

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи

Був Евгений Михайлович

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ АЗОМЕТИН-ИЛИДОВ
И ИХ АДДУКТОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена на кафедре органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Сосновских Вячеслав Яковлевич

Официальные оппоненты: **Ким Дмитрий Гыманович**,
доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный
университет (национальный исследовательский
университет)», г. Челябинск, профессор кафедры
теоретической и прикладной химии;

Горбунова Татьяна Ивановна,
доктор химических наук, ФГБУН Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского
отделения Российской академии наук, г.
Екатеринбург, ведущий научный сотрудник лаборатории
фторорганических соединений;

Рубцов Александр Евгеньевич,
кандидат химических наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Пермский государственный национальный
исследовательский университет», заведующий научно-
исследовательской лабораторией органического синтеза.

Защита состоится «16» ноября 2020 г. в 16:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=1442>

Автореферат разослан «___» октября 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. К настоящему времени реакции [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов являются одним из наиболее эффективных методов синтеза азотистых гетероциклов ввиду простоты генерирования исходных диполей, формирования нескольких ковалентных связей аддукта в одну стадию и сопутствующей селективности процесса, позволяющей создавать одновременно несколько хиральных центров с заданной конфигурацией. Поскольку нестабилизированные азометин-илиды в отличие от стабилизированных не содержат дополнительных функциональных групп, их используют для введения в молекулу алкиламинного фрагмента, в синтезе различных природных соединений и лекарственных средств. Вследствие высокой активности нестабилизированные азометин-илиды в индивидуальном виде не выделяют, а генерируют *in situ* в реакционной среде различными методами, из которых далеко не все просты. Большая часть работ связана с генерацией таких илидов из *N*-алкил- α -аминокислот с карбонильными соединениями и *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина в присутствии трифторуксусной кислоты. В связи с этим поиск легкодоступных и эффективных методов генерации азометин-илидов весьма востребован.

Реакции карбонильных соединений с нестабилизированными азометин-илидами открывают путь к оксазолидиновой системе, обладающей богатым синтетическим потенциалом. Несмотря на очевидные перспективы в использовании оксазолидинов в качестве интермедиатов в синтезе различных гетероциклов, реакции циклоприсоединения азометин-илидов к карбонильным соединениям, имеющим в своей структуре и другие функциональные группы, на сегодняшний день остаются малоизученной областью органического синтеза. С другой стороны, сочетание реакции циклоприсоединения и последующей рециклизации или межмолекулярной реакции оксазолидинового кольца предоставляет возможности для двух-трех стадийного синтеза различных азот-содержащих гетероциклов из простых и легкодоступных карбонильных соединений.

Степень разработанности темы исследования. В последнее время в мировой науке большое внимание уделяется реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦ) стабилизированных и нестабилизированных азометин-илидов к активированной C=C связи и синтезу различных пирролидинов, пирролизидинов и индолизидинов. Существенно меньшее внимание за последние годы было уделено реакциям карбонильных соединений с нестабилизированными азометин-илидами. Так, синтез 5-арилоксазолидинов с помощью последних был осуществлен сравнительно недавно венгерскими и австралийскими химиками. Однако сведения о реакционной способности 5-арилоксазолидинов, для которых оказались характерны легкое раскрытие в кислой среде и способность к внутри- и межмолекулярным перегруппировкам с образованием различных гетероциклов, до наших работ в литературе практически отсутствовали.

Целью данной диссертационной работы является изучение методов генерации и реакционной способности нестабилизированных азометин-илидов, а также их

циклоаддуктов, для разработки новых подходов к синтезу насыщенных азотсодержащих соединений путем домино-процесса или одно-двух стадийных последовательностей реакций первичных циклоаддуктов. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить реакции ароматических кетонов с нестабилизированными азометин-илидами и осуществить одnoreакторный синтез 1-арил-2-аминоэтанолов.
2. Изучить кислотно-катализируемые рециклизации оксазолидинов, полученных в результате [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к функционализированным карбонильным соединениям.
3. Исследовать возможность использования оксазолидинов в качестве прекурсоров нестабилизированных азометин-илидов.
4. Изучить реакции нестабилизированных азометин-илидов с метилен-активными соединениями.
5. Изучить реакции нестабилизированных азометин-илидов с циклопропанами.

Научная новизна и теоретическая значимость работы: исследованы закономерности реакции нестабилизированных азометин-илидов, генерируемых из *N*-метил(бензил)глицина и параформальдегида или *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина, с ароматическими кетонами и альдегидами, приводящей к 5-арилоксазолидинам.

Показана многогранность оксазолидиновой системы, проявляющей амбивалентный характер в зависимости от условий реакции и заместителей в ароматическом кольце исходных карбонильных соединений. Изучены кислотно-катализируемые рециклизации оксазолидинов, которые протекают по трем основным направлениям. 1. Деметилирование аминоацетальной метиленовой группы в присутствии соляной кислоты приводит к образованию 2-аминоэтанолов. 2. Нами впервые показана возможность использования оксазолидина в качестве скрытого нуклеофила при введении в молекулу сложноэфирной или цианогруппы, что приводит к внутримолекулярной рециклизации в лактоны или пиперидин-2-оны. 3. Рециклизация *N*-бензил-5-арилоксазолидинов в хлорной кислоте позволяет использовать электрофильные центры оксазолидина и осуществить последовательные циклизации Фриделя-Крафтса и Пикте-Шпенглера в метанодибензо[*c,f*]азоцины.

Обнаружено явление циклораспада оксазолидинов при нагревании выше 120 °С с образованием нестабилизированных азометин-илидов. Данный процесс наиболее характерен для оксазолидинов, имеющих спиросочленение в положении 5, особенно для 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-онов, на основе которых предложен новый метод генерации нестабилизированных азометин-илидов. Продемонстрированы возможности и преимущества данного метода, позволяющего провести реакцию в безводных условиях, в расплаве реагентов и при высоких температурах, что способствует активации малореакционноспособных дипольарофилов.

Показана способность простых нестабилизированных *N*-алкилазаметин-илидов выступать в качестве синтетических эквивалентов иминиевого катиона и формальдегида. В реакции с метиленактивными соединениями обнаружена новая домино-последовательность: кислотно-основное взаимодействие азометин-илида, реакция Манниха, элиминирование диалкиламина и последующее циклоприсоединение второй молекулы илида, что приводит к созданию 3,3-дизамещенных пирролидинов с использованием всего лишь одной метиленовой группы исходного субстрата. При наличии только одного кислого атома в исходном субстрате реакция останавливается на стадии аддукта Манниха.

Изучены реакции нестабилизированных азометин-илидов с донорно-акцепторными циклопропанами и спиро[оксиндол-циклопропанами]. Обнаружено, что при использовании спиро[антрацен-оксазолидина] они ведут к получению диэтил 5-(гет)арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатов и спиро[пирролидин-3,3'-индолин-2-онов] соответственно. Экспериментально показано, что эти превращения протекают по пути домино-процесса с участием иминиевого катиона, образующегося из азометин-илида, реакции Манниха и последующей циклизации, а азометин-илид выступает в качестве синтетического эквивалента имина формальдегида.

Практическая значимость результатов. Разработаны масштабируемые и простые в экспериментальном плане пути синтеза 1-арил-2-аминоэтанолов, 3-((алкиламино)метил)-лактонов, 5-гидроксипиперидин-2-онов, 6,12-метанодибензо[с,ф]азионинов и 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов из коммерчески доступных карбонильных соединений и прекурсоров нестабилизированных азометин-илидов. Циклораспад спиро[антрацен-оксазолидинов] до азометин-илида и антрахинона была использована для получения широкого ряда оксазолидинов, 1,2-аминоспиртов и пирролидинов на основе различных диполярфилов (альдегидов, кетонов и алкенов), в том числе и малоактивных в реакциях с другими прекурсорами азометин-илидов. Реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с различными СН-кислотными соединениями и циклопропанами позволяют получить широкий ряд 3,3-дизамещенных пирролидинов, аддуктов Манниха и спиро[пирролидин-3,3'-индолин-2-онов]. Кроме того, в ходе работы предложены новые препаративные методы получения патентованного тетрагидроизохинолинового антидепрессанта, алкалоидов ($\pm$)-хорсфилина и ($\pm$)-*N*-бензилкоэрулесцина. В целом, обобщая полученные результаты, можно сказать, что нами предложена новая оксазолидиновая методология синтеза 2-амино-1-арилэтанолов, пирролидинов и других насыщенных азагетероциклов из коммерчески доступных субстратов и прекурсоров азометин-илидов.

