

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского  
Российской академии наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно  
квалификационной работы (диссертации) по теме  
«Синтез конденсированных фуранов на основе многокомпонентных  
реакций с участием арилглиокселей»

02.00.03 — органическая химия

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

Горбунов Юрий Олегович

(подпись)

Научный руководитель:

проф. д.х.н. Краюшкин М.М.

(подпись)

Заведующий лабораторией:

проф. д.х.н., Краюшкин М.М.

(подпись)



# Синтез конденсированных фуранов на основе многокомпонентных реакций с участием арилглиокселей

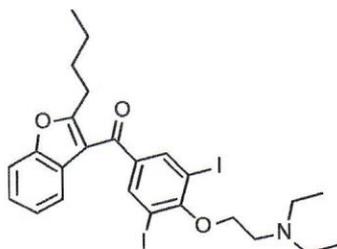
Аспирант 4-го года

Горбунов Ю.О.

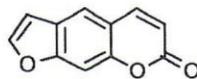
Научный руководитель:

проф., д. х. н. Краюшкин М.М.

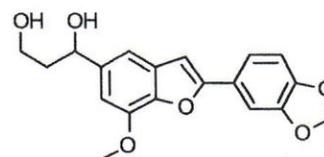
## СЛАЙД 1 - 3 (ЦЕЛИ)



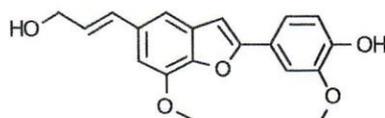
Amiodarone



Psoralen



Machicendiol



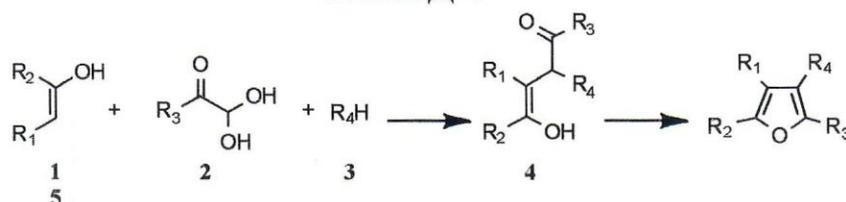
Ailanthoidol

Конденсированные гетероциклические системы, содержащие фурановый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности, в частности, амиодарон используется как антиаритмический препарат, псорален находит широкое применение в медицине как фотосенсибилизирующее средство, а макицендиол и аилантоидол обладают противогрибковой и противомикробной активностью соответственно.

В связи с этим актуальной проблемой является поиск новых подходов к синтезу гетероциклических систем, содержащих фурановый фрагмент. Для решения поставленной задачи может быть применена методология многокомпонентных реакций, несомненным преимуществом которых является возможность получения большого набора продуктов без использования сложной последовательности многостадийных синтезов.

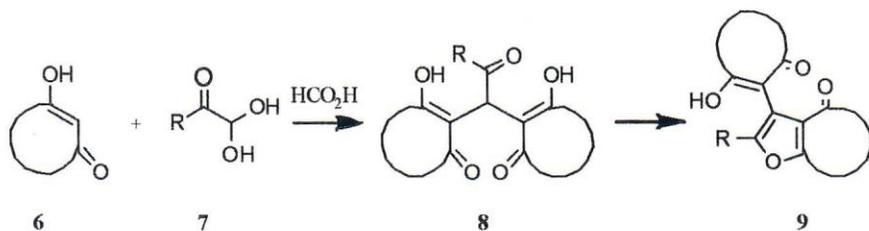
Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза конденсированных фуранов на основе взаимодействия арилглиокселей с карбо- и гетероциклическими енолами.

## СЛАЙД 4



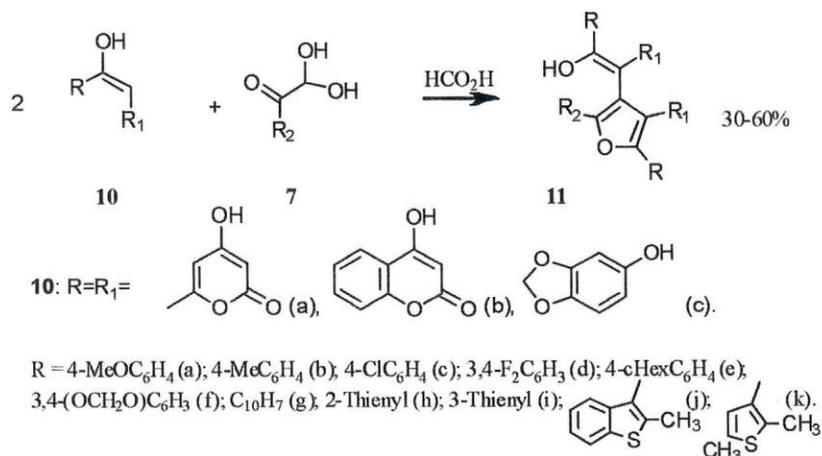
На слайде представлена **общая схема** рассматриваемых в работе методов синтеза конденсированных фуранов. На первой стадии происходит конденсация енолов **1**, глиокселей **2** с образованием промежуточного продукта **4**, который далее претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием целевых фуранов **5**.

