

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

*На правах рукописи*



**Степарук Елена Владимировна**

**СИНТЕЗ 3-ГИДРОКСИ-4-ПИРОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ  
НА ОСНОВЕ ЕНАМИНОДИОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2024

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: **Абаев Владимир Таймуразович**,  
доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО  
«Северо-Осетинский государственный  
университет имени Коста Левановича  
Хетагурова», г. Владикавказ, заведующий  
кафедрой органической химии факультета  
химии, биологии и биотехнологии;

**Филякова Вера Ивановна**,  
доктор химических наук, профессор, ФГБУН  
Институт органического синтеза им. И.Я.  
Постовского Уральского отделения  
Российской академии наук, г. Екатеринбург,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
гетероциклических соединений;

**Учускин Максим Григорьевич**,  
кандидат химических наук, ФГАОУ ВО  
«Пермский государственный национальный  
исследовательский университет», ведущий  
научный сотрудник научно-исследовательской  
лаборатории органического синтеза  
химического факультета

Защита состоится «21» октября 2024 г. в 14-00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 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?d=12&rid=6218>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

3-Гидрокси-4-пироны представляют собой важный класс кислородсодержащих гетероциклических соединений, многие из которых широко распространены в природе и проявляют различные виды биологической активности (противоопухолевую, антиоксидантную, противовирусную, противогрибковую и другие). С другой стороны, данные вещества широко используются как хелатирующие агенты и флуоресцентные метки, а также представляют интерес в качестве субстратов с многогранной реакционной способностью. Они способны подвергаться раскрытию цикла под действием нуклеофилов с образованием различных циклических систем и участвуют в разнообразных вариантах реакции циклоприсоединения, что позволяет их рассматривать привлекательной основой для конструирования природных и лекарственных соединений.

Все это делает поиск новых методов синтеза 3-алкокси/фенокси/гидрокси-4-пиранов (в дальнейшем – 3-окси-4-пираны, 3-RO-4-пираны) важной задачей для химиков-органиков. Основным подходом обычно основан на многостадийных превращениях фурфуриловых спиртов и замещенных пиранов, которые выделяют из природных источников. Более редкий способ связан с *de novo* синтезом, который включает в себя окисление поликарбонильных соединений, а в некоторых случаях конденсацию Кляйзена. Несмотря на активное изучение 3-окси-4-пиранов, оба метода имеют свои недостатки, не позволяющие осуществлять целенаправленный синтез данных гетероциклов и легкое введение заместителей в разные положения цикла.

В данной работе в качестве ключевых молекул для конструирования гидрокси- и алкокси-замещенных пиранов будут использованы ациклические 2-[(диметиламино)-метил]-1,3-дикарбонильные соединения (в дальнейшем – енаминодионы), к которым можно отнести енаминодикетоны, енаминокетоамиды и енаминокетоэфир как скрытые трикарбонильные структуры. Хотя данные субстраты содержат как электрофильные, так и нуклеофильные центры, в литературе основное внимание уделено им как биелектрофильным реагентам. Вовлечение енаминодионов в новые превращения с использованием их в качестве амбифилов открывает широкие возможности для конструирования функционализированных циклических систем.

В диссертационной работе рассмотрены две стратегии синтеза 3-окси-4-пиранов и их производных на основе енаминодионов. Первая стратегия основана на использовании енаминодионов, содержащих в С-4 положении алкокси-группу, что позволяет через кислотно-катализируемое ацилирование получить ряд производных 3-окси-4-пиранов. Второй подход заключается в применении енаминодионов с метильной группой, за счет которой они подвергаются конденсации Кляйзена с образованием 5-ацил-4-пиранов, а затем под действием окислительной трансформации приводят к 3-окси-4-пиранам.

**Цель диссертационной работы** – синтез 3-гидрокси-4-пиранов и их производных на основе ацилирования енаминодионов, включая последующие окислительные процессы, а также изучение некоторых трансформаций полученных пиранов с N-нуклеофилами. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследование ацилирования енаминодионов в основно- и кислотно-катализируемых условиях.
2. Получение азаетероциклов при взаимодействии 3-алкокси-5-ацил-4-пиранов с N-нуклеофилами.
3. Изучение реакции эпоксидирования 5-ацил-4-пиранов.
4. Исследование трансформации эпоксидов 4-пиранов в основно- и кислотно-катализируемых условиях для синтеза гидроксированных гетероциклов.

## **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Показано, что RO-замещенные енаминодионы могут выступать как 1,2- и 1,4-амбифильные реагенты, обеспечивая широкие возможности в образовании гетеро- и карбоциклов. Установлено, что енаминодионы подвергаются самоконденсации в присутствии основания и тетраэтоксисилана, что приводит к ряду новых диацилфенолов.

Впервые найдено, что енаминодионы вступают в конденсацию Кляйзена в условиях “мягкой енолизации” с ацилбензотриазолами в присутствии  $MgBr_2 \cdot OEt_2$ , приводя к ряду 5-ацил-3-окси-4-пиронов. Выявлено благоприятное влияние RO заместителя в енаминодионе на протекание реакции, что позволяет получать 3-RO-4-пироны с хорошими выходами.

Обнаружено, что 5-ацил-3-окси-4-пироны с N-нуклеофилами селективно реагируют по атому С-6 с раскрытием пиринового кольца и образованием 4-пиридонов, а также открытоцепных поликарбонильных субстратов. Дебензилирование 3-бензилокси-4-пиронов и 4-пиридонов может протекать как в присутствии сильных кислот, так и триметилсилилиодида. Показано существование N-незамещенных 3-гидрокси-4-пиридонов в виде пиридоновой таутомерной формы.

Установлено, что 5-ацил-4-пироны и их бензоаннелированные производные подвергаются селективному эпоксидированию с использованием пероксида водорода в присутствии основания, приводя к ранее неизвестным 2,3-эпоксидигидропиронам.

Эпоксиды этил 5-ацилкоманатов могут подвергаться одновременному раскрытию пиринового и оксиранового колец с последующим деформилированием и образованием гидроксильированных 2-пиронов или 4-пиронов. В качестве основных продуктов кислотно-катализируемого превращения в присутствии метансульфокислоты были получены 3-гидрокси-4-пироны. Под действием  $K_2CO_3$  в спиртах или аминах процесс раскрытия цикла эпоксидов 2-карбэтокси-4-пиронов протекает как нуклеофильная атака по двойной связи, активированной  $CO_2Et$  группой, с образованием функционализированных 6-ацил-5-гидрокси-2-пиронов.

Трансформация эпоксидов на основе 3-RO-2-арил-4-пиронов в присутствии  $K_2CO_3$  в метаноле сопровождается сужением кольца и процессом деароилирования с получением функционализированных 3-гидроксифуран-2-карбальдегидов.

## **Практическая значимость результатов**

Разработаны масштабируемые методы синтеза новых 5-ацил-3-окси-4-пиронов и бензофенонов на основе RO-замещенных енаминодионов.

Найденные окислительные процессы с использованием 5-ацил-4-пиронов позволяют получать гидроксильированные гетероциклы и могут быть осуществлены в одnoreакторном варианте. Превращение эпоксидов 3-ароилхромонов приводит к биологически важным флавонолам и 3-гидроксибензофуран-2-карбальдегиду в кислой и основной среде соответственно.

Показана низкая цитотоксическая активность полученных фурфуролов и 2-пиронов на клеточных культурах, а также возможность дальнейших модификаций гидроксильированных 4-пиронов и фуранов по боковым заместителям. Фурфуролы демонстрируют флуоресцентные свойства, а 6-ароил-5-гидрокси-2-пироны и 2-гидроксибензофеноны представляют интерес в качестве потенциальных УФ-фильтров.

## **Методология и методы исследования**

В работе применялись современные методы органического синтеза и представления о реакционной способности органических соединений. Поиск литературных данных проводился в базах данных SciFinder, Reaxys, Web of Science и Scopus. Для установления строения и подтверждения чистоты полученных соединений использовали спектроскопию ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ИК, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ и масс-спектрометрию высокого разрешения.

**Степень достоверности результатов** обеспечена применением современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированном оборудовании ЦКП «САОС» ИОС УрО РАН.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Проведение реакции самоконденсации енаминодионов в основных условиях.
2. Синтез ацилированных 4-пиронов на основе енаминодионов в кислотно-катализируемых условиях.
3. Исследование взаимодействия 5-ацил-3-окси-4-пиронов с N-нуклеофилами.
4. Изучение реакции эпоксицирования 5-ацил-4-пиронов и 3-ароилхромонов.
5. Трансформация эпоксидов в гидроксильированные пироны и фуруролы.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в поиске и систематизации литературных данных, планировании и проведении экспериментов, в анализе и интерпретации полученных результатов и в подготовке публикаций на их основе.

**Апробация результатов диссертационной работы.** Результаты работы представлены на Всероссийской конференции “Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике” (Новый свет, 2018; Судак, 2019), Международной научно-практической конференции “Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов” (Екатеринбург, 2018, 2022, 2023), Российской молодежной научной конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Екатеринбург, 2022), Всероссийской конференции с международным участием “Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии” (Санкт-Петербург, 2023).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-10236).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, и 7 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа выполнена на 135 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 78 схем, 16 таблиц, 6 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 149 наименований.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу и к.х.н., доценту Обыденнову Дмитрию Львовичу за формирование научного подхода, а также за ценные советы в написании диссертационной работы; всем сотрудникам 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, Щур Ирине Викторовне за проведение элементного анализа; к.х.н. Слепухину Павлу Александровичу за проведение рентгеноструктурных исследований (ИОС УрО РАН); сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ХТИ УрФУ под руководством к.х.н., доцента Ельцова Олега Станиславовича за запись ЯМР и ИК спектров; к.б.н. Улитко Марии Валерьевне за проведение биологических исследований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и новизна работы, сформулирована цель и поставлены задачи исследования. В первой главе приводится обзор литературы по синтезу и химическим свойствам 3-гидрокси-4-пиронов, а также по реакциям эпоксицирования хромонов как бензоаннелированных 4-пиронов. Вторая глава, посвященная обсуждению результатов работы, содержит описание трансформаций енаминодионов в основных и кислых условиях с получением замещенных бензолов и 3-RO-5-ацил-4-пиронов. Представлен также новый метод получения гидроксильированных пиринов и фуруролов, основанный на эпоксицировании 3-RO-5-ацил-4-пиринов. В третьей главе описываются экспериментальные методики, физические характеристики и аналитические данные для полученных соединений.

