

На правах рукописи



Корнев Михаил Юрьевич

**НОВЫЕ СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ХРОМОН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
И ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Сосновских Вячеслав Яковлевич

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

Вигоров Алексей Юрьевич, кандидат химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, г. Екатеринбург, старший научный сотрудник лаборатории асимметрического синтеза

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»

Защита диссертации состоится «06» марта 2017 года в 16:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: 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»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=264171>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хромон (4*H*-1-бензопиран-4-он) является родоначальником самого распространенного в растительном мире класса кислородсодержащих гетероциклических соединений – флавоноидов. Многие флавоноиды, а также производные хромона, выделенные из растений и низших грибов, обладают различными видами биологической активности: противоопухолевой, фунгицидной, антиоксидантной, Р-витаминной и др.

Богатые синтетические возможности хромонов связаны, прежде всего, с наличием двух электрофильных центров (С2 и С4), низкой ароматичностью пиринового кольца и возможностью его раскрытия в реакциях с нуклеофилами благодаря фенольному фрагменту, являющемуся хорошей уходящей группой. Введение в положение 3 хромона электроноакцепторных заместителей (СО₂Н, CONH₂, CN) приводит к усилению пуш-пульной активации С=С связи пиринового кольца, в результате чего общая реакционная способность таких систем существенно повышается. Это обстоятельство, а также возможность внутримолекулярной циклизации с участием заместителей, открывают путь для синтеза на основе 3-замещенных хромонов новых гетероциклов, в том числе имеющих фармакофорные фрагменты.

1,3-Диполярное циклоприсоединение представляет собой широко распространенный метод синтеза пятичленных гетероциклов, главным образом благодаря возможности его применения в синтезе природных соединений. Простота генерации 1,3-диполей и высокая регио- и стереоселективность процесса делают [3+2] циклоприсоединение удобным инструментом получения сложных веществ с несколькими стереоцентрами. Так, использование азометин-илидов позволяет в одну стадию синтезировать замещенные пирролидины путем реакции [3+2] циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами. Пирролидины, как и хромоны, являются важным структурным элементом ряда природных веществ и фармацевтических препаратов, а объединение в одну молекулу бензопиранового и пирролидинового фрагментов представляет несомненный интерес в плане поиска новых перспективных биоактивных веществ и определяет актуальность работы.

Степень разработанности темы исследования. Хромоны уже не одно десятилетие привлекают внимание исследователей и в целом являются хорошо изученным классом соединений. Особое внимание уделялось реакциям с нуклеофильными реагентами, а определенные трудности в установлении региохимии взаимодействия с бинуклеофилами и амбифилами являются одной из причин, по которой в литературе иногда встречаются сомнительные или противоречивые данные. Реакции циклоприсоединения с участием 3-замещенных хромонов также описаны, однако нам удалось найти лишь две статьи, в которых имеются сведения о взаимодействии хромонов с нестабилизированными азометин-илидами.

Цели диссертационной работы: изучение реакций циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к хромонам и разработка методов синтеза новых алкалоидоподобных пирролидинохроманонов и индолизидинохроманонов; разработка методов получения азотистых гетероциклов с потенциальной

биологической активностью на основе нуклеофильных реакций хромон-3-карбоновой кислоты и ее функциональных производных.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**: получение и изучение свойств моно- и бис-аддуктов из нестабилизированных азометин-илидов и 2(3)-замещенных хромонов; изучение взаимодействия некоторых 3-замещенных хромонов со стабилизированными азометин-илидами, бензонитрилоксидом и илидами фенацилпиридиния; изучение реакций хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида с гидразидом циануксусной кислоты, цианацетамидами и индолами; установление структуры и физико-химических свойств полученных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

1. Посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения хромонов и нестабилизированных азометин-илидов осуществлен синтез ранее неизвестных 3а/9а-замещенных 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов. Показана необходимость присутствия электроноакцепторных заместителей в положении 2 или 3 хромонов для успешного протекания данной реакции.
2. Впервые обнаружена и исследована реакция двойного циклоприсоединения азометин-илидов по C=C и C=O связям хромонов и получены 2,3,3а,9а-тетрагидро-1*H*-спиро[хромено[2,3-*c*]пиррол-9,5'-оксазолидины], которые под действием кислот перегруппировываются в 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидины.
3. Показано, что при взаимодействии с гидразидом циануксусной кислоты хромон и хромон-3-карбоновая кислота образуют 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-он, в то время как хромон-3-карбоксамиды в тех же условиях дают 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы.
4. Установлено, что в реакции с индолами хромон-3-карбоновая кислота образует *транс*-индолилхалконы.
5. Показано, что при действии этилата натрия в этаноле хромон-3-карбоксамиды реагируют с амидами циануксусной кислоты, давая 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды.
6. Установлено, что в реакции хромон-3-карбонитрилов с илидами фенацилпиридиния образуются продукты с илидной структурой – 4-циано-5-(2-гидроксифенил)-1-(4-фенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-иды.

Практическая значимость работы. На основе легкодоступных 3-замещенных хромонов разработаны препаративные методы синтеза новых гетероциклических соединений с различными фармакофорными фрагментами – пирролидиновым, индолизидиновым, пиридоновым и индольным. Некоторые из полученных гетероциклов имеют алкалоидоподобную структуру и являются перспективными объектами для поиска новых биологически активных веществ.

Объекты исследования. Хромон-3-карбоновая кислота, ее метиловый эфир, амиды и нитрилы, а также другие 2- и 3-замещенные хромоны.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе. Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических (температуры плавления, элементный анализ) и спектральных данных (спектры ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры, масс-спектры электронного удара и ИК-спектры). Для анализа реакционной способности в некоторых случаях использовались квантово-химические расчеты.

Достоверность полученных данных обеспечивалась использованием современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах Центра коллективного пользования Уральского федерального университета, Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов и Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН.

На защиту выносятся следующие результаты исследований:

1. Однореакторный метод синтеза 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов из хромонов и получаемых *in situ* нестабилизированных азометин-илидов.
2. Метод синтеза 2,3,3а,9а-тетрагидро-1*H*-спиро[хромено[2,3-*c*]пиррол-9,5'-оксазолидинов], заключающийся в двойном присоединении нестабилизированных азометин-илидов к хромонам, и их перегруппировка под действием соляной кислоты, приводящая к 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинам.
3. Реакции хромон-3-карбоновой кислоты, хромон-3-карбоксамиды и незамещенного хромона с гидразидом циануксусной кислоты.
4. Метод синтеза *транс*-индолилхалконов, заключающийся в реакции хромон-3-карбоновой кислоты с индолами.
5. Реакции хромон-3-карбоксамидов с цианацетамидом и *N*-метилцианацетамидом в присутствии этилата натрия в этаноле, приводящие к 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-(метил)карбоксамидам.
6. Синтез 4-циано-5-(2-гидроксиарил)-1-(4-фенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-идов из хромон-3-карбонитрилов и фенацилпиридиний бромида при действии оснований.

Личный вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных по синтезу и свойствам производных хромон-3-карбоновой кислоты, непосредственном проведении экспериментальных исследований, включая синтез исходных реагентов и квантово-химические расчеты, обработке и обсуждении полученных результатов, участии в написании и оформлении публикаций по результатам исследования.

Апробация работы. Основные результаты были представлены на Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013, 2014), Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам

«Менделеев» (Санкт-Петербург, 2013, 2014), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов» (Москва, 2013), Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим» (Новый Свет, Крым, Россия, 2014), Международной молодежной школы-конференции по органической химии «Современные проблемы в органической химии» (Екатеринбург, 2014).

Публикации. Основное содержание исследования опубликовано в 14 научных работах, в том числе 6 научных статьях и 1 обзоре в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также в 7 тезисах докладов научных конференций международного, российского и регионального уровней.

