

Лукашенко Антон Владимирович

**ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ПУШ-ПУЛЬНЫХ ОЛЕФИНОВ К *o*-МЕТИЛЕНХИНОНАМ.
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ВЫСОКОПОЛЯРИЗОВАННЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ
4*H*-ХРОМЕНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель: **Осянин Виталий Александрович,**
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Демидов Олег Петрович,**
доктор химических наук, доцент,
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

Борисов Денис Дмитриевич,
кандидат химических наук, научный сотрудник
ФГБУН «Институт органической химии имени
Н.Д. Зелинского» РАН, г. Москва

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург.

Защита состоится «24» декабря 2019 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета Д 212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Реакция Дильса-Альдера является одной из важнейших реакций циклообразования, часто применяемой для получения карбо- и гетероциклических соединений. Это обусловлено её высокой регио- и стереоселективностью, 100%-ой атомной экономией, широким кругом используемых диенов и диенофилов, а также возможностью синтезировать структуры различной сложности из-за огромного количества межмолекулярных и внутримолекулярных вариантов подобных превращений.

Одной из главных реакций, в которую вступают *o*-метиленихиноны (*o*-MX), является реакция Дильса-Альдера. Продукты данных превращений – замещенные хроманы и хромены – представляют во многих случаях значительно больший интерес, чем неконденсированные 4*H*-пираны. К настоящему времени не разработан метод, позволяющий получать хромановые системы с широким спектром заместителей, а существующие способы часто применимы лишь к узкому кругу субстратов и требуют труднодоступных и дорогостоящих реагентов и катализаторов. Но при этом наличие в таких системах разнообразных функциональных групп делает их перспективными субстратами как для дальнейших химических превращений, так и с точки зрения медицинской химии. Кроме того, актуальность разработки новых методов синтеза хромановых систем определяется большим количеством представителей природных и биологически активных соединений среди них.

Пуш-пульные олефины – соединения, содержащие электронодонорные и электроноакцепторные заместители на разных концах двойной связи, – также привлекают значительное внимание исследователей из-за необычных физико-химических свойств, обусловленных, в первую очередь, значительным переносом заряда от донорного к акцепторному заместителю. Сильная поляризация связи C=C делает подобные олефины восприимчивыми как к нуклеофильной, так и электрофильной атаке и позволяет рассматривать их как 1,2-амбифильные реагенты. Изучение возможности использования подобных соединений в качестве диенофилов в реакциях циклоприсоединения с *o*-MX представляет собой малоизученную, но в то же время перспективную область исследований.

Цель и задачи научного исследования. Цель исследования заключалась в разработке нового подхода к синтезу бензаннылированных пирановых систем на основе реакций циклоприсоединения *o*-MX с пуш-пульными олефинами и 1,3-диенами.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- разработка методов синтеза хроманов и 4*H*-хроменов, содержащих электроноакцепторную группу в β-положении к атому кислорода пиранового или дигидропиранового кольца;
- исследование реакций электронодефицитных 4*H*-хроменов с некоторыми N-нуклеофилами;
- получение структурных аналогов природных 1*H*-ксантен-1,3-(2*H*)-дионов;
- квантово-химическое изучение механизма циклоприсоединения *o*-MX к пуш-пульным олефинам.

Научная новизна. Впервые исследованы реакции *o*-MX с широким кругом диенофилов, содержащих электроноакцепторные и электронодонорные заместители на разных концах двойной связи. Взаимодействием прекурсоров *o*-MX бензольного и нафталинового ряда с различными енаминами были получены 3-трифторацетил-, 3-ароил-, 3-формил-, 3-нитро-4*H*-хромены и замещенные 1*H*-бензо[*f*]хромены. Изучены

некоторые химические превращения полученных соединений, в частности, реакции с N-нуклеофилами, приводящие к раскрытию пиранового цикла. Впервые описан способ получения производных 1,5-диазабицикло[3.2.1]октана реакцией гомопиперазина с 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хроменами. Введение [(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)метил]малононитрилов в реакцию с аминами привело к 2-амино-5-никотиннитрилам и 2-имино-1,2-дигидропирдин-3-карбонитрилам, содержащим (2-гидроксинафталин-1-ил)метильный фрагмент в β-положении к эндоциклическому атому азота. Установлено, что взаимодействие оснований Манниха нафталинового ряда с β-нитроенаминами на основе пирролидина и имидазолидина приводит к введению (2-гидроксинафталин-1-ил)метильной группы в β-положение енаминового фрагмента. Реакцией оснований Манниха на основе 2-нафтола с β-аминоакрилонитрилами и β-аминоакрилатами получены 3-амино-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромены и 2-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбонитрилы.

Впервые методами квантовой химии показано, что образование хроменов из пуш-пульных олефинов и салициловых спиртов, оснований Манниха или *o*-хлорметилфенолов протекает как асинхронный согласованный процесс через генерирование *o*-МХ.

Практическая значимость. Разработана методология получения широкого круга электронодефицитных 4*H*-хроменов с использованием предшественников *o*-МХ в качестве гетеродиенов. Полученные хромены могут быть вовлечены в различные гетероциклизации и являются привлекательными объектами для биоскрининга. Синтезированные 4*H*-хромены, особенно 8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9*H*-бензо[*a*]ксантен-9,11(10*H*)-дионы, являются перспективными для изучения биологической активности с целью поиска веществ с противораковым и противовирусным действием. Данные, полученные при анализе спектральных характеристик новых веществ, могут быть использованы для установления структуры родственных соединений. По итогам предварительных биологических испытаний на противобактериальную и противогрибковую активности было выявлено несколько перспективных соединений, проявляющих активность в отношении отдельных патогенных штаммов грибов и бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*).

Личный вклад автора. Автором работы был проведён анализ литературных данных, спланированы и осуществлены экспериментальные исследования, подготовлены публикации по теме диссертации. В диссертационную работу вошли результаты экспериментальной работы, выполненной лично автором, либо при его непосредственном участии. Интерпретация спектральных данных выполнена автором совместно с научным руководителем.

На защиту выносятся следующие положения:

- общий подход к синтезу 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов, содержащих электроноакцепторную группу в β-положении пиранового кольца;
- новые каскадные превращения с участием *o*-МХ и пуш-пульных олефинов;
- вероятный маршрут протекания реакции трифторацетилхроменов с гомопиперазином;
- метод синтеза 8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9*H*-бензо[*a*]ксантен-9,11(10*H*)-дионов;
- результаты исследования реакций [(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)метил]малононитрилов и этил-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-цианоакрилатов с аммиаком, первичными аминами и гидразинами;

- особенности взаимодействия предшественников *o*-МХ с циклическими β-нитроенаминами;
- предположительный механизм образования хроманов из *o*-МХ и пуш-пульных олефинов, основанный на результатах квантово-химических расчётов.

Достоверность полученных данных обеспечена тщательностью проведения эксперимента, применением современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, ИК спектроскопии, элементного анализа, РСА, а также использованием общепринятого современного базисного набора при проведении квантово-химических расчетов.

Объекты исследования: *o*-метилехиноны и пуш-пульные олефины, 3-замещенные 4*H*-хромены.

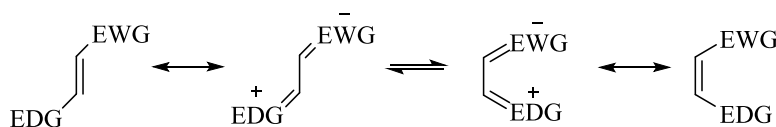
Апробация работы и публикации. Результаты работы опубликованы в 7 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также в 8 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015), I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования (Москва, 2016), International Conference «Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016» (Домбай, 2016), Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Красновидово, 2017), II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017), VI Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2017), II Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018), 21st European Symposium on Organic Chemistry ESOC2019 (Vienna, 2019). Получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакциям циклоприсоединения *o*-МХ с поляризованными олефинами, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 187 страницах, содержит 16 таблиц и 15 рисунков. Список цитируемой литературы включает 222 источника. Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации в диссертации.

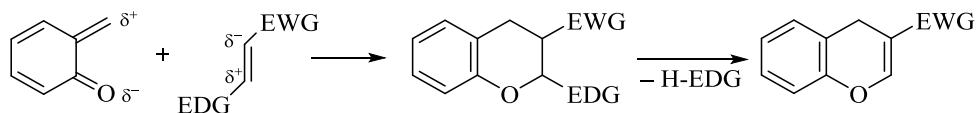
Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-20249).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пуш-пульные олефины – соединения, содержащие электронодонорные (EDG) и электроноакцепторные (EWG) группы на противоположных концах π-системы, представляют интерес благодаря их необычным физико-химическим свойствам. Совокупность этих уникальных свойств, основанная на донорно-акцепторном взаимодействии заместителей, находящихся в прямом сопряжении, получило название пуш-пульного эффекта (от англ. push – «толкать» и pull – «тянуть»). Неравномерное распределение электронной плотности делает их чувствительными как к нуклеофильной, так и электрофильной атаке, вследствие чего такие соединения являются полезными «строительными блоками» в органическом синтезе.



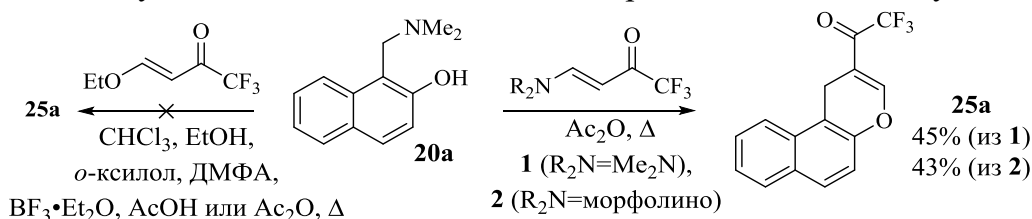
Амбифильная природа *o*-MX и их высокая реакционная способность, в том числе в качестве гетеродиенов, позволяет выдвинуть предположение, что они будут реагировать с пуш-пульными олефинами по механизму [4+2]-циклоприсоединения с образованием производных хроманов или производных 4*H*-хроменов в результате элиминирования фрагмента H-EDG.



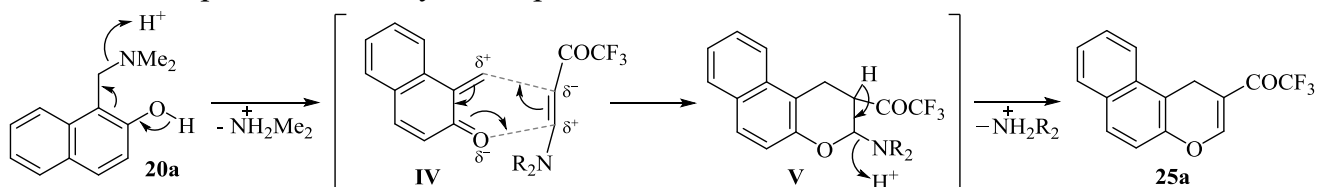
1. Реакции *o*-метиленихинонов с β -енаминами

Описанные в литературе способы прямого трифторметилирования органических соединений имеют ряд ограничений и не всегда позволяют осуществить селективное введение CF₃-группы в целевую молекулу. Синтез сложных органических соединений, в том числе гетероциклов, с использованием реагентов, уже имеющих в своем составе фторсодержащие заместители, является в ряде случаев более предпочтительной стратегией.

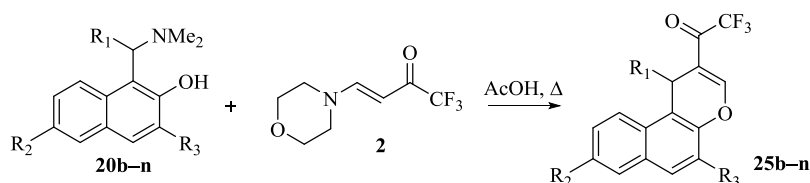
Учитывая большое число литературных примеров реакций прекурсоров *o*-MX с виниловыми эфирами, основание Манниха **20a** было введено во взаимодействие с 1,1,1-трифтор-4-этоксипут-3-ен-2-оном, что, однако, не привело к ожидаемому циклоаддукту.