### 2.1 Синтез бензофенонов на основе енаминодионов

Данное исследование было начато с синтеза алкокси- и феноксизамещенных енаминодионов **4**. Метилловые эфиры RO-замещенных уксусных кислот **1** были подвергнуты конденсации Кляйзена с разнообразными ацетофенонами **2** в среде Et<sub>2</sub>O в присутствии гидрида натрия при охлаждении до 0 °C с последующей обработкой AcOH (схема 2.1), в результате чего были получены 1,3-дикетоны **3** с выходами 35–85%. На протекание реакции влияют как природа RO группы, так и заместителя в ароматическом кольце. При конденсации с метилловым эфиром бензилоксиуксусной кислоты **1a** наименьший выход 54% был получен для дикетона **3i** с α-нафтильным заместителем, что связано со стерическим эффектом данной группы. Подтверждением важности пространственного фактора является то, что при взаимодействии с пинаколином, содержащим объемный *t*-Bu заместитель, соответствующий 1,3-дикетон не был выделен. Замена алкокси на феноксигруппу приводит к понижению выхода до 35–58%.

С полученными 1,3-дикетонами **3** проводили реакцию енаминирования с использованием ДМА-ДМФА при перемешивании в сухом бензоле в течение 24 ч при комнатной температуре и 1 ч при нагревании, в результате чего образовывались енаминодионы **4** с выходами 40–95%. Несмотря на то, что в молекуле **3** присутствует несколько метиленовых групп, реакция протекает исключительно по дикетонному фрагменту.

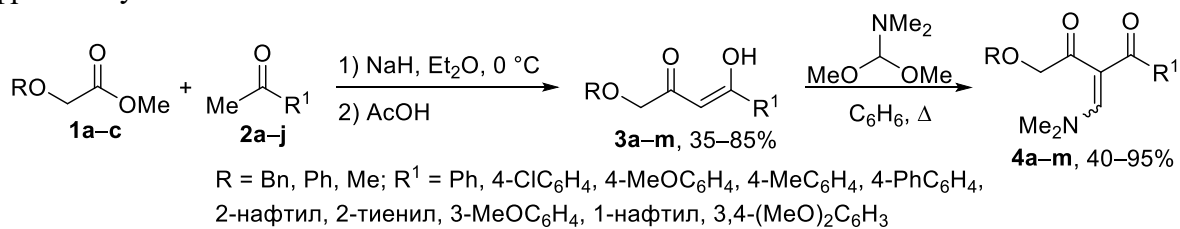


Схема 2.1

Получив ряд енаминодионов **4**, мы попытались осуществить конденсацию соединения **4a** с диэтилоксалатом с целью получения 5-бензоил-3-бензилокси-4-пирона **5** по известным методикам, разработанным ранее в нашей лаборатории (схема 2.2). Однако, при этом вместо ожидаемого γ-пирона **5** был получен тетразамещенный бензол **6a** с выходом 15% как продукт самоконденсации енаминодиона **4a**. Использование LiH позволило повысить выход реакции до 55%. Отсутствие диэтилоксалата приводило к тому, что продукт **6a** образовывался с крайне низкими выходами. Таким образом, использование данного реагента важно для повышения выхода реакции, что, вероятно, связано с образованием этилат-аниона. Такие основания, как LiOt-Bu и LiOEt, приводили к пирокатехину **6a** с низкими выходами 15–20%. Когда в качестве добавки применяли

Ti(Oi-Bu)<sub>4</sub> (0.5 экв.) с LiH в ТГФ, реакция давала желаемый продукт только с выходом 22%. В ходе многочисленных экспериментов было установлено, что наилучшими условиями для протекания реакции является использование Si(OEt)<sub>4</sub> (0.5 экв.) с LiH (1.2 экв.) в среде DME (глим) при кипячении в течение 5 ч. В этих условиях выход соединения **6a** оказался максимальным и составил 71%. Следует отметить, что более продолжительное время кипячения, изменение количества реагентов или проведение реакции в более высококипящем растворителе не позволяет улучшить выход продукта.

Таким образом, при отсутствии этилат-аниона реакция протекала с более низким выходом и с неполной конверсией исходного енаминодиона **4a**. Использование Si(OEt)<sub>4</sub> в качестве добавки может иметь несколько функций: (а) активация LiH, который имеет низкую растворимость в органических растворителях из-за образования LiOEt или гидроэтоксисиликатов; (б) координация с молекулами енаминодиона, что позволяет сблизить вместе две молекулы и способствует присоединению по Михаэлю; (в) связывание небольших количеств воды, которая может присутствовать в реагентах и инициировать побочные процессы, такие как деструкция и гидролиз.

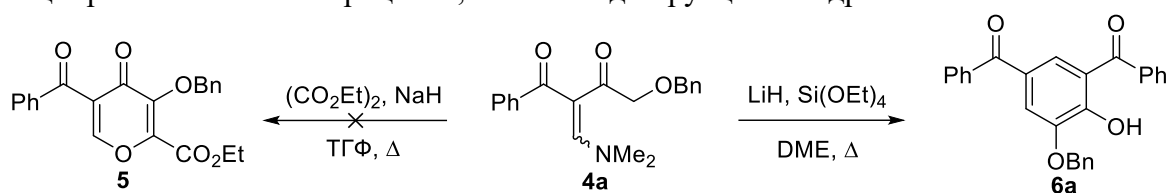


Схема 2.2

Оптимизированные условия были распространены на различные RO-замещенные енаминодионы **4** (схема 2.3), в результате чего продукты самоконденсации **6a–k** были получены с выходами 29–73% (таблица 2.1). В случае бензилоксипроизводных **4a–g,i** природа ароматического заместителя практически не влияет на это превращение, и пирокатехины **6a–h** были выделены с выходами 49–73%, но 3-метоксифенилзамещенный енаминодион **4h** не давал желаемого продукта. Природа RO заместителя оказывает существенное влияние на образование соединений **6**. Так, феноксизамещенные пирокатехины **6j,k** были получены с выходами 46% и 52% соответственно, в то время как в случае метоксипроизводного **6i** выход снизился до 29%.

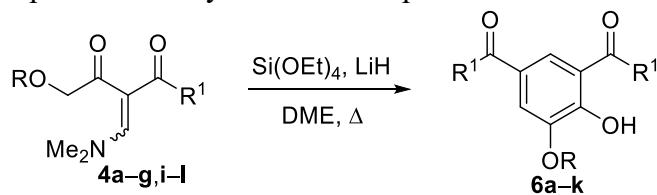


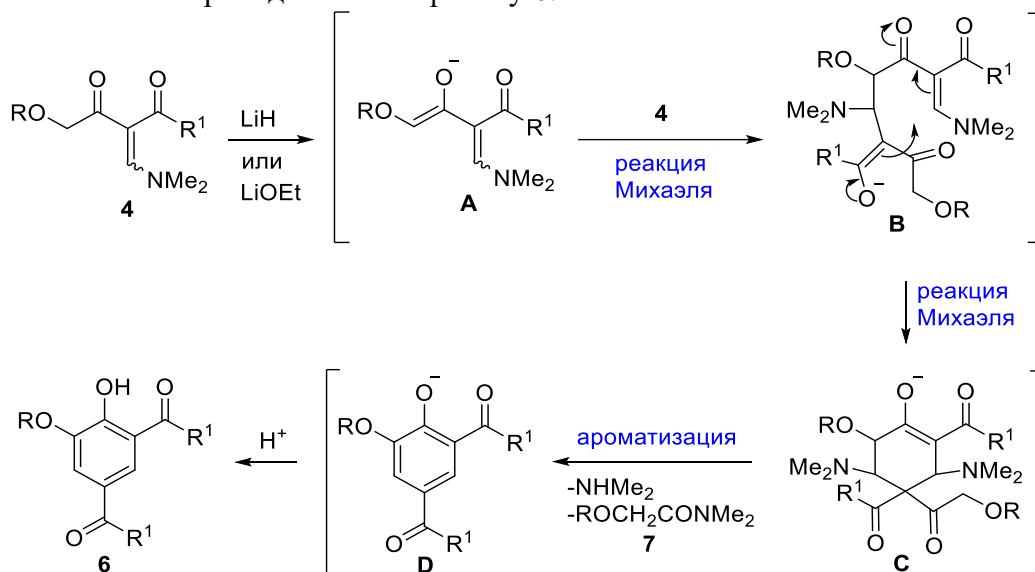
Схема 2.3

Таблица 2.1 – Синтез пирокатехинов **6** на основе самоконденсации енаминодионов **4**

<b>4</b>	R	R <sup>1</sup>	<b>6</b>	Выход <b>6</b> (%)
<b>a</b>	Bn	Ph	<b>a</b>	71
<b>b</b>	Bn	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>b</b>	57
<b>c</b>	Bn	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>c</b>	56
<b>d</b>	Bn	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>d</b>	66
<b>e</b>	Bn	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>e</b>	63
<b>f</b>	Bn	2-Нафтил	<b>f</b>	63
<b>i</b>	Bn	1-Нафтил	<b>g</b>	49
<b>g</b>	Bn	2-Тиенил	<b>h</b>	73
<b>j</b>	Me	Ph	<b>i</b>	29
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>j</b>	46
<b>l</b>	Ph	2-Тиенил	<b>k</b>	52

Пирокатехины **6** были выделены без использования колоночной хроматографии, а путем перекристаллизации из этанола, который является удобным растворителем для отделения продуктов **6** от диметилацетамидов **7** и вероятных побочных продуктов 1,3-дикетонов **3**. Последние могут образовываться при неполном превращении енаминодионов **4** или их реакцией с водой. Второй продукт самоконденсации, *N,N*-диметиламид бензилоксиуксусной кислоты (**7a**), обнаружен в фильтрате методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии после перекристаллизации продуктов **6a–g** из этанола.

Возможный механизм (схема 2.4) трансформации включает депротонирование (интермедиат **A**) и сопряженное присоединение с образованием интермедиата **B**, который подвергается циклизации в циклогексанон **C**. Далее происходит реакция ретро-Кляйзена, в результате чего отщепляется диметиламид *RO*-уксусной кислоты и диметиламин и образуется более стабильный ароматический интермедиат **D**, обработка которого кислотой приводит к бензофенону **6**.



Это превращение было распространено на енаминодионы, не содержащие *RO* заместителя, что позволило перейти к синтезу 2,4-диацилзамещенных фенолов (схема 2.5). Было отмечено, что реакция в тех же условиях (в глиме или диоксане) приводит к замещенным фенолам **9a–i** с выходами 51–97% (таблица 2.2). В большинстве случаев глим был наиболее подходящим растворителем для этого превращения, но для соединений **9e,f,h** использование высококипящего диоксана позволило повысить выход на 16–38%. Для соединений **8j,k**, содержащих пропионильную группу, даже в диоксане выход снижался до 36–37%, что хорошо согласуется со стерическим эффектом и электронодонорными свойствами метильной группы. Следует отметить, что диарилозамещенные фенолы **9a–k** являются труднодоступными соединениями из-за низкой селективности прямого двойного ацилирования фенолов, и в литературе был описан только бензофенон **9a**. Данная реакция также была распространена на карбэтоксипроизводное **8l**, что приводит к получению диэтил-4-гидроксиизофталата (**9l**) с выходом 92%, важного промежуточного продукта для получения природных соединений. Таким образом, данная реакция носит универсальный характер и может быть применена не только для *RO*-содержащих енаминодионов.