### СЛАЙД 5



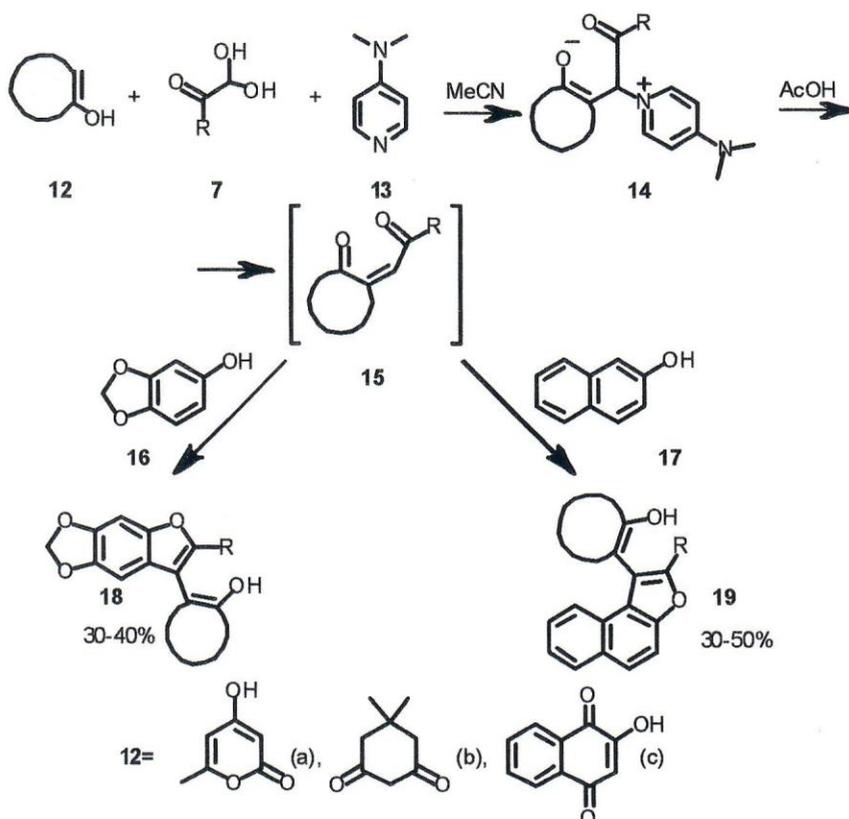
Наиболее простым примером такой реакции является многокомпонентная конденсация, в которой глиоксаль **7** взаимодействуют с двумя эквивалентами енола **6**. Известно, что взаимодействие арилглиокселей с 4-гидроксикумарином приводит к образованию соединений **8**.

### СЛАЙД 6



Мы предположили, что для эффективного протекания циклизации требуется применение более сильной кислоты. Действительно, при проведении реакции в муравьиной кислоте нами были получены продукты конденсации енолов **10** и арилглиокселей **7a-k**. В качестве исходных енолов были использованы 4-гидрокси-6-метил-пиран-4-он **10a**, 4-гидроксикумарин **10b** и 3,4-метилендиоксифенол **10c**. Таким образом был разработан метод получения производных **11**, основанный на конденсации различных арилглиокселей с двумя эквивалентами енолов **10** в муравьиной кислоте.

# СЛАЙД 7

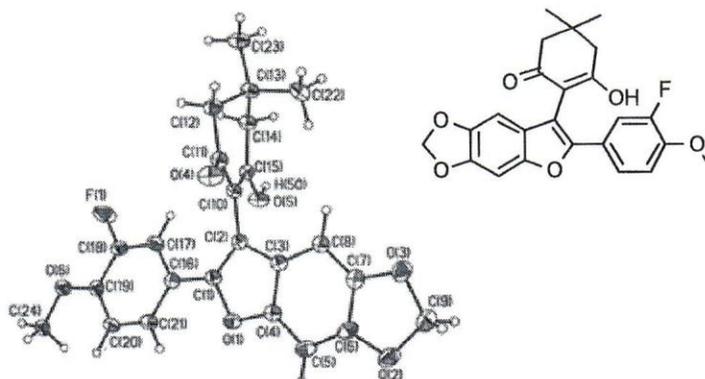


R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 6-MeOC<sub>10</sub>H<sub>6</sub> (b), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3-F-4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (d), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (e).

