

На правах рукописи

РОМАНОВ Алексей Радионович

**α,β -НЕНАСЫЩЕННЫЕ CF_3 -КЕТОНЫ
В СИНТЕЗЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН

Научный руководитель	доктор химических наук Рулёв Александр Юрьевич
Официальные оппоненты:	Шуталев Анатолий Дмитриевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», Институт тонких химических технологий, кафедра органической химии, профессор Голобокова Татьяна Викторовна, кандидат химических наук, ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет», химический факультет, кафедра теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов, доцент
Ведущая организация	ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва

Защита состоится 17 мая 2016 года в 9 часов на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>

Автореферат разослан «___» апреля 2016 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д. х. н.

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Среди всего многообразия органических веществ особое место занимают азотсодержащие гетероциклы. Они являются компонентами многих природных и биологически активных соединений, а также лекарственных препаратов, обладающих широким спектром действия. В последние годы наблюдается стремительно растущий интерес к гетероциклам, в молекулы которых введён атом фтора или фторсодержащая функциональная группа (чаще всего, трифторметильная). Разработка и развитие простых и эффективных методов синтеза подобного рода соединений вызваны потребностью в новых материалах, обладающих уникальными свойствами, а также в создании новых и модификации уже существующих лекарственных средств. Сегодня около 25% всех продуктов фармацевтической промышленности содержат как минимум один атом фтора.

Существующие подходы к CF_3 -содержащим азогетероциклам можно разделить на две группы. Первая предполагает введение атома фтора или перфторалкильной группы в уже созданный гетероциклический каркас. Однако известные в настоящее время методы прямого фторирования далеко не всегда позволяют ввести атом фтора в заданное положение молекулы. Более того, опасность и токсичность фторирующих реагентов, а также необходимость использования дорогого оборудования и трудоёмких методик значительно сужают спектр их применения. Вторая группа, основанная на использовании уже готовых фторсодержащих синтонов, обладает рядом преимуществ. Во-первых, синтонный подход лишён недостатков, характерных для методов прямого фторирования. Во-вторых, интенсивно развиваемая в последние десятилетия методология одnoreакторных домино-реакций позволяет не только существенно сократить число стадий, максимально ускоряя продвижение к целевым объектам, но и минимизировать количество затрат и отходов, что отвечает современным требованиям зелёной химии. К таким синтонам, несомненно, относятся трифторметилированные алкинил- и (бромалкенил)кетоны. Их реакции с бидентатными нуклеофилами лежат в основе простых и эффективных методов получения фторсодержащих гетероциклических соединений. Несмотря на то, что

к настоящему времени известно немало методов сборки гетероциклического ядра, разработка оригинальных и модификация классических методов получения фторсодержащих азагетероциклов остаются актуальной задачей современного органического синтеза.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ государственной регистрации 01201281993). Работа была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 13-03-00063).

Цель работы – разработать эффективные методы синтеза CF_3 -азагетероциклов на основе α, β -ненасыщенных CF_3 -кетонов и N,N- и N,O-бинуклеофилов. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. осуществить синтез трифторметилированных пиразолов, изоксазолов, пиримидинов и [1,4]-дiazепинов на основе реакций ацетиленовых CF_3 -кетонов соответственно с гидразином, гидроксиламином, ацетамидином, этилендиамином и его производными;

2. изучить хемоселективность взаимодействия CF_3 -инонов с монозамещёнными гидразинами, выявить факторы, влияющие на соотношение образующихся изомерных пиразолов, найти условия селективной сборки пиразольного остова;

3. на основе реакций CF_3 -броменонов с аминспиртами и производными этилендиамина найти новые подходы к труднодоступным CF_3 -содержащим морфолинам и пиперазинам, изучить влияние условий реакции и строения исходных реагентов на природу образующихся гетероциклов;

4. исследовать механизмы и общие закономерности сборки гетероциклов с помощью ЯМР-мониторинга реакций и, где необходимо, квантово-химических расчётов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан общий метод получения CF_3 -содержащих производных пиразола, изоксазола, пиримидина и [1,4]-дiazепина на основе реакций ацетиленовых трифторметилкетонов с соответствующими N,N- и N,O-бинуклеофилами. Экспериментально показано решающее влияние природы растворителя на результат реакции CF_3 -инонов с несимметричными гидразинами, найдены условия селективного получения изомерных 3- CF_3 - и 5- CF_3 -1*H*-пиразолов.

Открыта необычная перегруппировка, наблюдаемая при взаимодействии CF_3 -броменононов с симметрично замещёнными производными этилендиамина. На основе этой реакции создан эффективный метод синтеза CF_3 -пиперазинонов, показана уникальная роль трифторметильной группы в сборке этих гетероциклов. Предложенный подход открывает путь к труднодоступным CF_3 -содержащим пиперазинам – важным структурным компонентам многих лекарственных препаратов.

Показано, что каскад превращений CF_3 -броменононов при действии 1,2-диаминов, имеющих первичные аминогруппы, завершается образованием гетероциклических соединений, содержащих конденсированные азиридиновый и пиперазиновый фрагменты. Впервые предложена схема, объясняющая всю последовательность превращений, приводящих к фторсодержащим азагетероциклам.

Разработан подход к трифторметилированным морфолинам на основе реакции CF_3 -броменононов с аминспиртами в мягких условиях. Показано влияние природы исходного аминспирта на строение образующегося гетероцикла. Разработанный метод открывает возможность синтеза потенциально биологически активных соединений, содержащих морфолиновое ядро и перфторалкильный заместитель.

Достоверность и надёжность результатов основана на использовании современных методов синтеза и анализа органических соединений – 1D и 2D спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Личный вклад автора заключается в непосредственном активном участии в выполнении всех этапов диссертационной работы – от постановки проблемы, поиска путей её решения и выполнения эксперимента до интерпретации полученных результатов, подготовки и написании статей.

Апробация работы и публикации. Основные результаты исследований обсуждались на следующих научных форумах: Всероссийская конференция «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» (Иркутск, 2013, 2014), III Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), XVI Молодёжная школа-конференция по органической химии (Пятигорск, 2013), III International Congress on Heterocyclic Chemistry «Kost-2015». Отдельные разделы работы были представлены на конкурсе проектов молодых учёных ИрИХ СО РАН в рамках Чтений памяти академика А. Е. Фаворского (Иркутск, 2012 (поощрительная премия), 2013 (премия за второе место)). Результаты диссертации опубликованы в 6 статьях и тезисах 5 докладов.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 132 страницах. Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу методов синтеза пяти-, шести- и семичленных гетероциклов на основе CF_3 -енонов и –инонов, сравнению их реакционной способности с нефторированными аналогами. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе. В третьей главе описаны проведённые эксперименты и спектральные данные полученных соединений. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (145 ссылок).