В то же время при взаимодействии енаминов **1** и **2** с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом **20a** в кипящем уксусном ангидриде был выделен 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хромен **25a** с умеренными выходами. Образование данного продукта можно объяснить протеканием каскадного процесса, включающего генерирование *o*-MX **IV** при термоллизе основания Манниха и [4+2]-циклоприсоединение *o*-MX с пуш-пульным олефином с образованием неустойчивого циклоаддукта **V**, который стабилизируется за счёт элиминирования молекулы вторичного амина.

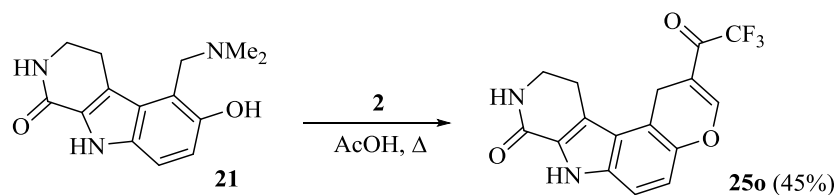


Реакция между прекурсором *o*-MX **20a** и енамином **2** была осуществлена в различных условиях. Было обнаружено, что образование 1*H*-бензо[*f*]хромена **25a** происходит с наибольшим выходом при нагревании эквимольной смеси реагентов в уксусной кислоте. Реакция также протекает в ДМФА и *o*-ксилоле, однако выход соединения **25a** оказался ниже. Метод применим к основаниям Манниха 2-нафтольного ряда, содержащим электронодонорные и электроноакцепторные заместители в нафталиновом и арильном фрагментах.

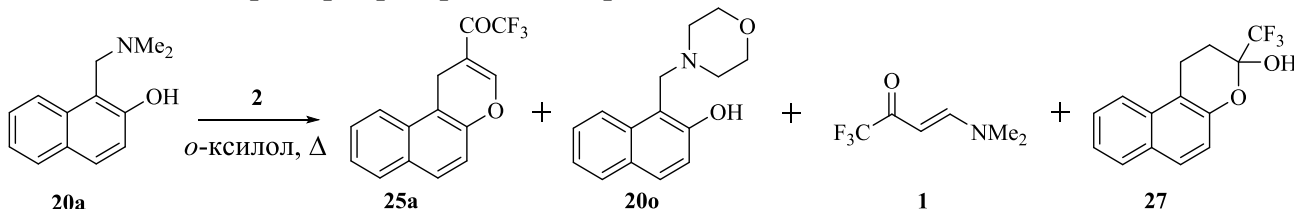


25b ($R_1=R_3=H$, $R_2=Br$, 71%), **25c** ($R_1=R_3=H$, $R_2=CN$, 45%), **25d** ($R_1=R_3=H$, $R_2=t-Bu$, 75%), **25e** ($R_1=R_3=H$, $R_2=1-Ad$, 84%),
25f ($R_1=R_3=H$, $R_2=CPh_3$, 67%), **25g** ($R_1=H$, $R_2=R_3=t-Bu$, 58%), **25h** ($R_1=Ph$, $R_2=R_3=H$, 61%),
25i ($R_1=$ тиофен-2-ил, $R_2=R_3=H$, 83%), **25j** ($R_1=3-O_2NC_6H_4$, $R_2=R_3=H$, 50%),
25k ($R_1=4-ClC_6H_4$, $R_2=R_3=H$, 61%), **25l** ($R_1=4-FC_6H_4$, $R_2=R_3=H$, 65%),
25m ($R_1=3-ClC_6H_4$, $R_2=R_3=H$, 54%), **25n** ($R_1=3,4,5-(MeO)_3C_6H_2$, $R_2=R_3=H$, 56%)

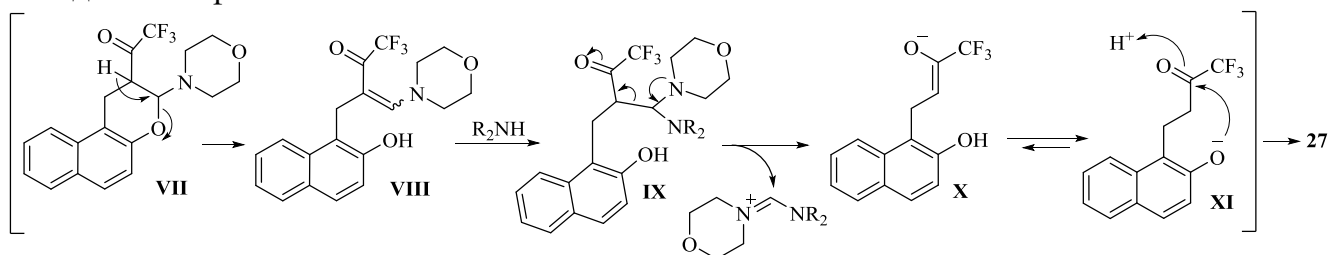
В реакции гетероциклического прекурсора *o*-MX, 5-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*- β -карболин-1-она **21**, и енаминона **2** была получена новая гетероциклическая система – 7,9,10,11-тетрагидропирано[3,2-*e*]пиридо[3,4-*b*]индол-8(1*H*)-он **25o**.



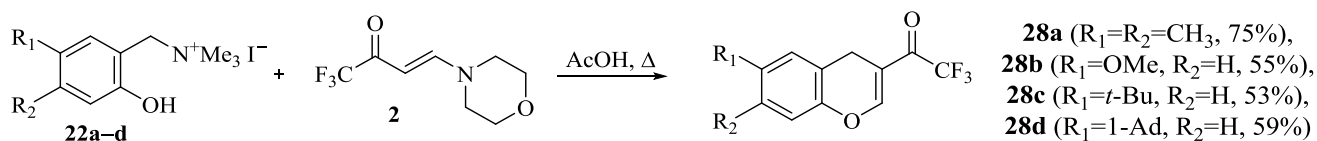
Использование уксусной кислоты в качестве растворителя позволяет добиться хороших результатов благодаря облегчению как стадии генерирования *o*-MX из основания Манниха, так и элиминирования молекулы амина от первоначально образующегося циклоаддукта. Помимо этого, связывание морфолина и диметиламина уксусной кислотой предотвращает протекание побочной реакции – сопряженного присоединения амина к *o*-MX с образованием основания Манниха **20o**, которое наблюдается, например, при проведении реакции в *o*-ксилоле.



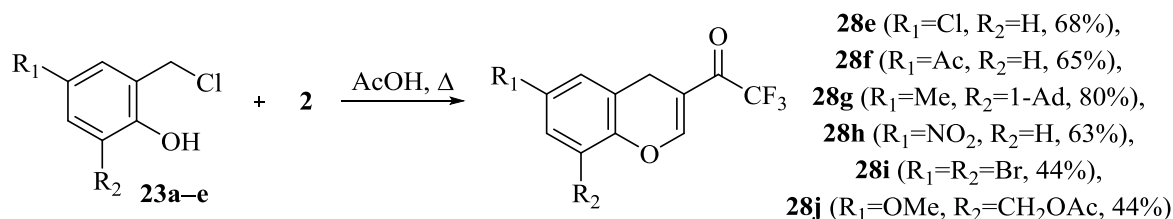
В кипящем *o*-ксилоле и ДМФА реакция протекает медленно с образованием смеси продуктов, включая бензохромен **25a**, основание Манниха **20o**, енаминкетон **1** и 3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен-3-ол **27**. Предполагаемый механизм образования хроменоло **27** включает ретро-реакцию Михаэля – раскрытие дигидропиранового кольца в интермедиате **VII**, сопряженное присоединение вторичного амина (морфолина или диметиламина), ретро-реакцию Манниха и внутримолекулярное присоединение по карбонильной группе. Наличие сильной электроноакцепторной CF_3 -группы предотвращает элиминирование воды из полукетала **27**. Продукт **1** является результатом нуклеофильного замещения (S_NVin) морфолина в исходном олефине **2**.



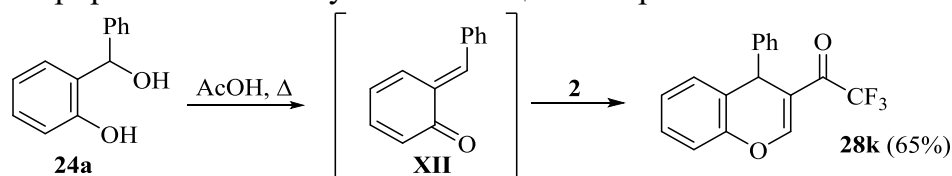
При использовании в качестве предшественников *o*-МХ йодметилатов оснований Манниха фенольного ряда **22a–d** в реакции с енамином **2** также образуются трифторацетилхромены **28a–d**.



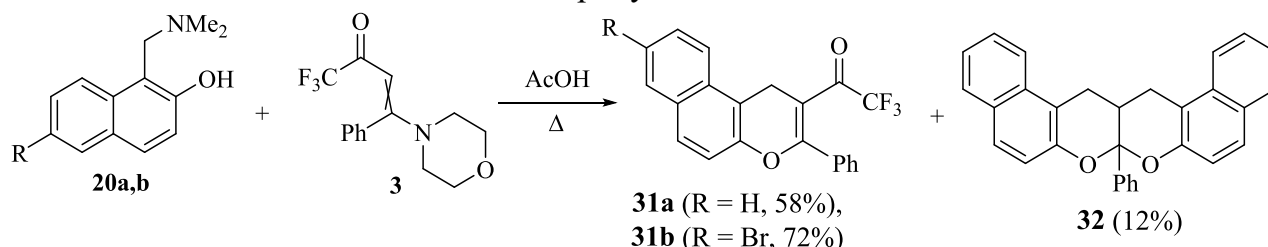
o-Хлорметилфенолы как предшественники *o*-МХ обладают большим синтетическим потенциалом, однако нестабильность и склонность к олигомеризации ограничивает их применение. В то же время наличие в структуре *o*-хлорметилфенолов сильных электроноакцепторных или объемных групп увеличивает их стабильность, что было использовано нами в синтезе 4*H*-хроменов **28e–j**.



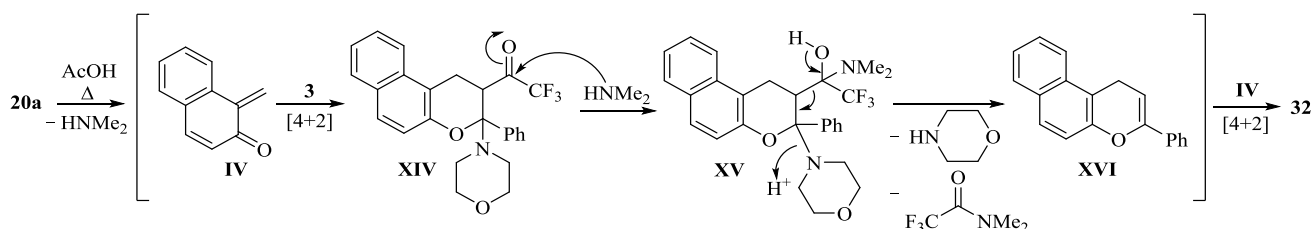
Генерирование *o*-МХ посредством термолитиза салициловых спиртов широко используется для получения конденсированных гетероциклов. Кроме того, использование *o*-гидроксibenзиловых спиртов отвечает требованиям «зеленой химии», поскольку единственным продуктом, помимо *o*-МХ, является вода. Однако в нашем случае салициловые спирты, за исключением **24a**, ввести в реакцию с олефином **2** не удалось. Вероятно, присутствие фенильного заместителя играет ключевую роль, поскольку его наличие в значительной степени увеличивает стабильность *o*-МХ **XII** и облегчает его генерирование за счёт увеличения цепи сопряжения.