Методология и методы исследования. В ходе работы применялись общепринятые процедуры синтеза и контроля прогресса реакции с использованием стандартного лабораторного оборудования, а также микроволнового реактора Biotage+. Поиск литературных данных был произведен в базах данных Reaxys, Scopus и Web of Science. Строение и чистота полученных соединений были установлены с использованием спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Кислотно-катализируемые рециклизации 5-арилотсазолидинов.
2. Метод генерации нестабилизированных *N*-алкилазотетин-илидов из 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-отсазолидин]-10-онов.
3. Домино-реакция СН-кислотных соединений с нестабилизированными азотетин-илидами.
4. Реакции циклопропанов с 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-отсазолидин]-10-онами.

Степень достоверности и апробация результатов. Все аналитические данные получены на оборудовании Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также в лаборатории «Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов» центра коллективного пользования Уральского федерального университета.

Результаты работы представлены на Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015–2016); IX International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015» (Санкт-Петербург, 2015); Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (Иркутск, 2015); Dombay organic conference cluster (DOCC-2016) (Домбай, 2016); Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018); Международной научной конференции «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности» (Пермь, 2018).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в планировании, исполнении и оптимизации эксперимента, проводил самостоятельный анализ литературных данных и интерпретацию полученных результатов исследования, внес значительный вклад в подготовку статей к публикации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей в международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК и Аттестационным советом УрФУ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

Структура диссертации. Диссертационная работа выполнена на 157 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение полученных результатов (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, списки сокращений и условных обозначений и цитируемой литературы. Диссертация содержит 106 схем, 8 таблиц, 4 рисунка. Библиографический список цитируемой литературы содержит 282 наименования.

Благодарности. Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу, глубокую и искреннюю благодарность к.х.н., доценту Мошкину Владимиру Сергеевичу за всестороннюю поддержку и руководство, а также всем сотрудникам и студентам

кафедры органической химии ИЕНиМ УрФУ за дружественную атмосферу в коллективе и взаимопомощь; сотрудникам ЦКП САОС и его руководителю к.х.н. Кодессу Михаилу Исааковичу за проведение ЯМР исследований (ИОС УрО РАН); группе элементного анализа ИОС УрО РАН, Баженовой Людмиле Николаевне и Щур Ирине Викторовне за проведение элементного анализа; группе хроматомасс-спектрометрии ИОС УрО РАН и ее руководителю к.х.н. Ганебных Илье Николаевичу за запись масс-спектров высокого разрешения; сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ХТИ УрФУ под руководством к.х.н., доцента Олега Станиславовича Ельцова за запись ЯМР и ИК-спектров. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 14-13-00388 и 17-73-20070).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

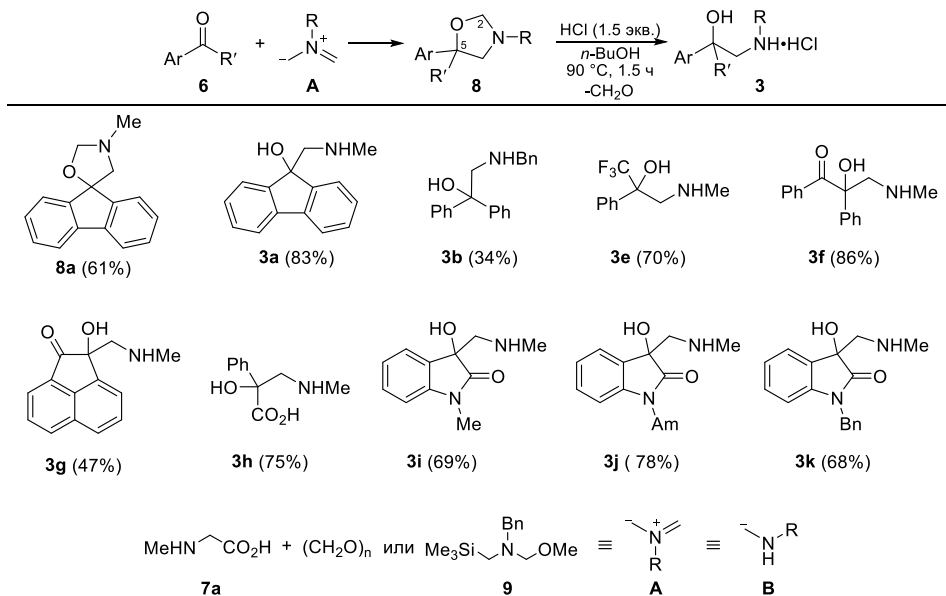
Во введении обоснована актуальность выбранной темы, описана степень ее разработанности, сформулированы цели и задачи диссертационного исследования. Описана научная новизна выполненной работы, ее практическая и теоретическая значимость, перечислены методы проведенного исследования, а также положения, выносимые на защиту. **В первой главе** приводится обзор литературы по методам генерации и реакциям нестабилизированных азометин-илидов, а также реакциям оксазолидинов, полученных в результате [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов. Обсуждению результатов работы посвящена **вторая глава**, в которой изложены данные по реакциям нестабилизированных азометин-илидов с карбонильными соединениями, синтезу 5-арилоксазолидинов и их кислотно-катализируемым реакциям, новому методу генерации азометин-илидов из спиро[антрацен-оксазолидинов] и реакциям данного прекурсора. **В третьей главе** подробно описываются экспериментальные методики, физические характеристики и аналитические данные полученных соединений.

2.1 Реакции нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими кетонами. Синтез 2-амино-1-арилэтанолов

Располагая имеющимися литературными данными о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦ) нестабилизированных азометин-илидов **А** с ароматическими альдегидами, мы предприняли изучение их реакционной способности с ароматическими кетонами **Б**, поскольку в литературе присутствовали лишь разрозненные сведения об этих реакциях. Наилучшие результаты были получены при использовании саркозина (**7а**) и параформальдегида при кипячении в бензоле с насадкой Дина-Старка, и *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) при кипячении в ДМФА с LiF в течение 8 часов для стерически затрудненных кетонов. В целом, реакция [3+2]-циклоприсоединения *N*-алкилазометин-илида чувствительна к стерическим препятствиям в исходном диполярофиле, и лучше протекает со стерически-

открытыми субстратами, а также при наличии электроно-акцепторного заместителя в α -положении относительно карбонильной группы.

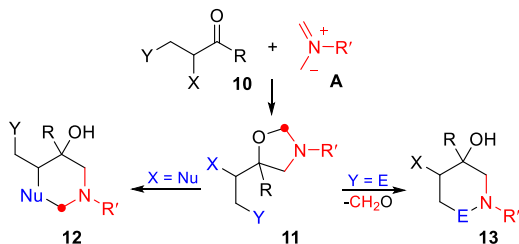
Деметилирование aminoацетальной метиленовой группы во 2-м положении оксазолидина позволило использовать полученные циклоаддукты **8** в качестве интермедиатов в синтезе гидрохлоридов 2-амино-1-арилэтанола **3** путем простого нагревания в *n*-BuOH в присутствии концентрированной HCl с общими выходами 34–86% после двух стадий. Разработанный одnoreакторный синтез можно рассматривать как формальное C-нуклеофильное присоединение алкиламинометильного аниона **B** к карбонильной группе, по результату напоминающее реакцию Гриньяра, а *N*-алкилазومتин-илид **A** – как его синтетический эквивалент. Полученные аминоспирты **3** являются новыми представителями широкого класса природных и лекарственных средств, таких как адреналин, фенилэфрин, алкалоиды галостацин и лонгимаммин.