Структура диссертации. Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, результаты и их обсуждение, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы из 159 наименований и приложения. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста и включает 88 схем, 7 таблиц, 26 рисунков, 4 приложения.

Благодарности. Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу за чуткое руководство, постоянное внимание, помощь в выборе направления и всестороннее содействие в выполнении этой работы, к.х.н., доценту Вшивкову Александру Акиндиновичу, к.х.н., доценту Мошкину Владимиру Сергеевичу и к.х.н., доценту Обыденнову Дмитрию Львовичу и ассистенту Усачеву Сергею Александровичу за множество ценных советов и рекомендаций, а также всем сотрудникам кафедры органической химии Института естественных наук УрФУ. Автор благодарен к.х.н., доценту Лировой Белле Ивановне и д.х.н., профессору Русиновой Елене Витальевне за выполнение ИК спектроскопических исследований, к.х.н., Баженовой Людмиле Николаевне и сотрудникам Группы элементного анализа ИОС УрО РАН, к.х.н., Кодессу Михаилу Исааковичу и сотрудникам Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН, а также к.х.н., доценту Ельцову Олегу Станиславовичу и сотрудникам лаборатории Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов за выполнение ЯМР и ИК спектроскопических исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

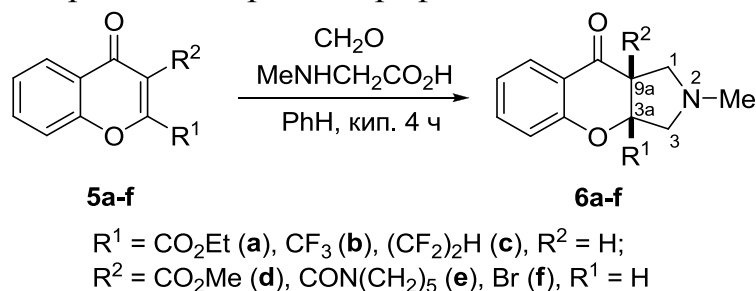
Во **введении** кратко сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. **Первая глава** представляет собой обзор литературы по методам синтеза и свойствам хромон-3-карбоновой кислоты и некоторых ее производных. Во **второй главе** обсуждаются разработанные методы синтеза производных азотсодержащих гетероциклов на основе замещенных хромонов и закономерности, выявленные в их химическом поведении в ходе работы, приводятся и анализируются результаты квантово-химических расчетов. **Третья глава** содержит описания экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений. **Приложение** включает данные COSY и HMBC ЯМР экспериментов,

проведенных для установления или подтверждения структуры полученных соединений.

3.1 Хромоны в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

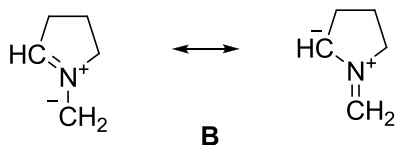
3.1.1. Реакции хромонов с нестабилизированными азометин-илидами из саркозина/формальдегида и пролина/формальдегида

С целью получения 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов мы изучили реакции азометин-илида **A** с 2- и 3-замещенными хромонами в качестве диполярофилов. Кипячение 2-замещенных хромонов **5a–c** или 3-замещенных хромонов **5d–f** (1 экв.), саркозина (1 экв.) и параформальдегида (1.5 экв.) в бензоле в течение 4 ч с азеотропной отгонкой выделяющейся воды приводит к образованию ранее неизвестных бензопиранопирролидинов **6a–f** с выходами 46–89%. Обработка продуктов **6a–f** сухим хлороводородом или щавелевой кислотой в ацетоне позволила выделить эти жидкие при обычных условиях пирролидины в виде аналитически чистых гидрохлоридов или гидрооксалатов, не прибегая к хроматографическим методам очистки.



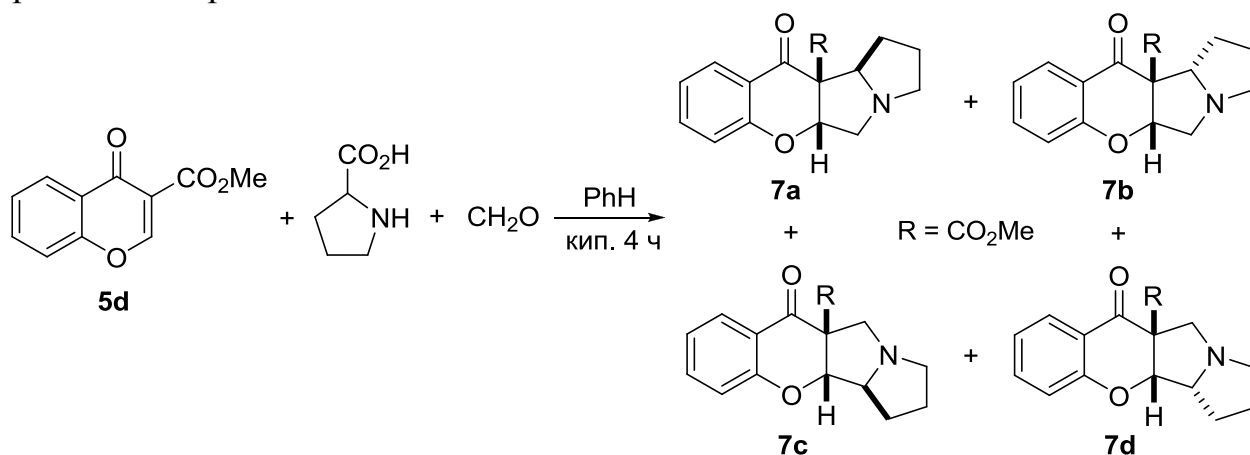
Структура продуктов **6a–f** установлена при помощи ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопии и элементного анализа. В спектрах ^1H ЯМР этих продуктов наблюдаются характерные дублеты дублетов при δ 3.48–3.61 м.д. ($J = 8.7, 6.0$ Гц), соответствующие атому Н-9а для **6a–c**, и δ 5.12–5.35 м.д. ($J = 7.0, 4.5$ Гц), соответствующие атому Н-3а в соединениях **6d–f**. Стереохимия полученных соединений выведена на основании литературных данных и склонности к образованию *цис*-сочленения нового пирролидинового кольца в результате синхронности реакций азометин-илидов с алкенами.

В случае использования в этой реакции незамещенного хромона **5g** или 6-нитрохромона **5h** отмечалось значительное снижение конверсии, и, хотя присутствие ожидаемых продуктов в реакционной смеси было зафиксировано спектральными методами, выделить их не удалось. Более донорные 2-метилхромон и флаван вообще не вступили в реакцию с саркозином и параформальдегидом. Таким образом, мы показали, что присутствие электроноакцепторной группы в положении 2 или 3 хромона является обязательным.



Мы нашли, что в реакции циклоприсоединения азометин-илида **B** из пролина и формальдегида с использованием хромона **5d** в качестве диполярофила

образуется смесь пирролизидинов **7a–d**. Согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии, необработанная реакционная смесь состоит из четырех регио- и стереоизомеров со стереохимией, приведенной на схеме. Основными продуктами реакции оказались **7a** и **7b**, а минорные изомеры **7c** и **7d** находятся с ними в соотношении 4:4:1:1. Две пары региоизомеров легко различимы, поскольку сигналы протонов их центральных пирролидиновых колец имеют разную мультиплетность (в соединениях **7c** и **7d** присутствует изолированная метиленовая группа). Аналогичным образом вступает в эту реакцию и хромон **5e**.



Преобладающие в смеси продукты **7a,b** имеют гетероциклическую систему, лишь на одну метиленовую группу структурно отличающуюся от скелета алкалоидов элеокарпина и изоэлеокарпина (рис. 1), выделенных из растения *Elaeocarpus fuscoides* и обладающих анальгетическим эффектом. Это дает основания полагать, что полученные нами вещества являются перспективными для создания на их основе новых анальгетических препаратов.