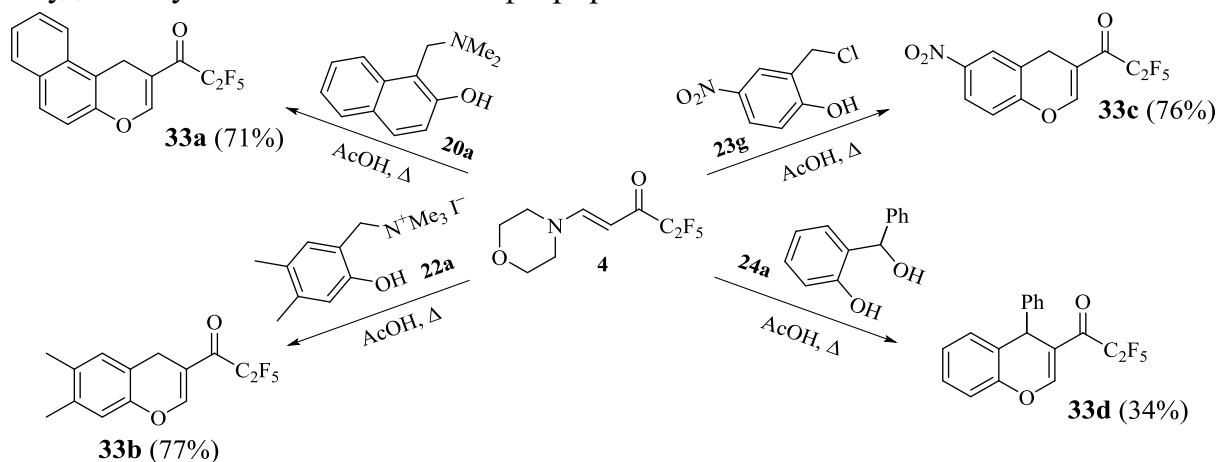
4-Морфолино-1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ен-2-он **3** с основаниями Манниха **20a,b** даёт 1*H*-бензо[*f*]хромены **31a,b**, содержащие фенильный заместитель в α -положении к атому кислорода пиранового цикла. В результате реакции олефина **3** с прекурсором *o*-МХ **20a** был также выделен побочный продукт **32**.



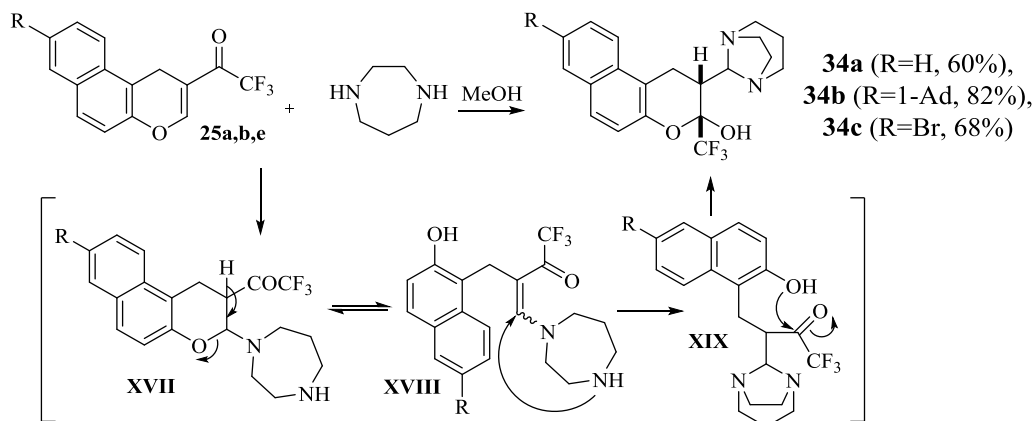
Образование бензо[*f*]бензо[5,6]хромено[2,3-*b*]хромена **32** предположительно включает последовательное образование циклоаддукта **XIV**, присоединение диметиламина по карбонильной группе трифторацетильного фрагмента и отщепление от интермедиата **XV** трифторацетамида и морфолина с образованием 3-фенил-1*H*-бензо[*f*]хромена **XVI**. Присоединение к последнему еще одной молекулы 1,2-нафтохинон-1-метида **IV** приводит к хроменохромену **32**.



В реакцию с различными прекурсорами *o*-МХ бензольного и нафталинового ряда также удалось успешно ввести пентафторпропаноиленамин **4**.



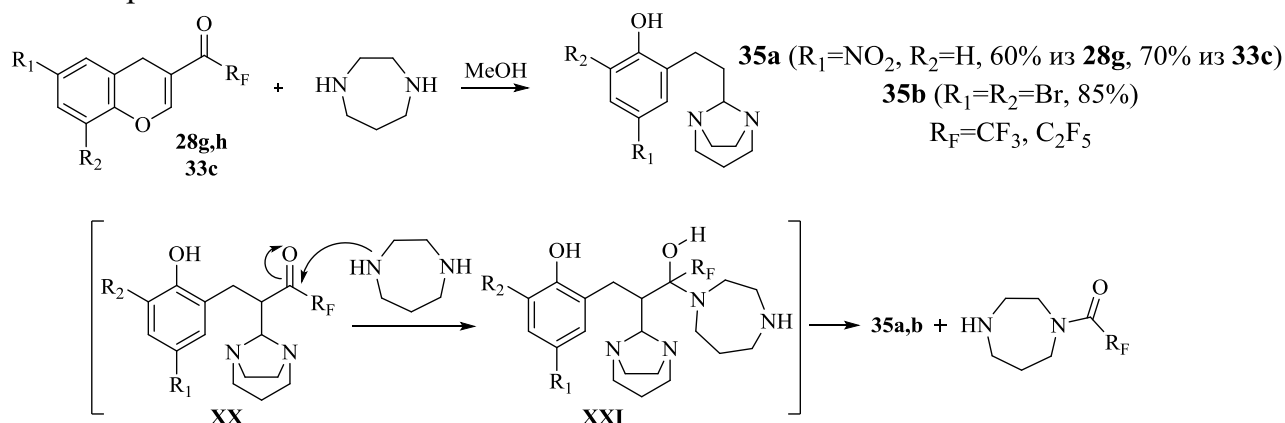
Использование таких полифункциональных субстратов как 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хромены в аза-реакции Михаэля может быть начальной стадией каскадного процесса, приводящего к более сложным структурам. Мы показали, что реакция гомопиперазина с бензо[*f*]хроменами **25a,b,e** приводит к образованию 2-(1,5-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен-3-олов **34a-c**.



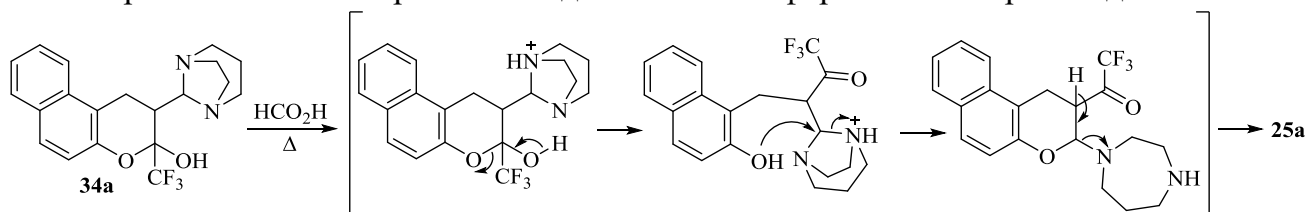
Вероятный механизм превращения включает следующие основные стадии: аза-реакцию Михаэля, раскрытие дигидропиранового цикла, повторную аза-реакцию Михаэля и образование полукетала. Интересно отметить, что все описанные в литературе 8-замещенные 1,5-диазабицикло[3.2.1]октаны, являющиеся до сих пор весьма малочисленным классом соединений, были получены из алифатических или ароматических альдегидов и гомопиперазина. Данная реакция является первым примером построения 1,5-диазабицикло[3.2.1]октанового ядра на основе присоединения по Михаэлю.

Строение соединения **34a** было подтверждено данными РСА. Элементарная ячейка содержит две кристаллографически независимые молекулы, в которых длины внутримолекулярных водородных связей составляют 1.622 и 1.675 Å, а соответствующие углы O—H···N 161.20 и 153.38°.

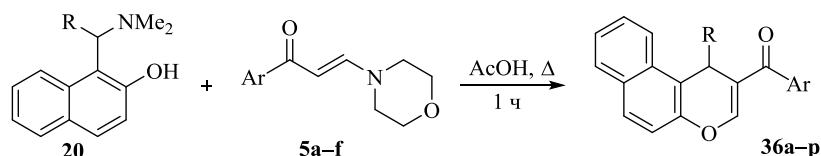
Реакция гомопиперазина с 6-нитро-3-трифторацетил-4*H*-хроменом **28g** и 6,8-дибром-3-трифторацетил-4*H*-хроменом **28h** приводит к продуктам **35a,b**, не содержащим трифторметильную группу, что, по-видимому, объясняется меньшей нуклеофильностью атома кислорода фенольного гидроксила из-за влияния акцепторных заместителей, вследствие чего наблюдается не внутримолекулярная атака на карбонильный атом углерода, а расщепление под действием второго эквивалента гомопиперазина.



Нагревание хроменолоа **34a** в кипящей муравьиной кислоте приводит к исходному 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хромену **25a** с выходом 57%. Механизм этого превращения, по-видимому, включает протонирование атома азота, раскрытие дигидропиранового кольца, расщепление 1,5-диазабицикло[3.2.1]октана и элиминирование гомопиперазина в виде соли или *N*-формильного производного.

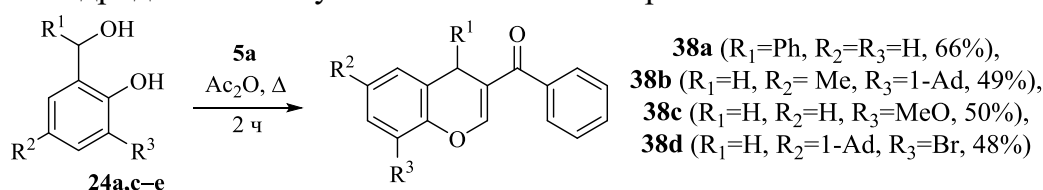


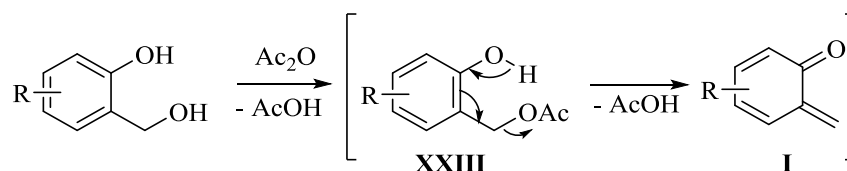
При нагревании эквимольной смеси 3-морфолино-1-арилпроп-2-ен-1-онов **5a–f** и нафтольных оснований Манниха **20** была получена серия 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил(арил)кетонов **36**.