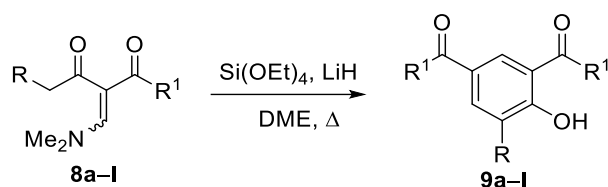


Схема 2.5

Таблица 2.2 – Синтез фенолов **9** на основе самоконденсации енаминодионов **8**

<b>8</b>	R	R <sup>1</sup>	<b>9</b>	Выход <b>9</b> (%)
<b>a</b>	H	Ph	<b>a</b>	62
<b>b</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>b</b>	91
<b>c</b>	H	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>c</b>	94
<b>d</b>	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>d</b>	82
<b>e</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>e</b>	80 <sup>a</sup>
<b>f</b>	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>f</b>	51 <sup>a</sup>
<b>g</b>	H	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>g</b>	53
<b>h</b>	H	2-Нафтил	<b>h</b>	97 <sup>a</sup>
<b>i</b>	H	2-Тиенил	<b>i</b>	53
<b>j</b>	Me	Ph	<b>j</b>	37 <sup>a</sup>
<b>k</b>	Me	2-Тиенил	<b>k</b>	36 <sup>a</sup>
<b>l</b>	H	OEt	<b>l</b>	92

<sup>a</sup> Условия реакции: кипячение в диоксане в течение 8 ч.

В случае енаминодиона **8m**, который был получен из ацетилаcetона и содержит две реакционноспособные метильные группы, наблюдалась самоконденсация с участием трех молекул, в результате чего соединение **10** получено с выходом 32% (схема 2.6). Строение продукта **10** было установлено на основании анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и сравнением с литературными данными. Возможный механизм включает образование 2,4-диацетилфенолята **9m**, который затем вступает в реакцию с другой молекулой енаминодиона **8m**.

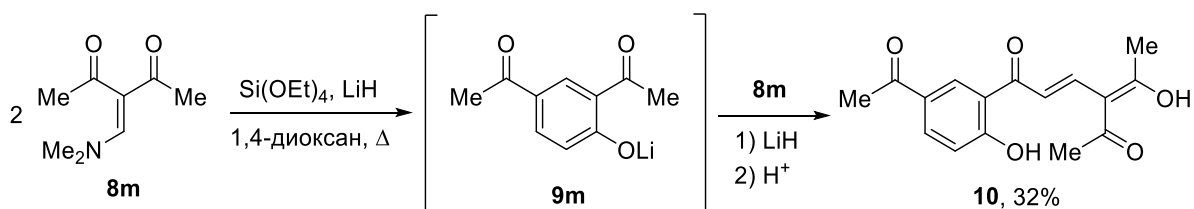


Схема 2.6

## 2.2 Синтез 3-RO-5-ацил-4-пиронов на основе енаминодионов

При проведении конденсации RO-замещенных енаминодиона с диэтилоксалатом в основных условиях 5-ацил-3-окси-4-пироны **5** удалось выделить только в качестве побочных продуктов с очень низким выходом. В связи с этим было решено провести ацилирование енаминодионов в кислотно-катализируемых условиях для более эффективного конструирования пиринового кольца.

Для стабилизации образующихся интермедиатов, а также исключения образования бензофенонов **6** в качестве побочных продуктов, было использовано ацилирование в условиях “мягкой енолизации”. При “мягкой енолизации” не используется сильное основание, а генерация енолята происходит равновесно под действием слабого основания и активации с помощью кислоты Льюиса.

Оптимизация условий реакции бензоилирования была осуществлена на примере енаминодиона **4a** (схема 2.7). Варьирование кислоты Льюиса при ацилировании 1-бензоилбензотриазолом (X = Bt) (**11a**) в среде CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) привело к тому, что наиболее эффективным катализатором оказался бромистый магний (таблица 2.3).

Пирон **12a** был синтезирован с выходом 49% при использовании MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Важной модификацией в данном случае является использование в 3 раза меньшего количества CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (в пересчете на кетон) для увеличения концентраций реагентов, и, следовательно, для улучшения выхода продуктов реакции. Полученный результат можно объяснить меньшей реакционной способностью енаминодиона **4a** по сравнению с ацетофенонами, ацилирование которых хорошо разработано. Увеличение количества DIPEA или MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, а также замена DIPEA на триэтиламин не позволяет повысить выход продукта. Использование более реакционноспособного бензоилхлорида в качестве ацилирующего реагента привело к бензоилпирону **12a** с выходом 31%. Необходимо отметить, что сильные основания, такие как *t*-BuONa, *t*-BuOK с добавлением MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O или Mg(OEt)<sub>2</sub>, не давали образование целевого пирона.

Важным этапом является обработка реакционной смеси HCl (4M) при 0 °C для циклизации промежуточного комплекса магния. При замене HCl на более слабые кислоты (AcOH или H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) были получены лишь следовые количества пирона **12a**. Этот результат показывает, что соляная кислота эффективно способствует процессу циклизации промежуточных поликарбонильных соединений.

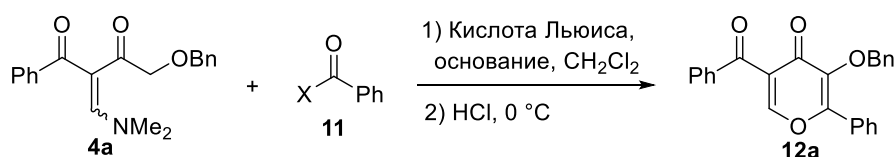


Схема 2.7

Таблица 2.3 – Оптимизация условий реакции бензоилирования енаминодиона **4a**

№	X	Растворитель	Кислота Льюиса (экв.)	Основание (экв.)	Выход <b>12a</b> (%)
1	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ZnCl <sub>2</sub> (2.5)	DIPEA (3)	–
2	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	DIPEA (3)	8
3	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AlCl <sub>3</sub> (2.5)	DIPEA (3)	11
4	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CuBr <sub>2</sub> (2.5)	DIPEA (3)	–
<b>5</b>	<b>Bt</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.5)</b>	<b>DIPEA (3)</b>	<b>49</b>
6	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	DIPEA (6)	45
7	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (4.0)	DIPEA (5)	21
8	Bt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	Et <sub>3</sub> N (3)	40
9	Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	DIPEA (3)	31
10	Bt	DMI	–	<i>t</i> -BuOK (3)	–
11	Bt	DMI	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	<i>t</i> -BuONa (1.5)	–
12	Bt	DMI	–	Mg(OEt) <sub>2</sub> (1.5)	–

Установлено, что природа заместителей ароматического фрагмента енаминодионов **4** мало влияет на выход реакции (схема 2.8, таблица 2.4). Бензоилирование енаминодиона **4b**, содержащего 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> группу, дает продукт **12b** с выходом 44%, а введение электронодонорных заместителей немного снижает выход соответствующих пиранов. Феноксигруппа благоприятствует реакции и пирон **12f** образуется с выходом 52%, тогда как замена RO группы на водород приводит к понижению выхода продукта **12g** до 23%.

Это может быть связано с более слабым взаимодействием енаминодиона с катионом  $Mg^{2+}$  из-за невозможности образования хелатного комплекса.

Каталитическая роль  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  в  $CH_2Cl_2$  заключается в том, что кислота Льюиса взаимодействует с RO заместителем и карбонильным кислородом енаминодиона **4**, это в свою очередь приводит к существенному увеличению СН-кислотности (промежуточное соединение **E**). Следующая стадия включает депротонирование под действием DIPEA как слабого основания с получением енолята **F**, который реагирует с ацилирующим реагентом с образованием дикетоната **G**. Последующая обработка комплекса HCl (4M) сопровождается внутримолекулярной циклизацией через промежуточные продукты **H** и **I** в пирон **12**.

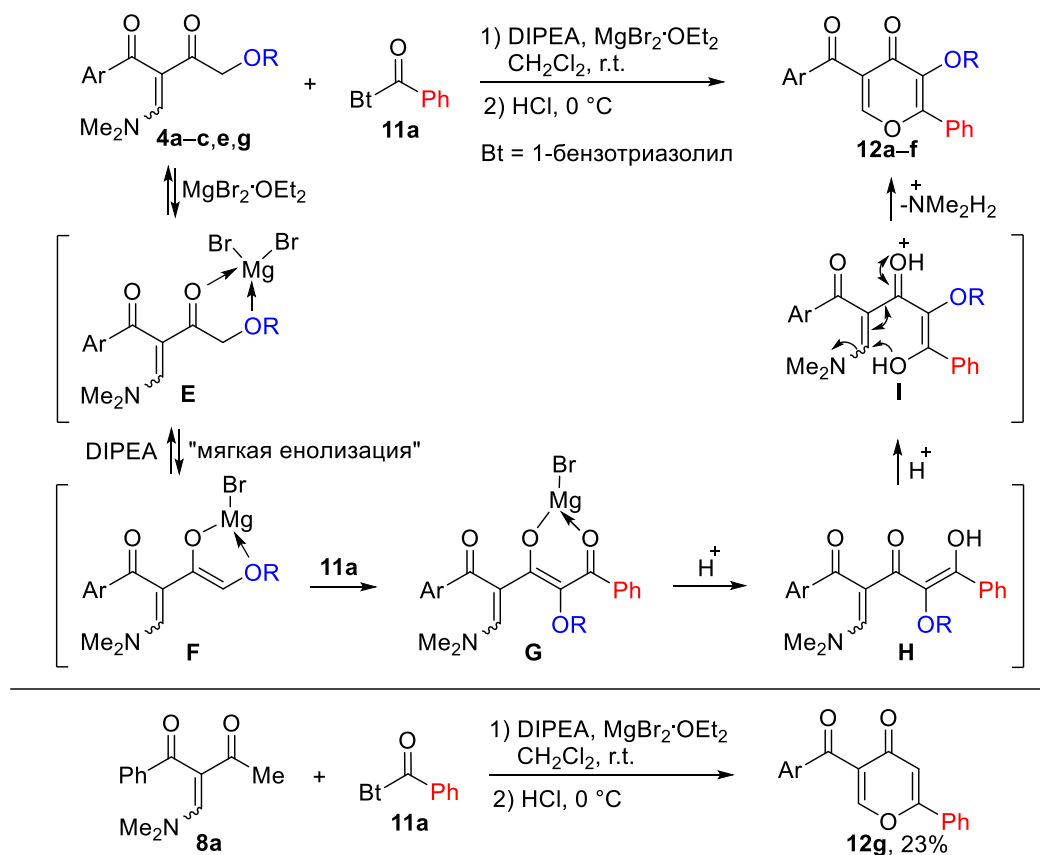


Схема 2.8

Таблица 2.4 – Синтез 2-фенил-5-ароил-3-R-4-пиранов **12**

<b>4</b>	Ar	R	<b>12</b>	Выход <b>12</b> (%)
<b>a</b>	Ph	Bn	<b>a</b>	49
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>b</b>	44
<b>c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>c</b>	33
<b>e</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>d</b>	47
<b>g</b>	2-Тиенил	Bn	<b>e</b>	40
<b>a</b>	Ph	Ph	<b>f</b>	52