Ограничением рассмотренного метода является тот факт, что в структуру конечного соединения входят два одинаковых фрагмента исходного енола. Это существенно сужает круг получаемых конденсированных фуранов, поэтому целью дальнейшей работы было создание подхода, позволяющего проводить конденсацию арилглиокселей с двумя неэквивалентными енолами. Основная проблема заключается в том, что при прямой конденсации енола с арилглиоксалем реакцию не удастся остановить на стадии присоединения одного эквивалента арилглиоксаля, так как образующийся акцептор Михаэля **15** обладает высокой реакционной способностью и легко взаимодействует со вторым эквивалентом енола. Таким образом необходим прием, который позволит зафиксировать реакцию на стадии присоединения одного эквивалента енола. Мы предположили, что в качестве исходного соединения для генерации интермедиата **15** могут выступать пиридиниевые соли **14**. В литературе описан метод получения таких солей, основанный на конденсации енолов **12**, арилглиокселей **6** и 4-диметиламинопиридина **13**. Также известны примеры использования родственных пиридиниевых солей для генерации высокоактивных акцепторов Михаэля. Соли **14** были получены с использованием 4-гидрокси-6-метил-пирин-4-она, 2,2-диметилциклогександиона или 2-гидроксинафтохинона в качестве енольного компонента. Было показано, что реакция солей **14** с 3,4-метилendioксифенолом **16** или 2-нафтолом **17** в уксусной кислоте с хорошим выходом приводит к образованию продуктов **18-19**. Предполагаемая схема реакции включает в себя образование активных акцепторов Михаэля **15** из солей **14**, присоединение фенола **16** или **17** и внутримолекулярную циклизацию с образованием конечных бензофуранов **18-19**. Продукты **18-19** могут быть получены в одну стадию, без предварительного выделения солей **14(a-e)**. В этом случае первоначально проводили трехкомпонентную конденсацию арилглиокселей **6**, 4-диметиламинопиридина **13** и енолов **12** в ацетонитриле, далее реакционную массу

упаривали и остаток нагревали с фенолом **16** или **17** в уксусной кислоте. Преимуществом такого подхода является более высокие выходы целевых соединений, а также возможность получать продукты **18-19** в случаях, когда выделение пиридиниевых солей в чистом виде затруднено.

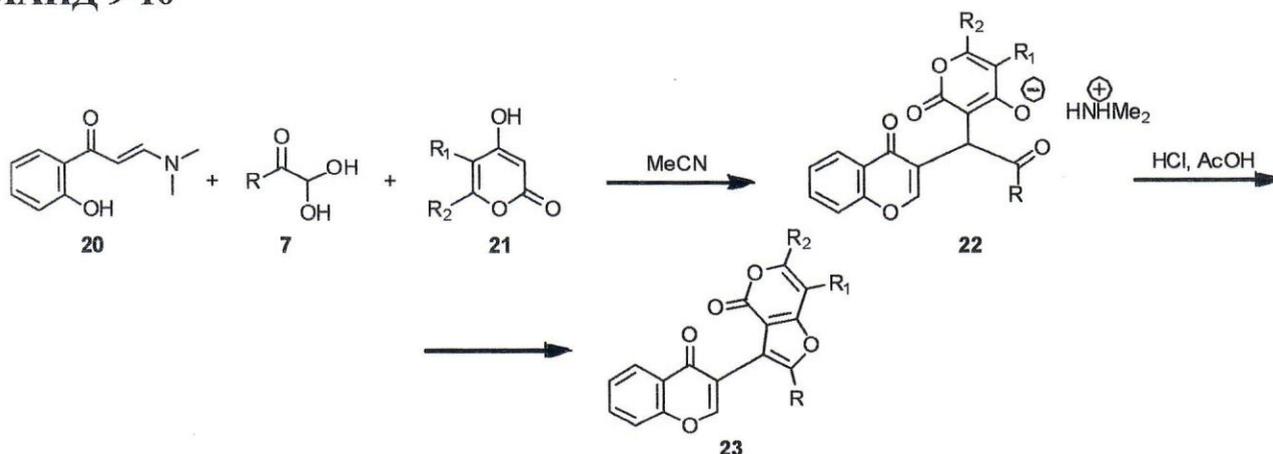
## СЛАЙД 8



**18d**

Следует отметить, что на стадии гетероциклизации реакция протекает региоспецифично по атому кислорода фенольного фрагмента. Строение продукта **18d** однозначно подтверждено данными РСА. Таким образом нами предложен новый подход к синтезу производных бензофуранов **18-19**, основанный на конденсации фенолов **16-17** и пиридиниевых солей **14**. Оптимальным вариантом проведения реакции является одностадийный метод, исключая предварительное выделение промежуточных солей **14**.