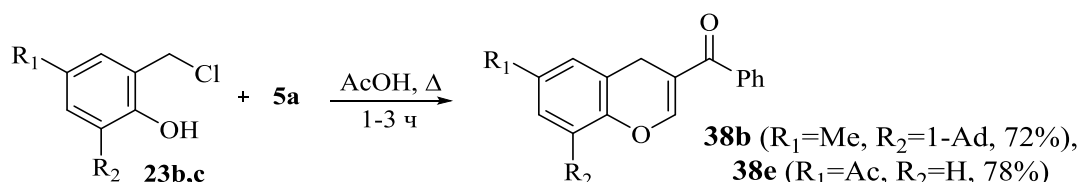
36a ($R=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, 75%), **36b** ($R=\text{Ph}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, 80%), **36c** ($R=3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, 64%), **36d** ($R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, 85%), **36e** ($R=1\text{-бензил-1H-имидазол-5-ил}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, 85%), **36f** ($R=\text{H}$, $\text{Ar}=2\text{-HOCC}_6\text{H}_4$, 68%), **36g** ($R=\text{Ph}$, $\text{Ar}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 75%), **36h** ($R=3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 60%), **36i** ($R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 70%), **36j** ($R=\text{H}$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 74%), **36k** ($R=\text{Ph}$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 73%), **36l** ($R=3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 65%), **36m** ($R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 69%), **36n** ($R=\text{Ph}$, $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, 68%), **36o** ($R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, 68%), **36p** ($R=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{пиридин-3-ил}$, 93%),

Вместо оснований Манниха в качестве предшественников *o*-MX могут быть использованы салициловые спирты. Из спиртов **24a,c–e** и енамина **5a** в кипящем уксусном ангидриде были получены 3-бензоил-4*H*-хромены **38a–d**.

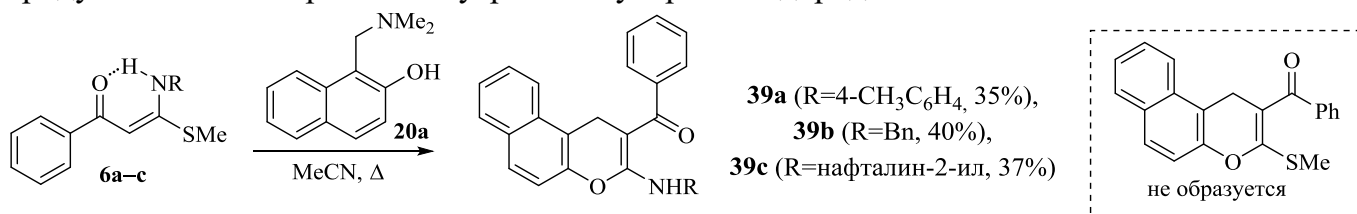




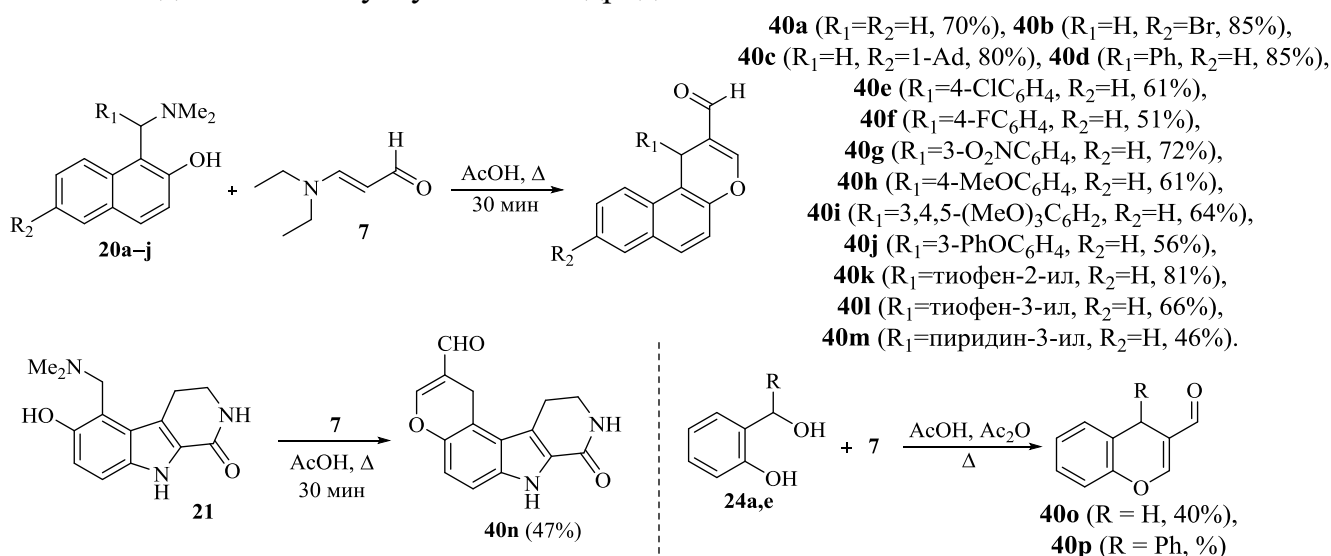
В данной реакции *o*-гидроксibenзиловые спирты под действием уксусного ангидрида сначала превращаются в ацетаты **XXIII**, из которых *o*-МХ генерируются в более мягких условиях. 3-Бензоил-4*H*-хромены **38b,e** были получены при нагревании в кипящей уксусной кислоте эквимольной смеси *o*-хлорметилфенолов **23b,c** и енамина **5a**.



Енамины **6a–c** в кипящем ацетонитриле дают 3-амино-1*H*-бензо[*f*]хромены **39a–c**. В отличие от ранее рассмотренных примеров, в данном случае от промежуточного циклоаддукта отщепляется метантиол, что связано с тем, что в апротонной среде метилтиольный заместитель является более хорошей уходящей группой, а полученные продукты стабилизированы внутримолекулярной водородной связью.

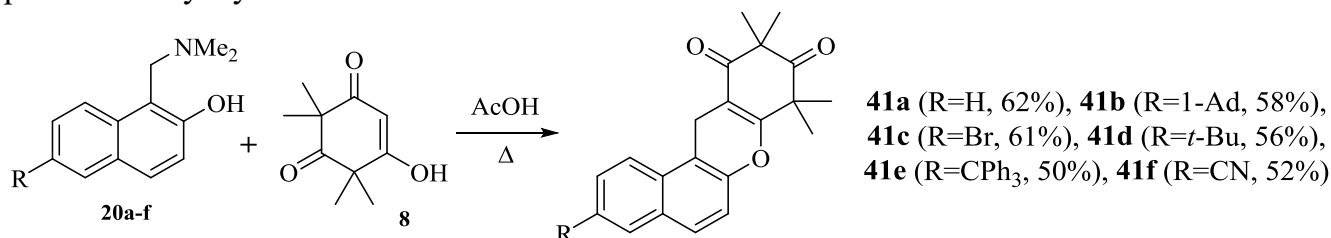


При нагревании в уксусной кислоте 3-(*N,N*-диэтиламино)акролеина **7** и производных 2-нафтола **20** или гетероциклического прекурсора *o*-МХ **21** с выходами 46–85% были получены хроменкарбальдегиды **40a–n**. 4*H*-Хромен-3-карбальдегиды **40o,p** синтезированы из салициловых спиртов и енамина **7** в среде кипящей уксусной кислоты с добавлением уксусного ангидрида.



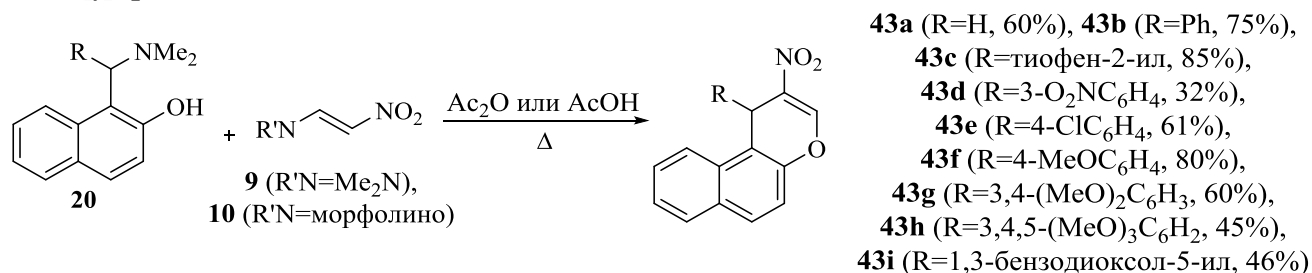
Синкарпиновая кислота **8** и ее производные представляют интерес как исходные соединения для получения биологически активных веществ и перспективных лекарственных препаратов. При этом саму синкарпиновую кислоту **8** можно рассматривать как пуш-пульный олефин, т. к. в ее структуре присутствует двойная

связь, атомы которой связаны с донорной (гидроксильной) и акцепторной (кетонной) группами. Мы показали, что при взаимодействии оснований Манниха нафтольного ряда **20a–f** с синкарпиновой кислотой **8** образуются не описанные ранее 8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9*H*-бензо[*a*]ксантен-9,11(10*H*)-дионы **41a–f** с выходами 50–62%. При оптимизации условий на примере основания Манниха **20a** было установлено, что реакция не протекает в кипящем метаноле, этаноле, диоксане и толуоле; в кипящем ацетонитриле и уксусном ангидриде выход продукта **41a** составляет, соответственно, 40 и 50%. Наилучшие результаты были получены при кипячении эквимольной смеси реагентов в уксусной кислоте в течение 1 ч.

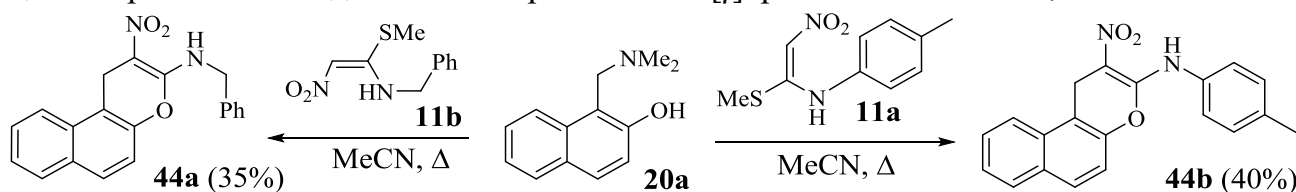


2. Реакции *o*-метиленихинонов с β-нитровиниламинами

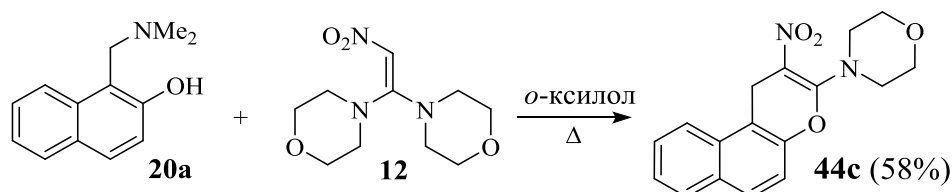
β-Нитроенамины и их функциональные производные являются ценными интермедиатами в органическом синтезе. В реакции (2-нитровинил)аминов **9** и **10** с производными β-нафтола **20** с выходами 32–85% были получены 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хромены **43**.