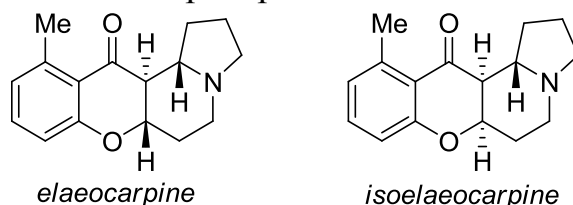
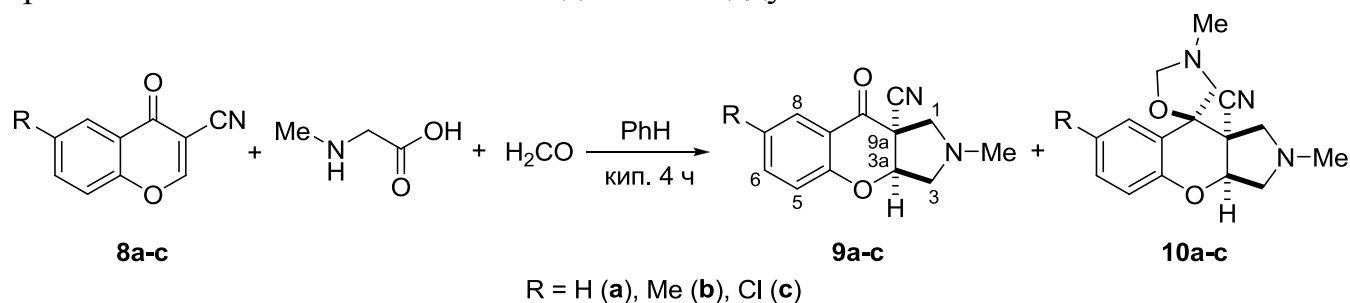


Рис. 1. Структура природных алкалоидов элеокарпина и изоэлеокарпина.

3.1.2. Особенности взаимодействия хромон-3-карбонитрила с нестабилизированными азометин-идами

Мы установили, что 3-цианохромон **8a** (1 экв.) с саркозином (1 экв.) и параформальдегидом (1.5 экв.) при кипячении в бензоле дает в качестве основного продукта реакции моноаддукт **9a**. При этом наблюдалось образование и минорного продукта (8%), которому на основании спектра ^1H ЯМР была приписана структура спирооксазолидина **10a**, образовавшегося в результате двойного [3+2] циклоприсоединения. Мы нашли, что бис-аддукт **10a** получается с почти количественным выходом в виде одного диастереомера (стереохимия приведена на рис. 2) при использовании большого избытка саркозина (6 экв.) и параформальдегида (10 экв.). Интересно, что получение бис-аддуктов возможно

только в случае 3-цианохромонов **8**, в то время как циклоприсоединение с участием хромонов **5** останавливается на стадии моноаддуктов.



Наиболее явным свидетельством в пользу стереохимии соединений **10** являются данные ^1H ЯМР спектроскопии, представленные на рис. 2. Как видно, атомы Н при С-3 и С-4' имеют большое различие в химических сдвигах благодаря дезэкранирующему эффекту цианогруппы при С-9а. Примечательным является и тот факт, что сигналы протонов бензольного кольца бис-аддуктов **10** несколько смещены в сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах моноаддуктов. Спектры ^{13}C ЯМР, ИК спектры (присутствие цианогруппы), масс-спектры и данные элементного анализа также подтверждают структуру бис-аддуктов **10**.

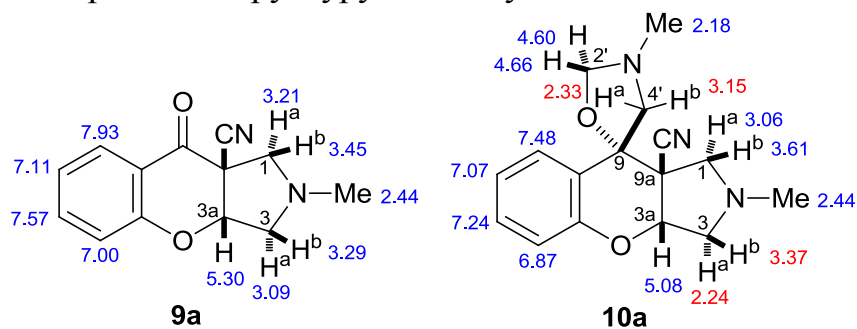
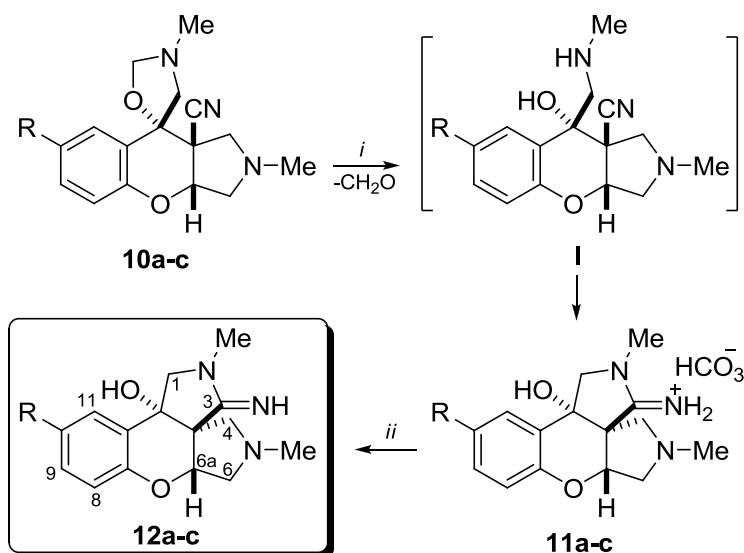


Рис. 2. Химические сдвиги ^1H ЯМР соединений **9a** и **10a** (CDCl_3).

3.1.3. Перегруппировки бис-аддуктов хромон-3-карбонитрила и нестабилизированных азометин-илидов

Мы предположили, что раскрытие оксазолидинового кольца и удаление полуамиальной метиленовой группы в продуктах **10** приведет к интермедиятам **I**, имеющим вторичную аминогруппу. Последние, вероятно, смогут претерпевать внутримолекулярное нуклеофильное присоединение группы NHMe по цианогруппе, приводящее к замещенным 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинам **12**. Действительно, нагревание соединений **10a-c** в 6М HCl при 60°C в течение 5 мин и последующая нейтрализация карбонатом натрия привели к образованию гидрокарбонатов амидинов **11a-c** с выходами 39–69%, а при обработке их разбавленной щелочью были получены амидины **12a-c**, структура которых подтверждена данными ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Интересно, что амиды, продукты гидролиза иминной функции, не образуются даже при нагревании амидинов **12** в водных AcOH , AcOH/HCl или HCl .

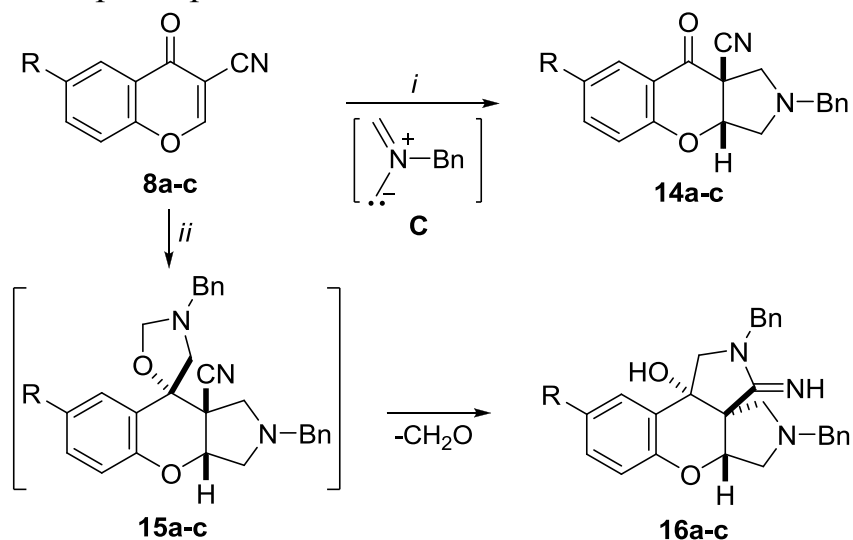


R = H (a), Me (b), Cl (c)

Реагенты и условия: (i) 6M HCl, 60 °C, 5 мин, Na₂CO₃; (ii) 5% KOH

При изучении синтетических возможностей реакции двойного [3+2] циклоприсоединения был также использован азометин-илид с бензильной группой.