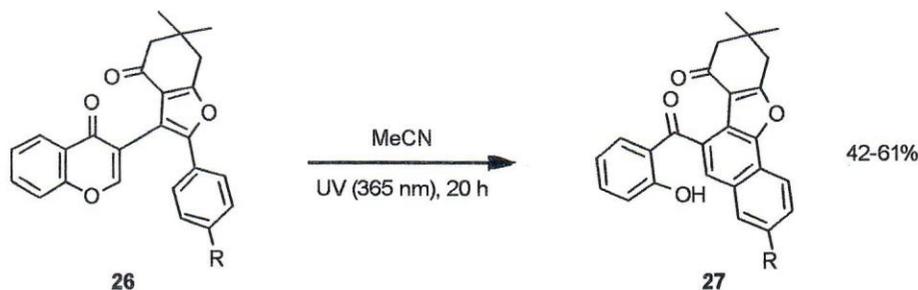
## СЛАЙД 9-10



R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h).  
**21**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me (a);  
 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = (=CH)<sub>4</sub> (b).

Мы предположили, что для построения фуранового фрагмента вместо второго моля енола может быть использован еноминон **20**. Реакцию проводили в ацетонитриле, в результате чего была получена стабильная соль **22**. Последующее нагревание соли **22** и **24** в смеси уксусной и соляной кислот приводит к образованию продуктов **23** и **26**, содержащих фурановый фрагмент.

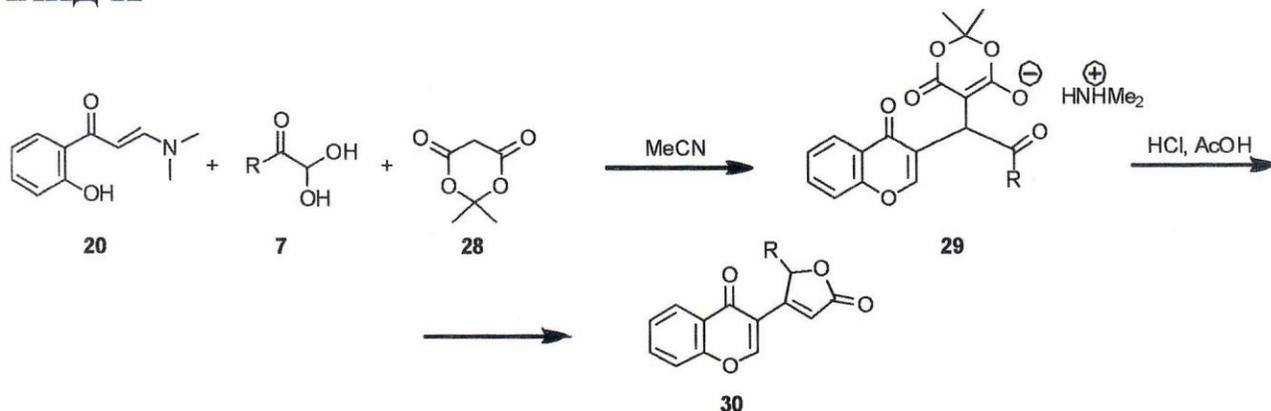
## СЛАЙД 11



R= MeO (a), Me (b), Cl (c), Br (d).

Важно отметить, что при облучении продуктов **26** в ацетонитриле ультрафиолетовым светом при длине волны 365 нм в течение 24 часов с хорошим выходом получают продукты **27**.

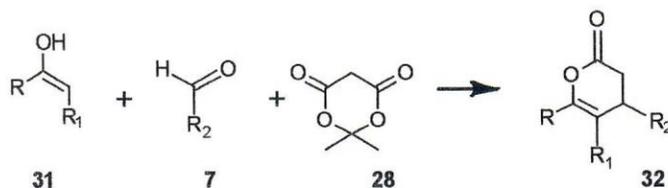
## СЛАЙД 12



R= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h).

В случае использования в реакции кислоты Мельдрума **28** в качестве аналога енола, были получены продукты **30**.