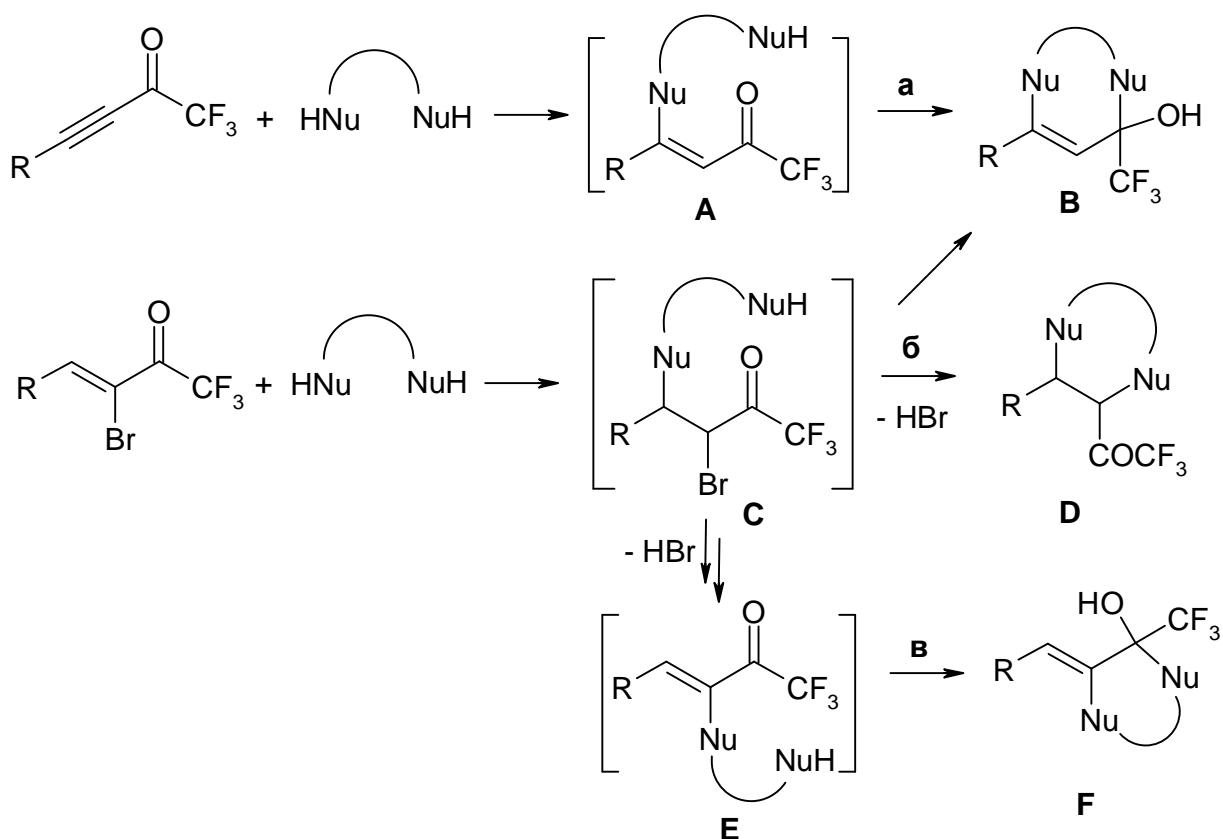
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Наиболее характерным свойством α,β -ненасыщенных трифторметилкетонов как биелектрофилов является нуклеофильное присоединение в положения 1,2 и 1,4. В молекулах галогензамещённых енонов к карбонильному и β -олефиновому углеродам как наиболее вероятным центрам нуклеофильной атаки прибавляется ещё один – sp^3 -атом углерода в образовавшемся аза-аддукте Михаэля. Различная природа электрофильных sp - и sp^2 -центров инонов и полифункциональность

галогенсодержащих енонов делает их особенно ценными в селективном гетероциклическом синтезе.

Как правило, на первом этапе происходит присоединение по Михаэлю (Схема 1). Полученные аддукты **A** или **C** легко превращаются в циклические **B** или **D** за счёт атаки карбонильной группы вторым гетероатомом нуклеофила (пути **a** и **б**). В молекулах галогененонов внутримолекулярная циклизация может протекать как классическая реакция нуклеофильного замещения, приводящая к созданию капто-дативной системы **E**. Циклизация последней завершается созданием гетероциклического остова **F** (путь **в**).

Схема 1.

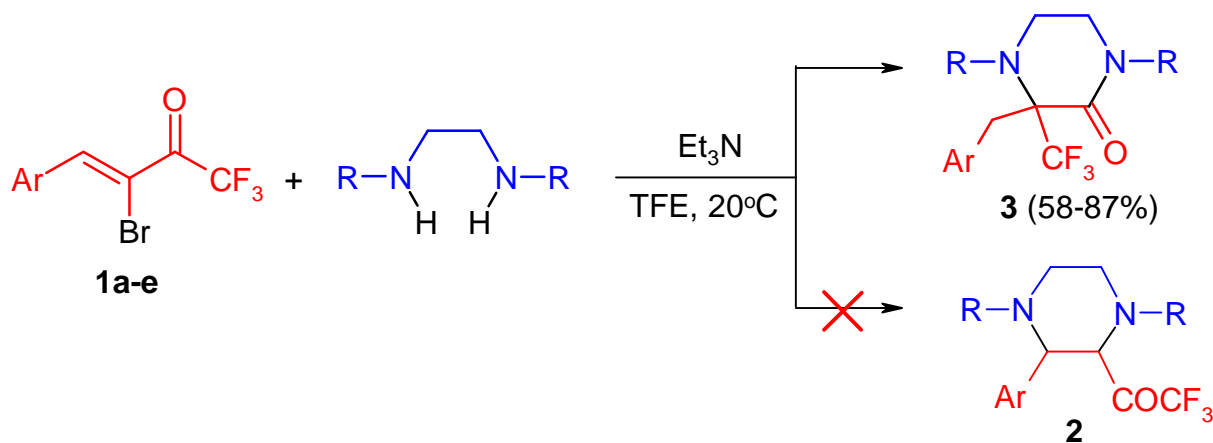


Строение исходных реагентов и условия эксперимента определяют природу создаваемого гетероциклического соединения. Так, еноны и иноны как 1,3-бизлектрофилы реагируют с 1,2-бинуклеофилами (гидразины, гидроксиламин), давая пятичленные гетероциклы, с 1,3-бинуклеофилами (мочевина и её производные, амидины) образуют шестичленные циклы, а взаимодействие с 1,4-бинуклеофилами (1,2-диаминами и аминоспиртами) приводит к семичленным гетероциклическим соединениям.