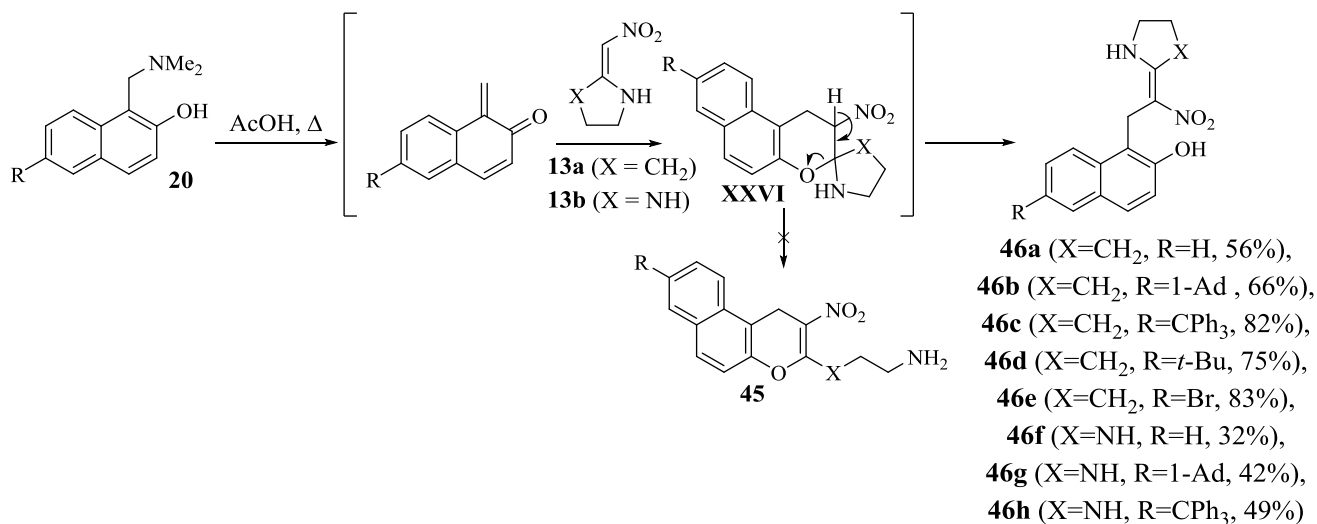
При взаимодействии основания Манниха **20a** с (4-метилфенил)[1-(метилтио)-2-нитровинил]амином **11a** или бензил[1-(метилтио)-2-нитровинил]амином **11b** в кипящем ацетонитриле были выделены 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хромен-3-амины **44a,b**.



Реакцию 1-[2-(диметиламино)метил]-2-нафтола **20a** с нитроенамином **12** удается провести только при длительном нагревании (8 ч) в *o*-ксилоле. В результате циклоприсоединения и отщепления одной молекулы морфолина образуется *N*-(2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хроменил)морфолин **44c** с выходом 58%. Это один из немногих случаев, когда отщепление амина от первоначального циклоаддукта наблюдалось не в кислой среде.



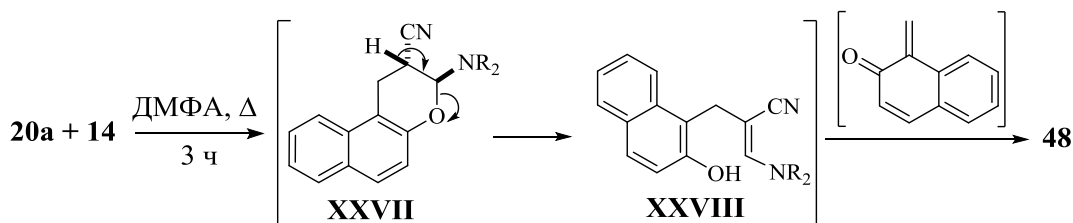
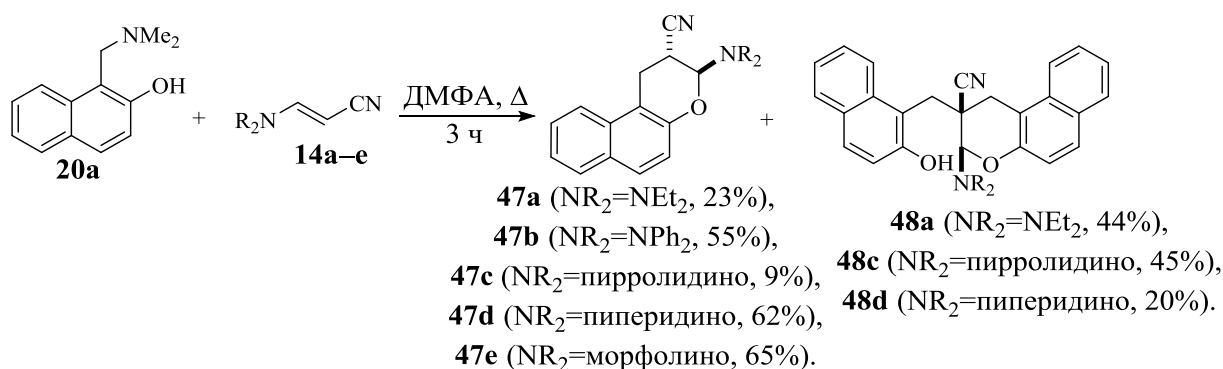
Мы предположили, что взаимодействие предшественников *o*-MX с 2-(нитрометил)пирролидином **13a** или 2-(нитрометил)имидазолидином **13b** будет также протекать как [4+2]-циклоприсоединение с образованием спироциклических хроманов **XXVI** или продуктов раскрытия пятичленного цикла в них (соединения **45**).



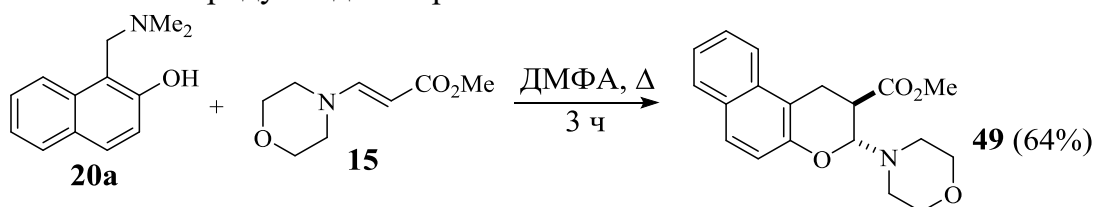
Однако в качестве единственных продуктов реакции были выделены продукты раскрытия дигидропиранового цикла – соответствующие 1-[2-нитро-2-(пирролидин-2-илиден)этил]- (46a–e) и 1-[2-(имидазолидин-2-илиден)-2-нитроэтил]-2-нафтолы (46f–h). Реакцию проводили при кратковременном (20 мин) нагревании эквимольной смеси реагентов в кипящей уксусной кислоте. Следует отметить, что в случае производных имидазолидина выходы оказываются несколько ниже. В спектрах ЯМР ¹³C обращает на себя внимание сильная поляризация двойной связи C=C нитровинильного фрагмента, пуш-пульный характер которой обусловлен наличием сильных электронодонорной и электроноакцепторной групп на разных ее концах. Дополнительно *Z*-конфигурация двойной связи в нитроенамине **46a** подтверждена спектром NOESY, в котором присутствует кросс-пик, отвечающий взаимодействию пространственно сближенных атомов водорода в бензильном положении и положении 3' пирролидинового цикла.

3. Реакции *o*-метилехинонов с β-аминоакрилонитрилами и β-аминоакрилатами

При проведении реакции 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола **20a** с различными β-аминоакрилонитрилами **14** в апротонных растворителях (ацетонитрил, диоксан) или уксусной кислоте были получены неудовлетворительные результаты. В то же время при нагревании эквимольных количеств 3-(диэтиламино)акрилонитрила **14a** и основания Манниха **20a** в кипящем ДМФА удалось выделить продукт циклоприсоединения **47a** и бензо[*f*]хромен-2-карбонитрил **48a** как продукт раскрытия дигидропиранового цикла и присоединения к образовавшемуся β-аминоакрилонитрилу еще одной молекулы 1,2-нафтохинон-1-метида. Однако не во всех случаях препаративно удалось выделить оба продукта реакции, при этом при введении в реакцию с акрилонитрилами **14** 2-х эквивалентов основания Манниха **20a** выходы продуктов **47** уменьшаются, но бензохромы **47** не исчезают совсем.



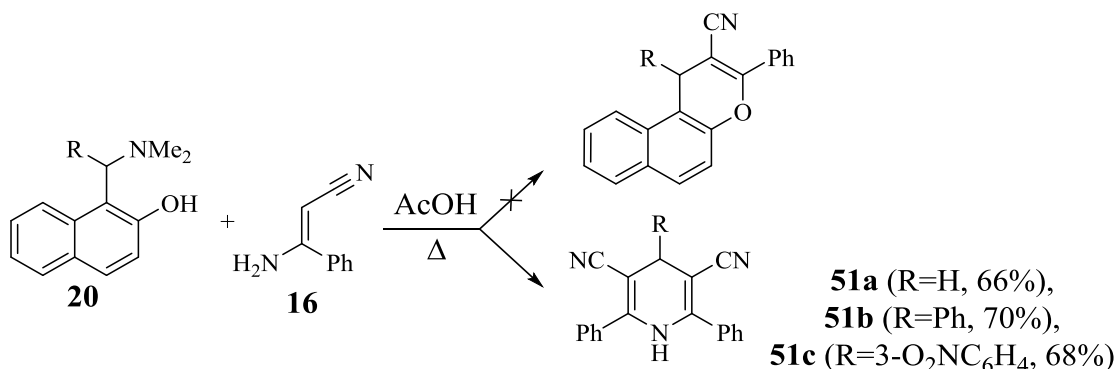
Аналогичная реакция метилового эфира 3-морфолинопропен-2-овой кислоты **15** с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом **20a** приводит к образованию циклоаддукта **49** без примеси побочного продукта даже при 100%-ном избытке основания Манниха **20a**.



Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H продуктов **47**, **49** вицинальная КССВ $^3J_{2,3}$ протонов при С-2 и С-3 составляет 9.2–9.8 Гц, что характерно для *транс*-2,3-дизамещенных хроманов. Образование подобных диастереомеров является следствием *транс*-конфигурации исходных олефинов и большей устойчивости *транс*-аддуктов.

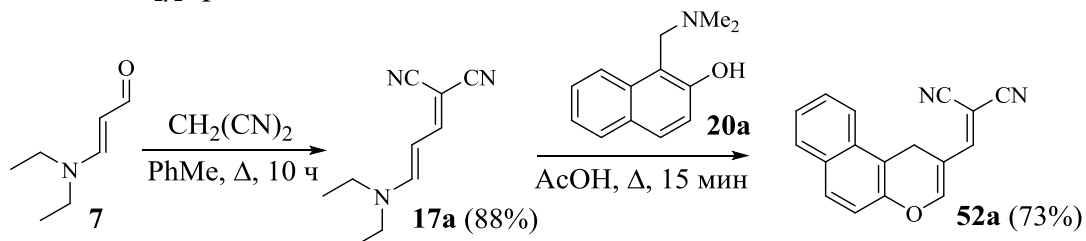
Структура продуктов **48c,d** подтверждена данными РСА. Следует отметить, что между атомом водорода гидроксильной группы и атомом азота аминогруппы присутствует внутримолекулярная водородная связь, длина которой составляет 2.051 (**48c**) и 1.935 (**48d**) Å. Элементарные ячейки данных соединений содержат по две молекулы, являющиеся зеркальными антиподами (*R,R*- и *S,S*-).

При кипячении в уксусной кислоте енаминонитрила **16** с производными 2-нафтола **20** образуются не бензохромены, а дигидропиридины **51a–c**, вследствие того, что основание Манниха **20** подвергается ретро-реакции Манниха, приводящей к 2-нафтолу и катиону иминия, выступающему в качестве синтетического эквивалента альдегида.



4. Реакции *o*-метиленхинонов с пуш-пульными 1,3-бутадиенами

Сходство между электронным строением и химическими свойствами альдегидов или кетонов и соединений, в которых атом кислорода замещен на фрагмент C(CN)₂, позволяет предположить, что пуш-пульные 1,3-бутадиены, полученные по реакции Кневенагеля из *N,N*-диэтиламиноакролеина **7**, с предшественниками *o*-МХ будут реагировать аналогично β-енаминам. Действительно, при взаимодействии основания Манниха нафталинового ряда с 2-[3-(диэтиламино)аллилиден]малононитрилом **17a** был получен 1*H*-бензо[*f*]хромен **52a** с выходом 73%.



Использование пуш-пульных бутадиенов **17b–h** в качестве диенофилов в реакциях с предшественниками *o*-МХ позволило получить 1*H*-бензо[*f*]хромены **52b–l**.

