимы более жесткие условия, например, нагревание в среде ДМФА. В реакции 7-этокси-6-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазина **52в** с тетрагидрофуруриловым спиртом и циклопропанметанолом происходило переалкоксилирование, в результате которого были выделены 6,7-

дизамещенные триазины **55a,б** (58-65%). Данные ЯМР ^1H и элементного анализа соответствуют строению соединений **52-55**.

Таким образом, получен достаточно большой ряд фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов для биологического тестирования.

4. Биологическая активность фторсодержащих бензазолов и бензазинов

4.1. Прогноз биологической активности фторсодержащих 1,2,4-бензотриазинов и индолов

Прогноз биологической активности синтезированных соединений проводился на основе квантово-химических расчетов с помощью компьютерной программы PASS* и расчетных 3D/4D-QSAR методов**. В результате анализа выборки из 61 соединений (производных 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов) и 30 соединений (производных индолов) предсказана противовирусная, антибактериальная и туберкулостатическая активность. Кроме того, фторсодержащие 3-фенил-1,2,4-бензотриазины и 3-сульфонилиндолы могут рассматриваться как потенциальные ингибиторы фермента топоизомеразы I, ДНК-антиметаболиты и ингибиторы CDK-4, что позволяет ожидать противоопухолевую активность включенных в выборку соединений.

4.2. Результаты биологических испытаний***

Противовирусная активность. Фторсодержащие 3-фенил- и 3-амино-1,2,4-бензотриазины были испытаны на противовирусную активность в отношении особо опасных вирусов (ортопоксвирусов), а 3-сульфонилиндолы – в отношении вируса гриппа А.

Активность в отношении ортопоксвирусов. Исследования были выполнены в ГНЦ ВБ "Вектор" (г. Новосибирск). Среди фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов найдены соединения, обладающие выраженными противовирусными свойствами в отношении вирусов оспы. В результате испытаний выявлена активность соединений в отношении вируса природной оспы; оспы коров и оспы обезьян, а также осповакцины.

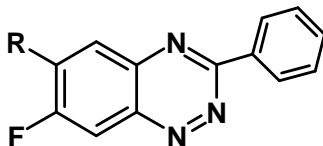
Испытания проводили на культуре клеток Vero на вирусах натуральной оспы (штамм variola major, происхождения India 3a), оспы коров (штамм Гришак), оспы обезьян (штамм Zair 599), а также осповакцины (штамм ЛИВП, используемый для вакцинации населения).

Автор выражает благодарность за проведение компьютерного прогноза д.б.н. В.В. Поройкову (НИИ биомедицинской химии РАМН г. Москва), к.х.н. В.А. Потемкину** (Челябинский государственный университет).*

****Автор выражает благодарность к.м.н. Е.Ф. Беланову (ГНЦ ВБ "Вектор", г. Новосибирск), академику РАМН Киселеву О.И. (НИИ гриппа РАМН, г. С-Петербург), д.б.н. В.Н. Даниленко (Институт генетики РАМН, г. Москва), к.м.н. М.А. Кравченко (НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, г. Екатеринбург) за проведение биологических испытаний.*

Индекс эффективности (IS) рассчитывали как отношение цитотоксической активности (TC_{50} мкг/мл) к противовирусной активности (IC_{50} мкг/мл) (табл. 2).

Таблица 2. Противовирусная активность 6-R-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазинов



52б,в,г,р,с

№	R	R ¹	ортопоксвирусы	TC ₅₀ мкг/мл	IC ₅₀ мкг/мл	IS
52в	F	OC ₂ H ₅	натуральная оспа	>300	3.28	>91
			оспа коров	>300	4.76	>134
			оспа обезьян	>300	1.36	>92
			осповакцина	>300	2.90	>600
52б	F	OCH ₃	оспа обезьян	>100	0.5	>200
52г	F	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	оспа обезьян	>100	1.10	100
52р	F	OCH ₂ CH(CH ₂) ₃ O-	оспа обезьян	5.02	0.48	10
52с	F	OCH ₂ CF ₃	оспа обезьян	28.80	0.44	65