1. Синтез шестичленных гетероциклов

1.1. Синтез пиперазинов. Производные пиперазина и морфолина, как известно, занимают особое место в медицинской химии: молекулы многих биологически активных веществ и современных лекарственных препаратов содержат пиперазиновое или морфолиновое ядро. Среди рациональных методов сборки шестичленного гетероциклического остова выделяется путь, предусматривающий взаимодействие 1,2-бизлектрофилов с 1,4-бинуклеофилами. Ожидалось, что продуктами реакции CF_3 - α -броменов **1a-e** с N,N'-диалкилэтилендиаминами будут трифторацетилированные пиперазины **2**. Однако вместо них неожиданно были выделены их структурные изомеры – CF_3 -пиперазины **3** (Схема 2). Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в 2,2,2-трифторэтаноле (TFE). Образование пиперазинов **3** можно объяснить необычной молекулярной перегруппировкой, сопровождаемой миграцией группы CF_3 к соседнему атому углерода. Насколько нам известно, это первый случай подобной лёгкой миграции трифторметильной группы.

Схема 2.



Ar = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (**c**), 3-MeC₆H₄ (**d**), 3-MeOC₆H₄ (**e**),
R = Me, Et, *i*-Pr, Bn, Cy, All, MeOCH₂CH₂

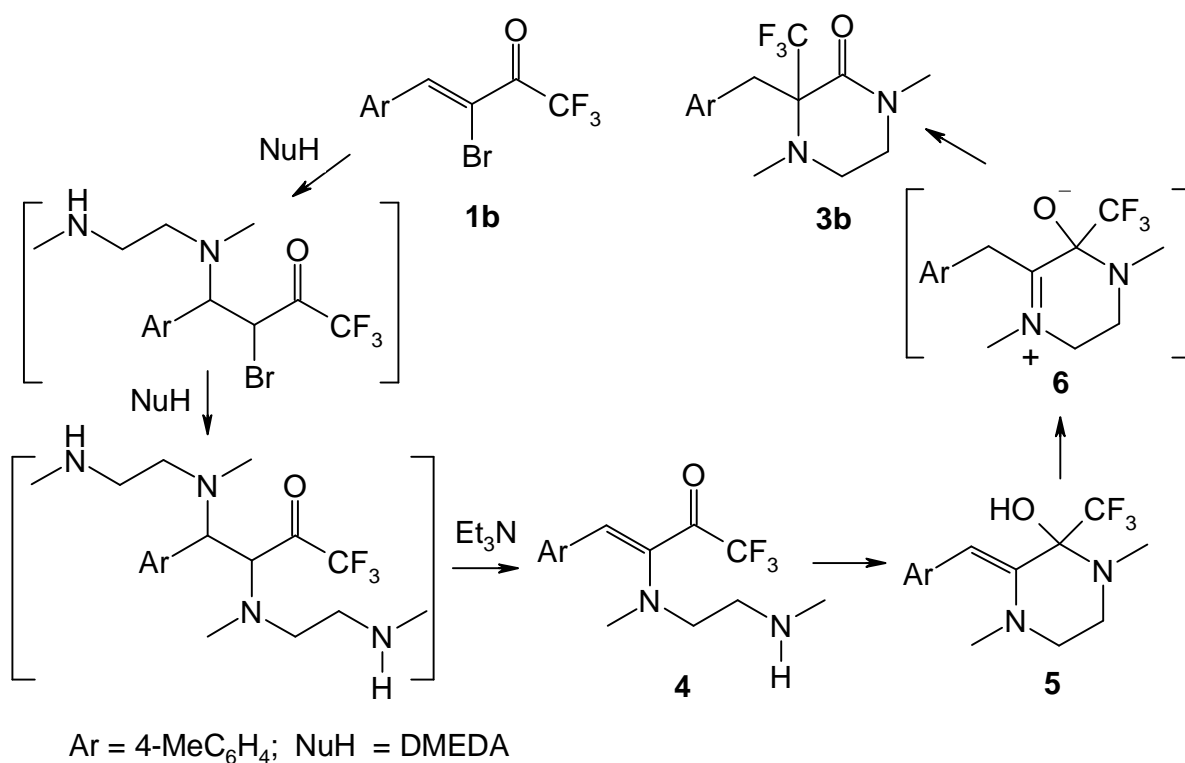
Структура пиперазинов **3** была уверенно доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, а также РСА.

Используя данные ЯМР-мониторинга реакции бромона **1b** с N,N'-диметилэтилендиамином (DMEDA), а также содержащиеся в литературе

сведения о химии капто-дативных аминоалкенов, мы предложили механизм всей последовательности сборки пиперазинового остова (Схема 3).

Сначала образуется капто-дативная система **4** по классической схеме: аза-реакция Михаэля, межмолекулярное нуклеофильное замещение атома брома и элиминирование молекулы DMEDA из β -положения аминоенона. Затем аминоенон **4** превращается в пиперазиносинтетон **5** – ключевой интермедиат всего каскада превращений. Ввиду того, что гидроксильная группа находится рядом с сильной электроноакцепторной CF_3 -группой, она имеет достаточно «кислый» протон. В присутствии основного атома азота (N^4) пиперазинового цикла происходит внутримолекулярный перенос протона с образованием соответствующей иммониевой соли **6**. Наконец, 1,2-сдвиг трифторметильной группы как внутреннего нуклеофила к электрофильному центру приводит в итоге к целевому гетероциклу **3b**.

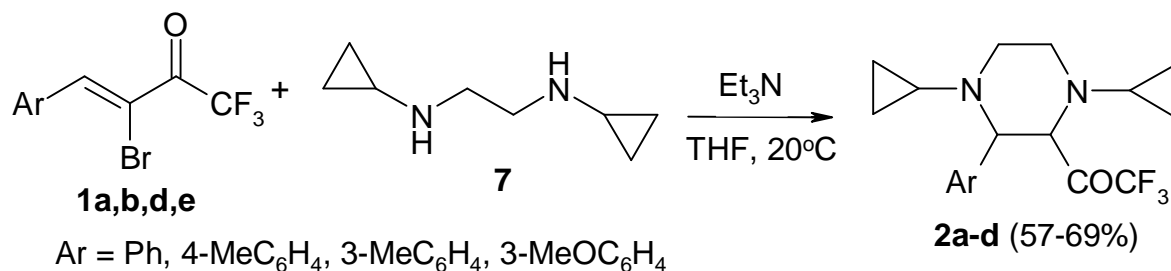
Схема 3.



Однако открытая нами перегруппировка наблюдается не для всех диаминов. Так, при взаимодействии $\text{N,N}'$ -дициклопропилэтилендиамина с CF_3 -броменонами **1** были получены *a priori* ожидаемые 2-трифторацетилпиперазины **2** (Схема 4). Их образование протекает через стадию сопряжённого нуклеофильного

присоединения и последующего внутримолекулярного замещения брома вторым нуклеофильным центром с замыканием пиперазинового цикла.