52b (R₁=Me, R₂=H, 60%), **52c** (R₁=1-Ad, R₂=H, 76%),

52d (R₁=Ph, R₂=H, 80%), **52e** (R₁=Ph, R₂=Br, 54%),

52f (R₁=Ph, R₂=1-Ad, 55%),

52g (R₁=Ph, R₂=Ph₃C, 58%),

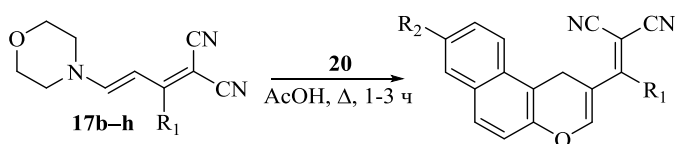
52h (R₁=4-NO₂C₆H₄, R₂=H, 60%),

52i (R₁=4-ClC₆H₄, R₂=H, 74%),

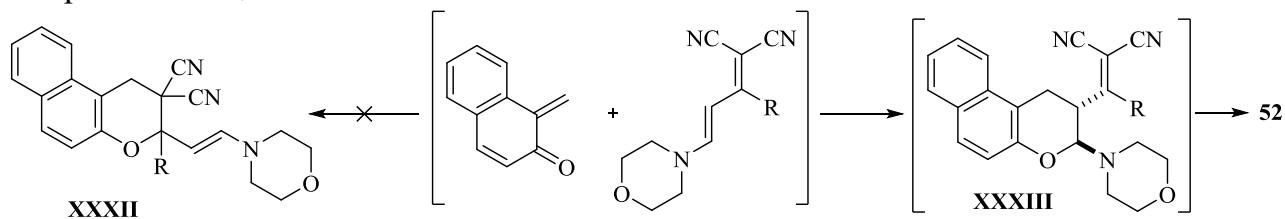
52j (R₁=тиофен-2-ил, R₂=H, 70%),

52k (R₁=пиридин-3-ил, R₂=H, 79%),

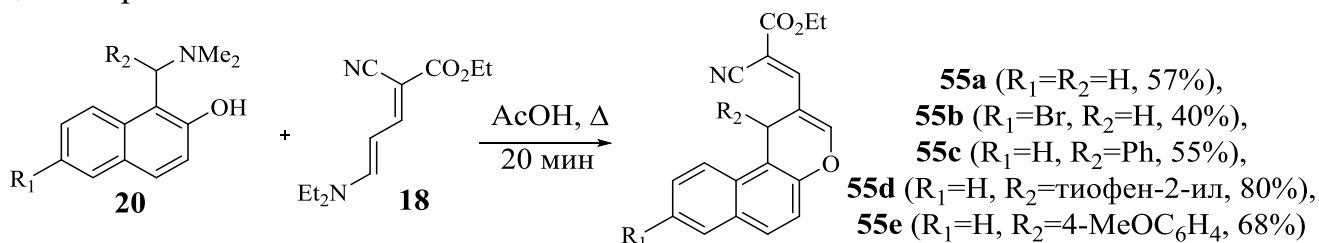
52l (R₁=2-оксо-2*H*-хромен-3-ил, R₂=H, 43%)



Несмотря на возможное протекание конкурентного процесса, заключающегося в присоединении 1,2-нафтохинон-1-метида к пуш-пульному бутадиену по двойной связи C=C(CN)₂, продукт **XXXII** в реакционной смеси обнаружен не был. Вероятной причиной этому служит тот факт, что реакция циклоприсоединения с *o*-МХ протекает как реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями, а двойная связь, непосредственно связанная с фрагментом морфолина, является более электронообогащенной.



Взаимодействие оснований Манниха **20** с этил-5-(диэтиламино)-2-цианопента-2,4-диеноатом **18** в кипящей уксусной кислоте приводит к эфирам 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-цианоакриловых кислот **55a–e**.



55a (R₁=R₂=H, 57%),

55b (R₁=Br, R₂=H, 40%),

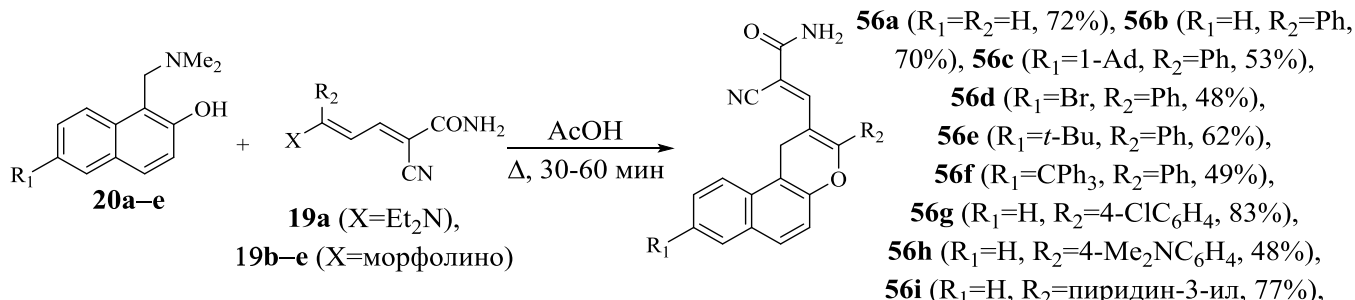
55c (R₁=H, R₂=Ph, 55%),

55d (R₁=H, R₂=тиофен-2-ил, 80%),

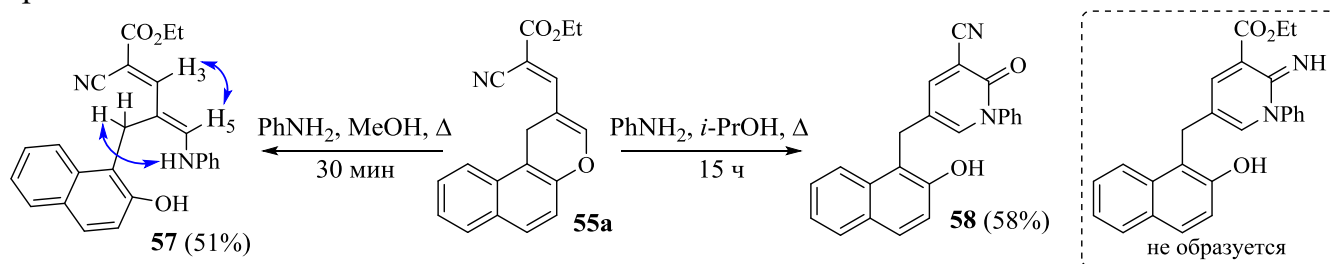
55e (R₁=H, R₂=4-MeOC₆H₄, 68%)

Соединениям **55a–e** была приписана *E*-конфигурация экзоциклической двойной связи на основании спектров ЯМР ^{13}C , снятых без подавления спин-спинового взаимодействия между ядрами атомов углерода и водорода. Сигнал атома углерода цианогруппы обнаруживается в виде дублета с $^3J_{\text{C-H}} = 13.4$ Гц. Атом углерода карбонильной группы проявляется в виде дублета с $^3J_{\text{C-H}} = 6.9$ Гц. Структура **55d** доказана методом РСА.

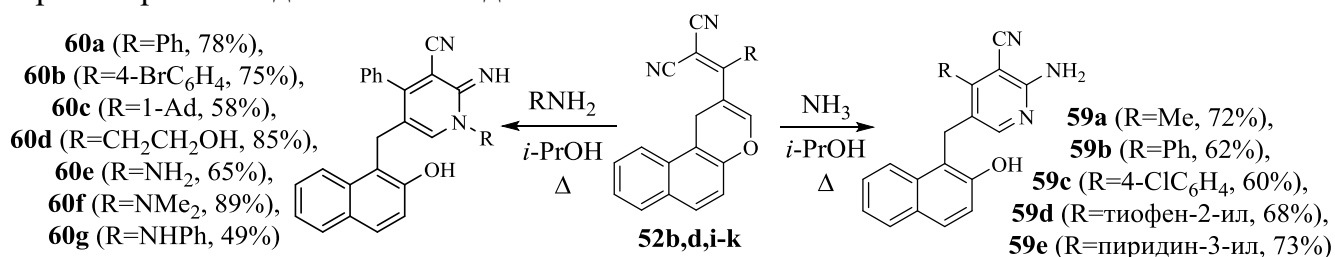
Из прекурсоров 1,2-нафтохинон-1-метидов и 2-циано-5-диалкиламино-5-арилпента-2,4-диенамидов **19a–e** была получена серия 3-(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)-2-цианоакриламидов **56a–i**. *E*-Конфигурация экзоциклической двойной связи подтверждена на основании спектров ЯМР ^{13}C , снятых в режиме без подавления спин-спинового взаимодействия между ядрами атомов углерода и водорода.



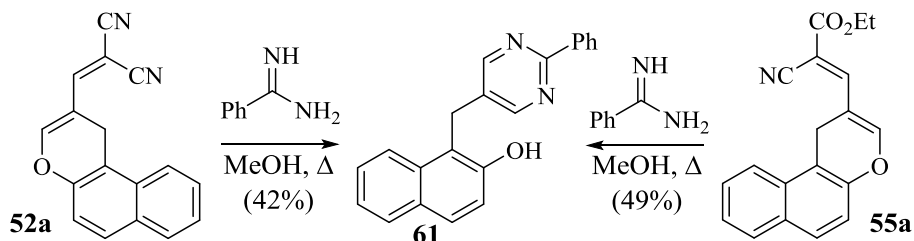
1*H*-Бензо[*f*]хромен-2-цианоакрилат **55a** при нагревании в метаноле в присутствии анилина дает продукт раскрытия дигидропиранового цикла **57**. Однако дальнейшая гетероциклизация путем нуклеофильной атаки аминогруппы по карбонильной или нитрильной группе не наблюдалась. При замене растворителя на изопропанол и увеличении времени нагревания был получен пиридон **58**. *E*-Конфигурация двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи при атоме азота в соединении **57** подтверждена спектром NOESY, в котором присутствуют кросс-пики, отвечающие взаимодействию как пространственно сближенных атомов водорода метиленовой группы и протона аминогруппы, так и протонов Н-3 и Н-5.



Бензохромены **52** с 1,1-*N,N*-бинуклеофилами также вступают в каскадные превращения, конечными продуктами которых являются производные пиридина. Присоединение аммиака и первичных аминов (а также гидразинов) приводит к образованию 2-аминоникотиннитрилов **59** и 2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **60** соответственно. Строение 2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **60f** доказано методом РСА.

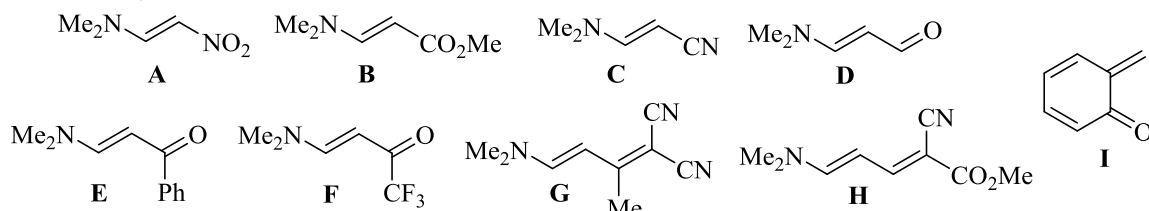


При взаимодействии 2-[(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)(арил)метилен]малононитрила **52a** и этил-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-цианоакрилата **55a** с бензамидином получен один и тот же пиримидин **61**. Образование данного продукта объясняется отщеплением метиленактивного компонента (малононитрила в случае **52a** и этилцианоацетата в случае **55a**), движущей силой которого является образование ароматического пиримидинового цикла.