Далее было проведено варьирование природы ацилирующего агента для синтеза различных 2-замещенных 5-ацил-3-окси-4-пиранов **12**. Было замечено, что ароилбензотриазолы **11b–h** оказались менее растворимыми в EtOH при перекристаллизации, чем бензоилбензотриазол **11a**, поскольку наблюдались в виде примесей с содержанием 10–15% в сырых продуктах. По этой причине в ацилировании

было использовано 1.05 экв. 1-ацилбензотриазолов **11b–h**, что позволило получить пироны **12** в чистом виде. Введение электронодонорного заместителя или слабой электроноакцепторной группы в фенильный фрагмент 1-бензоилбензотриазола приводит к пиронам **12h–w** с выходами 46–55% (схема 2.9, таблица 2.5). Наиболее реакционноспособным ацилбензотриазолом оказался 1-(4-нитробензоил)бензотриазол (**11e**), который давал продукты **12m–o** с хорошими выходами 56–68%.

Следующим этапом стало применение 1-(2-фураноил)бензотриазола (**11f**) для синтеза 2-фурилзамещенных 4-пиранов, так как фурановый цикл может быть подвергнут различным трансформациям. В реакции с бензотриазолом **11f** (1.2 экв.) время перемешивания реакционной смеси было увеличено до 3 суток, так как в стандартных условиях выход продукта уменьшался на ~20%. Ацилирование протекает гладко с образованием соединения **12p** с выходом 54%. Енаминодионы **4c,m**, содержащие электронодонорные заместители в бензольном кольце, с меньшими выходами (41–43%) давали (метоксибензоил)замещенные пироны **12q,r**, а 3-PhO-пирон **12t** был получен с выходом 63%.

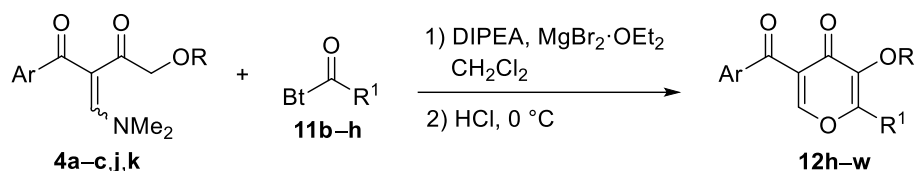


Схема 2.9

Таблица 2.5 – Взаимодействие енаминодионов **4** с ацилбензотриазолами **11**

<b>4</b>	Ar	R	<b>11</b>	R <sup>1</sup>	<b>12</b>	Выход <b>12</b> (%)
<b>a</b>	Ph	Bn	<b>b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>h</b>	53
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>i</b>	55
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>j</b>	51
<b>a</b>	Ph	Bn	<b>d</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>k</b>	50
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>d</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>l</b>	46
<b>a</b>	Ph	Bn	<b>e</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>m</b>	68
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>e</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>n</b>	68
<b>j</b>	Ph	Me	<b>e</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>o</b>	56
<b>a</b>	Ph	Bn	<b>f</b>	фуран-2-ил	<b>p</b>	54
<b>c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>f</b>	фуран-2-ил	<b>q</b>	43
<b>m</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Bn	<b>f</b>	фуран-2-ил	<b>r</b>	41
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>f</b>	фуран-2-ил	<b>s</b>	71
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>f</b>	фуран-2-ил	<b>t</b>	63
<b>g</b>	2-Тиенил	Bn	<b>f</b>	фуран-2-ил	<b>u</b>	39
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>g</b>	3-пиридил	<b>v</b>	30
<b>k</b>	Ph	Ph	<b>h</b>	стирил	<b>w</b>	36

Масштабирование синтеза фурилпирона **12p** из исходных веществ **4a** (2.0 г, 6.2 ммоль) и **11b** (1.58 г, 7.4 ммоль) позволило получить соединение **12p** с выходом 51% (1.17 г), что свидетельствует о практической применимости метода для наработки пиранов **12** для дальнейшего изучения трансформаций на их основе.

Одной из важных задач было исследование ацилирования енаминодионов, полученных из ацетоуксусного эфира, для синтеза пиранов с карбэтоксигруппой в положении 5. Установлено, что взаимодействие енаминодиона **8l** с 1-(4-нитробензоил)бензотриазолом **11e** приводит к смеси поликарбонильного соединения **8x'**, и пирана **12x** в соотношении 1:1 с выходом 48% (схема 2.10). Последующая

обработка смеси  $\text{MeSO}_3\text{H}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре дала пирон **12x** в чистом виде с выходом 41% (в пересчете на енаминодион **8l**).

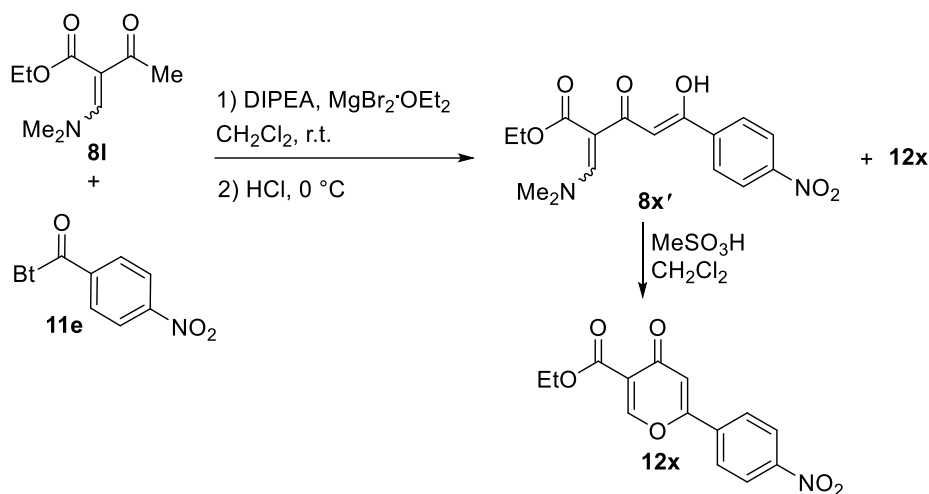


Схема 2.10

### 2.3 Некоторые химические свойства 3-алкокси-5-ацил-4-пиранов

Изучение химических свойств ацилпиранов имеет большое значение, так как позволяет расширить ассортимент доступных O- и N-гетероциклов, представляющих интерес для медицинской химии. Для синтеза 3-гидрокси-4-пиранов был разработан метод удаления бензильной группы у исследуемого ряда пиранов **12**. На примере соединения **12p** установлено, что бензильная группа легко отщепляется в присутствии  $\text{TMSCl}$  и  $\text{NaI}$  в среде ацетонитрила с образованием продукта дебензилирования **13** с выходом 82% (схема 2.11).

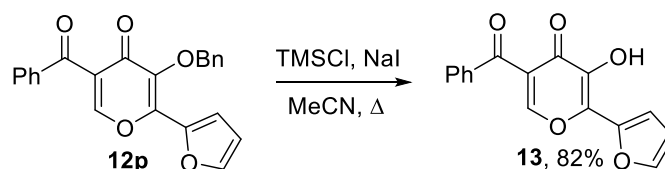


Схема 2.11

5-Ацил-3-окси-4-пираны **12** способны взаимодействовать с различными N-нуклеофилами с образованием гетероциклических структур (схема 2.12). Реакция пирана **12a** с раствором аммиака (15%) в этаноле при нагревании в автоклаве при температуре  $100\text{ }^\circ\text{C}$  протекает с раскрытием кольца и атакой аммиака по положению C-4, давая 4-аминопиридин **14**. Взаимодействие пирана **12p** с фенилгидразином в среде  $\text{EtOH}$  приводит к получению 2-бензилокси-1,3-дикетона **15**, содержащего в своей структуре фрагменты пиразола и фурана. Реакция с первичными аминами останавливается на стадии образования поликарбонильных субстратов **16a,b**, которые являются результатом атаки по положению C-6 пиранового кольца и не подвергаются циклизации при нагревании. Циклизацию соединения **16a** удалось осуществить в присутствии  $\text{MeSO}_3\text{H}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре, однако она сопровождалась частичным удалением  $\text{Bn}$ -группы. При кипячении в толуоле с  $\text{TsOH}$  дебензилирование протекало полностью и 3-гидроксипиридон **17** был получен с выходом 56%.

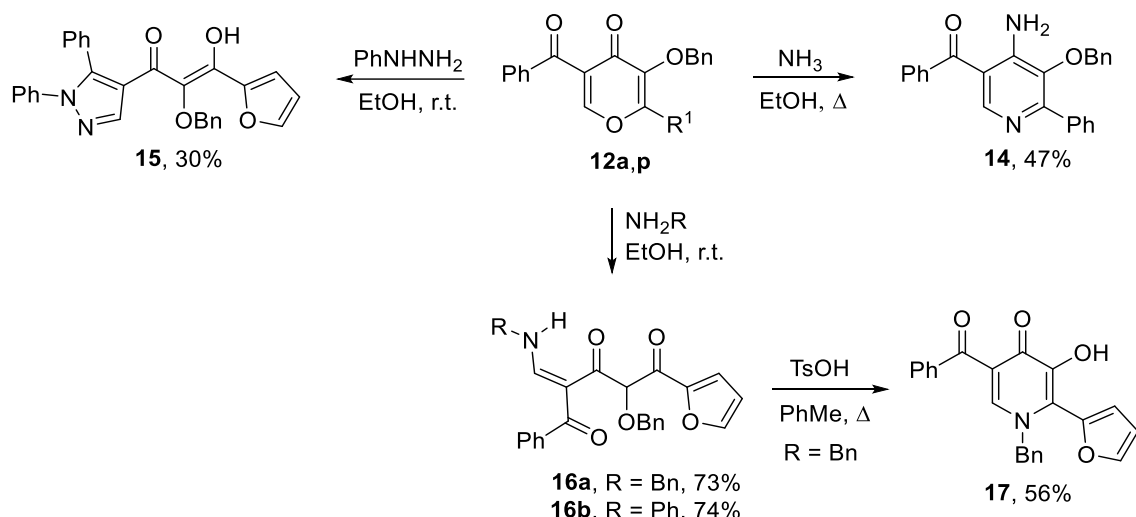


Схема 2.12

До настоящего времени представители ряда N-незамещенных 3-гидрокси-4-пиридонов, содержащие 2-(гет)арильный и 5-ароильный заместители (схема 2.13), в литературе описаны не были. Нагревание пиронов **12b,p,s** с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при 100 °С в течение 3 ч дает пиридоны **18a–c** с выходами 61–72% (таблица 2.6). Дебензилирование продуктов **18a–c** под действием TMSI в безводном ацетонитриле, позволило получить 5-ацил-2-гетарилзамещенные 3-гидрокси-4-пиридоны **19a–c** с высокими выходами (89–92%). Очистка продуктов **19** не требовала хроматографии и могла быть достигнута перекристаллизацией из толуола.