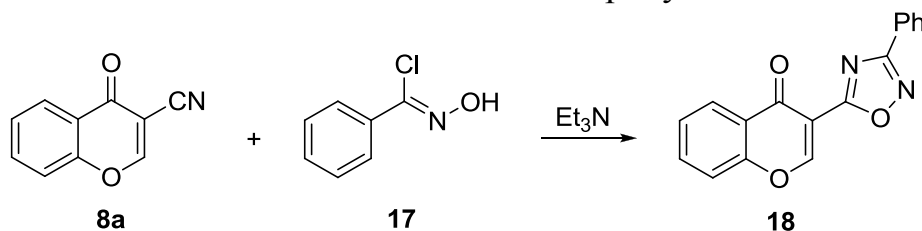
Установлено, что 3-цианохромоны **8a-c** реагируют с нестабилизированным азометин-илидом **C**, полученным десилилированием *N*-бензил-*N*-(метоксиметил)-*N*-[(триметилсилил)метил]амином (1.2 экв.) при комнатной температуре в присутствии каталитического количества CF₃CO₂H в дихлорметане, с образованием 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов **14a-c** с выходами 33–52%. В этих условиях реакция останавливается на стадии моноаддуктов; к ним же приводит и кипячение в бензоле цианохромонов с *N*-бензилглицином (1 экв.) и формальдегидом (1.5 экв.) в качестве источников азометин-илида **C**. Мы также обнаружили, что в реакции цианохромонов **8a-c** с избытком (4 экв.) азометин-илида **C** при последующей обработке HCl и NaOH образуются ранее неизвестные тетрациклы **16a-c**. Соединения **16a-c** по данным ¹H ЯМР также представляли из себя индивидуальные диастереомеры.



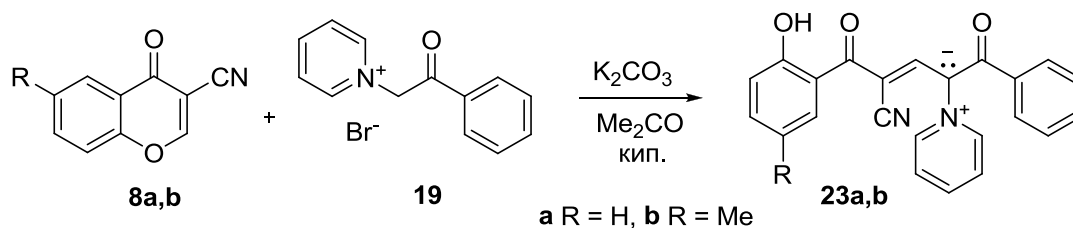
Реагенты и условия: (i) Me₃SiCH₂N(CH₂OMe)Bn (1.2 экв.), TFA (0.7 экв.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 ч; (ii) 1) Me₃SiCH₂N(CH₂OMe)Bn (4.0 экв.), TFA (1.2 экв.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 12 ч; 2) 6M HCl, 60 °C → RT, 24 ч; 3) 5% NaOH.

3.1.4. Другие реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в хромоновом ряду

В продолжение изучения реакций циклоприсоединения по связи 2,3 хромонов мы исследовали взаимодействие 2-трифторметилхромона **5b** и 3-цианохромона **8a** с такими 1,3-диполями, как стабилизированные азометин-илиды, нитрилоксиды и фенацилпиридиниевые илиды. Однако, все попытки получить продукты циклоприсоединения к хромонам стабилизированных азометин-илидов, исходными веществами для которых служили в разных сочетаниях изатин, нингидрин с саркозином и пролином, оказались безуспешными. В реакции 3-цианохромона **8a** с бензонитрилоксидом единственным выделенным продуктом был оксадиазол **18**.

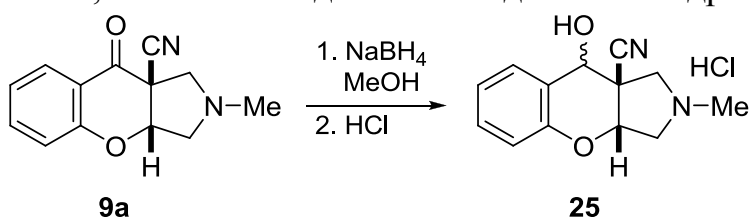


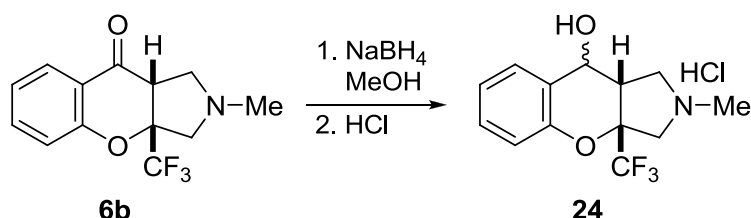
Взаимодействие хромонов **8a,b** с бромидом фенацилпиридиния в присутствии оснований с выходами 72–77% приводит к продуктам **23a,b**, образующимся в результате нуклеофильной атаки фенацилпиридиниевого илида по положению 2 хромоновой системы.



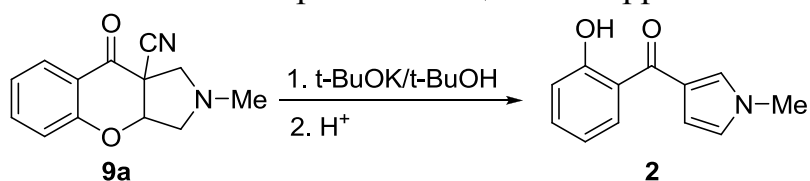
3.1.5. Некоторые химические свойства бензопиранопирролидинов

Мы также изучили взаимодействие соединений **6b** и **9a** с боргидридом натрия в метаноле при комнатной температуре. Как и ожидалось, указанные вещества легко реагируют с NaBH_4 с образованием продуктов восстановления кето-группы **24** и **25** с выходами 69 и 24% соответственно. В случае хроманона **9a** реакция протекает с хорошей стереоселективностью, давая только один диастереомер (конфигурация образовавшегося при восстановлении стереоцентра не устанавливалась). Восстановление **6b**, напротив, приводит к двум диастереомерам, разделение которых не проводилось; они были выделены в виде смеси гидрохлоридов.





В целях дальнейшего изучения химических свойств моноаддуктов и ввиду того, что цианогруппа является хорошей уходящей группой в условиях элиминирования по механизму E1_{cb}, мы предприняли попытку провести отщепление от аддуктов **9** циановодорода действием сильных оснований. Нагревание бензопиранопирролидина **9a** с *tert*-бутилатом калия в *tert*-бутиловом спирте привело к образованию известного ранее салицилоилпиррола **2**.



Таким образом, нам удалось показать, что 2- и 3-замещенные хромоны с электроакцепторными заместителями реагируют с нестабилизированными азометин-илидами с образованием нового класса гетероциклических соединений, а именно, 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов, представляющих интерес с точки зрения их потенциальной биологической активности. На основе 3-цианохромонов путем двойного циклоприсоединения разработан одnoreакторный синтез структурно близких к алкалоидам бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинов. Такие 1,3-диполи, как стабилизированные азометин-илиды, нитрилоксиды и фенацилпиридиниевые илиды, оказались менее эффективными в реакциях с хромоном.