## СЛАЙД 13

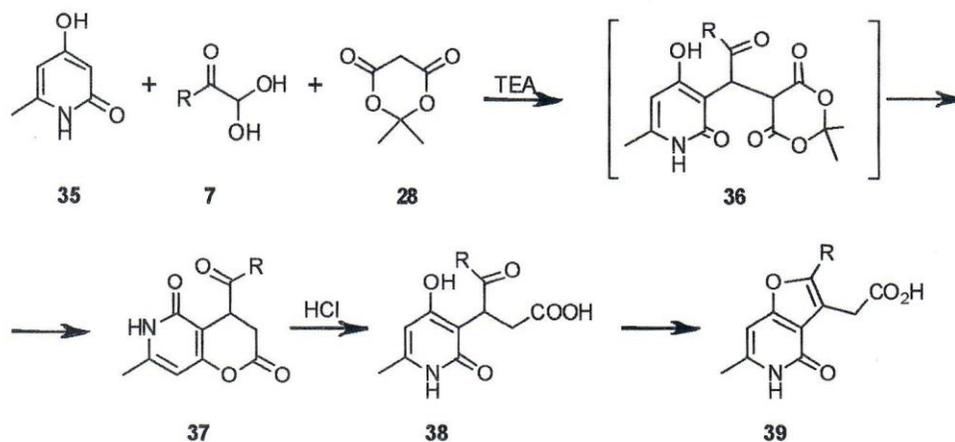


Использование многокомпонентных реакций с участием кислоты Мельдрума открывает широкие возможности для синтеза конденсированных фуранов.

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод синтеза конденсированных дигидропиранонов, основанный на взаимодействии енолов, альдегидов и кислоты Мельдрума. Мы предположили, что используя в рассмотренной выше реакции арилглиоксали вместо альдегидов, нами могут быть получены конденсированные ферилуксусные кислоты.

На слайде представлен общий метод синтеза конденсированных фурилуксусных кислот на основе трехкомпонентной конденсации карбо- и гетероциклических енолов **33** с арилглиоксалими **7** и кислотой Мельдрума **28**.

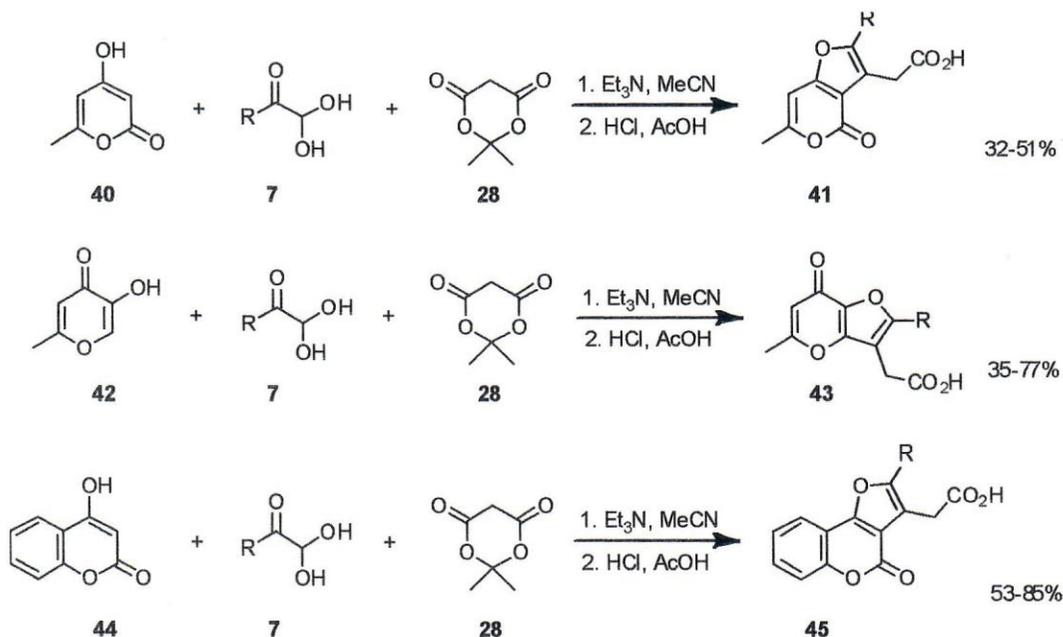
## СЛАЙД 14



R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d).

В качестве модельного соединения для изучения особенностей протекания реакции был использован 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-он **35**. На первой стадии происходит взаимодействие 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-он **35**, глиоксаля **7** и кислоты Мельдрума **28** в присутствии триэтиламина с образованием интермедиата **38**. Отличительной особенностью рассматриваемой реакции является то, что первичная циклизация протекает с участием фрагмента кислоты Мельдрума с образованием пиранона **37**, который далее под действием кислоты рециклизуется в фурилуксусные кислоты. По-видимому, реакция протекает через раскрытие пиранонового цикла в кислоту **38**, которая претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием конечного продукта **39**. Нами были подобраны оптимальные условия получения фурилуксусных кислот, что позволило провести синтез в одну стадию без выделения пиранона **37**. Смесь пиридона, глиоксаля, кислоты Мельдрума нагревали в ацетонитриле с добавлением триэтиламина, упаривали, остаток кипятили в смеси соляной и уксусной кислот. В результате реакции с хорошим выходом были выделены фурилуксусные кислоты **39(a-d)**.