Структуры всех синтезированных соединений охарактеризованы по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии и подтверждены результатами масс-спектров высокого разрешения. Хотя N-незамещенные пиридоны могут подвергаться пиридинол/пиридоновой таутомерии, соединения **18** и **19** существуют в пиридоновой форме. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) этих соединений показывают наличие характерного синглета или дублета протона Н-6 ( $J_{\text{H-6,NH}} = 3.6\text{--}6.6$  Гц) при  $\delta$  7.78–7.90 м.д. и слабopольного синглета или дублета группы NH при  $\delta$  12.14–12.30 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются характерные пики ацильной части и карбонильной группы пиридоны при  $\delta$  192.6–194.1 и 168.6–171.6 м.д. соответственно. Для соединения **18** сигналы ЯМР алифатической метиленовой группы проявляются при  $\delta$  5.03–5.30 м. д. (ЯМР  $^1\text{H}$ ) и 71.5–72.1 м. д. (ЯМР  $^{13}\text{C}$ ).

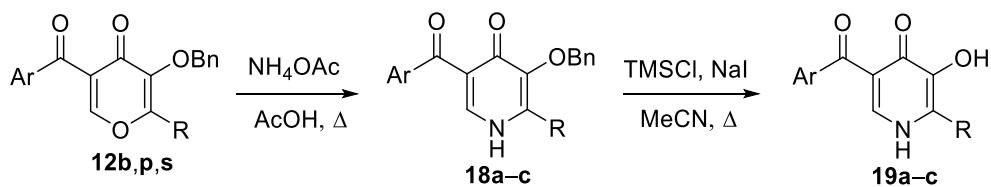


Схема 2.13

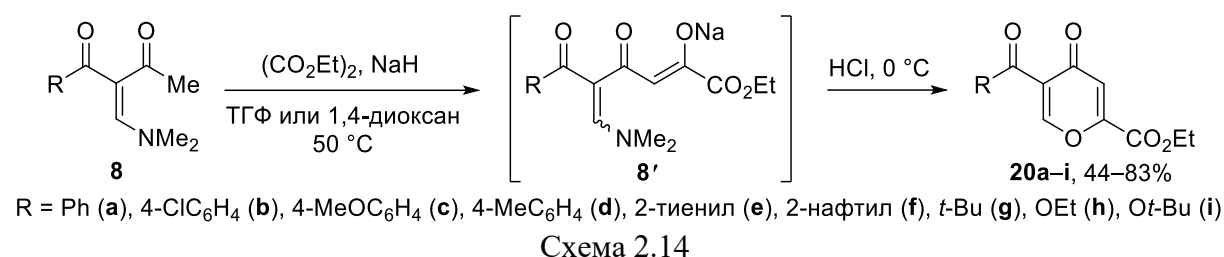
Таблица 2.6 – Синтез пиридонов **18** и 3-гидрокси-4-пиридонов **19**

<b>12</b>	Ar	R	<b>18, 19</b>	Выход <b>18</b> (%)	Выход <b>19</b> (%)
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>a</b>	61	92
<b>p</b>	Ph	фуран-2-ил	<b>b</b>	68	89
<b>s</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	фуран-2-ил	<b>c</b>	72	92

## 2.4 Окислительная трансформация 5-ацил-4-пиранов

Окислительные процессы для 4-пиранов были изучены нами с целью синтеза ряда 3-гидрокси-4-пиранов и их производных. В качестве субстратов для данного превращения были выбраны 5-ацил-4-пираны, так как в литературе есть упоминание, что их окисление может проходить селективно. Кроме того, эти соединения являются активными субстратами в реакциях с нуклеофильными реагентами и обычно взаимодействуют с раскрытием цикла, что существенно повышает их синтетическую значимость.

5-Ацил-4-пираны **20** были синтезированы по методикам, которые разработаны у нас в лаборатории.<sup>1</sup> Конденсация протекала между енамидионами **8** и диэтилоксалатом в присутствии гидроксида натрия в ТГФ (50 °С) (схема 2.14). Все 4-пираны **20** были получены с высокими выходами. Удалось получить ранее неописанный пиран **20i**, содержащий *трет*-бутоксикарбонильную группу (R = *t*-BuO). В этом случае натриевая соль **8'** выпадала в осадок, что обеспечивало легкое выделение продукта реакции, а замена ТГФ на 1,4-диоксан позволила получить пиран **20i** с общим выходом 44% по двум стадиям.



В первую очередь было исследовано эпоксирирование 5-ацил-4-пиранов **20** для селективного получения оксиранов **21** (схема 2.15). Оптимизация условий реакции эпоксирирования была проведена для этилового эфира 5-(4-хлорбензоил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-карбоксилата **20b** под действием пероксида водорода. Установлено, что побочной реакцией является омыление сложноэфирной группы, которое наблюдалось преимущественно в протонных растворителях (MeOH, EtOH) с образованием соответствующей соли 5-ацил-4-пиран-2-карбоновой кислоты. Применение полярных апротонных растворителей позволило провести реакцию эпоксирирования селективно, а наилучшими условиями стало использование NaOH (0.6 экв., 3М) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2 экв., 30%) в ацетоне при комнатной температуре.

Найденные условия реакции с использованием ацетона в качестве растворителя были распространены на широкий ряд эфиров 5-ацил-4-пиран-2-карбоновых кислот **20**, что привело к продуктам эпоксирирования **21** с выходами 49–81% (метод А). Природа ацильного заместителя в соединениях **20** практически не влияла на эффективность этого превращения, а самый низкий выход 49% был получен для пивалоилзамещенного продукта **21g**, что может быть связано со стерическим эффектом *t*-Bu группы. Использование *m*-CPBA позволило увеличить выход реакции в случае **21g** и **21b** до 74% и 84% соответственно, но этот окислитель не позволил выделить другие эпоксиды в чистом виде. Образование продуктов перегруппировки Байера-Виллигера не было обнаружено ни в одном случае.

Эфиры изохелидоновой кислоты **20h** и **20i** как самые активные структуры подвергались эпоксирированию под действием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в ацетоне без основания с выходом 57% и 84% соответственно.

<sup>1</sup> D. L. Obydenov [et al.] // Russ. Chem. Bull. 2016, 2233

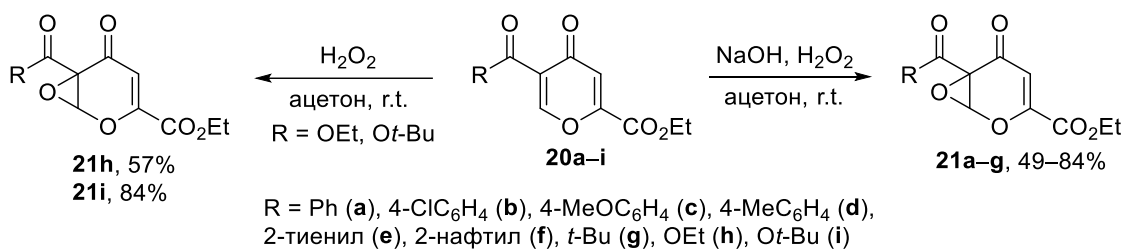


Схема 2.15

Так как данная трансформация является практически не изученной в химии  $\gamma$ -пиронов, в нее были вовлечены также 5-ацил-4-пироны **12**, содержащие RO группу в положении 3 и арильный заместитель при атоме C-2 (схема 2.16). Основным фактором, лимитирующим эпексидирование, является растворимость исходных соединений в ацетоне, поэтому реакцию с 2-арил-4-пиронами **12** проводили в ТГФ (метод Б), что привело к получению эпоксидов **22** с выходами 68–85%.