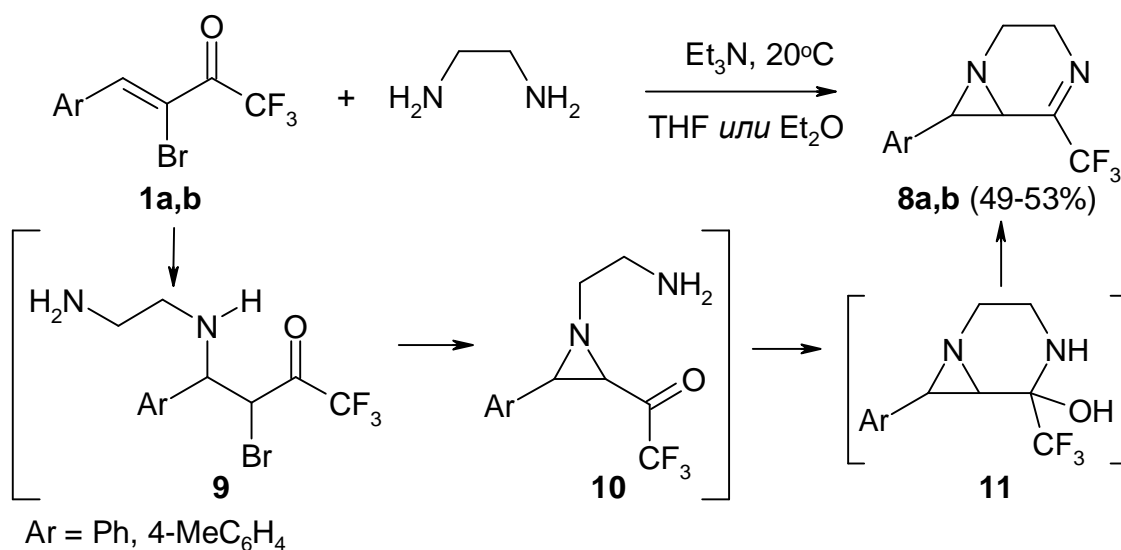
Схема 4.



Для объяснения уникального поведения *N,N'*-дициклопропилэтилендиамина мы провели квантово-химические расчёты методом DFT (GGA PBE/TZ2p). Рассчитывались значения изменения свободной энергии Гиббса для меж- и внутримолекулярного замещения брома диметил- (DMEDA) и дициклопропилэтилендиамином (**7**). Так, для DMEDA более низкие значения ΔG были получены для межмолекулярного замещения (по сравнению с **7** и внутримолекулярным замещением брома группой NHMe), в то время как для дициклопропильного производного значения ΔG ниже для внутримолекулярного замещения.

Для определения границ применимости разработанного подхода мы использовали диамины, содержащие две первичные аминогруппы. Оказалось, что взаимодействие енонов **1a,b** с этилендиамином даёт бициклические соединения **8a,b**, образующиеся селективно в виде единственного изомера (Схема 5).

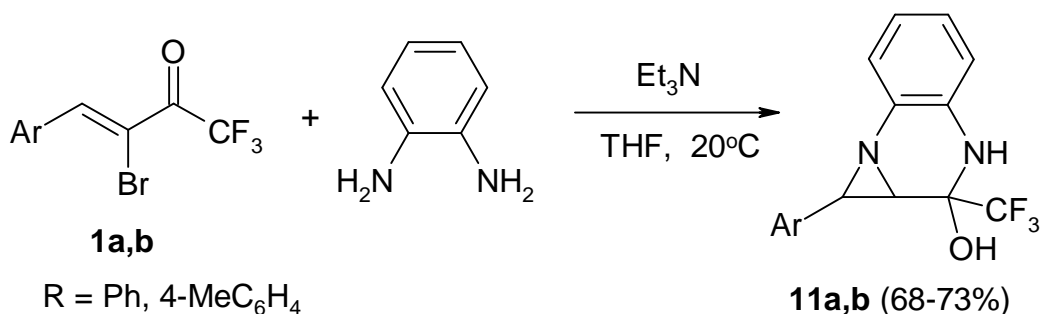
Схема 5.



Очевидно, что ключевыми стадиями реакции являются: присоединение по Михаэлю, внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома брома тем же нуклеофильным центром (в этом случае этилендиамин реагирует как 1,1-бинуклеофил), приводящее к сборке азиридинового цикла **10** и, наконец, конденсация с участием второго нуклеофильного центра и карбонильной группы, завершающаяся образованием гетероцикла **8**.

Менее нуклеофильный *o*-фенилендиамин реагирует с енонами **1a,b** аналогично. Однако в этом случае реакция останавливается на стадии образования полуаминала **11** (Схема 6).

Схема 6.



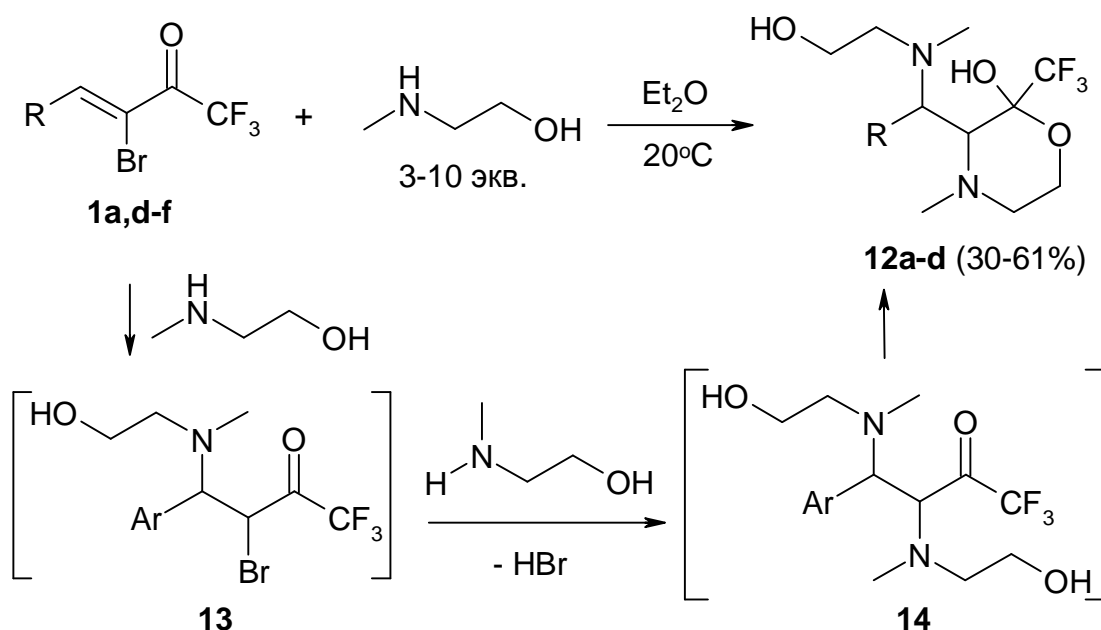
Гетероциклы **11** выделены с хорошими выходами. Их высокая стабильность обусловлена присутствием сильной электроноакцепторной группы у полуаминального атома углерода.