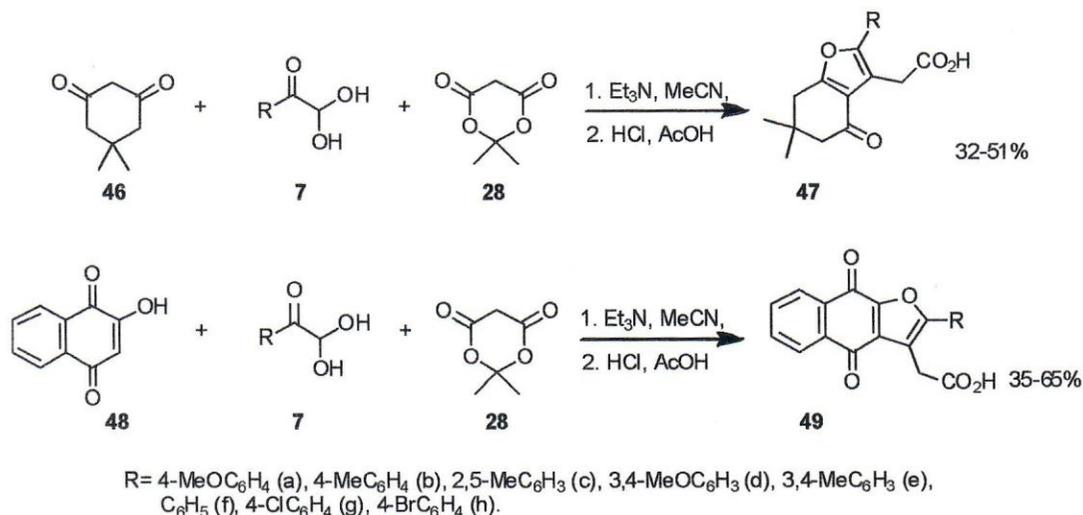
## СЛАЙД 15



R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 2,5-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (d), 3,4-(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e), 3,4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (f), 3-F,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (j), 6-MeOC<sub>10</sub>H<sub>6</sub> (k), C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (l), 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (m), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (n), 2,4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (o), 3,4-(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (p).

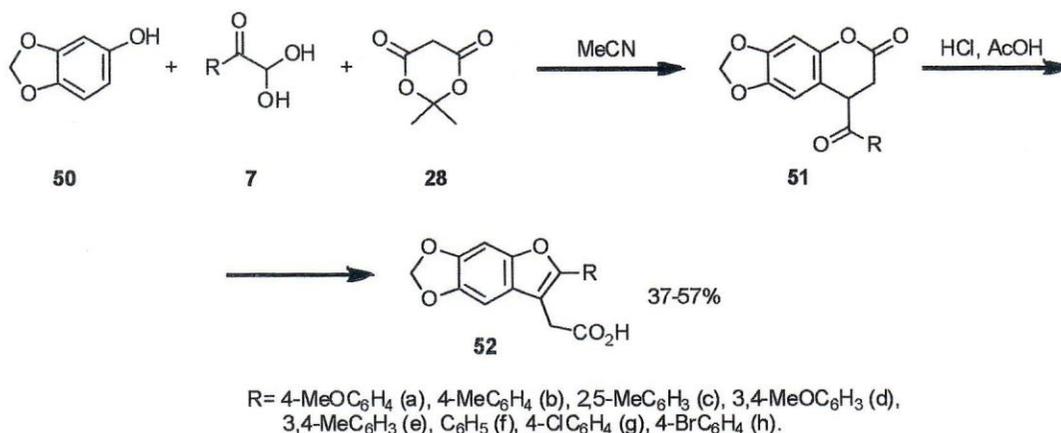
Оптимизированные условия позволили распространить метод на широкий круг карбо- и гетероциклических енолов. Так, в изучаемую реакцию были введены гетероциклические енолы, содержащие пириновый фрагмент, что позволило с хорошим выходом синтезировать фурилуксусные кислоты **41**, **43**, **45(a-p)**.

### СЛАЙД 16



Реакция может быть применена к широкому кругу гидроксильных производных, например, в качестве енольного компонента могут выступать циклические β-дикетоны или гидроксинафтохиноны. При взаимодействии 2,2-диметилциклогександиона **46** с арилглиоксалами и кислотой Мельдрума были получены кислоты **47(a-h)**. Аналогичная реакция с нафтохиноном **48** приводит к образованию продуктов **49(a-h)**. В обоих случаях реакцию проводят в условиях, разработанных ранее для производных пиринов и пиридонов.