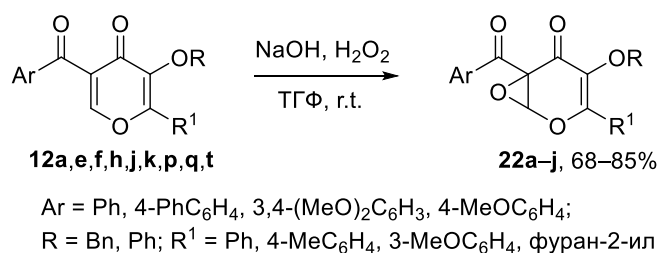


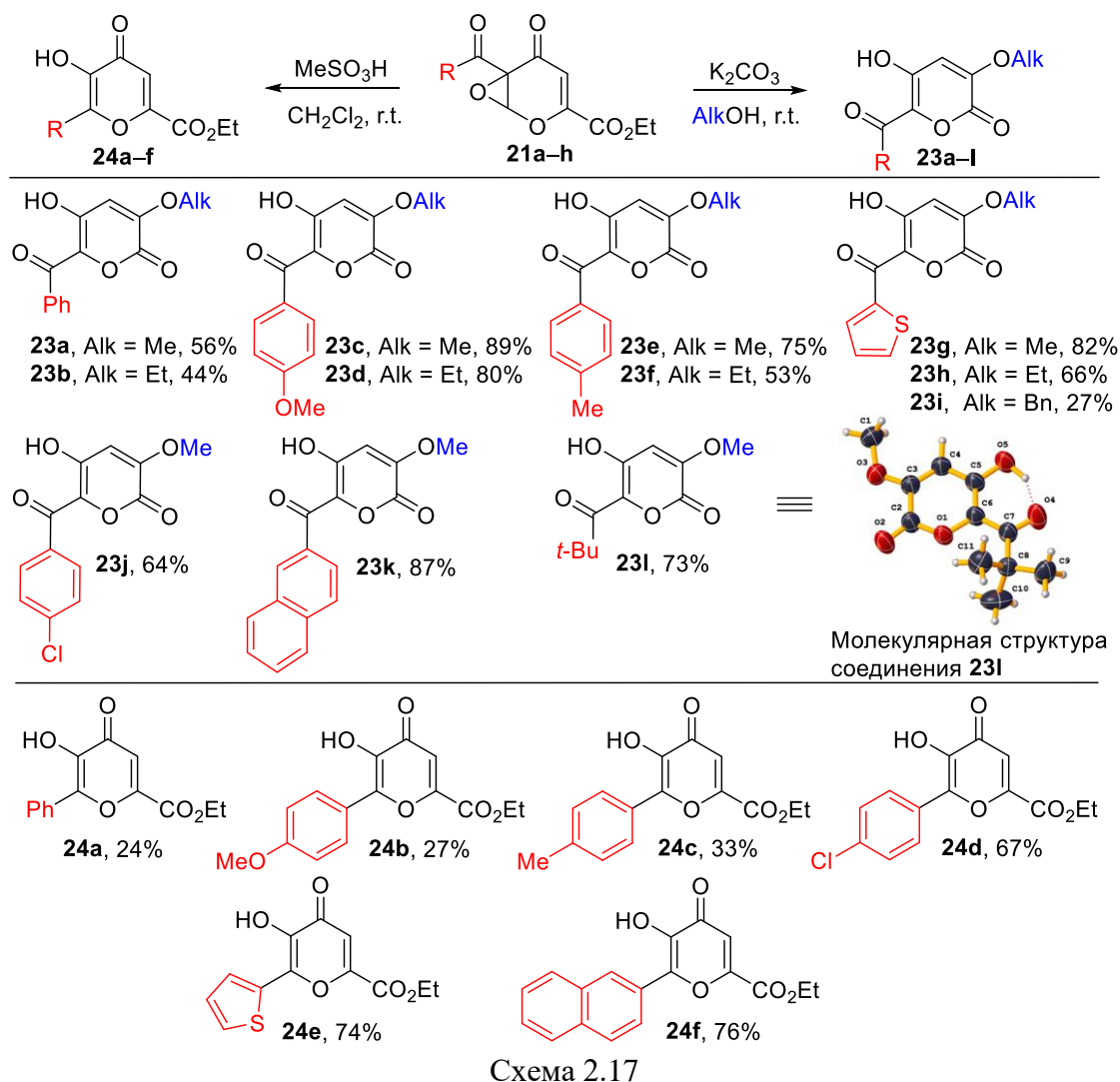
Схема 2.16

Затем была исследована перегруппировка с раскрытием цикла полученных эпоксидов пиринов **21** и **22** в кислых и основных условиях, где в качестве нуклеофила использовалась молекула воды или спирта. При обработке оксирана **21b** сильными основаниями в результате протекания реакций деструкции была выделена 4-хлорбензойная кислота. Далее было установлено, что наиболее подходящими условиями является использование в качестве основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при перемешивании в спирте (схема 2.17). Раскрытие цикла оксиранов **21a-g** сопровождалось деформилированием с образованием 3-алкокси-5-гидрокси-2-пиринов **23a-l** с выходами 27–89%. Использование MeOH позволило получить продукты с более высокими выходами и продемонстрировало бóльшую область применения по сравнению с этанолом. Бензиловый спирт также использовали в реакции, но продукт **23i** (R = 2-тиенил) получен с более низким выходом (27%). Наблюдаемая реакционная способность спиртов может быть связана с более сильными нуклеофильными свойствами MeOH по сравнению с другими спиртами. В то же время реакция с *t*-BuOH не проходила, вероятно, из-за стерических затруднений.

Поскольку стадия раскрытия пиринового цикла может быть чувствительна к условиям реакции, была предпринята попытка проведения кислотно-катализируемого превращения. Варьирование условий и использование различных кислот поначалу не приводило к желаемому результату реакции, так как получалась смесь продуктов или низкая конверсия исходного соединения. В ходе поиска оптимальных условий для трансформации оксирана **21d** в кислых условиях установлено, что при проведении превращения с использованием MeSO<sub>3</sub>H (4 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 12 ч реакция протекала через раскрытие цикла с образованием этилового эфира 6-*n*-хлорфенилкоменовой кислоты **24d** с выходом 67%. В аналогичных условиях были синтезированы и другие этиловые эфиры коменовой кислоты **24** с выходами 24–76%. Наибольшие выходы получены для эфиров **24d-f**, содержащих 2-тиенильный, 2-нафтильный и 4-хлорфенильный заместители. Бензоилоксираны **21a,c,d** давали



продукты **24a–c** с выходами 24–33%, что можно объяснить побочными реакциями. В случае пивалоилзамещенного оксирана **21g** желаемый пирон не был выделен.



Поскольку для эпексидирования и образования 2-пиранов **23** необходимы основные условия, то синтез 5-гидрокси-2-пиранов **23** можно провести в одну стадию без выделения промежуточных эпоксидов **21**. Этот подход оказался хорошо работающим только для 4-пиранов **20**, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом кольце, которые подавляют побочный процесс расщепления. Например, однореакторная реакция для этил 5-(4-анизоил)-4-пирон-2-карбоксилата (**20c**) была проведена с использованием безводного  $K_2CO_3$ , 30% раствора  $H_2O_2$  в EtOH при комнатной температуре в течение 2 ч с получением анизоилпирона **23d** с выходом 33%. Кроме того, обе стадии, эпексидирование и образование 2-пирана, могут быть масштабированы на граммовые количества (1 г).

Возможный механизм рециклизации эпоксидов **21** включает разные направления раскрытия оксиранового цикла, приводящие к различным продуктам (схема 2.18). В основной среде важной особенностью является атака молекулы спирта по положению C-3 бициклической системы. В данном случае и оксирановое кольцо, и пирон подвергаются раскрытию цикла с образованием интермедиата **K**. Эти условия способствуют ретропревращению Кляйзена (деформированию) с образованием интермедиата **L**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию в результате атаки гидроксильной группы на  $CO_2Et$  группу. Этот процесс можно классифицировать как благоприятное по

правилам Болдуина 6-экзо-триг замыкание кольца. Менее выгодным является протекание конкурентных 5- и 6-эндо-триг процессов, что определяет высокую селективность реакции. Более того, дикетонат **M** образуется в виде устойчивого хелатного комплекса, что делает данное направление реакции термодинамически выгодным.

В кислых условиях атака молекулы H<sub>2</sub>O может быть направлена как в положение С-1, так и в положение С-3 с образованием интермедиата **N**. Однако, учитывая, что эпоксиды хромона также подвергаются аналогичному превращению (см. ниже), наиболее вероятным местом для атаки является атом С-1. Далее реакция ретро-Кляйзена поликетона **N** приводит к гидрокситрикетону **O**, внутримолекулярная циклизация которого дает стабильную соль пирилия **P** в качестве ключевого интермедиата в присутствии MeSO<sub>3</sub>H. В то же время образования фуранов **25** не наблюдалось.

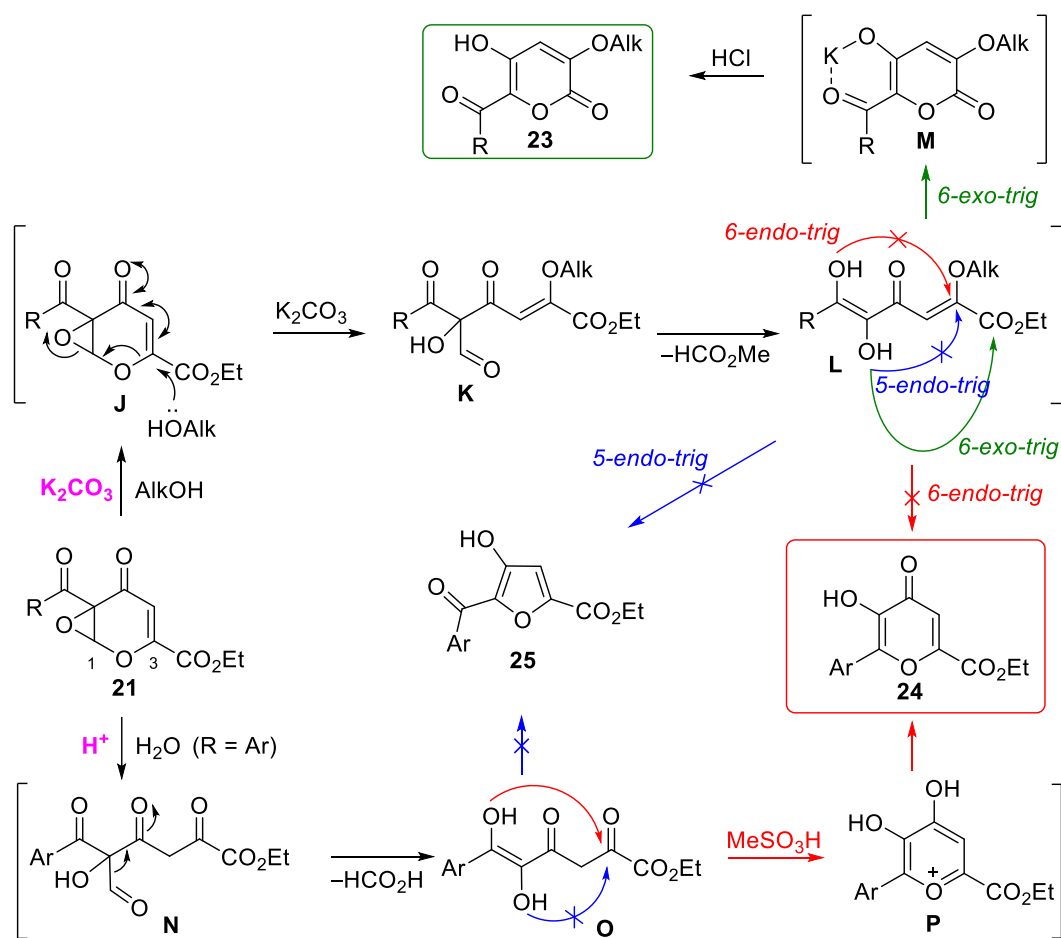


Схема 2.18

Эпоксиды 3-арил-6-бензоил-4-пиранов **22a–g** рециклизуются в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH по другому пути, включающему сужение цикла (схема 2.19). 3-Гидрокси-2-формилфураны **26a–f** в качестве продуктов дебензоилирования были получены с хорошей эффективностью (таблица 2.7). Превращение эпоксида **22g** с 4-фенилбензоильным заместителем привело к образованию продукта **26a** с выходом 42%. В этом случае меньший выход можно объяснить наличием электронодонорного фенильного заместителя в бензольном кольце, который частично дезактивирует карбонильную группу. Превращения эпоксипиранов **22a–g** в бензоилфураны **25** или 3-гидрокси-4-пираны **24** в различных условиях не увенчались успехом из-за образования сложных смесей продуктов.