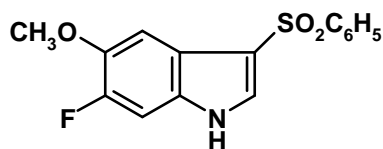
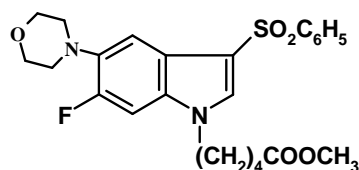
Наиболее важным для дальнейшего изучения является триазин **52в**, проявивший высокую активность на различных штаммах особо опасных вирусов.

Фторсодержащие 3-фенилтриазины **52** можно рассматривать как перспективные вещества для создания лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний, вызываемых ортопоксвирусами, патогенными для человека и животных, а также для лечения поствакцинальных осложнений.

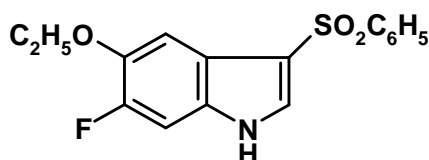
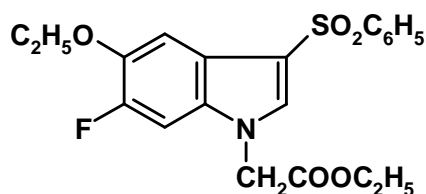
Фторсодержащие 3-амино-1,2,4-бензотриазины активности в отношении ортопоксвирусов не проявили.

Активность в отношении вируса гриппа А. Исследования были выполнены в НИИ гриппа РАМН (г. С.-Петербург). Среди фторсодержащих 3-сульфонилндолов и N-алкил-3-сульфонилндолов обнаружены производные **24б** и **29д** с выраженной противовирусной активностью. Испытания проводили на первичной культуре клеток почек собаки (MDCK). Для оценки противовирусной активности соединений использовали референс – вирус А (H3N2) А/Виктория/35/72, данный штамм обладает инфекционной активностью (IgИД 50/20мкл –

6.5). Установлено, что для соединений **24б** и **29д** при минимальной токсической дозе - 7,8 мкг/мл и рабочей концентрации - 4 мкг/мл, IgИД 50/20мкл – 0.5.

**24б****29д**

Туберкулоостатическая активность. Исследования были выполнены в НИИ фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург). В результате тестирования *in vitro* обнаружены соединения **24в** и **26г** с умеренной туберкулоостатической активностью в отношении *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R_V. Испытания проводили бактериологическим методом вертикальной диффузии путем последовательного разбавления. Минимальная ингибирующая концентрация фторсодержащих: 3-сульфонилиндола **24в** и N-этилацетат-3-сульфонилиндола **26г** МИК 0.36 мкг/мл (контроль - изониазид 0.15 мкг/мл).

**24в****26г**

Антибактериальная активность. Исследования были выполнены в институте общей генетики РАН (г. Москва). Фторсодержащие хиолин-2,3-дикарбоксилат-N-оксиды и 3-сульфонилиндолы при проверке на антибактериальных тест системах, позволяющих выявить потенциальные ингибиторы бактериальных и эукариотических серинтреониновых протеинкиназ и ингибиторы кальциевых каналов, а также на цитотоксичность в отношении бактериальных клеток - активности не проявили.

ВЫВОДЫ

1. Исследованы конкурентные реакции нуклеофильного замещения водорода и фтора в ряду фторсодержащих нитроаренов. Показано, что наиболее уязвимым к нуклеофильной атаке является атом углерода связи С-Ф в *пара*-положении, а также незамещенный углерод в *орто*-положении к нитрогруппе.
2. Впервые в ряду 4-R-3-фторсодержащих нитроаренов проведено региоселективное замещение водорода викариозным нуклеофильным агентом – анионом хлорметилфенилсульфона. Показана возможность синтеза 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фтор-

нитробензолов, на основе которых разработаны методы получения ранее недоступных фторсодержащих индолов и хинолинов.