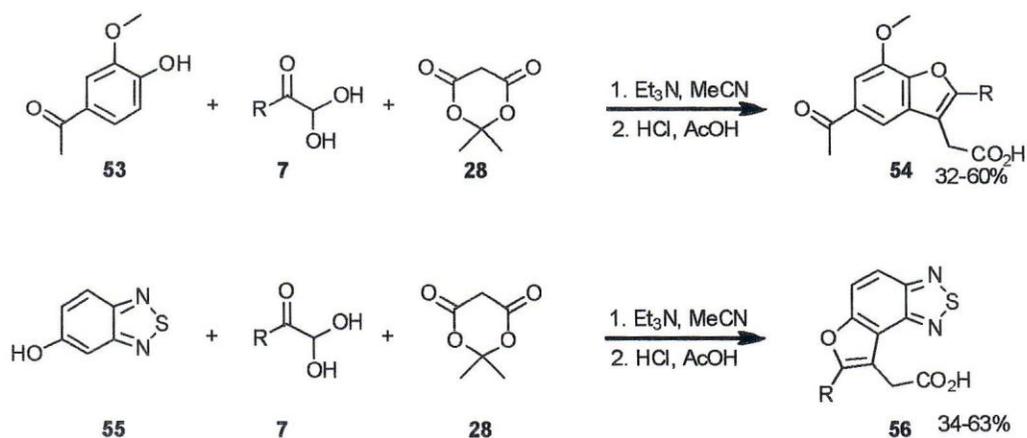
### СЛАЙД 17



Отдельной задачей является введение в реакцию ароматических фенолов, которые в отличие от рассмотренных ранее примеров обладают менее выраженной C-нуклеофильностью. Однако, следует отметить, что образующееся при взаимодействии кислоты Мельдрума и арилглиоксала метиленовое производное является очень активным электрофилом. Поэтому для фенолов, содержащих электронодонорные заместители, реакция протекает без основного катализа. Например, нагревание смеси 3,4-метилендиоксифенола **50**, арилглиоксала **7** и кислоты Мельдрума **28** в ацетонитриле

приводит к образованию пиранона **51**, который претерпевает рециклизацию при нагревании в смеси соляной и уксусной кислот. В результате реакции с хорошим выходом были получены фурилуксусные кислоты **52(a-h)**.

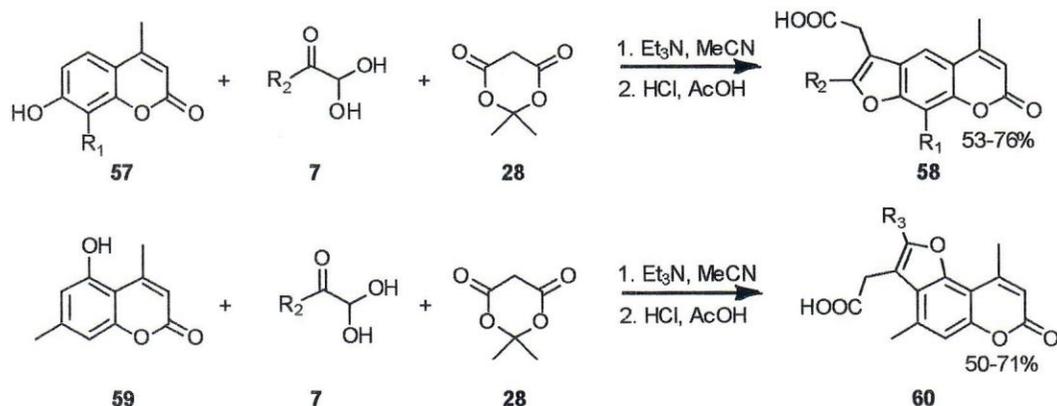
### СЛАЙД 18



R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 2,5-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (d), 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e), 3,4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (f), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (g), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i).

Наличие в фенольном кольце электроноакцепторных заместителей приводит к дезактивации ароматической системы, поэтому для проведения реакции необходимо использование основного катализатора. Например, многокомпонентная реакция с участием ацетованилона **53** или гидрокситиадиазола **55** требует применения триэтиламина. Таким образом общими условиями реакции является использование триэтиламина в ацетонитриле с последующей обработкой смесью соляной и уксусной кислот. Такие условия могут быть применены для самых разнообразных гидроксильных производных.