Таким образом, на основе реакции CF₃-броменонов с диаминами нами разработан простой и эффективный способ синтеза различных трифторметилсодержащих производных пиперазина. Было показано, что структура последних зависит главным образом от строения бинуклеофила.

1.2. Синтез CF₃-морфолинов. Стремясь расширить границы этого метода, мы изучили реакции броменонов **1** с аминспиртами как 1,4-N,O-бинуклеофилами. Ожидалось, что по аналогии с диаминами такие реакции окажутся наиболее простым подходом к CF₃-морфолинам. Взаимодействие енонов **1** с избытком N-метиламиноэтанола приводит к соответствующим морфолинолам **12**, образование которых происходит с участием двух молекул аминспирта (Схема 7). Опираясь на данные, полученные при изучении реакционной способности диалкилэтилендиаминов, мы предложили механизм

сборки морфолинового ядра. Как и в ряду диаминов реакция начинается с сопряжённого нуклеофильного присоединения одного эквивалента аминспирта к молекуле исходного енона. Поскольку нуклеофильность N- и O-центров существенно различается, образующийся аддукт **13** в избытке бинуклеофила участвует исключительно в реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения, превращаясь в диаминокетон **14**. Последний далее легко циклизуется, образуя устойчивый полуацеталь **12**.

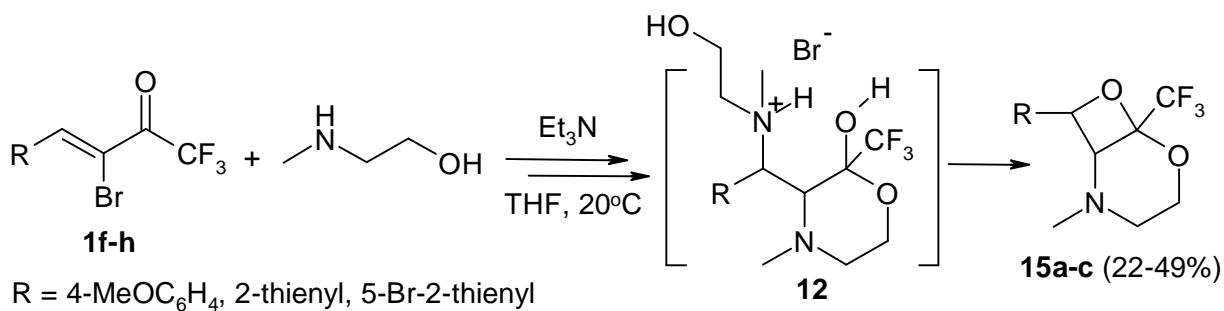
Схема 7.



R = Ph, 3-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-thienyl

При проведении этой реакции в присутствии триэтиламина как дополнительного основания наблюдалось дальнейшее превращение морфолинола **12** в бициклический продукт **15** (Схема 8).

Схема 8.

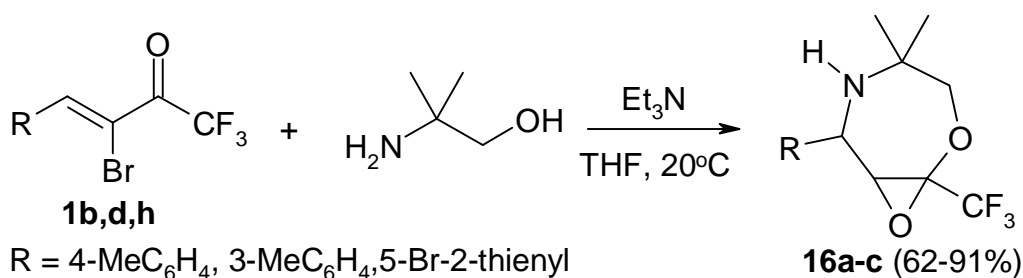


R = 4-MeOC₆H₄, 2-thienyl, 5-Br-2-thienyl

Присутствие сильного основания, судя по всему, активирует свободную гидроксильную группу в морфолиноле **12**, в результате происходит внутримолекулярное замещение второго фрагмента аминоспирта гидроксильной группой и замыкание оксетанового цикла.

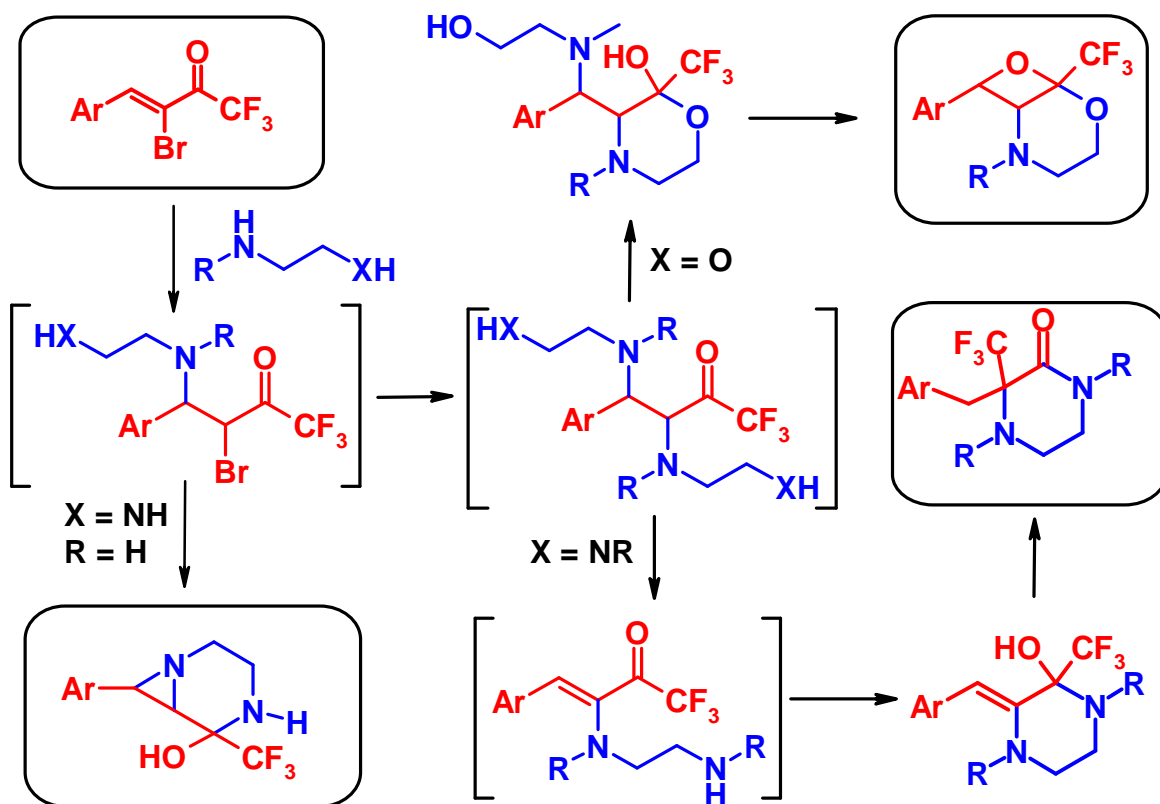
Наконец, реакции броменонов **1** с аминоспиртами, содержащими первичные аминогруппы, неожиданно приводят к бициклам **16** (Схема 9).