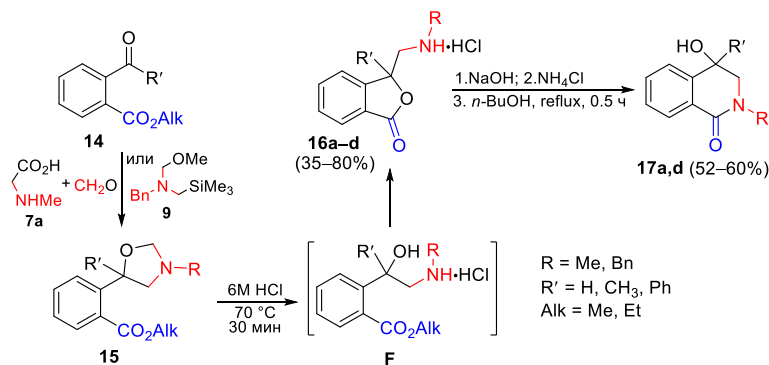
2.2 Внутримолекулярные рециклизации 5-арилоксазолидинов

Принимая во внимание амбивалентность оксазолидинового кольца, обусловленную наличием скрытых нуклеофильных и электрофильных центров, а также его легкодоступность из карбонильных соединений, мы решили применить 5-арилоксазолидины **11** в качестве реакционных интермедиатов для синтеза гетероциклических соединений. Для воплощения данной идеи были выбраны карбонильные соединения **10**, содержащие дополнительную функциональную группу электрофильной или нуклеофильной природы. Образующийся на первой стадии оксазолидиновый фрагмент **11** благодаря присутствию aminoацетальной метиленовой группы в кислых условиях может выступать в качестве синтетического эквивалента как

иминиевого катиона с образованием пиперидина **12** в результате циклораскрытия и последующей циклизации с внутренним нуклеофилом, так и вторичного амина с образованием пиперидина **13** в результате деметилирования аминоацетальной метиленовой группы и последующей циклизации по внутреннему электрофилу.

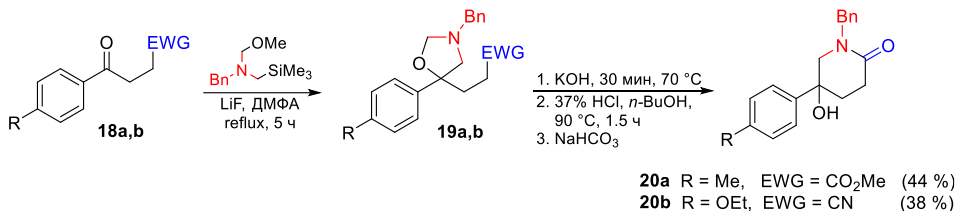


На первом этапе воплощения этой идеи мы осуществили реакции ароматических альдегидов и кетонов **14**, содержащих сложнэфирную или цианогруппу в β - или γ -положении относительно C=O. Реакция 1,3-ДЦ азометин-ирида **A** с карбонильной группой и последующее нагревание сырого оксазолидина **15** в 6М HCl приводят к образованию 3-(алкиламинометил)фталидов **16** через промежуточный аминспирт **F** с общими выходами 35–80%. Несмотря на первоначально ожидаемую легкую рециклизацию подобных систем в 4-гидрокситетрагидроизохинолин-1-оны **17**, они оказались достаточно устойчивы при комнатной температуре и для рециклизации потребовались гидролиз лактона **16** и последующая циклизация в *n*-бутаноле.

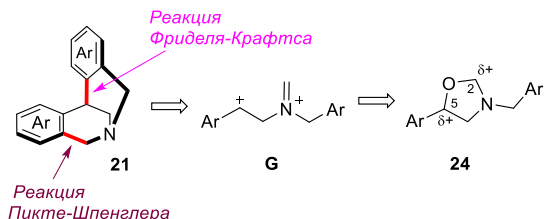


Найденные условия были применены и для одnoreакторного синтеза 5-арил-5-гидрокси-пиперидин-2-онов **20** из эфира и нитрила β -ароилпропионовой кислоты **18a,b** с умеренными общими выходами. Промежуточные (алкиламинометил)лактоны в данном случае получены не были.

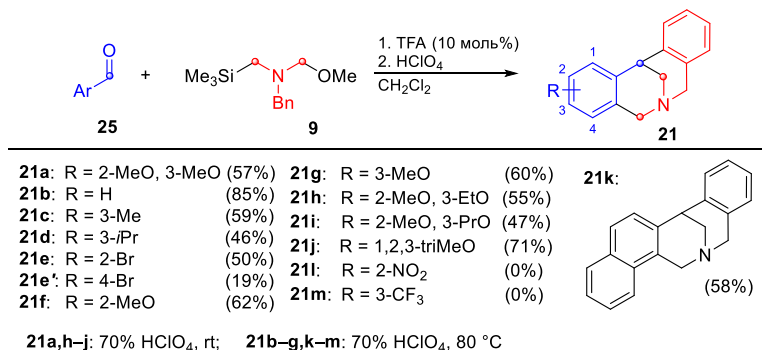
Рассмотренные выше двухстадийные синтезы можно рассматривать как формальное С-нуклеофильное присоединение метил(бензил)аминометильного аниона **B**, полученного из саркозина (**7a**)/формальдегида или *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**), к карбонильной группе, сопровождаемое внутримолекулярными циклизациями.



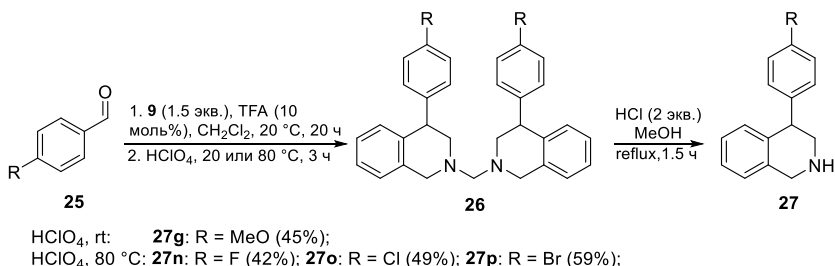
Вторым этапом развития идеи по расширению синтетического потенциала оксазолидинов **7** стало использование электрофильных центров оксазолидинового кольца в положениях 2 и 5. Благодаря возможности введения в молекулу оксазолидина двух ароматических фрагментов, способных выступать в качестве внутренних нуклеофилов в реакциях Фриделя-Крафтса и Пикте-Шпенглера, мы предположили, что оксазолидины **24** являются удачными синтетическими эквивалентами для синтеза дигидро-6,12-метанодинбензо[с, f]азоцинов **21**, являющихся мостиковыми 4-арилтетрагидроизохинолинами и привлечшими значительное внимание со стороны научного сообщества.