3.1.6. Квантово-химическое изучение реакции циклоприсоединения азометин-илида из саркозина и формальдегида к хромонам

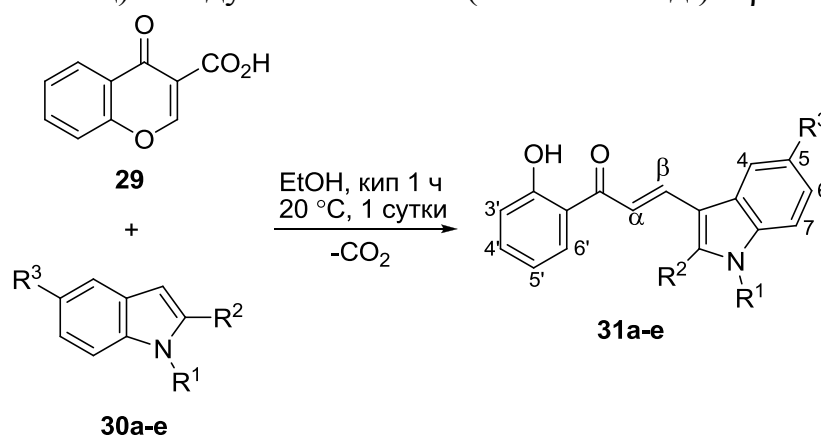
В рамках настоящего исследования в программном пакете GAMESS/Firefly проведены квантово-химические расчеты по оптимизации геометрии и расчетам энергии граничных орбиталей исходных хромонов **5** и **9**, а также азометин-илида из саркозина и формальдегида методом DFT B3LYP в базисе 6-31G+(d,p) с целью подтверждения зависимости экспериментально найденной реакционной способности хромонов в реакциях циклоприсоединения от положения их НСМО. Результаты этих расчетов хорошо согласуются с экспериментальными данными (см. табл. 3.5 в основном тексте диссертации). Единственным примером вещества, экспериментальное поведение которого расходится с ожидаемым по результатам расчетов, является флавоон. При расчетной разности энергий, достаточной для реакции с азометин-илидом (за реперную точку был принят незамещенный хромон, для которого в этой реакции получена ~20% конверсия независимо от взятого избытка азометин-илида **A**), циклоаддукт с его участием экспериментально получен не был. Эти данные подкрепляют наше предположение о том, что инертность флавоона в этой реакции обусловлена стерическими факторами.

3.2. Хромон-3-карбоновая кислота и ее амид в реакциях с C- и N-нуклеофилами

3.2.1. Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами

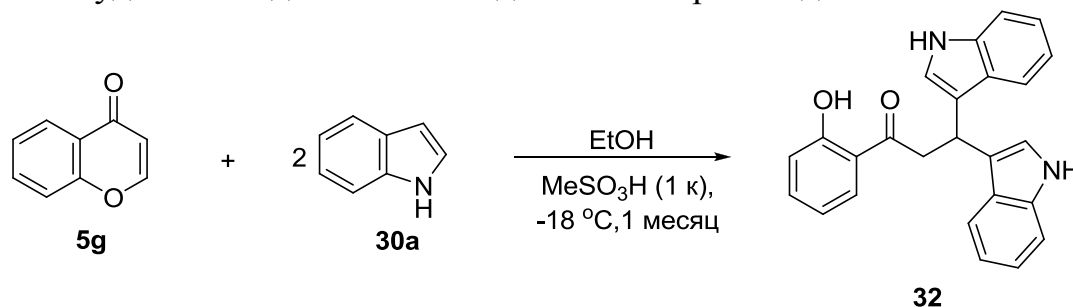
Поскольку хромон-3-карбоновую кислоту и ее амид не удалось вовлечь в реакции циклоприсоединения, мы изучили их взаимодействие с рядом нуклеофильных реагентов.

Так как в литературе отсутствовали сведения о взаимодействии индолов с хромон-3-карбоновой кислотой **29**, в настоящей работе мы предприняли попытку изучить эту реакцию и нашли, что при кипячении кислоты **29** с индолами **30a–e** в этаноле (1 ч) и последующем выдерживании смеси при комнатной температуре в течение одних суток с выходами 27–60% образуются индолилхалконы **31a–e**. Соединения **31a–e** были получены в виде одного изомера с *транс*-расположением заместителей, о чем свидетельствует большая величина вицинальной КССВ ($J = 15.0–15.3$ Гц) между атомами α -H (7.56–7.72 м.д.) и β -H (8.20–8.27 м.д.).



Продукт	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
31a	H	H	H	27
31b	Me	H	H	42
31c	Et	H	H	45
31d	H	Me	H	51
31e	H	Me	MeO	60

В отличие от хромон-3-карбоновой кислоты **29** незамещенный хромон **5g** оказался менее реакционноспособным соединением и не реагировал с индолами в описанных выше условиях. Однако, при выдерживании раствора хромона **5g** и индола (2 экв.) в этаноле в присутствии MeSO₃H при –18 °C в течение 1 месяца с выходом 11% удалось выделить бис-индолильное производное **32**.



В спектре ^1H ЯМР продукта **32** в сильном поле находятся дублет метиленовой группы и триплет метинового протона с КССВ 7.1 Гц. В слабом поле видны пики, характерные для фенольных протонов (наиболее сильнополюный с δ 6.82 м.д.), а также хорошо разрешившиеся пики протонов индольной системы, имеющие удвоенную интенсивность. Кроме того, строение продукта **32** подтверждено данными ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

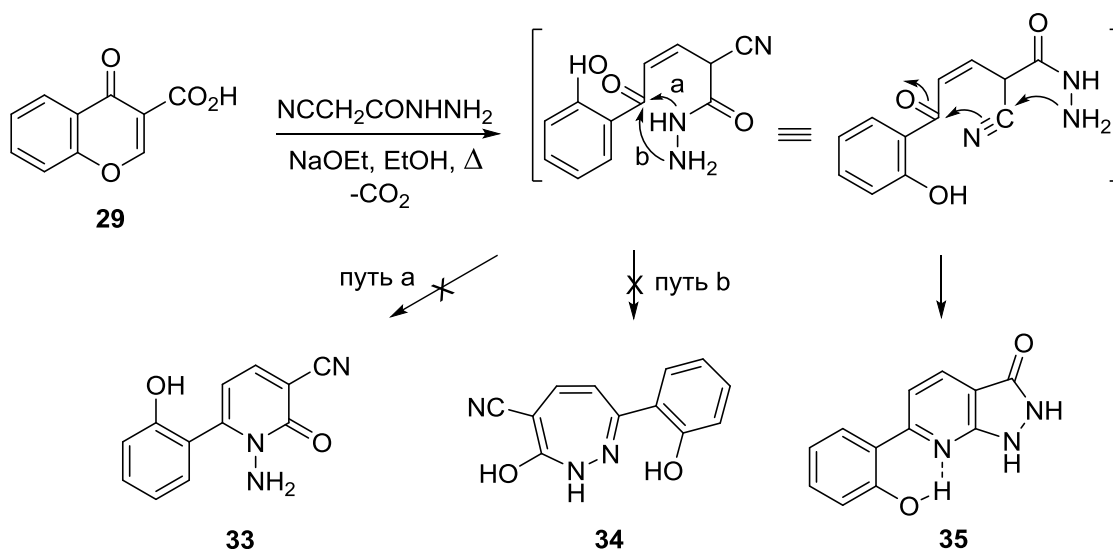
Очевидно, что метансульфокислота активирует хромон за счет образования хромилиевого катиона и тем самым способствует атаке атома С-2 индолом, которая сопровождается раскрытием пиронового цикла и присоединением второй молекулы индола. При этом нельзя исключить и альтернативный путь, при котором хромон под действием воды раскрывается в ω -формил-2-гидроксиацетофенон, реагирующий далее с двумя молекулами индола по СНО группе с образованием соединения **32**. Судя по всему, это превращение имеет скорее теоретическое, чем практическое значение, так как интересен сам факт осуществления реакции между давно полученными и хорошо изученными важнейшими молекулами хромона и индола.