Схема 9.



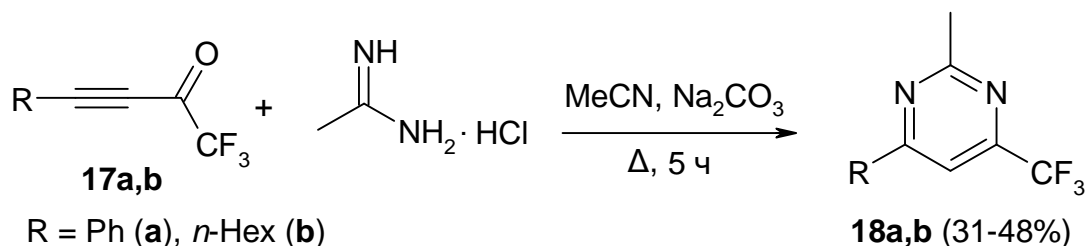
Таким образом, мы систематически изучили реакции CF_3 - α -броменонов с N,N- и N,O-бинуклеофилами. Показано, что во всех случаях сборка гетероцикла инициируется аза-реакцией Михаэля, при этом структура цикла определяется строением исходного бинуклеофила (Схема 10).

Схема 10.



Как известно, для сборки шестичленных азагетероциклов в реакции с ацетиленовыми кетонами обычно используются N-C-N (или 1,3-) бинуклеофилы, а именно производные мочевины и амидины. К сожалению, мочевина и её производные в реакции с инонами **17** оказались неактивны. Ацетамидин удалось вовлечь в эту реакцию только при кипячении в ацетонитриле (Схема 11). Целевые пиримидины **18** были выделены с умеренным выходом.

Схема 11.

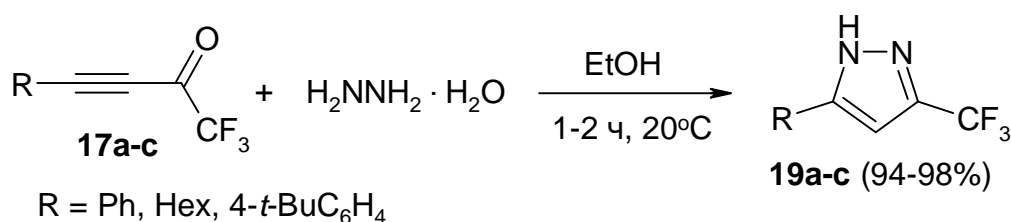


2. Синтез пятичленных гетероциклов

Одна из распространённых схем сборки пятичленных гетероциклов построена на взаимодействии 1,3-биэлектрофилов с 1,2-бинуклеофилами. Роль последних играют гидразины (в синтезе пиразолов) и гидроксилламин (для получения изоксазолов). В качестве биэлектрофилов чаще всего используются 1,3-дикарбонильные соединения. Например, пиразолы получают, как правило, циклоконденсацией 1,3-дикетонов с гидразинами. Однако этот метод имеет существенный недостаток: реакции с несимметричными кетонами или с монозамещёнными гидразинами нередко завершаются образованием трудноразделимой смеси региоизомеров. Различная природа электрофильных *sp*- и *sp*²-центров CF₃-инонов делает их более привлекательными в селективном гетероциклическом синтезе.

2.1. Синтез пиразолов. Взаимодействие CF₃-инонов **17a-c** с гидразингидратом приводит к образованию пиразолов **19a-c** (Схема 12).

Схема 12.



Предложенный метод синтеза производных пиразола удовлетворяет требованиям зелёной химии, а именно: реакция является атом-экономной и протекает в «зелёном» растворителе (этаноле) без нагревания и катализатора, с выделением нетоксичного побочного продукта (воды). При этом гетероциклы **18** образуются с высоким выходом за короткое время.

В случае монозамещённых гидразинов возможно образование как 1,3-, так и 1,5-пиразолов (где 3 и 5 – положение трифторметильной группы в цикле). Мы установили, что CF₃-иноны **17** взаимодействуют с алкил- и арилгидразинами уже при комнатной температуре: целевые пиразолы **20** и **21** получаются с высокими выходами и с высокой селективностью. Конфигурация каждого изомера определена с помощью ЯМР-спектроскопии (¹H – ¹H 2D NOESY и ¹H – ¹³C 2D НМВС) (Рис. 2). Было выявлено, что соотношение **20:21** зависит напрямую от строения исходного гидразина и используемого растворителя (Таблица 1).

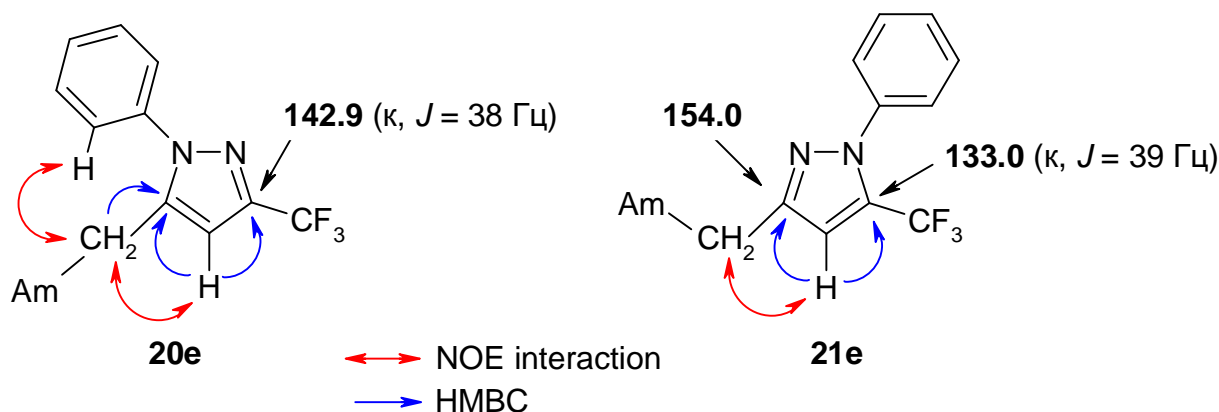
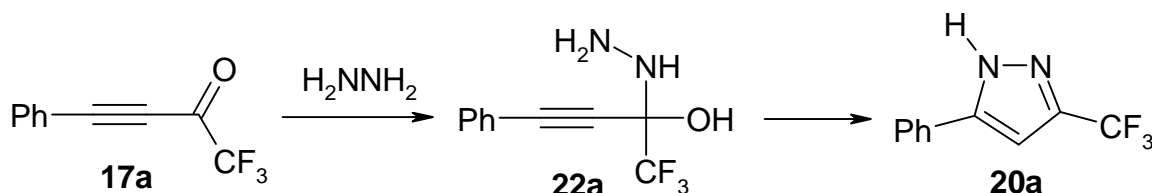


Рис. 2. Основные корреляции NOESY и ¹H-¹³C НМВС для пиразолов **20e** и **21e**.