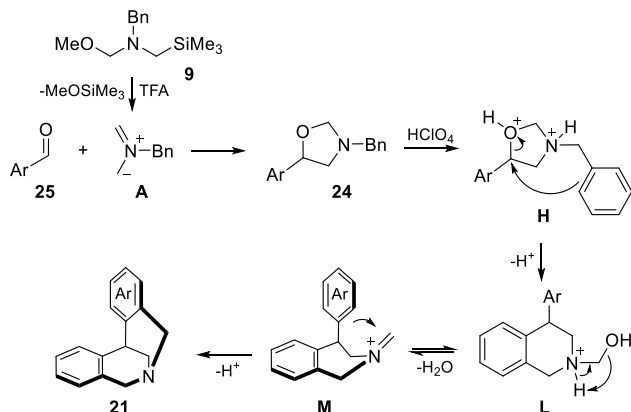
В результате оптимизации условий реакции нами был найден удобный двухстадийный метод синтеза тетрациклических систем **21**. Мы исследовали возможность комбинирования стадий циклоприсоединения нестабилизированного азометин-илида, генерируемого из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**), и рециклизации промежуточного 5-арил-3-бензилоксазолидина **24** в одном экспериментально простом процессе, состоящем из последовательной обработки смеси альдегида **25** и прекурсора илида **9** сначала трифторуксусной кислотой в течение 20 часов и затем 70% хлорной кислотой без выделения промежуточного оксазолидина **24**. Найденные условия были успешно применены к различным ароматическим альдегидам **25**. Стоит отметить, что в случае альдегидов, обладающих электронодонорными заместителями в *мета*- и *пара*-положениях ароматического кольца, процесс хорошо протекает при комнатной температуре (синтез азоцинов **21a,h-j**). Отсутствие донорных заместителей или слабых акцепторов, типа галогенов, требует нагревания реакционной смеси на стадии рециклизации (в случае синтеза азоцинов **21b-g,k-m**). Введение в молекулу исходного альдегида электроноакцепторных заместителей (4-CF₃, 3-NO₂) останавливает процесс на стадии гидролиза промежуточных оксазолидинов **24** до аминокспиртов.



При более тщательном изучении данного процесса мы исследовали реакцию *para*-замещенных альдегидов **25** и неожиданно обнаружили, что реакция останавливается на стадии метилен-сшитого 4-арилтетрагидроизохинолина **20** в виде смеси двух диастереомеров (температура стадии рециклизации: R = OMe, ~20 °C; R = Hal, 80 °C), которые были деметилированы путем нагревания с соляной кислотой в метаноле. Таким образом, варьируя положения заместителей в исходном альдегиде, можно изменять направление реакции в сторону *N*-незамещенных тетрагидроизохинолинов **21**, которые были выделены с общими выходами 42–59%.

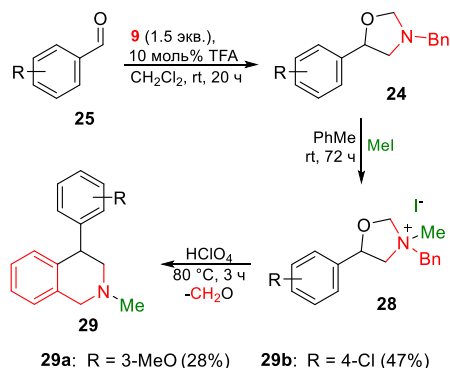


Основываясь на полученных экспериментальных данных, нами был предложен следующий механизм реакции.



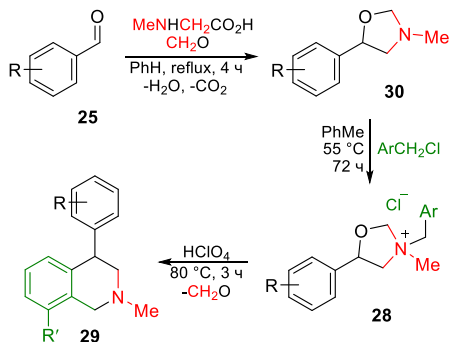
По-видимому, в отличие от HCl в хлорной кислоте происходит двойное протонирование оксазолидина **24** (интермедиат **H**). Образование бензильного карбокатиона и внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса приводят к 4-арилтетрагидроизохинолину **L**, дегидратация которого с последующей циклизацией иминиевого катиона **M** по Пикте-Шпенглеру дают в конечном итоге дибензоазоцин **21**.

С другой стороны, возможность остановить реакцию на стадии образования 4-арилтетрагидроизохинолинов независимо от природы заместителей в исходном альдегиде **25** позволила бы разработать новый путь к синтезу подобных алкалоидов. Простым решением этой задачи оказалось введение дополнительной стадии кватернизации промежуточного оксазолидина **24** с помощью алкилгалогенида. Действительно, лишение атома азота возможности образовывать иминиевый катион, селективно останавливает процесс на стадии формирования *N*-метилизохинолинов **29**, которые были получены с общими выходами 28–47% после трех стадий в расчете на исходный альдегид **25**.



Более того, учитывая структуру промежуточной четвертичной аммониевой соли **28**, содержащей бензильную и метильную группы, мы решили изменить порядок введения этих фрагментов в молекулу. Таким образом, реакция [3+2]-циклоприсоединения исходного альдегида **25** с *N*-метилазаметин-илидом **A**, полученным из саркозина (**7a**) и параформальдегида, и последующая кватернизация промежуточного оксазолидина **30** бензилхлоридами позволили варьировать заместители в обоих ароматических фрагментах целевых 4-арилтетрагидроизохинолинов **29**. Данный одnoreакторный подход к построению 4-арилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов выглядит весьма привлекательно как в плане простоты эксперимента, так и дешевизны исходных реагентов, что нашло применение в нашем синтезе патентованного антидепрессанта **29e**.

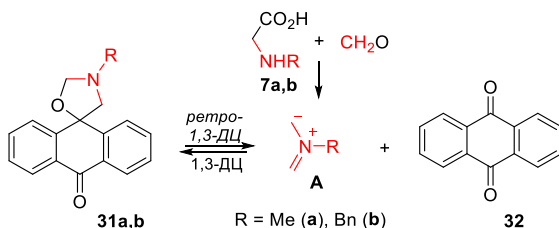
Таким образом, используя комбинацию [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к бензальдегидам с кислотнo-катализируемой рециклизацией оксазолидинов, мы разработали гибкий подход к конструированию азаполициклов, таких как 4-арилтетрагидроизохинолины **26**, **27** и **29** и 6,12-метанодинбензо[с,ф]азоцины **21**, представляющих большой интерес для медицинской химии в силу их близкого родства с природными алкалоидами и известными лекарственными препаратами.



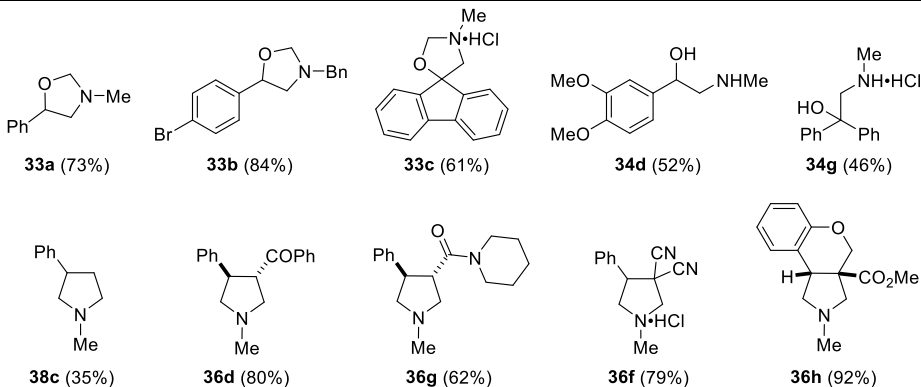
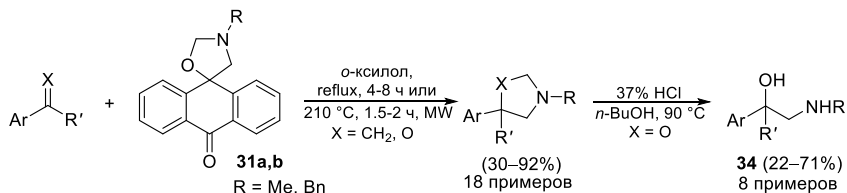
29a: R = 3-MeO R' = H (24%) **29e:** R = 4-Br R' = H (43%)
29c: R = H R' = H (57%) **29f:** R = 4-MeO R' = H (50%)
29d: R = 4-Me R' = Me (27%) **29g:** R = 4-MeO R' = Me (62%)
29h: R = 2-HO (17%), получен из 2-EtO **25**

2.3 Spiro-оксазолидины в качестве прекурсоров нестабилизированных азометин-илидов

В ходе нашего исследования реакций нестабилизированных азометин-илидов **A** с ароматическими кетонами **6**, мы обратили внимание на необычные свойства 3'-метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31**, полученного из антрахинона (**32**), саркозина (**7a**) и параформальдегида. Первые попытки провести с ним какие-либо реакции, характерные для других оксазолидинов, не привели к успеху, а побочным продуктом во многих случаях был исходный антрахинон (**32**). Эти факты натолкнули нас на мысль об обратимости образования этого оксазолидина и того, что антрахинон может оказаться специфическим акцептором и затем донором нестабилизированного азометин-илида **A**.