Наблюдаемое различие в реакционной способности хромонов **29** и **5g** связано, по-видимому, с присутствием в положении 3 соединения **29** электроноакцепторной CO_2H группы, которая увеличивает электрофильность атома С-2 пиронового кольца по отношению к индолам и открывает благодаря этому новый путь к синтезу индолилхалконов.

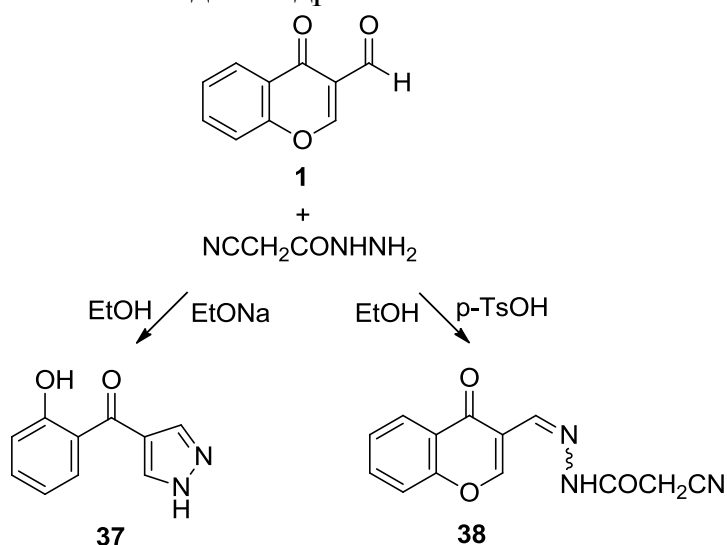
3.2.2. Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты

В недавней работе египетских исследователей для продукта взаимодействия кислоты **29** с гидразидом циануксусной кислоты из двух обсуждаемых структур **33** и **34** на основании спектра ^1H ЯМР предпочтение было отдано весьма сомнительной 1,2-дiazепиновой структуре **34** с енолизированным амидным карбонилем. Повторив эту реакцию в описанных условиях (кипячение в EtOH в присутствии NaOEt в течение 2 ч), мы выделили с выходом 62% соединение, которое по своим спектральным характеристикам и данным элементного анализа соответствовало структуре пиразоло[3,4-*b*]пиридина **35**. Это же соединение было получено нами и из незамещенного хромона **5g**, что указывало на декарбоксилирование кислоты **29** в ходе реакции и участие ее в виде синтетического эквивалента ω -формил-2-гидроксиацетофенона. В пользу структуры **35** говорит сравнение спектров ^1H ЯМР этого соединения и его близкого аналога, 2-(2-гидроксифенил)-7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6*H*)-она, а также отсутствие в ИК спектре полосы поглощения цианогруппы.

Вероятный механизм реакции включает в себя нуклеофильное присоединение метиленактивного гидразида по атому С-2 хромонов **5g** и **29** с последующим раскрытием пиронового кольца, декарбоксилированием (в случае **29**) и тандемной циклизацией в пиразолопиридин **35**, при которой карбонильная группа хромона атакуется атомом азота не гидразином, а нитрильной группы.



Интересно, что в описанных выше условиях (NaOEt, EtOH, кипячение, 2 ч) гидразид циануксусной кислоты при взаимодействии с 3-формилхромом **1** выступает в роли синтетического эквивалента гидразина и дает ранее описанный салицилоилпиразол **37** с выходом 37%. Отметим, что в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты в этаноле при 60 °С эта реакция останавливается на стадии гидразона **38**.

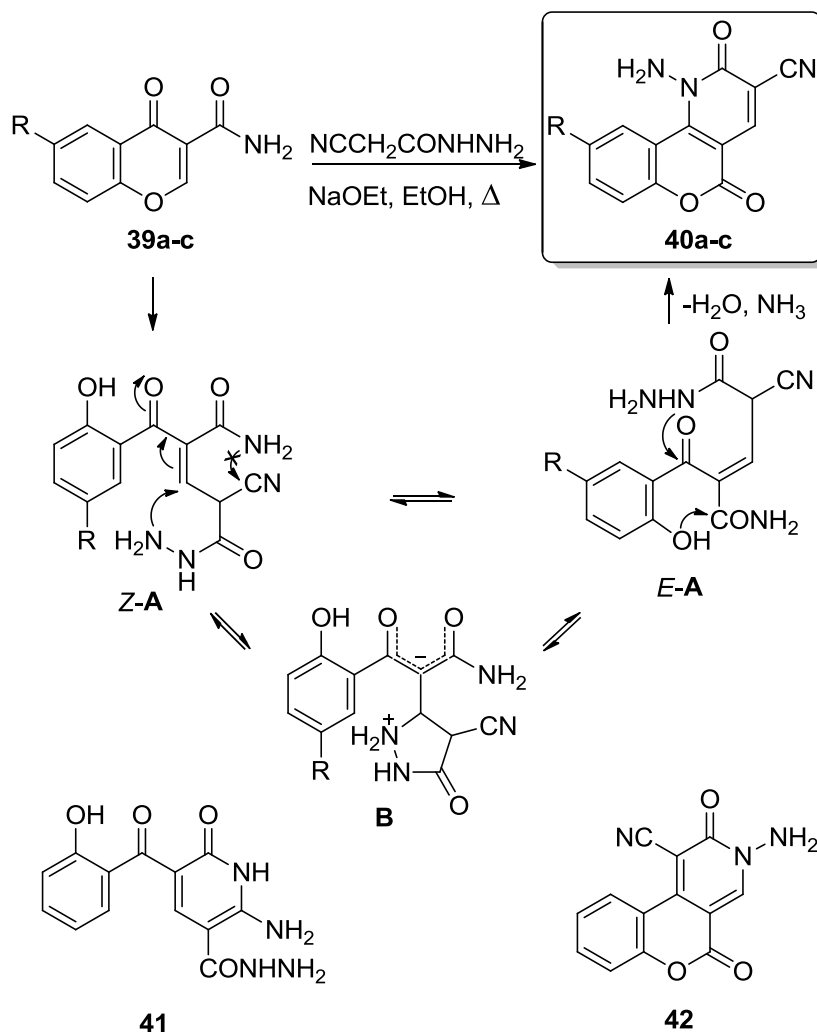


3.2.3. Взаимодействие амида хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты

Реакция 3-карбамоилхромон-3-карбоновых кислот **39a–c** с гидразидом циануксусной кислоты ранее не изучалась. Нами установлено, что, в отличие от кислоты **29**, амиды **39a–c** реагируют с цианацетогидразидом в аналогичных условиях совершенно иначе, давая ранее не описанные 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромон[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **40a–c** с выходами 50–67%.

Мы полагаем, что первоначально образующийся интермедиат *Z*-**A** с *Z*-конфигурацией двойной связи через биполярный интермедиат **B** изомеризуется в *E*-**A**, который благодаря сближенному расположению реакционных центров циклизуется в кумариновое производное **40** с выделением молекул воды и аммиака.

Эта изомеризация происходит быстрее, чем взаимодействие между амино и цианогруппами интермедиата **Z-A**, так как образование продукта **41** не наблюдалось.