### СЛАЙД 19

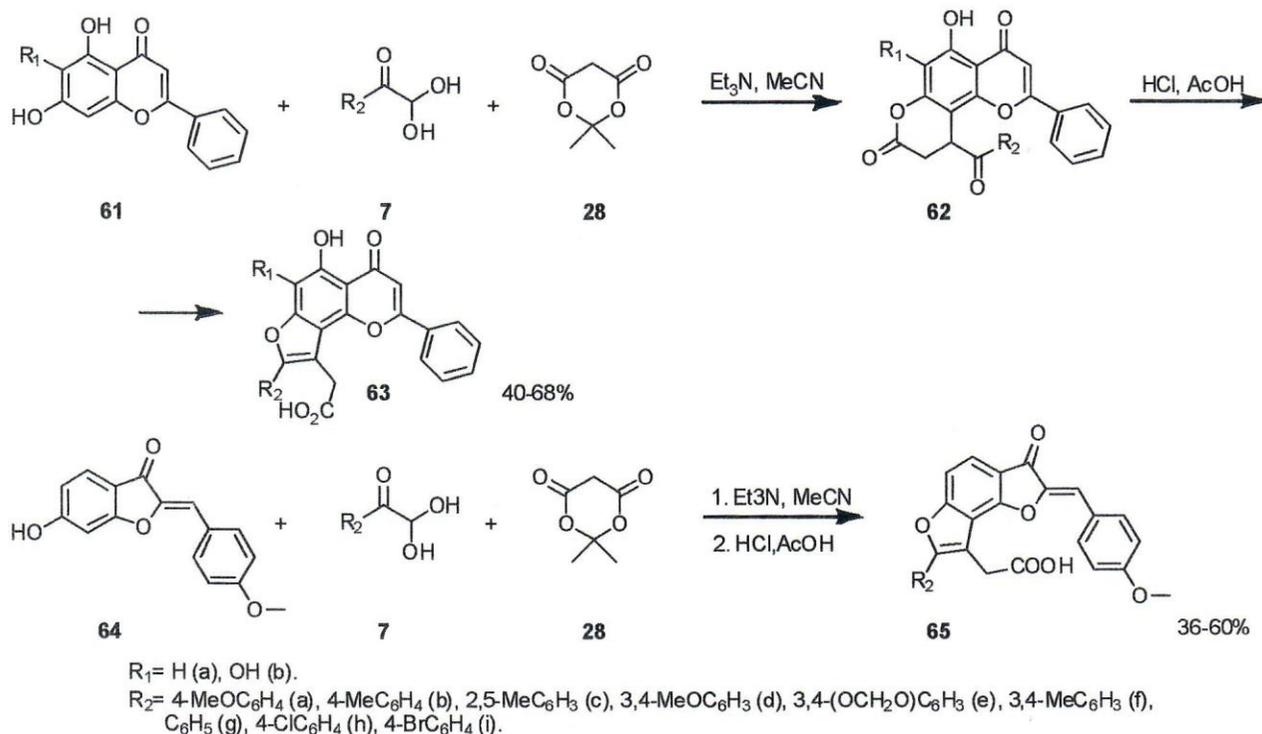


R<sub>1</sub> = H (a), OH (b).  
R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 2,5-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (d), 3,4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (f), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h).

Отдельный интерес представляет использование в изучаемой реакции гидроксильных соединений, в которых фенольный фрагмент входит в состав природных соединений или биологически активных веществ. Например, на основе гидроксикумаринов **57(a-b)** и **59** были получены фурилуксусные кислоты **58(a-h)** и **60(a-h)** соответственно. Реакцию проводили в условиях, разработанных ранее для широкого круга гидроксильных соединений. Синтезированные продукты **58** и **60** являются производными псоралена,

который обладает широким спектром биологической активности. Поэтому можно предположить, что кислоты **58** и **60** также будут демонстрировать интересные практические свойства.

## СЛАЙД 20



Другим примером природных фенолов, которые могут быть использованы в исследуемой реакции, являются флавоноиды. Например, взаимодействие хризина **61(a)** или байкалеина **61(b)** с арилглиоксалями **7** и кислотой Мельдрума **28** в ацетонитриле с хорошим выходом приводит к образованию дигидропиранонов **62**. В этом случае промежуточные продукты **62** могут быть выделены и полностью охарактеризованы. При нагревании пиранонов **62** в смеси соляной и уксусной кислот с высоким выходом образуются конечные фурилуксусные кислоты **63(a-i)**. Таким образом на данном примере мы показали, что реакция протекает через стадию образования дигидропиранонов. Выделение промежуточно образующихся дигидропиранонов не является обязательным. Например, для аурона **64** фурилуксусные кислоты **65(a-i)** были получены в стандартных условиях с последовательным проведением многокомпонентной конденсации в ацетонитриле и последующей рециклизацией в смеси уксусной и соляной кислот. Поскольку флавоноиды обладают широким спектром биоактивности, можно предположить, что любые модифицированные флавоноиды также могут представлять интерес в качестве биологически активных соединений.

## СЛАЙД 21

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан общий подход к синтезу широкого круга конденсированных фуранов на основе взаимодействия арилглиокселей с карбо- и гетероциклическими енолами. В качестве гидроксильного компонента могут быть использованы соединения различной природы: производные пиранов, пиридонов или кумаринов, циклические  $\beta$ -дикетоны, нафтохиноны, а также различные природные соединения, содержащие фенольный фрагмент.