После поиска условий для циклораспада спиро-оксазолидинов **31** было обнаружено, что в интервале температур 120–210 °С происходит последовательность ретро-1,3-ДЦ азометин-илида **A** из спиро[антрацен-оксазолидина] **31** и последующее 1,3-ДЦ к присутствующему в смеси диполярофилу. Данные наблюдения были подтверждены широким спектром реакций спиро-оксазолидинов **31a,b** как с C=O, так и C=C диполярофилами, в результате чего был получен ряд оксазолидинов **33** (X = O), арилэтаноламинов **34** и пирролидинов **36** и **38** (X = CH₂) с выходами 22–92%.



Предлагаемый нами новый способ получения азометин-илидов **A** из спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** обладает рядом очевидных преимуществ перед взаимодействием диполярофилов с *N*-алкилглицином **7** и формальдегидом: отсутствие образующейся воды и необходимости ее удаления из реакционной среды; осуществление синтеза в *o*-ксилоле вместо токсичного бензола (лучший растворитель для получения 5-арил-оксазолидинов азеотропным методом); возможность проведения синтеза путем сплавления, а также создания высоких температур, что позволяет активировать малореакционноспособные диполярофилы, например, стирол или бензофенон (продукты **38c** и **34g**).

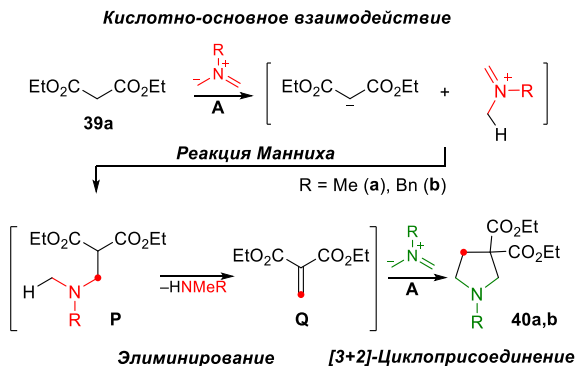
Мы также изучили другие оксазолидины, такие как 5-(4-бромфенил)оксазолидин и спиро[флуорен-оксазолидин] **33c**, и обнаружили, что способность к ретро-1,3-ДЦ с образованием азометин-ида характерна и для других напряженных спиро-оксазолидинов, однако с препаративной точки зрения наиболее выгодно использование именно спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** из-за их стабильности при комнатной температуре в течение длительного времени и полного протекания циклораспада при нагревании выше 140 °C, а также легкой очистки от единственного побочного продукта – антрахинона **32**.

2.4. Нестабилизированные азометин-илиды в реакции Манниха: синтез пирролидинов из метиленактивных соединений

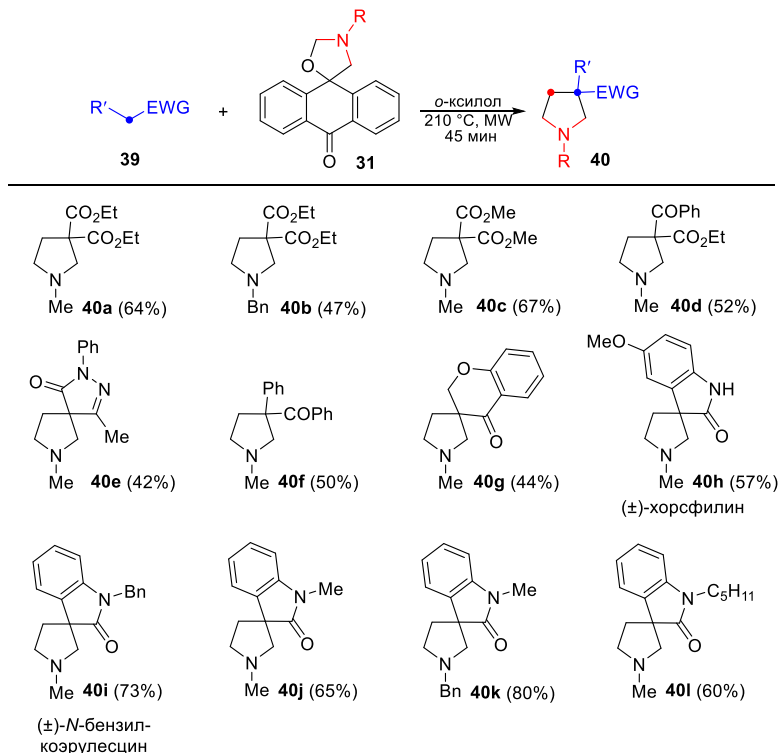
Известно, что для протекания реакции [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов требуется апротонная среда и отсутствие воды,

вследствие протонирования азометин-илида и невозможности дальнейшего протекания перициклической реакции. Однако, в литературе присутствуют лишь фрагментарные данные о степени влияния кислотного фрагмента в исходном субстрате на протекание реакции циклоприсоединения симметричных *N*-алкилазометин-илидов. В продолжение изучения реакций нестабилизированных азометин-илидов с диполярофилами, содержащими кислые фрагменты, представляло интерес узнать, как поведет себя азометин-илид в реакции с СН-кислотным соединением, не обладающим кратными связями, способными к циклоприсоединению.

В качестве модельного эксперимента нами была выбрана реакция диэтилмалоната **39a** с *N*-алкилазометин-илидом **A**, генерируемым различными методами. Оказалось, что эта реакция не останавливается, как изначально ожидалось, на стадии образования основания Манниха **P**, а протекает дальше через элиминирование диметиламина с последующим [3+2]-циклоприсоединением образовавшегося метиленамалоната **Q** с другим эквивалентом исходного илида **A**. Вышеуказанный процесс привел к образованию простого диэтил-1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилата (**40a**), ранее неизвестного в литературе. Оптимизация условий реакции показала, что наилучшие результаты продемонстрировал ранее найденный нами новый генератор азометин-илидов – спиро[антрацен-оксазолидин] **31** при нагревании в микроволновом реакторе при 210 °С в течение 45 минут. Другие генераторы азометин-илидов (**7a**/CH₂O или **9**) также вступают в этот домино-процесс, но с меньшими выходами.

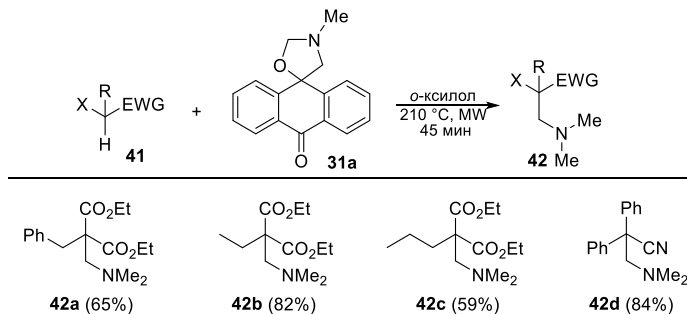


Мы исследовали реакции других метиленактивных соединений **39** с избытком спиро[антрацен-оксазолидинов] **31a,b**, в результате чего был получен ряд 3,3-дизамещенных пирролидинов **31** с выходами 42–67%. Особый интерес представляет и реакция между спиро-оксазолидинами **31** и индолин-2-онами, которая привела к образованию оксиндольных алкалоидов, (±)-*N*-бензилкоэрулесцина **40i** и (±)-хорсфилина (**40h**), а также ряда их аналогов **40j–l** с выходами 57–80%.