Учитывая тот факт, что 3-карбамоилхромоны **39** являются скрытой формой 4-гидрокси-3-формилкумарина, нельзя исключить протекания реакции и по атому С-4, в результате чего после циклизации по формильной группе образовалось бы соединение со структурой **42**. Для того чтобы обоснованно исключить региоизомерную структуру **42**, для одного из полученных продуктов ($\text{R} = \text{Me}$) нами были выполнены 2D ЯМР эксперименты $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и HMBSC. Наиболее информативными кросс-пиками спектра $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBSC являются пики Н-4/CN (рис. 3), Н-4/С-10b, Н-4/С-5, Н-4/С-2, $\text{NH}_2/\text{C}-10\text{b}$, $\text{NH}_2/\text{C}-2$. Кроме того, в спектре 2D $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBSC отсутствуют кросс-пики атома Н-4 с атомами азота. На основании этих данных структура **42** была исключена.

В спектрах ^1H ЯМР хромено[4,3-*b*]пиридинов **40a-c** обращает на себя внимание сигнал протона Н-10, находящийся в необычно слабом поле (δ 9.62–9.90 м.д.), что, вероятно, связано с дезэкранированием его ангулярно сочлененным ароматическим фрагментом.

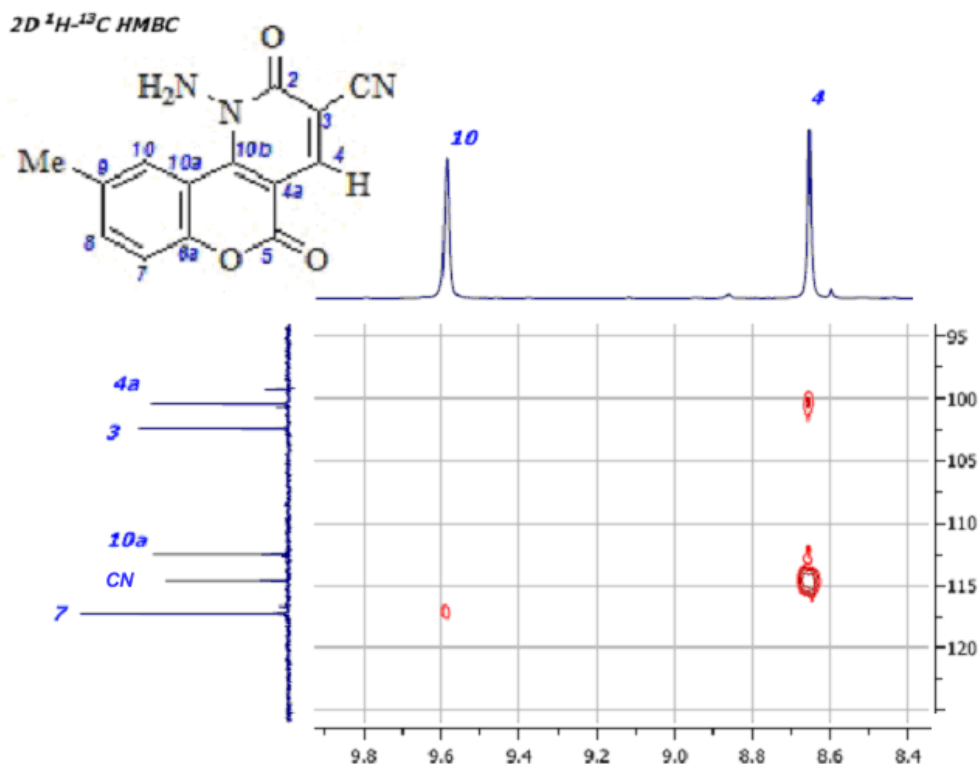


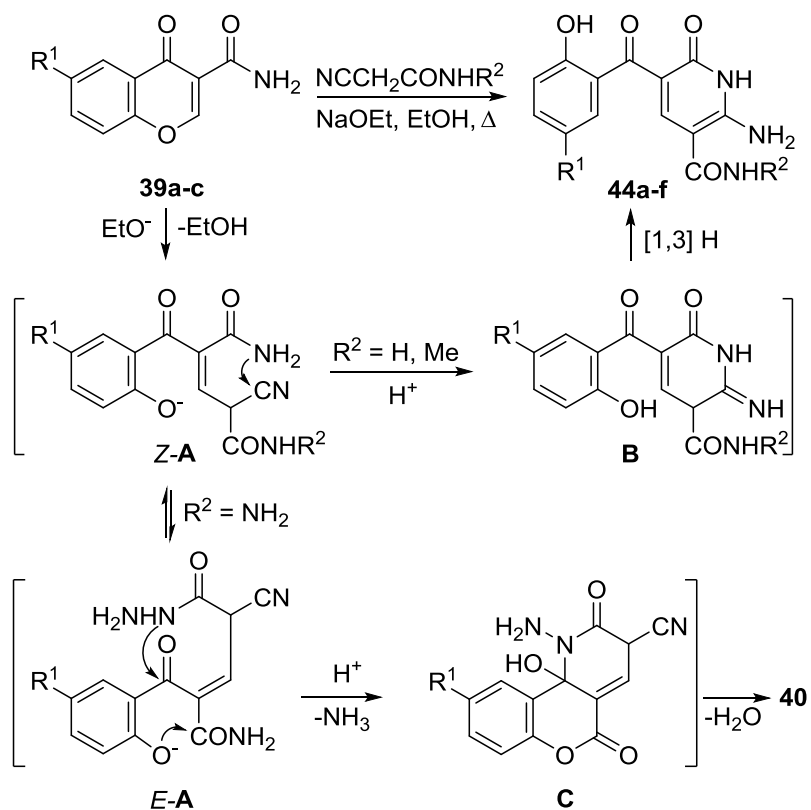
Рис. 3. Фрагмент ^1H - ^{13}C HMBC спектра соединения **40b**.

Таким образом, реакции гидразида циануксусной кислоты с 3-R-хромонами **1**, **5g**, **29** и **39** ($\text{R} = \text{CHO}$, H , CO_2H , CONH_2) в присутствии NaOEt в кипящем EtOH в зависимости от природы заместителя R протекают по-разному и дают три типа продуктов. При этом сам гидразид выступает либо как 1,3-C,N-бинуклеофил с участием атома азота гидразино или нитрильной группы, либо как источник гидразина.

3.2.4. Взаимодействие амида хромон-3-карбоновой кислоты с цианацетамидами

Нами установлено, что 3-карбамоилхромон **39a** и ранее неописанные 6-замещенные 3-карбамоилхромоны **39b,c** вступают в реакцию с цианацетамидом и *N*-метилцианацетамидом в присутствии NaOEt (1.2 экв.) при кипячении в этаноле в течение 2 ч и дают 2-амино-5-(2-гидроксиароил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды **44a-f** с выходами 50–88%. Строение полученных продуктов установлено на основании данных элементного анализа, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектров. Наличие салицилоильного фрагмента в пиридонах **44** хорошо согласуется с данными ^1H ЯМР (протоны H-3' и H-5' при δ 6.76–6.88 м.д.) и ^{13}C ЯМР спектров (C=O группа при δ 191.3–195.2 м.д.).