Наиболее высокая селективность (вплоть до 99 : 1) наблюдалась для реакции инонов **17a-c** с этилгидразином в этаноле (Таблица 1, строки 1-3). Реакция с фенилгидразином в аналогичных условиях менее селективна (Таблица 1, строки 4, 6, 8), однако её селективность существенно возрастает при использовании в качестве растворителя гексафторизопропанола (HFIP) (Таблица 1, строки 5, 7, 9). В целом полярные апротонные растворители (лучше всего ДМСО) сдвигают соотношение изомеров в пользу 1,5-изомера (Таблица 1, строки 11-13), в то время как в сильнополярных протонных растворителях (TFE и HFIP) доминантным является 1,3-изомер (Таблица 1, строки 10, 12, 14).

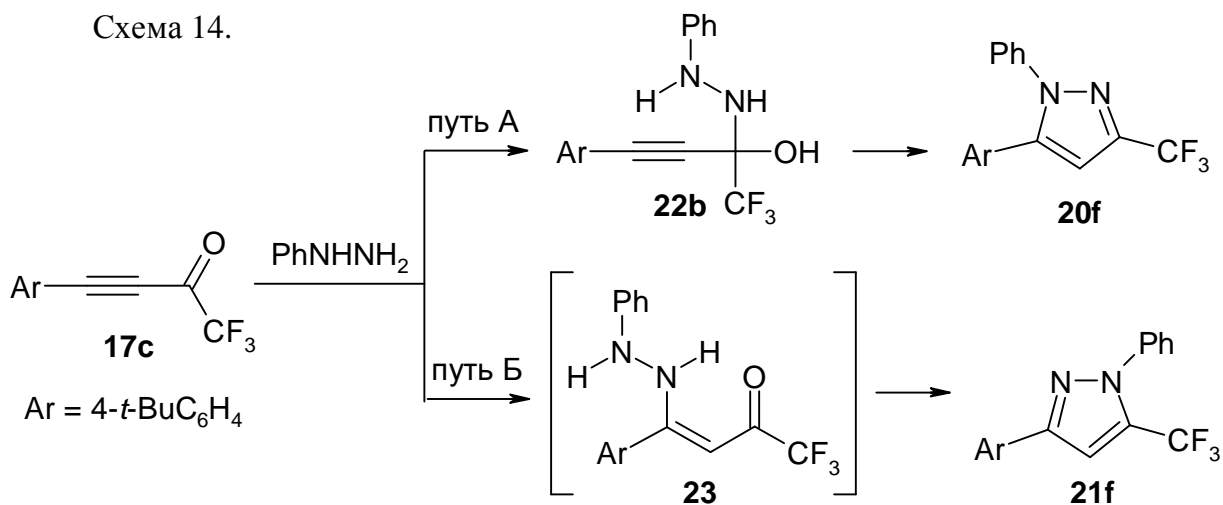
спектре ^{13}C ЯМР, а также отсутствие сигналов в области олефиновых протонов в спектре ^1H ЯМР подтверждают структуру полуаминала **22**. Через 20 минут в протонном спектре появляется синглет пиразольного протона (6.68 м.д.), интенсивность которого растёт с течением времени.

Схема 13.



Мониторинг реакции инона **17c** с фенилгидразином показал, что она протекает по аналогичной схеме. Таким образом, образование 3- CF_3 -пиразолов **19** происходит через первоначальное образование полуаминала **22b** (Схема 14, путь А). Напротив, сборка изомерного 5- CF_3 -пиразола включает стадию сопряжённого нуклеофильного присоединения, приводящую к аза-аддукту Михаэля **23** (путь Б).

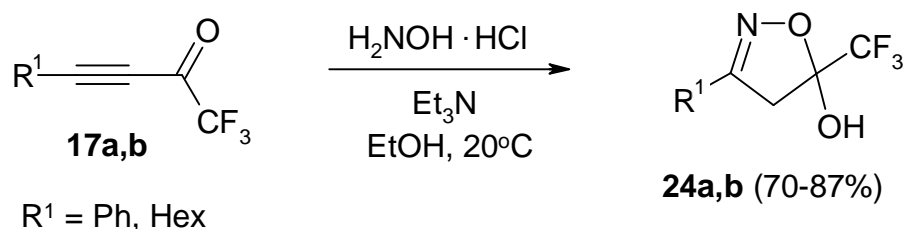
Схема 14.



2.2. Синтез изоксазолов. Взаимодействие инонов **17** с гидроксилмином протекает в мягких условиях, приводя к дигидроизоксазолам **24a,b** (Схема 15). Реакция характеризуется высокой хемоселективностью: во всех случаях образуется только один изомер – 5-трифторметилдигидроизоксазол **24**. Такой результат объясняется различной природой электрофильных центров субстрата и нуклеофильных центров гидроксилмина: более нуклеофильный атом азота

атакует β -атом углерода инона, приводя к пуш-пульному аминоенону, который затем вступает в реакцию внутримолекулярной циклизации.

Схема 15.



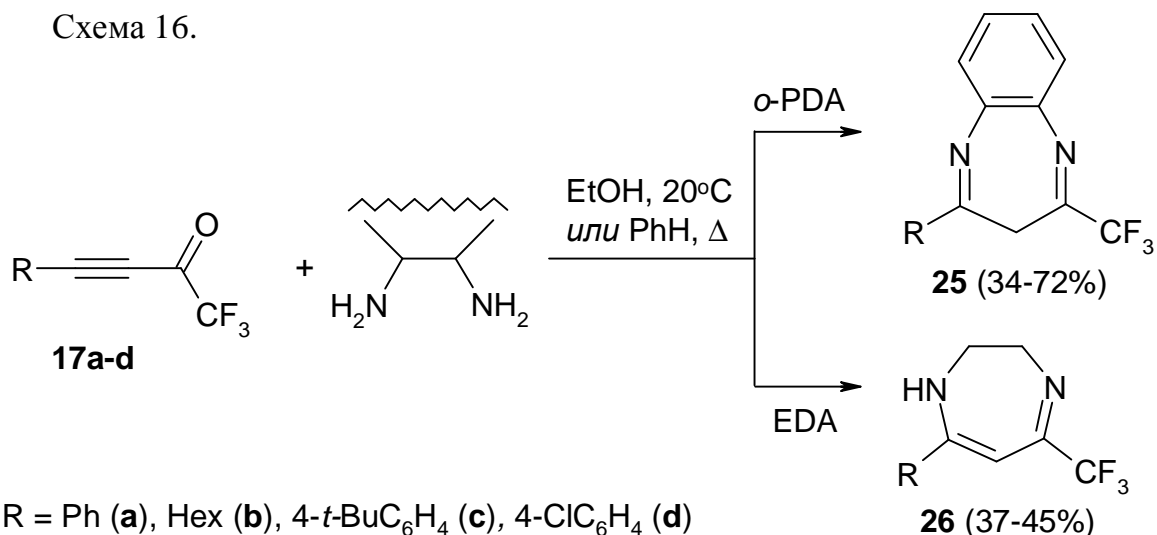
3. Синтез семичленных гетероциклов

Для сборки трифторметилированных семичленных гетероциклов в реакцию с CF_3 -инонами **17** были вовлечены 1,4-бинуклеофилы, такие как этилендиамин и *o*-фенилендиамин.