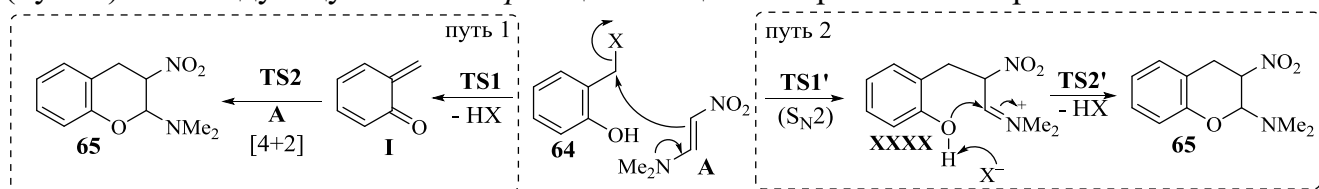


5. Квантово-химическое изучение реакций *o*-метиленхинона с пуш-пульными олефинами

Полученный массив экспериментальных данных о взаимодействии *o*-МХ с пуш-пульными олефинами, к сожалению, не раскрывает в полной мере механизм реакции. Ввиду большого числа возможных вариантов протекания циклоприсоединения и сложности изучения механизма экспериментальными методами, нами было проведено квантово-химическое исследование рассматриваемой реакции. Вместо использованных в синтезе пуш-пульных олефинов, 1,3-бутадиенов и *o*-МХ для оптимизации машинного времени в расчетах использовались близкие по структуре модельные субстраты **A–H**, а также незамещенный *o*-метиленхинон **I**.



Наиболее распространенным в литературе механизмом образования хроменов из таких различных классов соединений, как салициловые спирты, основания Манниха, 2-хлорметилфенолы, 2-метилфенолы и др. является [4+2]-циклоприсоединение с участием генерируемого *in situ* *o*-МХ (путь 1). С другой стороны, при проведении реакции в протонных средах нельзя отвергать механизм, включающий нуклеофильную атаку олефина на протонированный прекурсор *o*-МХ с образованием интермедиата **XXXX** (путь 2) и последующую 6-экзо-триг-циклизацию с образованием хромана **65**.



64a ($X = {}^+\text{OH}_2$), **64b** ($X = {}^+\text{NHMe}_2$),
64c ($X = {}^+\text{NMe}_3\text{I}^-$), **64d** ($X = \text{Cl}$).

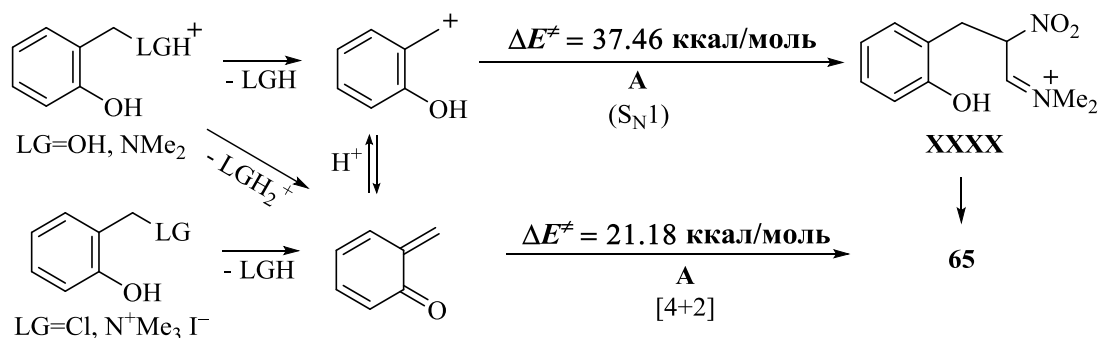
Для определения предпочтительного пути протекания реакции нами были проведены расчеты термодинамических параметров образования *o*-МХ из тех прекурсоров, которые были использованы нами ранее в синтезе 4*H*-хроменов. В качестве олефина был выбран β-нитровиниламин **A**, характеризующийся сильным пуш-

пульным эффектом. Из табл. 1 следует, что второй путь требует бо́льших затрат энергии во всех случаях, и протекание реакции через образование *o*-MX представляется более выгодным процессом.

Таблица 1. Рассчитанные относительные энергии активации ($\Delta E^\ddagger$) и энтальпии реакции (ΔH) в газовой фазе и в уксусной кислоте

$\Delta E^\ddagger$, ккал/моль					ΔH , ккал/моль
Газовая фаза					
X	Путь 1		Путь 2		64+A→65
	64→TS1	I+A →TS2	64+A→TS1'	XXXX→TS2'	
⁺ OH ₂	16.02	21.18	44.50	2.03	15.1
⁺ NHMe ₂	15.21		45.33	3.08	13.3
⁺ NMe ₃ I ⁻	15.68		46.88	1.68	16.9
Cl	16.38		48.13	2.37	14.9
Уксусная кислота					
⁺ OH ₂	15.53	21.02	43.89	1.75	14.8
⁺ NHMe ₂	14.80		44.80	2.87	13.1
⁺ NMe ₃ I ⁻	15.21		46.25	1.43	16.5
Cl	15.89		47.70	1.96	14.5

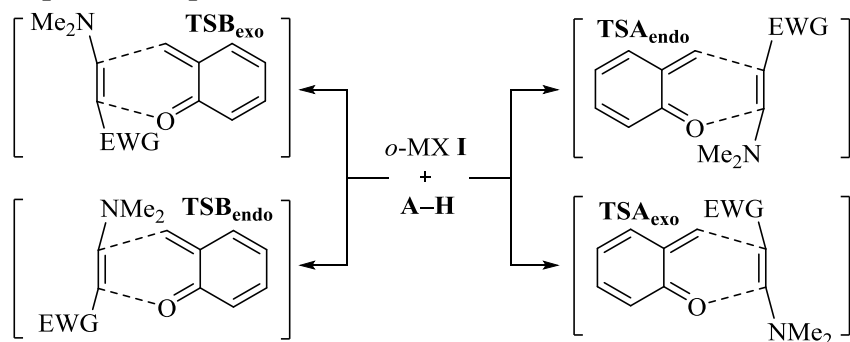
В различных кинетических исследованиях реакций с участием *o*-MX отмечалось, что присоединение нуклеофилов в протонных растворителях может протекать через образование *o*-гидроксibenзильного катиона. Причём карбокатион может образовываться как в результате непосредственного отщепления уходящей группы от протонированного прекурсора *o*-MX, так и в результате протонирования уже образовавшегося *o*-MX. Рассчитанные ранее термодинамические параметры протонирования *o*-MX позволяют предположить, что это быстрый процесс с низкой энергией активации, поэтому достаточно сравнить энергии присоединения енамина **A** к *o*-гидроксibenзильному катиону и к *o*-MX.



Рассчитанные в газовой фазе энергии активации указывают на предпочтительное протекание [4+2]-циклоприсоединения *o*-MX к енамину **A**. Оптимизация переходного состояния с учетом сольватации различными растворителями (вода, ДМФА или уксусная кислота) в рамках модели поляризационного континуума (PCM) или непосредственное добавления к оптимизируемой структуре одной или нескольких молекул растворителя не приводит к существенному снижению энергетического барьера присоединения пуш-пульного олефина **A** к *o*-гидроксibenзильному катиону. Таким образом, альтернативные пути образования хроманов, встречающиеся в литературе, оказываются нереализуемыми в случае реакции рассмотренных

прекурсоров *o*-MX с пуш-пульными олефинами, и основным направлением реакции является генерирование *o*-MX и последующее [4+2]-циклоприсоединение с его участием.

Особенностью реакций циклоприсоединения является возможность получения смеси регио- и стереоизомерных продуктов за счет различного расположения реагентов относительно друг друга и разнообразных взаимодействий между ними в переходном состоянии. Так, в результате циклоприсоединения олефинов **A–H** к *o*-MX **I** в соответствии со схемой возможны четыре пути протекания реакции, которым соответствуют разные переходные состояния.



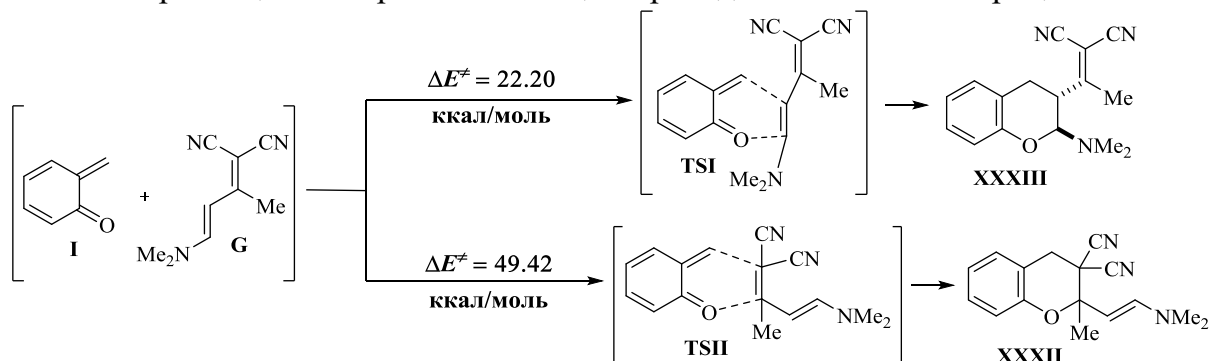
Оптимизация переходных состояний с различной ориентацией пуш-пульных олефинов и *o*-MX и расчёт соответствующих активационных параметров в нашем случае подтверждают *эндо*-правило Альдера, согласно которому реакция, в которой реализуется *эндо*-ориентация в паре диенофил/диен (в нашем случае *эндо*-подход пуш-пульного олефина к *o*-MX относительно аминогруппы), характеризуется более низким энергетическим барьером (табл. 2). В то же время разница между энергиями активации для образования различных региоизомеров циклоприсоединения оказывается достаточно значительной, чтобы говорить об образовании только хроманов, содержащих электроноакцепторную группу в β -положении к атому кислорода, что согласуется с экспериментом.

Полученные данные позволяют также расположить исследуемые пуш-пульные олефины в ряд активности по отношению к *o*-MX, согласно которому легче всего образование циклоаддуктов должно происходить с енамином **F**, содержащим трифторацетильную группу, сложнее всего – с β -аминоакрилонитрилом **C** и β -аминоакрилатом **B**, что ранее экспериментально подтверждалось необходимостью использовать более высококипящий ДМФА вместо уксусной кислоты для получения соответствующих циклоаддуктов.

Таблица 2. Энергии активации для различных способов ориентации *o*-MX и пуш-пульных олефинов ($\Delta E_{298}^\ddagger$, ккал/моль)

Олефин	TSA _{exo}	TSA _{endo}	TSB _{exo}	TSB _{endo}
A	21.42	21.18	42.03	41.88
B	24.08	23.56	44.50	43.99
C	26.53	26.03	47.19	45.63
D	20.57	19.81	39.62	39.41
E	23.03	22.59	42.68	42.12
F	18.23	18.02	36.11	35.92
G	22.87	22.20	43.28	43.15
H	19.64	19.42	40.22	40.11

В ходе изучения взаимодействия предшественников *o*-MX с пуш-пульными 1,3-бутадиенами было показано, что циклоприсоединение происходит по двойной связи, один из атомов углерода которой связан с аминогруппой. Расчет энергий активации возможных вариантов взаимодействия по разным кратным связям пуш-пульного 1,3-бутадиена **G** показывает, что экспериментально полученный результат объясняется значительной разницей в энергиях активации приведенных на схеме процессов.



В настоящее время классификация реакций циклоприсоединения помимо согласованных (синхронных и асинхронных) включает несогласованные или постадийные разновидности, в ходе которых происходит образование цвиттер-ионных или бирадикальных интермедиатов. Введение донорных или акцепторных заместителей в диен или диенофил приводит к тому, что две новые σ -связи образуются не одновременно, и в этом случае говорят об асинхронном механизме реакции. В крайнем случае асинхронности высокая поляризация реагентов приводит к образованию цвиттер-ионных интермедиатов.