3. Показано, что в результате конкурентных S_N^H -реакций в 4-R-3-фторсодержащих нитроаренах образуются изомерные 5-фтор- и 7-фторзамещенные 1,2,4-бензотриазины, причем соотношение изомеров зависит от природы заместителя R и условий реакции. В случае 2-фторсодержащих нитроаренов доминирующим оказывается процесс S_N^{ipso} -замещения, ведущий к образованию 5-фторзамещенных 1,2,4-бензотриазинов.
4. Разработаны методы синтеза и функционализации фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов на основе 3,4-дифторнитробензола, в результате получены представительные выборки веществ, перспективных для дальнейшего биологического тестирования.
5. Обнаружены новые семейства фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов с выраженной активностью в отношении ортопоксвирусов, фторсодержащих 3-сульфонилиндолов с выраженной активностью в отношении вируса гриппа А и умеренной туберкулостатической активностью.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

Статьи в реферируемых журналах:

1. Г.А. Жумабаева, С.К. Котовская, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. ТанDEM реакций нуклеофильного замещения водорода и циклоконденсации с участием нитрогруппы в синтезе фторсодержащих 3-амино-1,2,4-бензотриазинов. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2006**, № 7, 1196-1200.
2. С.К. Котовская, Г.А. Жумабаева, Н.М. Перова, З.М. Баскакова, Е.Ф. Беланов, Н.И. Бормотов, С.М. Балахнин, О.А. Серова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Синтез и противовирусная активность фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов. *Химико-фармацевтический журнал*. **2007**, т. 41, № 2, 5-10.
3. Г.А. Жумабаева, С.К. Котовская, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Реакции S_N^H 3-фторнитроаренов с хлорметилсульфоном как метод построения 3-сульфонил-6-фториндолов. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2007**, № 10, 1980-1984.

Тезисы докладов конференций:

4. S. Kotovskaya, G. Zhumabaeva, N. Perova, V. Charushin, O. Chupakhin, E. Belanov, N. Bormotov, S. Balarhnnin, O. Serova. Antiorthopoxviruses Activity of the New Class of 1,2,4-Benzotriazine Derivatives. *In Book of Abstractes of 19th International Conference on Antiviral research, Puerto Rico, USA*. **2006**, P. 108.

5. Г.А. Жумабаева, С.К. Котовская, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Нуклеофильное замещение водорода и фтора в нитроаренах как метод построения фторсодержащих бензазинов. *Тезисы докладов Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы»*, г. Пермь. **2006**, т. 1, 98-100.
6. Г.А. Жумабаева, С.К. Котовская, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Викариозное нуклеофильное замещение водорода во фторсодержащих нитробензолах как метод построения фторсодержащих 3-сульфонилндолов. *Тезисы докладов IX Научной школы-конференции по органической химии*, г. Москва. **2006**, 157.
7. С.К. Котовская, Г.А. Жумабаева, Н.М. Перова, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин. Тандемные реакции $S_N(AO)^H$ и $S_N(AE)^{ipso}$ в синтезе фторированных 3-амино-1,2,4-бензотриазинов. *Тезисы докладов 3-ей Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов»*, г. Черногоровка. **2006**, 152.
8. С.К. Котовская, Г.А. Жумабаева, Н.М. Перова, Баскакова З.М., В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Нуклеофильное замещение водорода в 3-фторнитроаренах как метод построения 6-фториндолов. *Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии»*, г. Новосибирск. **2007**, 188.
9. С.К. Котовская, Г.А. Жумабаева, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Нуклеофильное замещение водорода в нитроаренах – новый подход к синтезу фторсодержащих бензазинов и бензазолов. *Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, г. Москва. **2007**, 479.
10. Г.А. Жумабаева, С.К. Котовская, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. S_N^H -реакции 5-фторнитроаренов – ключевые стадии синтеза фторсодержащих хинолинов. *Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии*, г. Уфа. **2007**, 162.