В целом, можно сделать вывод, что для описываемого процесса достаточно только одной кето-группы в конформационно закрепленном метиленактивном соединении **39** или двух электроноакцепторных групп в конформационно свободном субстрате. Несмотря на эти ограничения, очевидно, что обнаруженная домино-реакция может быть осуществлена на широком ряде CH₂-кислотных соединений **39**. Таким образом, нами разработан новый метод синтеза спироциклических систем с помощью азометин-илидов, который в одну стадию обеспечивает эффективный и прямой доступ к различным спиропиетролидинам, трудно синтезируемым другими способами.

Ввиду того факта, что вероятным промежуточным звеном этого домино-процесса является нестабильное основание Манниха **P**, мы решили выделить его с использованием замещенных СН-кислотных субстратов **41**, которые не способны элиминировать диметиламин. С этой целью нами была проведена реакция *N*-метилспиро[антрацен-оксазолидина] **31a** с полуторакратным избытком диэтиловых эфиров *S*-алкилмалоновых кислот и дифенилацетонитрилом. Действительно, в результате образовывались стабильные основания Манниха **42**, выделенные с выходами 59–84% (выход рассчитан по исходному оксазолидину **31a**), что подтверждает предложенный механизм и способность нестабилизированных азометин-илидов **A** выступать в качестве оснований и затем синтетических эквивалентов соли Эшенмозера.



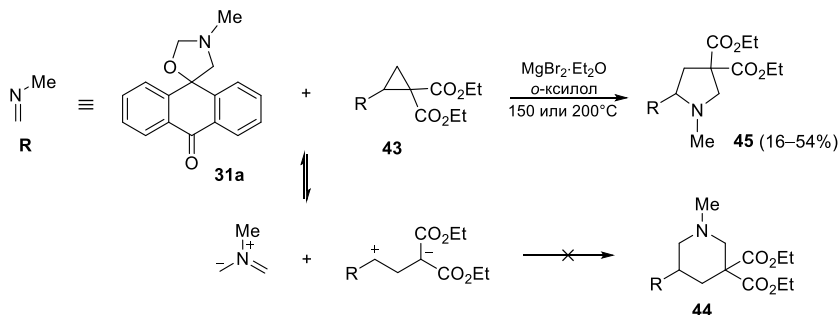
Таким образом, реакции СН-кислотных соединений с нестабилизированными азометин-идами имеют общую природу и в зависимости от количества реакционноспособных атомов водорода либо останавливаются на стадии образования основания Манниха **42**, либо протекают по пути домино-процесса, что приводит к образованию пирролидинового цикла **40**. В первом случае *N*-алкилазометин-идиды **A** протонируются и реагируют как иминиевые катионы Манниха, а во втором – действуют как синтетический эквивалент формальдегида и как 1,3-диполь. Применение напряженных спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** было особенно эффективным в этих реакциях, что позволило значительно расширить синтетические возможности нестабилизированных азометин-идидов. Обнаруженный подход, позволяющий в одну стадию осуществить пирролидинирование метиленактивного субстрата, особенно важен в свете нового пути к биологически активным спиро-оксиндольным алкалоидам и родственным 3,3-дизамещенным пирролидинам.

2.5 Реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с циклопропанами

В продолжение изучения реакционной способности спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** представляло интерес выяснить, как они поведут себя в реакциях с донорно-акцепторными (ДА) циклопропанами **43**. Последние также являются напряженными системами и, как и первые, способны образовывать 1,3-диполи и вступать в реакции с другими 1,3-диполями, такими как нитроны, азометин-имины и азометин-идиды.

В качестве модельного эксперимента мы провели реакцию спиро[антрацен-оксазолидина] **31a** и диэтил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (**43a**) при нагревании в *o*-ксилоле в присутствии MgBr₂·Et₂O. Несмотря на первоначально ожидаемую реакцию [3+3]-циклоприсоединения и образования пиперидина **44**, реакция привела к пирролидину **45a**. В результате оптимизации условий реакции было обнаружено, что циклопропаны обладающие электронодонорными заместителями в *пара*-положении ароматического кольца позволяют провести реакцию при кипячении в *o*-ксилоле (~150 °C), в то время как фенил замещенный циклопропан потребовал нагревания смеси при 200 °C. В результате нами был получен ряд диэтил 5-(гет)арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатов **45** с выходами 16–54%. В целом, спиро[антрацен-оксазолидины] **31** в реакциях с циклопропанами **43** повели себя как синтетические эквиваленты *N*-метиленметаниминов **R**. Тем не менее, аналогичная

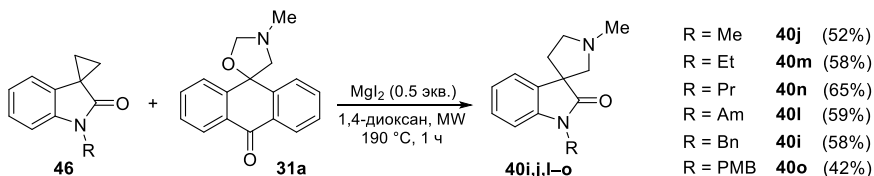
реакция с использованием другого известного прекурсора азометин-илидов – *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**), а также простого 3-метил-5-фенилоксазолидина (**33a**), не привела к образованию желаемого пирролидина **45**.



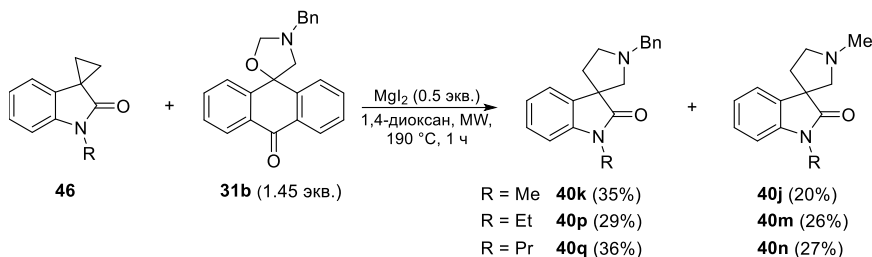
R = Ph (**a**), 3-MeOC₆H₄- (**b**), PMP (**c**), 3,4-diMeOC₆H₃- (**d**), 2,4,5-triMeOC₆H₂- (**e**), тиен-2-ил (**f**), пиридин-4-ил (**g**)

Основываясь на полученных результатах реакции *N*-метилспиро[антрацен-оксазолидина] **31a** с донорно-акцепторными циклопропанами **43**, мы решили исследовать реакции спиро[оксиндол-циклопропанов] **46** со спиро[антрацен-оксазолидинами] **31a,b**.

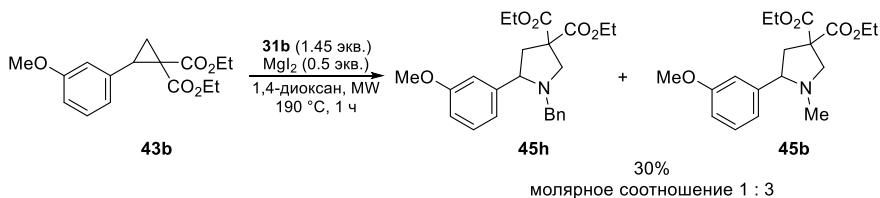
Ранее разработанные условия для ДА-циклопропанов **43** (о-ксилол, MgBr₂·Et₂O, кипячение с обратным холодильником, 3.5 ч) оказались неподходящими, и наилучшие результаты были получены при использовании MgI₂ в качестве катализатора в микроволновом реакторе при 190 °С в ТГФ. Реакция протекала аналогично ДА-циклопропанам, в результате чего нами был синтезирован ряд спиро[оксиндол-3,3'-пирролидинов] **40i,j,l-o** с выходами 42–65%.