Реакция между 3-карбамоилхромоном **39** и цианацетамидами включает в себя присоединение метиленактивной молекулы амида по атому C-2 хромона с последующим раскрытием пиринового кольца в интермедиат **A** с *Z*-конфигурацией двойной связи, который за счет сближенных амино и цианогрупп циклизуется в интермедиат **B**, представляющий собой таутомерную форму 2-пиридона **44**. Изменение в направлении внутримолекулярной циклизации при переходе от амидов к гидразиду связано, по-видимому, с быстрой изомеризацией интермедиата *Z-A* в *E-A*,



Хромон	Продукт	R^1	R^2	Выход, %
39a	44a	H	H	74
39b	44b	Me	H	74
39c	44c	Cl	H	88
39a	44d	H	Me	50
39b	44e	Me	Me	72
39c	44f	Cl	Me	53

в котором взаимное расположение соответствующих реакционных центров способствует циклизации в интермедиат **C** и образованию кумарина **40**. Отметим также, что в отличие от реакции с гидразидом циануксусной кислоты, которая ведет к потере молекул аммиака и воды, взаимодействие с цианацетамидами представляет собой атом-экономный синтез полифункциональных 2-пиридонов и может рассматриваться как [4+2] аннелирование между 1,4- и 1,2-амбифилами, содержащими как нуклеофильные, так и электрофильные центры. Таким образом, реакция хромон-3-карбоксамидов с цианацетамидами является удобным методом синтеза новых производных никотинамида, представляющих интерес для получения более сложных соединений этого ряда с потенциальной биологической активностью и другими полезными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза алкалоидоподобных гетероциклических систем, сочетающих в себе хромононовый и пирролидиновый фрагменты – 1-бензопирано[2,3-с]пирролидинов, заключающийся в реакции циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов по связи C2=C3 замещенных хромонов. Изучено влияние природы заместителей в положениях 2 и 3 хромоновой системы на протекание данной реакции.

2. Впервые обнаружена характерная только для 3-цианохромонов особенность, заключающаяся в возможности протекания реакции циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов по карбонильной группе и образования 2,3'-диметил(бензил)-2,3,3а,9а-тетрагидро-1*H*-спиро[хромено[2,3-с]пиррол-9,5'-оксазолидин]-9а-карбонитрилов. Показано, что в кислой среде последние претерпевают раскрытие оксазолидинового цикла, деметилирование и рециклизацию в 3-имино-2,5-диметил(бензил)-1,2,3,4,5,6,6а,11*b*-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11*b*-олы.

3. Установлено, что реакция 3-цианохромонов с илидом фенацилпиридиния протекает путем нуклеофильной атаки с последующим раскрытием пиринового кольца и приводит к образованию устойчивых при обычных условиях высокостабилизированных илидов – 4-циано-5-(2-гидроксиарил)-1-(4-фенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-идов.

4. Установлено, что взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами может служить новым способом получения *транс*-индолилхалконов. Реакция этой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты ведет к образованию не 1,2-дiazепинового продукта, как считалось ранее, а к 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-ону.

5. Впервые показано, что, в отличие от хромона и хромон-3-карбоновой кислоты, которые при взаимодействии с гидразидом циануксусной кислоты дают 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-он, хромон-3-карбоксамиды в тех же условиях образуют с этим реагентом 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы.

6. Показано, что при действии этилата натрия в абсолютном этаноле хромон-3-карбоксамиды реагируют с амидами циануксусной кислоты, давая 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Корнев, М. Ю.** Взаимодействие 3-цианохромонов с фенацилидом пиридиния / М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, О. С. Ельцов, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 10. – С. 1678-1680. DOI: 10.1007/s10593-013-1175-7 (0,16 п.л./0,08 п.л.)
2. **Корнев, М. Ю.** 3-Cyanochromones in [3+2] cycloadditions with an azomethine ylide derived from sarcosine and formaldehyde. A short synthesis of 1-benzopyrano[2,3-

c:3,4-c']dipyrrolidines / V. Ya. Sosnovskikh, M. Yu. Kornev, V. S. Moshkin // Tetrahedron Letters. – Vol. 55. – 2014. – P. 212-214. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.10.154 (0,125 п.л./0,06 п.л.)

3. **Корнев, М. Ю.** Substituted chromones in [3+2] cycloadditions with nonstabilised azomethine ylides: synthesis of 1-benzopyrano[2,3-c]pyrrolidines and 1-benzopyrano[2,3-c:3,4-c']dipyrrolidines / V. Ya. Sosnovskikh, M. Yu. Kornev, V. S. Moshkin, E. M. Buev // Tetrahedron. – Vol. 70. – 2014. – P. 9253-9261. DOI: 10.1016/j.tet.2014.09.090 (0,375 п.л./0,19 п.л.)

4. **Корнев, М. Ю.** Синтез 2-амино-6-оксо-5-салицилоил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов из 3-карбамоилхромонов и амидов циануксусной кислоты / М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51. – № 7. – С. 688-690. DOI: 10.1007/s10593-015-1758-6 (0,125 п.л./0,06 п.л.)

5. **Корнев, М. Ю.** Новый синтез (*E*)-1-(2-гидроксифенил)-3-(1*H*-индол-3-ил)проп-2-ен-1-онон из хромон-3-карбоновой кислоты и индолов / М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51. – № 9. – С. 858–860. DOI: 10.1007/s10593-015-1786-2 (0,125 п.л./0,06 п.л.)

6. **Корнев, М. Ю.** Reactions of chromone-3-carboxylic acid and chromone-3-carboxamides with cyanoacetic acid hydrazide / M. Yu. Kornev, V. S. Moshkin, O. S. Eltsov, V. Ya. Sosnovskikh // Mendeleev Communications. – 2016. – Vol. 26. – № 1. – P. 72-74. DOI: 10.1016/j.mencom.2016.01.028 (0,125 п.л./0,06 п.л.)

7. **Корнев, М. Ю.** Синтез и химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты (обзор) / М. Ю. Корнев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т. 52. – № 2. – С. 71–83. DOI: 10.1007/s10593-016-1834-6 (0,50 п.л./0,25 п.л.)

Тезисы докладов и материалы конференций

8. **Корнев, М. Ю.** Хромоны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с нестабилизированными азометин-илидами / М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // VII Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев-2013». Тезисы докладов. – СПб.: Издательство Соло, 2013. – С. 32-34 (0,10 п.л./0,05 п.л.)

9. **Корнев, М. Ю.** [3+2]-Циклоприсоединение азометин-илида из пролина и формальдегида к 3-замещенным хромоном. Новый метод синтеза аналогов элеокарпиновых алкалоидов / М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2013» / – М.: МАКС Пресс, 2013. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см.

10. **Корнев, М. Ю.** [3+2]-Циклоприсоединение нестабилизированного азометин-илида из саркозина и формальдегида к хромоном / Е. М. Бувев, А. Л. Седнев, М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Сборник докладов XXIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2013. – С. 482-483 (0,10 п.л./0,05 п.л.)

11. **Корнев, М. Ю.** Взаимодействие хромонов с нестабилизированными азометин-идами / М. Ю. Корнев, Е. М. Буев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Тезисы докладов междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим 2014». Крым, Новый Свет, 25-28 мая 2014 г. – М.: Издательство МГУ, 2014. – С. 74 (0,10 п.л./0,05 п.л).
12. **Корнев, М. Ю.** Синтез новой 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидиновой системы из 3-цианохромона, саркозина и формальдегида / Е. М. Буев, М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тезисы докладов XXIV Российской молодежной научной конференции. Екатеринбург, 23–25 апреля 2014 г. – Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2014. – С. 328-329 (0,10 п.л./0,05 п.л).
13. **Корнев, М. Ю.** 3-Цианохромоны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированного азометин-ида из саркозина и формальдегида: синтез 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинов / Е. М. Буев, М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Менделеев-2014. Биоорганическая и медицинская химия. VIII Всероссийская конференция с международным участием молодых ученых по химии. Тезисы докладов. – СПб.: Издательство Соло, 2014. – С. 26-27 (0,10 п.л./0,05 п.л).
14. **Корнев, М. Ю.** [3+2]-Циклоприсоединение азометин-ида из саркозина и формальдегида к хромонам. Новый путь синтеза аналогов природных азаетероциклов / Е. М. Буев, М. Ю. Корнев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Современные проблемы в органической химии – Тезисы докладов XVII международной молодежной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург, 8-12 июня 2014 г. – Екатеринбург: УрФУ, 2014. – С. 122 (0,10 п.л./0,05 п.л).