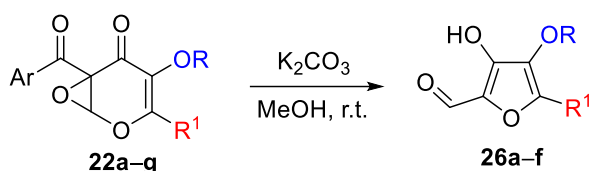


Схема 2.19

Таблица 2.7 – Синтез 3-гидрокси-2-формилфуранов **26**

<b>22</b>	Ar	R	R <sup>1</sup>	<b>26</b>	Выход <b>26</b> (%)
<b>a</b>	Ph	Bn	Ph	<b>a</b>	75
<b>b</b>	Ph	Bn	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>b</b>	73
<b>c</b>	Ph	Bn	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>c</b>	63
<b>d</b>	Ph	Bn	фуран-2-ил	<b>d</b>	72
<b>e</b>	Ph	Ph	Ph	<b>e</b>	80
<b>f</b>	Ph	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>f</b>	61
<b>g</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	Ph	<b>a</b>	42

Чтобы понять, насколько сильно RO группа и заместитель в положении С-3 влияют на образование фуранов и пиранов, было изучено превращение эпоксида б-бензоил-3-фенил-4-пирона **22k**, полученного из пирона **12g** (схема 2.20). Реакция дала смесь **24g** и **26g** в соотношении 1:2. Продукт **26g** получен преимущественно в результате дебензоилирования с выходом 52%, а пирон **24g** – деформилированием. Этот результат показал, что реакция протекает по двум направлениям, таким как атака по положению С-3 с последующим раскрытием пиранового кольца и дебензоилирование. С другой стороны, трансформация **22k** с раскрытием цикла в присутствии MeSO<sub>3</sub>H позволила получить продукт **24g** в чистом виде, хотя и с низким выходом.

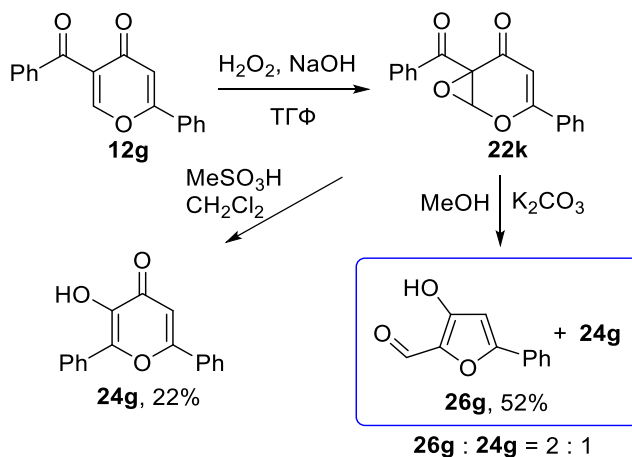
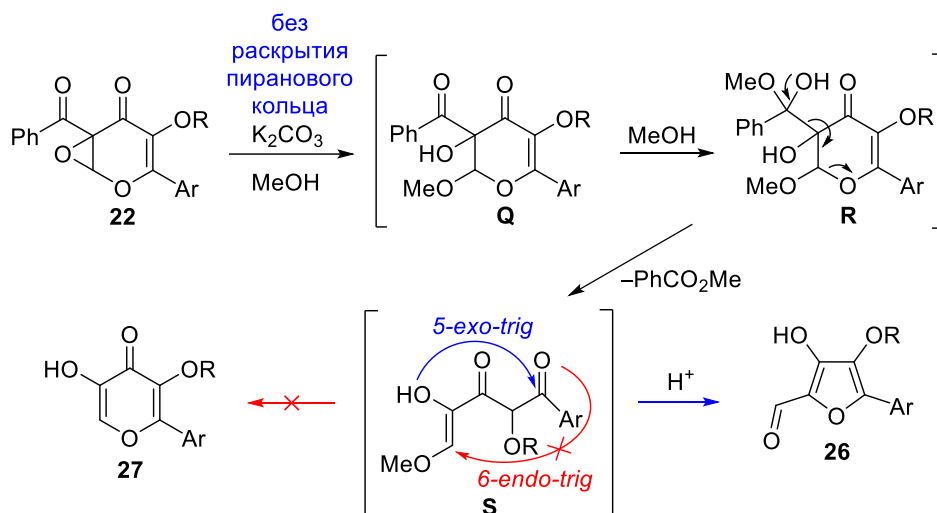
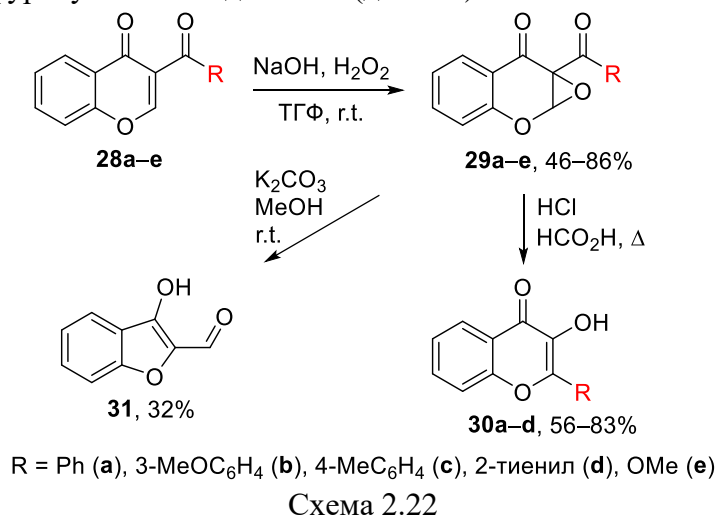


Схема 2.20

Вероятный механизм образования фуранов **26** включает нуклеофильную атаку MeOH как на оксирановый фрагмент, так и на бензоильный заместитель с образованием пиранов **Q** и **R** (схема 2.21). Следует отметить, что электронодонорные заместители (Ar, OR) способствуют стабилизации пиранового цикла. Предпочтительная циклизация ацилоинового интермедиата **S** включает атаку гидроксильной группы наиболее активного карбонильного фрагмента (*5-экзо-триг*-циклизация), приводящую к продуктам **26**. Как и в случае оксиранов **21**, важным фактором, определяющим направление реакции в основной среде, является образование стабильного дикетоната. В то же время пирон **27** (*6-эндо-триг* циклизация) не был зафиксирован, вероятно, из-за низкой электрофильности сопряженной двойной связи.



Описанное выше окислительное превращение было применено к 3-ароилхромонам **28** как бензоаннелированным 4-пиранам. Эпоксиды 3-ацилхромонов практически не описаны в литературе, а их реакции обычно сопровождаются раскрытием только оксиранового цикла. Кроме того, в хромонах невозможна атака по положению С-3, как это наблюдалось в случае эпоксидов пирана, что позволило подтвердить предположение о влиянии условий на механизм реакции. Установлено, что эпоксидование хромона **28** в оптимизированных условиях методом Б дает эпоксиды хромона **29** с выходами 46–88% (схема 2.22). Хотя использование  $\text{MeSO}_3\text{H}$  не позволило получить желаемые флавонолы **30**, соединения **29** рециклизуются при нагревании в присутствии соляной и муравьиной кислот с образованием 3-гидроксифлавонов **30a–d** с выходами 56–83%. При превращении соединений **29** в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в  $\text{MeOH}$  наблюдалось дебензоилирование, приводящее к 2-формил-3-гидроксибензофурану **31** с выходом 32% (для **29c**).



Химические свойства продуктов **24e** и **26a** были продемонстрированы для возможной дальнейшей модификации полученных структур (схема 2.23). Соединение **24e** легко подвергается селективному омылению  $\text{NaOH}$  с образованием карбоновой кислоты **32** с высоким выходом. При взаимодействии альдегида **26a** с фенилгидразином был получен фенилгидразон **33** как продукт нуклеофильной атаки по альдегидной группе.

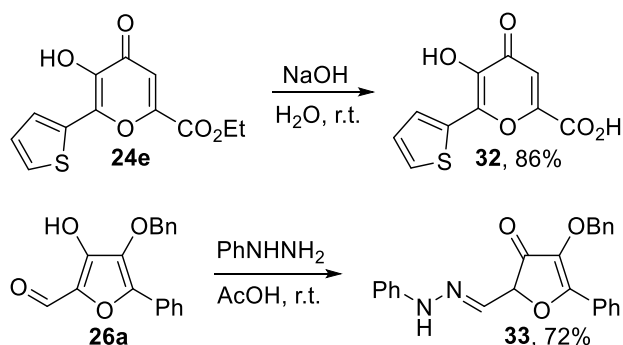
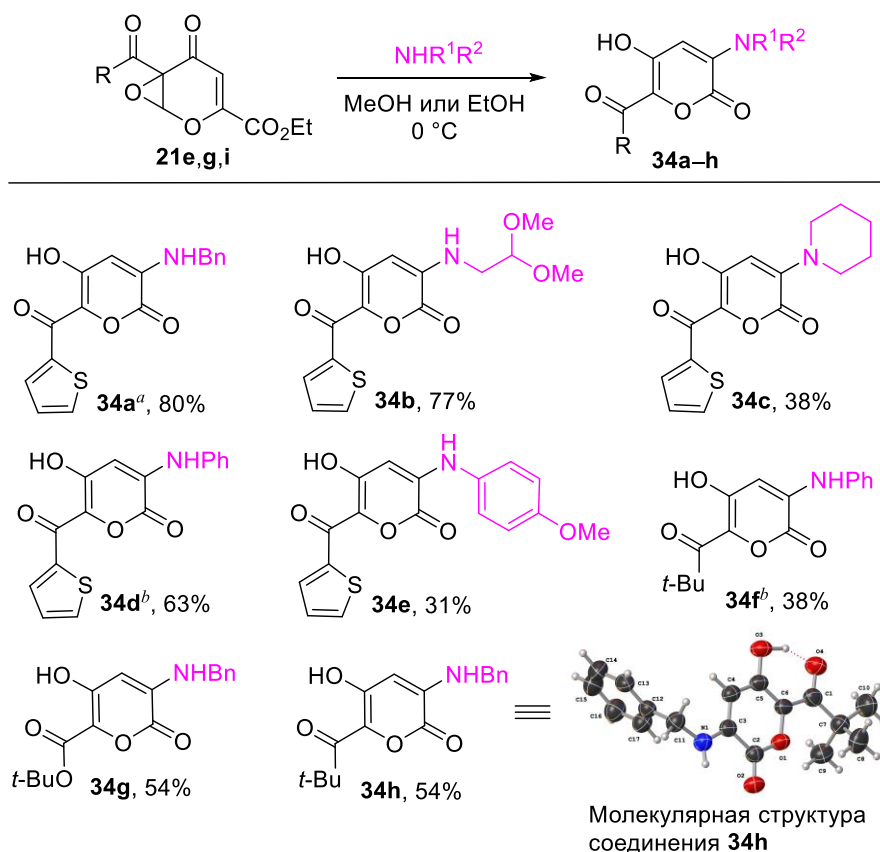


Схема 2.23

Также была исследована реакция с раскрытием цикла полученных эпоксидов пирона **21**, где в качестве нуклеофила использовалась молекула амина (схема 2.24). С алифатическими аминами трансформация протекала в присутствии MeOH или EtOH с получением 3-амино-2-пиранов **34a–c,g,h** с выходами 38–80%. Реакция между эпоксидами **21e,g** и анилином протекала без использования растворителя с образованием 3-фениламино-2-пиранов **34d,f**. Эпоксид **21i**, содержащий *tert*-бутоксикарбонильную группу (R = *t*-BuO), взаимодействовал с бензиламином, давая 2-пирон **34g** с выходом 54%.