3.1. Синтез диазепинов.

Взаимодействие кетонов **17** с *орто*-фенилендиамином (*o*-PDA) в этаноле при комнатной температуре или в кипящем бензоле с азеотропной отгонкой воды завершается образованием 1,4-диазепинов **25**. Напротив, реакция с незамещённым этилендиамином (EDA) приводит к таутомерному диазепину **26**, более устойчивому вследствие возникновения цепи сопряжения (Схема 16).

Схема 16.



Проведённый ЯМР-мониторинг реакции инона **17a** с *o*-PDA позволил зарегистрировать образование ключевого интермедиата – пуш-пульного аминоенона, возникающего в результате сопряжённого нуклеофильного

присоединения – и проследить его превращение в diazepam **25**. Тем самым было показано, что аза-реакция Михаэля инициирует сборку семичленных гетероциклов.

ВЫВОДЫ

1. Изучена специфика трифторметил(бромалкенил)- и трифторметил(алкинил)-кетонов как ценных реагентов в одnoreакторном синтезе разнообразных пяти-, шести- и семичленных трифторметилированных азгетероциклов. Показано, что CF_3 -броменоны не являются синтетическими эквивалентами CF_3 -инонов.
2. Систематически изучены закономерности реакции CF_3 -броменонов с симметрично замещёнными этилендиаминами и на её основе разработан оригинальный метод получения CF_3 -пиперазинонов.
3. Открыта необычная перегруппировка трифторметилированных пиперазинолов, предполагающая 1,2-миграцию группы CF_3 .
4. Найдено, что взаимодействие CF_3 -броменонов с 1,2-диаминами, имеющими только первичные аминогруппы, завершается образованием бициклических производных, содержащих конденсированные пиперазиновый и азиридиновый фрагменты.
5. Разработан эффективный простой метод синтеза CF_3 -производных морфолина в мягких условиях на основе взаимодействия аминоспиртов с CF_3 -броменонами.
6. Осуществлён селективный синтез CF_3 -пиразолов на основе реакций инонов с моноалкил- или арилзамещёнными гидразинами. Определены параметры, контролирующие селективность сборки гетероцикла, впервые показано решающее влияние растворителя на направление реакции.
7. Проведён анализ альтернативных схем каскадной сборки пяти- и шестичленных азгетероциклов – пиразолов, пиперазинов и морфолинов. Экспериментально полученные данные, подтверждающие предложенные схемы превращений, хорошо согласуются с результатами квантово-химических расчётов.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Rulev, A. Yu. Reaction of α -bromoenones with 1,2-diamines. Cascade assembly of 3-CF₃-piperazine-2-ones *via* rearrangement / A. Yu. Rulev, M. V. Muzalevskiy, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. R. Romanov, V. N. Khrustalev, V. G. Nenajdenko // *Organic Letters* – 2013. – Vol. 15, № 11. – P. 2726-2729.
2. Chipanina, N. N. Intramolecular hydrogen bond in the push–pull CF₃-aminoenones: DFT and FTIR study, NBO analysis / N. N. Chipanina, L. P. Oznobikhina, T. N. Aksamentova, A. R. Romanov, A. Yu. Rulev // *Tetrahedron* – 2014. – Vol. 70, № 6. – P. 1207-1213.
3. Romanov, A. R. Synthesis of trifluoromethylated [1,4]diazepines from 1,1,1-trifluoroalk-3-yn-2-ones / A. R. Romanov, A. Yu. Rulev, I. A. Ushakov, V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko // *Mendeleev Communications* – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 269-271.
4. Romanov, A. R. Reactions of acetylenic CF₃-ketones with mono- and bidentate N-nucleophiles / A. R. Romanov, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev // *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 4* – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 398-404.
5. Muzalevskiy, V. M. Experimental and theoretical study of an intramolecular CF₃-group shift in the reactions of α -bromoenones with 1,2-diamines / V. M. Muzalevskiy, Yu. A. Ustynyuk, I. P. Gloriosov, V. A. Chertkov, A. Yu. Rulev, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. R. Romanov, V. G. Nenajdenko // *Chemistry – A European Journal* – 2015. – Vol. 21, № 47. – P. 16982-16989.
6. Rulev, A. Yu. Unsaturated polyfluoroalkyl ketones in the synthesis of nitrogen-bearing heterocycles / A. Yu. Rulev, A. R. Romanov. // *RSC Advances* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 1984-1998.
7. Рулёв, А. Ю. Реакции α -галогененонов с N-нуклеофилами. Материалы Всероссийской конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» / А. Ю. Рулёв, А. Р. Романов. – Иркутск, Россия. – 2014. – С. 9-10.
8. Рулёв, А. Ю. Неожиданная сборка трифторметилированных пиперазинонов на основе реакции трифторметил(алкенил)кетонов с вторичными диаминами.

Материалы III Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» / А. Ю. Рулёв, А. Р. Романов, В. М. Музалевский, В. Г. Ненайденко. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 101.

9. Романов, А. Р. Синтез трифторметилированных азотсодержащих гетероциклов. Материалы XVI Молодёжной школы-конференции по органической химии / А. Р. Романов. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 60.

10. Романов, А. Р. Реакции трифторметил(алкинил)кетонов с бинуклеофилами. Материалы Всероссийской конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» / А. Р. Романов. – Иркутск, Россия. – 2013. – С. 133-134.

11. Rulev, A. Yu. Aza-MIRC reaction: an efficient cascade assembly of N-heterocycles. Материалы III Международного конгресса «Химия гетероциклических соединений», посвящённого 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки и техники РСФСР, профессора Алексея Николаевича Коста / А. Yu. Rulev, A. R. Romanov. – Москва, 2015. – С. 120.

Автор выражает глубокую благодарность к.ф.-м.н. Нине Николаевне Чипаниной и к.х.н. Евгению Владимировичу Кондрашову (ИрИХ им. А. Е. Фаворского СО РАН) за помощь в проведении квантово-химических расчётов, а также д.х.н., профессору Валентину Георгиевичу Ненайденко и к.х.н. Василию Михайловичу Музалевскому (МГУ им. М. В. Ломоносова) за плодотворное сотрудничество. Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.