Для отнесения реакции к тому или иному типу были предложены различные дескрипторы, в число которых входит расстояние между атомами, между которыми образуются две новые σ -связи (d). В оптимизированной структуре переходного состояния циклоприсоединения *o*-MX к пуш-пульному олефину **A** метиленовый атом углерода *o*-MX в значительной степени пространственно сближен с атомом углерода олефина, связанного с электроноакцепторной нитрогруппой (рис. 1), что говорит в пользу асинхронности данного процесса.

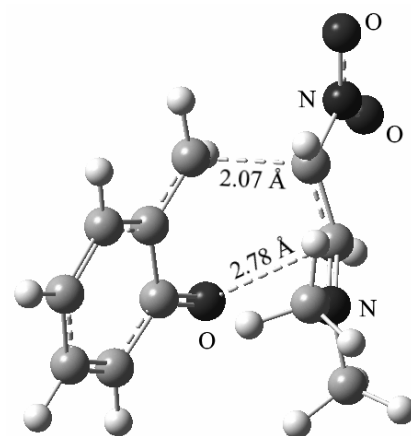


Рисунок 1. Строение переходного состояния при взаимодействии *o*-MX с β -нитровиниламином **A**

Таблица 3. Рассчитанные параметры асинхронности циклоприсоединения *o*-MX к пуш-пульным олефинам

	d_{C-C} , Å	d_{C-O} , Å	Δd , (Å)	S_y	GEDT	$\Delta\omega$, эВ
TS_A	2.07	2.78	0.71	0.45	0.3876	2.23
TS_B	2.10	2.87	0.77	0.48	0.3568	2.34
TS_C	2.09	2.78	0.69	0.43	0.3841	1.38
TS_D	2.06	2.77	0.71	0.40	0.3468	2.13
TS_E	2.04	2.65	0.61	0.41	0.3387	1.16
TS_F	2.02	2.74	0.72	0.47	0.3498	1.59
TS_G	2.14	2.84	0.70	0.44	0.3631	1.78

Рассчитанные длины образующихся связей (d) для переходных состояний с участием различных олефинов, разница между ними (Δd), а также более надежные критерии оценки синхронности циклоприсоединения, такие как параметр S_y , введенный Мойано и учитывающий все затрагивающиеся в ходе реакции связи, индекс глобального переноса электронной плотности (GEDT, global electron density transfer) в переходном состоянии, а также разность индексов глобальной электрофильности реагентов ($\Delta\omega$), которая отражает полярность структуры переходного состояния, приведены в табл. 3.

Полученные значения дескрипторов свидетельствуют о том, что реакции *o*-MX с пуш-пульными олефинами во всех случаях носят асинхронный, но согласованный характер. Наиболее асинхронными следует считать реакции *o*-MX с нитро- и цианозамещенными енаминами **A**, **C**, наименее асинхронными – с β -аминоакролеином **D** и β -бензоиленамином **E**. Во всех случаях асинхронность процессов не настолько высока, чтобы ожидать образования цвиттер-ионных интермедиатов, наличие которых также не удалось обнаружить в качестве локальных минимумов при анализе энергетических кривых, полученных методом поиска внутренних координат реакции (IRC).

6. Биологические испытания полученных соединений

В ходе изучения реакций прекурсоров *o*-MX с пуш-пульными олефинами было получено большое число новых представителей гетероциклов с различными функциональными группами, которые могли бы представлять интерес с точки зрения биологической активности. Ряд соединений прошли первую стадию биологических испытаний на антибактериальную и противогрибковую активности с целью поиска перспективных кандидатов для дальнейших исследований.

Таблица 4. Противомикробная и антигрибковая активности полученных соединений

Структура тестируемого соединения	Исследуемые штаммы микроорганизмов			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Aspergillus niger</i> ИНА 00760	<i>Candida albicans</i> ATCC 6633
25b	8	15	-	8
28f	13	8	-	8
47d	19	17	-	11
52j	12	-	-	7
60b	-	-	-	11
Гентамицин	22	22	-	-
Ванкомицин	22	-	-	-
Клотримазол	-	-	-	22
Амфотерицин	-	-	20	-

Условия испытаний: твердые среды, 100 мкг вещества; в таблице представлен диаметр зоны подавления в мм, отражающий активность вещества в условных единицах, «-» – нет активности.

Испытания проводились на твердых средах на нескольких тестовых штаммах бактерий и грибов – дрожжеподобном грибе *Candida albicans*, резистентном к пенициллинам штамме золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ИНА 00761 (MRSA), кишечной палочке *Escherichia coli* ATCC 25922 (модельный штамм для

грамотрицательных бактерий), плесневом грибе *Aspergillus niger* ИНА 00760 (стандартный штамм для грибов, микромицет). Исследование биологической активности проводилось на базе НИИНА РАМН им. Г. Ф. Гаузе к.х.н. Тюриным А.П. Испытания проводились с независимым контролем с известными антибиотиками и при сравнении с ними (бензилпенициллин, гентамицин, ванкомицин, нистатин, амфотерицин). Было исследовано более 50 различных структур, по итогам испытаний было выявлено несколько перспективных соединений, проявляющих умеренную активность в отношении отдельных штаммов (табл. 4).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза 4*H*-хроменов и их бензаннелированных аналогов, содержащих трифторацетильную, ароильную, альдегидную, сложноэфирную, циано- или нитрогруппу в β-положении к атому кислорода пиранового цикла.

2. Обнаружена новая каскадная реакция 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хроменов с гомопиперазином, ключевыми стадиями которой являются две последовательно протекающие аза-реакции Михаэля, что приводит к образованию производных 1,5-диазабицикло[3.2.1]октана.

3. На основе синкарпиновой кислоты и предшественников 1,2-нафтохинон-1-метидов получены структурные аналоги природных биологически активных соединений.

4. Показано, что в реакциях предшественников *o*-МХ с пуш-пульными 1,3-бутадиенами в ходе циклоприсоединения затрагивается непосредственно связанная с аминогруппой кратная связь и образуются 1*H*-бензо[*f*]хромены, содержащие циановинильный фрагмент в β-положении к атому кислорода.

5. Установлено, что при взаимодействии 2-[(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)(арил)метил]малононитрилов с *N*-нуклеофилами наблюдается образование производных 2-аминоникотиннитрилов.

6. Показано, что реакция предшественников *o*-МХ с β-нитроенаминами на основе пирролидина и имидазолидина приводит к введению (2-гидрокси-нафталин-1-ил)метильной группы в β-положение енаминового фрагмента.

7. С помощью квантово-химических расчетов установлено, что образование хроманов из пуш-пульных олефинов и салициловых спиртов, оснований Манниха, их йодметилатов или *o*-хлорметилфенолов протекает через генерирование *o*-МХ и последующее согласованное, но асинхронное [4+2]-циклоприсоединение.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Lukashenko, A. V.** Reaction of push-pull enamino-ketones and *in situ* generated *ortho*-quinone methides: synthesis of 3-acyl-4*H*-chromenes and 2-acyl-1*H*-benzo[*f*]chromenes as precursors for hydroxybenzylated heterocycles / **A. V. Lukashenko**, V. A. Osyanin, D. V. Osipov, Yu. N. Klimochkin // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – № 3. – P. 1517–1528.

2. Osipov, D. V. Synthesis of 8-substituted 1,5-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives *via* double aza-Michael addition of homopiperazine to 3-trifluoroacetyl-4*H*-chromenes / D. V. Osipov, I. V. Melnikova, V. A. Osyanin, **A. V. Lukashenko**, Yu. N. Klimochkin // *J. Fluorine Chem.* – 2017. – V. 202. – P. 71–75.
3. **Лукашенко, А. В.** Реакции 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-олов с циклическими пуш-пульными нитроенаминами / **А. В. Лукашенко**, Д. В. Осипов, В. А. Осянин, Ю. Н. Климошкин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2017. – Т.53. – № 9. – С. 711–715.
4. Осянин, В. А. Синтез 2-нитро-1*H*-бензо[*f*]хроменов / В. А. Осянин, **А. В. Лукашенко**, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2014. – Т.49. – № 11. – С. 1663–1668.
5. **Лукашенко, А. В.** Комплементарное сочетание *o*-хинонметидов и 3-(*N,N*-диэтиламино)акролеина – синтез 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегидов / **А. В. Лукашенко**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2016. – Т.52. – № 9. – С. 711–715.
6. **Лукашенко, А. В.** Взаимодействие 2-хлорметилфенолов с енаминами / **А. В. Лукашенко**, Д. В. Осипов, В. А. Осянин, Ю. Н. Климошкин // *Журн. орг. химии.* – 2016. – Т.52. – № 12. – С. 1824–1827.
7. **Лукашенко, А. В.** Реакция 1,2-нафтохинон-1-метидов с синкарпиновой кислотой / **А. В. Лукашенко**, Д. В. Осипов, В. А. Осянин, Ю. Н. Климошкин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2019. – Т.55. – № 10. – С. 1004–1006.

Патенты, тезисы докладов и материалы конференций

8. Осянин, В. А. Способ получения 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил(арил)кетонов / В. А. Осянин, **А. В. Лукашенко**, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин // Патент 2633368 РФ, МПК C07D 311/92; заявл. 04.12.2015; опубл. 12.10.2017.
9. Осянин, В. А. *o*-Хинонметиды как ключевые интермедиаты в синтезе кислородсодержащих конденсированных гетероциклов / В. А. Осянин, Д. В. Осипов, М. Р. Демидов, **А. В. Лукашенко**, Ю. Н. Климошкин // В сб. тез. докл. International congress on heterocyclic chemistry “KOST-2015”. Москва, 2015. – С. 159.
10. **Лукашенко, А. В.** Каскадные реакции *o*-хинонметидов с β-енаминами / **А. В. Лукашенко**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин // В сб. тез. докл. I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва, 2016. – С. 51. (устный доклад)
11. Osyanin, V. A. Synthesis and properties of electron-deficient 4*H*-chromenes. / V. A. Osyanin, Yu. V. Popova, D. V. Osipov, **A. V. Lukashenko**, Yu. N. Klimochkin // В сб. тез. докл. Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016: International Conference «Modern Trends in Organic Chemistry». 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry. Dombay (Russia), 2016. – P. 94.
12. **Лукашенко, А. В.** Взаимодействие *o*-хинонметидов и пуш-пульных олефинов – синтез 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов / **А. В. Лукашенко**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин // В сб. тез. докл. Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней. Красновидово, 2017. – С. 156. (устный доклад)
13. **Лукашенко, А. В.** Взаимодействие оснований Манниха на основе 2-нафтола с β-нитровиниламинами гетероциклического ряда / **А. В. Лукашенко**, К. А. Сайдахмедова, В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин // В сб. тез. докл.

- II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа 2017. – С. 76-77.
14. **Лукашенко, А. В.** Синтез и превращения 2-[(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)метил]малононитрилов / **А. В. Лукашенко**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климочкин // В сб. тез. докл. VI Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации». Чебоксары, 2017. – С. 67.
15. **Лукашенко, А. В.** Взаимодействие пуш-пульных 1,3-бутадиенов с *o*-метиленихинонами. Синтез 3-(1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)-2-цианоакриламидов / Д. А. Халабудин, **А. В. Лукашенко**, В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климочкин // В сб. тез. докл. II Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург, 2018. – С. 258.
16. Osyenin, V. A. New approaches to synthesis of 4*H*-chromenes / V. A. Osyenin, D. V. Osipov, **A. V. Lukashenko**, Yu. N. Klimochkin // В сб. тез. докл. 21st European Symposium on Organic Chemistry ESOC2019. Vienna (Austria), 2019. – P. 469.

Автор выражает глубокую благодарность и признательность всем сотрудникам и студентам кафедры органической химии СамГТУ за помощь при выполнении настоящей работы.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»
(протокол №7 от 22 октября 2019 г.)
Заказ №____. Тираж 100 экз.

Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»
Отдел типографии и оперативной печати
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244