<sup>a</sup> Условия реакции: использование EtOH вместо MeOH. <sup>b</sup> без растворителя.

Схема 2.24

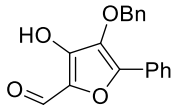
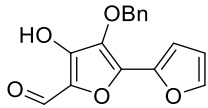
Соединения **23d** и **26a** в качестве представителей пиранов и фуранов тестировали для определения цитотоксической активности для клеточной линии рака шейки матки HeLa и дермальных фибробластов человека. Исследуемые соединения проявляли биологическую активность, характер которой определяется как концентрацией веществ, так и типом клеток. В диапазоне концентраций от  $10^{-7}$  М до  $10^{-5}$  М проявлялась слабая

цитотоксическая активность вещества, а при концентрации  $10^{-4}$  М – умеренная цитотоксическая активность.

## 2.5 УФ/ВИД спектры поглощения и флуоресценции соединений **23d**, **26a,d**

Полученные гидроксिलированные фураны **26** демонстрируют флуоресцентные свойства. При этом особенно сильно они проявляются в метаноле по сравнению с апротонными растворителями. Для фуранов **26a,d** в MeOH наблюдается флуоресценция при 431–434 нм со стоксовым сдвигом 80–96 нм (таблица 2.8). При замене ароматического заместителя на фурильный квантовый выход флуоресценции увеличивается.

Таблица 2.8 – Спектральные данные поглощения и флуоресценции соединений **26a,d** в MeOH ( $C = 1.0 \times 10^{-5}$  М)

Соединение	Структура	$\lambda_{abs}^{max}$	$\epsilon$	$\lambda_{em}^{max}$ <sup>a</sup>	Стоксов сдвиг	QY, <sup>b</sup> %
<b>26a</b>		338	22100	434	96	3.9
<b>26d</b>		351	32200	431	80	7.1

<sup>a</sup> Длина волны возбуждения соответствует  $\lambda_{abs}^{max}$ . <sup>b</sup> Относительный квантовый выход флуоресценции (QY) оценивали с использованием 0.1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> раствора сульфата хинина (QY<sub>std</sub> = 54%,  $\lambda_{ex}$  = 360 нм) в соответствии описанному методу.

2-Пирон **23d**, содержащий электронодонорную MeO группу в ароматическом кольце, исследовался как гетероаналог 2-гидроксибензофенонов и возможный УФ-А-фильтр. В полярных растворителях это соединение проявляет сильное поглощение в диапазоне  $\lambda_{max} = 384$ –391 нм с коэффициентом экстинкции 14100–18200 М<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показана возможность енаминодионов выступать в качестве 1,2- и 1,4-амбифилов в основно-катализируемой реакции самоконденсации с образованием 2,4-диацилфенолов и пирокатехинов.
2. Реакция ацилирования RO-замещенных енаминодионов с ацилбензотриазолами осуществляется в кислотно-катализируемых условиях и приводит к ряду 5-ацил-3-окси-4-пиранов с выходами 33–71%.
3. Показано, что 5-ацил-3-окси-4-пираны реагируют с N-нуклеофилами по положению С-6 с раскрытием пиранового кольца и образованием открытоцепных форм и пирановых систем.
4. Разработан селективный метод получения широкого ряда эпоксидов пиранов по связи С5–С6 с использованием пероксида водорода из этил 5-ацил-4-пиран-2-карбоксилатов с выходами 49–84%, а также 5-ацил-3-О-4-пиранов с выходами 68–85%.
5. Выявлено, что раскрытие как оксиранового, так и пиранового цикла этил 5-ацил-4-пиран-2-карбоксилатов, сопровождается деформированием и приводит в основных условиях к 5-гидрокси-2-пиранам с выходами 27–76%, а в присутствии кислот Брэнстеда – к этиловым эфирам 6-арилкоменовых кислот с выходами 24–76%.

6. Показано, что RO-замещенные 5-ацил-4-пироны трансформируются в основных условиях путем дебензоилирования в 3-гидроксифуран-2-карбальдегиды с выходами 61–80%.
7. Найдено, что 3-ароилхромоны подвергаются реакции эпексидирования с образованием оксиранов, превращение которых приводит к флавонолам и 3-гидроксибензофуран-2-карбальдегиду в кислой и основной среде соответственно.
8. Изучена реакция эпексидов этил 5-ацил-4-пирон-2-карбоксилатов с ароматическими и алифатическими аминами, которая проходит как реакция Михаэля и последующее деформиление с образованием 3-амино-2-пиронов.
9. Показана низкая цитотоксическая активность и оценены фотофизические свойства некоторых 2-пиронов и 3-гидроксифурфуролов.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Описанный в работе подход на базе трансформаций енаминодионов позволяет получать два типа продуктов: замещенные бензолы и пиронсодержащие системы. Последние могут выступать основой для синтеза новых функционализированных 3-гидрокси-4-пиронов, которые нельзя получить другими методами. Найденный новый путь гидроксирования 4-пиронов из доступных эпексидов будет служить удобным методом для синтеза и поиска новых азаетероциклических ингибиторов ВИЧ-интегразы или обратной транскриптазы ВИЧ путем трансформации различными нуклеофильными реагентами.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:  
статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и  
Аттестационным советом УрФУ:**

1. Obydenov, D. L. Self-Condensation of Enaminodiones as a Method for Benzene Ring Construction: Synthesis of Diacyl-Substituted Phenols and Catechols / D. L. Obydenov, **E. V. Chernyshova (E. V. Steparuk)**, V. Y. Sosnovskikh // Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 84, № 10. – P. 6491–6501. (0.69 п.л. / 0.23 п.л.) (Scopus, WOS).
2. Obydenov, D. L. Direct Synthesis of 5-Acyl-3-oxy-4-pyrones Based on Acid-Catalyzed Acylation of Enaminodiones with Acylbenzotriazoles via Soft Enolization / D. L. Obydenov, V. V. Viktorova, **E. V. Chernyshova (E. V. Steparuk)**, A. S. Shirinkin, S. A. Usachev, V. Y. Sosnovskikh // Synthesis. – 2020. – V. 52, № 15. – P. 2267–2276. (0.63 п.л. / 0.10 п.л.) (Scopus, WOS).
3. Obydenov, D. L. Acyclic Enaminodiones in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / D. L. Obydenov, **E. V. Chernyshova (E. V. Steparuk)**, V. Y. Sosnovskikh // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2020. – V. 56, № 10. – P. 1241–1253. (0.81 п.л. / 0.27 п.л.) (Scopus, WOS).
4. **Steparuk, E. V.** Synthesis of 5-Aroyl-2-aryl-3-hydroxypyridin-4-ones / **E. V. Steparuk**, D. L. Obydenov, V. Y. Sosnovskikh // Molbank. – 2023. – V. 2023, № 2. – M1668. (0.31 п.л. / 0.10 п.л.) (Scopus, WOS).
5. **Steparuk, E. V.** Oxidative Ring-Opening Transformation of 5-Acyl-4-pyrones as an Approach for the Tunable Synthesis of Hydroxylated Pyrones and Furans / **E. V. Steparuk**, D. L. Obydenov, E. A. Meshcheryakova, V. V. Viktorova, M. V. Ulitko, V. Y. Sosnovskikh // Journal of Organic Chemistry. – 2023. – V. 88, № 16. – P. 11590–11602. (0.81 п.л. / 0.14 п.л.) (Scopus, WOS).

### **Тезисы докладов и материалы конференций**

6. **Чернышова Е. В. (Степарук Е. В.).** Синтез и самоконденсация 4-оксизамещенных енаминодионов / **Е. В. Чернышова (Е. В. Степарук)**, Д. Л. Обыденнов,

В. Я. Сосновских // МОБИ-ХимФарма2018. – Сборник тезисов докладов четвёртого междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике, Новый Свет, 23–26 сентября 2018 г. – М.: Изд-во “Перо”. С. 191. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

7. **Чернышова Е. В. (Степарук Е. В.).** Синтез новых 4-оксизамещенных енаминодионов и некоторые реакции на их основе / **Е. В. Чернышова (Е. В. Степарук),** Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM2018) : 2-я Междунар. науч.-практ. конф. : материалы и доклады, Екатеринбург, 15–17 ноября 2018 г. / – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2018. – С. 187. СД – 34. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

8. **Чернышова Е. В. (Степарук Е. В.).** Синтез диацилзамещенных фенолов и пирокатехинов / **Е. В. Чернышова (Е. В. Степарук),** Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // МОБИ-ХимФарма2019. – Сборник тезисов докладов пятой междисциплинарной конференции “Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии”, Судак, 15–18 сентября 2019 г. – М.: Изд-во “Перо”. С. 243. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

9. **Степарук Е. В.** Окислительная трансформация 3-ацил-4-пиранов как метод синтеза 3-гидрокси-4-пиранов / **Е. В. Степарук,** Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии – Тез. докл. XXXII Росс. молод. науч. конф., Екатеринбург, 19–22 апр. 2022 г. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2022. – С. 369. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

10. **Степарук Е. В.** Методы получения оксипиранов на основе енаминодионов / **Е. В. Степарук,** В. В. Викторова, Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2022): 6-я Междунар. конф. : материалы и доклады, Екатеринбург, 7–11 ноября 2022 г. / – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2022. – С. 60. I – 25. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

11. **Степарук Е. В.** Окислительная трансформация 5-ацил-4-пиранов для синтеза 5-оксипиранов и 3-оксифуранов / **Е. В. Степарук,** В. В. Викторова, Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // Всероссийская конференция с международным участием “Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии”, Санкт-Петербург, 3–6 июля 2023 г. / Сборник тезисов. – СПб: Изд-во ВВМ, 2023. – С. 68. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

12. Аликин Н. А. Взаимодействие эпоксидов 5-ацилпиранов с ароматическими аминами / Н. А. Аликин, **Е. В. Степарук,** Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2023): сборник тезисов VII Международной конференции, Пермь, 10–16 сентября 2023 г. / – Пермь: Изд-во ПГНИУ, 2023. – С. 224. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)