В то же время реакция *N*-бензилспиро[антрацен-оксазолидина] **31b** дала неожиданный результат: нагревание **31b** с 1-метилспиро[циклопропан-индолином] (**46**, R = Me) с использованием ранее разработанных условий привело к образованию смеси *N*-бензил- и *N*-метил[пирролидин-оксиндолов] **40k** и **40j** в соотношении 1.7:1 согласно данным ЯМР. Последующая хроматографическая очистка позволила выделить *N*-бензилпирролидин **40k** и *N*-метилпирролидин **40j** с выходами 35% и 20% соответственно.

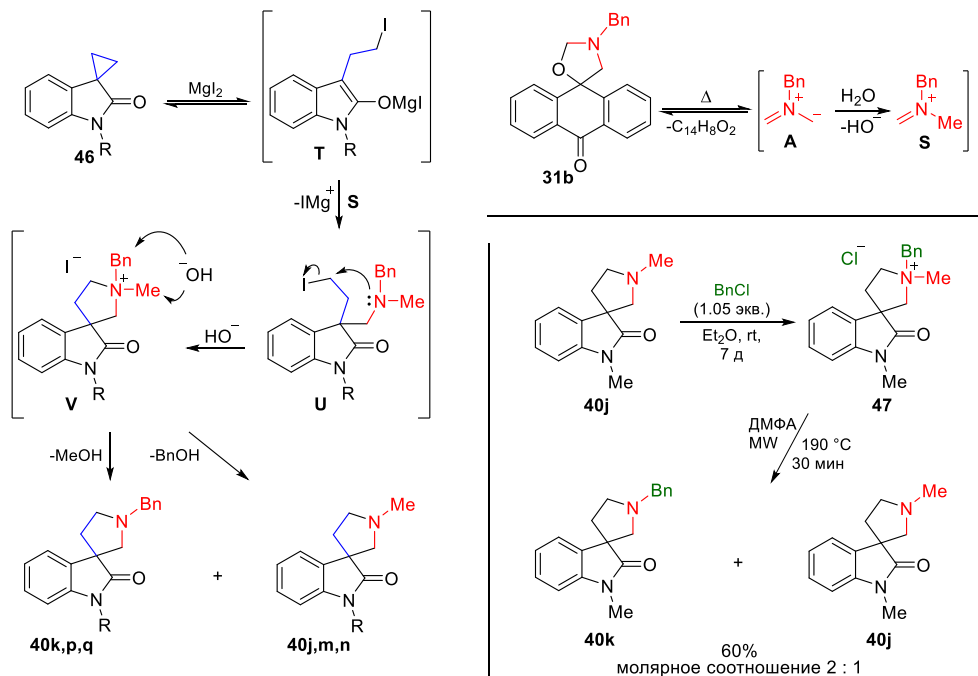


Аналогичные результаты были получены в реакциях *N*-этил- и *N*-пропилзамещенных спиро[циклопропан-3,3'-оксидолов], а также и с донорно-акцепторным циклопропаном **43b**, но только с преобладанием *N*-метилпирролидина (молярное соотношение **45b**:**45h** = 3:1).

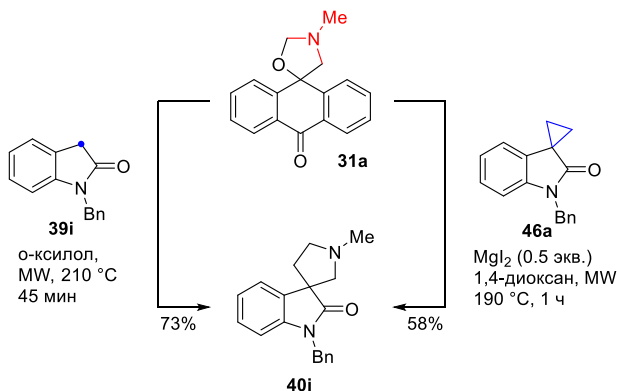


Основываясь на полученных данных, мы пришли к выводу, что реакция спиро[антрацен-оксазолидино] **31a,b** с циклопропанами значительно отличается от известных реакций циклопропанов **43** и **46** с иминами и триазианами. Предположительно, оксазолидин **31b** первоначально подвергается цикловерсии с образованием азометин-илида **A**. Затем илид **A** протонируется следами воды в реакционной смеси, и иминиевый катион **S** реагирует с енолятом **T**. Последующая внутримолекулярная циклизация промежуточного соединения **U** приводит к четвертичному аммониевому основанию **V**. Последнее обладает бензильным фрагментом, и, по-видимому, имеет место конкуренция между деалкилированием Me и Bn групп. В результате, когда исходным соединением является *N*-бензилспиро[антрацен-оксазолидин] **31b**, образуется смесь метил- и бензилпирролидино,. Очевидно, что *N*-метилоксазолидин **31a** реагирует по тому же пути, давая единственный продукт.

Чтобы проверить это предположение, мы получили четвертичную соль **47** из метилпирролидина **40j** и бензилхлорида. Нагревание этой соли в ДМФА при 190 °C в течение 30 мин привело к образованию смеси **40k** и **40j** в соотношении 2 : 1 (согласно данным ЯМР). Этот результат хорошо согласуется с реакцией 1-метилспиро[циклопропан-индолинона] (**46**, R = Me) и спиро-оксазолидина **31b**. Дополнительным фактом, подтверждающим предложенный механизм, является реакция спиро[антрацен-оксазолидино] **31** с СН-кислотными соединениями **39** и **41** и их участие в реакции Манниха, что свидетельствует о формировании иминиевого катиона **S** и его дальнейшей реакции Манниха с раскрытой формой циклопропана.



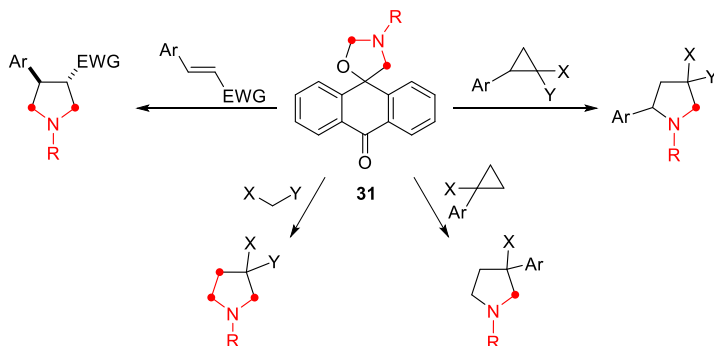
Реакция спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** с циклопропанами, с одной стороны, является необычным примером реакции оксазолидина, в которой от исходного реагента в построении молекулы продукта формально участвуют лишь два атома. С другой стороны, данные реакции подтверждают основное свойство спиро-оксазолидинов **31** – способность реагировать в качестве генераторов нестабилизированных азометин-илидов **A**.



Интересно, что использование спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** открывает путь к спиро[пирролидин-3,3'-оксиндолам] **40h-q**, родственным алкалоидам хорсфилину **40h** и коэрулесцину, как из метиленактивных соединений **39**, так и из циклопропанов **46**.

Например, ($\pm$)-*N*-бензилкоэрулесцин **40i** был нами получен двумя разными реакциями со сравнимыми выходами из спиро-оксазолидина **31a**.

Таким образом, спиро[антрацен-оксазолидины] **31** имеют особенность приводить к образованию пирролидинового кольца в реакциях с различными по своей природе субстратами: метиленактивными соединениями, алкенами и циклопропанами. При этом в реакции могут участвовать один, два или три атома исходного реагента, а активным интермедиатом всегда выступает *N*-алкилазومتин-илид. Данные факты делают спиро[антрацен-оксазолидины] **31** уникальными реагентами для синтеза различных замещенных пирролидинов.



ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Изучены кислотно-катализируемые реакции 5-арилоксазолидинов и показана амбивалентность оксазолидинового кольца, обладающего скрытыми как нуклеофильными, так и электрофильными реакционными центрами. В зависимости от условий и строения исходного карбонильного соединения, эти реакции протекают по одному из трех путей: а) гидролиз аминацетальной метиленовой группы до образования 1-арил-2-аминоэтанолов в присутствии соляной кислоты; б) при наличии внутреннего электрофила реакция не останавливается на гидролизе до аминоспирта, а завершается внутримолекулярной циклизацией в (алкиламинотетрагидро)пирролидины или 5-гидрокси-1-пирролидин-2-оны; в) использование хлорной кислоты позволяет задействовать электрофильные центры оксазолидинового кольца и осуществить рециклизацию 3-бензил-5-арилоксазолидинов в дигидро-6,12-метано-дибензо[с,г]азоцины или 4-арилтетрагидроизохинолины.

2. На основе изученных рециклизаций оксазолидинов были предложены удобные двух- или трехстадийные методы синтеза гетероциклических систем из ароматических альдегидов и кетонов и нестабилизированных азометин-илидов с использованием 5-арилоксазолидинов в качестве ключевых интермедиатов. Продемонстрировано, что нестабилизированные азометин-илиды являются синтетическими эквивалентами алкиламинотетрагидроизохинолинов.

3. Предложен новый прекурсор нестабилизированных азометин-илидов – 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он, легкодоступный из антрахинона, *N*-алкилглицина и параформа, и эффективно вступающий в реакции с широким рядом C=C и C=O диполярофилов, в том числе позволяющий провести реакции с малореакционноспособными диполярофилами.

4. Нестабилизированные азометин-илиды реагируют с CH₂-активными соединениями по пути домино-процесса, что приводит к 3,3-дизамещенным пирролидинам, а в случае наличия только одного СН-кислого протона реакция останавливается на стадии основания Манниха. В данных реакциях нестабилизированный азометин-илид выступает в роли не только 1,3-диполя, но еще и синтетических эквивалентов иминиевого катиона и формальдегида.

5. Показано, что реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с циклопропанами протекают по пути домино-процесса через образование нестабилизированных азометин-илидов, которые выступают в качестве синтетического эквивалента имина формальдегида и приводят к диэтил 5-(гет)арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатам или спиро[пирролидин-3,3'-оксиндолам].

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. На основе изученных реакций были предложены методы синтеза различных азагетероциклов, в том числе тетрагидроизохинолинов и спиро[пирролидин-3,3'-оксиндолов], родственных природным алкалоидам и фармацевтическим средствам, что позволяет использовать полученные результаты и соединения в синтезе различных лекарственных средств и природных молекул. Найденный новый метод генерации нестабилизированных азометин-илидов из спиро[антрацен-оксазолидинов] обладает широкими возможностями в синтезе пятичленных азагетероциклов и рядом преимуществ перед уже известными подходами к азометин-илидам. Дальнейшая работа будет направлена на расширение возможностей разработанных методов и применение их для синтеза природных соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

*Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК и
Аттестационным советом УрФУ:*

1. **Buev E.M.** Nonstabilized azomethine ylides as reagents for alkylaminomethylation of aromatic ketones via 5-aryloxazolidines / V.S. Moshkin, **E.M. Buev**, V.Y. Sosnovskikh // Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – P. 5278–5281. 0.25 п.л./0.08 п.л. (Scopus, Web of Science).
2. **Buev E.M.** Synthesis of (alkylaminomethyl)lactones and hydroxypiperidones using alkylaminomethylation methodology / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – P. 6590–6592. 0.19 п.л./0.06 п.л. (Scopus, Web of Science).

3. **Buev E.M.** Reagents for storage and regeneration of nonstabilized azomethine ylides: spiroanthraceneoxazolidines / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – P. 1764–1767. 0.25 п.л./0.08 п.л. (Scopus, Web of Science).
4. **Buev E.M.** Spiroanthraceneoxazolidine as a synthetic equivalent of methanimine in the reaction with donor–acceptor cyclopropanes. Synthesis of diethyl 5-arylpiperidin-3,3-dicarboxylates / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – P. 3731–3734. 0.25 п.л./0.08 п.л. (Scopus, Web of Science).
5. **Buev E.M.** Nonstabilized azomethine ylides in the Mannich reaction: synthesis of 3,3-disubstituted piperidines, including oxindole alkaloids / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – P. 12827–12833. 0.44 п.л./0.15 п.л. (Scopus, Web of Science).
6. **Buev E.M.** Reactivity of spiroanthraceneoxazolidines with cyclopropanes: an approach to the oxindole alkaloid scaffold / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol. 59. – P. 3409–3412. 0.25 п.л./0.08 п.л. (Scopus, Web of Science).
7. **Buev E.M.** Synthesis of 6,12-methanodibenzo[*c,f*]azocines and 4-aryltetrahydroisoquinolines from aromatic aldehydes / **E.M. Buev**, M.A. Stepanov, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Organic Letters*. – 2020. – Vol. 22. – P. 631–635. 0.31 п.л./0.08 п.л. (Scopus).

Другие публикации:

8. **Buev E.M.** Convenient two-step synthesis of 1-aryl-2-aminoethanols via reactions of nonstabilized azomethine ylides with aromatic aldehydes and ketones / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // «Mendeleev-2015» – Book of abstracts IX International conference of young scientists on chemistry, Saint Petersburg, 7-10 of April, 2015 – P. 223. 0.03 п.л./0.01 п.л..
9. **Бувев Е.М.** Нестабилизированные азометин-илиды как удобные реагенты для алкиламинометилирования ароматических альдегидов и кетонов через 5-арилоксазолидины / **Е.М. Бувев**, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии – Тез. докл. XXV Росс. молод. науч. конф., Екатеринбург, 22-24 апр. 2015 г. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2015. – С. 376. 0.03 п.л./0.01 п.л..
10. **Бувев Е.М.** Нестабилизированные азометин-илиды: новые подходы к синтезу природных 2-амино-1-арилэтанолов и их производных / **Е.М. Бувев**, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015 – Тез. докл. международной научной конференции, Иркутск, 18-22 мая 2015 г. – Иркутск: Изд-во ИГУ, 2015. – С. 132. 0.03 п.л./0.01 п.л..
11. **Бувев Е.М.** Реагенты для хранения и регенерации нестабилизированных азометин-илидов: 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-оны / **Е.М. Бувев**, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии – Тез. докл. XXVI Росс. молод. науч. конф., Екатеринбург, 27-29 апр. 2016 г. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. – С. 410. 0.03 п.л./0.01 п.л..

12. **Buev E.M.** Reagents for storage and regeneration of nonstabilized azomethine ylides: spiroanthraceneoxazolidines / **E.M. Buev**, V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // Book of abstracts – Dombay organic conference cluster DOCC-2016, Dombay, Russia, 29 May – 4 June, 2016 – P. 163. 0.06 п.л./0.02 п.л..

13. **Буев Е.М.** 10*H*-Спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-оны: новые реагенты для синтеза замещенных пирролидинов / **Е.М. Буев**, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских // Сборник тезисов Научной конференции грантодержателей РНФ Фундаментальные химические исследования XXI-го века, Москва, 20-24 ноября 2016 – С. 332. 0.06 п.л./0.02 п.л..

14. **Буев Е.М.** Реакции нестабилизированных азометин-илидов с СН-кислотными соединениями. Новый синтез 3,3-дизамещенных пирролидинов / **Е.М. Буев**, В.С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Материалы конференции междунар. науч. конф., посвящ. 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: материалы», Пермь 2018 – С. 90. 0.03 п.л./0.01 п.л..

15. **Буев Е.М.** Реакции 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-онов с циклопропанами: синтез замещенных пирролидинов / **Е.М. Буев**, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских // Тезисы докладов V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии, Владикавказ, 10-14 сентября 2018 – С. 177. 0.06 п.л./0.02 п.л..

Подписано в печать 13.10.2020 г. Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1.5. Тираж 100 экз. Заказ № 56.

Отпечатано: 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 66

Центр оперативной печати ООО ПолиПринт